

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΟΚΚΩΝΑ ΚΟΥΖΗ-ΧΑΤΖΗΠΑΡΑΣΚΕΥΑ-ΚΟΛΙΑΚΟΥ**

ΠΑΝΕΠ. ΕΤΟΣ 2018-2019

ΑΡΙΘΜΟΣ:3847

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΧΗΜΙΚΗΣ ΠΛΕΥΡΟΔΕΣΙΑΣ ΜΕ ΤΑΛΚ ΚΑΙ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΗ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Δ. ΚΛΕΩΝΤΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ ΘΩΡΑΚΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΤΩΝΙΑ ΣΙΟΓΚΑ–ΡΑΠΤΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ **Επιβλέπουσα**
ΛΟΥΪΖΑ ΑΝΔΡΙΟΠΟΥΛΟΥ–ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΖΑΡΟΓΟΥΛΙΔΗΣ, ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΤΩΝΙΑ ΣΙΟΓΚΑ–ΡΑΠΤΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ **Επιβλέπουσα**
ΛΟΥΪΖΑ ΑΝΔΡΙΟΠΟΥΛΟΥ–ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΖΑΡΟΓΟΥΛΙΔΗΣ, ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΘΕΟΔΩΡΑ ΠΑΠΑΜΗΤΣΟΥ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΣΟΥΛΤΑΝΑ ΜΕΔΙΤΣΚΟΥ-ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΦΟΡΟΥΛΗΣ ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ ΣΠΥΡΑΤΟΣ ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

«Η έγκρισις της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνωμών του συγγραφέως»

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202 § 2 και Νόμος 1268/82, άρθρο 50 § 8)

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ

Copyright © Αθανάσιος Κλέωντας BSc, MD, MSc, BTS, PhD, 2019.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας διατριβής, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της διατριβής για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Αφιερωμένο

*στη σύζυγο μου, Στέλλα
και τις τρεις κόρες μου, Βίκυ, Στελλιάνα, Χαρά-Μαρκέλλα*

για την τεράστια υπομονή τους

στους γονείς μου,

Δημήτριο και Βασιλική

με ευγνωμοσύνη για τις ηθικές αρχές, την υπομονή

και την επιμονή,

με τις οποίες με ανάθρεψαν

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | | |
|-----------|---|-----------|
| | Περιεχόμενα | 11 |
| | Συνομογραφίες | 17 |
| | Πρόλογος | 23 |
| | Εισαγωγή | 29 |
| | Γενικό Μέρος | 31 |
| 1 | Βιβλιογραφική ανασκόπηση | 33 |
| 1.1 | Μεθοδολογία ανασκόπησης | 33 |
| 1.2 | Αποτελέσματα ανασκόπησης | 34 |
| 2 | Σκοπός παρούσας μελέτης | 35 |
| 3 | Στοιχεία Ανατομικής, Ιστολογίας - Εμβρυολογίας και Φυσιολογίας της υπεζωκοτικής κοιλότητας | 37 |
| 3.1 | Ανατομία της υπεζωκοτικής κοιλότητας | 37 |
| 3.2 | Εμβρυολογία και Ιστολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας | 45 |
| 3.2.1 | Εμβρυολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας | 45 |
| 3.2.2 | Ιστολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας | 46 |
| 3.3 | Φυσιολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας | 54 |
| 3.3.1 | Υπεζωκοτικό υγρό | 54 |
| 3.3.1.1 | Παραγωγή υπεζωκοτικού υγρού | 56 |
| 3.3.1.2 | Διακίνηση υπεζωκοτικού υγρού | 56 |
| 3.3.1.3 | Παροχέτευση υπεζωκοτικού υγρού | 62 |
| 3.3.1.3.1 | Λεμφική παροχέτευση | 63 |
| 3.3.1.3.2 | Παθητική επαναρρόφηση από τον σπλαχνικό υπεζωκότα | 63 |
| 3.3.1.3.3 | Απορρόφηση διαμεσολαβούμενη από το μηχανισμό της διακυττάρωσης ή κυτταρικής μετάθεσης | 63 |
| 3.3.1.3.4 | Απορρόφηση διαμεσολαβούμενη από διαύλους και πρωτεΐνες μεταφορείς | 64 |
| 4 | Πλευριτική συλλογή | 65 |
| 4.1 | Παθολόγηση πλευριτικής συλλογής | 65 |
| 4.1.1 | Αίτια εμφάνισης πλευριτικής συλλογής | 66 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.1.2 | Συσχετισμός αιτιολογικού παράγοντα εμφάνισης πλευριτικής συλλογής και κλινικής εικόνας | 68 |
| 4.2 | Διαγνωστική προσέγγιση πλευριτικής συλλογής | 69 |
| 4.2.1 | Διαγνωστική εκτίμηση δεικτών υπεζωκοτικού υγρού | 72 |
| 4.2.1.1 | Μακροσκοπική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού | 72 |
| 4.2.1.2 | Αιματολογική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού | 73 |
| 4.2.1.3 | Κυτταρολογική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού | 73 |
| 4.2.1.4 | Βιοχημική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού | 74 |
| 4.2.2 | Διάκριση υπεζωκοτικού υγρού σε διίδρωμα και εξίδρωμα | 77 |
| 4.2.2.1 | Αίτια εμφάνισης διϊδρωματικής πλευριτικής συλλογής | 79 |
| 4.2.2.2 | Αίτια εμφάνισης εξιδρωματικής πλευριτικής συλλογής | 80 |
| 4.2.3 | Επιπρόσθετα διαγνωστικά εργαλεία στην διερεύνηση της πλευριτικής συλλογής | 80 |
| 4.3 | Διαχείριση ασθενών με πλευριτική συλλογή | 83 |
| 4.3.1 | Διαχείριση ασθενών με καλοήγη πλευριτική συλλογή | 85 |
| 4.3.2 | Διαχείριση ασθενών με κακοήγη πλευριτική συλλογή | 90 |
| 5 | Πλευροδεσία (ή πλευρόδεση) | 95 |
| 5.1 | Συσχετισμός αποτελεσματικότητας πλευροδεσίας και πρωτοπαθούς εστίας | 96 |
| 5.2 | Χημική πλευροδεσία | 97 |
| 5.2.1 | Αποτελεσματικότητα χημικής πλευροδεσίας | 98 |
| 5.2.2 | Επιπλοκές χημικής πλευροδεσίας | 99 |
| 5.3 | Πλευροδεσία με περιοχική υπερθερμική χημειοθεραπεία | 100 |
| 5.3.1 | Η δράση της υπερθερμίας σε κυτταρικό επίπεδο | 100 |
| 5.3.2 | Η εφαρμογή της υπερθερμίας για θεραπευτικούς σκοπούς | 103 |
| 5.3.3 | Η υπερθερμία για την αντιμετώπιση νεοπλασιών | 104 |
| 5.3.4 | Περιοχική χημειοθεραπεία | 106 |
| 5.3.4.1 | Τρόποι χορήγησης περιοχικής χημειοθεραπείας | 108 |
| 5.3.5 | Συνδυασμός περιοχικής υπερθερμίας και χημειοθεραπείας | 112 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 5.3.6 | Η υπερθερμική ενδοθωρακική χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση κακοήθους πλευριτικής συλλογής | 115 |
| | Ειδικό Μέρος | 119 |
| 6 | Υλικό και Μέθοδοι | 121 |
| 6.1 | Τύπος έρευνας | 121 |
| 6.2 | Επιλογή δείγματος | 121 |
| 6.2.1 | Επιλογή πληθυσμού | 121 |
| 6.2.2 | Κριτήρια ένταξης | 123 |
| 6.2.3 | Κριτήρια αποκλεισμού | 123 |
| 6.3 | Μετρήσιμα μεγέθη | 123 |
| 6.4 | Διαδικασίες δειγματοληψίας και συλλογής δεδομένων | 125 |
| 6.5 | Τρόπος ανάλυσης δεδομένων | 130 |
| 7 | Διεξαγωγή έρευνας | 133 |
| 7.1 | Διεξαγωγή κλινικών μελετών, μετρήσεων και καταγραφή δεδομένων | 133 |
| 7.2 | Κλινική εφαρμογή μεθόδων πλευροδεσίας | 137 |
| 7.2.1 | Τεχνική πλευροδεσίας με ενδοθωρακική, υπερθερμική χημειοθεραπεία | 137 |
| 7.2.2 | Τεχνική χημικής πλευροδεσίας με θωρακοσκοπική εμφύσηση ταλκ | 141 |
| 7.2.3 | Τεχνική χημικής πλευροδεσίας με έγχυση ταλκ δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης επί κλίνης | 145 |
| 7.3 | Τεχνική επεξεργασία δειγμάτων για παρατήρηση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο | 146 |
| 8 | Αποτελέσματα έρευνας | 149 |
| 8.1 | Εισαγωγική ανάλυση | 149 |
| 8.1.1 | Συμμετέχοντες ασθενείς | 149 |
| 8.1.1.1 | Περίπτωση I: Ομάδες A και B | 151 |
| 8.1.1.2 | Περίπτωση II: Ομάδες A, Bi και Bii | 158 |
| 8.2 | Έλεγχος ομοιογένειας ομάδων A και B | 165 |
| 8.2.1 | Μεθοδολογία | 165 |
| 8.2.2 | Αποτελέσματα | 166 |
| 8.2.2.1 | Γενικά χαρακτηριστικά | 166 |
| 8.2.2.2 | Ογκολογικά χαρακτηριστικά | 168 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 8.3 | Έλεγχος ομοιογένειας ομάδων A, Bi και Bii | 169 |
| 8.3.1 | Μεθοδολογία | 169 |
| 8.3.2 | Αποτελέσματα | 170 |
| 8.3.2.1 | Γενικά χαρακτηριστικά | 170 |
| 8.3.2.2 | Ογκολογικά χαρακτηριστικά | 174 |
| 8.4 | Βασική ανάλυση κλινικών αποτελεσμάτων μετά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις (ομάδων A και B) | 174 |
| 8.4.1 | Μεθοδολογία | 174 |
| 8.4.2 | Αποτελέσματα | 177 |
| 8.4.2.1 | Συγκρίσεις εντός των ομάδων | 177 |
| 8.4.2.1.1 | Βιοχημικοί δείκτες στο περιφερικό αίμα | 177 |
| 8.4.2.1.2 | Βιοχημικοί δείκτες στο πλευριτικό υγρό | 206 |
| 8.4.2.1.3 | Αιματολογικοί δείκτες στο περιφερικό αίμα | 212 |
| 8.4.2.1.4 | Κλινικοί δείκτες | 223 |
| 8.4.2.1.5 | Χρόνος παραμονής σωλήνων θωρακικής παροχέτευσης και συνολική ποσότητα πλευριτικού υγρού που παροχετεύθηκε μετεγχειρητικά | 236 |
| 8.4.2.1.6 | Απεικονιστικός έλεγχος μετεγχειρητικά | 238 |
| 8.4.2.2 | Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων | 239 |
| 8.4.2.2.1 | Βιοχημικοί δείκτες στο περιφερικό αίμα | 239 |
| 8.4.2.2.2 | Βιοχημικοί δείκτες στο πλευριτικό υγρό | 271 |
| 8.4.2.2.3 | Αιματολογικοί δείκτες στο περιφερικό αίμα | 275 |
| 8.4.2.2.4 | Κλινικοί δείκτες | 288 |
| 8.4.2.2.5 | Απεικονιστικός έλεγχος μετεγχειρητικά | 293 |
| 8.5 | Σύνοψη βασικής ανάλυσης | 294 |
| 8.6 | Ανάλυση επιβίωσης | 305 |
| 8.6.1 | Σύνολο ασθενών | 305 |
| 8.6.1.1 | Μεθοδολογία | 305 |
| 8.6.1.2 | Αποτελέσματα | 305 |
| 8.6.2 | Ομάδες A και B | 305 |
| 8.6.2.1 | Μεθοδολογία | 305 |
| 8.6.2.2 | Αποτελέσματα | 307 |
| 8.6.3 | Ομάδες A, Bi και Bii | 310 |
| 8.6.3.1 | Μεθοδολογία | 310 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 8.6.3.2 | Αποτελέσματα | 311 |
| 8.7 | Μοντέλο αναλογικών κινδύνων (Cox regression) | 313 |
| 8.7.1 | Επίδραση διαφόρων παραγόντων ενδιαφέροντος μονοπαραγοντικά | 314 |
| 8.7.1.1 | Προεγχειρητικοί παράγοντες | 314 |
| 8.7.1.2 | Βιοχημικοί δείκτες | 324 |
| 8.7.1.3 | Αιματολογικοί δείκτες | 331 |
| 8.7.2 | Προσαρμογή πολυπαραγοντικού μοντέλου | 334 |
| 8.7.2.1 | Αλληλεπίδραση μεταβλητών πολυπαραγοντικού μοντέλου με την μεταβλητή ομάδα | 337 |
| 8.8 | Μορφολογικά αποτελέσματα | 337 |
| 8.8.1 | Ηλεκτρονική μικροσκόπηση πλευριτικού υγρού | 338 |
| 9 | Συζήτηση | 349 |
| 10 | Συμπεράσματα | 369 |
| 11 | Περίληψεις | 371 |
| 11.1 | Περίληψη στα Ελληνικά | 371 |
| 11.2 | Περίληψη στα Αγγλικά | 374 |
| 12 | Δημοσιεύσεις | 377 |
| 12.1 | Εθνικό επίπεδο | 377 |
| 12.2 | Διεθνές επίπεδο | 377 |
| 13 | Βιβλιογραφία | 379 |

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

| Συντομ. | Περιγραφή | Μετάφραση |
|----------------|---|-------------------------------------|
| ADA | A denosine DeA minase | Αδενοσίνη διαμινάση |
| AIDS | A cquired I mmune D eficiency S yndrome | Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας |
| ALP | AL kaline P hosphatase | Αλκαλική φωσφατάση |
| APC | A ntigen P resenting C ells | Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα |
| BNP | B rain N atriuretic P eptide | Νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β |
| Bülau | Gotthard Bülau closed water-seal drainage | Συσκευή Bülau |
| Ca | C ancer | Καρκίνος |
| Ca | C alcium | Ασβέστιο (mg/dL) |
| CA 125 | C ancer A ntigen 125 | Καρκινικό αντιγόνο 125 |
| CA 15.3 | C ancer A ntigen 15.3 | Καρκινικό αντιγόνο 15.3 |
| CA 19.9 | C ancer A ntigen 19.9 | Καρκινικό αντιγόνο 19.9 |
| CD40 | C luster of D ifferentiation 40 | Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 40 |
| CD8 | C luster of D ifferentiation 8 | Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 8 |
| CD80 | C luster of D ifferentiation 80 | Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 80 |
| CD86 | C luster of D ifferentiation 86 | Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 86 |
| CEA | C arcino E mbrionic A ntigen | Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο |
| CI | C onfidence I nterval | Διάστημα εμπιστοσύνης |
| CPK | C reatine P hospho- K inase | Κρεατινική φωσφοκινάση (IU/lt) |
| Cre | C reatinine | Κρεατινίνη (mg/dL) |
| CRF | C ase R eport F orm | Φόρμα καταγραφής περιστατικού |
| CRP | C - R eactive P rotein | C-αντριδρώσα πρωτεΐνη (IU/lt) |

| | | |
|---------------|--|---|
| CRS | CytoReductive Surgery | Ογκομειωτική χειρουργική |
| CYFRA 21.1 | Serum CY tokeratin FR agment 21.1 | Θραύσμα κυτοκερατίνης ορού 21.1 |
| DBIL | D irect BIL irubin | Άμμεση χολερυθρίνη (mg/dL) |
| DBP | D ia ^s to ^l ic B lood P re ^s ure | Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) |
| DC | D endritic C ells | Δενδριτικά κύτταρα |
| dLN | d rain ⁱ ng L ymph N odes | Λεμφική παροχέτευση |
| EGFR | E pith ^e rmal G rowth F actor R eceptor | Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα |
| Epon | Epon | Διάλυμα επεξεργασίας βιολογικών υγρών |
| FEV1 | F orced E xpiratory V olume - 1 second | Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο |
| Fr | F rench units | Διάμετρος 0.33 mm |
| FVC | F orced V ital C apacity | Δυναμική ζωτική χωρητικότητα |
| Glob | G lobules | Σφαιρίνες |
| Glu | G lucose | Γλυκόζη (mg/dL) |
| H | eta-squared statistics | |
| HCT | H emato C ri T e | Αιματοκρίτης (%) |
| HGB | H emo G lo B in | Αιμοσφαιρίνη (gr/dL) |
| HIPEC | H yperthermic Intra P leural P erfusion C hemotherapy | Υπερθερμική ενδοϋπεζωκοτική χημειοθεραπεία με εξωσωματική κυκλοφορία |
| HITHOC | H yperthermic Intra T HO R acic C hemotherapy | Υπερθερμική ενδοθωρακική χημειοθεραπεία |
| HIV | H uman Immunodeficiency V irus | Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας |
| HR | H eart R ate | Καρδιακή συχνότητα (n/min) |
| HSP | H eat S hock P roteins | Πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας |
| IBIL | I ndirect BIL irubin | Έμμεση χολερυθρίνη (mg/dL) |

| | | |
|-------|---|--|
| IPHC | Intr apleural P erfusion with H yperthermic C hemotherapy | Ενδοϋπεζωκοτική υπερθερμική χημειοθεραπεία με εξωσωματική κυκλοφορία |
| IPTC | Intr apleural P erfusion T hermo C hemotherapy | Ενδοϋπεζωκοτική θερμο-χημειοθεραπεία με εξωσωματική κυκλοφορία |
| IQR | Inter Quartile R ange | Διατεταρτημοριακό εύρος |
| K | Potassium | Κάλιο (mmol/l) |
| KRAS | K irsten R At S arcoma gene | Γονίδιο του σαρκώματος Kirsten των ποντικών |
| LDH | L actate D e H ydrogenase | Γαλακτική δεϋδρογενάση |
| LLL | L eft L ower L obe | Αριστερός κάτω λοβός |
| LUL | L eft U pper L obe | Αριστερός άνω λοβός |
| LY | L ymphocytes | Λεμφοκύτταρα (10 ³ /μL) |
| M1a | Malignant pleural /pericardial effusion /nodules | Κακοήθης πλευριτική (υπεζωκοτική) /περικαρδιακή συλλογή /οζίδια |
| M1b | Single extrathoracic metastasis | Μονήρης εξωθωρακική μετάσταση |
| M1c | Multiple extrathoracic metastasis | Πολλαπλές εξωθωρακικές μεταστάσεις |
| MHCI | M ajor H istocompatibility C omplex I | Μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας τύπου I |
| MHCII | M ajor H istocompatibility C omplex II | Μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας τύπου II |
| MO | M onocytes | Μονοκύτταρα (10 ³ /μL) |
| N1 | Metastasis in ipsilateral hilar or lobar or sublobar lymph nodes | Μετάσταση σε σύστοιχους πυλαίους ή λοβαίους ή τμηματικούς λεμφαδένες |

| | | |
|-------------|---|---|
| N2 | Metastasis in ipsilateral mediastinal lymph nodes | Μετάσταση σε σύστοιχους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες |
| Na | Sodium | Νάτριο (mmol/l) |
| NAA | N ucleic A cid A mplification | Ενίσχυση νουκλεϊνικού οξέος |
| NE | N eutrophiles | Ουδετερόφιλα ($10^3/\mu\text{L}$) |
| NK | N atural Killers | Κύτταρα φυσικοί φονείς |
| NKG2D | N atural-Killer G roup 2 , member D | Ομάδα κυττάρων φυσικών φονέων 2, μέλους D |
| NKG2DL | N atural-Killer G roup 2 , member D Ligand | Συνδέτης ομάδας κυττάρων φυσικών φονέων 2, μέλους D |
| NT-proBNP | N -Terminal pro B -type N atriuretic P eptide | N-τερματικό του προνατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B |
| OsO4 | Osmium tetroxide | Τετροξειδίο του οσμίου |
| p | p-value | Τιμή πιθανότητας |
| pack/years | pack/years | Γινόμενο ημερήσιων πακέτων επί έτη καπνίσματος |
| p-corrected | p-value corrected | Διορθωμένη τιμή πιθανότητας |
| pH | p otential of H ydrogen | Δυναμικό των υδρογονοκατιόντων |
| PLT | PL aTelets | Αιμοπετάλια ($10^3/\mu\text{L}$) |
| RO | No residual microscopic tumor invasion | Εκτομή όγκου σε μικροσκοπικά υγιή όρια |
| RBC | R ed B lood C ells | Ερυθρά αιμοσφαίρια ($10^6/\mu\text{L}$) |
| Rh | R hesus | Παράγοντας Rhesus |
| RLL | R ight L ower L obe | Δεξιός κάτω λοβός |
| RML | R ight M iddle L obe | Δεξιός μέσος λοβός |
| RUL | R ight U pper L obe | Δεξιός άνω λοβός |
| SBP | S ystolic B lood P resure | Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) |
| SD | S tandard D eviation | Τυπική απόκλιση |

| | | |
|------------------|---|---|
| SGOT | Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase | Οξαλοξική τρανσαμινάση ορού (IU/l) |
| SGPT | Serum Glutamate-Pyruvate Transaminase | Πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (IU/l) |
| SpO ₂ | Saturation of Oxygen | Κορεσμός οξυγόνου |
| SPSS | Superior Performance Software System | Λογισμικό υπολογιστικής στατιστικής |
| t | t-statistic | |
| T | Temperature | Θερμοκρασία σώματος (°C) |
| t1 | Preoperative | Προεγχειρητικά |
| T1c | 2cm < Tumor size < 3cm | 2cm < μέγεθος όγκου < 3cm |
| t2 | 24 hours after operation | 24 ώρες μετά την επέμβαση |
| T2b | 4cm < Tumor size < 5cm | 4cm < μέγεθος όγκου < 5cm |
| t3 | 48 hours after operation | 48 ώρες μετά την επέμβαση |
| T3 | 5cm < Tumor size < 7cm | 5cm < μέγεθος όγκου < 7cm |
| t4 | 7 days after operation | 7 μέρες μετά την επέμβαση |
| T4 | 7cm < Tumor size | 7cm < μέγεθος όγκου |
| Talc | Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂ | Ταλκ |
| TCR | T-Cell Receptor | Υποδοχέας T-κυττάρων |
| TNM | Tumor Nodes Metastasis Classification | Σύστημα ταξινόμησης ογκολογικών νοσημάτων |
| TP | Total Proteines | Ολικές πρωτεΐνες (gr/dL) |
| U | Unbiased | |
| Urea | Urea | Ουρία (mg/dL) |
| VATS | Video-Assisted Thoracoscopic Surgery | Βίντεο υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική χειρουργική |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor | Ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας νεοαγγειογέννησης |
| VS | VerSus | Έναντι |
| W | Kendall's W - Kendall's coefficient of concordance | is a non-parametric statistic |

| | | |
|----------------|---------------------------------------|---|
| WBC | White Blood Cells | Λευκά αιμοσφαίρια (10 ³ /μL) |
| γ-GT | gamma- GlutamylTransferase | γ-γλουταμυλ- τρανσπεπτιδάση (IU/lit) |
| χ ² | chi-squared test | χ ² -τεστ του Pearson |

Πρόλογος

Η κακοήθης υπεζωκοτική ή πλευριτική συλλογή είναι το επινεμησμένο με κακοήθη κύτταρα υγρό που συσσωρεύεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα (ανάμεσα στον τοιχωματικό και σπλαχνικό υπεζωκότα) κι αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές που επισυμβαίνουν κατά την φυσική εξέλιξη αρκετών νεοπλασματικών παθήσεων. Η επίπτωσή της σχετίζεται με τον ιστολογικό τύπο της πρωτοπαθούς εστίας της κακοήθειας και απαντάται κατά σειρά συχνότητας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα (37.5%), καρκίνο του μαστού (16.8%), λεμφώματα (11.5%), κακοήθειες του ουρογεννητικού συστήματος (9.4%) και κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος (6.9%). Σε όλους τους τύπους καρκίνου του πνεύμονα μπορεί να εμφανιστεί κακοήθης πλευριτική συλλογή, αλλά η συχνότητα εμφάνισης της είναι υψηλότερη στο αδenoκαρκίνωμα του πνεύμονα (40%) και στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (25%). Τα σχετικά επιστημονικά συγγράμματα, άρθρα και οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες παρόλο που αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, εντούτοις οι πολύ λεπτομερείς, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ερευνητικές μελέτες είναι πολύ λίγες.

Λόγω της περιορισμένης, συνολικής, μέσης επιβίωσης των ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή (8.0 μήνες) και της θορυβώδους κλινικής συμπτωματολογίας (με προεξάρχουσα την αναπνευστική δυσχέρεια), έχει αναπτυχθεί πληθώρα θεραπευτικών αλγορίθμων με κοινό σκοπό, αρχές και διαδικασίες. Ο κύριος στόχος όλων των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι η παροχέτευση της πλευρικής συλλογής, η επανέκπτυξη του υποκείμενου πνευμονικού παρεγχύματος και η επίτευξη πλευροδεσίας, δηλαδή της διαδικασίας που αποσκοπεί στη δημιουργία σταθερών συμφύσεων μεταξύ του τοιχωματικού και σπλαχνικού υπεζωκότα, ώστε ουσιαστικά να εξαλειφθεί η υπεζωκοτική κοιλότητα και να αποτραπεί η επανασυσσώρευση υγρού. Υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες πάρα πολλές

μέθοδοι εφαρμογής πλευροδεσίας, όπως η χημική πλευροδεσία, η μηχανική πλευροδεσία, η χειρουργική πλευροδεσία, η ακτινοθεραπευτική πλευροδεσία, καθώς και συνδυασμός των παραπάνω. Η πιο δημοφιλής τεχνική επαγωγής πλευροδεσίας είναι η θωρακοσκοπική εμφύσηση ξηρού ταλκ (talc poudrage) ή η ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση υγρού ταλκ (talc slurry) διαμέσου του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, με αποτελεσματικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 60-90%.

Η περιοχική, ενδοθωρακική, υπερθερμική χημειοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως ακόλουθη διεγχειρητική διαδικασία της κυτταρομειωτικής χειρουργικής, κυρίως όταν είναι αδύνατο να επιτευχθεί πλήρης εκτομή (R0) των νεοπλασματικών εστιών. Ειδικότερα στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και κακοήγη μεταστατική πλευριτική συλλογή έχει εφαρμοστεί η μέθοδος αυτή θωρακοσκοπικά με καλή αποτελεσματικότητα, χαμηλά ποσοστά επιπλοκών και αυξημένη συγκριτικά επιβίωση (8-9 μήνες) με συνοδή, καλή, κλινική κατάσταση.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ερευνητική μελέτη που καλείται να αποφανθεί σχετικά με την συγκριτική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των δύο προαναφερομένων μεθόδων πλευροδεσίας και να αναλύσει τα επιμέρους κλινικά και μορφολογικά (κυτταρολογική μελέτη με την βοήθεια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου) χαρακτηριστικά τους. Έτσι, η μελέτη αυτή συγκρίνει την σχετικά παλιά και καθιερωμένη μέθοδο πλευροδεσίας με ταλκ, με την νέα, πιο εξελιγμένη τεχνολογικά μέθοδο πλευροδεσίας, με εφαρμογή υπερθερμικής χημειοθεραπείας στην θωρακική κοιλότητα, σε πολύ συγκεκριμένο και ομοιογενή πληθυσμό ασθενών (μόνο ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), ελπίζοντας ότι τα αποτελέσματά της θα μας βοηθήσουν στην αξιολόγηση των δύο μεθόδων, ώστε να επηρεάσουν τις αποφάσεις μας για την μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής.

Στο γενικό μέρος αναλύονται στοιχεία ανατομικής, φυσιολογίας και παθολογοφυσιολογίας της υπεζωκοτικής κοιλότητας και επεξηγούνται οι βασικές αρχές των διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων των πλευριτικών συλλογών. Ακολουθώς περιγράφονται οι εφαρμοζόμενες τεχνικές πλευροδεσίας και αναφέρονται τα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα περί επιβίωσης, αποτελεσματικότητας, υποτροπών κι επιπλοκών τους.

Στο ειδικό μέρος αναφέρεται ο τρόπος επιλογής και διαμοιρασμού των ασθενών στις δύο κύριες ομάδες, οι θεραπευτικές διαδικασίες, καθώς και ο τρόπος συλλογής των δεδομένων (προκαθορισμένες κλινικές παρατηρήσεις που διενεργήθηκαν σε επίσης προκαθορισμένα χρονικά σημεία). Αρχικά παρουσιάζονται τα δεδομένα που προέκυψαν από την προοπτική μελέτη και έπεται η στατιστική τους ανάλυση, τόσο σε επίπεδο εντός των ομάδων, όσο και σε επίπεδο μεταξύ των ομάδων. Από την συλλογή των αποτελεσμάτων προκύπτουν συμπεράσματα ή/και ερωτήματα που σχολιάζονται σε συγκερασμό με παρόμοια της διεθνούς, πρόσφατης βιβλιογραφίας. Τέλος, αναφέρονται οι εθνικές και διεθνείς δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την μελέτη και προσπάθησαν με αντικειμενικότητα να απαντήσουν στο ερευνητικό ερώτημα.

Ολοκληρώνοντας την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής θα ήθελα να αναφέρω ότι το εγχείρημα αυτό θα ήταν αδύνατο χωρίς την οικειοθελή κι αμέριστη συμπαράσταση κι υποστήριξη πολλών δασκάλων, συναδέλφων και επιστήθιων φίλων, τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω ανεξαιρέτως, από καρδιάς.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Επιβλέπουσα της διδακτορικής μου διατριβής, Καθηγήτρια Ιστολογίας - Εμβρυολογίας του Α.Π.Θ., κα Αντωνία Σιόγκα-Ράπτη για την ανάθεση κι επίβλεψη της διατριβής, την πολύπλευρη καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές, τον χρόνο που μου διέθεσε και την εμπιστοσύνη που έδειξε. Η βοήθειά της

στην μορφολογική μελέτη των βιολογικών υγρών κατά την ηλεκτρονική μικροσκοπήσή τους ήταν καθοριστική και αναντικατάστατη.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στην Ομότιμη Καθηγήτρια Ιστολογίας - Εμβρυολογίας του Α.Π.Θ., κα Λουΐζα Ανδριοπούλου-Οικονόμου, καθώς και στο έτερο μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, Ομότιμο Καθηγητή Πνευμονολογίας - Φυματιολογίας, κο Κωνσταντίνο Ζαρογουλίδη, που είχαν επίσης την ευθύνη επίβλεψης της διατριβής, για την αγόγγυστη προθυμία τους, την ευγενική κατανόηση και τις ουσιαστικές συμβουλές τους κατά την διεξαγωγή της μελέτης.

Θεωρώ υπέρτατη υποχρέωσή μου να εκφράσω τον σεβασμό και τις ολόθερμες ευχαριστίες μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή Θωρακοχειρουργικής του Α.Π.Θ., κο Χριστόφορο Φορούλη για την εκπαίδευσή μου στην Γενική Χειρουργική Θώρακος, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιστολογίας - Εμβρυολογίας του Α.Π.Θ., κα Θεοδώρα Παπαμήτσου, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιστολογίας - Εμβρυολογίας του Α.Π.Θ., κα Σουλτάνα Μεδίτσκου-Ευθυμιάδου και τον Επίκουρο Καθηγητή Πνευμονολογίας - Φυματιολογίας, κο Διονύσιο Σπυράτο για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την ιδιαίτερη τιμή που μου κάνανε να αποτελέσουν μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.

Επιπλέον, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου και τις ευχαριστίες μου στον τέως Συντονιστή Διευθυντή ΕΣΥ της Θωρακοχειρουργικής - Ογκολογικής Κλινικής του Α.Ν.Θ. Θεαγενείου, κο Χριστόδουλο Τσιλικά και τον διάδοχό του, Διευθυντή ΕΣΥ, Υπεύθυνο της Θωρακοχειρουργικής - Ογκολογικής Κλινικής του Α.Ν.Θ. Θεαγενείου, κο Νικόλαο Μπαρμπετάκη για την αμέριστη συμπαράστασή τους, την ιδέα για την διεξαγωγή της μελέτης, την συμβολή τους στην διενέργεια των χειρουργικών επεμβάσεων, την διάθεση όλων των δεδομένων των ασθενών της μελέτης και την θωρακοχειρουργική παιδεία που αποκόμισα συνεργαζόμενος μαζί τους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην τέως Συντονίστρια Διευθύντρια ΕΣΥ του Κυτταρολογικού Εργαστηρίου του Α.Ν.Θ. Θεαγενείου, κα Χαρίκλεια Δεστούνη και την Διευθύντρια ΕΣΥ του Κυτταρολογικού Εργαστηρίου του Α.Ν.Θ, κα Ροζαλία-Μαρία Βαλερή για την ένθερμη υποστήριξη τους στην διεξαγωγή της μελέτης.

Θα συνιστούσε μεγάλη παράλειψη εκ μέρους μου εάν δεν αναγνώριζα την συμβολή των αξιόλογων συναδέλφων, Χειρουργών Θώρακος, κου Αχιλλέα Λαζόπουλου, κου Χρήστου Αστερίου, κου Δημητρίου Παλιούρα και κου Απόστολου Γωγάκου στην επίπονη και σχολαστική συλλογή των δεδομένων των ασθενών, την καθοριστική συμβολή της υποψήφιας διδάκτορος της ιατρικής φυσικής, στατιστικολόγου, κας Νίκης Πανδριάς στην διεξοδική στατιστική ανάλυση όλων των δεδομένων και την ηθική και έμπρακτη συμπαράσταση των φίλων και συναδέλφων, του Αναισθησιολόγου, κου Ιωάννη Κατσίκα και του Ακτινοθεραπευτή, κου Ευστάθιου Καμπέρη.

Πολύτιμη και ουσιαστική υπήρξε η βοήθεια στην συγγραφή της διεθνούς δημοσίευσης της μελέτης και της εξειδικευμένης μετεκπαίδευσής μου στην θωρακοσκοπική και βρογχοσκοπική, τραχειοβρογχική χειρουργική, του Προέδρου της European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), Επίτιμου Καθηγητού Θωρακοχειρουργικής του St. Jame's University Hospital of Leeds, κου Κωνσταντίνου Παπαγιαννόπουλου, τον οποίο ευχαριστώ θερμά.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους και φίλους, οι οποίοι εντελώς ανιδιοτελώς υποστήριξαν, διευκόλυναν και βοήθησαν στην πραγμάτωση των στόχων αυτής της ερευνητικής μου προσπάθειας.

Εισαγωγή

Η κακοήθης υπεζωκοτική ή πλευριτική συλλογή αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές που συμβαίνουν κατά την φυσική εξέλιξη αρκετών νεοπλασματικών παθήσεων. Η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται ακόμη περισσότερο στα νεοπλάσματα του θώρακος, ιδίως του πνεύμονα στους άνδρες και του μαστού στις γυναίκες. Η διάγνωση και η θεραπεία της αποτελούν ένα σημαντικό τμήμα του φάσματος υπηρεσιών υγείας, που παρέχουν στην καθημερινή κλινική πράξη, οι Χειρουργοί Θώρακος, οι Πνευμονολόγοι και οι Ογκολόγοι. Τα σχετικά επιστημονικά συγγράμματα, άρθρα και οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες παρόλο που αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, εντούτοις οι πολύ λεπτομερείς, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ερευνητικές μελέτες είναι πολύ λίγες.

Κακοήθης πλευριτική συλλογή είναι η συσσώρευση υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα (ανάμεσα στον τοιχωματικό και σπλαχνικό υπεζωκότα), μέσα στην οποία ανευρίσκονται κακοήθη κύτταρα. Αποτελεί πολύ δυσμενή επιπλοκή κακοήθους νεοπλάσματος και συνήθως είναι συμπτωματική (αναπνευστική δυσχέρεια) με υψηλό ποσοστό υποτροπής (1). Η διάγνωση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής πρέπει να ακολουθηθεί από άμεση θεραπευτική παρέμβαση, που περιλαμβάνει την παροχέτευση της συλλογής και εκκένωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας και εν συνεχεία, για την αποτροπή επανεμφάνισης συλλογής, την διενέργεια πλευροδεσίας.

Πλευροδεσία καλείται η διαδικασία που αποσκοπεί στη δημιουργία σταθερών συμφύσεων μεταξύ του τοιχωματικού και σπλαχνικού υπεζωκότα, ώστε ουσιαστικά να εξαλειφθεί η υπεζωκοτική κοιλότητα και να αποτραπεί η επανασυσσώρευση υγρού (2). Υπάρχουν πάρα πολλές μέθοδοι εφαρμογής πλευροδεσίας, όπως η χημική πλευροδεσία, η μηχανική πλευροδεσία, η χειρουργική πλευροδεσία, η ακτινοθεραπευτική πλευροδεσία, καθώς και συνδυασμός των παραπάνω.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

1.1. Μεθοδολογία ανασκόπησης

Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, σχετικής με την χειρουργική αντιμετώπιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής με την μέθοδο της πλευροδεσίας, με πλοήγηση σε πολυάριθμες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων μέσω διαδικτύου (internet) και κυρίως στην ηλεκτρονική βάση «PubMed», θέτοντας ως λέξεις κλειδιά (key words) για την ανεύρεση σχετικών επιστημονικών άρθρων τα παρακάτω:

Malignant pleural effusion

Pleurodesis

Talc pleurodesis (841 άρθρα)

Hyperthermic perfusion

Intrapleural chemotherapy

Hyperthermic Intrapleural chemotherapy (109 άρθρα)

Hyperthermic IntraTHOracic Chemotherapy – HITHOC (85 άρθρα)

Intrapleural Perfusion ThermoChemotherapy – IPTC (1 άρθρο)

Hyperthermic Intrapleural PErfusion Chemotherapy – HIPEC (24 άρθρα)

Intrapleural Perfusion with Hyperthermic Chemotherapy – IPHC (24 άρθρα)

και πολλαπλοί συνδυασμοί όλων των ανωτέρω λέξεων-κλειδιών.

1.2. Αποτελέσματα ανασκόπησης

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, για την αντιμετώπιση των κακοήθων πλευριτικών συλλογών προέκυψαν:

Είκοσι έξι (26) μελέτες ανασκόπησης

Πέντε (5) μελέτες με κατευθυντήριες οδηγίες

Συνολικά 1160 άρθρα

Αναφορικά με την πλευροδεσία με ταλκ έχουν διεξαχθεί πάρα πολλές κλινικές μελέτες και μία μεγάλη, πρόσφατη μετανάλυση δείχνει ότι η πλευροδεσία με ταλκ έχει υψηλό ποσοστό επιτυχίας (90%) και συγκριτικά λιγότερες επιπλοκές (3).

Αντίθετα, για την πλευροδεσία με υπερθερμία έχουν διεξαχθεί συνολικά περίπου 30 κλινικές μελέτες με πολύ καλά αποτελέσματα (4-8).

Κατά την έναρξη της διδακτορικής διατριβής δεν είχε ποτέ διεξαχθεί μελέτη που να συγκρίνει τις δύο μεθόδους. Μόλις το 2013, δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη ανασκόπησης που συγκρίνει τις δύο μεθόδους πλευροδεσίας (9). Δεν έχει διεξαχθεί όμως μέχρι και σήμερα προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη που να συγκρίνει τις δύο τεχνικές αντιμετώπισης της κακοήθους πλευρίτιδας σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

Η προσάρτηση της βιβλιογραφίας στο κείμενο διενεργήθηκε με το εξειδικευμένο ηλεκτρονικό, πληροφορικό σύστημα Mendeley Desktop (Version 1.17.13).

2. Σκοπός παρούσας μελέτης

Η ερευνητική, συγκριτική, κλινική και μορφολογική μελέτη χημικής πλευροδεσίας με ταλκ ή υπερθερμία σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή καλείται να ερευνήσει την συγκριτική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των δύο μεθόδων πλευροδεσίας και να αναλύσει τα επιμέρους κλινικά και μορφολογικά (κυτταρολογική μελέτη με την βοήθεια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου) χαρακτηριστικά τους.

Η μελέτη συγκρίνει την σχετικά παλιά και καθιερωμένη μέθοδο πλευροδεσίας με ταλκ, με την νέα, πιο εξελιγμένη τεχνολογικά μέθοδο πλευροδεσίας με εφαρμογή υπερθερμίας στην θωρακική κοιλότητα, ελπίζοντας ότι τα αποτελέσματά της θα μας βοηθήσουν στην αξιολόγηση των δύο μεθόδων, ώστε να επηρεάσουν τις αποφάσεις μας για την μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής.

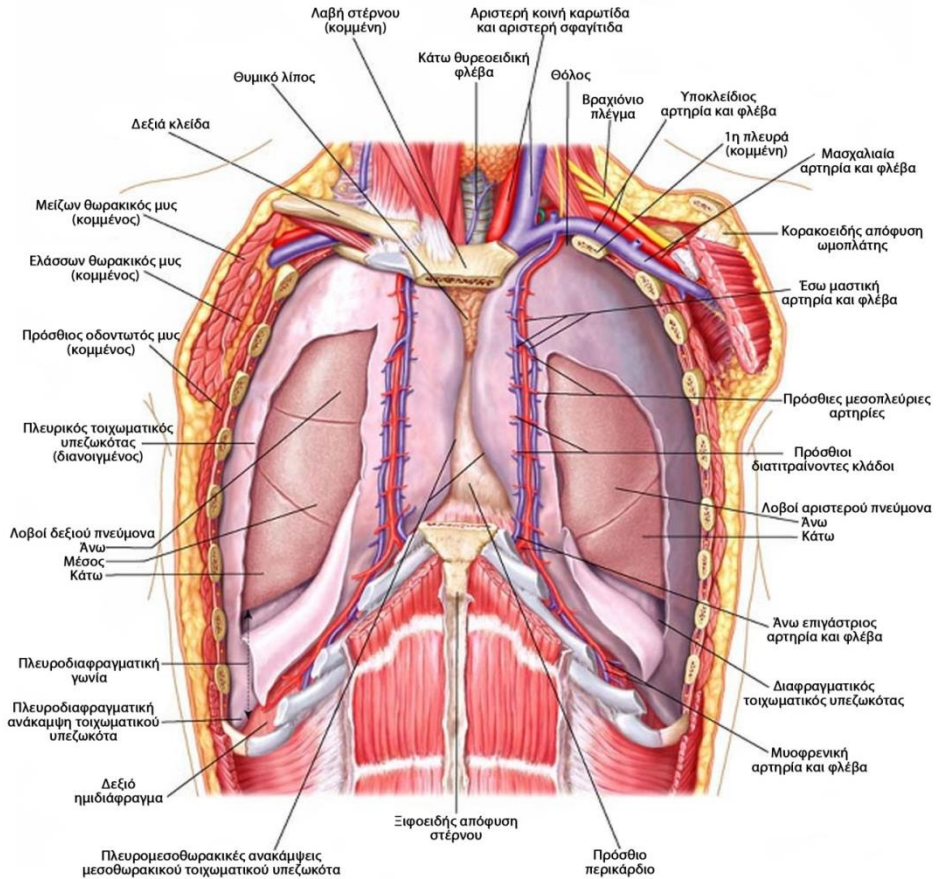
3. Στοιχεία Ανατομικής, Ιστολογίας και Φυσιολογίας της υπεζωκοτικής κοιλότητας

3.1. Ανατομία της υπεζωκοτικής κοιλότητας

Η υπεζωκοτική κοιλότητα αποτελεί ένα σχισμοειδή, στεγανό αλλά διατατό χώρο, με εύρος 10-20μm, που αφορίζεται από έξω προς τα μέσα από το τοιχωματικό και σπλαχνικό πέταλο του υπεζωκότα αντίστοιχα (10). Η κοιλότητα αυτή σχηματίζεται λόγω του ότι τα δύο πέταλα του υπεζωκότα δεν εφάπτονται πλήρως μεταξύ τους, αλλά παρεμβάλλεται μεταξύ τους ελάχιστη ποσότητα πλευριτικού υγρού, που ουσιαστικά επαλείφει τις επιφάνειές τους. Η υπεζωκοτική κοιλότητα εμφανίζει ευρύτατη ποικιλομορφία στα διάφορα είδη των θηλαστικών και ενώ στον άνθρωπο διαχωρίζεται από το μεσοθωράκιο σε δύο εντελώς ξεχωριστά διαμερίσματα, δηλαδή σε δεξιά και αριστερή υπεζωκοτική κοιλότητα, στο βούβαλο και τον επίμου αποτελεί μία ενιαία κοιλότητα και στον ελέφαντα δεν υφίσταται ως ανατομική δομή (11). Στον άνθρωπο, οι δύο υπεζωκοτικές κοιλότητες είναι τελείως ανεξάρτητες η μία από την άλλη κι αυτό έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία διότι μία νόσος που προσβάλλει την μία υπεζωκοτική κοιλότητα, συνήθως δεν επηρεάζει τη λειτουργία της άλλης υπεζωκοτικής κοιλότητας (Εικόνα 1).

Ο υπεζωκότας είναι μία μεταβολικά ενεργή, ημιδιαφανής, λεπτή μεμβράνη και ανατομικά διαιρείται σε δύο πέταλα, που συνενώνονται στο επίπεδο της πνευμονικής πύλης: το τοιχωματικό (περίτονο πέταλο) που επικαλύπτει την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού κλωβού, συμφύομενο με την έσω θωρακική περιτονία (τοιχωματικός υπεζωκότας), το μεσοθωράκιο (μεσοθωρακικός υπεζωκότας), το διάφραγμα (διαφραγματικός υπεζωκότας) και την περιοχή του τραχήλου άνωθεν της 1ης πλευράς (τραχηλικός υπεζωκότας) και το σπλαχνικό (περισπλάχνιο πέταλο) που δίκην γαντιού, επικαλύπτει όλη την εξωτερική επιφάνεια του πνευμονικού παρεγχύματος και καταδύεται στις μεσολόβιες σχισμές (12).

Συνήθως, ο κατώτερος μεσοθωρακικός υπεζωκότας δημιουργεί μία κατακόρυφη αναδίπλωση, εκτεινόμενη από το κάτω όριο της πνευμονικής πύλης μέχρι το διάφραγμα, σχηματίζοντας έτσι τον πνευμονικό σύνδεσμο, που εμπεριέχει λεμφαγγειακούς σχηματισμούς (13).



Εικόνα 1

Υπεζωκοτικές κοιλότητες και τοιχωματικός υπεζωκότας

Μεταφρασμένο από plate 4-17, Chapter 4, The Thorax, Atlas of Anatomy 1st Ed, Tank, Patrick W.; Gest, Thomas R.

©2009 Lippincott Williams & Wilkins

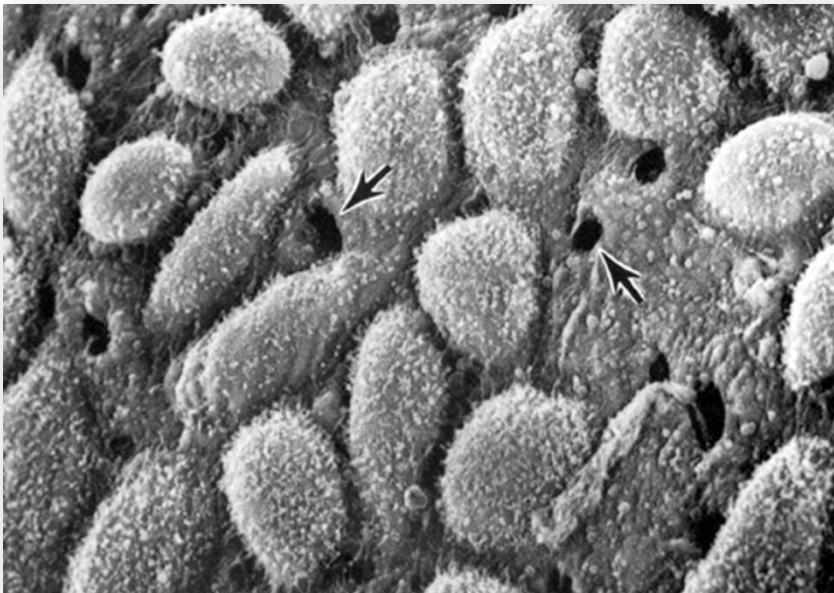
Ο υπεζωκότας, ως διακριτή ανατομική δομή, πρωτοαναφέρθηκε από τον Αριστοτέλη (384-322 π.Χ.), ο τοιχωματικός υπεζωκότας ορίστηκε με ακρίβεια από τον Mondino de Liuzzi (1270-1326 μ.Χ.) και ο σπλαχνικός υπεζωκότας από τον Caspar Bauhin (1560-1624 μ.Χ.), ενώ τον λειτουργικό ρόλο του υπεζωκότα επεσήμανε για πρώτη φορά ο Francois Xavier Bichat (1771- 1802 μ.Χ) (14).

Η επιφάνεια του υπεζωκότα είναι λεία και υγρή και η συνολική του έκταση φθάνει τα 2 m². Ο τοιχωματικός υπεζωκότας αιματώνεται από τα τριχοειδή των αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας και πιο συγκεκριμένα ανάλογα με την ανατομική περιοχή, ο τοιχωματικός υπεζωκότας δέχεται αρτηριακή άρδευση από τις μεσοπλεύριες αρτηρίες και την έσω μαστική αρτηρία, ο μεσοθωρακικός υπεζωκότας από την έσω μαστική αρτηρία, τις βρογχικές αρτηρίες, την περικαρδιοφρενική αρτηρία, τις άνω φρενικές αρτηρίες, τις μιοφρενικές αρτηρίες, την άνω διαφραγματική αρτηρία και τις μεσοπλεύριες αρτηρίες, ο τραχηλικός υπεζωκότας από κλάδους των υποκλείδιων αρτηριών και ο διαφραγματικός υπεζωκότας από τις οπίσθιες μεσοθωρακικές αρτηρίες που εκφύονται από την θωρακική αορτή, τους άνω φρενικούς κλάδους των έσω μαστικών αρτηριών και τις κάτω φρενικές αρτηρίες που εκφύονται από την κοιλιακή αορτή.

Η φλεβική απαγωγή του τοιχωματικού υπεζωκότα ακολουθεί το αντίστοιχο αγγειακό δίκτυο με την αρτηριακή αιμάτωση και πραγματοποιείται είτε στην άνω κοίλη φλέβα, διαμέσου του συστήματος των άζυγων φλεβών και των άνω φρενικών φλεβών, είτε στην κάτω κοίλη φλέβα διαμέσου των κάτω φρενικών φλεβών (κυρίως ο διαφραγματικός υπεζωκότας).

Το λεμφαγγειακό δίκτυο του τοιχωματικού υπεζωκότα αρχίζει από συγκεκριμένες οπές προς την εσωτερική επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα, με στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα και διάμετρο περίπου 2-6 μm, που ονομάζονται "στόματα" και εδράζονται κυρίως στον μεσοθωρακικό

υπεζωκότα και στα μεσοπλεύρια διαστήματα με μεγαλύτερη συγκέντρωση στα κατώτερα τμήματα του θώρακα (Εικόνα 2). Τα στόματα δεν αποτελούν στατικές δομές. Έχει προταθεί το περιοδικό άνοιγμα και κλείσιμο των διαφραγματικών στομάτων κατά τον αναπνευστικό κύκλο. Έτσι κατά τη διάρκεια της εισπνοής, όταν το διάφραγμα συσπάται, τα στόματα κλείνουν, ενώ στην εκπνοή, όταν το διάφραγμα χαλαρώνει, αυτά ανοίγουν (15). Τα κλειστά στόματα φαίνεται να αποτελούν ένα είδος δεξαμενής, καθώς επιστρατεύονται σε περίπτωση αυξημένων αναγκών απορρόφησης. Πράγματι έχει βρεθεί ο αριθμός των στομάτων να αυξάνει σε ενδοθωρακική φυματίωση και καρκίνο (16), σε περιτοναϊκό ασκίτη (17) και σε πειραματική περιτονίτιδα σε ζώα (18).



Εικόνα 2

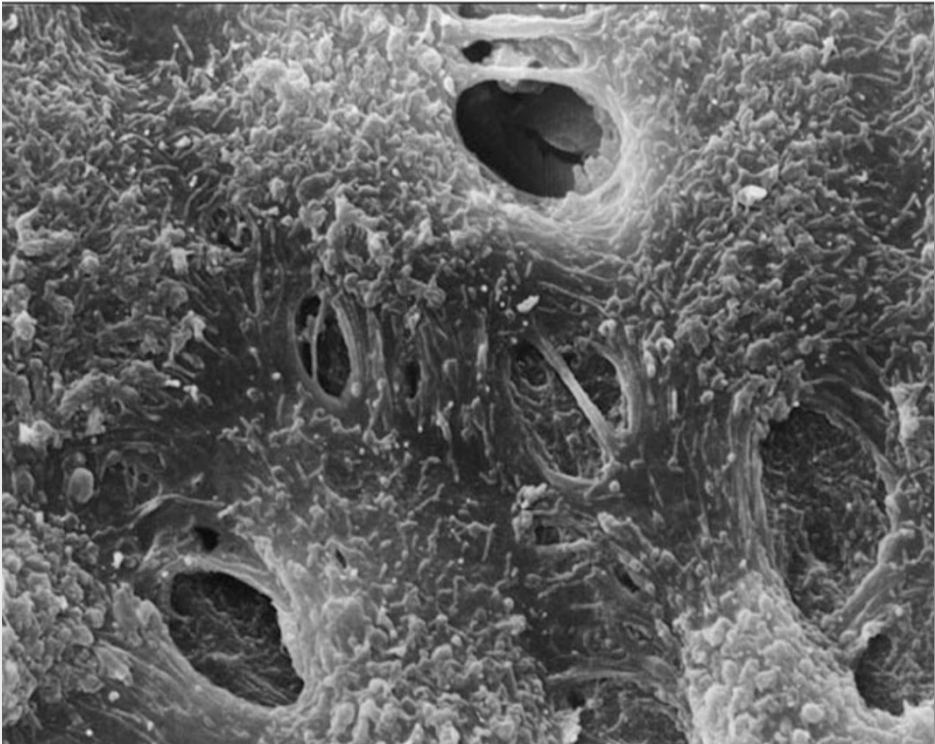
Τοιχωματικός υπεζωκότας: μεσοθηλιακά κύτταρα και στόματα (βέλη) (19)

Acute injury and regeneration of the mesothelium in response to asbestos fibers.

Moalli PA, Macdonald JL, Goodglick LA, Kane AB

American Journal Of Pathology 1987, 128: 426–445

Το λεμφαγγειακό δίκτυο συνέχεται με διατεταμένους μικρούς λεμφόκολπους (λεμφικά βοθρία) που καλούνται "κρύπτες" (lacuna) και χρησιμεύουν στην παροδική συλλογή του πλευριτικού υγρού, που πρόκειται να παροχετευθεί (16, 20-21)(Εικόνα 3).



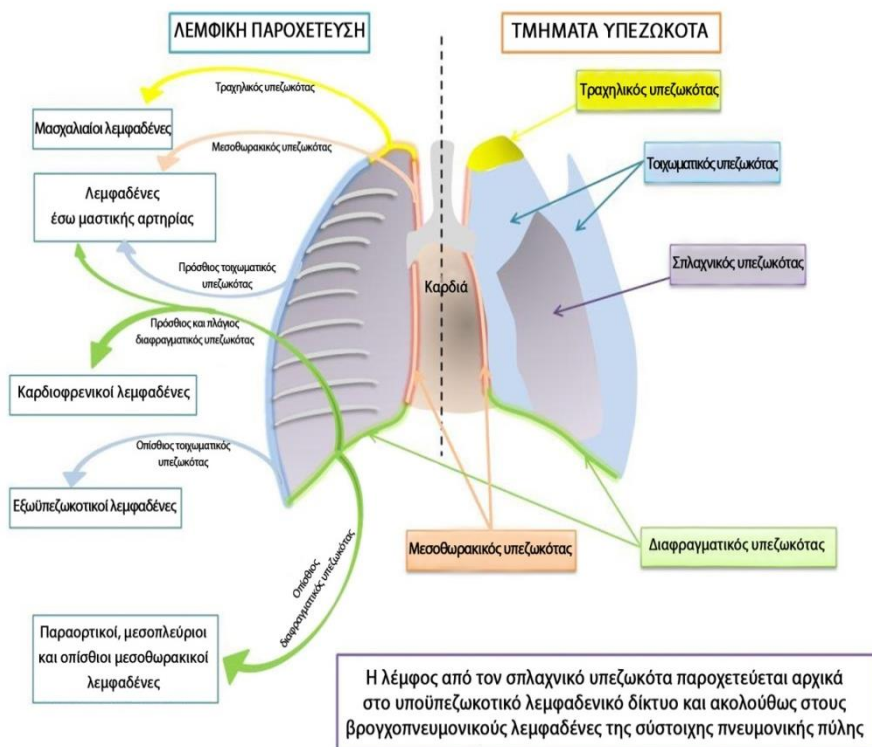
Εικόνα 3

**Τοιχωματικός υπεζωκότας: στόματα και υποκείμενο λεμφικό δίκτυο
πιθήκου στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (24)**

Lymphatic drainage of carbon particles injected into the pleural cavity of the monkey,
as studied by video-assisted thoracoscopy and electron microscopy.

Miura T1, Shimada T, Tanaka K, Chujo M, Uchida Y.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Sep;120(3):437-47.



Σχήμα 1

Λεμφική παροχέτευση τμημάτων υπεζωκότα (22)

Μεταφρασμένο από: Pleural and pleural space diseases: a pictorial review
 M. Mereu, E. Di Nicola, F. De Filippis, B. Feragalli, R. L. Patea, A. R. Cotroneo
 Poster No. C-1950, ERC 2011

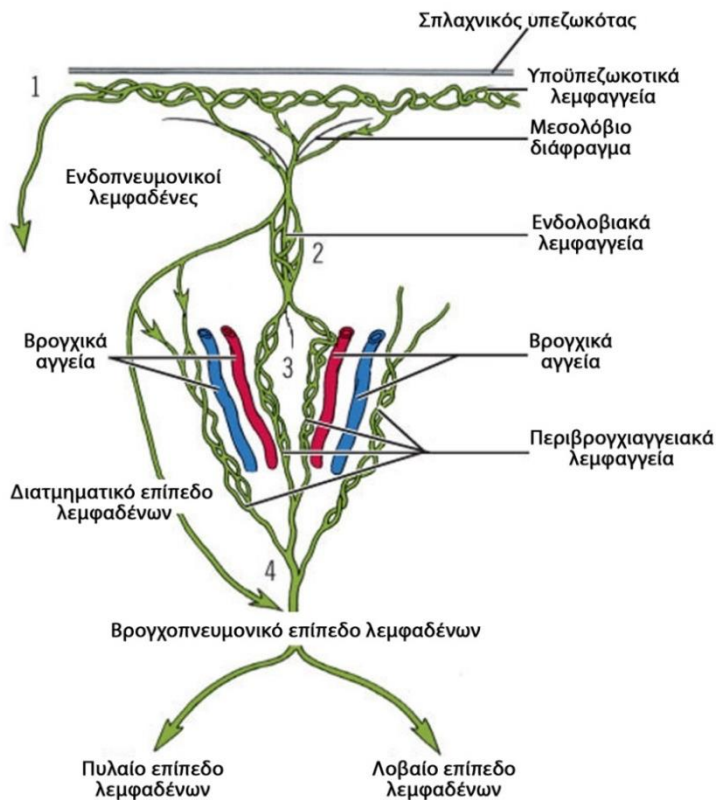
Τα σχηματιζόμενα απ' αυτά λεμφαγγειακά πλέγματα παροχετεύουν ανάλογα με την ανατομική περιοχή του τοιχωματικού υπεζωκότα στους αντίστοιχους θωρακικούς λεμφαδένες. Έτσι τα λεμφαγγεία της πρόσθιας μοίρας του πλευρικού υπεζωκότα παροχετεύουν προς τους λεμφαδένες που υπάρχουν κατά μήκος της έσω μαστικής αρτηρίας, ενώ τα αντίστοιχα λεμφαγγεία της οπίσθιας μοίρας παροχετεύουν προς τους έσω μεσοπλεύριους λεμφαδένες, που βρίσκονται πλησίον της κεφαλής των

πλευρών. Τα λεμφαγγεία του μεσοθωρακικού υπεζωκότα παροχετεύουν στους τραχειοβρογχικούς και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, ενώ εκείνα του διαφραγματικού υπεζωκότα στους παραστερνικούς, μέσους φρενικούς και οπίσθιους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (22-23) (Σχήμα 1).

Η αισθητική νεύρωση του τοιχωματικού υπεζωκότα επιτυγχάνεται από τα μεσοπλεύρια νεύρα και το φρενικό νεύρο, ανάλογα με την ανατομική περιοχή. Πιο συγκεκριμένα, ο τοιχωματικός υπεζωκότας και η περιφερική μοίρα του διαφραγματικού υπεζωκότα νευρώνονται από τις σωματικού τύπου αισθητικές, κεντρομόλες, νευρικές ίνες των μεσοπλεύριων νεύρων, με αποτέλεσμα η αίσθηση του άλγους να προβάλλεται στην ανατομικά αντίστοιχη περιοχή του θωρακικού τοιχώματος. Ο μεσοθωρακικός υπεζωκότας και η κεντρική μοίρα του διαφραγματικού υπεζωκότα νευρώνονται από τις αισθητικές ίνες του φρενικού νεύρου, με αποτέλεσμα η αίσθηση του άλγους να προβάλλεται στην σύστοιχη περιοχή της ωμικής ζώνης (12).

Η αρτηριακή άρδευση του σπλαχνικού υπεζωκότα πραγματοποιείται από τριχοειδή, κυρίως των βρογχικών αρτηριών (συστηματική κυκλοφορία) και λιγότερο των πνευμονικών αρτηριών (πνευμονική κυκλοφορία). Αντίθετα, η απαγωγή του φλεβικού αίματος από τον σπλαχνικό υπεζωκότα ακολουθεί κυρίως το δίκτυο των πνευμονικών φλεβών και πολύ λιγότερο το δίκτυο των βρογχικών φλεβών (25).

Το λεμφαγγειακό δίκτυο του σπλαχνικού υπεζωκότα είναι πολύ εκτεταμένο, είτε διατρέχοντας ολόκληρη την επιφάνεια του, είτε διαπερνώντας τον πνεύμονα μέσα από τα μεσολοβίδια διαφράγματα (όπου αναστομώνονται με τα βρογχικά λεμφαγγεία), δεν φέρει "στόματα" και σχηματίζει μεγαλύτερα λεμφαγγεία, που διαθέτουν βαλβίδες μιας κατεύθυνσης και επιτρέπουν μόνο την κεντρομόλο ροή της λέμφου προς τις πύλες (12) (Σχήμα 2).



Σχήμα 2

Λεμφική παροχέτευση σπλαχνικού υπεζωκότα (26)

Μεταφρασμένο από: Fig. 6-39 Skandalakis' Surgical Anatomy

John E. Skandalakis, Gene L. Colborn, Thomas A. Weidman, Roger S. Foster, Jr., Andrew N.

Kingsnorth, Lee J. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Petros S. Mirilas

Springer 2000

Ο σπλαχνικός υπεζωκότας νευρώνεται από κλάδους του πνευμονογαστρικού νεύρου και κλάδους της συμπαθητικής αλύσου. Σε αντίθεση με τον τοιχωματικό υπεζωκότα, ο σπλαχνικός υπεζωκότας δεν έχει αισθητικές νευρικές ίνες για το άλγος και επομένως είναι αναισθητος σε αλγογόνα ερεθίσματα. Έτσι, η αίσθηση πλευριτικού άλγους

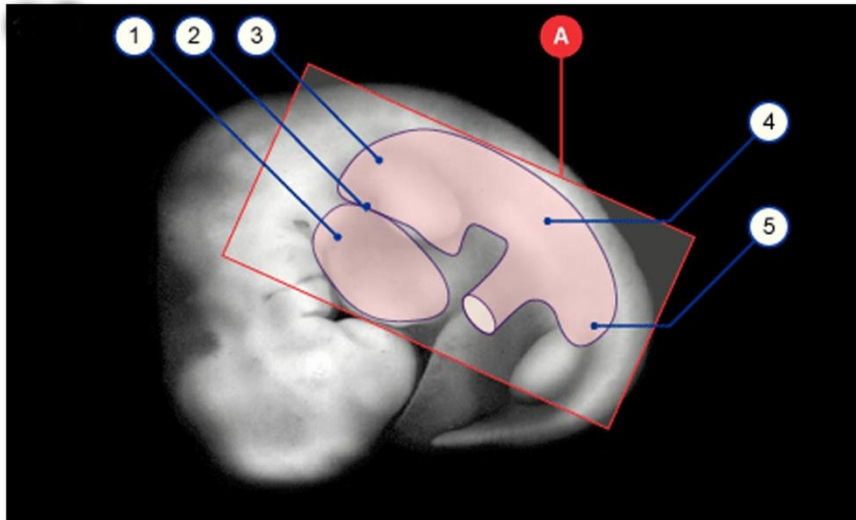
αναδεικνύει ερεθισμό ή προσβολή μόνο του τοιχωματικού υπεζωκότα (13).

3.2. Εμβρυολογία & Ιστολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας

3.2.1. Εμβρυολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας

Όλες οι κοιλότητες του σώματος (υπεζωκοτική, περιτοναϊκή και περικαρδιακή) προέρχονται από το έσω εμβρυικό κοίλωμα του εμβρύου, το οποίο προκύπτει από την πλάγια μοίρα του αρχέγονου μεσοδέρματος, που σχηματίζει μια κοιλότητα κατά την κάμψη του εμβρύου, η οποία καλύπτεται από το σωματικό και το σπλαχνικό μεσόδερμα αντίστοιχα. Αρχικά το αρχέγονο μεσόδερμα διαιρείται στο μέσο τμηματικό και στα πλάγια (αριστερό και δεξιό) μη-τμηματικά πέταλα. Τα πλάγια μη-τμηματικά πέταλα διαιρούνται στην έσω σπλαχνόπλευρα (πρόδρομος των εσωτερικών οργάνων) και την πλάγια ή έξω σωματόπλευρα (πρόδρομος της πλάγιας και πρόσθιας επιφάνειας του σώματος), μεταξύ των οποίων καταλείπεται μία σχισμοειδής κοιλότητα. Η αριστερή και δεξιά σπλαχνόπλευρα και σωματόπλευρα, μαζί με τις κοιλότητες που αυτές σχηματίζουν, επεκτείνονται κατά μήκος του εμβρύου κατά την κεφαλουραία κατεύθυνση. Σε αυτό το πρώιμο στάδιο, το κοίλωμα είναι ήδη καλυμμένο από μία ορώδη μεμβράνη, η οποία φέρει μεσοθηλιακά κύτταρα στην επιφάνειά της. Με την συρρίκνωση του εμβρυικού σάκου, το κοίλωμα διογκώνεται, ενώ τα εσωτερικά όργανα αλλάζουν συνεχώς μέγεθος και σχήμα. Καθώς τα όργανα αναπτύσσονται, προπίπτουν και κατά την πρόπτωσή τους αυτή περιβάλλονται από μία ορώδη μεμβράνη. Εν τω μεταξύ, το κοίλωμα διαιρείται σε υπεζωκοτική και περικαρδιακή κοιλότητα, μέσω των υπεζωκοτοπερικαρδιακών πτυχών. Όταν οι υπεζωκοτοπλευροπεριτοναϊκές πτυχές ενωθούν μεταξύ τους και με το εγκάρσιο διάφραγμα, τότε οι υπεζωκοτικές κοιλότητες είναι εντελώς

διαχωρισμένες, τόσο μεταξύ τους, όσο και από την περικαρδιακή κοιλότητα και την περιτοναϊκή κοιλότητα (27-29).



A. Εμβρυικό κοίλωμα

1. Περικαρδιακή κοιλότητα
2. Πλευροπερικαρδιακό κανάλι ή διάφραγμα
3. Υπεζωκοτική κοιλότητα
4. Περιτοναϊκή κοιλότητα
5. Πυελικό τμήμα περιτοναϊκής κοιλότητας

Εικόνα 4

Διάπλαση υπεζωκοτικής κοιλότητας: Εμβρυικό κοίλωμα

<http://www.embryology.ch/anglais/rrespiratory/korperhohlen01>

3.2.2. Ιστολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας

Ο τοιχωματικός υπεζωκότας, που επενδύει την έσω επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος, επικάθεται στην ενδοθωρακική περιτονια και συγχωνεύεται με το περίοστεο των πλευρών. Έχει πάχος περίπου 40 μm

και αποτελείται από μέσα προς τα έξω από πέντε διακριτές στιβάδες (30) (Εικόνα 5):

Μονήρη στιβάδα αποτελούμενη από μεσοθηλιακά κύτταρα, τα οποία επικάθονται σε μία βασική μεμβράνη.

Λεπτή υποεπιθηλιακή στιβάδα αποτελούμενη από ένα δίκτυο χαλαρού συνδετικού ιστού.

Λεπτή ελαστική στιβάδα.

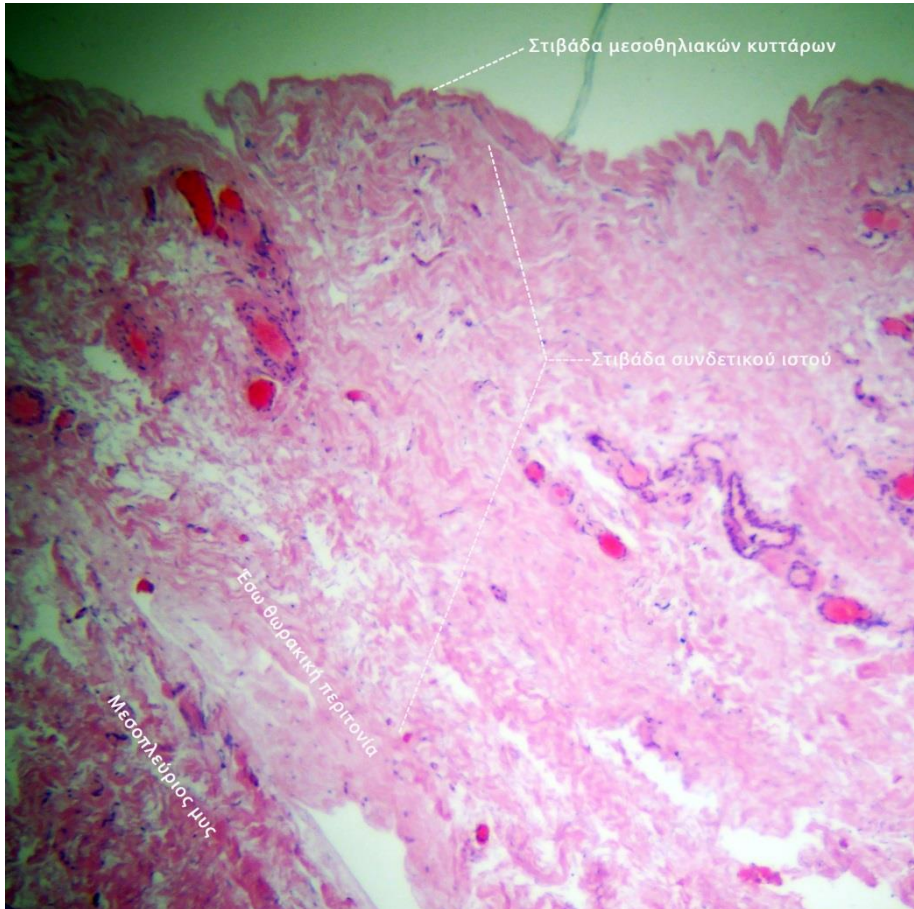
Δεύτερη στιβάδα από δίκτυο χαλαρού συνδετικού ιστού, την οποία διατρέχουν δίκτυα αιμοφόρων αγγείων, λεμφαγγείων και νεύρων (η στιβάδα αυτή απέχει από την ελεύθερη επιφάνεια των μεσοθηλιακών κυττάρων περίπου 10-12 μm).

Ινοελαστική στιβάδα (κύρια δομικά συστατικά της είναι το κολλαγόνο και η ελαστίνη) μέσω της οποίας ο τοιχωματικός υπεζωκότας συνδέεται με τους υποκείμενους ιστούς (π.χ. έσω θωρακική περιτονία).

Ουσιαστικά, ο τοιχωματικός υπεζωκότας αποτελείται από την στιβάδα των μεσοθηλιακών κυττάρων και τις υπομεσοθηλιακές στιβάδες, στις οποίες ανευρίσκονται ινοβλάστες, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα (31). Το πάχος του τοιχωματικού υπεζωκότα αυξάνει, όσο αυξάνει και το μέγεθος του θηλαστικού που εξετάζεται. Στο πρόβατο το μέσο πάχος είναι 21-25 μm και στον άνθρωπο είναι 30-40 μm (30,32).

Η στιβάδα των μεσοθηλιακών κυττάρων του τοιχωματικού υπεζωκότα αποτελείται από μεσοθηλιακά κύτταρα, με μία διάμετρο που κυμαίνεται από 16,4 \pm 6,8 μm έως 41.9 \pm 9.5 μm , ενώ το πάχος τους κυμαίνεται από <1 μm έως >4 μm (12). Τα κύτταρα αυτά διακρίνονται μορφολογικά στα πλακώδη και στα κυβικά μεσοθηλιακά κύτταρα (Εικόνα 6). Τα πλακώδη-αποπλατυσμένα κύτταρα είναι ο κύριος τύπος κυττάρων

που αποτελεί τη μεσοθηλιακή στιβάδα, ενώ τα κυβικά κύτταρα ανευρίσκονται πιο σπάνια σε σχέση με τα πλακώδη και εντοπίζονται κυρίως στον πλευρικό και μεσοπνευμόνιο υπεζωκότα καθώς και μετά από τραυματισμό ή διέγερση των ορογόνων επιφανειών (τα κυβικά κύτταρα είναι επίσης σημαντικά γιατί αποτελούν τα σημεία σχηματισμού των στομάτων).



Εικόνα 5

Ιστολογία τοιχωματικού υπεζωκότα

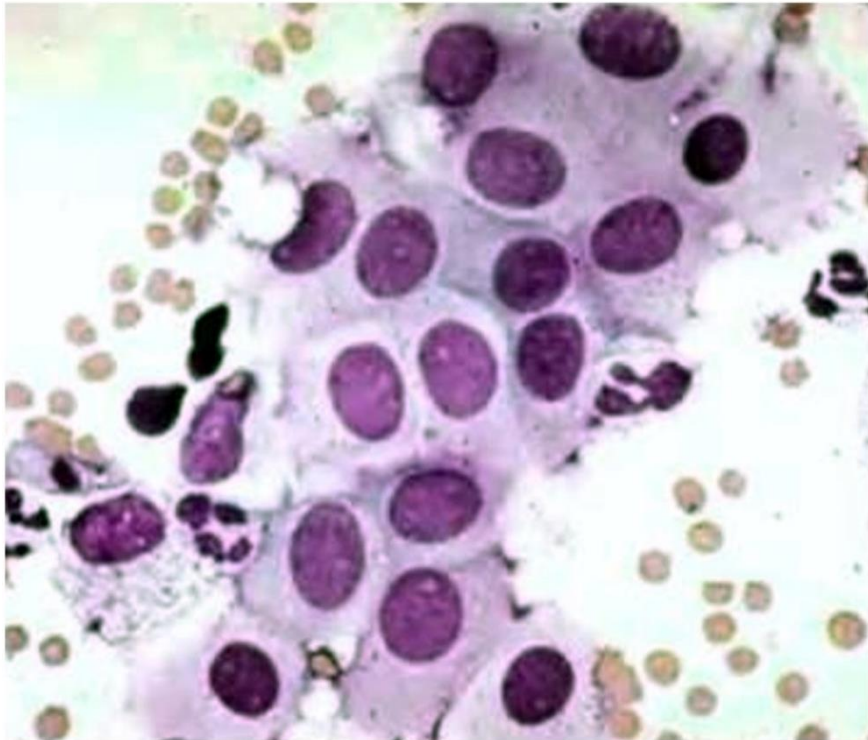
Εργαστήριο Ιστολογίας – Εμβρυολογίας Α.Π.Θ.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα βρίσκονται σε στενή επαφή μεταξύ τους, μέσω ισχυρών συνδέσεων που εντοπίζονται κυρίως στο κορυφαίο τμήμα τους. Αντίθετα, προς την βασική επιφάνεια των κυττάρων, οι επαφές μεταξύ των κυττάρων είναι περισσότερο χαλαρές, με αποτέλεσμα τα κύτταρα απλά να εφάπτονται το ένα στο άλλο, χωρίς την διακριτή σύνδεση μεταξύ τους. Αυτή η αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των κυττάρων εξαφανίζεται κατά την βαθειά εισπνοή, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα διατείνονται και τα κυτταρικά τους σώματα ολισθαίνουν επί των παρακειμένων τους κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Ο πυρήνας των μεσοθηλιακών κυττάρων είναι ωοειδής με εμφανή πυρηνίσκο, ενώ το κυτταρόπλασμα μπορεί να είναι λεπτό ή παχύ, αλλά σε κάθε περίπτωση περιέχει μεγάλο αριθμό οργανιδίων, υποδηλώνοντας μια περισσότερο μεταβολικά ενεργή κατάσταση (33).

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν εξειδικεύσεις της κυτταρικής επιφάνειας, όπως είναι τα κυστίδια, οι κροσσοί (με διάμετρο ~ 0.1 μm , μήκος έως 3 μm) και οι μικρολάχνες. Οι μικρολάχνες έχουν διάμετρο περίπου 0.1 μm και το μήκος τους ποικίλει από 0.5-1.9 μm (33). Παρουσιάζουν ανομοιογενή κατανομή και είναι περισσότερες σε αριθμό στα κατώτερα μέρη του σπλαγχνικού υπεζωκότα και στο ανώτερο και κατώτερο τμήμα του τοιχωματικού υπεζωκότα που καλύπτει το μεσοθωράκιο (34). Σε όλη την έκταση της θωρακικής κοιλότητας υπάρχουν περισσότερες μικρολάχνες στον σπλαγχνικό σε σχέση με τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Ενώ παλαιότερα υπήρχε η εντύπωση ότι η παρουσία τους αυξάνει την ικανότητα απορρόφησης του πλευριτικού υγρού, αυτό σήμερα θεωρείται ανακριβές, γιατί οι τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι ο σπλαγχνικός υπεζωκότας συμβάλλει κατά ένα πολύ μικρό ποσοστό στην απορρόφηση του πλευριτικού υγρού. Παρ' όλο που η λειτουργία τους δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη, οι πιο σπουδαίοι ρόλοι των λαχνών θεωρείται ότι είναι (33, 35-36):

Η έλξη γλυκοπρωτεϊνών πλούσιων σε υαλουρονικό οξύ, ειδικά στο κατώτερο τμήμα του θώρακα.

Η μείωση της τριβής μεταξύ του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος.



Εικόνα 6

Μεσοθηλιακά κύτταρα

<https://www.studyblue.com/#flashcard/flip/6580895>

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα αναγνωρίζονται ως ενεργά κύτταρα, εμπλέκονται σε πολλές ιστολογικές και μεταβολικές διαδικασίες και παρουσιάζουν ευαισθησία σε διάφορα ερεθίσματα. Η δράση τους είναι παρόμοια με αυτή των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ινοβλαστών,

συνθέτουν μακρομόρια για τον υποκείμενο συνδετικό ιστό και βιολογικά ενεργά μόρια, ανταποκρίνονται στη φλεγμονή και εκκρίνουν κυτταροκίνες, αυξητικούς και χημειοτακτικούς παράγοντες (37). Παράγουν κολλαγόνο τύπου I, τύπου II και τύπου IV, ελαστίνη και ινονεκτίνη, ενώ εκφράζουν στην επιφάνεια του κυττάρου παράγοντα, ο οποίος ενεργοποιεί τον παράγοντα VII και τέλος φαίνεται να παράγουν τον αυξητικό παράγοντα β_1 (growth factor β_1) και τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor) (38-39). Οι κυριότερες λειτουργίες των μεσοθηλιακών κυττάρων είναι:

Έκκριση συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας του υπεζωκότα (40).

Έκκριση υαλουρονικού οξέος και επιφανειοδραστικού παράγοντα στην υπεζωκοτική κοιλότητα (39).

Αναγνώριση και φαγοκυττάρωση παθογόνων μικροοργανισμών και συμμετοχή στην άνοση αντίδραση (41).

Αναγέννηση και επιδιόρθωση του μεσοθηλίου. Η διαδικασία της επούλωσης του μεσοθηλίου είναι ιδιαίτερη, έτσι ώστε σε 7-10 ημέρες, ανεξάρτητα από το είδος και το μέγεθος της απογύμνωσης της μεσοθηλιακής επιφάνειας, να έχει επέλθει αποκατάσταση της βλάβης (42).

Προστασία από καρκινική διασπορά. Το ελεύθερο υαλουρονικό οξύ στην υπεζωκοτική κοιλότητα προλαμβάνει την καρκινική επέκταση στον υπεζωκότα. Συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς της επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων και έτσι εμποδίζει την προσκόλλησή τους στα μεσοθηλιακά κύτταρα (43).

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα πολύ συχνά μεταναστεύουν από τις επιφάνειες του υπεζωκότα και κυκλοφορούν ελεύθερα μέσα στο πλευριτικό υγρό. Όταν συμβαίνει αυτό, το σχήμα τους αλλάζει και γίνεται οβάλ ή στρογγυλό. Από αυτό το στάδιο μπορούν να μεταμορφωθούν σε

μακροφάγα, ικανά για τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης και της ερυθροφαγοκυττάρωσης (44). Τα μακροφάγα της υπεζωκοτικής κοιλότητας δεν προέρχονται όλα από τα μεσοθηλιακά κύτταρα, αλλά ένα μέρος εξ' αυτών προέρχεται από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και μερικά εξ' αυτών από τα κυψελιδικά μακροφάγα κύτταρα.

Οι προαναφερόμενες τέσσερις υπομεσοθηλιακές στιβάδες του τοιχωματικού υπεζωκότα συγκροτούν ουσιαστικά μία επιφανειακή στιβάδα συνδετικού ιστού και μία υποκείμενη ινοελαστική στιβάδα, των οποίων το πάχος και τα όρια είναι ασαφή. Η δομή του χαλαρού συνδετικού ιστού συνίσταται από λιπώδη ιστό, τον οποίο διατρέχουν αγγεία, νεύρα και λεμφαγγεία και από χαρακτηριστικές ομάδες κυττάρων όπως ινοβλάστες, μονοκύτταρα και μαστοκύτταρα. Η υποκείμενη ινοελαστική στιβάδα, που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο και ελαστίνη, παρουσιάζει ποικιλομορφία ως προς το πάχος της, ανάλογα με την τοπογραφική της θέση στην υπεζωκοτική κοιλότητα και μεταβάλλεται ανάλογα με την διάταση του υπεζωκότα, κατά την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Η στιβάδα αυτή είναι ισχυρά προσκολλημένη στους υποκείμενους ιστούς (π.χ. μεσοθωράκιο, διάφραγμα, πλευρές, μεσοπλεύρια διαστήματα) (45).

Ο σπλαχνικός υπεζωκότας παρουσιάζει ανάλογη ιστολογική δομή με τον τοιχωματικό υπεζωκότα και αποτελείται από την αντίστοιχη, επιφανειακή, μεσοθηλιακή στιβάδα και την αντίστοιχη, υποκείμενη στιβάδα του συνδετικού ιστού (Εικόνα 7). Το πάχος του σπλαχνικού υπεζωκότα ποικίλει ανάλογα με το είδος του θηλαστικού. Πιο συγκεκριμένα, η γάτα, ο σκύλος και ο πίθηκος έχουν λεπτό σπλαχνικό υπεζωκότα, ενώ ο άνθρωπος, το πρόβατο και άλλα ζώα έχουν παχύ (25-83μm), σπλαχνικό υπεζωκότα. Η διάκριση του πνεύμονα ανάλογα με το αν καλύπτεται από λεπτό ή παχύ σπλαχνικό υπεζωκότα είναι πολύ σημαντική, γιατί καθορίζει τόσο την ποσότητα και τη ροή του αίματος, όσο και τη λεμφική άρδευση. Στα ζώα που έχουν παχύ σπλαχνικό υπεζωκότα,

η τροφοδότηση του αίματος πραγματοποιείται με τη συστηματική κυκλοφορία, ενώ σε αυτά που έχουν λεπτό σπλαγγικό υπεζωκότα, η τροφοδότηση πραγματοποιείται από την πνευμονική κυκλοφορία (32). Στα πρόβατα ο σπλαγγικός υπεζωκότας έχει πάχος ποικίλου εύρους 25-83 μm (σε σχέση με τον τοιχωματικό, του οποίου το πάχος κυμαίνεται από 10-25μm) (46).

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα του σπλαγγικού υπεζωκότα έχουν διάμετρο 6-12 μm και δομή και λειτουργία παρόμοια με αυτή των μεσοθηλιακών κυττάρων του τοιχωματικού υπεζωκότα. Τα αιμοφόρα αγγεία, το λεμφικό δίκτυο και τα νεύρα εδράζονται στον συνδετικό ιστό. Η στιβάδα αυτή του συνδετικού ιστού πιθανά καθορίζει την ανταλλαγή των υγρών (32). Αντίστοιχα με τον τοιχωματικό υπεζωκότα, στη στιβάδα συνδετικού ιστού του σπλαγγικού υπεζωκότα απαντούν κολλαγόνες ίνες διαφορετικού μεγέθους και προσανατολισμού, ενώ οι ελαστικές ίνες υπερτερούν σε αριθμό (31). Οι ελαστικές αυτές ίνες συμβάλλουν στην ελαστική δύναμη επαναφοράς του πνεύμονα, ενώ οι κολλαγόνες ίνες περιορίζουν τον όγκο αέρα, με τον οποίο ο πνεύμονας μπορεί να διαταθεί (47).



Εικόνα 7

Ιστολογία σπλαχνικού υπεζωκότα

Μεταφρασμένο από:

<https://library.med.utah.edu/WebPath/HISTHTML/NORMAL/NORM041.html>

3.3. Φυσιολογία της υπεζωκοτικής κοιλότητας

3.3.1. Υπεζωκοτικό Υγρό

Η υπεζωκοτική κοιλότητα πληρούται υπό φυσιολογικές συνθήκες με μία μικρή ποσότητα πλευριτικού (υπεζωκοτικού) υγρού. Το πλευριτικό υγρό παράγεται ως διήθημα από το αίμα, διαμέσου του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα (48). Ο όγκος του φυσιολογικού πλευριτικού υγρού σε μη καπνιστές υπολογίζεται σε $0,26 \pm 0,1$ ml/kg, που αντιστοιχεί περίπου σε 18 ml σε ένα άνθρωπο βάρους 70 kg (10).

Η σύσταση του υπεζωκοτικού υγρού είναι παρόμοια, αλλά όχι ίδια με τη σύσταση του διάμεσου υγρού και του πλάσματος. Μακροσκοπικά, το υπεζωκοτικό υγρό είναι διαυγές και άχρωμο. Βιοχημικά, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης στο υπεζωκοτικό υγρό (1g/dl) είναι μικρότερη απ' ό τι στο πλάσμα και η αλβουμίνη αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό της (50%). Η συγκέντρωση νατρίου (Na^+) και χλωρίου (Cl^-) είναι μικρότερη κατά 2-5% και 6-9% αντίστοιχα, σε σχέση με το πλάσμα, ενώ τα διττανθρακικά ανιόντα (HCO_3^-) είναι αυξημένα κατά 20-25%. Τα αυξημένα διττανθρακικά έχουν σαν αποτέλεσμα, το υπεζωκοτικό υγρό να είναι περισσότερο αλκαλικό ($\text{pH}=7,6$) σε σχέση με το πλάσμα. Αντίθετα, η συγκέντρωση της γλυκόζης, του καλίου και η PCO_2 είναι ίδιες στο υπεζωκοτικό υγρό και το πλάσμα. Η συγκέντρωση της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) ($\text{MB}=134.000$) είναι μικρότερη από το 50% της συγκέντρωσης της στο αίμα. Η παρουσία λιπιδίων, σουρφακτάνης και υαλουρονικού οξέος διευκολύνει ακόμη περισσότερο την ολίσθηση των πνευμόνων επί της εσωτερικής επιφάνειας του θωρακικού τοιχώματος.

Η κυτταρολογική μελέτη αναδεικνύει ότι ο μέσος αριθμός εμπύρηνων κυττάρων ανέρχεται σε ~ 1716 κύτταρα/ mm^3 , ενώ ο αντίστοιχος αριθμός ερυθροκυττάρων σε ~ 700 κύτταρα/ mm^3 . Από τα εμπύρηννα κύτταρα, το 75% είναι μακροφάγα, 23% λεμφοκύτταρα, 1% μεσοθηλιακά κύτταρα, ενώ σποραδικά μόνο ανευρίσκονται ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα. Ο αριθμός των ουδετερόφιλων στο υπεζωκοτικό υγρό είναι αυξημένος στους καπνιστές, σε σχέση με τους μη καπνιστές και πλησιάζει το 1% των κυττάρων. Ο ολικός αριθμός κυττάρων δεν επηρεάζεται στους καπνιστές και είναι παρόμοιος με την ομάδα των μη καπνιστών (10). Στα ζώα οι περισσότερες μετρήσεις που έχουν γίνει στο υπεζωκοτικό υγρό έχουν δείξει μεγαλύτερη αναλογία μεσοθηλιακών κυττάρων και μικρότερη λεμφοκυττάρων σε σχέση με τον άνθρωπο (49-50). Τα μακροφάγα στο υπεζωκοτικό υγρό προέρχονται κυρίως από τα μεσοθηλιακά κύτταρα που αποφολιδώνονται, ενώ μικρότερος αριθμός προέρχεται από τα μονοκύτταρα του αίματος ή τα κυψελιδικά μακροφάγα (44).

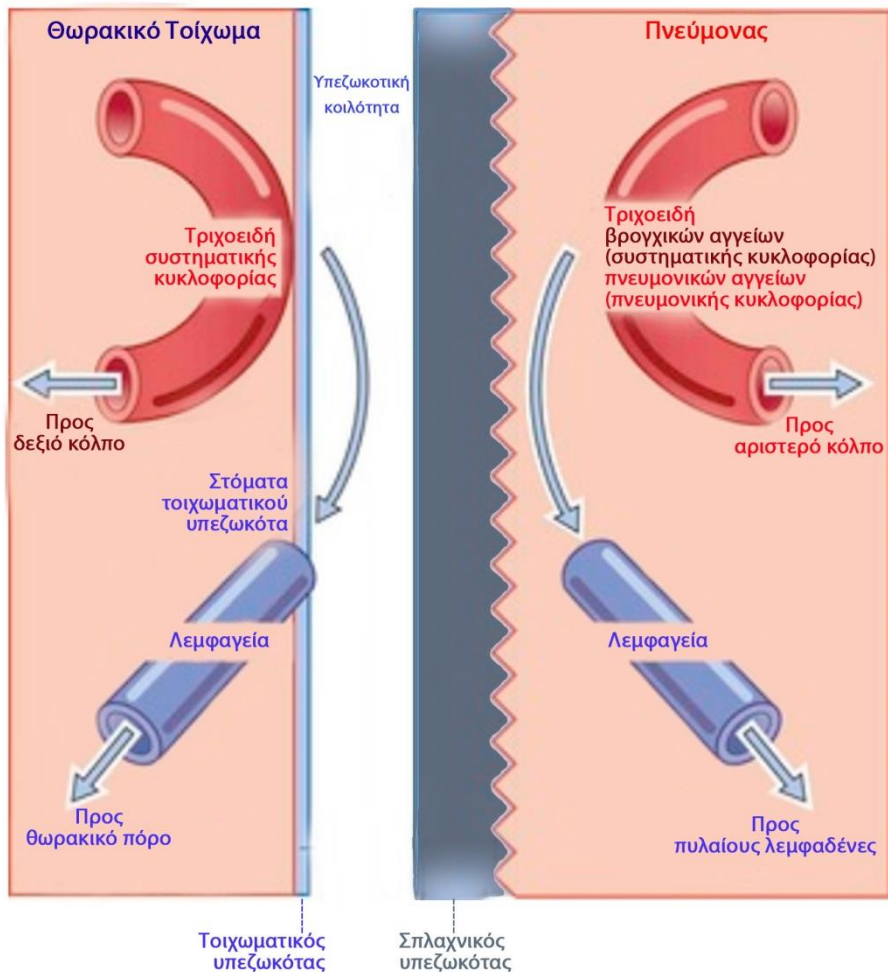
3.3.1.1. Παραγωγή Υπεζωκοτικού Υγρού

Το φυσιολογικό υπεζωκοτικό υγρό αποτελεί υπερδιήθημα του αίματος δια του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα. Η κίνηση αυτή του υγρού, από τα τριχοειδή αγγεία στο διάμεσο ιστό του τοιχωματικού πετάλου και εν συνεχεία στην υπεζωκοτική κοιλότητα ακολουθεί τη διαφορά πιέσεων υδροστατικής - κολλοειδωσμοτικής (ενδαγγειακή – ενδοϋπεζωκοτική) και πραγματοποιείται με βάση το νόμο του Starling.

Η παραγωγή και είσοδος του πλευριτικού υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα πραγματοποιείται αργά και έχει υπολογιστεί ότι ο ρυθμός της ροής εισόδου του πλευριτικού υγρού στα ζώα είναι περίπου 0,01 mL/kg/h και στον άνθρωπο 0,1 mL/kg/h (46), (51). Τα λεμφικά αγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα έχουν μεγάλη ικανότητα απορρόφησης του υγρού (Εικόνα 8). Έχει βρεθεί ότι ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να φτάσει και 30 φορές περισσότερο από τον βασικό (0.01mL/kg/h), στα ζώα. Ο ρυθμός της διήθησης και της απορρόφησης του πλευριτικού υγρού είναι μεγαλύτερος από ένα λίτρο ημερησίως (51).

3.3.1.2. Διακίνηση Υπεζωκοτικού Υγρού

Η λεπτή επίστρωση υγρού μεταξύ τοιχωματικού και σπλαχνικού υπεζωκότα προκαλεί μηχανική σύζευξη των δύο αυτών πετάλων του υπεζωκότα (και κατά συνέπεια σύζευξη μεταξύ του πνευμονικού παρεγχύματος και του θωρακικού τοιχώματος), η οποία εξασφαλίζει την άμεση διάδοση των κάθετων στην επιφάνεια των δύο δομών δυνάμεων και επιτρέπει την διολίσθηση μεταξύ τους, ως αντίδραση στις δυνάμεις διάτμησης (που επιχειρούν την απομάκρυνση της μιας επιφάνειας από την άλλη).



Εικόνα 8

Κυκλοφορία του πλευριτικού υγρού

Μεταφρασμένο από: Figure 13.1 <https://basicmedicalkey.com/and-chest-wall/>

Για να είναι αποτελεσματική αυτή η επαφή των δύο πετάλων του υπεζωκότα, θα πρέπει ο όγκος του υπεζωκοτικού υγρού που επαλείφει τις δύο επιφάνειες να είναι ο ελάχιστος. Για να επιτευχθεί αυτό, θα πρέπει και η ενδοϋπεζωκοτική, κολλοειδοσμητική πίεση να είναι μικρή επίσης

(52). Η πίεση που ασκείται στην επιφάνεια του υπεζωκότα κατά την ήπια αναπνοή είναι κατά μέσο όρο, περίπου - 6 cmH₂O, η οποία γίνεται περισσότερο αρνητική όσο η εισπνοή γίνεται πιο βαθιά και είναι περισσότερο αρνητική προς την κορυφή της κοιλότητας (θόλος) και λιγότερο αρνητική προς την βάση (διάφραγμα). Μάλιστα έχει υπολογιστεί ότι από την κορυφή προς την βάση μειώνεται με ρυθμό 0.2 cmH₂O/cm στον άνθρωπο και 0.5-0.7 cmH₂O/cm στον σκύλο και το κουνέλι (53). Η συνολική επιφάνεια του υπεζωκότα είναι ανάλογη της μάζας σώματος και υπολογίζεται ότι σε ένα άνθρωπο 70kg είναι περίπου 4000 cm² (12).

Ο όγκος του υπεζωκοτικού υγρού, που παραμένει στην υπεζωκοτική κοιλότητα, προκύπτει από την ισορροπία της κίνησης του υγρού, μέσα και έξω από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η κίνηση αυτή διέπεται από (48):

τις δυνάμεις του Starling (που προάγουν την διήθηση από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα και την απορρόφηση από την υπεζωκοτική κοιλότητα προς τον σπλαχνικό υπεζωκότα),

την απαγωγή του υγρού από τα στόματα των λεμφαγγείων του τοιχωματικού υπεζωκότα και από

την ανταλλαγή υγρού και ηλεκτρολυτών διαμέσου του μεσοθηλίου και των δύο πετάλων του υπεζωκότα.

Σύμφωνα με την κλασική εξίσωση του Starling, η διαϋπεζωκοτική κίνηση υγρού (J_v) είναι ίση με την συνολική διαφορά πίεσης (ΔP) κατά πλάτος του τοιχωματικού ή του σπλαχνικού υπεζωκότα (48):

$$J_v = L_p * S * \Delta P$$

όπου L_p είναι η σταθερά υδατικής διαπερατότητας της μεμβράνης, S είναι το εμβαδόν της επιφάνειας της μεμβράνης και η ΔP καθορίζεται από τον τύπο:

$$\Delta P = (P_c - P_{liq}) - [\sigma (\pi_{liq} - \pi_c)]$$

Όπου:

P_c είναι η υδροστατική πίεση στα υποϋπεζωκοτικά τριχοειδή,

P_{liq} η υδροστατική πίεση του υπεζωκοτικού υγρού,

π_{liq} η κολλοειδοσμοτική πίεση του υπεζωκοτικού υγρού,

π_c η κολλοειδοσμοτική πίεση στα υποϋπεζωκοτικά τριχοειδή και

σ μία σταθερά που καθορίζεται από την διαπερατότητα της μεμβράνης στις πρωτεΐνες και άλλα μακρομόρια.

Η ροή των διαλυμένων ουσιών δια μέσου του υπεζωκότα (J_s) (σε αναλογία με αυτή δια μέσου του ενδοθηλίου των τριχοειδών) προκύπτει από την συνισταμένη της διαϋπεζωκοτικής κίνησης υγρού (J_v) και της διάχυσης:

$$J_s = J_v * (1 - \sigma f) * C + P_d * S * \Delta C$$

Όπου:

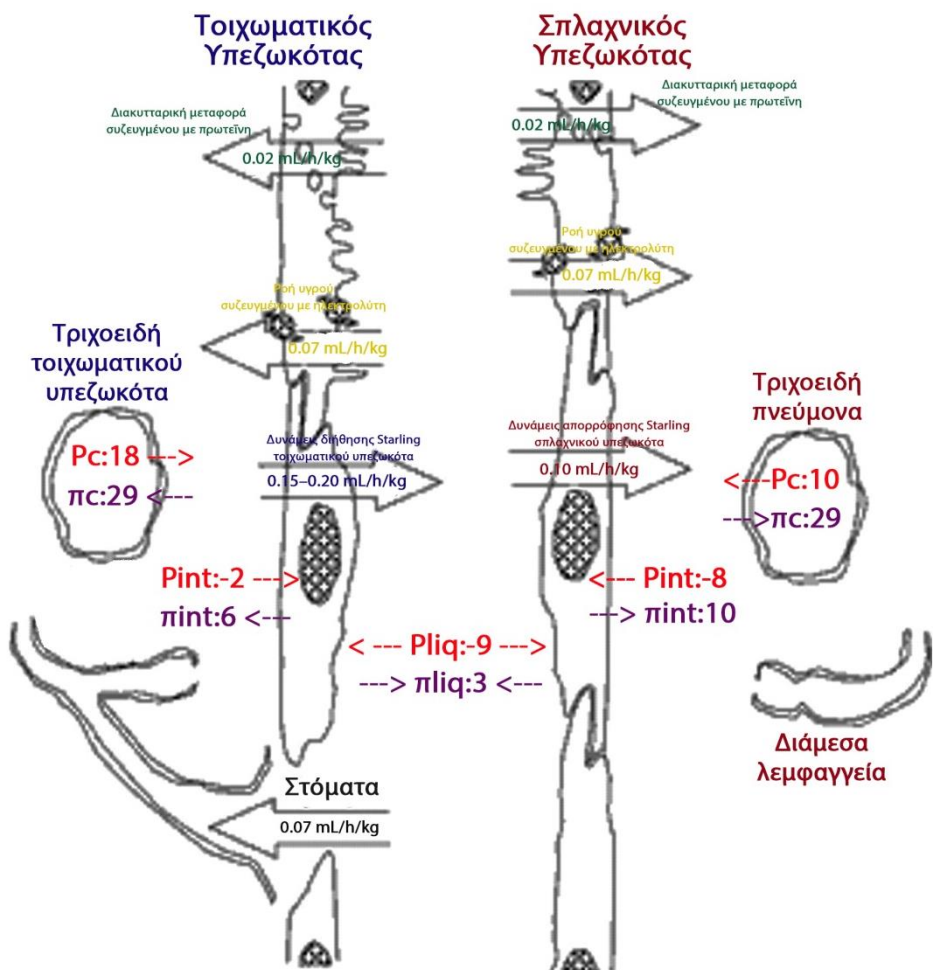
σf μία σταθερά που καθορίζεται από την σχέση διαλύματος και διαλυμένης ουσίας,

C η συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας,

P_d η διαπερατότητα διάχυσης του υπεζωκότα για την διαλυμένη ουσία,

S είναι το εμβαδόν της επιφάνειας της μεμβράνης (υπεζωκότα) και

ΔC η διαφορά συγκέντρωσης της διαλυμένης ουσίας στις δύο πλευρές της μεμβράνης (υπεζωκότα).



Εικόνα 9

Παραγωγή και κυκλοφορία του πλευριτικού υγρού σε κουνέλια (48)

Μεταφρασμένο από: Figure 2 Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover
Zocchi, L.,

European Respiratory Journal 2002 20: 1545-1558

P_c : υδροστατική πίεση τριχοειδών

p_c : ωσμωτική πίεση τριχοειδών

P_{int} : υδροστατική πίεση υποϋπεζωκοτικού διάμεσου χώρου

p_{int} : ωσμωτική πίεση υποϋπεζωκοτικού διάμεσου χώρου

P_{liq} : υδροστατική πίεση υπεζωκοτικής κοιλότητας

p_{liq} : ωσμωτική πίεση υπεζωκοτικής κοιλότητας

Όλα τα ακόλουθα αριθμητικά δεδομένα αφορούν ερευνητικές εργασίες σε κουνέλια. Τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα προέρχονται από την συστηματική κυκλοφορία και έχουν, όπως όλα τα τριχοειδή, υδροστατική πίεση 18 cmH₂O. Οι δυνάμεις ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων καθιστούν την ενδοθωρακική πίεση μικρότερη της ατμοσφαιρικής κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της αναπνοής, με αποτέλεσμα η μέση τιμή της να είναι -9 cmH₂O. Αυτή η διαφορά [18 cmH₂O - (-9 cmH₂O)] προκαλεί μία καθαρή υδροστατική πίεση **27 cmH₂O**, η οποία τείνει να μεταφέρει υγρό από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Τα τριχοειδή του σπλαχνικού υπεζωκότα προέρχονται κυρίως από την πνευμονική κυκλοφορία, με υδροστατική πίεση 10 cmH₂O. Η διαφορά μεταξύ της υδροστατικής πίεσης του σπλαχνικού υπεζωκότα και της πίεσης της υπεζωκοτικής κοιλότητας, η οποία είναι **19 cmH₂O** [10 cmH₂O - (-9 cmH₂O)], συντελεί στην ροή υγρού από τον σπλαχνικό υπεζωκότα στην υπεζωκοτική κοιλότητα (Εικόνα 9).

Η κολλοειδοσμητική πίεση και στα δύο πέταλα του υπεζωκότα είναι 29 cmH₂O, ενώ μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι μικρότερη (3 cmH₂O), καθώς μόνο ένα μικρό ποσοστό μεγάλων μορίων μπορεί να περάσει το ενδοθήλιο των τριχοειδών και να εισέλθει στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Η ωσμωτική πίεση τείνει να συγκρατήσει το υγρό. Έτσι, η διαφορά ωσμωτικής πίεσης μεταξύ του τοιχωματικού υπεζωκότα και της υπεζωκοτικής κοιλότητας (**29 cmH₂O - 3 cmH₂O = 26 cmH₂O**) συνεπάγεται την μετακίνηση υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα προς τον τοιχωματικό υπεζωκότα. Η ίδια διαφορά (**26 cmH₂O**) υπάρχει μεταξύ του σπλαχνικού υπεζωκότα και της υπεζωκοτικής κοιλότητας, προκαλώντας ροή υγρού από την κοιλότητα στον σπλαχνικό υπεζωκότα. Τελικά, υπάρχει μία διαφορά πιέσεων **27 cmH₂O - 26 cmH₂O = 1 cmH₂O** που οδηγεί το υγρό από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα και μία διαφορά **19 cmH₂O - 26 cmH₂O = -7 cmH₂O**, που ωθεί το υγρό έξω από την κοιλότητα προς τον σπλαχνικό υπεζωκότα. Η ανατομική διαφορά ανάμεσα στα τριχοειδή του σπλαχνικού και του τοιχωματικού πετάλου του

υπεζωκότα είναι ο βασικός παράγοντας που δημιουργεί τη φυσική ροή του υγρού από τον τοιχωματικό στον σπλαχνικό υπεζωκότα, μέσω της υπεζωκοτικής κοιλότητας (48).

3.3.1.3. Παροχέτευση Υπεζωκοτικού Υγρού

Παρά το γεγονός ότι η πίεση του περιτόνου πετάλου του υπεζωκότα είναι $1 \text{ cmH}_2\text{O}$ και του περισπλάχνιου πετάλου $-7 \text{ cmH}_2\text{O}$, οι οποίες πιέσεις αντιστοιχούν σε δυνάμεις που ωθούν το υγρό εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας, με συνέπεια να υπάρχει τάση συνολικής μεταφοράς υγρού από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα κι από εκεί προς τον σπλαχνικό υπεζωκότα, εντούτοις ο σπλαχνικός υπεζωκότας παραμένει σχεδόν στεγανός, λόγω της απορροφήσεως του υγρού δια των στομάτων του περιτόνου πετάλου. Η ποσότητα του υγρού, η οποία απορροφάται διά των στομάτων κυμαίνεται από $0,22-0,40 \text{ ml/kg/h}$ και μπορεί η αποχετευτική ικανότητα της λεμφικής οδού να αυξηθεί σε σημαντικό βαθμό, άνω του 20πλάσιου, προκειμένου να αποτραπεί η συσσώρευση υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας (54-55). Η ύπαρξη επομένως υγρού εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας σημαίνει ότι η δυνατότητα παροχέτευσής του υπολείπεται σημαντικά του ρυθμού συσσωρεύσεως του. Η παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού γίνεται με τέσσερις μηχανισμούς:

λεμφική παροχέτευση,

παθητική επαναρρόφηση (θηλαστικά με λεπτό υπεζωκότα),

απορρόφηση με το μηχανισμό ενδοκυττάρωσης - εξωκυττάρωσης

απορρόφηση διαμεσολαβούμενη από διαύλους και πρωτεΐνες φορείς

3.3.1.3.1. Λεμφική παροχέτευση

Ερευνητικές μελέτες σε κουνέλια απέδειξαν ότι 39% περίπου της παροχέτευσης του πλευριτικού υγρού διενεργείται μέσω των στομάτων και εν συνεχεία του λεμφικού δικτύου του τοιχωματικού υπεζωκότα. Το ποσοστό αυτό φαίνεται να είναι εξαρτώμενο από τον όγκο της πλευριτικής συλλογής κι έτσι σε μεγάλες πλευριτικές συλλογές να αυξάνεται έως 64% στα κουνέλια και 89% στα πρόβατα (56). Ο ρυθμός παροχέτευσης από τα στόματα αυξάνει σε περίπτωση συλλογής υπεζωκοτικού υγρού. Οι εφεδρείες των λεμφικών αγγείων είναι τόσο μεγάλες, ώστε ο φυσιολογικός ρυθμός απορρόφησης από αυτά μπορεί να αυξηθεί περίπου είκοσι φορές (57). Όσον αφορά την παροχέτευση μεγαλομοριακών ουσιών, όπως η αλβουμίνη, φαίνεται ότι η είσοδος τους στην υπεζωκοτική κοιλότητα διενεργείται από διαφορετικές θέσεις του τοιχωματικού υπεζωκότα (μεσοθηλιακά κύτταρα και κυτταρική μεταφορά), ενώ η απομάκρυνσή τους γίνεται από άλλες θέσεις (στόματα και παθητική μεταφορά). Ο σπλαχνικός υπεζωκότας δεν φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην μεταφορά μεγαλομοριακών ενώσεων (58).

3.3.1.3.2. Παθητική επαναρρόφηση από τον σπλαχνικό υπεζωκότα

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε θηλαστικά με λεπτό υπεζωκότα (κουνέλι, σκύλος), έδειξαν ότι, με βάση των υπολογισμό των δυνάμεων του Starling, ευνοείται η παθητική απορρόφηση υγρού από τον σπλαχνικό υπεζωκότα (57). Βέβαια στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί πειραματικά.

3.3.1.3.3. Απορρόφηση διαμεσολαβούμενη από το μηχανισμό της διακυττάρωσης ή κυτταρικής μετάθεσης

Η μορφολογία των μεσοθηλιακών κυττάρων και πρόσφατες πειραματικές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι υπεζωκοτικό υγρό, μακρομοριακές ουσίες και σωματιδιακά υλικά ενδοκυτταρώνονται από την επιφάνεια των μεσοθηλιακών κυττάρων, διασχίζουν το κυτταρόπλασμα και τελικά απελευθερώνονται στο διάμεσο υποϋπεζωκοτικό ιστό (59).

3.3.1.3.4. Απορρόφηση διαμεσολαβούμενη από διαύλους και πρωτεΐνες μεταφορείς

Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν την παρουσία ειδικών διαύλων και πρωτεϊνικών μεταφορέων, που εμπλέκονται στην διακίνηση του πλευριτικού υγρού, όπως οι διάυλοι Na^+ , νερού, των αντιμεταφορέων Na^+/H^+ , $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, των συμμεταφορέων $\text{Na}^+/\text{γλυκόζης}$ και $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, της αντλίας Na^+/K^+ (60-62). Ειδικότερα, φαίνεται ότι ο κατώτερος τοιχωματικός υπεζωκότας (προς το διάφραγμα) εμφανίζει μεγαλύτερη ηλεκτρική δραστηριότητα, λόγω μεγαλύτερης δραστηριότητας που επιτελούν οι προαναφερόμενοι διάυλοι και πρωτεΐνες-μεταφορείς (63).

4. Πλευριτική συλλογή

Στον άνθρωπο, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η υπεζωκοτική κοιλότητα περιέχει 0.26 ± 0.1 ml/kg πλευριτικού υγρού, δηλαδή περίπου 20ml (10).

4.1. Παθογένεση πλευριτικής συλλογής

Πλευριτική συλλογή θα εμφανιστεί όταν ο ρυθμός παραγωγής του πλευριτικού υγρού υπερτερεί του ρυθμού της απορρόφησης του υγρού. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που οδηγούν στην συσσώρευση πλευριτικού υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι (48):

οι μεταβολές στην ισορροπία των συνισταμένων πιέσεων

οι διαταραχές στην λεμφική παροχέτευση και

οι μεταβολές στην διαπερατότητα της τριχοειδικής μικροκυκλοφορίας και των μεσοθηλιακών κυττάρων

Οι κυριότεροι παράγοντες που οδηγούν στην αύξηση της παραγωγής και την μείωση της απορρόφησης του υγρού είναι:

Η **αύξηση παραγωγής του υγρού** που μπορεί να προκληθεί είτε λόγω της αύξησης της παραγωγής του διάμεσου υγρού στον πνεύμονα (αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονία, πνευμονική εμβολή), είτε λόγω αύξησης της ενδαγγειακής πίεσης στον υπεζωκότα (δεξιά ή αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας), είτε λόγω αύξησης της πρωτεΐνης του πλευριτικού υγρού, είτε λόγω μείωσης της υπεζωκοτικής πίεσης (ατελεκτασία του πνεύμονα, αύξηση της ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα), είτε λόγω αύξησης του υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα (ασκίτης, περιτοναϊκή κάθαρση), είτε τέλος λόγω τρώσης του μείζονος θωρακικού πόρου.

Η μείωση της απορρόφησης του πλευριτικού υγρού που μπορεί να προκληθεί είτε λόγω απόφραξης των λεμφαγγείων στον τοιχωματικό υπεζωκότα, είτε λόγω αύξησης της φλεβικής πίεσης (σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια).

Οι πιο συχνές αιτίες δημιουργίας πλευριτικής συλλογής είναι η καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, η βακτηριακή πνευμονία, η πνευμονική εμβολή, η νεοπλασία, οι ιογενείς λοιμώξεις και οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (64).

4.1.1. Αίτια εμφάνισης πλευριτικής συλλογής

Τα αίτια εμφάνισης της καλοήθους πλευριτικής συλλογής κατηγοριοποιούνται ως εξής:

Λοιμώδη αίτια, που μπορεί να οφείλονται σε βακτηριακές λοιμώξεις, όπως η βακτηριακή πνευμονία (παραπνευμονική συλλογή και εμπύημα) και η φυματίωση, είτε σε ιογενείς λοιμώξεις, όπως οι ιογενείς πνευμονίες (παραπνευμονική συλλογή και εμπύημα) και ο HIV.

Νεοπλασματικά αίτια, όπως το σάρκωμα Kaposi, το λέμφωμα (χυλοθώρακα, πυοθώρακα), το μεσοθηλίωμα, ο καρκίνος ωθηκών και το σύνδρομο Meigs.

Πνευμονικές παθήσεις, όπως ο παγιδευμένος πνεύμονας, η πνευμονική εμβολή, η πνευμονική σαρκοείδωση και η έκθεση σε αμίαντο.

Καρδιολογικές παθήσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η συμπίεστική περικαρδίτιδα, η στένωση πνευμονικών φλεβών, το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας και το σύνδρομο Dressler.

Ηπατικές παθήσεις, όπως ο αλκοολισμός, η κίρρωση και το αμοιβαδικό απόστημα ήπατος.

Γαστρεντερικές παθήσεις, όπως το ενδοκοιλιακό απόστημα, η διάτρηση οισοφάγου, η χρόνια παγκρεατίτιδα, η οξεία παγκρεατίτιδα και η μετεγχειρητική περίοδος κοιλιακών επεμβάσεων.

Αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η φαρμακογενής ορογονίτιδα, το σύνδρομο Sjogren, η κοκκιωμάτωση Wegener και το σύνδρομο Churg-Strauss.

Παθήσεις αναπαραγωγικού συστήματος, όπως η ενδομητρίωση, το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωθηκών και ο ουρινοθώρακας.

Άλλα αίτια, όπως το τραύμα, η ιατρογενής κάκωση, η περιτοναϊκή κάθαρση, ο υποθυρεοειδισμός, η ουραιμική πλευρίτιδα, ο ψευδοχυλοθώρακας, ο ασκίτης, το σύνδρομο κίτρινων ούχων και η στεφανιαία καρδιοχειρουργική.

Επίσης **φάρμακα** έχουν ενοχοποιηθεί, όπως η αμιωδαρόνη, οι βήτα αποκλειστές, τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, η L-τρυπτοφάνη, η μεθοτρεξάτη, η νιτροφουραντοΐνη, η φαινυτοΐνη, η πρακτολόλη, η μινοξιδίλη, η μεθουσεργίδη, η βρωμοκρυπτίνη, η μπλεομυκίνη, η μιτομυκίνη, η προκαρβαζίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η ιντερλευκίνη-2, η δασατινίμπη και η δανδρολένη.

Ειδικότερα στην περίπτωση εμφάνισης χυλοθώρακα, τα αίτια είναι η κακοήθης απόφραξη θωρακικού πόρου, το τραύμα, οι ιατρογενείς κακώσεις, γενετικά αίτια (ατρησία θωρακικού πόρου, επικοινωνία θωρακικού πόρου με την υπεζωκοτική κοιλότητα, τραύμα κατά τον τοκετό) και άλλα πιο σπάνια αίτια, όπως η λεμφαγγειολειομυομάτωση, η νόσος Gorham's και το σύνδρομο Noonan (65).

4.1.2. Συσχετισμός αιτιολογικού παράγοντα εμφάνισης πλευριτικής συλλογής και κλινικής εικόνας

Ανάλογα με την αιτιοπαθογένεια της πλευριτικής συλλογής είναι και τα κλινικά ευρήματα, όπως αυτά προκύπτουν κατά την λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση του ασθενούς (64). Έτσι τα συμπτώματα μπορεί να είναι καρδιακής ανεπάρκειας (υποξυγοναιμία, πνευμονικό ή περιφερικό οίδημα, διάταση σφαγίτιδων, 3^{ος} καρδιακός τόνος - S3 gallop), βακτηριακής πνευμονίας (βήχας, πυρετός, ρίγος), πνευμονικής εμβολής (δύσπνοια, θωρακικό άλγος, ρίγος, ετερόπλευρο οίδημα κάτω άκρου, ακινητοποίηση ή πρόσφατο πολύωρο ταξίδι, παχυσαρκία ή εγκυμοσύνη), κακοήθειας (ιστορικό κακοήθειας, όγκος πνεύμονα, μαστού, παγκρέατος, παχέος εντέρου, πυρετός), ιογενούς λοίμωξης (βήχας, εύκολη κόπωση, μυαλγία, πυρετός, εξάνθημα), περικαρδίτιδας (οξύ θωρακικό άλγος, διάταση σφαγίτιδων, περικαρδιακή συλλογή, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις), στένωσης πνευμονικής φλέβας (πρόσφατος καρδιακός καθετηριασμός, πνευμονική υπέρταση), συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας (οίδημα προσώπου, οίδημα άνω άκρων, θωρακικό επίφλεβο), ενδοκοιλιακού αποστήματος (κοιλιακό άλγος, ρίγος, ναυτία, εμετός, πυρετός), κίρρωσης ήπατος (ασκίτης, κεφαλή μεδούσης, παλαμιαίο ερύθημα, ιστορικό αλκοολισμού ή ιογενούς ηπατίτιδας), διάτρησης οισοφάγου (θωρακικό ή κοιλιακό άλγος, πυρετός, όγκος οισοφάγου, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πρόσφατη ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού), παγκρεατίτιδας (κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, ανορεξία, αυξημένα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης) ενδομητρίωσης (πυελικό άλγος, υπογονιμότητα, δυσμηνόρροια), συνδρόμου Meigs (ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών), συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών (ιστορικό θεραπείας υπογονιμότητας, κοιλιακό άλγος), ουρινοθώρακα (απόφραξη ουροποιητικού, πρόσφατη ουρολογική επέμβαση), μεσοθηλιώματος (όγκος υπεζωκότα, ιστορικό έκθεσης σε αμίαντο), χυλοθώρακα (όγκος θώρακος, τραυματισμός θώρακος, λιπίδια στο πλευριτικό υγρό), ψευδοχυλοθώρακα (ρευματοειδής νόσος, ιστορικό φυματίωσης ή

πλευρίτιδας, λιπίδια στο πλευριτικό υγρό), νεφρωσικού συνδρόμου (οίδημα, πρωτεϊνουρία), ρευματοειδούς αρθρίτιδας (οίδημα και άλγος αρθρώσεων) και συνδρόμου κίτρινων ονύχων (λεμφοίδημα, κίτρινα νύχια, βρογχεκτασίες).

4.2. Διαγνωστική προσέγγιση πλευριτικής συλλογής

Συνοπτικά, η αρχική διαγνωστική προσέγγιση της υποψιαζόμενης πλευριτικής συλλογής περιλαμβάνει τα εξής παρακάτω βήματα (66):

Αρχικά διενεργείται απλή ακτινογραφία θώρακος (οπισθοπρόσθια, προσθιοπίσθια, πλάγια, πλάγια κατακεκλιμένη) και απεικονιστική επιβεβαίωση ύπαρξης πλευριτικής συλλογής (Εικόνα 10). Ακολούθως διενεργείται διαγνωστική θωρακοκέντηση (καλύτερα υπό την καθοδήγηση με διαθωρακικό υπέρηχο – echo guided thoracocentesis) και το υγρό αποστέλλεται προς κυτταρολογική εξέταση, αιματολογική εξέταση (αιματοκρίτης αριθμός και τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), βιοχημική εξέταση (pH, γλυκόζη, γαλακτική δεϋδρογενάση, αλβουμίνη, ολικές πρωτεΐνες και σε ειδικές περιπτώσεις αδενοσίνη διαμινάση, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B, ουρία, κρεατινίνη, αμυλάση, καρκινικοί δείκτες) και μικροβιολογική εξέταση που περιλαμβάνει καλλιέργεια για παθογόνους μικροοργανισμούς και μύκητες και άμεση χρώση Gram.

Ακολούθως γίνεται υπολογισμός με βάση τα κριτήρια του Light για να διαφοροδιαγνωστεί εάν το υγρό είναι δίδρωμα ή εξίδρωμα:

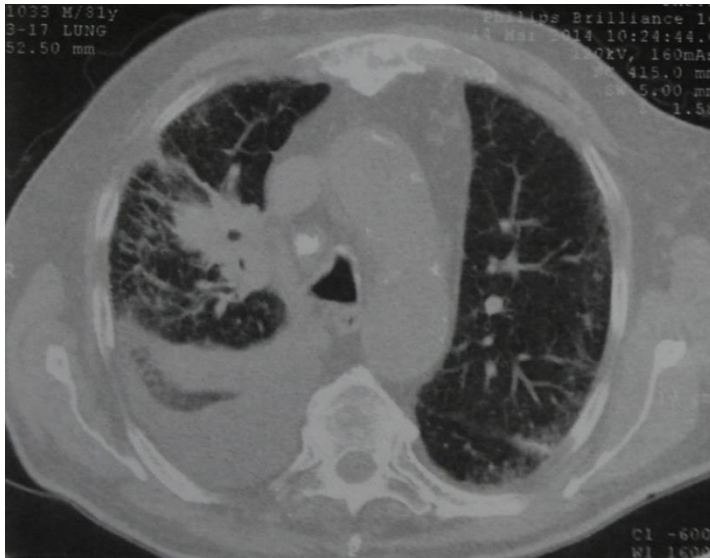
Λόγος πρωτεΐνης πλευριτικού υγρού / πρωτεΐνη ορού αίματος > 0.5

Λόγος LDH πλευριτικού υγρού / LDH ορού αίματος > 0.6

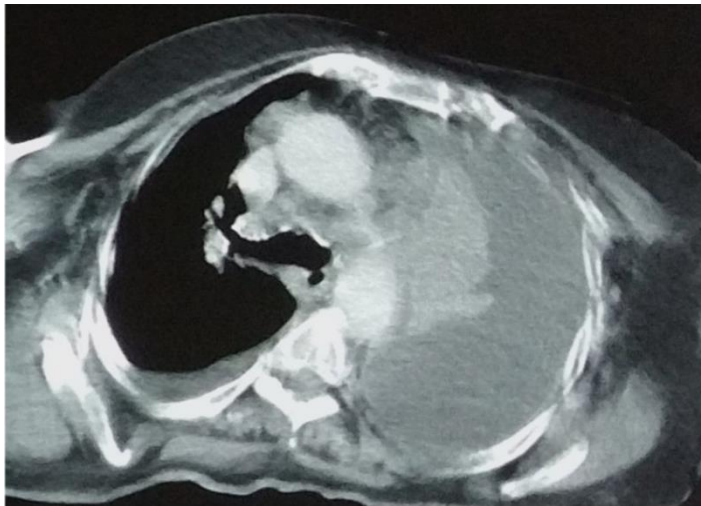
LDH πλευριτικού υγρού > 2/3 της ανώτερης φυσιολογικής τιμής της LDH ορού αίματος



Εικόνα 10Α
Ακτινογραφίες θώρακος με πλευριτική συλλογή δεξιού ημιθωρακίου



Εικόνα 10B
Αξονική τομογραφία θώρακος με πλευριτική συλλογή δεξιού ημιθωρακίου



Εικόνα 10Γ
Αξονική τομογραφία θώρακος με πλευριτική συλλογή αριστερού ημιθωρακίου

Τέλος μπορούν να διενεργηθούν διαθωρακικό υπερηχογράφημα για την ανάδειξη διαφραγματίων, εγκυστώσεων και μαζών, αξονική τομογραφία θώρακος σε επιλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές (Εικόνες 10B, 10Γ) και διαδερμική βιοψία ή καλύτερα θωρακοσκόπηση για παροχέτευση και λήψη βιοψιών.

4.2.1. Διαγνωστική εκτίμηση δεικτών υπεζωκοτικού υγρού

4.2.1.1. Μακροσκοπική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού

Τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά του πλευριτικού υγρού, όπως το χρώμα, η χροιά, η διαύγεια, η σύσταση και η οσμή μπορούν να μας βοηθήσουν στην διαφορική διάγνωση της αιτιοπαθογένειάς του (66). Έτσι στην περίπτωση αιμορραγικού πλευριτικού υγρού, του οποίου ο αιματοκρίτης είναι > 50% του αιματοκρίτη του περιφερικού αίματος τους ασθενούς, μας προϊδεάζει ότι πρόκειται για αιμοθώρακα. Γενικότερα αιμορραγικό πλευριτικό παρατηρείται στις περιπτώσεις κακοήθειας, τραύματος, φυματίωσης, πνευμονικής εμβολής με έμφρακτο, μετεγχειρητικά, ρήξη αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών (τηλαγγειεκτασίες) και καταμήνιου πνευμοθώρακα. Στην περίπτωση γαλακτώδους χροιάς, υφίσταται σοβαρή υποψία για την ύπαρξη χυλοθώρακα ή ψευδοχυλοθώρακα. Στην περίπτωση εμπύηματος από αναερόβια μικρόβια, το πλευριτικό υγρό είναι θολερό, πυώδες και δύσοσμο. Όταν ανευρίσκονται υπολείμματα τροφής εντός του πλευριτικού υγρού, η πιθανότητα ρήξης του οισοφάγου είναι μεγάλη. Στην περίπτωση που το πλευριτικό υγρό είναι κιτρινοπράσινο (σαν την χολή), υπάρχει πιθανότητα να πρόκειται για χολοθώρακα. Όταν το πλευριτικό υγρό μοιάζει με σάλτσα γαύρου, τότε πρόκειται για ρήξη αμοιβαδικού αποστήματος. Στην περίπτωση που το πλευριτικό υγρό έχει οσμή αμμωνίας, μάλλον πρόκειται για ουρινοθώρακα. Μαύρο πλευριτικό υγρό έχει αναφερθεί στις

περιπτώσεις κακοήθους μελανώματος, λοίμωξης από *Aspergillus niger* και *Rhizopus oryzae* και ρήξης παγκρεατικής κύστης (67).

4.2.1.2. Αιματολογική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού

Ουσιαστικά με αυτή την εξέταση προσδιορίζεται ο αριθμός των ερυθρών και ο αριθμός και ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων (68):

Όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι (RBC) $> 100000/\text{mL}$ ($100 \times 10^6/\text{L}$), τότε η πρωτοπαθής νόσος μπορεί να είναι κακοήθεια, τραύμα, παραπνευμονική συλλογή, πνευμονική εμβολή, κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία, καταμήνιος πνευμοθώρακας,

Όταν τα λευκά αιμοσφαίρια είναι (WBC) $> 10000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{L}$), τότε η πιθανότητα για εμπύημα αυξάνεται,

Ουδετερόφιλα $> 50\%$ των λευκών αιμοσφαιρίων συνιστούν παραπνευμονική συλλογή, εμπύημα, πνευμονική εμβολή, κακοήθη πλευριτική συλλογή (20% των περιπτώσεων), οξεία φυματιώδης πλευρίτιδα (7% των περιπτώσεων), ενδοκοιλιακές παθήσεις,

Λεμφοκύτταρα 80% των λευκών αιμοσφαιρίων συνιστούν φυματίωση, λέμφωμα, χρόνια ρευματική πλευρίτιδα, σαρκοείδωση, όψιμη πλευρίτιδα μετά από καρδιοχειρουργική παρέμβαση.

4.2.1.3. Κυτταρολογική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού

Η κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση κακοήθων νεοπλασμάτων σε ποσοστό 60%. Συνήθως δεν απαιτούνται περισσότερα από δύο δείγματα. Η περαιτέρω μελέτη των δειγμάτων με ανοσοϊστοχημεία μπορεί να θέσει την ακριβή

ταυτοποίηση της νεοπλασίας. Η παρουσία μη λευκοκυττάρων στο πλευριτικό υγρό συνήθως υποδηλώνει την ύπαρξη κακοήθειας. Η παρουσία μεσοθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται στην διαδικασία της μίτωσης μπορεί να μμηθεί το αδενοκαρκίνωμα. Συνήθως τα αποτελέσματα που δίνει το κυτταρολογικό εργαστήριο έχουν τους εξής χαρακτηρισμούς (66):

Ανεπαρκές δείγμα – απουσία μεσοθηλιακών κυττάρων ή μόνο εκφυλισμένα κύτταρα

Ικανοποιητικό δείγμα, χωρίς αναγνώριση νεοπλασματικών κυττάρων (αυτό δεν αποκλείει την ύπαρξη κακοήθειας)

Παρουσία άτυπων κυττάρων – ύπαρξη φλεγμονωδών ή νεοπλασματικών κυττάρων

Υποπτο για κακοήθεια δείγμα – παρατηρούνται κύτταρα με κακοήθη χαρακτηριστικά

Κακοήθης πλευριτική συλλογή – βέβαιη αναγνώριση νεοπλασματικών κυττάρων (απαιτείται ανοσοϊστοχημεία)

4.2.1.4. Βιοχημική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού

Η βιοχημική εξέταση του πλευριτικού υγρού βοηθά καταρχήν στον χαρακτηρισμό του πλευριτικού υγρού ως διίδρωμα ή εξίδρωμα και ακολούθως με την ανίχνευση συγκεκριμένων ουσιών εξυπηρετείται η διαφορική διάγνωση της πρωτοπαθούς νόσου. Ακολουθεί η ανάλυση των πιο σημαντικών ουσιών που αναγνωρίζονται ποιοτικά και ποσοτικά στο πλευριτικό υγρό (68):

Πρωτεΐνες: όταν το επίπεδο των πρωτεϊνών είναι $> 3 \text{ g/dL}$ (30 g/L), τότε πρόκειται για εξίδρωμα (από μόνο του αποτελεί ανεπαρκές κριτήριο)

(68). Ο λόγος πρωτεΐνης πλευριτικού υγρού / πρωτεΐνες ορού αίματος > 0.5, συνιστά εξιδρωματική τη συλλογή (68). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν διουρητική αγωγή, εάν η διαφορά πρωτεϊνών ορού αίματος από πρωτεΐνες πλευριτικού υγρού είναι μεγαλύτερη από 3.1 g/dL (31 g/L), τότε πρόκειται για δίδρωμα (68).

Γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH): Εάν LDH > 2/3 της ανώτερης φυσιολογικής τιμής της LDH ορού αίματος, τότε πρόκειται για εξίδρωμα (68). Εάν ο λόγος LDH πλευριτικού υγρού / LDH ορού αίματος > 0.6, συνιστά εξιδρωματική τη συλλογή (68). Η LDH παρουσιάζεται αυξημένη (συνήθως > 500 units/L) στο 75% των ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα (69), ενώ πολύ υψηλά επίπεδα LDH (συνήθως > 1000 units/L) ανιχνεύονται σε επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές και φυματιώδη πλευρίτιδα (68).

Γλυκόζη: Γλυκόζη < 60 mg/dL (3.3 mmol/L) παρατηρείται σε επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή, φυματίωση, νεοπλασία και ρευματοειδή αρθρίτιδα (68). Γλυκόζη < 29 mg/dL (1.6 mmol/L) παρατηρείται σε ρευματοειδή αρθρίτιδα (66). Το πλευριτικό υγρό που εμφανίζει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, συνήθως εμφανίζει και χαμηλά επίπεδα pH και υψηλά επίπεδα LDH (68).

Αδενοσίνη διαμινάση (ADA): ADA > 40 units/L (667 nanokatal/L [nkat/L]) υποδηλώνει φυματίωση (90% των περιπτώσεων), εμπύημα (90% των περιπτώσεων), επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή (30% των περιπτώσεων), νεοπλασία (5% των περιπτώσεων) και ρευματοειδή αρθρίτιδα (70).

pH: pH < 7.2 συνιστά απαραίτητη την παροχέτευση της συλλογής (66). pH < 7.3 παρατηρείται σε κακοήθη πλευριτική συλλογή, επιπλεγμένη υπεζωκοτική λοίμωξη, νόσημα του συνδετικού ιστού (π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα), φυματιώδη πλευρίτιδα και διάτρηση οισοφάγου (66).

Ενίσχυση νουκλεϊνικού οξέος (NAA): Το NAA μπορεί να επιβεβαιώσει την φυματιώδη πλευρίτιδα με (71) με ευαισθησία 62% και ειδικότητα 98%.

Ιντερφερόνη γ: Η ιντερφερόνη γάμμα φαίνεται να εμφανίζει μέτρια ευαισθησία (48-88%) και ειδικότητα (82%) για την διάγνωση της εξωπνευμονικής φυματίωσης (72).

Αμυλάση: Παθολογικές τιμές αμυλάσης παρατηρούνται σε νεοπλασίες (κυρίως αδenoκαρκίνωμα) - συνήθως σιαλική αμυλάση, οξεία παγκρεατίτιδα, ψευδοκύστη παγκρέατος, διάτρηση οισοφάγου - συνήθως σιαλική αμυλάση και ρήξη έκτοπης κύστης. Δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας όταν δεν υφίσταται κλινική υποψία παγκρεατίτιδας ή ρήξης οισοφάγου (73).

Χοληστερόλη και τριγλυκερίδια: Στην περίπτωση χυλοθώρακα η παρουσία χυλομικρών επιβεβαιώνει το χυλοθώρακα (66). Τριγλυκερίδια > 110 mg/dL (1.24 mmol/L) επιβεβαιώνουν το χυλοθώρακα. Τριγλυκερίδια < 50 mg/dL (0.56 mmol/L) αποκλείουν το χυλοθώρακα. Τα επίπεδα χοληστερόλης είναι χαμηλά και δεν ανιχνεύονται κρύσταλλοι χοληστερόλης. Στην περίπτωση ψευδοχυλοθώρακα η χοληστερόλη > 200 mg/dL (5.18 mmol/L) επιβεβαιώνει το ψευδοχυλοθώρακα (66). Η παρουσία κρυστάλλων χοληστερόλης επιβεβαιώνει το ψευδοχυλοθώρακα και συνήθως δεν ανιχνεύονται χυλομικρά (66).

Κρεατινίνη: Δίδρωμα με λόγο κρεατινίνης πλευριτικού υγρού / κρεατινίνη ορού αίματος > 1, και χαμηλό pH παρατηρείται στην περίπτωση ουρινοθώρακα (66).

N-terminal pro-B-type νατριουρητικό πεπτιδιο (NT-proBNP): NT-proBNP > 1500 pg/mL παρατηρείται σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Καρκινικοί δείκτες: Μπορεί να είναι χρήσιμοι στην διαφορική διάγνωση κακοήθων από καλοήθεις πλευριτικές συλλογές και αναφέρονται η ευαισθησία και ειδικότητα κάθε δείκτη(74-79):

CEA: ευαισθησία 54.9% και ειδικότητα 96.2%

CA 15.3: ευαισθησία 50.7% και ειδικότητα 98.3%

CA 19.9: ευαισθησία 25-37.6% και ειδικότητα 96-98%

CA 125: ευαισθησία 48% και ειδικότητα 85%

CYFRA 21.1: ευαισθησία 55-62.5% και ειδικότητα 91-93.2%

VEGF: ευαισθησία 75% και ειδικότητα 72%

Τελομεράση: ευαισθησία 76% και ειδικότητα 87%

Σουρβιβίνη: ευαισθησία 74% και ειδικότητα 85%

Μεσοθηλίνη: ευαισθησία 19-68% και ειδικότητα 88-100%

Αλβουμίνη: Η διαφορά αλβουμίνης ορού αίματος μείον αλβουμίνης πλευριτικού υγρού < 1.2 g/dL, παρατηρείται στα εξιδρώματα (87% των περιπτώσεων) (80).

4.2.2. Διάκριση υπεζωκοτικού υγρού σε δίδρωμα ή εξίδρωμα

Η ταυτοποίηση του τύπου του πλευριτικού υγρού, δηλαδή εάν είναι δίδρωμα ή εξίδρωμα είναι απαραίτητη, προκειμένου να ξεκινήσει η διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης. Το δίδρωμα συνήθως προκαλείται από διαταραχή της ισορροπίας της υδροστατικής πίεσης και του ενδαγγειακού όγκου και τυπικά αίτια δημιουργίας του είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση ήπατος. Στις περισσότερες περιπτώσεις το δίδρωμα μειώνεται με την ορθή αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου.

Αντίστοιχα, το εξίδρωμα δημιουργείται κυρίως όταν τοπικοί ενδοθωρακικοί παράγοντες εμποδίζουν την παροχέτευση του πλευριτικού υγρού, σε περιπτώσεις όπως πνευμονία, εμπύημα, κακοήθειες και θρομβοεμβολισμός. Για την αντικειμενική λοιπόν διάκριση του τύπου της πλευριτικής συλλογής έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια. Τα πιο γνωστά και ευρέως εφαρμοσμένα είναι τα τροποποιημένα κριτήρια του Light (66):

Λόγος πρωτεΐνης πλευριτικού υγρού / πρωτεΐνης ορού αίματος > 0.5

Λόγος LDH πλευριτικού υγρού / LDH ορού αίματος > 0.6

LDH πλευριτικού υγρού $> 2/3$ της ανώτερης φυσιολογικής τιμής της LDH ορού αίματος

Πρωτεΐνη πλευριτικού υγρού > 3 g/dL (29 g/L)

(Αρκεί ένα κριτήριο για να επιβεβαιώσει ότι ο τύπος του υγρού είναι εξίδρωμα)

Ομοίως έχουν προταθεί για την επίτευξη της ίδιας διάκρισης κι άλλα εναλλακτικά κριτήρια, όπως (80):

LDH πλευριτικού υγρού $> 45\%$ της ανώτερης φυσιολογικής τιμής της LDH ορού αίματος

Χοληστερόλη πλευριτικού υγρού > 45 mg/dL (1.16 mmol/L)

Πρωτεΐνη πλευριτικού υγρού > 2.9 g/dL (29 g/L)

Η διαφορά πρωτεΐνης ορού αίματος μείον πρωτεΐνης πλευριτικού υγρού < 3.1 g/dL (31 g/L)

Η διαφορά αλβουμίνης ορού αίματος μείον αλβουμίνης πλευριτικού υγρού < 1.2 g/dL (12 g/L)

(Αρκεί ένα κριτήριο για να επιβεβαιώσει ότι ο τύπος του υγρού είναι εξίδρωμα)

Έχουν διενεργηθεί αρκετές μελέτες που προσπάθησαν να συγκρίνουν τα παραπάνω κριτήρια. Πιο χαρακτηριστικά στον πίνακα 1, φαίνεται η υπεροχή των κριτηρίων του Light έναντι των υπολοίπων (81). Κι άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι τα κριτήρια της πρωτεΐνης, της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) και της χοληστερόλης εμφανίζουν ποσοστό 90% ευαισθησίας στην ανάδειξη του πλευριτικού υγρού ως εξιδρωματικό (82).

| Κριτήρια | Αριθμός δειγμάτων | Ευαισθησία | Ειδικότητα | Θετική προγνωστική αξία | Αρνητική προγνωστική αξία |
|---|-------------------|------------|------------|-------------------------|---------------------------|
| Light's | 374 | 98% | 83% | 93% | 96% |
| Διαφορά συγκέντρωσης αλβουμίνης (ορού αίματος - πλευριτικής συλλογής) < 1.2 g/dL (12 g/L) | 327 | 87% | 87% | 96% | 77% |
| Χοληστερόλη πλευριτικού υγρού > 60 mg/dL (1.55 mmol/L) | 352 | 54% | 92% | 93% | 50% |
| Λόγος χολερυθρίνης (ορού αίματος / πλευριτικού υγρού) > 0.6 | 318 | 81% | 61% | 81% | 61% |

Πίνακας 1: Διαγνωστικά χαρακτηριστικά δεικτών πλευριτικού υγρού

4.2.2.1. Αίτια εμφάνισης διϊδρωματικού πλευριτικού υγρού

Στα περισσότερα συνηθισμένα αίτια διϊδρωματικής πλευριτικής συλλογής περιλαμβάνονται η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια και η κίρρωση του ήπατος, ενώ στα λιγότερα συνηθισμένα αίτια περιλαμβάνονται η υπολευκωματιναιμία, η περιτοναϊκή κάθαρση, ο υποθυρεοειδισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο και η στένωση μιτροειδούς βαλβίδας. Τέλος στα σπάνια αίτια περιλαμβάνονται η συμπιεστική περικαρδίτιδα, ο ουρινοθώρακας και το σύνδρομο Meigs (66).

4.2.2.2. Αίτια εμφάνισης εξιδρωματικού πλευριτικού υγρού

Στα περισσότερα συνηθισμένα αίτια εξιδρωματικής πλευριτικής συλλογής περιλαμβάνονται οι κακοήθειες, οι παραπνευμονικές συλλογές, η φυματίωση και το εμπύημα, ενώ στα λιγότερα συνηθισμένα αίτια περιλαμβάνονται η πνευμονική εμβολή, η ρευματοειδής αρθρίτιδα κι άλλες αυτοάνοσες πλευρίτιδες, η καλοήθης πλευριτική συλλογή από αμιάντο, η παγκρεατίτιδα και οι καταστάσεις μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση στεφανιαίων. Τέλος στα σπάνια αίτια περιλαμβάνονται το σύνδρομο κίτρινων ούχων και άλλες νόσοι του λεμφικού συστήματος, η επαγόμενη από φαρμακοθεραπεία πλευριτική συλλογή και οι μυκητιάσεις (66).

4.2.3. Επιπρόσθετα διαγνωστικά εργαλεία στην διερεύνηση της πλευριτικής συλλογής

Το **διαθωρακικό υπερηχογράφημα** μπορεί εύκολα να αναδείξει την ύπαρξη ελεύθερης ή εγκυστωμένης πλευριτικής συλλογής (διαφραγμάτια) κι εμφανίζει μεγαλύτερη ειδικότητα αλλά χαμηλότερη ευαισθησία, συγκριτικά με την αξονική τομογραφία θώρακος με σκιαστικό, στην διάγνωση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής, όπως φαίνεται στον πίνακα 2 (83).

| Απεικονιστικό διαγνωστικό μέσο | Αριθμός δειγμάτων | Ευαισθησία | Ειδικότητα | Θετική προγνωστική αξία | Αρνητική προγνωστική αξία |
|---|-------------------|------------|------------|-------------------------|---------------------------|
| Διαθωρακικό υπερηχογράφημα | 52 | 79% | 100% | 100% | 73% |
| Αξονική τομογραφία θώρακος με σκιαστικό | 52 | 97% | 89% | 94% | 94% |

Πίνακας 2: Διαγνωστικά χαρακτηριστικά απεικονιστικών τεχνικών

Η **αξονική τομογραφία θώρακος με σκιαγραφικό** θα πρέπει να διενεργείται πριν την θωρακοκέντηση, ώστε να αναδείξει την καλοήθη ή κακοήθη πάχυνση του υπεζωκότα (66). Επίσης θα πρέπει να διενεργείται για επιπλεγμένη, φλεγμονώδη, πλευριτική συλλογή, όταν η παροχέτευση με σωλήνα είναι ανεπιτυχής και πιθανόν να ακολουθήσει χειρουργική επέμβαση, καθώς και σε ασθενείς με αδιάγνωστη, εξιδρωματική, πλευριτική συλλογή, για την διάγνωση του αίτιου (66). Έχει προταθεί η χρήση ενός συστήματος πόντων (scoring system) με ευαισθησία 74% και ειδικότητα 92% για την διευκρίνιση εάν μία πλευριτική συλλογή είναι κακοήθης ή καλοήθης, σύμφωνα με τα παρακάτω απεικονιστικά κριτήρια της αξονικής τομογραφίας θώρακος (84):

5 πόντοι για την παρουσία υπεζωκοτικού όζου ή μάζας ή πάχυνση > 1cm

3 πόντοι για την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων

3 πόντοι για την παρουσία ενδοκοιλιακής μάζας

3 πόντοι για την παρουσία ενδοπνευμονικής μάζας ή όζου > 1cm

2 πόντοι για την απουσία πλευριτικών εγκυστώσεων

2 πόντοι για την απουσία περικαρδιακής συλλογής

2 πόντοι για την απουσία διευρυμένης καρδιακής σιλουέτας

(Σύνολο πόντων > 7 επιβεβαιώνει ότι πρόκειται για κακοήθη πλευριτική συλλογή)

Η **θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία** θα πρέπει να διενεργείται όταν υφίσταται υποψία κακοήθους πλευριτικής συλλογής και η θωρακοκέντηση είναι αναποτελεσματική (66). Επίσης συνιστάται για

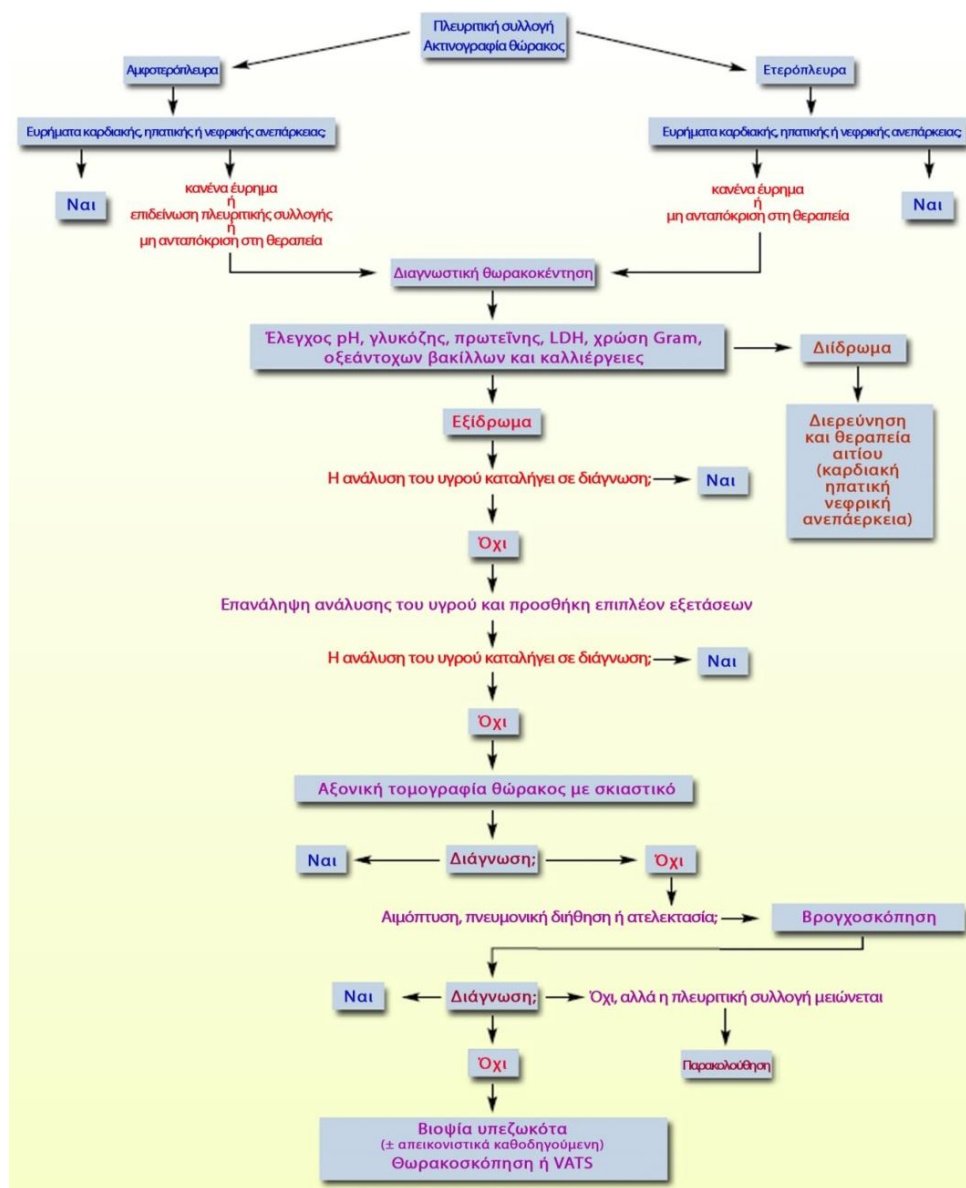
ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση και υποψία κακοήθους πλευριτικής συλλογής (85). Η θωρακοσκοπική βιοψία υπεζωκότα θεωρείται από τις πιο αποτελεσματικές εξετάσεις για την ανάδειξη θετικής καλλιέργειας του μυκοβακτηριδίου (66). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά και αποτελεί μία ασφαλή διαδικασία με θνητότητα 0.34%, μείζονες επιπλοκές 1.8% και ελάσσονες επιπλοκές 7.3% (86). Επίσης μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση αδιάγνωστων πλευριτικών συλλογών (87). Τέλος, η θωρακοσκόπηση με άκαμπτα εργαλεία φαίνεται να υπερέχει της αντίστοιχης με ημιάκαμπτα εργαλεία στην ανάδειξη της αιτιολογίας της πλευριτικής συλλογής (88).

Η **διαδερμική βιοψία υπεζωκότα** έχει ένδειξη σε ασθενείς με αδιάγνωστη πλευριτική συλλογή και υποψία κακοήθειας, όταν ανευρίσκονται στην αξονική τομογραφία οζώδεις σχηματισμοί (66). Πιο συγκεκριμένα, η βιοψία με βελόνη Abrams μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση φυματίωσης (66). Η βιοψία με κόπτουσες βελόνες υπό θωρακοσκοπική ή απεικονιστική καθοδήγηση εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την βιοψία με βελόνη Abrams, σε ασθενείς με υποψία κακοήθους πλευριτικής συλλογής (89). Σε ασθενείς με υποψία κακοήθους πλευρίτιδας, για να βελτιωθεί η διαγνωστική ακρίβεια, πρέπει να αποστέλλεται μαζί με την καλλιέργεια και ιστολογική εξέταση των παρασκευασμάτων (66). Η βιοψία με βελόνη Abrams υπό απεικονιστική καθοδήγηση με αξονικό τομογράφο μπορεί να πλησιάσει τα αποτελέσματα της θωρακοσκοπικής βιοψίας (90). Η βιοψία με κόπτουσα βελόνη υπό καθοδήγηση με διαθωρακικό υπέρηχο μπορεί να είναι χρήσιμη στην εξακρίβωση της αιτίας της πλευριτικής συλλογής (91).

Η **βρογχοσκόπηση** δεν ενδείκνυται ως εξέταση ρουτίνας για την διερεύνηση αδιάγνωστης πλευριτικής συλλογής και έχει σημασία σε ασθενείς με αιμόπτυση ή υποψία ενδοβρογχικής απόφραξης (66).

4.3. Διαχείριση ασθενών με πλευριτική συλλογή

Η αρχική αντιμετώπιση ξεκινά με την θωρακοκέντηση ή/και την τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης για την παροχέτευση της πλευριτικής συλλογής και την ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα, όπως η αναπνευστική δυσφορία (64). Στο παρακάτω σχήμα 3 φαίνεται ένας από τους σχετικούς αλγορίθμους.



Σχήμα 3

Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με πλευρική συλλογή (92)

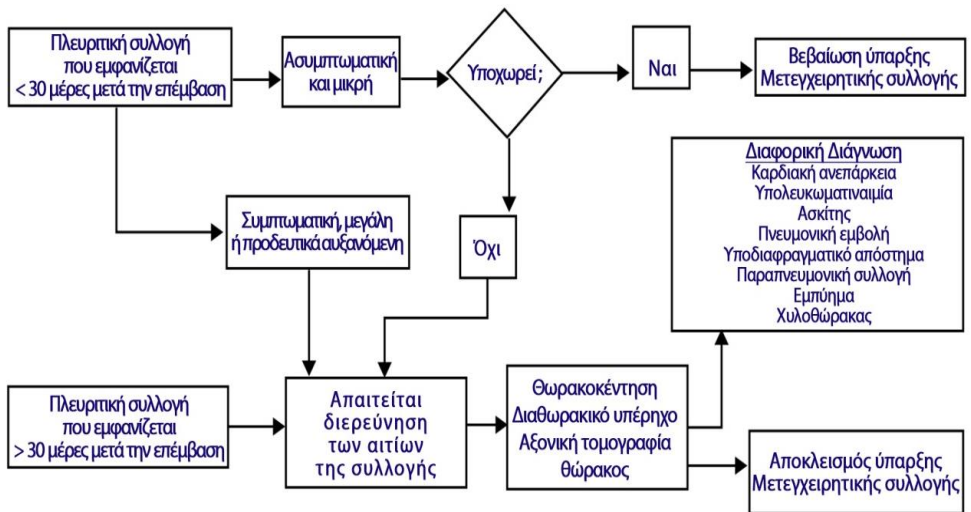
Μεταφρασμένο από: Fig. 3 Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach.

McGrath EE, Anderson PB.

Am J Crit Care. 2011 Mar;20(2):119-27

4.3.1. Διαχείριση ασθενών με καλοήγη πλευριτική συλλογή

Στις περιπτώσεις ασθενών με καλοήγη πλευριτική συλλογή, μετά την ανακουφιστική παροχέτευση της συλλογής, η θεραπεία εστιάζεται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου που προκαλεί δευτερογενώς την πλευριτική συλλογή (66). Όταν η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου δεν μπορεί να ελέγξει την υποτροπή της πλευριτικής συλλογής, τότε απαιτείται η διενέργεια πλευροδεσίας. Συνήθως η τεχνική της πλευροδεσίας με ιωδιούχο ποβιδόνη εμφανίζει ποσοστό επιτυχίας 89% και αποτελεί μία καλή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με υποτροπιάζουσες, καλοήθεις, πλευριτικές συλλογές (93). Η παρουσία αμφοτερόπλευρης πλευριτικής συλλογής σχετίζεται με μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με την ετερόπλευρη συλλογή (94). Ένα ποσοστό 8-12% των ασθενών με καλοήγη πλευριτική συλλογή ενδέχεται να εμφανίσει κακοήθεια στα τρία πρώτα χρόνια μετά την πρωτοεμφάνιση της συλλογής (95-96). Παρακάτω ακολουθεί ανάλογα με την κλινική υποψία, ο σχετικός αλγόριθμος για την διαχείριση της μετεγχειρητικής πλευριτικής συλλογής (Σχήμα 4), της παραπνευμονικής συλλογής (Σχήμα 5), της φυματιώδους πλευρίτιδας (Σχήμα 6), του χυλοθώρακα (Σχήμα 7) και του αιμοθώρακα (Σχήμα 8) (97).



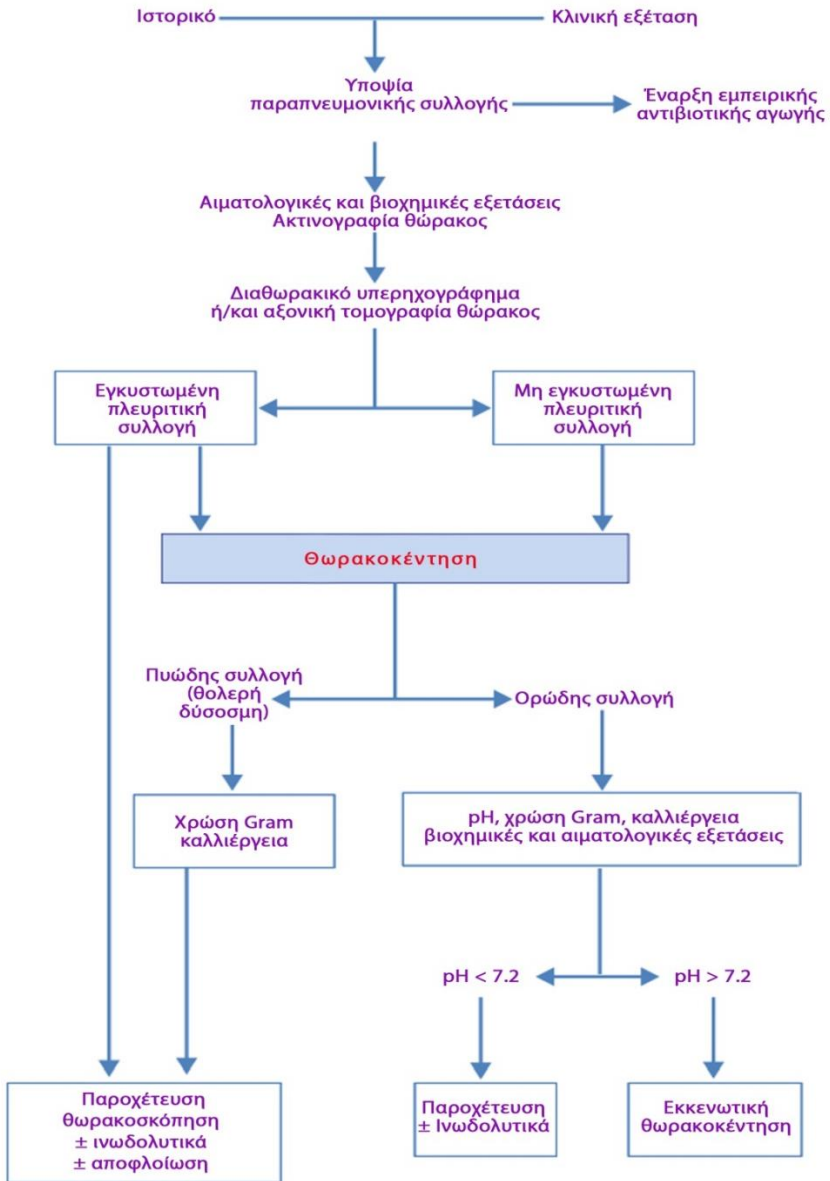
Σχήμα 4

Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με μετεγχειρητική πλευριτική συλλογή (97)

Μεταφρασμένο από: Fig.6 Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update.

Villena Garrido et al

Arch Bronconeumol. 2014 Jun;50(6):235-49.



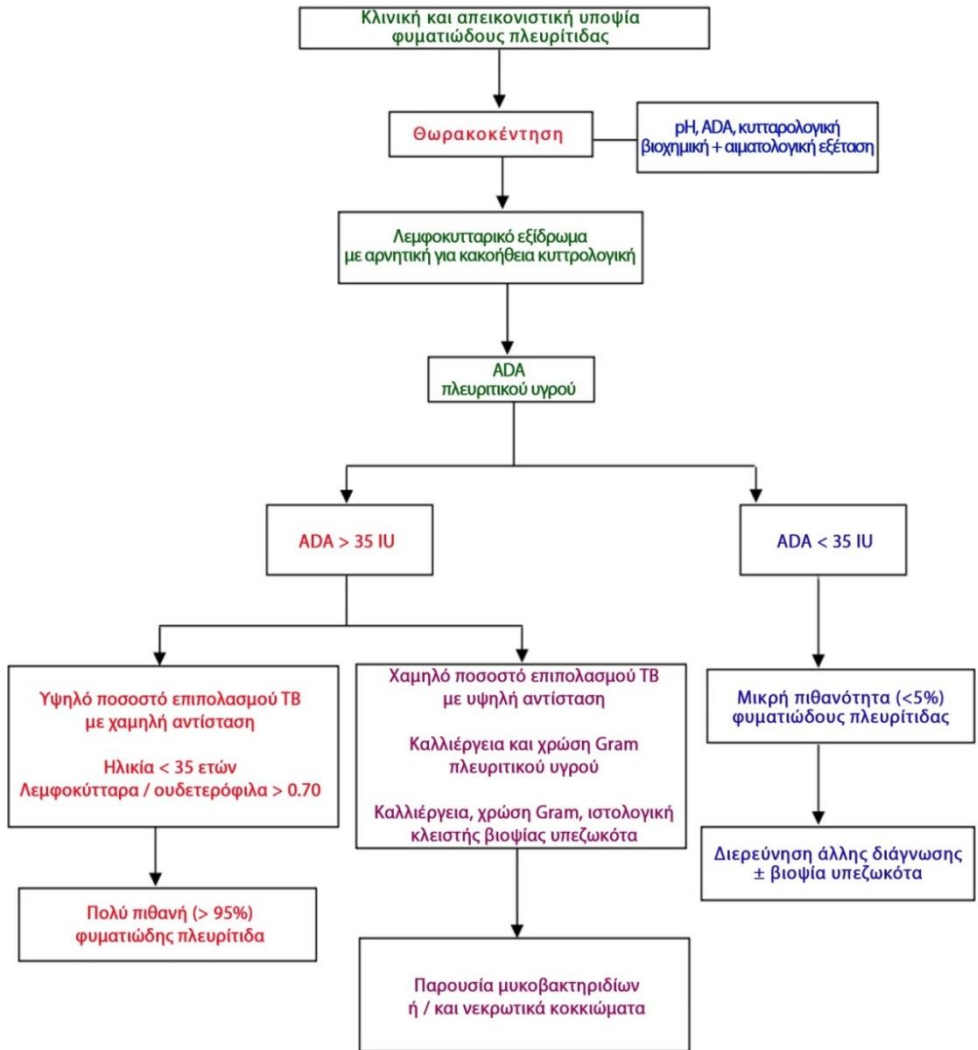
Σχήμα 5

Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με παραπνευμονική συλλογή (97)

Μεταφρασμένο από: Fig. 3 Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update.

Villena Garrido et al

Arch Bronconeumol. 2014 Jun;50(6):235-49.



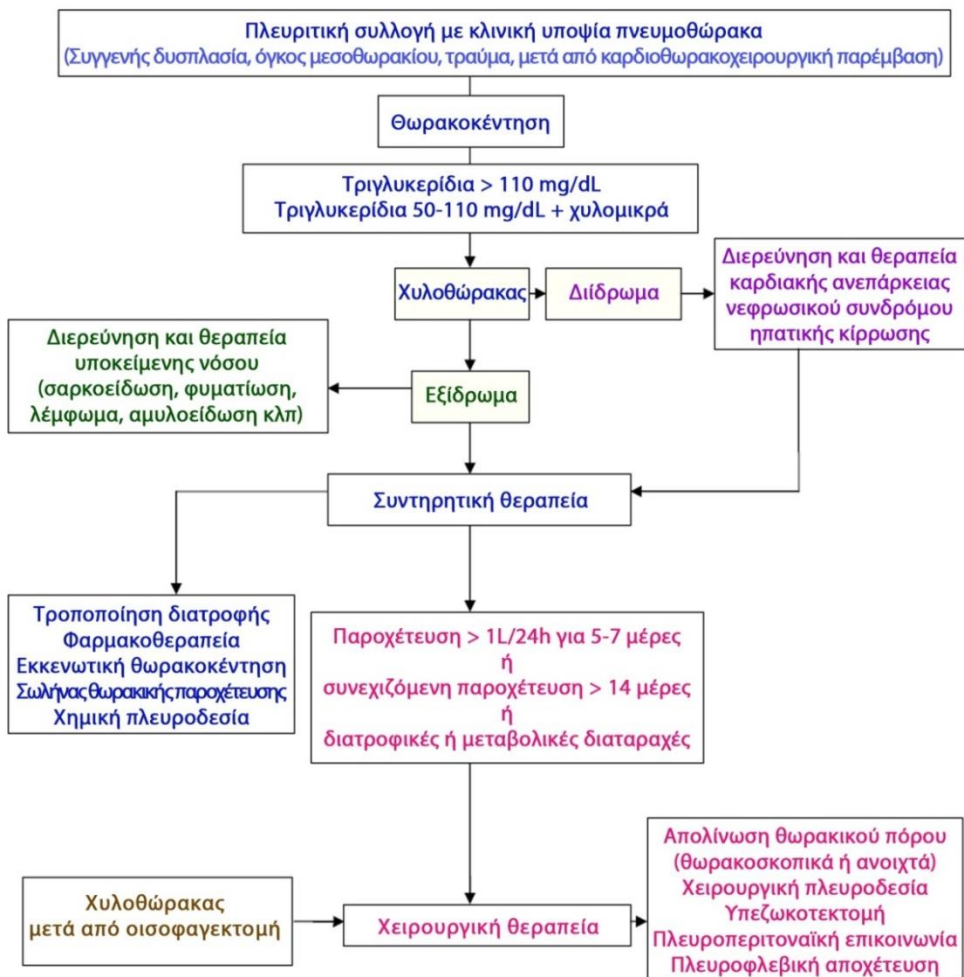
Σχήμα 6

Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα (97)

Μεταφρασμένο από: Fig. 4 Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update.

Villena Garrido et al

Arch Bronconeumol. 2014 Jun;50(6):235-49.



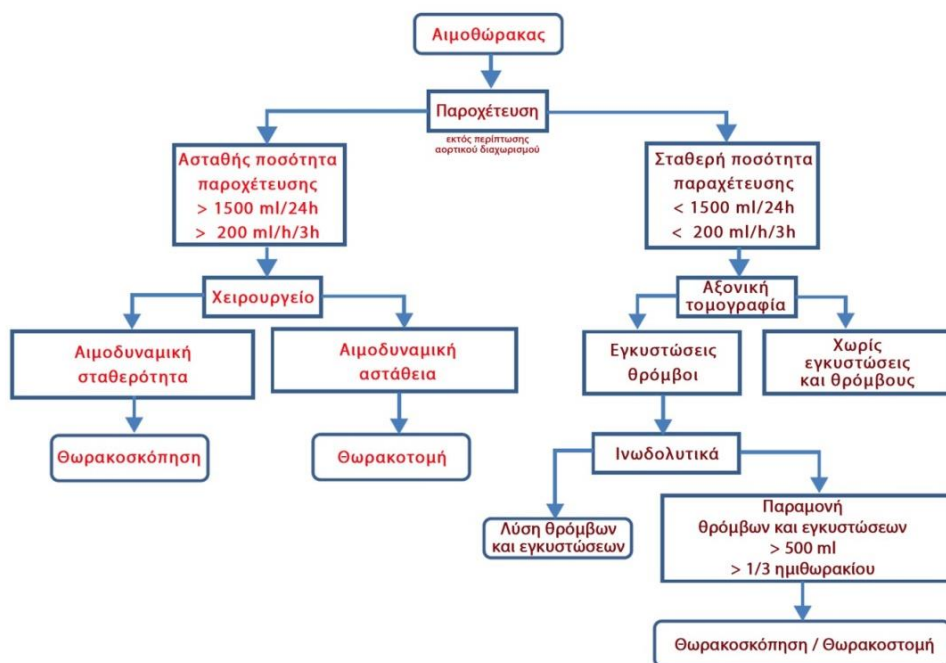
Σχήμα 7

Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με χυλοθώρακα (97)

Μεταφρασμένο από: Fig. 7 Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update.

Villena Garrido et al

Arch Bronconeumol. 2014 Jun;50(6):235-49.



Σχήμα 8

Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με αιμοθώρακα (97)

Μεταφρασμένο από: Fig. 8 Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update.

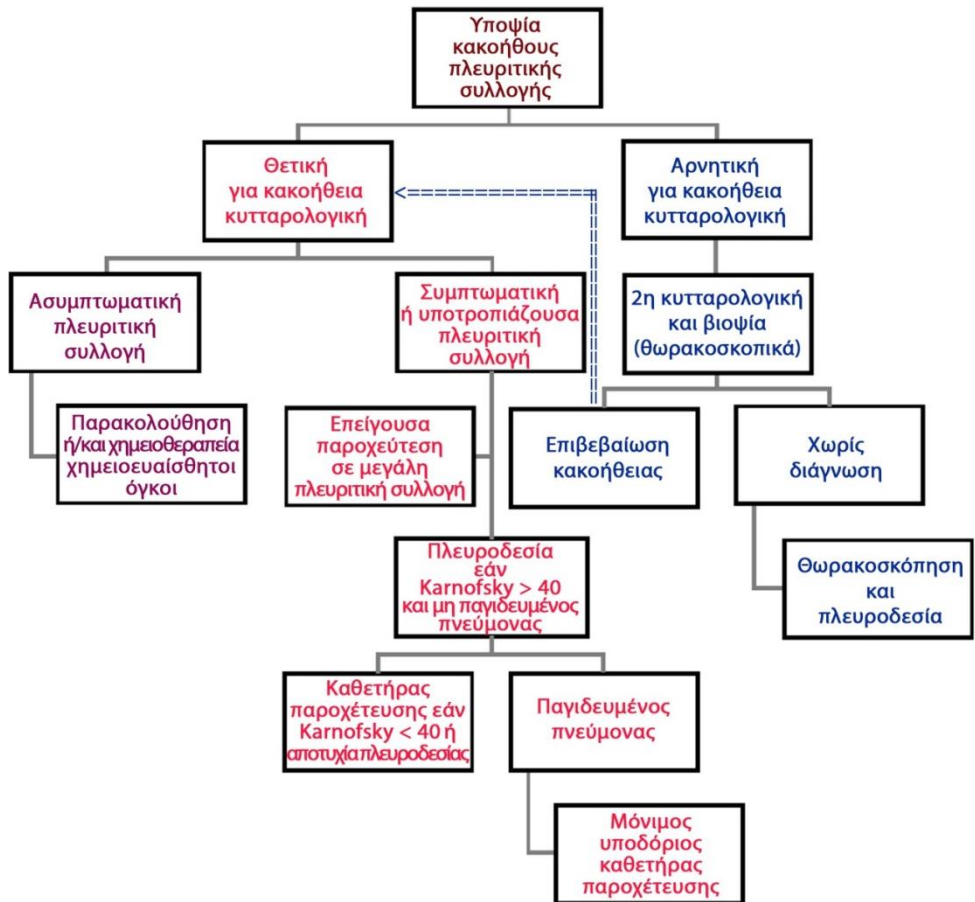
Villena Garrido et al

Arch Bronconeumol. 2014 Jun;50(6):235-49.

4.3.2. Διαχείριση ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή

Η συχνότητα εμφάνισης κακοήθους πλευριτικής συλλογής σε ασθενείς με νεοπλασία είναι ανάλογη της πρωτοπαθούς εστίας της νεοπλασίας. Έτσι όπως φαίνεται ξεκάθαρα σε μία μετανάλυση, η πιο συχνή εμφάνιση κακοήθους πλευριτικής συλλογής βρίσκεται στον καρκίνο του πνεύμονα (37.5%) κι ακολουθούν ο καρκίνος του μαστού (16.8%), τα λεμφώματα (11.5%), οι κακοήθειες του ουρογεννητικού (9.4%), οι κακοήθειες του γαστρεντερικού (6.9%) και άλλες λιγότερο συχνές (85). Όλοι οι ιστολογικοί τύποι καρκίνου του πνεύμονα είναι πιθανό να

προκαλέσουν πλευριτική συλλογή, με πιο συχνό το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα (40% των περιπτώσεων) και δεύτερο σε συχνότητα το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (25% των περιπτώσεων) (98). Η μέση επιβίωση αυτών των ασθενών είναι περίπου οκτώ μήνες, ενώ η πενταετής επιβίωση δεν ξεπερνά το 2% (99).



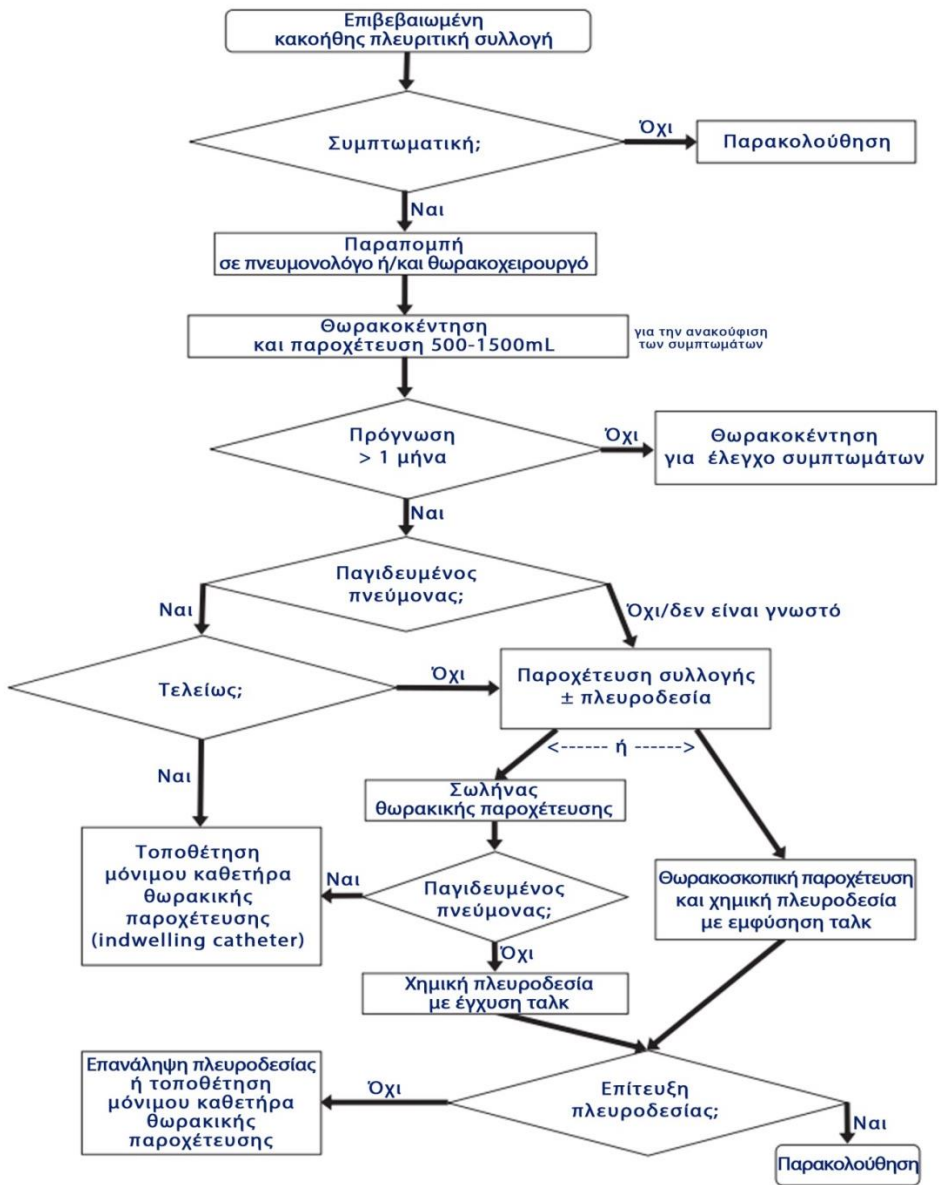
Σχήμα 9

Αλγόριθμος ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή (97)

Μεταφρασμένο από: Fig. 5 Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update.

Villena Garrido et al

Arch Bronconeumol. 2014 Jun;50(6):235-49.



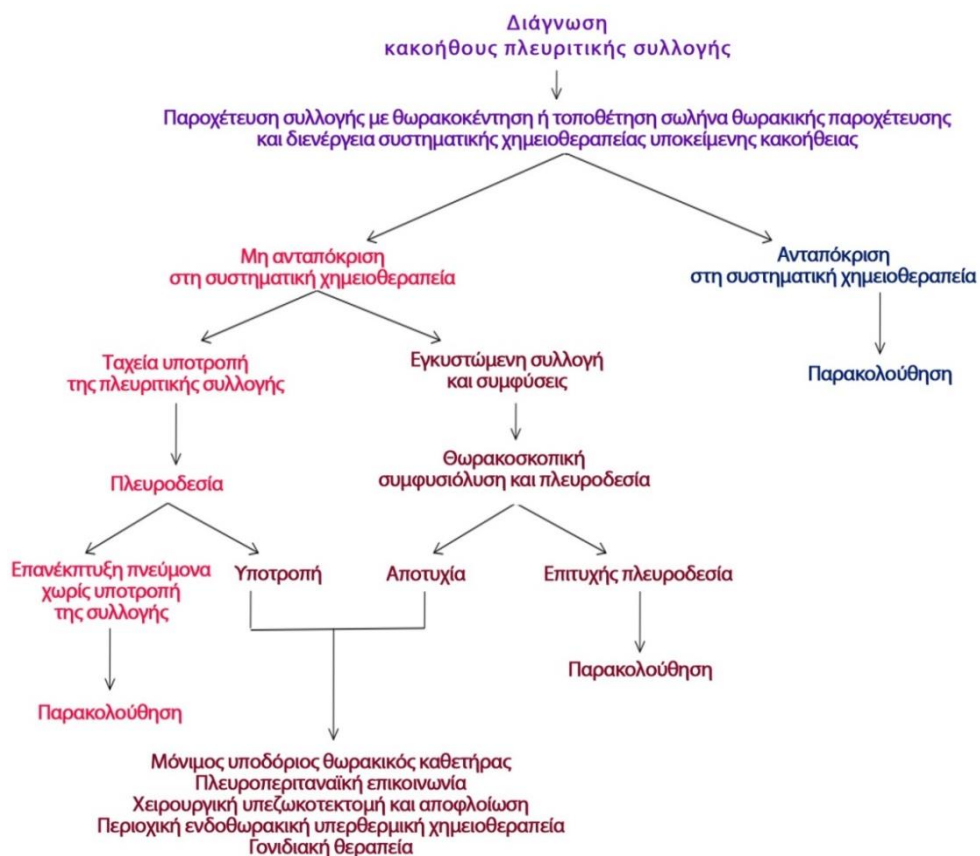
Σχήμα 10
Αλγόριθμος ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή (85)

Μεταφρασμένο από: Fig. 1 Management of a malignant pleural effusion:

British Thoracic Society pleural disease guideline

Mark E. Roberts et al

Thorax 2010;65(Suppl 2):ii32eii40



Σχήμα 11

Αλγόριθμος ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή (97)

Μεταφρασμένο από: Fig.6 Malignant pleural effusion and algorithm management

Konstantinos Zarogoulidis et al

J Thorac Dis 2013;5(S4):S413-S419

Συγκριτικά με ασθενείς που κατατάσσονται στο ίδιο στάδιο κατά TNM, αλλά δεν έχουν πλευριτική συλλογή, τόσο η μέση επιβίωση, όσο και η πενταετής επιβίωση είναι δυσμενέστερη, στατιστικώς σημαντικά ($p=0.0001$), στους ασθενείς με πλευριτική συλλογή (8 μήνες VS 13 μήνες και 2% VS 13%) (100).

Παρουσιάζονται παραπάνω οι τρεις πιο γνωστοί αλγόριθμοι διαχείρισης και αντιμετώπισης της κακοήθους πλευριτικής συλλογής, οι οποίοι παρουσιάζουν πολλά κοινά σημεία, ενώ σε κάποια άλλα, συμπληρώνουν ο ένας τον άλλο (Σχήματα 9-11) (85,97,101).

5. Πλευροδεσία

Με τον όρο πλευροδεσία ή πλευρόδεση, εννοούμε την προκλητή δημιουργία σταθερών συνδέσεων, μεταξύ της εξωτερικής επιφάνειας του πνευμονικού παρεγχύματος και της εσωτερικής επιφάνειας του θωρακικού κλωβού, με αποτέλεσμα ουσιαστικά την εξάλειψη της υπεζωκοτικής κοιλότητας, με σκοπό την αποφυγή συλλογής υγρού ή αέρα εντός αυτής (102). Ανάλογα με την τεχνική που εφαρμόζεται, τις περισσότερες φορές δημιουργούνται στερεές συνδέσεις μεταξύ των δύο πετάλων του υπεζωκότα (περίτονο και περισπλάχνιο), ενώ σε άλλες περιπτώσεις, μεταξύ σπλαχνικού υπεζωκότα και έσω θωρακικής περιτονίας. Για την επιτυχή επίτευξη της πλευροδεσίας θα πρέπει να επιτελεστούν στην υπεζωκοτική κοιλότητα οι εξής κατά σειρά διαδικασίες (102): στενή και πλήρης επαφή της εξωτερικής επιφάνειας του πνεύμονα με την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού κλωβού, πρόκληση διάχυτης φλεγμονής στις δύο επιφάνειες, ενεργοποίηση πηκτικού μηχανισμού, αναστολή ή μείωση του ινωδολυτικού μηχανισμού, δημιουργία συμφύσεων από ινική, προσέλκυση και ενεργοποίηση ινοβλαστών, παραγωγή και εναπόθεση κολλαγόνου, δημιουργία σταθερών συμφύσεων. Μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοστεί αρκετές τεχνικές πλευροδεσίας, όπως συνοπτικά αναφέρονται παρακάτω (2,103-105):

Χημική πλευροδεσία με έγχυση πλευροδετικού παράγοντα εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας είτε παρά της κλίνης του ασθενούς δια του θωρακοσωλήνα (έγχυση), είτε θωρακοσκοπικά (έγχυση ή εμφύσηση)

Μηχανική πλευροδεσία με τριβή του τοιχωματικού υπεζωκότα με ξηρή γάζα (dry gauze abrasion) ή με τριβή του τοιχωματικού αλλά και του σπλαχνικού υπεζωκότα με υπερωσμωτικό διάλυμα

Θωρακοσκοπική ακτινοβόληση του τοιχωματικού υπεζωκότα με Nd-YAG laser

Χειρουργική πλευροδεσία με εκτομή του τοιχωματικού υπεζωκότα (pleurectomy) ή με αποφλοιώση του σπλαχνικού υπεζωκότα (decortication)

Ενδοϋπεζωκοτική (ενδοθωρακική), περιοχική υπερθερμία με αντινεοπλασματικούς παράγοντες (υπερθερμική χημειοθεραπεία)

Ακτινοθεραπευτική πλευροδεσία με ραδιενεργό χρυσό

5.1. Συσχετισμός αποτελεσματικότητας πλευροδεσίας και πρωτοπαθούς εστίας

Ο ιστολογικός τύπος του όγκου, που εμφανίζει εξάπλωση στην υπεζωκοτική κοιλότητα και κατά συνέπεια προκαλεί την κακοήγη πλευριτική συλλογή, φαίνεται ότι καθορίζει και την αποτελεσματικότητα της πλευροδεσίας. Στον παρακάτω πίνακα 3 παρατηρούμε ότι η μέγιστη αποτελεσματικότητα της πλευροδεσίας επιτυγχάνεται στις κακοήθεις πλευριτικές συλλογές που προέρχονται από το παχύ έντερο, τον μαστό και τις ωθήκες, ενώ μειωμένη αποτελεσματικότητα εμφανίζουν τα σαρκώματα και οι κακοήθειες του στομάχου (102).

| Πρωτοπαθής εντόπιση κακοήθειας | Πλήρης επιτυχία n | Μερική επιτυχία n | Αποτυχία πλευροδεσίας n | Μέση επιβίωση μετά την πλευροδεσία (μήνες) |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|--|
| Πνεύμονας | 72 (66%) | 21 (19%) | 16 (15%) | 4.4 (0.3–44) |
| Μαστός | 74 (78%) | 12 (13%) | 9 (9%) | 8.8 (0.2–153) |
| Μεσοθηλώμα | 41 (59%) | 11 (16%) | 17 (25%) | 9.6 (0.5–58) |
| Λέμφωμα | 25 (73%) | 6 (18%) | 3 (9%) | 11.8 (0.3–137) |
| Ωθήκη | 20 (77%) | 3 (11.5%) | 3 (11.5%) | 6.3 (0.1–92) |
| Παχύ έντερο | 16 (85%) | 1 (5%) | 2 (10%) | 8.1 (0.3–86) |
| Νεφρός | 12 (67%) | 4 (22%) | 2 (11%) | 3.4 (0.1–12) |
| Στομάχι | 9 (69%) | 2 (15.5%) | 2 (15.5%) | 2.1 (0.6–10) |
| Άλλο | 18 (86%) | 2 (9.5%) | 1 (4.5%) | 3.5 (0.6–98) |
| Σάρκωμα | 4 (57%) | 3 (43%) | 0 | 2.1 (0.8–10) |
| Άγνωστης προέλευσης | 35 (71%) | 11 (22%) | 3 (7%) | 4.1 (0.2–30) |
| Σύνολο | 326 (70.9%) | 76 (16.5%) | 58 (12.6%) | |

Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα πλευροδεσίας αναλόγως ιστολογικού τύπου

5.2. Χημική πλευροδεσία

Περισσότερο από όλες τις προαναφερθείσες μεθόδους για την αντιμετώπιση των κακοήθων πλευριτικών συλλογών, έχει εφαρμοστεί η χημική πλευροδεσία με πολύ καλά αποτελέσματα (3). Κατά την συγκεκριμένη τεχνική, μετά την πλήρη εκκένωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας από τη πλευριτική συλλογή, ενίεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα, είτε δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, είτε θωρακοσκοπικά ένας πλευροδετικός παράγοντας. Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί όλοι οι παρακάτω πλευροδετικοί παράγοντες (κάποιοι εξ' αυτών έχουν μόνο ιστορική σημασία)(106-107):

Χημιοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως tetracycline, doxycycline, minocycline, oxytetracycline, erythromycin, quinacrine, bleomycin, nitrogen mustard, mitomycin, methotrexate, thiotepa, cisplatin, carboplatin, cytosine, arabinoside, mitoxantrone, doxorubicin.

Ερεθιστικοί παράγοντες, όπως talc, iodopovidone, silver nitrate, sodium hydroxide.

Ανοσοδιεγέρτες, όπως corynebacterium parvum, Interferon-a and Interferon-b, Interleukins, transforming growth factor beta2

Ραδιοενεργά κολλοειδή, όπως Zinc (Zn), Gold (198 Au), Phosphorus (32P)

Άλλα, όπως αυτόλογο αίμα

5.2.1. Αποτελεσματικότητα χημικής πλευροδεσίας

Μεγάλες σειρές μελετών και μεταanalύσεις έχουν αποδείξει ότι ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας για επιτυχή πλευροδεσία είναι το ταλκ, είτε αυτό ενίεται ως διάλυμα, είτε ψεκάζεται ως κονίαμα στην υπεζωκοτική κοιλότητα (106-108). Στον ακόλουθο πίνακα 4, φαίνονται τα κυριότερα χαρακτηριστικά (κλινική αποτελεσματικότητα, πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα) των περισσότερο μελετημένων και ευρέως χρησιμοποιημένων πλευροδετικών παραγόντων (97,109).

| Πλευροδεδεικτός παράγοντας | Συνήθης Δοσολογία | Κλινική αποτελεσματικότητα | Πλεονεκτήματα | Μειονεκτήματα |
|---|-------------------|----------------------------|---|---|
| Ταλκ (κονίαμα) <i>Talc poudrage</i> | 2.5-10g | 80-95% | Μικρό κόστος Πολύ αποτελεσματικό Εύκολα διαθέσιμο | Απαιτεί διενέργεια θωρακοσκόπησης Η διασπορά σωματιδίων < 15 μm, ενέχει τον κίνδυνο αναπνευστικής δυσχέρειας |
| Ταλκ (εναώρημα) <i>Talc slurry</i> | 2.5-10g | 70-85% | Μικρό κόστος Εύκολα διαθέσιμο Εύκολη διαδικασία | Η διασπορά σωματιδίων < 15 μm, ενέχει τον κίνδυνο αναπνευστικής δυσχέρειας Λιγότερο αποτελεσματικό με σχηματισμό περισσότερων εγκυτώσεων |
| Δοξυκυκλίνη <i>Doxycycline</i> | 500mg | 70-85% | Εύκολα διαθέσιμο Εύκολη διαδικασία | Προκαλεί πολύ άλγος Συνήθως απαιτούνται πολλαπλές επαναγορηγίες Κίνδυνος οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας Κίνδυνος αναφυλαξίας από ιώδιο |
| Ιωδιούχος ποβιδόνη <i>Iodine povidone</i> | 20ml (10%) | 65-95% | Μικρό κόστος Εύκολα διαθέσιμο Εύκολη διαδικασία | Πιθανή τοξικότητα από τον θυρεοειδή Προκαλεί πολύ άλγος Υπόταση |
| Μπλεομυκίνη <i>Bleomycin</i> | 60mg | 60-85% | | Μεγάλο κόστος Προκαλεί αρκετό άλγος Πιθανή τοξικότητα από συστηματική απορρόφηση |
| Νιτρικός άργυρος <i>Silver nitrate</i> | | 75-90% | Εύκολα διαθέσιμο | Προκαλεί πολύ άλγος Παροδική κυψελίτιδα Μπορεί να προκαλέσει συστηματική φλεγμονή |
| Κορυνοβακτηρίδιο <i>Corynebacterium parvum</i> | | 75-85% | Εύκολη διαδικασία Καλή αποτελεσματικότητα | Μη διαθέσιμο στις περισσότερες χώρες |
| Κινακρίνη <i>Quinacrine</i> | 500mg | 79-90% | | Προκαλεί πολύ άλγος Περιοδικά ψυχρωσικά συμπτώματα Συνήθως απαιτούνται πολλαπλές επαναγορηγίες |
| Οξυτετρακυκλίνη <i>Oxytetracine</i> | 500mg | 60-80% | Εύκολη διαδικασία | Μη διαθέσιμο στις περισσότερες χώρες Όψιμες υποτροπές |

Πίνακας 4: Κλινική αποτελεσματικότητα, πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα παραγόντων που χρησιμοποιούνται για πλευροδεσία

5.2.2. Επιπλοκές χημικής πλευροδεσίας

Οι επιπλοκές της πλευροδεσίας είναι το θωρακικό άλγος, ο πυρετός, η δύσπνοια, η πνευμονία, το εμπύημα, η εγκυστωμένη πλευριτική συλλογή, η λοίμωξη τραύματος, το ARDS και η ηπατική δυσλειτουργία. Οι επιπλοκές αυτές εξαρτώνται από την επιλογή του παράγοντα που χρησιμοποιείται για την πλευροδεσία, όπως φαίνεται στον επακόλουθο πίνακα 5 (110):

| Πλευροδετικός παράγοντας | Τύπος επιπλοκής | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------|----------|----------|-----------|------|---------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| | Θωρακικό άλγος | Πυρετός | Δύσπνοια | Πνευμονία | ARDS | Εμπύημα | Εγκυστωμένη συλλογή | Λοίμωξη τραύματος | Ηπατική δυσλειτουργία |
| Ταλκ Talc | 7-15.6% | 1.6-63% | 57.9% | 0.5-0.9% | 0-9% | | 1.2% | | |
| Τετρακυκλίνη Tetracycline | 33-90% | 9-81% | 36% | | | | | | 45% |
| Μινοκυκλίνη Minocycline | 44.6-83.5% | 1-4.1% | | | | | 1.7% | | |
| Ιωδιούχος ποβιδόνη Povidone-iodine | 13% | 6.1-33% | | | | | | 2.4% | |
| Πισιμπανίλη Picibanil | 21% | 20% | | | | 1% | | | |
| Αυτόλογο αίμα Autologus blood | | 10-12.5% | | | | 5-9.4% | 5-15.6% | | |

Πίνακας 5: Συχνότητα επιπλοκών χημικής πλευροδεσίας ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο παράγοντα

5.3. Πλευροδεσία με περιοχική υπερθερμική χημειοθεραπεία

5.3.1. Η δράση της υπερθερμίας σε κυτταρικό επίπεδο

Αύξηση της θερμοκρασίας των κυττάρων στην περιοχή των 39-45 °C, μπορεί να προκαλέσει αναστολή του πολλαπλασιασμού τους και κυτταρικό θάνατο. Η ένταση των επιδράσεων εξαρτάται από τον συνδυασμό του ύψους της θερμοκρασίας και του χρόνου έκθεσης των κυττάρων σε αυτή την θερμοκρασία, που μαζί εκφράζονται με τον όρο θερμική δόση (111). Κατά την έκθεση των κυττάρων σε αυξημένη θερμοκρασία επισυμβαίνουν πολλές αλλαγές. Η θερμοκρασία αλλάζει τα χαρακτηριστικά της κυτταρικής μεμβράνης, προκαλώντας τροποποίηση της μορφολογίας του κυττάρου, των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων των ιόντων καλίου και νατρίου και του δυναμικού της μεμβράνης (112-113). Απροσδόκητα, κανένα από τα προαναφερόμενα φαινόμενα δεν συσχετίζεται άμεσα με τον επερχόμενο κυτταρικό θάνατο και επομένως κανένα από αυτά δεν εξηγεί επαρκώς τον άμεσο μηχανισμό της θερμικά προκαλούμενης κυτταροτοξικότητας (112-113). Πέρα από τις μεμβράνες, δευτερεύουσες πρωτεϊνικές δομές φαίνεται να είναι περισσότερο

ευαίσθητες στην θερμότητα κι ίσως η προκαλούμενη από την θερμότητα πρωτεϊνική μετουσίωση μπορεί να εξηγήσει τις επιπτώσεις της ήπιας υπερθερμίας στα κύτταρα (111). Παρόλο που το DNA δεν καταστρέφεται σε θερμοκρασίες 39-45 °C, εντούτοις η de novo σύνθεση και ο πολυμερισμός του DNA εμφανίζουν ευαισθησία στην θερμότητα, λόγω της προκαλούμενης μετουσίωσης και συσσωμάτωσης των συνθετασών και πολυμερασών (114-115). Το γεγονός αυτό φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά σε λειτουργίες του κυτταρικού κύκλου και του κυτταρικού θανάτου. Επίσης προκαλείται διαταραχή των βασικών ενζυμικών λειτουργιών του κυττάρου, όπως η διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA. Οι πυρηνίσκοι είναι ευαίσθητοι στην υπερθερμία, όπως επίσης και άλλα ένζυμα που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση του RNA. Ακόμη, παρατηρείται ανικανότητα του RNA να αλληλεπιδράσει με πρωτεΐνες, κατά τη διάρκεια της υπερθερμίας (116). Τελικά, μετά από μία επαρκή θερμική δόση, τα κύτταρα οδηγούνται στο θάνατο είτε μέσω της νέκρωσης, όπου το κύτταρο πολύ γρήγορα χάνει την ακεραιότητα της κυτταρικής του μεμβράνης, είτε μέσω της απόπτωσης, όπου εσπευσμένα ενεργοποιείται ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος. Κάθε μία από τις δύο αυτές διαδικασίες υπόκειται σε διαφορετικές ανοσορρυθμιστικές δραστηριότητες (117). Στο παρακάτω σχήμα 12, δίδεται έμφαση στους κυριότερους βιολογικούς τρόπους, με τους οποίους η επίδραση της υπερθερμίας προσπαθεί να αποφέρει θεραπευτικά αποτελέσματα, μέσω των εξής ανοσολογικών επιδράσεων (118):

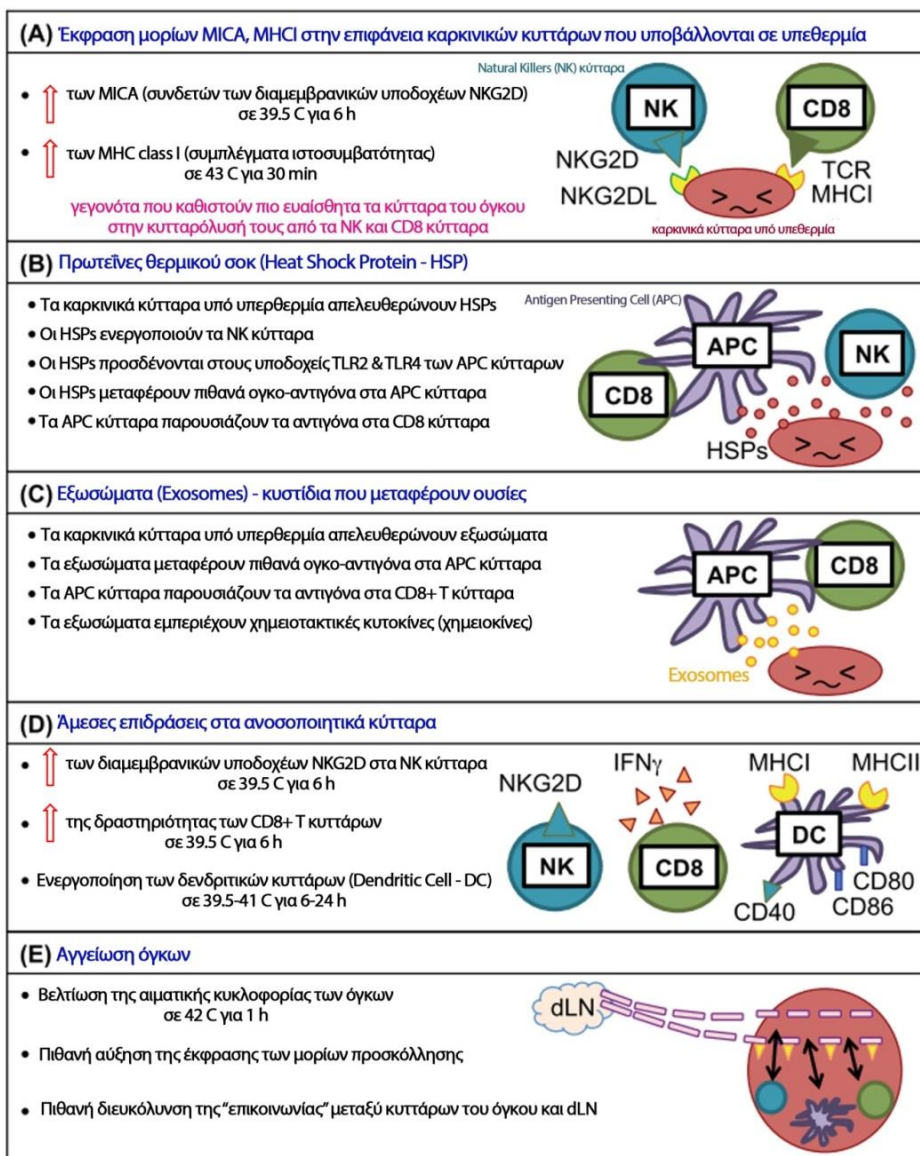
Έκφραση μορίων MICA, MHC(I) στην επιφάνεια καρκινικών κυττάρων που υποβάλλονται σε υπερθερμία

Παραγωγή πρωτεϊνών θερμικού σοκ

Παραγωγή εξωσωμάτων

Άμεσες επιδράσεις στα ανοσοποιητικά κύτταρα

Τροποποίηση της αγγείωσης των όγκων



Σχήμα 12

Επαγόμενοι από υπερθερμία μηχανισμοί ενεργοποίησης ανοσοποιητικού συστήματος

Τροποποιημένο από: Fig.1 Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer
Seiko Toraya-Brown¹ & Steven Fiering
Int J Hyperthermia, 2014; 30(8): 531–539

5.3.2. Η εφαρμογή της υπερθερμίας για θεραπευτικούς σκοπούς

Η υπερθερμία, ως θεραπευτική διαδικασία, επιτελείται με την αύξηση της θερμοκρασίας μιας συγκεκριμένης ανατομικής περιοχής ή ολόκληρου του σώματος, σε επίπεδα ανώτερα της φυσιολογικής θερμοκρασίας, με σκοπό να προκληθούν θεραπευτικά αποτελέσματα στον οργανισμό. Διακρίνονται τρεις διαφορετικές, βασικές κατηγορίες εφαρμογής υπερθερμίας (118):

1. Τοπική υπερθερμία
2. Περιοχική υπερθερμία
3. Ολοσωματική υπερθερμία
- 4.

Κατά την διαδικασία της τοπικής υπερθερμίας, συνήθως για την αντιμετώπιση νεοπλασιών, η αύξηση της θερμοκρασίας εφαρμόζεται σε ένα συμπαγή όγκο και μπορεί να φτάσει τους 80°C, όταν επιχειρείται η εκτομή (καταστροφή) του όγκου (119) ή μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 41-45°C, όταν σκοπός της είναι να προκληθούν μόνο σοβαρές βλάβες στην φυσιολογία των κυττάρων, που θα οδηγήσουν στον κυτταρικό θάνατο, χωρίς να προκληθούν σοβαροί τραυματισμοί των γειτονικών υγιών ιστών (120).

Στην περιοχική υπερθερμία, η αύξηση της θερμοκρασίας εφαρμόζεται σε μία σχετικά μεγάλη ανατομική περιοχή του σώματος, όπως η περιτοναϊκή κοιλότητα, η υπεζωκοτική κοιλότητα, το άνω ή κάτω άκρο και η θερμοκρασία της επιλεγμένης περιοχής να κυμαίνεται μεταξύ 39-42 °C, ώστε το όφελος να προκύψει από φυσικές επιδράσεις, παρόμοιες με αυτές που προκαλεί ο πυρετός, χωρίς να προκαλείται ιστική βλάβη (118).

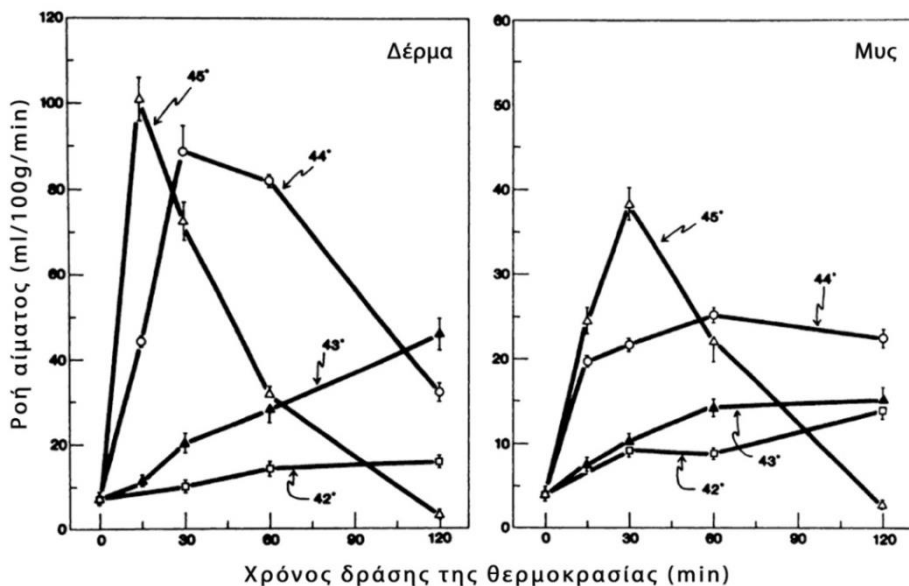
Στην ολοσωματική υπερθερμία, ολόκληρο το σώμα εμβαπτίζεται μέσα σε θερμό διάλυμα ή περιτυλίγεται με θερμικές κουβέρτες, για την

επίτευξη της υπερθερμίας σε θερμοκρασία που να κυμαίνεται μεταξύ 39-41 °C. Συνήθως η ολοσωματική υπερθερμία συνδυάζεται και με άλλες τεχνικές σε εκτεταμένες, μεταστατικές κακοήθειες (121).

5.3.3. Η υπερθερμία για την αντιμετώπιση νεοπλασιών

Η υπερθερμία εφαρμόζεται θεραπευτικά στην αντιμετώπιση των νεοπλασιών, καθώς η φυσική απόκριση των φυσιολογικών κυττάρων διαφέρει από αυτή των νεοπλασματικών κυττάρων στην επίδραση της υπερθερμίας. Είναι γνωστό ότι η αύξηση της θερμοκρασίας σε έναν ιστό, επιφέρει άμεση και ανάλογη αύξηση της αιματικής του ροής, γεγονός που συνοδεύεται από διαστολή των αγγείων και αύξηση της διαπερατότητας του τοιχώματος των αγγείων, όπως φαίνεται στο γράφημα 1 (122). Συγκριτικά με τους υγιείς ιστούς, τα νεοπλάσματα φαίνεται να εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα αύξησης της ροής του αίματος με την αύξηση της θερμοκρασίας. Κατά συνέπεια η διάχυση της θερμότητας μέσω της ροής του αίματος στους όγκους είναι βραδύτερη από την αντίστοιχη στους φυσιολογικούς ιστούς, με αποτέλεσμα οι όγκοι να αναπτύσσουν υψηλότερη θερμοκρασία από τους φυσιολογικούς ιστούς κατά την θέρμανσή τους (υψηλότερη θερμοκρασία επιφέρει μεγαλύτερες καταστροφές), αφού η ελάττωση της αιματικής ροής και επομένως η καθυστέρηση της απομάκρυνσης του αίματος από τον όγκο με τη φλεβική κυκλοφορία, να ελαττώνει και το ρυθμό επιστροφής της θερμοκρασίας του νεοπλασματικού ιστού (heat clearance) στα φυσιολογικά επίπεδα (123). Αυτό σχετίζεται με τις δομικές διαφορές του αγγειακού δικτύου των όγκων, όπου τα νεοσχηματιζόμενα σε ένα νεόπλασμα αγγεία δημιουργούνται από προϋπάρχοντα αγγεία, προσομοιάζουν μορφολογικά με υπερτροφικά τριχοειδή και χαρακτηρίζονται από μερική ή και πλήρη απουσία λείων μυϊκών ινών και περικυττάρων. Λόγω του γεγονότος ότι η αιματική ροή στους όγκους εξαρτάται από το μέγεθός τους και από τον τύπο τους (μεγαλύτερη αιματική ροή παρατηρείται στους μικρούς

όγκους), αρκετές φορές παρατηρείται μεγαλύτερη ροή στους όγκους από τους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς. Επίσης το αγγειακό δίκτυο των όγκων μπορεί να καταστραφεί σε ορισμένες θερμοκρασίες, ενώ στις ίδιες θερμοκρασίες το αγγειακό δίκτυο των φυσιολογικών ιστών να παρουσιάζει μόνο ελάχιστες αλλοιώσεις (122).



Γράφημα 1

Επίδραση θερμοκρασίας στην ροή του αίματος στους ιστούς (122)

Μεταφρασμένο από: Fig.1 Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review.

Song CW

Cancer Res. 1984 Oct;44(10 Suppl):4721s-4730s.

Αρχικά παρατηρείται μια αύξηση της αιμάτωσης λόγω αγγειοδιαστολής και μετά από κάποιο χρονικό διάστημα – το οποίο εξαρτάται από το είδος του νεοπλάσματος και το ύψος της θερμοκρασίας – σημειώνεται ελάττωση της αιματικής ροής, η οποία οφείλεται σε παχύνσεις του ενδοθηλίου και μικροθρομβώσεις. Το φαινόμενο αυτό είναι πιο έντονο, όταν η εφαρμοζόμενη θερμοκρασία ξεπερνά τους 42°C και ίσως παίζει ρόλο στο συνδυασμό υπερθερμίας - χημειοθεραπείας,

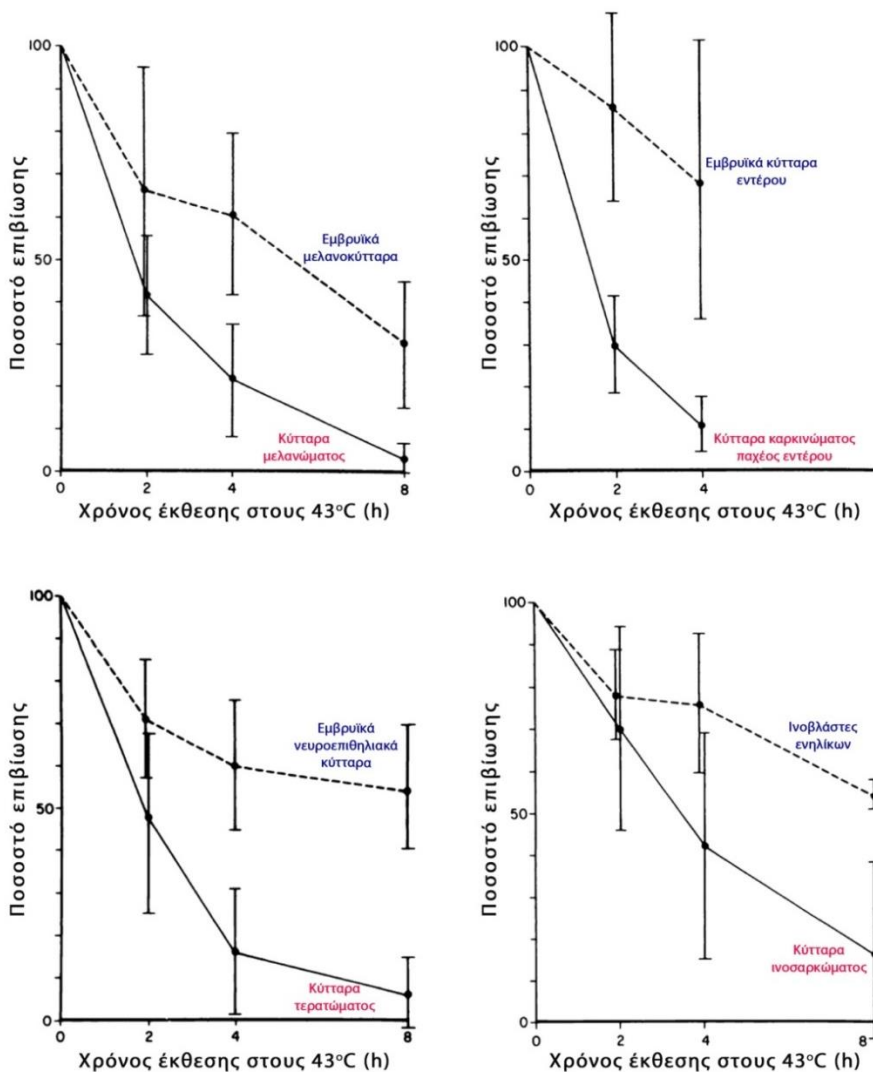
θεωρώντας πως το χημειοθεραπευτικό φάρμακο αφού φτάσει στο νεόπλασμα, λόγω της ελάττωσης στη συνέχεια της αιματικής διήθησης του όγκου θα παραμείνει και θα επιδρά για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε αυτόν (124).

Συγκριτικές μελέτες σε καλλιέργειες ανθρώπινων φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυττάρων, που εκτέθηκαν σε θερμοκρασίες 42.5-43.0°C για 4-8 ώρες, ανέδειξαν υψηλότερα ποσοστά νέκρωσης των νεοπλασματικών κυττάρων με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.01$), όπως διαφαίνεται στο παρακάτω γράφημα 2 (125).

Επίσης παρατηρήθηκε ότι αν και τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, (αλλά μικρότερη από ορισμένα φυσιολογικά κύτταρα, όπως τα μελανοκύτταρα του ραγοειδούς χιτώνα) αυτή δεν σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στην θερμοκρασία. Δηλαδή η επιλεκτική θερμοευαισθησία των νεοπλασματικών κυττάρων αποτελεί ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τους, που σχετίζεται με τον αυξημένο πολλαπλασιασμό τους (125).

5.3.4. Περιοχική χημειοθεραπεία

Η περιοχική χημειοθεραπεία βασίζεται στην ιδέα της βελτίωσης της αποτελεσματικότητας του χημειοθεραπευτικού παράγοντα επί της κακοήθειας, όταν η χορήγηση διενεργείται πλησίον της ανατομικής περιοχής που εδράζεται ο όγκος. Συγκριτικά με την συστηματική χημειοθεραπεία, κατά την διενέργεια περιοχικής χημειοθεραπείας δίδεται η δυνατότητα της χορήγησης υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, σε βραχύ χρονικό διάστημα και επίτευξη υψηλών ιστικών συγκεντρώσεων στην περιοχή του όγκου, με παράλληλο περιορισμό των ανεπιθύμητων, συστηματικών παρενεργειών (126).



Γράφημα 2
Επίδραση θερμοκρασίας στην επιβίωση
υγιών και νεοπλασματικών κυττάρων (125)

Μεταφρασμένο από: Fig.1-4 Selective lethal effect of supranormal temperatures on human neoplastic cells.

Giovanella BC, Stehlin JS Jr, Morgan AC.
 Cancer Res. 1976 Nov;36(11 Pt 1):3944-50.

Οι κύριες διαφορές μεταξύ συστηματικής και περιοχικής χημειοθεραπείας αναλύονται ως εξής (127-129):

- I. Κατά την συστηματική χορήγηση, το φάρμακο κατανέμεται σε όλο το σώμα, ενώ με την περιοχική περιορίζεται σε ένα όργανο ή μια ανατομική περιοχή (π.χ. ήπαρ, άνω ή κάτω άκρο, περιτοναϊκή ή υπεζωκοτική κοιλότητα).
- II. Κατά τη συστηματική χορήγηση, μία ποσότητα του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου (που σε μερικές περιπτώσεις φτάνει το 70%) μεταβολίζεται και αποδομείται (κυρίως στο ήπαρ) πριν φτάσει στο τελικό όργανο στόχο, ενώ κατά την περιοχική χορήγηση, σχεδόν όλη η ποσότητα του φαρμάκου δρα επί του όγκου (αναμένοντας υψηλότερα ποσοστά απόκρισης στη θεραπεία) κι ένα μικρό μόνο ποσοστό του εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.
- III. Με την περιοχική χημειοθεραπεία επιτυγχάνεται συνεχής και για αρκετή ώρα έκθεση των νεοπλασματικών κυττάρων στον χημειοθεραπευτικό παράγοντα. Η περιοχική χορήγηση χαρακτηρίζεται από πολύ μικρότερη έως ανύπαρκτη συστηματική τοξικότητα. Επίσης στην περιοχική χημειοθεραπεία δίνεται η δυνατότητα χορήγησης πολύ υψηλότερων δόσεων (που στην συστηματική χορήγηση θεωρούνται απαγορευτικές λόγω της τοξικότητά τους), με κύριο στόχο η αύξηση της συγκέντρωσης των χημειοθεραπευτικών να υπερνικήσει το πρόβλημα της ανθεκτικότητας του όγκου.

5.3.4.1. Τρόποι χορήγησης περιοχικής χημειοθεραπείας

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες περιοχικής χημειοθεραπείας (126):

Η ενδοαγγειακή χορήγηση, η οποία μπορεί να διακριθεί σε:

Αμιγής ενδαρτηριακή έγχυση (Infusion) – σε πρωτοπαθείς ή μεταστατικούς όγκους

Συνδυασμός ενδαρτηριακής έγχυσης με χημειοεμβολισμό – σε όγκους του ήπατος

Ενδαρτηριακή έγχυση – άρδευση με απομόνωση (Isolation Perfusion) – σε σαρκώματα και μελανώματα των άκρων

Ενδαρτηριακή έγχυση με σύγχρονο αγγειακό αποκλεισμό και υποξαιμία (Stop flow) – σε όγκους της ελάσσονος πυέλου

Η ενδοκοιλοτική χορήγηση, οι οποία εφαρμόζεται σε τρεις διαφορετικές ανατομικές περιοχές: στην περιτοναϊκή κοιλότητα, στην υπεζωκοτική κοιλότητα και ενδοκυστικά (ουροδόχος κύστη).

Κατά την ενδοαγγειακή χορήγηση, χρησιμοποιείται ως αγγείο προσπέλασης είτε:

το κυρίως τροφοφόρο αγγείο του οργάνου ή του νεοπλάσματος (που δεν είναι απαραίτητως το ίδιο). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ηπατική αρτηρία στο ήπαρ, διότι αυτή είναι που αρδεύει κυρίως τις μακροσκοπικές μεταστατικές εστίες, αν και χορηγεί μόνο το 14% της συνολικής παρεγχυματικής ηπατικής ροής. Αντιθέτως, τα φυσιολογικά ηπατικά κύτταρα, και κατά συνέπεια οι μικροσκοπικές μεταστατικές εστίες, που δεν έχουν αποκτήσει ακόμη αυτοτελή αιμάτωση, αιματώνονται κυρίως από την πυλαία φλέβα (130-131).

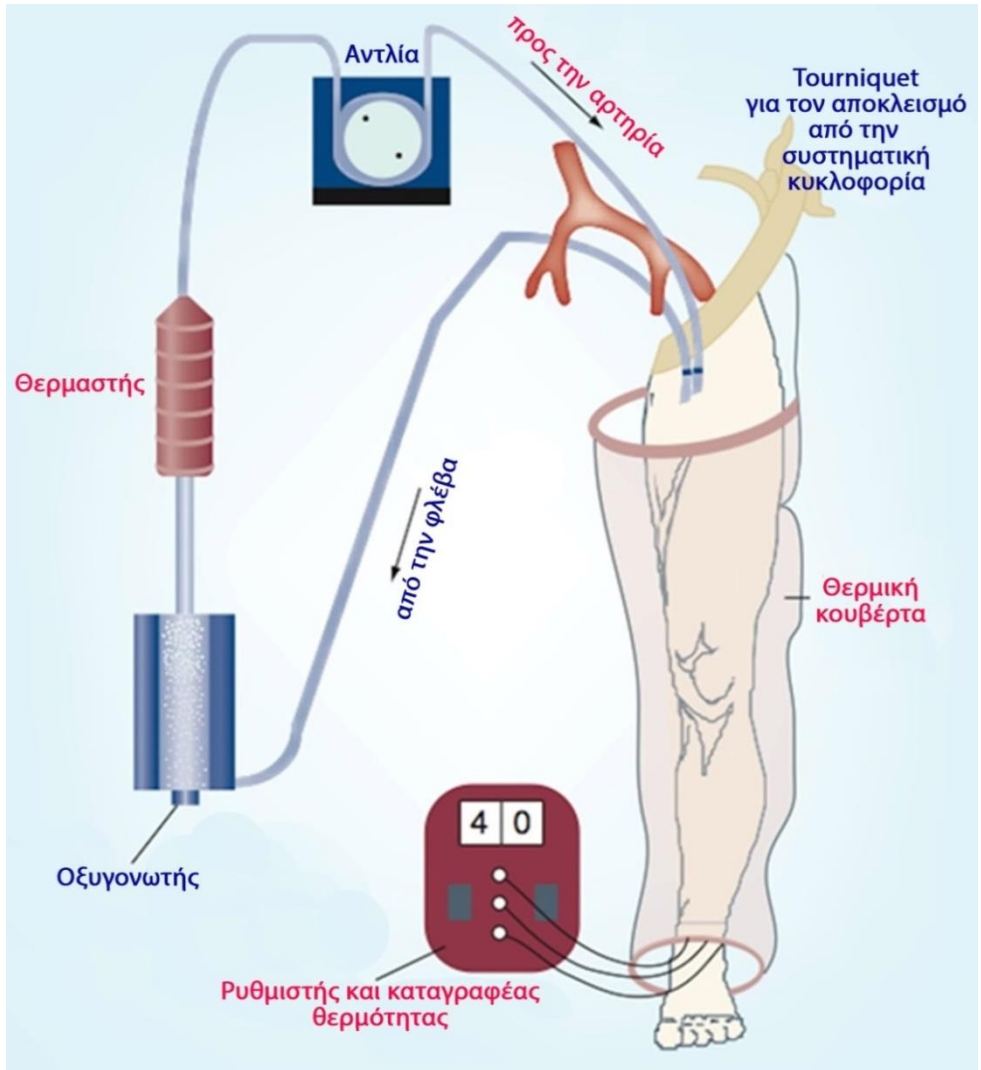
είτε το αρτηριακό στέλεχος που τροφοδοτεί την ανατομική περιοχή, στην οποία βρίσκεται το όργανο ή το νεόπλασμα-στόχος (καθετηριασμός των έξω λαγόνιων αγγείων για νεοπλάσματα των κάτω άκρων με τη μέθοδο Isolation Perfusion, τεχνική Stop-flow για

νεοπλάσματα της ελάσσονος πυέλου με παροδική απόφραξη της κοιλιακής αρτηρίας κλπ).

Στο παρακάτω σχήμα 13, αναδεικνύεται ο τρόπος ενδοαγγειακής, περιοχικής χημειοθεραπείας του κάτω άκρου για την αντιμετώπιση μελανώματος του κάτω άκρου (132).

Η ενδοκοιλιακή χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αφορά κυρίως στην περιτοναϊκή και την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η ομοιογενής κατανομή του χημειοθεραπευτικού διαλύματος όπως είναι φυσικό, περιορίζεται από την ύπαρξη συμφύσεων μεταξύ των ελίκων του εντέρου ή μεταξύ ελίκων και κοιλιακού τοιχώματος στην περίπτωση της περιτοναϊκής κοιλότητας και μεταξύ του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος, του μεσοθωρακίου και του διαφράγματος στην περίπτωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Στο ακόλουθο σχήμα 14, διακρίνεται η περιοχική ενδοθωρακική χημειοθεραπεία με θωρακοσκοπική τοποθέτηση των σωλήνων του κυκλώματος (133).

Οι ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του υπεζωκότα, μεταστατικούς όγκους του υπεζωκότα και μεταστατική κακοήγη πλευριτική συλλογή συνήθως έχουν δυσμενή πρόγνωση, με ποσοστό μέσης επιβίωσης που κυμαίνεται μεταξύ 6-18 μηνών. Γι' αυτό ο συνδυασμός κυτταρομειωτικής (ογκομειωτικής), χειρουργικής επέμβασης με περιοχική, ενδοϋπεζωκοτική χημειοθεραπεία και ακολούθως με συστηματική χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται ολοένα και συχνότερα για τον τοπικό έλεγχο της νόσου (1, 104).



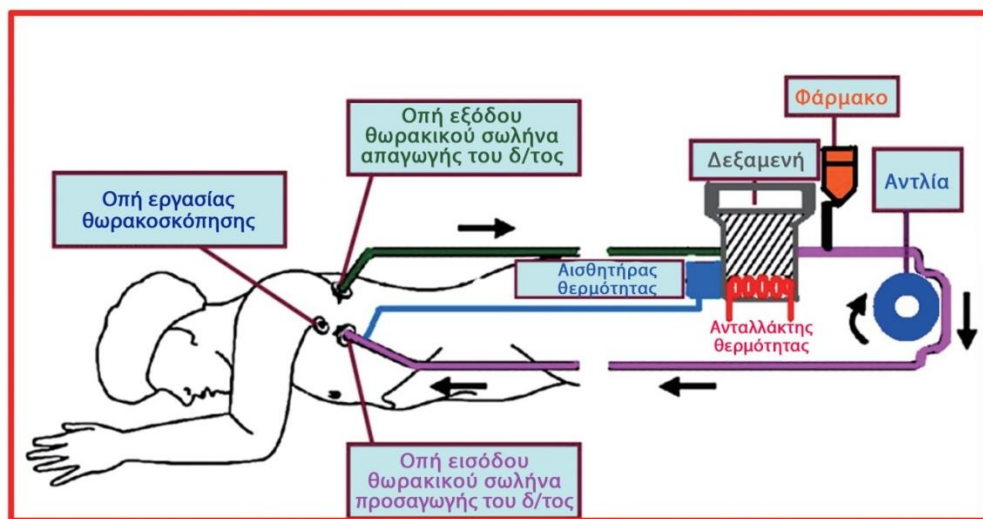
Σχήμα 13

Περιοχική χημειοθεραπεία κάτω άκρου

Μεταφρασμένο από: Fig.2 Management of In-Transit Malignant Melanoma

Paul J. Speicher, Douglas S. Tyler and Paul J. Mosca

ISBN 978-953-51-0961-7



Σχήμα 14

Περιοχική χημειοθεραπεία υπεζωκοτικής κοιλότητας

Μεταφρασμένο από: Fig.2 Clinical outcomes of cytoreductive surgery combined with intrapleural perfusion of hyperthermic chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma with pleural dissemination
 Eunjue Yi , Daejoong Kim , Sukki Cho, Kwahnmien Kim, Sanghoon Jheon
 J Thorac Dis. 2016 Jul; 8(7): 1550–1560.

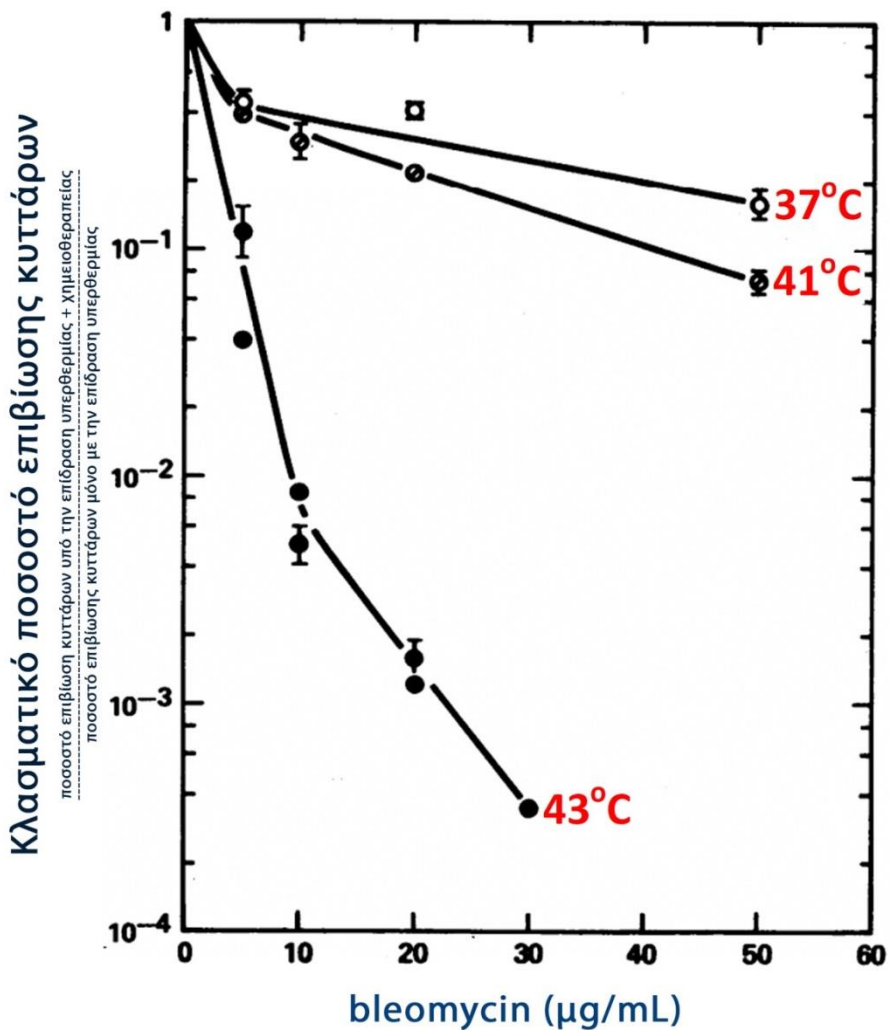
5.3.5. Συνδυασμός περιοχικής υπερθερμίας και χημειοθεραπείας

Κλασικές μελέτες έχουν αποδείξει την αξιοσημείωτη, συνεργική δράση υπερθερμίας και χημειοθεραπείας. Μία υπεραπλουστευμένη εξήγηση της συνέργειας αυτής είναι ότι: η χημειοθεραπεία παρόλο που προκαλεί σοβαρές βλάβες στα νεοπλασματικά κύτταρα, αυτά διατηρούν την δυνατότητά τους να επιδιορθώσουν τις προκληθείσες βλάβες – στο σημείο αυτό δρα συνεργικά η υπερθερμία, η οποία αναστέλλει τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης, με αποτέλεσμα τα νεοπλασματικά κύτταρα να οδηγηθούν στο θάνατο. Μάλιστα στη συνεργική αυτή δράση αποδίδεται ο όρος της «θερμοχημειοθεραπείας» (134). Στο παρακάτω γράφημα 3, φαίνεται ότι η προκλητή θνητότητα των νεοπλασματικών

κυττάρων αυξάνεται με την συνεργική δράση της υπερθερμίας και χημειοθεραπείας κι είναι ανάλογη της θερμοκρασίας και της συγκέντρωσης του χημειοθεραπευτικού (134).

Επίσης, άλλες ερευνητικές μελέτες έχουν αναδείξει την αύξηση της κυτταροτοξικότητας ορισμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων (όπως docetaxel, paclitaxel, irinotecan, oxaliplatin, gemcitabine), όταν αυτοί δρουν σε συνθήκες ήπιας υπερθερμίας (41.5°C), λόγω αυξημένης διείσδυσης στους όγκους (135). Γι' αυτό, την τελευταία 20ετία, η διεγχειρητική, περιοχική, ενδοπεριτοναϊκή, υπερθερμική χημειοθεραπεία, που ακολουθεί την ογκομειωτική χειρουργική έχει διενεργηθεί σε περιπτώσεις κακοήθους μεσοθηλιώματος, ψευδομυξώματος του περιτοναίου και περιτοναϊκής διασποράς καρκίνου του παχέος εντέρου, του στομάχου και των ωθηκών, με πολύ καλά αποτελέσματα, αναφορικά με την συνολική επιβίωση, το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου και τον τοποπεριοχικό έλεγχο της νόσου (136-140).

Αντίθετα, η διεγχειρητική, περιοχική, ενδοθωρακική (ενδοϋπεζωκοτική ή ενδοπλευρική), υπερθερμική χημειοθεραπεία δεν είναι τόσο ευρέως διαδεδομένη και εφαρμοσμένη και οι μελέτες που ασχολούνται με το θέμα είναι περιορισμένες (4, 141). Η πρώτη σχετική δημοσίευση έγινε το 1995 από την ομάδα των Matsuzaki et al (142) κι έκτοτε έχουν δημοσιευτεί περίπου 30 άρθρα (4).



Γράφημα 3

Επιβίωση νεοπλασματικών κυττάρων υπό την συνεργική επίδραση χημειοθεραπείας και υπερθερμίας (134)

Μεταφρασμένο από: Fig.1 Thermochemotherapy: synergism between hyperthermia (42-43 degrees) and adriamycin (of bleomycin) in mammalian cell inactivation.

Hahn GM, Braun J, Har-Kedar I.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1975 Mar;72(3):937-40.

5.3.6. Η υπερθερμική ενδοθωρακική χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής

Η υπερθερμική, ενδοθωρακική χημειοθεραπεία (Hyperthermic IntraTHORacic Chemotherapy – HITHOC - ή Intrapleural Perfusion ThermoChemotherapy - IPTC) ξεκίνησε και συνεχίζει να χρησιμοποιείται κυρίως διεγχειρητικά μετά από κυτταρομειωτική, χειρουργική επέμβαση, όταν δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί R0 (ριζική) εκτομή όγκων με πρωτοπαθή εστία στον πνεύμονα, τον υπεζωκότα και το θύμο αδένα ή μεταστατικών όγκων με διασπορά στην υπεζωκοτική κοιλότητα, που προέρχονται από το μαστό και τις ωθήκες(4-6, 143). Στον παρακάτω πίνακα 6 παρουσιάζονται οι πέντε μοναδικές συγκριτικές μελέτες της βιβλιογραφίας, η μετανάλυση των οποίων καταδεικνύει την στατιστικά σημαντική υπεροχή ($p < 0.001$) της τεχνικής HITHOC, ως προς την μέση επιβίωση, το ποσοστό επιβίωσης στον 1^ο χρόνο, την περίοδο ελεύθερης νόσου και την κλίμακα Karnofsky (4).

Ειδικότερα στις περιπτώσεις αντιμετώπισης των θυμικών καρκινωμάτων με συνοδή κακοήθη πλευριτική συλλογή, τα αποτελέσματα της HITHOC σε συνδυασμό με κυτταρομειωτική χειρουργική έδειξαν μέση επιβίωση 18-54 μήνες (144-146). Στην υπεροχή της HITHOC κατέληξε και η μετανάλυση μελετών όπου η τεχνική HITHOC εφαρμόστηκε, πάλι σε συνδυασμό με κυτταρομειωτική επέμβαση, σε ασθενείς με κακοήθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα (147).

Στην μεταστατική, κακοήθη, πλευριτική συλλογή από μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η τεχνική HITHOC έχει εφαρμοστεί θωρακοσκοπικά (VATS) με μεγάλη επιτυχία, χωρίς μείζονες επιπλοκές και μέση επιβίωση 21.7 μήνες, ποσοστό επιβίωσης στον 1^ο χρόνο 74.1% και τέλος αύξηση του performance status σε ποσοστό 89.3%. Αυτό καθιστά την τεχνική HITHOC-VATS (IPTC-VATS) μια νέα, ασφαλή, λιγότερο επεμβατική και περισσότερο αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης της

κακοήθους πλευριτικής συλλογής, σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (148).

| Συγγραφική ομάδα | Έτος | Χώρα | Βραχίονες μελέτης | Αριθμός ασθενών | Μέση επιβίωση | Παρατηρήσεις | | |
|------------------|------|--------|-------------------|----------------------------|---------------|--------------|---------------------------------|-----------|
| Matsuzaki | 1995 | Japan | VS | CRS+HITHOC | 12 | 20 | Έλεγχος πλευριτικής συλλογής | 100% |
| | | | | Θωρακοκέντηση | 7 | 6 | | 0% |
| Matsuzaki | 2004 | Japan | VS | CRS+HITHOC | 11 | 20 | Ποσοστό απόπτωσης | 25.2±4.6% |
| | | | | Θωρακοκέντηση | 11 | 6 | | 2.8±2.0% |
| Ba | 2013 | China | VS | HITHOC (48 °C) | 12 | 13 | Κλίμακα Karnofsky | 23.13 |
| | | | | HITHOC (45 °C) | 11 | 12.9 | | 23.37 |
| Isik | 2014 | Turkey | VS | CRS+HITHOC | 19 | 15 | Ποσοστό επιβίωσης στον 1ο χρόνο | 54.7% |
| | | | | Πλευροδεσία με ταλκ | 13 | 6 | | 0.6% |
| | | | | Υπεζωκοτεκτομή | 12 | 8 | | 0.8% |
| Isik | 2015 | Turkey | VS | HITHOC (EGFR+) | 9 | 24 | Ποσοστό ελεύθερο νόσου | 44% |
| | | | | HITHOC (EGFR-) | 23 | 16 | | 4% |
| | | | | Συστηματική χημειοθεραπεία | 21 | 6 | | 0% |

CRS: CytoReductive Surgery (Κυτταρομειωτική ή Ογκομειωτική Χειρουργική)

HITHOC: Hyperthermic IntraTHOracic Chemotherapy (Υπερθερμική Ενδοθωρακική Χημειοθεραπεία)

EGFR: Epithermal Growth Factor Receptor (Υποδοχέας Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα)

Πίνακας 6: Μετανάλυση συγκριτικών μελετών όπου εφαρμόστηκε HITHOC

Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί στην τεχνική HITHOC είναι η σισπλατίνη, η δοξορουβικίνη και η μιτομυκίνη C σε θερμοκρασίες 41-43°C (4). Μάλιστα έχει υπολογισθεί ότι η σισπλατίνη με την βοήθεια της υπερθερμίας μπορεί να διεισδύσει μέχρι 3-4mm σε βάθος από την ελεύθερη επιφάνεια του πνευμονικού παρεγχύματος (149).

Ο συνδυασμός δύο χημειοθεραπευτικών φαίνεται να υπερτερεί του ενός, χωρίς να έχει πιστοποιηθεί από μεγάλες μελέτες (150).

Η εφαρμογή της HITHOC προκαλεί μια προσωρινή δυσλειτουργία στην μικροκυκλοφορία των ιστικών δομών όπου εφαρμόζεται, η οποία σταδιακά αποκαθίσταται μετά την πάροδο 72 ωρών (151). Οι κύριες επιπλοκές που έχουν καταγραφεί μετά την διενέργεια της HITHOC είναι εμπύημα, αιμορραγία, διαφυγή αέρος, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονική εμβολή, θωρακικό άλγος, πυρετός, δύσπνοια, βρογχοπλευρικό συρίγγιο, σε πολύ μικρά ποσοστά, ενώ έχει παρατηρηθεί ήπια καρδιοτοξικότητα μόνο στην περίπτωση συγχορήγησης δύο χημειοθεραπευτικών παραγόντων (σισπλατίνη + δοξορουβικίνη) (4, 152). Η θνητότητα που σχετίζεται με την τεχνική είναι μηδενική, ακόμα κι όταν η τεχνική επαναληφθεί πέντε φορές στον ίδιο ασθενή, όπως συμβαίνει σε ένα μεγάλο κέντρο της Κίνας, όπου η τεχνική εφαρμόζεται υπό τοπική αναισθησία στο κρεβάτι του ασθενούς (153).

Την τελευταία 10ετία, λόγω των εξαιρετικών αποτελεσμάτων της μεθόδου στην επιμήκυνση της επιβίωσης, αλλά και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, στη Γερμανία υφίστανται 17 θωρακοχειρουργικά τμήματα που εφαρμόζουν την μέθοδο κι έχουν ήδη διενεργήσει περισσότερες από 350 επεμβάσεις (154).

Στην χώρα μας η μέθοδος έχει γίνει αποδεκτή από το Υπουργείο Υγείας το 2011 και εφαρμόζεται σε περιορισμένα κέντρα (Αρ.Πρωτ:Υ4α/οικ.131099, 29.11.2011).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6. Υλικό και Μέθοδοι

6.1. Τύπος έρευνας

Για την διεξαγωγή της συγκριτικής κλινικής μελέτης έχει επιλεχθεί η προοπτική, επεμβατική, τυχαιοποιημένη μελέτη, με παράλληλη ανάθεση (1:1), διότι μόνον έτσι η μελέτη θα είναι αμερόληπτη. Η κατανομή των ασθενών ήταν τυχαιοποιημένη και ομοιογενής και τα αποτελέσματα εξαρτώνται άμεσα μόνο από το είδος της επιλεγόμενης θεραπευτικής μεθόδου. Τυχαιοποιημένη παράλληλη ανάθεση σημαίνει ότι κάθε ένας ασθενής που πληρούσε τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη υποβαλλόταν στην μία θεραπευτική μέθοδο (π.χ. στην υπερθερμική χημειοθεραπεία), ενώ ο αμέσως επόμενος ασθενής υποβαλλόταν στην άλλη θεραπευτική μέθοδο (π.χ. πλευροδεσία με ταλκ) κ.ο.κ. Βέβαια, η ανεύρεση του ικανού αριθμού ασθενών, που συγκατέθεταν για εισαγωγή στη μελέτη και πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης ήταν εξαιρετικά επίπονη και χρονοβόρα.

Τύπος Μελέτης: Επεμβατική

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κατανομή: Τυχαιοποιημένη

Κατάταξη Έκβασης: Ασφάλεια / μελέτη αποτελεσματικότητας

Μοντέλο Παρέμβασης: Παράλληλη Ανάθεση

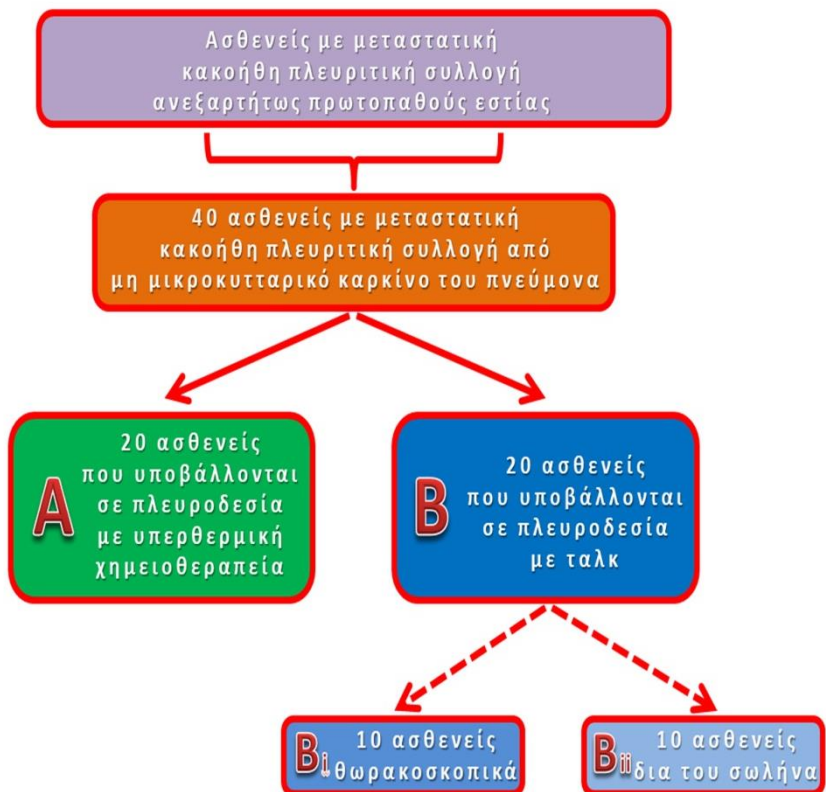
Πρωταρχικός σκοπός: Θεραπεία

6.2. Επιλογή δείγματος

6.2.1. Επιλογή πληθυσμού

Η μελέτη συγκρίνει δύο ομάδες ασθενών με κακοήγη πλευριτική συλλογή σε έδαφος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η ομάδα

A αποτελείται από 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θωρακοσκοπική πλευροδεσία με διεγχειρητική, ενδοθωρακική, υπερθερμική χημειοθεραπεία και η ομάδα B περιλαμβάνει 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημική πλευροδεσία με ταλκ. Επιπλέον η ομάδα B υποδιαιρείται σε δύο υποομάδες i και ii, όπου στη B_i ομάδα οι 10 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θωρακοσκοπική πλευροδεσία με ταλκ, ενώ στην ομάδα B_{ii} οι 10 ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με ταλκ δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης επί κλίνης (Σχήμα 15). Τα κριτήρια επιλογής και ένταξης ήταν τα ίδια και για τις δύο ομάδες.



Σχήμα 15
Ομάδες μελέτης

6.2.2. Κριτήρια ένταξης

Επιλέχθηκαν ασθενείς με ηλικία <80 έτη, ανεξαρτήτου φύλου, οι οποίοι εμφάνιζαν συμπτωματική, κακοήθη πλευριτική συλλογή σε έδαφος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, δεν είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε καμία μέθοδο πλευροδεσίας, ούτε και συστηματική χημειοθεραπείας αμέσως πριν ή κατά την διάρκεια των πρώτων 20 ημερών μετά την πλευροδεσία, ενώ κατά τον απεικονιστικό έλεγχο της σταδιοποίησης δεν αναδεικνυόταν ενδοβρογχική απόφραξη ή πνευμονική ίνωση που να αποτρέπουν την επανέκπτυξη του πνεύμονα.

6.2.3. Κριτήρια αποκλεισμού

Από την μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με κακή γενική κατάσταση (Karnofsky scale performance status < 20), ασθενείς που υποβαλλόταν ταυτόχρονα σε χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ή ακτινοθεραπεία, ασθενείς με σημαντικές ενεργείς ασθένειες, όπως καρδιακή νόσος (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή στηθάγχη, πρόσφατο (εντός 1 έτους) ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου), ανεξέλεγκτη αρτηριακή υπέρταση, κακοήθεις αρρυθμίες, ενεργείς λοιμώξεις, ανεξέλεγκτος σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, θετικοί στον ιό HIV, έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες και αλλεργία σε ενδοφλέβια σκιαστικά.

6.3. Μετρήσιμα μεγέθη

Παρατηρήθηκαν, μετρήθηκαν και καταγράφηκαν:

Η παρακολούθηση επανεμφάνισης πλευριτικής συλλογής με ακτινογραφικό έλεγχο σε 7 ημέρες, σε 28 ημέρες, σε 90 ημέρες, σε

180 ημέρες και σε κάθε περίπτωση υποτροπής της πλευριτικής συλλογής μετά την παρέμβαση

Τα **ζωτικά σημεία**, αρτηριακή πίεση, σφύξεις, θερμοκρασία σώματος, και παλμική οξυμετρία προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 μέρες μετά την παρέμβαση

Οι **βιοχημικοί δείκτες** σε δείγμα ορού περιφερικού αίματος, ουρία, κρεατινίνη, SGPT, SGOT, LDH, CRP, ηλεκτρολύτες και λευκωματίνες προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 μέρες μετά την παρέμβαση

Οι **αιματολογικοί δείκτες** σε δείγμα ορού περιφερικού αίματος, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, λευκά αιμοσφαίρια (τύπος), αιμοπετάλια προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 μέρες μετά την παρέμβαση

Οι **βιοχημικοί δείκτες** σε δείγμα πλευριτικού υγρού, LDH, CRP και λευκωματίνες προεγχειρητικά και 7 μέρες μετά την παρέμβαση

Επίσης μελετήθηκαν **υπερμικροσκοπικές μεταβολές σε κυτταρικό επίπεδο** που σχετίζονται με την απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο σε δείγματα πλευριτικού υγρού, που ελήφθησαν προεγχειρητικά και 7 μέρες μετά την παρέμβαση.

6.4. Διαδικασίες δειγματοληψίας και συλλογής δεδομένων

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, προέρχονταν από τους ασθενείς της Θωρακοχειρουργικής Κλινικής του Α.Ν.Θ. Θεαγνείου. Ενημερώνονταν αναλυτικά και προσυπέγραφαν ειδικό έντυπο συγκατάθεσης, εγκεκριμένο από την Επιτροπή Βιοηθικής του Πανεπιστημίου, ότι οικειοθελώς δέχονται να συμμετάσχουν στην μελέτη (Εικόνα 11). Αρχικά, και στις δύο ομάδες, τοποθετήθηκε σωλήνας θωρακικής παροχέτευσης στο πάσχον ημιθωράκιο και διατηρήθηκε, έως ότου η ημερήσια (24ωρη) παροχέτευση πλευριτικού υγρού ήταν η μικρότερη δυνατή. Στην συνέχεια, κάθε ομάδα υποβάλλονταν στην προεπιλεγμένη θεραπευτική διαδικασία πλευροδεσίας.

Για να είναι τυχαία η επιλογή της διαδικασίας για κάθε ασθενή, αποφασίστηκε να διενεργείται ο ένας τύπος διαδικασίας (π.χ. πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία) στον 1^ο ασθενή, ο άλλος τύπος διαδικασίας (π.χ. πλευροδεσία με ταλκ) στον 2^ο ασθενή κ.ο.κ. Έτσι όλοι οι μονοί αριθμοί ασθενών έχουν υποβληθεί σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία και όλοι οι ζυγοί αριθμοί ασθενών έχουν υποβληθεί σε πλευροδεσία με ταλκ.

Στην ομάδα Α, διεξήχθη υπό γενική αναισθησία, πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία. Θωρακοσκοπικά τοποθετούνται στην υπεζωκοτική κοιλότητα δύο σωλήνες θωρακικής παροχέτευσης (ένας εισόδου κι ένας εξόδου), οι οποίοι συνδεόμενοι με μία μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας (αντλία), σχηματίζουν ένα κλειστό κύκλωμα κυκλοφορίας υγρού διαλύματος μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Το υγρό αυτό διάλυμα έχει θερμοκρασία 41.5 °C και κυκλοφορεί δια της υπεζωκοτικής κοιλότητας για 45 λεπτά της ώρας. Ακριβώς μετά την έναρξη της κυκλοφορίας του υγρού και την επίτευξη της θερμοκρασίας ενίονται μέσα στο διάλυμα 500mg/m² καρβοπλατίνης. Ακολούθως οι σωλήνες θωρακικής παροχέτευσης συνδέονται κατά Bulau και αφαιρούνται όταν η ημερήσια (24ωρη) παροχέτευση υγρού είναι < 100ml.

Έγγραφο συγκατάθεσης

Συμφωνία ασθενούς
για έρευνα ή περίθαλψη

Στοιχεία ασθενούς

Επώνυμο ασθενούς: _____

Όνόματα ασθενούς: _____

Ημερομηνία γεννήσεως: _____

Γένους αρσενικού Γένους θηλυκού

Ιδιαίτερες απαιτήσεις: _____

(π.χ. άλλη γλώσσα / άλλη μέθοδος επικοινωνίας)

Υπεύθυνος υγειονομικός: Αθανάσιος Κλέωντας, MD, MSc

Αλ. Συμεωνίδη 2, 54007, Θεσσαλονίκη, Θωρακοχειρουργική Κλινική, Α.Ν.Θ. "ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ",
+30 2310 898313, +30 6936202500, kleontas@gmail.com

Τίτλος εργασίας: Συγκριτική κλινική και μορφολογική μελέτη χημικής πλευροδεσίας με
ταλκ και υπερθερμία σε ασθενείς με Ca πνεύμονα και κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή

Αριθμός ΑΜΚΑ (ή άλλο αναγνωριστικό ταυτότητας): _____

Να φυλάσσεται στο φάκελο του ασθενούς

Εικόνα 11.1

Ονομασία προτεινόμενης διαδικασίας ή μεθόδου περίθαλψης

(περιλάβετε μια σύντομη εξήγηση εάν ο ιατρικός όρος δεν είναι σαφής):

Ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε μία μέθοδο πλευροδεσίας, επιστημονικά εγκεκριμένης με στόχο την μη επανεμφάνιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής σε έδαφος Ca πνεύμονα. Η εφαρμογή της μεθόδου πλευροδεσίας στον ασθενή έχει προσαποφασιστεί ως θεραπευτική επιλογή ασχέτως της παρούσας μελέτης. Ο ασθενής απλά συγκαταθέτει ότι τα στοιχεία που προκύπτουν από την θεραπευτική διαδικασία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκπόνηση της μελέτης.

Δήλωση υγειονομικού

(να συμπληρωθεί από έναν υγειονομικό με κατάλληλη γνώση της προτεινόμενης διαδικασίας, όπως καθορίζεται στην πολιτική συγκατάθεσης)

Έχω εξηγήσει τη διαδικασία στον ασθενή. Ειδικότερα, έχω εξηγήσει:

Τα οφέλη στα οποία αποσκοπούμε είναι η μη επανεμφάνιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής και η υποχώριση ή εξάλειψη των κλινικών συμπτωμάτων (δύσπνοια, θωρακαλγία κλπ).

Σοβαροί ή συχνοί κίνδυνοι από την διαδικασία της πλευροδεσίας είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις, ο πυρετός και οι συνήθεις κίνδυνοι κάθε επεμβατικής / χειρουργικής διαδικασίας.

Επιπλέον διαδικασίες που μπορεί να καταστούν απαραίτητες κατά τη διαδικασία

- μετάγγιση αίματος
- άλλη διαδικασία (παρακαλούμε αναφέρετε συγκεκριμένα)

Έχω επίσης συζητήσει τι είναι πιθανό ν' αναμειχθεί στη διαδικασία, τα οφέλη και τους κινδύνους των άλλων διαθέσιμων αγωγών (περιλαμβανομένης και της μη διενέργειας αγωγής) και τυχόν συγκεκριμένες ανησυχίες του ασθενούς αυτού.

Παρέχεται το παρακάτω φυλλάδιο / κασέτα _____

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει:

- γενική και / ή μερική αναισθησία τοπική αναισθησία καταστολή

Υπογραφή _____ Ημερομηνία _____

Όνομα (ΚΕΦΑΛΑΙΑ): **ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΛΕΩΝΤΑΣ** Τίτλος εργασίας: **ΙΑΤΡΟΣ**

Στοιχεία επικοινωνίας

Αθανάσιος Κλέωντας MD, MSc, Αλ. Συμεωνίδη 2, 54007, Θεσσαλονίκη, Θωρακοχειρουργική Κλινική, Α.Ν.Θ. "ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ", +30 2310 898313, +30 6936202500, kleontas@gmail.com

Δήλωση διερμηνέα (όπου είναι πρόβον)

Έχω διερμηνεύσει τις παραπάνω πληροφορίες στον / στην ασθενή όσο καλύτερα μπορώ και με τρόπο τον οποίο πιστεύω ότι μπορεί να κατανοήσει.

Υπογραφή _____ Ημερομηνία _____

Όνομα (ΚΕΦΑΛΑΙΑ) _____

Επάνω αντίγραφο δεκτό από τον ασθενή: ναι / όχι (παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο)

Εικόνα 11.2

Δήλωση ασθενούς

Παρακαλούμε διαβάστε αυτά τα έγγραφα προσεκτικά. Αν η περιθαλγή σας έχει προσχεδιαστεί, θα πρέπει να έχετε ήδη το δικό σας αντίγραφο της σελίδας 2 η οποία περιγράφει τα οφέλη και τους κινδύνους της προτεινόμενης αγωγής. Αν όχι, θα σας δοθεί ένα αντίγραφο τώρα. Αν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις, κάντε τις – είμαστε εδώ για να σας βοηθήσουμε. Έχετε το δικαίωμα ν' αλλάξετε γνώμη οποιαδήποτε στιγμή, ακόμα και μετά την υπογραφή αυτού του εγγράφου.

Συμφωνώ με τη διαδικασία ή τη μέθοδο περιθαλγής που περιγράφεται σ' αυτό το έγγραφο.

Καταλαβαίνω ότι δε μπορείτε να μου δώσετε εγγυήσεις ότι κάποιο συγκεκριμένο άτομο θα εκτελέσει τη διαδικασία. Όμως, το άτομο που θα την εκτελέσει θα έχει την πρέπουσα πείρα.

Καταλαβαίνω ότι θα έχω την ευκαιρία να συζητήσω τις λεπτομέρειες της νάρκωσης με έναν αναισθησιολόγο πριν από τη διαδικασία, εκτός κι αν το επείγον της κατάστασής μου εμποδίζει το γεγονός αυτό. (Αυτό ισχύει μόνο για ασθενείς που θα τους γίνει γενική ή μερική νάρκωση.)

Καταλαβαίνω ότι οποιαδήποτε διαδικασία πρόσθετη σε αυτές που περιγράφονται στο έγγραφο αυτό θα γίνουν αν είναι απαραίτητο για να σωθεί η ζωή μου ή για να εμποδιστεί σοβαρή βλάβη στην υγεία μου.

Μου έχουν πει για τις πρόσθετες διαδικασίες που μπορεί να είναι απαραίτητες κατά τη διάρκεια της περιθαλγής μου. Έχω γράψει παρακάτω έναν κατάλογο διαδικασιών οι οποίες **δεν επιθυμώ να πραγματοποιηθούν** χωρίς περαιτέρω συζήτηση.

Υπογραφή _____ Ημερομηνία _____
Όνομα (ΚΕΦΑΛΑΙΑ) _____

Ένας μάρτυρας θα πρέπει να υπογράψει παρακάτω αν ο / η ασθενής δε μπορεί να υπογράψει αλλά έχει υποδείξει την συγκατάθεσή του / της. Νεαρά άτομα / παιδιά μπορεί επίσης να θέλουν έναν γονέα να υπογράψει εδώ (δείτε σημειώσεις).

Υπογραφή _____ Ημερομηνία _____
Όνομα (ΚΕΦΑΛΑΙΑ) _____

Επιβεβαίωση συγκατάθεσης (να συμπληρωθεί από έναν υγειονομικό όταν ο ασθενής εισαχθεί για τη διαδικασία, αν ο ασθενής έχει υπογράψει το έγγραφο εκ των προτέρων)
Εκ μέρους της ομάδας που περιθάλπει τον / την ασθενή, έχω επιβεβαιώσει με τον / την ασθενή ότι δεν έχει περαιτέρω ερωτήσεις κι επιθυμεί να προχωρήσει η διαδικασία.

Υπογραφή _____ Ημερομηνία _____

Όνομα (ΚΕΦΑΛΑΙΑ): *ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΛΕΩΝΤΑΣ* Τίτλος εργασίας:

Σημαντικές σημειώσεις: (σημειώστε με X αν ισχύει)

Δείτε επίσης εκ των προτέρων οδηγία / ζωντανή διαθήκη (π.χ. έντυπο Μαρτύρων του Ιεχωβά)

ο / η ασθενής έχει αποσύρει την συγκατάθεση (ζητήστε από τον ασθενή να βάλει υπογραφή και ημερομηνία εδώ) _____

Εικόνα 11.3

Οδηγίες για τους υγειονομικούς

(να διαβαστούν σε συνδυασμό με την πολιτική συγκατάθεσης)

Τι είναι το έγγραφο συγκατάθεσης

Το έγγραφο αυτό είναι η συμφωνία του ασθενούς να προχωρήσετε με την έρευνα ή την περίθαλψη που του είχατε προτείνει. Δεν αποτελεί νομική παραχώρηση - αν οι ασθενείς, για παράδειγμα, δεν λάβουν αρκετές πληροφορίες πάνω στις οποίες να βασίσουν τις αποφάσεις τους, τότε η συγκατάθεση μπορεί να μην είναι έγκυρη, ακόμα κι αν έχει υπογράψει το έγγραφο. Οι ασθενείς δικαιούνται επίσης ν' αλλάξουν γνώμη ακόμα και μετά την υπογραφή του εγγράφου, αν διατηρούν την ικανότητα να το πράξουν. Το έγγραφο αυτό θα πρέπει να αποτελεί ένα βοήθημα-μνήμης για τους υγειονομικούς και τους ασθενείς, παρέχοντάς τους μια λίστα ελέγχου σχετικά με τα είδη πληροφοριών που θα πρέπει να παρέχονται στους ασθενείς και δίνοντας στους ασθενείς τη δυνατότητα να έχουν ένα γραπτό αρχείο των κυρίως σημείων που συζητήθηκαν. Όμως με κανέναν τρόπο, δε θα πρέπει οι γραπτές πληροφορίες που παρέχονται στον ασθενή να θεωρηθούν ως υποκατάστατο των συζητήσεων πρόσωπο με πρόσωπο με τον ασθενή.

Ο νόμος περί συγκατάθεσης

Δείτε τον οδηγό αναφοράς στη συγκατάθεση για εξέταση ή περίθαλψη (EUDRACT #2004-002955-14

ΚΩΔΙΚΟΣ ΠΡΩΤ # ISRCTN86750102) του Υπουργείου Υγείας για μια περιεκτική περίληψη του νόμου περί συγκατάθεσης.

Ποιος μπορεί να συγκατατεθεί

Οποιοσδήποτε έχει ηλικία 16 και πάνω θεωρείται ικανός να συγκατατεθεί για τον εαυτό του, εκτός κι αν αποδειχθεί το αντίθετο. Αν ένα παιδί κάτω των 16 έχει «επαρκή κατανόηση και εξυπνάδα που του δίνει τη δυνατότητα να καταλάβει πλήρως τι προτείνεται», τότε το παιδί αυτό θα είναι ικανό να δώσει συγκατάθεση για τον εαυτό του. Νεαρά άτομα ηλικίας 16 και 17 και νομικά «ικανά» νεαρά παιδιά, μπορούν επομένως να υπογράψουν για τον εαυτό τους, αλλά μπορεί να θέλουν κι έναν γονέα να συν-υπογράψει επίσης. Αν το παιδί δε μπορεί να συγκατατεθεί για τον εαυτό του, κάποιος με γονική ευθύνη μπορεί να συγκατατεθεί εκ μέρους του και για το σκοπό αυτό διατίθεται ένα ξεχωριστό έγγραφο. Ακόμα κι όταν ένα παιδί μπορεί να συγκατατεθεί για τον εαυτό του, θα πρέπει ν' αναμιγνύετε πάντα στη φροντίδα του παιδιού τα άτομα με γονική ευθύνη, εκτός κι αν το παιδί σας ζητήσει συγκεκριμένα να μη το κάνετε. Αν ένας ασθενής είναι πνευματικά ικανός να συγκατατεθεί αλλά είναι φυσικά ανίκανος να υπογράψει το έγγραφο, θα πρέπει να συμπληρώσετε το έγγραφο αυτό ως συνήθως και να ζητήσετε από έναν ανεξάρτητο μάρτυρα να επιβεβαιώσει ότι ο ασθενής συγκατατεθείται ποσοφικά ή χωρίς λόγια.

Πότε να ΜΗ χρησιμοποιήσετε το έγγραφο αυτό

Αν ο ασθενής είναι 18 χρονών και πάνω και δεν είναι νομικά ικανός να συγκατατεθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε άλλο έγγραφο (έγγραφο για ενηλίκους που δεν είναι ικανοί να συγκατατεθούν σε έρευνα ή περίθαλψη) αντί του εγγράφου αυτού. Ένας ασθενής δε θα είναι νομικά ικανός να συγκατατεθεί αν:

- είναι ανίκανος ν' αντιληφθεί και να συγκρατήσει πληροφοριακό υλικό για την απόφαση και / ή
- είναι ανίκανος να ζυγίσει και να χρησιμοποιήσει τις πληροφορίες αυτές για να πάρει μια απόφαση.

Θα πρέπει πάντα ν' ακολουθείτε τα λογικά βήματα (για παράδειγμα να αναμειγνύετε πιο ειδικευμένους συναδέλφους) για να υποστηρίξετε έναν ασθενή να πάρει μόνος του μια απόφαση, πριν βγάλετε το συμπέρασμα ότι δε μπορεί να το κάνει. Οι συγγενείς δε μπορούν να υπογράψουν το έγγραφο αυτό εκ μέρους ενός ενηλίκου που δεν είναι νομικά ικανός να συγκατατεθεί μόνος του.

Πληροφορίες

Οι πληροφορίες σχετικά με το τι συνεπάγεται η αγωγή, τα οφέλη και τους κινδύνους της (περιλαμβανομένων των παρενεργιών και των επιπλοκών) και οι εναλλακτικές λύσεις για τη συγκεκριμένη προτεινόμενη διαδικασία, είναι σημαντικές για ν' αποφασίσει ο ασθενής. Τα δικαστήρια έχουν δηλώσει ότι οι ασθενείς θα πρέπει να ξέρουν για τους «σημαντικούς κινδύνους οι οποίοι θα επηρέαζαν την κρίση ενός λογικού ασθενούς». Η λέξη «σημαντικός» δεν έχει οριστεί νομικά αλλά το Γενικό Ιατρικό Συμβούλιο (GMC) απαιτεί από τους γιατρούς να λένε στους ασθενείς τους για «σοβαρούς ή συχνούς» κινδύνους. Ακόμα, αν οι ασθενείς κάνουν σαφές το γεγονός ότι έχουν συγκεκριμένες ανησυχίες για συγκεκριμένα είδη κινδύνου, θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι θα είναι ενημερωμένοι γι αυτούς τους κινδύνους, ακόμα κι αν είναι πολύ μικροί ή σπάνιοι. Θα πρέπει πάντα ν' απαντάτε τις ερωτήσεις με ειλικρίνεια. Μερικές φορές, οι ασθενείς μπορεί να κάνουν σαφές το γεγονός ότι δε θέλουν να έχουν καμιά πληροφορία σχετικά με τις εναλλακτικές λύσεις, αλλά θέλουν ν' αποφασίσουν εσείς εκ μέρους τους. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να κάνετε ότι καλύτερο μπορείτε για να εξασφαλίσετε το ότι ασθενής λαμβάνει τουλάχιστο πολύ βασικές πληροφορίες για ότι του προτείνεται. Όπου υπάρχει άρνηση για πληροφορίες, θα πρέπει να το τεκμηριώσετε στη σελίδα 2 του εγγράφου ή στο ιστορικό του ασθενούς.

Εικόνα 11.4

Στην ομάδα B_i, διεξήχθη πλευροδεσία, με ενδοϋπεζωκοτική εμφύσηση 8gr ταλκ θωρακοσκοπικά, ενώ στην ομάδα B_{ii}, διεξήχθη πλευροδεσία, με ενδοϋπεζωκοτική έγχυση 8gr ταλκ δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, επί κλίνης. Ο σωλήνας αμέσως μετά αποφράσσεται για 4 ώρες και ακολούθως μένει ανοιχτός, συνδεδεμένος κατά Bulau και αφαιρείται όταν η ημερήσια (24ωρη) παροχέτευση υγρού είναι < 100ml.

6.5. Τρόπος ανάλυσης δεδομένων

Οι κλινικές παράμετροι καταγράφηκαν. Οι αιματολογικές, βιοχημικές και απεικονιστικές παράμετροι, οι οποίοι ούτως ή άλλως ελέγχονται και στην καθημερινή ιατρική πρακτική, συλλέχτηκαν και καταγράφηκαν επίσης από τον ερευνητή. Οι μελέτες σε υπερμικροσκοπικό επίπεδο διενεργήθηκαν στο Εργαστήριο Ιστολογίας – Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ. και καταγράφηκαν τα αποτελέσματα. Η μελέτη σε μικροσκοπικό επίπεδο, πραγματοποιήθηκε στο Κυτταρολογικό Εργαστήριο του Α.Ν.Θ. Θεαγενείου.

Για κάθε ένα ασθενή υπάρχει το δικό του αρχείο (Case Report Form - CRF), όπου καταχωρούνται όλα τα δεδομένα του ασθενούς σε ηλεκτρονική μορφή (Εικόνα 12). Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS (Superior Performance Software System).

CRF

(Case Report Form)

Συγκριτική κλινική και μορφολογική μελέτη
χημικής πλευροθεσίας με ταλκ και υπερθερμία
σε ασθενείς με Ca πνεύμονα και κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή

Patient Protocol Number:

| Group | Hyperthermic | Talc |
|-------|--------------|-----------|
| | A | BI BII |

Αθανάσιος Κλέωντας, MD, MSc
(Investigator)

| Δημογραφικά Στοιχεία Ασθενούς | | | | | |
|--|----------|-------------|--|--|--|
| Επίνομο | | | | | |
| Όνομα | | | | | |
| Όνομα Πατρός | | | | | |
| Ημερομηνία Γέννησης | | | | | |
| Ηλικία | | | | | |
| Φύλο | | | | | |
| Τόπος διαμονής | | | | | |
| Επάγγελμα | | | | | |
| Τηλέφωνο | | | | | |
| Κυνήτο | | | | | |
| ΔΜΚΑ | | | | | |
| Αρ. Μητρώου Νοσοκομίου | | | | | |
| Αρ. Δελτίου Αστ. Ταυτότητας | | | | | |
| Ημερομηνία Λήψης Συγκατάθεσης | | | | | |
| | | | | | |
| Προεπιβατικά Στοιχεία Μελέτης | | | | | |
| Χειρουργικό Ιστορικό | | | | | |
| Παθολογικό Ιστορικό | | | | | |
| Ευνοϊκά παρόντα νοσήματα | | | | | |
| Παρούσα Φαρμακευτική Αγωγή | | | | | |
| Ημερομηνία έναρξης συμπτωμάτων | | | | | |
| Ημερομηνία έναρξης ιατρικής βοήθειας | | | | | |
| Υπάρχει διάγνωση? | | | | | |
| Τύπος παρακέντησματος διάγνωσης | | | | | |
| Ημερομηνία 1ης ακτινογραφίας Θώρακος | | | | | |
| Ποσοστό ακτινοακρότητας 1ης ακτινογραφίας Θώρακος | | | | | |
| Πάσων ημιθωράκιο | Δεξιά | Αριστερά | | | |
| Το άλλο ημιθωράκιο είναι ελεύθερο πλευριτικής συλλογής | Ναι | Όχι | | | |
| Παρεκτόλη τραχείας προς το υγιές ημιθωράκιο | Ναι | Όχι | | | |
| Ελέη τραχείας προς το πάσων ημιθωράκιο | Ναι | Όχι | | | |
| Ημερομηνία τοποθέτησης Θωρακοσωλήνα | | | | | |
| Αργή ποσότητα παραγόμενης πλευριτικής συλλογής | | | | | |
| Σταδιακή εκκένωση ή διακοπόμενη? | Σταδιακή | Διακοπόμενη | | | |
| Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά πλευριτικής συλλογής | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 1ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 2ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 3ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 4ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 5ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 6ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 7ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 8ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 9ης μέρας | | | | | |
| Ημερήσια παραγωγή πλευριτικού υγρού 10ης μέρας | | | | | |
| Ημερομηνία Πλευροθεσίας | | | | | |

Εικόνα 12.1

| Μετρήσιμα Μεγέθη | | | | |
|--|---|--|---|---|
| Παρακολούθηση ζωτικών σημείων | 1 μέρα πριν την διαδικασία Αριθμός δειγμάτων A1 | 24 ώρες μετά Αριθμός δειγμάτων A24 | 48 ώρες μετά Αριθμός δειγμάτων A48 | 7 μέρες μετά Αριθμός δειγμάτων A170 |
| Αρτηριακή πίεση | | | | |
| Εφίδρως | | | | |
| Θερμοκρασία σώματος | | | | |
| Οξυμετρία | | | | |
| Karnofsky Scale | | | | |
| Ασθμα αλγος (κλίμακα 1-10) | | | | |
| Ασθμα δύσπνοιας (κλίμακα 1-10) | | | | |
| Βιοχημικοί δείκτες (σε περιφερικό αίμα) | 1 μέρα πριν την διαδικασία Αριθμός δειγμάτων A1 | 24 ώρες μετά Αριθμός δειγμάτων A24 | 48 ώρες μετά Αριθμός δειγμάτων A48 | 7 μέρες μετά Αριθμός δειγμάτων A170 |
| Ουρία | | | | |
| Κρεατινίνη | | | | |
| SGPT | | | | |
| SGOT | | | | |
| LDH | | | | |
| CRP | | | | |
| Na | | | | |
| K | | | | |
| Ca | | | | |
| Λευκαίματη | | | | |
| Όλας προτείνες | | | | |
| Αιματολογικοί δείκτες (σε περιφερικό αίμα) | 1 μέρα πριν την διαδικασία Αριθμός δειγμάτων A1 | 24 ώρες μετά Αριθμός δειγμάτων A24 | 48 ώρες μετά Αριθμός δειγμάτων A48 | 7 μέρες μετά Αριθμός δειγμάτων A170 |
| Αιμοσφαιρίνη | | | | |
| Αιματοκρίτης | | | | |
| Λευκά αιμοσφαίρια (τύπος) | | | | |
| Αιμοπετάλια | | | | |
| PLT | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Βιοχημικοί δείκτες (σε πλευρτικό υγρό) | 1 μέρα πριν την διαδικασία Αριθμός δειγμάτων A1 | 24 ώρες μετά Αριθμός δειγμάτων A24 | 48 ώρες μετά Αριθμός δειγμάτων A48 | 7 μέρες μετά Αριθμός δειγμάτων A170 |
| LDH | | | | |
| CRP | | | | |
| Ca | | | | |
| Λευκαίματη | | | | |
| Όλας προτείνες | | | | |
| Ph | | | | |
| Ειδικό δείκτες (σε περιφερικό αίμα και πλευρτικό υγρό) * | Ακριβώς πριν τη διαδικασία (Περιφερικό αίμα) Αριθμός δειγμάτων CB1 | Ακριβώς πριν τη διαδικασία (Πλευρτικό υγρό) Αριθμός δειγμάτων CP1 | 7 μέρες μετά (Περιφερικό αίμα) Αριθμός δειγμάτων CB7 | 7 μέρες μετά (Πλευρτικό υγρό) CP7 |
| AGF1 | | | | |
| NRAS | | | | |
| EGFR | | | | |
| VEGF | | | | |
| Πλευρτικό υγρό προς μικροσκοπηση | Ακριβώς πριν τη διαδικασία Αριθμός δειγμάτων LP1 | | 7 μέρες μετά Αριθμός δειγμάτων LP1 | |
| Παρατηρήσεις | | | | |
| Απεικοντικός έλεγχος (Ακτινογραφία θώρακος) | 7 μέρες μετά CR7 | 28 μέρες μετά CR28 | 90 μέρες μετά CR90 | |
| Παρατηρήσεις | | | | |
| Karnofsky Scale | 7 μέρες μετά | 28 μέρες μετά | 90 μέρες μετά | |
| Karnofsky Scale | | | | |
| Προγραμματισμός RDV | 8 μέρες μετά | 28 μέρες μετά | 90 μέρες μετά | |

Εικόνα 12.2

7. Διεξαγωγή έρευνας

Η ερευνητική διαδικασία άρχισε αμέσως μετά την ολοκλήρωση της μεθοδολογίας και για τον 1^ο ασθενή που έλαβε μέρος στη μελέτη, η παρακολούθησή του ξεκίνησε τον Ιούνιο του 2012, ενώ για τον 40^ο ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη, η παρακολούθησή του ξεκίνησε τον Ιούνιο του 2016. Όλοι οι ασθενείς είχαν αποβιώσει μέχρι και τον Ιούλιο του 2016, εκτός από έναν ασθενή, ο οποίος βρίσκεται εν ζωή μέχρι και σήμερα (Απρίλιος 2018).

7.1. Διεξαγωγή κλινικών μελετών, μετρήσεων και καταγραφή δεδομένων

Σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη προοπτική αυτή μελέτη εφαρμόστηκε απαραίτητα η προαναφερόμενη μεθοδολογία έρευνας, όπως συνοπτικά περιγράφεται στα ακόλουθα βήματα:

Παροχέτευση πλευριτικής συλλογής με την τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης στο πάσχον ημιθωράκιο

Κυτταρολογική εξέταση πλευριτικού υγρού (3 δείγματα σε 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές) και επιβεβαίωση ότι η μεταστατική, κακοήθης, πλευριτική συλλογή οφείλεται σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Εικόνες 13-15)

Πλήρης σταδιοποίηση του ασθενούς με αξονική τομογραφία θώρακος, εγκεφάλου, άνω-κάτω κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών

Ενημέρωση ασθενούς για την συμμετοχή του στην ερευνητική διαδικασία και επί θετικής απόκρισης, λήψη ενυπόγραφης συγκατάθεσης

Όταν η 24ωρη παροχέτευση πλευριτικού υγρού δια του θωρακικού σωλήνος στο Bulau ήταν η μικρότερη, αποφασιζόταν η διενέργεια πλευροδεσίας στον ασθενή με τυχαιοποιημένη σειρά

Την ημέρα πριν την παρέμβαση, διενεργούνταν ο κλινικός, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος και συλλεγόταν δείγμα πλευριτικού υγρού για υπερμικροσκόπηση

Ημέρα θεραπευτικής παρέμβασης

Κλινικός, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος την 1^η μετεγχειρητική ημέρα

Κλινικός, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος την 2^η μετεγχειρητική ημέρα

Κλινικός, αιματολογικός, βιοχημικός, απεικονιστικός έλεγχος και συλλογή δείγματος πλευριτικού υγρού για υπερμικροσκόπηση, την 7^η μετεγχειρητική ημέρα

Καταγραφή ημέρας αφαίρεσης σωλήνων θωρακικής παροχέτευσης και εξιτηρίου

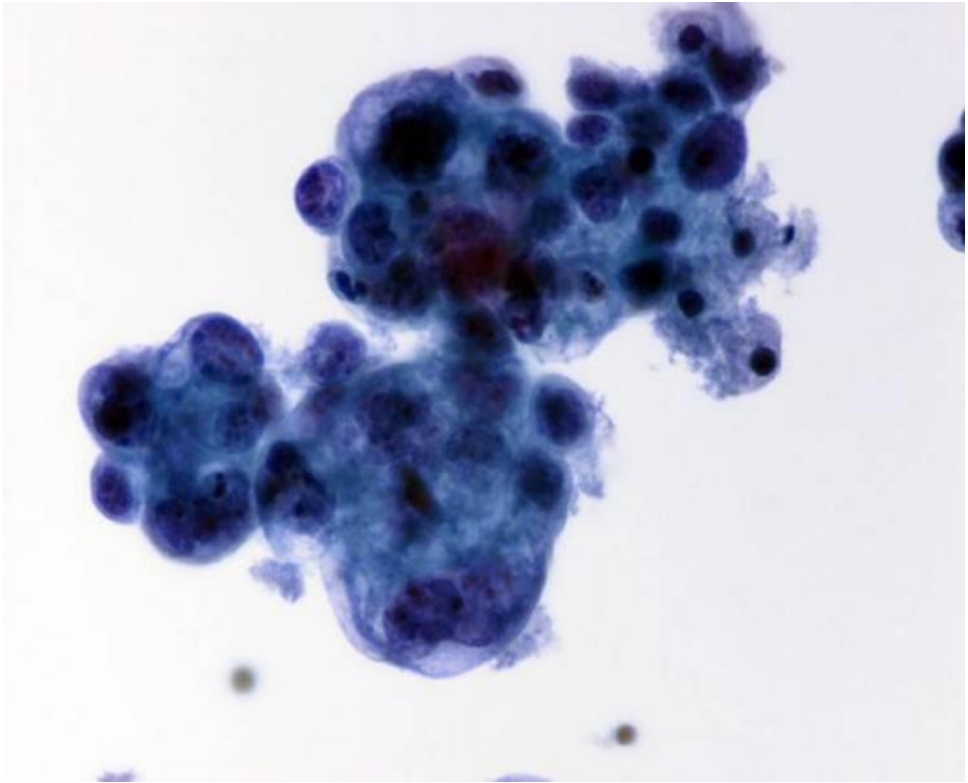
Επανεξέταση σε 1 μήνα με απεικονιστικό έλεγχο

Επανεξέταση σε 3 μήνες με απεικονιστικό έλεγχο

Επανεξέταση σε 6 μήνες με απεικονιστικό έλεγχο

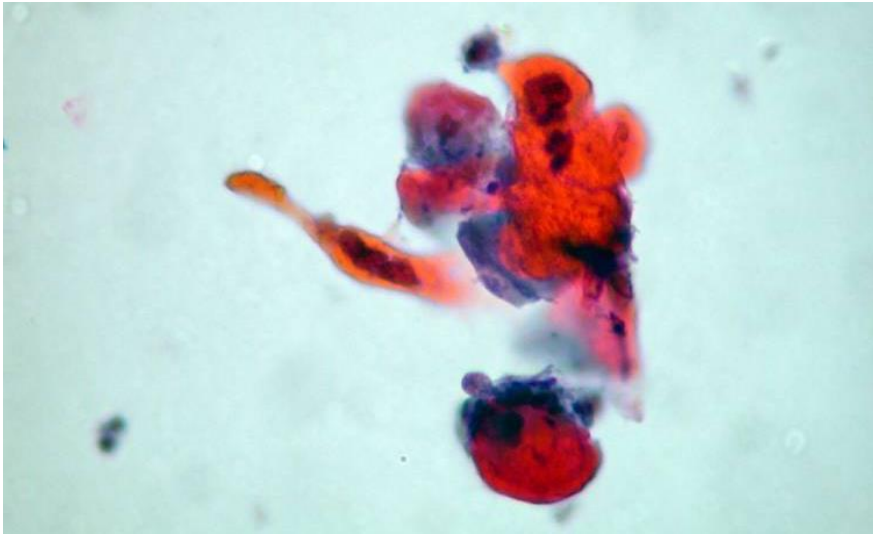
Καταγραφή επικουρικών θεραπειών

Καταγραφή ημερομηνίας θανάτου

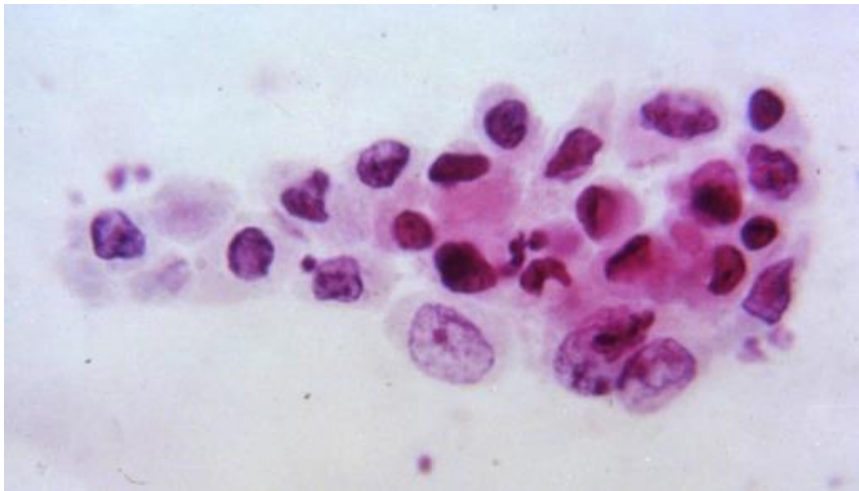


Εικόνα 13
Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα
(Χρώση Παπανικολάου – Μεγέθυνση X 400)

Αρχικά όλα τα δεδομένα καταγράφονταν στο φύλλο CRF, αλλά μετά τα πρώτα περιστατικά, όλα τα δεδομένα καταχωρούνταν μόνο σε ηλεκτρονική μορφή (Microsoft Excel). Για τους ασθενείς που κατέληξαν εντός νοσοκομείου, έγινε άμεση ενημέρωση του φακέλου τους, ενώ για τους υπόλοιπους η ημερομηνία θανάτου καταγράφηκε μετά από τηλεφωνική επικοινωνία με συγγενικά τους πρόσωπα.



Εικόνα 14
Πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα
(Χρώση Παπανικολάου – Μεγέθυνση X 400)



Εικόνα 15
Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα
(Χρώση Παπανικολάου – Μεγέθυνση X 400)

<https://www.eurocytology.eu/en/course/850>

7.2. Κλινική εφαρμογή μεθόδων πλευροδεσίας

Στις επόμενες παραγράφους θα περιγραφεί διεξοδικά το πρωτόκολλο κάθε θεραπευτικής παρέμβασης ξεχωριστά, όπως αυτό εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς από την ίδια χειρουργική ομάδα.

7.2.1. Τεχνική πλευροδεσίας με ενδοθωρακική, υπερθερμική χημειοθεραπεία

Μετά από πλήρη κλινικοεργαστηριακό, προεγχειρητικό έλεγχο, ο ασθενής με τον ήδη τοποθετημένο σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης οδηγούνται στο χειρουργείο.

Μετά από σύνδεση των απαραίτητων επιδερμικών αισθητήρων και ηλεκτροδίων για την πλήρη και συνεχή καταγραφή των ζωτικών σημείων και της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς, διενεργούνταν εισαγωγή στην αναισθησία και διασωλήνωση με διπλού αυλού τραχειοσωλήνα. Επιβεβαίωση της καλής λειτουργίας του τραχειοσωλήνα, με ικανοποιητικό αποκλεισμό του πνεύμονα, του πάσχοντος ημιθωρακίου. Διατήρηση της αναισθησίας με ενδοφλέβια αναισθητικά φάρμακα και διατήρηση της μυοχάλασης. Τοποθέτηση τρίαυλου, κεντρικού φλεβικού καθετήρα στην σφαγίτιδα φλέβα, ομοπλεύρως του πάσχοντος ημιθωρακίου, αρτηριακής γραμμής στην κερκιδική αρτηρία ετεροπλεύρως του πάσχοντος ημιθωρακίου και καθετήρα ούρων στην ουροδόχο κύστη διουρηθρικά.

Τοποθέτηση ασθενούς σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση με το πάσχον ημιθωράκιο προς τα άνω και εφαρμογή κινήσεων κλίνης για ικανοποιητική διάνοιξη των μεσοπλευρίων διαστημάτων του πάσχοντος ημιθωρακίου. Επανάλεγχος κι επιβεβαίωση της καλής λειτουργίας του τραχειοσωλήνα, με ικανοποιητικό αποκλεισμό του πνεύμονα, του πάσχοντος ημιθωρακίου.

Αφαίρεση του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, αποστείρωση του χειρουργικού πεδίου με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης και επικάλυψη γειτονικής περιοχής με άσηπτα οθόνια. Αρχικά δια της προϋπάρχουσας

οπής του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης (που συνήθως είχε γίνει στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, στο ύψος του 5^{ου} μεσοπλευρίου) και τοποθέτηση trocar 11mm, διενεργούνταν θωρακοσκοπική διερεύνηση του πάσχοντος ημιθωρακίου με θωρακοσκοπική κάμερα 10mm και 30°. Συνήθως ανευρισκόταν ελάχιστη πλευριτική συλλογή, η οποία παροχετευόταν τελείως με θωρακοσκοπική αναρρόφηση. Ακολούθως, υπό θωρακοσκοπική καθοδήγηση, διενεργούνταν δύο νέες οπές 10mm, η μία στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, στο ύψος του 7^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος και η δεύτερη στη μέση ή οπίσθια, μασχαλιαία γραμμή, στο ύψος του 8^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος. Η θωρακοσκοπική κάμερα μεταφερόταν στην οπή του 7^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος και διενεργούνταν λεπτομερής θωρακοσκοπική διερεύνηση όλου του πάσχοντος ημιθωρακίου. Σε περιπτώσεις ύπαρξης συμφύσεων μεταξύ του σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα, αυτές λύονταν θωρακοσκοπικά με ηλεκτροδιαθερμία, για την επίτευξη της πλήρους και ευχερούς επανέκπτυξης του πνεύμονα. Σε περιπτώσεις όπου υπήρχε εκτεταμένη παχυπλευρίτιδα, που παγίδευε μέρος ή λοβό ή ολόκληρο τον υποκείμενο πνεύμονα (trapped lung), ο ασθενής εξαιρούνταν της τρέχουσας μελέτης. Μετά την πλήρη λουπόν παροχέτευση της πλευριτικής συλλογής και της συμφυσιόλυσης, διενεργούνταν πρόσκαιρη δοκιμασία επανέκπτυξης του πνεύμονα του πάσχοντος ημιθωρακίου, με άρση αποκλεισμού του σκέλους του δίαυλου τραχειοσωλήνα, που αέριζε τον πνεύμονα του πάσχοντος ημιθωρακίου. Εν συνεχεία, μετά την επιτυχή επανέκπτυξη του πνεύμονα, αποκλείονταν και πάλι ο αερισμός του πνεύμονα του πάσχοντος ημιθωρακίου. Με την ινοπτική κάμερα στην αρχική της θέση, στο 5^ο μεσοπλεύριο διάστημα κι υπό θωρακοσκοπική καθοδήγηση, γινόταν η τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης 28Fr, δια της οπής του 7^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος, του οποίου η τελική θέση βρισκόταν προσθίως της πνευμονικής πύλης και η άκρη του έφθανε μέχρι το θόλο του ημιθωρακίου. Αντιστοίχως, υπό θωρακοσκοπική καθοδήγηση, γινόταν η τοποθέτηση του 2^{ου} σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης 28Fr, δια της οπής του 8^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος, του οποίου η τελική θέση βρισκόταν οπισθίως της πνευμονικής πύλης και η άκρη του μόλις ξεπερνούσε το ύψος της αζύγου ή ημιαζύγου φλέβας. Και οι δύο σωλήνες καθηλωνόταν στο δέρμα με ράμμα 0 Prolene. Άρση αποκλεισμού του τραχειοσωλήνα διπλού αυλού. Η οπή στο 5^ο μεσοπλεύριο διάστημα

συρραβόταν σε δύο στρώματα με Vicryl 2-0 και ενδοδερμική ραφή Vicryl 3-0.

Ο πρόσθιος σωλήνας ψηλά προς την κορυφή του θωρακικού κλωβού χρησίμευε για την είσοδο του υπερθερμικού διαλύματος (inflow) και ο οπίσθιος σωλήνας χαμηλότερα για την έξοδο του υπερθερμικού διαλύματος (outflow) (Εικόνα 17). Σύνδεση των προαναφερόμενων σωλήνων στο κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας (Performer HT by RanD S.A., Italy) (Εικόνα 16). Επαναποστείρωση χειρουργικού πεδίου με ιωδιούχο ποβιδόνη και κάλυψή του με επιδεσμικό υλικό και αδιάβροχη μεμβράνη (ώστε να είναι διεγχειρητικά ευδιάκριτη τυχόν διαφυγή υγρού).

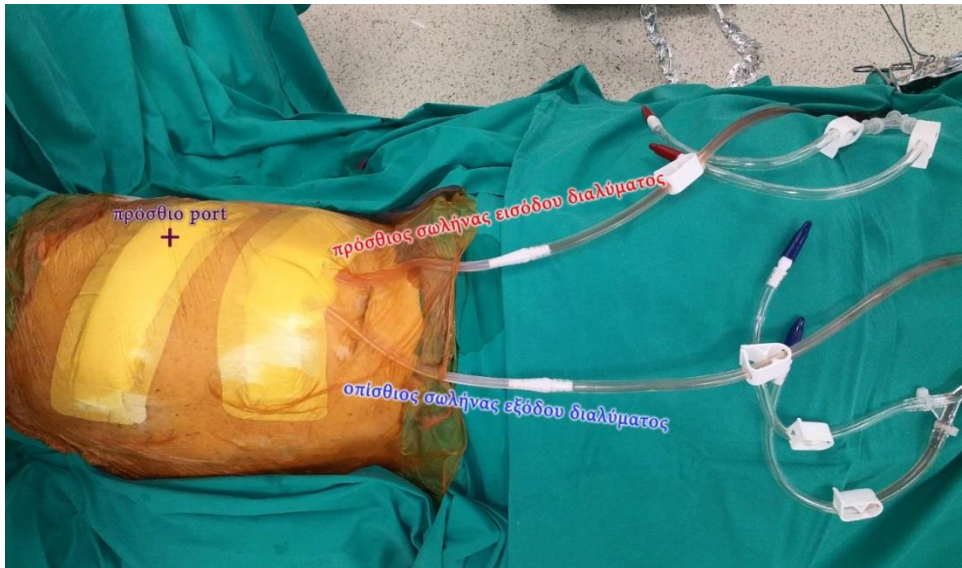
Με τον πνεύμονα του πάσχοντος ημιθωρακίου σε ημιέκπτυξη (ώστε να έρχεται σε επαφή με το υπερθερμικό διάλυμα η μεγαλύτερη δυνατή επιφάνεια του πνεύμονα), γινόταν πλήρωση του πάσχοντος ημιθωρακίου με 1-1.6lt υπερθερμικού διαλύματος (αναλόγως των σωματομετρικών μεγεθών του ασθενούς και της επιφέρουσας αιμοδυναμικής επιβάρυνσης, λόγω του πρόσθετου βάρους του διαλύματος επί του περικαρδιακού σάκου) και έναρξη κυκλοφορίας του διαλύματος με ρυθμό 1lt/min μέχρι την επίτευξη ενδοθωρακικής θερμοκρασίας 41.5 °C. Πάνω στους σωλήνες του κυκλώματος υπήρχαν ηλεκτρικά θερμόμετρα που υπολόγιζαν την θερμοκρασία του διαλύματος στον σωλήνα εισόδου κι εξόδου και βάση ενός αλγορίθμου υπολογιζόταν η θερμοκρασία του διαλύματος ενδοθωρακικά. Συνήθως ο στόχος των 41.5 °C επιτευχόταν σε 8-12 min από την έναρξη της κυκλοφορίας). Ακολούθως γινόταν εμπλουτισμός του διαλύματος με 500mg/m² καρβοπλατίνης (συνήθης δόση: 750mg) και συνέχιση της ενδοκοιλιακής κυκλοφορίας του διαλύματος με το ίδιο ρυθμό και στην ίδια θερμοκρασία για 45 min. Όλη η διαδικασία διεξαγόταν υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση του χειρουργού, ενώ για τον χειρισμό του μηχανήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας υπεύθυνος ήταν ο εξειδικευμένος τεχνικός εξωσωματικής κυκλοφορίας της εταιρείας Rand.

Ολοκλήρωση της διαδικασίας, παροχέτευση όλου του διαλύματος από το πάσχον ημιθωράκιο, αποσύνδεση των θωρακικών σωλήνων από το σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας και σύνδεση των θωρακικών σωλήνων μέσω συνδέσμου Υ σε συσκευή Büla.



Εικόνα 16
Μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας Rand

Τοποθέτηση ασθενούς στην ύπτια θέση, σταδιακή μείωση της αναισθησίας και της μυοχάλασης και αφύπνιση του ασθενούς εντός του χειρουργείου. Αποσωλήνωση ασθενούς και μεταφορά του στην αίθουσα μεταναισθητικής φροντίδας. Διενέργεια φορητής ακτινογραφίας επί κλίνης και μεταφορά αιμοδυναμικά σταθερού ασθενούς στο θάλαμο νοσηλείας.



Εικόνα 17

Σύνδεση και ρύθμιση του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας υπερθερμίας

7.2.2. Τεχνική χημικής πλευροδεσίας με θωρακοσκοπική εμφύσηση ταλκ

Μετά από πλήρη κλινικοεργαστηριακό, προεγχειρητικό έλεγχο, ο ασθενής με τον ήδη τοποθετημένο σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης οδηγούνται στο χειρουργείο.

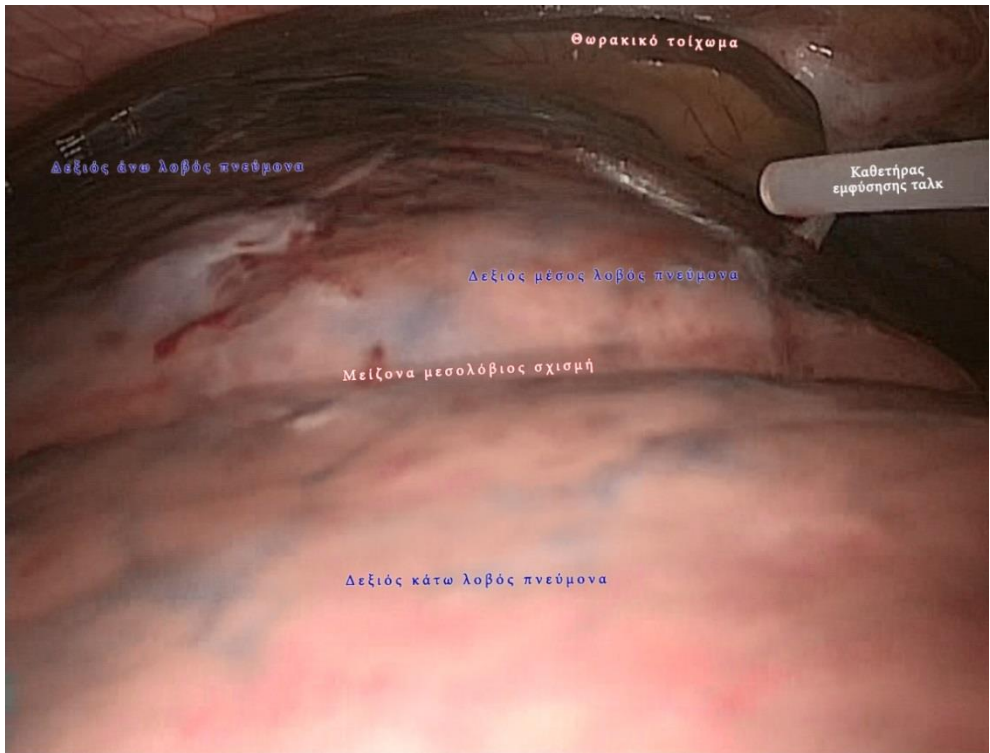
Μετά από σύνδεση των απαραίτητων επιδερμικών αισθητήρων και ηλεκτροδίων για την πλήρη και συνεχή καταγραφή των ζωτικών σημείων και της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς, διενεργούνται εισαγωγή στην αναισθησία και διασωλήνωση με διπλού αυλού τραχειοσωλήνα. Επιβεβαίωση της καλής λειτουργίας του τραχειοσωλήνα, με ικανοποιητικό αποκλεισμό του πνεύμονα, του πάσχοντος ημιθωρακίου. Διατήρηση αναισθησίας με ενδοφλέβια αναισθητικά φάρμακα και διατήρηση μυοχάλασης. Τοποθέτηση τρίαυλου, κεντρικού φλεβικού

καθετήρα στην σφαγίτιδα φλέβα, ομοπλεύρως του πάσχοντος ημιθωρακίου, αρτηριακής γραμμής στην κερκιδική αρτηρία ετεροπλεύρως του πάσχοντος ημιθωρακίου και καθετήρα ούρων στην ουροδόχο κύστη διουρηθρικά.

Τοποθέτηση ασθενούς σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση με το πάσχον ημιθωράκιο προς τα άνω και εφαρμογή κινήσεων κλίνης για ικανοποιητική διάνοιξη των μεσοπλευρίων διαστημάτων του πάσχοντος ημιθωρακίου. Επανέλεγχος κι επιβεβαίωση της καλής λειτουργίας του τραχειοσωλήνα, με ικανοποιητικό αποκλεισμό του πνεύμονα, του πάσχοντος ημιθωρακίου.

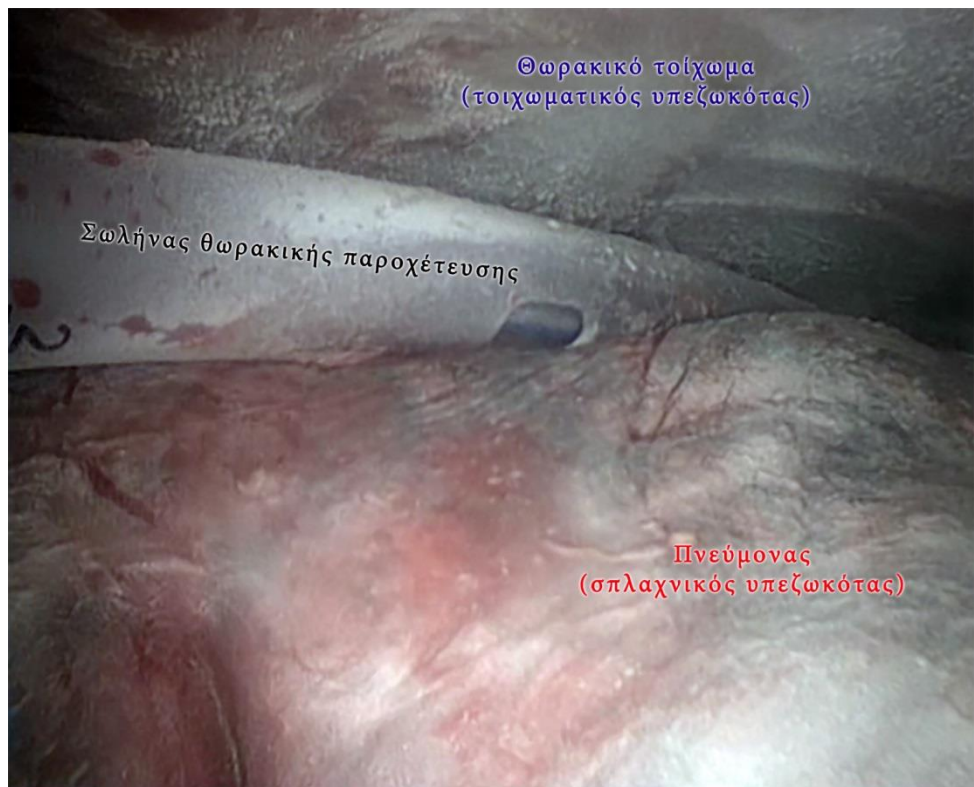
Αφαίρεση του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, αποστείρωση του χειρουργικού πεδίου με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης και επικάλυψη γειτονικής περιοχής με άσηπτα οθόνια. Αρχικά δια της προϋπάρχουσας οπής του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης (που συνήθως είχε γίνει στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, στο ύψος του 5^{ου} μεσοπλευρίου) και τοποθέτηση trocar 11mm, διενεργούνταν θωρακοσκοπική διερεύνηση του πάσχοντος ημιθωρακίου με θωρακοσκοπική κάμερα 10mm και 30°. Συνήθως ανευρισκόταν ελάχιστη πλευριτική συλλογή, η οποία παροχετευόταν τελείως με θωρακοσκοπική αναρρόφηση. Ακολούθως υπό θωρακοσκοπική καθοδήγηση, διενεργούνταν μία οπή 10mm, στη μέση ή οπίσθια, μασχαλιαία γραμμή, στο ύψος του 8^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος. Η θωρακοσκοπική κάμερα μεταφερόταν στην οπή του 8^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος και διενεργούνταν λεπτομερής θωρακοσκοπική διερεύνηση όλου του πάσχοντος ημιθωρακίου. Σε περιπτώσεις ύπαρξης συμφύσεων μεταξύ του σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα, αυτές λύονταν θωρακοσκοπικά με ηλεκτροδιαθερμία, για την επίτευξη της πλήρους και ευχερούς επανέκπτυξης του πνεύμονα. Σε περιπτώσεις όπου υπήρχε εκτεταμένη παχυπλευρίτιδα, που παγίδευε μέρος ή λοβό ή ολόκληρο τον υποκείμενο πνεύμονα (trapped lung), ο ασθενής εξαιρούνταν της τρέχουσας μελέτης. Μετά την πλήρη λοιπόν παροχέτευση της πλευριτικής συλλογής και της συμφυσιόλυσης, διενεργούνταν πρόσκαιρη δοκιμασία επανέκπτυξης του πνεύμονα του πάσχοντος ημιθωρακίου, με άρση αποκλεισμού του σκέλους του δίαυλου τραχειοσωλήνα, που αέριζε τον πνεύμονα του πάσχοντος ημιθωρακίου. Εν συνεχεία, μετά την επιτυχή επανέκπτυξη του πνεύμονα, αποκλείονταν και πάλι ο αερισμός του πνεύμονα του πάσχοντος ημιθωρακίου.

Με τον πνεύμονα του πάσχοντος ημιθωρακίου σε ημιέκπτυξη και την κάμερα στο 8^ο μεσοπλεύριο διάστημα, υπό άμεση θωρακοσκοπική θέα διενεργούνταν δια της οπής του 5^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος εμφύσηση 8gr εκφενώματος ταλκ (Steritalc by Boston Medical Products S.A., France - talc roudrage), που επικάλυπτε όλη την επιφάνεια τόσο του σπλαχνικού, όσο και του τοιχωματικού υπεζωκότα (Εικόνες 18-19).



Εικόνα 18

Θωρακοσκοπική εικόνα δεξιού ημιθωρακίου (πριν την εμφύσηση ταλκ)



Εικόνα 19

Θωρακοσκοπική εικόνα δεξιού ημιθωρακίου (μετά την εμφύσηση ταλκ)

Με την ινοπτική κάμερα στην αρχική της θέση, στο 5^ο μεσοπλευρίο διάστημα κι υπό θωρακοσκοπική καθοδήγηση, γινόταν η τοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης 28Fr, δια της οπής του 8^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος, του οποίου η τελική θέση βρισκόταν οπισθίως της πνευμονικής πύλης και η άκρη του μόλις ξεπερνούσε το ύψος της αζύγου ή ημιαζύγου φλέβας. Μετά την απόσυρση της κάμερας, από την οπή του 5^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος, τοποθετούνταν σωλήνας θωρακικής παροχέτευσης 28Fr, του οποίου η κατεύθυνση ήταν τέτοια ώστε η τελική του θέση να βρίσκεται προσθίως της πνευμονικής πύλης και η άκρη του να φθάνει μέχρι το θόλο του ημιθωρακίου. Και οι δύο σωλήνες καθηλωνόταν στο δέρμα με ράμμα N^ο0 Prolene. Άρση αποκλεισμού του

τραχειοσωλήνα διπλού αυλού. Σύνδεση των θωρακικών σωλήνων μέσω συνδέσμου Y σε συσκευή Bülaui.

Τοποθέτηση ασθενούς στην ύπτια θέση, σταδιακή μείωση της αναισθησίας και της μυοχάλασης και αφύπνιση του ασθενούς εντός του χειρουργείου. Αποσωλήνωση ασθενούς και μεταφορά του στην αίθουσα μεταναισθητικής φροντίδας. Διενέργεια φορητής ακτινογραφίας επί κλίνης και μεταφορά αιμοδυναμικά σταθερού ασθενούς στο θάλαμο νοσηλείας.

7.2.3. Τεχνική χημικής πλευροδεσίας με έγχυση ταλκ δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης επί κλίνης

Αρχικά πραγματοποιείται διάλυση της σκόνης 8gr ταλκ (Steritalc by Boston Medical Products S.A., France) σε 50ml φυσιολογικό ορό εντός μια σύριγγας 60ml, τηρώντας τις απαραίτητες συνθήκες αντισηψίας, ώστε να διαλυθεί πλήρως και να μην υπάρχουν συσσωματώσεις εντός του διαλύματος (slurry talc). Έχοντας τον ασθενή σε όρθια θέση και το Bülaui σε ήπια αναρρόφηση τον ενθαρρύνουμε να παίρνει βαθιές εισπνοές και να βήχει, με σκοπό να παροχετευθεί η μεγαλύτερη ποσότητα πλευριτικού υγρού που βρίσκεται εντός του ημιθωρακίου.

Τοποθετούμε τον ασθενή επί οριζόντιας κλίνης και τον καθοδηγούμε ώστε να βρίσκεται σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση, με το πάσχον ημιθωράκιο προς τα άνω. Αποστειρώνουμε την οπή εξόδου του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης από το θωρακικό τοίχωμα και ένα ικανό μήκος σωλήνα (15-20cm) και σε όλα τα ακόλουθα βήματα τηρούμε όλες τις απαραίτητες συνθήκες αντισηψίας. Αποκλείουμε με μια λαβίδα περιφερικά τον σωλήνα και με μια δεύτερη λαβίδα αποκλείουμε κεντρικά το σωλήνα. Κόβουμε το σωλήνα και τον επανασυνδέουμε με την προσθήκη ενός πλαστικού συνδέσμου, τύπου luer lock. Αποσύρουμε την κεντρική λαβίδα και εγχύνουμε δια του luer lock 20ml διαλύματος λιδοκαΐνης 2%, προκειμένου προληπτικά να μειώσουμε πιθανό αίσθημα

άλγους κατά την έγχυση του ταλκ. Μετά την παρέλευση περίπου 5 min, αφού ανακινήσουμε και πάλι το διάλυμα του ταλκ, το εγχύνουμε δια του luer lock στο σωλήνα. Τέλος εγχύουμε ξανά με τον ίδιο τρόπο 20ml φυσιολογικού ορού για να ξεπλύνουμε τα τοιχώματα του σωλήνα από το ταλκ. Τοποθετούμε το πώμα στο luer lock και μεταφέρουμε την λαβίδα αποκλεισμού κεντρικότερα του luer lock. Παρόλο που είναι αμφιλεγόμενο, συμβουλευόμαστε τον ασθενή να αλλάζει τη θέση του σώματος κάθε 20-30 min, με σκοπό την καλύτερη διασπορά του ταλκ εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Μετά από την πάροδο 4-6 ωρών απομακρύνουμε την λαβίδα αποκλεισμού και βάζουμε το Bulau σε αναρρόφηση για 24 ώρες.

7.3. Τεχνική επεξεργασία δειγμάτων για παρατήρηση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Στο υγρό της αναρρόφησης, το οποίο προσπαθήσαμε να μην είναι έντονα αιμορραγικό, προστίθεται μονιμοποιητικό υγρό γλουταραλδεΐδης 3% με pH 7.4. Το υγρό φυγοκεντρώνεται στις 1000-1200 στροφές και το κυτταρικό ίζημα έμπαινε σε καθαρή γλουταραλδεΐδη 3%. Η διαδικασία της φυγοκέντρησης επαναλαμβάνονταν σε κάθε αλλαγή των δειγμάτων. Ξεπλένονταν με φωσφορικό buffer για 10 min και συνεχίζονταν η μονιμοποίηση με OsO₄ 2% (τετροξείδιο του οσμίου) για 1 έως 1.5 ώρα στο ψυγείο. Ακολούθως, τα δείγματα ξεπλένονταν σε buffer για 10 min και διασαπισταγμένο νερό για άλλα 10 min και τοποθετούνταν για χρώση, κυρίως, σε διάλυμα οξικού ουρανυλίου (Uranyl acetate) 1%, για 14-16 ώρες στο ψυγείο. Στη συνέχεια, τα δείγματα ξεπλένονταν με διασαπισταγμένο νερό για 10 min κι ακολουθούσε η αφυδάτωση με ανιούσα σειρά αλκοολών (30%, 50%, 70%, 96%, 6x100%), η εμπότιση με διάλυμα Epon και απόλυτη αλκοόλη 1:2 και μετά 1:1 για 20 min έκαστο. Στη συνέχεια, τα δείγματα τοποθετούνταν σε καθαρό Epon και

φυγοκεντρούνταν στις 2000 στροφές για 20 min. Τέλος, σκηνώνονταν σε Εροη που πολυμερίζονταν σε θερμοκρασία 65-70 °C για 24 ώρες.

Για την μικροτόμηση αρχικά, σε ημίλεπτες τομές (1.5-3 μm) γινόταν ο εντοπισμός του ιζήματος, ακολουθούσε η λήψη λεπτών τομών (60-150 nm), η χρώση τους με οξειδίο του μολύβδου (διάλυμα Reynold's) και η μικροσκόπηση τους με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης JEOL JEM 1011 σε 80 KV.

8. Αποτελέσματα έρευνας

8.1. Εισαγωγική ανάλυση

8.1.1. Συμμετέχοντες ασθενείς

Στην εν λόγω μελέτη συμμετείχαν 40 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα (20 ασθενείς) υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία (Α), ενώ δεύτερη (20 ασθενείς) υποβλήθηκε σε πλευροδεσία, με ενδοϋπεζωκοτική εμφύσηση ή έγχυση 8gr ταλκ (Β). Η δεύτερη ομάδα διαχωρίστηκε σε δυο επιμέρους ομάδες, ανάλογα με τον τρόπο που διενεργήθηκε η χημική πλευροδεσία με ταλκ (θωρακοσκοπική εμφύσηση ή έγχυση δια του σωλήνα). Έτσι, η ομάδα Βi υποβλήθηκε σε χημική πλευροδεσία με εμφύσηση 8gr ταλκ θωρακοσκοπικά (10 ασθενείς), ενώ η ομάδα Βii υποβλήθηκε σε χημική πλευροδεσία, με ενδοϋπεζωκοτική έγχυση 8gr ταλκ, δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, επί κλίνης (10 ασθενείς).

Η μέση ηλικία στο σύνολο των ασθενών ήταν 61.03 (38-80 ετών, $SD=10.93$). Το διάμεσο βάρος τους ήταν 80.00 Kg (60-116 Kg, $IQR=[74.00, 82.00]$), το μέσο ύψος των ασθενών ήταν 1.734 m (1.60-1.86 m, $SD=7.57$) και ο διάμεσος Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ήταν 27.08 (20.23-34.64, $IQR=[24.66, 28.34]$). Η διάμεσος των ετών καπνίσματος, για το σύνολο των συμμετεχόντων, ήταν 60.00 pack/years (10.00-160.00 pack/years, $IQR=[45.00, 100.00]$).

Οι 19 από τους 40 ασθενείς (47.50%) είχαν ομάδα αίματος Ο, οι 14 από τους 40 (35%) είχαν ομάδα αίματος Α και 7 από τους 40 (17.50%) είχαν ομάδα αίματος Β. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ομάδα ΑΒ. Η πλειοψηφία των ασθενών (33 ασθενείς, 82.50% του συνόλου) είχαν Rhesus θετικό (Rh+), ενώ 7 από τους 40 (17.50%) είχαν Rhesus αρνητικό (Rh-). Συνδυάζοντας τα παραπάνω, 5 ασθενείς από τους 40 είχαν ομάδα

αίματος Ο αρνητικό, 14 από τους 40 είχαν Ο θετικό, 2 από τους 40 είχαν Α αρνητικό, 12 από τους 40 είχαν Α θετικό και 7 από τους 40 είχαν Β θετικό.

Το 22.50% των ασθενών είχαν διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης, ενώ οι περισσότεροι (31 ασθενείς, 77.50%) δεν είχαν αρτηριακή υπέρταση. Εννέα στους 10 ασθενείς (90%) δεν έπασχαν από καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ 4 από τους 40 ασθενείς είχαν διάγνωση για κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Επιπλέον, η αναλογία εχόντων/μη-εχόντων σακχαρώδη διαβήτη ήταν 4:36 (ή 1:9), ενώ η αναλογία εχόντων/μη-εχόντων κολπική μαρμαρυγή ήταν 3:37. Δεκατρείς από τους 40 ασθενείς δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια (32.50%), ενώ μόλις 7 από τους 40 (17.5%) είχαν θετικό ιστορικό για κακοήθεια στην οικογένειά τους.

Η διάμεσος του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν 64.50 (40-68, IQR=[56.25, 65.00]). Κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, η μέση FEV₁ ήταν 2.15 lt (1.24-3.34 lt, SD=0.58), ενώ η μέση ποσοστιαία FEV₁ ήταν 61.00 (36-87, SD=11.61). Η διάμεσος τιμή του FVC στο σύνολο των ασθενών ήταν προεγχειρητικά 2.46 lt (1.30-4.41 lt, IQR=[1.47, 2.75]), ενώ η μέση ποσοστιαία FVC ήταν 58.53 (27-91, SD=18.99). Κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν δείκτη Tiffeneau-Pinelli (FEV₁/FVC) 0.79, [0.76, 1.54].

Για τους 22 από τους 40 (55%), το πάσχον ημιθωράκιο ήταν το δεξιό, ενώ στους υπόλοιπους (18 ασθενείς, 45% του συνόλου) ο πρωτοπαθής όγκος εδραζόταν στο αριστερό ημιθωράκιο. Στην πλειοψηφία των ασθενών (27 ασθενείς, 67.50%), ο πρωτοπαθής όγκος είχε ταυτοποιηθεί ιστολογικά ως αδενοκαρκίνωμα, οι 11 από τους 40 (27.50%) είχαν διαγνωστεί με πρωτοπαθή όγκο εκ πλακωδών κυττάρων, ενώ μόλις δυο (5%) είχαν διαγνωστεί με μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα.

Για τους μισούς ασθενείς (20 ασθενείς, 50%) ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου ήταν χαμηλός, για τους 5 από τους 40 (12.50%) ήταν μέτριος, ενώ μόλις για 2 από τους 40 (5%) ήταν

αδιαφοροποιήτος. Ωστόσο για 13 από τους 40 (32.50%) δεν έχει καταγραφεί ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου. Σχετικά με την ανατομική εντόπιση του όγκου, στους 16 από τους 40 (40%) ο πρωτοπαθής όγκος βρισκόταν στον αριστερό άνω λοβό του πνεύμονα (LUL), για τους 10 από τους 40 στο δεξιό άνω λοβό (RUL), ενώ στους 5 από τους 40 (12.50%) στο δεξιό μέσο λοβό (RML). Στο 15% των ασθενών, ο όγκος εντοπίστηκε στο δεξιό κάτω λοβό του πνεύμονα (RLL) και στο 7.5% (3 ασθενείς) στον αριστερό κάτω λοβό (LLL).

Σύμφωνα με την 8^η σταδιοποίηση για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (155), ο παράγοντας της σταδιοποίησης «T» (tumor), που περιγράφει τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου, για τους 19 από τους 40 (47.50%) χαρακτηρίστηκε ως T4, για 17 από τους 40 (42.50%) ως T3, για 3 από τους 40 (7.50%) ως T2b, ενώ μόλις για έναν από το σύνολο (2.5%) ως T1c. Για την πλειοψηφία των ασθενών (34 ασθενείς, 85%), ο παράγοντας σταδιοποίησης «N» (nodes), που περιγράφει την λεμφαδενική διασπορά της κακοήθειας, κατηγοριοποιήθηκε ως N2, ενώ για τους υπόλοιπους 6 (15%) ως N1. Ο παράγοντας σταδιοποίησης «M» (metastasis), που περιγράφει τις απεικονιστικά ανευρισκόμενες μεταστάσεις, κατηγοριοποιήθηκε ως M1a στο 55% των ασθενών (22 ασθενείς), ως M1b σε 7 από τους 40 (17.50%) και ως M1c σε 11 από το σύνολο των ασθενών (27.50%). Τέλος, στους περισσότερους ασθενείς (29 ασθενείς, 72.50%) το στάδιο της κακοήθους νόσου κατηγοριοποιήθηκε ως IVA, ενώ στους υπόλοιπους (11 ασθενείς, 27.50%) ως IVB.

8.1.1.1. Περίπτωση Ι: Ομάδες Α και Β

Η ομάδα Α αποτελούνταν από 19 άνδρες (95%) και 1 γυναίκα (1%), ενώ στην ομάδα Β συμπεριλήφθησαν 18 άνδρες (90%) και 2 γυναίκες (2%) (Πίνακας 7). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων της ομάδας Α ήταν 60.40 (38-78 ετών, $SD=11.49$), ενώ η μέση ηλικία της Β ομάδας ήταν 61.65 (46-80

ετών, $SD=10.60$) (Πίνακας 7). Το διάμεσο βάρος της ομάδας A ήταν 80 Kg (60-90 Kg, $IQR=[67,80]$), ενώ της ομάδας B ήταν 82 Kg (70-116 Kg, $IQR=[74,88]$) (Πίνακας 7). Το μέσο ύψος των ασθενών της ομάδας A ήταν 1.70 m (1.60-1.82 m, $SD=8.38$), ενώ οι ασθενείς της B ομάδας είχαν μέσο ύψος 1.76 m (1.64-1.86 m, $SD=6.12$) (Πίνακας 7). Αναφορικά με το Δείκτη Μάζας Σώματος ($\Delta M \Sigma$), η ομάδα A είχε διάμεση τιμή 26.25 (23.44-30.78, $IQR=[23.79,28.34]$) κι αντίστοιχα η ομάδα B είχε 27.08 (20.23-34.64, $IQR=[25.01,28.41]$) (Πίνακας 7).

Η διάμεσος των ετών καπνίσματος για την ομάδα A ήταν 100 pack/years (10-140 pack/years, $IQR=[52.50,100.00]$) ενώ για την ομάδα B ήταν 60 pack/years (40-160 pack/years, $IQR=[45.00,100.00]$) (Πίνακας 7).

Σχεδόν οι μισοί ασθενείς της ομάδας A (9 ασθενείς, 45% της ομάδας) ανήκαν στη ομάδα αίματος O, ένας στους τέσσερις (5 ασθενείς, 25%) είχε ομάδα αίματος A, ενώ τρεις στους δέκα (6 ασθενείς, 30%) ανήκαν στην ομάδα αίματος B. Στην ομάδα B, οι μισοί ασθενείς (10 ασθενείς, 50% της ομάδας) ανήκαν στην ομάδα αίματος O, οι 9 από τους 20 (45% της ομάδας) είχαν ομάδα αίματος A, ενώ μόλις ένας από το σύνολο των ασθενών της ομάδας (5% της ομάδας) ανήκε στην ομάδα αίματος B (Πίνακας 7). Το 85% και 80% των ασθενών της ομάδας A και B αντίστοιχα είχαν Rhesus θετικό (Rh+), ενώ μόλις τρεις της ομάδας A και τέσσερις της ομάδας B είχαν Rhesus αρνητικό (Rh-). Συνδυάζοντας τα παραπάνω, στην ομάδα A, 6 ασθενείς είχαν ομάδα αίματος O θετικό, 3 ασθενείς O αρνητικό, 5 ασθενείς A θετικό και 6 ασθενείς B θετικό. Αντίστοιχα, 2 ασθενείς της ομάδας B είχαν O αρνητικό, 8 είχαν O θετικό, 2 είχαν A αρνητικό, 7 A θετικό και 1 B θετικό (Πίνακας 7).

Δεκαεπτά συμμετέχοντες (85%) της ομάδας A δεν είχαν αρτηριακή υπέρταση, ενώ μόλις 3 (15%) λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την υπέρταση. Στην ομάδα B, 14 (70%) συμμετέχοντες δεν είχαν αρτηριακή υπέρταση, ενώ 6 συμμετέχοντες ήταν σε φαρμακευτική αγωγή για την υπέρταση (30%) (Πίνακας 7). Στην ομάδα A, 19 άτομα (95%) δεν έπασχαν

από καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ μόλις ένας συμμετέχοντας (5%) είχε διαγνωστεί με κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Στην ομάδα Β, η αναλογία εχόντων/μη-εχόντων καρδιαγγειακών παθήσεων ήταν 3:17 (15% : 85%) (Πίνακας 7).

Τρεις από τους είκοσι συμμετέχοντες (15%) της Α ομάδας έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ οι υπόλοιποι (17, 85%) δεν είχαν αυτή τη διάγνωση. Αντίστοιχα στην ομάδα Β, οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη ήταν επτά άτομα (35%), ενώ οι μη-πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη ήταν 13 (65%) (Πίνακας 7). Τρεις στους είκοσι συμμετέχοντες (15%) της Α ομάδας είχαν διαγνωστεί με κολπική μαρμαρυγή, ενώ κανένας από την ομάδα Β δεν είχε κολπική μαρμαρυγή (Πίνακας 7).

Το 25% των ασθενών της ομάδας Α δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό με εμφάνιση κακοήθειας, ενώ μόλις 2 (10%) είχαν οικογενειακό ιστορικό με κακοήθεια. Στην ομάδα Β, το 40% των συμμετεχόντων δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό με κακοήθεια, ενώ το 25% είχε θετικό οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια (Πίνακας 7). Ωστόσο, για την πλειοψηφία των ασθενών και των δυο ομάδων (65% των ασθενών κάθε ομάδας) δεν έχουμε τη σχετική πληροφορία.

Προεγχειρητικά, η διάμεσος του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν 57.50 (50-68, $IQR=[55.00,64.25]$) για τους ασθενείς της ομάδας Α, ενώ για αυτούς της ομάδας Β ήταν 65.00 (40-67, $IQR=[60,65]$) (Πίνακας 7). Η μέση FEV_1 ήταν 1.62 lt (1.24-2.00lt, $SD=0.30$) για την ομάδα Α και 2.53 lt (1.96-3.34, $SD=0.40$) για την ομάδα Β (Πίνακας 7). Η διάμεση ποσοστιαία FEV_1 ήταν 53.50 (36-56, $IQR=[44.75,55.00]$) και 66.00 (63-87, $IQR=[66.00,73.00]$) για τις ομάδες Α και Β αντίστοιχα (Πίνακας 7). Κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, η διάμεσος FVC ήταν 1.72 lt (1.30-2.55, $IQR=[1.37,2.53]$) για τους ασθενείς της ομάδας Α και 2.48 lt (1.47-4.41, $IQR=[1.47,4.41]$) για τους ασθενείς της ομάδας Β (Πίνακας 7). Η ποσοστιαία FVC ήταν 47.50 (27-71, $IQR=[29.50,67.00]$) και 63.00 (51-91, $IQR=[51.00,91.00]$) αντίστοιχα για τις ομάδες Α και Β (Πίνακας 7).

Σύμφωνα με την ανάλυση του δείκτη Tiffeneau-Pinelli μεταξύ των ομάδων δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ($U=27.00$; $p=0.158$; Ομάδα A: 0.775 , $[0.64, 1.37]$; Ομάδα B: 0.92 , $[0.76, 1.67]$) (Πίνακας 7).

Στην πλειοψηφία των ασθενών της ομάδας A (14 ασθενείς, 70%), το πάσχον ημιθωράκιο ήταν το δεξιό, ενώ μόλις 6 ασθενείς (30%) είχαν τον πρωτοπαθή όγκο στο αριστερό ημιθωράκιο. Αντίθετα, στην ομάδα B οι περισσότεροι ασθενείς (12 ασθενείς, 60%) είχαν τον πρωτοπαθή όγκο στο αριστερό ημιθωράκιο, ενώ για οκτώ ασθενείς (40%) το πάσχον ημιθωράκιο ήταν το δεξιό (Πίνακας 8). Το 65% των ασθενών της ομάδας A είχε αδενοκαρκίνωμα, το 25% των ασθενών είχε πλακώδες καρκίνωμα, ενώ δυο από τους 20 ασθενείς είχαν διαγνωστεί με μεγαλοκυτταρικό ιστολογικό τύπο. Οι ασθενείς της ομάδας B, στην πλειοψηφία τους (14 ασθενείς, 70%) είχαν αδενοκαρκίνωμα, ενώ οι υπόλοιποι (6 ασθενείς, 30%) είχαν πρωτοπαθή όγκο εκ πλακωδών κυττάρων (Πίνακας 8).

Ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου ήταν χαμηλός για το 40% των ασθενών της ομάδας A και για το 60% των ασθενών της ομάδας B. Για το 10% και 15% των ασθενών της ομάδας A και B αντίστοιχα ήταν μέτριος ο βαθμός διαφοροποίησης, ενώ για το 10% της ομάδας A ο πρωτοπαθής όγκος παρέμεινε αδιαφοροποιήτος (Πίνακας 8). Ωστόσο, για 8 ασθενείς της ομάδας A και 5 ασθενείς της ομάδας B δεν έχουμε τη σχετική πληροφορία.

Ίσος αριθμός ασθενών της ομάδας A (5 ασθενείς, 25%) είχαν πρωτοπαθή όγκο στο δεξιό μέσο λοβό (RML) και στο αριστερό άνω λοβό (LUL) αντίστοιχα. Τέσσερις από τους είκοσι ασθενείς της ίδιας ομάδας (20%) είχε ανατομική εντόπιση του όγκου στο δεξιό κάτω λοβό (RLL), 4 από τους 20 (20%) στο δεξιό άνω λοβό (RUL) και μόλις 2 (10%) στον αριστερό κάτω λοβό (LLL). Στην ομάδα B, περισσότεροι από τους μισούς (55%) είχαν ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου στον αριστερό άνω λοβό (LUL), ενώ 6 από τους 20 (30%) στον δεξιό άνω λοβό (RUL). Επιπλέον, 2 από τους 20 ασθενείς της ίδιας ομάδας (10%) διαγνώστηκαν

με πρωτοπαθή όγκο στο δεξιό κάτω λοβό (RLL) και μόλις ένας (5%) στον αριστερό κάτω λοβό (LLL) (Πίνακας 8).

Στους μισούς από τους ασθενείς της ομάδας A ο παράγοντας σταδιοποίησης «T» χαρακτηρίστηκε ως T4, σε 6 από τους 20 ασθενείς (30%) ως T3, σε 3 από τους 20 ασθενείς (15%) ως T2b, ενώ μόλις σε έναν της ίδιας ομάδας (5%) ως T1c. Ο ίδιος παράγοντας, για το 55% των ασθενών της ομάδας B (11 ασθενείς) χαρακτηρίστηκε ως T3, ενώ για το 45% των ασθενών της ίδιας ομάδας ως T4 (Πίνακας 8). Για το 75% των ασθενών της ομάδας A (15 ασθενείς) ο παράγοντας σταδιοποίησης «N» κατηγοριοποιήθηκε ως N2 ενώ για τους υπόλοιπους 5 ασθενείς ως N1. Στην ομάδα B, για την πλειοψηφία των ασθενών (19 ασθενείς, 95% της ομάδας) ο ίδιος παράγοντας χαρακτηρίστηκε ως N2, ενώ μόλις για έναν από την ομάδα κατηγοριοποιήθηκε ως N1 (Πίνακας 8). Σε ίσο αριθμό ασθενών της ομάδας A (9 ασθενείς, 45% της ομάδας) ο παράγοντας σταδιοποίησης «M» κατηγοριοποιήθηκε ως M1a και M1c αντίστοιχα, ενώ μόλις σε 2 από τους 20 ως M1b. Για την πλειοψηφία των ασθενών της ομάδας B (65%), ο ίδιος παράγοντας χαρακτηρίστηκε ως M1a, για 4 από τους 20 ως M1b και για 2 από τους 20 ως M1c (Πίνακας 8). Σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς της ομάδας A (11 ασθενείς, 55% της ομάδας) το στάδιο της νόσου χαρακτηρίστηκε ως IVA, ενώ στους υπόλοιπους (9 ασθενείς, 45% της ομάδας) ως IVB. Για την συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών της ομάδας B (18 ασθενείς, 90% της ομάδας) το στάδιο TNM ήταν IVA ενώ μόλις για 2 από τους 20 (10%) η νόσος κατηγοριοποιήθηκε ως IVB (Πίνακας 8).

| Παράμετροι | | Σύνολο Ασθενών | Ομάδα Α | Ομάδα Β | Σύγκριση Ομάδων | |
|-----------------------------------|--|-----------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| | | (N=40) | (N ₁ =20) | (N ₂ =20) | A vs. B | |
| Δημογραφικά | Ηλικία | 61.03(10.93) | 60.40(11.49) | 61.65(10.60) | $t(38)=0.358$; $p=0.723$ | |
| | Φύλο | Ανδρες | 37 (92.50%) | 19 (95.00%) | 18 (90.00%) | $p=0.545$ |
| | | Γυναίκες | 3 (7.50%) | 1 (5.00%) | 2 (10.00%) | (Fisher's exact test) |
| Σωματομετρικά | Βάρος (Kg) | 80.00 | 80.00 | 82.00 | $U=84.50$; $p=0.188$ | |
| | | [74.00, 82.00] | [67.00,80.00] | [74.00,88.00] | | |
| | Ύψος (cm) | 173.4 (7.57) | 170.0(8.38) | 176.0(6.12) | $t(29)=2.171$; $p=0.038$ | |
| | Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) | 27.08 | 26.25 | 27.08 | $U=95.50$; $p=0.387$ | |
| Ατομικό Αναμνηστικό | Οικογενειακό ιστορικό θετικό για κακοήθεια | 7 (17.50%) | 2 (10.00%) | 5 (25.00%) | $p=1.000$ | |
| | | | | | (Fisher's exact test) | |
| | Καπνιστική συνήθεια (pack/years) | 60.00 | 100.00 | 60.00, [45.00,100.00] | $U=65.00$; $p=0.214$ | |
| | | [45.00, 100.00] | [52.50,100.00] | | | |
| | Ομάδα αίματος | A | 14 (35.00%) | 5 (25.00%) | 9 (45.00%) | $p=0.117$ |
| | | B | 7 (17.50%) | 6 (30.00%) | 1(5.00%) | (Fisher's exact test) |
| | | AB | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | |
| O | | 19 (47.50%) | 9 (45.00%) | 10 (50.00%) | | |
| Rhesus | Θετικό | 33 (82.50%) | 17 (85.00%) | 16 (80.00%) | $p=1.000$ | |
| | Αρνητικό | 7 (17.50%) | 3 (15.00%) | 4 (20.00%) | (Fisher's exact test) | |
| Συνυπάρχουσες Παθήσεις | Αρτηριακή υπέρταση | 9 (22.50%) | 3 (15.00%) | 6 (30.00%) | $p=0.451$ | |
| | | | | | (Fisher's exact test) | |
| | Στεφανιαία νόσος | 4 (10.00%) | 1 (5.00%) | 3 (15.00%) | $p=0.605$ | |
| | | | | | (Fisher's exact test) | |
| Σακχαρώδης Διαβήτης II | 10 (25.00%) | 3 (15.00%) | 7 (35.00%) | $p=0.273$ | | |
| | | | | (Fisher's exact test) | | |
| Κολπική Μαρμαρυγή | 3 (7.50%) | 3 (15.00%) | 0 (0.00%) | $p=0.231$ | | |
| | | | | (Fisher's exact test) | | |
| Προεγχειρητικός Έλεγχος | Προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης αριστερής | 64.50 | 57.50 | 65.00 | $U=73.50$; $p=0.040$ | |
| | | [56.25, 65.00] | [55.00,64.25] | [60.00,65.00] | | |
| | Προεγχειρητική FEV1(lt) | 2.15(0.58) | 1.62(0.30) | 2.53(0.40) | $t(17)=5.513$; $p<0.001$ | |
| | Προεγχειρητική FEV1(%) | 61.00(11.61) | 53.50 | 66.00 | $U=0.00$; $p<0.001$ | |
| | | | [44.75,55.00] | [66.00,73.00] | | |
| | Προεγχειρητική FVC (lt) | 2.46 | 1.72 | 2.48 | $U=28.00$; $p=0.183$ | |
| | [1.47, 2.75] | [1.37,2.53] | [1.47,4.41] | | | |
| Προεγχειρητική FVC (%) | 58.53(18.99) | 47.50 | 63.00 | $U=20.00$; $p=0.045$ | | |
| | | [29.50,67.00] | [51.00,91.00] | | | |
| Προεγχειρητικός δείκτης FEV1/ FVC | 0.79 | 0.775 | 0.92 | $U=27.00$; $p=0.158$ | | |
| | [0.76, 1.54] | [0.64, 1.37] | [0.76, 1.67] | | | |

Πίνακας 7. Περιγραφή των γενικών χαρακτηριστικών των ομάδων Α και Β και των αποτελεσμάτων της σύγκρισης αυτών

| Παράμετροι | | | Σύνολο | Ομάδα Α | Ομάδα Β | Σύγκριση | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | | | Ασθενών | Ομάδα Α | Ομάδα Β | Ομάδων | |
| | | | (N=40) | (N ₁ =20) | (N ₂ =20) | A vs. B | |
| Χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς όγκου | Πάσγων ημιθωράκιο | Δεξιό | 22 (55.00%) | 14 (70.00%) | 8 (40.00%) | $\chi^2(1)=3.636; p=0.057$ | |
| | | Αριστερό | 18 (45.00%) | 6 (30.00%) | 12 (60.00%) | | |
| | Ιστολογικός τύπος | Πλακώδες | 11 (27.50%) | 5 (25.00%) | 6 (30.00%) | $p=0.565$ (Fisher's exact test) | |
| | | Αδενικό | 27 (67.50%) | 13 (65.00%) | 14 (70.00%) | | |
| | | Μεγαλοκυτταρικό | 2 (5.00%) | 2 (10.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | Βαθμός διαφοροποίησης | Καλή | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | $p=0.353$ (Fisher's exact test) | |
| | | Μέτρια | 5 (12.50%) | 2 (10.00%) | 3 (15.00%) | | |
| | | Χαμηλή | 20 (50.00%) | 8 (40.00%) | 12 (60.00%) | | |
| | | Αδιαφοροποίητο | 2 (5.00%) | 2 (10.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | Ανατομική εντόπιση | Δεξιός άνω λοβός | 10 (25.00%) | 4 (20.00%) | 6 (30.00%) | $p=0.060$ (Fisher's exact test) | |
| | | Δεξιός μέσος λοβός | 5 (12.50%) | 5 (25.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | | Δεξιός κάτω λοβός | 6 (15.00%) | 4 (20.00%) | 2 (10.00%) | | |
| | | Αριστερός άνω λοβός | 16 (40.00%) | 5 (25.00%) | 11 (55.00%) | | |
| | | Αριστερός μέσος λοβός | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | | Αριστερός κάτω λοβός | 3 (7.50%) | 2 (10.00%) | 1 (5.00%) | | |
| | Σταδιοποίηση | Παράγοντας «Τ» | T1c | 2 (2.50%) | 1 (5.00%) | 0 (0.00%) | $p=0.127$ (Fisher's exact test) |
| | | | T2b | 3 (7.50%) | 3 (15.00%) | 0 (0.00%) | |
| | | | T3 | 17 (42.50%) | 6 (30.00%) | 11 (55.00%) | |
| T4 | | | 19 (47.50%) | 10 (50.00%) | 9 (45.00%) | | |
| Παράγοντας «N» | | N1 | 6 (15.00%) | 5 (25.00%) | 1 (5.00%) | $p=0.182$ (Fisher's exact test) | |
| | | N2 | 34 (85.00%) | 15 (75.00%) | 19 (95.00%) | | |
| Παράγοντας «M» | | M1a | 22 (55.00%) | 9 (45.00%) | 13 (65.00%) | $p=0.037$ (Fisher's exact test) | |
| | | M1b | 7 (17.50%) | 2 (10.00%) | 5 (25.00%) | | |
| | | M1c | 11 (27.50%) | 9 (45.00%) | 2 (10.00%) | | |
| Στάδιο TNM | | IVA | 29 (72.50%) | 11 (55.00%) | 18 (90.00%) | $\chi^2(1)=6.144; p=0.013$ | |
| | IVB | 11 (27.50%) | 9 (45.00%) | 2 (10.00%) | | | |

Πίνακας 8. Περιγραφή των ογκολογικών χαρακτηριστικών των ομάδων Α και Β και των αποτελεσμάτων της σύγκρισης αυτών

8.1.1.2. Περίπτωση II: Ομάδες A, Βi και Βii

Η ομάδα A αποτελούνταν από 19 άνδρες (95%) και 1 γυναίκα (1%) και οι επιμέρους ομάδες της Β αποτελούνταν από 9 άνδρες (90%) και 1 γυναίκα (10%) (Πίνακας 9). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων της ομάδας Α ήταν 60.40 (38-78 ετών, $SD=11.49$), ενώ οι επιμέρους ομάδες της Β είχαν μέση ηλικία 66.80 (B_i : 57-78 ετών, $SD=8.31$) και μέση ηλικία 56.50 (B_{ii} : 46-80, $SD: 10.45$) (Πίνακας 9). Η διάμεση τιμή του βάρους για τις ομάδες Α, Βi και Βii ήταν 80 Kg (60-90 Kg, $IQR= [67,80]$), 82 Kg (70-88 Kg, $IQR= [73,83]$) και 81 Kg (74-116 Kg, $IQR= [74,111]$) (Πίνακας 9). Η διάμεσος του ύψους στις τρεις ομάδες ήταν 1.68 m (1.60-1.82 m, $IQR=[1.62,1.80]$), 1.74 m (1.72-1.86 m, $IQR=[1.74,1.79]$) και 1.73 m (1.64-1.83 m, $IQR=[1.69,1.83]$) (Πίνακας 9). Συνδυάζοντας τις δύο προηγούμενες παραμέτρους προκύπτει ο ΔΜΣ. Η ομάδα Α είχε διάμεση τιμή 26.25 (23.44-30.78, $IQR=[23.79,28.34]$) και οι ομάδες Βi και Βii είχαν 27.08 (20.23-28.41, $IQR=[23.82, 27.42]$) και 27.93 (25.01-34.64, $IQR=[25.53,33.15]$) αντίστοιχα (Πίνακας 9).

Η διάμεσος των ετών καπνίσματος για την ομάδα Α ήταν 100 pack/years (10-140, $IQR= [52.50, 100.00]$), ενώ τις ομάδες Βi και Βii ήταν 100 pack/years (60-160, $IQR=[60,160]$) και 45 pack/years (40-60, $IQR=[40,60]$) (Πίνακας 9).

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών της ομάδας Α (45%) είχε ομάδα αίματος Ο, 6 στους 20 (30%) είχαν ομάδα αίματος Ο, ενώ 5 από τους 20 (25%) ασθενείς είχαν ομάδα αίματος Α. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (60%) της ομάδας Βi ανήκαν στην ομάδα αίματος Α, ενώ οι υπόλοιποι (40%) στην ομάδα αίματος Ο. Η πλειοψηφία των ασθενών της ομάδας Βii (60%) είχαν ομάδα αίματος Ο, τρεις στους δέκα είχαν ομάδα αίματος Α, ενώ μόλις 1 από τους 10 είχε ομάδα αίματος Β (Πίνακας 9). Η πλειοψηφία των ασθενών της ομάδας Α (85%) είχαν Rhesus θετικό (Rh+), ενώ μόλις 3 από τους 20 (15%) είχαν Rhesus αρνητικό (Rh-). Στην ομάδα Βi, 6 στους 10 είχαν Rhesus θετικό και υπόλοιποι 4 αρνητικό (40%), ενώ

στην ομάδα Bii όλοι είχαν Rhesus θετικό (Rh+). Συνδυάζοντας τα παραπάνω, στην ομάδα A, 6 ασθενείς είχαν ομάδα αίματος O θετικό, 3 O αρνητικό, 5 A θετικό και 6 B θετικό. Στην ομάδα Bi, 2 ασθενείς είχαν O αρνητικό, 2 είχαν O θετικό, 4 είχαν A θετικό και 2 είχαν A αρνητικό. Τέλος, στην ομάδα Bii 6, είχαν O θετικό, 3 A θετικό και 1 είχε B θετικό (Πίνακας 9).

Δεκαεπτά συμμετέχοντες (85%) της ομάδας A δεν είχαν αρτηριακή υπέρταση, ενώ μόλις 3 (15%) λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την αρτηριακή υπέρταση. Στις ομάδες Bi και Bii, η αναλογία των συμμετεχόντων χωρίς αρτηριακή υπέρταση και αυτών με αρτηριακή υπέρταση ήταν 8:2 και 6:4 αντίστοιχα (Πίνακας 9). Η αναλογία εχόντων/μη-εχόντων καρδιαγγειακών νοσημάτων στην ομάδα A ήταν 1:19, ενώ στις ομάδες Bi και Bii ήταν 2:8 και 1:9 αντίστοιχα (Πίνακας 9).

Το 60% των συμμετεχόντων της Bi έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ οι υπόλοιποι 4 συμμετέχοντες δεν είχαν την εν λόγω διάγνωση. Για την ομάδα Bii, η αναλογία πασχόντων/μη-πασχόντων από διαβήτη ήταν 1:9, ενώ για την ομάδα A ήταν 3:17 (Πίνακας 9). Το 15% των συμμετεχόντων της ομάδας A έπασχε από κολπική μαρμαρυγή, ενώ κανένας από τις επιμέρους ομάδες της B δεν είχε παρόμοια διάγνωση (Πίνακας 9).

Πέντε στους είκοσι ασθενείς της ομάδας A, δεν παρουσίαζαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια, ενώ μόνο δύο είχαν οικογενειακό ιστορικό με κακοήθεια. Το 40% των ασθενών των ομάδων Bi και Bii δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό με κακοήθεια, ενώ 2 από τους 10 ασθενείς της ομάδας Bi και 3 από τους 10 ασθενείς της ομάδας Bii ανέφεραν ότι είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια (Πίνακας 9). Ωστόσο, για το 65%, το 40% και 30% των ασθενών των ομάδων A, Bi και Bii δεν έχουμε τη σχετική πληροφορία.

Προεγχειρητικά, η διάμεσος του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν 57.50 (50-68, $IQR=[55.00,64.25]$), 62.50 (56-67, $IQR=[57.00,66.50]$) και 65.00 (40-65, $IQR=[65.00,65.00]$) για τις ομάδες A, Bi και Bii αντίστοιχα (Πίνακας 9).

Η διάμεση FEV_1 ήταν 1.52 lt (1.24-2.00lt, $IQR=[1.37,1.97]$), 2.45 lt (1.96-2.53, $IQR=[2.08,2.51]$), 2.87 lt (2.87-3.34, $IQR=[2.87,3.11]$) για τις ομάδες A, Bi και Bii αντίστοιχα (Πίνακας 9). Η διάμεση ποσοστιαία FEV_1 ήταν 53.50 (36-56, $IQR=[44.75,55.00]$), 66.00 (63-73, $IQR=[63.75,71.25]$) και 67.00 (67-87 $IQR=[67.00,77.00]$) για τις ομάδες A, Bi και Bii αντίστοιχα (Πίνακας 9).

Η διάμεσος FVC, κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, ήταν για την ομάδα A 1.72 lt (1.30-2.55, $IQR=[1.37,2.53]$) και 1.98 lt (1.47-2.75, $IQR=[1.47,2.68]$) για την ομάδα Bi, ενώ όλοι οι ασθενείς της ομάδας Bii είχαν σταθερή τιμή FVC και ίση με 4.41 lt (Πίνακας 9). Για τους ασθενείς της ομάδας A, η ποσοστιαία FVC ήταν 47.50 (27-71, $IQR=[29.50,67.00]$), ενώ για την ομάδα Bi 57.00 (51-63, $IQR=[51.00,63.00]$). Όλοι οι ασθενείς της ομάδας Bii είχαν σταθερή ποσοστιαία τιμή FVC και ίση με 91 (Πίνακας 9).

Η πλειοψηφία των ασθενών της A ομάδας (14 ασθενείς, 70%) είχε τον πρωτοπαθή όγκο στο δεξιό ημιθωράκιο, ενώ 6 ασθενείς (30%) στο αριστερό. Το 60% των ασθενών των ομάδων Bi και Bii (6 ασθενείς σε κάθε ομάδα) είχε πάσχον ημιθωράκιο το αριστερό, ενώ οι υπόλοιποι τέσσερις το δεξιό (Πίνακας 10). Το 65% των ασθενών της ομάδας A είχε αδενοκαρκίνωμα, το 25% των ασθενών είχε πλακώδες καρκίνωμα, ενώ δυο στους 20 ασθενείς είχαν διαγνωστεί με μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι ασθενείς της ομάδας Bi είχαν στην πλειοψηφία τους αδενοκαρκίνωμα (6 ασθενείς, 60% της ομάδας), ενώ τέσσερις από την εν λόγω ομάδα είχαν πρωτοπαθή όγκο εκ πλακωδών κυττάρων. Όμοια, οι περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Bii (8 ασθενείς, 80% της ομάδας) έλαβαν διάγνωση

για αδενοκαρκίνωμα, ενώ μόλις 2 από τους 10 διαγνώστηκαν με πλακώδες καρκίνωμα (Πίνακας 10).

Ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου ήταν χαμηλός για το 40% των ασθενών της ομάδας A, μέτριος για το 10% των ασθενών της και αδιαφοροποίητος για το 10% των ασθενών της. Οι περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Bi (6 ασθενείς, 60% της ομάδας) είχαν χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης, ενώ 2 ασθενείς (20%) μέτριο βαθμό διαφοροποίησης. Παρόμοια, 6 στους 10 ασθενείς της ομάδας Bii είχε χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης, ενώ μόλις ένας μέτριο βαθμό (Πίνακας 10). Ωστόσο, για 8 από τους 20 ασθενείς, 2 από τους 10 ασθενείς και 3 από τους 10 ασθενείς των ομάδων A, Bi και Bii αντίστοιχα, δεν έχει καταγραφεί η σχετική πληροφορία.

Ίσος αριθμός ασθενών της ομάδας A (5 ασθενείς, 25%) είχαν πρωτοπαθή όγκο στο δεξιό μέσο λοβό (RML) και στον αριστερό άνω λοβό (LUL) αντίστοιχα. Τέσσερις από τους είκοσι ασθενείς της ίδιας ομάδας (20%) είχε ανατομική εντόπιση του όγκου στο δεξιό κάτω λοβό (RLL), 4 από τους 20 (20%) στο δεξιό άνω λοβό (RUL) και μόλις 2 (10%) στον αριστερό κάτω λοβό (LLL). Στην ομάδα Bi, ίσος αριθμός ασθενών (2 ασθενείς, 20%) διαγνώστηκε με κακοήθεια στο δεξιό άνω λοβό (RUL) και δεξιό κάτω λοβό (RLL) αντίστοιχα, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς (6 ασθενείς, 60% της ομάδας) είχαν ανατομική εντόπιση του όγκου στον αριστερό άνω λοβό (LUL). Στους μισούς ασθενείς της ομάδας Bii, ο όγκος εντοπίστηκε στον αριστερό άνω λοβό (LUL), σε 4 από τους 10 ασθενείς στον δεξιό άνω λοβό (RUL), ενώ μόλις σε ένα στον αριστερό κάτω λοβό (LLL) (Πίνακας 10).

Στους μισούς από τους ασθενείς της ομάδας A, ο παράγοντας σταδιοποίησης «T» χαρακτηρίστηκε ως T4, σε 6 από τους 20 ασθενείς (30%) ως T3, σε 3 από τους 20 ασθενείς (15%) ως T2b, ενώ μόλις σε έναν της ίδιας ομάδας (5%) ως T1c. Στην ομάδα Bi ο ίδιος παράγοντας για την πλειοψηφία των ασθενών (7 ασθενείς, 70% της ομάδας) χαρακτηρίστηκε

ως T3. Ενώ για 3 ασθενείς από τους 10 της ίδιας ομάδας ως T4. Για τους περισσότερους ασθενείς της ομάδας Bii (6 ασθενείς, 60% της ομάδας) χαρακτηρίστηκε ως T4, ενώ για 4 από τους 10 ως T3 (Πίνακας 10).

Για τρεις στους τέσσερις ασθενείς της ομάδας A (15 ασθενείς, 75% της ομάδας) ο παράγοντας σταδιοποίησης «N» κατηγοριοποιήθηκε ως N2, ενώ για τους υπόλοιπους 5 ασθενείς ως N1. Για το σύνολο των ασθενών της ομάδας Bi ο παράγοντας «N» κατηγοριοποιήθηκε ως N2. Όμοια, σε 9 από τους 10 ασθενείς της ομάδας Bii ο ίδιος παράγοντας χαρακτηρίστηκε ως N2, ενώ μόνο σε έναν ως N1 (Πίνακας 10).

Σε ίσο αριθμό ασθενών της ομάδας A (9 ασθενείς, 45% της ομάδας) ο παράγοντας σταδιοποίησης «M» κατηγοριοποιήθηκε ως M1a και M1c αντίστοιχα, ενώ μόλις σε 2 από τους 20 ως M1b. Στους περισσότερους ασθενείς της ομάδας Bi (6 ασθενείς, 60% της ομάδας), ο παράγοντας «M» χαρακτηρίστηκε ως M1a, ενώ για ίσο αριθμό ασθενών (2 ασθενείς, 20% της ομάδας) ως M1b και M1c αντίστοιχα. Ο ίδιος παράγοντας για 7 από τους 10 ασθενείς της ομάδας Bii κατηγοριοποιήθηκε ως M1a, ενώ για τους υπόλοιπους (3 ασθενείς, 30% της ομάδας) ως M1b (Πίνακας 10). Τέλος, το στάδιο TNM για 11 ασθενείς από την ομάδα A χαρακτηρίστηκε ως IVA, ενώ για τους υπόλοιπους 9 (45%) ως IVB. Όμοια, για την συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών της ομάδας Bi (8 ασθενείς, 80% της ομάδας) το στάδιο της νόσου χαρακτηρίστηκε ως IVA, ενώ μόνο για τους 2 από τους 10 ως IVB. Στην ομάδα Bii, η νόσος όλων των ασθενών κατηγοριοποιήθηκε ως IVA TNM στάδιο (Πίνακας 10).

| Παράμετροι | | Σύνολο Ασθενών | Ομάδα Α | Ομάδα Β _i | Ομάδα Β _{ii} | Σύγκριση Ομάδων | |
|--------------------------------------|--|----------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--|------------------------|
| | | (N=40) | (N ₁ =20) | (N ₂ =10) | (N ₃ =10) | A vs. B _i vs. B _{ii} | |
| Δημογραφικά | Ηλικία | 61.03(10.93) | 60.40(11.49) | 66.8 (8.31) | 56.50 (10.45) | $F(2,37)=2.457; p=0.100$ | |
| | Φύλο | Ανδρες | 37 (92.50%) | 19 (95.00%) | 9 (90.00%) | 9 (90.00%) | $p=1.000$ |
| | | Γυναίκες | 3 (7.50%) | 1 (5.00%) | 1 (10.00%) | 1 (10.00%) | (Fisher's exact test) |
| Σωματομετρικά | Βάρος (Kg) | 80.00 | 80.00 | 82.00 | 81.00 | $H(2)=2.075; p=0.354$ | |
| | | [74.00, 82.00] | [67.00,80.00] | [73.00,83.00] | [74.00,111.00] | | |
| | Υψος (cm) | 173.4 (7.57) | 1.68 | 1.74 | 1.73 | $H(2)=5.552; p=0.062$ | |
| | | | [1.62,1.80] | [1.74,1.79] | [1.69,1.83] | | |
| | Δείκτης Μάζας | 27.08 | 26.25 | 27.08 | 27.93 | $H(2)=3.387; p=0.184$ | |
| | | [24.66, 28.34] | [23.79,28.34] | [23.82, 27.42] | [25.53,33.15] | | |
| Ατομικό Αναμνηστικό | Οικογενειακό ιστορικό θετικό για κακοήθεια | | 7 (17.50%) | 2 (10.00%) | 2 (20.00%) | 3 (30.00%) | $p=1.000$ |
| | Καπνιστική συνήθεια (pack/years) | | 60.00 | 100.00 | 100.00 | 45.00 | $H(2)=9.633; p=0.008$ |
| | | | [45.00, 100.00] | [52.50,100.00] | [60.00,160.00] | [40.00,60.00] | |
| | Ομάδα αίματος | A | 14 (35.00%) | 5 (25.00%) | 6 (60.00%) | 3 (30.00%) | $p=0.181$ |
| | | B | 7 (17.50%) | 6 (30.00%) | 0 (0.00%) | 1 (10.00%) | (Fisher's exact test) |
| | | AB | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | |
| O | | 19 (47.50%) | 9 (45.00%) | 4 (40.00%) | 6 (60.00%) | | |
| Rhesus | Θετικό | 33 (82.50%) | 17 (85.00%) | 6 (60.00%) | 10 (100.00%) | $p=0.065$ | |
| | Αρνητικό | 7 (17.50%) | 3 (15.00%) | 4 (40.00%) | 0 (0.00%) | (Fisher's exact test) | |
| Συνυπάρχουσες Παθήσεις | Αρτηριακή υπέρταση | | 9 (22.50%) | 3 (15.00%) | 2 (20.00%) | 4 (40.00%) | $p=0.370$ |
| | | | | | | | (Fisher's exact test) |
| | Στεφανιαία νόσος | | 4 (10.00%) | 1 (5.00%) | 2 (20.00%) | 1 (10.00%) | $p=0.543$ |
| | | | | | | | (Fisher's exact test) |
| Σακχαρώδης Διαβήτης II | | 10 (25.00%) | 3 (15.00%) | 6 (60.00%) | 1 (10.00%) | $p=0.022$ | |
| | | | | | | (Fisher's exact test) | |
| Κολπική Μαρμαρυγή | | 3 (7.50%) | 3 (15.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | $p=0.413$ | |
| | | | | | | (Fisher's exact test) | |
| Προεγχειρητικός Έλεγχος | Προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας | | 64.50 | 57.50 | 62.50 | 65.00 | $H(2)=4.441; p=0.109$ |
| | | | [56.25, 65.00] | [55.00,64.25] | [57.00,66.50] | [65.00,65.00] | |
| | Προεγχειρητική FEV1(lt) | | 2.15(0.58) | 1.52 | 2.45 | 2.87 | $H(2)=13.568; p=0.001$ |
| | | | | [1.37,1.97] | [2.08,2.51] | [2.87,3.11] | |
| | Προεγχειρητική FEV1(%) | | 61.00(11.61) | 53.50 | 66.00 | 67.00 | $H(2)=14.340; p=0.001$ |
| | | | | [44.75,55.00] | [63.75,71.25] | [67.00,77.00] | |
| Προεγχειρητική FVC (lt) | | 2.46 | 1.72 | 1.98 | 4.41 | $H(2)=7.444; p=0.024$ | |
| | | [1.47, 2.75] | [1.37,2.53] | [1.47,2.68] | | | |
| Προεγχειρητική FVC (%) | | 58.53(18.99) | 47.50 | 57.00 | 91.00 | $H(2)=8.531; p=0.014$ | |
| | | | [29.50,67.00] | [51.00,63.00] | | | |
| Προεγχειρητικός δείκτης FEV1/FVC (%) | | 0.79 | 0.775 | 1.237 | 0.65 | $H(2)=8.863; p=0.012$ | |
| | | [0.76, 1.54] | [0.64, 1.37] | | | | |

Πίνακας 9. Περιγραφή των γενικών χαρακτηριστικών των ομάδων A, B_i και B_{ii} και των αποτελεσμάτων της σύγκρισης αυτών

| Παράμετροι | | | Σύνολο Ασθενών | Ομάδα Α | Ομάδα Β _i | Ομάδα Β _{ii} | Σύγκριση Ομάδων | |
|--|--------------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--|------------------------------------|
| | | | (N=40) | (N ₁ =20) | (N ₂ =10) | (N ₃ =10) | A vs. B _i vs. B _{ii} | |
| Χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς όγκου | Πάσχον ημιθώρακιο | Δεξιό | 22 (55.00%) | 14 (70.00%) | 4 (40.00%) | 4 (40.00%) | $p=0.136$ | |
| | | Αριστερό | 18 (45.00%) | 6 (30.00%) | 6 (60.00%) | 6 (60.00%) | (Fisher's exact test) | |
| | Ιστολογικός τύπος | Πλακώδες | 11 (27.50%) | 5 (25.00%) | 4 (40.00%) | 2 (20.00%) | $p=0.719$ (Fisher's exact test) | |
| | | Αδενικό | 27 (67.50%) | 13 (65.00%) | 6 (60.00%) | 8 (80.00%) | | |
| | | Μεγαλοκυτταρικό | 2 (5.00%) | 2 (10.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | Βαθμός διαφοροποίησης | Καλή | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | $p=0.798$ (Fisher's exact test) | |
| | | Μέτρια | 5 (12.50%) | 2 (10.00%) | 2 (20.00%) | 1 (10.00%) | | |
| | | Χαμηλή | 20 (50.00%) | 8 (40.00%) | 6 (60.00%) | 6 (60.00%) | | |
| | | Αδιαφοροποίητο | 2 (5.00%) | 2 (10.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | Ανατομική εντόπιση | Δεξιός άνω λοβός | 10 (25.00%) | 4 (20.00%) | 2 (20.00%) | 4 (40.00%) | $p=0.189$ (Fisher's exact test) | |
| | | Δεξιός μέσος λοβός | 5 (12.50%) | 5 (25.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | | Δεξιός κάτω λοβός | 6 (15.00%) | 4 (20.00%) | 2 (20.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | | Αριστερός άνω λοβός | 16 (40.00%) | 5 (25.00%) | 6 (60.00%) | 5 (50.00%) | | |
| | | Αριστερός μέσος λοβός | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | | |
| | | Αριστερός κάτω λοβός | 3 (7.50%) | 2 (10.00%) | 0 (0.00%) | 1 (10.00%) | | |
| | Σταδιοποίηση | Παράγοντας «T» | T1c | 2 (2.50%) | 1 (5.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | $p=0.350$ (Fisher's exact test) |
| | | | T2b | 3 (7.50%) | 3 (15.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | |
| | | | T3 | 17 (42.50%) | 6 (30.00%) | 7 (70.00%) | 4 (40.00%) | |
| | | | T4 | 19 (47.50%) | 10 (50.00%) | 3 (30.00%) | 6 (60.00%) | |
| Παράγοντας «N» | | N1 | 6 (15.00%) | 5 (25.00%) | 0 (0.00%) | 1 (10.00%) | $p=0.274$ (Fisher's exact test) | |
| | | N2 | 34 (85.00%) | 15 (75.00%) | 10 (100.00%) | 9 (90.00%) | | |
| Παράγοντας «M» | | M1a | 22 (55.00%) | 9 (45.00%) | 6 (60.00%) | 7 (70.00%) | $p=0.079$ (Fisher's exact test) | |
| | | M1b | 7 (17.50%) | 2 (10.00%) | 2 (20.00%) | 3 (30.00%) | | |
| | | M1c | 11 (27.50%) | 9 (45.00%) | 2 (20.00%) | 0 (0.00%) | | |
| Στάδιο TNM | | IVA | 29 (72.50%) | 11 (55.00%) | 8 (80.00%) | 10 (100.00%) | $p=0.020$ (Fisher's exact test) | |
| | IVB | 11 (27.50%) | 9 (45.00%) | 2 (20.00%) | 0 (0.00%) | | | |

Πίνακας 10. Περιγραφή των γενικών χαρακτηριστικών των ομάδων A, B_i και B_{ii} και των αποτελεσμάτων της σύγκρισης αυτών

8.2. Έλεγχος ομοιογένειας ομάδων Α και Β

8.2.1. Μεθοδολογία

Για να εξασφαλίσουμε ότι οι δυο ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά, συγκρίναμε όχι μόνο τα γενικά αλλά και τα ογκολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων, όπως αυτά συλλέχθηκαν προεγχειρητικά.

Τα ποσοτικά γενικά χαρακτηριστικά των ομάδων αρχικά διερευνήθηκαν ως προς την υπόθεση της κανονικότητας. Η υπόθεση της κανονικότητας εξετάστηκε εποπτεύοντας τα ιστογράμματα, θηκογράμματα, τα γραφήματα Q-Q και τις παραμέτρους λοξότητας (156) και κύρτωσης των μετρούμενων χαρακτηριστικών στις δυο ομάδες, αλλά και με τη χρήση ελέγχων κανονικότητας (π.χ. Shapiro-Wilk test (157-158)). Όταν τα ποσοτικά χαρακτηριστικά ικανοποιούσαν την υπόθεση της κανονικότητας στις δυο ομάδες, η σύγκριση των ομάδων ως προς τα εν λόγω χαρακτηριστικά πραγματοποιήθηκε με τη χρήση παραμετρικής ανάλυσης για ανεξάρτητα δείγματα (Independent samples t-test). Ενώ, όταν η υπόθεση κανονικότητας δεν ικανοποιούνταν, η σύγκριση μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μη-παραμετρικής ανάλυσης για ανεξάρτητα δείγματα (Mann-Whitney U test). Για τη σύγκριση των ποιοτικών γενικών και ογκολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων εφαρμόσαμε τη δοκιμασία χ^2 . Στις περιπτώσεις που οι αναμενόμενες συχνότητες των ποιοτικών χαρακτηριστικών ήταν μικρότερες του 5, χρησιμοποιήσαμε για τη σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων την ακριβή δοκιμασία κατά Fisher (Fisher's exact test). Επειδή μέσω αυτής της δοκιμασίας υπολογίζεται η ακριβής κατανομή του δείγματος και άρα υπολογίζεται απευθείας η p-τιμή, θα αναφέρεται μόνον αυτή και όχι και η τιμή του στατιστικού της δοκιμασίας. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους πίνακες 7 και 8 (σελ 156-157).

8.2.2. Αποτελέσματα

8.2.2.1. Γενικά χαρακτηριστικά

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Οι δυο βασικές ομάδες (Α και Β) δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς την ηλικία τους ($t(38)=0.358$; $p=0.723$; 95% CI: (-5.82, 8.32)). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων της ομάδας Α ήταν 60.40 (38-78 ετών, $SD=11.49$), ενώ η μέση ηλικία της Β ομάδας ήταν 61.65 (46-80 ετών, $SD=10.60$). Συγκρίνοντας τις ομάδες ως προς το φύλο (γυναίκες, άνδρες ασθενείς) διαπιστώσαμε ότι το φύλο και το είδος της ομάδας είναι ανεξάρτητα ($p=0.545$). Η αναλογία ανδρών: γυναικών είναι 19:1 και 18:2 στις ομάδες Α και Β αντίστοιχα.

Σωματομετρικά χαρακτηριστικά

Επιπλέον δεν παρατηρήσαμε σημαντικές διαφορές στο βάρος των ασθενών μεταξύ των ομάδων ($U=84.50$; $p=0.188$). Πιο αναλυτικά, το διάμεσο βάρος της ομάδας Α ήταν 80 Kg (60-90 Kg, $IQR=[67,80]$), ενώ της ομάδας Β ήταν 82 Kg (70-116 Kg, $IQR=[74,88]$). Αν και οι δυο ομάδες φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά ως προς το ύψος τους ($t(29)=2.171$; $p=0.038$; 95% CI: (0.33, 10.96)) με τους ασθενείς της ομάδας Β (1.76 m, (1.64-1.86 m, $SD=6.12$)) να είναι κατά μέσο όρο πιο ψηλοί από τους ασθενείς της ομάδας Α (1.70 m, (1.60-1.82 m, $SD=8.38$)), ο Δείκτης Μάζας Σώματος ($\Delta M \Sigma$) δε διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($U=95.50$; $p=0.387$).

Ατομικό Αναμνηστικό

Το είδος της ομάδας στην οποία τοποθετήθηκε ο κάθε ασθενής βρέθηκε ότι ήταν ανεξάρτητο από το οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια ($p=1.000$). Η αναλογία εχόντων/μη-εχόντων θετικό οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια ήταν 2:5 και 5:8 για τις ομάδες Α και Β αντίστοιχα.

Επιπλέον, οι δυο ομάδες φαίνεται ότι δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές σχετικά με την καπνιστική τους συνήθεια, όπως αυτή καταγράφηκε σε pack/years ($U=65.00$; $p=0.214$). Πιο αναλυτικά, η διάμεσος των ετών καπνίσματος για την ομάδα Α ήταν 100 pack/years (10-140 pack/years, $IQR= [52.50,100.00]$), ενώ για την ομάδα Β ήταν 60 pack/years (40-160 pack/years, $IQR= [45.00,100.00]$).

Οι σχετικές αναλογίες των ασθενών στις διάφορες ομάδες αίματος φαίνεται να είναι ανεξάρτητες από το είδος της ομάδας που ανήκουν οι ασθενείς ($p=0.117$). Σχεδόν οι μισοί ασθενείς της ομάδας Α (9 ασθενείς, 45% της ομάδας) ανήκαν στην ομάδα αίματος Ο, ένας στους τέσσερις (25%) είχε ομάδα αίματος Α, ενώ τρεις στους δέκα (30%) ανήκαν στην ομάδα αίματος Β. Στην ομάδα Β, οι μισοί ασθενείς ανήκαν στην ομάδα αίματος Ο, οι 9 από τους 20 είχαν ομάδα αίματος Α, ενώ μόλις ένας από το σύνολο των ασθενών της ομάδας ανήκε στην ομάδα αίματος Β. Όμοια, οι σχετικές αναλογίες των ασθενών στο Rhesus (θετικό ή αρνητικό) βρέθηκε να είναι ανεξάρτητες του είδους της ομάδας ($p=1.000$). Η αναλογία ασθενών με Rhesus θετικό και αυτών με Rhesus αρνητικό είναι 17:3 και 16:4 στις ομάδες Α και Β αντίστοιχα.

Σχετικά με τις συνυπάρχουσες παθήσεις, οι σχετικές αναλογίες των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με αρτηριακή υπέρταση είναι ανεξάρτητες του είδους της ομάδας στην οποία ανήκουν οι ασθενείς ($p=0.451$). Όμοια ευρήματα προέκυψαν για τη στεφανιαία νόσο ($p=0.605$), το σακχαρώδη διαβήτη ($p=0.273$) και την κοιλιακή μαρμαρυγή ($p=0.231$). Πιο αναλυτικά, η αναλογία εχόντων/μη-εχόντων στεφανιαία νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και κοιλιακή μαρμαρυγή παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 (σελ. 156).

Κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, οι ασθενείς των δυο ομάδων παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές ως προς το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, καθώς η ομάδα Β είχε μεγαλύτερο κλάσμα εξώθησης από την ομάδα Α (Ομάδα Α: 57.50 (50-68, $IQR=[55.00,64.25]$); Ομάδα Β: 65.00 (40-67, $IQR=[60,65]$); $U=73.50$; $p=0.040$). Όμοια ευρήματα

προέκυψαν και για τη FEV₁ και την ποσοστιαία FEV₁ προεγχειρητικά (FEV₁: Ομάδα A: 1.62 lt (1.24-2.00 lt, SD=0.30); Ομάδα B: 2.53 lt (1.96-3.34, SD=0.40); $t(17)=5.513$; $p<0.001$; 95% CI: (0.57, 1.27); %FEV₁: Ομάδα A: 53.50 (36-56, IQR=[44.75,55.00]); Ομάδα B: 66.00 (63-87, IQR=[66.00,73.00]); $U=0.00$; $p<0.001$).

Αν και οι ομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τη προεγχειρητική FVC (FVC: Ομάδα A: 1.72 lt (1.30-2.55, IQR=[1.37,2.53]); Ομάδα B: 2.48 lt (1.47-4.41, IQR=[1.47,4.41]); $U=28.00$; $p=0.183$), διέφεραν ως προς την προεγχειρητική ποσοστιαία FVC (%FVC: Ομάδα A: 47.50 (27-71, IQR=[29.50,67.00]); Ομάδα B: 63.00 (51-91, IQR=[51.00,91.00]); $U=20.00$; $p=0.045$). Σύμφωνα με την ανάλυση του δείκτη Tiffeneau-Pinelli μεταξύ των ομάδων, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ($U=27.00$; $p=0.158$; Ομάδα A: 0.775, [0.64, 1.37]; Ομάδα B: 0.92, [0.76, 1.67]).

Οι τρεις ομάδες των ασθενών φαίνεται να διαφέρουν ως προς τον δείκτη Tiffeneau-Pinelli ($H(2)=8.863$; $p=0.012$). Εφαρμόζοντας ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, βρέθηκε ότι μόνο οι ομάδες B_i και B_{ii} διαφέρουν σημαντικά ως προς τον δείκτη Tiffeneau-Pinelli ($U=0.00$; $p=0.012$; p -corrected=0.036). Στις υπόλοιπες ανά δύο συγκρίσεις δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (A-B_i: $U=10.00$; $p=0.020$; p -corrected: 0.060; A-B_{ii}: $U=7.00$; $p=0.304$; p -corrected: 0.912). (Πίνακας 9).

8.2.2.2. Ογκολογικά χαρακτηριστικά

Οι σχετικές αναλογίες των ασθενών ως προς το πάσχον ημιθωράκιο ήταν ανεξάρτητες από το είδος της ομάδας ($\chi^2(1)=3.636$; $p=0.057$). Οι αναλογίες δεξιού-αριστερού πάσχοντος ημιθωρακίου ήταν 14:6 για τους ασθενείς της ομάδας A και 8:12 για αυτούς της ομάδας B. Όμοια προέκυψε ότι ο ιστολογικός τύπος του πρωτοπαθούς όγκου, αλλά και ο βαθμός διαφοροποίησης αυτού είναι ανεξάρτητα από το είδος της ομάδας στην οποία έχουν κατανεμηθεί οι ασθενείς (Ιστολογικός τύπος:

$p=0.565$; Βαθμός διαφοροποίησης: $p=0.353$). Η ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου βρέθηκε να μην σχετίζεται με την ομάδα ($p=0.060$).

Σχετικά με τη σταδιοποίηση του όγκου, το είδος της ομάδας φαίνεται να μην είναι ανεξάρτητο μόνο από τον παράγοντα «M» και το στάδιο TNM («T»: $p=0.127$; «N»: $p=0.182$; «M»: $p=0.037$; «TNM»: $\chi^2(1)=6.144$; $p=0.013$). Μάλιστα εφαρμόζοντας post-hoc δοκιμασίες σύμφωνα με τη μεθοδολογία των Beasley et al (159), προέκυψε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναλογία των ασθενών των δυο ομάδων στην κατηγορία «M1c» ($p=0.012$) του παράγοντα σταδιοποίησης «M».

8.3. Έλεγχος ομοιογένειας ομάδων A, B_i και B_{ii}

8.3.1. Μεθοδολογία

Για να εξασφαλίσουμε ότι οι τρεις ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά, συγκρίναμε όχι μόνο τα γενικά, αλλά και τα ογκολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων, όπως αυτά συλλέχθηκαν προεγχειρητικά. Τα ποσοτικά γενικά χαρακτηριστικά των ομάδων αρχικά διερευνήθηκαν ως προς την υπόθεση της κανονικότητας, την ύπαρξη ακραίων τιμών και ως προς την υπόθεση της ομοιογένειας των διασπορών.

Η υπόθεση της κανονικότητας εξετάστηκε εποπτεύοντας τα ιστογράμματα, θηκογράμματα, τα γραφήματα Q-Q και τις παραμέτρους λοξότητας (156) και κύρτωσης των μετρούμενων χαρακτηριστικών στις τρεις ομάδες, αλλά και με τη χρήση ελέγχων κανονικότητας (π.χ. Shapiro-Wilk test (157-158)). Η ύπαρξη ή μη ακραίων τιμών μπορεί να βρεθεί εποπτεύοντας τα θηκογράμματα των μεταβλητών στις τρεις ομάδες, ενώ η υπόθεση της ομοιογένειας των διασπορών εξετάζεται μέσω της δοκιμασίας Levene's test of equality of variances.

Όταν τα ποσοτικά χαρακτηριστικά ικανοποιούσαν τις παραπάνω προϋποθέσεις για κάθε ομάδα που συμμετέχει, η σύγκριση των ομάδων ως προς τα εν λόγω χαρακτηριστικά πραγματοποιήθηκε με τη χρήση παραμετρικής ανάλυσης για ανεξάρτητα δείγματα (one-way Analysis of Variances (ANOVA)). Ενώ, όταν η υπόθεση κανονικότητας δεν ικανοποιούνταν, η σύγκριση μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μη-παραμετρικής ανάλυσης για ανεξάρτητα δείγματα (Kruskal-Wallis H test). Τέλος, στην περίπτωση κατά την οποία η υπόθεση της κανονικότητας ικανοποιούνταν, αλλά όχι η υπόθεση της ομοιογένειας των διασπορών, εφαρμόσαμε την διόρθωση Welch. Επιπρόσθετα, συγκρίναμε ανά δύο τις ομάδες (post-hoc tests) και εφαρμόσαμε κριτήρια διόρθωσης για σφάλματα τύπου I (ANOVA: Tukey-Kramer post hoc test καθώς τα δείγματα δεν είχαν ίδιο μέγεθος; Welch ANOVA: Games-Howell post hoc test; Μη παραμετρική ανάλυση: Bonferroni correction).

Για τη σύγκριση των ποιοτικών γενικών και ογκολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων εφαρμόσαμε τη δοκιμασία χ^2 . Στις περιπτώσεις που οι αναμενόμενες συχνότητες των ποιοτικών χαρακτηριστικών ήταν μικρότερες του 5, χρησιμοποιήσαμε για τη σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων την ακριβή δοκιμασία κατά Fisher (Fisher's exact test). Επειδή μέσω αυτής της δοκιμασίας υπολογίζεται η ακριβής κατανομή του δείγματος και άρα υπολογίζεται απευθείας η p-τιμή, θα αναφέρεται μόνον αυτή κι όχι κι η τιμή του στατιστικού της δοκιμασίας. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους πίνακες 9 και 10 (σελ 163-164).

8.3.2. Αποτελέσματα

8.3.2.1. Γενικά χαρακτηριστικά

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Η ηλικία της ομάδας A ήταν 60.40(\pm 11.49), της Bi ήταν 66.80(\pm 8.31), ενώ της Bii ήταν 56.50(\pm 10.45). Ωστόσο, οι ομάδες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία τους ($F(2,37)=2.457$; $p=0.10$). Το ίδιο προέκυψε και από τις ανά δυο συγκρίσεις (A- Bi: - 6.40(4.08); $p=0.272$; A- Bii: 3.90(4.08); $p=0.609$; Bi- Bii: 10.30(4.71); $p=0.087$). Επιπλέον, βρέθηκε ότι το είδος της ομάδας και το φύλο ήταν ανεξάρτητα ($p=1.000$). Η αναλογία ανδρών γυναικών ήταν 19:1 για την ομάδα A και 9:1 για τις ομάδες Bi και Bii αντίστοιχα.

Σωματομετρικά χαρακτηριστικά

Οι ομάδες δεν διαφέρουν ως προς το βάρος τους ($H(2)=2.075$; $p=0.354$). Πιο συγκεκριμένα, η διάμεση τιμή του βάρους για τις ομάδες A, Bi και Bii ήταν 80 Kg (60-90 Kg, $IQR=[67,80]$), 82 Kg (70-88 Kg, $IQR=[73,83]$) και 81 Kg (74-116 Kg, $IQR=[74,111]$). Όμοια, η διάμεσος του ύψους στις τρεις ομάδες ήταν 1.68 m (1.60-1.82 m, $IQR=[1.62,1.80]$), 1.74 m (1.72-1.86 m, $IQR=[1.74,1.79]$) και 1.73 m (1.64-1.83 m, $IQR=[1.69,1.83]$). Οι ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς το ύψος τους ($H(2)=5.552$; $p=0.062$). Διερευνώντας τις διαφορές των ομάδων σχετικά με το ΔΜΣ, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ($H(2)=3.387$; $p=0.184$). Η ομάδα A είχε διάμεση τιμή 26.25 (23.44-30.78, $IQR=[23.79,28.34]$) και οι ομάδες Bi και Bii είχαν 27.08 (20.23-28.41, $IQR=[23.82, 27.42]$) και 27.93 (25.01-34.64, $IQR=[25.53,33.15]$) αντίστοιχα.

Ατομικό Αναμνηστικό

Το οικογενειακό ιστορικό θετικό για κακοήθεια βρέθηκε να είναι ανεξάρτητο από το είδος της ομάδας που ανήκουν οι ασθενείς ($p=1.000$). Δύο ασθενείς είχαν οικογενειακό ιστορικό θετικό για κακοήθεια στις ομάδες A και Bi αντίστοιχα, ενώ τρεις στην ομάδα Bii. Ωστόσο, οι ομάδες βρέθηκε να διαφέρουν σημαντικά ως προς την καπνιστική τους συνήθεια, όπως αυτή μετρήθηκε σε pack/years ($H(2)=9.633$; $p=0.008$). Η διάμεσος των ετών καπνίσματος για την ομάδα Bii ήταν 45 pack/years (40-60,

$IQR=[40,60]$), ενώ οι ομάδες A και Bι είχαν 100 pack/years (10-140, $IQR=[52.50, 100.00]$) και 100 pack/years (60-160, $IQR=[60,160]$) αντίστοιχα. Πραγματοποιώντας ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και διορθώνοντας τις p-τιμές για πολλαπλές συγκρίσεις μέσω διόρθωσης Bonferroni, η μόνη διαφορά που κατάφερε να «επιβιώσει» σχετικά με την καπνιστική συνήθεια των ασθενών ήταν αυτή μεταξύ των ομάδων Bι και Bii ($A-Bi: U=28.00; p=1.299; A-Bii: U=21.00; p=0.510; Bi-Bii: U=3.00; p=0.012$).

Η ομάδα αίματος όπως και το Rhesus ήταν ανεξάρτητα από την ομάδα στην οποία συμμετείχαν οι ασθενείς (*Ομάδα αίματος: $p=0.181$; Rhesus: $p=0.065$*). Η αναλογία των ομάδων αίματος A, B, AB και O ήταν 5:6:0:9, 6:0:0:4 και 3:1:0:6 για τις ομάδες A, Bι και Bii αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ασθενών της ομάδας A (85%) είχαν Rhesus θετικό (Rh+) ενώ μόλις 3 από τους 20 (15%) είχαν Rhesus αρνητικό (Rh-). Στην ομάδα Bι, 6 στους 10 είχαν Rhesus θετικό και υπόλοιποι 4 αρνητικό (40%), ενώ στην ομάδα Bii όλοι είχαν Rhesus θετικό (Rh+).

Σχετικά με τις συχνά συνυπάρχουσες παθήσεις, η αναλογία των ασθενών με καρδιαγγειακές παθήσεις ($p=0.543$), αρτηριακή υπέρταση ($p=0.370$) και κολπική μαρμαρυγή ($p=0.413$) φαίνεται να μην διαφοροποιούνται στις ομάδες μας. Ωστόσο, η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη βρέθηκε να μην είναι ανεξάρτητη της ομάδας που ανήκουν οι ασθενείς ($p=0.022$). Η αναλογία εχόντων/μη-εχόντων σακχαρώδη διαβήτη στις τρεις ομάδες (A, Bι και Bii) ήταν 3:17, 6:4 και 1:9. Πραγματοποιώντας post-hoc δοκιμασίες, ακολουθώντας την μεθοδολογία των Beasley et al (159) βρέθηκε ότι η αναλογία εχόντων/μη-εχόντων διαβήτη στην ομάδα Bii διαφέρει σημαντικά με αυτή των άλλων ομάδων ($p=0.003$).

Προεχειρητικά, οι τρεις ομάδες δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ($H(2)=4.441; p=0.109$), αν και η ομάδα Bii παρουσίασε τη μεγαλύτερη διάμεση τιμή συγκριτικά με τις άλλες δυο ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, η διάμεσος του κλάσματος

εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν 57.50 (50-68, IQR=[55.00,64.25]), 62.50 (56-67, IQR=[57.00,66.50]) και 65.00 (40-65, IQR=[65.00,65.00]) για τις ομάδες A, Bi και Bii αντίστοιχα. Οι μεταξύ των ομάδων συγκρίσεις ανέδειξαν σημαντικές διαφορές τόσο στη FEV₁ μετρημένη σε lt όσο και στην ποσοστιαία FEV₁ (FEV₁: H(2)=13.568; **p=0.001**; FEV₁%: H(2)=14.340; **p=0.001**). Οι ασθενείς της ομάδας Bii είχαν προεγχειρητικά καλύτερη επίδοση στη σπιρομέτρηση, όπως αυτό προέκυψε από τις τιμές της FEV₁ και της FEV₁% σε σχέση με τις άλλες ομάδες (FEV₁ - A: 1.52 lt (1.24-2.00 lt, IQR=[1.37,1.97]); Bi: 2.45 lt (1.96-2.53 lt, IQR=[2.08,2.51]) ; Bii: 2.87 lt (2.87-3.34 lt, IQR=[2.87,3.11]; FEV₁% - A: 53.50 (36-56, IQR=[44.75,55.00]); Bi: 66.00 (63-73, IQR=[63.75,71.25]); Bii: 67.00 (67-87 IQR=[67.00,77.00])). Εφαρμόζοντας ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και διορθώνοντας τις p-τιμές σύμφωνα με τη διόρθωση Bonferroni, προέκυψε ότι όλα τα ζεύγη ομάδων παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς την προεγχειρητική FEV₁ (A-Bi: U=4.00; **p=0.009**; A-Bii: U=0.00; **p=0.042**; Bi-Bii: U=0.00; **p=0.036**). Όμοια, πραγματοποιώντας post-hoc δοκιμασίες για τη FEV₁% παρατηρήσαμε σημαντικές διαφορές μόνο μεταξύ των ομάδων A-Bi και A-Bii (A-Bi: U=0.00; **p=0.003**; A-Bii: U=0.00; **p=0.039**; Bi-Bii: U=4.00; **p=0.276**).

Όμοια με τα παραπάνω ευρήματα, οι ασθενείς των τριών ομάδων φαίνεται να διέφεραν ως προς τη FVC και FVC% (FVC: H(2)=7.444; **p=0.024**; FVC%: H(2)=8.531; **p=0.014**) με τους ασθενείς της ομάδας Bii να έχουν τις μεγαλύτερες τιμές FVC και FVC% συγκριτικά με τις ομάδες A και Bi (FVC - A: 1.72 lt (1.30-2.55, IQR=[1.37,2.53]); Bi: 1.98 lt (1.47-2.75, IQR=[1.47,2.68]); Bii: 4.41 lt (σταθερή τιμή); FVC% - A: 47.50 (27-71, IQR=[29.50,67.00]); Bi: 57.00 (51-63, IQR=[51.00,63.00]); Bii: 91). Εφαρμόζοντας και πάλι post-hoc δοκιμασίες, στατιστικά σημαντικές διαφορές στην προεγχειρητική FVC και FVC% αντίστοιχα βρέθηκαν μεταξύ των ζευγών A-Bii και Bi-Bii (FVC: A-Bi: U=28.00; **p=2.013**; A-Bii: U=0.00; **p=0.039**; Bi-Bii: U=0.00; **p=0.033**; FVC%: A-Bi: U=20.00; **p=0.60**; A-Bii: U=0.00; **p=0.039**; Bi-Bii: U=0.00; **p=0.027**).

Οι τρεις ομάδες των ασθενών φαίνεται να διαφέρουν ως προς τον δείκτη Tiffeneau-Pinelli ($H(2)=8.863$; $p=0.012$). Εφαρμόζοντας ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, βρέθηκε ότι μόνο οι ομάδες B_i και B_{ii} διαφέρουν σημαντικά ως προς τον δείκτη Tiffeneau-Pinelli ($U=0.00$; $p=0.012$; $p\text{-corrected}=0.036$). Στις υπόλοιπες ανά δύο συγκρίσεις, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (A-B_i: $U=10.00$; $p=0.020$; $p\text{-corrected}: 0.060$; A-B_{ii}: $U=7.00$; $p=0.304$; $p\text{-corrected}: 0.912$).

8.3.2.2. Ογκολογικά χαρακτηριστικά

Το πάσχον ημιθωράκιο ήταν ανεξάρτητο από το είδος της ομάδας ($p=0.136$). Η αναλογία του πάσχοντος ημιθωρακίου (δεξιό/αριστερό) ήταν 14:6, 4:6 και 4:6 στις ομάδες A, B_i και B_{ii} αντίστοιχα. Ομοίως, ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης και η ανατομική εντόπιση του καρκινώματος βρέθηκε να μην εξαρτάται από το είδος της ομάδας, στην οποία ανήκαν οι ασθενείς (Ιστολογικός τύπος: $p=0.719$; Βαθμός διαφοροποίησης: $p=0.798$; Ανατομική εντόπιση: $p=0.189$).

Μελετώντας τη σταδιοποίηση της νόσου μεταξύ των ομάδων, οι παράγοντες «T», «N» και «M» βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι από την ομάδα των ασθενών («T»: $p=0.350$; «N»: $p=0.274$; «M»: $p=0.079$). Ωστόσο, οι σχετικές αναλογίες των ασθενών στα δυο TNM στάδια φαίνεται ότι διαφέρουν σημαντικά στις ομάδες μας ($p=0.020$). Το στάδιο TNM για 11 ασθενείς από την ομάδα A χαρακτηρίστηκε ως IVA, ενώ για τους υπόλοιπους 9 ως IVB. Όμοια, για 8 ασθενείς της ομάδας B_i, το στάδιο της νόσου χαρακτηρίστηκε ως IVA, ενώ μόνο για τους 2 από τους 10 ως IVB, ενώ στην ομάδα B_{ii} οι νόσοι όλων των ασθενών κατηγοριοποιήθηκαν ως IVA TNM στάδιο. Έτσι, οι ανά δύο συγκρίσεις των ομάδων ανέδειξαν ότι η αναλογία των δυο σταδίων TNM ήταν σημαντικά διαφορετική στις ομάδες A ($p=0.012$) και B_{ii} ($p=0.028$) σε σχέση με τις άλλες ομάδες.

8.4. Βασική στατιστική ανάλυση κλινικών αποτελεσμάτων μετά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις ομάδων Α και Β

8.4.1. Μεθοδολογία

Από τα αρχικά προβλεπόμενα μετρήσιμα μεγέθη, πραγματοποιήθηκαν μέσα στις ομάδες (within-group comparisons) και μεταξύ των ομάδων (between-group comparisons) συγκρίσεις για τα ζωτικά σημεία, όλους τους βιοχημικούς δείκτες, αλλά και για όλους τους αιματολογικούς δείκτες, όπως αυτοί προσδιορίστηκαν στο περιφερικό αίμα. Επίσης, διερευνήσαμε τις μεταξύ των ομάδων διαφορές, σχετικά με τις συνολικές ημέρες παροχέτευσης πλευριτικού υγρού. Από τα μετρούμενα μεγέθη στο πλευριτικό υγρό αναλύσαμε εντός και μεταξύ των ομάδων τα ακόλουθα: LDH, αλβουμίνη, σφαιρίνη και ολικές πρωτεΐνες.

Για τις εν λόγω συγκρίσεις ορίζουμε ως παράγοντα εντός των ομάδων, το πλήθος των χρονικών στιγμών που μετρήθηκαν οι διάφοροι δείκτες (4 χρονικές στιγμές: προεγχειρητικά [t_1], 24 ώρες μετά την παρέμβαση [t_2], 48 ώρες μετά την παρέμβαση [t_3] και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση [t_4]), ενώ ως παράγοντα μεταξύ των ομάδων, το είδος της ομάδας (ομάδα Α και ομάδα Β). Ο πιο κατάλληλος σχεδιασμός στατιστικής ανάλυσης ήταν η ανάλυση διασποράς μικτού τύπου (Split-plot ANOVA or Mixed Model Analysis of Variance). Καθώς οι περισσότερες προϋποθέσεις αυτού του τύπου ανάλυσης (κανονικότητα, ομοιογένεια διασποράς και συνδιασποράς μεταξύ των ομάδων, υπόθεση σφαιρικότητας) σε κάθε κελί της ανάλυσης δεν ικανοποιούνταν, ακολουθήσαμε έναν εναλλακτικό τρόπο ανάλυσης.

Τα διάφορα μετρήσιμα μεγέθη (με εξαίρεση τους βιοχημικούς δείκτες CRP, γ -GT και CPK όπως και μερικούς αιματολογικούς δείκτες στο πλευριτικό υγρό) αναλύθηκαν μέσα στις ομάδες, με τη χρήση της

δοκιμασίας Friedman για κ-εξαρτημένα δείγματα. Επιπλέον, διενεργήσαμε δοκιμασίες post-hoc, όταν η δοκιμασία Friedman κατέληγε σε στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ των χρονικών στιγμών. Για τις δοκιμασίες post-hoc εφαρμόσαμε δοκιμασίες Wilcoxon signed-rank, συγκρίνοντας τα μετρήσιμα μεγέθη σε ανά δύο χρονικές στιγμές. Σε αυτή την περίπτωση, για να αποφύγουμε τα σφάλματα τύπου I εφαρμόσαμε στις p-τιμές διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις Bonferroni. Οι βιοχημικοί δείκτες CRP, γ-GT και CPK στο περιφερικό αίμα, όπως και οι βιοχημικοί δείκτες στο πλευριτικό υγρό LDH, αλβουμίνη, σφαιρίνη και οι ολικές πρωτεΐνες ήταν δυνατόν να αναλυθούν εντός και μεταξύ των ομάδων σε δυο χρονικές στιγμές, προεγχειρητικά και επτά ημέρες μετά την παρέμβαση. Έτσι για την ανάλυση εντός των ομάδων τους εφαρμόσαμε τη δοκιμασία Wilcoxon signed-rank.

Για τις μεταξύ των ομάδων συγκρίσεις αρχικά δημιουργήσαμε τις διαφορές των μεταβλητών, αφαιρώντας την τιμή της προγενέστερης χρονικής στιγμής από την τιμή της μεταγενέστερης και στη συνέχεια ελέγξαμε την υπόθεση της κανονικότητας στις εν λόγω διαφορές. Αν η υπόθεση της κανονικότητας ικανοποιούνταν για όλες τις διαφορές και στις δύο ομάδες, για τις μεταξύ των ομάδων συγκρίσεις εφαρμόσαμε t-tests για ανεξάρτητα δείγματα, ενώ εναλλακτικά Mann Whitney U tests. Επιπρόσθετα, συγκρίναμε τα μετρήσιμα μεγέθη σε κάθε χρονική στιγμή μεταξύ των ομάδων με τη χρήση Mann Whitney U tests, καθώς δεν ικανοποιούνταν η υπόθεση κανονικότητας.

Τέλος, οι ασθενείς των δυο ομάδων υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακος ένα μήνα, τρεις μήνες και έξι μήνες μετά την παρέμβαση, για να διαπιστωθεί αν υπάρχει ή όχι υποτροπιάζουσα πλευριτική συλλογή. Τα δεδομένα αυτής της εξέτασης αναλύθηκαν σε κάθε ομάδα, εφαρμόζοντας τη δοκιμασία Cochran's Q. Στην περίπτωση που η εν λόγω δοκιμασία αναδείκνυε σημαντικές μεταβολές, πραγματοποιήσαμε ανά δύο συγκρίσεις, μεταξύ των χρονικών στιγμών, εφαρμόζοντας τη δοκιμασία

McNemar διορθώνοντας εν συνεχεία τις p-τιμές για πολλαπλές συγκρίσεις (διόρθωση Bonferroni). Για τις μεταξύ των ομάδων συγκρίσεις, εφαρμόσαμε δοκιμασία χ^2 σε κάθε χρονική στιγμή που πραγματοποιήθηκε η εξέταση.

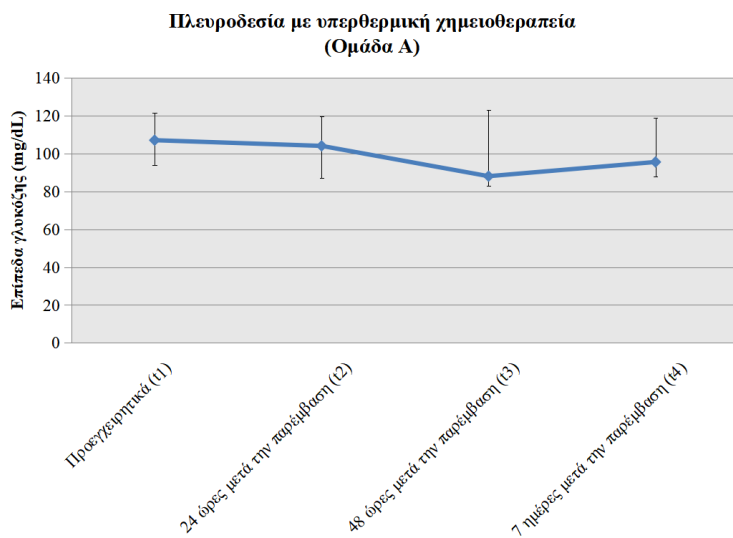
8.4.2. Αποτελέσματα

8.4.2.1. Συγκρίσεις εντός των ομάδων

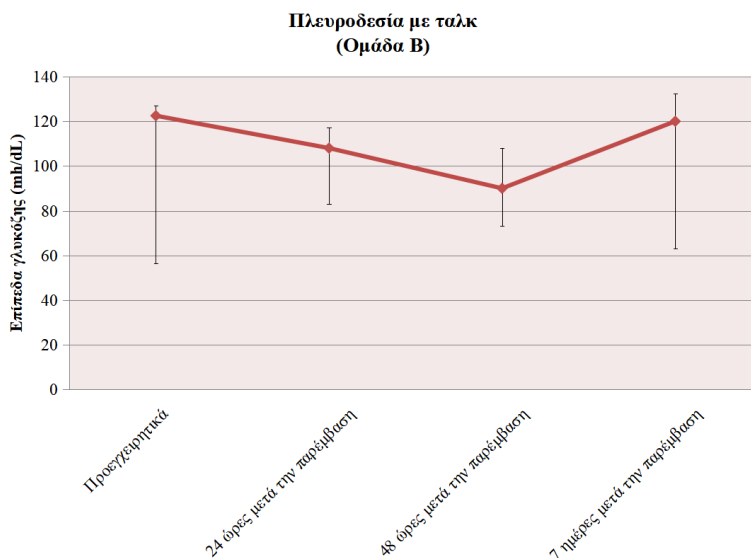
8.4.2.1.1. Βιοχημικοί δείκτες στο περιφερικό αίμα

Γλυκόζη ορού περιφερικού αίματος

Τα επίπεδα γλυκόζης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά συγκρίνοντας τις τιμές σακχάρου στις τέσσερις χρονικές στιγμές, τόσο στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία (ομάδα Α) ($\chi^2(3)=2.550$; $p=0.466$), όσο και στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκε σε χημική πλευροδεσία με 8gr ταλκ (ομάδα Β) ($\chi^2(3)=2.746$; $p=0.433$). Μάλιστα αξίζει να σημειωθεί ότι και στις δύο ομάδες τα επίπεδα γλυκόζης φαίνονται να μειώνονται 24 ώρες και 48 ώρες μετά την παρέμβαση στη συνέχεια αυξάνονται 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (Ομάδα Α – Προεγχειρητικά (διάμεσος): 107 (IQR=[94.00, 121.50]) ; 24 ώρες μετά την παρέμβαση (διάμεσος): 104 (IQR=[87.00, 119.50]); 48 ώρες μετά την παρέμβαση (διάμεσος): 88 (IQR=[82.75, 123.00]); 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (διάμεσος): 95.50 (IQR=[88.00, 119.00]); Ομάδα Β – Προεγχειρητικά (διάμεσος): 122.50 (IQR=[56.50, 127.00]); 24 ώρες μετά την παρέμβαση (διάμεσος): 108 (IQR=[83.00, 117.25]); 48 ώρες μετά την παρέμβαση (διάμεσος): 90 (IQR=[73.25, 108.00]); 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (διάμεσος): 120.00 (IQR=[63.00, 132.50]))(Γραφήματα 4-5).



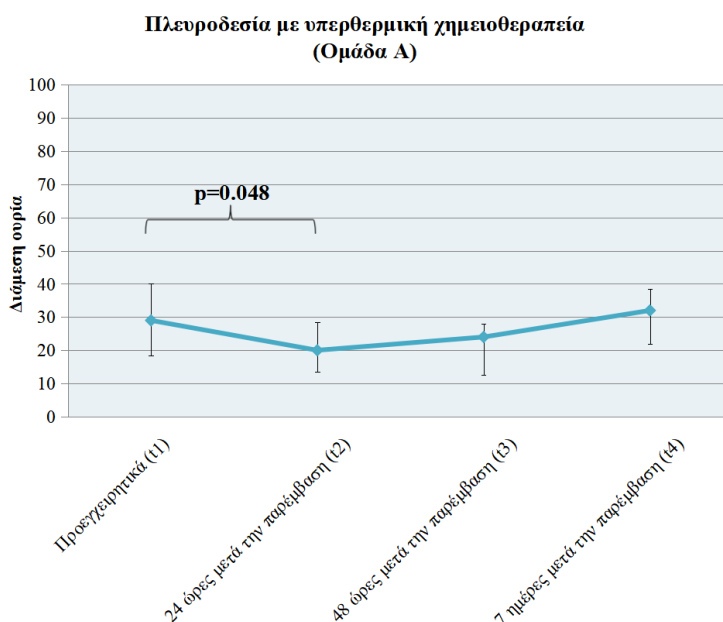
Γράφημα 4
Διακύμανση τιμών γλυκόζης περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 5
Διακύμανση τιμών γλυκόζης περιφερικού αίματος ομάδας Β

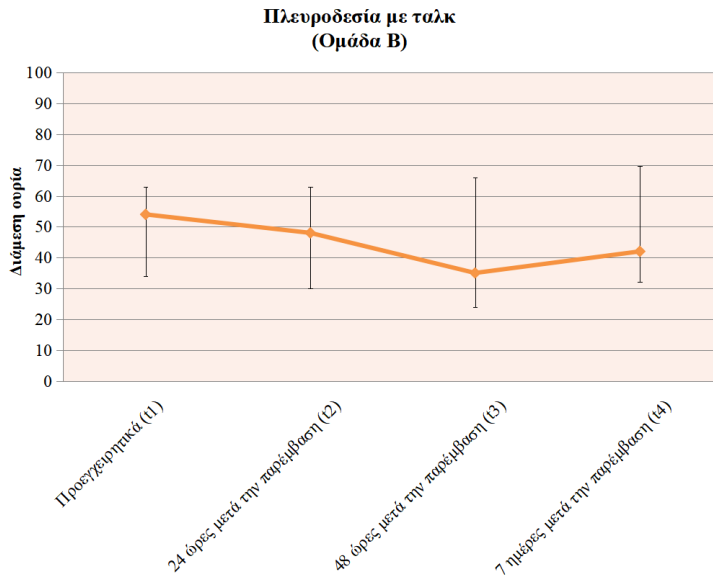
Ουρία ορού περιφερικού αίματος

Σε αντίθεση με τους ασθενείς της ομάδας Β, η ομάδα Α μετέβαλε σημαντικά τα επίπεδα ουρίας στις τέσσερις χρονικές στιγμές (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=9.497$; $p=0.023$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=3.794$; $p=0.285$). Εφαρμόζοντας post-hoc δοκιμασίες, παρατηρήσαμε σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα ουρίας στην ομάδα Α, κατά τη σύγκριση των χρονικών στιγμών 24 ώρες μετά και προεγχειρητικά ($W=-2.666$; $p=0.008$; $p\text{-corrected}=0.048$), 48 ώρες μετά και προεγχειρητικά ($W=-2.393$; $p=0.017$; $p\text{-corrected}=0.102$), 7 ημέρες και 24 ώρες μετά την παρέμβαση ($W=-2.180$; $p=0.029$; $p\text{-corrected}=0.174$), καθώς και 7 ημέρες και 48 ώρες μετά την παρέμβαση ($W=-2.485$; $p=0.013$; $p\text{-corrected}=0.078$). Ωστόσο, μετά τη διόρθωση των τιμών για πολλαπλές συγκρίσεις η μεταβολή των επιπέδων ουρίας κατά τη σύγκριση των χρονικών στιγμών 24 ώρες μετά και προεγχειρητικά κατάφερε να «επιβιώσει» (Γραφήματα 6-7).



Γράφημα 6

Διακύμανση τιμών ουρίας περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 7
Διακύμανση τιμών ουρίας περιφερικού αίματος ομάδας Β

Κρεατινίνη ορού περιφερικού αίματος

Επιπλέον, τα επίπεδα κρεατινίνης των ασθενών τόσο της ομάδας Α όσο και αυτών της ομάδας Β δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στις τέσσερις χρονικές στιγμές (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=4.427$; $p=0.219$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=5.478$; $p=0.140$) (Γραφήματα 8-9).

SGPT πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού περιφερικού αίματος

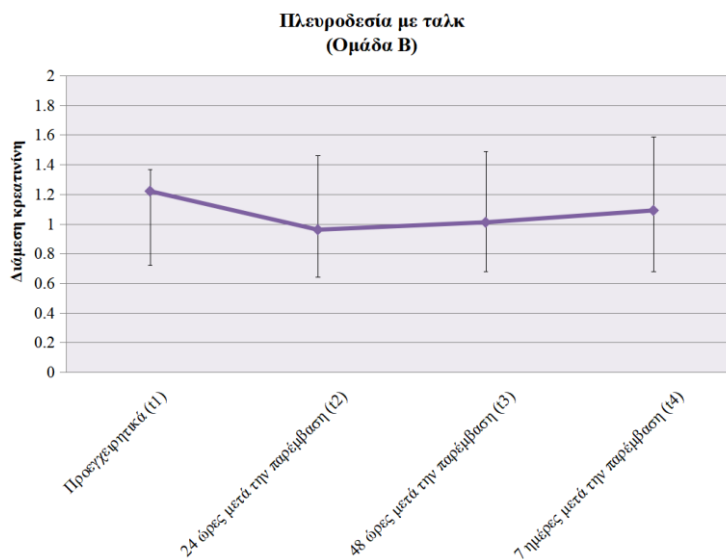
Τόσο οι ασθενείς της ομάδας Α, όσο κι οι ασθενείς της ομάδας Β παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές στη SGPT, όπως αυτή μετρήθηκε προεγχειρητικά, 24 και 48 ώρες, καθώς και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=8.026$; **$p=0.045$** ; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=9.349$; **$p=0.025$**). Πραγματοποιώντας ζευγαρωτές συγκρίσεις, σε ανά δύο χρονικές στιγμές, παρατηρήσαμε σημαντικές διαφορές στην ομάδα Α, κατά τη σύγκριση των

χρονικών στιγμών, 24 ώρες μετά την παρέμβαση και προεγχειρητικά ($W=-2.299$; $p=0.022$; $p\text{-corrected}=0.132$) και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση και 24 ώρες μετά την παρέμβαση ($W=-2.076$; $p=0.038$; $p\text{-corrected}=0.228$). Στην ομάδα Β βρήκαμε σημαντικές μεταβολές κατά τη σύγκριση των χρονικών στιγμών, 24 ωρών ($W=-2.588$; $p=0.010$; $p\text{-corrected}=0.060$) και 48 ωρών ($W=-2.206$; $p=0.027$; $p\text{-corrected}=0.162$), αντίστοιχα συγκριτικά με την προεγχειρητική φάση. Εφαρμόζοντας διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις καμία από τις παραπάνω διαφορές δεν διατήρησε τη στατιστική της σημαντικότητα (Γραφήματα 10-11).



Γράφημα 8

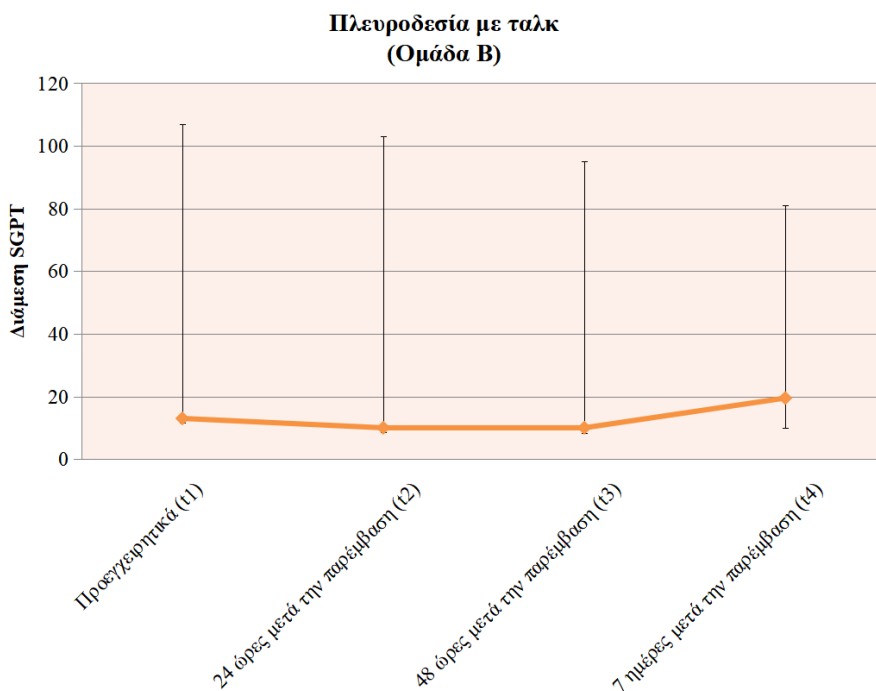
Διακύμανση τιμών κρεατινίνης περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 9
Διακύμανση τιμών κρεατινίνης περιφερικού αίματος ομάδας Β



Γράφημα 10
Διακύμανση τιμών SGPT περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 11
Διακύμανση τιμών SGPT περιφερικού αίματος ομάδας Β

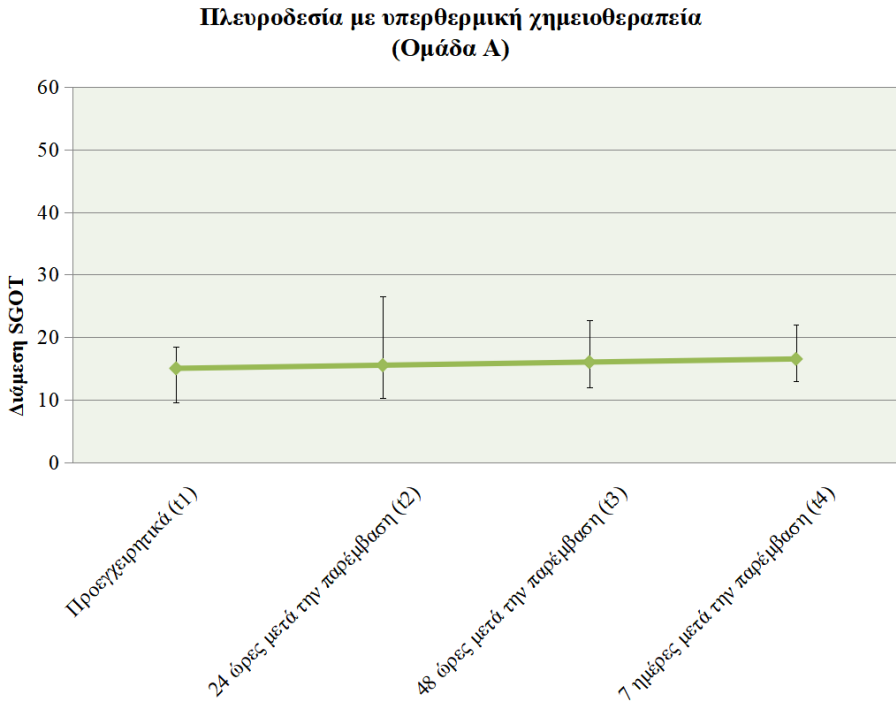
SGOT οξαλοξική τρανσαμινάση ορού περιφερικού αίματος

Η SGOT δεν παρουσίασε αξιοσημείωτες μεταβολές όπως μετρήθηκε στα διάφορα χρονικά σημεία, τόσο στους ασθενείς της ομάδας Α, όσο και σε αυτούς της ομάδας Β (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=2.467$; $p=0.481$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=3.207$; $p=0.361$) (Γραφήματα 12-13).

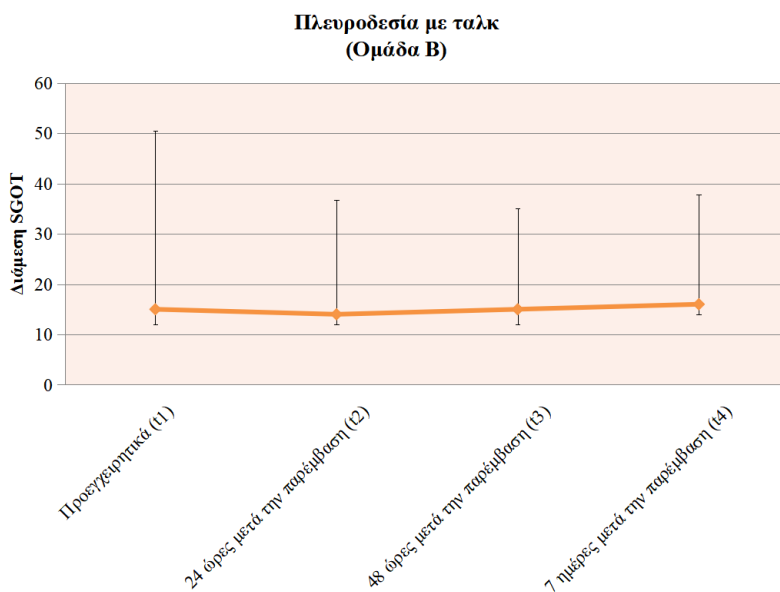
γ-GT γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση ορού περιφερικού αίματος

Επιπλέον, η γ-GT παρουσίασε σημαντική αύξηση μόνο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημική πλευροδεσία με ταλκ (ομάδα Β), συγκρίνοντας τις τιμές αυτής, 7 ημέρες μετεγχειρητικά και προεγχειρητικά ($W=-2.220$; $p=0.026$; Προεγχειρητικά: 33.00, [14.00,55.00]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 83.00, [22.00,141.00]). Οι ασθενείς της ομάδας Α δεν

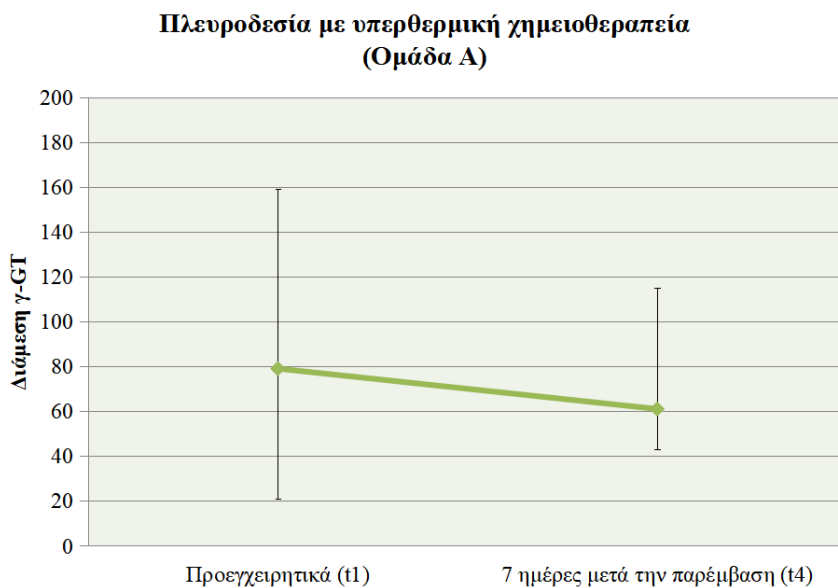
παρουσίασαν μεταβολές στη γ -GT μεταξύ των χρονικών στιγμών t_1 και t_4 ($W=-0.455$; $p=0.649$) (Γραφήματα 14-15).



Γράφημα 12
Διακύμανση τιμών SGOT περιφερικού αίματος ομάδας Α

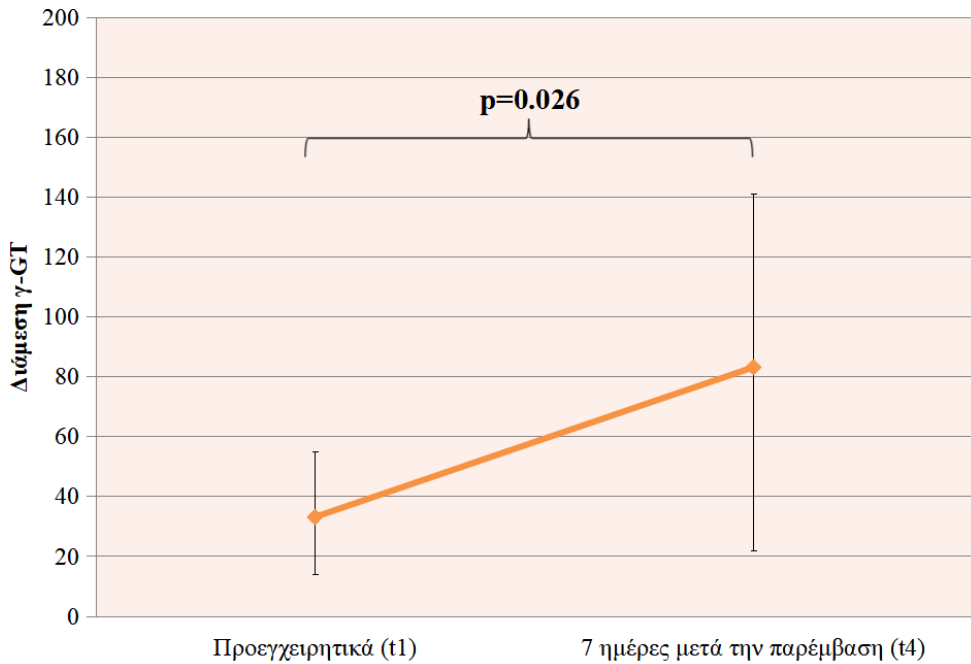


Γράφημα 13
Διακύμανση τιμών SGOT περιφερικού αίματος ομάδας Β



Γράφημα 14
Διακύμανση τιμών γ-GT περιφερικού αίματος ομάδας Α

Πλευροδεσία με ταλκ (Ομάδα Β)



Γράφημα 15

Διακύμανση τιμών γ-GT περιφερικού αίματος ομάδας Β

CPK κρεατινική φωσφοκινάση ορού περιφερικού αίματος

Μετρώντας την κρεατινική κινάση (CPK), μεταξύ αυτής του προεγχειρητικού ελέγχου και αυτής 7 ημέρες μετεγχειρητικά, δεν παρατηρήσαμε σημαντικές μεταβολές ούτε στην ομάδα Α ούτε στην ομάδα Β (Ομάδα Α: $W=-1.650$; $p=0.099$; Ομάδα Β: $W=-1.129$; $p=0.259$) (Γραφήματα 16-17).

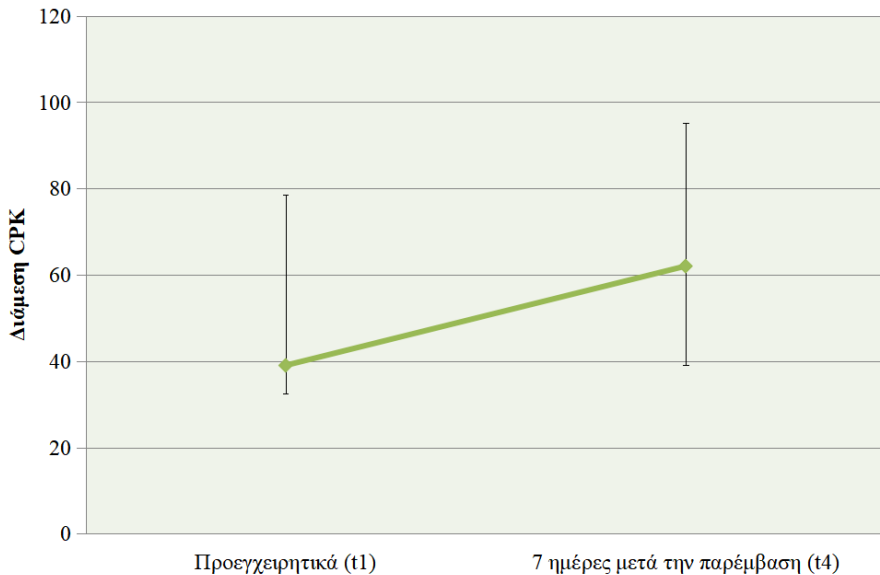
LDH γαλακτική δεϋδρογενάση ορού περιφερικού αίματος

Η LDH των ασθενών και των δύο ομάδων δεν διαφοροποιήθηκε στις τέσσερις χρονικές στιγμές (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=4.660$; $p=0.198$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=1.920$; $p=0.589$) (Γραφήματα 18-19).

CRP C-αντριδρώσα πρωτεΐνη ορού περιφερικού αίματος

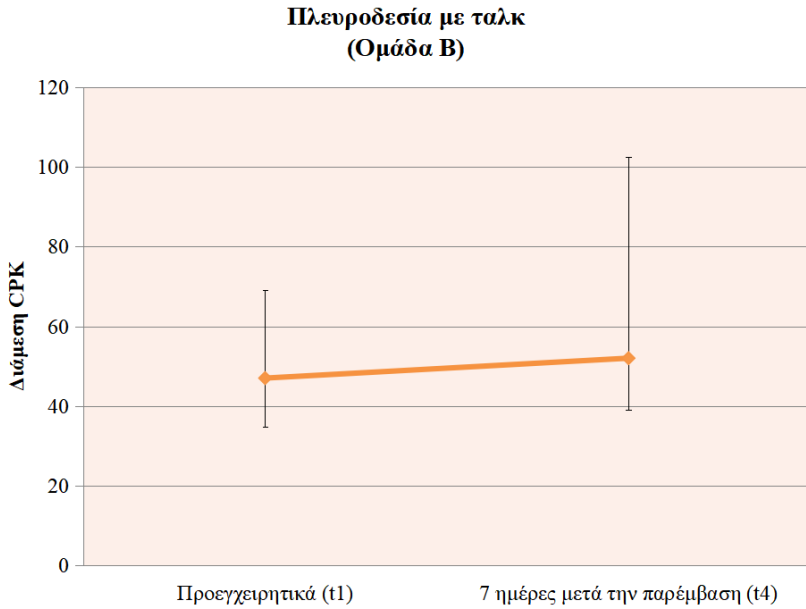
Η CRP αυξήθηκε τόσο στην ομάδα Β ($W=-2.833$; $p=0.005$; Προεγχειρητικά: 6.56 [2.06,8.19]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 7.87, [5.13,18.27]), όσο και στην ομάδα Α ($W=-1.247$; $p=0.212$; Προεγχειρητικά: 2.25 [1.33,5.33]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 4.96, [1.30,8.01]), ωστόσο μόνο η μεταβολή της CRP στην ομάδα Β ξεπέρασε τη στατιστική σημαντικότητα (Γραφήματα 20-21).

Πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία (Ομάδα Α)



Γράφημα 16

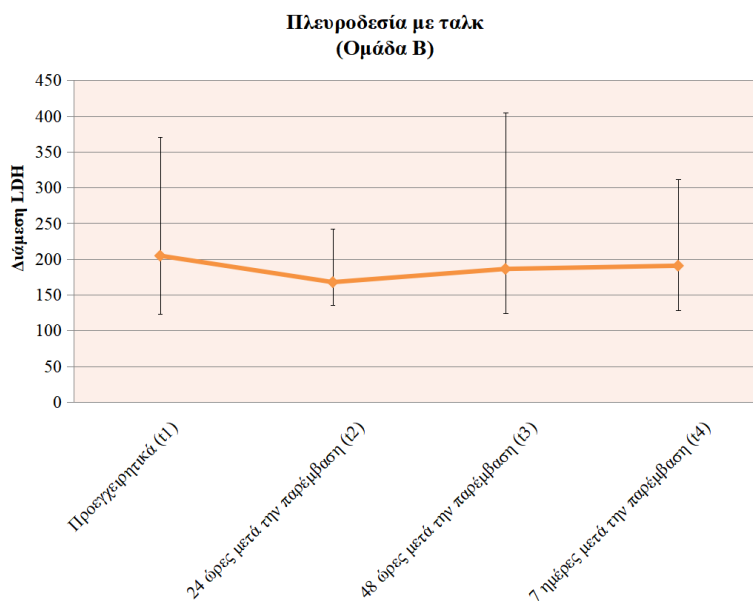
Διακύμανση τιμών CRP περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 17
Διακύμανση τιμών CPK περιφερικού αίματος ομάδας Β



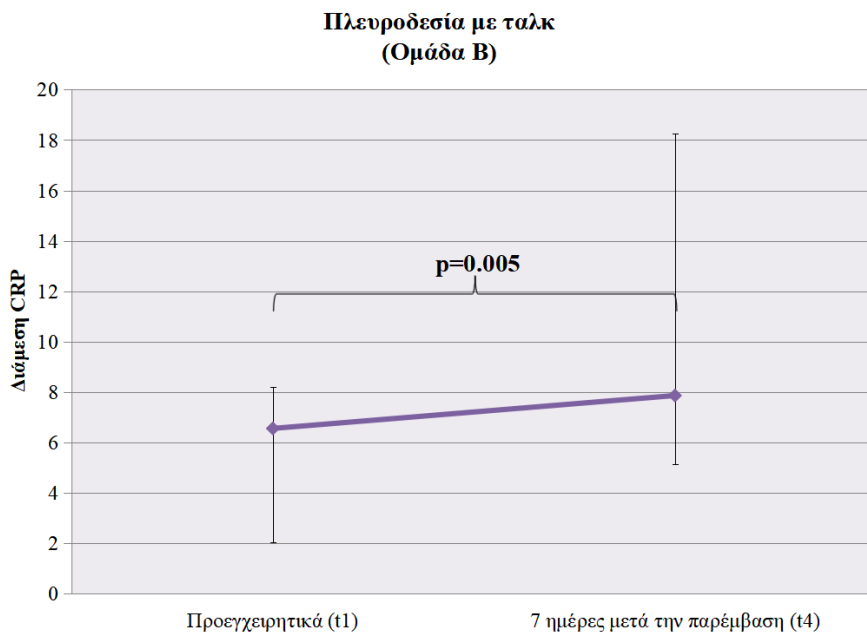
Γράφημα 18
Διακύμανση τιμών LDH περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 19
Διακύμανση τιμών LDH περιφερικού αίματος ομάδας Β



Γράφημα 20
Διακύμανση τιμών CRP περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 21
Διακύμανση τιμών CRP περιφερικού αίματος ομάδας Β

Να νάτριο ορού περιφερικού αίματος

Οι ασθενείς των ομάδων Α και Β δε διαφοροποίησαν σημαντικά το νάτριο όπως αυτό μετρήθηκε προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=3.662$; $p=0.300$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=4.099$; $p=0.251$) (Γραφήματα 22-23).

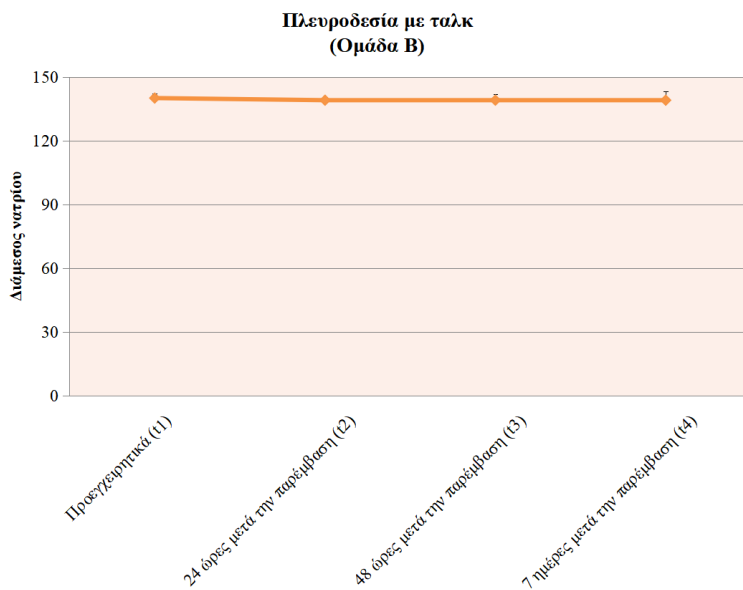
Κ κάλιο ορού περιφερικού αίματος

Τα επίπεδα του καλίου φαίνεται να διαφοροποιήθηκαν σημαντικά στις τέσσερις χρονικές στιγμές, μόνο στους ασθενείς της Β ομάδας (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=3.212$; $p=0.360$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=13.923$; $p=0.003$). Ωστόσο, πραγματοποιώντας ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών χρονικών στιγμών στην ομάδα Β, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα καλίου, τόσο πριν, όσο και μετά την διόρθωση Bonferroni (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-1.088$; $p=0.277$;

p -corrected=1.662; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-1.243$; $p=0.214$; p -corrected=1.284; 7ημέρες - Προεγχειρητικά: $W=-1.856$; $p=0.063$; p -corrected=0.378; 48 ώρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-0.881$; $p=0.379$; p -corrected=2.274; 7ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-1.856$; $p=0.063$; p -corrected=0.378; 7ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-1.866$; $p=0.062$; p -corrected=0.372) (Γραφήματα 24-25).



Γράφημα 22
Διακύμανση τιμών Na περιφερικού αίματος ομάδας Α

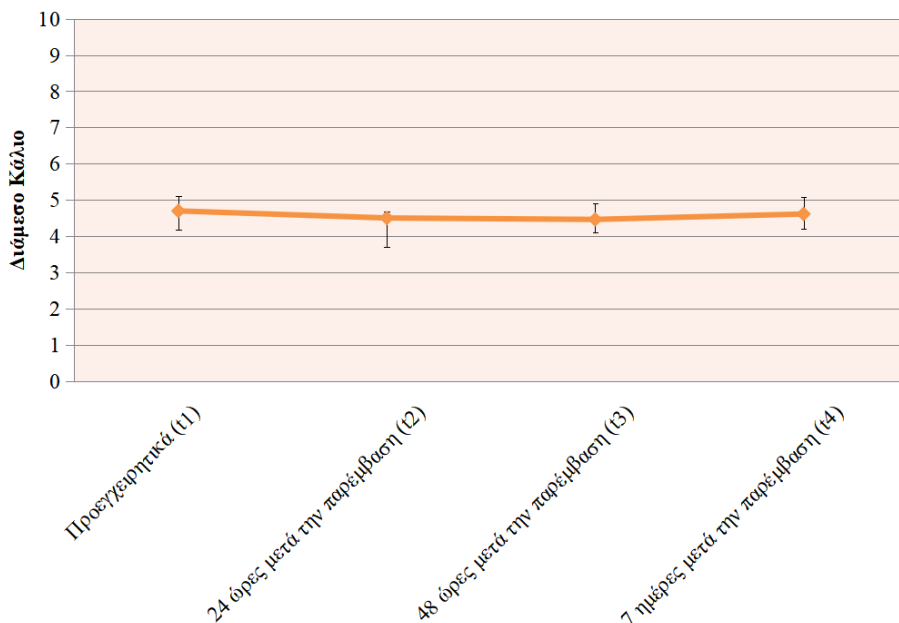


Γράφημα 23
Διακύμανση τιμών Na περιφερικού αίματος ομάδας Β



Γράφημα 24
Διακύμανση τιμών K περιφερικού αίματος ομάδας Α

Πλευροδεσία με ταλκ (Ομάδα Β)



Γράφημα 25

Διακύμανση τιμών K περιφερικού αίματος ομάδας Β

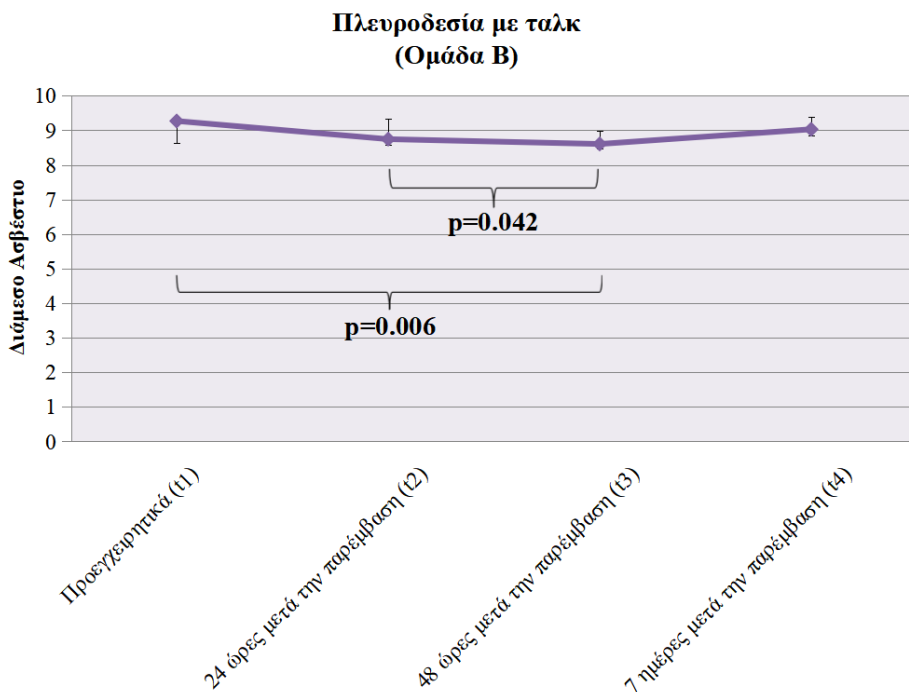
Ca ασβέστιο ορού περιφερικού αίματος

Τόσο η ομάδα Α όσο και η ομάδα Β μετέβαλαν σημαντικά τις τιμές του ασβεστίου στο περιφερικό αίμα, όπως μετρήθηκαν στα τέσσερα χρονικά σημεία (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=8.859$; $p=0.031$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=21.739$; $p<0.001$). Στη συνέχεια εφαρμόσαμε post-hoc δοκιμασίες, συγκρίνοντας ανά δύο τις χρονικές στιγμές. Στους ασθενείς της ομάδας Α, καμία μεταβολή στα επίπεδα του ασβεστίου δεν διατήρησε τη στατιστική της σημαντικότητα, μετά από τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις (όλες οι p -τιμές >0.05). Αντίθετα, στην ομάδα Β, οι ασθενείς μετέβαλλαν σημαντικά τα επίπεδα ασβεστίου 48 ώρες μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με την προεγχειρητική φάση ($W=-3.303$; $p=0.006$) και 48 ώρες μετά την παρέμβαση συγκριτικά με 24 ώρες μετεγχειρητικά ($W=-2.679$;

$p=0.042$). Οι ασθενείς της ομάδας B, 48 ώρες μετεγχειρητικά, μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα ασβεστίου στο περιφερικό τους αίμα, συγκριτικά με την προεγχειρητική μέτρηση και 24 ώρες μετά την παρέμβαση (Προεγχειρητικά: 9.27, [8.65,9.30]; 24 ώρες μετά την παρέμβαση:8.75, [8.58,9.34]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση:8.61, [8.47,8.98]) (Γραφήματα 26-27).



Γράφημα 26
Διακύμανση τιμών Ca περιφερικού αίματος ομάδας Α

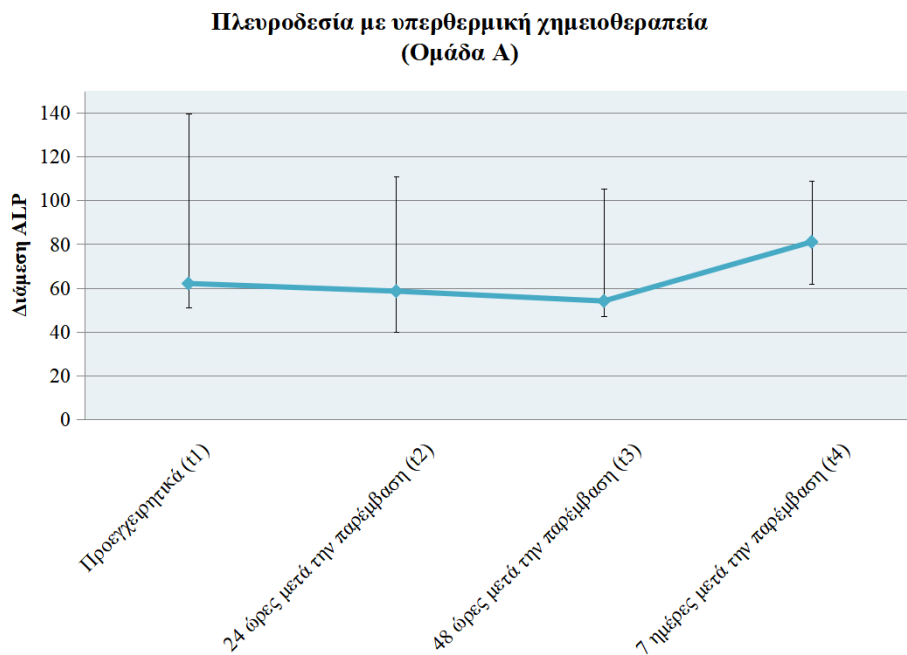


Γράφημα 27
Διακύμανση τιμών Ca περιφερικού αίματος ομάδας Β

ALP αλκαλική φωσφατάση ορού περιφερικού αίματος

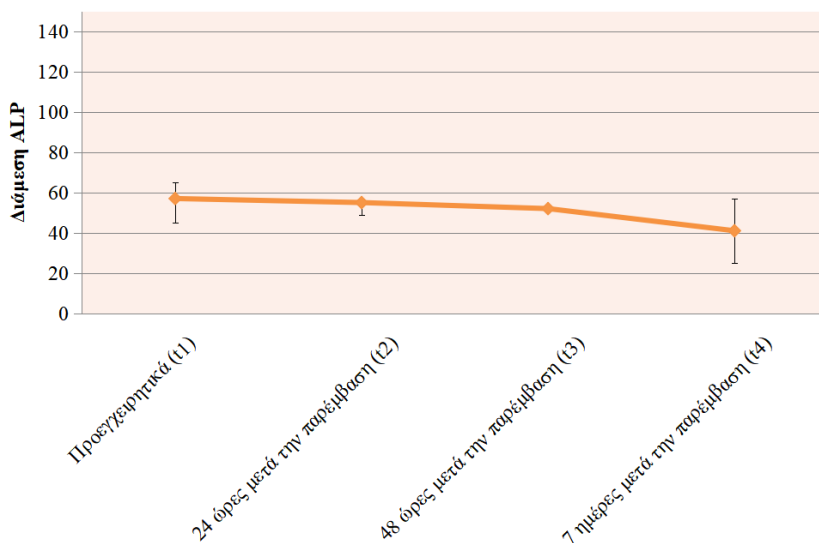
Οι τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης βρέθηκαν σημαντικά διαφοροποιημένες μόνο στην ομάδα Α, συγκρίνοντας τα τέσσερα χρονικά σημεία που έγινε βιοχημικός έλεγχος (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=9.429$; $p=0.024$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=2.520$; $p=0.472$). Πραγματοποιώντας ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των χρονικών στιγμών και διορθώνοντας τις p-τιμές, καμία διαφορά δεν διατήρησε τη στατιστική της σημαντικότητα (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.504$; $p=0.012$; $p\text{-corrected}=0.070$; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.507$; $p=0.012$; $p\text{-corrected}=0.070$; 7 ημέρες - Προεγχειρητικά: $W=-0.703$; $p=0.482$; $p\text{-corrected}=2.892$; 48 ώρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-0.357$; $p=0.721$; $p\text{-corrected}=4.326$; 7 ημέρες μετά - 24 ώρες

μετά: $W=-2.502$; $p=0.012$; $p\text{-corrected}=0.070$; 7ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-2.310$; $p=0.021$; $p\text{-corrected}=0.126$) (Γραφήματα 28-29).



Γράφημα 28
Διακύμανση τιμών ALP περιφερικού αίματος ομάδας Α

Πλευροδεσία με ταλκ (Ομάδα Β)



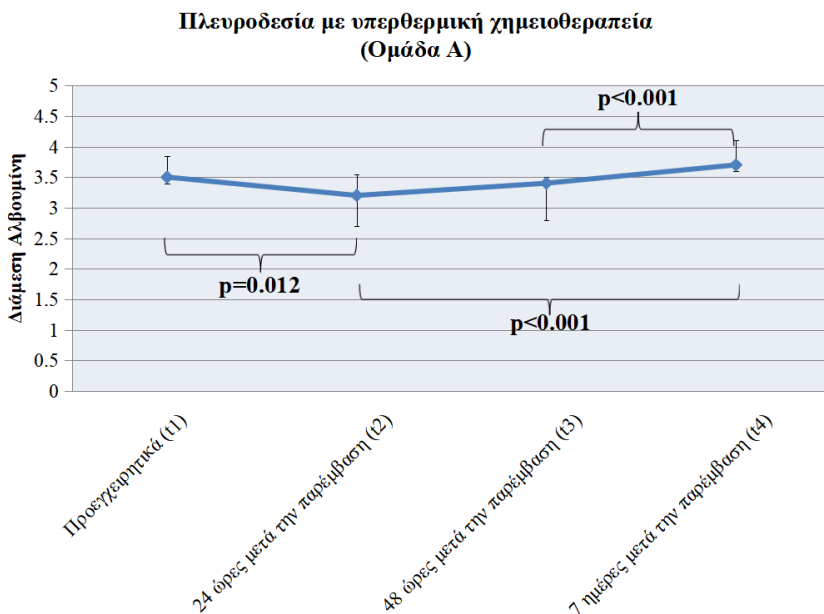
Γράφημα 29

Διακύμανση τιμών ALP περιφερικού αίματος ομάδας Β

Αλβουμίνη ορού περιφερικού αίματος

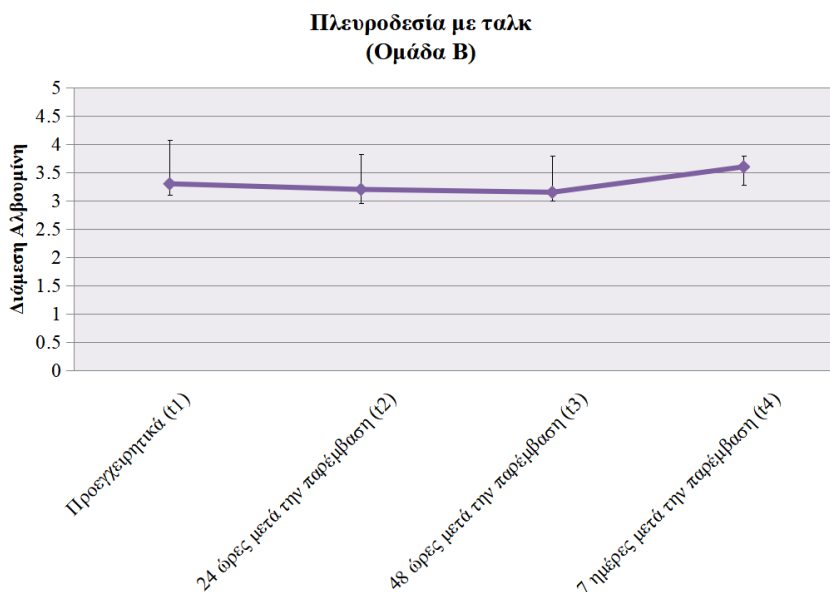
Τα επίπεδα αλβουμίνης διαφοροποιήθηκαν σημαντικά στους ασθενείς και των δυο ομάδων, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του βιοχημικού ελέγχου στις τέσσερις χρονικές στιγμές (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=27.671$; $p<0.001$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=7.904$; $p=0.048$). Στη συνέχεια εφαρμόσαμε post-hoc συγκρίσεις ανά δύο χρονικές στιγμές. Στη ομάδα Α, τα επίπεδα της αλβουμίνης παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ της πρώτης ημέρας μετά την παρέμβαση και την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.073$; $p=0.002$; $p\text{-corrected}=0.012$), μεταξύ των 7 ημερών και της πρώτης (7 ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-3.515$; $p<0.001$; $p\text{-corrected}<0.001$) και δεύτερης ημέρας (7 ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-3.554$; $p<0.001$; $p\text{-corrected}<0.001$) μετεγχειρητικά. Οι τιμές αλβουμίνης βρέθηκαν να μειώνονται 24 ώρες μετεγχειρητικά, σε σύγκριση με την προεγχειρητική φάση (Προεγχειρητικά: 3.50,[3.40,3.85];

24 ώρες μετά την παρέμβαση: 3.20,[2.70,3.55]), αλλά να αυξάνονται 7 ημέρες μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με τα επίπεδα αλβουμίνης 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά (24 ώρες μετά την παρέμβαση: 3.20,[2.70,3.55]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση:3.40,[2.80,3.50]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 3.70,[3.60,4.10]). Στις υπόλοιπες συγκρίσεις της ομάδας A (48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.241$; $p=0.025$; $p\text{-corrected}=0.150$; 7ημέρες - Προεγχειρητικά: $W=-2.584$; $p=0.010$; $p\text{-corrected}=0.060$; 48 ώρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-1.753$; $p=0.080$; $p\text{-corrected}=0.480$), αλλά και σε αυτές της ομάδας B, δεν διατηρήθηκε η στατιστική σημαντικότητα (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.560$; $p=0.010$; $p\text{-corrected}=0.060$; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.167$; $p=0.030$; $p\text{-corrected}=0.180$; 7 ημέρες - Προεγχειρητικά: $W=-1.270$; $p=0.204$; $p\text{-corrected}=1.224$; 48 ώρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-0.542$; $p=0.588$; $p\text{-corrected}=3.528$; 7 ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-1.500$; $p=0.134$; $p\text{-corrected}=0.804$; 7 ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-1.970$; $p=0.049$; $p\text{-corrected}=0.294$) (Γραφήματα 30-31).



Γράφημα 30

Διακύμανση τιμών Αλβουμίνης περιφερικού αίματος ομάδας Α



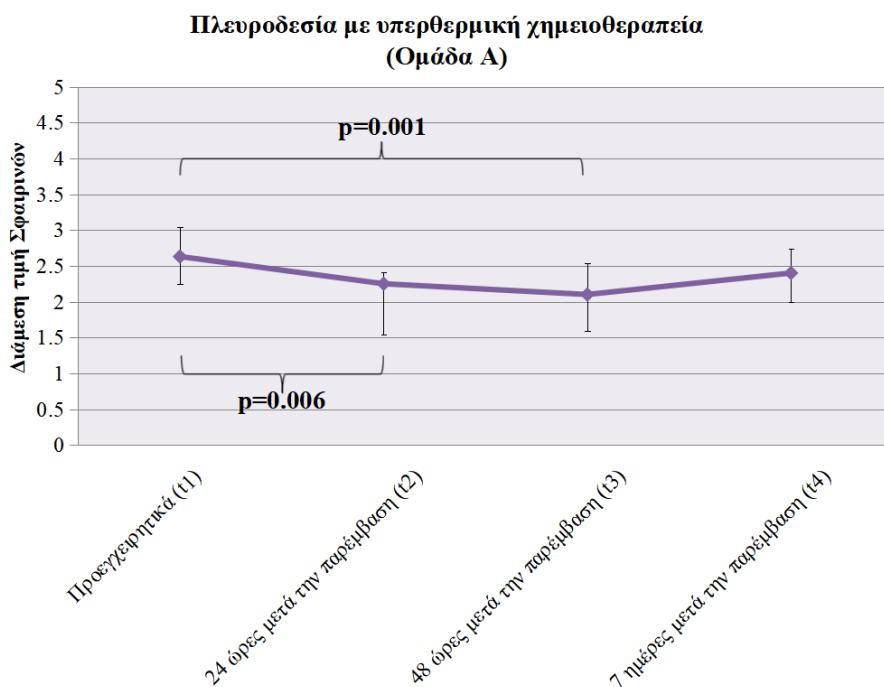
Γράφημα 31

Διακύμανση τιμών Αλβουμίνης περιφερικού αίματος ομάδας Β

Σφαιρίνες ορού περιφερικού αίματος

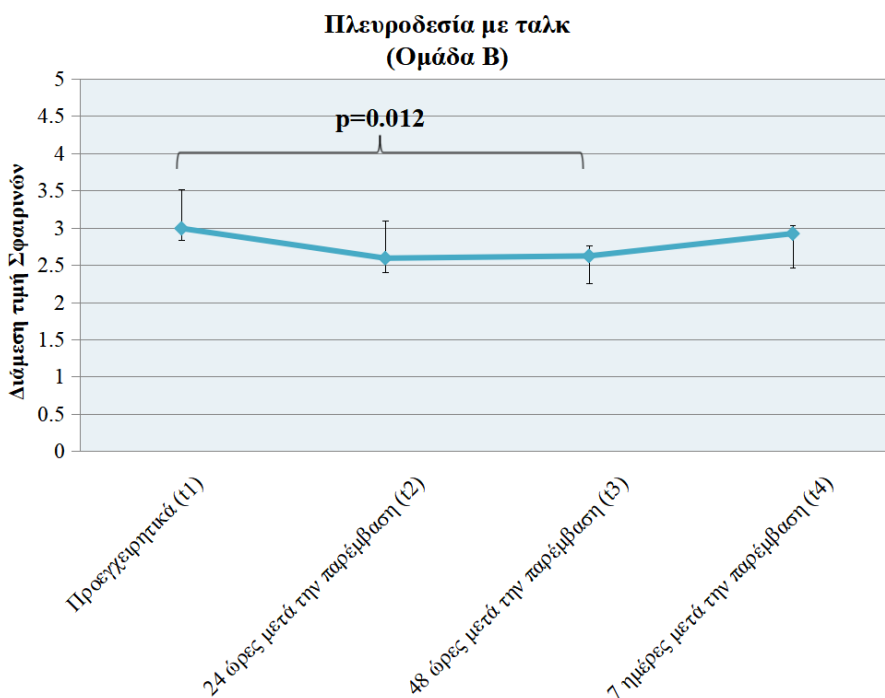
Επιπλέον, όχι μόνο οι ασθενείς της ομάδας Α, αλλά και οι ασθενείς της Β μετέβαλαν σημαντικά τα επίπεδα των σφαιρινών, συγκρίνοντας τις τιμές της προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 ημέρες μετεγχειρητικά (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=19.235$; $p<0.001$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=10.600$; $p=0.014$). Στη συνέχεια, πραγματοποιήσαμε ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των χρονικών στιγμών σε κάθε ομάδα. Οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν σημαντική πτώση στις τιμές των σφαιρινών, συγκρίνοντας τις τιμές της πρώτης ημέρας και της δεύτερης ημέρας μετά την παρέμβαση με την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.198$; $p=0.001$; $p\text{-corrected}=0.006$; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.625$; $p<0.001$; $p\text{-corrected}<0.001$; Προεγχειρητικά: 2.63,[2.25,3.04]; 24 ώρες μετά την παρέμβαση:2.25,[1.54,2.41]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση:

2.10,[1.59,2.54]). Ενώ, οι ασθενείς της ομάδας Β μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα των σφαιρινών, συγκρίνοντας τις τιμές της δεύτερης ημέρας μετά την παρέμβαση με την προεγχειρητική φάση (48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.069$; $p=0.002$; **p -corrected=0.012**; Προεγχειρητικά: 2.99, [2.83,3.52]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: 2.62,[2.25,2.76]) (Γραφήματα 32-33).



Γράφημα 32

Διακύμανση τιμών Σφαιρινών περιφερικού αίματος ομάδας Α



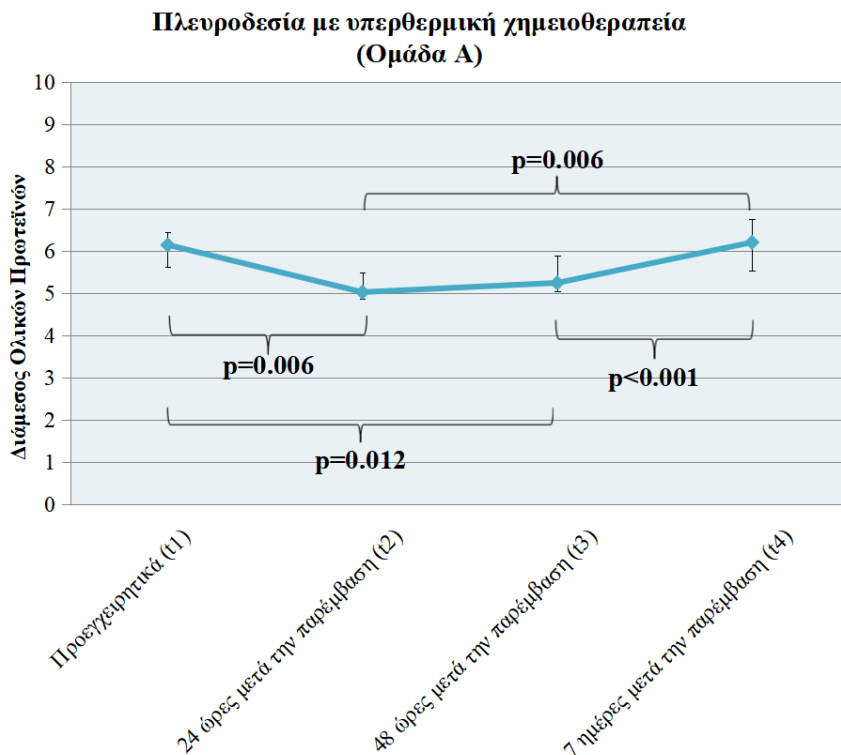
Γράφημα 33

Διακύμανση τιμών Σφαιρινών περιφερικού αίματος ομάδας Β

Ολικές πρωτεΐνες ορού περιφερικού αίματος

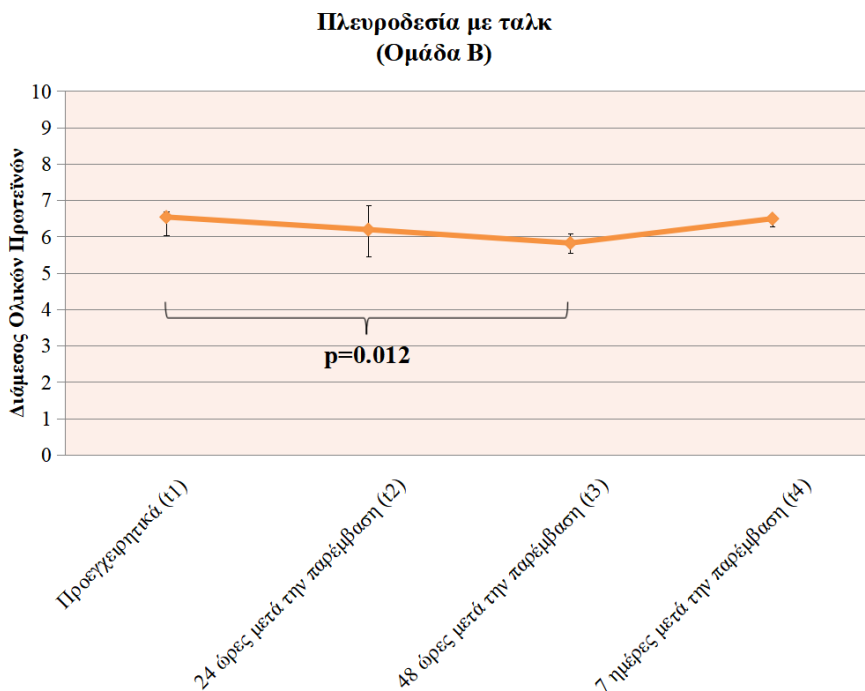
Τα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών μεταβλήθηκαν σημαντικά στους ασθενείς και των δύο ομάδων, συγκρίνοντας τις τιμές αυτών στις τέσσερις χρονικές στιγμές, που έγινε ο βιοχημικός έλεγχος (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=25.482$; $p<0.001$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=15.100$; $p=0.002$). Έπειτα από post-hoc δοκιμασίες, βρέθηκε σημαντική πτώση στα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών των ασθενών της ομάδας Α, μεταξύ πρώτης και δεύτερης ημέρας μετεγχειρητικά, συγκριτικά με την προεγχειρητική μέτρηση (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.292$; $p=0.001$; $p\text{-corrected}=0.006$; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.055$; $p=0.002$; $p\text{-corrected}=0.012$; Προεγχειρητικά: 6.14, [5.62,6.44]; 24 ώρες μετά: 5.02, [4.86,5.48]; 48 ώρες μετά: 5.24, [5.04,5.89]). Επιπλέον, οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (Α)

αύξησαν σημαντικά τις ολικές τους πρωτεΐνες μεταξύ της πρώτης και δεύτερης ημέρας μετά την παρέμβαση, σε σύγκριση με 7 ημέρες μετεγχειρητικά (7ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-3.364$; $p=0.001$; **p -corrected=0.006**; 7ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-3.624$; $p<0.001$; **p -corrected<0.001**; 24 ώρες μετά: 5.02, [4.86,5.48]; 48 ώρες μετά: 5.24, [5.04,5.89]; 7ημέρες μετά: 6.20, [5.54,6.75]). Σχετικά με την ομάδα Β, οι ασθενείς της εν λόγω ομάδας παρουσίασαν σημαντική μείωση στα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών τους, μόνο μεταξύ της δεύτερης ημέρας μετεγχειρητικά και προεγχειρητικά (48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.069$; $p=0.002$; **p -corrected=0.012**; Προεγχειρητικά: 6.54, [6.02,6.68]; 48 ώρες μετά: 5.82, [5.56,6.09]) (Γραφήματα 34-35).



Γράφημα 34

Διακύμανση τιμών Ολικών πρωτεϊνών περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 35

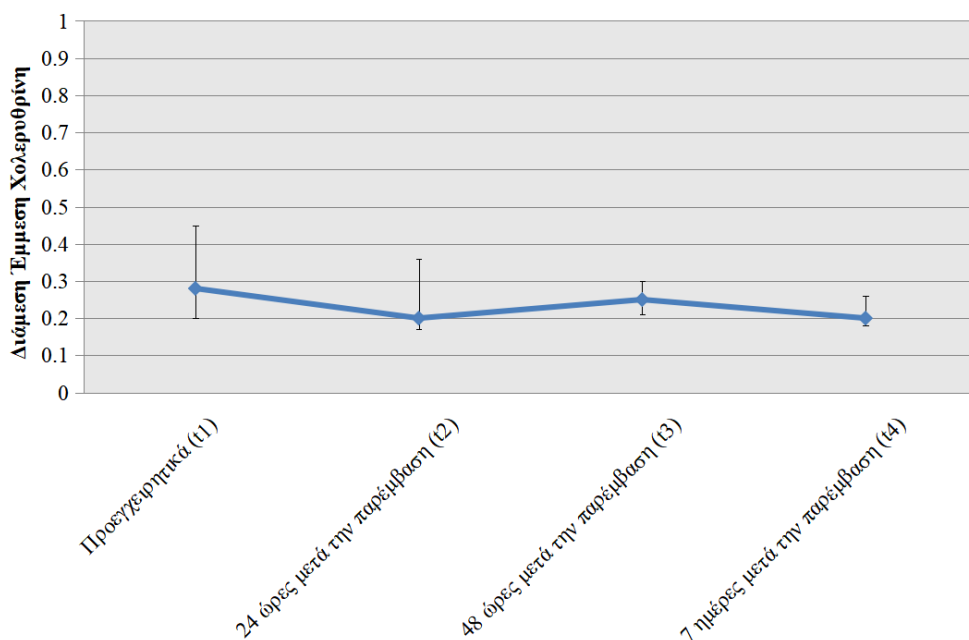
Διακύμανση τιμών Ολικών πρωτεϊνών περιφερικού αίματος ομάδας Β

Έμμεση και άμεση χολερυθρίνη ορού περιφερικού αίματος

Η έμμεση χολερυθρίνη (indirect bilirubin) και η άμεση χολερυθρίνη (direct bilirubin) διαφοροποιήθηκαν σημαντικά στα τέσσερα χρονικά σημεία που μετρήθηκαν, μόνο στους ασθενείς της ομάδας Α (Έμμεση χολερυθρίνη - Ομάδα Α: $\chi^2(3)=13.771$; $p=0.003$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=1.350$; $p=0.717$; Άμεση χολερυθρίνη: Ομάδα Α: $\chi^2(3)=12.041$; $p=0.007$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=4.030$; $p=0.258$). Πραγματοποιώντας ανά δύο συγκρίσεις στα επίπεδα έμμεσης και άμεσης χολερυθρίνης στην ομάδα Α, καμία από τις διαφορές μεταξύ των χρονικών στιγμών δεν διατήρησε τη στατιστική τους σημαντικότητα (Έμμεση χολερυθρίνη - 24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.549$; $p=0.011$; $p\text{-corrected}=0.066$; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-0.875$; $p=0.387$; $p\text{-corrected}=2.322$; 7 ημέρες - Προεγχειρητικά: $W=-2.047$;

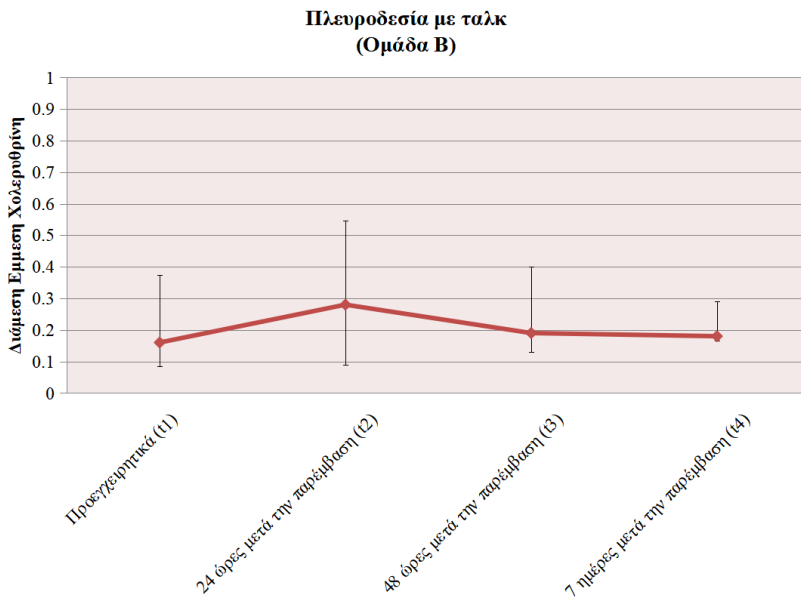
$p=0.041$; p -corrected=0.246; 48 ώρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-1.288$; $p=0.198$; p -corrected=1.188; 7 ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-1.101$; $p=0.271$; p -corrected=1.626; 7 ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-2.506$; $p=0.012$; p -corrected=0.072; Άμεση χολερυθρίνη - 24 ώρες μετά- Προεγχειρητικά: $W=-1.196$; $p=0.232$; p -corrected=1.392; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-1.829$; $p=0.067$; p -corrected=0.402; 7 ημέρες - Προεγχειρητικά: $W=-2.533$; $p=0.011$; p -corrected=0.066; 48 ώρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-0.256$; $p=0.798$; p -corrected=4.788; 7ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-2.112$; $p=0.035$; p -corrected=0.210; 7ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-1.645$; $p=0.100$; p -corrected=0.600) (Γραφήματα 36-39).

Πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία (Ομάδα Α)



Γράφημα 36

Διακύμανση τιμών Έμμεσης χολερυθρίνης περιφερικού αίματος ομάδας Α



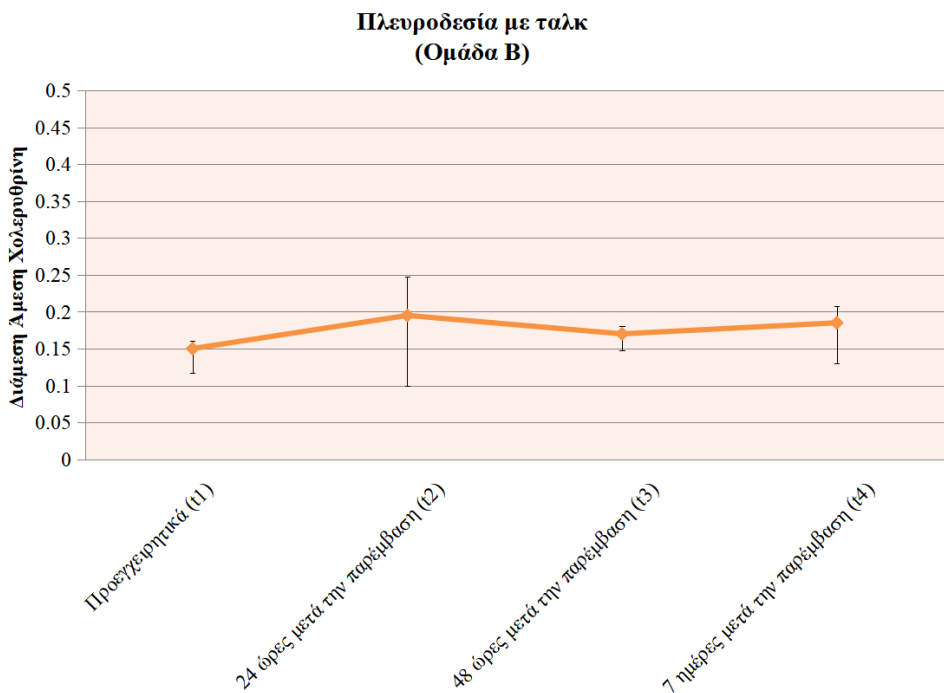
Γράφημα 37

Διακύμανση τιμών Έμμεσης χολερυθρίνης περιφερικού αίματος ομάδας Β



Γράφημα 38

Διακύμανση τιμών Άμεσης χολερυθρίνης περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 39

Διακύμανση τιμών Άμεσης χολερυθρίνης περιφερικού αίματος ομάδας Β

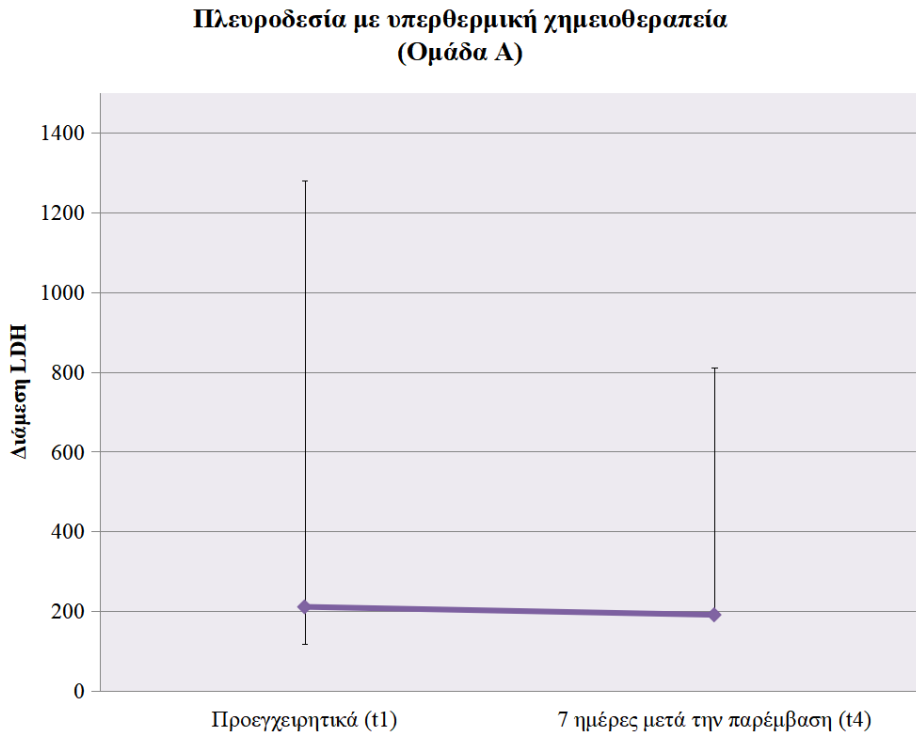
8.4.2.1.2. Βιοχημικοί δείκτες στο πλευριτικό υγρό

LDH γαλακτική δεϋδρογενάση πλευριτικού υγρού

Η LDH παρουσίασε σημαντική αύξηση στους ασθενείς της ομάδας Β, συγκρίνοντας τις μετρήσεις τους κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση ($W=-2.041$; $p=0.041$; Προεγχειρητικά: 253.00, [172.50,289.00]; 7ημέρες μετά την παρέμβαση: 389.00, [283.00,495.00]). Αντίθετα, στην ομάδα Α δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή στις τιμές της LDH, μεταξύ των παραπάνω χρονικών στιγμών ($W=-0.535$; $p=0.593$) (Γραφήματα 40-41).

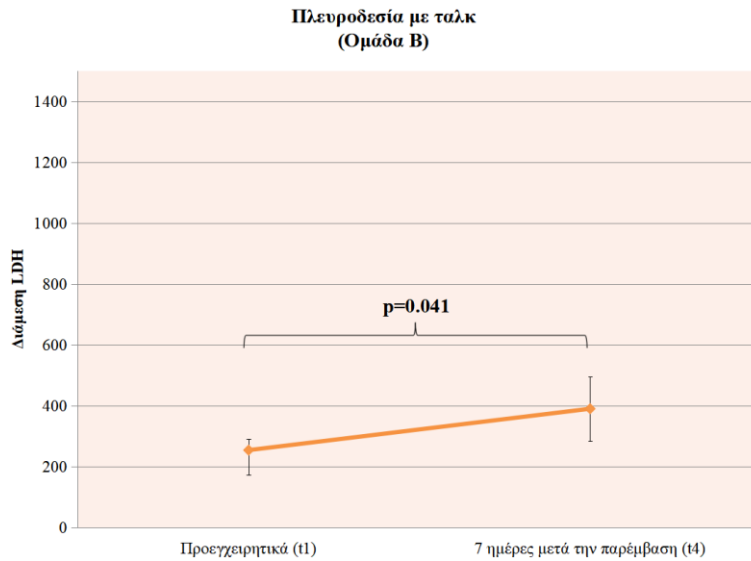
Αλβουμίνη πλευριτικού υγρού

Η αλβουμίνη βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς της ομάδας Β, συγκρίνοντας τις χρονικές στιγμές t_1 και t_4 ($W=-2.041$; $p=0.041$; Προεγχειρητικά: 2.40, [2.20,2.60]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 2.00, [1.70,2.00]). Αντίθετα, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα αλβουμίνης στο ίδιο χρονικό διάστημα ($W=-0.357$; $p=0.721$) (Γραφήματα 42-43).



Γράφημα 40

Διακύμανση τιμών LDH πλευριτικού υγρού ομάδας Α



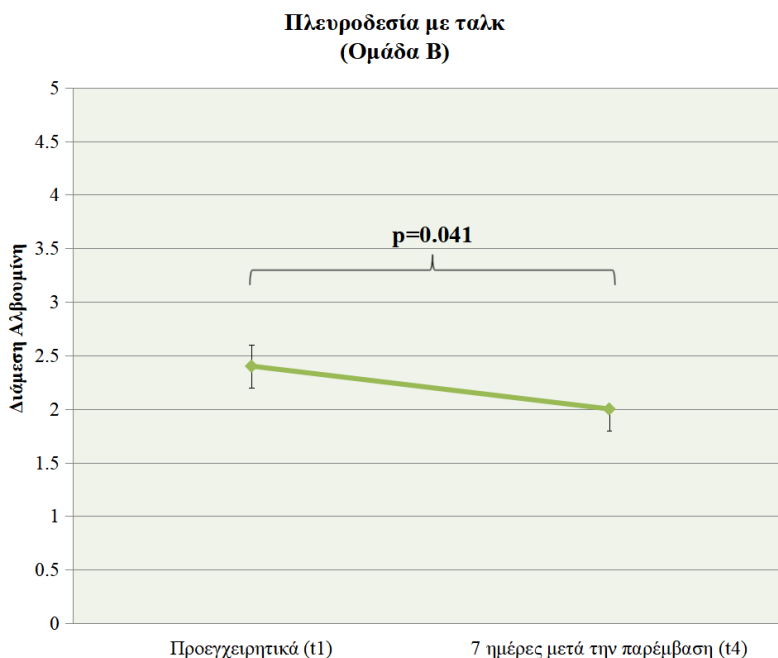
Γράφημα 41

Διακύμανση τιμών LDH πλευριτικού υγρού ομάδας Β



Γράφημα 42

Διακύμανση τιμών Αλβουμίνης πλευριτικού υγρού ομάδας Α



Γράφημα 43

Διακύμανση τιμών Αλβουμίνης πλευριτικού υγρού ομάδας Β

Σφαιρίνες πλευριτικού υγρού

Όμοια με τα παραπάνω ευρήματα προέκυψαν και για τις σφαιρίνες. Οι ασθενείς της ομάδας Β σημείωσαν σημαντική πτώση στα επίπεδα των σφαιρινών στο ίδιο διάστημα ($W=-2.041$; $p=0.041$; Προεγχειρητικά: 1.53, [1.45,1.89]; 7ημέρες μετά την παρέμβαση: 1.09, [1.07,1.56]), ενώ η ομάδα Α δεν παρουσίασε μεταβολή ($W=-1.693$; $p=0.091$) (Γραφήματα 44-45).

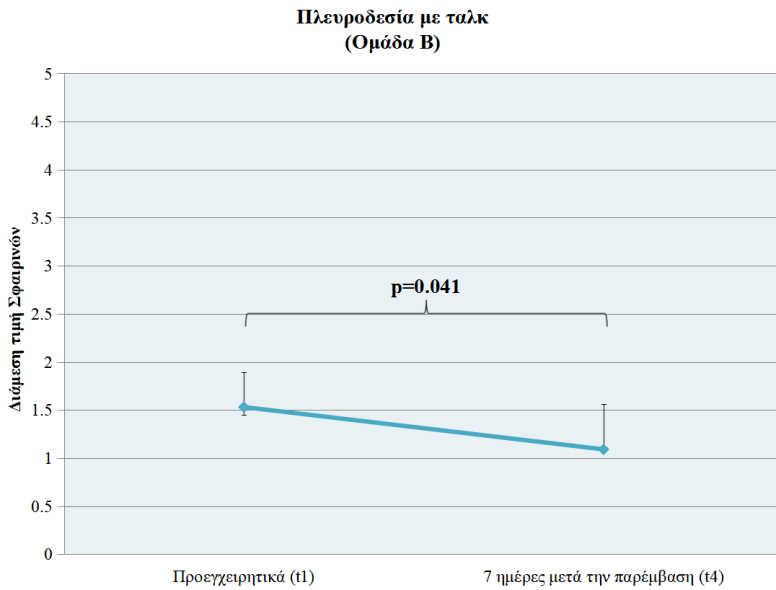
Ολικές πρωτεΐνες πλευριτικού υγρού

Στις ολικές πρωτεΐνες, τόσο η ομάδα Α ($W=-1.960$; $p=0.050$; Προεγχειρητικά: 3.61, [3.05,4.03]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 2.90, [2.10,3.28]), όσο και η ομάδα Β ($W=-2.041$; $p=0.041$; Προεγχειρητικά: 3.77, [3.73,4.49]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 3.09, [2.77,3.56]), σημείωσαν

σημαντική πτώση μεταξύ των χρονικών στιγμών t_1 και t_4 (προεγχειρητικά και 7 ημέρες μετεγχειρητικά) (Γραφήματα 46-47).

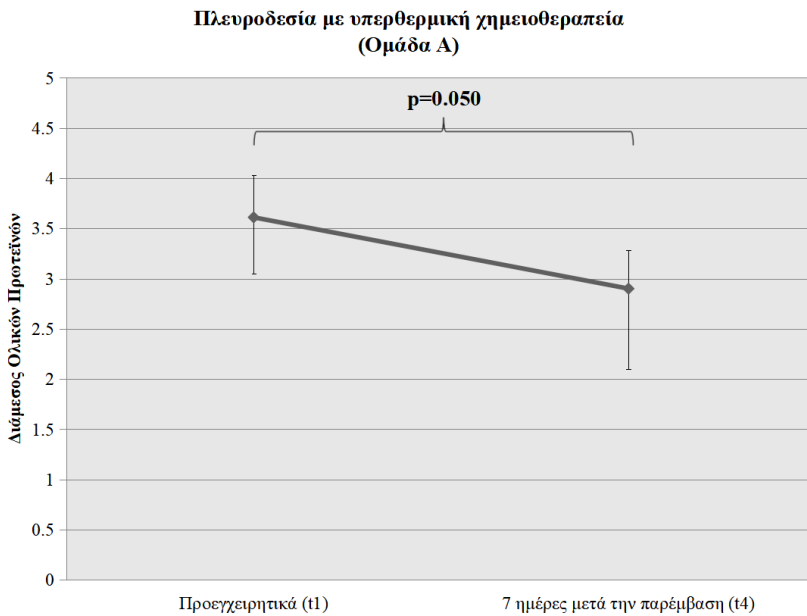


Γράφημα 44
Διακύμανση τιμών Σφαιρινών πλευριτικού υγρού ομάδας Α



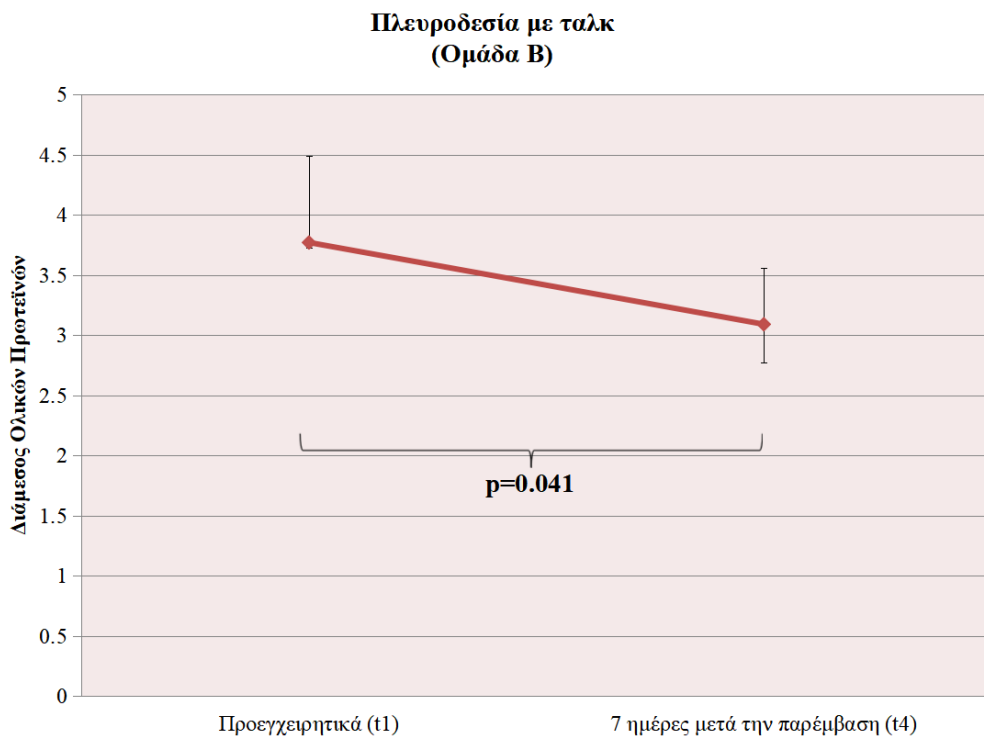
Γράφημα 45

Διακύμανση τιμών Σφαιρινών πλευριτικού υγρού ομάδας Β



Γράφημα 46

Διακύμανση τιμών Ολικών πρωτεϊνών πλευριτικού υγρού ομάδας Α



Γράφημα 47

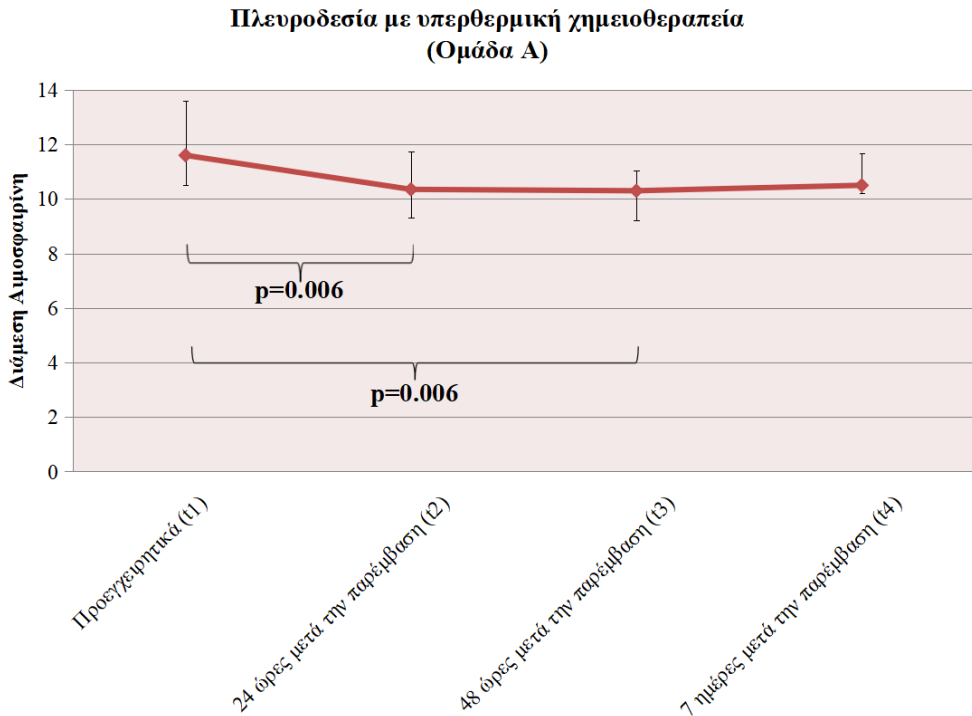
Διακύμανση τιμών Ολικών πρωτεϊνών πλευριτικού υγρού ομάδας Β

8.4.2.1.3. Αιματολογικοί δείκτες στο περιφερικό αίμα

Αιμοσφαιρίνη περιφερικού αίματος

Όμοια με την άμεση και έμμεση χολερυθρίνη, η αιμοσφαιρίνη των ασθενών και των δυο ομάδων εμφάνισε σημαντική μεταβολή κατά τις τέσσερις χρονικές στιγμές που έγινε αιματολογικός έλεγχος (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=12.509$; **p=0.006**; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=8.70$; **p=0.034**). Εφαρμόζοντας ανά δύο συγκρίσεις και διορθώνοντας για πολλαπλές συγκρίσεις, προέκυψε σημαντική πτώση στην αιμοσφαιρίνη των ασθενών της ομάδας Α, συγκρίνοντας τα επίπεδα αυτής κατά την πρώτη και δεύτερη ημέρα με την προεγχειρητική μέτρηση (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.209$;

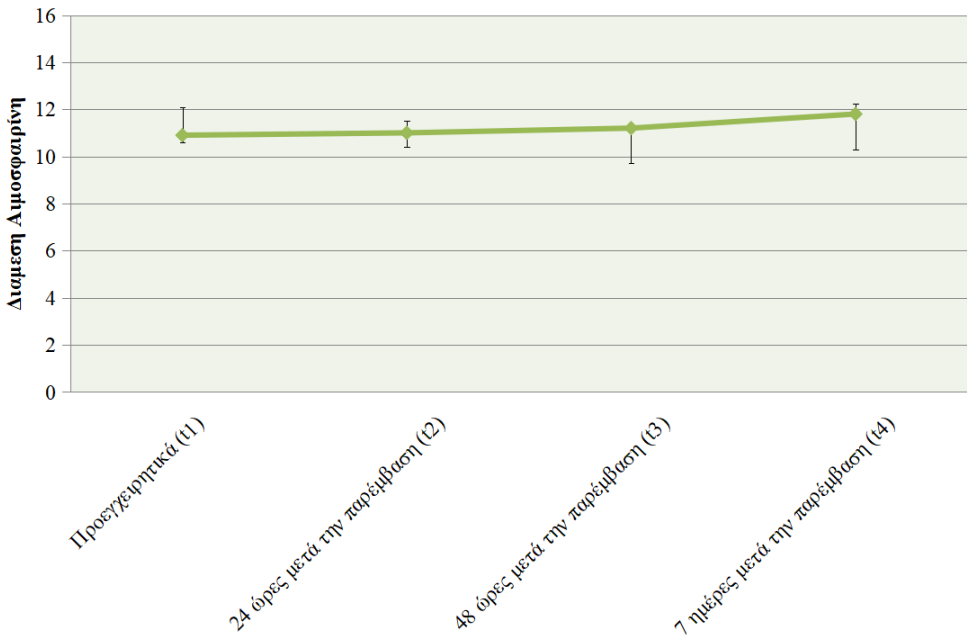
$p=0.001$; p -corrected=0.006; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.315$; $p=0.001$; p -corrected=0.006; Προεγχειρητικά: 11.60, [10.50,13.60]; 24 ώρες μετά: 10.35, [9.30,11.75]; 48 ώρες μετά: 10.30, [9.20,11.05]). Στην ομάδα Β, καμία από τις διαφορές μεταξύ των χρονικών στιγμών, αναφορικά με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, δεν διατήρησε τη στατιστική της σημαντικότητα (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=0.000$; $p=1.000$; p -corrected=6.000; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-1.654$; $p=0.098$; p -corrected=0.588; 7 ημέρες - Προεγχειρητικά: $W=-0.236$; $p=0.813$; p -corrected=4.878; 48 ώρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-1.654$; $p=0.098$; p -corrected=0.588; 7 ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-0.787$; $p=0.431$; p -corrected=2.586; 7 ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-1.894$; $p=0.058$; p -corrected=0.348) (Γραφήματα 48-49).



Γράφημα 48

Διακύμανση τιμών Αιμοσφαιρίνης περιφερικού αίματος ομάδας Α

Πλευροδεσία με ταλκ (Ομάδα Β)



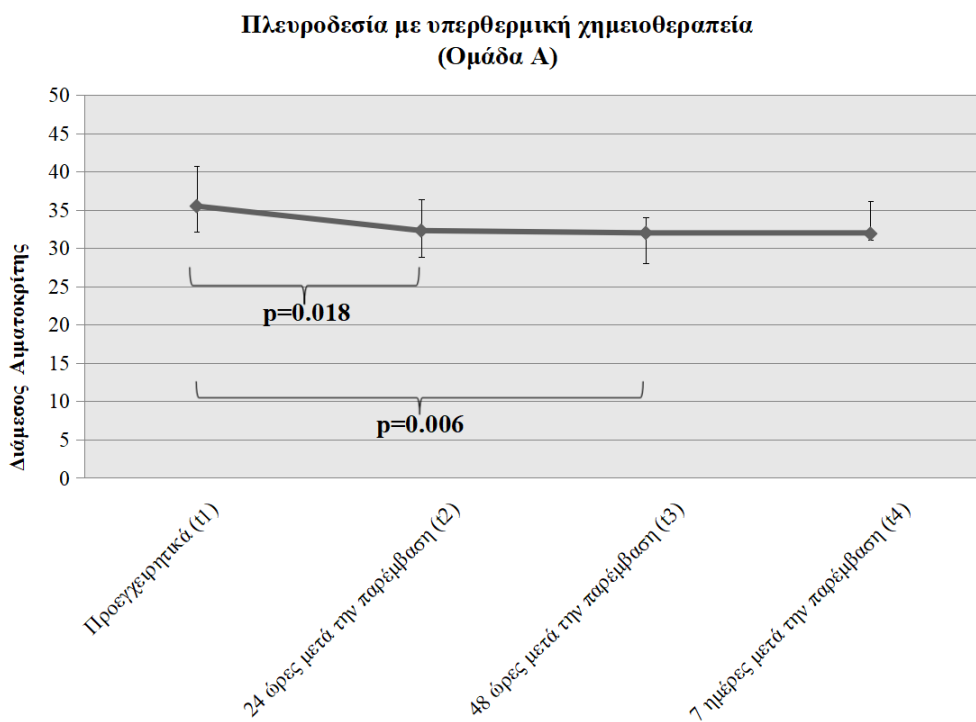
Γράφημα 49

Διακύμανση τιμών Αιμοσφαιρίνης περιφερικού αίματος ομάδας Β

Αιματοκρίτης περιφερικού αίματος

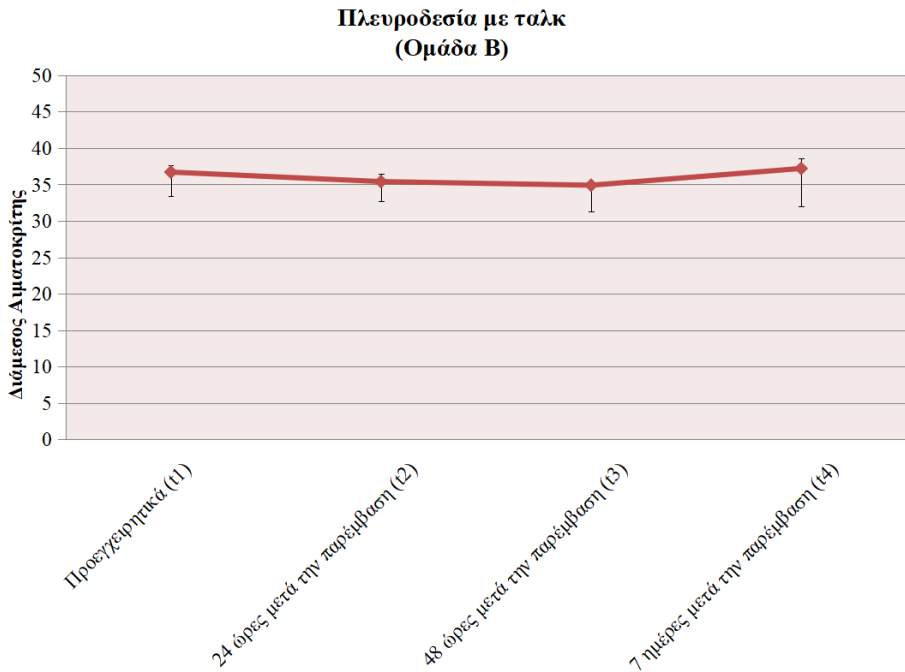
Επίσης ο αιματοκρίτης και των δύο ομάδων φαίνεται να μεταβλήθηκε σημαντικά στα τέσσερα χρονικά σημεία (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=12.675$; $p=0.005$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=9.730$; $p=0.021$). Μετά τις post-hoc δοκιμασίες, προέκυψε σημαντική μείωση στον αιματοκρίτη των ασθενών της ομάδας Α, την πρώτη και δεύτερη ημέρα αντίστοιχα μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με την προεγχειρητική (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.003$; $p=0.003$; $p\text{-corrected}=0.018$; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.364$; $p=0.001$; $p\text{-corrected}=0.006$; Προεγχειρητικά: 35.50, [32.18,40.80]; 24 ώρες μετά: 32.30, [28.90,36.40]; 48 ώρες μετά: 32.00, [28.03,34.05]). Καμία από τις διαφορές μεταξύ των χρονικών στιγμών αναφορικά με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης των ασθενών της

ομάδας Β δεν «επιβίωσε», μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις (24 ώρες μετά- Προεγχειρητικά: $W=-0.317$; $p=0.752$; $p\text{-corrected}=4.512$; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.046$; $p=0.041$; $p\text{-corrected}=0.246$; 7 ημέρες - Προεγχειρητικά: $W=-0.079$; $p=0.937$; $p\text{-corrected}=5.622$; 48 ώρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-2.379$; $p=0.017$; $p\text{-corrected}=0.102$; 7 ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W=-0.789$; $p=0.430$; $p\text{-corrected}=2.580$; 7 ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-2.203$; $p=0.028$; $p\text{-corrected}=0.168$) (Γραφήματα 50-51).



Γράφημα 50

Διακύμανση τιμών Αιματοκρίτη περιφερικού αίματος ομάδας Α



Γράφημα 51

Διακύμανση τιμών Αιματοκρίτη περιφερικού αίματος ομάδας Β

Λευκά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων δεν βρέθηκε να διαφοροποιείται σημαντικά στους ασθενείς και των δυο ομάδων (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=4.500$; $p=0.212$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=4.855$; $p=0.183$). Ωστόσο εντός των ομάδων, ο αριθμός των ουδετερόφιλων μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τις τέσσερις μετρήσεις μόνο στην ομάδα Α (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=8.550$; $p=0.036$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=2.673$; $p=0.445$). Εφαρμόζοντας ανά δύο συγκρίσεις στις χρονικές στιγμές που μετρήθηκαν τα ουδετερόφιλα, σημειώσαμε μια σημαντική αύξηση στα ουδετερόφιλα από τη χρονική στιγμή t_1 στην t_3 (προεγχειρητικά και 48 ώρες μετεγχειρητικά) στους ασθενείς της ομάδας Α (48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.795$;

$p=0.005$; **p -corrected=0.015**; Προεγχειρητικά: 6.36, [4.26,8.43]; 48 ώρες μετά:8.82, [6.31,9.41]) (Γραφήματα 52-55).

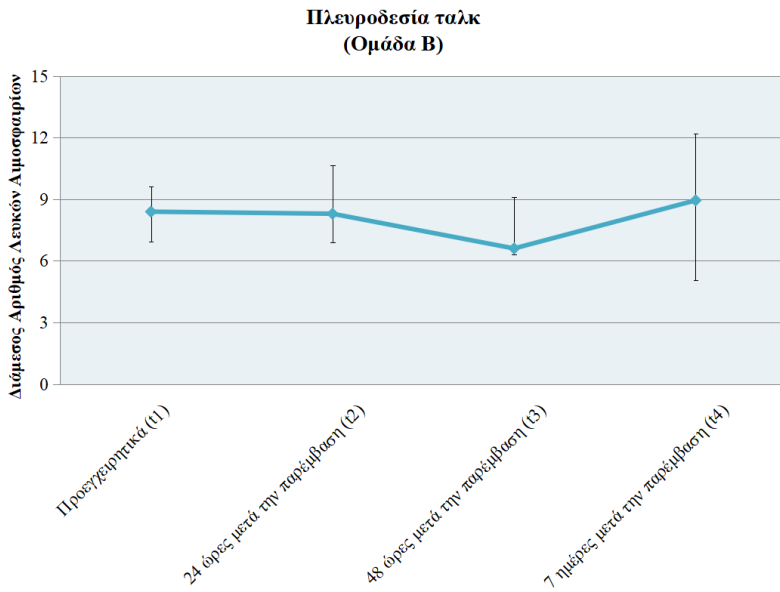
Αντίθετα, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων παρουσίασε σημαντική μεταβολή στις τέσσερις χρονικές στιγμές μόνο στην ομάδα Β (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=3.600$; $p=0.308$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=8.167$; **$p=0.043$**). Μετά τις post-hoc δοκιμασίες, προέκυψε σημαντική μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων στους ασθενείς της ομάδας Β, συγκρίνοντας τη μέτρηση τους τη δεύτερη μέρα μετά με αυτή του προεγχειρητικού ελέγχου (48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.674$; $p=0.007$; **p -corrected=0.042**; Προεγχειρητικά 0.85, [0.80,1.29]; 48 ώρες μετά: 0.81, [0.52,1.10]) (Γραφήματα 56-57).

Οι ασθενείς όχι μόνο της ομάδας Α, αλλά και της Β δεν μετέβαλαν τον αριθμό των μονοκυττάρων, συγκρίνοντας τις τέσσερις μετρήσεις τους προεγχειρητικά, 1, 2 και 7 ημέρες μετεγχειρητικά (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=1.725$; $p=0.631$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=3.278$; $p=0.351$) (Γραφήματα 58-59).



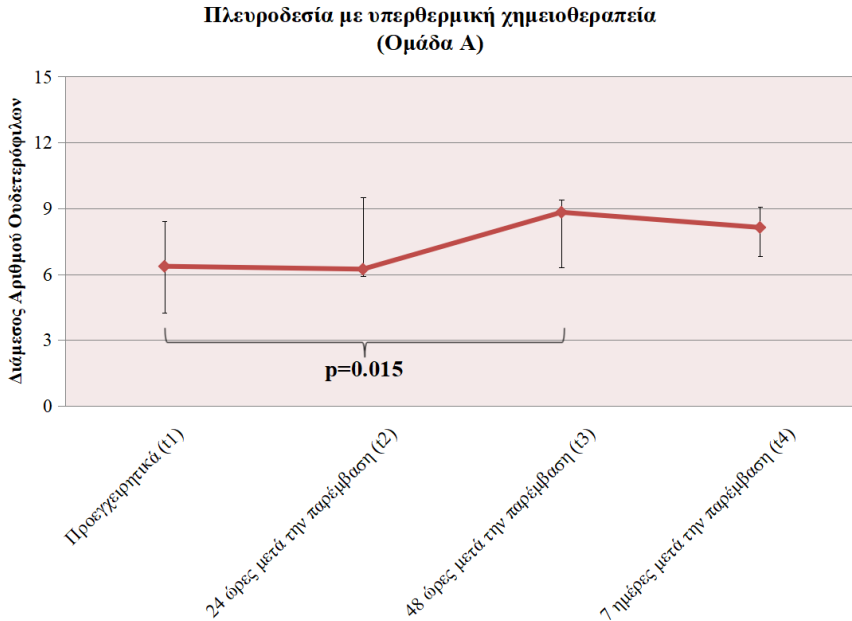
Γράφημα 52

Διακύμανση τιμών Λευκών αιμοσφαιρίων περιφερικού αίματος ομάδας Α



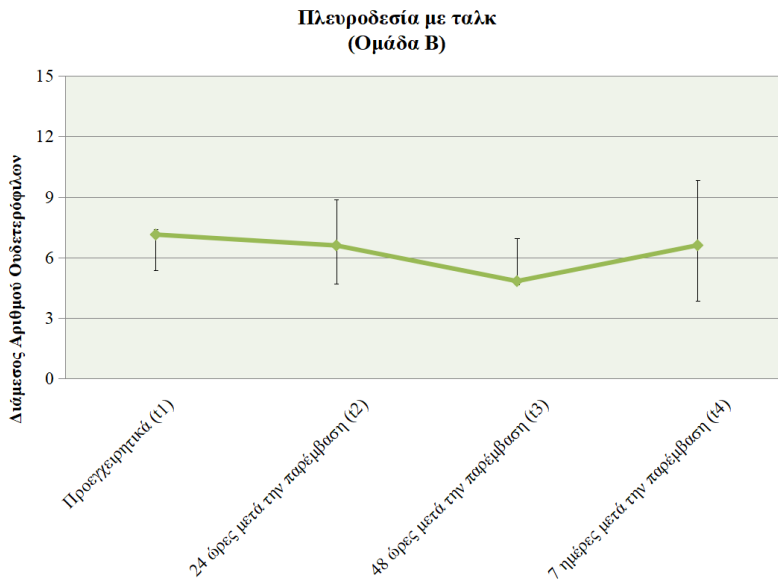
Γράφημα 53

Διακύμανση τιμών Λευκών αιμοσφαιρίων περιφερικού αίματος ομάδας Β



Γράφημα 54

Διακύμανση τιμών Ουδετερόφιλων περιφερικού αίματος ομάδας Α



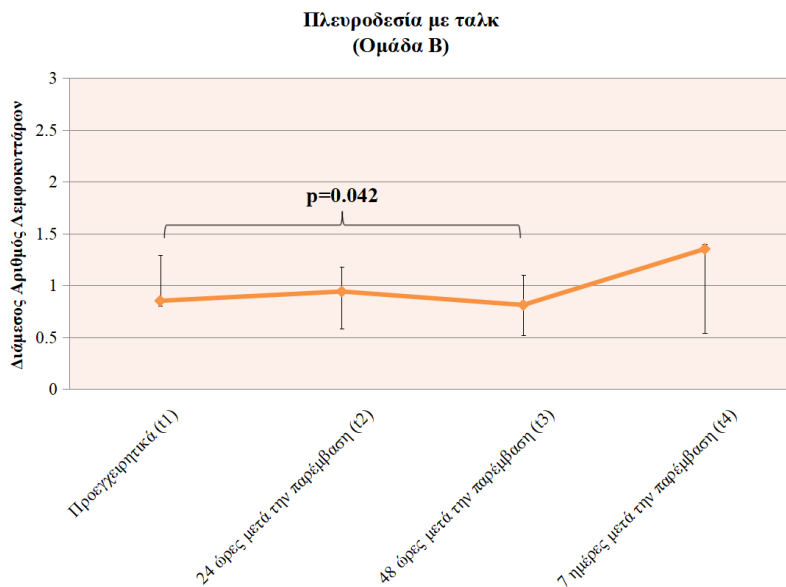
Γράφημα 55

Διακύμανση τιμών Ουδετερόφιλων περιφερικού αίματος ομάδας Β



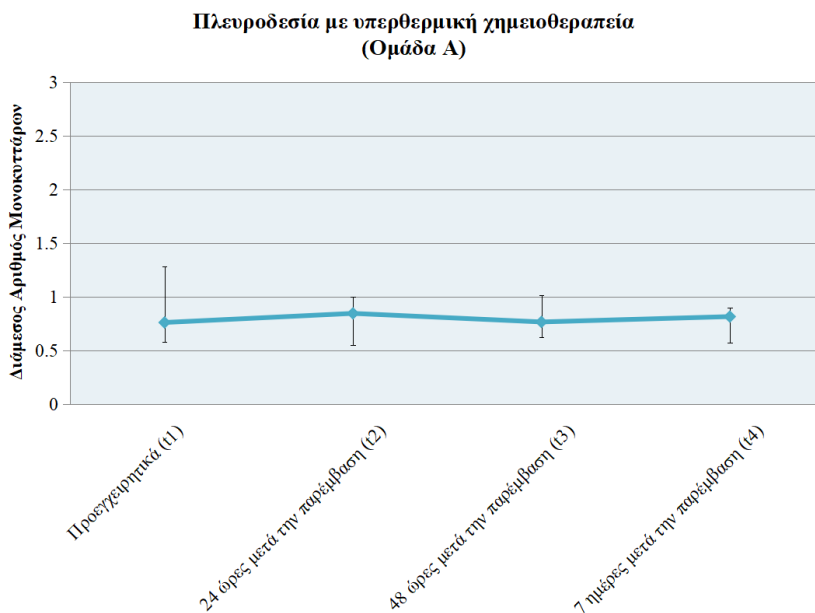
Γράφημα 56

Διακύμανση τιμών Λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος ομάδας Α



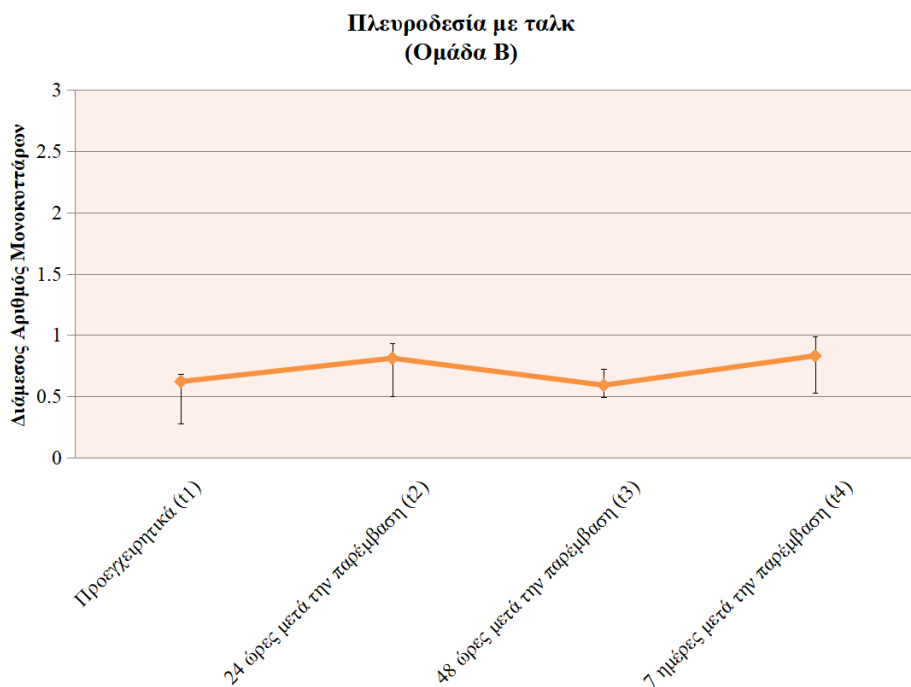
Γράφημα 57

Διακύμανση τιμών Λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος ομάδας Β



Γράφημα 58

Διακύμανση τιμών Μονοκυττάρων περιφερικού αίματος ομάδας Α



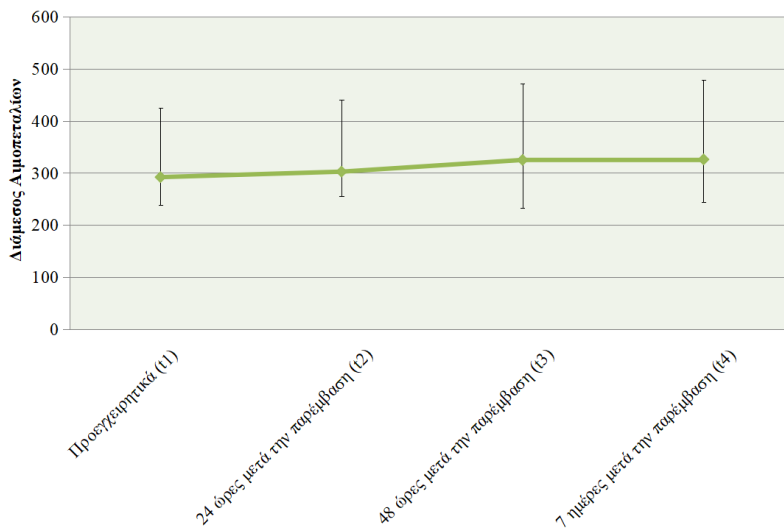
Γράφημα 59

Διακύμανση τιμών Μονοκυττάρων περιφερικού αίματος ομάδας Β

Αιμοπετάλια περιφερικού αίματος

Τέλος, οι ασθενείς της μελέτης ανεξάρτητα με το είδος της πλευροδεσίας στην οποία υποβλήθηκαν δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές στον αριθμό των αιμοπεταλίων τους στα τέσσερα χρονικά σημεία (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=1.425$; $p=0.700$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=7.036$; $p=0.071$) (Γραφήματα 60-61).

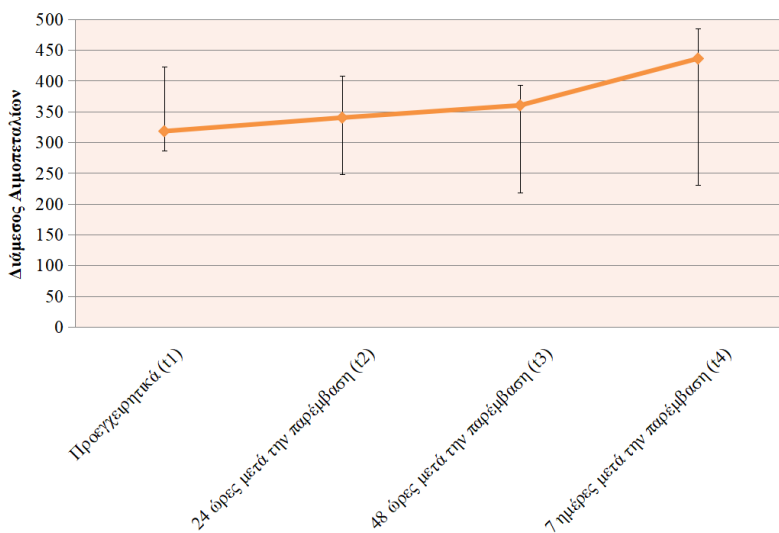
**Πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία
(Ομάδα Α)**



Γράφημα 60

Διακύμανση τιμών Αιμοπεταλίων περιφερικού αίματος ομάδας Α

**Πλευροδεσία με ταλκ
(Ομάδα Β)**



Γράφημα 61

Διακύμανση τιμών Αιμοπεταλίων περιφερικού αίματος ομάδας Β

8.4.2.1.4. Κλινικοί δείκτες

Συστολική αρτηριακή πίεση

Η συστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε εννέα ασθενείς της ομάδας A, σε κάθε χρονική στιγμή, ενώ σε 3, 9, 8 και 4 ασθενείς της ομάδας B στις τέσσερις αντίστοιχες χρονικές στιγμές. Ωστόσο, μόνο πέντε ασθενείς της ομάδας A και δυο της ομάδας B αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν και στις τέσσερις χρονικές στιγμές όπως αναφέρει ο ακόλουθος πίνακας 11.

Η διάμεση, συστολική, αρτηριακή πίεση της ομάδας A, κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, ήταν 118.00, [103.50, 136.00], ενώ των ασθενών της ομάδας B ήταν 184.00, [154.00, 184.00]. Μια ημέρα μετεγχειρητικά, η διάμεση, συστολική, αρτηριακή πίεση ήταν 108, [104.00, 112.00] και 103.00, [100.00, 119.00] στους ασθενείς των ομάδων A και B αντίστοιχα.

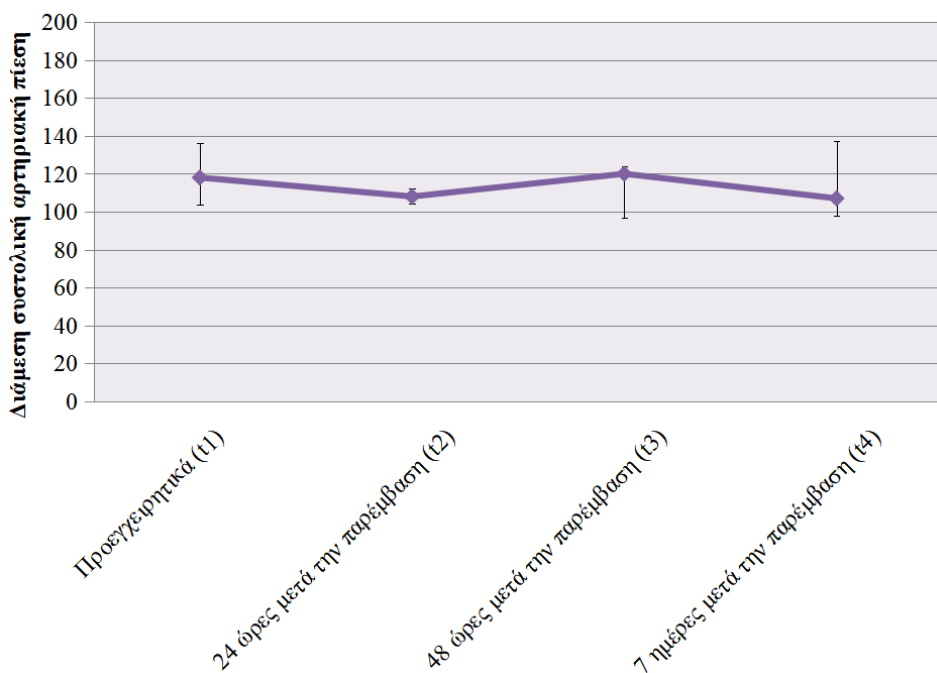
| Ομάδες | Προεγχειρητικά (t1) | 24 ώρες μετά την παρέμβαση (t2) | 48 ώρες μετά την παρέμβαση (t3) | 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (t4) |
|--------|------------------------|--|--|---|
| A | 9 | 9 | 9 | 9 |
| | 5 | | | |
| B | 3 | 9 | 8 | 4 |
| | 2 | | | |

Πίνακας 11. Καταγραφή δεδομένων συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης

(Ο αριθμός των ασθενών κάθε ομάδας που εξετάστηκε ως προς την αρτηριακή πίεση σε κάθε χρονική στιγμή)

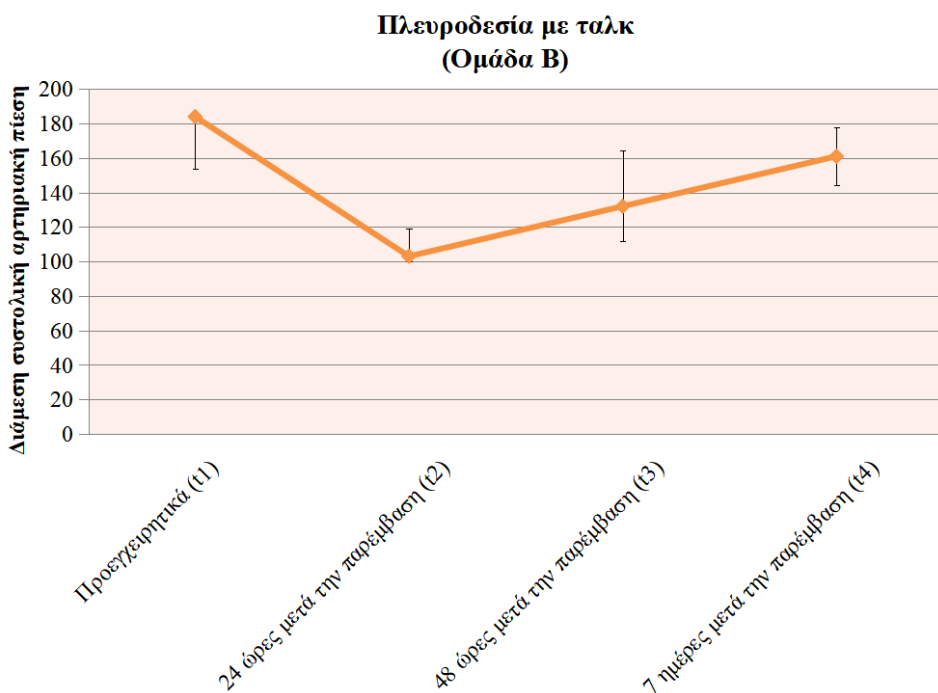
Επιπλέον, οι ασθενείς της ομάδας Α, που μετρήθηκαν 48 ώρες μετεγχειρητικά είχαν 120.00, [97.00, 124.00], ενώ αυτοί της ομάδας Β είχαν 132.00, [111.75, 164.25]. Κατά την τελευταία αξιολόγηση της συστολικής, αρτηριακής πίεσης, 7 ημέρες μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία, είχαν διάμεση, συστολική, αρτηριακή πίεση 107.00, [98.00, 137.50], ενώ οι ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με ταλκ, είχαν υψηλότερα επίπεδα διάμεσης, συστολικής, αρτηριακής πίεσης 161.00, [144.00, 178.00] (Γραφήματα 62-63).

Πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία (Ομάδα Α)



Γράφημα 62

Διακύμανση τιμών Συστολικής αρτηριακής πίεσης ομάδας Α



Γράφημα 63

Διακύμανση τιμών Συστολικής αρτηριακής πίεσης ομάδας Β

Διαστολική αρτηριακή πίεση

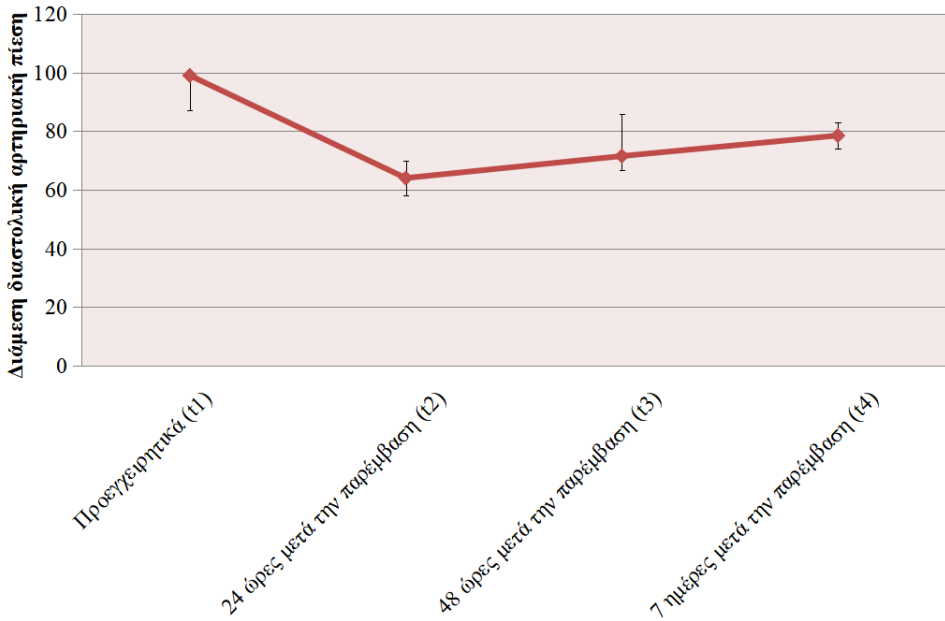
Ο αριθμός των ασθενών της κάθε ομάδας, που μετρήθηκε ως προς τη διαστολική του αρτηριακή πίεση εικονίζεται στον πίνακα 11. Ακολουθώντας την ίδια μεθοδολογία, προεγχειρητικά οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν διάμεση, διαστολική, αρτηριακή πίεση 75.00, [71.50, 84.00], ενώ οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν 99.00, [87.00, 99.00]. Μια ημέρα μετεγχειρητικά, η διάμεση, διαστολική, αρτηριακή πίεση των ασθενών της ομάδας Α ήταν 68.00, [66.50, 69.00], ενώ αυτών της ομάδας Β ήταν 64.00, [58.00, 70.00]. Επιπλέον, δύο ημέρες μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία είχαν διάμεση, διαστολική, αρτηριακή πίεση 71.00, [68.00, 88.50], ενώ αυτοί που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με ταλκ είχαν

71.50, [66.75, 86.00]. Τέλος, επτά ημέρες μετεγχειρητικά, οι ασθενείς της ομάδας A παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα διαστολικής, αρτηριακής πίεσης, από αυτά των ασθενών της ομάδας B (Ομάδα A: 65.00, [63.00, 77.00]; Ομάδα B: 78.50, [74.00, 83.00]) (Γραφήματα 64-65).



Γράφημα 64
Διακύμανση τιμών Διαστολικής αρτηριακής πίεσης ομάδας A

Πλευροδεσία με ταλκ (Ομάδα Β)



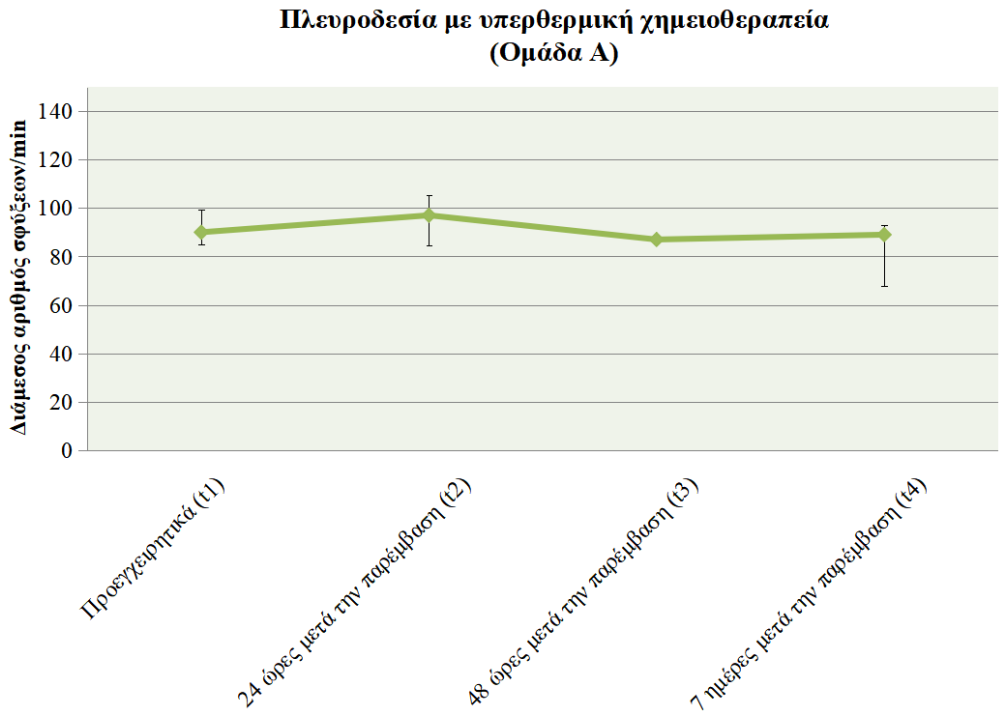
Γράφημα 65

Διακύμανση τιμών Διαστολικής αρτηριακής πίεσης ομάδας Β

Σφύξεις

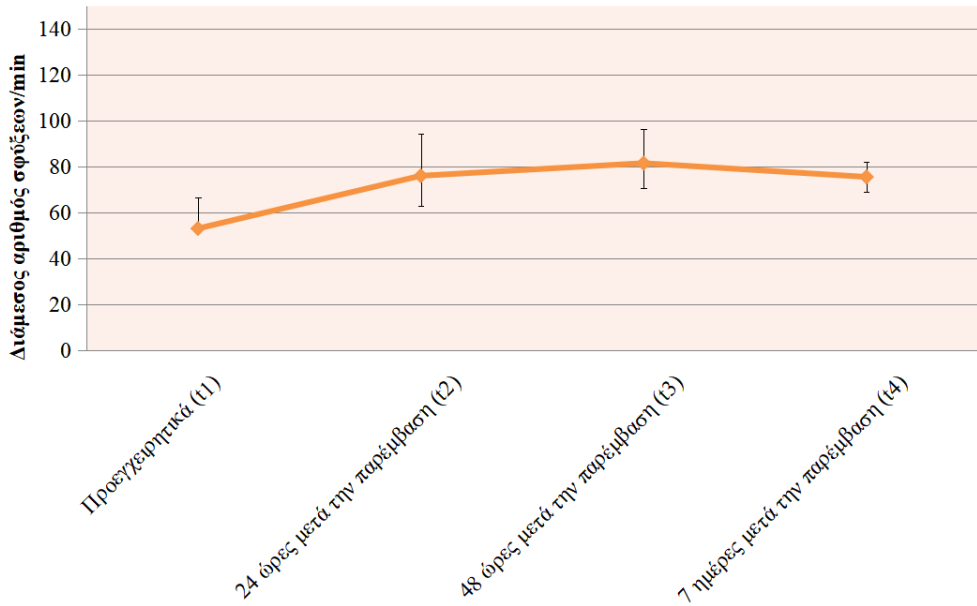
Ο αριθμός των ασθενών κάθε ομάδας, που παρατηρήθηκαν για τον αριθμό των σφύξεων, είναι όμοιος με αυτόν που έχει περιγραφεί παραπάνω στον πίνακα 11. Κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, ο διάμεσος αριθμός σφύξεων των ασθενών των ομάδων Α και Β ήταν 90.00, [85.00, 99.50] και 53.00, [53.00, 66.50] αντίστοιχα. Κατά τη δεύτερη μέτρηση των σφύξεων, 24 ώρες μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν διάμεσο αριθμό σφύξεων 97.00, [84.50, 105.50], ενώ αυτοί της ομάδας Β είχαν 76.00, [63.00, 94.50]. Δύο ημέρες μετεγχειρητικά, ο διάμεσος αριθμός σφύξεων για την ομάδα Α ήταν 87.00, [85.50, 89.00] και για την ομάδα Β ήταν 81.50, [70.50, 96.25]. Ενώ, στην τελευταία μέτρηση των σφύξεων, 7 ημέρες μετεγχειρητικά, οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε

πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία είχαν διάμεσο αριθμό σφύξεων 89.00, [68.00, 93.00], ενώ οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με ταλκ είχαν 75.50, [69.00, 82.00] (Γραφήματα 66-67).



Γράφημα 66
Διακύμανση τιμών Σφύξεων ομάδας Α

Πλευροδεσία με ταλκ (Ομάδα Β)



Γράφημα 67
Διακύμανση τιμών Σφύξεων ομάδας Β

Θερμοκρασία σώματος

Ο αριθμός των ασθενών, που θερμομετρήθηκε σε κάθε χρονική στιγμή που εξετάστηκαν τα διάφορα μετρήσιμα μεγέθη, περιγράφεται ακολούθως στον Πίνακα 12.

| Ομάδες | Προεγχειρητικά (t1) | 24 ώρες μετά την παρέμβαση (t2) | 48 ώρες μετά την παρέμβαση (t3) | 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (t4) |
|--------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| A | 1 | 9 | 6 | 0 |
| | | 6 | | |
| B | 8 | 12 | 11 | 9 |
| | | 11 | | |
| | | 8 | | |

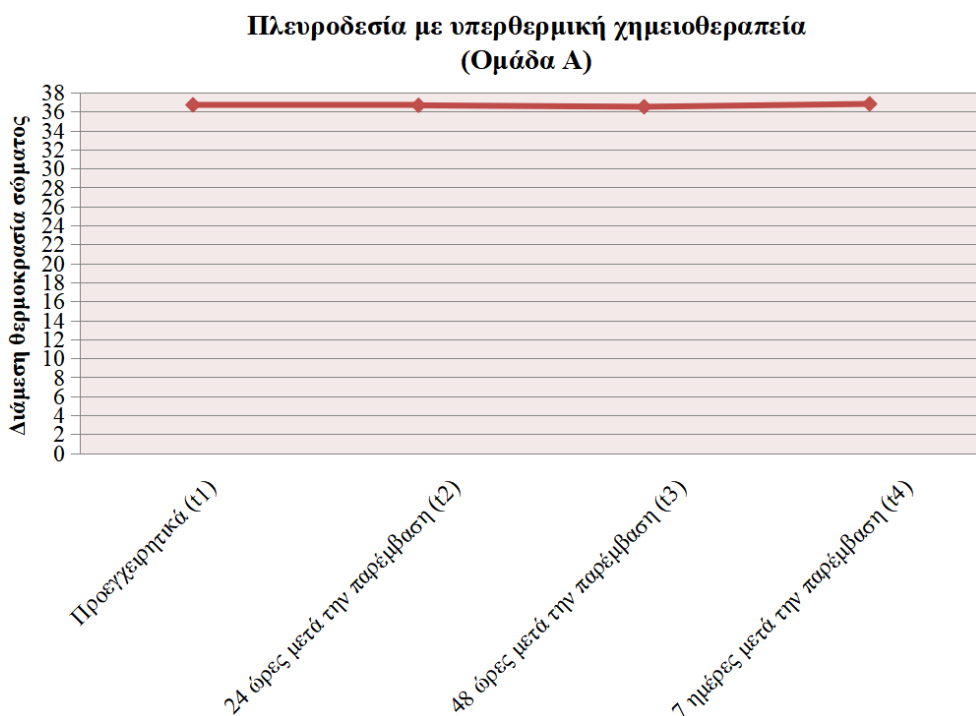
Πίνακας 12. Καταγραφή δεδομένων θερμοκρασίας σώματος

(Ο αριθμός των ασθενών κάθε ομάδας που εξετάστηκε ως προς την θερμοκρασία σε κάθε χρονική στιγμή)

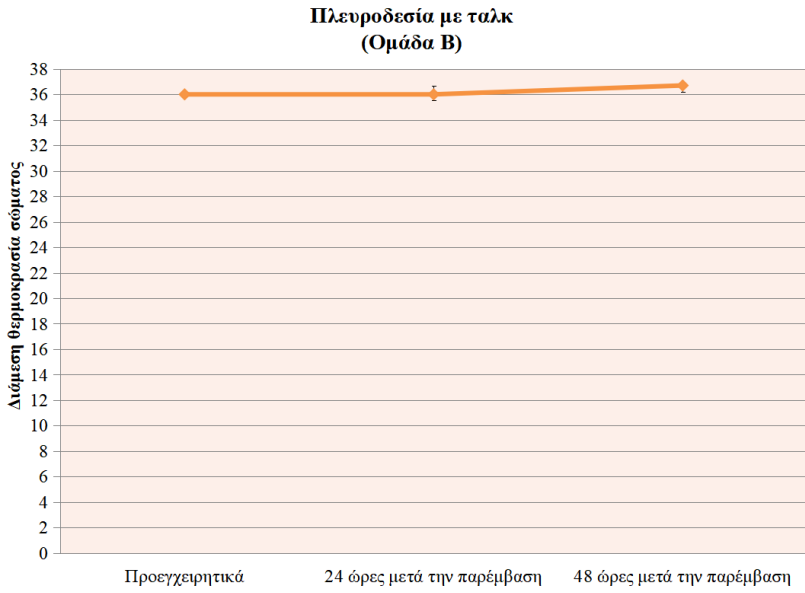
Αρχικά, εφαρμόσαμε περιγραφική στατιστική στα δεδομένα θερμοκρασίας, που είχαμε για κάθε ομάδα και για κάθε χρονική στιγμή. Προεγχειρητικά, οι ασθενείς της ομάδας A είχαν διάμεση θερμοκρασία 36.70, [36.53, 36.90], ενώ ο μοναδικός που θερμομετρήθηκε προεγχειρητικά είχε θερμοκρασία 36.00. Εικοσιτέσσερις ώρες μετεγχειρητικά, οι ασθενείς της ομάδας A είχαν διάμεση θερμοκρασία 36.65, [36.50, 36.90], ενώ αυτοί της ομάδας B είχαν 36.00, [35.55, 36.65]. Όμοια κατά τη θερμομέτρηση 48 ώρες μετεγχειρητικά, οι ομάδες A και B είχαν διάμεση θερμοκρασία 36.50, [36.20, 36.90] και 36.70, [36.20, 36.70] αντίστοιχα. Κατά την τελευταία θερμομέτρηση, 7 ημέρες μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς της ομάδας A είχαν διάμεση θερμοκρασία 36.80, [36.65, 36.95].

Επιπλέον, διερευνήσαμε πιθανές μεταβολές της θερμοκρασίας εντός των ομάδων μεταξύ των χρονικών στιγμών t_2 και t_3 (24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά), μέσω της δοκιμασίας Wilcoxon signed ranks, αφού πρώτα τα δεδομένα διακρίθηκαν σε ομάδες. Η ομάδα B αύξησε σημαντικά τη

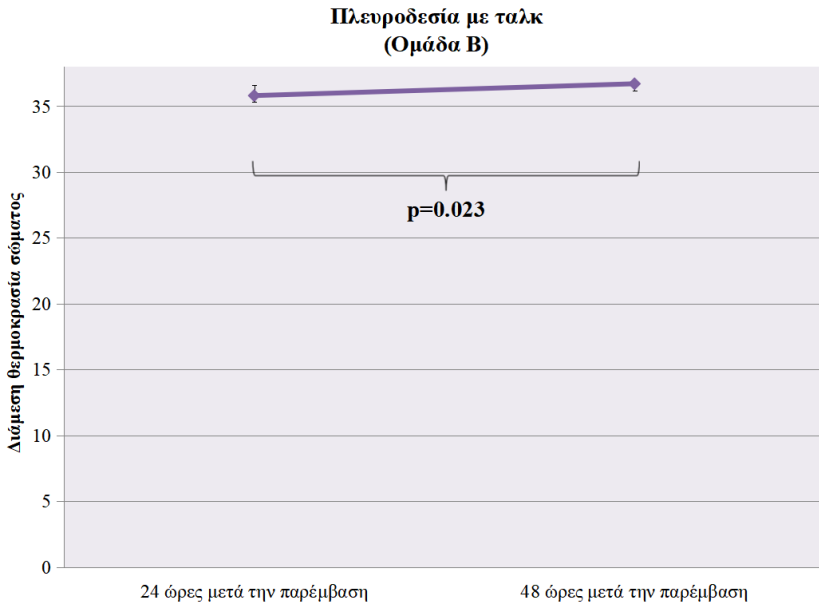
θερμοκρασία της από τη χρονική στιγμή t_2 στη χρονική στιγμή t_3 ($W=-2.271$; $p=0.023$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: 35.80, [35.30, 36.60]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: 36.70, [36.20, 36.70]), ενώ αντίθετα στην ομάδα A δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της θερμοκρασίας στο ίδιο διάστημα ($W=-1.425$; $p=0.154$) (Γραφήματα 68-70).



Γράφημα 68
Διακύμανση τιμών Θερμοκρασίας σώματος ομάδας A



Γράφημα 69
Διακύμανση τιμών Θερμοκρασίας σώματος ομάδας Β



Γράφημα 70
Διακύμανση τιμών Θερμοκρασίας σώματος ομάδας Β

Παλμική οξυμετρία

Τα άτομα σε κάθε ομάδα που μετρήθηκαν ως προς τον κορεσμό του οξυγόνου στις τέσσερις διαφορετικές στιγμές παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

| Ομάδες | Προεγχειρητικά (t1) | 24 ώρες μετά την παρέμβαση (t2) | 48 ώρες μετά την παρέμβαση (t3) | 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (t4) |
|--------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| A | 1 | 7 | 6 | 2 |
| | | 6 | | |
| B | 4 | 10 | 7 | 6 |
| | | 7 | | |
| | | 8 | | |

Πίνακας 13. Καταγραφή δεδομένων παλμικής οξυμετρίας

(Ο αριθμός των ασθενών κάθε ομάδας που εξετάστηκε ως προς την οξυμετρία σε κάθε χρονική στιγμή)

Ακολουθώντας παρόμοια μεθοδολογία με αυτή που αναλύσαμε στη θερμοκρασία, ο κορεσμός του οξυγόνου περιγράφηκε με τη χρήση περιγραφικής στατιστικής στα άτομα των ομάδων, που ήταν διαθέσιμα σε κάθε χρονική στιγμή. Επιπλέον, διενεργήθηκαν εντός- και μεταξύ – των ομάδων, μεταξύ των χρονικών στιγμών t_2 και t_3 (24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά), μέσω της δοκιμασίας Wilcoxon signed ranks, αφού πρώτα τα δεδομένα διακρίθηκαν σε ομάδες, ενώ η μεταβολή του κορεσμού οξυγόνου μεταξύ των ομάδων εξετάστηκε μέσω της δοκιμασίας Mann-Whitney.

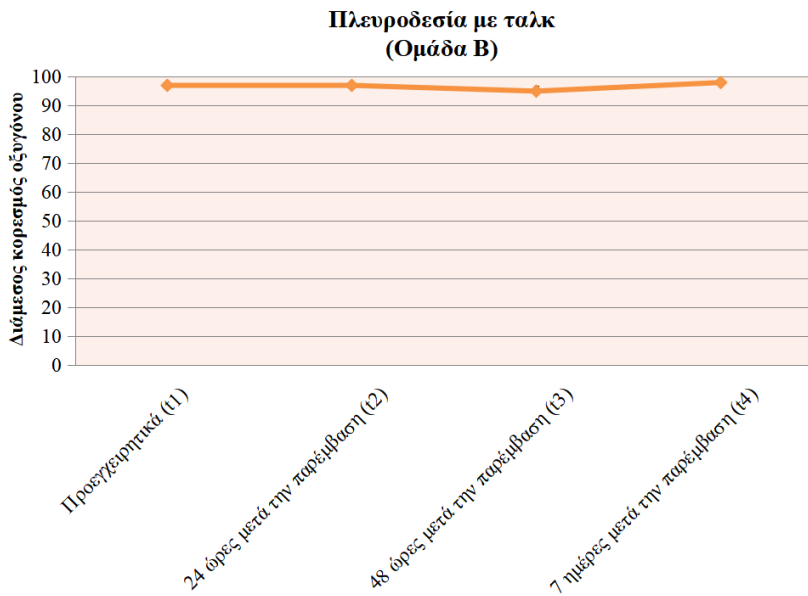
Κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, οι ασθενείς της ομάδας A είχαν κορεσμό οξυγόνου 96.50, [93.00, 98.50], ενώ ο μοναδικός ασθενής της

ομάδας B που εξετάστηκε είχε 97.00. Μία ημέρα μετεγχειρητικά, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία είχαν διάμεσο κορεσμό οξυγόνου 96.00, [96.00, 98.25], ενώ αυτοί που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με ταλκ είχαν 97.00, [97.00, 98.00]. Επιπλέον, 48 ώρες μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς της ομάδας A είχαν διάμεσο κορεσμό οξυγόνου 97.00, [95.00, 99.00], ενώ οι ασθενείς της ομάδας B είχαν 95.00, [94.00, 97.00]. Κατά την τελευταία οξυμετρία, 7 ημέρες μετεγχειρητικά, ο διάμεσος κορεσμός των ομάδων A και B ήταν 95.50, [93.00, 97.00] και 98.00, [98.00, 98.00] αντίστοιχα.

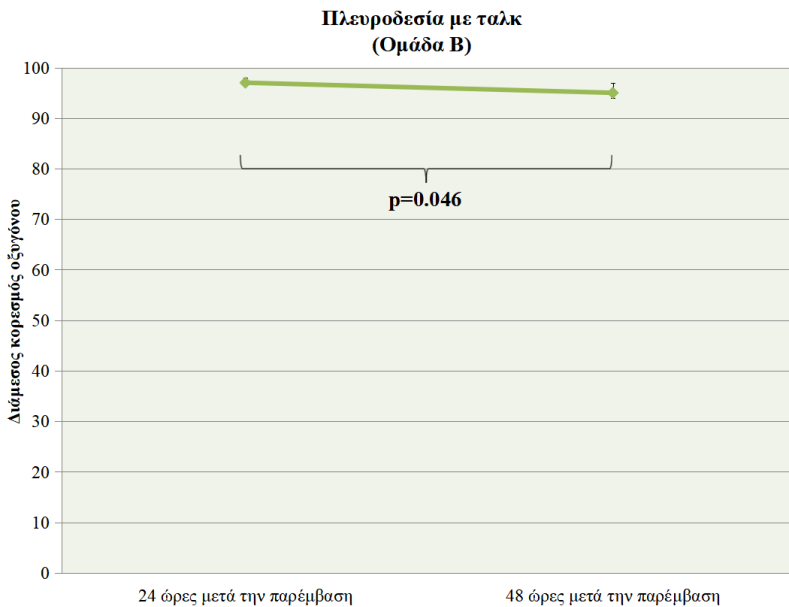
Εξετάζοντας τις ομάδες ως προς τα επίπεδα κορεσμού οξυγόνου, μεταξύ των χρονικών στιγμών t_2 και t_3 (24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά), βρήκαμε ότι μόνο η ομάδα B μετέβαλε σημαντικά τις τιμές της οξυμετρίας μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών (Ομάδα A: $W=-0.736$; $p=0.461$; Ομάδα B: $W=-2.000$; $p=0.046$) (Γραφήματα 71-73).



Γράφημα 71
Διακύμανση τιμών Παλμικής οξυμετρίας ομάδας A



Γράφημα 72
Διακύμανση τιμών Παλμικής οξυμετρίας ομάδας Β



Γράφημα 73
Διακύμανση τιμών Παλμικής οξυμετρίας ομάδας Β

8.4.2.1.5. Χρόνος παραμονής σωλήνων θωρακικής παροχέτευσης και συνολική ποσότητα πλευριτικού υγρού που παροχετεύθηκε μετεγχειρητικά

Χρόνος παραμονής σωλήνων θωρακικής παροχέτευσης μετεγχειρητικά

Επειδή κατά την επόμενη της ημέρας αφαίρεσης των σωλήνων θωρακικής παροχέτευσης, όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν εξιτήριο από την κλινική, ουσιαστικά ο αριθμός ημερών παραμονής του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης συμπίπτει ακριβώς με τον αριθμό των ημερών μετεγχειρητικής νοσηλείας. Άρα ότι υπολογίζεται για τη μία παράμετρο, ταυτόχρονα ισχύει και για την άλλη παράμετρο.

Ο αριθμός των ημερών παραμονής του σωλήνα παροχέτευσης αρχικά μελετήθηκε ως προς την υπόθεση κανονικότητας μεταξύ των ομάδων. Καθώς ο αριθμός των ημερών παροχέτευσης δεν ήταν κανονικά κατανομημένος στις ομάδες, οι μεταξύ των ομάδων διαφορές διερευνήθηκαν μέσω της δοκιμασίας Mann-Whitney. Έτσι βρήκαμε ότι οι ομάδες διαφέρουν σημαντικά ως προς τον αριθμό των ημερών παραμονής του σωλήνα στη θέση του ($U=7.00$, $p<0.001$). Πιο αναλυτικά, ο σωλήνας παροχέτευσης παρέμεινε περισσότερες ημέρες στους ασθενείς της ομάδας A, συγκριτικά με αυτούς της ομάδας B (Ομάδα A: 9.00; [7.00; 9.00]; Ομάδα B: 6.00; [5.00, 6.00]) (Γράφημα 74).



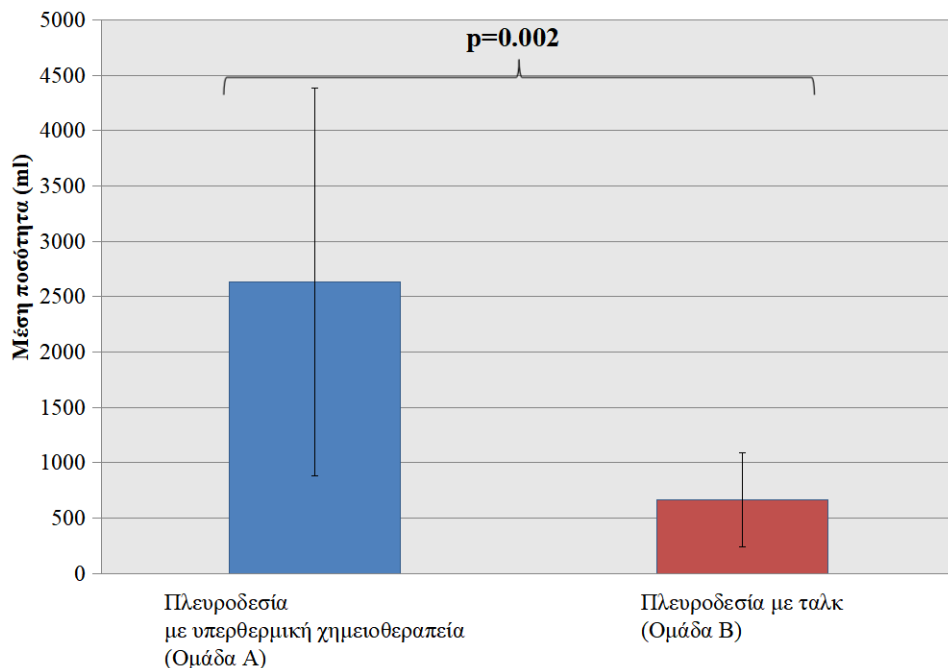
Γράφημα 74

Διακύμανση χρόνου παραμονής των σωλήνων θωρακικής παροχέτευσης των ομάδων A και B

Συνολική ποσότητα πλευριτικού υγρού που παροχετεύθηκε μετεγχειρητικά

Συγκρίναμε την συνολική ποσότητα παροχέτευσης πλευριτικού υγρού μετεγχειρητικά, μεταξύ των ομάδων. Οι ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς την συνολική ποσότητα παροχέτευσης ($t(12.313)=-3.785$; $p=0.002$). Πιο συγκεκριμένα, από τους ασθενείς της ομάδας A παροχετεύθηκε μεγαλύτερη ποσότητα πλευριτικού υγρού μετεγχειρητικά, συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας B (Ομάδα A: 2632.08(1748.57); Ομάδα B: 665.00(427.90)) (Γράφημα 75).

Συνολικό ποσό παροχέτευσης πλευριτικού υγρού
(μετεγχειρητικά)



Γράφημα 75

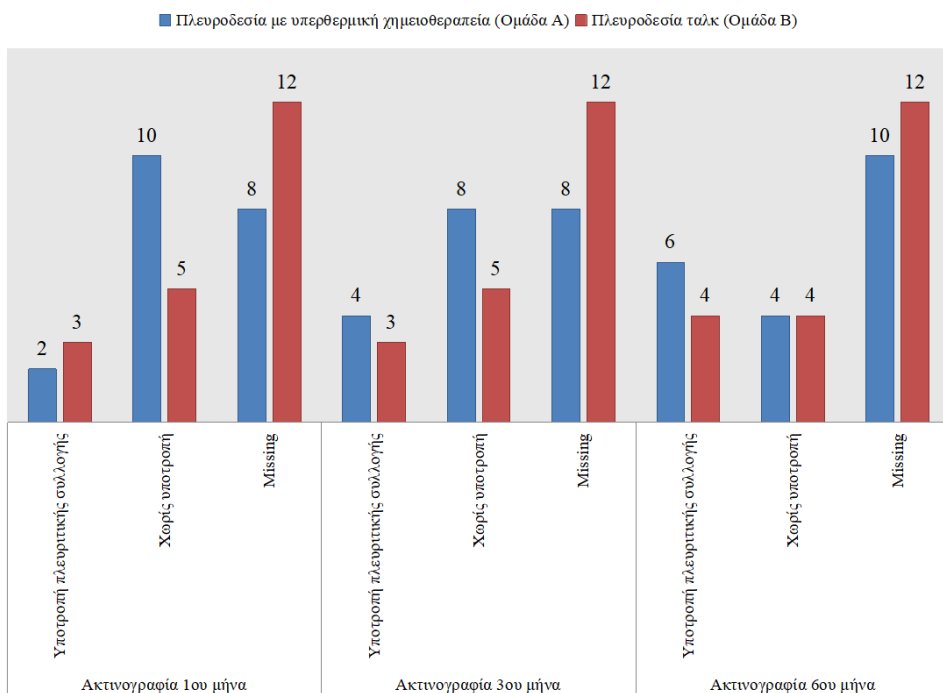
Διακύμανση συνολικής ποσότητας πλευριτικού υγρού των ομάδων A και B που παροχετεύθηκε μετεγχειρητικά

8.4.2.1.6. Απεικονιστικός έλεγχος μετεγχειρητικά

Ακτινογραφία θώρακος (F/P)

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των ακτινογραφιών σχετικά με την παρουσία ή μη υποτροπής της πλευριτικής συλλογής σε κάθε ομάδα, ένα, τρεις και έξι μήνες μετεγχειρητικά, παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή μόνο στους ασθενείς της ομάδας A (Ομάδα A: $Q=6.500$; $p=0.039$; Ομάδα B: $Q=2.000$; $p=0.368$). Ωστόσο, πραγματοποιώντας ανά δύο συγκρίσεις στις χρονικές στιγμές που πραγματοποιήθηκε η εξέταση και εφαρμόζοντας

διόρθωση Bonferroni, καμία από τις συγκρίσεις δεν ανέδειξε σημαντικές μεταβολές στην υποτροπή της πλευριτικής συλλογής (1 – 3 μήνες: $p=3.000$; 1 – 6 μήνες: $p=0.375$; 3 – 6 μήνες: $p=0.750$) (Γράφημα 76).



Γράφημα 76

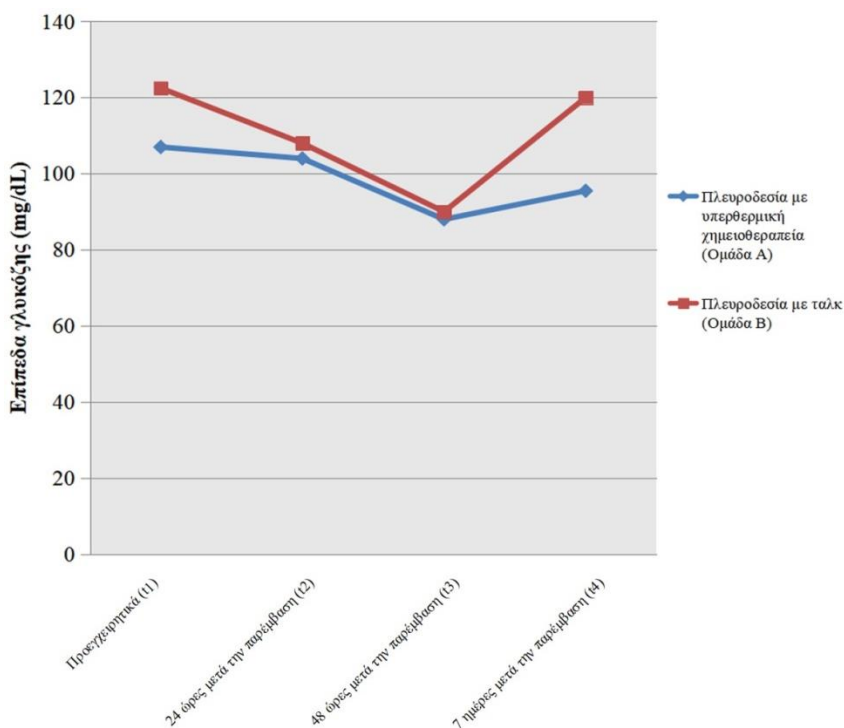
Μετεγχειρητικές (μήνας, 3μηνο, 6μηνο) ακτινογραφίες ομάδων Α και Β

8.4.2.2. Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων

8.4.2.2.1. Βιοχημικοί δείκτες στο περιφερικό αίμα

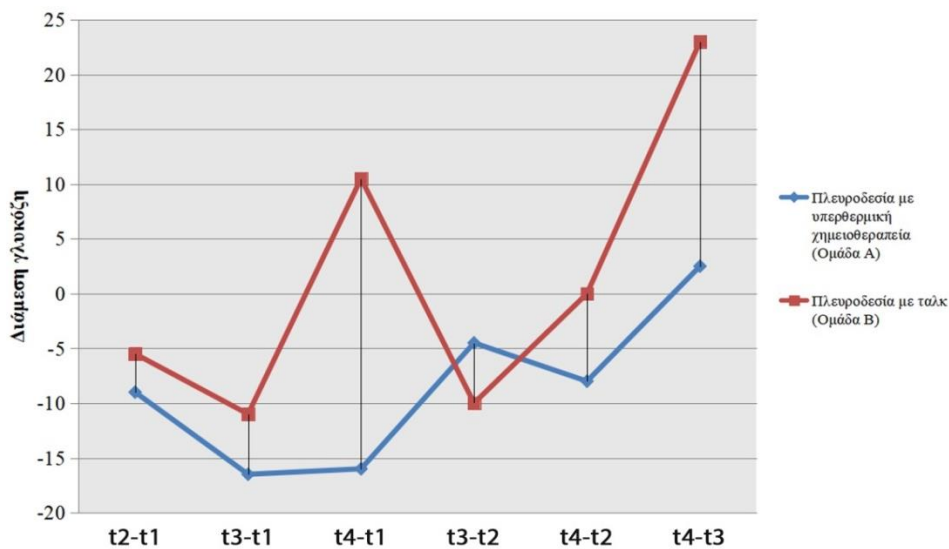
Γλυκόζη ορού περιφερικού αίματος

Συγκρίνοντας τις χρονικές στιγμές ανά δύο μεταξύ των ομάδων, δεν αναδείχθηκαν σημαντικές διαφορές (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=96.00$; $p=1.000$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=93.50$; $p=0.907$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=75.00$; $p=0.329$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=73.00$; $p=0.284$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=79.00$; $p=0.429$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=75.00$; $p=0.329$). Τέλος, συγκρίνοντας τα επίπεδα γλυκόζης κάθε χρονική στιγμή μεταξύ των ομάδων, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές (Προεγχειρητικά: $U=87.00$; $p=0.675$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=91.00$; $p=0.816$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=78.00$; $p=0.402$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: $U=88.00$; $p=0.710$) (Γραφήματα 77-78).



Γράφημα 77

Συγκριτική διακύμανση τιμών Γλυκόζης ομάδων Α και Β



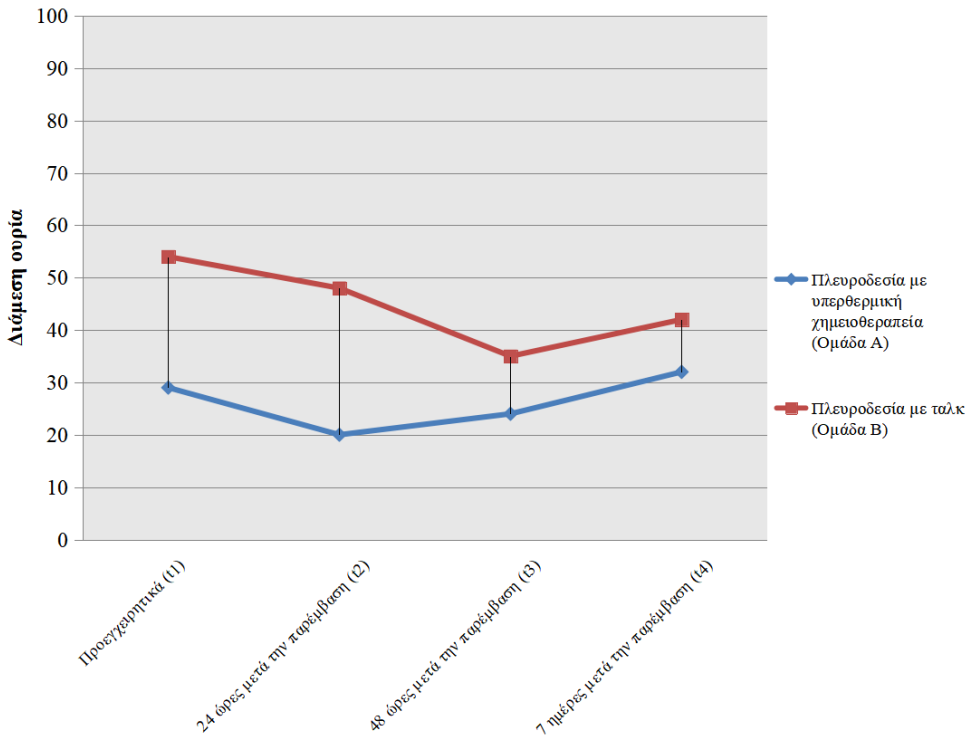
Γράφημα 78

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Γλυκόζης μεταξύ των χρονικών σημείων ομάδων Α και Β

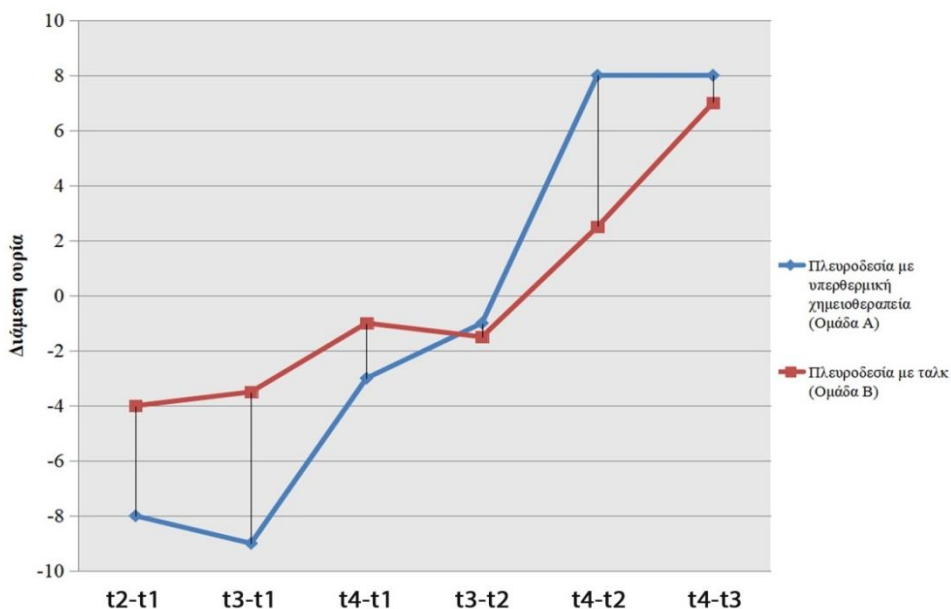
Ουρία ορού περιφερικού αίματος

Οι δυο ομάδες δεν βρέθηκε να διαφοροποιήσαν σημαντικά τα επίπεδα ουρίας τους, όπως προέκυψε συγκρίνοντας τις μεταβολές ουρίας στα διάφορα ζεύγη χρονικών στιγμών (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=78.00$; $p=0.102$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=99.50$; $p=0.438$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=154.00$; $p=0.551$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=115.00$; $p=0.873$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=105.00$; $p=0.578$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=106.00$; $p=0.605$). Ωστόσο, σε κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν τα επίπεδα της ουρίας, οι ομάδες διέφεραν σημαντικά (Προεγχειρητικά: $U=42.00$; $p=0.002$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=32.00$; $p=0.001$; 48 ώρες μετά την

παρέμβαση: $U=46.00$; $p=0.004$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: $U=56.00$; $p=0.012$). Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα Β παρουσίαζε σε κάθε χρονική στιγμή αυξημένα επίπεδα ουρίας σε σύγκριση με την ομάδα Α (Γραφήματα 79-80).



Γράφημα 79
Συγκριτική διακύμανση τιμών Ουρίας ομάδων Α και Β



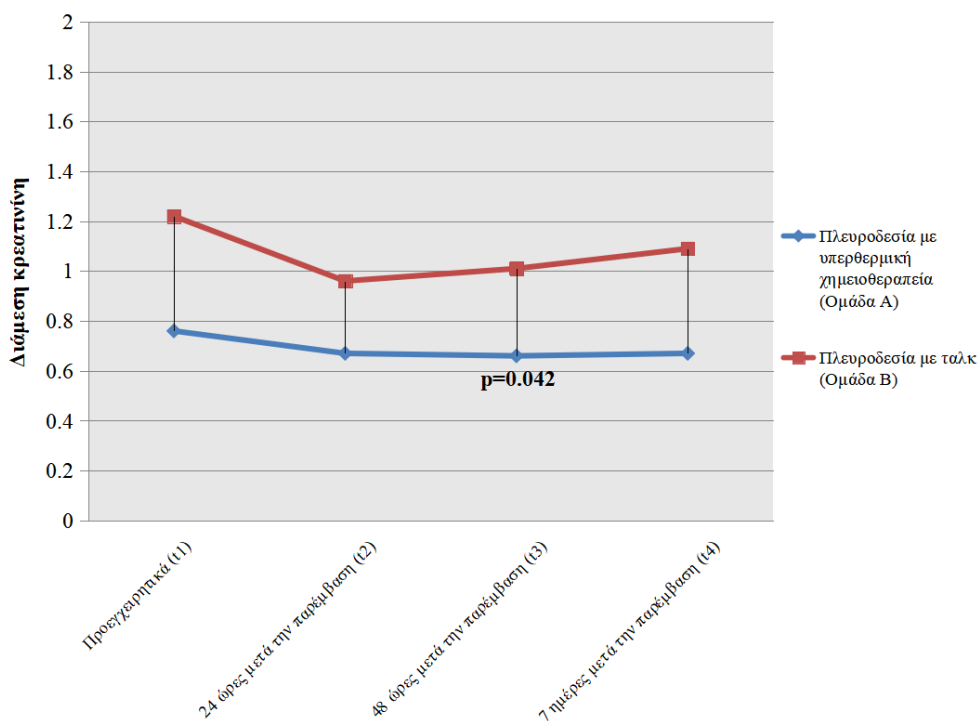
Γράφημα 80

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Ουρίας μεταξύ των χρονικών σημείων ομάδων Α και Β

Κρεατινίνη ορού περιφερικού αίματος

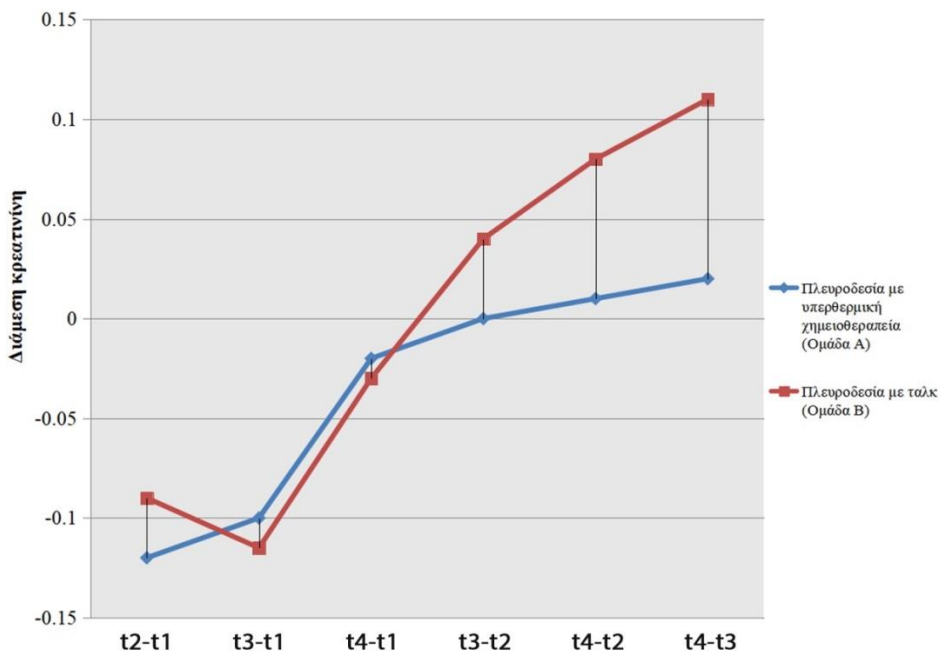
Τα επίπεδα κρεατινίνης στις δυο ομάδες δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές όπως αυτό εξετάστηκε στα διάφορα ζεύγη χρονικών στιγμών (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=93.50$; $p=0.311$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=107.00$; $p=0.633$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=140.00$; $p=0.551$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=102.50$; $p=0.511$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=117.00$; $p=0.937$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=75.00$; $p=0.080$). Συγκρίνοντας όμως τα επίπεδα κρεατινίνης σε κάθε χρονική μεταξύ των ομάδων προέκυψε ότι οι ομάδες διέφεραν σημαντικά στις 48 ώρες ($U=68.00$; $p=0.042$) και στις 7 ημέρες ($U=66.00$; $p=0.035$) μετά την παρέμβαση και οριακά σημαντικά

στις 24 ώρες ($U=70.00$; $p = 0.051$). Πιο αναλυτικά, η ομάδα Β παρουσίασε αυξημένες τιμές κρεατινίνης, σε σχέση με την ομάδα Α και στις τρεις παραπάνω χρονικές στιγμές (48 ώρες μετά την παρέμβαση – Ομάδα Α: 0.66 [0.60, 0.74]; Ομάδα Β: 1.01 [0.68, 1.49]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Ομάδα Α: 0.67[0.62, 0.96]; Ομάδα Β: 1.09[0.68, 1.59]; 24 ώρες μετά την παρέμβαση – Ομάδα Α: 0.67 [0.55, 0.74]; Ομάδα Β: 0.96 [0.64, 1.46]) (Γραφήματα 81-82).



Γράφημα 81

Συγκριτική διακύμανση τιμών Κρεατινίνης ομάδων Α και Β



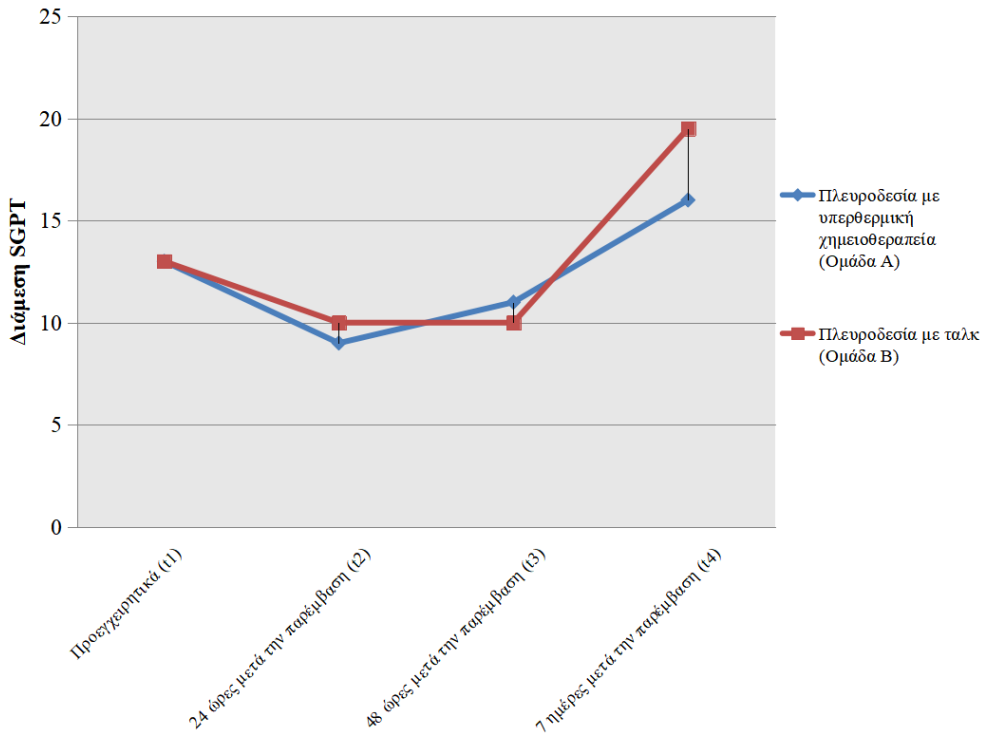
Γράφημα 82

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Κρεατινίνης ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

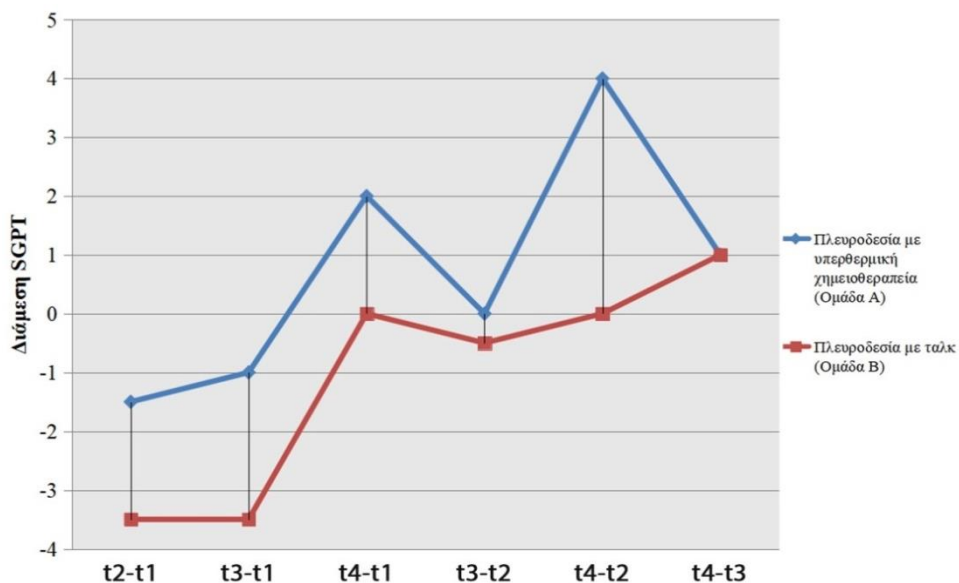
SGPT πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού περιφερικού αίματος

Συγκρίνοντας τις μεταβολές της SGPT στα διάφορα ζεύγη χρονικών στιγμών μεταξύ των ομάδων δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή των τιμών της SGPT στα ζεύγη χρονικών στιγμών (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=66.00$; $p=0.450$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=57.00$; $p=0.223$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=54.00$; $p=0.169$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=60.00$; $p=0.282$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=55.50$; $p=0.195$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=68.00$; $p=0.525$). Τα επίπεδα της SGPT στις διαφορετικές χρονικές

στιγμές δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων (Προεγχειρητικά: $U=64.00$; $p=0.395$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=64.50$; $p=0.410$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=69.00$; $p=0.561$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: $U=65.00$; $p=0.428$) (Γραφήματα 83-84).



Γράφημα 83
Συγκριτική διακύμανση τιμών SGPT ομάδων A και B



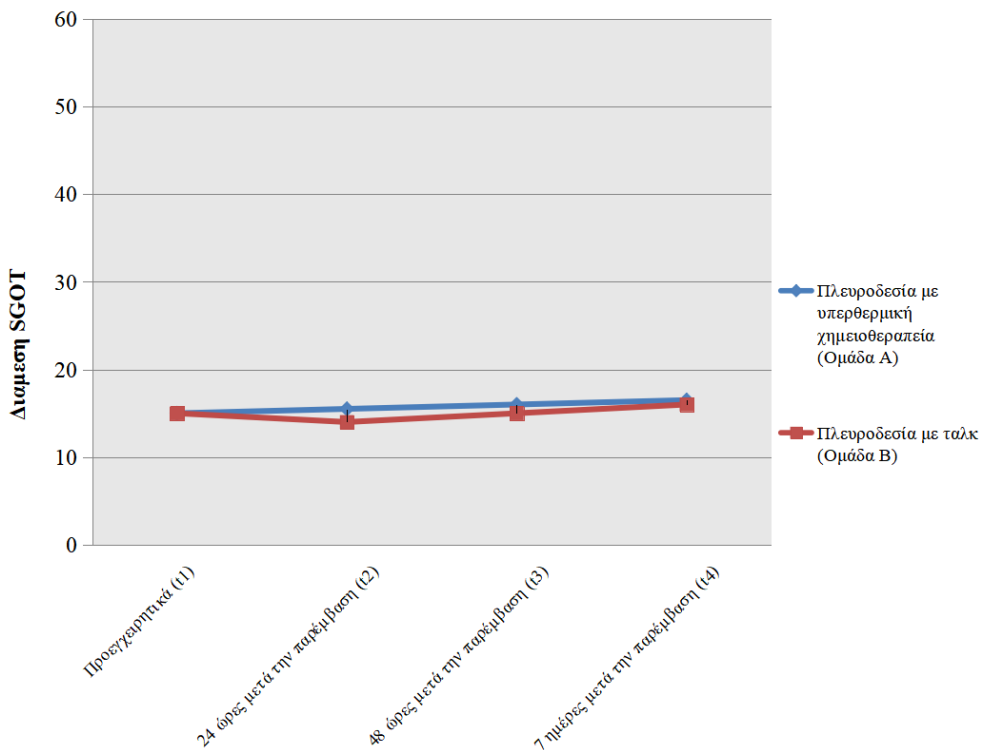
Γράφημα 84

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών SGPT ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

SGOT οξαλοξική τρانشαμινάση ορού περιφερικού αίματος

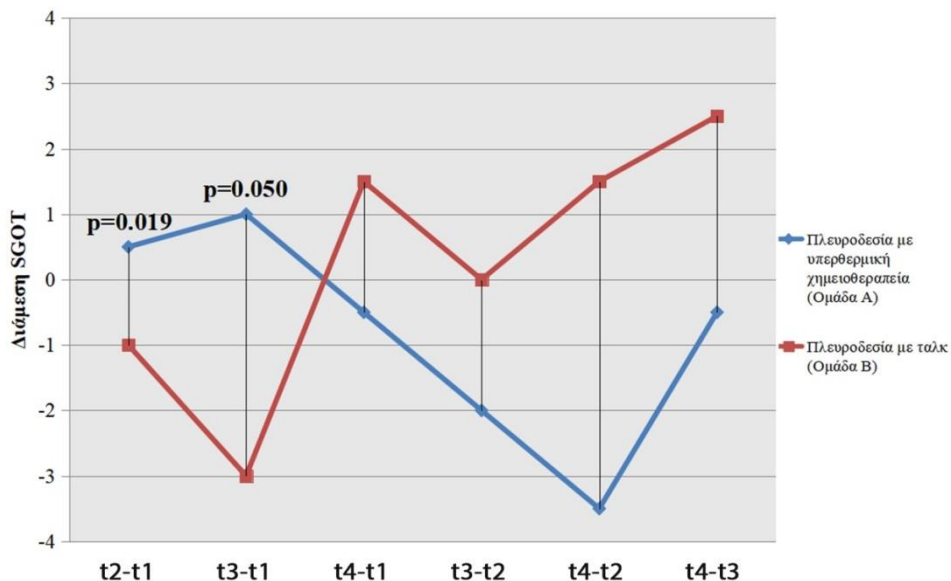
Μεταξύ των ομάδων σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στη μεταβολή των τιμών της SGOT 24 ώρες και 48 ώρες μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=46.00$; $p=0.019$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=54.00$; $p=0.050$). Το εν λόγω εύρημα καταδεικνύει ότι η ομάδα Α παρουσίασε μεγαλύτερη μεταβολή (αύξηση), αντίθετα με την ομάδα Β, στα επίπεδα της SGOT, 24 ώρες και 48 ώρες μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με την προεγχειρητική φάση. Στις συγκρίσεις στα υπόλοιπα ζεύγη χρονικών στιγμών δεν παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=87.50$; $p=0.692$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=92.50$; $p=0.870$; 7 ημέρες μετά την

παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=78.00$; $p=0.399$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=66.00$; $p=0.162$). Επιπλέον, συγκρίνοντας τις τιμές SGOT στους ίδιους ασθενείς, δε βρέθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα της SGOT στις διάφορες χρονικές στιγμές (Προεγχειρητικά: $U=73.00$; $p=0.282$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=81.00$; $p=0.485$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=89.00$; $p=0.743$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=66.00$; $p=0.161$) (Γραφήματα 85-86).



Γράφημα 85

Συγκριτική διακύμανση τιμών SGOT ομάδων Α και Β



Γράφημα 86

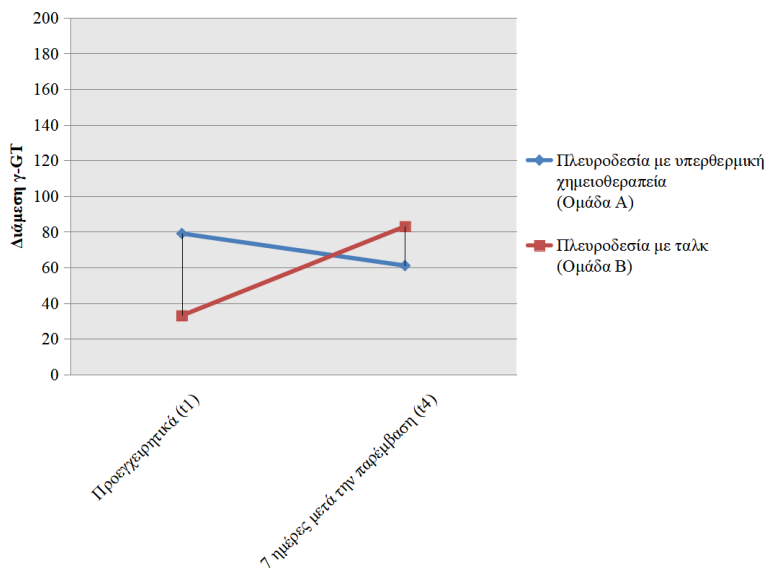
Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών SGOT ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

γ-GT γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση ορού περιφερικού αίματος

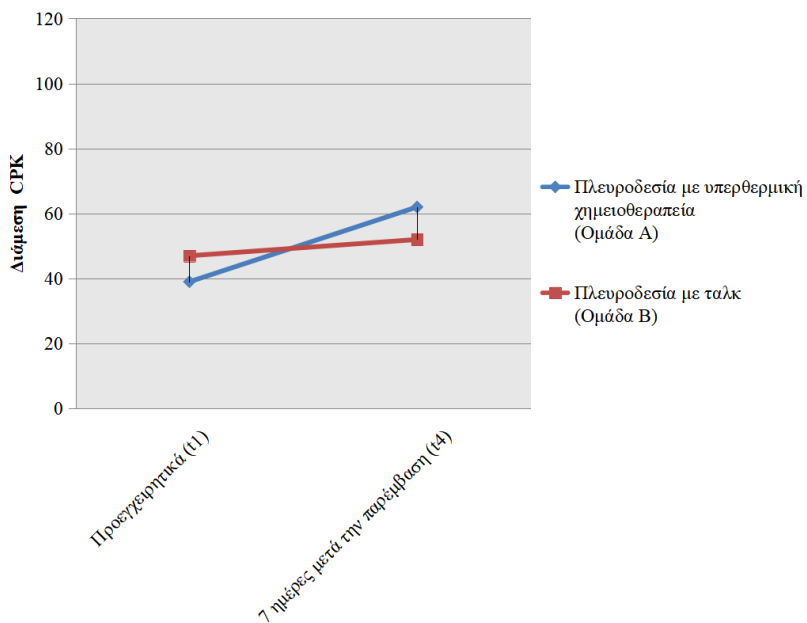
Οι ασθενείς των δυο ομάδων δεν βρέθηκαν να διαφέρουν ως προς τη μεταβολή της γ-GT από τον προεγχειρητικό έλεγχο έως τις 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=80.00$; $p=0.177$) (Γράφημα 87).

CPK κρεατινική φωσφοκινάση ορού περιφερικού αίματος

Όμοια, δεν εντοπίσαμε μεταξύ των ομάδων διαφορές όταν συγκρίναμε τη μεταβολή της CPK από την προεγχειρητική εξέταση σε αυτή που πραγματοποιήθηκε 7 ημέρες μετεγχειρητικά (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=39.00$; $p=0.483$) (Γράφημα 88).



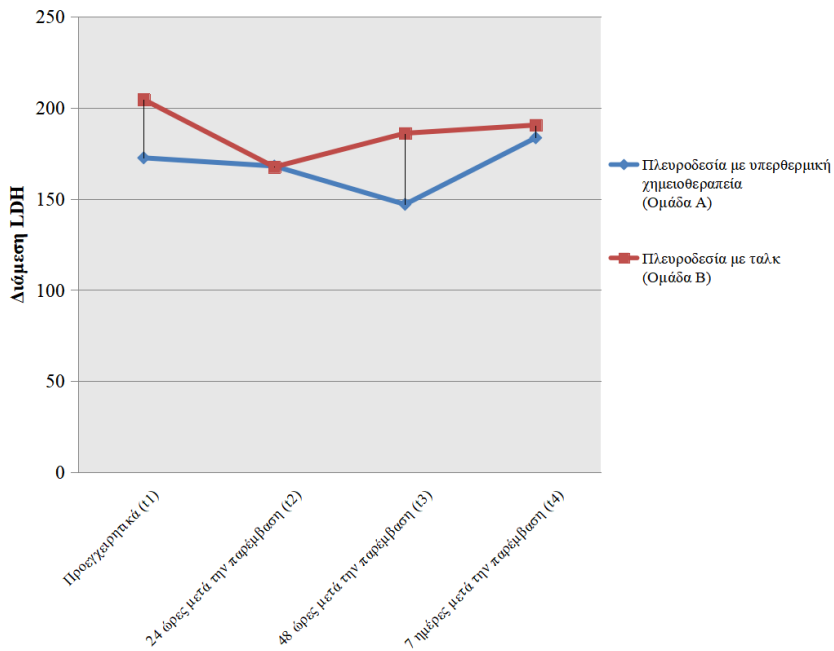
Γράφημα 87
Συγκριτική διακύμανση τιμών γ-GT ομάδων Α και Β



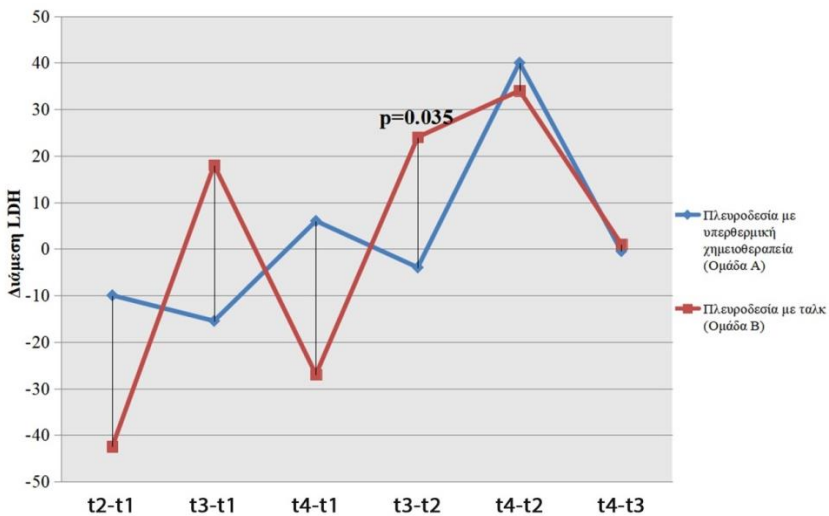
Γράφημα 88
Συγκριτική διακύμανση τιμών CRP ομάδων Α και Β

LDH γαλακτική δεϋδρογενάση ορού περιφερικού αίματος

Μεταξύ των ομάδων αναδείχθηκε σημαντική διαφορά στη LDH, κατά τη σύγκριση των επιπέδων αυτής 48 και 24 ώρες μετά την παρέμβαση ($U=40.00$; $p=0.035$). Η ομάδα Β παρουσίασε σημαντική μεταβολή (αύξηση) στα επίπεδα της LDH σε αντίθεση με την ομάδα Α (48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα Α: $-4.000 [-47.25, 1.000]$; Ομάδα Β: $24.000 [-3.000, 163.000]$). Συγκρίνοντας τις μεταβολές της LDH στα υπόλοιπα ζεύγη χρονικών στιγμών μεταξύ των ομάδων, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ζεύγη χρονικών στιγμών (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=45.00$; $p=0.065$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=63.00$; $p=0.369$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=57.00$; $p=0.224$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=77.00$; $p=0.874$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=66.00$; $p=0.458$). Επιπρόσθετα, συγκρίνοντας τις τιμές LDH στους ίδιους ασθενείς, δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα της LDH στις διάφορες χρονικές στιγμές (Προεγχειρητικά: $U=67.00$; $p=0.492$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=80.00$; $p=1.000$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=62.00$; $p=0.342$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=64.00$; $p=0.397$) (Γραφήματα 89-90).



Γράφημα 89
Συγκριτική διακύμανση τιμών LDH ομάδων Α και Β



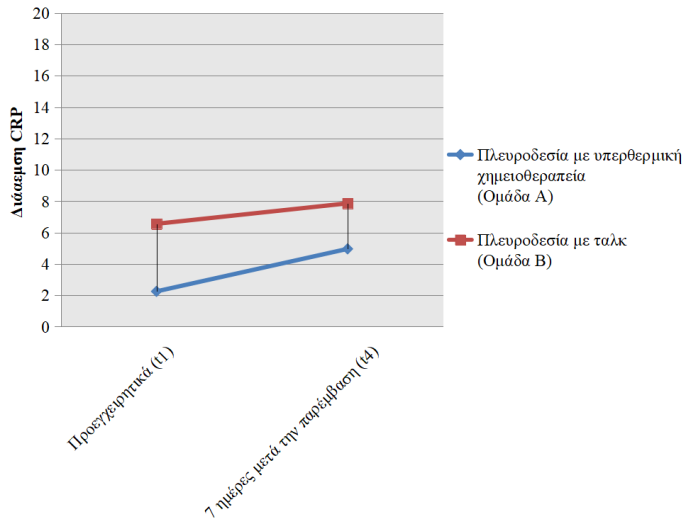
Γράφημα 90
Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών LDH ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

CRP C-αντριδρώσα πρωτεΐνη ορού περιφερικού αίματος

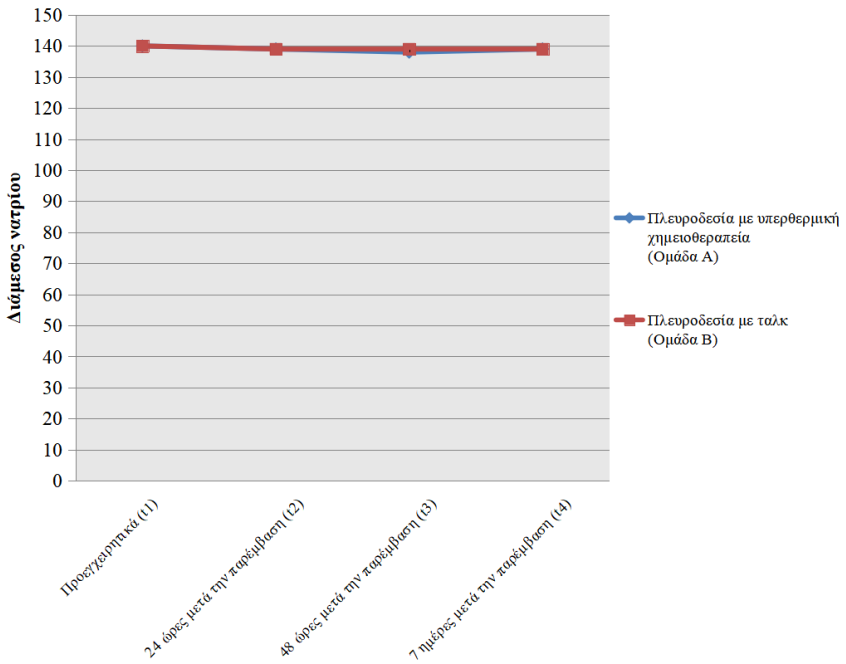
Μεταξύ των ομάδων δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη μεταβολή των τιμών της CRP, 7 ημέρες μετά την παρέμβαση συγκριτικά με την προεγχειρητική φάση (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=41.00$; $p=0.354$) (Γράφημα 91).

Na νάτριο ορού περιφερικού αίματος

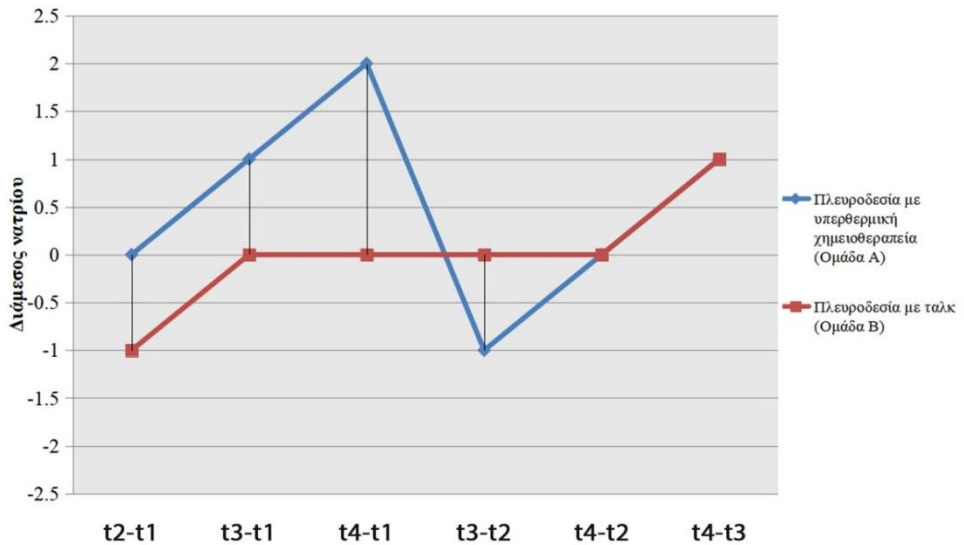
Διερευνώντας τις μεταξύ των ομάδων διαφορές, σχετικά με τις μεταβολές του νατρίου στα διάφορα ζεύγη χρονικών στιγμών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=98.00$; $p=0.165$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=121.00$; $p=0.586$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=104.50$; $p=0.248$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=109.00$; $p=0.324$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=120.50$; $p=0.570$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=132.50$; $p=0.898$). Συγκρίνοντας τις τιμές νατρίου στους ίδιους ασθενείς, δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων στις διάφορες χρονικές στιγμές (Προεγχειρητικά: $U=99.00$; $p=0.176$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=132.00$; $p=0.883$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=110.50$; $p=0.353$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=116.00$; $p=0.463$) (Γραφήματα 92-93).



Γράφημα 91
Συγκριτική διακύμανση τιμών CRP ομάδων A και B



Γράφημα 92
Συγκριτική διακύμανση τιμών Na ομάδων A και B



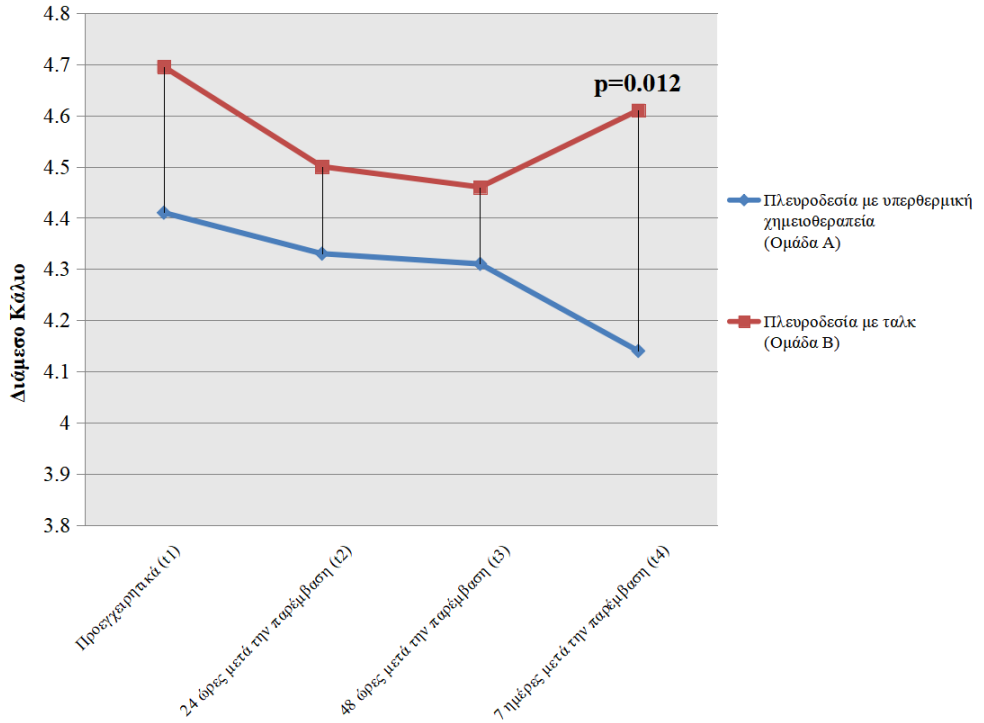
Γράφημα 93

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Na μεταξύ των χρονικών σημείων ομάδων A και B

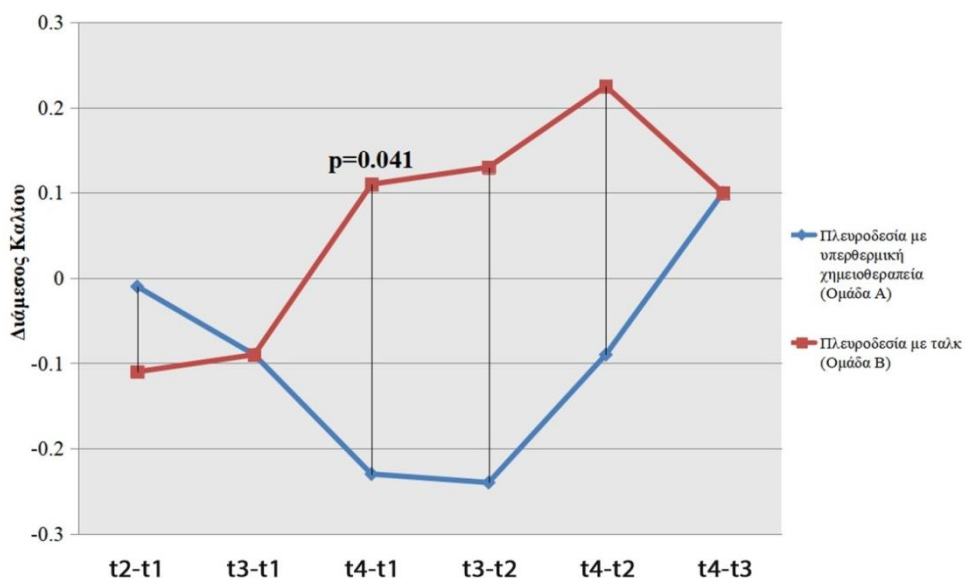
Κ κάλιο ορού περιφερικού αίματος

Οι ασθενείς των δύο ομάδων φαίνεται να διαφοροποίησαν σημαντικά τα επίπεδα καλίου τους, μόνο κατά τη σύγκριση των χρονικών στιγμών 7 ημέρες μετά την παρέμβαση και προεγχειρητικά (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=79.50$; $p=0.041$). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας B, αντίθετα με αυτούς της ομάδας A, αύξησαν τα επίπεδα του καλίου 7 ημέρες μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με την προεγχειρητική φάση (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: Ομάδα A: $-0.23 [-0.54, 0.19]$; Ομάδα B: $0.11 [0.0025, 24.0000]$). Στη συνέχεια, συγκρίναμε τις τιμές του καλίου (στους ίδιους ασθενείς), στις τέσσερις χρονικές στιγμές μεταξύ των ομάδων και παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς της ομάδας B έχουν σημαντικά πιο αυξημένα επίπεδα καλίου, συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας A, κατά τη χρονική στιγμή t_4 (7 ημέρες μετά

την παρέμβαση) ($U=66.00$; $p=0.012$; Ομάδα Α: 4.14 [3.86, 4.42]; Ομάδα Β: 4.61 [4.19, 5.08]) (Γραφήματα 94-95).



Γράφημα 94
Συγκριτική διακύμανση τιμών Κ ομάδων Α και Β



Γράφημα 95

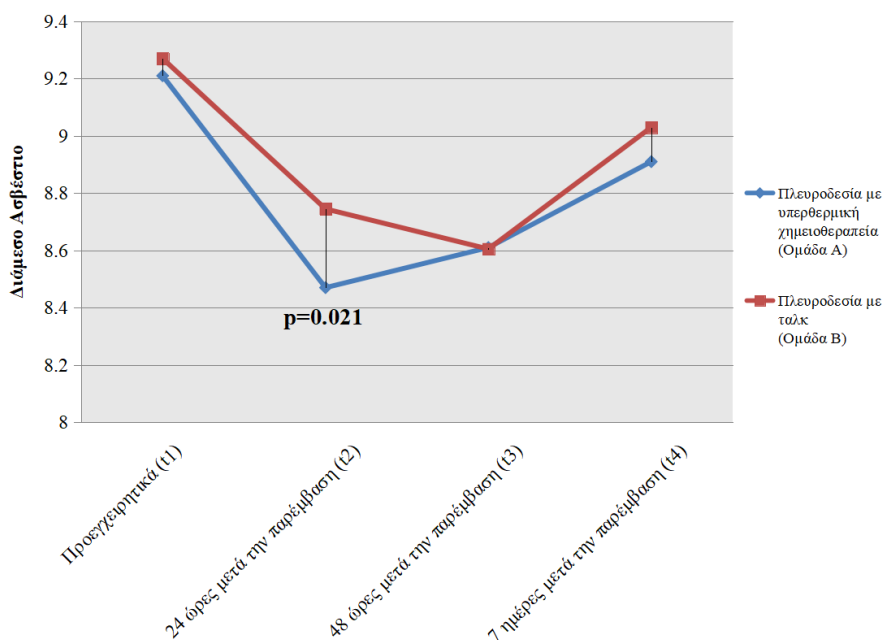
Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Κ ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

Ca ασθέστιο ορού περιφερικού αίματος

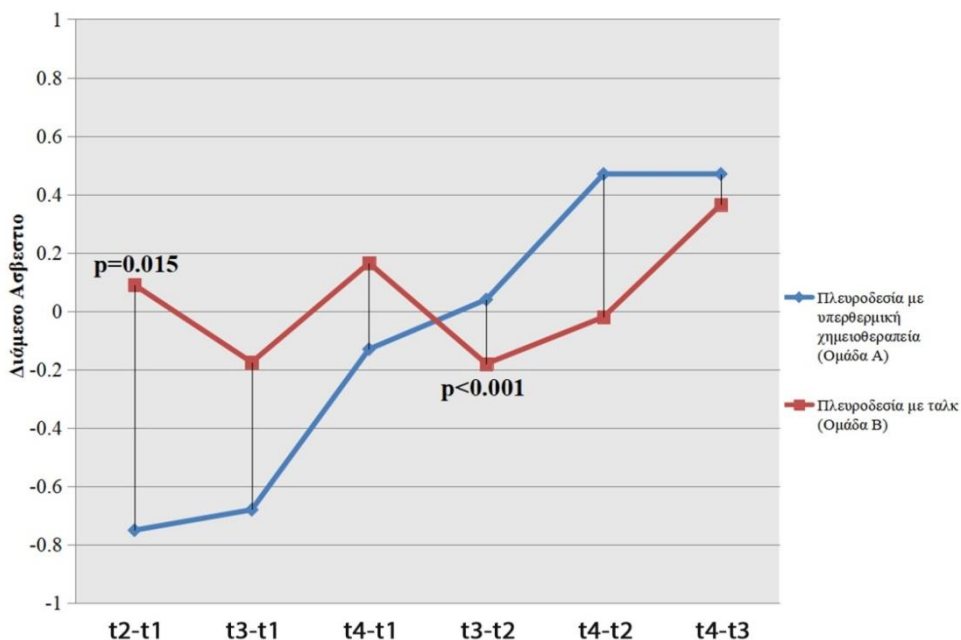
Κατά τη σύγκριση των επιπέδων ασβεστίου κατά την προεγχειρητική φάση και 24 ώρες μετά την παρέμβαση, βρέθηκαν σημαντικές μεταξύ των ομάδων διαφορές (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=58.00$; $p=0.015$). Όμοια ευρήματα είχαμε συγκρίνοντας τη μεταβολή του ασβεστίου κατά την πρώτη και δεύτερη ημέρα μετεγχειρητικά μεταξύ των ομάδων (48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=35.00$; $p<0.001$). Η ομάδα Α φαίνεται να παρουσιάζει μεγαλύτερη πτώση από την ομάδα Β στις τιμές του ασβεστίου, 24 ώρες μετά την επέμβαση, συγκριτικά με την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: Ομάδα Α: $-0.75 [-1.12, 0.06]$; Ομάδα Β: $0.09 [-0.55, 0.25]$). Ενώ, τα επίπεδα του ασβεστίου φαίνεται να αυξάνονται σημαντικά για την ομάδα Α, αντίθετα με την ομάδα Β, όταν συγκρίνουμε τις τιμές του ασβεστίου 1 και 2 ημέρες μετά την παρέμβαση

(48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα A: 0.04 [-0.01, 0.08]; Ομάδα B: -0.18 [-0.42, -0.13]).

Διερευνώντας τις μεταξύ των ομάδων διαφορές, σχετικά με τις μεταβολές του ασβεστίου στα υπόλοιπα ζεύγη χρονικών στιγμών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=99.50$; $p=0.438$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=95.00$; $p=0.340$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=72.00$; $p=0.062$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=103.00$; $p=0.525$). Επίσης, συγκρίνοντας τα επίπεδα ασβεστίου σε κάθε χρονικό σημείο μεταξύ των ίδιων ασθενών, βρέθηκε ότι οι ασθενείς της ομάδας B παρουσίασαν σημαντική αύξηση στις τιμές του ασβεστίου συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας A, 24 ώρες μετεγχειρητικά ($U=61.00$; $p=0.021$; Ομάδα A: 8.47, [8.14, 8.96]; Ομάδα B: 8.75, [8.58, 9.34]) (Γραφήματα 96-97).



Γράφημα 96
Συγκριτική διακύμανση τιμών Ca ομάδων A και B

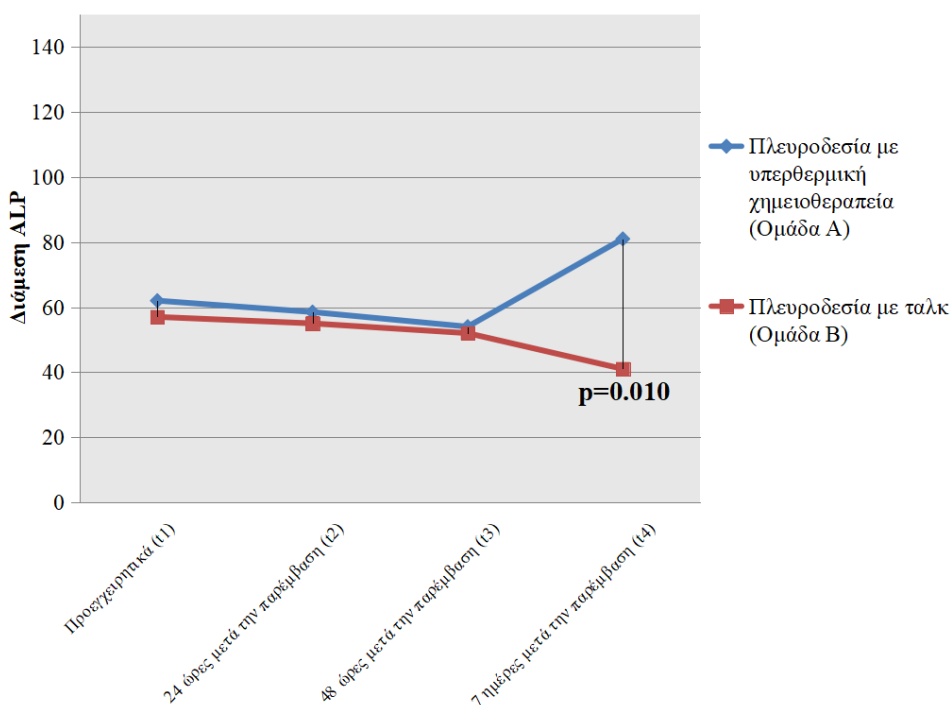


Γράφημα 97
Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Ca ομάδων A και B
μεταξύ των χρονικών σημείων

ALP αλκαλική φωσφατάση ορού περιφερικού αίματος

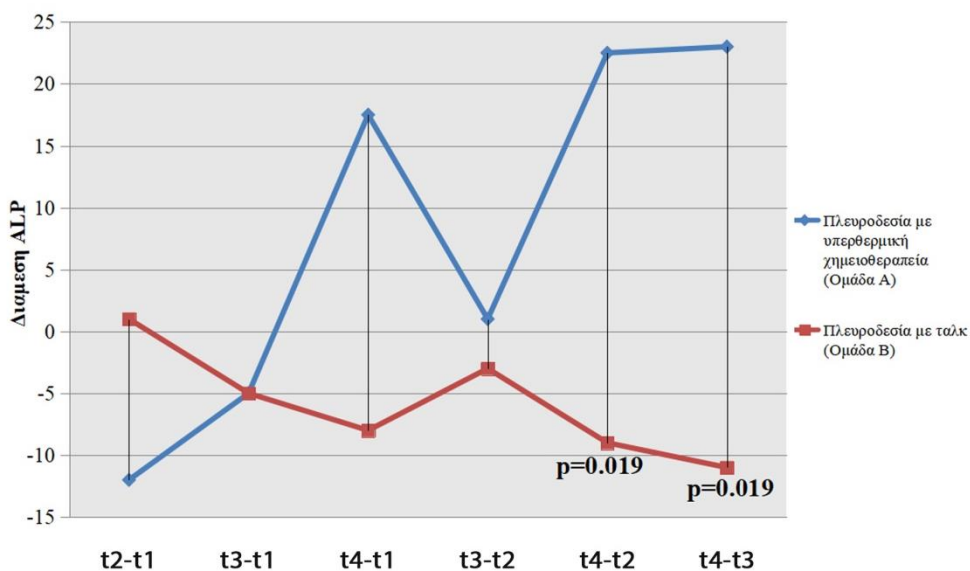
Επιπρόσθετα, εξετάσαμε τη μεταβολή της αλκαλικής φωσφατάσης μεταξύ των ομάδων στα διάφορα ζεύγη χρονικών στιγμών. Οι ασθενείς των δυο ομάδων φαίνεται να διαφέρουν ως προς τη μεταβολή στη ALP, μόνο μεταξύ των χρονικών στιγμών t_4 και t_2 (7 ημέρες και 24 ώρες μετεγχειρητικά) καθώς και των t_4 και t_3 (7 ημέρες και 48 ώρες μετεγχειρητικά) (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=10.00$; $p=0.065$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=16.50$; $p=0.292$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=10.00$; $p=0.065$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=23.50$; $p=0.853$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την

παρέμβαση: $U=6.00$; $p=0.019$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=6.00$; $p=0.019$). Στη συνέχεια, εξετάσαμε τις τιμές της ALP στα τέσσερα διακριτά χρονικά σημεία. Σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα ALP παρατηρήθηκε μόνο στη μέτρηση αυτής 7 ημέρες μετεγχειρητικά (Προεγχειρητικά: $U=17.00$; $p=0.325$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=21.00$; $p=0.623$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=15.00$; $p=0.216$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=4.00$; $p=0.010$). Στο εν λόγω χρονικό σημείο (7 ημέρες μετεγχειρητικά), οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία (Ομάδα Α) παρουσιάζουν σημαντικά ενισχυμένες τιμές ALP, συγκριτικά με αυτές των ασθενών της ομάδας Β (Ομάδα Α: 81.00, [61.75,109.00]; Ομάδα Β: 41.00, [40.00,57.00]) (Γραφήματα 98-99).



Γράφημα 98

Συγκριτική διακύμανση τιμών ALP ομάδων Α και Β



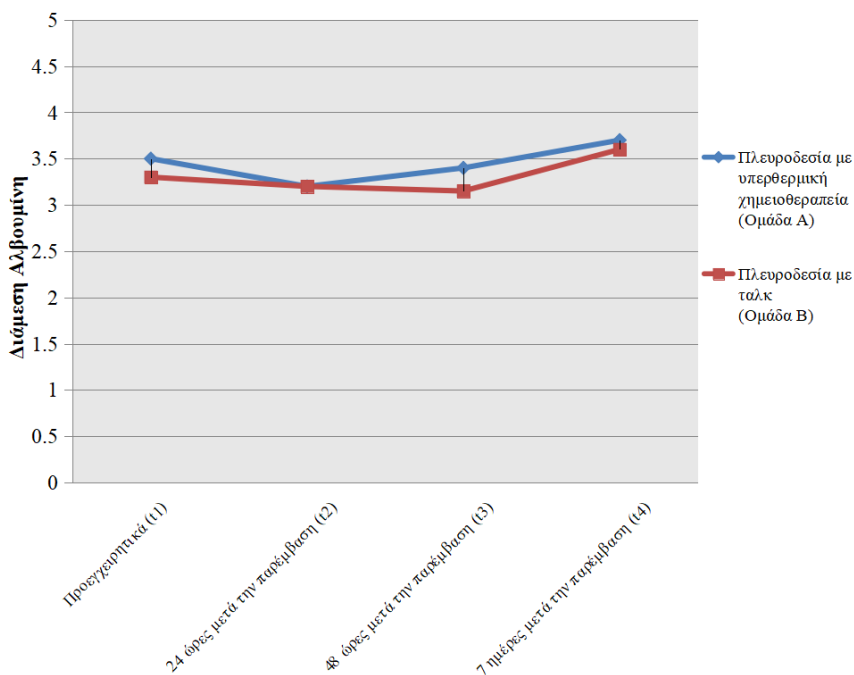
Γράφημα 99

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών ALP ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

Αλβουμίνη ορού περιφερικού αίματος

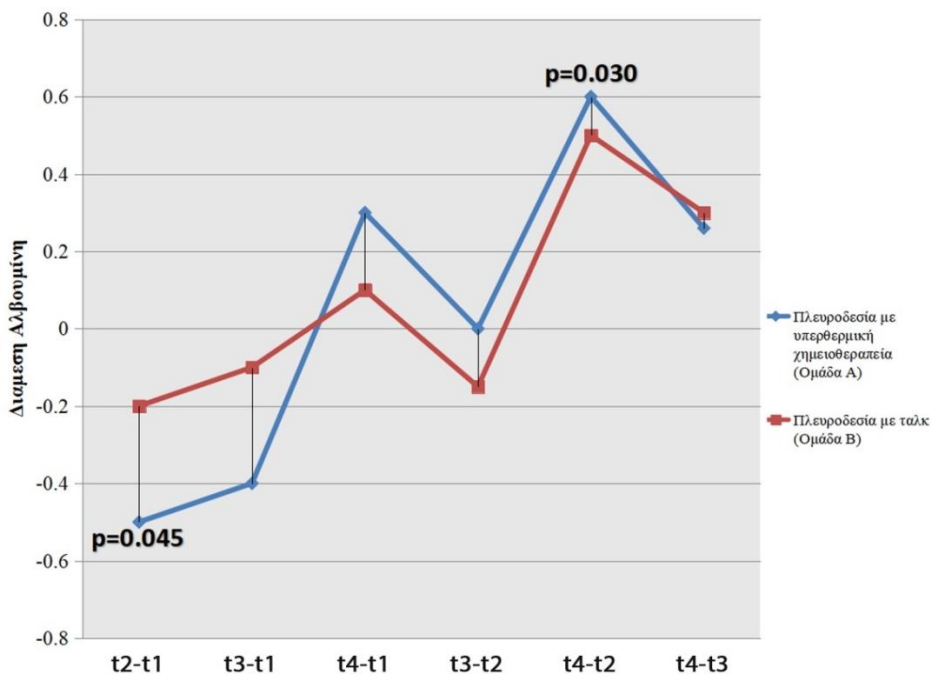
Οι μεταβολές στα επίπεδα της αλβουμίνης, 24 ώρες μετεγχειρητικά συγκριτικά με την προεγχειρητική μέτρηση ($U=57.00$; $p=0.045$), αλλά και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση συγκριτικά με 24 ώρες ($U=53.00$; $p=0.030$) μετεγχειρητικά, παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Η ομάδα Α παρουσιάζει μεγαλύτερη πτώση στα επίπεδα αλβουμίνης σε σχέση με την ομάδα Β, συγκρίνοντας τις χρονικές στιγμές t_1 και t_2 (προεγχειρητική φάση και 24 ώρες μετεγχειρητικά) (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: Ομάδα Α: -0.50 , $[-0.80, 0.00]$; Ομάδα Β: -0.20 , $[-0.20, 0.00]$), ενώ αντίθετα παρουσιάζει μεγαλύτερη ενίσχυση στις τιμές της αλβουμίνης όταν συγκρίνουμε τις χρονικές t_2 και t_4 (24 ώρες μετεγχειρητικά και 7 ημέρες μετεγχειρητικά) (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα Α: 0.60 , $[0.15, 1.05]$;

Ομάδα Β:0.50, [-0.15,0.60]). Στα υπόλοιπα ζεύγη χρονικών στιγμών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=83.50$; $p=0.411$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=80.00$; $p=0.325$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=60.00$; $p=0.059$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=90.00$; $p=0.594$). Συγκρίνοντας τα επίπεδα αλβουμίνης σε κάθε χρονικό σημείο μεταξύ των ίδιων ασθενών, δεν παρατηρήσαμε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (Προεγχειρητικά: $U=80.00$; $p=0.326$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=81.00$; $p=0.350$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=101.50$; $p=0.982$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=73.00$; $p=0.194$) (Γραφήματα 100-101).



Γράφημα 100

Συγκριτική διακύμανση τιμών Αλβουμίνης ομάδων Α και Β



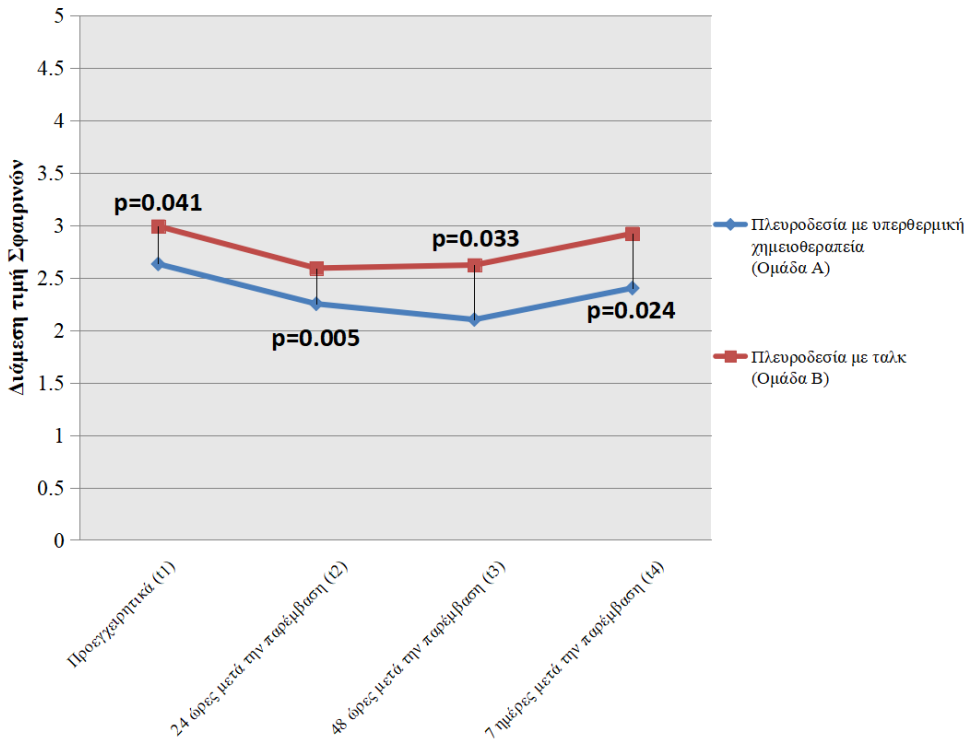
Γράφημα 101

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Αλβουμίνης ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

Σφαιρίνες ορού περιφερικού αίματος

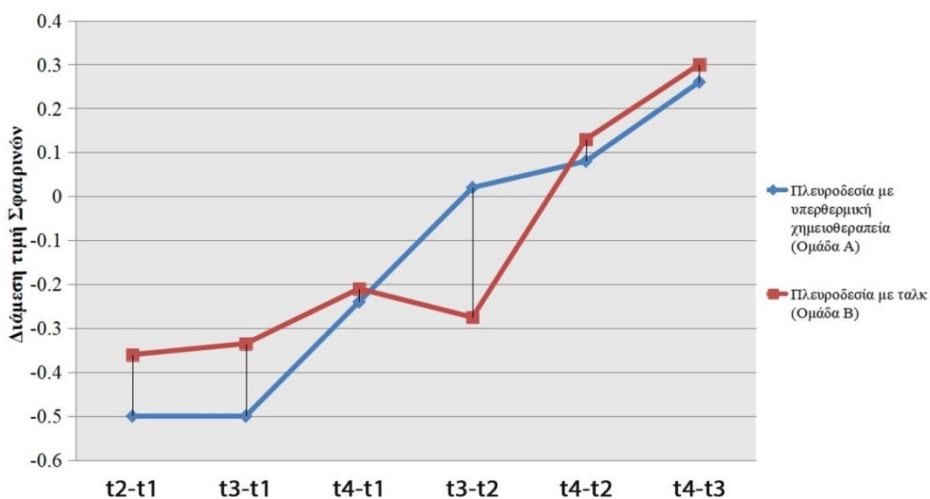
Οι ομάδες δεν μετέβαλαν διαφορετικά τα επίπεδα σφαιρινών από μια χρονική στιγμή σε άλλη (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=73.00$; $p=0.198$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=96.00$; $p=0.790$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=101.00$; $p=0.965$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=67.50$; $p=0.125$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=82.00$; $p=0.375$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=90.00$; $p=0.594$). Επιπρόσθετα, συγκρίναμε τα επίπεδα σφαιρινών σε κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν μεταξύ των ομάδων. Σύμφωνα με την εν λόγω σύγκριση,

οι ομάδες διαφέρουν σημαντικά ως προς τα επίπεδα σφαιρίνης σε κάθε χρονική στιγμή (Προεγχειρητικά: $U=56.00$; $p=0.041$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=38.00$; $p=0.005$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=54.00$; $p=0.033$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=51.00$; $p=0.024$). Μάλιστα, σε κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν τα επίπεδα σφαιρινών, η ομάδα Β παρουσιάζει αυξημένες τιμές σφαιρινών, σε σχέση με αυτές της ομάδας Α (Προεγχειρητικά – Ομάδα Α:2.63,[2.25,3.04]; Ομάδα Β: 2.99,[2.83,3.52]; 24 ώρες μετά την παρέμβαση - Ομάδα Α:2.25,[1.54,2.41]; Ομάδα Β: 2.59,[2.40,3.09]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα Α:2.10,[1.59,2.54]; Ομάδα Β:2.62,[2.25,2.76]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : Ομάδα Α:2.40,[2.00,2.74]; Ομάδα Β: 2.92,[2.46,3.03]) (Γραφήματα 102-103).



Γράφημα 102

Συγκριτική διακύμανση τιμών Σφαιρινών ομάδων Α και Β



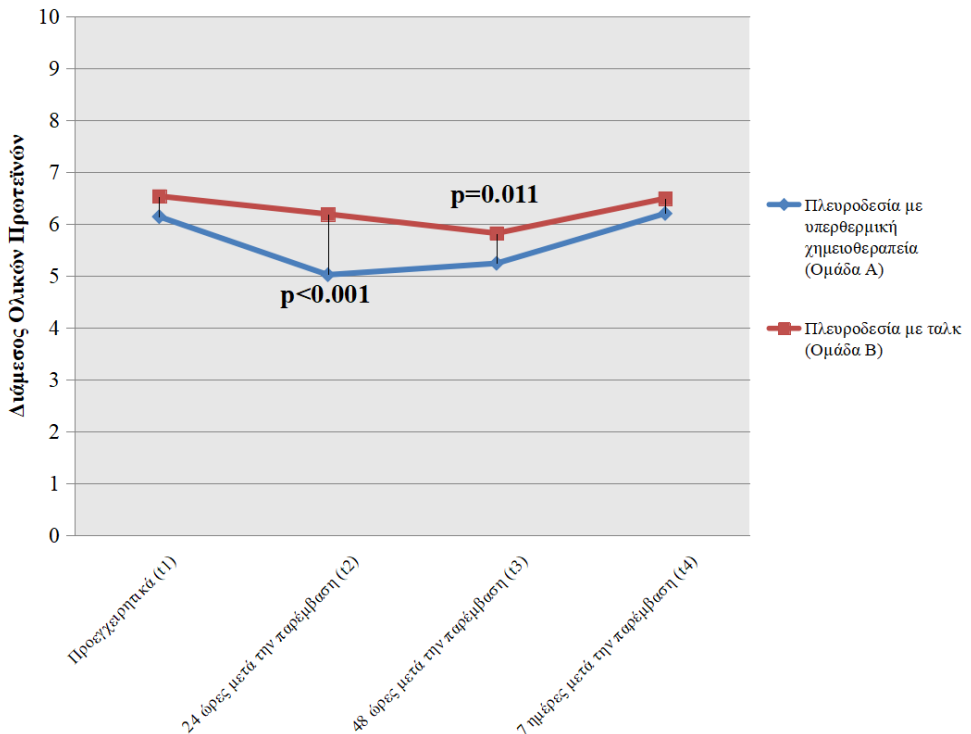
Γράφημα 103

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Σφαιρινών ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

Ολικές πρωτεΐνες ορού περιφερικού αίματος

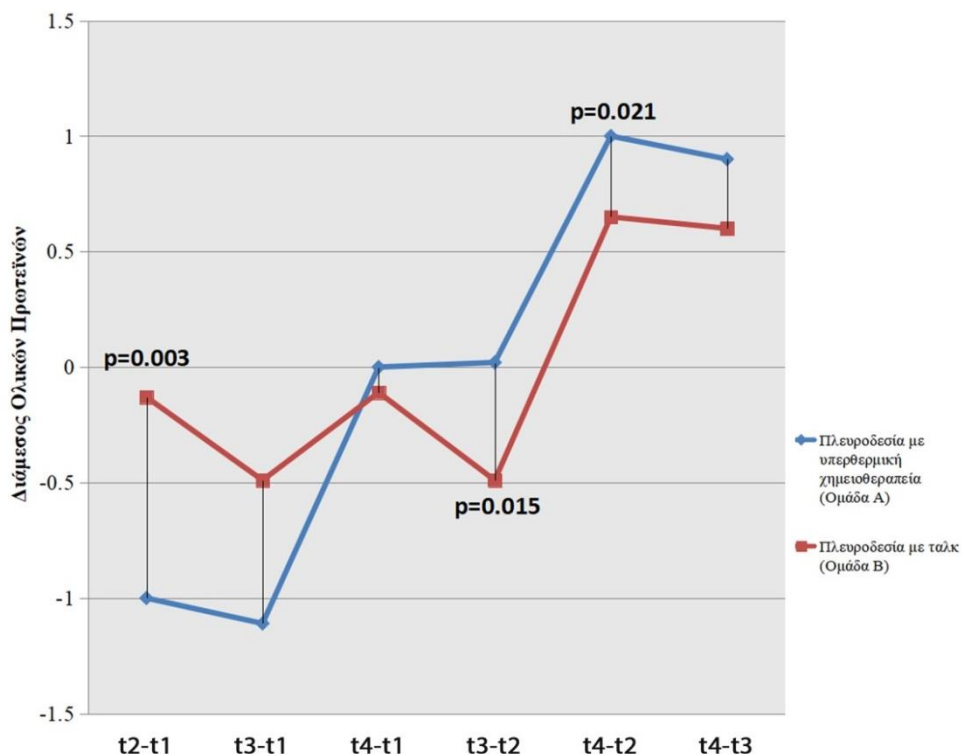
Μεταξύ των ομάδων, διαφορές εντοπίστηκαν στη μεταβολή των ολικών πρωτεϊνών την πρώτη ημέρα μετά την παρέμβαση σε σχέση με την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=34.00$; $p=0.003$), μεταξύ των χρονικών στιγμών t_2 και t_3 (24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά) (48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=47.00$; $p=0.015$), όπως επίσης μεταξύ των 7 ημερών και της πρώτης ημέρας μετά την παρέμβαση (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=50.00$; $p=0.021$). Έτσι, η ομάδα Α παρουσίασε μεγαλύτερη πτώση στα επίπεδα ολικών πρωτεϊνών, συγκρίνοντας την πρώτη ημέρα μετεγχειρητικά με την προεγχειρητική μέτρηση (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: Ομάδα Α: -1.00, [-1.40,-0.47]; Ομάδα Β: -0.13, [-0.63,0.11]), ενώ σημείωσε μεγαλύτερη άνοδο στη δεύτερη ημέρα και στις 7 ημέρες μετεγχειρητικά αντίστοιχα, σε σχέση με την πρώτη ημέρα (48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά

την παρέμβαση: Ομάδα A: 0.02, [-0.15,0.22]; Ομάδα B:-0.49, [-0.63,0.33]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα A: 1.00, [0.30,1.55]; Ομάδα B:0.65, [-0.78,1.02]). Επιπρόσθετα, πραγματοποιήσαμε συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, εξετάζοντας τις τιμές των ολικών πρωτεϊνών σε κάθε χρονική στιγμή. Από την παραπάνω σύγκριση προέκυψε ότι οι ομάδες διέφεραν ως προς τα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών τους κατά τις χρονικές στιγμές t_2 και t_3 (24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά) (24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=23.00$; $p<0.001$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=45.00$; $p=0.011$) (Γραφήματα 104-105).



Γράφημα 104

Συγκριτική διακύμανση τιμών Ολικών πρωτεϊνών ομάδων A και B



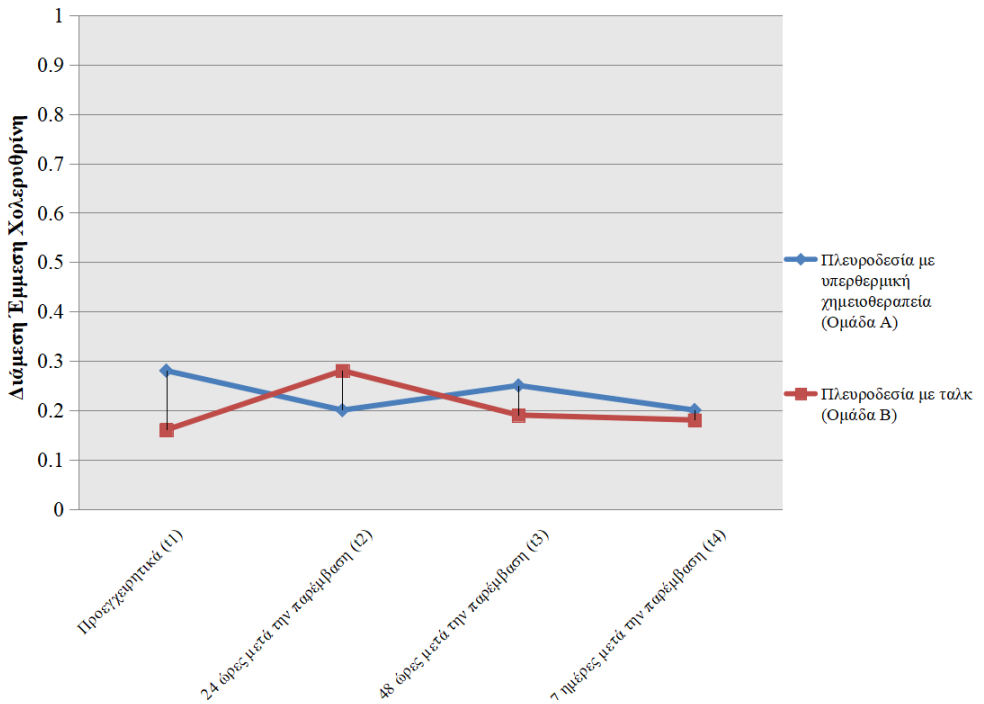
Γράφημα 105

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Ολικών πρωτεϊνών ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

Έμμεση κι άμεση χολερυθρίνη ορού περιφερικού αίματος

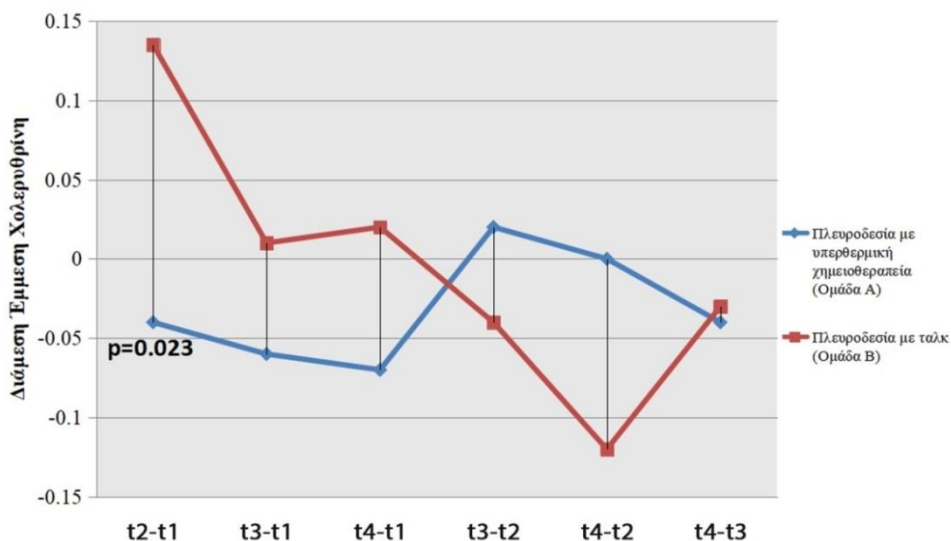
Οι ομάδες επίσης παρουσίασαν σημαντικές διαφορές στη μεταβολή των επιπέδων έμμεσης χολερυθρίνης μεταξύ της πρώτης ημέρας μετά την επέμβαση και της προεγχειρητικής φάσης (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=25.00$; $p=0.023$). Στα υπόλοιπα ζεύγη χρονικών στιγμών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές (48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=40.00$; $p=0.195$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=35.00$; $p=0.105$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=35.00$; $p=0.104$; 7 ημέρες

μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=45.00$; $p=0.331$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=53.00$; $p=0.650$). Ωστόσο, συγκρίνοντας τις ομάδες σχετικά με τα επίπεδα έμμεσης χολερυθρίνης σε κάθε χρονική στιγμή δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές (Προεγχειρητικά: $U=36.00$; $p=0.120$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=54.00$; $p=0.697$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=43.00$; $p=0.271$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=50.50$; $p=0.534$) (Γραφήματα 106-107).



Γράφημα 106

Συγκριτική διακύμανση τιμών Έμμεσης χολερυθρίνης ομάδων Α και Β

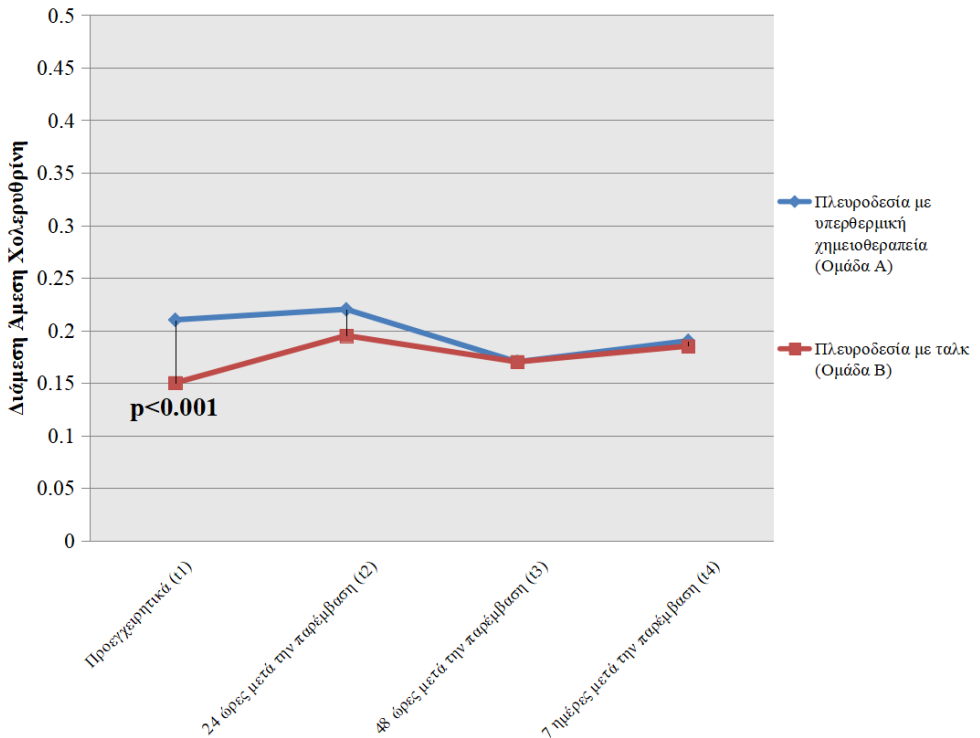


Γράφημα 107

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Έμμεσης χολερυθρίνης ομάδων A και B μεταξύ των χρονικών σημείων

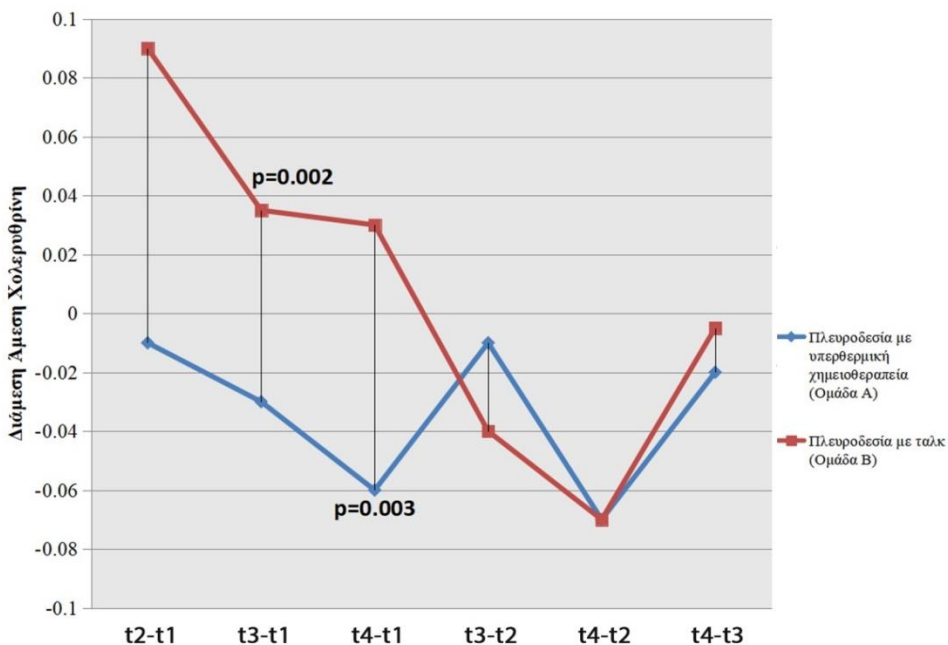
Η μεταβολή της άμεσης χολερυθρίνης μεταξύ της δεύτερης ημέρας και της έβδομης ημέρας μετεγχειρητικά αντίστοιχα και αυτή του προεγχειρητικού ελέγχου παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=20.00$; $p=0.002$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=22.50$; $p=0.003$). Μάλιστα οι ασθενείς της ομάδας A παρουσίαζαν μεγαλύτερη πτώση στην άμεση χολερυθρίνη, συγκρίνοντας τις χρονικές στιγμές t_1 και t_3 (προεγχειρητικά, 48 ώρες μετά την παρέμβαση) και τις t_1 και t_4 αντίστοιχα (προεγχειρητικά, 7 ημέρες μετά την παρέμβαση) (48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: Ομάδα A: -0.03 [$-0.05, -0.03$]; Ομάδα B: 0.04 , [$0.02, 0.06$]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: Ομάδα A: -0.06 [$-0.12, -0.01$]; Ομάδα B: 0.03 , [$-0.01, 0.06$]). Συγκρίνοντας τις τιμές άμεσης χολερυθρίνης μεταξύ των ομάδων, σε κάθε χρονική στιγμή παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές μόνο κατά την προεγχειρητική

μέτρηση ($U=12.50$; $p<0.001$). Σε αυτή τη χρονική στιγμή, οι ασθενείς της ομάδας A παρουσίαζαν μεγαλύτερες τιμές άμεσης χολερυθρίνης από αυτούς της ομάδας B (Ομάδα A: 0.21, [0.19,0.23]; Ομάδα B: 0.15, [0.12,0.16]) (Γραφήματα 108-109).



Γράφημα 108

Συγκριτική διακύμανση τιμών Άμεσης χολερυθρίνης ομάδων A και B



Γράφημα 109

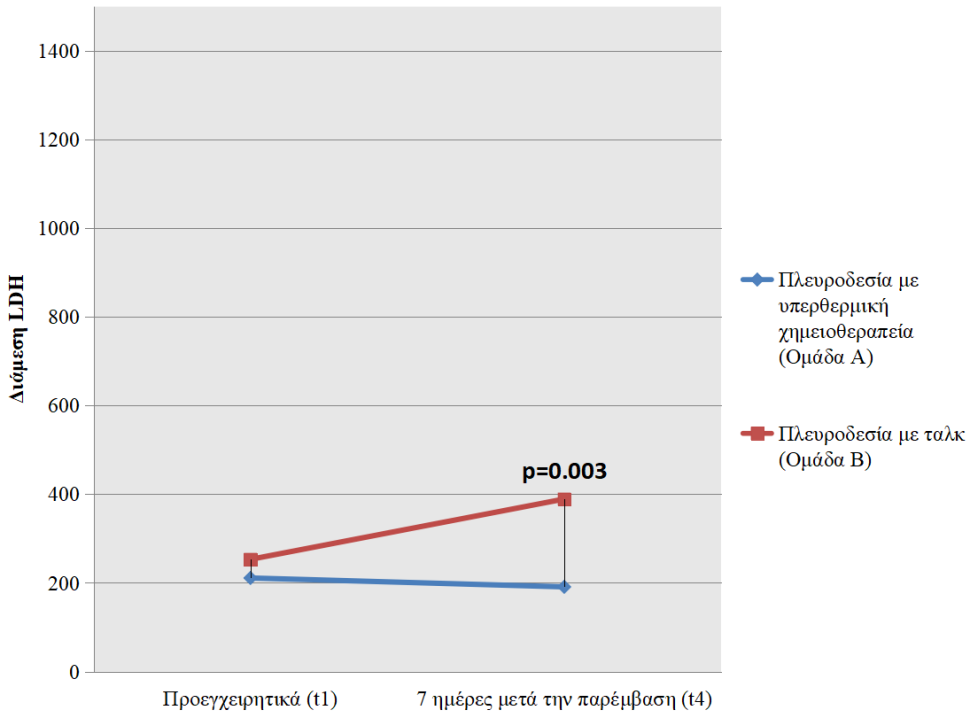
Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Άμεσης χολερυθρίνης ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

8.4.2.2.2. Βιοχημικοί δείκτες στο πλευριτικό υγρό

LDH γαλακτική δεϋδρογενάση πλευριτικού υγρού

Εξετάζοντας τη μεταβολή της LDH στο πλευριτικό υγρό από τη χρονική στιγμή t_1 στην t_4 μεταξύ των ασθενών, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ($U=1.000$; $p=0.003$). Έτσι, είδαμε ότι ενώ οι ασθενείς της ομάδας Β αυξάνουν τις τιμές της LDH 7 ημέρες μετά την παρέμβαση, σε σύγκριση με τον προεγχειρητικό έλεγχο, οι ασθενείς της ομάδας Α αντίθετα, παρουσιάσουν μείωση στις τιμές της LDH (Ομάδα Α - Προεγχειρητικά: 211.00, [118.00,1280.00]; 7 ημέρες μετεγχειρητικά: 191.00, [190.00,810.00]; Ομάδα Β - Προεγχειρητικά:

253.00, [172.50,289.00]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 389.00, [283.00,495.00]) (Γράφημα 110).

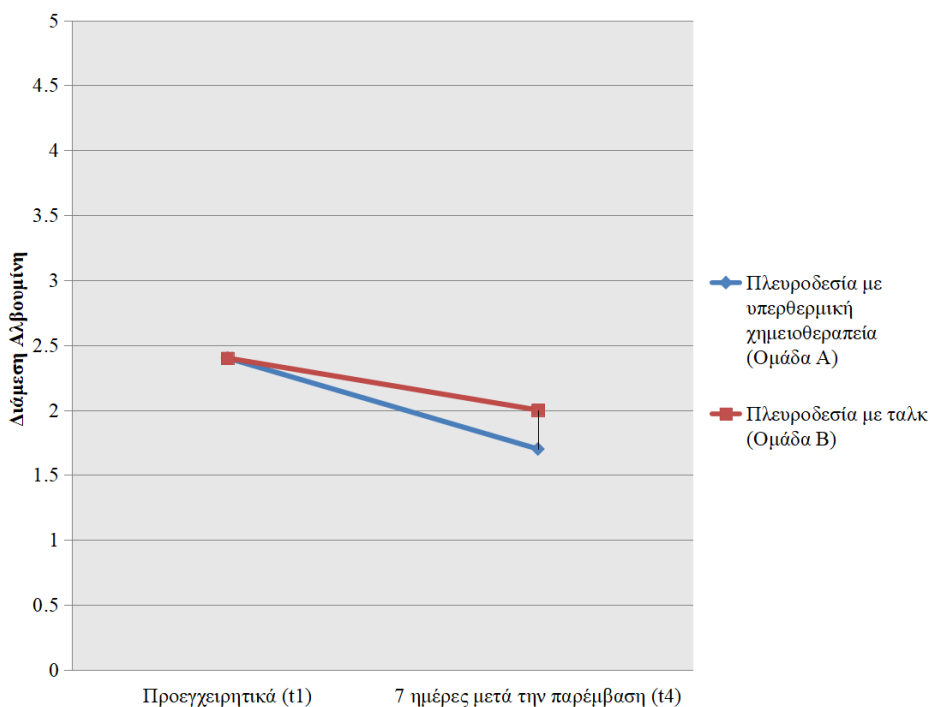


Γράφημα 110

Συγκριτική διακύμανση τιμών LDH πλευριτικού υγρού ομάδων A και B

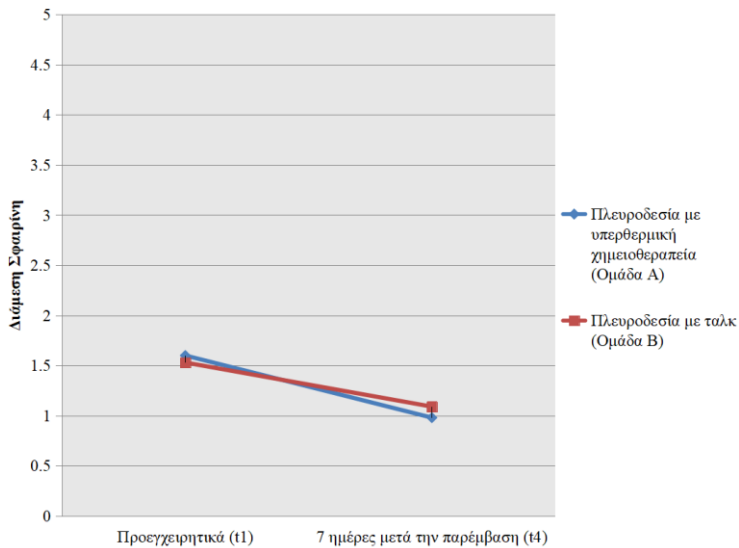
Αλβουμίνη, σφαιρίνες και ολικές πρωτεΐνες πλευριτικού υγρού

Πραγματοποιώντας μεταξύ των ομάδων συγκρίσεις σχετικά με τη μεταβολή στα επίπεδα της αλβουμίνης, των σφαιρινών και των ολικών πρωτεϊνών, αντίστοιχα από τη χρονική στιγμή t_1 στην t_4 (προεγχειρητικά και 7 ημέρες μετεγχειρητικά) δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές (Αλβουμίνη: $U=19.000$; $p=0.329$; Σφαιρίνη: $U=27.000$; $p=0.955$; Ολικές πρωτεΐνες: $U=25.000$; $p=0.776$). (Γραφήματα 111-113).



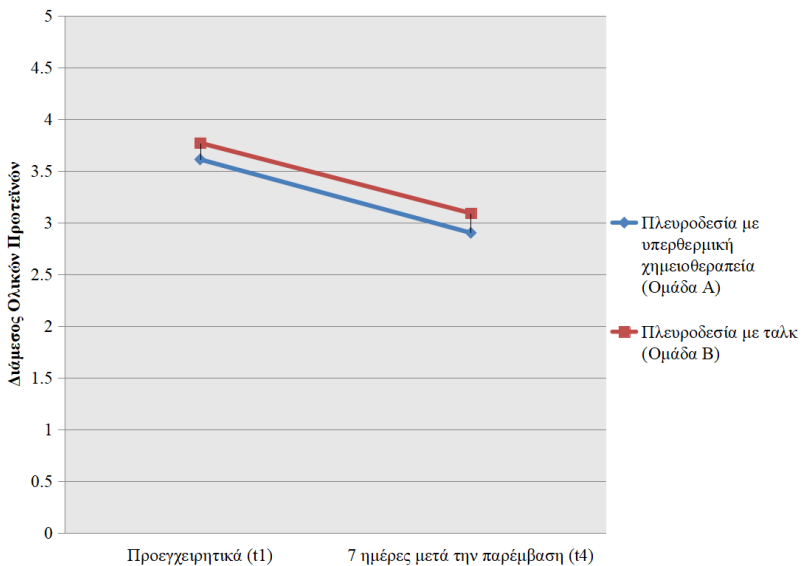
Γράφημα 111

Συγκριτική διακύμανση τιμών αλβουμίνης πλευριτικού υγρού ομάδων A και B



Γράφημα 112

Συγκριτική διακύμανση τιμών σφαιρινών πλευριτικού υγρού ομάδων A και B



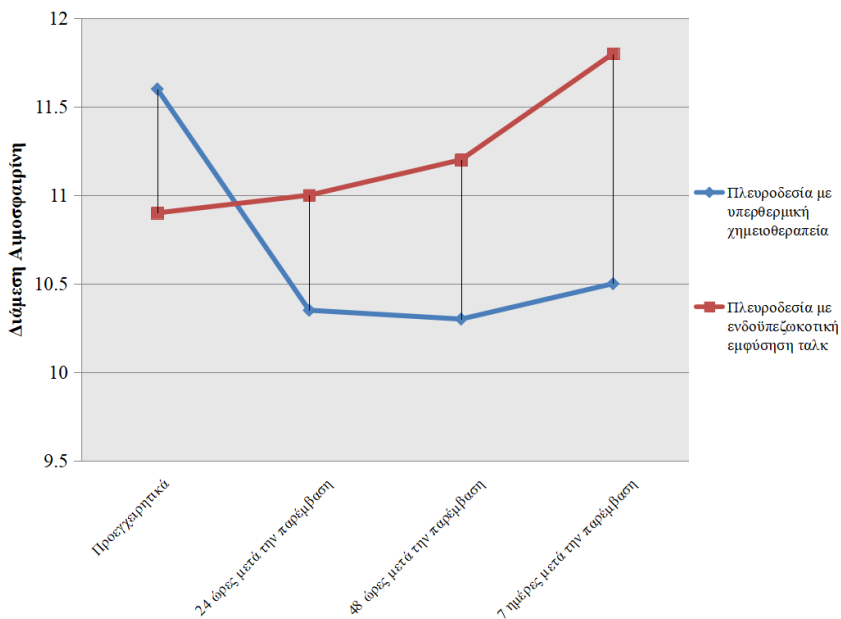
Γράφημα 113

Συγκριτική διακύμανση τιμών ολικών πρωτεϊνών πλευριτικού υγρού ομάδων A και B

8.4.2.2.3. Αιματολογικοί δείκτες στο περιφερικό αίμα

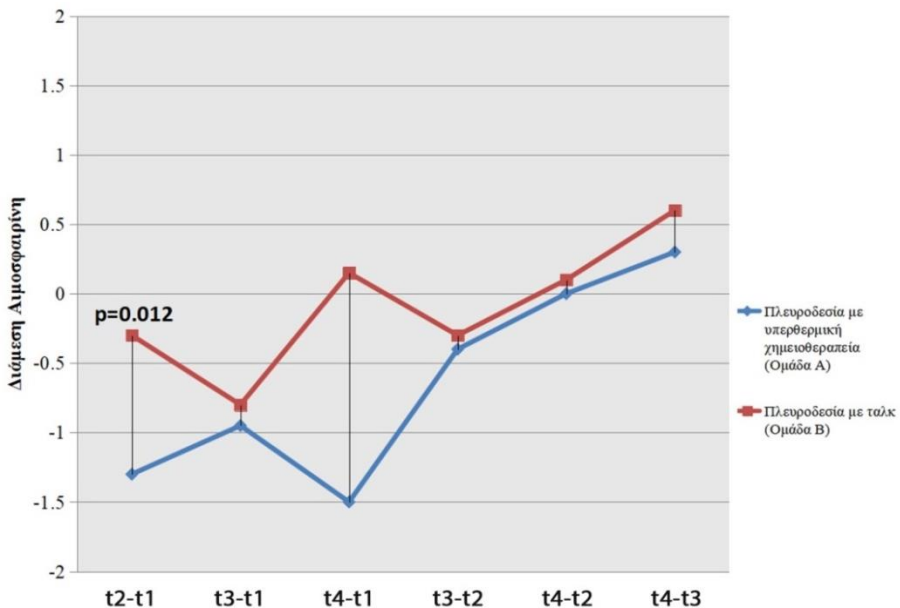
Αιμοσφαιρίνη περιφερικού αίματος

Μεταξύ των ομάδων βρέθηκε σημαντική διαφορά στη μεταβολή της αιμοσφαιρίνης την πρώτη ημέρα μετεγχειρητικά σε σχέση με την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=42.00$; $p=0.012$). Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς της ομάδας A σημείωσαν μεγαλύτερη πτώση στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ των χρονικών στιγμών t_1 και t_2 (Ομάδα A: $-1.30 [-2.30,-0.60]$; Ομάδα B: $-0.30, [-1.15,1.20]$). Συγκρίνοντας την κάθε χρονική στιγμή μεμονωμένα στους ίδιους ασθενείς, μεταξύ των ομάδων δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές (Προεγχειρητικά: $U=86.00$; $p=0.642$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=77.00$; $p=0.377$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=64.00$; $p=0.135$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=78.00$; $p=0.401$) (Γραφήματα 114-115).



Γράφημα 114

Συγκριτική διακύμανση αιμοσφαιρίνης ομάδων A και B



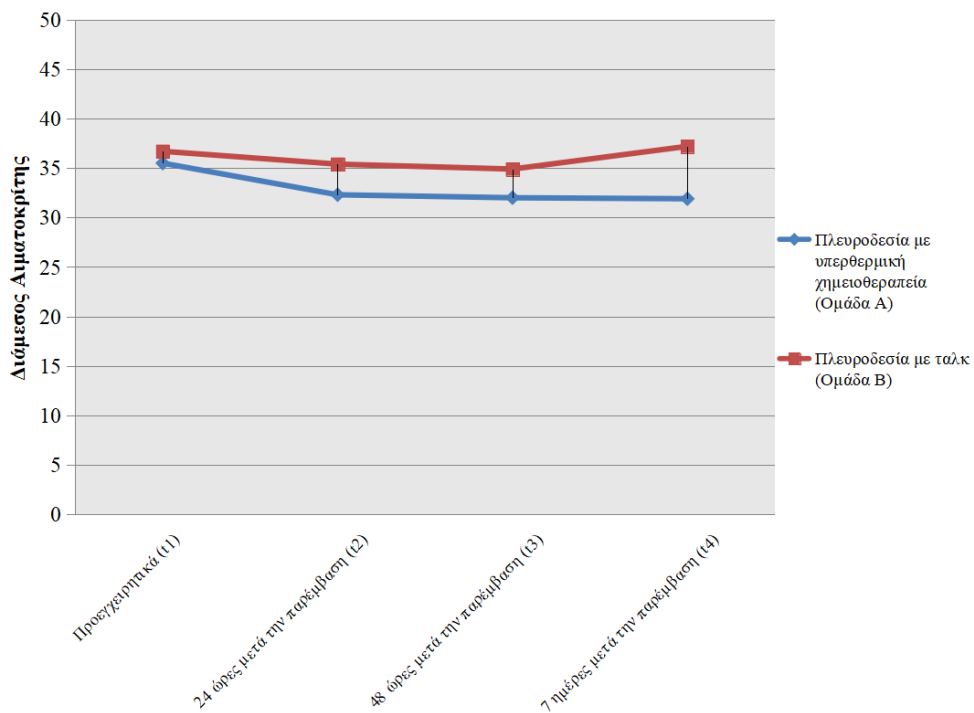
Γράφημα 115

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών αιμοσφαιρίνης ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

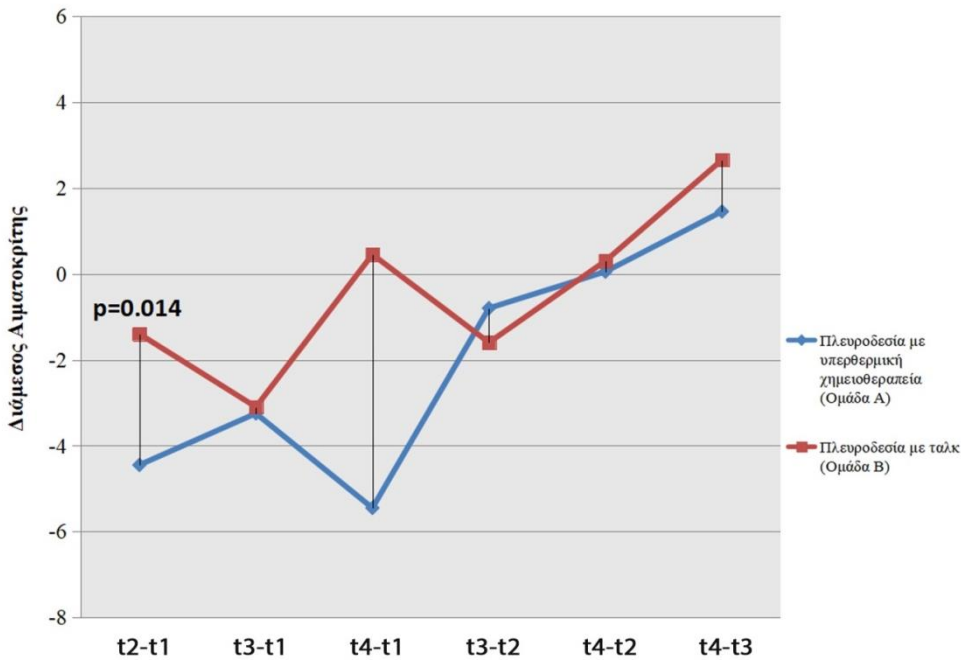
Αιματοκρίτης περιφερικού αίματος

Όμοια με την αιμοσφαιρίνη, βρήκαμε ότι οι ομάδες διαφέρουν ως προς τη μεταβολή του αιματοκρίτη, από τη χρονική στιγμή t_1 στη t_2 (προεγχειρητικά και 24 ώρες μετεγχειρητικά) (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=43.00$; $p=0.014$). Οι ασθενείς της ομάδας Α σημείωσαν μεγαλύτερη πτώση συγκριτικά με την ομάδα Β στον αιματοκρίτη, συγκρίνοντας τις τιμές αυτού στην προεγχειρητική μέτρηση και σε αυτή 24 ώρες μετά την παρέμβαση (Ομάδα Α: $-4.45 [-6.50, -1.50]$; Ομάδα Β: $-1.40, [-2.30, 2.30]$). Εξετάζοντας μεμονωμένα τον αιματοκρίτη μεταξύ των ομάδων στις τέσσερις χρονικές στιγμές, δεν προέκυψαν διαφορές (Προεγχειρητικά: $U=93.00$; $p = 0.889$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=58.00$; $p=0.077$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=54.00$;

$p=0.051$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=62.00$; $p=0.114$) (Γραφήματα 116-117).



Γράφημα 116
Συγκριτική διακύμανση αιματοκρίτη ομάδων Α και Β



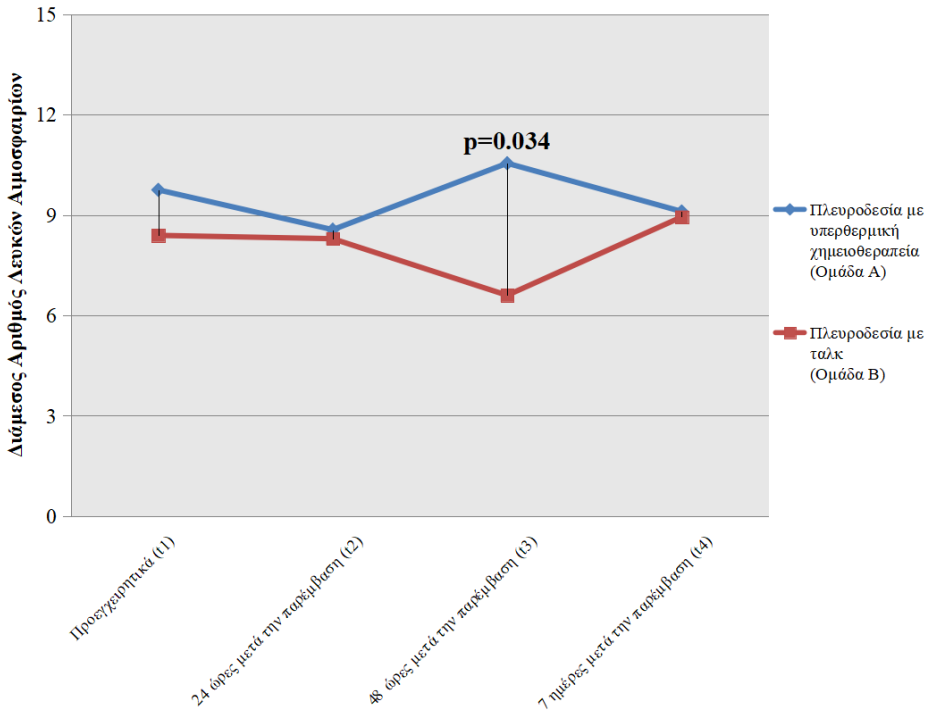
Γράφημα 117

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών αιματοκρίτη ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

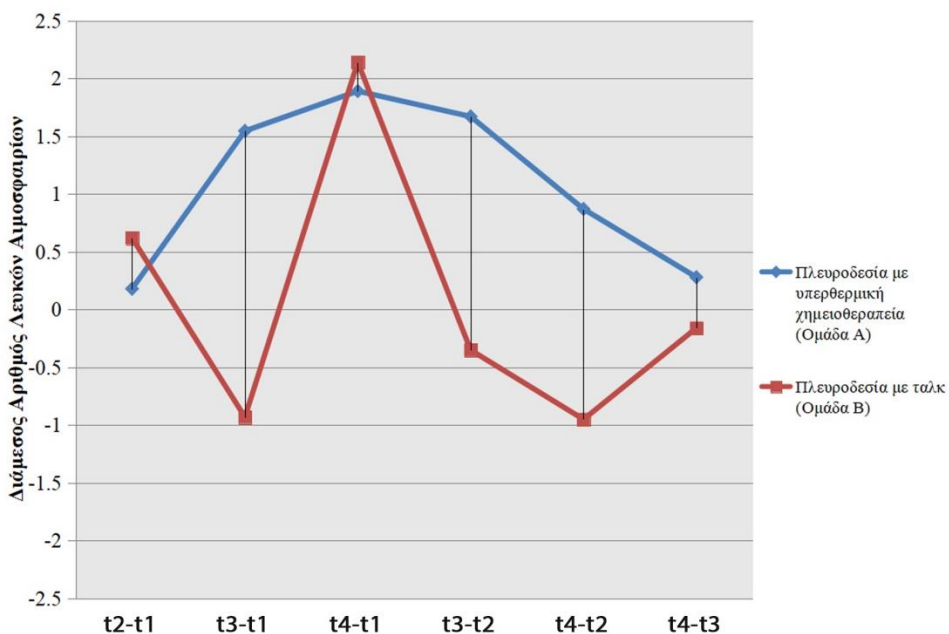
Λευκά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος

Η μεταβολή των λευκών αιμοσφαιρίων από μια χρονική στιγμή σε άλλη δεν φαίνεται να διαφοροποιήθηκε μεταξύ των ομάδων (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=85.00$; $p=0.882$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=59.00$; $p=0.152$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=82.00$; $p=0.767$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=54.00$; $p=0.093$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=64.00$; $p=0.236$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=82.00$; $p=0.767$). Συγκρίνοντας τις ομάδες ως προς τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων σε κάθε χρονική στιγμή, βρέθηκε ότι διαφέρουν σημαντικά

κατά τη δεύτερη ημέρα μετά την παρέμβαση ($U=45.00$; $p=0.034$). Τη δεύτερη ημέρα μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς της ομάδας A παρουσιάζουν αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας B (Ομάδα A: $10.55[7.65,13.05]$; Ομάδα B: $6.60, [6.29,9.11]$) (Γραφήματα 118-119).



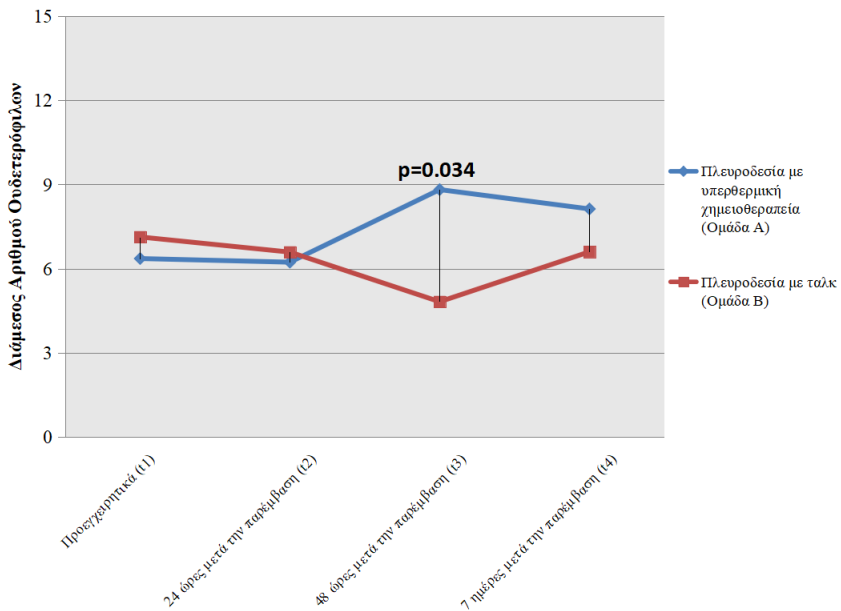
Γράφημα 118
Συγκριτική διακύμανση Λευκών αιμοσφαιρίων ομάδων A και B



Γράφημα 119

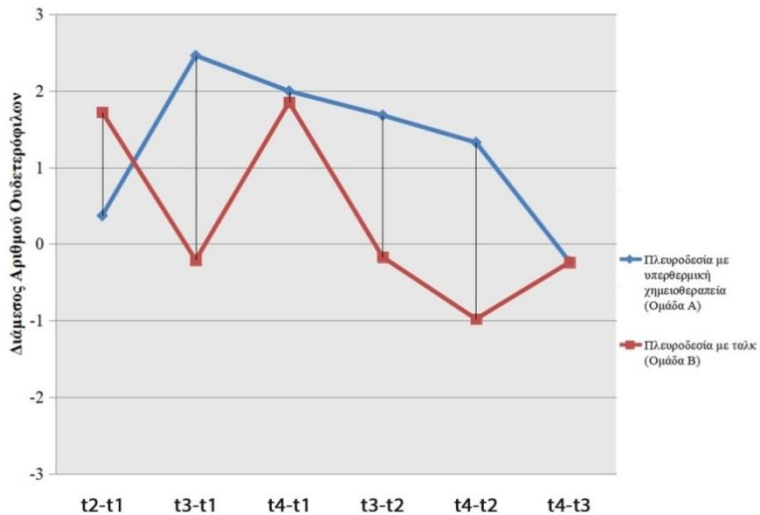
Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Λευκών αιμοσφαιρίων ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

Όμοια, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη μεταβολή των ουδετερόφιλων στα διάφορα ζεύγη χρονικών στιγμών μεταξύ των ομάδων (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=85.00$; $p=0.882$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=51.00$; $p=0.067$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=74.00$; $p=0.489$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=53.00$; $p=0.084$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=52.00$; $p=0.075$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=83.00$; $p=0.805$). Συγκρίνοντας τις ομάδες ως προς τον αριθμό των ουδετερόφιλων σε κάθε χρονική στιγμή, η ομάδα Α είχε αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων τη δεύτερη ημέρα μετά την παρέμβαση συγκριτικά με την ομάδα Β ($U=45.00$; **$p=0.034$** ; Ομάδα Α: $8.82[6.31,9.41]$; Ομάδα Β: $4.82, [4.65,6.93]$) (Γραφήματα 120-121).



Γράφημα 120

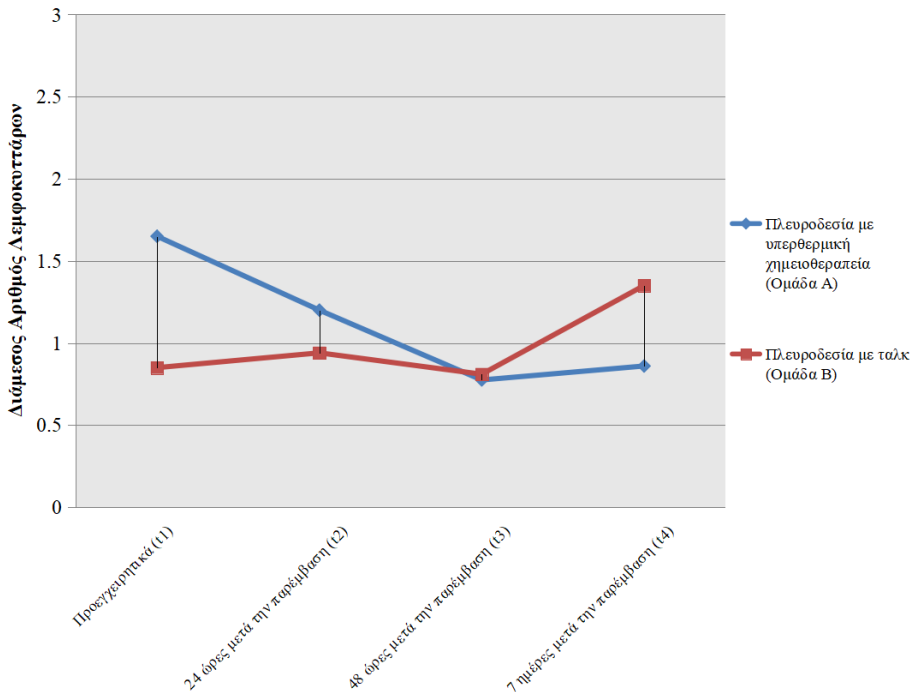
Συγκριτική διακύμανση Ουδετερόφιλων ομάδων Α και Β



Γράφημα 121

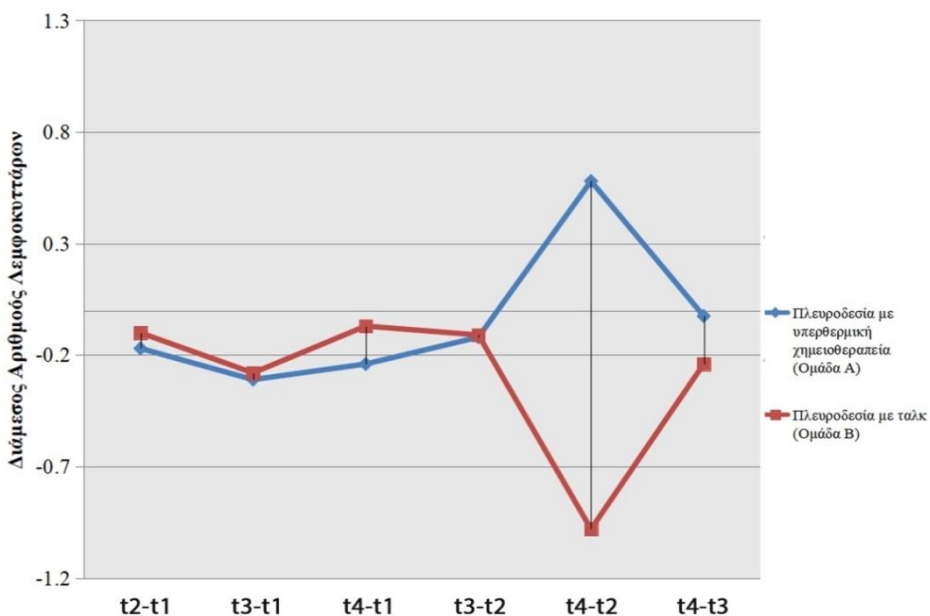
Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Ουδετερόφιλων ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

Η μεταβολή των λεμφοκυττάρων δεν διαφοροποιήθηκε μεταξύ των ομάδων στα διάφορα ζεύγη χρονικών στιγμών (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=77.00$; $p=1.00$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=77.00$; $p=1.00$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=58.00$; $p=0.297$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=69.00$; $p=0.661$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=48.00$; $p=0.112$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=75.00$; $p=0.913$). Εξετάζοντας τον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε κάθε χρονική στιγμή μεταξύ των ομάδων δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές (Προεγχειρητικά: $U=58.00$; $p=0.297$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=54.00$; $p=0.207$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=71.00$; $p=0.742$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=77.00$; $p=1.000$) (Γραφήματα 122-123).



Γράφημα 122

Συγκριτική διακύμανση Λεμφοκυττάρων ομάδων Α και Β

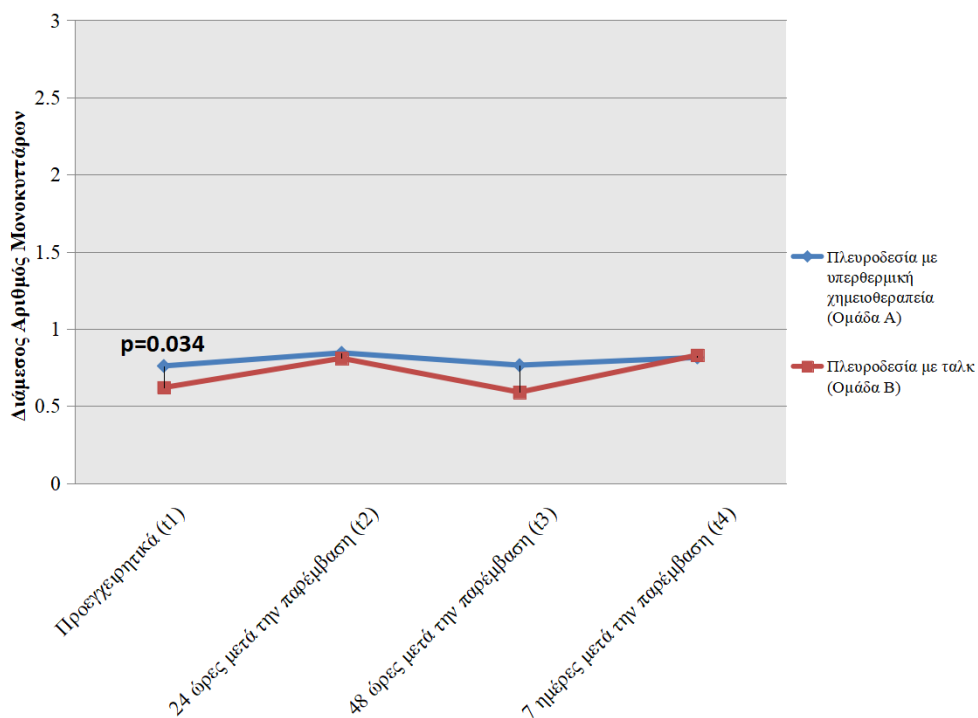


Γράφημα 123

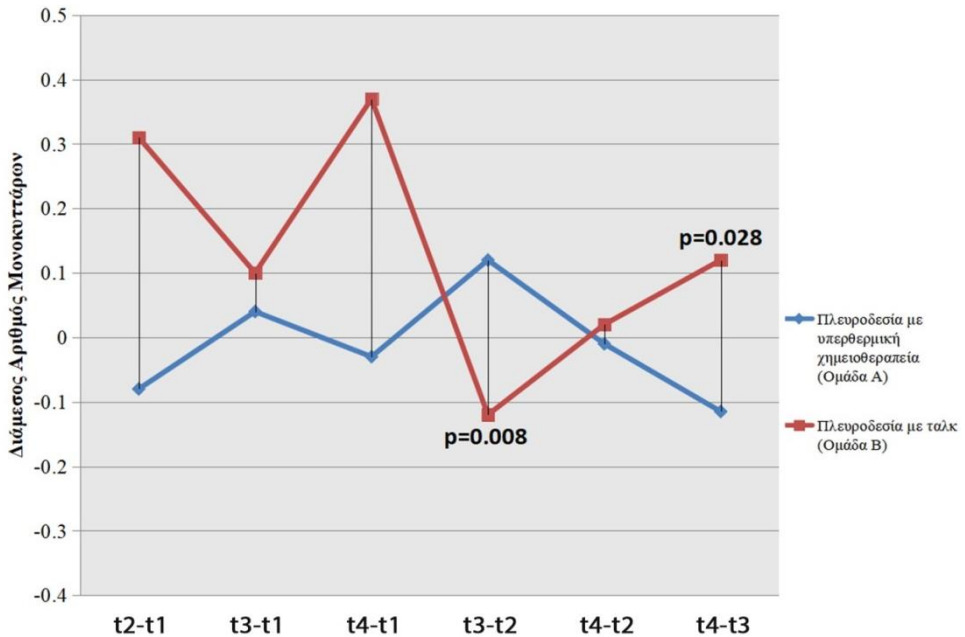
Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Λεμφοκυττάρων ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

Η μεταβολή του αριθμού των μονοκυττάρων μεταξύ των χρονικών στιγμών t_2 και t_3 , καθώς και των t_3 και t_4 , βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ των ομάδων (48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=34.00$; $p=0.008$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=43.50$; $p=0.028$). Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς της ομάδας Β μείωσαν περισσότερο τον αριθμό των μονοκυττάρων, συγκρίνοντας την πρώτη και δεύτερη μέρα μετά την παρέμβαση, αντίθετα με την ομάδα Α, που στην ίδια σύγκριση παρουσίασε αύξηση (Ομάδα Α: 0.12 , $[-0.09, 0.15]$; Ομάδα Β: -0.12 , $[-0.21, -0.07]$). Ωστόσο, συγκρίνοντας τον αριθμό των μονοκυττάρων μεταξύ της δεύτερης και έβδομης ημέρας μετά την παρέμβαση, η ομάδα Α παρουσίασε μεγαλύτερη υποχώρηση στον αριθμό των μονοκυττάρων, σε αντίθεση με την ομάδα Β, που εμφάνισε αυξημένο αριθμό μονοκυττάρων (Ομάδα Α: -0.12 , $[-0.33, 0.14]$; Ομάδα Β: 0.12 , $[-$

0.01,0.25]). (Ομάδα A:0.12, [-0.09,0.15]; Ομάδα B: -0.12, [-0.21,-0.07]). Επιπλέον, οι ομάδες διέφεραν ως προς τον αριθμό των μονοκυττάρων τους κατά την προεγχειρητική φάση ($U=45.00$; $p=0.034$), συγκρίνοντας τον αριθμό των μονοκυττάρων μεμονωμένα. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία είχαν αυξημένα επίπεδα μονοκυττάρων, συγκριτικά με αυτούς που η πλευροδεσία πραγματοποιήθηκε με ταλκ (Ομάδα A:0.76, [0.58,1.28]; Ομάδα B: 0.62, [0.28,0.68]) (Γραφήματα 124-125).



Γράφημα 124
Συγκριτική διακύμανση Μονοκυττάρων ομάδων A και B



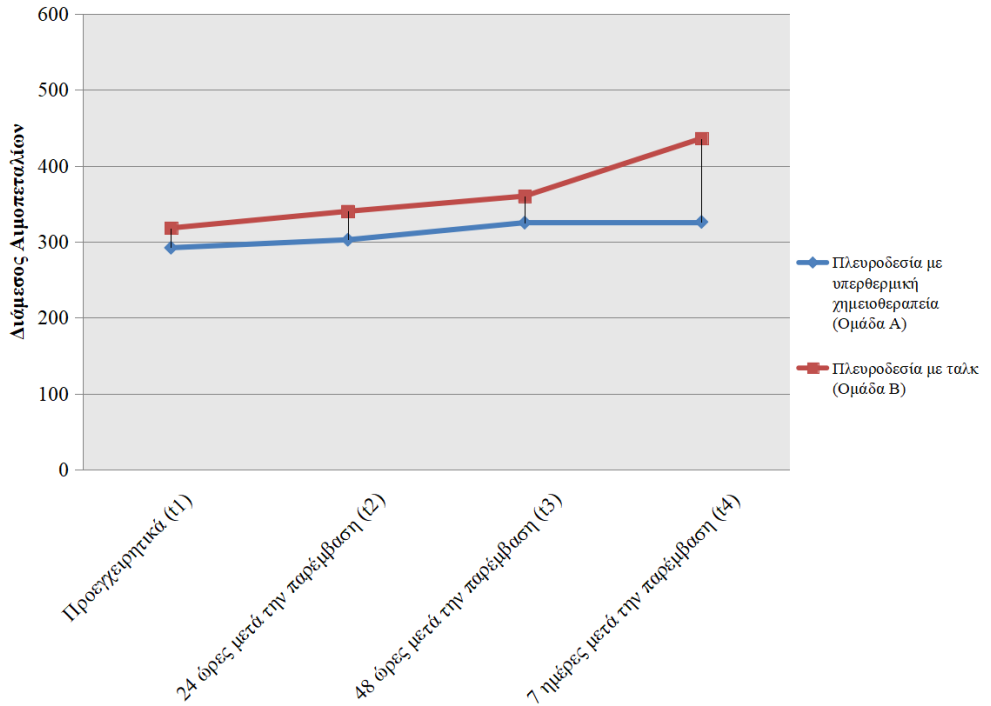
Γράφημα 125

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Μονοκυττάρων ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

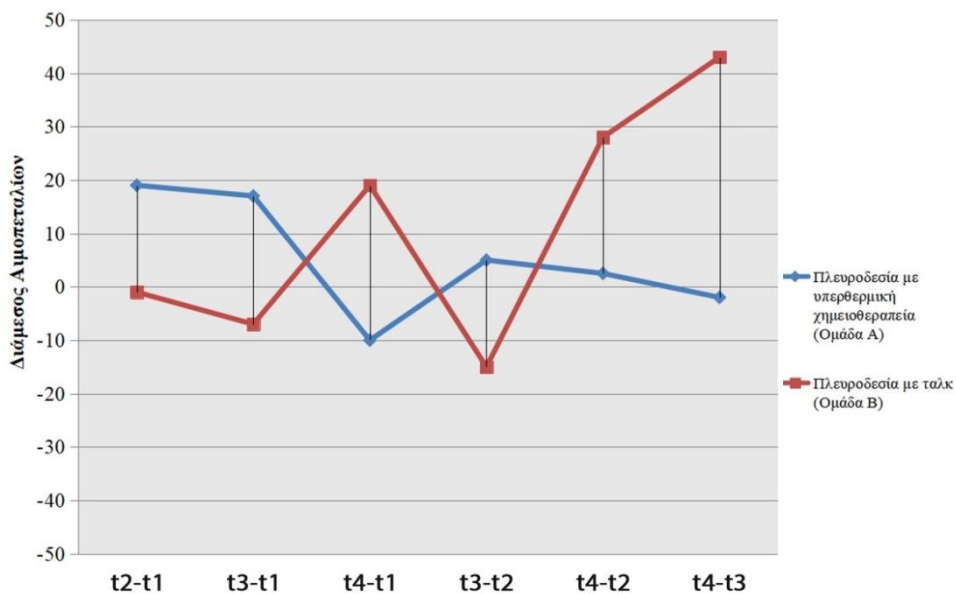
Αιμοπετάλια περιφερικού αίματος

Οι ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορές ως προς τη μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων τους, συγκρίνοντας τις διάφορες χρονικές στιγμές (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=71.00$; $p=0.401$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=69.00$; $p=0.348$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=76.00$; $p=0.553$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=75.00$; $p=0.519$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=70.00$; $p=0.374$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=49.00$; $p=0.054$). Εξετάζοντας τις ομάδες ως προς τον αριθμό των αιμοπεταλίων τους σε κάθε χρονική στιγμή, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων (Προεγχειρητικά: $U=71.00$;

$p=0.401$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=83.00$; $p=0.805$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=87.00$; $p=0.961$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U=78.00$; $p=0.621$) (Γραφήματα 126-127).



Γράφημα 126
Συγκριτική διακύμανση Αιμοπεταλίων ομάδων Α και Β



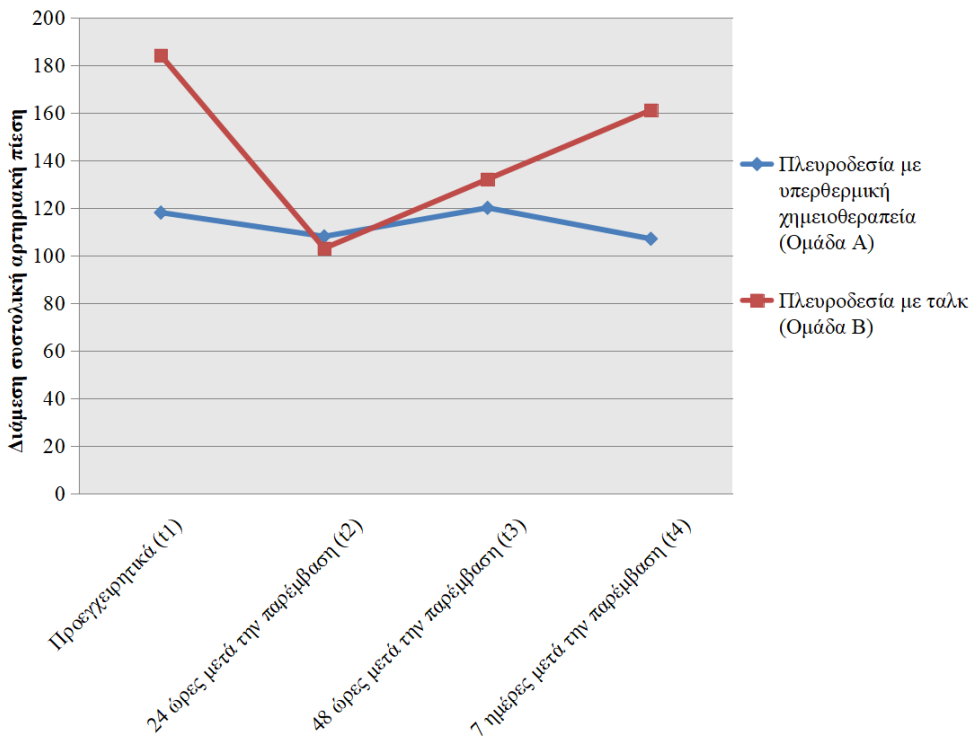
Γράφημα 127

Συγκριτική διακύμανση μεταβολών τιμών Αιμοπεταλίων ομάδων Α και Β μεταξύ των χρονικών σημείων

8.4.2.2.4. Κλινικοί δείκτες

Συστολική αρτηριακή πίεση

Συγκρίνοντας τα δεδομένα της συστολικής, αρτηριακής πίεσης των πέντε ασθενών της ομάδας Α στις τέσσερις χρονικές στιγμές, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη συστολική πίεση ($\chi^2(3)=4.920$; $p=0.178$) (Γράφημα 128).

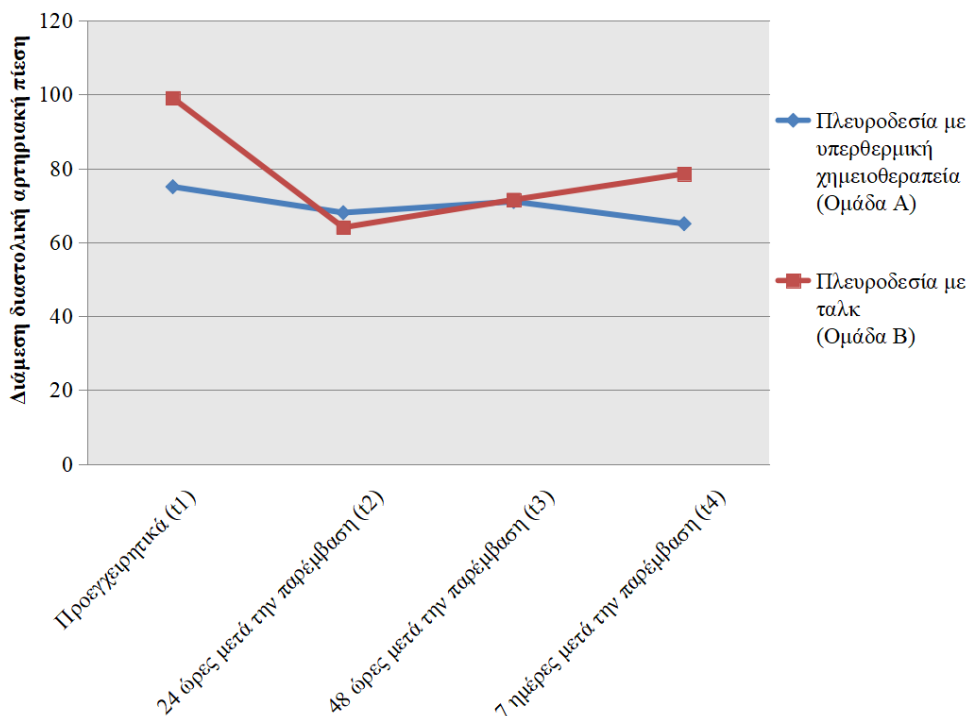


Γράφημα 128

Συγκριτική διακύμανση Συστολικής αρτηριακής πίεσης ομάδων A και B

Διαστολική αρτηριακή πίεση

Επιπρόσθετα, συγκρίνοντας τις τιμές της διαστολικής, αρτηριακής πίεσης των πέντε ασθενών που παρατηρήθηκαν σε όλες τις χρονικές στιγμές (προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 ημέρες μετεγχειρητικά), δεν βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές ($\chi^2(3)=3.375$; $p=0.337$) (Γράφημα 129).

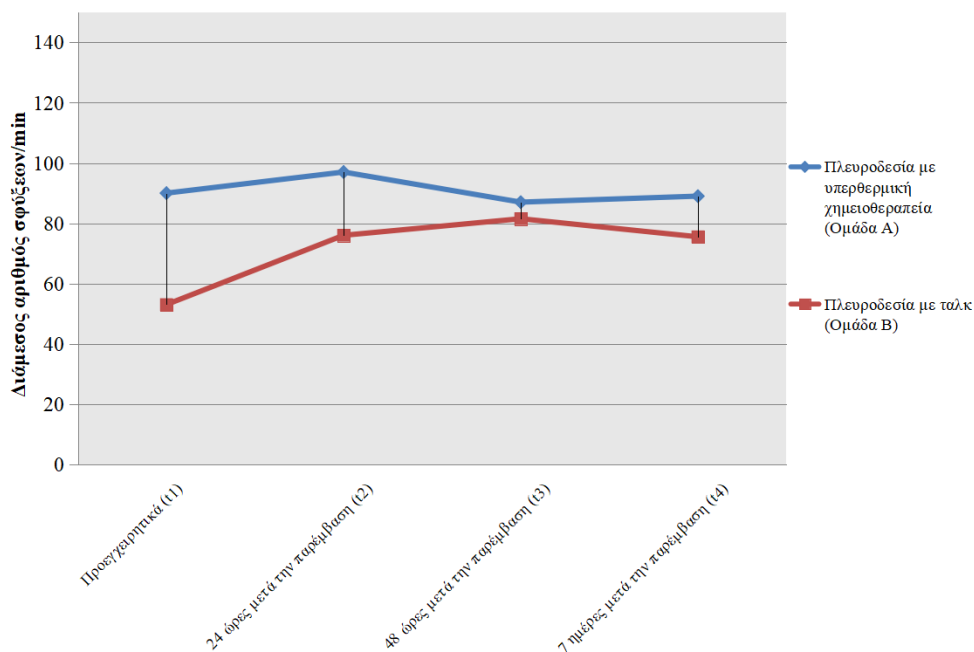


Γράφημα 129

Συγκριτική διακύμανση Διαστολικής αρτηριακής πίεσης ομάδων A και B

Σφύξεις

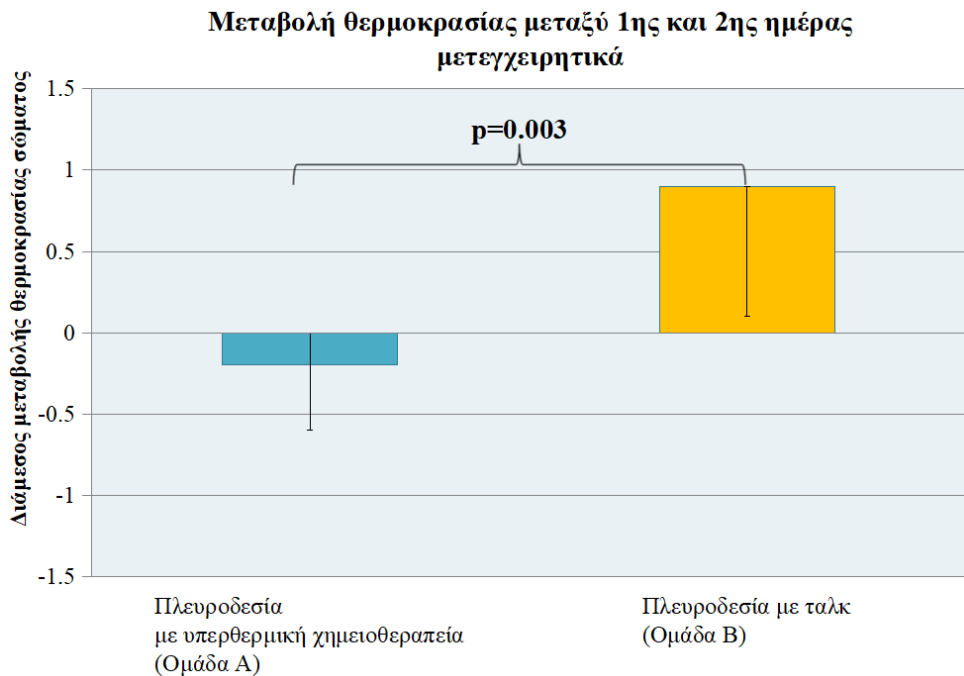
Οι ασθενείς και των δύο ομάδων, που παρατηρήθηκαν και τις τέσσερις χρονικές στιγμές που αξιολογήθηκαν τα μετρήσιμα μεγέθη της μελέτης, δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές στις σφύξεις τους ($\chi^2(3)=6.840$; $p=0.077$) (Γράφημα 130).



Γράφημα 130
Συγκριτική διακύμανση Σφύξεων ομάδων Α και Β

Θερμοκρασία

Επιπλέον, διερευνήσαμε πιθανές μεταβολές της θερμοκρασίας μεταξύ των ομάδων μέσω της δοκιμασίας Mann-Whitney. Στο διάστημα από τη χρονική στιγμή t_2 στη χρονική στιγμή t_3 , η μεταβολή της θερμοκρασίας διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($U=4.00$, $p=0.003$). Τέλος, εξετάζοντας τη θερμοκρασία 8 ασθενών της ομάδας Α στις τέσσερις χρονικές στιγμές, μέσω της δοκιμασίας Friedman, δεν προέκυψαν σημαντικές μεταβολές ($\chi^2(3)=7.246$; $p=0.064$) (Γράφημα 131).

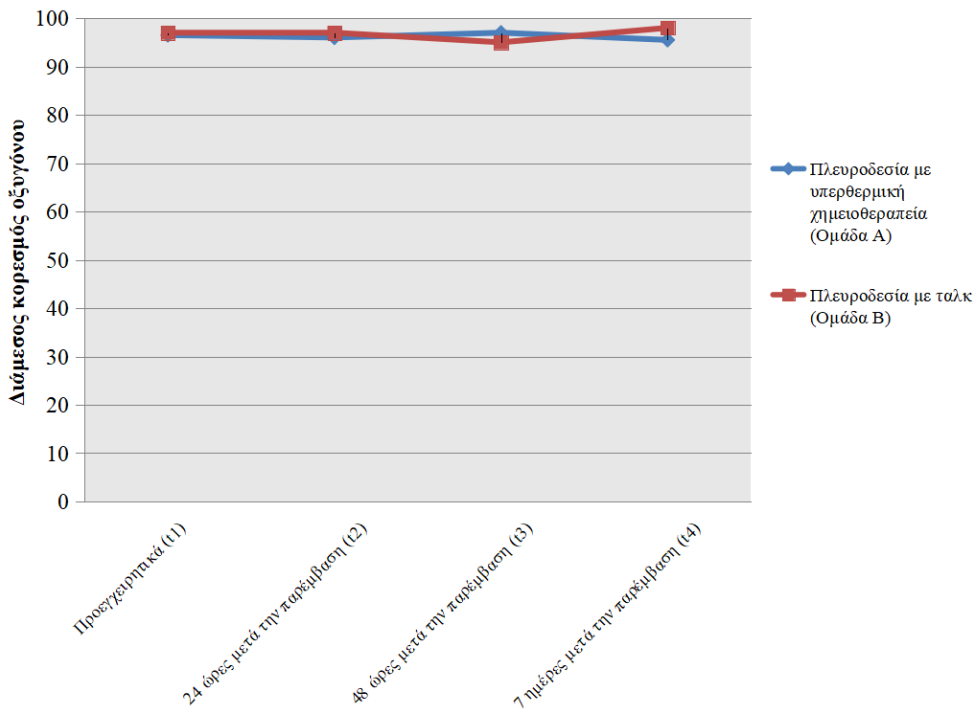


Γράφημα 131

Συγκριτική διακύμανση Θερμοκρασίας σώματος ομάδων Α και Β

Παλμική Οξυμετρία

Σημαντικές μεταξύ των ομάδων διαφορές, ως προς την μεταβολή του κορεσμού του οξυγόνου δεν παρατηρήθηκαν ($U=9.00$, $p=0.069$) (Γράφημα 132).



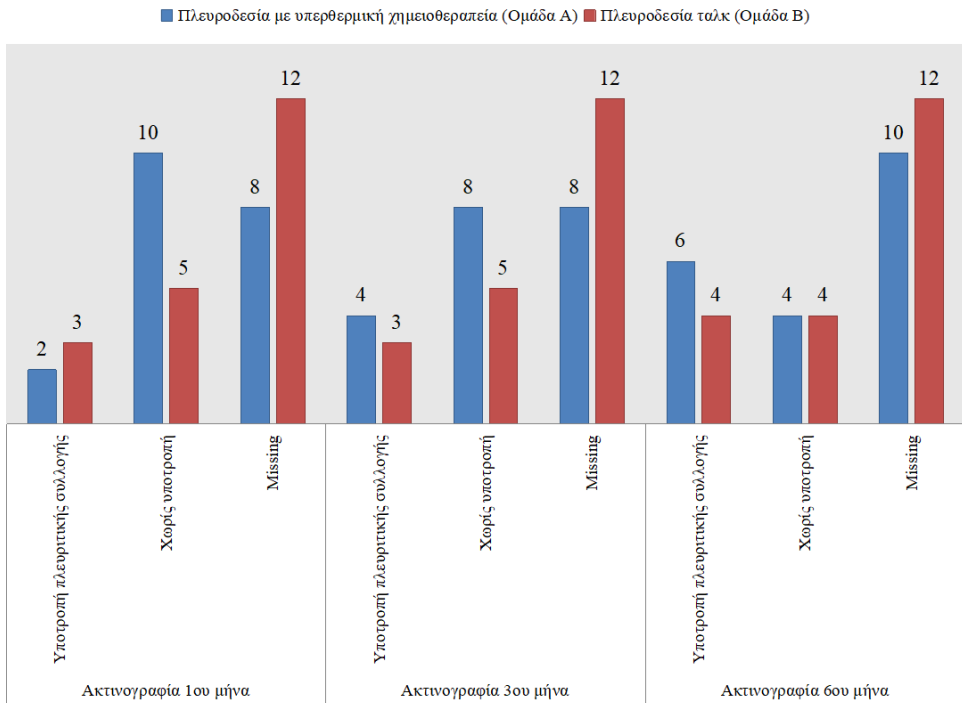
Γράφημα 132

Συγκριτική διακύμανση παλμικής οξυμετρίας ομάδων Α και Β

8.4.2.2.5. Απεικονιστικός έλεγχος μετεγχειρητικά

Ακτινογραφία θώρακος (F/P)

Τέλος συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των ακτινογραφιών, σχετικά με την ύπαρξη ή μη υποτροπής της πλευριτικής συλλογής μεταξύ των ομάδων, σε κάθε χρονική στιγμή που έγινε η εξέταση, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές (1 μήνα μετεγχειρητικά: $p=0.347$ (Fisher's exact test); 3 μήνες μήνα μετεγχειρητικά: $p=1.000$ (Fisher's exact test); 6 μήνες μήνα μετεγχειρητικά: $p=1.000$ (Fisher's exact test)) (Αντιστοιχεί στο ίδιο προαναφερόμενο Γράφημα 133).



Γράφημα 133

Μετεγχειρητικές (μήνας, 3μηνο, 6μηνο) ακτινογραφίες ομάδων Α και Β

8.5. Σύνοψη βασικής ανάλυσης

Στους παρακάτω πίνακες (14-23) παρουσιάζονται συνοπτικά όλα τα προαναφερθέντα αποτελέσματα της βασικής ανάλυσης:

| Μετρήσιμα μεγέθη | Ομάδα | N | Προεγχειρητικά (t1) | 24 ώρες μετά την παρέμβαση (t2) | 48 ώρες μετά την παρέμβαση (t3) | 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (t4) | Αποτελέσματα (Εντός των ομάδων) |
|------------------------|--------------|-----------|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|------------------------------------|
| Διαστολική πίεση | A | 9 | 75.00, | 68.00, | 71.00, | 65.00, | - |
| | | | [71.50, 84.00] | [66.50, 69.00] | [68.00, 88.50] | [63.00, 77.00] | |
| | A (υποομάδα) | 5 | 77.00, | 67.00, | 71.00, | 63.00, | $\chi^2(3)=3.375; p=0.337$ |
| | | | [71.00, 89.00] | [66.50, 68.00] | [67.50, 97.00] | [62.50, 77.00] | |
| | B | 3/9/8/4 | 99.00, | 64.00, | 71.50, | 78.50, | - |
| | | | [87.00, 99.00] | [58.00, 70.00] | [66.75, 86.00] | [74.00, 83.00] | |
| Συστολική πίεση | A | 9 | 118.00, | 108 | 120.00, | 107.00, | - |
| | | | [103.50, 136.00] | [104.00, 112.00] | [97.00, 124.00] | [98.00, 137.50] | |
| | A (υποομάδα) | 5 | 127.00, | 108.00, | 120.00, | 136.00, | $\chi^2(3)=4.920; p=0.178$ |
| | | | [118.00, 145.00] | [108.00, 112.00] | [115.00, 124.00] | [97.00, 139.00] | |
| | B | 3/9/8/4 | 184.00, | 103.00, | 132.00, | 161.00, | - |
| | | | [154.00, 184.00] | [100.00, 119.00] | [111.75, 164.25] | [144.00, 178.00] | |
| Σφύξεις | A | 9 | 90.00, | 97.00, | 87.00, | 89.00, | - |
| | | | [85.00, 99.50] | [84.50, 105.50] | [85.50, 89.00] | [68.00, 93.00] | |
| | A (υποομάδα) | 5 | 98.00, | 97.00, | 87.00, | 89.00, | $\chi^2(3)=6.840; p=0.077$ |
| | | | [85.00, 99.50] | [91.00, 109.00] | [85.50, 91.00] | [60.00, 89.00] | |
| | B | 3/9/8/4 | 53.00, | 76.00, | 81.50, | 75.50, | - |
| | | | [53.00, 66.50] | [63.00, 94.50] | [70.50, 96.25] | [69.00, 82.00] | |
| Θερμοκρασία σώματος | A | 8/12/11/9 | 36.70, | 36.65, | 36.50, | 36.80, | - |
| | | | [36.53, 36.90] | [36.50, 36.90] | [36.20, 36.90] | [36.65, 36.95] | |
| | A (υποομάδα) | 11 | - | 36.80, | 36.50, | - | $W=-1.425; p=0.154$ |
| | | | | [36.50, 36.90] | [36.20, 36.90] | | |
| | A (υποομάδα) | 8 | 36.70, | 36.65, | 36.50, | 36.85, | $\chi^2(3)=7.246; p=0.064$ |
| | | | [36.53, 36.90] | [36.50, 36.88] | [36.25, 36.70] | [36.80, 36.98] | |
| B | 1/9/6/0 | 36.00 | 36.00, | 36.70, | - | - | |
| | | | [35.55, 36.65] | [36.20, 36.70] | | | |
| B (υποομάδα) | 6 | - | 35.80, | 36.70, | - | $W=-2.271; p=0.023$ | |
| | | | [35.30, 36.60] | [36.20, 36.70] | | | |
| Παλμική οξυμετρία | A | 4/10/7/6 | 96.50, | 96.00, | 97.00, | 95.50, | - |
| | | | [93.00, 98.50] | [96.00, 98.25] | [95.00, 99.00] | [93.00, 97.00] | |
| | A (υποομάδα) | 7 | - | 98.00, | 97.00, | - | $W=-0.736; p=0.461$ |
| | | | | [96.00, 99.00] | [95.00, 99.00] | | |
| | B | 1/7/6/2 | 97.00 | 97.00, | 95.00, | 98.00, | - |
| | | | | [97.00, 98.00] | [94.00, 97.00] | [98.00, 98.00] | |
| B (υποομάδα) | 6 | - | 97.00, | 95.00, | - | $W=-2.000; p=0.046$ | |
| | | | [97.00, 98.00] | [94.00, 97.00] | | | |

Πίνακας 14. Συνοπτικός πίνακας διακυμάνσεων τιμών ζωτικών σημείων εντός των ομάδων

| Μετρήσιμα μεγέθη | Ομάδα | N | Προεγχειρητικά (t1) | 24 ώρες μετά την παρέμβαση (t2) | 48 ώρες μετά την παρέμβαση (t3) | 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (t4) | Αποτελέσματα |
|-----------------------|-------|----|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| | | | | | | | (Εντός των ομάδων) |
| Γλυκόζη | A | 16 | 107.00, | 104.00, | 88.00, | 95.50, | $\chi^2(3)=2.550; p=0.466$ |
| | | | [94.00, 121.50] | [87.00, 119.50] | [82.75, 123.00] | [88.00, 119.00] | |
| | B | 12 | 122.50, | 108.00, | 90.00, | 120.00, | $\chi^2(3)=2.746; p=0.433$ |
| | | | [56.50, 127.00] | [83.00, 117.25] | [73.25, 108.00] | [63.00, 132.50] | |
| Ουρία | A | 17 | 29.00, | 20.00, | 24.00, | 32.00, | $\chi^2(3)=9.497; p=0.023$ |
| | | | [18.50, 40.00] | [13.50, 28.50] | [12.50, 28.00] | [22.00, 38.50] | |
| | B | 14 | 54.00, | 48.00, | 35.00, | 42.00, | $\chi^2(3)=3.794; p=0.285$ |
| | | | [34.00, 63.00] | [30.00, 63.00] | [24.00, 66.00] | [32.00, 69.75] | |
| Κρεατινίνη | A | 17 | 0.76, | 0.67, | 0.66, | 0.67, | $\chi^2(3)=4.427; p=0.219$ |
| | | | [0.60, 0.90] | [0.55, 0.74] | [0.60, 0.74] | [0.62, 0.96] | |
| | B | 14 | 1.22, | 0.96, | 1.01, | 1.09, | $\chi^2(3)=5.478; p=0.140$ |
| | | | [0.72, 1.37] | [0.64, 1.46] | [0.68, 1.49] | [0.68, 1.59] | |
| SGPT | A | 16 | 13.00, | 9.00, | 11.00, | 16.00, | $\chi^2(3)=8.026; p=0.045$ |
| | | | [7.50, 20.00] | [8.00, 13.75] | [7.00, 15.25] | [7.50, 23.00] | |
| | B | 10 | 13.00, | 10.00, | 10.00, | 19.50, | $\chi^2(3)=9.349; p=0.025$ |
| | | | [11.50, 107.00] | [8.50, 103.00] | [8.25, 95.00] | [10.00, 81.00] | |
| SGOT | A | 16 | 15.00, | 15.50, | 16.00, | 16.50, | $\chi^2(3)=2.467; p=0.481$ |
| | | | [9.50, 18.50] | [10.25, 26.50] | [12.00, 22.75] | [13.00, 22.00] | |
| | B | 12 | 15.00, | 14.00, | 15.00, | 16.00, | $\chi^2(3)=3.207; p=0.361$ |
| | | | [12.00, 50.50] | [12.00, 36.75] | [12.00, 35.00] | [14.00, 37.75] | |
| LDH | A | 16 | 172.50, | 168.00, | 147.00, | 183.50, | $\chi^2(3)=4.660; p=0.198$ |
| | | | [158.75, 223.25] | [124.50, 287.50] | [119.50, 249.00] | [162.00, 287.00] | |
| | B | 10 | 204.50, | 167.50, | 186.00, | 190.50, | $\chi^2(3)=1.920; p=0.589$ |
| | | | [122.75, 371.00] | [135.25, 242.00] | [124.00, 405.00] | [127.75, 312.00] | |
| Έμμεση χολερυθρίνη | A | 15 | 0.28, | 0.20, | 0.25, | 0.20, | $\chi^2(3)=15.771; p=0.003$ |
| | | | [0.20, 0.45] | [0.17, 0.36] | [0.21, 0.30] | [0.18, 0.26] | |
| | B | 8 | 0.16, | 0.28, | 0.19, | 0.18, | $\chi^2(3)=1.550; p=0.717$ |
| | | | [0.09, 0.38] | [0.09, 0.55] | [0.13, 0.40] | [0.17, 0.29] | |
| Άμεση χολερυθρίνη | A | 15 | 0.21, | 0.22, | 0.17, | 0.19, | $\chi^2(3)=12.041; p=0.007$ |
| | | | [0.19, 0.23] | [0.18, 0.23] | [0.16, 0.30] | [0.15, 0.24] | |
| | B | 10 | 0.15, | 0.20, | 0.17, | 0.19, | $\chi^2(3)=4.050; p=0.258$ |
| | | | [0.12, 0.16] | [0.10, 0.25] | [0.15, 0.18] | [0.13, 0.21] | |

Πίνακας 15. Συνοπτικός πίνακας διακνύσεων τιμών βιοχημικών δεικτών περιφερικού αίματος εντός των ομάδων

| Μετρήσιμα μεγέθη | Ομάδα | N | Προεγχειρητικά (t1) | 24 ώρες μετά την παρέμβαση (t2) | 48 ώρες μετά την παρέμβαση (t3) | 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (t4) | Αποτελέσματα |
|---------------------|-------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| | | | | | | | (Εντός των ομάδων) |
| Νάτριο | A | 17 | 140.00, [136.00, 141.00] | 139.00, [137.50, 141.00] | 138.00, [136.50, 141.00] | 139.00, [136.00, 142.00] | $\chi^2(3)=3.662; p=0.300$ |
| | B | 16 | 140.00, [139.00, 142.00] | 139.00, [138.00, 140.00] | 139.00, [138.00, 141.75] | 139.00, [139.00, 143.00] | $\chi^2(3)=4.099; p=0.251$ |
| Κάλιο | A | 17 | 4.41, [3.78, 4.80] | 4.33, [3.83, 4.88] | 4.31, [3.55, 4.88] | 4.14, [3.86, 4.42] | $\chi^2(3)=3.212; p=0.360$ |
| | B | 16 | 4.70, [4.18, 5.11] | 4.50, [3.69, 4.69] | 4.46, [4.09, 4.91] | 4.61, [4.19, 5.08] | $\chi^2(3)=13.923; p=0.003$ |
| Ασβέστιο | A | 17 | 9.21, [8.72, 9.50] | 8.47, [8.14, 8.96] | 8.61, [8.22, 8.92] | 8.91, [8.65, 9.30] | $\chi^2(3)=5.539; p=0.031$ |
| | B | 14 | 9.27, [8.65, 9.30] | 8.75, [8.58, 9.34] | 8.61, [8.47, 8.98] | 9.03, [8.86, 9.38] | $\chi^2(3)=21.739; p<0.001$ |
| ALP | A | 10 | 62.00, [51.00, 139.75] | 58.50, [40.00, 111.00] | 54.00, [47.00, 105.50] | 81.00, [61.75, 109.00] | $\chi^2(3)=9.429; p=0.024$ |
| | B | 5 | 57.00, [45.00, 65.00] | 55.00, [49.00, 56.50] | 52.00, [52.00, 53.00] | 41.00, [40.00, 57.00] | $\chi^2(3)=2.520; p=0.472$ |
| Αλβουμίνη | A | 17 | 3.50, [3.40, 3.85] | 3.20, [2.70, 3.55] | 3.40, [2.80, 3.50] | 3.70, [3.60, 4.10] | $\chi^2(3)=27.671; p<0.001$ |
| | B | 12 | 3.30, [3.10, 4.08] | 3.20, [2.95, 3.83] | 3.15, [3.00, 3.80] | 3.60, [3.28, 3.80] | $\chi^2(3)=7.904; p=0.048$ |
| Σφαιρίνη | A | 17 | 2.63, [2.25, 3.04] | 2.25, [1.54, 2.41] | 2.10, [1.59, 2.54] | 2.40, [2.00, 2.74] | $\chi^2(3)=19.235; p<0.001$ |
| | B | 12 | 2.99, [2.83, 3.52] | 2.59, [2.40, 3.09] | 2.62, [2.25, 2.76] | 2.92, [2.46, 3.03] | $\chi^2(3)=10.600; p=0.014$ |
| Ολικές πρωτεΐνες | A | 17 | 6.14, [5.62, 6.44] | 5.02, [4.86, 5.48] | 5.24, [5.04, 5.89] | 6.20, [5.54, 6.75] | $\chi^2(3)=25.482; p<0.001$ |
| | B | 12 | 6.54, [6.02, 6.68] | 6.19, [5.46, 6.86] | 5.82, [5.56, 6.09] | 6.49, [6.28, 6.57] | $\chi^2(3)=15.100; p=0.002$ |
| CRP | A | 9 | 2.25, [1.33, 5.33] | - | - | 4.96, [1.30, 8.01] | $W=-1.247; p=0.212$ |
| | B | 12 | 6.56, [2.06, 8.19] | - | - | 7.87, [5.13, 18.27] | $W=-2.533; p=0.005$ |
| γ-GT | A | 15 | 79.00, [21.00, 159.00] | - | - | 61.00, [43.00, 115.00] | $W=-0.455; p=0.649$ |
| | B | 15 | 33.00, [14.00, 55.00] | - | - | 83.00, [22.00, 141.00] | $W=-2.220; p=0.026$ |
| CPK | A | 12 | 39.00, [32.50, 78.50] | - | - | 62.00, [39.00, 95.25] | $W=-1.650; p=0.099$ |
| | B | 8 | 47.00, [34.75, 69.00] | - | - | 52.00, [39.00, 102.50] | $W=-1.129; p=0.259$ |

Πίνακας 16. Συνοπτικός πίνακας διακυμάνσεων τιμών βιοχημικών δεικτών περιφερικού αίματος εντός των ομάδων

| Μετρήσιμα μεγέθη | Ομάδα | N | Προεγχειρητικά (t1) | 24 ώρες μετά την παρέμβαση (t2) | 48 ώρες μετά την παρέμβαση (t3) | 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (t4) | Αποτελέσματα |
|---------------------|-------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| | | | | | | | (Εντός των ομάδων) |
| Άμμοσφαιρίνη | A | 16 | 11.60, [10.50,13.60] | 10.35, [9.30,11.75] | 10.30, [9.20,11.05] | 10.50, [10.23, 11.68] | $\chi^2(3)=12.509; p=0.006$ |
| | B | 12 | 10.90, [10.60, 12.08] | 11.00, [10.40, 11.50] | 11.20, [9.70, 11.38] | 11.80, [10.30, 12.25] | $\chi^2(3)=8.70; p=0.034$ |
| Άματοκρίτης | A | 16 | 35.50, [32.18,40.80] | 32.30, [28.90,36.40] | 32.00, [28.03,34.05] | 31.90, [31.10, 36.20] | $\chi^2(3)=12.675; p=0.005$ |
| | B | 12 | 36.70, [33.40, 37.70] | 35.40, [32.75, 36.50] | 34.90, [31.33, 35.28] | 37.20, [32.00, 38.60] | $\chi^2(3)=9.730; p=0.021$ |
| Λευκά αμοσφαίρια | A | 16 | 9.75, [5.43, 11.02] | 8.56, [7.25, 11.99] | 10.55, [7.65, 13.05] | 9.11, [7.78, 12.01] | $\chi^2(3)=4.500; p=0.212$ |
| | B | 11 | 8.39, [6.93, 9.61] | 8.29, [6.91, 10.66] | 6.60, [6.29, 9.11] | 8.94, [5.06, 12.19] | $\chi^2(3)=4.555; p=0.183$ |
| Ουδετερόφιλα | A | 16 | 6.36, [4.26,8.43] | 6.23, [5.90, 9.50] | 8.82, [6.31,9.41] | 8.13, [6.81, 9.07] | $\chi^2(3)=8.550; p=0.036$ |
| | B | 11 | 7.13, [5.35, 7.41] | 6.59, [4.69, 8.86] | 4.82, [4.65, 6.93] | 6.60, [3.85, 9.84] | $\chi^2(3)=2.675; p=0.445$ |
| Λεμφοκύτταρα | A | 14 | 1.65, [0.71, 2.14] | 1.20, [0.72, 1.74] | 0.78, [0.55, 1.26] | 0.86, [0.60, 1.63] | $\chi^2(3)=3.600; p=0.308$ |
| | B | 11 | 0.85, [0.80,1.29] | 0.94, [0.58, 1.18] | 0.81, [0.52,1.10] | 1.35, [0.54, 1.40] | $\chi^2(3)=8.167; p=0.043$ |
| Μονοκύτταρα | A | 16 | 0.76, [0.58, 1.28] | 0.85, [0.55, 1.00] | 0.77, [0.63, 1.02] | 0.82, [0.57, 0.90] | $\chi^2(3)=1.725; p=0.631$ |
| | B | 11 | 0.62, [0.28, 0.68] | 0.81, [0.50, 0.93] | 0.59, [0.49, 0.72] | 0.83, [0.53, 0.99] | $\chi^2(3)=3.278; p=0.351$ |
| Άμοπετάλια | A | 16 | 292.00, [239.00, 425.00] | 302.50, [255.00, 441.00] | 325.00, [233.25,471.75] | 326.00, [244.00,479.00] | $\chi^2(3)=1.425; p=0.700$ |
| | B | 11 | 318.00, [286.00, 423.00] | 340.00, [248.00,408.00] | 360.00, [218.00, 393.00] | 436.00, [231.00, 485.00] | $\chi^2(3)=7.036; p=0.071$ |

Πίνακας 17. Συνοπτικός πίνακας διακινάσεων τιμών αιματολογικών δεικτών περιφερικού αίματος εντός των ομάδων

| Μετρήσιμα μεγέθη | Ομάδα | N | Προεγχειρητικά (t1) | 24 ώρες μετά την παρέμβαση (t2) | 48 ώρες μετά την παρέμβαση (t3) | 7 ημέρες μετά την παρέμβαση (t4) | Αποτελέσματα |
|---------------------|-------|----|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|---------------------|
| | | | | | | | (Εντός των ομάδων) |
| LDH | A | 11 | 211.00, [118.00, 1280.00] | - | - | 191.00, [191.00, 810.00] | $W=-0.535; p=0.593$ |
| | B | 5 | 253.00, [172.50, 289.00] | - | - | 389.00, [283.00, 495.00] | $W=-2.041; p=0.041$ |
| Αλβουμίνη | A | 11 | 2.40, [2.10, 2.50] | - | - | 1.70, [1.70, 2.50] | $W=-0.357; p=0.721$ |
| | B | 5 | 2.40, [2.20, 2.60] | - | - | 2.00, [1.70, 2.00] | $W=-2.041; p=0.041$ |
| Σφαιρίνη | A | 11 | 1.60, [1.22, 1.63] | - | - | 0.98, [0.82, 1.50] | $W=-1.093; p=0.091$ |
| | B | 5 | 1.53, [1.45, 1.89] | - | - | 1.09, [1.07, 1.56] | $W=-2.041; p=0.041$ |
| Ολικές πρωτεΐνες | A | 11 | 3.61, [3.05, 4.03] | - | - | 2.90, [2.10, 3.28] | $W=-1.960; p=0.050$ |
| | B | 5 | 3.77, [3.73, 4.49] | - | - | 3.09, [2.77, 3.56] | $W=-2.041; p=0.041$ |

Πίνακας 18. Συνοπτικός πίνακας διακυμάνσεων τιμών βιοχημικών δεικτών πλευριτικού υγρού εντός των ομάδων

| Μεταβολή Μετρήσιμων Μγεθών | Ομάδες | N | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές |
|----------------------------------|---------|----|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | | | στιγμές | στιγμές | στιγμές | στιγμές | στιγμές | στιγμές |
| | | | t2 - t1 | t3 - t1 | t4 - t1 | t3 - t2 | t4 - t2 | t4 - t3 |
| Γλυκόζη | A | 16 | -9,00, [-26,00, 18,00] | -16,50, [-29,00, 13,50] | -16,00, [-22,00, 6,00] | -4,50, [-20,00, 7,50] | -8,00, [-19,50, 6,25] | 2,50, [-11,75, 10,00] |
| | B | 12 | -5,50, [-19,00, 28,75] | -11,00, [-53,00, 26,00] | 10,50, [-67,00, 30,50] | -10,00, [-30,00, -3,00] | 0,00, [-13,00, 19,00] | 23,00, [-10,00, 29,00] |
| | A vs. B | - | U=96,00; p=1,000 | U=93,50; p=0,907 | U=73,00; p=0,329 | U=73,00; p=0,260 | U=79,00; p=0,429 | U=73,00; p=0,329 |
| Ουρία | A | 17 | -8,00, [-12,00, 1,00] | -9,00, [-15,00, -1,00] | -3,00, [-12,50, 15,00] | -1,00, [-7,00, 3,00] | 8,00, [-4,00, 21,50] | 8,00, [-1,50, 21,00] |
| | B | 14 | -4,00, [-6,00, 0,00] | -3,50, [-16,75, 4,50] | -1,00, [-5,25, 9,00] | -1,50, [-8,50, 4,50] | 2,50, [-3,75, 10,00] | 7,00, [-1,00, 9,25] |
| | A vs. B | - | U=73,00; p=0,102 | U=99,50; p=0,438 | U=134,00; p=0,531 | U=113,00; p=0,873 | U=103,00; p=0,378 | U=106,00; p=0,603 |
| Κρεατίνη | A | 17 | -0,12, [-0,19, -0,02] | -0,10, [-0,25, 0,07] | -0,02, [-0,19, 0,10] | 0,00, [-0,04, 0,10] | 0,02, [-0,03, 0,07] | 0,02, [-0,03, 0,18] |
| | B | 14 | -0,09, [-0,19, 0,09] | -0,12, [-0,16, 0,12] | -0,03, [-0,07, 0,013] | 0,04, [-0,01, 0,06] | 0,08, [0,06, 0,10] | 0,11, [-0,08, 0,13] |
| | A vs. B | - | U=93,50; p=0,311 | U=107,00; p=0,633 | U=140,00; p=0,531 | U=102,50; p=0,511 | U=117,00; p=0,937 | U=75,00; p=0,050 |
| SGPT | A | 16 | -1,50, [-4,00, -1,00] | -1,00, [-5,00, 0,00] | 2,00, [-1,75, 9,50] | 4,00, [-1,00, 2,00] | 1,00, [-1,00, 12,75] | 1,00, [-2,00, 7,75] |
| | B | 10 | -3,50, [-4,00, -0,75] | -3,50, [-12,00, -1,00] | 0,00, [-26,00, 3,25] | -0,50, [-8,00, 0,00] | 0,00, [-22,00, 7,00] | 1,00, [-14,00, 7,00] |
| | A vs. B | - | U=66,00; p=0,450 | U=37,00; p=0,223 | U=34,00; p=0,169 | U=60,00; p=0,282 | U=33,50; p=0,193 | U=68,00; p=0,323 |
| SGOT | A | 16 | 0,50, [0,00, 9,50] | 1,00, [-1,00, 6,00] | -0,50, [-1,75, 6,00] | -2,00, [-2,00, 1,75] | -3,50, [-7,25, 7,25] | -0,50, [-7,00, 5,50] |
| | B | 12 | -1,00, [-14,25, 0,75] | -3,00, [-17,25, 2,50] | 1,50, [-18,50, 2,00] | 0,00, [-4,00, 1,75] | 1,50, [-5,00, 4,00] | 2,50, [-1,00, 5,00] |
| | A vs. B | - | U=46,00; p=0,019 | U=34,00; p=0,030 | U=57,50; p=0,692 | U=92,50; p=0,870 | U=78,00; p=0,399 | U=66,00; p=0,162 |
| LDH | A | 16 | -10,00, [-45,25, 51,00] | -15,50, [-56,50, 43,50] | 6,00, [-11,00, 119,25] | -4,00, [-47,25, 1,00] | 40,00, [-88,25, 122,00] | -0,50, [-7,00, 5,50] |
| | B | 10 | -42,50, [-129,0, 14,00] | 18,00, [-20,00, 34,00] | -27,00, [-64,50, 23,50] | 24,00, [-3,00, 163,00] | 34,00, [-18,50, 70,00] | 1,00, [-1,00, 4,25] |
| | A vs. B | - | U=43,00; p=0,063 | U=63,00; p=0,369 | U=37,00; p=0,224 | U=40,00; p=0,035 | U=77,00; p=0,874 | U=66,00; p=0,438 |
| Έμμεση χοληρυθρίνη | A | 15 | -0,04, [-0,14, -0,03] | -0,06, [-0,09, 0,05] | -0,07, [-0,25, -0,03] | 0,02, [-0,05, 0,14] | 0,00, [-0,10, 0,01] | -0,04, [-0,07, -0,01] |
| | B | 8 | 0,14, [-0,07, 0,22] | 0,01, [-0,03, 0,12] | 0,02, [-0,09, 0,08] | -0,04, [-0,17, 0,04] | -0,12, [-0,26, 0,09] | -0,03, [-0,10, 0,05] |
| | A vs. B | - | U=23,00; p=0,023 | U=40,00; p=0,193 | U=33,00; p=0,103 | U=33,00; p=0,104 | U=45,00; p=0,331 | U=33,00; p=0,630 |
| Άμεση χοληρυθρίνη | A | 15 | -0,01, [-0,09, 0,01] | -0,03, [-0,05, -0,03] | -0,06, [-0,12, -0,01] | -0,01, [-0,06, 0,01] | -0,07, [-0,12, -0,02] | -0,02, [-0,10, 0,04] |
| | B | 10 | 0,09, [-0,05, 0,12] | 0,04, [0,02, 0,06] | 0,03, [-0,01, 0,06] | -0,04, [-0,08, 0,08] | -0,07, [-0,08, 0,09] | -0,005, [-0,07, 0,04] |
| | A vs. B | - | U=43,00; p=0,073 | U=20,00; p=0,002 | U=22,50; p=0,003 | U=68,50; p=0,717 | U=67,50; p=0,673 | U=55,50; p=0,277 |

Πίνακας 19. Συνοπτικός πίνακας διακυμάνσεων τιμών βιοχημικών δεικτών περιφερικού αίματος μεταξύ των ομάδων

| Μεταβολή Μετρήσιμων Μεγεθών | Ομάδες | N | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές |
|-----------------------------------|---------|----|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | | στιγμές | στιγμές | στιγμές | στιγμές | στιγμές | στιγμές |
| | | | t2 - t1 | t3 - t1 | t4 - t1 | t3 - t2 | t4 - t2 | t4 - t3 |
| Νάτριο | A | 17 | 0,00, [-1,00, 2,50] | 1,00, [-2,50, 2,00] | 2,00, [-1,50, 2,00] | -1,00, [-2,00, 2,00] | 0,00, [-2,00, 3,00] | 1,00, [0,00, 2,00] |
| | B | 16 | -1,00, [-3,00, 0,00] | 0,00, [-2,00, 1,00] | 0,00, [-1,00, 1,75] | 0,00, [-1,00, 2,75] | 0,00, [0,00, 3,25] | 1,00, [-1,00, 1,75] |
| | A vs. B | - | U=93,00; p = 0,165 | U=121,00; p=0,536 | U=104,50; p=0,248 | U=109,00; p = 0,324 | U=120,50; p = 0,570 | U=132,50; p = 0,398 |
| Κάλιο | A | 17 | -0,01, [-0,52, 0,20] | -0,09, [-0,49, 24,00] | -0,23, [-0,54, 0,19] | -0,24, [-0,38, 0,62] | -0,09, [-0,52, 0,30] | 0,10, [-0,88, 0,51] |
| | B | 16 | -0,11, [-0,49, 0,20] | -0,09, [-0,29, 0,08] | 0,11, [0,0025, 24,00] | 0,13, [-0,26, 0,40] | 0,23, [0,05, 0,50] | 0,10, [0,03, 0,58] |
| | A vs. B | - | U=124,00; p=0,065 | U=115,50; p=0,459 | U=79,50; p=0,041 | U=115,00; p=0,449 | U=91,00; p=0,105 | U=110,50; p=0,357 |
| Ασβέστιο | A | 17 | -0,75, [-1,12, 0,06] | -0,68, [-1,07, 0,09] | -0,13, [-0,31, 0,08] | 0,04, [-0,01, 0,08] | 0,47, [-0,09, 0,96] | 0,47, [-0,10, 0,88] |
| | B | 14 | 0,09, [-0,55, 0,25] | -0,18, [-0,73, -0,04] | 0,17, [-0,36, 0,37] | -0,18, [-0,42, -0,13] | -0,02, [-0,12, 0,42] | 0,37, [0,11, 0,56] |
| | A vs. B | - | U=58,00; p=0,015 | U=99,50; p=0,438 | U=95,00; p=0,340 | U=35,00; p<0,001 | U=72,00; p = 0,062 | U=103,00; p = 0,525 |
| ALP | A | 10 | -12,00, [-28,75, -5,50] | -5,00, [-34,25, -2,25] | 17,50, [-12,25, 26,00] | 1,00, [-4,50, 7,00] | 22,50, [6,75, 31,75] | 23,00, [2,50, 28,00] |
| | B | 5 | 1,00, [-10,00, 4,00] | -5,00, [-13,00, 8,00] | -8,00, [-12,00, -5,00] | -3,00, [-4,50, 4,00] | -9,00, [-13,00, 2,00] | -11,00, [-13,00, 5,00] |
| | A vs. B | - | U=10,00; p = 0,065 | U=16,50; p=0,292 | U=10,00; p=0,065 | U=23,50; p = 0,853 | U=6,00; p = 0,019 | U=6,00; p = 0,019 |
| Αλβουμίνη | A | 17 | -0,50, [-0,80, 0,00] | -0,40, [-0,65, 0,00] | 0,30, [0,20, 0,45] | 0,00, [-0,15, 0,40] | 0,60, [0,15, 1,05] | 0,26, [-0,05, 0,59] |
| | B | 12 | -0,20, [-0,20, 0,00] | -0,10, [-0,5, 0,05] | 0,10, [-0,13, 0,40] | -0,15, [-0,20, 0,23] | 0,50, [-0,15, 0,60] | 0,30, [0,0025, 0,37] |
| | A vs. B | - | U=57,00; p=0,045 | U=53,50; p=0,411 | U=80,00; p=0,325 | U=60,00; p = 0,059 | U=53,00; p=0,030 | U=90,00; p = 0,594 |
| Σφαιρίνη | A | 17 | -0,50, [-0,94, -0,13] | -0,50, [-0,92, -0,10] | -0,24, [-0,60, 0,15] | 0,02, [-0,21, 0,17] | 0,08, [-0,10, 0,66] | 0,26, [-0,05, 0,59] |
| | B | 12 | -0,36, [-0,43, 0,09] | -0,34, [-0,58, -0,21] | -0,21, [-0,49, 0,09] | -0,28, [-0,36, 0,17] | 0,13, [-0,20, 0,43] | 0,30, [0,0025, 0,37] |
| | A vs. B | - | U=73,00; p = 0,198 | U=96,00; p=0,790 | U=101,00; p=0,965 | U=67,50; p = 0,125 | U=82,00; p = 0,375 | U=90,00; p = 0,594 |
| Ολικές πρωτεΐνες | A | 17 | -1,00, [-1,40, -0,47] | -1,11, [-1,32, -0,03] | 0,00, [-0,28, 0,10] | 0,02, [-0,15, 0,22] | 1,00, [0,30, 1,55] | 0,90, [0,49, 1,21] |
| | B | 12 | -0,13, [-0,63, 0,11] | -0,49, [-0,74, -0,18] | -0,11, [-0,34, 0,49] | -0,49, [-0,63, 0,33] | 0,65, [-0,78, 1,02] | 0,60, [0,17, 1,07] |
| | A vs. B | - | U=34,00; p = 0,003 | U=74,00; p = 0,214 | U=101,00; p = 0,965 | U=47,00; p = 0,015 | U=50,00; p = 0,021 | U=79,50; p = 0,318 |

Πίνακας 20. Συνοπτικός πίνακας διακυμάνσεων τιμών βιοχημικών δεικτών περιφερικού αίματος μεταξύ των ομάδων

| Μεταβολή Μετρήσιμων Μεγεθών | Ομάδες | N | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές |
|-----------------------------------|---------|----|--------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | στιγμές t2 - t1 | στιγμές t3 - t1 | στιγμές t4 - t1 | στιγμές t3 - t2 | στιγμές t4 - t2 | στιγμές t4 - t3 |
| CRP | A | 9 | - | - | 0.59, [-0.29, 5.91] | - | - | - |
| | B | 12 | - | - | 1.38, [1.23, 2.92] | - | - | - |
| | A vs. B | - | - | - | U=41.00; p=0.354 | - | - | - |
| γ-GT | A | 15 | - | - | 1.00, [-18.00, 28.00] | - | - | - |
| | B | 15 | - | - | 19.00, [6.00, 104.00] | - | - | - |
| | A vs. B | - | - | - | U=80.00; p=0.177 | - | - | - |
| CPK | A | 12 | - | - | 15.00, [-3.00, 39.00] | - | - | - |
| | B | 8 | - | - | 12.50, [-30.00, 59.25] | - | - | - |
| | A vs. B | - | - | - | U=39.00; p=0.483 | - | - | - |

Πίνακας 21. Συνοπτικός πίνακας διακυμάνσεων τιμών βιοχημικών δεικτών περιφερικού αίματος μεταξύ των ομάδων

| Μεταβολή | Ομάδες | N | Χρονικές στιγμές | Χρονικές στιγμές | Χρονικές στιγμές | Χρονικές στιγμές | Χρονικές στιγμές | Χρονικές στιγμές |
|--------------------|--------|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Μετρήσιμων Μεγεθών | | | t2 - t1 | t3 - t1 | t4 - t1 | t3 - t2 | t4 - t2 | t4 - t3 |
| Αιμοσφαιρίνη | A | 16 | -1.30, | -0.95, | -1.50, | -0.40, | 0.00, | 0.30, |
| | | | [-2.30,-0.60] | [-2.98,-0.50] | [-2.98, 1.00] | [-0.88, 0.88] | [-1.25, 2.15] | [-0.58, 1.78] |
| | B | 12 | -0.30, | -0.80, | 0.15, | -0.30, | 0.10, | 0.60, |
| | | | [-1.15,1.20] | [-1.05,-0.40] | [-0.30, 0.73] | [-0.70, 0.25] | [-1.00, 1.38] | [0.50, 1.00] |
| A vs. B | - | - | U=42.00; | U=66.50; | U=67.00; | U=88.50; | U=95.50; | U=94.00; |
| | | | p=0.012 | p=0.0169 | p=0.177 | p=0.624 | p=0.981 | p=0.926 |
| Αιματοκρίτης | A | 16 | -4.45, | -3.25, | -5.45, | -0.80, | 0.05, | 1.45, |
| | | | [-6.50,-1.50] | [-8.13,-2.43] | [-8.13, 0.50] | [-3.25, 2.40] | [-3.80, 5.43] | [-2.00, 4.63] |
| | B | 12 | -1.40, | -3.10, | 0.45, | -1.60, | 0.30, | 2.65, |
| | | | [-2.30,2.30] | [-3.50,-2.30] | [-1.40, 1.35] | [-2.60, 0.00] | [-2.60, 3.35] | [2.30, 3.50] |
| A vs. B | - | - | U=43.00; | U=67.00; | U=60.00; | U=81.00; | U=85.00; | U=93.00; |
| | | | p=0.014 | p=0.177 | p=0.094 | p=0.455 | p=0.609 | p=0.839 |
| Λευκά αιμοσφαίρια | A | 16 | 0.18, | 1.55, | 1.89, | 1.67, | 0.87, | 0.28, |
| | | | [-1.05, 2.06] | [0.71, 3.00] | [-1.84, 3.03] | [-1.30, 3.13] | [-2.07, 2.79] | [-2.60, 0.83] |
| | B | 11 | 0.62, | -0.93, | 2.14, | -0.35, | -0.95, | -0.16, |
| | | | [-1.90, 3.09] | [-2.47, 1.09] | [-1.87, 3.12] | [-1.55,-0.31] | [-2.68,-0.06] | [-2.33, 1.05] |
| A vs. B | - | - | U=55.00; | U=39.00; | U=52.00; | U=54.00; | U=64.00; | U=82.00; |
| | | | p=0.882 | p=0.152 | p=0.767 | p=0.093 | p=0.236 | p=0.767 |
| Ουδετερόφιλα | A | 16 | 0.37, | 2.46, | 2.00, | 1.68, | 1.33, | -0.23, |
| | | | [-0.39, 2.40] | [0.60, 3.25] | [0.34, 3.99] | [-1.04, 2.89] | [-1.73, 2.66] | [2.49, 1.86] |
| | B | 11 | 1.72, | -0.21, | 1.85, | -0.17, | -0.98, | -0.24, |
| | | | [-1.68, 2.83] | [-1.65, 1.06] | [-1.50, 2.71] | [-1.77,-0.04] | [-3.82, 0.18] | [-3.65, 0.79] |
| A vs. B | - | - | U=55.00; | U=51.00; | U=74.00; | U=53.00; | U=52.00; | U=83.00; |
| | | | p=0.882 | p=0.067 | p=0.439 | p=0.034 | p=0.075 | p=0.805 |
| Λεμφοκύτταρα | A | 14 | -0.17, | -0.31, | -0.24, | -0.12, | 0.58, | -0.03, |
| | | | [-0.42, 0.10] | [-1.20, 0.17] | [-0.79, 0.10] | [-0.67, 0.10] | [-2.00, 2.60] | [-3.23, 1.94] |
| | B | 11 | -0.10, | -0.28, | -0.07, | -0.11, | -0.98, | -0.24, |
| | | | [-0.26, 0.00] | [-0.37,-0.19] | [-0.35, 0.06] | [-0.13, 0.01] | [-3.82, 0.18] | [-3.65, 0.79] |
| A vs. B | - | - | U=77.00; | U=77.00; | U=58.00; | U=69.00; | U=48.00; | U=75.00; |
| | | | p=1.00 | p=1.00 | p=0.297 | p=0.661 | p=0.112 | p=0.913 |
| Μονοκύτταρα | A | 16 | -0.08, | 0.04, | -0.03, | 0.12, | -0.01, | -0.12, |
| | | | [-0.34, 0.12] | [-0.37, 0.37] | [-0.35, 0.04] | [-0.09,0.15] | [0.19, 0.16] | [-0.33,0.14] |
| | B | 11 | 0.31, | 0.10, | 0.37, | -0.12, | 0.02, | 0.12, |
| | | | [-0.24, 0.63] | [-0.17, 0.40] | [-0.16, 0.65] | [-0.21,-0.07] | [-0.03, 0.06] | [-0.01,0.25] |
| A vs. B | - | - | U=56.00; | U=76.00; | U=55.00; | U=34.00; | U=78.00; | U=43.50; |
| | | | p=0.114 | p=0.553 | p=0.103 | p=0.008 | p=0.621 | p=0.028 |
| Αιμοπετάλια | A | 16 | 19.00, | 17.00, | -10.00, | 5.00, | 2.50, | -2.00, |
| | | | [-69.25, 47.00] | [-65.75, 46.00] | [-128.25, 54.00] | [-44.00, 9.50] | [-88.50, 27.00] | [-84.25, 44.25] |
| | B | 11 | -1.00, | -7.00, | 19.00, | -15.00, | 28.00, | 43.00, |
| | | | [-42.00, 5.00] | [-84.00, 9.00] | [-93.00, 62.00] | [-30.00,-6.00] | [-17.00, 63.00] | [10.00, 69.00] |
| A vs. B | - | - | U=71.00; | U=69.00; | U=76.00; | U=75.00; | U=70.00; | U=49.00; |
| | | | p=0.401 | p=0.348 | p=0.553 | p=0.519 | p=0.374 | p=0.054 |

Πίνακας 22. Συνοπτικός πίνακας διακυμάνσεων τιμών αιματολογικών δεικτών περιφερικού αίματος μεταξύ των ομάδων

| Μεταβολή Μετρήσιμων Μεγεθών | Ομάδες | N | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές | Χρονικές |
|-----------------------------------|---------|----|--------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | στιγμές t2 - t1 | στιγμές t3 - t1 | στιγμές t4 - t1 | στιγμές t3 - t2 | στιγμές t4 - t2 | στιγμές t4 - t3 |
| LDH | A | 11 | - | - | 2.00, [-470.0, 72.0] | - | - | - |
| | B | 5 | - | - | 100.00, [92.50, 242.0] | - | - | - |
| | A vs. B | - | - | - | $U=1.000;$ $p = 0.003$ | - | - | - |
| Αλβουμίνη | A | 11 | - | - | -0.40, [-0.60, 0.70] | - | - | - |
| | B | 5 | - | - | -0.50, [-0.60, -0.45] | - | - | - |
| | A vs. B | - | - | - | $U=19.000;$ $p = 0.329$ | - | - | - |
| Σφαιρίνη | A | 11 | - | - | -0.43, [-0.72, -0.13] | - | - | - |
| | B | 5 | - | - | -0.33, [-0.46, -0.31] | - | - | - |
| | A vs. B | - | - | - | $U=27.000;$ $p = 0.955$ | - | - | - |
| Ολικές πρωτεΐνες | A | 11 | - | - | -0.40, [-1.32, -0.33] | - | - | - |
| | B | 5 | - | - | -0.93, [-0.96, -0.81] | - | - | - |
| | A vs. B | - | - | - | $U=25.000;$ $p = 0.776$ | - | - | - |

Πίνακας 23. Συνοπτικός πίνακας διακυσμάνσεων τιμών βιοχημικών δεικτών πλευριτικού υγρού μεταξύ των ομάδων

8.6. Ανάλυση επιβίωσης

8.6.1. Σύνολο ασθενών

8.6.1.1. Μεθοδολογία

Η επιβίωση των ασθενών, από την ένταξή τους στη μελέτη μέχρι και την ολοκλήρωση αυτής, μελετήθηκε με τη βοήθεια των καμπυλών επιβίωσης Kaplan-Meier. Επειδή ο χρόνος παρατήρησης των ασθενών δεν είναι κανονικά κατανομημένος, θα αναφέρουμε τη διάμεση επιβίωση καθώς και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτής.

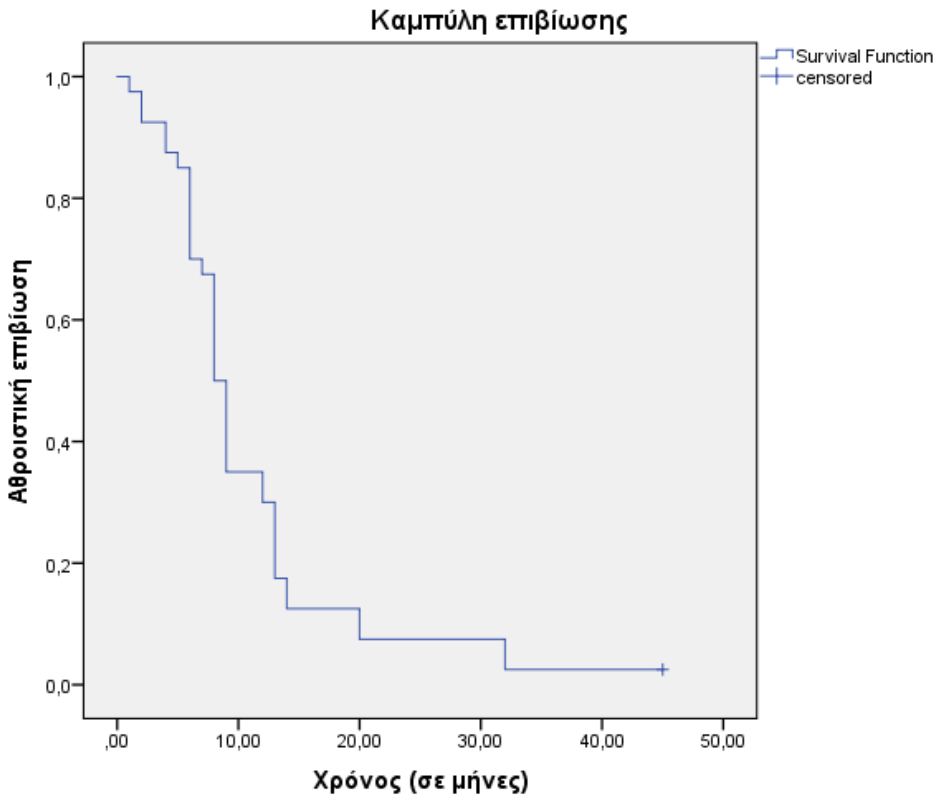
8.6.1.2. Αποτελέσματα

Η καμπύλη επιβίωσης των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη και παρατηρήθηκαν για περίπου 4 χρόνια (45 μήνες) παρουσιάζεται στο γράφημα 134. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών ήταν 8 μήνες (95% CI: 7.046 – 8.954).

8.6.2. Ομάδες A και B

8.6.2.1. Μεθοδολογία

Η επιβίωση των ασθενών που έλαβαν μέρος στην εν λόγω μελέτη καταγράφηκε τις χρονικές στιγμές, ένας μήνας, τρεις μήνες και έξι μήνες μετά την παρέμβαση. Επιπλέον, η παρακολούθηση των ασθενών και η καταγραφή των ημερομηνιών θανάτου των από συγγενικά πρόσωπα συνεχίστηκε έως σήμερα (περίπου 4 χρόνια μετά την παρέμβαση).



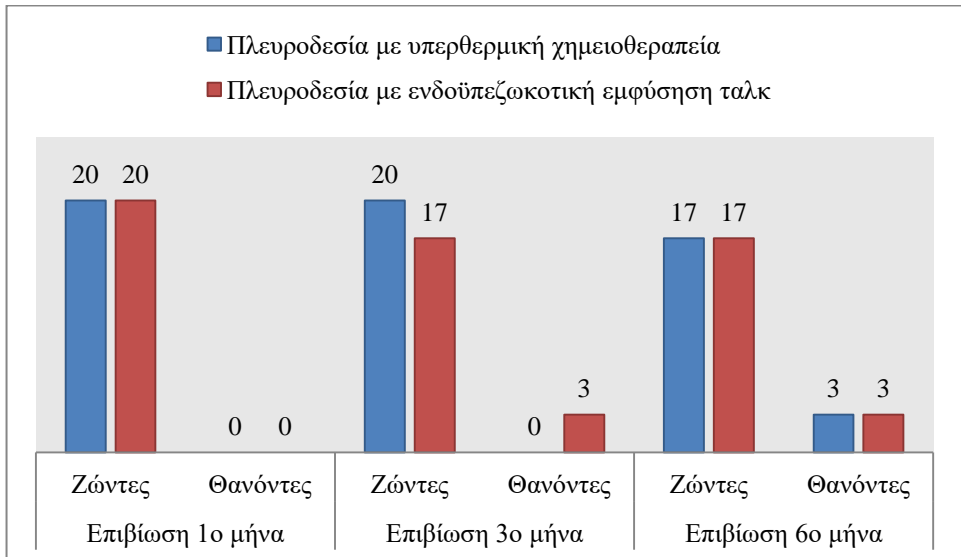
Γράφημα 134

Η καμπύλη επιβίωσης όλων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

Η ανάλυση της επιβίωσης των ασθενών μελετήθηκε με τη βοήθεια των καμπυλών επιβίωσης Kaplan-Meier και τις δοκιμασίες Log rank test, Breslow and Tarone-Ware. Σύμφωνα με τους Hosmer et al. (2008) εφαρμόσαμε και τις τρεις δοκιμασίες και σε περίπτωση συμφωνίας θα αναφέρουμε τα αποτελέσματα της δοκιμασίας Log Rank (160). Επιπλέον, η επίδραση της ομάδας στην έκβαση της αντιμετώπισης της κακοήθους πλευριτικής συλλογής διερευνήθηκε μέσω του μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox (Cox regression model). Οι υπόλοιπες χρονικές στιγμές αναλύθηκαν μέσω περιγραφικής στατιστικής.

9.6.2.2. Αποτελέσματα

Η επιβίωση των ασθενών ένα μήνα μετά την πλευροδεσία, είτε με υπερθερμική χημειοθεραπεία, είτε με ταλκ ήταν 100%. Τρεις μήνες μετά την παρέμβαση, τρεις από τους ασθενείς της ομάδας Β (15%) είχαν αποβιώσει, ενώ όλοι οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν επιβιώσει. Έξι μήνες μετά την πλευροδεσία με ταλκ δεν απεβίωσε άλλος ασθενής, ενώ η ομάδα Α σημείωσε τρεις απώλειες (Γράφημα 135).

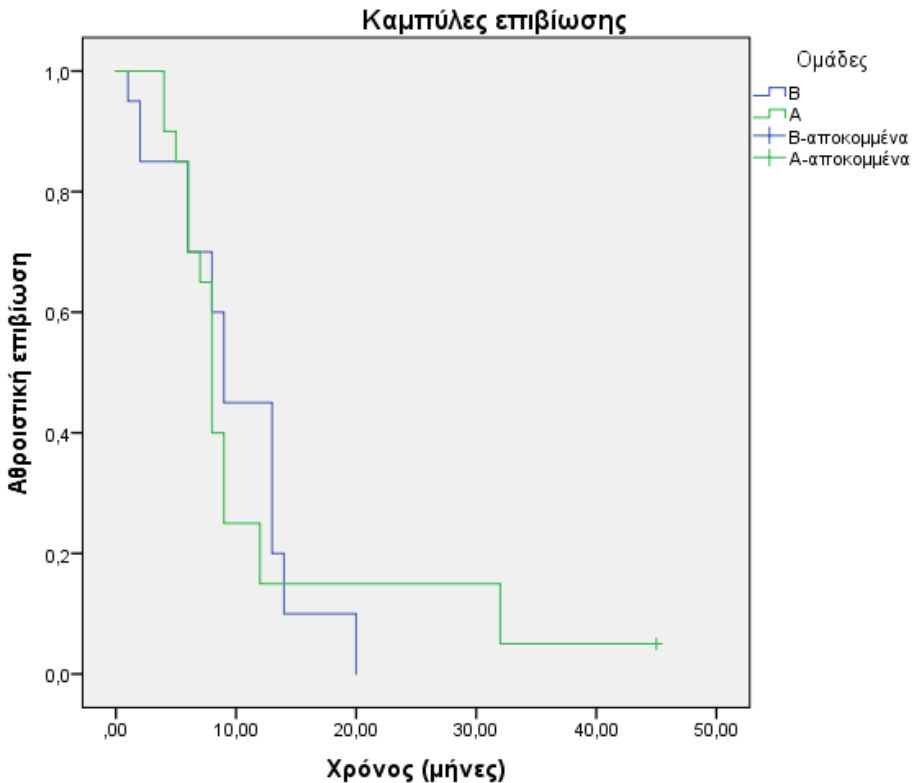


Γράφημα 135

Συχνότητες ζώντων και θανόντων ασθενών ένα μήνα, τρεις και έξι μήνες μετά την παρέμβαση

Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης των ασθενών, όπως αυτοί παρατηρήθηκαν έως σήμερα, μόνο ένας ασθενής της ομάδας Α επιβίωσε ως σήμερα και χαρακτηρίστηκε ως λογοκριμένο σημείο. Επομένως, δεν πραγματοποιήσαμε συγκρίσεις περί του ποσοστού των λογοκριμένων σημείων κάθε ομάδας αλλά και των μοτίβων αυτών. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών της ομάδας που υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με

υπερθερμική χημειοθεραπεία ήταν 8.0 μήνες (95% CI: 7.141 - 8.859), ενώ η διάμεση επιβίωση της ομάδας που υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με ταλκ ήταν 9.0 μήνες (95% CI: 7.141- 8.859). Ωστόσο, οι καμπύλες επιβίωσης των δύο ομάδων δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές (Log Rank test: $\chi^2(1)=0.048$; $p=0.827$; Breslow: $\chi^2(1)=0.503$; $p=0.478$; Tarone-Ware: $\chi^2(1)=0.373$; $p=0.541$) (Γράφημα 136).



Γράφημα 136

Καμπύλες επιβίωσης για τους ασθενείς των ομάδων A και B

Επιπλέον, βλέπουμε ότι οι καμπύλες επιβίωσης των δύο ομάδων τέμνονται, υπογραμμίζοντας ότι η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων δεν ικανοποιείται. Παρότι, η χρήση της δοκιμασίας log-rank δεν ενδείκνυται

όταν οι καμπύλες τέμνονται, η δοκιμασία διατηρεί την ισχύ της (>80%), όταν το πλήθος των αποκομμένων σημείων είναι μικρότερο του 20% και οι καμπύλες τέμνονται στην αρχή του χρόνου (161-162).

Όπως παρατηρούμε από το παραπάνω γράφημα (Γράφημα 136), μόνο ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία κατάφερε να επιβιώσει μέχρι σήμερα. Εφαρμόζοντας παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων (Cox regression model), έχοντας ως συμμεταβλητή (covariate) την ομάδα, βρέθηκε ότι η αναλογία κινδύνου (hazard ratio) είναι 1.069, (95% CI: 0.553 - 2.066), αλλά δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από το 1 ($p=0.843$). Η αναλογία κινδύνου καταδεικνύει ότι η πιθανότητα θανάτου είναι αυξημένη κατά 6.9% στην ομάδα Α έναντι της ομάδας Β.

Επειδή, η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων δεν ικανοποιείται και η παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων ενδεχομένως δεν είναι αξιόπιστη, σχεδιάσαμε δύο επιπλέον αναλύσεις, πριν και μετά τον 14^ο μήνα. Όπως διαφαίνεται στο γράφημα 133, πριν τον 14^ο μήνα παρατήρησης, δεν έχουμε αποκομμένο σημείο, επομένως η επίδραση της διαφορετικής ομάδας, ως προς την επιβίωση, αναλύθηκε με τη βοήθεια της δοκιμασίας χ^2 . Από τον 14^ο μήνα κι έπειτα, παρατηρείται αποκομμένο σημείο. Ωστόσο από τον 14^ο μήνα και μετά, μέχρι το τέλος της παρατήρησης των ασθενών, παρατηρούμε μόνο 5 ασθενείς, καθώς οι υπόλοιποι έχουν εμφανίσει το συμβάν (θάνατος) πριν τον μήνα 14. Ως εκ τούτου, η ανάλυση επιβίωσης σε αυτό το διάστημα δεν ήταν δυνατό να εφαρμοστεί. Έτσι, θα δοθούν κάποια περιγραφικά στοιχεία.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της δοκιμασίας χ^2 , οι ομάδες δεν διαφέρουν ως προς την αναλογία ζώντων/θανόντων κατά το διάστημα από την έναρξη της μελέτης ως τον 14ο μήνα παρατήρησης (*Fisher's exact test: $p=1.000$*). Πιο αναλυτικά, ο πίνακας συνάφειας 2x2 απεικονίζεται ακολούθως (Πίνακας 24).

| Ομάδες | Ασθενείς | | Σύνολο |
|---------------|----------|----------|--------|
| | Ζώντες | Θανόντες | |
| A | 3 | 17 | 20 |
| B | 2 | 18 | 20 |
| Σύνολο | 5 | 35 | 40 |

Πίνακας 24. Συνάφεια της επιβίωσης των ασθενών ανά ομάδα

Στο διάστημα μετά τον 14ο μήνα, μέχρι το τέλος της έρευνας, παρατηρήθηκαν 5 ασθενείς, εκ των οποίων οι 3 είχαν υποβληθεί σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι 2 είχαν υποβληθεί σε πλευροδεσία με ταλκ. Από τους 5 ασθενείς, μόνο ένας ασθενής (της ομάδας A) δεν εμφάνισε το συμβάν. Οι δυο ασθενείς της ομάδας B απεβίωσαν κατά τον 20^ο μήνα, ενώ δύο ασθενείς της ομάδας A απεβίωσαν τον 32^ο μήνα.

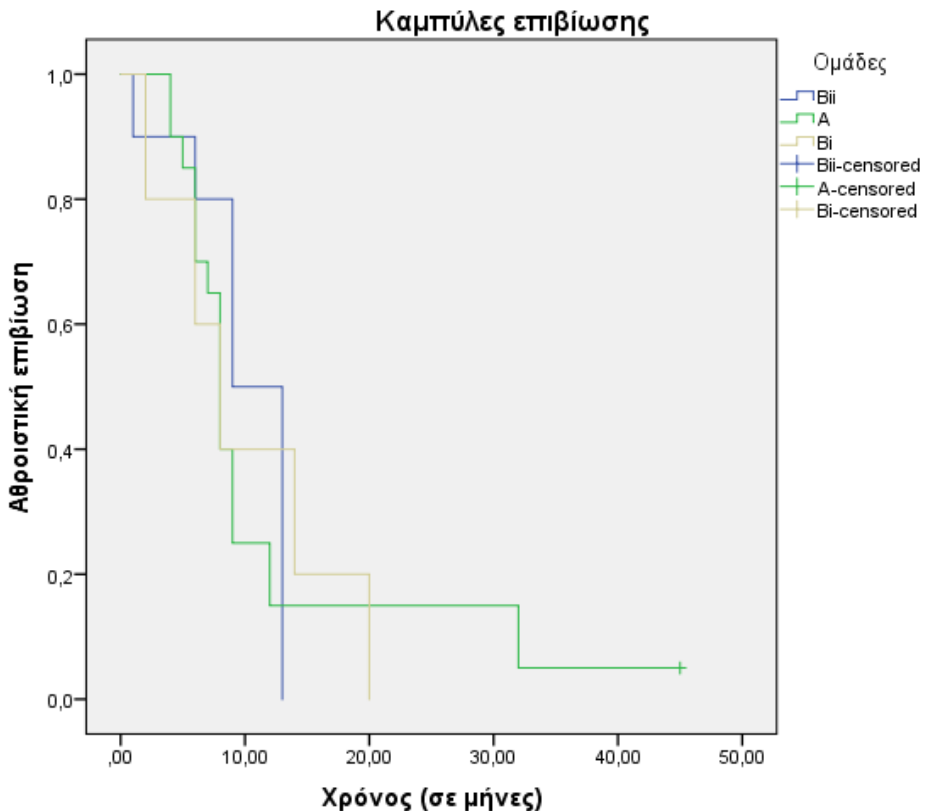
8.6.3. Ομάδες A, Bi και Bii

8.6.3.1. Μεθοδολογία

Για την μελέτη επιβίωσης στις τρεις ομάδες, παρότι το δείγμα μας είναι μικρό και άρα έχουμε απώλεια στην ισχύ της δοκιμασίας, ακολουθήσαμε την ίδια μεθοδολογία, με αυτή που περιγράψαμε στην ανάλυση επιβίωσης μεταξύ των ομάδων A και B, προκειμένου να αποκαλυφθεί μια τάση, αν υπάρχει.

8.6.3.2. Αποτελέσματα

Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης, οι ομάδες δεν φαίνεται να διαφοροποίησαν την επιβίωσή τους (*Log Rank test*: $\chi^2(2)=0.072$; $p=0.964$; *Breslow*: $\chi^2(2)=0.926$; $p=0.629$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(2)=0.526$; $p=0.769$). Πιο αναλυτικά, η διάμεση επιβίωση των ομάδων A και Bι ήταν 8 μήνες (A: 95% CI: 7.141 - 8.859; Bι: 95% CI: 4.964 - 11.036), ενώ η επιβίωση της ομάδας Bii ήταν 9 μήνες (95% CI: 6.288 - 11.712) (Γράφημα 137).



Γράφημα 137

Καμπύλες επιβίωσης για τους ασθενείς των ομάδων A, Bι και Bii

Εφαρμόζοντας το μοντέλο αναλογικών κινδύνων, διερευνώντας την επίδραση της ομάδας στην επιβίωση των ασθενών, βρήκαμε ότι η σχέση δεν είναι σημαντική ($p=0.815$). Η πιθανότητα θανάτου στους ασθενείς της ομάδας A ήταν 1.192 φορές μεγαλύτερη από αυτή της ομάδας Bii. Επιπλέον, οι ασθενείς της ομάδας Bi ήταν κατά 7,9% σε μικρότερο κίνδυνο από την ομάδα Bii. Ωστόσο, οι εν λόγω σχέσεις δεν ήταν σημαντικές (A - Bii: $p=0.667$; Bi- Bii: $p=0.865$).

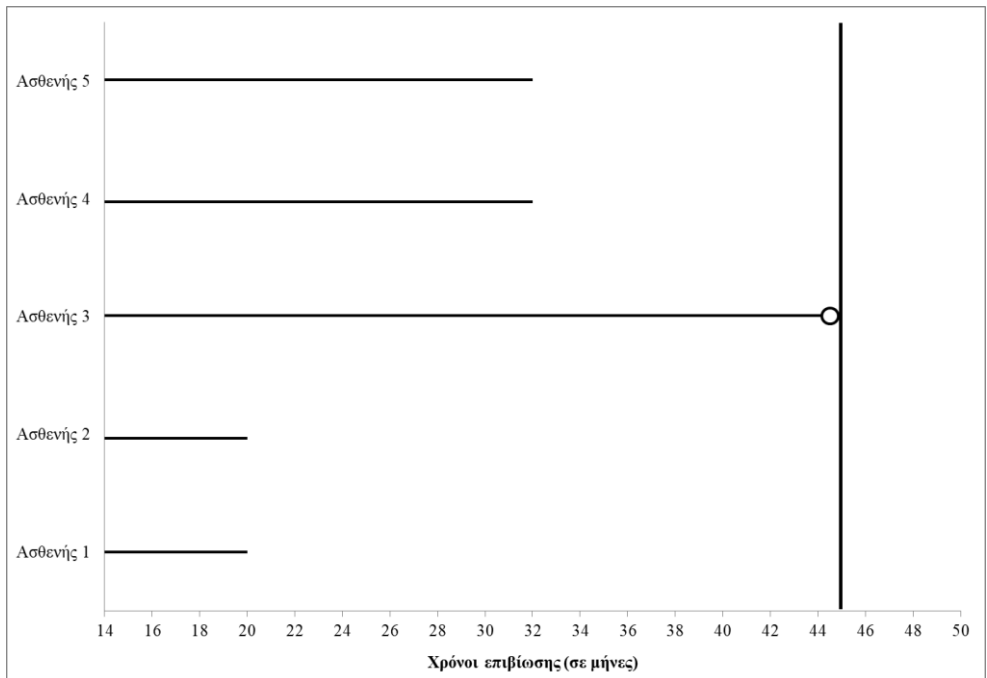
Παρατηρώντας το γράφημα 134, θα δούμε ότι η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων δεν ικανοποιείται, άρα οι παραπάνω μέθοδοι μπορεί να οδηγούν σε μη αξιόπιστα αποτελέσματα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η δοκιμασία log-rank διατηρεί την ισχύ της (>80%), όταν το πλήθος των αποκομμένων σημείων είναι μικρότερο του 20% και οι καμπύλες τέμνονται στην αρχή του χρόνου (161-162).

Προκειμένου να αξιοποιήσουμε τα διαθέσιμα δεδομένα, πραγματοποιήσαμε επιπλέον αναλύσεις, όπως και στην περίπτωση των δύο ομάδων. Τα ευρήματα της δοκιμασίας χ^2 κατέδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αναλογία ζώντων/θανόντων μεταξύ των ομάδων (Fisher's exact test: $p=0.567$). Ο πίνακας συνάφειας 3x2 που παριστάνει την κατάσταση επιβίωσης (survival status) των ασθενών ανά ομάδα απεικονίζεται ως ακολούθως (Πίνακας 25):

| Ομάδες | Ασθενείς | | Σύνολο |
|---------------|----------|----------|--------|
| | Ζώντες | Θανόντες | |
| A | 3 | 17 | 20 |
| Bi | 2 | 8 | 10 |
| Bii | 0 | 10 | 10 |
| Σύνολο | 5 | 35 | 40 |

Πίνακας 25. Συνάφεια της επιβίωσης των ασθενών ανά ομάδα

Στο διάστημα μετά τον 14ο μήνα, μέχρι το τέλος της έρευνας παρατηρήθηκαν 5 ασθενείς, εκ των οποίων οι 3 είχαν υποβληθεί σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία (Ομάδα Α) ενώ οι υπόλοιποι 2 είχαν υποβληθεί σε πλευροδεσία με ενδοϋπεζωκοτική εμφύσηση ταλκ θωρακοσκοπικά (Ομάδα Βι) (Γράφημα 138).



Γράφημα 138

Χρόνοι επιβίωσης των πέντε ασθενών που παρατηρήθηκαν από τον 14ο μήνα έως την ολοκλήρωση της μελέτης

8.7. Μοντέλο αναλογικών κινδύνων (Cox regression)

Με τη βοήθεια του μοντέλου αναλογικών κινδύνων, θα θέλαμε να εξετάσουμε πως η επίδραση διαφόρων παραγόντων επιδρά στην

επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία και συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη.

Οι παράγοντες ενδιαφέροντος ήταν στο σύνολο πενήντα-τέσσερις (54). Αρχικά, οι παράγοντες εξετάστηκαν μονοπαραγοντικά. Όλοι οι παράγοντες ενδιαφέροντος εξετάστηκαν ως προς την υπόθεση της αναλογικότητας του κινδύνου. Αν η εν λόγω υπόθεση δεν ικανοποιείται, το μοντέλο των αναλογικών κινδύνων δεν είναι αξιόπιστο. Σε αυτή την περίπτωση μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την ανάλυση επιβίωσης Kaplan–Meier που αποτελεί μη-παραμετρική διαδικασία.

Ακολούθως, στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, εισήχθησαν οι μεταβλητές με στατιστική σημαντικότητα $p \leq 0.20$ από την μονοπαραγοντική ανάλυση, που δεν έχουν ελλείπουσες τιμές (missing values), ικανοποιούν την υπόθεση της αναλογικότητας του κινδύνου, καθώς κι αυτές που έχουν κλινική αξία. Επιπλέον, στις μεταβλητές που ικανοποιούσαν τις προαναφερθέντες παραδοχές, θα θέλαμε να διερευνήσουμε την αλληλεπίδρασή τους με την μεταβλητή ομάδα.

8.7.1. Επίδραση διαφόρων παραγόντων ενδιαφέροντος μονοπαραγοντικά

8.7.1.1 Προεγχειρητικοί παράγοντες

Ηλικία

Σύμφωνα με την μονοπαραγοντική ανάλυση, η αναλογία κινδύνου (HR) έπειτα από την αντιμετώπιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής αυξάνει με την ηλικία. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα θανάτου έπειτα από πλευροδεσία αυξάνει κατά 0.7% για κάθε χρόνο αύξησης στην ηλικία του ασθενούς. Ωστόσο, αυτή η σχέση δεν είναι στατιστικά σημαντική καθώς

$p=0.726$ και το διάστημα εμπιστοσύνης ($0.970 - 1.045$) περιλαμβάνει το 1. Επίσης αν θέλαμε να εκφράσουμε τον αναλογικό κίνδυνο (HR) σε πέντε χρόνια αύξησης του ασθενούς, θα πρόκυπτε ότι η πιθανότητα θανάτου έπειτα από πλευροδεσία αυξάνει κατά 3.55% για κάθε 5 έτη αύξησης στην ηλικία του ασθενούς.

BMI

Αν και η επίδραση του BMI στην πιθανότητα θανάτου έπειτα από την αντιμετώπιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής φαίνεται να μειώνεται κατά 10.2% για κάθε μονάδα αύξησης του BMI, η σχέση δεν ήταν σημαντική ($p=0.097$; 95% CI: $0.791 - 1.020$).

Φύλο

Η αναλογία κινδύνου έπειτα από πλευροδεσία φαίνεται να ήταν 25.3% μικρότερη στις γυναίκες ασθενείς, από ότι στους άνδρες ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, η πιθανότητα θανάτου έπειτα από την αντιμετώπιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής σε άνδρες ασθενείς είναι κατά 1.34 φορές μεγαλύτερη από ότι στις γυναίκες, αν και η επίδραση του φύλου στην έκβαση της πλευροδεσίας (επιβίωση ασθενούς) δεν είναι σημαντική ($p=0.630$). Ωστόσο, παριστάνοντας τις καμπύλες επιβίωσης των ασθενών ανάλογα με το φύλο, αυτές συμπίπτουν, με αποτέλεσμα η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων να μην ικανοποιείται, παρόλο που τα αποτελέσματα του μοντέλου των αναλογικών κινδύνων ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστα, η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το φύλο δεν φαίνεται να διαφέρει (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=0.293$; $p=0.588$; *Breslow*: $\chi^2(1)=0.965$; $p=0.326$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=0.692$; $p=0.405$).

Κάπνισμα

Η επίδραση των ετών καπνίσματος δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην έκβαση της πλευροδεσίας (επιβίωση ασθενούς) ($p=0.346$).

Παραδόξως, η αναλογία κινδύνου φαίνεται να μειώνεται κατά 0.5% για κάθε 1 pack/year αύξηση.

Υπέρταση

Τα άτομα τα οποία πάσχουν από υπέρταση φαίνεται ότι έχουν 1.896 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου (89.6% μεγαλύτερη αναλογία κινδύνου) έπειτα από την αντιμετώπιση της κακοήθους πλευριτικής συλλογής, σε σχέση με τα άτομα που δεν πάσχουν από υπέρταση. Ωστόσο, η επίδραση της υπέρτασης στην πιθανότητα θανάτου έπειτα από πλευροδεσία δεν βρέθηκε να είναι σημαντική ($p=0.121$). Ελέγχοντας γραφικά την υπόθεση περί αναλογικότητας των κινδύνων, φαίνεται ότι δεν ικανοποιείται, άρα τα εν λόγω ευρήματα δεν είναι αξιόπιστα. Ωστόσο, βάσει της ανάλυσης επιβίωσης, φαίνεται ότι η επιβίωση των ασθενών με ή χωρίς υπέρταση δεν διαφέρει (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=2.967$; $p=0.085$; *Breslow*: $\chi^2(1)=1.488$; $p=0.223$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=2.125$; $p=0.145$).

Καρδιαγγειακά νοσήματα

Η επίδραση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στην επιβίωση των ασθενών, έπειτα από πλευροδεσία, δεν μπορεί να εκτιμηθεί μέσω του μοντέλου των αναλογικών κινδύνων, καθώς οι παράμετροι αυτού δεν συγκλίνουν. Ως εκ τούτου, η επιβίωση των ασθενών, ανάλογα με την παρουσία ή όχι καρδιαγγειακών νοσημάτων, μελετήθηκε μέσω της ανάλυσης επιβίωσης Kaplan-Meier. Όπως προέκυψε, η επιβίωση των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα είναι διαφορετική από αυτών που δεν πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=48.788$; $p<0.001$; *Breslow*: $\chi^2(1)=48.193$; $p<0.001$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=48.496$; $p<0.001$). Πιο αναλυτικά, η διάμεση επιβίωση των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν 2 μήνες (95% CI: 1.151 - 2.849), ενώ η διάμεση επιβίωση των ασθενών χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν 9.00 μήνες (95% CI: 8.045 - 9.955).

Σακχαρώδης διαβήτης

Η επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών, έπειτα από πλευροδεσία, δεν βρέθηκε να είναι σημαντική ($p=0.869$). Η πιθανότητα θανάτου, έπειτα από πλευροδεσία, φαίνεται να μειώνεται κατά 6.5% σε αυτούς που έχουν διαβήτη, συγκριτικά με αυτούς που δεν έχουν διαβήτη, ενώ η αναλογία κινδύνου φαίνεται να αυξάνει κατά 1.065 φορές στους μη-έχοντες διαβήτη σε σχέση με τους έχοντες. Λόγω μη ικανοποίησης της υπόθεσης της αναλογικότητας των κινδύνων, τα εν λόγω αποτελέσματα δεν είναι αξιόπιστα. Σύμφωνα με την ανάλυση της επιβίωσης των ασθενών, ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία διαβήτη, προέκυψε ότι η επιβίωση δεν διαφέρει (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=0.035$; $p=0.853$; *Breslow*: $\chi^2(1)=0.161$; $p=0.688$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=0.032$; $p=0.859$).

Κολπική μαρμαρυγή

Παρότι η σχέση (επίδραση) της κολπικής μαρμαρυγής δεν φαίνεται να είναι σημαντική στην πιθανότητα θανάτου, έπειτα από πλευροδεσία ($p=0.153$), οι έχοντες κολπική μαρμαρυγή έχουν μειωμένη αναλογία κινδύνου κατά 60.1% συγκριτικά με τους μη έχοντες. Αντίθετα οι μη-έχοντες αναφορικά με τους έχοντες παρουσιάζουν 2.508 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα αρνητικής έκβασης, έπειτα από πλευροδεσία. Τα αποτελέσματα δεν είναι όμως αξιόπιστα, λόγω μη ικανοποίησης της αναλογικότητας των κινδύνων. Σύμφωνα με την ανάλυση της επιβίωσης των ασθενών, ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία κολπικής μαρμαρυγής, προέκυψε ότι η επιβίωση δεν διαφέρει (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=2.794$; $p=0.095$; *Breslow*: $\chi^2(1)=1.466$; $p=0.226$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=2.291$; $p=0.130$).

Οικογενειακό ιστορικό θετικό για κακοήθεια

Η αναλογία κινδύνου στους ασθενείς με θετικό ιστορικό για κακοήθεια είναι 1.44 φορές μεγαλύτερη (44% μεγαλύτερη), συγκριτικά με

τους ασθενείς που δεν έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Ενώ, οι μη-έχοντες θετικό οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια έχουν μειωμένη πιθανότητα θανάτου κατά 30.4%. Ωστόσο, η εν λόγω σχέση δεν είναι σημαντική ($p=0.473$; 95% CI: 0.258 - 1.875). Επιπλέον, λόγω μη ικανοποίησης της αναλογικότητας των κινδύνων, τα αποτελέσματα ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστα. Σύμφωνα με την ανάλυση της επιβίωσης των ασθενών, ανάλογα με το οικογενειακό ιστορικό σχετικά με κακοήθεια, προέκυψε ότι η επιβίωση δεν διαφέρει (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=0.667$; $p=0.414$; *Breslow*: $\chi^2(1)=0.196$; $p=0.658$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=0.350$; $p=0.554$).

Ομάδα Αίματος

Η σχέση μεταξύ της ομάδας αίματος και της έκβασης της πλευροδεσίας δεν είναι σημαντική ($p=0.287$). Πιο αναλυτικά, η ομάδα αίματος Α φαίνεται να έχει 1.689 φορές μεγαλύτερη αναλογία κινδύνου από ότι η ομάδα Ο, ενώ η ομάδα Β έχει αναλογία κινδύνου μικρότερη κατά 9.6% από ότι η ομάδα Ο. Ωστόσο η σχέση μεταξύ των ομάδων Α – Ο ($p=0.155$) και Β – Ο ($p=0.827$) αντίστοιχα δεν είναι σημαντικές. Λόγω μη ικανοποίησης της υπόθεσης περί της αναλογικότητας των κινδύνων, ενδεχομένως τα αποτελέσματα να μην είναι αξιόπιστα. Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier ανάλογα με την ομάδα αίματος, δεν παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά (*Log Rank test*: $\chi^2(2)=3.099$; $p=0.212$; *Breslow*: $\chi^2(2)=2.076$; $p=0.354$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(2)=2.503$; $p=0.286$).

Κλάσμα εξώθησης

Η επίδραση του κλάσματος εξώθησης στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών έπειτα από πλευροδεσία δεν βρέθηκε να είναι σημαντική ($p=0.259$). Η πιθανότητα θανάτου, έπειτα από πλευροδεσία, φαίνεται να μειώνεται κατά 4% ανά μία μονάδα αύξησης στο κλάσμα εξώθησης.

FEV₁

Αν και η επίδραση της FEV₁, όπως αυτή μετρήθηκε προεγχειρητικά, στην αρνητική έκβαση της πλευροδεσίας δεν βρέθηκε να είναι σημαντική ($p=0.161$; 95% CI: 0.777 – 4.569), η πιθανότητα θανάτου έπειτα από πλευροδεσία είναι 1.884 φορές μεγαλύτερη για κάθε μονάδα αύξησης στην FEV₁ του ασθενούς. Ωστόσο, τα παραπάνω ευρήματα ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστα λόγω μη ικανοποίησης της αναλογικότητας των κινδύνων για την εν λόγω μεταβλητή.

FVC

Η πιθανότητα θανάτου, έπειτα από αντιμετώπιση κακοήθους πλευρικής συλλογής με πλευροδεσία, μειώνεται κατά 2.9% για κάθε μονάδα αύξησης της FVC του ασθενούς. Ωστόσο, η σχέση αυτή δεν είναι σημαντική ($p=0.295$; 95% CI: 0.375 – 1.347). Τα παραπάνω ευρήματα ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστα, καθώς η αναλογικότητα των κινδύνων δεν ικανοποιείται.

Tiffeneau-Pinelli index

Η επίδραση του δείκτη Tiffeneau-Pinelli στην αρνητική έκβαση της πλευροδεσίας είναι σημαντική ($p=0.002$; 95% CI: 2.983 – 140.605). Πιο συγκεκριμένα, η πιθανότητα θανάτου έπειτα από πλευροδεσία αυξάνει κατά 20.479 φορές για κάθε μονάδα αύξησης του δείκτη Tiffeneau-Pinelli.

Στάδιο TNM

Η επίδραση του σταδίου TNM είναι σημαντική στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών έπειτα από πλευροδεσία ($p=0.007$; 95% CI: 1.353 – 6.996). Η πιθανότητα θανάτου έπειτα από πλευροδεσία είναι 3.077 φορές μεγαλύτερη για τους ασθενείς με κακοήθεια σταδίου IVB, συγκριτικά με αυτούς που έχουν κακοήθεια σταδίου IVA. Τα εν λόγω ευρήματα επιβεβαιώνονται και από την ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier, καθώς η

επιβίωση φαίνεται να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με το στάδιο TNM (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=9.148$; $p=0.002$; *Breslow*: $\chi^2(1)=6.744$; $p=0.009$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=7.921$; $p=0.005$). Η διάμεση επιβίωση των ασθενών σταδίου IVA ήταν 9 μήνες (95% CI: 5.986 - 12.014), ενώ η διάμεση επιβίωση των ασθενών σταδίου IVB ήταν 8 μήνες (95% CI: 7.066 - 8.934).

Πάσχον ημιθωράκιο

Αν και οι ασθενείς που είχαν αριστερό πάσχον ημιθωράκιο είχαν 1.255 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου από ότι οι ασθενείς με δεξιό πάσχον ημιθωράκιο, η επίδραση του πάσχοντος ημιθωρακίου στην πιθανότητα θανάτου δεν ήταν σημαντική ($p=0.507$; 95% CI: 0.642 – 2.456). Παριστάνοντας γραφικά τις καμπύλες επιβίωσης των ασθενών, βάσει του πάσχοντος ημιθωρακίου, βρήκαμε ότι αυτές τέμνονται κι άρα η αναλογικότητα των κινδύνων δεν ικανοποιείται. Ως εκ τούτου, τα εν λόγω ευρήματα δεν είναι αξιόπιστα. Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier, ανάλογα με το πάσχον ημιθωράκιο, δεν παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=0.542$; $p=0.461$; *Breslow*: $\chi^2(1)=0.090$; $p=0.765$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=0.017$; $p=0.897$).

Ημέρες παροχέτευσης πλευριτικού υγρού

Η πιθανότητα θανάτου φαίνεται να αυξάνει κατά 12% για κάθε επιπλέον ημέρα παραμονής του σωλήνα παροχέτευσης. Ωστόσο, η εν λόγω σχέση δεν ήταν σημαντική ($p=0.252$; 95% CI: 0.923 – 1.358). Επιπλέον, η αναλογικότητα των κινδύνων δεν βρέθηκε να είναι σταθερή στο χρόνο για την εν λόγω μεταβλητή. Επομένως, τα αποτελέσματα ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστα.

Συνολική παροχέτευση πλευριτικού υγρού

Η επίδραση της συνολικής παροχέτευσης στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών δεν ήταν σημαντική ($p=0.109$; HR: 1.00; 95% CI: 1.000 – 1.001).

Ιστολογικός τύπος

Ο ιστολογικός τύπος του πρωτοπαθούς όγκου δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών, έπειτα από πλευροδεσία ($p=0.188$). Ωστόσο, το αδenoκαρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα φαίνεται ότι μειώνουν κατά 17.5% και 77.6% αντίστοιχα, την αναλογία κινδύνου, συγκριτικά με τον πρωτοπαθή όγκο εκ πλακωδών κυττάρων. Η επίδραση του ιστολογικού τύπου παραμένει μη σημαντική (Αδenoκαρκίνωμα - Πλακώδες καρκίνωμα: $p=0.603$; 95% CI: 0.399 – 1.705; Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα - Πλακώδες καρκίνωμα: $p=0.068$; 95% CI: 0.045 – 1.116). Λόγω μη ικανοποίησης της βασικής υπόθεσης του μοντέλου (proportionality of hazards), τα παραπάνω συμπεράσματα δεν είναι αξιόπιστα. Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης, δεν παρατηρείται διαφορά στην επιβίωση των ασθενών, ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του πρωτοπαθούς όγκου (Log Rank test: $\chi^2(2)=4.840$; $p=0.089$; Breslow: $\chi^2(2)=4.513$; $p=0.105$; Tarone-Ware: $\chi^2(2)=5.169$; $p=0.075$).

Βαθμός διαφοροποίησης

Ο βαθμός διαφοροποίησης του πρωτοπαθούς όγκου φαίνεται ότι έχει σημαντική επίδραση στην πιθανότητα θανάτου από κακοήγη πλευριτική συλλογή ($p=0.022$). Σύμφωνα με την μονοπαραγοντική ανάλυση, η αναλογία κινδύνου (HR) μειώνεται κατά 50.2%, όταν η διαφοροποίηση του πρωτοπαθούς όγκου είναι χαμηλή, συγκριτικά με το να παραμένει αδιαφοροποίητος ($p=0.378$; 95% CI: 0.106 – 2.348), ενώ αντίθετα γίνεται 3.283 φορές μεγαλύτερη, όταν έχουμε μέτριο βαθμό διαφοροποίησης, συγκριτικά με το να παραμένει αδιαφοροποίητος ($p=0.201$; 95% CI: 0.530 – 20.322). Χρησιμοποιώντας ως ομάδα αναφοράς τη μέτρια διαφοροποίηση, προέκυψε ότι ο αδιαφοροποίητος πρωτοπαθής όγκος μειώνει σχεδόν κατά 70% την αναλογία κινδύνου ($p=0.201$; 95% CI: 0.049 – 1.885), ενώ η χαμηλή διαφοροποίηση μειώνει σημαντικά, σχεδόν κατά 85%, την αναλογία κινδύνου, συγκριτικά με τη μέτρια διαφοροποίηση ($p=0.006$; 95% CI: 0.039 – 0.584). Παρόλο που οι

καμπύλες επιβίωσης τέμνονται στην αρχή, προέκυψε ότι η επιβίωση των ασθενών διαφοροποιείται ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου (*Log Rank test*: $\chi^2(2)=10.620$; **$p=0.005$** ; *Breslow*: $\chi^2(2)=9.203$; **$p=0.010$** ; *Tarone-Ware*: $\chi^2(2)=9.889$; **$p=0.007$**).

TNM “T”

Χρησιμοποιώντας ως αναφορά τον παράγοντα T1c, οι παράγοντες T2b ($p=0.073$; 95% CI: 0.009 – 1.232), T3 ($p=0.064$; 95% CI: 0.013 – 1.130) και T4 ($p=0.037$; 95% CI: 0.010 – 0.870) φαίνεται ότι ενισχύουν την αναλογία κινδύνου περίπου κατά 89%, 88% και 90% αντίστοιχα. Ωστόσο, συνολικά φαίνεται ότι η επίδραση του παράγοντα «T» στην επιβίωση των ασθενών δεν είναι σημαντική ($p=0.207$). Ωστόσο, η αναλογικότητα των κινδύνων δεν ικανοποιείται, επομένως τα παραπάνω ευρήματα δεν είναι αξιόπιστα. Από την άλλη, ελέγχοντας την επιβίωση μέσω Kaplan-Meier προέκυψε ότι οι καμπύλες διαφέρουν κατά Breslow (διαφέρουν στα μέσα του χρόνου), αλλά όχι με τα άλλα μέτρα (*Log Rank test*: $\chi^2(3)=6.824$; $p=0.078$; *Breslow*: $\chi^2(3)=8.001$; **$p=0.046$** ; *Tarone-Ware*: $\chi^2(3)=7.424$; $p=0.060$).

TNM “N”

Ο παράγοντας «N» δεν βρέθηκε να έχει σημαντική επίδραση στην πιθανότητα θανάτου από κακοήγη πλευριτική συλλογή ($p=0.399$; 95% CI: 0.595 – 3.690). Ο παράγοντας τύπου «N2» φαίνεται ότι αυξάνει την αναλογία κινδύνου κατά 1.481 φορές, συγκριτικά με τον παράγοντα «N1». Ωστόσο, η αναλογικότητα των κινδύνων δεν βρέθηκε να ικανοποιείται. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήθηκε ανάλυση επιβίωσης ανάλογα με τον παράγοντα «N» μέσω Kaplan-Meier, η οποία δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές στην επιβίωση των ασθενών (*Log Rank test*: $\chi^2(1)=0.919$; $p=0.338$; *Breslow*: $\chi^2(1)=0.379$; $p=0.538$; *Tarone-Ware*: $\chi^2(1)=0.624$; $p=0.430$).

TNM “M”

Ο παράγοντας «M» βρέθηκε να έχει σημαντική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών ($p=0.002$). Πιο αναλυτικά, ο παράγοντας M1b φαίνεται να επιβαρύνει μη σημαντικά ($p=0.381$; 95% CI: 0.607 – 3.696), κατά 1.498 φορές την αναλογία κινδύνου, από ότι ο παράγοντας M1a. Ενώ, ο παράγοντας M1c ενισχύει σημαντικά ($p=0.001$; 95% CI: 1.949 – 11.102) την αναλογία κινδύνου, κατά 4.651 φορές περισσότερο από ότι ο παράγοντας M1a. Χρησιμοποιώντας ως παράγοντα αναφοράς τον M1c, αποκαλύφθηκε ότι, ο παράγοντας M1b έχει κατά 67,8% μεγαλύτερη αναλογία κινδύνου από ότι ο M1c ($p=0.028$; 95% CI: 0.117 – 0.885). Παρόλο που η υπόθεση περί αναλογικότητας δεν ικανοποιείται γενικά, η επιβίωση των ασθενών φαίνεται να διαφοροποιείται ανάλογα με τον παράγοντα «M» (Log Rank test: $\chi^2(2)=16.194$; $p<0.001$; Breslow: $\chi^2(2)=14.660$; $p=0.001$; Tarone-Ware: $\chi^2(2)=15.419$; $p<0.001$). Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με παράγοντα M1c ήταν 6 μήνες, ενώ αυτών με παράγοντα M1a και M1b ήταν 9 και 8 μήνες αντίστοιχα.

Ανατομική εντόπιση πρωτοπαθούς όγκου

Ενώ η ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην πιθανότητα θανάτου από κακοήγη πλευριτική συλλογή ($p=0.331$), φαίνεται ότι όταν ο πρωτοπαθής όγκος είναι στον δεξιό κάτω λοβό, η αναλογία κινδύνου ενισχύεται σημαντικά 3.279 φορές από ότι να είναι στον δεξιό άνω λοβό ($p=0.037$; 95% CI: 1.072 – 10.034). Γενικά φαίνεται ότι η αναλογία κινδύνου είναι αυξημένη μη σημαντικά 1.797, 1.531 και 1.276 φορές στις θέσεις RML, LUL και LLL αντίστοιχα, σε σχέση με τον δεξιό άνω λοβό (RUL). Λόγω μη ικανοποίησης της βασικής υπόθεσης του μοντέλου (proportionality of hazards) τα παραπάνω συμπεράσματα δεν είναι αξιόπιστα. Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης, δεν παρατηρείται διαφορά στην επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου (Log Rank test: $\chi^2(4)=5.855$;

$p=0.210$; Breslow: $\chi^2(4)=6.366$; $p=0.173$; Tarone-Ware: $\chi^2(4)=5.877$; $p=0.208$).

8.7.1.2 Βιοχημικοί δείκτες

Γλυκόζη στο περιφερικό αίμα

Παρότι η επίδραση της προεγχειρητικής γλυκόζης δεν βρέθηκε να είναι σημαντική στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών έπειτα από πλευροδεσία ($p=0.696$; 95% CI: 0.987 – 1.009), φαίνεται ότι για κάθε μονάδα αύξησης της προεγχειρητικής γλυκόζης η αναλογία κινδύνου μειώνεται κατά 0.20%. Όμοια, η επίδραση της γλυκόζης έπειτα από 24 και 48 ώρες αντίστοιχα δεν βρέθηκε να είναι σημαντική στην επιβίωση των ασθενών (24 ώρες μετά - $p=0.346$; 95% CI: 0.975 – 1.009; 48 ώρες μετά - $p=0.094$; 95% CI: 0.973 – 1.002). Έπειτα από το πρώτο και δεύτερο 24ωρο η αναλογία κινδύνου μειώνεται κατά 0.8% και 1.3% αντίστοιχα για κάθε μια μονάδα αύξησης της γλυκόζης. Αν και η σχέση της γλυκόζης με την πιθανότητα θανάτου παραμένει μη σημαντική μια εβδομάδα μετά την παρέμβαση ($p=0.069$; 95% CI: 0.973– 1.001), η αναλογία κινδύνου μειώνεται κατά 1.3% αντίστοιχα για κάθε μια μονάδα αύξησης της γλυκόζης. Αξίζει να σημειωθεί ότι όλες οι παραπάνω σχέσεις είναι μη σημαντικές. Η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται για όλες τις χρονικές στιγμές, εκτός από τη χρονική στιγμή t_2 (24 ώρες μετεγχειρητικά).

Ουρία στο περιφερικό αίμα

Η προεγχειρητική ουρία δεν είχε σημαντική επίδραση στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών ($p=0.094$; 95% CI: 0.997– 1.044). Αν και η σχέση δεν είναι σημαντική, η αναλογία κινδύνου φαίνεται ότι αυξάνει κατά 2% για κάθε μονάδα αύξησης της ουρίας προεγχειρητικά. Η ουρία 24

ώρες μετά την παρέμβαση βρέθηκε να έχει σημαντική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών ($p=0.020$; 95% CI: 1.005 – 1.053) επιβαρύνοντας την αναλογία κινδύνου κατά 2.9%. Ομοίως, δύο μέρες μετά την επέμβαση η ουρία φαίνεται να ενισχύει σημαντικά ($p=0.006$; 95% CI: 1.010 – 1.064) την αναλογία κινδύνου κατά 3.7%. Μια εβδομάδα μετεγχειρητικά, η ουρία δεν επιδρά σημαντικά στην πιθανότητα θανάτου έπειτα από πλευροδεσία ($p=0.626$; HR: 1.005 95% CI: 0.985 – 1.025). Η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται για όλες τις χρονικές στιγμές, εκτός από τη χρονική στιγμή t_3 (48 ώρες μετεγχειρητικά).

Κρεατινίνη στο περιφερικό αίμα

Η προεγχειρητική κρεατινίνη επιδρά σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών ($p=0.001$; 95% CI: 2.124 – 20.617). Μάλιστα, η αναλογία κινδύνου των ασθενών αυξάνεται 6.618 φορές για κάθε μονάδα αύξησης της προεγχειρητικής κρεατινίνης. Επιπλέον, η κρεατινίνη 24 ώρες μετεγχειρητικά φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην πιθανότητα θανάτου μετά την πλευροδεσία ($p=0.001$; 95% CI: 2.128 – 23.938), επιβαρύνοντας την αναλογία κινδύνου για κάθε μονάδα αύξησής της 7.287 φορές. Όμοια 48 ώρες μετεγχειρητικά, η κρεατινίνη αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα ($p=0.019$; 95% CI: 1.292 – 16.598), καθώς ενισχύει την αναλογία κινδύνου 4.631 φορές για κάθε μονάδα αύξησής της. Η επίδραση της κρεατινίνης στην επιβίωση των ασθενών παραμένει σημαντική επτά ημέρες μετά την επέμβαση ($p=0.020$; 95% CI: 1.240 – 12.935), καθώς η αναλογία κινδύνου ενισχύεται 4.005 φορές για κάθε μονάδα αύξησης της κρεατινίνης. Η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται για όλες τις χρονικές στιγμές εκτός από τη χρονική στιγμή t_2 (24 ώρες μετεγχειρητικά).

SGPT στο περιφερικό αίμα

Η προεγχειρητική SGPT δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών με κακοήγη πλευριτική συλλογή ($p=0.712$; HR:

1.002; 95% CI: 0.990 – 1.014). Η σχέση της SGPT 24 ώρες, 48 ώρες και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση παραμένει μη σημαντική στην επίδραση της επιβίωσης των ασθενών (24 ώρες μετά: $p=0.861$; HR: 0.999; 95% CI: 0.985 – 1.013; 48 ώρες μετά: $p=0.306$; HR: 0.994; 95% CI: 0.983 – 1.006; 7 ημέρες μετά: $p=0.447$; HR: 0.994; 95% CI: 0.980 – 1.009).

SGOT στο περιφερικό αίμα

Η SGOT δεν βρέθηκε να έχει σημαντική επίδραση στην πιθανότητα θανάτου από κακοήθη πλευριτική συλλογή σε καμία από τις χρονικές στιγμές που μετρήθηκε (Προεγχειρητικά: $p=0.969$; HR: 1.000; 95% CI: 0.977 – 1.025; 24 ώρες μετά: $p=0.694$; HR: 0.994; 95% CI: 0.962 – 1.026; 48 ώρες μετά: $p=0.201$; HR: 0.982; 95% CI: 0.956 – 1.010; 7 ημέρες μετά: $p=0.139$; HR: 0.981; 95% CI: 0.957 – 1.006).

LDH στο περιφερικό αίμα

Η LDH δεν αποτελεί σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών σε καμία από τις χρονικές στιγμές που μετρήθηκε (Προεγχειρητικά: $p=0.521$; HR: 1.000; 95% CI: 0.998 – 1.001; 24 ώρες μετά: $p=0.485$; HR: 1.000; 95% CI: 0.998 – 1.001; 48 ώρες μετά: $p=0.949$; HR: 1.000; 95% CI: 0.996 – 1.004; 7 ημέρες μετά: $p=0.457$; HR: 1.000; 95% CI: 0.999 – 1.000).

CRP στο περιφερικό αίμα

Η επίδραση της CRP στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή δεν βρέθηκε να είναι σημαντική, τόσο προεγχειρητικά όσο και μια εβδομάδα μετεγχειρητικά (Προεγχειρητικά: $p=0.307$; HR: 1.029; 95% CI: 0.974 – 1.087; 7 ημέρες μετά: $p=0.892$; HR: 1.004; 95% CI: 0.948 – 1.063).

Νάτριο στο περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα του νατρίου δεν φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με την επιβίωση των ασθενών σε καμία από τις χρονικές στιγμές που μετρήθηκαν (Προεγχειρητικά: $p=0.487$; HR: 1.037; 95% CI: 0.937 – 1.147; 24 ώρες μετά: $p=0.567$; HR: 1.037; 95% CI: 0.915 – 1.177; 48 ώρες μετά: $p=0.277$; HR: 1.077; 95% CI: 0.942 – 1.232; 7 ημέρες μετά: $p=0.227$; HR: 1.069; 95% CI: 0.959 – 1.192).

Κάλιο στο περιφερικό αίμα

Η επίδραση των επιπέδων καλίου δεν φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με την πιθανότητα θανάτου των ασθενών σε κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε (Προεγχειρητικά: $p=0.554$; HR: 1.193; 95% CI: 0.665 – 2.138; 24 ώρες μετά: $p=0.546$; HR: 0.837; 95% CI: 0.471 – 1.490; 48 ώρες μετά: $p=0.362$; HR: 1.340; 95% CI: 0.714 – 2.513; 7 ημέρες μετά: $p=0.583$; HR: 1.169; 95% CI: 0.669 – 2.044). Ωστόσο, η υπόθεση περί της αναλογικότητας των κινδύνων δεν ικανοποιείται για τις χρονικές στιγμές t_1 , t_2 και t_4 .

Ασβέστιο στο περιφερικό αίμα

Όμοια, τα επίπεδα του ασβεστίου δεν επιδρούν σημαντικά στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών όπως μετρήθηκαν προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 ημέρες μετεγχειρητικά (Προεγχειρητικά: $p=0.479$; HR: 1.280; 95% CI: 0.647 – 2.532; 24 ώρες μετά: $p=0.408$; HR: 0.729; 95% CI: 0.346 – 1.539; 48 ώρες μετά: $p=0.300$; HR: 1.707; 95% CI: 0.620 – 4.700; 7 ημέρες μετά: $p=0.580$; HR: 0.905; 95% CI: 0.636 – 1.288). Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται για όλες τις χρονικές στιγμές, εκτός από τη χρονική στιγμή t_2 (24 ώρες μετεγχειρητικά).

ALP στο περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης, όπως μετρήθηκαν προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 ημέρες μετεγχειρητικά, δεν φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.795$; HR: 1.001; 95% CI: 0.992 – 1,010 24 ώρες μετά: $p=0.857$; HR: 1.002; 95% CI: 0.983 – 1.021; 48 ώρες μετά: $p=0.961$; HR: 1.000; 95% CI: 0.980 – 1.020; 7 ημέρες μετά: $p=0.882$; HR: 1.000; 95% CI: 0.993 – 1.006).

Αλβουμίνη στο περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα της αλβουμίνης δεν φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με την πιθανότητα θανάτου των ασθενών έπειτα από πλευροδεσία, σε καμία από τις χρονικές στιγμές που μετρήθηκαν (Προεγχειρητικά: $p=0.530$; HR: 0.732; 95% CI: 0.276 – 1.939 24 ώρες μετά: $p=0.817$; HR: 0.891; 95% CI: 0.336 – 2.365; 48 ώρες μετά: $p=0.723$; HR: 0.835; 95% CI: 0.308 – 2.265; 7 ημέρες μετά: $p=0.519$; HR: 0.866; 95% CI: 0.558 – 1.342). Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται για όλες τις χρονικές στιγμές, εκτός από τη χρονική στιγμή t_2 (24 ώρες μετεγχειρητικά).

Σφαιρίνες στο περιφερικό αίμα

Οι σφαιρίνες δεν φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών σε καμία από τις χρονικές στιγμές που μετρήθηκαν (Προεγχειρητικά: $p=0.319$; HR: 1.385; 95% CI: 0.730 – 2.629; 24 ώρες μετά: $p=0.545$; HR: 1.191; 95% CI: 0.676 – 2.101; 48 ώρες μετά: $p=0.506$; HR: 0.753; 95% CI: 0.327 – 1.736; 7 ημέρες μετά: $p=0.223$; HR: 0.730; 95% CI: 0.441– 1.210).

Ολικές πρωτεΐνες στο περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών δεν σχετίζονται σημαντικά με την πιθανότητα θανάτου των ασθενών προεγχειρητικά καθώς και μέχρι τη δεύτερη ημέρα μετεγχειρητικά (Προεγχειρητικά: $p=0.846$; HR: 0.950; 95% CI: 0.564 – 1.600; 24 ώρες μετά: $p=0.616$; HR: 1.138; 95% CI: 0.687 – 1.883; 48 ώρες μετά: $p=0.317$; HR: 0.663; 95% CI: 0.297 – 1.481). Τα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών 7 ημέρες μετεγχειρητικά βρέθηκαν ότι μειώνουν την αναλογία κινδύνου κατά 69.8% για κάθε μονάδα αύξησής τους ($p=0.001$; HR: 0.302; 95% CI: 0.150 – 0.609). Η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται για όλες τις χρονικές στιγμές εκτός από τη χρονική στιγμή t_3 (48 ώρες μετεγχειρητικά).

γ-GT στο περιφερικό αίμα

Οι τιμές της γ-GT δεν φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών κατά την προεγχειρητική περίοδο, καθώς και 7 ημέρες μετεγχειρητικά (Προεγχειρητικά: $p=0.511$; HR: 1.002; 95% CI: 0.997 – 1.007; 7 ημέρες μετά: $p=0.250$; HR: 1.003; 95% CI: 0.998 – 1.007).

CPK στο περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα της κρεατινικής φωσφοκινάσης, όπως αυτά μετρήθηκαν προεγχειρητικά και 7 ημέρες μετεγχειρητικά, δεν επιδρούν σημαντικά στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών με κακοήγη πλευριτική συλλογή (Προεγχειρητικά: $p=0.052$; HR: 1.019; 95% CI: 1.000 – 1.039; 7 ημέρες μετά: $p=0.190$; HR: 1.004; 95% CI: 0.998 – 1.011).

Έμμεση χολερυθρίνη σε περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα της έμμεσης χολερυθρίνης δεν σχετίζονται σημαντικά με την πιθανότητα θανάτου των ασθενών έπειτα από πλευροδεσία (Προεγχειρητικά: $p=0.732$; HR: 1.473; 95% CI: 0.160 – 13.563; 24 ώρες μετά: $p=0.787$; HR: 1.363; 95% CI: 0.144 – 12.861; 48 ώρες μετά: $p=0.748$;

HR: 1.477; 95% CI: 0.137 – 15.916; 7 ημέρες μετά: $p=0.979$; HR: 1.056; 95% CI: 0.019 – 57.297). Αξίζει να τονιστεί ότι η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται μόνο για την μέτρηση της έμμεσης χολερυθρίνης κατά την προεγχειρητική περίοδο.

Άμεση χολερυθρίνη σε περιφερικό αίμα

Ομοίως, η άμεση χολερυθρίνη δεν σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.867$; HR: 1.223; 95% CI: 0.115 – 13.032; 24 ώρες μετά: $p=0.547$; HR: 4.459; 95% CI: 0.034 – 580.854; 48 ώρες μετά: $p=0.879$; HR: 0.727; 95% CI: 0.012 – 44.830; 7 ημέρες μετά: $p=0.089$; HR: 10.790; 95% CI: 0.698 – 166.874). Η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται μόνο για την μέτρηση της άμεσης χολερυθρίνης 24 ώρες μετεγχειρητικά.

LDH στο πλευριτικό υγρό

Οι τιμές της LDH κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο και 7 ημέρες μετεγχειρητικά δεν φαίνεται να σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.349$; HR: 1.000; 95% CI: 0.999 – 1.000; 7 ημέρες μετά: $p=0.567$; HR: 1.000; 95% CI: 0.998 – 1.001).

Αλβουμίνη στο πλευριτικό υγρό

Όμοια με την LDH, τα επίπεδα αλβουμίνης δεν φαίνεται να επιδρούν στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών έπειτα από πλευροδεσία (Προεγχειρητικά: $p=0.497$; HR: 1.441; 95% CI: 0.502 – 4.137; 7 ημέρες μετά: $p=0.849$; HR: 0.922; 95% CI: 0.400 – 2.128). Η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων δεν ικανοποιείται για την μέτρηση της αλβουμίνης προεγχειρητικά.

Σφαιρίνες στο πλευριτικό υγρό

Η επίδραση των επιπέδων σφαιρινών κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο και 7 ημέρες μετεγχειρητικά δεν βρέθηκε να είναι σημαντική στην

πιθανότητα θανάτου των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.396$; HR: 0.688; 95% CI: 0.290 – 1.631; 7 ημέρες μετά: $p=0.054$; HR: 1.154; 95% CI: 0.997 – 1.335).

Ολικές πρωτεΐνες στο πλευριτικό υγρό

Οι ολικές πρωτεΐνες, όπως μετρήθηκαν προεγχειρητικά και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση, δεν φαίνεται να επιδρούν στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.951$; HR: 0.985; 95% CI: 0.609 – 1.592; 7 ημέρες μετά: $p=0.614$; HR: 0.875; 95% CI: 0.520 – 1.471).

8.7.1.3 Αιματολογικοί δείκτες

Αιμοσφαιρίνη σε περιφερικό αίμα

Η αιμοσφαιρίνη δεν φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με την πιθανότητα θανάτου των ασθενών, όπως μετρήθηκε στις διάφορες χρονικές στιγμές (Προεγχειρητικά: $p=0.979$; HR: 1.003; 95% CI: 0.826 – 1.217; 24 ώρες μετά: $p=0.982$; HR: 1.002; 95% CI: 0.816 – 1.231; 48 ώρες μετά: $p=0.470$; HR: 0.879; 95% CI: 0.619 – 1.247; 7 ημέρες μετά: $p=0.465$; HR: 0.914; 95% CI: 0.717 – 1.164). Ωστόσο, η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται για όλες τις χρονικές στιγμές, εκτός από τη χρονική στιγμή t_4 .

Αιματοκρίτης σε περιφερικό αίμα

Ομοίως, οι τιμές του αιματοκρίτη δεν φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.746$; HR: 1.012; 95% CI: 0.943 – 1.085; 24 ώρες μετά: $p=0.784$; HR: 1.010; 95% CI: 0.940 – 1.086; 48 ώρες μετά: $p=0.766$; HR: 0.980; 95% CI: 0.860 – 1.117; 7 ημέρες μετά: $p=0.432$; HR: 0.970; 95% CI: 0.898 – 1.047).

Λευκά Αιμοσφαίρια σε περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων δεν φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών έπειτα από πλευροδεσία (Προεγχειρητικά: $p=0.329$; HR: 1.049; 95% CI: 0.953 – 1.154; 24 ώρες μετά: $p=0.124$; HR: 1.080; 95% CI: 0.979 – 1.192; 48 ώρες μετά: $p=0.124$; HR: 1.125; 95% CI: 0.968 – 1.307; 7 ημέρες μετά: $p=0.957$; HR: 1.003; 95% CI: 0.905 – 1.112). Ωστόσο, η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ικανοποιείται μόνο για την μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων προεγχειρητικά. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα για τις άλλες χρονικές στιγμές δεν είναι αξιόπιστα.

Ουδετερόφιλα σε περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα των ουδετερόφιλων δεν φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με την επιβίωση των ασθενών, όπως εκτιμήθηκαν στις διάφορες χρονικές στιγμές (Προεγχειρητικά: $p=0.412$; HR: 1.051; 95% CI: 0.934 – 1.182; 24 ώρες μετά: $p=0.099$; HR: 1.105; 95% CI: 0.981 – 1.244; 48 ώρες μετά: $p=0.112$; HR: 1.142; 95% CI: 0.969 – 1.347; 7 ημέρες μετά: $p=0.888$; HR: 0.991; 95% CI: 0.877 – 1.120). Τα παραπάνω ευρήματα ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστα καθώς η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων δεν ικανοποιείται για καμία χρονική στιγμή.

Λεμφοκύτταρα σε περιφερικό αίμα

Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.650$; HR: 1.149; 95% CI: 0.631 – 2.090; 24 ώρες μετά: $p=0.654$; HR: 1.165; 95% CI: 0.597 – 2.275; 48 ώρες μετά: $p=0.884$; HR: 1.066; 95% CI: 0.454 – 2.501; 7 ημέρες μετά: $p=0.787$; HR: 1.110; 95% CI: 0.521 – 2.361).

Μονοκύτταρα σε περιφερικό αίμα

Τα επίπεδα των μονοκυττάρων, όπως αυτά εκτιμήθηκαν προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 ημέρες μετεγχειρητικά, δεν φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.159$; HR: 1.599; 95% CI: 0.833 – 3.072; 24 ώρες μετά: $p=0.945$; HR: 0.967; 95% CI: 0.371 – 2.522; 48 ώρες μετά: $p=0.989$; HR: 1.008; 95% CI: 0.314 – 3.234; 7 ημέρες μετά: $p=0.836$; HR: 1.098; 95% CI: 0.451 – 2.672).

Αιμοπετάλια σε περιφερικό αίμα

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων που εκτιμήθηκε στις διάφορες χρονικές στιγμές δεν φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με την πιθανότητα θανάτου των ασθενών (Προεγχειρητικά: $p=0.501$; HR: 1.001; 95% CI: 0.999 – 1.003; 24 ώρες μετά: $p=0.181$; HR: 1.002; 95% CI: 0.999 – 1.004; 48 ώρες μετά: $p=0.556$; HR: 1.001; 95% CI: 0.998 – 1.004; 7 ημέρες μετά: $p=0.662$; HR: 1.000; 95% CI: 0.998 – 1.003).

Μετεγχειρητική ακτινογραφία για την παρακολούθηση της πλευριτικής συλλογής

Τα ευρήματα της ακτινογραφίας (παρουσία ή μη πλευριτικής συλλογής) δεν φαίνεται να σχετίζονται με την πιθανότητα θανάτου μετά την πλευροδεσία (1^ο μήνα: $p=0.995$; HR: 0.997; 95% CI: 0.344 – 2.888; 3^ο μήνα: $p=0.611$; HR: 1.296; 95% CI: 0.478 – 3.515; 6^ο μήνα: $p=0.154$; HR: 2.332; 95% CI: 0.728 – 7.475). Καθώς όμως η υπόθεση περί αναλογικότητας των κινδύνων δεν ικανοποιείται για τα ευρήματα των ακτινογραφιών κατά τον 1^ο, 3^ο και 6^ο μήνα αντίστοιχα, η μελέτη της επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μέσω Kaplan-Meier. Σύμφωνα με την εν λόγω ανάλυση δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία πλευριτικής συλλογής στις διάφορες χρονικές στιγμές που υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία (1^{ος} μήνας: Log Rank test: $\chi^2(1)=0.000$; $p=0.994$; Breslow: $\chi^2(1)=0.395$; $p=0.530$; Tarone-

Ware: $\chi^2(1)=0.120$; $p=0.728$; 2^{ος} μήνας: Log Rank test: $\chi^2(1)=0.330$; $p=0.566$; Breslow: $\chi^2(1)=0.014$; $p=0.905$; Tarone-Ware: $\chi^2(1)=0.036$; $p=0.850$; 3^{ος} μήνας: Log Rank test: $\chi^2(1)=2.834$; $p=0.092$; Breslow: $\chi^2(1)=0.985$; $p=0.321$; Tarone-Ware: $\chi^2(1)=1.739$; $p=0.187$).

Συνοψίζοντας, οι μεταβλητές που έχουν επίδραση στην επιβίωση των ασθενών ($p \leq 0.20$), όπως προέκυψε από την μονοπαραγοντική ανάλυση, που δεν έχουν ελλείπουσες τιμές (missing values) και ικανοποιούν την υπόθεση της αναλογικότητας του κινδύνου είναι οι ακόλουθες:

Στάδιο TNM

Προεγχειρητική ουρία

Προεγχειρητική κρεατινίνη

Κρεατινίνη 7 ημέρες μετεγχειρητικά

SGOT 7 ημέρες μετεγχειρητικά

Οι παραπάνω μεταβλητές μαζί με την ηλικία των ασθενών θα συμμετέχουν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Δυστυχώς άλλες μεταβλητές ενδιαφέροντος που θα μπορούσαν να συμμετέχουν δεν ικανοποιούν την υπόθεση περί της αναλογικότητας των κινδύνων.

8.7.2. Προσαρμογή πολυπαραγοντικού μοντέλου

Προσαρμόσαμε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο βάσει των προσδιοριστικών παραγόντων που προέκυψαν από την μονοπαραγοντική ανάλυση και την ηλικία των ασθενών και έχουμε τα παρακάτω ευρήματα (Πίνακας 26):

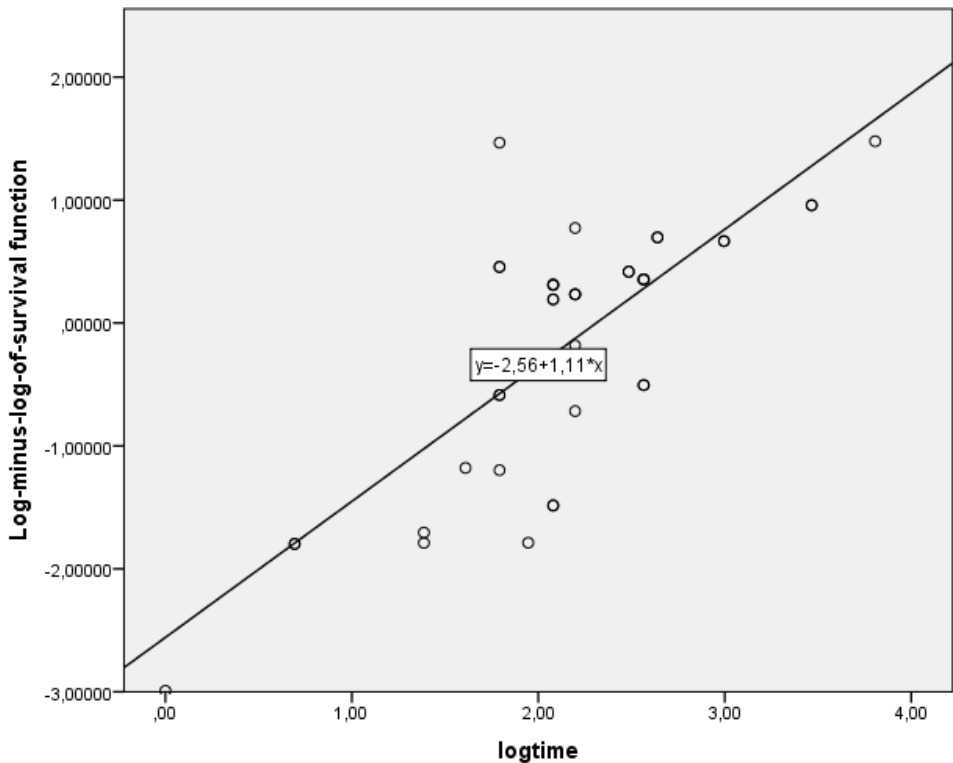
| Προσδιοριστικοί Παράγοντες | Μονοπαραγοντικό | | | Πολυπαραγοντικό | | |
|--|-----------------|-----------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------|
| | HR | 95% CI | p-value | HR | 95% CI | p-value |
| Ηλικία | 1.007 | 0.970 1.045 | 0.726 | 1.009 | 0.953 1.069 | 0.753 |
| Στάδιο TNM | 3.077 | 1.353 6.996 | 0.007 | 5.020 | 1.811 13.918 | 0.002 |
| Προεγχειρητική ουρία | 1.020 | 0.997 1.044 | 0.094 | 1.017 | 0.986 1.048 | 0.287 |
| Προεγχειρητική κρεατινίνη | 6.618 | 2.124 20.617 | 0.001 | 1.763 | 0.119 26.128 | 0.680 |
| Κρεατινίνη 7 ημέρες μετεγχειρητικά | 4.005 | 1.240 12.935 | 0.020 | 3.793 | 0.206 69.791 | 0.370 |
| SGOT 7 ημέρες μετεγχειρητικά | 0.981 | 0.957 1.006 | 0.139 | 0.981 | 0.948 1.015 | 0.268 |

Πίνακας 26. Πολυπαραγοντικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων για την μελέτη της επίδρασης παραγόντων στην επιβίωση των ασθενών με κακοήγη όγκο πλευριτικής συλλογής.

Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα, η πιθανότητα θανάτου είναι 5.020 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς με κακοήγη πλευριτική συλλογή σταδίου IVB από ότι στους ασθενείς με κακοήγη πλευριτική συλλογή

σταδίου IVA, συνυπολογίζοντας και την επίδραση των άλλων μεταβλητών που συμμετέχουν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Τέλος, εφαρμόσαμε ένα διαγνωστικό γράφημα προκειμένου να εξετάσουμε αν τα δεδομένα προσαρμόζουν καλά στο μοντέλο. Το εν λόγω γράφημα είναι ένα διάγραμμα διασποράς μεταξύ της $-\log(\log)$ (συνάρτησης επιβίωσης) και του \log (χρόνος επιβίωσης). Αν οι δυο αυτές μεταβλητές έχουν γραμμική σχέση σημαίνει ότι τα δεδομένα προσαρμόζουν καλά στο μοντέλο (Γράφημα 139).



Γράφημα 139

Διαγνωστικό γράφημα καλή προσαρμογής των δεδομένων στο μοντέλο

Όπως παρατηρούμε στο γράφημα 139, τα δεδομένα προσαρμόζουν σχετικά καλά στο μοντέλο, εφόσον υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ των μεταβλητών $-\log(\log)$ (συνάρτησης επιβίωσης) και \log (χρόνος επιβίωσης).

8.7.2.1. Αλληλεπίδραση μεταβλητών πολυπαραγοντικού μοντέλου με την μεταβλητή ομάδα

Θα θέλαμε να διερευνήσουμε εάν υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση των μεταβλητών που συμμετείχαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο και της μεταβλητής ομάδας (A,B καθώς και A, B_i και B_{ii}). Ωστόσο, όπως είδαμε στην ανάλυση της επιβίωσης των ασθενών με βάση την ομάδα (Γραφήματα 136-137), δεν ικανοποιείται η υπόθεση περί της αναλογικότητας των κινδύνων (εφόσον οι καμπύλες επιβίωσης τέμνονται) και ως εκ τούτου δεν καθίσταται δυνατή η διερεύνηση των εν λόγω αλληλεπιδράσεων.

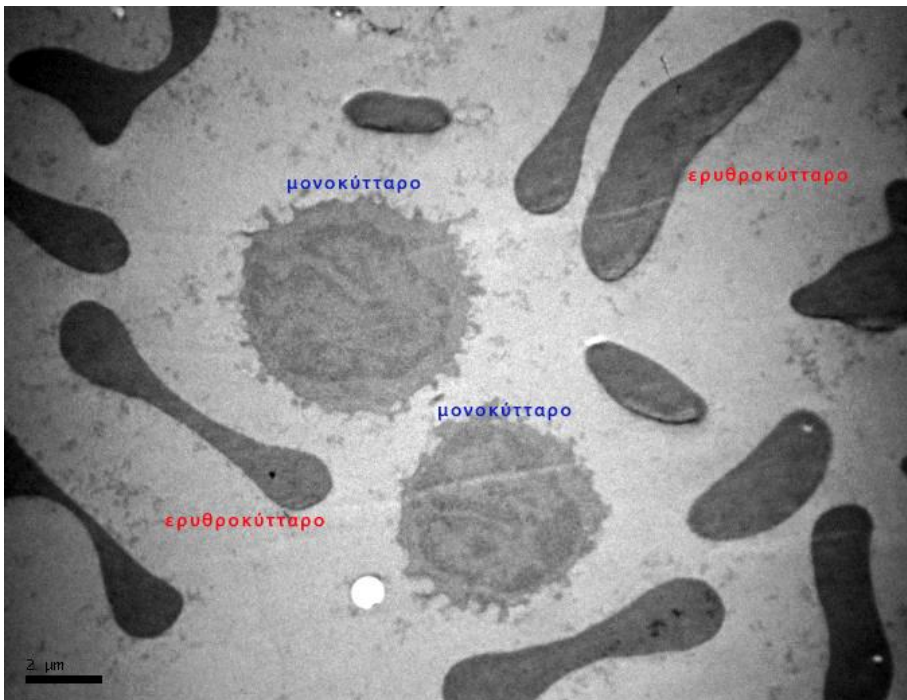
8.8. Μορφολογικά αποτελέσματα

Συνοπτικά, κατά την ηλεκτρονική μικροσκόπηση τα είδη των κυττάρων που απομονώθηκαν από τα δείγματα του πλευριτικού υγρού ήταν κυρίως μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα, μεσοθηλιακά και καρκινικά κύτταρα. Στα δείγματα πριν την εφαρμογή της θεραπευτικής παρέμβασης ανευρέθηκαν μεμονωμένα κύτταρα ή κύτταρα διάσπαρτα ανάμεσα σε ερυθροκύτταρα και συσσωρεύσεις κυττάρων. Στα δείγματα πλευριτικού υγρού μετά την εφαρμογή της θεραπευτικής παρέμβασης ο συνολικός αριθμός των κυττάρων ήταν μικρότερος, ενώ ανευρέθηκαν και πολλά θραύσματα κυττάρων. Συγκριτικά λοιπόν, πριν και μετά την θεραπευτική παρέμβαση, στον πρώτο δείγμα πλευριτικού υγρού υπήρχαν περισσότερες συσσωρεύσεις κυττάρων, ενώ στο 2^ο δείγμα πλευριτικού

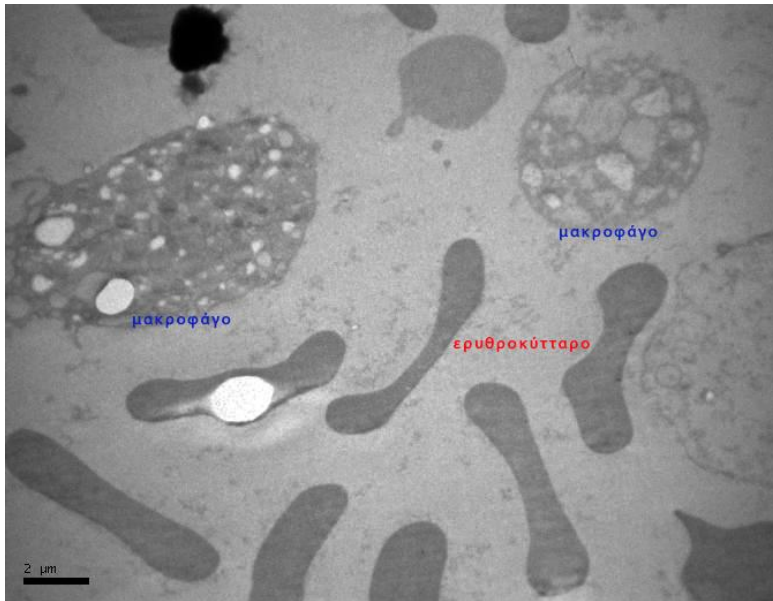
υγρού υπήρχαν συνολικά λιγότερα κύτταρα και περισσότερα αναλογικά θραύσματα κυττάρων. Τέλος δεν αναγνωρίστηκαν κύτταρα στην φάση της μίτωσης.

8.8.1. Ηλεκτρονική μικροσκόπηση πλευριτικού υγρού

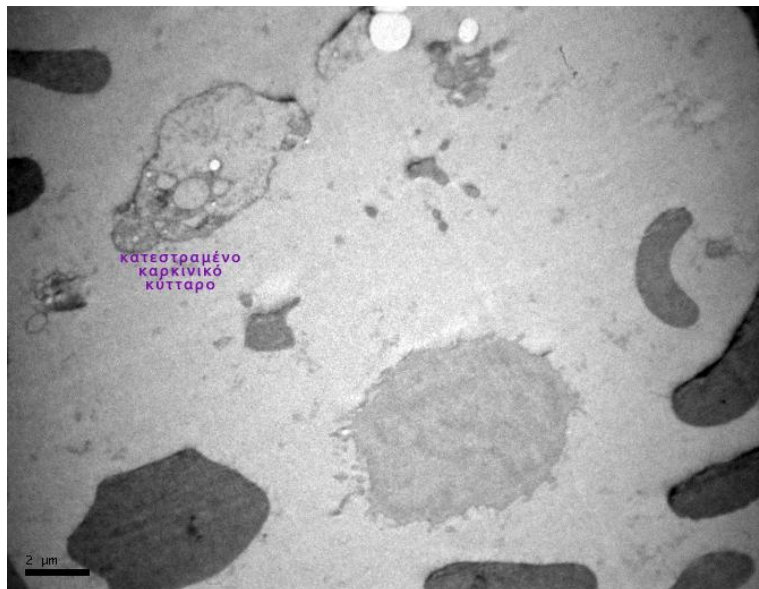
Κατά την υπερμικροσκόπηση, δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ουσιαστικές διαφορές στην μορφολογία των κυττάρων. Παρουσιάζονται αρκετές φωτογραφίες, όπως ελήφθησαν με την βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και ταυτοποιούνται τα κύτταρα με βάση τα χαρακτηριστικά τους.



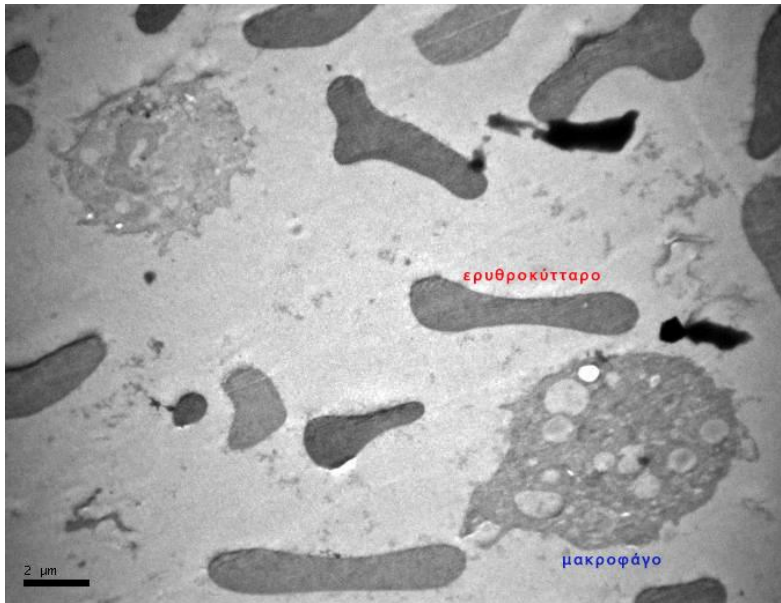
Εικόνα 20
Μονοκύτταρα και ερυθροκύτταρα



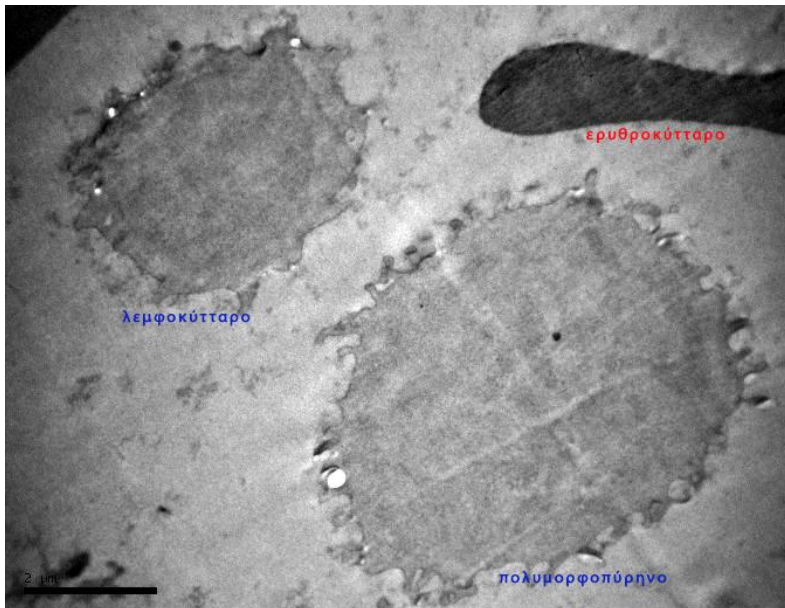
Εικόνα 21
Μακροφάγα και ερυθροκύτταρα



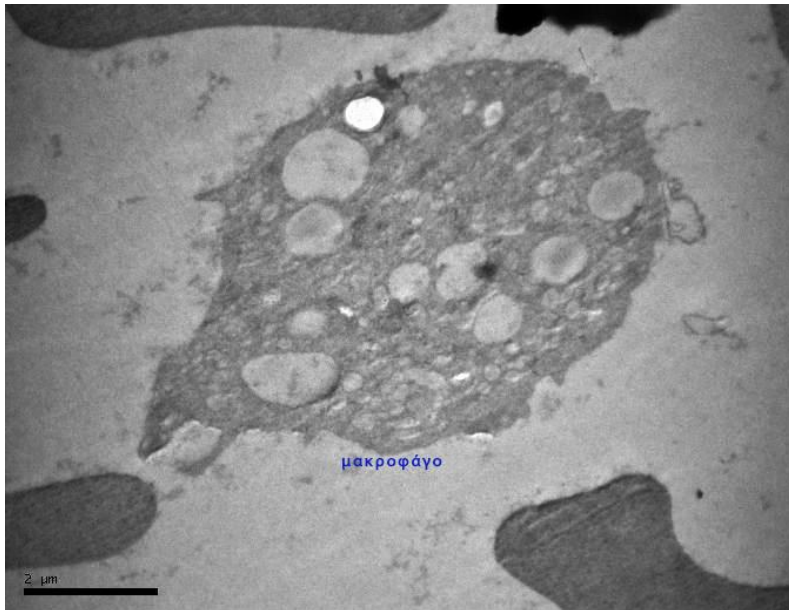
Εικόνα 22
Κατεστραμμένο καρκινικό κύτταρο



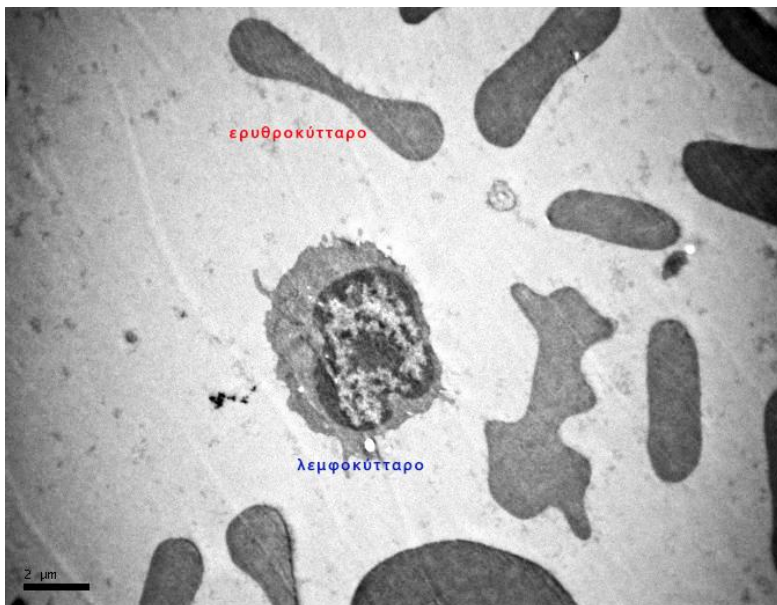
Εικόνα 23
Μακροφάγο και ερυθροκύτταρα



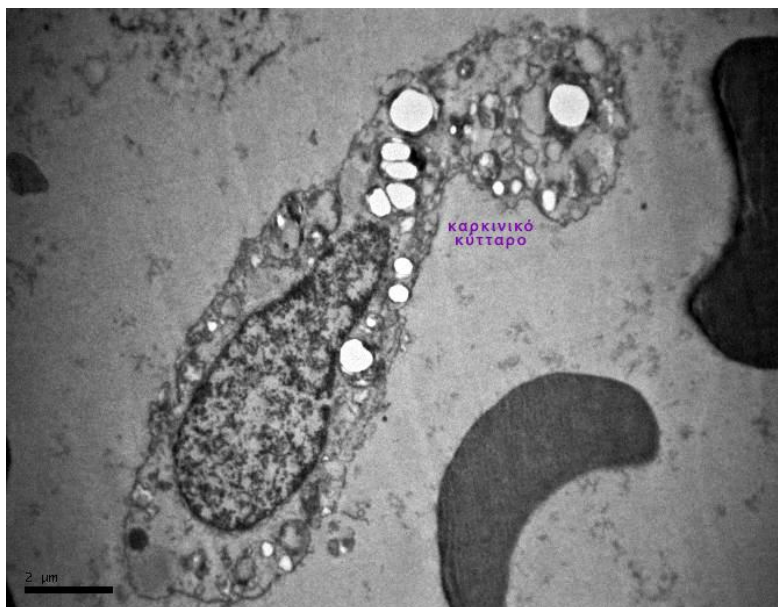
Εικόνα 24
Λεμφοκύτταρο, πολυμορφοπύρηνο και ερυθροκύτταρο



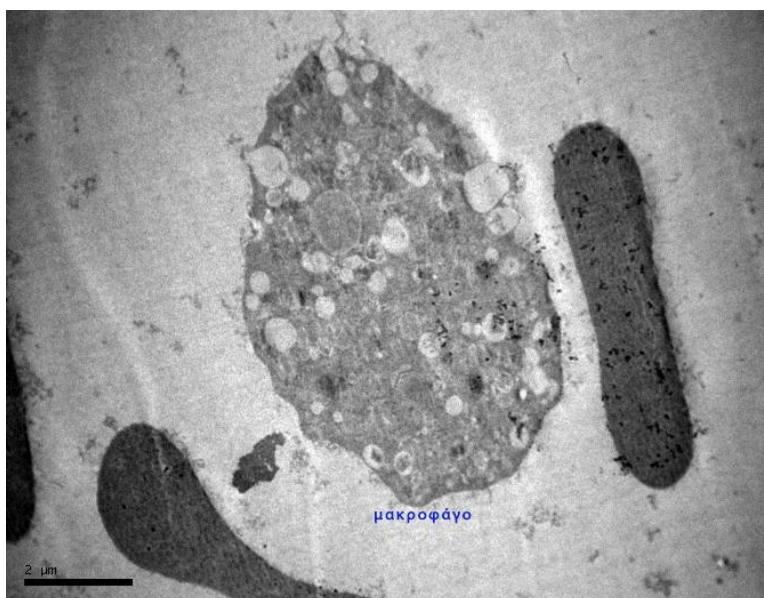
Εικόνα 25
Μακροφάγο



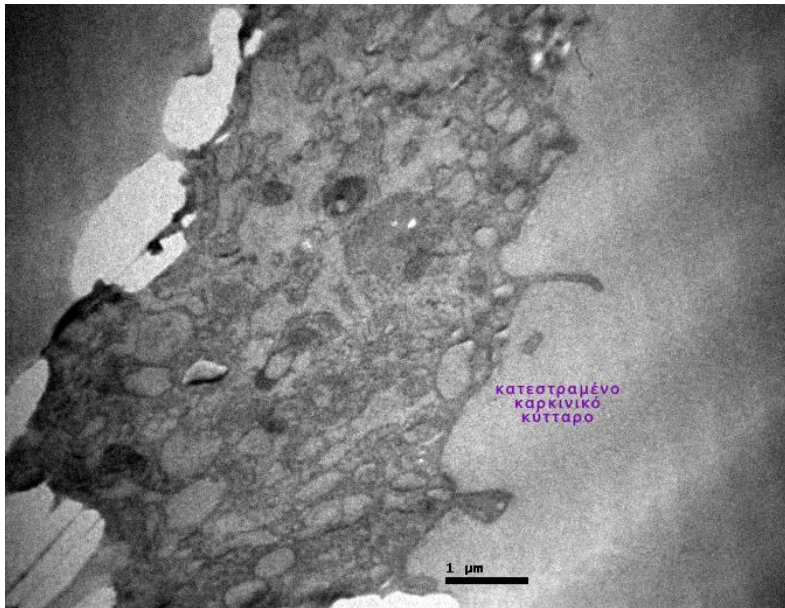
Εικόνα 26
Λεμφοκύτταρο



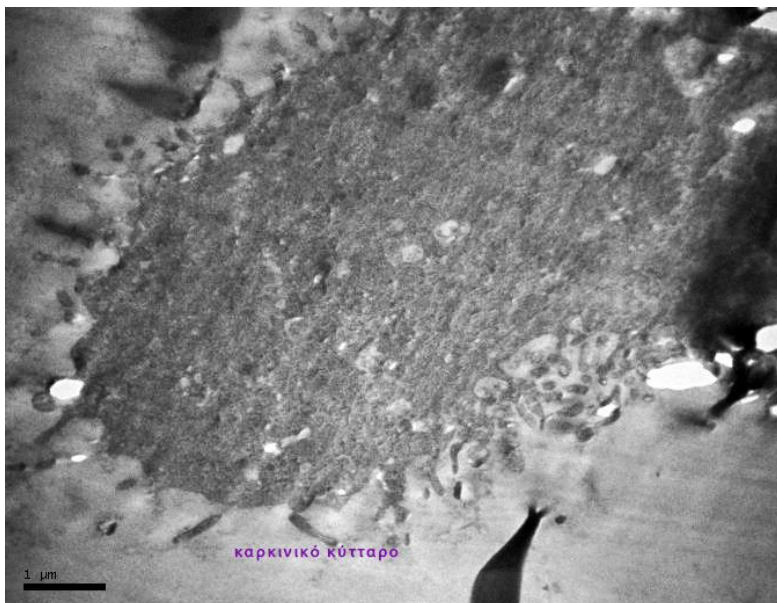
Εικόνα 27
Καρκινικό κύτταρο



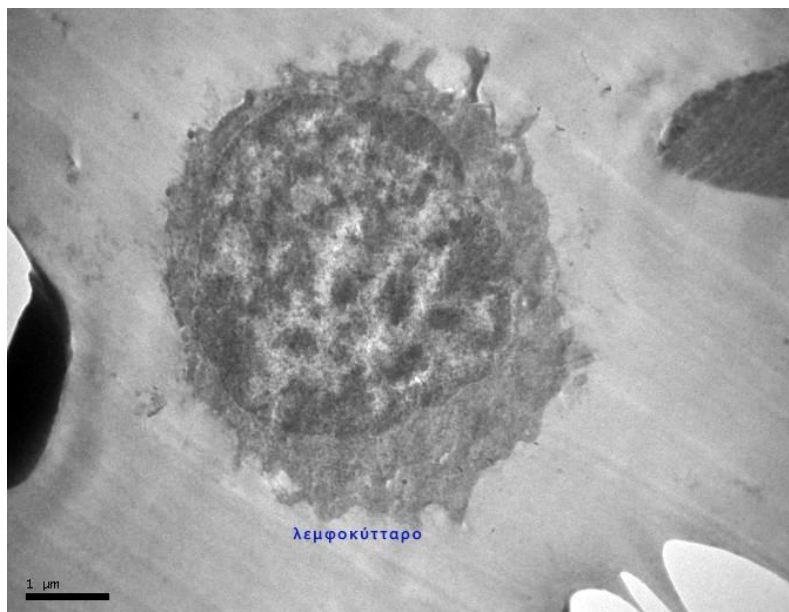
Εικόνα 28
Μακροφάγο



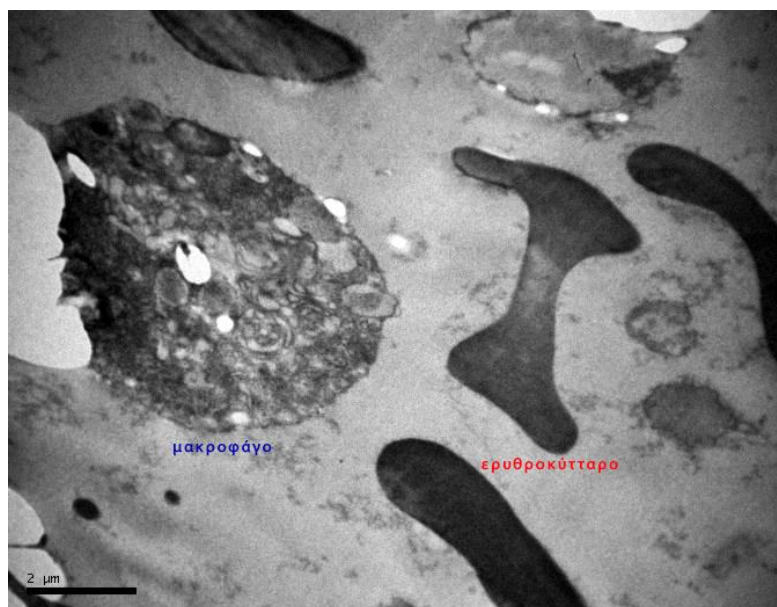
Εικόνα 29
Κατεστραμμένο καρκινικό κύτταρο



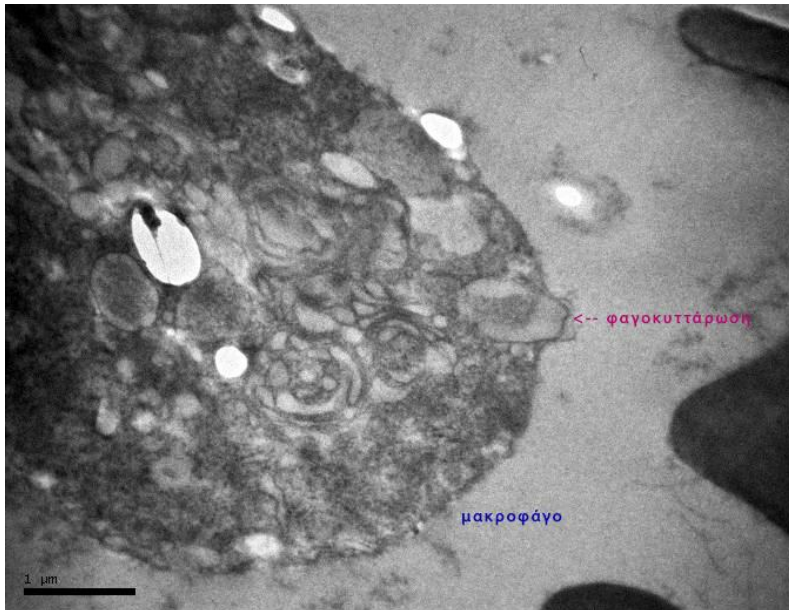
Εικόνα 30
Καρκινικό κύτταρο



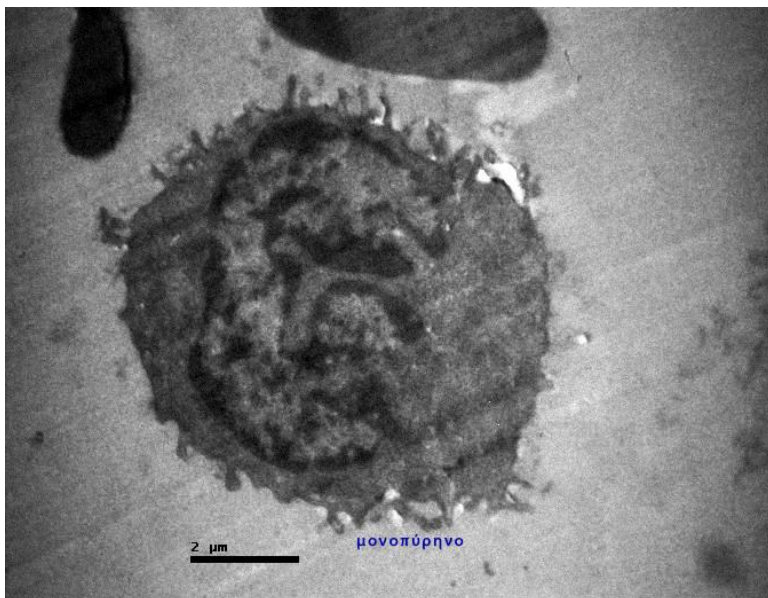
Εικόνα 31
Λεμφοκύτταρο



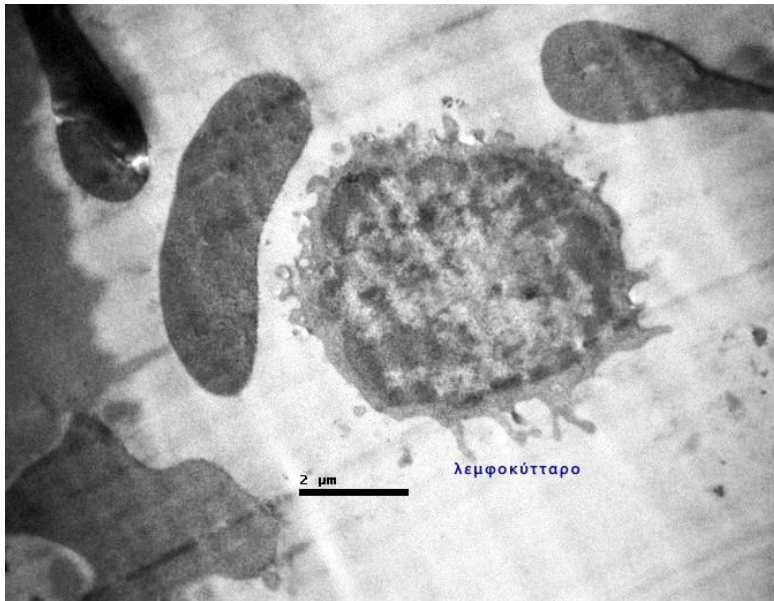
Εικόνα 32
Μακροφάγο και ερυθροκύτταρα



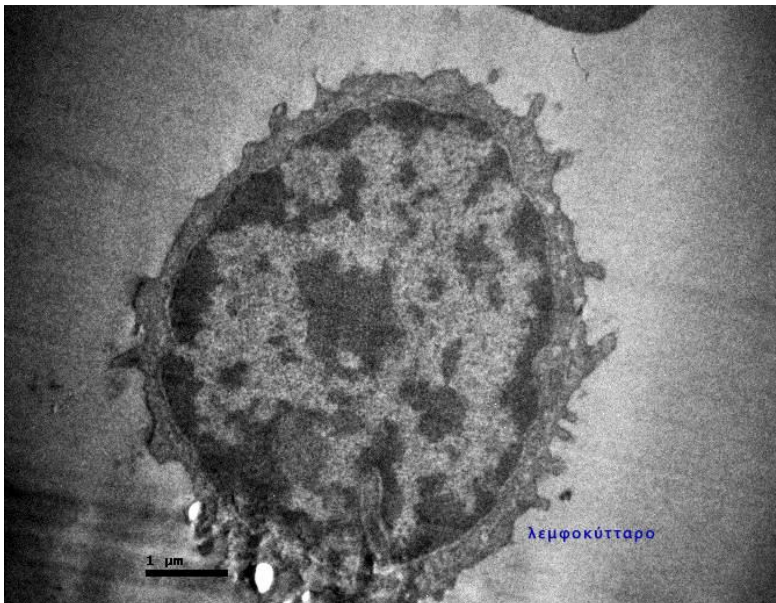
Εικόνα 33
Μακροφάγο σε φάση φαγοκυττάρωσης



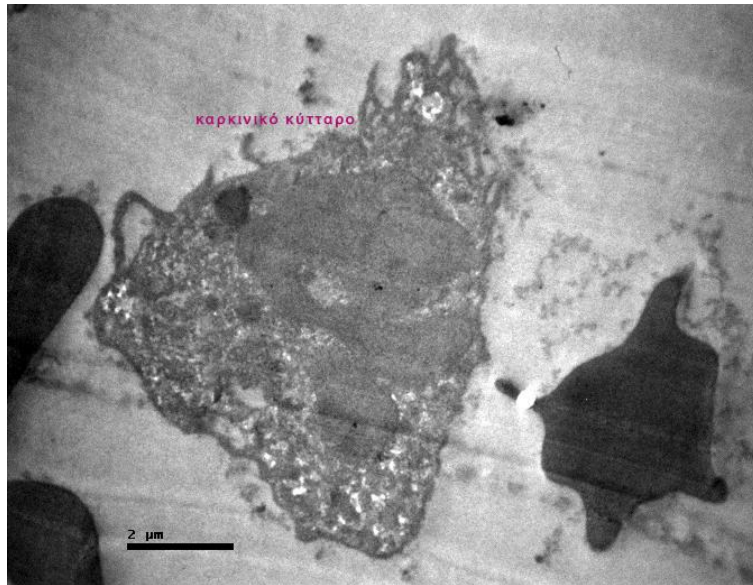
Εικόνα 34
Μονοκύτταρο



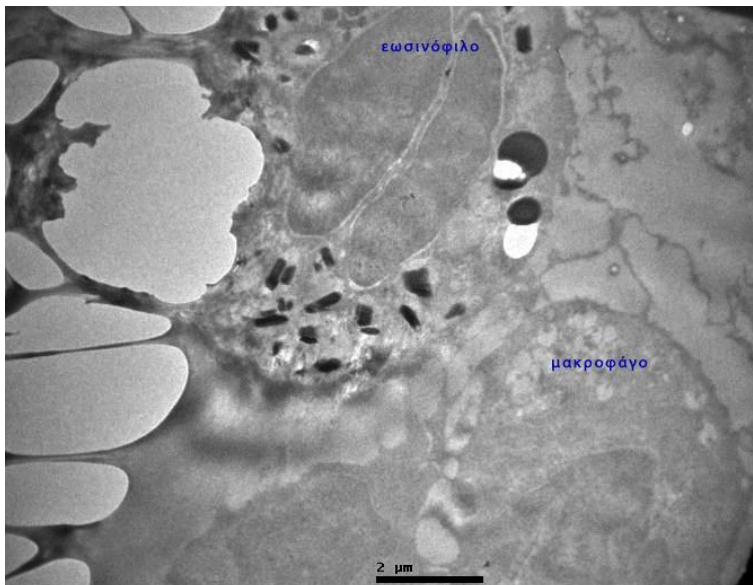
Εικόνα 35
Λεμφοκύτταρο



Εικόνα 36
Λεμφοκύτταρο



Εικόνα 37
Καρκινικό κύτταρο



Εικόνα 38
Εωσινόφιλο και μακροφάγο



Εικόνα 39
Συσσωρεύσεις κυττάρων

9. Συζήτηση

Κατά την λεπτομερή ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, παρατηρούμε ότι η πλειονότητα των δημοσιεύσεων, που έχουν ως αντικείμενο μελέτης την μεταστατική, κακοήθη, πλευριτική συλλογή, είναι αναδρομικές και ανεξάρτητες από την πρωτοπαθή εστία της κακοήθειας, ενώ οι προοπτικές, τυχαίοποιημένες, μελέτες είναι ελάχιστες και συνήθως έχουν προς μελέτη ελάχιστους παράγοντες. Προκειμένου λοιπόν, να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της δική μας μελέτης με αυτά της βιβλιογραφίας, τόσο σε επίπεδο επιβίωσης, όσο και σε επίπεδο προγνωστικών παραγόντων, προσπαθήσαμε από τις υπάρχουσες μελέτες να απομονώσουμε τα σχετικά στοιχεία που αφορούν παρόμοιους πληθυσμούς, δηλαδή ασθενείς με μεταστατική, κακοήθη, πλευριτική συλλογή, σε έδαφος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Επίσης, λόγω της πληθώρας των δεδομένων που έχουν καταγραφεί στην παρούσα μελέτη, στα πλαίσια της συζήτησης θα σχολιαστούν μόνο εκείνες οι παράμετροι, οι οποίες παρουσίασαν συγκριτική διαφορά με τις αντίστοιχα αναφερόμενες στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς κι αυτές που εμφάνισαν σημαντική διακύμανση ή στατιστικά σημαντική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών.

Στην μελέτη μας η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 61.03 (± 10.93), ενώ στις περισσότερες αντίστοιχες βιβλιογραφικές αναφορές για ασθενείς με μεταστατική, κακοήθη, πλευριτική συλλογή, ανεξαρτήτου πρωτοπαθούς εστίας, η διάμεση ηλικία των ασθενών κυμαίνεται μεταξύ 50 και 70 ετών. Σε μια αντιπροσωπευτική μελέτη, η αναφερόμενη διάμεση ηλικία είναι 58.40 (± 13.60), δηλαδή προσομοιάζει αρκετά στην δική μας (163).

Σύμφωνα με την μελέτη των Urun et al, παρατηρήθηκε στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, η ομάδα αίματος O να εμφανίζει συχνότητα 30.7% (και 33.9% στον γενικό πληθυσμό) και να αποτελεί

στατιστικά σημαντικό, θετικό, προγνωστικό παράγοντα στην επιβίωση των ασθενών. Ιδίως, όταν η ομάδα αίματος O συνδυάζεται με την ύπαρξη του παράγοντα Rh (δηλ. O+), τότε ο κίνδυνος θανάτου εμφανίζει μείωση έως και 14% (164). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και η μελέτη των Franchini et al, που ουσιαστικά ανέδειξε την προστατευτική για τους ασθενείς δράση της ύπαρξης της ομάδας αίματος O, τόσο στη εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη κακοηθών νοσημάτων (165). Στον δικό μας πληθυσμό, παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης της ομάδας αίματος O ήταν συγκριτικά αυξημένη, 47.50%, τελικά δεν φάνηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την επιβίωση των ασθενών.

Σε μία πολύ μεγάλη ανάλυση των Sun et al, αποδείχθηκε ότι ο βαθμός διαφοροποίησης του πρωτοπαθούς νεοπλασματος, σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, αποτελεί έναν ανεξάρτητο, προγνωστικό παράγοντα για την συνολική επιβίωση των ασθενών (166). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε ακόμη κι η πολυπαραγοντική ανάλυση των Barletta et al, με αυξημένη στατιστική σημαντικότητα ($p=0.02$), ειδικότερα για τις περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα (167). Στην μελέτη μας, η πλειονότητα των ασθενών (50%) είχε χαμηλή διαφοροποίηση των κακοηθών κυττάρων, αλλά τελικά δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ή επίδραση στην συνολική επιβίωση, σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς που εμφάνιζαν διαφορετική διαφοροποίηση.

Στην έρευνά μας, μόνο 3 ασθενείς (7.50% επί του συνόλου) είχαν ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου στον αριστερό κάτω λοβό του πνεύμονα, ενώ στους περισσότερους ασθενείς (40%), η πρωτοπαθής εστία ανευρίσκονταν στον αριστερό άνω λοβό του πνεύμονα. Η αναφορά αυτή γίνεται καθότι έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με εντόπιση της πρωτοπαθούς βλάβης στον αριστερό κάτω λοβό του πνεύμονα και λεμφαδενική διασπορά της νόσου εμφανίζουν χειρότερη συγκριτικά επιβίωση ($p=0.02$) (168).

Η πολύ μεγάλη αναδρομική μελέτη των Zhang et al ανέδειξε ότι το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T factor) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (169). Κατά αντιστοιχία, οι ασθενείς της μελέτης μας είχαν στην πλειονότητά τους (90%) μεγάλους πρωτοπαθείς όγκους (T₃ και T₄), οπότε και η πρόγνωση τους αναμενόταν δυσμενέστερη.

Η στοχευμένη, αναδρομική μελέτη των Dai et al σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και διασπορά της νόσου στην υπεζωκοτική κοιλότητα (M_{1a}), διάκρινε σε πολυπαραγοντική ανάλυση ότι οι ασθενείς με N₂ και N₃ λεμφαδενική διασπορά της νόσου έχουν στατιστικά σημαντικά μειωμένη επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς με N₀ ή N₁ (N₀ versus N₁, **p < 0.001**; N₁ versus N₂, **p < 0.001**; and N₂ versus N₃, **p = 0.478**) (170). Οπότε στη περίπτωση μας, που οι περισσότεροι ασθενείς (85%) είχαν λεμφαδενική διασπορά N₂, αναμενόταν χειρότερη επιβίωση.

Στην μελέτη μας καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τον παράγοντα «M» (M factor) προεγχειρητικά, ειδικότερα στην κατηγορία «M1c» (**p = 0.012**), που ουσιαστικά περιγράφει το εύρος της μεταστατικής διασποράς της νόσου. Το είδος της ομάδας φάνηκε να μην είναι ανεξάρτητο μόνο από τον παράγοντα «M», αλλά και το στάδιο TNM («T»: *p*=0.127; «N»: *p*=0.182; «M»: *p*=0.037; «TNM»: $\chi^2(1)=6.144$; **p=0.013**). Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα A (υπερθερμική χημειοθεραπεία) είχε περισσότερους ασθενείς με εξωθωρακικές μεταστατικές εστίες (A:45% versus B:10%) συγκριτικά με την ομάδα B (χημική πλευροδεσία με ταλκ), καθώς και περισσότερους ασθενείς στο πιο προχωρημένο στάδιο IVB (A:45% versus B:10%). Επομένως, αναμενόταν οι ασθενείς της ομάδας A να έχουν χειρότερη πρόγνωση και επιβίωση, αφού όπως απέδειξε τόσο η μονοπαραγοντική (**p = 0.007**), όσο και η πολυπαραγοντική ανάλυση (**p = 0.007**), το στάδιο της νόσου κατά TNM αποτελεί τον σπουδαιότερο παράγοντα, που επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση (Πίνακας 26).

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη των Yoon et al, δηλαδή ότι η ύπαρξη εξωθωρακικών μεταστάσεων επηρεάζει στατιστικά σημαντικά ($p= 0.003$) την επιβίωση των ασθενών με μετασταστική, κακοήγη, πλευριτική συλλογή, που έχουν υποβληθεί σε χημική πλευροδεσία με ταλκ (171).

Η μετανάλυση των Xia et al ανέδειξε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημική πλευροδεσία με ταλκ δεν εμφάνισαν κατά την μετεπεμβατική περίοδο στατιστικά σημαντική μεταβολή της θερμοκρασίας του σώματός τους ($RR, 1.15; 95\% CI, 0.69-1.94; p=0.589; fixed-effects model$) (172). Στην δική μας μελέτη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ($W= -2.271; p= 0.023$) άνοδο της θερμοκρασίας μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας ($t_1 \rightarrow t_2$), αλλά μόνο κατά 1°C, χωρίς πυρετό ($>38^\circ C$).

Επιπλέον, στο διάστημα από τη χρονική στιγμή t_2 στη χρονική στιγμή t_3 , η μεταβολή της θερμοκρασίας διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($U=4.00, p=0.003$).

Η παρούσα μελέτη κατέγραψε στατιστικά σημαντική μείωση της παλμικής οξυμετρίας (97% \rightarrow 95%) ($W= -2.000; p= 0.046$), μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} μετεγχειρητικής ημέρας ($t_1 \rightarrow t_2$), στην ομάδα της πλευροδεσίας με ταλκ, η οποία όμως σταδιακά αποκαταστάθηκε πλήρως.

Η γ -GT παρουσίασε σημαντική αύξηση μόνο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημική πλευροδεσία με ταλκ (ομάδα Β), συγκρίνοντας τις τιμές αυτής, 7 ημέρες μετεγχειρητικά και προεγχειρητικά ($W= -2.220; p= 0.026$;) (Γραφήματα 68-69). Ως γνωστό, η γ -GT παρουσιάζει αύξηση κυρίως σε χολο-ηπατικά νοσήματα, χρόνια παγκρεατίτιδα και στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη (173). Δεν έχει βιβλιογραφικά αναφερθεί αύξηση της γ -GT μετά από χημική πλευροδεσία.

Η ερευνητική ομάδα των Froudarakis et al παρατήρησε ότι η συγκριτικά, στατιστικά σημαντική αύξηση της CRP ($p < 0.0001$) οφείλεται

στην εφαρμογή του ταλκ, κατά την χημική πλευροδεσία και την επακόλουθη προκαλούσα φλεγμονή κι όχι στο χειρουργικό τραύμα (174). Οπότε σύμφωνη με την βιβλιογραφία είναι και η δική μας αύξηση της CRP, που παρατηρήθηκε στην ομάδα Β ($W=-2.833$; $p= 0.005$; Προεγχειρητικά: 6.56 [2.06,8.19]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 7.87, [5.13,18.27]).

Παρατηρήσαμε σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα ουρίας στην ομάδα Α, κατά τη σύγκριση των χρονικών στιγμών 24 ώρες μετά και προεγχειρητικά ($W=-2.666$; $p=0.008$; $p\text{-corrected}=0.048$)(Γραφήματα 60-61). Επίσης, σε κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν τα επίπεδα της ουρίας, οι ομάδες διέφεραν σημαντικά (Προεγχειρητικά: $U=42.00$; $p= 0.002$; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=32.00$; $p= 0.001$; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=46.00$; $p= 0.004$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: $U=56.00$; $p= 0.012$). Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα Β παρουσίαζε σε κάθε χρονική στιγμή αυξημένα επίπεδα ουρίας σε σύγκριση με την ομάδα Α.

Συγκρίνοντας και τα επίπεδα κρεατινίνης σε κάθε χρονική στιγμή μεταξύ των ομάδων, προέκυψε ότι οι ομάδες διέφεραν σημαντικά στις 48 ώρες ($U=68.00$; $p= 0.042$) και στις 7 ημέρες ($U=66.00$; $p= 0.035$) μετά την παρέμβαση και οριακά σημαντικά στις 24 ώρες ($U=70.00$; $p= 0.051$). Πιο αναλυτικά, η ομάδα Β παρουσίασε αυξημένες τιμές κρεατινίνης, σε σχέση με την ομάδα Α και στις τρεις παραπάνω χρονικές στιγμές (48 ώρες μετά την παρέμβαση – Ομάδα Α: 0.66 [0.60, 0.74]; Ομάδα Β: 1.01 [0.68, 1.49]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – Ομάδα Α: 0.67[0.62, 0.96]; Ομάδα Β: 1.09[0.68, 1.59]; 24 ώρες μετά την παρέμβαση – Ομάδα Α: 0.67 [0.55, 0.74]; Ομάδα Β: 0.96 [0.64, 1.46]).

Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν εν μέρει με τους Reichner et al, που παρατήρησαν σε μικρό ποσοστό (7.50%) ασθενών, την εμφάνιση πρόσκαιρης ή μόνιμης νεφρικής ανεπάρκειας, μετά την υποβολή τους σε θωρακοσκοπική, χημική πλευροδεσία με ταλκ (175) και εν μέρει με την ομάδα των Hu et al, όπου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε

ενδοθωρακική, υπερθερμική χημειοθεραπεία, σε έδαφος καρκίνου του πνεύμονα, δεν παρατηρήθηκε καμία επίπτωση στην νεφρική λειτουργία (148).

Επιπλέον η δική μας μονοπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι τόσο η τιμή της προεγχειρητικής κρεατινίνης ($p= 0.001$), όσο και η τιμές της μετεγχειρητικής κρεατινίνης 7 μέρες μετά την εφαρμογή πλευροδεσίας ($p= 0.020$) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες, που επηρεάζουν σημαντικά την επιβίωση των ασθενών.

Στη συνέχεια, παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν σημαντικά πιο αυξημένα επίπεδα καλίου, συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας Α, κατά τη χρονική στιγμή t_4 (7 ημέρες μετά την παρέμβαση) ($U= 66.00$; $p= 0.012$; Ομάδα Α: 4.14 [3.86, 4.42]; Ομάδα Β: 4.61 [4.19, 5.08]) (Γραφήματα 148-149). Δεν ανευρέθηκε αντίστοιχη βιβλιογραφική παρατήρηση.

Η αλκαλική φωσφατάση αυξάνεται κυρίως σε νοσήματα του ήπατος και των οστών (173). Στη παρούσα μελέτη, 7 ημέρες μετεγχειρητικά, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία (Ομάδα Α) παρουσίασαν σημαντικά ενισχυμένες τιμές ALP, συγκριτικά με αυτές των ασθενών της ομάδας Β (Ομάδα Α: 81.00, [61.75,109.00]; Ομάδα Β: 41.00, [40.00,57.00]; $U= 4.00$; $p= 0.010$). Δεν έχει αναφερθεί παρόμοια παρατήρηση στην διεθνή βιβλιογραφία.

Στην ομάδα Α, τα επίπεδα της αλβουμίνης βρέθηκαν να μειώνονται 24 ώρες μετεγχειρητικά, σε σύγκριση με την προεγχειρητική φάση (Προεγχειρητικά: 3.50,[3.40,3.85]; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: 3.20,[2.70,3.55] $W=-3.073$; $p=0.002$; $p\text{-corrected}= 0.012$), αλλά να αυξάνονται 7 ημέρες μετά την παρέμβαση, συγκριτικά με τα επίπεδα αλβουμίνης 24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά (24 ώρες μετά την παρέμβαση: 3.20,[2.70,3.55]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση:3.40,[2.80,3.50]; 7 ημέρες

μετά την παρέμβαση: 3.70,[3.60,4.10] $W=-3.554$; $p<0.001$; ***p-corrected < 0.001***).

Η ομάδα Α παρουσιάζει μεγαλύτερη πτώση στα επίπεδα αλβουμίνης σε σχέση με την ομάδα Β, συγκρίνοντας τις χρονικές στιγμές t_1 και t_2 (προεγχειρητική φάση και 24 ώρες μετεγχειρητικά) (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: Ομάδα Α:-0.50, [-0.80,0.00]; Ομάδα Β:-0.20, [-0.20,0.00]; $U= 57.00$; ***p= 0.045***), ενώ αντίθετα παρουσιάζει μεγαλύτερη ενίσχυση στις τιμές της αλβουμίνης όταν συγκρίνουμε τις χρονικές t_2 και t_4 (24 ώρες μετεγχειρητικά και 7 ημέρες μετεγχειρητικά) (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα Α:0.60, [0.15,1.05]; Ομάδα Β:0.50, [-0.15,0.60]; $U= 53.00$; ***p= 0.030***).

Η μελέτη των Pilling et al, καταδεικνύει ότι τόσο σε μονοπαραγοντικό, όσο και σε πολυπαραγοντικό επίπεδο ανάλυσης, η προεγχειρητική υπολευκωματιναιμία (***p < 0.0001***) και η λευκοκυττάρωση (***p < 0.0001***) σχετίζονται με μειωμένη μετεγχειρητική επιβίωση, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε παρηγορική, χειρουργική αντιμετώπιση κακοήθους πλευριτικής συλλογής (176).

Οι ασθενείς και των δύο ομάδων μετέβαλαν σημαντικά τα επίπεδα των σφαιρινών, συγκρίνοντας τις τιμές της προεγχειρητικά, 24 ώρες, 48 ώρες και 7 ημέρες μετεγχειρητικά (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=19.235$; ***p < 0.001***; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=10.600$; ***p= 0.014***). Οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν σημαντική πτώση στις τιμές των σφαιρινών, συγκρίνοντας τις τιμές της πρώτης ημέρας και της δεύτερης ημέρας μετά την παρέμβαση με την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W= -3.198$; $p= 0.001$; ***p-corrected= 0.006***; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W= -3.625$; $p < 0.001$; ***p-corrected <0.001***; Προεγχειρητικά: 2.63,[2.25,3.04]; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: 2.25,[1.54,2.41]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: 2.10,[1.59,2.54]). Ενώ, οι ασθενείς της ομάδας Β μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα των σφαιρινών, συγκρίνοντας τις τιμές της δεύτερης ημέρας μετά την παρέμβαση με την προεγχειρητική φάση (48 ώρες μετά -

Προεγχειρητικά: $W = -3.069$; $p = 0.002$; **p -corrected = 0.012**; Προεγχειρητικά: 2.99, [2.83,3.52]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: 2.62, [2.25,2.76]).

Επιπρόσθετα, συγκρίναμε τα επίπεδα σφαιρινών σε κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν μεταξύ των ομάδων. Σύμφωνα με την εν λόγω σύγκριση, οι ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς τα επίπεδα σφαιρίνης σε κάθε χρονική στιγμή (Προεγχειρητικά: $U = 56.00$; **$p = 0.041$** ; 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U = 38.00$; **$p = 0.005$** ; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U = 54.00$; **$p = 0.033$** ; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : $U = 51.00$; **$p = 0.024$**). Μάλιστα, σε κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν τα επίπεδα σφαιρινών, η ομάδα Β παρουσιάζει αυξημένες τιμές σφαιρινών, σε σχέση με αυτές της ομάδας Α (Προεγχειρητικά - Ομάδα Α: 2.63, [2.25,3.04]; Ομάδα Β: 2.99, [2.83,3.52]; 24 ώρες μετά την παρέμβαση - Ομάδα Α: 2.25, [1.54,2.41]; Ομάδα Β: 2.59, [2.40,3.09]; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα Α: 2.10, [1.59,2.54]; Ομάδα Β: 2.62, [2.25,2.76]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση : Ομάδα Α: 2.40, [2.00,2.74]; Ομάδα Β: 2.92, [2.46,3.03]). Δεν ανευρέθηκε αντίστοιχη βιβλιογραφική παρατήρηση.

Τα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών μεταβλήθηκαν σημαντικά στους ασθενείς και των δύο ομάδων, συγκρίνοντας τις τιμές αυτών στις τέσσερις χρονικές στιγμές, που έγινε ο βιοχημικός έλεγχος (Ομάδα Α: $\chi^2(3) = 25.482$; **$p < 0.001$** ; Ομάδα Β: $\chi^2(3) = 15.100$; **$p = 0.002$**). Έπειτα από post-hoc δοκιμασίες, βρέθηκε σημαντική πτώση στα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών των ασθενών της ομάδας Α, μεταξύ πρώτης και δεύτερης ημέρας μετεγχειρητικά, συγκριτικά με την προεγχειρητική μέτρηση (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W = -3.292$; $p = 0.001$; **p -corrected = 0.006**; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W = -3.055$; $p = 0.002$; **p -corrected = 0.012**; Προεγχειρητικά: 6.14, [5.62,6.44]; 24 ώρες μετά: 5.02, [4.86,5.48]; 48 ώρες μετά: 5.24, [5.04,5.89]). Επιπλέον, οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (Α) αύξησαν σημαντικά τις ολικές τους πρωτεΐνες μεταξύ της πρώτης και δεύτερης ημέρας μετά την παρέμβαση, σε σύγκριση με 7 ημέρες μετεγχειρητικά (7ημέρες μετά - 24 ώρες μετά: $W = -3.364$; $p = 0.001$; **p -**

corrected=0.006; 7ημέρες μετά - 48 ώρες μετά: $W=-3.624$; $p<0.001$; **p-corrected<0.001**; 24 ώρες μετά: 5.02, [4.86,5.48]; 48 ώρες μετά:5.24, [5.04,5.89]; 7ημέρες μετά: 6.20, [5.54,6.75]). Σχετικά με την ομάδα Β, οι ασθενείς της εν λόγω ομάδας παρουσίασαν σημαντική μείωση στα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών τους, μόνο μεταξύ της δεύτερης ημέρας μετεγχειρητικά και προεγχειρητικά (48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.069$; $p=0.002$; **p-corrected=0.012**; Προεγχειρητικά:6.54, [6.02,6.68]; 48 ώρες μετά: 5.82, [5.56,6.09]).

Μεταξύ των ομάδων, διαφορές εντοπίστηκαν στη μεταβολή των ολικών πρωτεϊνών την πρώτη ημέρα μετά την παρέμβαση σε σχέση με την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U=34.00$; **p= 0.003**), μεταξύ των χρονικών στιγμών t_2 και t_3 (24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά) (48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=47.00$; **p= 0.015**), όπως επίσης μεταξύ των 7 ημερών και της πρώτης ημέρας μετά την παρέμβαση (7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U=50.00$; **p= 0.021**). Έτσι, η ομάδα Α παρουσίασε μεγαλύτερη πτώση στα επίπεδα ολικών πρωτεϊνών, συγκρίνοντας την πρώτη ημέρα μετεγχειρητικά με την προεγχειρητική μέτρηση (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: Ομάδα Α: -1.00, [-1.40,-0.47]; Ομάδα Β: -0.13, [-0.63,0.11]), ενώ σημείωσε μεγαλύτερη άνοδο στη δεύτερη ημέρα και στις 7 ημέρες μετεγχειρητικά αντίστοιχα, σε σχέση με την πρώτη ημέρα (48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα Α: 0.02, [-0.15,0.22]; Ομάδα Β: -0.49, [-0.63,0.33]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: Ομάδα Α: 1.00, [0.30,1.55]; Ομάδα Β: 0.65, [-0.78,1.02]). Επιπρόσθετα, πραγματοποιήσαμε συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, εξετάζοντας τις τιμές των ολικών πρωτεϊνών σε κάθε χρονική στιγμή. Από την παραπάνω σύγκριση προέκυψε ότι οι ομάδες διέφεραν ως προς τα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών τους κατά τις χρονικές στιγμές t_2 και t_3 (24 και 48 ώρες μετεγχειρητικά) (24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U= 23.00$; **p < 0.001**; 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U= 45.00$; **p= 0.011**).

Η μελέτη των Pilling et al αναφέρει ότι σε παρόμοια πληθυσμιακή ομάδα, η τιμή των ολικών πρωτεϊνών του ορού αίματος κυμάνθηκε μεταξύ 5.95 – 6.07 gr/dL, χωρίς να μελετάται η διαφοροποίηση της κατά την μετεγχειρητική πορεία των ασθενών (176).

Όμοια με την άμεση και έμμεση χολερυθρίνη, η αιμοσφαιρίνη των ασθενών και των δυο ομάδων εμφάνισε σημαντική μεταβολή κατά τις τέσσερις χρονικές στιγμές που έγινε αιματολογικός έλεγχος (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=12.509$; **p= 0.006**; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=8.70$; **p= 0.034**). Εφαρμόζοντας ανά δύο συγκρίσεις και διορθώνοντας για πολλαπλές συγκρίσεις, προέκυψε σημαντική πτώση στην αιμοσφαιρίνη των ασθενών της ομάδας Α, συγκρίνοντας τα επίπεδα αυτής κατά την πρώτη και δεύτερη ημέρα με την προεγχειρητική μέτρηση (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.209$; $p=0.001$; **p-corrected= 0.006**; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-3.315$; $p=0.001$; **p-corrected= 0.006**; Προεγχειρητικά: 11.60, [10.50,13.60]; 24 ώρες μετά: 10.35, [9.30,11.75]; 48 ώρες μετά: 10.30, [9.20,11.05]).

Μεταξύ των ομάδων βρέθηκε σημαντική διαφορά στη μεταβολή της αιμοσφαιρίνης την πρώτη ημέρα μετεγχειρητικά σε σχέση με την προεγχειρητική φάση (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U= 42.00$; **p= 0.012**). Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς της ομάδας Α σημείωσαν μεγαλύτερη πτώση στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ των χρονικών στιγμών t_1 και t_2 (Ομάδα Α: -1.30 [-2.30,-0.60]; Ομάδα Β: -0.30, [-1.15,1.20]).

Παρόλο που δεν υφίσταται σχετική βιβλιογραφική αναφορά, μπορούμε να υποθέσουμε ότι πιθανές εξηγήσεις μπορούν να είναι, είτε η επίδραση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα στην ομάδα Α, είτε ο μεγαλύτερος χειρουργικός χρόνος και η επικείμενη μεγαλύτερη αιμοαραίωση του ασθενούς στη ίδια ομάδα.

Προέκυψε σημαντική μείωση στον αιματοκρίτη των ασθενών της ομάδας Α, την πρώτη και δεύτερη ημέρα αντίστοιχα μετά την παρέμβαση,

συγκριτικά με την προεγχειρητική (24 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W = -3.003$; $p = 0.003$; **p -corrected = 0.018**; 48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W = -3.364$; $p = 0.001$; **p -corrected = 0.006**; Προεγχειρητικά: 35.50, [32.18,40.80]; 24 ώρες μετά: 32.30, [28.90,36.40]; 48 ώρες μετά: 32.00, [28.03,34.05]).

Όμοια με την αιμοσφαιρίνη, βρήκαμε ότι οι ομάδες διαφέρουν ως προς τη μεταβολή του αιματοκρίτη, από τη χρονική στιγμή t_1 στη t_2 (προεγχειρητικά και 24 ώρες μετεγχειρητικά) (24 ώρες μετά την παρέμβαση – Προεγχειρητικά: $U = 43.00$; **$p = 0.014$**). Οι ασθενείς της ομάδας A σημείωσαν μεγαλύτερη πτώση συγκριτικά με την ομάδα Β στον αιματοκρίτη, συγκρίνοντας τις τιμές αυτού στην προεγχειρητική μέτρηση και σε αυτή 24 ώρες μετά την παρέμβαση (Ομάδα Α: -4.45 [-6.50,-1.50]; Ομάδα Β: -1.40, [-2.30,2.30]).

Συγκρίνοντας τις ομάδες ως προς τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων σε κάθε χρονική στιγμή, βρέθηκε ότι διαφέρουν σημαντικά κατά τη δεύτερη ημέρα μετά την παρέμβαση ($U = 45.00$; **$p = 0.034$**). Τη δεύτερη ημέρα μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσιάζουν αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας Β (Ομάδα Α: 10.55 [7.65,13.05]; Ομάδα Β: 6.60, [6.29,9.11]).

Προφανώς η συγκριτική αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων στην ομάδα της υπερθερμικής χημειοθεραπείας αναδεικνύει ότι οι ασθενείς της ομάδας αυτής εμφάνισαν μεγαλύτερη κινητοποίηση των αμυντικών συστημάτων του οργανισμού, είτε ως αυξημένη αντίδραση στο χειρουργικό τραύμα, είτε αυξημένη αντίδραση στο χημειοθεραπευτικό παράγοντα. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση των Anevlavis et al, φάνηκε ότι η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων $> 13 \times 10^3 / \text{mm}^3$ σχετίζεται με την φτωχή επιβίωση ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή (**$p = 0.0016$** , $r^2 = 0.058$) (177).

Συγκρίνοντας τις ομάδες ως προς τον αριθμό των ουδετερόφιλων σε κάθε χρονική στιγμή, η ομάδα Α είχε αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων τη

δεύτερη ημέρα μετά την παρέμβαση συγκριτικά με την ομάδα Β ($U=45.00$; $p=0.034$; Ομάδα Α: 8.82 [$6.31, 9.41$]; Ομάδα Β: 4.82 , [$4.65, 6.93$]).

Ωστόσο εντός των ομάδων, ο αριθμός των ουδετερόφιλων μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τις τέσσερις μετρήσεις μόνο στην ομάδα Α (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=8.550$; $p=0.036$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=2.673$; $p=0.445$). Εφαρμόζοντας ανά δύο συγκρίσεις στις χρονικές στιγμές που μετρήθηκαν τα ουδετερόφιλα, σημειώσαμε μια σημαντική αύξηση στα ουδετερόφιλα από τη χρονική στιγμή t_1 στη t_3 (προεγχειρητικά και 48 ώρες μετεγχειρητικά) στους ασθενείς της ομάδας Α (48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.795$; $p=0.005$; p -corrected= 0.015 ; Προεγχειρητικά: 6.36 , [$4.26, 8.43$]; 48 ώρες μετά: 8.82 , [$6.31, 9.41$]).

Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η προαναφερόμενη συνολική αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, ουσιαστικά οφείλεται κυρίως στην αύξηση των ουδετερόφιλων. Η συγκριτική δευτερογενής αύξηση των ουδετερόφιλων στην ομάδα της υπερθερμικής χημειοθεραπείας μπορεί να οφείλεται, είτε στην έκθεση στο υπερθερμικό διάλυμα (αύξηση της θερμοκρασίας), είτε στην αυξημένη νέκρωση κυττάρων (λόγω της επίδρασης της θερμοκρασίας και του χημειοθεραπευτικού παράγοντα) (178). Επιπροσθέτως, η μονοπαραγοντική ανάλυση των Anevlavis et al, έδειξε ότι η αύξηση των ουδετερόφιλων σχετίζεται επίσης με δυσμενέστερη επιβίωση των ασθενών με κακοήγη πλευριτική συλλογή ($p=0.018$, $r^2=0.055$) (177).

Αντίθετα, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων παρουσίασε σημαντική μεταβολή στις τέσσερις χρονικές στιγμές μόνο στην ομάδα Β (Ομάδα Α: $\chi^2(3)=3.600$; $p=0.308$; Ομάδα Β: $\chi^2(3)=8.167$; $p=0.043$). Μετά τις post-hoc δοκιμασίες, προέκυψε σημαντική μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων στους ασθενείς της ομάδας Β, συγκρίνοντας τη μέτρηση τους τη δεύτερη μέρα μετά με αυτή του προεγχειρητικού ελέγχου (48 ώρες μετά - Προεγχειρητικά: $W=-2.674$; $p=0.007$; p -corrected= 0.042 ; Προεγχειρητικά 0.85 , [$0.80, 1.29$]; 48 ώρες μετά: 0.81 , [$0.52, 1.10$]).

Παρόμοια παρατήρηση έχει εκφραστεί από την ομάδα των Froudarakis et al, που ανέδειξε μετεγχειρητική μείωση των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θωρακοσκοπική πλευροδεσία με ταλκ, ιδίως των κυτταρικών σειρών CD3+, CD4+ και CD8+ ($p= 0.005, 0.02$ και 0.03 αντίστοιχα) (179).

Η μεταβολή του αριθμού των μονοκυττάρων μεταξύ των χρονικών στιγμών t_2 και t_3 , καθώς και των t_3 και t_4 , βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ των ομάδων (48 ώρες μετά την παρέμβαση – 24 ώρες μετά την παρέμβαση: $U= 34.00$; $p= 0.008$; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση – 48 ώρες μετά την παρέμβαση: $U= 43.50$; $p= 0.028$). Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς της ομάδας Β μείωσαν περισσότερο τον αριθμό των μονοκυττάρων, συγκρίνοντας την πρώτη και δεύτερη μέρα μετά την παρέμβαση, αντίθετα με την ομάδα Α, που στην ίδια σύγκριση παρουσίασε αύξηση (Ομάδα Α: $0.12, [-0.09, 0.15]$; Ομάδα Β: $-0.12, [-0.21, -0.07]$). Ωστόσο, συγκρίνοντας τον αριθμό των μονοκυττάρων μεταξύ της δεύτερης και έβδομης ημέρας μετά την παρέμβαση, η ομάδα Α παρουσίασε μεγαλύτερη υποχώρηση στον αριθμό των μονοκυττάρων, σε αντίθεση με την ομάδα Β, που εμφάνισε αυξημένο αριθμό μονοκυττάρων (Ομάδα Α: $-0.12, [-0.33, 0.14]$; Ομάδα Β: $0.12, [-0.01, 0.25]$). (Ομάδα Α: $0.12, [-0.09, 0.15]$; Ομάδα Β: $-0.12, [-0.21, -0.07]$). Επιπλέον, οι ομάδες διέφεραν ως προς τον αριθμό των μονοκυττάρων τους κατά την προεγχειρητική φάση ($U= 45.00$; $p= 0.034$), συγκρίνοντας τον αριθμό των μονοκυττάρων μεμονωμένα. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία είχαν αυξημένα επίπεδα μονοκυττάρων, συγκριτικά με αυτούς που η πλευροδεσία πραγματοποιήθηκε με ταλκ (Ομάδα Α: $0.76, [0.58, 1.28]$; Ομάδα Β: $0.62, [0.28, 0.68]$).

Στην βιβλιογραφία, από την ομάδα των Habal et al αναφέρεται ότι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημική πλευροδεσία παρατηρήθηκε αρχικά μείωση του αριθμού των μονοκυττάρων, ενώ μετά το πρώτο

24ωρο από την παρέμβαση παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των μονοκυττάρων (180).

Η LDH παρουσίασε σημαντική αύξηση στους ασθενείς της ομάδας Β, συγκρίνοντας τις μετρήσεις τους κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο και 7 ημέρες μετά την παρέμβαση ($W = -2.041$; $p = 0.041$; Προεγχειρητικά: 253.00, [172.50,289.00]; 7ημέρες μετά την παρέμβαση: 389.00, [283.00,495.00]). Αντίθετα, στην ομάδα Α δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή στις τιμές της LDH, μεταξύ των παραπάνω χρονικών στιγμών ($W = -0.535$; $p = 0.593$).

Εξετάζοντας τη μεταβολή της LDH στο πλευριτικό υγρό από τη χρονική στιγμή t_1 στην t_4 μεταξύ των ασθενών, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ($U = 1.000$; $p = 0.003$). Έτσι, είδαμε ότι ενώ οι ασθενείς της ομάδας Β αυξάνουν τις τιμές της LDH, 7 ημέρες μετά την παρέμβαση, σε σύγκριση με τον προεγχειρητικό έλεγχο, οι ασθενείς της ομάδας Α αντίθετα, παρουσιάζουν μείωση στις τιμές της LDH (Ομάδα Α - Προεγχειρητικά: 211.00, [118.00,1280.00]; 7 ημέρες μετεγχειρητικά: 191.00, [190.00,810.00]; Ομάδα Β - Προεγχειρητικά: 253.00, [172.50,289.00]; 7ημέρες μετά την παρέμβαση: 389.00, [283.00,495.00]).

Η ομάδα των Yoon et al παρατήρησε ότι η τιμή της LDH στο πλευριτικό υγρό ασθενών με κακοήθεια διακυμάνθηκε μεταξύ 945-1040 (IU/l), χωρίς να αναφέρεται εάν πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις και μετά την εφαρμογή της χημικής πλευροδεσίας με ταλκ (171). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των Verma et al, ότι τιμές της LDH > 1500 IU/l στο πλευριτικό υγρό ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα προβλέπουν επιβίωση μικρότερη από ένα χρόνο (181).

Η αλβουμίνη βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς της ομάδας Β, συγκρίνοντας τις χρονικές στιγμές t_1 και t_4 ($W = -2.041$; $p = 0.041$; Προεγχειρητικά: 2.40, [2.20,2.60]; 7ημέρες μετά την παρέμβαση: 2.00,

[1.70,2.00]). Αντίθετα, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα αλβουμίνης στο ίδιο χρονικό διάστημα ($W = -0.357$; $p = 0.721$).

Στις ολικές πρωτεΐνες, τόσο η ομάδα A ($W = -1.960$; $p = 0.050$; Προεγχειρητικά: 3.61, [3.05,4.03]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 2.90, [2.10,3.28]), όσο και η ομάδα B ($W = -2.041$; $p = 0.041$; Προεγχειρητικά: 3.77, [3.73,4.49]; 7 ημέρες μετά την παρέμβαση: 3.09, [2.77,3.56]), σημείωσαν σημαντική πτώση μεταξύ των χρονικών στιγμών t_1 και t_4 (προεγχειρητικά και 7 ημέρες μετεγχειρητικά).

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση των Ozyurtkan et al, φάνηκε ότι τόσο η χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης ($p < 0.0001$), όσο και η χαμηλή συγκέντρωση ολικών πρωτεϊνών ($p < 0.0001$) στο πλευριτικό υγρό, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την επιβίωση των ασθενών με κακοήγη πλευριτική συλλογή (182).

Όμοια με τα παραπάνω ευρήματα προέκυψαν και για τις σφαιρίνες. Οι ασθενείς της ομάδας B σημείωσαν σημαντική πτώση στα επίπεδα των σφαιρινών στο ίδιο διάστημα ($W = -2.041$; $p = 0.041$; Προεγχειρητικά: 1.53, [1.45,1.89]; 7ημέρες μετά την παρέμβαση: 1.09, [1.07,1.56]), ενώ η ομάδα A δεν παρουσίασε μεταβολή ($W = -1.693$; $p = 0.091$). Δεν ανευρέθηκαν σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα.

Επειδή όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξιτήριο την επόμενη ημέρα μετά την αφαίρεση των σωλήνων θωρακικής παροχέτευσης, ουσιαστικά η μετεγχειρητική διάρκεια νοσηλείας των ασθενών συμπίπτει με τον αριθμό των ημερών παραμονής του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης στο ημιθωράκιο των ασθενών. Έτσι βρήκαμε ότι οι ομάδες διαφέρουν σημαντικά ως προς τον αριθμό των ημερών παραμονής του σωλήνα στη θέση του και επομένως κι ως προς την διάρκεια νοσηλείας τους ($U = 7.00$, $p < 0.001$). Πιο αναλυτικά, ο σωλήνας παροχέτευσης παρέμεινε

περισσότερες ημέρες στους ασθενείς της ομάδας A, συγκριτικά με αυτούς της ομάδας B (Ομάδα A: 9.00; [7.00; 9.00]; Ομάδα B: 6.00; [5.00, 6.00]).

Η ερευνητική ομάδα των Thomas et al αναφέρει ότι ο διάμεσος χρόνος νοσηλείας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε πλευροδεσία με ταλκ ήταν 12 μέρες [IQR, 7-21] (183), ενώ οι Mineo et al αναφέρουν μετεγχειρητική διάρκεια νοσηλείας 4.9(±2.8) μέρες ασθενών που υποβλήθηκαν σε θωρακοσκοπική πλευροδεσία με γενική αναισθησία και 3.1(±2.5) μέρες ασθενών που υποβλήθηκαν σε θωρακοσκοπική πλευροδεσία με τοπική αναισθησία (nonintubated or tubeless) (184).

Οι Dixit et al αναφέρουν ότι η μέση επιβίωση ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο του πρωτοπαθούς όγκου και γενικά κυμαίνεται από 3 έως 12 μήνες, ενώ συγκεκριμένα στον καρκίνο του πνεύμονα περιορίζεται στους 2.60 μήνες (185). Παρομοίως, οι Clive et al παρουσιάζουν για αντίστοιχο πληθυσμό ασθενών μέση επιβίωση 2.50 μήνες (186). Η ομάδα των Zamboni et al κατέγραψε μέση επιβίωση 4.00 μήνες σε ανάλογο πληθυσμιακό δείγμα (187). Οι ερευνητές της ομάδας Pilling et al αναφέρουν μέση επιβίωση 7.03 μήνες σε ασθενείς με κακοήθη πλευριτική συλλογή, που έχουν υποβληθεί σε θωρακοσκοπική, χημική πλευροδεσία με ταλκ και 8.33 μήνες σε αντίστοιχους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χημική πλευροδεσία με ταλκ, δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, επί κλίνης (176). Επιπροσθέτως, οι Montero et al έχουν ανακοινώσει αναδρομική μελέτη ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή, οφειλόμενη στον καρκίνο του πνεύμονα, που εμφανίζουν μέση επιβίωση 8.30 μήνες (188).

Η ποσοτική μετανάλυση 5 τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών από την ομάδα των Zhou et al απέδειξε ότι η εφαρμογή της υπερθερμικής χημειοθεραπείας επιμηκύνει στατιστικά σημαντικά την επιβίωση (Hedges $g=0.763$, $p<0.001$) ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή, σε σύγκριση με την μη εφαρμογή της (4).

Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης των ασθενών της δική μας μελέτης, η διάμεση επιβίωση των ασθενών της ομάδας που υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία ήταν 8.0 μήνες (95% CI: 7.141 - 8.859), ενώ η διάμεση επιβίωση της ομάδας που υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με ταλκ ήταν 9.0 μήνες (95% CI: 7.141- 8.859). Ωστόσο, οι καμπύλες επιβίωσης των δύο ομάδων δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές (Log Rank test: $\chi^2(1)=0.048$; $p=0.827$; Breslow: $\chi^2(1)=0.503$; $p=0.478$; Tarone-Ware: $\chi^2(1)=0.373$; $p=0.541$). Επίσης, μεταξύ των ασθενών της ομάδας B, η διάμεση επιβίωση της Bi (talc poudrage) ήταν 8 μήνες (Bi: 95% CI: 4.964 – 11.036), ενώ η επιβίωση της ομάδας Bii (talc slurry) ήταν 9 μήνες (95% CI: 6.288 - 11.712), χωρίς να εμφανίζεται μεταξύ τους στατιστικά σημαντική διαφορά (Log Rank test: $\chi^2(2)=0.072$; $p=0.964$; Breslow: $\chi^2(2)=0.926$; $p=0.629$; Tarone-Ware: $\chi^2(2)=0.526$; $p=0.769$).

Παρατηρούμε λοιπόν ότι οι ασθενείς της μελέτης μας παρουσίασαν επιβίωση, συγκρίσιμη με τις υψηλότερες αναφερθείσες από την βιβλιογραφία επιβιώσεις (8-9 μήνες). Επίσης, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι παρόλο που η ομάδα της υπερθερμικής χημειοθεραπείας διέφερε στατιστικά σημαντικά, τόσο ως προς το πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου (TNM) και τις φτωχότερες, προεγχειρητικές, αναπνευστικές δοκιμασίες (FEV₁, FVC%, FEV₁/FVC%), εντούτοις κατάφερε να έχει την ίδια επιβίωση με την ομάδα της χημικής πλευροδεσίας με ταλκ. Αυτό βέβαια δεν αποδεικνύει την υπεροχή της μιας μεθόδου έναντι της άλλης, αλλά σίγουρα διασφαλίζει ότι και οι δύο εφαρμοζόμενες θεραπείες είναι αντάξιες μεταξύ τους.

Εκτός από τους προαναφερθέντες παράγοντες που ελέγχθηκαν στην παρούσα μελέτη, αξίζει να αναφέρουμε ότι στην διεθνή βιβλιογραφία από αρκετές μελέτες, αναδεικνύεται ότι οι κλίμακες απόδοσης των ασθενών (ECOG performance status – Karnofsky scale) και η εφαρμογή προεπεμβατικής, συστηματικής, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας αποτελούν πολύ ισχυρούς, ανεξάρτητους, προγνωστικούς παράγοντες που

επηρεάζουν τόσο σε μονοπαραγοντικό, όσο και σε πολυπαραγοντικό επίπεδο την επιβίωση των ασθενών με κακοήγη πλευριτική συλλογή (171, 176-177, 187).

Τέλος, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι το LENT score (LDH, ECOG, Neutrophil/Lymphocyte ratio, Tumor type), που συνδυάζει την τιμή της LDH στο πλευριτικό υγρό, την κλίμακα απόδοσης τους ασθενούς κατά ECOG, τον λόγο του αριθμού των ουδετερόφιλων/λεμφοκύτταρων στον ορό περιφερικού αίματος και την πρωτοπαθή εστία της κακοήθους νόσου, αποτελεί τον καλύτερο δείκτη πρόβλεψης επιβίωσης ασθενών με μεταστατική, κακοήγη, πλευριτική συλλογή (186, 189).

Η καταγραφή της υποτροπής της πλευριτικής συλλογής σχετίζεται άμεσα με το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης κι αποτελεί ίσως τον καλύτερο δείκτη της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης. Για το λόγο αυτό, σε συνδυασμό με κλινικά κριτήρια, όπως η εμφάνιση δύσπνοιας, θα μπορούσε να αποτελεί ένα από τα καταληκτικά σημεία της μελέτης, με σκοπό να ισχυροποιήσει τα δεδομένα περί αποτελεσματικότητας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης για αρκετούς ασθενείς δεν καταγράφηκε η εξέλιξη της πλευριτικής συλλογής (υποτροπή ή μη), λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς αυτοί, κυρίως λόγω της βαριάς τους κλινικής εικόνας, δεν κατόρθωσαν να ακολουθήσουν το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα μετεπεμβατικής παρακολούθησής τους. Επίσης πρέπει να επισημανθεί ότι είναι πολύ δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί και να μετρηθεί αντικειμενικά η έννοια της υποτροπής της πλευριτικής συλλογής, π.χ για κάποιον η απεικονιστική ασαφopoίηση της πλευροδιαφραγματικής γωνίας μπορεί να δηλώνει υποτροπή, αλλά για κάποιον άλλο να μην κρίνεται ως υποτροπή, διότι διατηρείται η καλή κλινική εικόνα. Φαίνεται λοιπόν, σε τεχνικό επίπεδο πόσο δύσκολο είναι να καταγραφεί με αριθμητικά δεδομένα η ύπαρξη υποτροπής της πλευριτικής συλλογής.

Οι ασθενείς αμφότερων των ομάδων, που εμφάνισαν υποτροπή της πλευριτικής συλλογής με συνοδό αίσθημα δύσπνοιας και δεν εμφάνιζαν στον απεικονιστικό έλεγχο εγκυστώσεις, αλλά το υγρό ήταν ελεύθερο, υποβλήθηκαν σε επανατοποθέτηση σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης και μετά την πλήρη παροχέτευση του υγρού σε νέα χημική πλευροδεσία με έγχυση ταλκ δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης.

Σε όλους ανεξαρτήτως τους ασθενείς, μετά τις προς μελέτη παρεμβάσεις, εφαρμόστηκαν διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα συστηματικής χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή συνδυασμό τους, αναλόγως του ιστολογικού τύπου της πρωτοπαθούς εστίας, καθώς και του είδους των εξωθωρακικών μεταστατικών εστιών. Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο, επειδή οι ομάδες δεν διέφεραν στην αναλογία εμφάνισης συγκεκριμένου τύπου, οι επικουρικές θεραπείες που έλαβαν ήταν αντίστοιχες και ισοδύναμες. Ενώ όσον αφορά τις εξωθωρακικές μεταστάσεις, επειδή συγκριτικά η ομάδα της υπερθερμίας εμφάνισε στατιστικά σημαντικά περισσότερες εξωθωρακικές μεταστάσεις (οστικές ή εγκεφαλικές), οι ασθενείς της ομάδας αυτής υποβλήθηκαν και σε περισσότερες επικουρικές θεραπείες που συμπεριλάμβαναν την ακτινοθεραπεία για τον έλεγχο των μεταστατικών εστιών.

Δεν καταγράφηκαν με λεπτομέρεια όλες οι εξατομικευμένες, επικουρικές θεραπείες που έλαβαν οι ασθενείς, οι οποίες σίγουρα συμβάλλουν στην συνολική επιβίωση των ασθενών.

10. Συμπεράσματα

Η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατική, κακοήθη, πλευριτική συλλογή αντιπροσωπεύει μία μόνιμη πρόκληση στην καθημερινή, κλινική πρακτική, καθώς η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας εξαρτάται από πάρα πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων προεξέχει η προσφερόμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας και η επακόλουθη, προσδοκώμενη επιβίωση (190). Συνεχώς αναδύονται μελέτες που διαφωτίζουν καλύτερα τον βιοπαθοφυσιολογικό μηχανισμό της κακοήθους πλευριτικής συλλογής, όπως οι μελέτες ανίχνευσης ασυμφωνίας μεταλλάξεων, που προσδιορίζουν ότι τα εν πλω, κακοήθη κύτταρα της πλευριτικής συλλογής συνιστούν διαφορετικό πληθυσμό από τα κύτταρα της πρωτοπαθούς νεοπλασματικής εστίας (191). Έχουν επίσης αναπτυχθεί πολυάριθμες, σύγχρονες τεχνικές επίτευξης πλευροδεσίας, με πολλαπλές τροποποιήσεις, φιλοδοξώντας για την καλύτερη κλινική έκβαση των ασθενών.

Η παρούσα μελέτη, μετά από την παραδοχή της πολυπαραγοντικότητας της συγκεκριμένης νοσολογικής οντότητας, στόχευσε στην διερεύνηση ενός συγκεκριμένου, ομοιογενούς πληθυσμού και προσπάθησε να αναδείξει πρωτίστως την αποτελεσματικότητα των υπό εξέταση μεθόδων, που εκφράζονται με την συνολική επιβίωση των ασθενών και δευτερογενώς να σταχυολογήσει τους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες. Έτσι, μετά από διεξοδική ανάλυση, απέδειξε ότι τόσο η ενδοθωρακική, υπερθερμική χημιοθεραπεία, όσο και η χημική πλευροδεσία με ταλκ αποτελούν εξίσου καλές κι ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές, στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή, σε έδαφος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με αποδεκτή επιβίωση. Επίσης επιβεβαίωσε ότι το στάδιο της νόσου αποτελεί τον κύριο ανεξάρτητο παράγοντα επιβίωσης κι ότι η προεγχειρητική και μετεγχειρητική τιμή της κρεατινίνης ορού περιφερικού αίματος επιδρά σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών. Τέλος, με τον τρόπο που διεξήχθη

η μελέτη αναδείχθηκαν κι άλλες παράμετροι που παρουσίασαν αξιοσημείωτες μεταβολές, μετά την εφαρμογή των μεθόδων κι οριοθετούνται ως σημεία έναρξης νέων, μεγαλύτερων κλινικών μελετών, προς ανίχνευση ξεκάθαρων συμπερασμάτων, που θα μας βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση και κλινική παρακολούθηση της νόσου.

11. Περιλήψεις

11.1 Περίληψη στα Ελληνικά

Τίτλος

Συγκριτική κλινική και μορφολογική μελέτη χημικής πλευροδεσίας με ταλκ και υπερθερμία σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή

Εισαγωγή

Η κακοήθης υπεζωκοτική ή πλευριτική συλλογή αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές που επισυμβαίνουν κατά την φυσική εξέλιξη αρκετών νεοπλασματικών παθήσεων. Ενώ τα σχετικά επιστημονικά άρθρα αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, εντούτοις οι πολύ λεπτομερείς, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ερευνητικές μελέτες είναι πολύ λίγες.

Σκοπός

Η μελέτη συγκρίνει την σχετικά παλιά και καθιερωμένη μέθοδο πλευροδεσίας με ταλκ, με την νέα, πιο εξελιγμένη τεχνολογικά μέθοδο πλευροδεσίας με εφαρμογή υπερθερμίας στην θωρακική κοιλότητα και καλείται να αποφανθεί σχετικά με την συγκριτική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των δύο μεθόδων πλευροδεσίας και να αναλύσει τα επιμέρους κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Υλικό

Για την διεξαγωγή της συγκριτικής κλινικής μελέτης έχει επιλεχθεί η προοπτική, επεμβατική, τυχαιοποιημένη μελέτη, με παράλληλη ανάθεση. Συγκρίνονται δύο ομάδες ασθενών με κακοήθη πλευριτική συλλογή σε έδαφος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η ομάδα Α αποτελείται από 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θωρακοσκοπική πλευροδεσία με διεγχειρητική, ενδοθωρακική, υπερθερμική

χημειοθεραπεία και η ομάδα Β περιλαμβάνει 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημική πλευροδεσία με ταλκ.

Μέθοδος

Αρχικά, και στις δύο ομάδες, τοποθετήθηκε σωλήνας θωρακικής παροχέτευσης στο πάσχον ημιθώρακιο και διατηρήθηκε, έως ότου η ημερήσια (24ωρη) παροχέτευση πλευριτικού υγρού ήταν η μικρότερη δυνατή. Στην συνέχεια, κάθε ομάδα υποβάλλονταν στη προεπιλεγμένη θεραπευτική διαδικασία πλευροδεσίας.

Στην ομάδα Α, διεξήχθη υπό γενική αναισθησία, πλευροδεσία με υπερθερμική χημειοθεραπεία με 500mg/m^2 καρβοπλατίνης σε θερμοκρασία $41.5\text{ }^\circ\text{C}$ για 45 λεπτά της ώρας. Στην ομάδα Βi, διεξήχθη πλευροδεσία, με ενδοϋπεζωκοτική εμφύσηση 8gr ταλκ θωρακοσκοπικά, ενώ στην ομάδα Βii, διεξήχθη πλευροδεσία, με ενδοϋπεζωκοτική έγχυση 8gr ταλκ δια του σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης, επί κλίνης. Ο σωλήνας αμέσως μετά αποφράσσεται για 4 ώρες και ακολούθως μένει ανοιχτός, συνδεδεμένος κατά Bulau κι αφαιρείται όταν η ημερήσια (24ωρη) παροχέτευση υγρού είναι $< 100\text{ml}$.

Η ερευνητική διαδικασία άρχισε τον Ιούνιο του 2012, ενώ για τον 40ο ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη, η παρακολούθησή του ξεκίνησε τον Ιούνιο του 2016. Όλοι οι ασθενείς είχαν αποβιώσει μέχρι και τον Ιούλιο του 2016, εκτός από έναν ασθενή, ο οποίος βρίσκεται εν ζωή μέχρι και σήμερα (Απρίλιος 2018).

Αποτελέσματα

Η μέση ηλικία στο σύνολο των ασθενών ήταν 61.03 ± 10.93 . Σύμφωνα με την ανάλυση επιβίωσης των ασθενών, όπως αυτοί παρατηρήθηκαν έως σήμερα, μόνο ένας ασθενής της ομάδας Α επιβίωσε ως σήμερα και χαρακτηρίστηκε ως λογοκριμένο σημείο. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών της ομάδας που υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με υπερθερμική

χημειοθεραπεία ήταν 8.0 μήνες (95% CI: 7.141 - 8.859), ενώ η διάμεση επιβίωση της ομάδας που υποβλήθηκε σε πλευροδεσία με ταλκ ήταν 9.0 μήνες (95% CI: 7.141- 8.859). Ωστόσο, οι καμπύλες επιβίωσης των δύο ομάδων δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές. Συνοψίζοντας, οι μεταβλητές που έχουν επίδραση στην επιβίωση των ασθενών ($p \leq 0.20$), όπως προέκυψε από την μονοπαραγοντική ανάλυση, είναι το στάδιο TNM, η προεγχειρητική ουρία, προεγχειρητική κρεατινίνη, η κρεατινίνη 7 ημέρες μετεγχειρητικά και η SGOT 7 ημέρες μετεγχειρητικά, ενώ στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης παραμένει μόνο το στάδιο TNM. Η υπερμικροσκοπήση του πλευριτικού υγρού δεν ανέδειξε μορφολογικές διαφορές σε κυτταρικό επίπεδο μεταξύ των ομάδων.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη απέδειξε ότι τόσο η ενδοθωρακική, υπερθερμική χημειοθεραπεία, όσο και η χημική πλευροδεσία με ταλκ αποτελούν εξίσου καλές κι ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές, στην αντιμετώπιση ασθενών με κακοήγη πλευριτική συλλογή, σε έδαφος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με αποδεκτή επιβίωση. Επίσης επιβεβαίωσε ότι το στάδιο της νόσου αποτελεί τον κύριο ανεξάρτητο παράγοντα επιβίωσης κι ότι η προεγχειρητική και μετεγχειρητική τιμή της κρεατινίνης ορού περιφερικού αίματος επιδρά σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά

Κακοήθης πλευριτική συλλογή, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, πλευροδεσία, ενδοθωρακική υπερθερμική χημειοθεραπεία, χημική πλευροδεσία με ταλκ

11.2 Περίληψη στα Αγγλικά

Title

Comparative clinical and morphological study of chemical pleurodesis by talc and intrathoracic hyperthermic chemotherapy in patients with lung cancer and malignant pleural effusion

Background

There is a plethora of treatment algorithms for managing patients with malignant pleural effusions (MPEs), sharing many common points and principles. The principal objective is fusion between the external surface of the pulmonary parenchyma (visceral pleura) and the inner surface of the thoracic cage (parietal pleura), effectively eliminating the pleural cavity and reaccumulation of pleural fluid.

Objective

Our study aims to compare hyperthermic intrapleural chemotherapy (HITHOC) and talc pleurodesis (TALC), as treatment options for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and metastatic MPE.

Methods

This prospective, randomized trial was conducted at a single thoracic surgery center, the “Theagenio” Cancer Institute, in Greece, under the identification code NCT01409551 and was completed. All 40 patients enrolled were adults with histologically proven metastatic, unilateral, MPE caused by NSCLC. Exclusion criteria included patients >80 years, trapped lung, and major comorbidities. Patients were randomly and equally assigned 1:1 to either HITHOC (group A) or TALC (group B) by video assisted thoracic surgery (VATS). The primary outcome was the median overall

survival (OS) from trial intervention to death, while secondary outcome was the identification of clinical factors affecting the survival.

Results

The patients were followed up for 45 months. The OS of the full group was 8 months (95% CI: 7.046–8.954). Participants who underwent HITHOC had an OS of 8 months (95% CI: 7.141–8.859), whereas the participants of TALC had an OS of 9 months (95% CI: 7.546–10.454), with no significant difference between groups. Among fifty-four factors that were tested for their effects on survival, only TNM stage and creatinine values both preoperatively and 7 days postoperatively could be regarded as risk-factors for survival. Other recorded parameters, which had significant variance between the two groups, were urea levels, C-reactive protein, white blood cells and total in hospital length of stay (LOS). Super microscopy of the pleural fluid did not reveal morphological differences at the cellular level between the groups.

Conclusions

Both HITHOC and TALC are equally effective and safe therapeutic options in treating patients with MPE and NSCLC with acceptable survival. The study revealed independent clinical risk factors influencing survival, which could be utilized as starting points for larger clinical studies.

Keywords

Malignant pleural effusion; non-small cell lung cancer; pleurodesis; intrathoracic hyperthermic chemoperfusion; talc pleurodesis;

12. Δημοσιεύσεις

12.1. Εθνικό επίπεδο

Η εργασία έγινε δεκτή από την επιστημονική επιτροπή του 12^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργών Θώρακος, Καρδιάς Αγγείων, που πραγματοποιήθηκε στις 8-10 Νοεμβρίου 2018 στην Αθήνα. Παρουσιάστηκε στο συνέδριο ως προφορική ανακοίνωση με αριθμό OP124.

12.2. Διεθνές επίπεδο

Η εργασία έγινε δεκτή από την επιστημονική επιτροπή του διεθνούς επιστημονικού περιοδικού “Journal of Thoracic Diseases” (Impact Factor: 2.365 – 2016) μετά από τον έλεγχο της από τέσσερις ανεξάρτητους κριτές και τον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού (peer-reviewed), τον Μάιο του 2019 και δημοσιεύτηκε στο περιοδικό τον ίδιο μήνα. (***J Thorac Dis* 2019;11(5):1788-1798 | <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.05.25>**)

13. Βιβλιογραφία

1. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Straus SE. Does this patient have a pleural effusion? JAMA [Internet]. 2009 Jan 21 [cited 2014 Dec 27];301(3):309–17.
2. Venugopal P. Medical pleurodesis. Pulmon [Internet]. 2007 [cited 2013 May 18];51–6.
3. Zahid I, Routledge T, Bille A, Scarci M, Billè A, Scarci M. What is the best treatment for malignant pleural effusions? Interact Cardiovasc Thorac Surg [Internet]. 2011 May 1 [cited 2013 Mar 25];12(5):818–23.
4. Zhou H, Wu W, Tang X, Zhou J, Shen Y. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2017 Jan;96(1):e5532.
5. Hofmann H, Wiebe K. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion. Chirurg. 2010;81(6):557–62.
6. Galie N, Tabacu E. [Hyperthermic intrapleural chemotherapy--another modality for the treatment of malignant pleural neoplasia]. Pneumologia [Internet]. 2008 [cited 2013 May 18];57(4):246–7.
7. Kang M-Q, Cao Y-P, Deng F. [Impact of intrapleural hyperthermic perfusion on immunologic reaction state of cytokines TH1/TH2 of lung carcinoma patients with malignant pleural effusion]. Ai Zheng [Internet]. 2008 Feb [cited 2013 May 18];27(2):210–3.
8. Mujoomdar AA, Sugarbaker DJ. Hyperthermic chemoperfusion for the treatment of malignant pleural mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2008 Jan [cited 2012 Aug 14];20(4):298–304.

9. Işık AF, Sanlı M, Yılmaz M, Meteroğlu F, Dikensoy O, Sevinç A, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion chemotherapy in subjects with metastatic pleural malignancies. *Respir Med* [Internet]. 2013 May [cited 2013 Apr 20];107(5):762–7.
10. Noppen M, De Waele M, Li R, Gucht K V, D’Haese J, Gerlo E, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Sep [cited 2013 May 26];162(3 Pt 1):1023–6.
11. West JB, Fu Z, Gaeth AP, Short R V. Fetal lung development in the elephant reflects the adaptations required for snorkeling in adult life. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2003 Nov 14 [cited 2013 May 26];138(2–3):325–33.
12. Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med* [Internet]. 1998 Jun [cited 2013 May 26];19(2):229–40.
13. Sevin CM, Light RW, Wang NS. Microscopic anatomy of the pleura. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 1998 May [cited 2013 May 26];21(2):173–5, vii.
14. Tassi GF MG. Pleural disease: historic perspective. In: Light R, Lee Y, editors. *Textbook of pleural diseases*. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 1–9.
15. Tsilibary EC, Wissig SL. Lymphatic absorption from the peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata. *Microvasc Res* [Internet]. 1983 Jan [cited 2013 Jul 12];25(1):22–39.
16. Wang NS. The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1975 Jan [cited 2013 May 26];111(1):12–20.
17. Li J, Zhao Z, Zhou J, Yu S. A study of the three-dimensional organization of the human diaphragmatic lymphatic lacunae and lymphatic drainage units. *Ann Anat* [Internet]. 1996 Dec [cited 2013 Jul 12];178(6):537–44.

18. Michailova KN. Postinflammatory changes of the diaphragmatic stomata. *Ann Anat* [Internet]. 2001 Jul [cited 2013 Jul 12];183(4):309–17.
19. Moalli PA, MacDonald JL, Goodglick LA, Kane AB. Acute injury and regeneration of the mesothelium in response to asbestos fibers. *Am J Pathol* [Internet]. 1987 Sep;128(3):426–45.
20. Li Y-Y, Li J-C. Ultrastructure and three-dimensional study of the lymphatic stomata in the costal pleura of the rabbit. *Microsc Res Tech* [Internet]. 2003 Oct 15 [cited 2013 May 26];62(3):240–6.
21. Li Y-Y, Li J-C. Ultrastructural study of pleural lymphatic drainage unit and effect of nitric oxide on the drainage capacity of pleural lymphatic stomata in the rat. *Ann Anat* [Internet]. 2004 Feb [cited 2013 May 26];186(1):25–31.
22. M. Mereu¹, E. Di Nicola², F. De Filippis³, B. Feragalli³, R. L. Patea³, A. R. Cotroneo³; ¹Chieti/IT, ²Chieti/IT ³CHIETI SCALO/IT. Pleural and pleural space diseases: a pictorial review [Internet]. Chieti, Italy; 2011.
23. Parungo CP, Colson YL, Kim S-W, Kim S, Cohn LH, Bawendi MG, et al. Sentinel lymph node mapping of the pleural space. *Chest* [Internet]. 2005 May [cited 2013 May 26];127(5):1799–804.
24. Miura T, Shimada T, Tanaka K, Chujo M, Uchida Y. Lymphatic drainage of carbon particles injected into the pleural cavity of the monkey, as studied by video-assisted thoracoscopy and electron microscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2000 Sep;120(3):437–47.
25. Lai-Fook SJ, Kaplowitz MR. Pleural space thickness in situ by light microscopy in five mammalian species. *J Appl Physiol* [Internet]. 1985 Aug [cited 2013 May 26];59(2):603–10.
26. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, editors. *Surgical Anatomy and Technique* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014.

27. Μάνθος Α, Ανδριοπούλου - Οικονόμου Λ. Η ανθρώπινη διάπλαση: Εμβρυολογία κλινικού προσανατολισμού. 1st ed. Moore KL, Persaud TVN, editors. Θεσσαλονίκη: Πασχαλίδης, Ι.; 2009. 632 p.
28. Hesseldahl H, Larsen JF. Ultrastructure of human yolk sac: endoderm, mesenchyme, tubules and mesothelium. *Am J Anat* [Internet]. 1969 Nov [cited 2013 Jul 8];126(3):315–35.
29. Skouras V. Prognostic value of C-reactive protein in non-purulent parapneumonic effusions [Internet]. University of Thesálie; 2012.
30. Bernaudin J-F, Fleury-Feith J. [Structure and physiology of the pleura and the pleural space]. *Rev Pneumol Clin* [Internet]. 2006 Apr [cited 2013 Jun 2];62(2):73–7.
31. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology. *Adv Anat Embryol Cell Biol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2013 Jul 12];183:i–vii, 1-144, back cover.
32. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* [Internet]. 1984 Mar [cited 2013 Jul 12];208(3):401–9.
33. Wang NS. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1974 Nov [cited 2013 Jul 12];110(5):623–33.
34. Gaudio E, Rendina EA, Pannarale L, Ricci C, Marinozzi G. Surface morphology of the human pleura. A scanning electron microscopic study. *Chest* [Internet]. 1988 Jan [cited 2013 Jul 12];93(1):149–53.
35. Miserocchi G, Agostoni E. Pleural liquid and surface pressures at various lung volumes. *Respir Physiol* [Internet]. 1980 Mar [cited 2013 Jul 12];39(3):315–26.

36. Madison LD, Bergstrom-Porter B, Torres AR, Shelton E. Regulation of surface topography of mouse peritoneal cells. Formation of microvilli and vesiculated pits on omental mesothelial cells by serum and other proteins. *J Cell Biol* [Internet]. 1979 Sep [cited 2013 Jul 12];82(3):783–97.
37. Antony VB, Sahn SA, Mossman B, Gail DB, Kalica A. NHLBI workshop summaries. Pleural cell biology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1992 May [cited 2013 Jul 12];145(5):1236–9.
38. Bermudez E, Everitt J, Walker C. Expression of growth factor and growth factor receptor RNA in rat pleural mesothelial cells in culture. *Exp Cell Res* [Internet]. 1990 Sep [cited 2013 Jul 12];190(1):91–8.
39. Rennard SI, Jaurand MC, Bignon J, Kawanami O, Ferrans VJ, Davidson J, et al. Role of pleural mesothelial cells in the production of the submesothelial connective tissue matrix of lung. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1984 Aug [cited 2013 Jul 12];130(2):267–74.
40. Harvey W, Amlot PL. Collagen production by human mesothelial cells in vitro. *J Pathol* [Internet]. 1983 Mar [cited 2013 May 29];139(3):337–47.
41. Visser CE, Steenbergen JJ, Betjes MG, Meijer S, Arisz L, Hoefsmit EC, et al. Interleukin-8 production by human mesothelial cells after direct stimulation with staphylococci. *Infect Immun* [Internet]. 1995 Oct [cited 2013 Jul 12];63(10):4206–9.
42. Whitaker D, Papadimitriou J. Mesothelial healing: morphological and kinetic investigations. *J Pathol* [Internet]. 1985 Feb [cited 2013 May 27];145(2):159–75.
43. Jones LM, Gardner MJ, Catterall JB, Turner GA. Hyaluronic acid secreted by mesothelial cells: a natural barrier to ovarian cancer cell adhesion. *Clin Exp Metastasis* [Internet]. 1995 Sep [cited 2013 Jul 12];13(5):373–80.

44. Efrati P, Nir E. Morphological and cytochemical investigation of human mesothelial cells from pleural and peritoneal effusions: a light and electron microscopy study. *Isr J Med Sci* [Internet]. 1976 Jul [cited 2013 Jul 12];12(7):662–73.
45. Mariassy AT, Wheeldon EB. The pleura: a combined light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic study in the sheep. I. Normal pleura. *Exp Lung Res* [Internet]. 1983 May [cited 2013 Jul 12];4(4):293–314.
46. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, Staub NC. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat* [Internet]. 1982 Nov [cited 2013 Jul 12];165(3):277–94.
47. Lemos M, Pozo RM, Montes GS, Saldiva PH. Organization of collagen and elastic fibers studied in stretch preparations of whole mounts of human visceral pleura. *Ann Anat* [Internet]. 1997 Oct [cited 2013 Jul 12];179(5):447–52.
48. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 Dec [cited 2013 Jul 12];20(6):1545–58.
49. Misericocchi G, Agostoni E. Contents of the pleural space. *J Appl Physiol* [Internet]. 1971 Feb [cited 2013 Jul 12];30(2):208–13.
50. Sahn SA, Willcox ML, Good JT, Potts DE, Filley GF. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. *Lung* [Internet]. 1979 Jan [cited 2013 Jul 12];156(1):63–9.
51. WILSON JL, HERROD CM, SEARLE GL, FEICHTMEIR T V, REILLY WA, WALLNER M. The absorption of blood from the pleural space. *Surgery* [Internet]. 1960 Oct [cited 2013 Jul 12];48:766–74.
52. Agostoni E. Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev* [Internet]. 1972 Jan;52(1):57–128.
53. Lai-Fook SJ, Rodarte JR. Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J Appl Physiol* [Internet]. 1991 Mar;70(3):967–78.

54. STEWART PB. The rate of formation and lymphatic removal of fluid in pleural effusions. *J Clin Invest* [Internet]. 1963 Feb [cited 2013 Aug 10];42:258–62.
55. Leckie WJ, Tothill P. Albumin turnover in pleural effusions. *Clin Sci* [Internet]. 1965 Oct [cited 2013 Aug 10];29(2):339–52.
56. Bodega F, Agostoni E. Contribution of lymphatic drainage through stomata to albumin removal from pleural space. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2004 Sep 15 [cited 2013 Aug 10];142(2–3):251–63.
57. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* [Internet]. 1997 Jan [cited 2013 Aug 10];10(1):219–25.
58. Wang PM, Lai-Fook SJ. Regional pleural filtration and absorption measured by fluorescent tracers in rabbits. *Lung* [Internet]. 1999 Jan [cited 2013 Aug 10];177(5):289–309.
59. Vogel SM, Malik AB. Albumin transcytosis in mesothelium: further evidence of a transcellular pathway in polarized cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2002 Jan;282(1):L1-2.
60. Nie H-G, Tucker T, Su X-F, Na T, Peng J-B, Smith PR, et al. Expression and regulation of epithelial Na⁺ channels by nucleotides in pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2009 May [cited 2014 Dec 22];40(5):543–54.
61. Sironi C, Bodega F, Porta C, Monaco A, Zocchi L, Agostoni E. Na⁺-glucose cotransporter is also expressed in mesothelium of species with thick visceral pleura. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2008 May 31 [cited 2014 Dec 22];161(3):261–6.
62. Sironi C, Bodega F, Porta C, Zocchi L, Agostoni E. Expression of Na⁺-glucose cotransporter (SGLT1) in visceral and parietal mesothelium of rabbit pleura. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2007 Oct 15 [cited 2014 Dec 22];159(1):68–75.

63. Kouritas VK, Hatzoglou C, Foroulis CN, Gourgoulisanis KI. Human parietal pleura present electrophysiology variations according to location in pleural cavity. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Dec 22];7(4):544–7.
64. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. *Am Fam Physician* [Internet]. 2014 Jul 15;90(2):99–104.
65. Nair SK, Petko M, Hayward MP. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2007 Aug;32(2):362–9.
66. Hooper C, Lee YCG, Maskell N, BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* [Internet]. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii4-17.
67. Saraya T, Light RW, Takizawa H, Goto H. Black pleural effusion. *Am J Med* [Internet]. 2013 Jul;126(7):641.e1-6.
68. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician* [Internet]. 2006 Apr 1;73(7):1211–20.
69. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 Jun;7(6):981–91.
70. Mehta AA, Gupta AS, Ahmed S, Rajesh V. Diagnostic utility of adenosine deaminase in exudative pleural effusions. *Lung India* [Internet]. 2014 Apr;31(2):142–4.
71. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2004 Feb 23;4:6.

72. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Jan;37(1):100–11.
73. Branca P, Rodriguez RM, Rogers JT, Ayo DS, Moyers JP, Light RW. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med* [Internet]. 2001 Jan 22;161(2):228–32.
74. Nguyen AH, Miller EJ, Wichman CS, Berim IG, Agrawal DK. Diagnostic value of tumor antigens in malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Transl Res* [Internet]. 2015 Nov;166(5):432–9.
75. Liang Q-L, Shi H-Z, Qin X-J, Liang X-D, Jiang J, Yang H-B. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2008 Jan;63(1):35–41.
76. Shen Y-C, Liu M-Q, Wan C, Chen L, Wang T, Wen F-Q. Diagnostic accuracy of vascular endothelial growth factor for malignant pleural effusion: A meta-analysis. *Exp Ther Med* [Internet]. 2012 Jun;3(6):1072–6.
77. Shen Y-C, Chen Z-N, Yang T, Chen L, Wang T, Wen F-Q, et al. Telomerase activity assay for the diagnosis of malignant pleural effusion: A meta-analysis. *Exp Ther Med* [Internet]. 2012 Sep;4(3):487–92.
78. Tian P, Shen Y, Wan C, Yang T, An J, Yi Q, et al. Diagnostic value of survivin for malignant pleural effusion: a clinical study and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2014;7(9):5880–7.
79. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 May 1;30(13):1541–9.
80. Yataco JC, Dweik RA. Pleural effusions: evaluation and management. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2005 Oct;72(10):854–6, 858, 862–4 passim.

81. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* [Internet]. 1995 Jun;107(6):1604–9.
82. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. *Chest* [Internet]. 1997 Apr;111(4):970–80.
83. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson F V. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* [Internet]. 2009 Feb;64(2):139–43.
84. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, González A, Light RW. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. *Chest* [Internet]. 2015 Feb;147(2):513–9.
85. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Apr 4];65 Suppl 2(Suppl 2):ii32-40.
86. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJO, Downer NJ, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* [Internet]. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii54-60.
87. Wang X-J, Yang Y, Wang Z, Xu L-L, Wu Y-B, Zhang J, et al. Efficacy and safety of diagnostic thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *Respiration* [Internet]. 2015;90(3):251–5.
88. Dhooria S, Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R. A randomized trial comparing the diagnostic yield of rigid and semirigid thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *Respir Care* [Internet]. 2014 May;59(5):756–64.

89. Maskell NA, Gleeson F V, Davies RJO. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2003 Apr 19;361(9366):1326–30.
90. Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* [Internet]. 2010 Jun;137(6):1362–8.
91. Hallifax RJ, Corcoran JP, Ahmed A, Nagendran M, Rostom H, Hassan N, et al. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. *Chest* [Internet]. 2014 Oct;146(4):1001–6.
92. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach. *Am J Crit Care* [Internet]. 2011 Mar;20(2):119–27; quiz 128.
93. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy & safety of iodopovidone pleurodesis: a systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res* [Internet]. 2012 Mar;135:297–304.
94. DeBiasi EM, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, Kookoolis A, Argento AC, et al. Mortality among patients with pleural effusion undergoing thoracentesis. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Aug;46(2):495–502.
95. Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does “idiopathic pleuritis” exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration* [Internet]. 72(1):74–8.
96. Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, Wilkinson EM, Davies RJO, Lee YCG. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2010 Oct;38(4):472–7.
97. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2014 Jun;50(6):235–49.

98. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* [Internet]. 1985 Aug 15 [cited 2014 Dec 27];56(4):905–9.
99. Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers. *Respiration* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Dec 29];83(5):367–76.
100. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2014 Dec 1];2(8):706–14.
101. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Kougioumtzi I, et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Dec 30];5 Suppl 4:S413-9.
102. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of Pleurodesis. *Respiration* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Jul 19];83(2):91–8.
103. Barbetakis N, Antoniadis T, Tsilikas C. Results of chemical pleurodesis with mitoxantrone in malignant pleural effusion from breast cancer. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2014 Dec 30];2:16.
104. Asteriou C, Kleontas A, Barbetakis N. Recent Advances in Surgical Techniques for Multimodality Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. In: *Principles and Practice of Cardiothoracic Surgery* [Internet]. Thessaloniki: InTech; 2013.
105. Barbetakis N, Asteriou C, Papadopoulou F, Samanidis G, Paliouras D, Kleontas A, et al. Early and late morbidity and mortality and life expectancy following thoracoscopic talc insufflation for control of malignant pleural effusions: A review of 400 cases. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5(1).

106. Barbetakis N, Asteriou C, Papadopoulou F, Samanidis G, Paliouras D, Kleontas A, et al. Early and late morbidity and mortality and life expectancy following thoracoscopic talc insufflation for control of malignant pleural effusions: a review of 400 cases. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Dec 24];5(1):27.
107. Balassoulis G, Sichletidis L, Spyrtos D, Chloros D, Zarogoulidis K, Kontakiotis T, et al. Efficacy and safety of erythromycin as sclerosing agent in patients with recurrent malignant pleural effusion. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Dec 30];31(4):384–9.
108. Zhang W, Wang GF, Zhang H, Mu XD, Jin Z. [Medical thoracoscopic talc pleurodesis for malignant pleural effusion: an analysis of 27 cases]. *Beijing Da Xue Xue Bao* [Internet]. 2008 Dec 18 [cited 2013 May 18];40(6):600–2.
109. Ried M, Hofmann H-S. The treatment of pleural carcinosis with malignant pleural effusion. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2013 May;110(18):313–8.
110. How C-H, Hsu H-H, Chen J-S. Chemical pleurodesis for spontaneous pneumothorax. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2013 Dec;112(12):749–55.
111. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2002 Jul;43(1):33–56.
112. Vidair CA, Dewey WC. Evaluation of a role for intracellular Na⁺, K⁺, Ca²⁺, and Mg²⁺ in hyperthermic cell killing. *Radiat Res* [Internet]. 1986 Feb;105(2):187–200.
113. Nishida T, Akagi K, Tanaka Y. Correlation between cell killing effect and cell membrane potential after heat treatment: analysis using fluorescent dye and flow cytometry. *Int J Hyperthermia* [Internet]. 13(2):227–34.

114. Spiro IJ, Denman DL, Dewey WC. Effect of hyperthermia on CHO DNA polymerases alpha and beta. *Radiat Res* [Internet]. 1982 Jan [cited 2013 May 18];89(1):134–49.
115. Kampinga HH, Jorritsma JB, Konings AW. Heat-induced alterations in DNA polymerase activity of HeLa cells and of isolated nuclei. Relation to cell survival. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* [Internet]. 1985 Jan;47(1):29–40.
116. Strom R, Santoro AS, Crifo' C, Bozzi A, Mondovi' B, Fanelli AR. The biochemical mechanism of selective heat sensitivity of cancer cells. IV. Inhibition of RNA synthesis. *Eur J Cancer* [Internet]. 1973 Feb [cited 2013 May 18];9(2):103–12.
117. Green DR, Ferguson T, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic and tolerogenic cell death. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2009 May;9(5):353–63.
118. Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int J Hyperthermia* [Internet]. 2014 Dec;30(8):531–9.
119. den Brok MHMGM, Sutmuller RPM, van der Voort R, Bennink EJ, Figdor CG, Ruers TJM, et al. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res* [Internet]. 2004 Jun 1;64(11):4024–9.
120. van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2002 Aug;13(8):1173–84.
121. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2002 Aug;3(8):487–97.
122. Song CW. Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review. *Cancer Res* [Internet]. 1984 Oct [cited 2013 May 26];44(10 Suppl):4721s–4730s.

123. Reinhold HS, Endrich B. Tumour microcirculation as a target for hyperthermia. *Int J Hyperthermia* [Internet]. 1986 [cited 2013 May 18];2(2):111–37.
124. Nagata Y, Katayama K, Manivel CJ, Song CW. Changes in blood flow in locally heated intestine of rats. *Int J Hyperthermia* [Internet]. [cited 2014 Dec 27];16(2):159–70.
125. Giovanella BC, Stehlin JS, Morgan AC. Selective lethal effect of supranormal temperatures on human neoplastic cells. *Cancer Res* [Internet]. 1976 Nov [cited 2014 Dec 27];36(11 Pt 1):3944–50.
126. Fraker DL. Regional Therapy of Cancer. In: Norton J, Bollinger R, Chang A, Stehen L, Mulvihill I S, Pass H, et al., editors. *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence* [Internet]. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 2001 [cited 2014 Dec 27]. p. 1647–8.
127. Patt YZ, Mavligit GM. Arterial chemotherapy in the management of colorectal cancer: an overview. *Semin Oncol* [Internet]. 1991 Oct [cited 2014 Dec 27];18(5):478–90.
128. Link KH, Leder G, Pillasch J, Butzer U, Staib L, Kornmann M, et al. In vitro concentration response studies and in vitro phase II tests as the experimental basis for regional chemotherapeutic protocols. *Semin Surg Oncol* [Internet]. [cited 2014 Dec 27];14(3):189–201.
129. McGuire WP. High-dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management. *Semin Oncol* [Internet]. 2000 Jun;27(3 Suppl 7):41–6.
130. Kemeny NE, Ron IG. Hepatic arterial chemotherapy in metastatic colorectal patients. *Semin Oncol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2014 Dec 27];26(5):524–35.
131. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of colon cancer. *Semin Oncol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2014 Dec 27];26(5):536–9.

132. J. P, S. D, J. P. Management of In-Transit Malignant Melanoma. In: Melanoma - From Early Detection to Treatment [Internet]. InTech; 2013.
133. Yi E, Kim D, Cho S, Kim K, Jheon S. Clinical outcomes of cytoreductive surgery combined with intrapleural perfusion of hyperthermic chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma with pleural dissemination. *J Thorac Dis* [Internet]. 2016 Jul;8(7):1550–60.
134. Hahn GM, Braun J, Har-Kedar I. Thermochemotherapy: synergism between hyperthermia (42-43 degrees) and adriamycin (of bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1975 Mar;72(3):937–40.
135. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2003 May;10(4):463–8.
136. de Bree E, van Ruth S, Baas P, Rutgers EJT, van Zandwijk N, Witkamp AJ, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2013 Apr 20];121(2):480–7.
137. Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2000 Aug;87(8):1006–15.
138. de Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2001 Jan;88(1):152.
139. Randle RW, Swett KR, Shen P, Stewart JH, Levine EA, Votanopoulos KI. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal sarcomatosis. *Am Surg* [Internet]. 2013 Jun;79(6):620–4.

140. Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Jul;43(7):1228–35.
141. Kimura M, Tojo T, Naito H, Nagata Y, Kawai N, Taniguchi S. Effects of a simple intraoperative intrathoracic hyperthermotherapy for lung cancer with malignant pleural effusion or dissemination. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2010 Apr [cited 2013 Apr 20];10(4):568–71.
142. Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M, Inoue M, Sekiya R, Onitsuka T, et al. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1995 Jan [cited 2013 Apr 20];59(1):127–31.
143. Migliore M. Debulking surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) for lung cancer. *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2017 Dec;29(6):533–4.
144. Ried M, Potzger T, Braune N, Neu R, Zausig Y, Schalke B, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2013 Apr 10 [cited 2012 Aug 14];43(4):801–7.
145. Ried M, Neu R, Schalke B, Sziklavari Z, Hofmann H-S. [Radical pleurectomy and hyperthermic intrathoracic chemotherapy for treatment of thymoma with pleural spread]. *Zentralbl Chir* [Internet]. 2013 Oct;138 Suppl:S52-7.
146. Ambrogi MC, Korasidis S, Lucchi M, Fanucchi O, Giarratana S, Melfi F, et al. Pleural recurrence of thymoma: surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy†. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2016 Jan;49(1):321–6.

147. Zhao Z-Y, Zhao S-S, Ren M, Liu Z-L, Li Z, Yang L. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy on the malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Nov 21;8(59):100640–7.
148. Hu R, Jiang H, Li H, Wei D, Wang G, Ma S. Intrapleural perfusion thermo-chemotherapy for pleural effusion caused by lung carcinoma under VATS. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017 May;9(5):1317–21. A
149. Ried M, Lehle K, Neu R, Diez C, Bednarski P, Sziklavari Z, et al. Assessment of cisplatin concentration and depth of penetration in human lung tissue after hyperthermic exposure. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2015 Mar;47(3):563–6.
150. Cameron RB, Hou D. Intraoperative hyperthermic chemotherapy perfusion for malignant pleural mesothelioma: an in vitro evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013 Feb [cited 2013 Apr 20];145(2):496–504.
151. Luzzi L, Franchi F, Dapoto A, Ghisalberti M, Corzani R, Marrelli D, et al. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy after extended pleurectomy and decortication for malignant pleura mesothelioma: an observational study on outcome and microcirculatory changes. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 Jan;10(Suppl 2):S228–36.
152. de Bree E, van Ruth S, Schotborgh CE, Baas P, Zoetmulder F a N. Limited cardiotoxicity after extensive thoracic surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy with doxorubicin and cisplatin. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2013 Apr 18];14(10):3019–26.
153. Liu L, Zhang N, Min J, Su H, Wang H, Chen D, et al. Retrospective analysis on the safety of 5,759 times of bedside hyperthermic intra-peritoneal or intra-pleural chemotherapy (HIPEC). *Oncotarget* [Internet]. 2016 Apr 19;7(16):21570–8.

154. Ried M, Hofmann H-S, Dienemann H, Eichhorn M. [Implementation of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) in Germany]. *Zentralbl Chir* [Internet]. 2018 Mar 12;
155. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* [Internet]. 2017 Jan;151(1):193–203.
156. Doane DP, Seward LE. Measuring Skewness: A Forgotten Statistic? *J Stat Educ* [Internet]. 2011;19(2):1–18.
157. Razali NM, Wah YB, Sciences M. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *J Stat Model Anal* [Internet]. 2011;2(1):21–33.
158. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* [Internet]. 1965 Dec 1;52(3–4):591–611.
159. Beasley TM, Schumacker RE. Multiple Regression Approach to Analyzing Contingency Tables: Post Hoc and Planned Comparison Procedures. *J Exp Educ* [Internet]. 1995 Oct;64(1):79–93.
160. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Applied survival analysis: Regression modelling of time-to-event data*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2008.
161. Tubert-Bitter P, Kramar A, Chalé J-J, Moreau T. Linear rank tests for comparing survival in two groups with crossing hazards. *Comput Stat Data Anal* [Internet]. 1994 Dec;18(5):547–59.
162. Li H, Han D, Hou Y, Chen H, Chen Z. Statistical Inference Methods for Two Crossing Survival Curves: A Comparison of Methods. Chen Z, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jan 23;10(1):e0116774.
163. Saha K, Maikap M, Maji A, Moitra M, Jash D. Demographic, clinical, biochemical, radiological and etiological characteristics of malignant pleural effusions from Eastern India. *Indian J Cancer* [Internet]. 2017;54(1):257.

164. Urun Y, Utkan G, Cangir AK, Oksuzoglu OB, Ozdemir N, Oztuna DG, et al. Association of ABO blood group and risk of lung cancer in a multicenter study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2013;14(5):2801–3.
165. Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood Transfus* [Internet]. 2016;14(5):434–40.
166. Sun Z, Aubry M-C, Deschamps C, Marks RS, Okuno SH, Williams BA, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2006 May;131(5):1014–20.
167. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. *Cancer* [Internet]. 2010 Feb 1;116(3):659–69.
168. Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, et al. Do tumours located in the left lower lobe have worse outcomes in lymph node-positive non-small cell lung cancer than tumours in other lobes? *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2012 Sep 1;42(3):414–9.
169. Zhang J, Gold KA, Lin HY, Swisher SG, Xing Y, Lee JJ, et al. Relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC): an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015 Apr;10(4):682–90.
170. Dai C, Ren Y, Xie D, Zheng H, She Y, Fei K, et al. Does Lymph Node Metastasis Have a Negative Prognostic Impact in Patients with NSCLC and M1a Disease? *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016;11(10):1745–54.

171. Yoon DW, Cho JH, Choi YS, Kim J, Kim HK, Zo JI, et al. Predictors of survival in patients who underwent video-assisted thoracic surgery talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Thorac Cancer* [Internet]. 2016 Jul;7(4):393–8. 4
172. Xia H, Wang X-J, Zhou Q, Shi H-Z, Tong Z-H. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(1):e87060.
173. Vroon DH, Israili Z. Alkaline Phosphatase and Gamma Glutamyltransferase [Internet]. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 1990.
174. Froudarakis ME, Klimathianaki M, Pougounias M. Systemic inflammatory reaction after thoracoscopic talc poudrage. *Chest* [Internet]. 2006 Feb [cited 2013 Apr 20];129(2):356–61.
175. Reichner CA, Thompson JA, Kuru T, Read CA, Anderson ED. Renal Insufficiency After Thoracoscopy With Talc Pleurodesis. *J Bronchol* [Internet]. 2006 Oct;13(4):184–7.
176. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2010 Oct;5(10):1544–50.
177. Anevlavis S, Kouliatsis G, Sotiriou I, Koukourakis MI, Archontogeorgis K, Karpathiou G, et al. Prognostic factors in patients presenting with pleural effusion revealing malignancy. *Respiration* [Internet]. 2014;87(4):311–6.
178. Rifkin RM. *Decision Making in Medicine* [Internet]. Elsevier; 2010. 716-726 p.
179. Froudarakis ME, Papadaki HA, Klimathianaki M, Damianaki A, Pougounias M, Kotsianidis I, et al. Thoracoscopic talc poudrage decreases T-lymphocytes in the peripheral blood. *Respir Med* [Internet]. 2007 Jun;101(6):1212–7.

180. Habal P, Omran N, Jankovicova K, Krejsek J, Mandak J. Predictive value of systemic and local inflammation parameters in talc pleurodesis assessment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2015 Jun;159(2):234–41.
181. Verma A, Phua CK, Sim WY, Algoso RE, Tee K Sen, Lew SJW, et al. Pleural LDH as a prognostic marker in adenocarcinoma lung with malignant pleural effusion. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Jun;95(26):e3996.
182. Ozyurtkan MO, Balci AE, Cakmak M. Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2010 Feb;21(1):30–4.
183. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, Lee P, Kwan BCH, Yap E, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion. *JAMA* [Internet]. 2017 Nov 21;318(19):1903–12.
184. Mineo TC, Sellitri F, Tacconi F, Ambrogi V. Quality of life and outcomes after nonintubated versus intubated video-thoroscopic pleurodesis for malignant pleural effusion: comparison by a case-matched study. *J Palliat Med* [Internet]. 2014 Jul;17(7):761–8.
185. Dixit R, Agarwal K, Gokhroo A, Patil C, Meena M, Shah N, et al. Diagnosis and management options in malignant pleural effusions. *Lung India* [Internet]. 2017;34(2):160.
186. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax* [Internet]. 2014 Dec;69(12):1098–104.
187. Zamboni MM, da Silva CT, Baretta R, Cunha ET, Cardoso GP. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2015 Dec 28;15(1):29.

188. Montero-Arias F, Cartin-Ceba R, Rojas-Solano J, Ugalde-Gamboa L, Ramos-Esquivel A. Pleural Effusion Size as Prognostic Marker in Patients With Malignant Pleural Effusion. *PLEURA* [Internet]. 2015 Nov 18;2:237399751560065.
189. Psallidas I, Kanellakis N, Yousuf A, Corcoran JP, Hallifax RJ, Wrightson J, et al. Lent score validation on patients with malignant pleural effusion. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;48(60):PA3385.
190. Penz E, Watt KN, Hergott CA, Rahman NM, Psallidas I. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2017;9:229–41.
191. Han H-S, Eom D-W, Kim JH, Kim K-H, Shin H-M, An JY, et al. EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2011 Nov;12(6):380–6.