



BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE MALIGNIH IZLIVA

BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF MALIGNANT PLEURAL
EFFUSIONS

Kristina Jović*, Marko Bjelaković*†, Katarina Jović‡, Zoran Stamenković*, Dragana Stojiljković*,
Jelena Aleksić*, Stefan Šajnović*, Tatjana Pejčić*†

SAŽETAK *Uvod:* Maligni pleuralni izlivi (MPE) predstavljaju čestu komplikaciju malignih bolesti i u najvećem broju slučajeva imaju osobine eksudata. Cilj ovog rada bio je analiza biohemijskih karakteristika MPE, sa posebnim osvrtom na primenu Light kriterijuma i serum–pleuralnog albuminskog gradijenta (SPAG), kao i procenu moguće diskrepancije između ovih dijagnostičkih pristupa. *Metode:* Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 49 pacijenata sa pleuralnim izlivom u sklopu malignog oboljenja, lečenih u periodu januar 2025 - januar 2026. godine. Maligni karakter izliva potvrđen je citološki ili na osnovu radioloških nalaza invazije pleure. Analizirani su biohemijski parametri pleuralne tečnosti i seruma, uključujući proteine, albumine, laktat-dehidrogenazu (LDH), glukozu, kreatinin i holesterol. Izvršena je klasifikacija izliva prema Light kriterijumima i SPAG. *Rezultati:* Većinu ispitanika činili su pacijenti sa tumorima pluća (61%), uz prosečnu starost od $70,9 \pm 10,5$ godina. Biohemijska analiza pokazala je eksudativni profil pleuralne tečnosti, sa srednjim odnosom proteina pleuralna tečnost/serum od $0,615 \pm 0,117$ i LDH odnosom od $1,864 \pm 1,323$. Primenom Light kriterijuma, 96% izliva klasifikovano je kao eksudat. Nasuprot tome, primenom SPAG, 20% izliva klasifikovano je kao transudat. Srednja vrednost SPAG iznosila je $10,87 \pm 4,31$ g/L. *Zaključak:* Maligni pleuralni izlivi u većini slučajeva pokazuju biohemijske karakteristike eksudata, ali uz značajnu varijabilnost pojedinih parametara. Diskrepancija između Light kriterijuma i SPAG ukazuje na potrebu za pažljivom interpretacijom biohemijskih nalaza i primenom šireg dijagnostičkog pristupa u proceni MPE. *KLjučne reči:* maligni pleuralni izliv, Light kriterijumi, serum–pleuralni albuminski gradijent, eksudat.

UVOD

Pleuralni izlivi predstavljaju čestu manifestaciju različitih oboljenja, sa posebnim značajem u onkološkoj populaciji. Maligni pleuralni izlivi (MPE) dijagnostikuju se prisustvom malignih ćelija u pleuralnoj tečnosti ili u uzorcima pleure dobijenim biopsijom. Međutim, kod određenog broja pacijenata sa malignitetom, pleuralni izlivi mogu nastati i bez direktnog zahvatanja pleure tumorom, a u odsustvu drugih uzroka, ovi izlivi se označavaju kao paramaligni (1).

Karcinom pluća predstavlja najčešći uzrok malignih pleuralnih izliva kod muškaraca, dok je kod žena to karcinom dojke i zajedno čine oko 50–65% svih MPE (2).

Limfomi, tumori urogenitalnog i gastrointestinalnog trakta, učestvuju sa približno 25%, dok se kod 7–15% pacijenata primarni tumor ne može identifikovati (3,4).

Diferencijacija pleuralnih izliva na eksudate i transudate predstavlja osnovni dijagnostički korak. U tu svrhu se najčešće koriste Light kriterijumi, koji, iako imaju visoku osetljivost za detekciju eksudata, mogu dovesti do pogrešne klasifikacije kod određenog broja pacijenata, naročito u prisustvu komorbiditeta ili nakon primene diuretske terapije (5,6). U tom kontekstu, serum–pleuralni albuminski gradijent (SPAG) predložen je kao dodatni dijagnostički parametar u cilju preciznijeg razlikovanja eksudata i transudata (7).



Iako se MPE smatraju eksudatima, u kliničkoj praksi njihova biohemijska karakterizacija može odstupati od očekivanog obrasca. Imajući u vidu navedeno, cilj ovog rada bio je analiza biohemijskih karakteristika malignih pleuralnih izliva, sa posebnim osvrtom na primenu Light kriterijuma i SPAG, kao i procenu moguće diskrepancije između ovih dijagnostičkih pristupa.

METODE

Istraživanje je sprovedeno po tipu retrospektivne studije u Klinici za pulmologiju Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) u Nišu. Istraživanjem je obuhvaćeno 49 pacijenata sa dijagnozom pleuralnog izliva u sklopu malignog oboljenja, lečenih u periodu od januara 2025. do januara 2026. godine.

U ispitivanu grupu uključeni su pacijenti kod kojih je maligni karakter pleuralnog izliva potvrđen citološkim nalazom malignih ćelija u pleuralnoj tečnosti ili utvrđen na osnovu radioloških nalaza koji su ukazivali na invaziju pleure u okviru poznatog maligniteta, u odsustvu alternativnog uzroka pleuralnog izliva.

Podaci o demografskim karakteristikama, primarnom malignitetu i laboratorijskim parametrima prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije. Analizirani su biohemijski parametri u pleuralnoj tečnosti i serumu, uključujući koncentraciju proteina, albumina, glukoze, LDH, kreatinina i holesterola.

Na osnovu dobijenih vrednosti izvršena je klasifikacija pleuralnih izliva prema Light kriterijumima. Pleuralni izliv je klasifikovan kao eksudat ukoliko je bio ispunjen jedan ili više sledećih kriterijuma: (1) odnos proteina u pleuralnoj tečnosti i serumu $\geq 0,5$; (2) odnos LDH u pleuralnoj tečnosti i serumu $\geq 0,6$; (3) vrednost LDH u pleuralnoj tečnosti veća od dve trećine gornje granice referentnih vrednosti LDH u serumu (5).

Takođe je izračunat serum–pleuralni albuminski gradijent (SPAG), definisan kao razlika između koncentracije albumina u serumu i pleuralnoj tečnosti. Vrednost < 12 g/L smatrana je eksudatom, dok je ≥ 12 g/L ukazivala na transudat.

Dobijeni rezultati su prikazani u vidu apsolutnih i relativnih brojeva, srednjih vrednosti sa standardnom devijacijom, uz minimalne i maksimalne vrednosti.

REZULTATI

Svi ispitanici su lečeni u Klinici za pulmologiju UKC Niš sa potvrđenom dijagnozom pleuralnog izliva u sklopu malignog oboljenja. Ispitivanu grupu čini 49 pacijenata, od kojih je 25 (51%) muškog i 24 (49%) ženskog pola. Prosečna starost pacijenata pri postavljanju dijagnoze iznosi $70,9 \pm 10,5$ godina (opseg 32-89): $70,54 \pm 13,02$ kod pacijenata ženskog i $71,32 \pm 7,53$ kod pacijenata muškog pola (Tabela 1).

Većinu MPE čine primarni maligni tumori pluća ($n=30$, 61%), među kojima je 17 pacijenata imalo adenokarcinom pluća, 9 planocelularni karcinom (squamous cell carcinoma), 2 sitnoćelijski karcinom (small-cell lung carcinoma, SCLC), 1 neklasifikovani karcinom (not otherwise specified, NOS) i 1 mezoteliom pleure. Ostale grupe uključuju gastrointestinalne tumore ($n=4$, 8%) sa po jednim slučajem porekla iz jednjaka, želuca, pankreasa i jetre; ginekološke tumore ($n=10$, 20%) među kojima su 4 karcinoma dojke, 5 karcinoma jajnika i 1 karcinom endometrijuma, kao i grupu „ostalih tumora” ($n=5$, 10%), koja obuhvata 1 Hodgkin limfom, 1 sarkom mekih tkiva, 2 tumora bubrega i 1 karcinom prostate.

Maligni karakter pleuralnog izliva potvrđen je citoblok analizom pleuralne tečnosti kod 32 pacijenta, dok je kod 17 pacijenata utvrđen na osnovu radioloških nalaza koji su ukazivali na invaziju pleure (kompjuterizovana tomografija grudnog koša)



u okviru poznatog maligniteta i bez drugog jasnog uzroka pleuralnog izliva. Lokalizacija pleuralnog izliva bila je desna u 27 pacijenata, leva u 18 i obostrana u 4 pacijenta. Pregled karakteristika svake grupe prikazan je u Tabeli 2.

Komponente Light kriterijuma analizirane su deskriptivno i prikazane u Tabeli 3. Odnos proteina punktata/serum iznosio je $0,62 \pm 0,12$, dok je odnos LDH punktata/serum bio $1,86 \pm 1,32$. Srednja vrednost proteina u pleuralnoj tečnosti iznosila je $41,27 \pm 9,68$ g/L, dok je u serumu iznosila $65,92 \pm 7,33$ g/L. Srednja vrednost serumskog LDH iznosila je 575 ± 510 U/L, a LDH u pleuralnoj tečnosti 956 ± 778 U/L.

Većina pleuralnih izliva ($n = 47$, 96%) klasifikovana je kao eksudat prema Light kriterijumima, dok su dva izliva (4%) svrstana u transudate, oba kod pacijentkinja sa karcinomom dojke (Tabela 4). Nasuprot tome, primenom SPAG kao dodatnog dijagnostičkog parametra, 39 (80%) izliva klasifikovana su kao eksudati, dok je 10 (20%) izliva svrstano u transudate. Srednja vrednost SPAG iznosila je $10,75 \pm 4,27$ g/L.

DISKUSIJA

Maligni pleuralni izliv predstavlja čestu komplikaciju uznapredovalih malignih bolesti i povezan je sa lošijom prognozom kod onkoloških pacijenata (8). Kod oko 10% pacijenata može biti prvi znak maligne bolesti (9). Najčešće se javlja kod karcinoma pluća, dojke i ovarijuma, što je potvrđeno i u našem uzorku, gde su tumori pluća bili najzastupljeniji uzrok MPE, ali se može javiti i kod drugih solidnih tumora i hematoloških maligniteta (10). U našoj studiji, zabeležena je veća učestalost pleuralnih izliva kod muškaraca, što je u skladu sa ranije publikovanim podacima (11).

MPE predstavlja kompleksan patofiziološki entitet koji nastaje kao posledica interakcije tumorskih ćelija i pleuralnog prostora, uz povećanu vaskularnu permeabilnost, poremećaj limfne drenaže i

lokalnu inflamatornu reakciju (12). Kao rezultat ovih procesa dolazi do nakupljanja tečnosti bogate proteinima i enzimima, zbog čega se MPE u najvećem broju slučajeva klasifikuju kao eksudati. Pored toga, na nastanak pleuralnog izliva mogu uticati i paramaligni mehanizmi, pre svega limfna opstrukcija, ali i lokalni efekti tumora, poput bronhijalne opstrukcije sa atelektazom ili pneumonijom, kao i „trapped lung“ (13,14). Sistemske efekti maligniteta i neželjeni efekti terapije predstavljaju dodatne faktore u nastanku pleuralnih izliva.

U našoj studiji, biohemijska analiza pleuralne tečnosti pokazala je karakteristike eksudata, sa povišenim vrednostima ukupnih proteina i LDH, kao i visokim odnosima pleuralna tečnost/serum za ove parametre. U skladu sa tim, primenom Light kriterijuma 96% izliva klasifikovano je kao eksudat, što je u saglasnosti sa podacima iz literature koji ukazuju da MPE gotovo uvek ispunjavaju kriterijume za eksudate (5,6).

Međutim, primena SPAG u našoj studiji pokazala je drugačiju raspodelu, pri čemu je 20% izliva klasifikovano kao transudat. Ova razlika u klasifikaciji između Light kriterijuma i SPAG može se objasniti različitim patofiziološkim osnovama ovih parametara. Dok Light kriterijumi odražavaju povećanu permeabilnost kapilara i prisustvo inflamacije ili tumorske infiltracije pleure, SPAG više odražava odnos albumina između seruma i pleuralne tečnosti, odnosno onkotski gradijent (7,15). Na vrednost SPAG mogu uticati sistemski faktori, uključujući nutritivni status, hipoalbuminemiju i prisustvo komorbiditeta, zbog čega deo MPE može biti klasifikovan kao transudat uprkos svojoj eksudativnoj prirodi. Slična diskrepancija između ovih dijagnostičkih pristupa opisana je i u ranijim studijama (7,15).

Ograničenja ove studije uključuju relativno mali broj ispitanika i retrospektivni dizajn, što može uticati na mogućnost generalizacije rezultata.

**ZAKLJUČAK**

Analiza biohemijskih karakteristika malignih pleuralnih izliva pokazala je da ovi izlivi u većini slučajeva imaju osobine eksudata, ali uz značajnu varijabilnost pojedinih parametara. Dobijeni rezultati ukazuju da biohemijski profil malignih

pleuralnih izliva nije uvek uniforman, već odražava različite patofiziološke mehanizme njihovog nastanka, što ukazuje na potrebu za širim dijagnostičkim pristupom u njihovoj proceni.

PRILOZI

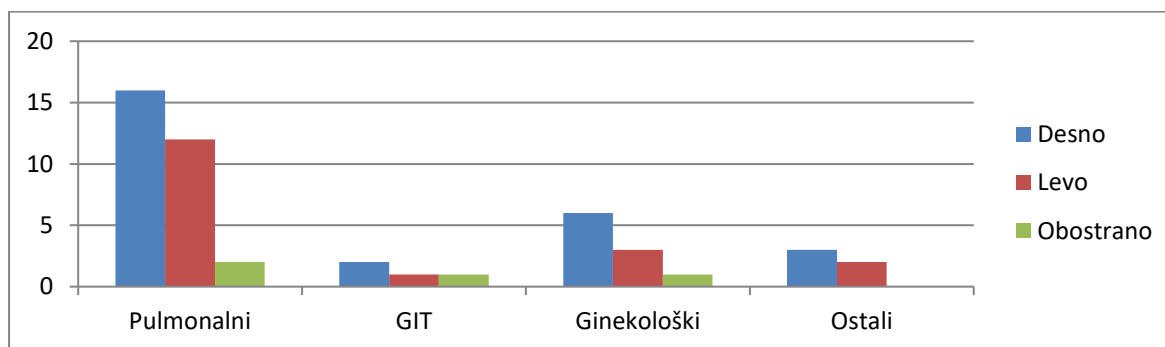
Tabela 1. Demografske karakteristike pacijenata

	Vrednost
Broj pacijenata	49
Pol (m/ž)	25 (51%) / 24 (49%)
Starost (godine)	70,9 ± 10,5 (32-89)

Tabela 2. Tip tumora i lokalizacija MPE

	n (%)	Strana MPE (D/L/O)
Pulmonalni (karcinom pluća + mezoteliom)	30 (61%)	D 16/ L 12/ O 2
Gastrointestinalni	4 (8%)	D 2/ L 1/ O 1
Ginekološki	10 (20%)	D 6/ L 3/ O 1
Ostali tumori (sarkom, Hodgkin, urinarni)	5 (10%)	D 3/ L 2/ O 0

* D – desno; L – levo; O – obostrano



Grafikon 1. Raspedela MPE prema lokalizaciji izliva

Tabela 3. Komponente Light kriterijuma kod pacijenata sa MPE



Parametar	Mean $\pm$ SD	Jedinica
Proteini punktati/serum	0,62 $\pm$ 0,12	ratio
LDH punktati/serum	1,86 $\pm$ 1,32	ratio
LDH serum	575 $\pm$ 510	U/L
LDH punktati	956 $\pm$ 778	U/L

Tabela 4. Klasifikacija MPE prema Light kriterijumima i SPAG

Kriterijum	Eksudat n (%)	Transudat n (%)
Light kriterijumi	47 (96%)	2 (4%)
SPAG	39 (80%)	10 (20%)

LITERATURA

1. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med* 1987;9:43–53.
2. DiBonito L, Falconieri G, Colautti I, et al. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol* 1992;36:329–332.
3. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1272–1280.
4. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5255 samples from 3811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987;3:8–12.
5. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77(4):507–513.
6. Porcel JM. Light's criteria for pleural effusion: the beginning and why they are useful 40 years later. *Clin Chest Med*. 2013;34(1):21–26.
7. Bielsa S, Porcel JM. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician*. 2013;87(5):347–353.
8. Asciak R, Rahman NM. Malignant pleural effusion: from diagnostics to therapeutics. *Clin Chest Med*. 2018;39(1):181–193.
9. Meriggi F. Malignant pleural effusion: still a long way to go. *Rev Recent Clin Trials*. 2019;14(1):24–30.
10. Heffner JE, McDonald J, Klein JS. Pleural fluid analysis. *Chest*. 2010;137(3):684–689.
11. Fagere MO. Diagnostic utility of pleural effusion and serum cholesterol, lactate dehydrogenase and protein ratios in the differentiation between transudates and exudates. *AIMS Med Sci*. 2015;3(1):32–40.
12. Feller-Kopman D, Light RW. Pleural disease. *N Engl J Med*. 2018;378(8):740–751.
13. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695–702.
14. Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax* 1966; 21: 437–443.
15. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 1990;98(3):546–549.



ABSTRACT Introduction: Malignant pleural effusions (MPE) represent a common complication of advanced malignancies and are typically characterized as exudates. The aim of this study was to analyze the biochemical characteristics of MPE, with special emphasis on the application of Light's criteria and the serum–pleural albumin gradient (SPAG), as well as to assess potential discrepancies between these diagnostic approaches. **Methods:** This retrospective study included 49 patients with pleural effusion associated with malignancy, treated from January 2025 to January 2026. The malignant nature of pleural effusion was confirmed either cytologically or based on radiological evidence of pleural invasion. Biochemical parameters of pleural fluid and serum were analyzed, including proteins, albumin, lactate dehydrogenase (LDH), glucose, creatinine, and cholesterol. Effusions were classified according to Light's criteria and SPAG. **Results:** The majority of patients had lung tumors (61%), with a mean age of 70.9 ± 10.5 years. Biochemical analysis revealed an exudative profile, with a mean pleural fluid/serum protein ratio of 0.615 ± 0.117 and LDH ratio of 1.864 ± 1.323 . According to Light's criteria, 96% of effusions were classified as exudates. In contrast, SPAG classified 20% of effusions as transudates. The mean SPAG value was 10.87 ± 4.31 g/L. **Conclusion:** Malignant pleural effusions predominantly exhibit biochemical characteristics of exudates, although with considerable variability in certain parameters. The observed discrepancy between Light's criteria and SPAG highlights the need for careful interpretation of biochemical findings and a broader diagnostic approach in the evaluation of MPE. **Keywords:** malignant pleural effusion, Light's criteria, serum–pleural albumin gradient, exudates.

*Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

†Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

‡Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Autor za korespondenciju:

Kristina Jović

E- mail: kristinajovic607@gmail.com