



**ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ Γ'ΠΠ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ MASTER:
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ «ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ & ΕΡΕΥΝΑ»**

«Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ Ki 67 ΣΤΟΥΣ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ»



Ονοματεπώνυμο : Παυλίδης Νεκτάριος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κωνσταντίνος Νικ. Συρίγος , Καθηγητής
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ : Αικατερίνη Πολίτη , Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ :Χαράλαμπος Καλόφωνος , Καθηγητής Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT	7
ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
A. ΓΕΝΙΚΑ	9
A.1 Γενικά χαρακτηριστικά του Ki 67	11
A.2 Το Ki67 ως διαγνωστικό εργαλείο	12
A.3 Ο προγνωστικός ρόλος του Ki67	13
A.4 Η προβλεπτική αξία του Ki67	14
A.5 Το Ki67 ως προγνωστικός δείκτης στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα	15
A.6 Το Ki67 ως προβλεπτικός δείκτης σε εγκεφαλικές μεταστάσεις	16
A.7 Ανασκόπηση	17
ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ	18
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18
A.ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	19
i.Ασθενείς	19
ii.Κριτήρια ταξινόμησης	22
B.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	47
Γ.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	49
Δ.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	52
ΣΥΝΟΨΗ	64

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Ki67 ως δείκτης πολλαπλασιασμού χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πριν από δυο δεκαετίες με σκοπό να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς στην θεραπεία και στην πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο.

Σκοπός της μελέτης ήταν να δείξουμε αν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67 με την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS), με την συνολική επιβίωση (OS), την ηλικία, την φυσική κατάσταση του ασθενούς (PS), το είδος του καρκίνου, την παρουσία ή όχι μεταστάσεων και το στάδιο της νόσου. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη η οποία περιέλαβε φάκελους ασθενών από το νοσοκομείο Σωτηρία. Συγκεκριμένα, από το 2008-2014, μελετήθηκαν 126 ασθενείς, το 77,0% των οποίων ήταν άντρες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με AC καρκίνο.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο περιορισμένου σταδίου είχαν κατά 52% χαμηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC καρκίνο εκτεταμένου σταδίου.

Οι ασθενείς με μετάσταση στα οστά είχαν υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στα οστά.

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με AC καρκίνο.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο περιορισμένου σταδίου είχαν κατά 54% χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC καρκίνο εκτεταμένου σταδίου. Οι ασθενείς με μετάσταση στον εγκέφαλο είχαν υψηλότερο

κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στον εγκέφαλο.

Συμπερασματικά, λοιπόν, μπορούμε να πούμε ότι πρόκειται για μια μελέτη η οποία έδειξε ότι στους ασθενείς με Νευροενδοκρινείς Όγκους του Πνεύμονα υπάρχει άμεση συσχέτιση ανάμεσα στο Ki67 το (PFS) το (OS) την ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων το (PS) του ασθενούς, το είδος του καρκίνου και το στάδιο.

ABSTRACT

Ki67 as a proliferation marker was first used two decades ago to help clinicians in the treatment and the prognosis of cancer patients.

The purpose of the study was to show whether there is a correlation between the Ki67 proliferation marker with the progression free survival (PFS), the overall survival (OS), the age, the patient's physical condition, the type of cancer, with or without metastases and the stage of the disease.

This is a retrospective study that included patient envelopes from «Sotiria» University Hospital. In particular, from 2008 to 2014, 126 patients were studied, 77.0% of whom were men.

The results of the study showed that SCLC cancer patients had a higher risk of disease progression than AC cancer patients.

SCLC limited-stage had a 52% lower risk for disease progression compared to SCLC patients with extensive stage cancer.

Patients with bone metastasis had a higher risk of disease progression than those who did not have bone metastasis.

Patients with PS 2-3 were at higher risk compared to PS 0 patients.

SCLC cancer patients had a higher risk than AC cancer patients.

SCLC patients with a limited-stage cancer were 54% lower risk compared to SCLC patients with extensive stage cancer. Patients with metastasis in the brain were at higher risk compared to patients who did not have metastasis in the brain.

In conclusion, we can say that this is a study which showed that in patients with Neuroendocrine Lung Tumors there is a direct correlation between Ki67 (PFS) and (OS) the existence or absence of metastases (PS) of the patient, the type of cancer and stage.

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A. ΓΕΝΙΚΑ

Οι Νευροενδοκρινείς Όγκοι του Πνεύμονα, περιλαμβάνουν το Τυπικό Καρκινοειδές (TC), το Άτυπο Καρκινοειδές (AC), το Νευροενδοκρινή Όγκο από Μεγάλα Κύτταρα,(LCNEC) και τον Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (SCLC) (1-3) ενώ αντιπροσωπεύουν το 20% των καρκίνων του πνεύμονα. Μια αρχική ακριβής διάγνωση είναι απαραίτητη στους ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα γιατί υπάρχουν δραματικές διαφορές στο αποτέλεσμα και την θεραπευτική προσέγγιση (4-9) Η διάκριση ανάμεσα στο Τυπικό, Άτυπο Καρκινοειδές και τον Νευροενδοκρινή Όγκο από Μεγάλα Κύτταρα γίνεται με βάση την μιτωτική δραστηριότητα και την παρουσία ή όχι νέκρωσης (10).

Ενώ η μιτωτική δραστηριότητα, είναι σημαντική στη Ταξινόμηση των Νευροενδοκρινών Όγκων του Πνεύμονα

είναι δύσκολο να εκτιμηθεί στις μικρές βιοψίες. Οι μιτώσεις μερικές φορές διακρίνονται δύσκολα σε σχέση με τα αποπτωτικά κύτταρα (11,12-14) και πολλές φορές η μιτωτική καταμέτρηση υπόκειται σε ενδοεργαστηριακή μεταβλητότητα (4).

Το Ki67 ως δείκτης πολλαπλασιασμού χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πριν δυο δεκαετίες με σκοπό να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς στην θεραπεία και στην πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο (15) .

Η πυρηνική πρωτεΐνη Ki67 είναι ένας καθοριστικός προγνωστικός και προβλεπτικός δείκτης για την αξιολόγηση των βιοψιών σε ασθενείς με καρκίνο.

1. Γενικά χαρακτηριστικά του Ki67

Το αντιγόνο Ki67, το οποίο κωδικοποιεί δυο ισόμορφες πρωτεΐνες με μοριακά βάρη 345 και 395 kDa, ανακαλύφθηκε αρχικά από τους Scholzer και Gerdes στις αρχές της δεκαετίας του 1980 (16) . Η πρωτεΐνη Ki67 έχει χρόνο ημίσειας ζωής μόνο 1-1.5 ώρες, παρουσιάζεται κατά την διάρκεια όλων των ενεργών φάσεων του κυτταρικού κύκλου (G1/s,G2 και M) αλλά απουσιάζει στην φάση ηρεμίας (G0) (17,18). Κατά την διάρκεια της ανάφασης και της τελόφασης παρατηρείται απότομη μείωση των επιπέδων του Ki67 (19).

Η έκφραση της πρωτεΐνης Ki67 σχετίζεται με την πολλαπλασιαστική δράση των ενδογενών κυτταρικών πληθυσμών σε κακοήθεις όγκους, επιτρέποντας της να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επιθετικότητας του όγκου (20,21).

2.Το Ki67 ως διαγνωστικό εργαλείο

Το Ki67, χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (22,23) ενώ τείνει να αυξάνεται με την μείωση της διαφοροποίησης των ιστών και σχετίζεται με την παρουσία μη ανιχνεύσιμων μεταστάσεων και το κλινικό στάδιο του όγκου (24,25,26,27).

Η πολλαπλασιαστική δραστικότητα σε όγκους μπορεί να προσδιοριστεί με την μειωτική μέτρηση, τον προσδιορισμό της κυτταρομετρίας ροής και την ανοσοιστοχημεία, χρησιμοποιώντας αντιδραστικά αντισώματα έναντι διαφόρων πολλαπλασιαστικών κυτταρικών αντιγόνων.

Ειδικότερα η έκφραση του Ki67 αντανακλά τον ρυθμό πολλαπλασιασμού του όγκου και σχετίζεται με την έναρξη, την εξέλιξη, και την πρόγνωση ενός συγκεκριμένου αριθμού όγκων (28,29,30,31,32,33,34).

3.Ο προγνωστικός ρόλος του Ki67

Τουλάχιστον 12 άρθρα έχουν μελετήσει τον προγνωστικό ρόλο του Ki67 σε διάφορες κατηγορίες νευροενδοκρινών όγκων του πνεύμονα, ιδιαίτερα το τυπικό (TC), και το άτυπο καρκινοειδές (AC), αλλά τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά και δεν μας επιτρέπουν, για την ώρα, να ορίσουμε το Ki67 ως προγνωστικό παράγοντα στους νευροενδοκρινείς όγκους

(35-37,38,39,40,41,42,43,44,46,47)

Μόνο 6 μελέτες υποστήριξαν τον προγνωστικό ρόλο του Ki67 σε χειρουργικά εξαιρεσιμο τυπικό καρκινοειδές (TC), ή άτυπο καρκινοειδές (AC) , (35,36,39,41,42,45) αλλά τα αποτελέσματα απέχουν πολύ από το να είναι οριστικά.

Μολονότι είναι εννοιολογικά λογικό, καμία μελέτη δεν έχει ανακαλύψει τον ρόλο του Ki67 στην προγνωστική στρωματοποίηση των φτωχά διαφοροποιημένων

νευροενδοκρινών όγκων, σε αντίθεση με ότι έχει προταθεί σε άλλα ενδοκρινή όργανα, όπως το πάγκρεας (48).

4.Η προβλεπτική αξία του Ki67

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να τεκμηριώνουν ότι η παρουσία του Ki67 στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα μπορεί να καθοδηγήσει τη θεραπεία πέρα από την βελτίωση της διάγνωσης σε δύσκολες περιπτώσεις που αφορούν μικρά δείγματα βιοψιών.

Μελλοντικές εργασίες θα καθορίσουν τον ρόλο του Ki67 στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα, εκ των οποίων, εκτός από τον Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (SCLC), οι συχνότεροι είναι, το Άτυπο Καρκινοειδές (AC), και ο Νευροενδοκρινής Όγκος από Μεγάλα Κύτταρα, (LCNEC), για να μπορέσουμε να

αποφασίσουμε το είδος τη χημειοθεραπείας που θα χορηγήσουμε σε συμπτωματικούς ασθενείς με κλινικά επιθετικούς όγκους.

5.Το Ki67 ως προγνωστικός δείκτης σε Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (NSCLC)

Πολυάριθμες μεταanalύσεις που έγιναν τα τελευταία χρόνια σε πρώιμου σταδίου, Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (NSCLC), χειρουργήσιμο, έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα του Ki67 συνδέονται με φτωχή πρόγνωση, (49) μικρότερο ελεύθερο προόδου νόσου διάστημα (DFS) (50,51) και μικρότερο ελεύθερο υποτροπής διάστημα (RFS) μετά την χειρουργική επέμβαση (52).

Παρ'όλα αυτά η εκπαιδευτική αξία όλων αυτών των μελετών είναι περιορισμένη λόγω του μικρού αριθμού βιοψιών καθώς και των αυθαίρετων κατώτερων ορίων που

έχουν τεθεί, και αυτός είναι ο λόγος που το Ki67, δεν θα πρέπει ακόμα να χρησιμοποιείται στη καθημερινή κλινική πρακτική.

6. Το Ki67 ως προβλεπτικός δείκτης σε εγκεφαλικές μεταστάσεις

Σε μια πρόσφατη ανάλυση, μελετήθηκαν ασθενείς με ή χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις έχοντας συλλέξει υλικό τόσο από τον πρωτοπαθή όγκο, όσο και από την μετάχρονη εγκεφαλική μετάσταση (53).

Βρέθηκε, λοιπόν, ότι ασθενείς με υψηλό Ki67, χαμηλή caspase-3, υψηλό VEGF-C και χαμηλή E-cadherin στον πρωτοπαθή όγκο είχαν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν εγκεφαλικές μεταστάσεις όταν συγκρίθηκαν με τη ομάδα έλεγχου του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου

του Πνεύμονα (NSCLC), η οποία είχε διαγνωστεί την ίδια περίοδο.

Ασθενείς με Ki67 $\geq$ 30% είχαν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν εγκεφαλικές μεταστάσεις ($p<0.001$) και είχαν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς που είχαν χαμηλότερη τιμή του Ki67.

7.Ανασκόπηση

Τρεις δεκαετίες μετά την εισαγωγή του Ki67 στην ιατρική πρακτική και 20 χρόνια μετά την αποδεδειγμένη προγνωστική του αξία το Ki 67 συνεχίζει να είναι ένας δείκτης πρωταγωνιστής στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα.

Αντιφατικά αποτελέσματα μπορεί να προέρχονται από διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων η επιλογή των ασθενών, τα ιστολογικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται

για την ταξινόμηση και οι κλινικοί παράμετροι υπό αξιολόγηση, τα οποία θα μπορούσαν να προβλέψουν την άμεσα διασταυρούμενη μελέτη σύγκρισης.

Η δημιουργία, λοιπόν, ενός ειδικού και κλινικά σημαντικού συστήματος ταξινόμησης βασισμένο στο Ki 67, μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους, με καθορισμένα κατώτερα όρια και ομοιόμορφες διαδικασίες εκτίμησης, είναι κλινικά επιβεβλημένη.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στην παρούσα εργασία, έγινε μια προσπάθεια συσχέτισης του Ki67 με την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS), με την συνολική επιβίωση (OS), την ηλικία, την φυσική κατάσταση του ασθενούς (PS), το είδος του καρκίνου, την παρουσία ή όχι μεταστάσεων και το στάδιο της νόσου.

A. Υλικά και μέθοδοι

ι. Ασθενείς

Τα δείγματα που μελετήθηκαν προέρχονται από το ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία». Συγκεκριμένα, από το 2008-2014, μελετήθηκαν 126 ασθενείς.

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι $0,05/k$ (k = αριθμός των συγκρίσεων).

Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Για την απεικόνιση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την πρόοδο νόσου και την επιβίωση των συμμετεχόντων έγινε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης με χρήση μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional-hazard models) με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise) με $p_{\text{entry}}=0,05$ και $p_{\text{removal}}=0,10$. από την οποία προέκυψαν σχετικοί κίνδυνοι (Hazard ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Οι αλληλεπιδράσεις των μεταβλητών με το χρόνο χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να ελεγχθούν οι θεωρητικές προϋποθέσεις του μοντέλου.

Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

ii . Κριτήρια Ταξινόμησης

Στον πίνακα 1 που ακολουθεί δίνονται δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καθώς και στοιχεία που αφορούν στη νόσο τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

		N	%
Φύλο	Άντρες	97	77,0
	Γυναίκες	29	23,0
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		71,0 (9,1)	
PS	0	33	26,2
	1	68	54,0
	2	20	15,9
	3	5	4,0
Είδος καρκίνου	AC	7	5,6
	LCNEC	2	1,6
	SCLC	112	88,9
	TC	5	4,0
Στάδιο¹	Εκτεταμένο	73	65,2
	Περιορισμένο	39	34,8
Ki 67, μέση τιμή (SD)		74,8 (25,8)	

¹αφορά στους SCLC καρκίνους

Το 77,0% των συμμετεχόντων ήταν άντρες. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν PS 1 με το ποσοστό να φτάνει το 54,0%. Επίσης, το 88,9% των ασθενών είχαν SCLC καρκίνο και το 65,2% αυτών ήταν εκτεταμένου σταδίου. Η μέση τιμή του Ki-67 των ασθενών ήταν 74,8% (SD=25,8%).

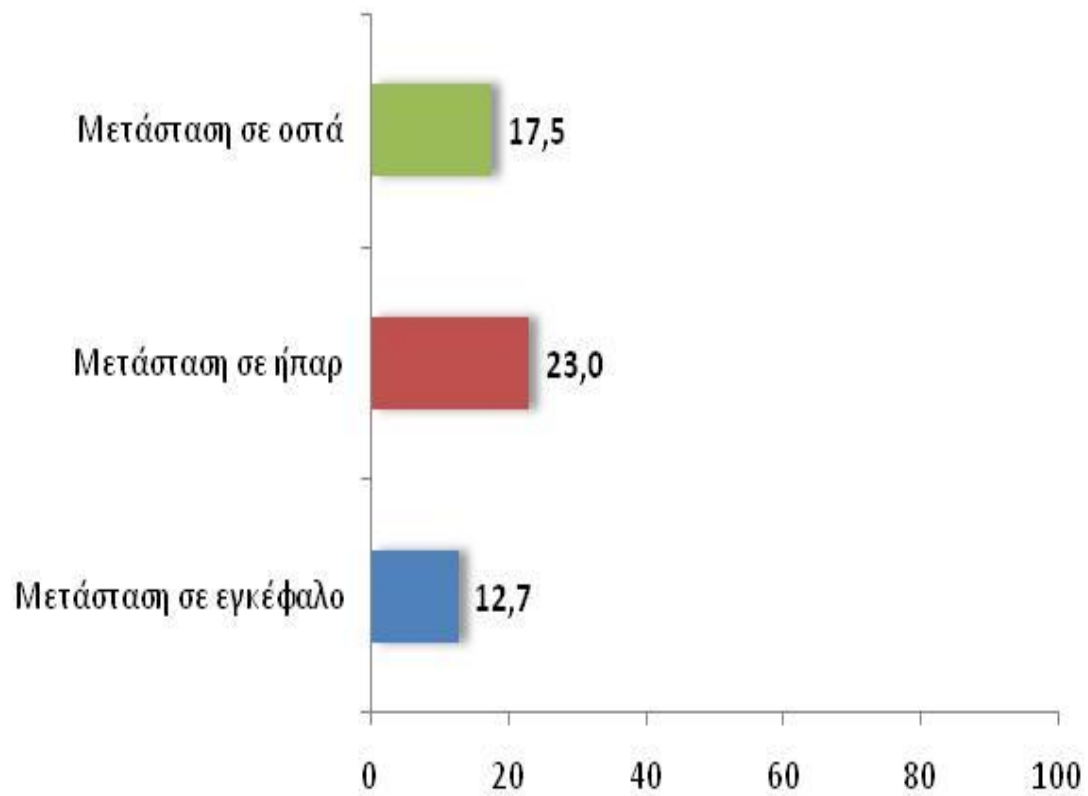
Στον ακόλουθο πίνακα 2 δίνονται στοιχεία που αφορούν στις μεταστάσεις των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

		N	%
Μετάσταση σε οστά	Όχι	104	82,5
	Ναι	22	17,5
Μετάσταση σε ήπαρ	Όχι	97	77,0
	Ναι	29	23,0
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	110	87,3
	Ναι	16	12,7

Το 17,5% των ασθενών είχε μετάσταση σε οστά, το 23,0% στο ήπαρ και το 12,7% στον εγκέφαλο.

Στο ακόλουθο γράφημα 1 δίνονται οι μεταστάσεις των ασθενών.



Στον ακόλουθο πίνακα 3 δίνονται στοιχεία που αφορούν στις χημειοθεραπείες των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

		N	%
1η γραμμή χημειοθεραπείας	Όχι	0	0,0
	Ναι	126	100,0
2η γραμμή χημειοθεραπείας	Όχι	50	39,7
	Ναι	76	60,3
3η γραμμή χημειοθεραπείας	Όχι	92	73,0
	Ναι	34	27,0
4η γραμμή χημειοθεραπείας	Όχι	115	91,3
	Ναι	11	8,7

Όλοι οι ασθενείς είχαν κάνει χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής, το 60,3% είχε κάνει 2^{ης}, το 27,0% είχε κάνει 3^{ης} και το 8,7% είχε κάνει 4^{ης} γραμμής.

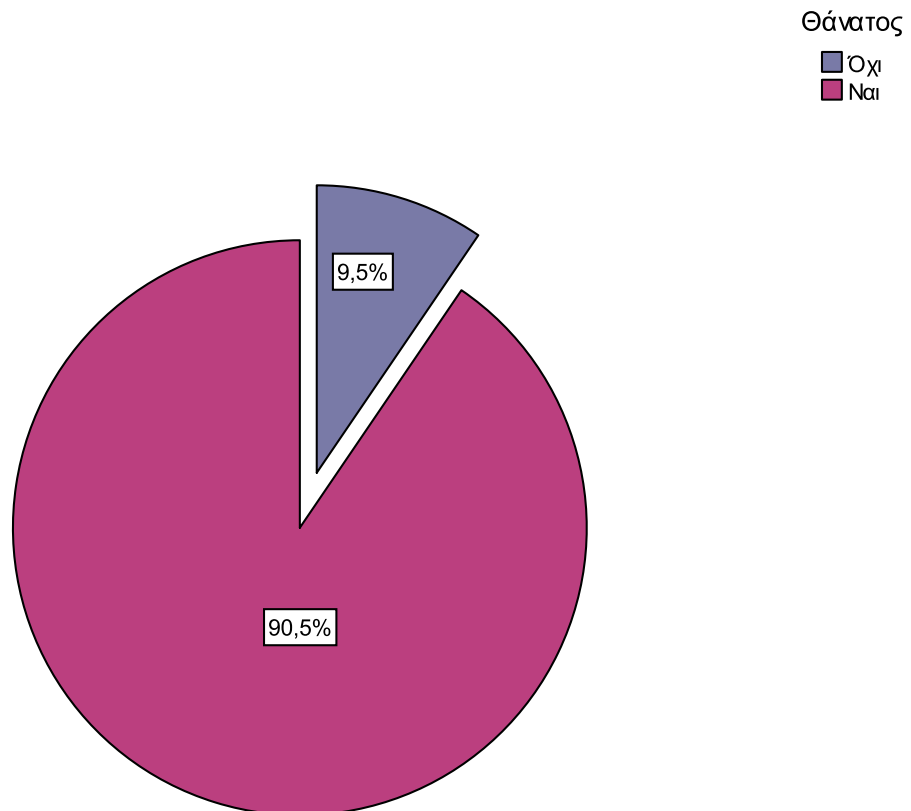
Στον πίνακα 4 που ακολουθεί δίνεται η έκβαση των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

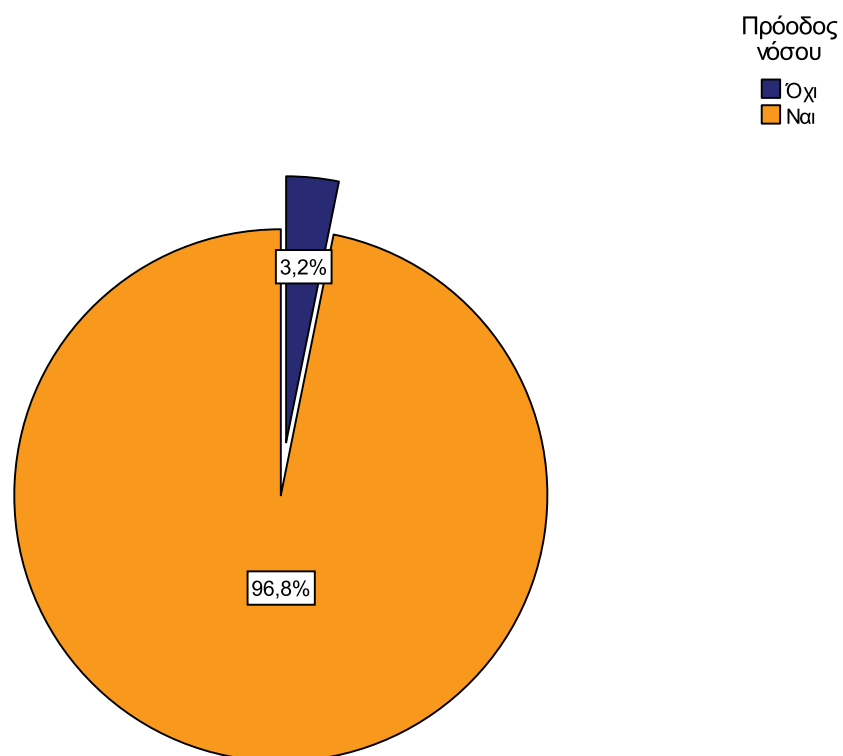
		N	%
Θάνατος	Όχι	12	9,5
	Ναι	114	90,5
Πρόοδος νόσου	Όχι	4	3,2
	Ναι	122	96,8

Το 90,5% των ασθενών πέθανε και το 96,8% παρουσίασε πρόοδο νόσου

Στο γράφημα 2 που ακολουθεί δίνεται το ποσοστό των ασθενών που πέθαναν.



Στο γράφημα 3 που ακολουθεί δίνεται το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν πρόοδο νόσου.



Στον παρακάτω πίνακα 5 δίνονται οι τιμές του Ki-67 των ασθενών ανάλογα με δημογραφικά και κλινικά τους στοιχεία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

		Ki 67		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
Φύλο	Άντρες	79,09	20,91	0,001
	Γυναίκες	60,59	34,53	
PS	0	69,48	30,91	0,311*
	1	75,68	24,57	
	2-3	79,60	20,81	
Είδος καρκίνου	AC	19,29	13,41	<0,001*
	LCNEC	35,00	49,50	
	SCLC	82,07	15,10	
	TC	6,40	4,83	
Στάδιο¹	Εκτεταμένο	81,22	15,96	0,416
	Περιορισμένο	83,67	13,40	
Μετάσταση σε οστά	Όχι	73,63	26,16	0,258
	Ναι	80,50	23,57	
Μετάσταση σε ήπαρ	Όχι	75,49	25,44	0,600
	Ναι	72,62	27,19	
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	74,52	26,95	0,720
	Ναι	77,00	15,75	

*ANOVA ¹αφορά στους SCLC καρκίνους

Οι άντρες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τις γυναίκες. Επίσης, οι τιμές του Ki-67 βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με το είδος του καρκίνου των ασθενών. Μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς με AC ($p<0,001$), με LCNEC ($p<0,001$) και με TC ($p<0,001$).

Στον πίνακα 6 που ακολουθεί δίνεται ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson των τιμών Ki-67 των ασθενών με την ηλικία τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

		Ki 67
Ηλικία	r	0,04
	P	0,691

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση των τιμών Ki-67 των ασθενών με την ηλικία τους.

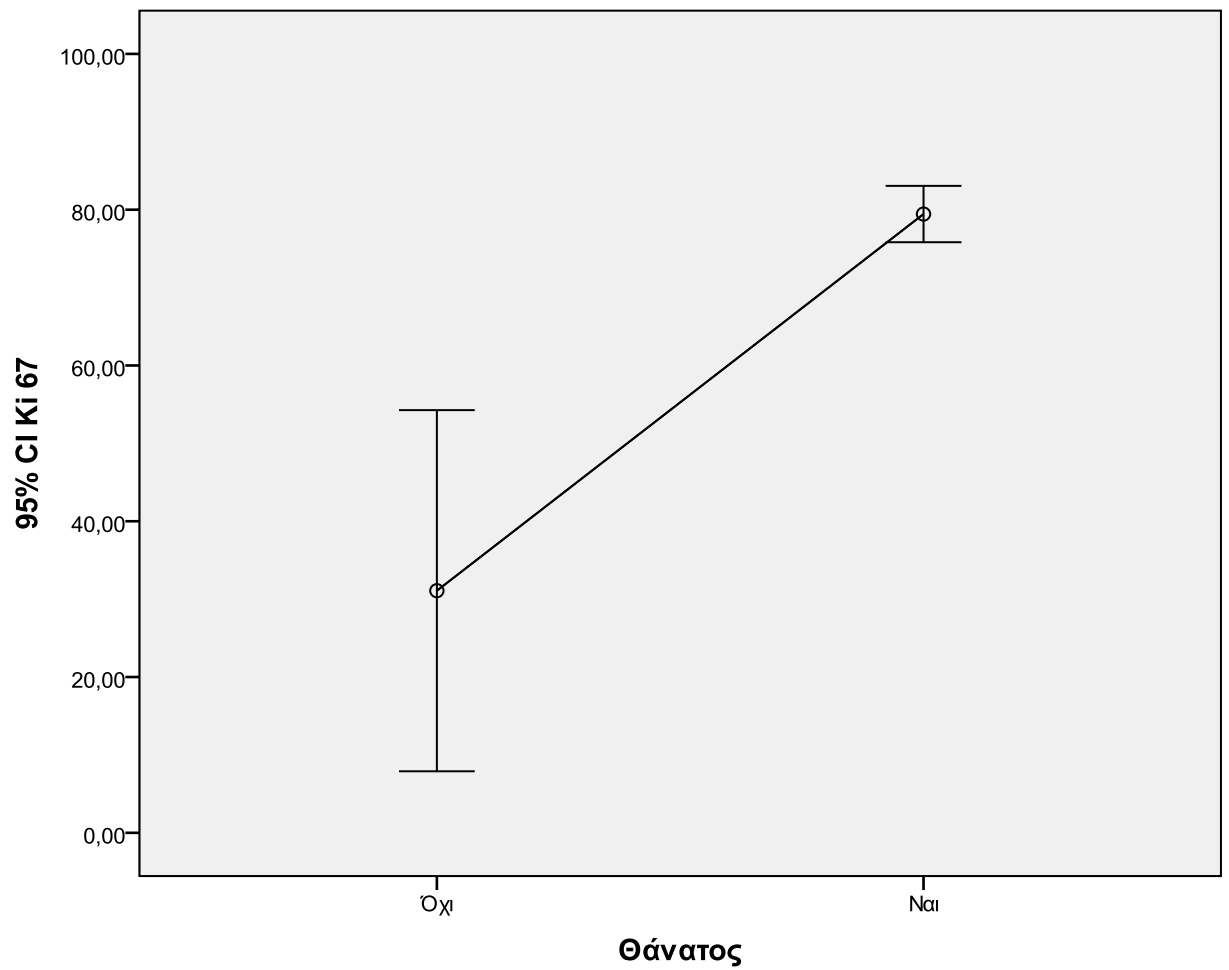
Στον παρακάτω πίνακα 7 δίνονται οι τιμές του Ki-67 των ασθενών ανάλογα με την έκβασή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

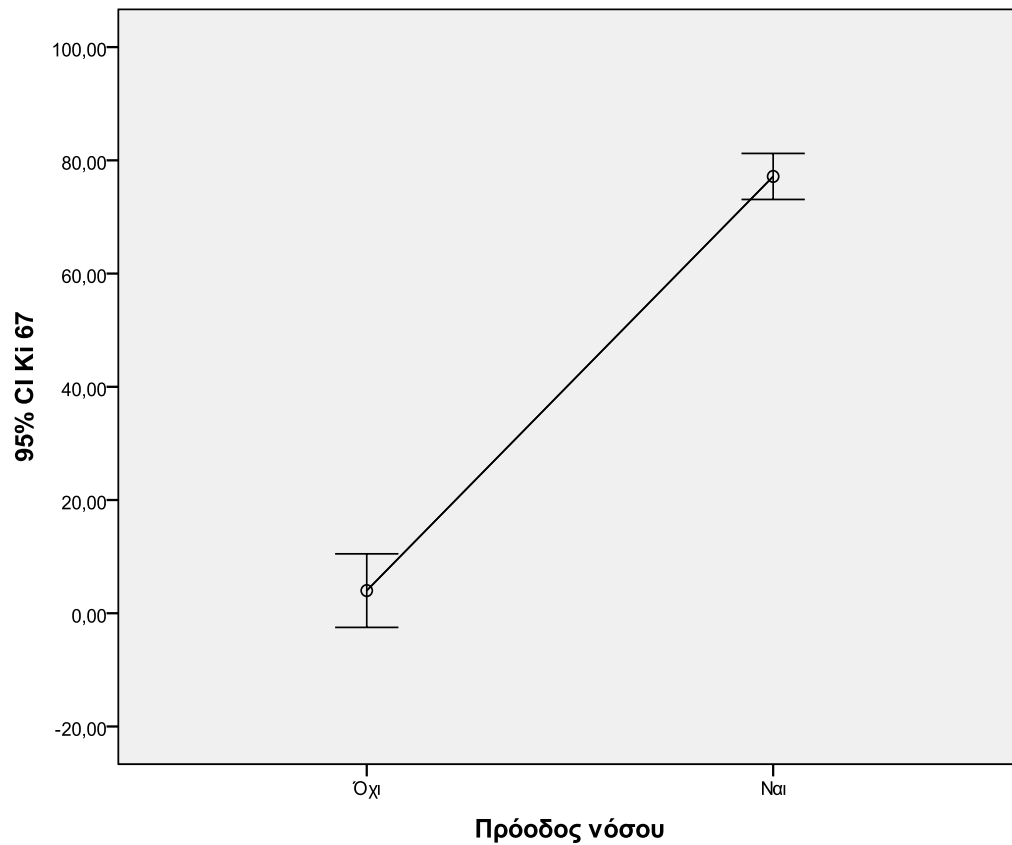
		Ki 67		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
Θάνατος	Όχι	31,08	36,49	<0,001
	Ναι	79,44	19,50	
Πρόοδος νόσου	Όχι	4,00	4,08	<0,001
	Ναι	77,16	22,68	

Οι ασθενείς που πέθαναν είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέθαναν. Όμοια, οι ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο της νόσου είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πρόοδο της νόσου.

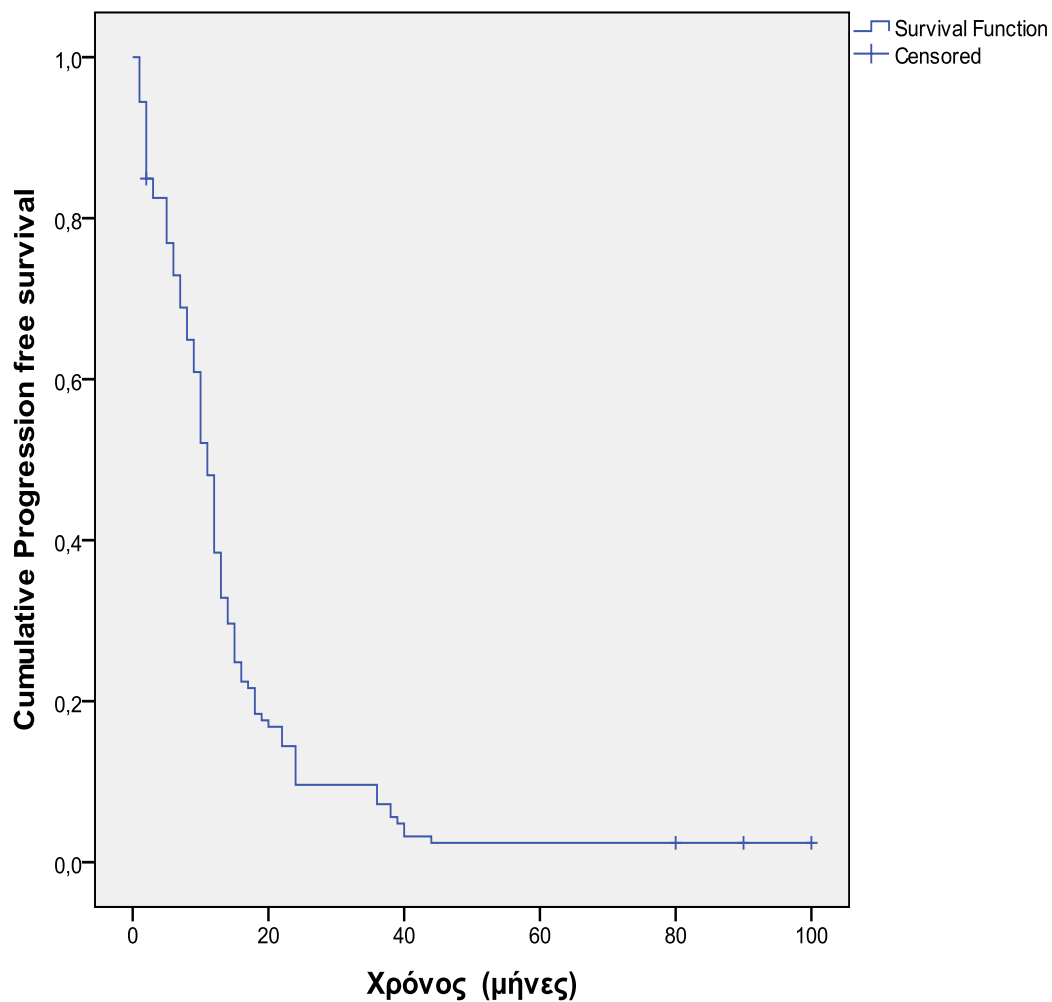
Στο γράφημα 4 που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του Ki-67 ανάλογα με το αν πέθαναν οι ασθενείς ή όχι.



Στο γράφημα 5 που ακολουθεί δίνονται οι τιμές του Ki-67 ανάλογα με το αν είχαν πρόοδο νόσου οι ασθενείς ή όχι.



Το 96,8% των ασθενών παρουσίασε πρόοδο νόσου με μέσο χρόνο τους 14,5 μήνες ($SE=1,5$ μήνες) και διάμεσο χρόνο τους 11 μήνες ($SE=0,6$ μήνες). Η καμπύλη επιβίωσης μέχρι την πρόοδο νόσου σύμφωνα με τη μέθοδο Kaplan-Meier δίνεται ακολούθως:



Στον πίνακα 8 που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης Cox έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την πρόοδο νόσου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

		HR (95% ΔΕ)*	P
Φύλο	Άντρες	1,00**	
	Γυναίκες	0,68 (0,44 - 1,04)	0,076
Ηλικία PS		1,03 (1 - 1,05)	0,021
	0	1,00	
	1	1,28 (0,84 - 1,95)	0,259
	2-3	2,26 (1,33 - 3,83)	0,003
Είδος καρκίνου	AC	1,00	
	LCNEC	0,82 (0,16 - 4,07)	0,806
	SCLC	2,38 (1,04 - 5,47)	0,041
	TC	0,25 (0,05 - 1,25)	0,090
Στάδιο¹	Εκτεταμένο	1,00	
	Περιορισμένο	0,48 (0,32 - 0,73)	<0,001
Μετάσταση σε οστά	Όχι	1,00	
	Ναι	1,74 (1,08 - 2,8)	0,023
Μετάσταση σε ήπαρ	Όχι	1,00	
	Ναι	1,48 (0,97 - 2,26)	0,069
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	1,00	
	Ναι	1,44 (0,85 - 2,44)	0,181
Ki-67 (για αύξηση 10 μονάδων)		1,17 (1,08 - 1,26)	<0,001

*Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

**υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς ¹αφορά στους SCLC καρκίνους

Στον πίνακα 9 που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης Cox έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την πρόοδο νόσου, με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise method).

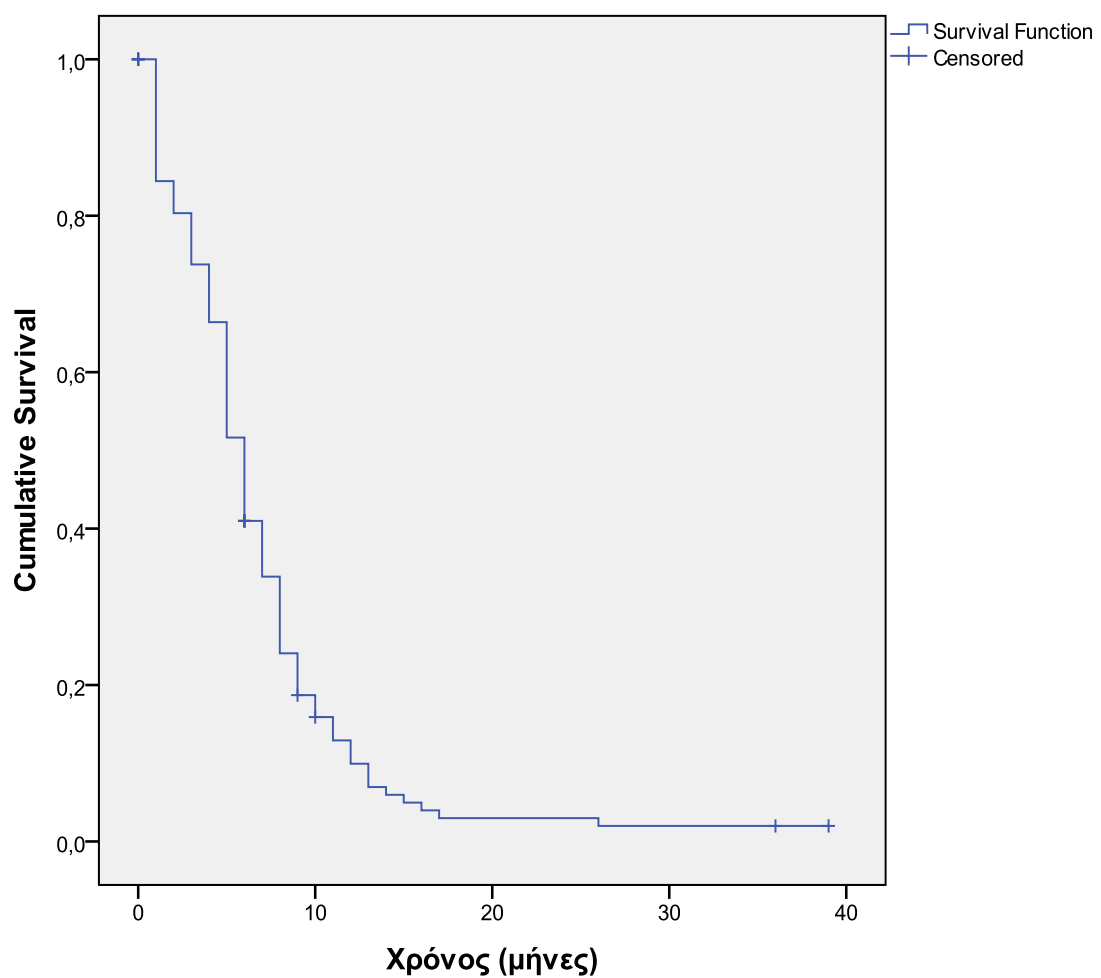
ΠΙΝΑΚΑΣ 9

		HR (95% ΔΕ)*	P
Ki-67 (για αύξηση 10 μονάδων)		1,15 (1,06 - 1,25)	0,001
Μετάσταση σε οστά	Όχι	1,00**	
	Ναι	1,88 (1,15 - 3,06)	0,011
PS	0	1,00	
	1	1,21 (0,79 - 1,86)	0,375
	2-3	1,98 (1,15 - 3,4)	0,013

*Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

**υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς.

Το 90,5% των ασθενών πέθανε με μέσο χρόνο τους 6,9 μήνες ($SE=0,6$ μήνες) και διάμεσο χρόνο τους 6 μήνες ($SE=0,4$ μήνες). Η καμπύλη επιβίωσης σύμφωνα με τη μέθοδο Kaplan-Meier δίνεται ακολούθως:



Στον πίνακα 10 που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης Cox έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την επιβίωση των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

		HR (95% ΔΕ)*	P
Φύλο	Άντρες	1,00**	
	Γυναίκες	0,8 (0,51 - 1,24)	0,318
Ηλικία		1,01 (0,98 - 1,03)	0,617
PS	0	1,00	
	1	1,04 (0,66 - 1,61)	0,879
	2-3	2,13 (1,21 - 3,72)	0,008
Είδος καρκίνου	AC	1,00	
	LCNEC	1,52 (0,21 - 10,87)	0,678
	SCLC	4,69 (1,15 - 19,11)	0,031
	TC	1,44 (0,13 - 16)	0,766
Στάδιο¹	Εκτεταμένο	1,00	
	Περιορισμένο	0,46 (0,3 - 0,7)	<0,001
Μετάσταση σε οστά	Όχι	1,00	
	Ναι	1,46 (0,9 - 2,37)	0,121

Μετάσταση σε ήπαρ	Όχι	1,00	
	Ναι	1,47 (0,94 - 2,3)	0,095
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	1,00	
	Ναι	1,91 (1,11 - 3,28)	0,019
Ki-67 (για αύξηση 10 μονάδων)		1,13 (1,03 - 1,24)	0,012

*Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

**υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς ¹αφορά στους SCLC καρκίνους

Στον πίνακα 11 που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης Cox έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την επιβίωση, με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise method).

ΠΙΝΑΚΑΣ 11

		HR (95% ΔΕ)*	P
Ki-67 (για αύξηση 10 μονάδων)		1,12 (1,02 - 1,23)	0,019
PS	0	1,00**	
	1	0,99 (0,64 - 1,55)	0,980
	2-3	1,88 (1,07 - 3,3)	0,029
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	1,00	
	Ναι	1,77 (1,03 - 3,06)	0,039

*Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

**υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς

B.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το 77,0% των συμμετεχόντων ήταν άντρες. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν PS 1 με το ποσοστό να φτάνει το 54,0%. Επίσης, το 88,9% των ασθενών είχαν SCLC καρκίνο και το 65,2% αυτών ήταν εκτεταμένου σταδίου. Η μέση τιμή του Ki-67 των ασθενών ήταν 74,8% (SD=25,8%).

Το 17,5% των ασθενών είχε μετάσταση σε οστά, το 23,0% στο ήπαρ και το 12,7% στον εγκέφαλο.

Όλοι οι ασθενείς είχαν κάνει χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής, το 60,3% είχε κάνει 2^{ης}, το 27,0% είχε κάνει 3^{ης} και το 8,7% είχε κάνει 4^{ης} γραμμής.

Το 90,5% των ασθενών πέθανε και το 96,8% παρουσίασε πρόοδο νόσου.

Οι άντρες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τις γυναίκες. Επίσης, οι τιμές του Ki-67 βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με το είδος του καρκίνου των ασθενών. Μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς με AC ($p<0,001$), με LCNEC ($p<0,001$) και με TC ($p<0,001$).

Οι ασθενείς που πέθαναν είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέθαναν. Όμοια, οι ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο της νόσου είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πρόοδο της νόσου.

Γ.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόοδο νόσου.

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν 2,26 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν 2,38 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με AC καρκίνο.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο περιορισμένου σταδίου είχαν κατά 52% χαμηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC καρκίνο εκτεταμένου σταδίου.

Οι ασθενείς με μετάσταση στα οστά είχαν 1,74 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στα οστά.

Όσο αυξάνεται το Ki-67 τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόοδο νόσου.

Οι τιμές του Ki-67, η ύπαρξη μετάστασης στα οστά και το PS βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την πρόοδο νόσου των ασθενών.

Συγκεκριμένα:

Όσο αυξάνεται το Ki-67 τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόοδο νόσου.

Οι ασθενείς με μετάσταση στα οστά είχαν 1,88 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στα οστά.

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν 1,98 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.

Βρέθηκε ότι:

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν 2,13 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν 4,69 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με AC καρκίνο.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο περιορισμένου σταδίου είχαν κατά 54% χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC καρκίνο εκτεταμένου σταδίου.

Οι ασθενείς με μετάσταση στον εγκέφαλο είχαν 1,91 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στον εγκέφαλο.

Όσο αυξάνεται το Ki-67 τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος προόδου νόσου.

Οι τιμές του Ki-67, η ύπαρξη μετάστασης στον εγκέφαλο και το PS βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιβίωση των ασθενών.

Συγκεκριμένα:

Όσο αυξάνεται το Ki-67 τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος.

Οι ασθενείς με μετάσταση στον εγκέφαλο είχαν 1,77 φορές υψηλότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στον εγκέφαλο.

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν 1,88 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Ann Oncol 2015;26:1604-20.
2. Chen LC, Travis WD, Krug LM. Pulmonary neuroendocrine tumors: What (little) do we know? J Natl Compr Canc Netw 2006;4:623-30.
3. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer 2008;113:5-21.
4. Tsuta K, Raso MG, Kalhor N, et al. Histologic features of low- and intermediate-grade neuroendocrine carcinoma (typical and atypical carcinoid tumors) of the lung. Lung Cancer 2011;71:34-41.

5. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934-44.
6. Cooper WA, Thourani VH, Gal AA, et al. The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest* 2001;119:14-8.
7. Filosso PL, Rena O, Donati G, et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:303-9.
8. Han B, Sun JM, Ahn JS, et al. Clinical outcomes of atypical carcinoid tumors of the lung and thymus: 7-year experience of a rare malignancy at single institute. *Med Oncol* 2013;30:479.
9. Travis W, Brambilla A, Burke A, et al. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press, 2015.

10. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-87.
11. Ellis PS, Whitehead R. Mitosis counting--a need for reappraisal. *Hum Pathol* 1981;12:3-4.
12. Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, et al. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol* 2005;123:874-8.
13. Skov BG, Krasnik M, Lantuejoul S, et al. Reclassification of neuroendocrine tumors improves the separation of carcinoids and the prediction of survival. *J Thorac Oncol* 2008;3:1410-5.
14. Skov BG, Krasnik M, Lantuejoul S, et al. Reclassification of neuroendocrine tumors improves the

separation of carcinoids and the prediction of survival. J Thorac Oncol 2008;3:1410-5.

15. Hitchcock CL. Ki-67 staining as a means to simplify analysis of tumor cell proliferation. Am J Clin Pathol 1991;96:444-6.14. Böhm J, Koch S, Gais P, et al. Prognostic value of MIB- 1 in neuroendocrine tumours of the lung. J Pathol 1996;178:402-9.

16. Scholzen T and Gerdes J:The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol 182: 311-322, 2000.

17. Shirendeb U, Hishikawa Y, Moriyama S, *et al*: Human papillomavirus infection and its possible correlation with p63 expression in cervical cancer in Japan, Mongolia, and Myanmar. Acta Histochem Cytochem 42: 181-190, 2009.

18. Hooghe B, Hulpiau P, Van Roy F and De Bleser PD: ConTra: a promoter alignment analysis tool for identification of transcription factor binding sites across species. Nucleic Acids Res 36: W128-W132, 2008.

19. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, *et al*: Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J Natl Cancer Inst 100: 1282-1289, 2008.
20. Klöppel G, Perren A and Heitz PU: The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Ann N Y Acad Sci 1014: 13-27, 2004.
21. Brown DC and Gatter KC: Ki67 protein: the immaculate deception? Histopathology 40: 2-11, 2002.
22. Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M and Probst A: Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. Hum Pathol 29: 140-145, 1998.
23. Geyer FC, Rodrigues DN, Weigelt B and Reis-Filho JS: Molecular classification of estrogen receptor-positive/luminal breast cancers. Adv Anat Pathol 19: 39-53, 2012.

24. McCormick D, Chong H, Hobbs C, *et al*.: Detection of the Ki-67 antigen in fixed and wax-embedded sections with the monoclonal antibody MIB-1. *Histopathology* 22:355-360, 1993.
25. Merkel D, Dressler L, McGuire WL: Flow cytometry, cellular DNA content, and prognosis in human malignancy. *J Clin Oncol* 5:1690-1703, 1987
26. Clark GM, Mathieu M-C, Owens MA, *et al*.: Prognostic significance of S-phase fraction in good-risk, node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 10:428-432, 1992
27. Fernandez EB, Sesterhenn IA, McCarthy WF, *et al*.: Proliferating cell nuclear antigen expression to predict occult disease in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol* 152:1133-1138, 1994.
28. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, *et al*.: Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11: 174-183, 2010.

29. Gupta N, Srinivasan R and Rajwanshi A: Functional biomarkers in cervical precancer: an overview. *Diagn Cytopathol* 38: 618-623, 2010.
30. Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, *et al*: Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index. *Histopathology* 48: 674-682, 2006.
31. Zhang B: Neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal estrogen receptor-positive patients with breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 33: 241-244, 2011 (In Chinese).
32. Gentile V, Vicini P, Giacomelli L, *et al*: Detection of human papillomavirus DNA, p53 and ki-67 expression in penile carcinomas. *Int J Immunopathol Pharmacol* 19: 209-215, 2006.
33. Kroeze SG, Bijenhof AM, Bosch JL and Jans JJ: Diagnostic and prognostic tissue markers in clear cell

and papillary renal cell carcinoma. *Cancer Biomark* 7: 261-268, 2010.

34. D'Angelo E and Prat J: Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 116: 131-139, 2010

35. Costes V, Marty-Ani C, Picot MC, et al. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoid tumors: a clinicopathologic and KI-67-labeling study. *Hum Pathol* 1995;26:740–745.

36. Grimaldi F, Muser D, Beltrami CA, et al. Partitioning of bronchopulmonary carcinoids in two different prognostic categories by ki-67 score. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011;2:20.

37. Igarashi T, Jiang SX, Kameya T, et al. Divergent cyclin B1 expression and Rb/p16/cyclin D1 pathway aberrations among pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2004;17:1259–1267.

38. Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, et al. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and

hormone production in patients with Stage I non small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;97:2487–2497.

39. Rugge M, Fassan M, Clemente R, et al. Bronchopulmonary carcinoid: phenotype and long-term outcome in a single-institution series of Italian patients. *Clin Cancer Res* 2008;14:149–154.

40. Skov BG, Holm B, Erreboe A, Skov T, Mellempgaard A. ERCC1 and Ki67 in small cell lung carcinoma and other neuroendocrine tumors of the lung: distribution and impact on survival. *J Thorac Oncol* 2010;5:453–459.

41. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2012;25:1258–1264.

42. Zahel T, Krysa S, Herpel E, et al. Phenotyping of pulmonary carcinoids and a Ki-67-based grading approach. *Virchows Arch* 2012;460:299–308.

43. Van Eeden S, Quaedvlieg PF, Taal BG, et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 2002;33:1126–1132.
44. Das-Neves-Pereira JC, Bagan P, Milanez-de-Campos JR, et al. Individual risk prediction of nodal and distant metastasis for patients with typical bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:473–477.
45. Granberg D, Wilander E, Oberg K, Skogseid B. Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3425–3430.
81. Li F, Ye B, Hong L, Xu H, Fishbein MC. Epigenetic modifications of histone h4 in lung neuroendocrine tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19:389–394.
46. Greenberg RS, Baumgarten DA, Clark WS, Isacson P, McKeen K. Prognostic factors for gastrointestinal and

bronchopulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 1987;60:2476–2483.

47. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012;36: 1761–1770.

48. Bastrurk O, Yang Z, Tang L, et al. Increased (>20%) Ki-67 proliferation index in morphologically well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs) correlates with decreased overall survival (abstract #1761). *Mod Pathol* 2013;26:423A.

49. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004;91:2018-25.

50. Yamashita S, Moroga T, Tokuishi K, et al. Ki-67 labeling index is associated with recurrence after

segmentectomy under video-assisted thoracoscopic surgery in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:341-6.

51. Poleri C, Morero JL, Nieva B, et al. Risk of recurrence in patients with surgically resected stage I non-small cell lung carcinoma: histopathologic and immunohistochemical analysis. *Chest* 2003;123:1858-67.

52. Sofocleous CT, Garg SK, Cohen P, et al. Ki 67 is an independent predictive biomarker of cancer specific and local recurrence-free survival after lung tumor ablation. *Ann Surg Oncol* 2013;20 Suppl 3:S676-83.

53. Saad AG, Yeap BY, Thunnissen FB, et al. Immunohistochemical markers associated with brain metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2008;113:2129-38.

ΣΥΝΟΨΗ

Οι Νευροενδοκρινείς Όγκοι του Πνεύμονα, περιλαμβάνουν το Τυπικό Καρκινοειδές (TC), το Άτυπο Καρκινοειδές (AC), το Νευροενδοκρινή Όγκο από Μεγάλα Κύτταρα, (LCNEC) και τον Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (SCLC) (1-3) ενώ αντιπροσωπεύουν το 20% των καρκίνων του πνεύμονα. Η διάκριση ανάμεσα στο Τυπικό, Άτυπο Καρκινοειδές και τον Νευροενδοκρινή Όγκο από Μεγάλα Κύτταρα γίνεται με βάση την μιτωτική δραστηριότητα και την παρουσία ή όχι νέκρωσης (10).

Το Ki67 ως δείκτης πολλαπλασιασμού χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πριν δυο δεκαετίες με σκοπό να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς στην θεραπεία και στην πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο (15).

Η πυρηνική πρωτεΐνη Ki67 είναι ένας καθοριστικός προγνωστικός και προβλεπτικός δείκτης για την αξιολόγηση των βιοψιών σε ασθενείς με καρκίνο.

Η έκφραση της πρωτεΐνης Ki67 σχετίζεται με την πολλαπλασιαστική δράση των ενδογενών κυτταρικών πληθυσμών σε κακοήθεις όγκους, επιτρέποντας της να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επιθετικότητας του όγκου (20,21).

Το Ki67, χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (22,23), ενώ τείνει να αυξάνεται με την μείωση της διαφοροποίησης των ιστών και σχετίζεται με την παρουσία μη ανιχνεύσιμων μεταστάσεων και το κλινικό στάδιο του όγκου (24,25,26,27).

Η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα σε όγκους μπορεί να προσδιοριστεί με την μειωτική μέτρηση, τον προσδιορισμό της κυτταρομετρίας ροής και την ανοσοϊστοχημεία, χρησιμοποιώντας αντιδραστικά αντισώματα έναντι διαφόρων πολλαπλασιαστικών κυτταρικών αντιγόνων.

Ειδικότερα η έκφραση του Ki67 αντανάκλα τον ρυθμό πολλαπλασιασμού του όγκου και σχετίζεται με την έναρξη,

την εξέλιξη, και την πρόγνωση ενός συγκεκριμένου αριθμού όγκων (28,29,30,31,32,33,34).

Τουλάχιστον 12 άρθρα έχουν μελετήσει τον προγνωστικό ρόλο του Ki67 σε διάφορες κατηγορίες νευροενδοκρινών όγκων του πνεύμονα, ιδιαίτερα το τυπικό (TC), και το άτυπο καρκινοειδές (AC), αλλά τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά και δεν μας επιτρέπουν, για την ώρα, να ορίσουμε το Ki67 ως προγνωστικό παράγοντα στους νευροενδοκρινείς όγκους

(35-37,38,39,40,41,42,43,44,46,47) .

Μόνο 6 μελέτες υποστήριξαν τον προγνωστικό ρόλο του Ki67 σε χειρουργικά εξαιρεσιμο τυπικό καρκινοειδές (TC), ή άτυπο καρκινοειδές (AC) (35,36,39,41,42,45) , αλλά τα αποτελέσματα απέχουν πολύ από το να είναι οριστικά.

Μολονότι είναι εννοιολογικά λογικό, καμία μελέτη δεν έχει ανακαλύψει τον ρόλο του Ki67 στην προγνωστική στρωματοποίηση των φτωχά διαφοροποιημένων

νευροενδοκρινών όγκων, σε αντίθεση με ότι έχει προταθεί σε άλλα ενδοκρινή όργανα, όπως το πάγκρεας (48).

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να τεκμηριώνουν ότι η παρουσία του Ki67 στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα μπορεί να καθοδηγήσει τη θεραπεία πέρα από την βελτίωση της διάγνωσης σε δύσκολες περιπτώσεις που αφορούν μικρά δείγματα βιοψιών.

Μελλοντικές εργασίες θα καθορίσουν τον ρόλο του Ki67 στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα, εκτός από τον Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (SCLC), οι συχνότεροι είναι, το Άτυπο Καρκινοειδές (AC), και ο Νευροενδοκρινής Όγκος από Μεγάλα Κύτταρα, (LCNEC), για να αποφασίσουμε το είδος τη χημειοθεραπείας που θα χορηγήσουμε σε συμπτωματικούς ασθενείς με κλινικά επιθετικούς όγκους.

Τρεις δεκαετίες μετά την εισαγωγή του Ki67 στην ιατρική πρακτική και 20 χρόνια μετά την αποδεδειγμένη

προγνωστική του αξία το Ki 67 συνεχίζει να είναι ένας δείκτης πρωταγωνιστής στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα.

Αντιφατικά αποτελέσματα μπορεί να προέρχονται από διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων η επιλογή των ασθενών, τα ιστολογικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση και οι κλινικοί παράμετροι υπό αξιολόγηση, τα οποία θα μπορούσαν να προβλέψουν την άμεσα διασταυρούμενη μελέτη σύγκρισης.

Η δημιουργία, λοιπόν, ενός ειδικού και κλινικά σημαντικού συστήματος ταξινόμησης βασισμένο στο Ki 67, μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους, με καθορισμένα κατώτερα όρια και ομοιόμορφες διαδικασίες εκτίμησης, είναι κλινικά επιβεβλημένη.

Στην παρούσα εργασία, έγινε μια προσπάθεια συσχέτισης του Ki67 με την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS), με την συνολική επιβίωση (OS), την ηλικία, την φυσική κατάσταση του ασθενούς (PS), το είδος του

καρκίνου, την παρουσία ή όχι μεταστάσεων και το στάδιο της νόσου.

Τα δείγματα που μελετήθηκαν προέρχονται από το ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία». Συγκεκριμένα, από το 2008-2014, μελετήθηκαν 126 ασθενείς.

Στον πίνακα 1 που ακολουθεί δίνονται δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καθώς και στοιχεία που αφορούν στη νόσο τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

		N	%
Φύλο	Άντρες	97	77,0
	Γυναίκες	29	23,0
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		71,0 (9,1)	
PS	0	33	26,2
	1	68	54,0
	2	20	15,9
	3	5	4,0
Είδος καρκίνου	AC	7	5,6
	LCNEC	2	1,6
	SCLC	112	88,9
	TC	5	4,0
Στάδιο¹	Εκτεταμένο	73	65,2
	Περιορισμένο	39	34,8
Ki 67, μέση τιμή (SD)		74,8 (25,8)	

¹αφορά στους SCLC καρκίνους

Το 77,0% των συμμετεχόντων ήταν άντρες. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν PS 1 με το ποσοστό να φτάνει το 54,0%. Επίσης, το 88,9% των ασθενών είχαν SCLC καρκίνο και το 65,2% αυτών ήταν εκτεταμένου σταδίου. Η μέση τιμή του Ki-67 των ασθενών ήταν 74,8% (SD=25,8%).

Στον ακόλουθο πίνακα 2 δίνονται στοιχεία που αφορούν στις μεταστάσεις των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

		N	%
Μετάσταση σε οστά	Όχι	104	82,5
	Ναι	22	17,5
Μετάσταση σε ήπαρ	Όχι	97	77,0
	Ναι	29	23,0
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	110	87,3
	Ναι	16	12,7

Το 17,5% των ασθενών είχε μετάσταση σε οστά, το 23,0% στο ήπαρ και το 12,7% στον εγκέφαλο.

Στον ακόλουθο πίνακα 3 δίνονται στοιχεία που αφορούν στις χημειοθεραπείες των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

		N	%
1η γραμμή χημειοθεραπείας	Όχι	0	0,0
	Ναι	126	100,0
2η γραμμή χημειοθεραπείας	Όχι	50	39,7
	Ναι	76	60,3
3η γραμμή χημειοθεραπείας	Όχι	92	73,0
	Ναι	34	27,0
4η γραμμή χημειοθεραπείας	Όχι	115	91,3
	Ναι	11	8,7

Όλοι οι ασθενείς είχαν κάνει χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής, το 60,3% είχε κάνει 2^{ης}, το 27,0% είχε κάνει 3^{ης} και το 8,7% είχε κάνει 4^{ης} γραμμής.

Στον πίνακα 4 που ακολουθεί δίνεται η έκβαση των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

		N	%
Θάνατος	Όχι	12	9,5
	Ναι	114	90,5
Πρόοδος νόσου	Όχι	4	3,2
	Ναι	122	96,8

Το 90,5% των ασθενών πέθανε και το 96,8% παρουσίασε πρόοδο νόσου

Στον παρακάτω πίνακα 5 δίνονται οι τιμές του Ki-67 των ασθενών ανάλογα με δημογραφικά και κλινικά τους στοιχεία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

		Ki 67		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
Φύλο	Άντρες	79,09	20,91	0,001
	Γυναίκες	60,59	34,53	
PS	0	69,48	30,91	0,311*
	1	75,68	24,57	
	2-3	79,60	20,81	
Είδος καρκίνου	AC	19,29	13,41	<0,001*
	LCNEC	35,00	49,50	
	SCLC	82,07	15,10	
	TC	6,40	4,83	
Στάδιο¹	Εκτεταμένο	81,22	15,96	0,416
	Περιορισμένο	83,67	13,40	
Μετάσταση σε οστά	Όχι	73,63	26,16	0,258
	Ναι	80,50	23,57	
Μετάσταση σε ήπαρ	Όχι	75,49	25,44	0,600
	Ναι	72,62	27,19	
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	74,52	26,95	0,720
	Ναι	77,00	15,75	

*ANOVA ¹αφορά στους SCLC καρκίνους

Οι άντρες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τις γυναίκες. Επίσης, οι τιμές του Ki-67 βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με το είδος του καρκίνου των ασθενών.

Στον πίνακα 6 που ακολουθεί δίνεται ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson των τιμών Ki-67 των ασθενών με την ηλικία τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

		Ki 67
Ηλικία	r	0,04
	P	0,691

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση των τιμών Ki-67 των ασθενών με την ηλικία τους.

Στον παρακάτω πίνακα 7 δίνονται οι τιμές του Ki-67 των ασθενών ανάλογα με την έκβασή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

		Ki 67		P Student's t-test
		Μέση τιμή	SD	
Θάνατος	Όχι	31,08	36,49	<0,001
	Ναι	79,44	19,50	
Πρόοδος νόσου	Όχι	4,00	4,08	<0,001
	Ναι	77,16	22,68	

Οι ασθενείς που πέθαναν είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέθαναν. Όμοια, οι ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο της νόσου είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πρόοδο της νόσου.

Το 96,8% των ασθενών παρουσίασε πρόοδο νόσου με μέσο χρόνο τους 14,5 μήνες (SE=1,5 μήνες) και διάμεσο χρόνο τους 11 μήνες (SE=0,6 μήνες).

Στον πίνακα 8 που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης Cox έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την πρόοδο νόσου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

		HR (95% ΔΕ)*	P
Φύλο	Άντρες	1,00**	
	Γυναίκες	0,68 (0,44 - 1,04)	0,076
Ηλικία PS		1,03 (1 - 1,05)	0,021
	0	1,00	
	1	1,28 (0,84 - 1,95)	0,259
	2-3	2,26 (1,33 - 3,83)	0,003
Είδος καρκίνου	AC	1,00	
	LCNEC	0,82 (0,16 - 4,07)	0,806
	SCLC	2,38 (1,04 - 5,47)	0,041
	TC	0,25 (0,05 - 1,25)	0,090
Στάδιο¹	Εκτεταμένο	1,00	
	Περιορισμένο	0,48 (0,32 - 0,73)	<0,001
Μετάσταση σε οστά	Όχι	1,00	
	Ναι	1,74 (1,08 - 2,8)	0,023
Μετάσταση σε ήπαρ	Όχι	1,00	
	Ναι	1,48 (0,97 - 2,26)	0,069
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	1,00	
	Ναι	1,44 (0,85 - 2,44)	0,181
Ki-67 (για αύξηση 10 μονάδων)		1,17 (1,08 - 1,26)	<0,001

*Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

**υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς ¹αφορά στους SCLC καρκίνους

Στον πίνακα 9 που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης Cox έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την πρόοδο νόσου, με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise method).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

		HR (95% ΔΕ)*	P
Ki-67 (για αύξηση 10 μονάδων)		1,15 (1,06 - 1,25)	0,001
Μετάσταση σε οστά	Όχι	1,00**	
	Ναι	1,88 (1,15 - 3,06)	0,011
PS	0	1,00	
	1	1,21 (0,79 - 1,86)	0,375
	2-3	1,98 (1,15 - 3,4)	0,013

*Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

**υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς.

Το 90,5% των ασθενών πέθανε με μέσο χρόνο τους 6,9 μήνες ($SE=0,6$ μήνες) και διάμεσο χρόνο τους 6 μήνες ($SE=0,4$ μήνες).

Στον πίνακα 10 που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης Cox έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την επιβίωση των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

		HR (95% ΔΕ)*	P
Φύλο	Άντρες	1,00**	
	Γυναίκες	0,8 (0,51 - 1,24)	0,318
Ηλικία		1,01 (0,98 - 1,03)	0,617
PS	0	1,00	
	1	1,04 (0,66 - 1,61)	0,879
	2-3	2,13 (1,21 - 3,72)	0,008
Είδος καρκίνου	AC	1,00	
	LCNEC	1,52 (0,21 - 10,87)	0,678
	SCLC	4,69 (1,15 - 19,11)	0,031
	TC	1,44 (0,13 - 16)	0,766
Στάδιο¹	Εκτεταμένο	1,00	
	Περιορισμένο	0,46 (0,3 - 0,7)	<0,001
Μετάσταση σε οστά	Όχι	1,00	
	Ναι	1,46 (0,9 - 2,37)	0,121

Μετάσταση σε ήπαρ	Όχι	1,00	
	Ναι	1,47 (0,94 - 2,3)	0,095
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	1,00	
	Ναι	1,91 (1,11 - 3,28)	0,019
Ki-67 (για αύξηση 10 μονάδων)		1,13 (1,03 - 1,24)	0,012

*Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

**υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς ¹αφορά στους SCLC καρκίνους

Στον πίνακα 11 που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης Cox έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την επιβίωση, με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise method).

ΠΙΝΑΚΑΣ 11

		HR (95% ΔΕ)*	P
Ki-67 (για αύξηση 10 μονάδων)		1,12 (1,02 - 1,23)	0,019
PS	0	1,00**	
	1	0,99 (0,64 - 1,55)	0,980
	2-3	1,88 (1,07 - 3,3)	0,029
Μετάσταση σε εγκέφαλο	Όχι	1,00	
	Ναι	1,77 (1,03 - 3,06)	0,039

*Σχετικός κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)

**υποδηλώνει κατηγορία αναφοράς

Το 77,0% των συμμετεχόντων ήταν άντρες. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν PS 1 με το ποσοστό να φτάνει το 54,0%. Επίσης, το 88,9% των ασθενών είχαν SCLC καρκίνο και το 65,2% αυτών ήταν εκτεταμένου σταδίου. Η μέση τιμή του Ki-67 των ασθενών ήταν 74,8% (SD=25,8%).

Το 17,5% των ασθενών είχε μετάσταση σε οστά, το 23,0% στο ήπαρ και το 12,7% στον εγκέφαλο.

Όλοι οι ασθενείς είχαν κάνει χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής, το 60,3% είχε κάνει 2^{ης}, το 27,0% είχε κάνει 3^{ης} και το 8,7% είχε κάνει 4^{ης} γραμμής.

Το 90,5% των ασθενών πέθανε και το 96,8% παρουσίασε πρόοδο νόσου.

Οι άντρες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τις γυναίκες. Επίσης, οι τιμές του Ki-67 βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με το είδος του καρκίνου των ασθενών. Μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους

ασθενείς με AC ($p < 0,001$), με LCNEC ($p < 0,001$) και με TC ($p < 0,001$).

Οι ασθενείς που πέθαναν είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέθαναν. Όμοια, οι ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο της νόσου είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πρόοδο της νόσου.

Όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόοδο νόσου.

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν 2,26 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν 2,38 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με AC καρκίνο.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο περιορισμένου σταδίου είχαν κατά 52% χαμηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε

σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC καρκίνο εκτεταμένου σταδίου.

Οι ασθενείς με μετάσταση στα οστά είχαν 1,74 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στα οστά.

Όσο αυξάνεται το Ki-67 τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόοδο νόσου.

Οι τιμές του Ki-67, η ύπαρξη μετάστασης στα οστά και το PS βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την πρόοδο νόσου των ασθενών.

Συγκεκριμένα:

Όσο αυξάνεται το Ki-67 τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για πρόοδο νόσου.

Οι ασθενείς με μετάσταση στα οστά είχαν 1,88 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στα οστά.

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν 1,98 φορές υψηλότερο κίνδυνο για πρόοδο νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.

Βρέθηκε ότι:

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν 2,13 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο είχαν 4,69 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με AC καρκίνο.

Οι ασθενείς με SCLC καρκίνο περιορισμένου σταδίου είχαν κατά 54% χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC καρκίνο εκτεταμένου σταδίου.

Οι ασθενείς με μετάσταση στον εγκέφαλο είχαν 1,91 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στον εγκέφαλο.

Όσο αυξάνεται το Ki-67 τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος προόδου νόσου.

Οι τιμές του Ki-67, η ύπαρξη μετάστασης στον εγκέφαλο και το PS βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιβίωση των ασθενών.

Συγκεκριμένα:

Όσο αυξάνεται το Ki-67 τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος.

Οι ασθενείς με μετάσταση στον εγκέφαλο είχαν 1,77 φορές υψηλότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν μετάσταση στον εγκέφαλο.

Οι ασθενείς με PS 2-3 είχαν 1,88 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με PS 0.