

ΠΜΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΟΣΜΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΜΕ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΚΟΟΡΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ, 2020

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Κατάλογος Πινάκων	4
Κατάλογος Εικόνων	6
Κατάλογος Γραφημάτων	7
Κατάλογος Συντομογραφιών και Ορισμών	8
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1 : Εισαγωγή	10
1.1 Καρκίνος του πνεύμονα	10
1.2 Είδη καρκίνου του πνεύμονα	12
1.3 Συμπτώματα και Παράγοντες Κινδύνου	15
1.4 Σταδιοποίηση	17
1.5 Θεραπεία	19
1.6 Ο ρόλος της ηλικίας στην ανάπτυξη ΜΜΚΠ	20
1.7 Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης προοπτικών μελετών	22
1.7.1 Ανάλυση Επιβίωσης	22
1.7.2 Διωνυμική Λογιστική Παλινδρόμηση	28
1.7.3 Κριτήρια Επιλογής Μοντέλου	30
1.8 Σκοπός της μελέτης	30
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 2 : Υλικό και Μέθοδος	31
2.1 Σχεδιασμός Μελέτης	33
2.2 Πληθυσμός	33
2.2.1 Κριτήρια ένταξης των ασθενών	33
2.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών	33
2.2.3 Περίοδος παρακολούθησης	34

2.3 Μετρήσεις και Μεταβλητές	34
2.4 Στατιστική Ανάλυση.....	38
Κεφάλαιο 3 : Αποτελέσματα.....	39
3.1 Περιγραφικά Αποτελέσματα μελέτης	39
3.1.1 Δημογραφικά και Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά πληθυσμού	39
3.1.2 Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά πληθυσμού	42
3.1.3 EGFR γονότυπος για ασθενείς με ΜΜΚΠ.....	46
3.2 Κύρια Ανάλυση Αποτελέσματα μελέτης	52
3.2.1 Επίδραση των δημογραφικών και κλινικοπαθολογικών παραγόντων στην επιβίωση των ασθενών με ΜΜΚΠ	53
3.2.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση δεδομένων.....	63
3.3 Ανάλυση Ευαισθησίας	67
3.3.1 Ανάλυση για τον χρόνο χωρίς επιδείνωση Νόσου (Progression Free Survival)	67
3.3.2 Ανάλυση Λογιστικής Παλινδρόμησης για EGFR γονότυπο ασθενών με ΜΜΚΠ	71
Κεφάλαιο 4 : Συζήτηση.....	75
4.1 Βασικά Ευρήματα	75
4.2 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα μελέτης	78
4.3 Συμπεράσματα	79
4.4 Προτάσεις για περαιτέρω διερεύνηση	79
Περίληψη.....	
Ελληνικά	80
Αγγλικά	81
Βιβλιογραφικές αναφορές	82

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Χώρες με την υψηλότερη τυποποιημένη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα ανά ηλικία και 100,000 κατοίκους το 2018 (Πηγή: Global Cancer Observatory (https://gco.iarc.fr/)).....	11
Πίνακας 2. Συμπτώματα κατά την διάγνωση για τον Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (Πηγή: Harvey, Principles and Practice of Lung Cancer, 4 th Edition).....	15
Πίνακας 3. Καρκινογόνοι παράγοντες έκθεσης (Πηγή: http://monographs.iarc.fr)	16
Πίνακας 4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την ηλικία κατά την διάγνωση.....	40
Πίνακας 5. Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την ηλικία κατά την διάγνωση.....	43
Πίνακας 6. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την ηλικία κατά την διάγνωση για EGFR.....	46
Πίνακας 7. Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την ηλικία κατά την διάγνωση.....	47
Πίνακας 8. Σχέση μεταξύ ιστολογικών τύπου ΜΜΚΠ και καπνίσματος μεταξύ νέων και ηλικιωμένων.....	49
Πίνακας 9. Σχέση του καπνίσματος με την ηλικία των ασθενών με ΜΜΚΠ ανάλογα με το φύλο τους.....	51
Πίνακας 10. Σχέση της λειτουργικής κατάστασης με την ηλικία των ασθενών με ΜΜΚΠ ανάλογα με το φύλο τους.....	51
Πίνακας 11. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης μοντέλων κινδύνου Cox.....	54
Πίνακας 12. Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την συνολική επιβίωση των ασθενών χωρίς αλληλεπιδράσεις.....	64

Πίνακας 13. Πολυπαραγοντικό μοντέλο με αλληλεπίδραση μεταξύ φύλου και ηλικίας.....	65
Πίνακας 14. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης μοντέλων κινδύνου Cox για την Επιβίωση χωρίς εξέλιξη/ πρόοδο Νόσου.....	69
Πίνακας 15. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης μοντέλων κινδύνου Cox για την Επιβίωση χωρίς επιδείνωση Νόσου (PFS).....	70
Πίνακας 16. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης.....	72
Πίνακας 17. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικού μοντέλου Λογιστικής Παλινδρόμησης.....	73

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Αριστερά παρατηρούνται τα φυσιολογικά κύτταρα, ενώ δεξιά έχουμε την δημιουργία ενός όγκου σε κάποιο ιστό του ανθρώπινου σώματος.....	10
Εικόνα 2: Ετήσια τυποποιημένα ανά ηλικία ποσοστά θανάτων καρκίνου πνεύμονα για άντρες και γυναίκες, 1930 έως 2001 στην Αμερική. (Πηγή: Jemal et al. 2005).....	12
Εικόνα 3: Αναπαράσταση του ΜΜΚΠ (αριστερά) και του ΜΚΠ (δεξιά) με χρήση μικροσκοπίου.....	12
Εικόνα 4: Κατηγορίες του καρκίνου του πνεύμονα και τα ποσοστά εμφάνισής τους (Πηγή: Lung Cancer Foundation of America).....	13
Εικόνα 5: Αναπαράσταση των διαφορετικών τύπων καρκίνου με χρήση μικροσκοπίου (Πηγή: https://cancergrace.org/).....	14
Εικόνα 6: Ποσοστά εμφάνισης μεταλλαγών για άτομα με Αδενοκαρκίνωμα (αριστερά) και με Πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα (δεξιά).....	17
Εικόνα 7: Τιμές ECOG Score για την λειτουργική κατάσταση κατά την διάγνωση ενός ασθενούς.....	37

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1. Διάγραμμα ροής για την τελική επιλογή των ασθενών με ΜΜΚΠ στην μελέτη μας.....	34
Γράφημα 2. Κατανομή της ηλικίας.....	41
Γράφημα 3. Καπνιστικές συνήθειες ανά ηλικιακή ομάδα.....	41
Γράφημα 4. Σύγκριση ποσοστών ιστολογικού τύπου για τους νέους και τους ηλικιωμένους..	45
Γράφημα 5. Σύγκριση ποσοστών για τις διάφορες περιοχές μεταστάσεων.....	45
Γράφημα 6. Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης για τους νέους (≤ 50 ετών) και τους ηλικιωμένους (> 50 ετών).....	52
Γράφημα 7. Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης για τους ασθενείς που έκαναν χημειοθεραπεία και αυτούς που δεν έκαναν.....	54
Γράφημα 8. Λόγος ανδρών προς γυναικών ανά ηλικιακή ομάδα.....	57
Γράφημα 9. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους άνδρες και τις νέες γυναίκες (p -value= 0.562).....	58
Γράφημα 10. Kaplan-Meier καμπύλες για τους ηλικιωμένους άνδρες και τις ηλικιωμένες γυναίκες (p -value= 0.002).....	58
Γράφημα 11. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους συγκρίνοντας τις καπνιστικές συνήθειές τους.....	59
Γράφημα 12. Kaplan-Meier καμπύλες για τους ηλικιωμένους συγκρίνοντας τις καπνιστικές συνήθειές τους.....	60
Γράφημα 13. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους και ηλικιωμένους ως προς σταδιοποίηση τύπου III.....	61

Γράφημα 14. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους και ηλικιωμένους ως προς σταδιοποίηση τύπου IV.....	62
Γράφημα 15. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους και τους ηλικιωμένους για την Progression Free Survival.....	68

Κατάλογος συντομογραφιών και ορισμών

ΕΚΠΑ: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

ΓΝΝΘΑ: Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών

ΛΚ: Λόγος Κινδύνου

ΜΜΚΠ: Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύματος

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

NOS: Not Other Specified

NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer

OR: Odds Ratio

OS: Overall Survival

PFS: Progression Free Survival

SE: Standard Error

TNM: Tumor Node Metastasis Staging System

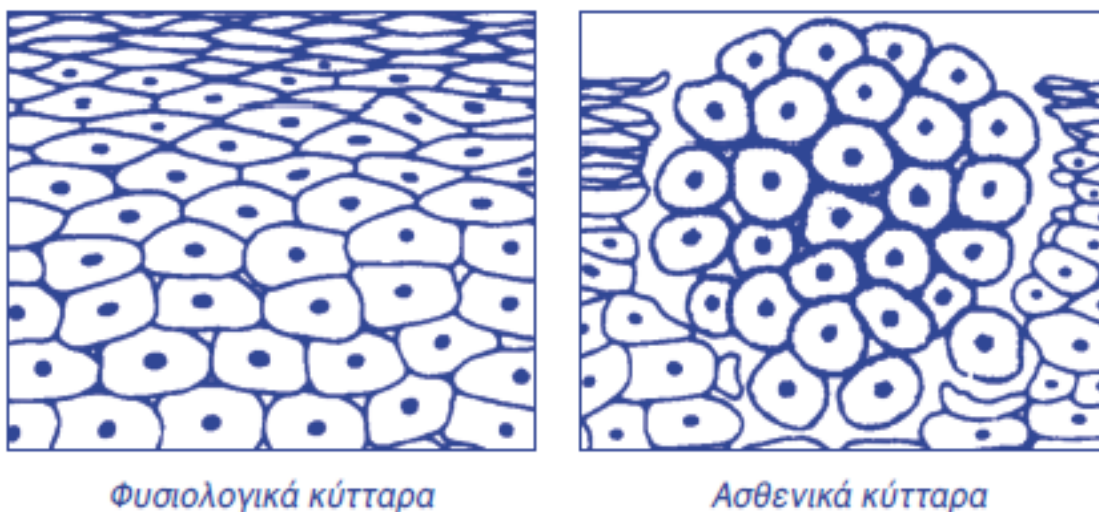
WHO: World Health Association

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1 Καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος ή τα καρκινικά κύτταρα είναι κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού που έχουν χάσει την ικανότητα να ακολουθούν το φυσιολογικό ρυθμό ανάπτυξης των κυττάρων ενός ιστού και αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργούνται όγκοι, οι οποίοι ονομάζονται κακοήθης όγκοι (ή νεοπλάσματα), με πιθανότητα μετάστασης σε άλλα μέρη του σώματος διαμέσου του κυκλοφοριακού ή του λεμφικού συστήματος. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένα παράδειγμα ενός τέτοιου όγκου όπου τα συγκεκριμένα κύτταρα δεν ακολουθούν τους κανονικούς μηχανισμούς ελέγχου και χαρακτηρίζονται από μη φυσιολογική ανάπτυξη. Στην **Εικόνα 1** απεικονίζεται η μορφή που παίρνει η ανάπτυξη των κυττάρων αυτών σε φυσιολογικές και μη συνθήκες.



Εικόνα 1: Αριστερά παρατηρούνται τα φυσιολογικά κύτταρα, ενώ δεξιά έχουμε την δημιουργία ενός όγκου σε κάποιο ιστό του ανθρώπινου σώματος

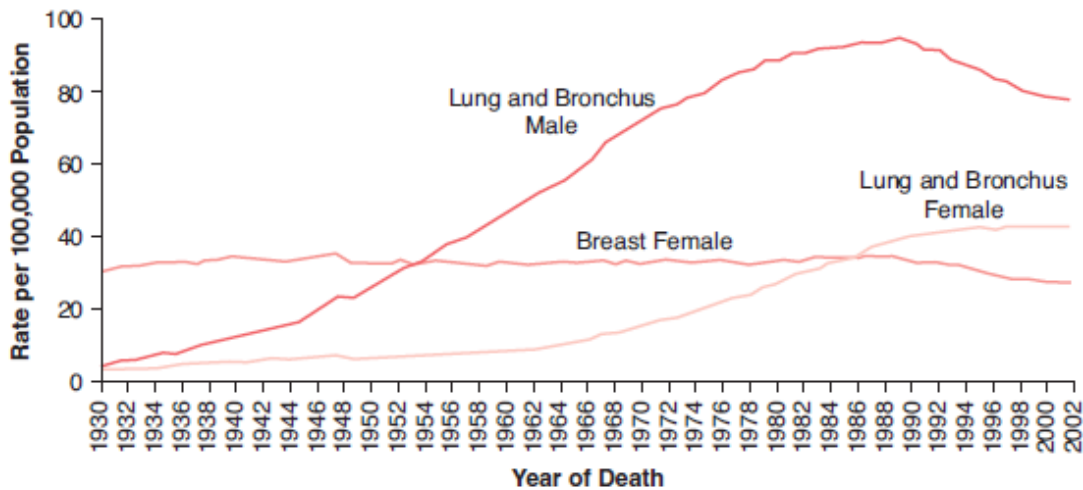
Η επιδημιολογία του καρκίνου του πνεύμονα έχει αλλάξει αρκετά με τα τελευταία χρόνια. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα ήταν μια σπάνια νόσος, ωστόσο σήμερα αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου για τους άντρες και την τρίτη κυριότερη αιτία στις γυναίκες σε σχέση με όλους τους καρκίνους (World Cancer Report 2014, Chapter 1.1). Θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως πανδημία με μεγάλες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις για οποιαδήποτε κοινωνία. Το έτος 2018 υπήρχαν 2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα σε όλο τον κόσμο (Bray et al. 2018). Οι 25 χώρες με την υψηλότερη τυποποιημένη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα ανά ηλικία και 100,000 κατοίκους το έτος 2018, δίνονται στον παρακάτω **Πίνακα 1**.

Rank	Country	Age-standardized rate per 100,000
1	Hungary	56.7
2	Serbia	49.8
3	New Caledonia (France)	42.3
4	Greece	40.5
5	French Polynesia	39.8
6	Montenegro	39.7
7	Belgium	39.0
8	Guam	37.9
9	Turkey	36.9
10	Denmark	36.6
11	Poland	36.5
12	North Korea	36.2
13=	Bosnia & Herzegovina	36.1
13=	France	36.1
15	Samoa	35.4
16=	China	35.1
16=	US	35.1
18	F.Y.R.O.M	34.1
19=	Germany	33.7
19=	Ireland	33.7
21	Netherlands	33.3
22	Slovenia	32.9
23	Croatia	32.5
24	UK	32.5
25	Slovakia	31.2

Πίνακας 1: Χώρες με την υψηλότερη τυποποιημένη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα ανά ηλικία και 100,000 κατοίκους το 2018 (Πηγή: Global Cancer Observatory (<https://gco.iarc.fr/>))

Ωστόσο, ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο τόσο για τους άντρες τόσο και για τις γυναίκες (Fitzmaurice et al. 2015). Αν αναλύσει κανείς τους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα με βάση το οικονομικό επίπεδο της κάθε χώρας δεν θα βρει κάποια διαφορά στους άντρες, αλλά στις γυναίκες φαίνεται να είναι πιο υψηλός ο αριθμός αυτός για τις ανεπτυγμένες χώρες σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες (Torre et al. 2015). Επίσης, είναι γνωστό ότι η επίπτωση και η θνησιμότητα της ασθένειας αυτής είναι στενά συνδεδεμένη με το κάπνισμα. Στις προηγούμενες δεκαετίες, καθώς τα ποσοστά του καπνίσματος έφταναν στις μέγιστες τιμές τους – πρώτα για τους άντρες και μετά για τις γυναίκες- ακολούθησε αύξηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας κατά τα μελλοντικά έτη και μετά μειώνονταν τα ποσοστά αυτά έως και σήμερα. Αυτό το μοτίβο παρατηρήθηκε από νωρίς στις αναπτυγμένες χώρες, όπως είναι η Αμερική ή η Αγγλία σε αντίθεση με τις αναπτυσσόμενες οικονομίες των χωρών (π.χ. Βραζιλίας, Ρωσίας, Νότιας Αφρικής) όπου συνεχίζουν να έχουν υψηλά ποσοστά καπνιστών τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες. Σαν αποτέλεσμα αυτές οι χώρες έχουν χαμηλή επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά πολύ υψηλή θνησιμότητα σε σχέση με τις αναπτυγμένες χώρες. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους, όπως ότι δεν υπάρχουν ίσες ευκαιρίες για όλους σε αυτές τις χώρες να έχουν πρόσβαση στα νοσοκομεία ή μπορεί να γίνεται

καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία ή να παίζουν ρόλο οι ανθυγιεινές συνθήκες του περιβάλλοντος και τα κοινωνικά στερεότυπα της κάθε χώρας (Goss et al. 2014).

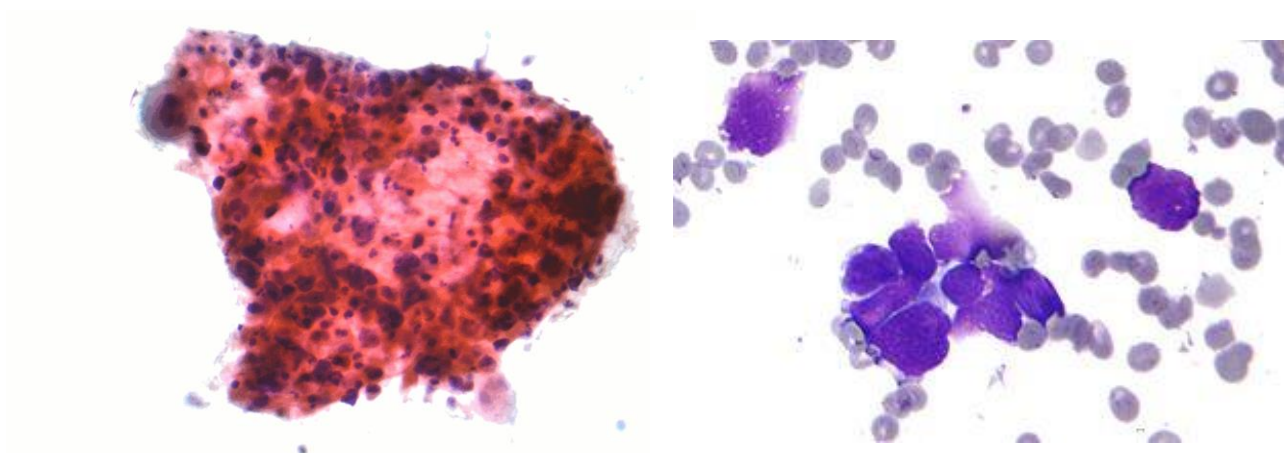


Εικόνα 2: Ετήσια τυποποιημένα ανά ηλικία ποσοστά θανάτων καρκίνου πνεύμονα για άντρες και γυναίκες, 1930 έως 2001 στην Αμερική. (Πηγή: Jemal et al. 2005)

1.2 Είδη καρκίνου του πνεύμονα

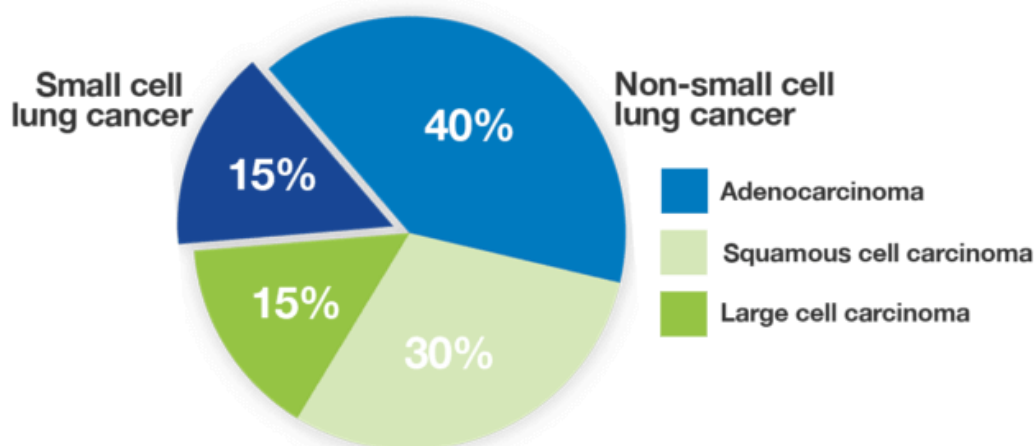
Ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να προσβάλει και να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος έχοντας διάφορους ανατομικούς και μοριακούς υποτύπους, εκ των οποίων ο καθένας χρήζει διαφορετική αντιμετώπιση. Κατηγοριοποιούνται με βάση το μέγεθος και την εμφάνιση των κακοηθών κυττάρων σε δύο μεγάλες κατηγορίες: το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) και το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ) ή αλλιώς καρκίνο κυττάρων βρώμης. Τα κύρια πιο συχνά συμπτώματα του ΜΜΚΠ είναι ο βήχας (με πιθανή αιμόπτυση), βράχνιασμα, αδικαιολόγητη απώλεια βάρους, δύσπνοια, καταβολή, αίσθημα εξάντλησης και πόνοι στο στήθος.

Ο ΜΚΠ εμφανίζεται πιο σπάνια (~ 20% των περιπτώσεων), έχει αρκετά επιθετική συμπεριφορά και θεραπεύεται με μη-χειρουργικές επεμβάσεις. Από την άλλη ο ΜΜΚΠ είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου του πνεύμονα και αποτελεί το 80-85% των περιπτώσεων (Reck et al. 2017). Η διάκριση μεταξύ αυτών των δύο τύπων καρκίνου του πνεύμονα γίνεται κάτω από το μικροσκόπιο με την εμφάνιση και το μέγεθος των καρκινικών κυττάρων (**Εικόνα 3**).



Εικόνα 3: Αναπαράσταση του ΜΜΚΠ (αριστερά) και του ΜΚΠ (δεξιά) με χρήση μικροσκοπίου

Ο ΜΜΚΠ, που μας ενδιαφέρει στην προκειμένη μελέτη, ξεκινάει από τα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων. Ονομάζεται έτσι επειδή τα κύτταρα που βρίσκονται στον όγκο δεν φαίνονται να είναι μικρά κάτω από την χρήση μικροσκοπίου, σε αντίθεση με τα κύτταρα του ΜΚΠ. Οι πιο συχνοί τύποι του ΜΜΚΠ είναι το αδενοκαρκίνωμα (μη-πλακώδης), καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (**Εικόνα 4**).



Εικόνα 4: Κατηγορίες του καρκίνου του πνεύμονα και τα ποσοστά εμφάνισής τους (Πηγή: Lung Cancer Foundation of America)

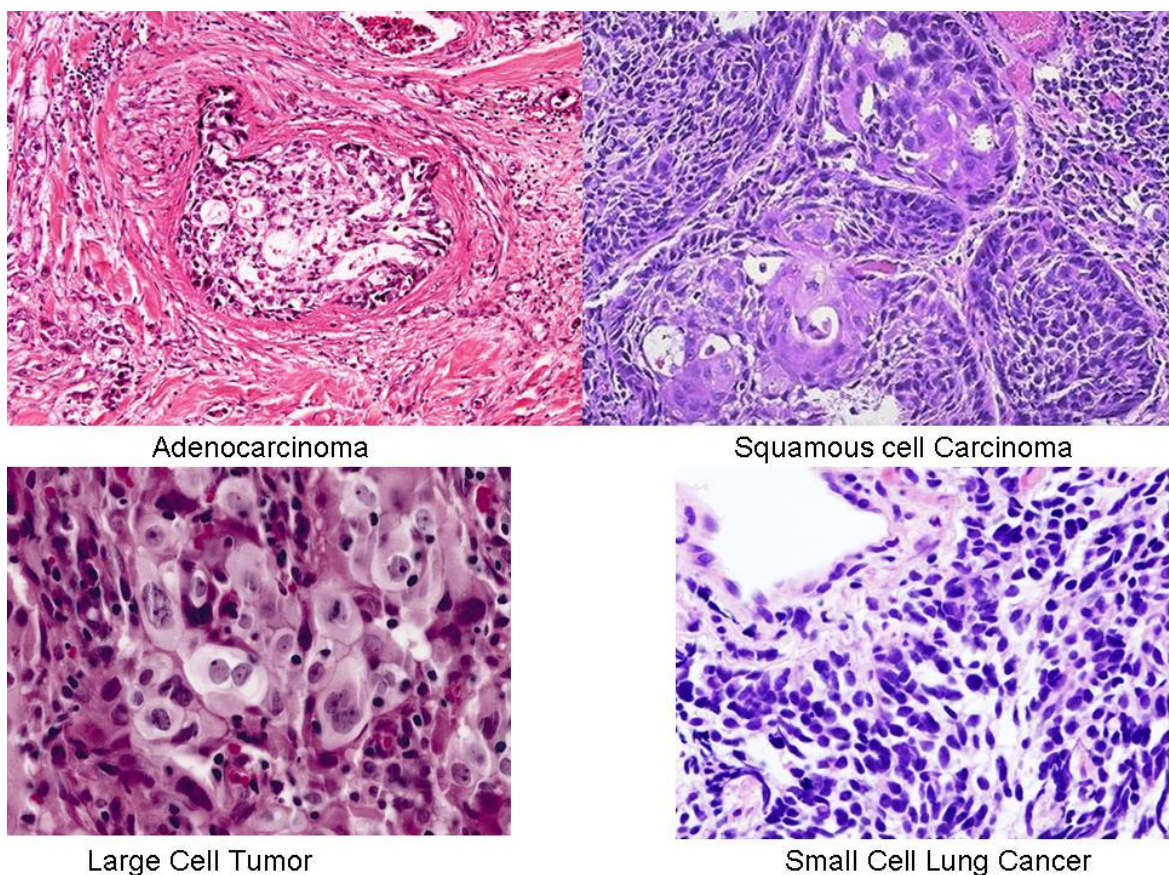
Υπάρχουν ωστόσο και άλλοι λιγότερο συχνοί τύποι ΜΜΚΠ που με βάση την αγγλική ορολογία ονομάζονται ως pleomorphic, carcinoid tumor, salivary gland carcinoma, and unclassified carcinoma. Πολλές φορές χρησιμοποιούμε τον όρο NOS (Not Otherwise Specified), όταν δεν μπορεί να γίνει πιο ακριβής διάγνωση για τον τύπο του ΜΜΚΠ κι ο παθολόγος έχει ως δείγμα ένα πολύ μικρό ποσοστό των κακοθών κυττάρων ή ιστών.

Αναλυτικά, **το Αδενοκαρκίνωμα (Adenocarcinoma)** είναι ο πιο συχνός υπότυπος ΜΜΚΠ που συναντάται στο 40-45% των περιπτώσεων. Αναπτύσσεται στα περιφερειακά τμήματα των πνευμόνων από κύτταρα που παράγουν βλέννα, έχει αργό ρυθμό ανάπτυξης, αλλά μπορεί να κάνει πολύ νωρίς μετάσταση σε άλλα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού. Επίσης εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες μικρής ηλικίας παρά στους άντρες της ίδια ηλικίας. Τέλος μεταξύ των μη καπνιστών είναι ο πιο συχνός τύπος ΜΜΚΠ, παρόλο που εμφανίζεται κυρίως σε καπνιστές (~80%). Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην ιστολογία αυτού του τύπου. Συχνά παρατηρείται κυψελώδες με σχηματισμό αδένων, θηλώδες, βρογχιολοκυψελιδικό και συμπαγές με παραγωγή βλέννας από τα νεοπλάσματα.

Το **καρκίνωμα από Πλακώδες επιθήλιο (Squamous cell carcinoma)** εντοπίζεται κοντά στο κέντρο του πνεύμονα και αποτελεί το 25-30% των περιπτώσεων ΜΜΚΠ. Ξεκινάει από μία περιοχή πλακώδους μεταπλασίας ή δισπλασίας στο βρογχικό επιθήλιο κυρίως των μεγάλων βρόγχων, όπου καταλήγει εν τέλει σε καρκίνωμα insitu. Σχετίζεται αρκετά έντονα με το κάπνισμα, περισσότερο από κάθε άλλο

τύπο ΜΜΚΠ. Προκαλεί σχηματισμό κοιλότητας (σπηλαίωση), ενώ ιστολογικά, υπάρχει σχηματισμός κερατίνης και παρουσία μεσοκυττάρων γεφυρών. Αυτός ο τύπος ΜΜΚΠ δεν κάνει πολύ εύκολα μετάσταση σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα και εμφανίζεται πιο συχνά στους άντρες από ότι στις γυναίκες.

Το **Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (Large cell carcinoma)** είναι πιο σπάνιο με μόλις 10-15% πιθανότητες εμφάνισης. Μπορεί να εντοπιστεί τόσο στα περιφερειακά τμήματα των πνευμόνων όσο και στο κέντρο του πνεύμονα. Συσχετίζεται κι αυτό πολύ έντονα με το κάπνισμα κι εμφανίζεται πιο συχνά στους καπνιστές. Μπορεί να προκαλέσει γρήγορη μετάσταση σε όργανα όπως είναι το μεσοθωράκιο κι ο εγκέφαλος. Συνήθως αντιμετωπίζεται με χειρουργική επέμβαση, διότι η χημειοθεραπεία δεν έχει αποτελεσματική επίδραση στην αντιμετώπισή του.



Εικόνα 5: Αναπαράσταση των διαφορετικών τύπων καρκίνου με χρήση μικροσκοπίου (Πηγή: <https://cancergrace.org/>)

Το Αδενοκαρκίνωμα όπως προαναφέρθηκε είναι ο πιο κοινός ιστολογικός τύπος καρκίνου του πνεύμονα στους άντρες και στις γυναίκες (Travis et al. 2011). Ωστόσο, πριν το 1990, το Πλακώδες καρκίνωμα ήταν ο πιο κοινός ιστολογικός (υπό)τυπος στους άντρες. Από τότε η επίπτωση του αδενοκαρκινώματος άρχισε να αυξάνεται και να γίνεται μεγαλύτερη από αυτήν του πλακώδους στην Αμερική, την Ιαπωνία και διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες (Toyoda et al. 2008, Lortet-Tieulent et al. 2014) με εξαίρεση την Ισπανία και την Ολλανδία. Μάλιστα παρατηρήθηκε τα ποσοστά του αδενοκαρκινώματος να είναι πιο υψηλά στις γυναίκες σε σχέση με τα ποσοστά του πλακώδους

(Youlten et al. 2008). Ως συνέπεια, υπήρξε παράλληλη αύξηση του ποσοστού του αδενοκαρκινώματος και του αριθμού θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες σε αρκετές χώρες παγκοσμίως. Οι λόγοι που μπορεί να οδήγησαν σε κάτι τέτοιο για τις γυναίκες μπορεί να είναι το γεγονός ότι άρχισαν οι γυναίκες να καπνίζουν πιο συχνά, οι γενετικοί παράγοντες, αλλά ακόμη και η περιβαλλοντική έκθεση που εκτίθονταν οι γυναίκες ως παθητικές καπνίστριες (Lortet-Tieulent et al. 2014).

1.3 Συμπτώματα και Παράγοντες Κινδύνου

Στα αρχικά στάδια της νόσου, οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, αν και τα άτομα που έχουν συμπτώματα συνήθως βρίσκονται σε πιο προχωρημένο στάδιο νόσου. Τα συμπτώματα του ΜΜΚΠ μπορεί να συγχέονται με συμπτώματα άλλων νόσων, αλλά όταν είναι επαναλαμβανόμενα ή διαρκούν πολλές μέρες μπορεί να είναι ένδειξη της εμφάνισης καρκίνου. Αναλυτικότερα, ο ΜΜΚΠ μπορεί να βρεθεί τυχαία από μία μαγνητική τομογραφία, ή να υπάρχουν κάποια συγκεκριμένα ήπια ή πιο θορυβώδη συμπτώματα. Τα κύρια συμπτώματα του ΜΜΚΠ είναι ο βήχας (με πιθανή αιμόπτυση), βράχνιασμα, αδικαιολόγητη απώλεια βάρους, δύσπνοια, καταβολή και αίσθημα εξάντλησης και πόνοι στο στήθος. Συχνά όμως τα αρχικά συμπτώματα δεν γίνονται αντιληπτά, επειδή αποδίδονται σε άλλες συνήθεις παθήσεις. Κάποιοι άνθρωποι μάλιστα δεν παρουσιάζουν και καθόλου συμπτώματα (<https://www.cancer.gov/>). Στον παρακάτω Πίνακα 2 έχουμε συγκεντρώσει τα συμπτώματα με τα αντίστοιχα ποσοστά εμφάνισέως τους.

Symptoms	Present at Diagnosis (range in %)
Cough	45-75
Dyspnea	40-60
Weight loss	20-70
Chest pain	30-45
Hemoptysis	25-35
Bone pain	6-25
Fatigue	0-20
Dysphagia	0-2
Wheezing and stridor	0-2
None	2-5

Πίνακας 2: Συμπτώματα κατά την διάγνωση για τον Μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (Πηγή: Harvey, *Principles and Practice of Lung Cancer, 4th Edition*)

Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη γενικά καρκίνου και ειδικότερα του ΜΜΚΠ είναι η ηλικία. Επίσης το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός παράγοντας. Οι καπνιστές έχουν υψηλό κίνδυνο (~85%) να για να αναπτύξουν ΜΜΚΠ, καθώς επίσης και οι παθητικοί καπνιστές (~ 5%). Ακόμη η έκθεση σε διάφορα χημικά όπως αμίαντο, αρσενικό, χρώμιο, βηρύλλιο, νικέλιο ή ραδόνιο είναι επιβλαβής. Αν η περιοχή που ζει κάποιος για μεγάλο χρονικό διάστημα έχει υψηλή ατμοσφαιρική ρύπανση τότε μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του πνεύμονα. Το οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο του πνεύμονα και οι διατροφικές συνήθειες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Τέλος αν

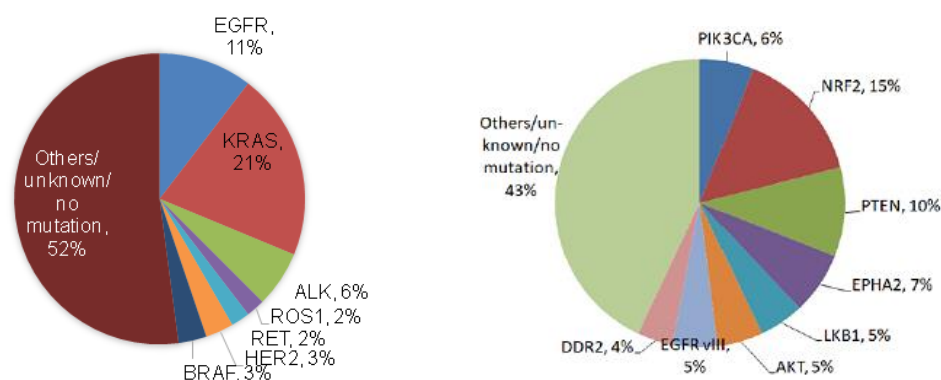
κάποιος έχει εκτεθεί σε ραδιοθεραπεία στον στήθος ή στον μαστό ή έχει κάνει ιατρικές εξετάσεις με τομογράφο (CT scans), τότε έχει πιθανότητες για ανάπτυξη ΜΜΚΠ (<https://www.cancer.gov/>).

Στον παρακάτω **Πίνακα 3** παρουσιάζουμε τους βασικότερους παράγοντες έκθεσης που προκαλούν καρκίνο του πνεύμονα.

Agent, mixture, or circumstance	Main industry or use
Arsenic and arsenic compounds	Glass, metals, pesticides
Asbestos	Insulation, filters, textiles
Beryllium and beryllium compounds	Aerospace industry
Bis(chloromethyl)ether and chloromethyl methyl ether	Chemical intermediates
Cadmium and cadmium compounds	Dyes/pigments
Chromium (VI) compounds	Pigments (for textile dyes, paints, inks, plastics), metal industry, chrome plating
Coal – indoor emissions from household combustion	Fuel for heating, cooking
Coal tars	Fuel
Coal-tar pitch	Construction, electrodes
Dioxin (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin)	Chemical industry
Engine exhaust, diesel	Fuel
MOPP chemotherapy (a mixture of vincristine, prednisone, nitrogen mustard, and procarbazine)	Treatment for Hodgkin lymphoma
Nickel compounds	Metallurgy, alloy, catalyst
Outdoor air pollution	
Particulate matter in outdoor air pollution	
Plutonium-239	Nuclear
Radon-222 and its decay products	Mining
Silica, crystalline	Stone cutting, mining, glass, paper
Soot	Pigments
Sulfur mustard	Chemical warfare
Talc containing asbestiform fibres	Paper, paints
Tobacco smoke, secondhand	
Tobacco smoking	
X- and gamma-radiation	Medical, nuclear
Exposure circumstances	
Aluminium production	
Coal gasification	
Coal-tar pitch	
Coke production	
Haematite mining (underground) with exposure to radon	
Iron and steel founding	
Painter (occupational exposure)	
Occupational exposures in the rubber production industry	

Μοριακά χαρακτηριστικά

Σημαντικές βελτιώσεις έχουν γίνει σε μοριακό επίπεδο για την αντιμετώπιση και θεραπεία του καρκίνου. Ο εντοπισμός ειδικών γονιδίων, πρωτεϊνών και μεταλλάξεων μέσω εργαστηριακών εξετάσεων για καρκίνο του πνεύμονα έχει οδηγήσει σε στοχευόμενες μοριακές θεραπείες. Οι μεταλλάξεις είναι αυτές που ευθύνονται για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική επιβίωση κλπ. Συγκεκριμένα, ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα μπορούν να εντοπιστούν από συγκεκριμένες μεταλλάξεις στον γενετικό κώδικα του EGFR, MAPK και PI3K. Άλλες γενετικές ανωμαλίες που επιτρέπουν την λήψη αποφάσεων για στοχευόμενη θεραπεία είναι ALK. Στην **Εικόνα 6** αναπαριστούμε τις συχνότητες εμφάνισης των διαφόρων μεταλλαγών για τους δύο τύπους ΜΜΚΠ.



Εικόνα 6: Ποσοστά εμφάνισης μεταλλαγών για άτομα με Αδενοκαρκίνωμα (αριστερά) και με Πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα (δεξιά)

1.4 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση χρησιμοποιείται για να καθοριστεί η έκταση, η ανάπτυξη και η διασπορά του καρκίνου σε άλλα μέρη του σώματος από την πρωτοπαθή εστία, αλλά και για την σωστότερη πρόγνωση της νόσου, δεδομένου ότι αυτή είναι που καθορίζει ποια μέθοδος θεραπείας θα δοθεί στον ασθενή. Το σύστημα TNM (TNM Classification of Malignant Tumors) 7^η Έκδοση (Edge et al. 2010) χρησιμοποιείται συνήθως για τον καθορισμό της σταδιοποίησης. Με το σύστημα αυτό, μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε τους καρκίνους με βάση το μέγεθος του όγκου και την διάχυση στους γύρω ιστούς (T), την επέκτασή του στους λεμφαδένες (N) αλλά και σε άλλα όργανα, όταν γίνεται μετάσταση (M). Όσο ο όγκος μεγαλώνει σε μέγεθος και οι περιοχές που επηρεάζονται από αυτόν γίνονται περισσότερες, τότε αυξάνεται και η σταδιοποίηση του.

Η σταδιοποίηση γίνεται στα εξής χρονικά σημεία:

i) Μετά την κλινική εξέταση και τον ακτινολογικό έλεγχο

ii) Μετά το χειρουργείο

Στην δεύτερη περίπτωση έχουμε πιο ακριβή και σωστά αποτελέσματα για την σταδιοποίηση, επειδή περιλαμβάνεται και η εργαστηριακή εξέταση του αφαιρεθέντος όγκου.

Στάδιο I	Μέγιστη διάμετρος όγκου ≤ 5 cm και δεν υπάρχει συμμετοχή των περιοχικών λεμφαδένων
Στάδιο IIA	5 cm \leq μεγαλύτερη διάμετρος του όγκου ≤ 7 cm και δεν υπάρχει συμμετοχή των περιφερειακών λεμφαδένων ή η μέγιστη διάμετρος όγκου ≤ 5 cm και υπάρχει συμμετοχή των σύστοιχων λεμφαδένων
Στάδιο IIB	5 cm \leq μεγαλύτερη διάμετρος του όγκου ≤ 7 cm και υπάρχει συμμετοχή των σύστοιχων περιοχικών λεμφαδένων ή μέγιστη διάμετρος όγκου > 7 cm (αλλά βρίσκεται ακόμη στον εντός του πνεύμονα) ή υπάρχει δεύτερη εστία όγκου στον ίδιο λοβό, αλλά δεν υπάρχει συμμετοχή των περιοχικών λεμφαδένων
Στάδιο IIIA	Μέγιστη διάμετρος όγκου ≤ 7 cm και υπάρχει συμμετοχή των σύστοιχων λεμφαδένων του μεσοθωρακίου ή μέγιστη διάμετρος όγκου > 7 cm (αλλά παραμένει εντός πνεύμονα) ή υπάρχει δεύτερη εστία όγκου στον ίδιο λοβό και υπάρχει συμμετοχή των σύστοιχων περιοχικών λεμφαδένων της πύλης του πνεύμονα ή του μεσοθωρακείου ή όγκος εισβάλλει, με άμεση επέκταση, στους ιστούς μεταξύ των πνευμόνων (π.χ. καρδιά, οισοφάγο), ή υπάρχει μια δεύτερη εστία όγκου σε άλλο λοβό του ίδιου πνεύμονα, με ή χωρίς την συμμετοχή των σύστοιχων περιοχικών λεμφαδένων στη πύλη
Στάδιο IIIB	Όγκος εισβάλλει, με άμεση επέκταση, στους ιστούς μεταξύ πνευμόνων (π.χ. καρδιά, οισοφάγο), ή υπάρχει μια δεύτερη εστία όγκου σε άλλο λοβό του ίδιου πνεύμονα, και υπάρχει συμμετοχή των σύστοιχων περιοχικών λεμφαδένων του μεσοθωρακίου ή ανεξάρτητα της διαμέτρου του όγκου υπάρχει συμμετοχή των ετερόπλευρων περιοχικών λεμφαδένων που βρίσκονται στη πύλη ή στο μεσοθωράκιο ή στους υπερκλειδίους λεμφαδένες
Στάδιο IV	Ανεξάρτητα της διαμέτρου του όγκου και της συμμετοχής των περιοχικών λεμφαδένων ο όγκος έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα σημεία ή/και όργανα του σώματος. Η συμμετοχή του υπεζωκότα (περιλαμβανομένης της υπεζωκοτικής συλλογής με τεκμηριωμένη την παρουσία καρκινικών κυττάρων) καθώς και του ετερόπλευρου πνεύμονα θεωρείται στάδιο IV

1.5 Θεραπεία

Οι θεραπείες που επιλέγονται ως συνήθως είναι αυτές:

- i) Που δρουν τοπικά στον καρκίνο, όπως το χειρουργείο και η ακτινοθεραπεία
- ii) Δρουν στα καρκινικά κύτταρα σε όλο τον οργανισμό με χημειοθεραπεία ή βιολογική θεραπεία

Μπορεί να δοθεί σε έναν ασθενή παραπάνω από μία θεραπεία αν κριθεί απαραίτητο. Αυτό εξαρτάται από την σταδιοποίηση του καρκίνου, την ολική υγεία του ασθενή, την ηλικία και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Συνήθως σε ασθενής αρχικού σταδίου (Σταδίου I) γίνεται χειρουργείο, ενώ για ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου γίνεται χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία.

Αναλυτικότερα, υπάρχουν οι παρακάτω 5 βασικές θεραπείες :

A) Χειρουργική επέμβαση

Μέσω του χειρουργείου ο γιατρός προσπαθεί να αφαιρέσει πλήρως τον όγκο που βρίσκεται στον πνεύμονα, αλλά και τους γειτονικούς λεμφαδένες του στήθους του ασθενή. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι χειρουργικής επέμβασης για τον ΜΜΚΠ.

Λοβεκτομή: Ανεξαρτήτως το μέγεθος του όγκου, ο πιο αποτελεσματικός μέχρι σήμερα τρόπος είναι αυτός της απομάκρυνσης ολόκληρου του λοβού του πνεύμονα

Τμηματεκτομή: όταν δεν μπορεί να αφαιρεθεί ολόκληρος ο λοβός από τον πνεύμονα, τότε ο χειρουργός αφαιρεί το τμήμα του πνεύμονα που αναπτύχθηκε ο καρκίνος.

Πνευμονεκτομή: Στις περιπτώσεις που ο όγκος εντοπίζεται κοντά στο κέντρο του πνεύμονα, τότε ο γιατρός ίσως χρειαστεί να αφαιρέσει ολόκληρο τον πνεύμονα.

B) Ακτινοθεραπεία

Είναι η διαδικασία, όπου μία μηχανή έξω από το σώμα (ακτινοθεραπεία εξωτερική δέσμης) παράγει υψηλής ενέργειας ακτίνες Χ ή άλλων σωματιδίων, για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η χρονική διάρκεια αυτής της θεραπείας μπορεί να είναι από λίγες μέρες έως αρκετές εβδομάδες. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία μικρών περιοχών του σώματος που έχουν προσβληθεί κι όχι για τον καρκίνο που έχει κάνει μεταστάσεις και σε άλλα μέρη του σώματος.

Γ) Χημειοθεραπεία

Περιλαμβάνει την χρήση φαρμάκων για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, ώστε αυτά να μην μπορούν να πολλαπλασιαστούν και να αναπτυχθούν περαιτέρω. Βελτιώνει την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής των ατόμων όλων των σταδίων καρκίνου του πνεύμονα. Ακόμη, οι συνήθεις τρόποι χορήγησης της είναι είτε η ενδοφλέβια χορήγηση ή από του στόματος χορήγηση με χάπι ή κάψουλα.

Δ) Στοχευόμενη θεραπεία

Είναι μια θεραπεία που καταστέλλει την ανάπτυξη και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων, ενώ παράλληλα περιορίζει την βλάβη στα υγιή κύτταρα. Η θεραπεία αυτή στοχεύει σε συγκεκριμένα γονίδια, πρωτεΐνες των καρκινικών κυττάρων αλλά και στο περιβάλλον των ιστών το οποίο συμβάλει στην ανάπτυξη και επιβίωση του καρκίνου. Διάφοροι τύποι στοχευόμενης θεραπείας είναι: θεραπεία κατά της αγγειογένεσης, θεραπεία με αναστολή του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και θεραπεία με φάρμακα που στοχεύουν σε άλλους γενετικούς παράγοντες (λ.χ. ALK γονίδια).

Ε) Ανοσοθεραπεία

Η αλλιώς βιολογική θεραπεία έχει ως στόχο την ενίσχυση της φυσικής άμυνας και του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού για την καταπολέμηση του καρκίνου. Ωστόσο, είναι δύσκολο να γίνει ο εντοπισμός των ασθενών που θα έχουν θετικά αποτελέσματα από αυτήν την θεραπεία, δεδομένου ότι ο μόνος βιοδείκτης που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα είναι η έκφραση του πρωτεΐνης PD-L1. Είναι άμεση η ανάγκη να βρεθούν νέοι βιοδείκτες με σκοπό τον καλύτερο διαχωρισμό των ασθενών ως προς το είδος της ανοσοθεραπείας που θα πρέπει να λάβουν.

1.6 Ο ρόλος της ηλικίας στην ανάπτυξη ΜΜΚΠ

Στην Ευρώπη οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα για το έτος 2018 ανέρχονται στις 470.000 (Ferlay et al. 2018). Είναι η δεύτερη πιο κοινή μορφή καρκίνου στους άντρες και η τρίτη πιο κοινή μορφή στις γυναίκες. Με βάση την μελέτη της Globocan (2018) για την Ελλάδα, οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα για το έτος 2018 ανήλθαν στις 67.401, ενώ ο αριθμός θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα άγγιξε τους 33.288 θανάτους ετησίως. Παρά τις νέες μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας, όπως η στοχευόμενη θεραπεία ή η ανοσοθεραπεία, η συνολική επιβίωση για την 5-ετία, 2005-2011 στην Αμερική είναι χαμηλή και αγγίζει το 17.4% (Howlander et al. 2015). Σε παγκόσμιο επίπεδο, μόλις το 15% των καρκίνων του πνεύμονα ανιχνεύεται στα αρχικά στάδια και ίσως αυτό αποτελεί μία αιτία για τα χαμηλά ποσοστά επιβίωσης (Ridge et al. 2013).

Πολύ σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα και ειδικά στην ανάπτυξη μη μικροκυτταρικού καρκίνου (ΜΜΚΠ) είναι η ηλικία. Πολυάριθμες μελέτες έχουν σχεδιαστεί για την διερεύνηση του ρόλου της ηλικίας και την διαμόρφωση ποικίλων κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων. Με βάση τη βιβλιογραφία το όριο/κατώφλι της ηλικίας που διαχωρίζει τους νέους από τους ηλικιωμένους κυμαίνεται από 40 έως 50 ετών, ενώ σύμφωνα με τους Howlander et al. (2015), ο ΜΜΚΠ παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 70 έτη.

Η επιβαρυντική επίδραση της ηλικίας στο καρκίνο του πνεύμονα απασχολεί τους επιστήμονες για πολλές δεκαετίες. Αρχή αποτέλεσε η μελέτη του Kreyberg (Kreyberg et al. 1969) που έγινε στην Νορβηγία κατά την χρονική περίοδο 1950 έως 1974. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι τα ποσοστά των ατόμων που είχαν διάφορους τύπου ΜΜΚΠ αυξάνονταν με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών. Στην συνέχεια το 1989 δημοσιεύεται ένα άρθρο του McDuffie (McDuffie et al. 1989) που υποστηρίζει τον επιβαρυντικό αυτό ρόλο της ηλικίας, προσπαθώντας όμως να αιτιολογήσει την σχέση αυτή συγκρίνοντας διάφορα άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως το φύλο ή τις καπνιστικές

συνήθειες. Αναλυτικά παρατηρήθηκε ότι για τους νέους κάτω των 50 ετών, ο λόγος του πλήθους των αντρών προς το πλήθος των γυναικών είναι 1.17 κι αυξάνεται ραγδαία στο 3.47 για άτομα άνω των 50 ετών, γεγονός που αναδεικνύει το ρόλο της ηλικίας ως τροποποιητή στη σχέση του φύλου με τον ΜΜΚΠ. Ο τροποποιητικός ρόλος της ηλικίας έχει αναδειχθεί και σε νεότερες μελέτες (Radkiewicz et al. 2019).

Στην μελέτη των Gadgeel et al. (1999) φάνηκε ότι οι ασθενείς κάτω των 50 ετών διαγνώστηκαν συχνότερα σε πιο προχωρημένη νόσο ΜΜΚΠ σε σχέση με τους ασθενείς άνω των 50 ετών, ενώ παρουσίασαν πιο επιθετική μορφή της νόσου. Πιο πολύπλοκες μεθοδολογικά μελέτες, προσπάθησαν να ερμηνεύσουν τις διαφορές μεταξύ των ηλικιών. Ένα παράδειγμα αποτελεί η εξομοιωμένη μελέτη ασθενών μαρτύρων από τους Bryant et al. (2008). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής οι νέοι εμφάνισαν πιο προχωρημένο στάδιο ΜΜΚΠ επειδή καθυστέρησαν να κλείσουν ραντεβού με τον γιατρό για την διάγνωση, παρόλο που παρουσίασαν συμπτώματα πιο συχνά από ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι το αδενοκαρκίνωμα είναι πιο συχνός τύπος ΜΜΚΠ στα άτομα μικρότερης ηλικίας σε σχέση με τους μεγαλύτερους, αλλά και ότι τα νεότερα άτομα είναι πιο πιθανό να είναι μη καπνιστές σε σχέση με τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (Subramanian et al. 2010, Lara et al. 2014, Liam et al. 2000).

Ωστόσο, τα στοιχεία για τη σχέση της ηλικίας με τη συνολική επιβίωση είναι αντικρουόμενα. Αναλυτικότερα, το πρόσφατο άρθρο των He et al. (2020) υποστηρίζει ότι η καμπύλη επιβίωσης των ατόμων μικρότερης ηλικίας είναι καλύτερη από αυτήν των γηραιότερων, ανεξάρτητα από το γεγονός ότι οι νέοι εντοπίζονται με πιο προχωρημένο στάδιο νόσου. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα των Subramanian et al. (2010) οι οποίοι παρατήρησαν καλύτερες καμπύλες επιβίωσης σε νεότερους ασθενείς σε σχέση με τους ηλικιωμένους για προχωρημένου σταδίου νόσου (Στάδιο IV). Τέλος, οι Lara et al. (2014) συγκρίνοντας την επιβίωση από καρκίνο μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών με ΜΜΚΠ, κατέληξαν ότι οι νεότεροι ασθενείς είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου κατά περίπου 17% σε σχέση με τους μεγαλύτερους (Λόγος Κινδύνου - ΛΚ: (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης - ΔΕ): 0.827 (0.802, 0.852)).

Από την άλλη, αρκετές είναι οι μελέτες που ενώ βρήκαν διαφορές στα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, δεν παρατήρησαν διαφορές στις καμπύλες επιβίωσης. Χαρακτηριστικά, η μελέτη των Shimono et al. (1994) δεν βρήκε διαφορές στην 5-ετή επιβίωση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων αλλά ούτε και μεταξύ των σταδίων της νόσου για τις ομάδες αυτές. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και οι μελέτες των Gadgeel et al. (1999) και των Sekine et al. (1999).

Από τα παραπάνω αναδεικνύεται η ανάγκη για τη πραγματοποίηση νέων μελετών που θα συνεισφέρουν στη συζήτηση για το ρόλο της ηλικίας στην επιβίωση των ασθενών. Οι ερευνητές μπορούν πλέον να επεκταθούν και σε μοριακό επίπεδο για την ανάδειξη καταλληλότερων βιοδεικτών για την ακριβέστερη πρόγνωση και πρόβλεψη της ανταπόκρισης θεραπευτικών σχημάτων (παράδειγμα αποτελεί η μελέτη του He et al. 2020).

1.7 Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης προοπτικών μελετών

1.7.1 Ανάλυση Επιβίωσης

Η ανάλυση επιβίωσης εκτιμά τη πιθανότητα να παρατηρηθεί κάποιο συμβάν λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο μέχρι την εμφάνιση του συμβάντος. Η μεθοδολογία αυτή αφορά δεδομένα που έχουν την ιδιότητα της αποκοπής (censoring). Αποκομμένες (censored) ονομάζονται οι παρατηρήσεις για τις οποίες δεν καταγράφηκε ο χρόνος εμφάνισης του υπό μελέτη συμβάντος κατά το χρόνο διεξαγωγής της έρευνας. Ο πιο συχνός τύπος αποκοπής είναι η δεξιά αποκοπή, όπου το υπό μελέτη περιστατικό συμβαίνει μετά τον χρόνο παρακολούθησης των ατόμων. Οι λόγοι ύπαρξης δεξιάς αποκοπής μπορεί να είναι ότι το άτομο-παρατήρηση χάνεται από τη παρακολούθηση λόγω μετακίνησης σε άλλη πόλη, λόγω άρνησης συνέχισης συμμετοχής, λόγω εμφάνισης άλλου συμβάντος που δεν ενδιαφέρει ή λόγω λήξης της μελέτης πριν την εμφάνιση του υπό διερεύνηση περιστατικού (Dobson and Barnett, 2008).

Πολύ σημαντικό για την ανάλυση επιβίωσης είναι να ορίσουμε τον χρόνο επιβίωσης ενός ατόμου. Συγκεκριμένα χρειάζεται να ορίσουμε το χρόνο που ξεκινάμε να παρακολουθούμε τους ασθενείς, την μονάδα μέτρησης για τον χρόνο παρακολούθησης (π.χ. εβδομάδες, μήνες) και τον ακριβή ορισμό του θανάτου ή του περιστατικού. Τον χρόνο επιβίωσης τον αναπαριστούμε με την μεταβλητή $T \geq 0$, η οποία είναι μία τυχαία μη αρνητική μεταβλητή. Αντίστοιχα, με την τυχαία, μη αρνητική μεταβλητή $C \geq 0$ αναπαριστούμε τον χρόνο αποκοπής. Έστω ότι Y_i είναι ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης του i ατόμου στην μελέτη. Τότε όταν έχουμε δεξιά αποκοπή για τον i ασθενή θα ισχύει ότι $Y_i = \min(T_i, C_i)$. Ακόμη, αν συμβολίσουμε με d_i την τυχαία μεταβλητή που έχει τον ρόλο της δείκτης μεταβλητής παίρνοντας την τιμή ένα 1 για εμφάνιση του περιστατικού ή την τιμή μηδέν 0 για τη μη εμφάνιση, τότε ισχύει το εξής για τη δεξιά αποκοπή:

$$d_i = \begin{cases} 1 & \text{if the event occurred } (T_i \leq C_i) \\ 0 & \text{if the event did not occur } (T_i > C_i) \end{cases}$$

Υπάρχουν και άλλοι τύποι αποκοπής που δεν είναι και τόσο συχνοί. Θα μπορούσαμε γενικότερα να χωρίσουμε τη δεξιά αποκοπή σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

Τύπος I:

Δεν ξέρουμε πόσες παρατηρήσεις από το δείγμα μας θα είναι δεξιά αποκομμένες, αλλά ξέρουμε το πότε. Για παράδειγμα, γνωρίζουμε ότι για N μήνες παρακολούθησης, κάποιες παρατηρήσεις αποκόπτονται.

Τύπος II:

Σε αυτήν την περίπτωση μπαίνουν στην μελέτη μας N ασθενείς την ίδια χρονική στιγμή. Η μελέτη τερματίζεται όταν εμφανιστούν r περιπτώσεις/θάνατοι, όπου $r < N$. Αυτό σημαίνει ότι ξέρουμε από πριν τον αριθμό των περιστατικών που είναι αποκομμένες ($N - r$), αλλά όχι το πότε θα συμβούν. Είναι πιο σπάνιος τύπος αποκοπής στην επιδημιολογία και συναντάται κυρίως στις κλινικές μελέτες.

Τυχαία αποκοπή:

Είναι μία μίξη των δύο παραπάνω τύπων. Τόσο ο χρόνος αποκοπής, όσο και ο αριθμός των αποκομμένων δεδομένων είναι τυχαίος.

Συναρτήσεις επιβίωσης και κινδύνου

Στην ανάλυση επιβίωσης ασχολούμαστε με δύο συναρτήσεις, τη συνάρτηση επιβίωσης και τη συνάρτηση κινδύνου.

Αναλυτικότερα, έστω $T \geq 0$ η τυχαία μεταβλητή του χρόνου επιβίωσης, όπως ορίστηκε παραπάνω. Με $f(t)$ συμβολίζουμε την συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της τυχαίας μεταβλητής T . Τότε ξέρουμε ότι η αθροιστική συνάρτηση πιθανότητας της T δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u) du$$

και αναπαριστά την πιθανότητα να έχει επιβιώσει ένας ασθενής μέχρι τον χρόνο t .

Έτσι ορίζουμε την συνάρτηση επιβίωσης $S(t)$ ως την πιθανότητα να έχει επιζήσει ένας ασθενής για χρόνο ίσο ή μεγαλύτερο από t . Δηλαδή με βάση τον μαθηματικό τύπο θα είναι

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t).$$

Η συνάρτηση κινδύνου ορίζεται ως

$$h(t) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \delta | T \geq t)}{\delta}$$

και αναπαριστά το στιγμιαίο κίνδυνο εμφάνισης του συμβάντος κατά την χρονική στιγμή t .

Μπορεί εύκολα κανείς να δείξει τη σχέση που συνδέει τη συνάρτηση επιβίωσης με τη συνάρτηση

$$\text{κινδύνου } h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \{\ln S(t)\}.$$

Μάλιστα μπορούμε να ορίσουμε την αθροιστική συνάρτηση κινδύνου $H(t)$ ως εξής: $H(t) = \int_0^t h(u)du$,

ενώ ισχύουν οι παρακάτω σχέσεις: $H(t) = -\ln S(t)$ και $S(t) = \exp\{-H(t)\}$.

Ο στόχος της ανάλυσης επιβίωσης είναι να εκτιμήσει αυτές τις συναρτήσεις. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμησή τους χωρίζονται ανάλογα με το αν γνωρίζουμε την κατανομή της μεταβλητής T (παραμετρικοί μέθοδοι) ή αν είναι άγνωστη η κατανομή αυτή (μη παραμετρικοί μέθοδοι).

Εμπειρική συνάρτηση επιβίωσης (Empirical survival function)

Σε αυτή τη περίπτωση κάνουμε την υπόθεση ότι τα περιστατικά/θάνατοι συμβαίνουν ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Για την περίπτωση που δεν υπάρχει αποκοπή η συνάρτηση επιβίωσης παίρνει την μορφή:

$$S(t) = \frac{\text{Number of individuals with time} \geq t}{\text{Total number of individuals}}$$

Karlan-Meier εκτιμητής

Ο Karlan-Meier εκτιμητής της συνάρτησης επιβίωσης είναι μια γενίκευση της εμπειρικής συνάρτησης επιβίωσης όπου λαμβάνεται υπόψη η αποκοπή. Έστω ότι έχουμε k περιστατικά και n ασθενείς σε μία μελέτη. Συμβολίζουμε με $t_{(i)}$ τον χρόνο που συνέβη το i περιστατικό και ισχύει:

$$t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq t_{(3)} \leq \dots \leq t_{(k)}$$

Αν με $d_{(i)}$ συμβολίσουμε τον αριθμό των περιστατικών που έχουν συμβεί για το χρόνο $t_{(i)}$ και με $r_{(i)}$ συμβολίσουμε τον αριθμό των ασθενών που είναι σε κίνδυνο να εμφανίσουν το περιστατικό για τον ίδιο χρόνο $t_{(i)}$, τότε ο εκτιμητής Karlan-Meier δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$S(t) = \prod_{t_{(i)} < t} \left\{ 1 - \frac{d_{(i)}}{r_{(i)}} \right\}$$

Επίσης, από τον τύπο παρατηρούμε ότι η συνάρτηση επιβίωσης παίρνει την τιμή 1 για $t < t_{(1)}$, ενώ στους χρόνους που δεν συμβαίνει κάποιο περιστατικό η τιμή της συνάρτησης επιβίωσης παραμένει σταθερή.

Σύγκριση συναρτήσεων επιβίωσης

Για να συγκρίνουμε τη συνάρτηση επιβίωσης σε δύο ή παραπάνω ομάδες χρησιμοποιούμε τον έλεγχο log-rank (Collet 1994). Η μηδενική υπόθεση αυτού του ελέγχου είναι ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ

των συναρτήσεων επιβίωσης κάθε ομάδες που συγκρίνονται. Υπό τη μηδενική υπόθεση, το στατιστικό του ελέγχου log-rank ακολουθεί χ^2 κατανομή με $n - 1$ βαθμούς ελευθερίας, όπου n είναι ο αριθμός των ομάδων που συγκρίνονται. Ο έλεγχος log-rank χρησιμοποιείται όταν έχουμε γενικά μεγάλο αριθμό περιστατικών και στηρίζεται στην υπόθεση των αναλογικών κινδύνων (proportional hazards assumption). Σε περίπτωση που δεν ισχύει αυτή η υπόθεση χρησιμοποιούμε άλλους ελέγχους από την οικογένεια των μη-παραμετρικών ελέγχων Tarone-Ware (Etikan et al. 2018).

Μοντέλα ανάλυσης επιβίωσης

Στην ανάλυση επιβίωσης έχουν αναπτυχθεί διάφορα είδη μοντέλων, ημι-παραμετρικών και παραμετρικών, με σκοπό τη μοντελοποίηση της συνάρτησης κινδύνου. Μέσω αυτών των μοντέλων επιχειρούμε να προσδιορίσουμε τους παράγοντες που σχετίζονται με το κίνδυνο εμφάνισης ενός συμβάντος και το χρόνο μέχρι την εμφάνιση του. Θα αναφερθούμε συγκεκριμένα στα ημι-παραμετρικά μοντέλα του Cox (Cox, 1972) και στα παραμετρικά μοντέλα της Εκθετικής και Weibull (Dobson and Barnett, 2008).

Μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox (Cox Proportional-hazards model)

Έστω ένα διάνυσμα $\mathbf{Z} = (Z_1, Z_2, \dots, Z_p)$ τυχαίων μεταβλητών που εν δυνάμει σχετίζονται με την υπό μελέτη έκβαση. Για παράδειγμα, το Z_1 μπορεί να είναι μία συνεχής μεταβλητή (ηλικία, πίεση αίματος), μπορεί να είναι κατηγορική μεταβλητή (φύλο, οικογενειακή κατάσταση) ή ακόμη και κάποια πιθανή αλληλεπίδραση (π.χ ηλικία με φύλο).

Θα συμβολίσουμε με $h_0(t)$ τον κίνδυνο για την χρονική στιγμή t όταν $Z_1 = Z_2 = \dots = Z_p = 0$.

Τότε μπορούμε να γράψουμε το εξής μοντέλο:

$$h(t; \mathbf{Z}) = e^{\beta \mathbf{Z}} \cdot h_0(t) = \exp\{\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p\} \cdot h_0(t)$$

το οποίο μπορεί να μετατραπεί εύκολα στη μορφή

$$\frac{h(t; \mathbf{Z})}{h_0(t)} = \exp\{\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p\} \quad (1)$$

Η ποσότητα στο δεξί σκέλος της σχέσης (1) είναι σταθερή ανεξαρτήτως του χρόνου και ονομάζεται λόγος κινδύνου – ΛΚ (hazard ratio – ΛΚ). Έστω ότι $p = 1$ και ότι η Z μεταβλητή είναι μία κατηγορική με δύο κατηγορίες: $Z = 1$ ομάδα Α και $Z = 0$ ομάδα Β. Τότε ισχύει ότι

$h_1(t)$ είναι ο κίνδυνος για την ομάδα Α, με

$$h_1(t) = h(t; Z = 1) = h_0(t) \cdot \exp(\beta Z) = h_0(t) \cdot \exp(\beta)$$

$h_0(t)$ είναι ο κίνδυνος για την ομάδα Β, αφού για $Z = 0$ παίρνουμε

$$h(t; Z = 0) = h_0(t) \cdot \exp(0) = h_0(t)$$

Παρατηρούμε ότι ο λόγος $\frac{h_1(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta)$ είναι σταθερός και ανεξάρτητος του χρόνου, δηλαδή οι κίνδυνοι μεταξύ των δύο ομάδων είναι ανάλογοι (proportional) στον χρόνο και λόγω αυτής της ιδιότητας το μοντέλο του Cox ονομάζεται μοντέλο αναλογικών κινδύνων (proportional hazards model).

Η ποσότητα $\eta = \beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p$ ονομάζεται γραμμικός προσδιοριστής (*linear predictor*) ή σκορ κινδύνου (*risk score*).

Η εξίσωση (1) μπορεί να μετατραπεί στη μορφή:

$$\ln \left\{ \frac{h(t; \mathbf{Z})}{h_0(t)} \right\} = \beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p$$

Παρατηρούμε ότι το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox είναι ένα γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης ως προς τον λογάριθμο του λόγου κινδύνου. Είναι ένα ημι-παραμετρικό μοντέλο επειδή δεν γνωρίζουμε την κατανομή της T και κατ' επέκταση την $h_0(t)$.

Η συνάρτηση πιθανοφάνειας του μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox (λέγεται και δεσμευμένη (conditional) ή μερική (partial) συνάρτηση πιθανοφάνειας) δίνεται από τον παρακάτω τύπο

$$\mathcal{L} = \prod_i \frac{\exp(\beta \mathbf{Z}_{(i)})}{\sum_{l \in R(t_{(i)})} \exp(\beta \mathbf{Z}_{(l)})}$$

όπου το $R(t_{(i)})$ είναι το σύνολο που εμπεριέχει τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν την έκβαση για τον χρόνο $t_{(i)}$.

Οι συντελεστές του μοντέλου β_i μπορούν να εκτιμηθούν χωρίς να είναι γνωστή η $h_0(t)$, μεγιστοποιώντας την συνάρτηση της παραπάνω πιθανοφάνειας, με τον αλγόριθμο του Newton-Raphson.

Παραμετρικά μοντέλα επιβίωσης (Parametric Survival Models)

Στις περιπτώσεις που κάνουμε κάποια υπόθεση για την κατανομή της μεταβλητής του χρόνου T , με σκοπό να μεγιστοποιήσουμε τη συνάρτηση πιθανοφάνειας, τα μοντέλα που εφαρμόζονται ονομάζονται παραμετρικά μοντέλα επιβίωσης. Δύο από τα πιο συνηθή παραμετρικά μοντέλα είναι το Εκθετικό και το Weibull μοντέλο, όπου ο χρόνος T ακολουθεί την Εκθετική (Exponential) και τη Weibull κατανομή, αντίστοιχα.

Εκθετικό μοντέλο (Exponential model)

Σε αυτήν την περίπτωση υποθέτουμε ότι η τυχαία μεταβλητή του χρόνου T ακολουθεί εκθετική κατανομή με παράμετρο $\lambda > 0$.

Για $T \sim \text{exponential}(\lambda)$ η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας είναι $f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$ και η συνάρτηση επιβίωσης γίνεται $S(t) = 1 - F(t) = 1 - \int_0^t f(u) du = e^{-\lambda t}$

Επομένως προκύπτει ότι η συνάρτηση κινδύνου $h(t) = \lambda$, δηλαδή ο κίνδυνος μένει σταθερός σε σχέση με τον χρόνο. Τέλος, η αθροιστική συνάρτηση κινδύνου είναι $H(t) = \lambda t$.

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο στην συνέχεια παίρνει την εξής μορφή

$$\lambda_i = \exp\left\{\beta_0 + \sum_i \beta_i Z_i\right\}$$

όπου $\lambda_0 = \exp\{\beta_0\}$ είναι ο κίνδυνος όταν έχουμε $Z_1 = Z_2 = \dots = Z_p = 0$

Η συνάρτηση πιθανοφάνειας παίρνει την εξής μορφή

$$\ln \mathcal{L} = \sum_i d_i \cdot \left(\beta_0 + \sum_i \beta_i Z_i\right) - \sum_i \exp\left\{\beta_0 + \sum_i \beta_i Z_i\right\} \cdot T_i$$

Μοντέλο Weibull (Weibull model)

Για αυτά το μοντέλο, η μεταβλητή του χρόνου T ακολουθεί την Weibull κατανομή με παραμέτρους $\lambda, \kappa > 0$. Αναλυτικά έχουμε $T \sim \text{Weibull}(\lambda, \kappa)$ και η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της T είναι

$$f(t) = \kappa \lambda t^{\kappa-1} \exp\{-\lambda t^\kappa\}$$

Σαν αποτέλεσμα η συνάρτηση επιβίωσης γίνεται

$$S(t) = 1 - F(t) = 1 - \int_0^t f(u) du = e^{-\lambda(t^\kappa)}$$

ενώ η συνάρτηση κινδύνου και η αθροιστική συνάρτηση είναι αντίστοιχα

$$h(t) = \kappa \lambda t^{\kappa-1} \text{ και } H(t) = t^\kappa$$

Ωστόσο, για τις διάφορες τιμές της τιμής $\kappa > 0$ η κατανομή της Weibull παίρνει διαφορετικές μορφές. Χαρακτηριστικά:

- Αν $0 < \kappa < 1$, τότε η συνάρτηση κινδύνου είναι φθίνουσα
- Αν $\kappa > 1$, τότε η συνάρτηση κινδύνου είναι αύξουσα
- Αν $\kappa = 1$, τότε η T ακολουθεί την εκθετική κατανομή με παράμετρο το λ .

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο παίρνει την εξής μορφή

$$\lambda_i = \exp\{\beta_0 + \sum_i \beta_i Z_i\},$$

όπου $\lambda_0 = \exp\{\beta_0\}$ είναι ο κίνδυνος όταν έχουμε $Z_1 = Z_2 = \dots = Z_p = 0$, ενώ συνάρτηση πιθανοφάνειας λαμβάνει την εξής μορφή

$$\ln \mathcal{L} = \sum_i d_i \cdot \ln [\kappa \cdot \exp(\beta_0 + \sum_i \beta_i Z_i) T_i^{\kappa-1}] - \sum_i \exp\{\beta_0 + \sum_i \beta_i Z_i\} \cdot T_i^{\kappa}.$$

1.7.2 Διωνυμική Λογιστική Παλινδρόμηση

Ο σκοπός του γενικότερου μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης έχει να κάνει με την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ μιας εξαρτημένης κατηγορικής μεταβλητής και πολλών ανεξάρτητων άλλων μεταβλητών. Η εξαρτημένη αυτή μεταβλητή μπορεί να είναι δίτιμη (binary), δηλαδή να παίρνει μόνο δύο τιμές (ναι/όχι, επιτυχία/αποτυχία) και τότε το μοντέλο ονομάζεται διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση. Επίσης μπορεί να είναι διατάξιμη (ordinal) μεταβλητή, δηλαδή να αποτελείται από τρεις ή περισσότερες κατηγορίες οι οποίες μπορούν να διαταχθούν σε μία αύξουσα ή φθίνουσα σειρά (π.χ. η κατάσταση της υγείας ενός ασθενή μπορεί να είναι πολύ σοβαρή, σοβαρή, μέτρια, καλή, πολύ καλή). Σε αυτή τη περίπτωση το μοντέλο ονομάζεται διατεταγμένη λογιστική παλινδρόμηση. Τέλος, όταν η εξαρτημένη μεταβλητή αποτελείται από τρεις ή παραπάνω κατηγορίες χωρίς όμως να υπάρχει κάποια διάταξη σε αυτές (π.χ. η ομάδα αίματος ενός ατόμου ή οι περιοχές του σώματος που έγινε κάποια μετάσταση), τότε το μοντέλο ονομάζεται ονομαστική (nominal) ή πολυωνυμική (multinomial) ή κατηγορική αδιαβάθμητη (non-ordered categorical) λογιστική παλινδρόμηση. Σε αυτή την εργασία θα χρησιμοποιηθεί η διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση η οποία περιγράφεται παρακάτω (Agresti 2007).

Διωνυμική Λογιστική Παλινδρόμηση

Η εξαρτημένη μεταβλητή Y έχει μόνο δύο δυνατά αποτελέσματα, παίρνει δηλαδή μόνο δύο τιμές. Παραδείγματα μιας τέτοιας μεταβλητής μπορεί να είναι:

- Το αποτέλεσμα μια ρίψης ενός νομίσματος («κορόνα» ή «γράμματα»)
- Η παρουσία ή όχι μιας νόσου («ασθενής» ή «υγιής»)
- Απάντηση σε ένα γενικό ερώτημα («ναι» ή «όχι»)

Συνήθως χρησιμοποιούμε την Y για να δηλώσουμε τότε συμβαίνει επιτυχία ή αποτυχία και γράφουμε

$$Y = \begin{cases} 0, & \text{για αποτυχία} \\ 1, & \text{για επιτυχία} \end{cases}$$

Έτσι η δυαδική μεταβλητή Y ακολουθεί την Bernoulli κατανομή. Έστω ότι έχουμε n άτομα σε ένα δείγμα και έχουμε p επεξηγηματικές μεταβλητές (X_1, X_2, \dots, X_p). Τότε για το i άτομο θα ισχύει ότι $Y_i | x_{1,i}, \dots, x_{p,i} \sim \text{Bernoulli}(\pi_i)$ και $\pi_i = P(Y_i = 1 | x_{1,i}, \dots, x_{p,i})$ και

$$1 - \pi_i = P(Y_i = 0 | x_{1,i}, \dots, x_{p,i})$$

Η ιδέα είναι ίδια όπως και στα γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης. Θα προσπαθήσουμε να μοντελοποιήσουμε την πιθανότητα π_i χρησιμοποιώντας μια συνάρτηση σύνδεσης (link function) κι ένα σύνολο από γραμμικούς συντελεστές για την κάθε επεξηγηματική μεταβλητή.

Αναλυτικότερα, για τον i ασθενή η συνάρτηση σύνδεσης f μπορεί να γραφτεί ως εξής:

$$f(i) = \beta_0 + \beta_1 x_{1,i} + \beta_2 x_{2,i} + \dots + \beta_p x_{p,i},$$

όπου τα $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ είναι οι γραμμικοί συντελεστές. Στο δυωνυμικό λογιστικό μοντέλο θέλουμε να αντιστοιχίσουμε τις τιμές $[0,1]$ που παίρνει η πιθανότητα π_i στις τιμές $(-\infty, +\infty)$. Αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ως συνάρτηση σύνδεσης τη logit συνάρτηση, δηλαδή έχουμε

$$f(\pi_i) = \text{logit}(\pi_i) = \ln\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right)$$

Η τελική μορφή του μοντέλου διωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης είναι

$$\ln\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_{1,i} + \beta_2 x_{2,i} + \dots + \beta_p x_{p,i}$$

Ο λόγος $\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}$ των συμπληρωματικών πιθανοτήτων λέγεται και Odds. Από την παραπάνω εξίσωση προκύπτει ότι ο λογάριθμος των Odds είναι γραμμικός συνδυασμός των επεξηγηματικών μεταβλητών X_1, X_2, \dots, X_p όπως και στην περίπτωση της απλής γραμμικής παλινδρόμησης.

Για την εκτίμηση των β_i χρησιμοποιούμε την μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας (Ε.Μ.Π.). Προσπαθούμε να μεγιστοποιήσουμε την τιμή της συνάρτησης

$$\ln \mathcal{L}(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p) = \sum_{i=1}^n [y_i(\beta_0 + \beta_1 x_{1,i} + \dots + \beta_p x_{p,i})] + \sum_{i=1}^n \ln(1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1,i} + \dots + \beta_p x_{p,i}})^{-1}$$

το οποίο πραγματοποιείται μέσω επαναληπτικών αριθμητικών μεθόδων (π.χ. μέθοδος Newton-Raphson).

Για την ερμηνεία του συντελεστή β_i παίρνουμε τον λόγο δύο Odds, $\text{Odds}(X_i = x_1) = \text{Odds}(X_i = x + 1)$ και $\text{Odds}(X_i = x_2) = \text{Odds}(X_i = x)$, τον οποίο αποκαλούμε σχετικό λόγο ή λόγο των Odds. Συγκεκριμένα έχουμε ότι:

$$\text{OR} = \frac{\text{Odds}(x_1)}{\text{Odds}(x_2)} = e^{\beta_i}$$

Όταν ο λόγος των Odds ισούται με την μονάδα, τότε δεν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ των δύο επιπέδων x_1 και x_2 της μεταβλητής X_i . Αν ο λόγος των Odds είναι μικρότερος της μονάδας, τότε οι πιθανότητες επιτυχίας για το x_1 επίπεδο είναι μικρότερες σε σχέση με το επίπεδο x_2 . Αντίστοιχα, αν ο

λόγος των Odds είναι μεγαλύτερος της μονάδας, τότε το επίπεδο x_1 έχει μεγαλύτερες πιθανότητες για επιτυχία σε σχέση με το επίπεδο x_2 .

1.7.3 Κριτήρια Επιλογής Μοντέλου

Τα πιο δημοφιλέστερα κριτήρια για την επιλογή του καλύτερου μοντέλου είναι το Akaike Information Criterion (AIC) και το Bayesian Information Criterion (BIC). Οι τιμές τους υπολογίζονται με βάση τον λογάριθμο της πιθανοφάνειας και για τα μοντέλα της ανάλυσης επιβίωσης μέσω του λογαρίθμου της μερικής πιθανοφάνειας. Μοντέλα με διαφορετικούς βαθμούς ελευθερίας μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους μέσω αυτών των δύο δεικτών. Η επιλογή του καλύτερου μοντέλου γίνεται με βάση το μοντέλο με την μικρότερη τιμή της AIC ή BIC.

Η τιμή του AIC δίνεται από τον τύπο: $AIC = -2\log L_{max} + 2k$,

όπου η τιμή του k είναι ο αριθμός των παραμέτρων του μοντέλου και ερμηνεύεται σαν ποινή (penalty) της ύπαρξης πολλών παραμέτρων στο μοντέλο. Η L_{max} είναι η μέγιστη τιμή της συνάρτησης της πιθανοφάνειας του μοντέλου και αποτελεί μέτρο καλής προσαρμογής του μοντέλου.

Η τιμή του BIC δίνεται από τον τύπο: $BIC = -2\log L_{max} + \log(n) \cdot k$,

με το n τώρα να είναι ο αριθμός των παρατηρήσεων.

1.8 Σκοπός της μελέτης

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μία από τις πιο θανατηφόρες ασθένειες του 21^{ου} αιώνα, τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες. Ο πιο διαδεδομένος τύπος καρκίνου του πνεύμονα είναι ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος. Παρατηρείται ότι εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένους ανθρώπους, με μέσο όρο ηλικίας κατά την διάγνωση τα 68 χρόνια και με σχεδόν το 30% των ατόμων να είναι άνω των 70 ετών (Reck et al. 2017). Επίσης, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου τείνει να είναι πιο συχνός στις γυναίκες νεαρής ηλικίας σε σχέση με τους άντρες και αυτή η τάση πρόκειται να γίνει εντονότερη στο μέλλον (Youlden et al. 2008, Lienert et al. 2000).

Μέχρι σήμερα τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι προγνωστικοί παράγοντες του καρκίνου του πνεύμονα για τις νεαρές ηλικίας δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως. Υπάρχουν αρκετές μελέτες στην βιβλιογραφία που έχουν προσπαθήσει να συγκρίνουν τα χαρακτηριστικά μεταξύ νέων και ηλικιωμένων με ΜΜΚΠ. Ωστόσο, υπάρχουν διφορούμενα αποτελέσματα σχετικά με το αν οι νεαροί ασθενείς με ΜΜΚΠ έχουν μεγαλύτερη ή μικρότερη πιθανότητα επιβίωσης σε σχέση με τους ηλικιωμένους ασθενείς. Χαρακτηριστικά, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα άτομα νεαρής ηλικίας με καρκίνο του πνεύμονα έχουν πιο επιθετική μορφή ασθένειας και χειρότερη πρόγνωση από

τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (Neuman et al. 1956, Bourke et al. 1992, Antkowiak et al. 1989, DeCaro et al. 1982). Ωστόσο, άλλοι ερευνητές έχουν δείξει ότι η συνολική επιβίωση είναι η ίδια και για τις δύο ηλικιακές ομάδες (Nugent et al. 1997, Ramalingam et al. 1998, Kyriakos et al. 1974, Roviano et al. 1985, Carwell et al. 1992). Αυτές οι διαφορές στα αποτελέσματα ίσως να οφείλονται στο ότι οι μελέτες αυτές είχαν μικρό αριθμό ασθενών, είχαν επιλεγεί ασθενείς που είχαν κάνει μόνο χειρουργική επέμβαση, αλλά και σε πιθανές διαφοροποιήσεις στην ταξινόμηση του καρκίνου κατά την διάγνωση. Επίσης όλες οι παραπάνω μελέτες δεν έχουν συμπεριλάβει δεδομένα για τις μεταλλάξεις και τα γονίδια (λ.χ. EGFR/ALK), ειδικά για τους νεότερους ασθενείς.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση της επίδρασης της ηλικίας και της συνέργειας της με άλλους παράγοντες στην επιβίωση ασθενών με ΜΜΚΠ. Για την επίδραση της ηλικίας θα χρησιμοποιηθούν δύο ηλικιακές ομάδες: ασθενείς κάτω των 50 ετών και ασθενείς άνω των 50 ετών. Παράλληλα, θα γίνει σύγκριση διάφορων δημογραφικών, κλινικοπαθολογικών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων σε σχέση με την επιβίωση, ενώ θα διερευνηθεί και ο ρόλος της μετάλλαξης του γονιδίου EGFR που είναι σημαντικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Υλικό και Μέθοδος

2.1 Σχεδιασμός Μελέτης

Η εργασία αυτή είναι μία αναδρομική, μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, από την Ογκολογική Μονάδα Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία» για το χρονικό διάστημα 2014-2020. Έπειτα από έγκριση του ερευνητικού πρωτοκόλλου από τους επιβλέποντες καθηγητές, παρελήφθησαν από την υπηρεσία αρχειοθέτησης των ιατρικών φακέλων των ασθενών της Ογκολογικής Μονάδας της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής τα δεδομένα για όλους τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, όπως περιγράφονται παρακάτω, σε ενιαία βάση (αρχείο excel).

2.2 Πληθυσμός Μελέτης

Από τους ασθενείς της βάσης με καρκίνο του πνεύμονα συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη αυτοί που έχουν ιστολογική ή κυτταρολογική διάγνωση μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Επίσης έπρεπε να πληρούν ορισμένα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού για να γίνουν δεκτοί στη μελέτη, με σκοπό την εξαγωγή χρήσιμων επιδημιολογικών στοιχείων. Παρακάτω παραθέτουμε τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού και ένταξης των ασθενών στην μελέτη μας, καθώς και το αντίστοιχο διάγραμμα ροής για την επιλογή των ασθενών (**Γράφημα 1**).

2.2.1 Κριτήρια ένταξης των ασθενών:

Όλοι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, στην Ογκολογική Μονάδα Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», κατά την χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Απρίλιο του 2020. Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου έπρεπε να είναι ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένος.

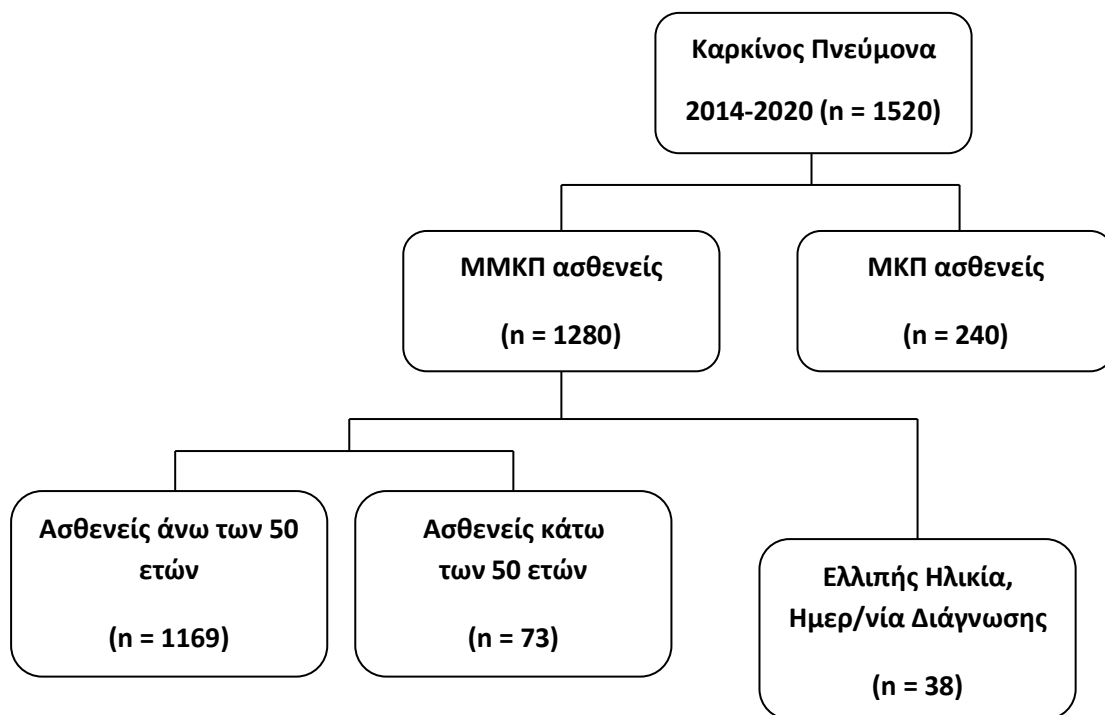
2.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών:

Εξαιρέθηκαν ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και ασθενείς με ηλικία μικρότερη ή ίση των 18 ετών. Σε περίπτωση που είχαμε αμφίβολη ιστοπαθολογική διάγνωση του ΜΜΚΠ, τότε ο ασθενής αποκλειόταν από την μελέτη. Ελλιπή στοιχεία ως προς την ηλικία και την ημερομηνία διάγνωσης της ιστολογίας του καρκίνου που καθιστούν αδύνατη την εκτέλεση της μελέτης, ήταν ένα ακόμα από τα κριτήρια αποκλεισμού.

2.2.3 Περίοδος παρακολούθησης:

Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 1242 ασθενείς με ΜΜΚΠ και η περίοδος αναδρομικής παρακολούθησης κάθε ασθενή ξεκινούσε από την ημερομηνία διάγνωσης του καρκίνου μέχρι τον θάνατό του ή μέχρι την ολοκλήρωση συλλογής των δεδομένων, 13 Απριλίου 2020. Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ήταν 73 άτομα και οι άνω των 50 ετών ήταν 1169 άτομα. Το εύρος παρακολούθησης των ασθενών ήταν από 1 έως 75 μήνες, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τους 12.8 μήνες.

Γράφημα 1. Διάγραμμα ροής για την τελική επιλογή των ασθενών με ΜΜΚΠ στην μελέτη μας



2.3 Μετρήσεις και μεταβλητές

Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο **χρόνος επιβίωσης (Overall Survival-OS)** των ασθενών ανάλογα με την ηλικία τους. Πρόκειται για το υπολογιζόμενο χρονικό διάστημα σε μέρες που προκύπτει από την διαφορά της ημερομηνίας διάγνωσης του καρκίνου μέχρι την ημερομηνία θανάτου ή την ολοκλήρωση συλλογής των δεδομένων για κάθε άτομο. Επίσης το **χρονικό διάστημα**

χωρίς εξέλιξη/ πρόοδο της νόσου (Progression Free Survival-PFS) μελετήθηκε ως δευτερεύων καταληκτικό σημείο για ασθενείς που είχαν κάνει χημειοθεραπεία . Αναλυτικά, το PFS υπολογίζεται από την διαφορά της έναρξης της θεραπείας για τον ασθενή μέχρι την ημερομηνία πρώτης υποτροπής (αλλαγής σταδίου νόσου)ή θανάτου του ασθενούς, ανάλογα πιο έχει συμβεί πρώτο. Επιπλέον, καταγράφηκαν πληροφορίες για διάφορες δημογραφικές και κλινικοπαθολογικές μεταβλητές.

Αναλυτικά οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής:

- **Ηλικία :**
Καταγράφηκε η ηλικία του ασθενούς κατά την διάγνωση σε έτη.
- **Φύλο:**
Δίτιμη μεταβλητή που έπαιρνε την τιμή 0 για τους Άντρες (κατηγορία αναφοράς επειδή ήταν περισσότεροι οι άντρες) και την τιμή 1 για τις γυναίκες.
- **Δείκτης Μάζας Σώματος:**
Μετρήθηκε ως ο λόγος βάρους προς (ανάστημα)² . Ήταν συνεχής μεταβλητή με μονάδα μέτρησης kg/(m)².
- **Εθνικότητα:**
Δίτιμη κατηγορική μεταβλητή που έπαιρνε τις τιμές 0 ή 1 σχετικά με το αν ο ασθενής ήταν Έλληνας ή άλλης καταγωγής, αντίστοιχα.
- **Τόπος κατοικίας:**
Έπαιρνε τις τιμές 0 αν η μόνιμη κατοικία του ασθενούς ήταν σε μη αστική περιοχή, 1 αν ήταν στα προάστια και 2 αν κατοικούσε σε πόλη.
- **Ιστορικό καπνίσματος:**
Καταγράφηκε ως κατηγορική μεταβλητή, παίρνοντας τιμές 0 για τους νυν καπνιστές, 1 για τους πρώην καπνιστές και 2 για τους μη καπνιστές. Υπήρχε μεγάλο ποσοστό ελλειψών δεδομένων για τον αριθμό πακέτων καπνίσματος από τους ασθενείς ανά έτος αλλά και για τα συνολικά έτη καπνίσματος, οπότε δεν συμπεριλήφθηκαν αυτές οι μεταβλητές στην ανάλυση.
- **Ημερομηνία διάγνωσης:**
Καταγράφηκε η παλαιότερη ημερομηνία κατά την οποία υπήρχαν δεδομένα για την ιστοπαθολογική ή κυτταρολογική διάγνωση.
- **Ιστολογικός τύπος ΜΜΚΠ:**
Ήταν κατηγορική μεταβλητή παίρνοντας τις τιμές 0 για το Αδενοκαρκίνωμα, 1 για το Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα, 2 για το Αδιαφοροποίητο-NSCLC, 3 για μη προσδιοριζόμενο και 4 για το Πλακώδες καρκίνωμα.

- Σταδιοποίηση Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα:**
Καταγράφηκε σύμφωνα με την 8^η αναθεωρημένη έκδοση τις IASLC και θεωρήθηκε διατάξιμη κατηγορική μεταβλητή στην ανάλυσή με 3 διατάξιμες κατηγορίες τις I,II,III και IV να κωδικοποιούνται ως 0, 1 ,2 και 3 αντίστοιχα.
- Λειτουργική Κατάσταση ασθενούς–Performance Score:**
Η κλίμακα αυτής της μεταβλητής ήταν από 0-4 και αποδίδει την γενική κατάσταση του ασθενούς κατά την έναρξη της θεραπείας, όπου αυτή ήταν διαθέσιμη (**Εικόνα 7**). Τιμές κοντά στο μηδέν υποδεικνυαν καλύτερη γενική κατάσταση του ασθενούς.
- Τύπος Θεραπείας:**
Καταγράφηκε σε 3 ξεχωριστές δίτιμες μεταβλητές που έπαιρναν τις τιμές 0 ή 1: 0 δεν έκαναν αυτού του τύπου θεραπεία – 1 έκαναν αυτού του τύπου θεραπεία. Συγκεκριμένα ήταν: Χειρουργείο (0/1), Ακτινοθεραπεία (0/1) και Χημειοθεραπεία (0/1).
- Αριθμός μεταστάσεων κατά την ένταξη στην μελέτη:**
Ήταν κατηγορική μεταβλητή που έδειχνε πόσες μεταστάσεις είχε κάνει κάποιος ασθενείς. Οι κατηγορίες ήταν 0: καμία μετάσταση ,1: 1-2 μεταστάσεις και 2: 3 ή παραπάνω μεταστάσεις
- Περιοχή Μεταστάσεων κατά την ένταξη στην μελέτη:**
Καταγράφηκε ως δίτιμη μεταβλητή,1 αν έγινε ή 0 αν δεν έγινε μετάσταση στην συγκεκριμένη περιοχή του οργανισμού. Οι περιοχές μεταστάσεων που μας ενδιέφεραν ήταν οι εξής:

 - Επινεφρίδια
 - Οστά
 - Εγκέφαλος
 - Ήπαρ
 - Περικαρδιακή συλλογή
 - Δέρμα
 - Πνευμονικά οζίδια
 - Υπεζωκοτική συλλογή
- Αριθμός συμπτωμάτων:**
Κατηγορική μεταβλητή που έδειχνε των αριθμό συμπτωμάτων που είχε ο ασθενής κατά την διάγνωσή του. Συγκεκριμένα η μεταβλητή αυτή λάμβανε τις τιμές 0: ασυμπτωματικός, 1: ένα σύμπτωμα, 2: για 2-3 συμπτώματα και 3: για 4 ή παραπάνω συμπτώματα.
- Συμπτωματολογία:**
Καταγράφηκε ως δίτιμη μεταβλητή 1: Ναι/ 0: Όχι για τους εξής τύπους συμπτωμάτων των ασθενών:

 - Βήχας
 - Αιμόπτυση
 - Δύσπνοια
 - Πόνος θώρακος
 - Πυρετός
 - Απώλεια Βάρους
 - Γενικής Εξάντλησης

- **Μετάλλαξη γονιδίου EGFR:**

Δίτιμη μεταβλητή παίρνοντας την τιμή 0 αν καταγράφηκε ο ασθενής με EGFR(-) ή 1 αν καταγραφόταν με EGFR (+). Αναλυτικά, ο ασθενής με EGFR (-) σημαίνει πως ο ασθενής βρέθηκε αρνητικός στον μοριακό έλεγχο για μεταλλάξεις στο γονίδιο του EGFR. Αντίστοιχα και για το EGFR (+) όπου ο ασθενής εντοπίζεται θετικός στον μοριακό έλεγχο για μετάλλαξη στο γονίδιο του EGFR.

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Εικόνα 7. Τιμές ECOG Score για την λειτουργική κατάσταση κατά την διάγνωση ενός ασθενούς (πηγή: Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. BMC Med Inform Decis Mak. 2013 Jul 19;13:72)

2.4 Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean) ή η διάμεσος (median) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation) ή το εύρος (range) αντίστοιχα. Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι απόλυτες (N) και οι σχετικές συχνότητες (%). Για τη σύγκριση των ομάδων για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το Fisher Exact test ή το Pearson χ^2 test, ενώ για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήσαμε το Student t-test.

Οι εκτιμήσεις για την επιβίωση μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων προέκυψαν χρησιμοποιώντας την Kaplan-Meier μέθοδο, ενώ με το Log-Rank test ή Wilcoxon test συγκρίναμε τις δύο καμπύλες επιβίωσης για τις δύο αυτές ομάδες. Πραγματοποιήσαμε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση με τα μοντέλα επιβίωσης αναλογικού κινδύνου του Cox (Cox Proportional-Hazards models), από όπου προέκυψαν οι λόγοι κίνδυνου (hazard ratios) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ). Ο σκοπός των μοντέλων αυτών ήταν να εντοπίσουμε τις πιο σημαντικές μεταβλητές κινδύνου που επηρεάζουν και προβλέπουν την επιβίωση των ασθενών. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση τα παραπάνω μοντέλα ελέγχουν για πιθανές διαφορές στην επιβίωση των δύο ηλικιακών ομάδων, ενώ παράλληλα σταθμίζουν για την επίδραση άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. φύλο κλπ.). Σημαντικό είναι να ελεγχθεί και η πιθανή αλληλεπίδραση διαφόρων συγχυτικών παραγόντων, μεταξύ της ηλικίας και άλλων μεταβλητών. Η επιλογή του κατάλληλου μοντέλου έγινε με συνεκτίμηση του κριτηρίου AIC συγκρίνοντας τις τιμές του μεταξύ όλων των μοντέλων και επιλέγοντας το μοντέλο με την μικρότερη τιμή AIC. Επίσης θεωρήθηκε σημαντικό οι μεταβλητές ηλικία, φύλο, σταδιοποίηση και ιστολογικός τύπος να συμπεριληφθούν μέσα σε όλα τα συγκρινόμενα μοντέλα ανεξαρτήτως στατιστικής σημαντικότητας.

Ακόμη, εκτελέσαμε μία ανάλυση ευαισθησίας για την εκτίμηση της Progression Free Survival, για τους ασθενείς που είχαν κάνει ως μέθοδο θεραπείας την χημειοθεραπεία. Για την απεικόνιση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε ξανά η Kaplan-Meier μέθοδος. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν τα πολυπαραγοντικά μοντέλα αναλογικού κινδύνου του Cox.

Τέλος, χρησιμοποιήσαμε την λογαριθμιστική παλινδρόμηση για να εκτιμήσουμε την επίδραση κάποιων μεταβλητών πάνω στα ποσοστά των ασθενών που είχαν ή όχι μετάλλαξη του γονιδίου EGFR, καθώς σταθμίζοντας ταυτόχρονα για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Οι στατιστικοί έλεγχοι είναι αμφίπλευροι για όλες τις παραπάνω αναλύσεις και ελέγχους, με στατιστική σημαντικότητα στο 0.05. Για οποιαδήποτε ελλείπουσα τιμή των δεδομένων για τους ασθενείς, καταγραφόταν ως άγνωστο (unknown) και συνεπώς δεν λήφθηκε υπόψη όλος ο αριθμός των ασθενών για τις διαφορετικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν. Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με την χρήση του στατιστικού πακέτου R 3.6.1 version.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφικά αποτελέσματα μελέτης

Στην συνέχεια θα περιγράψουμε τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού μας. Αναλυτικά η μελέτη μας περιλαμβάνει 1242 ασθενείς που διαγνώστηκαν με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Απρίλιο του 2020.

3.1.1 Δημογραφικά και Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά πληθυσμού

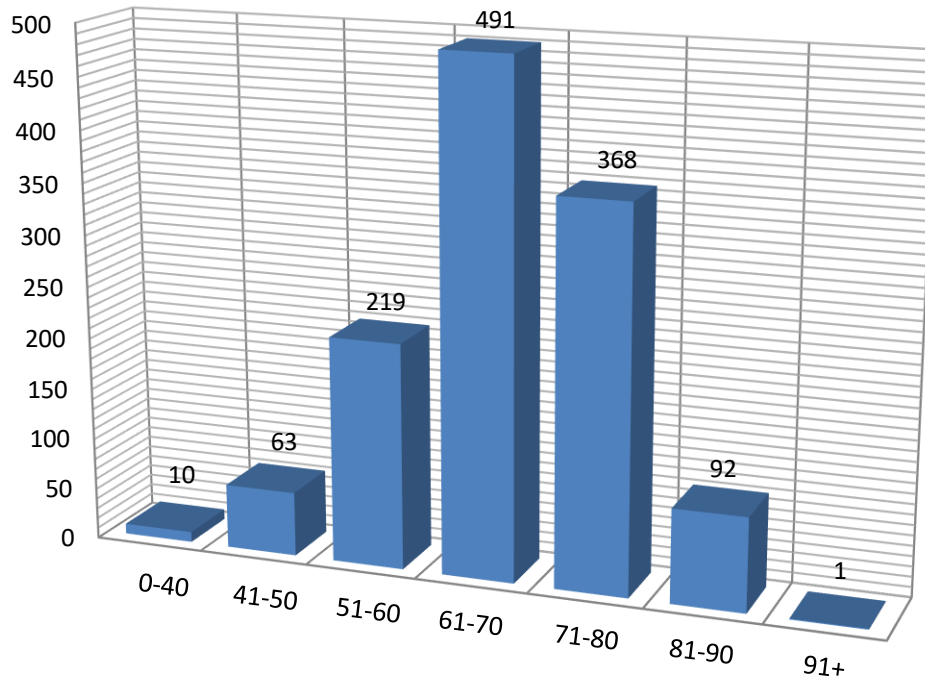
Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, στην μελέτη μας υπήρχαν 73 (5.88%) ασθενείς ηλικίας μικρότερης ή ίσης των 50 ετών και 1169 (94.12%) ασθενείς άνω των 50 ετών. Κατά την διάγνωση η διάμεσος (εύρος) της ηλικίας των νέων βρέθηκε 47 (23-50)ετών και των ηλικιωμένων 68 (51-93)ετών. Στην μελέτη μας υπήρχαν 272 (21.90%) γυναίκες και 970 (78.10%) άντρες. Ωστόσο καθώς συγκρίναμε ανά ηλικιακή ομάδα βρήκαμε ότι ο λόγος άντρες/γυναίκες αυξάνει από 2.04 για τους νέους στο 3.71 για τους ηλικιωμένους. Άρα υπάρχει αυξημένο ποσοστό γυναικών στους νέους σε σχέση με τους ηλικιωμένους (32.88% νέες γυναίκες vs 21.21% ηλικιωμένες γυναίκες) και μάλιστα είναι στατιστικά σημαντική αυτή η διαφορά (p -value = 0.019). Η πλειοψηφία των ασθενών (98.87%) ήταν Έλληνες και το 43.32% κατοικούσε σε πόλη.

Ως προς τις καπνιστικές συνήθειες τόσο οι ασθενείς κάτω των 50 ετών όσο κι αυτοί άνω των 50 ετών στην πλειοψηφία τους ήταν καπνιστές, με συνολικά ποσοστά γύρω στο 56%. Ωστόσο φάνηκε ότι οι νέοι είχαν υψηλότερα ποσοστά καπνίσματος (60.87%) σε σχέση με τους ηλικιωμένους (55.17%). Από την άλλη βέβαια φάνηκε ότι οι ηλικιωμένοι ήταν πρώην καπνιστές σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τους νέους (39% και 23.2%, αντίστοιχα). Να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή του καπνίσματος για τις δύο ομάδες ηλικίας. Τα παραπάνω δημογραφικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**. Στο **Γράφημα 2** βλέπουμε την κατανομή του πλήθους ασθενών για τις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Φαίνεται πως ο αριθμός ασθενών αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ηλικία με μόλις 10 ασθενής για κάτω των 40 ετών και

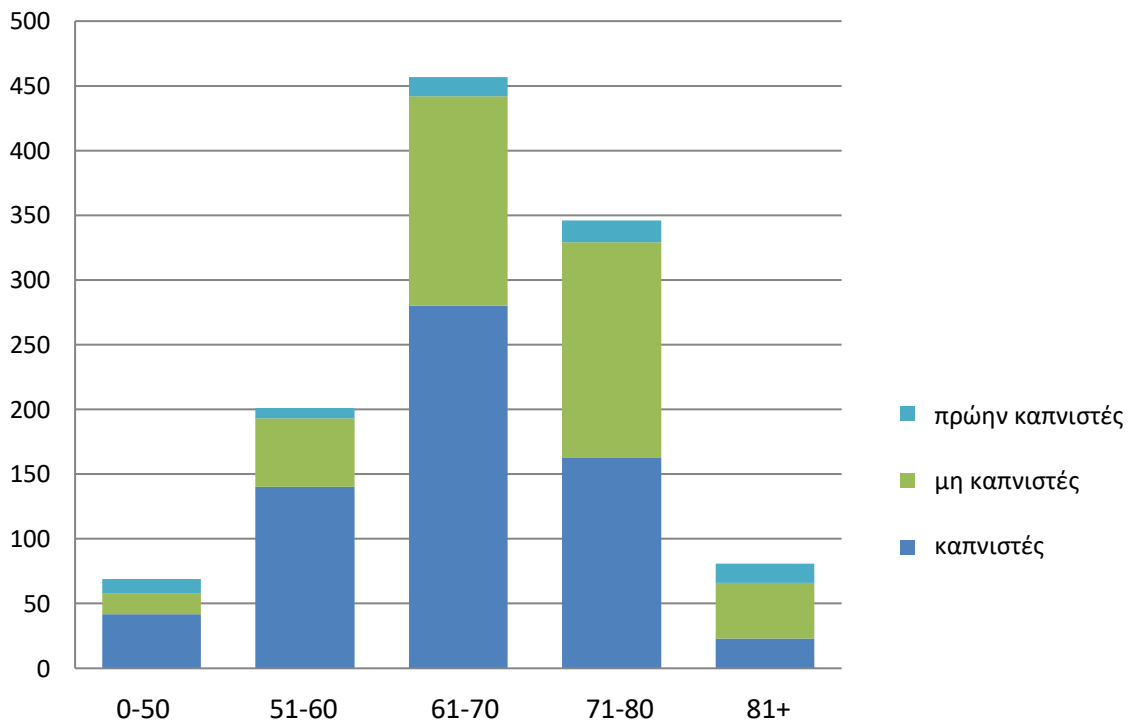
κορυφώνεται στην ηλικία των 61-70 ετών με 491 ασθενής. Στην συνέχεια πέφτει ο αριθμός αυτός με την αύξηση της ηλικίας καταλήγοντας μόλις σε έναν ασθενή για ασθενείς άνω των 90 ετών. Τέλος για το **Γράφημα 3** βλέπουμε την σχέση των καπνιστικών συνηθειών με την ηλικία. Παρατηρούμε ότι οι καπνιστές ήταν περισσότεροι από τους μη ή πρώην καπνιστές για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Επίσης οι μη καπνιστές ήταν πολύ περισσότεροι από τους πρώην καπνιστές για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Πίνακας 4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την ηλικία κατά την διάγνωση			
Μεταβλητή	Νέοι κάτω των 50 ετών	Ηλικιωμένοι άνω των 50 ετών	p-value*
Αριθμός Ασθενών(n, %)	73 (5.88%)	1169 (94.12%)	
Ηλικία (έτη),διάμεσος (εύρος)	47 (23-50)	68 (51-93)	
ΔΜΣ (kg/m ²), μέση τιμή (sd)	24.90 (10.01)	25.69 (9.72)	0.205
Φύλο			0.019
Άντρας (n, %)	49 (67.12)	921 (78.79)	
Γυναίκα (n, %)	24 (32.88)	248 (21.21)	
Εθνικότητα			0.847
Ελληνική(n, %)	68 (93.15)	1160 (99.23)	
Άλλο(n, %)	5 (6.85)	9 (0.77)	
Τόπος κατοικίας			0.743
Πόλη(n, %)	33 (45.21)	505 (43.20)	
Προάστια(n, %)	13 (17.81)	269 (23.01)	
Εξοχή(n, %)	24 (32.88)	337 (28.83)	
Καπνιστικές συνήθειες			0.091
Καπνιστής(n, %)	42 (60.87)	605 (55.71)	
πρώην καπνιστής(n, %)	16 (23.19)	424 (39.04)	
μη-καπνιστής(n, %)	11 (15.94)	57 (5.25)	

* Τα p-value υπολογίστικαν για τις συνεχείς μεταβλητές σύμφωνα με το t-test και για τις κατηγορικές μεταβλητές σύμφωνα με το χ^2 test.



Γράφημα 2. Κατανομή της ηλικίας για ασθενείς με ΜΜΚΠ



Γράφημα 3. Καπνιστικές συνήθειες ανά ηλικιακή ομάδα

3.1.2 Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά πληθυσμού

Ως προς τον ιστολογικό τύπο (Πίνακας 5) παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τις δύο ηλικιακές ομάδες (p -value < 0.01). Συγκεκριμένα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά για το αδενοκαρκίνωμα που αποτελεί το πιο συχνό ιστολογικό τύπο και για τις δύο ομάδες. Αναλυτικά, 61 άτομα κάτω των 50 ετών εντοπίστηκαν με αδενοκαρκίνωμα (83.56%), σε αντίθεση με τους τα άτομα άνω των ετών ήταν 646 (55.26%). Το Πλακώδες καρκίνωμα ήταν ο αμέσως επόμενος πιο κοινός ιστολογικός τύπος και για τις δύο ομάδες. Εδώ φαίνεται πως οι ηλικιωμένοι είχαν παραπάνω ποσοστά να έχουν αυτόν τον τύπο με 35.33%, σε αντίθεση με τους νέους που έφταναν μόλις το 8.22%. Δεν εντοπίστηκαν διαφορές για τους υπόλοιπους υποτύπους ΜΜΚΠ. Συνολικά για όλον τον πληθυσμό μας, 65 (5.23%) είχαν αδιαφοροποίητο ΜΜΚΠ, 36 (2.9%) είχαν μη-πλακώδη υπότυπο (NOS- not otherwise specified) και 15 (1.2%) ασθενείς παρουσίαζαν μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Διαφορετική εικόνα είχαμε ως προς την σταδιοποίηση της νόσου. Σε αυτήν την περίπτωση, δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (p -value = 0.714). Σύμφωνα με την 8^η αναθεωρημένη έκδοση ταξινόμησης της IASLC για τον μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, το 86.4% και στις δύο ομάδες παρουσίαζε προχωρημένα στάδια της νόσου (σταδίου III και IV). Επίσης, φαίνεται ότι οι νέοι είχαν μερικώς μεγαλύτερα ποσοστά για σταδίου τύπου I και II (17.81%) σε σχέση με τους ηλικιωμένους (13.34%).

Αξιολογήθηκε ακόμη η λειτουργική κατάσταση των ασθενών σύμφωνα με το ECOG Performance Status Score κατά την έναρξη της θεραπείας των ασθενών. Βρέθηκε ότι οι νέοι εμφανίζονταν κατά την διάγνωση σε μεγαλύτερα ποσοστά, 41.1%, με χαμηλό δείκτη PS ίσο με μηδέν, ενώ οι ηλικιωμένοι είχαν 20.5% στο αντίστοιχο ποσοστό. Ωστόσο, για τους ηλικιωμένους φαίνεται ότι όσο αυξανόταν ο δείκτης PS τα ποσοστά τους μεγάλωναν, 66.6% σε σχέση με τους νέους 46.5%, για PS ίσο με 1 και 2. Για παραπάνω τιμές του PS τα ποσοστά ήταν παρόμοια και δεν φάνηκε να διαφοροποιούνται. Γενικότερα φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τις δύο ηλικιακές ομάδες ως προς την λειτουργική κατάσταση των ασθενών (p -value= 0.036).

Στην συνέχεια συγκρίνοντας τις δύο ηλικιακές ομάδες ως προς την συμπτωματολογία, βρέθηκε ότι είχαν παρόμοια συμπεριφορά και τον ίδιο αριθμό συμπτωμάτων (p -value = 0.349). Αναλυτικά, στο σύνολό τους οι ασθενείς με 28.5% ήταν ασυμπτωματικοί κατά την διάγνωση, ενώ η πλειοψηφία, με ποσοστό 42.1%, εμφάνιζε μόλις ένα σύμπτωμα. Από την άλλη, τα πιο κοινά συμπτώματα στους ηλικιωμένους ασθενείς ήταν ο βήχας (29.1%), η δύσπνοια (16.7%) και ο πόνος στον θώρακα (16.5%), σε αντίθεση με τους νέους που είχαν τον θωρακικό πόνο (30.1%), τον βήχα (24.7%) και την αιμόπτυση

(17.8%) ως τα πιο κοινά συμπτώματα σε φθίνουσα σειρά ως προς τα ποσοστά εμφάνισης του συμπτώματος.

Όσο αφορά την μέθοδο θεραπείας, φάνηκε ότι οι νέοι χειρουργούνται συχνότερα σε σχέση με τους ηλικιωμένους (41.1% νέοι vs 23.8% ηλικιωμένοι). Η ίδια εικόνα φάνηκε να υπήρχε και στην ακτινοθεραπεία, όπου οι νέοι είχαν ποσοστό ίσο με 49.3%, ενώ οι ηλικιωμένοι είχαν ξανά πιο χαμηλά ποσοστά, στο 43.9%. Σε αντίθεση με τα παραπάνω διαφορετική εικόνα φαίνεται πως είχαμε στην χημειοθεραπεία που έγινε από την πλειοψηφία των ασθενών με τα ποσοστά να είναι πολύ παρόμοια για του νέους-ηλικιωμένους, στο 95.7% συνολικά. Ως προς την στατιστική σημαντικότητα βρέθηκε μόνο στο χειρουργείο να υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ηλικίας (p -value < 0.001) σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους θεραπείας.

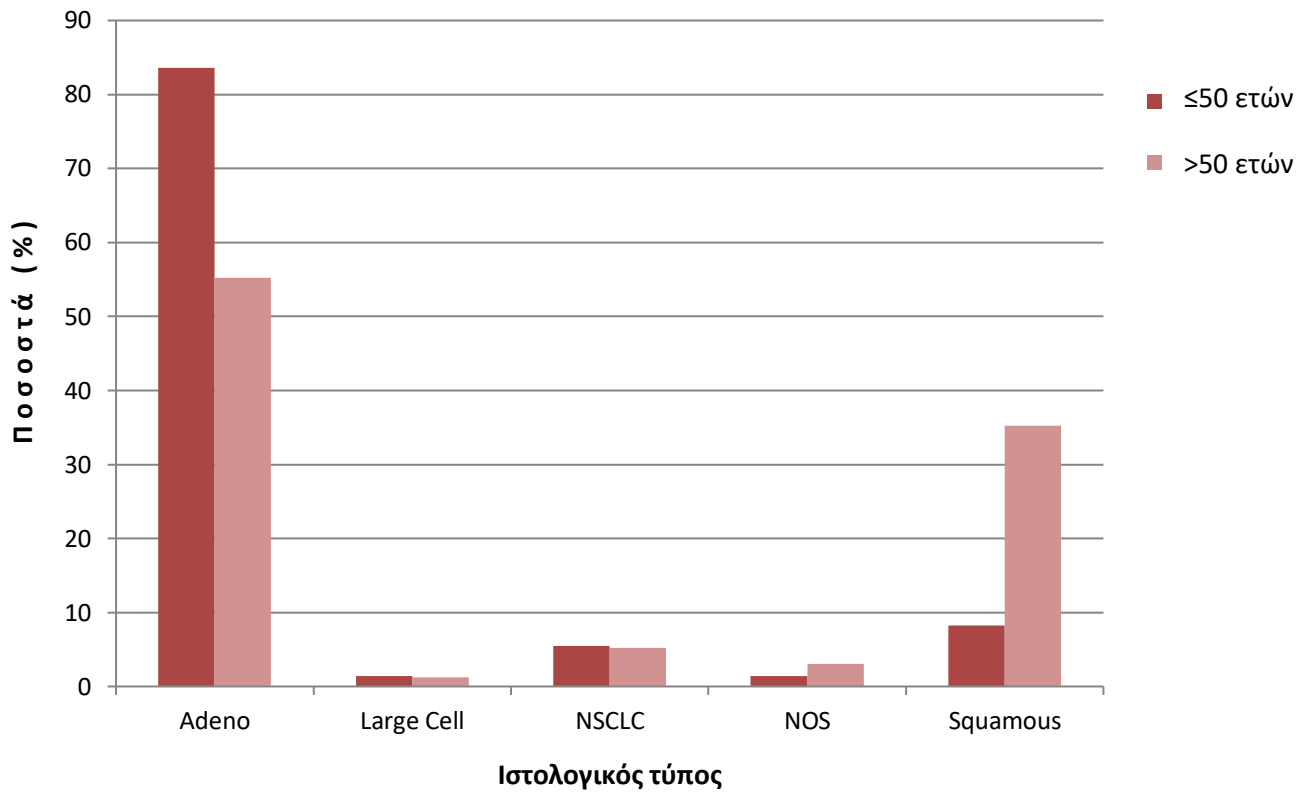
Τέλος για τις μεταστάσεις για τους 40 νέους και τους 626 ηλικιωμένους σταδίου IV, παρατηρήθηκε ότι είχαν περισσότερες από 3 μεταστάσεις (30.1%) σε σχέση με τους ηλικιωμένους (22.93%). Ωστόσο και για τις δύο ηλικιακές ομάδες οι μεταστάσεις εντοπίζονταν κυρίως στην κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή (21.8%) και στα οστά των ασθενών (19.7%). Η περιοχή των μεταστάσεων που βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων ήταν ο εγκέφαλος. Εκεί οι νέοι κάνουν μεταστάσεις σχεδόν 2 φορές περισσότερο σε σχέση με τους ηλικιωμένους (p -value = 0.034).

Όλα τα παραπάνω ποσοστά παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5** και στα **Γραφήματα 4** και **5** παρακάτω.

Πίνακας 5. Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την ηλικία κατά την διάγνωση			
Μεταβλητή	Νέοι κάτω των 50 ετών	Ηλικιωμένοι άνω των 50 ετών	p-value*
Ιστολογικός τύπος			< 0.001
Αδενοκαρκίνωμα	61 (83.56)	646 (55.26)	
Πλακώδες	6 (8.22)	413 (35.33)	
Μεγαλοκυτταρικό	1 (1.37)	14 (1.20)	
Αδιαφοροποίητο-NSCLC	4 (5.48)	61 (5.22)	
NOS	1 (1.37)	35 (2.99)	
Σταδιοποίηση			0.714
I	5 (6.85)	73 (6.24)	
II	8 (10.96)	83 (7.10)	
III	20 (27.40)	387 (33.11)	
IV	40 (54.79)	626 (53.55)	
Performance Score			0.036
0	30 (41.10)	240 (20.53)	
1-2	34 (46.58)	779 (66.64)	
3+	9 (12.33)	150 (12.83)	

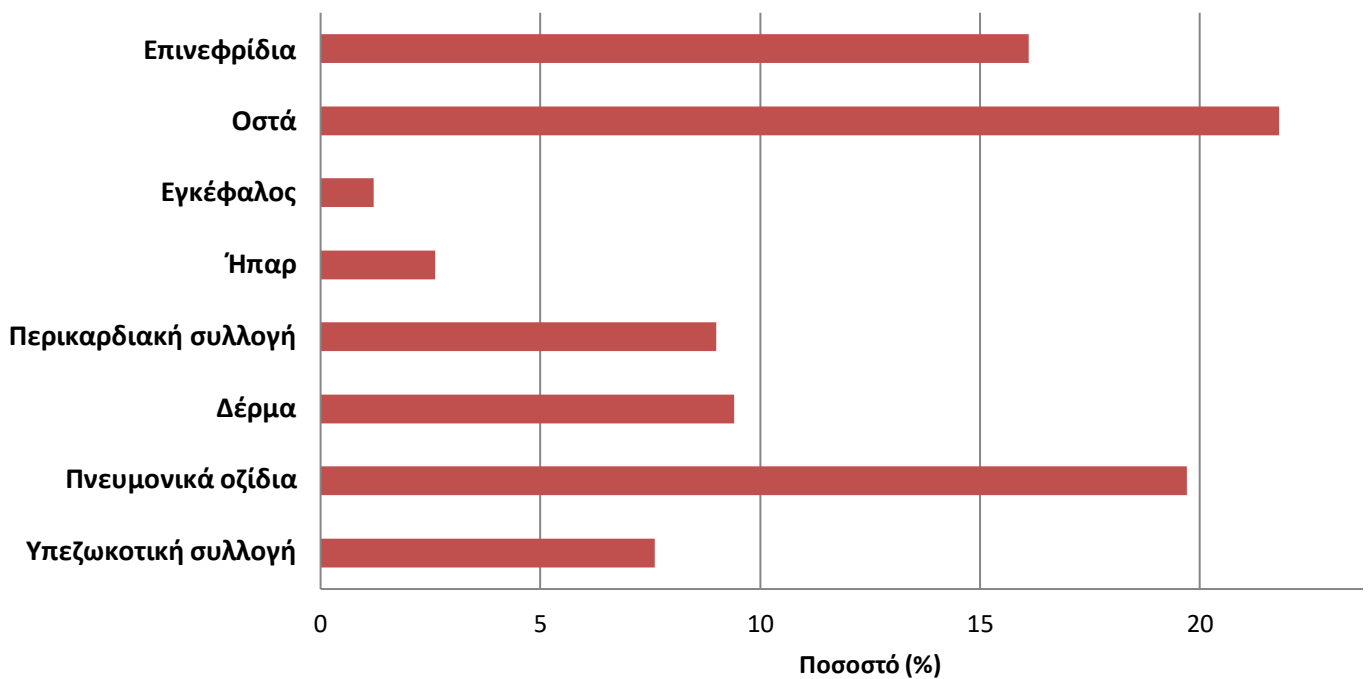
Αριθμός συμπτωμάτων			0.349
Κανένα	18 (24.66)	336 (28.74)	
1	31 (42.47)	492 (42.09)	
2-3	23 (31.15)	321 (27.46)	
4+	1 (1.37)	20 (1.71)	
Συμπτώματα			
Βήχας	18 (24.66)	340 (29.08)	0.418
Αιμόπτυση	13 (17.81)	182 (15.57)	0.610
Δύσπνοια	11 (15.07)	195 (16.68)	0.719
Πόνος θώρακος	22 (30.14)	193 (16.51)	0.002
Πυρετός	9 (12.33)	80 (6.84)	0.078
Απώλεια Βάρους	3 (4.11)	126 (10.78)	0.070
Γενικής Εξάντλησης	7 (9.59)	65 (5.56)	0.153
Αριθμός μεταστάσεων			0.355
0	33 (45.21)	549 (46.96)	
1-2	18 (24.66)	352 (30.11)	
3+	22 (30.14)	268 (22.93)	
Μεταστάσεις			
Επινεφρίδια	5 (6.85)	90 (7.70)	0.791
Οστά	16 (21.92)	229 (19.59)	0.628
Εγκέφαλος	12 (16.44)	105 (8.98)	0.034
Ήπαρ	7 (9.59)	106 (9.07)	0.880
Περικαρδιακή συλλογή	3 (4.11)	30 (2.57)	0.426
Δέρμα	1 (1.37)	14 (1.20)	0.896
Πνευμονικά οζίδια	16 (21.92)	255 (21.81)	0.983
Υπεζωκοτική συλλογή	10 (13.70)	190 (16.25)	0.564
Χειρουργείο			<0.001
Όχι	43 (58.90)	891 (76.22)	
Ναι	30 (41.10)	278 (23.78)	
Ακτινοθεραπεία			0.365
Όχι	37 (50.68)	656 (56.12)	
Ναι	36 (49.32)	513 (43.88)	
Χημειοθεραπεία			0.625
Όχι	4 (5.48)	50 (4.28)	
Ναι	69 (94.52)	1119 (95.72)	

* Τα p-value υπολογίστικαν για τις κατηγορικές μεταβλητές σύμφωνα με το χ^2 test.



Γράφημα 4. Σύγκριση ποσοστών ιστολογικού τύπου για τους νέους και τους ηλικιωμένους

Περιοχές Μετατάσεων



Γράφημα 5. Σύγκριση ποσοστών για τις διάφορες περιοχές μεταστάσεων

3.1.3 EGFR γονότυπος για ασθενείς με ΜΜΚΠ

Από το συνολικό δείγμα των ασθενών, εξετάσθηκαν για τον γονότυπο EGFR συνολικά 505 ασθενείς με ΜΜΚΠ για τους οποίους είχαμε δεδομένα και είχαν καταγραφεί στο αρχείο μας. Από τους 449 που εντοπίστηκαν με αρνητικό μοριακό έλεγχο για μετάλλαξη, οι 30 (6.68%) ήταν νέοι και οι 419 (93.32%) ήταν ηλικιωμένοι (Πίνακας 6). Από την άλλη, για τους 56 ασθενείς με θετικό μοριακό έλεγχο για μετάλλαξη, βρέθηκαν μόλις 9 (16.07%) νέοι και 47 (83.93%) ηλικιωμένοι. Γενικότερα, φάνηκε πως τα ποσοστά των νέων με παρουσία μεταλλάξεων ήταν σχετικά μεγαλύτερα (23.07%) σε σχέση με αυτά των ηλικιωμένων (10.08%) με θετικό EGFR. Η σύγκριση λοιπόν των δύο ηλικιακών ομάδων μας δείχνει ότι οι νέοι με ΜΜΚΠ εμφανίζουν ποσοστά σημαντικά υψηλότερα από τους ηλικιωμένους για μεταλλάξεις στο γονίδιο του EGFR, με στατιστική σημαντικότητα (p -value = 0.013). Ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα για το φύλο, είχαμε δεδομένα για 148 γυναίκες και 356 άντρες. Από αυτούς τους ασθενείς που εξετάσθηκαν βρέθηκαν 26 (17.57%) γυναίκες και αντίστοιχα μόλις 29 άντρες (8.15%) με θετικό μοριακό έλεγχο. Επομένως θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι γυναίκες παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά (p -value < 0.001) μεγαλύτερα ποσοστά από τους άντρες για υψηλότερα ποσοστά θετικού EGFR. Ακόμη συγκρίναμε τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των δύο ηλικιακών ομάδων με βάση την διάγνωση- θετική ή αρνητική για μετάλλαξη- του γονότυπου EGFR. Στον Πίνακα 7 φαίνεται πως για τους ηλικιωμένους και τους νέους έχουμε τα ίδια ποσοστά στις περισσότερες μεταβλητές και δεν διακρίνεται κάποια διαφορά μεταξύ θετικού και αρνητικού EGFR, αν και ο μικρός αριθμός ατόμων με μετάλλαξη οδηγεί σε μειωμένη στατιστική ισχύ για την τεκμηρίωση διαφορών.

Μεταβλητή	EGFR (+)			EGFR (-)		
	Ασθενείς κάτω των 50 ετών	Ασθενείς άνω των 50 ετών	p-value*	Ασθενείς κάτω των 50 ετών	Ασθενείς άνω των 50 ετών	p-value*
Αριθμός Ασθενών (n, %)	9	47		30	419	
Ηλικία σε έτη, διάμεσος	47 (23-50)	71 (55-88)		45.5 (37-50)	68 (51-90)	

(εύρος)						
ΔΜΣ (kg/m ²), μέση τιμή (sd)	27.91 (5.51)	28.02 (6.05)	0.972	25.10 (6.01)	25.64 (4.87)	0.597
Φύλο			0.948			0.012
Άντρας	4 (44.44)	25 (54.35)		16 (53.33)	311 (74.22)	
Γυναίκα	5 (55.56)	21 (45.65)		14 (46.67)	108 (25.78)	
Άντρας/Γυναίκα λόγος	0.8	1.19		1.14	2.87	
Εθνικότητα			-			< 0.001
Ελληνική	9 (100.00)	46 (100.00)		27 (90.00)	415 (99.28)	
Άλλο	-	-		3 (10.00)	3 (0.72)	
Τόπος κατοικίας			0.391			0.232
Πόλη	4 (66.67)	17 (41.46)		12 (40.00)	197 (50.13)	
Προάστια	0 (0.00)	6 (14.63)		6 (20.00)	95 (24.17)	
Εξοχή	2 (33.33)	18 (43.90)		12 (40.00)	101 (25.70)	
Καπνιστικές συνήθειες			0.822			0.005
καπνιστής	2 (22.22)	13 (34.21)		19 (70.37)	221 (58.31)	
πρώην καπνιστής	3 (33.33)	8 (21.05)		3 (11.11)	134 (35.36)	
μη-καπνιστής	4 (44.44)	17 (44.74)		5 (18.52)	24 (7.14)	

* Τα p-value υπολογίστικαν για τις συνεχείς μεταβλητές σύμφωνα με το t-test και για τις κατηγορικές μεταβλητές σύμφωνα με το χ^2 test.

Πίνακας 7. Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με βάση την ηλικία και τη διάγνωση για EGFR						
Μεταβλητή	EGFR (+)			EGFR (-)		
	Νέοι κάτω των 50 ετών	Ηλικιωμένοι άνω των 50 ετών	p-value*	Νέοι κάτω των 50 ετών	Ηλικιωμένοι άνω των 50 ετών	p-value*
Ιστολογικός τύπος			0.744			0.212
Αδενοκαρκίνωμα	9 (100.00)	43 (93.48)		28 (93.33)	368 (57.83)	
Πλακώδες	0 (0.00)	2 (4.35)		1 (3.33)	2 (0.48)	
Μεγαλοκυτταρικό	-	-		1 (3.33)	17 (4.06)	
Αδιαφοροποίητο-NSCLC	0 (0.00)	1 (2.17)		0 (0.00)	10 (2.39)	
NOS	-	-		0 (0.00)	22 (5.25)	

Σταδιοποίηση			0.556			0.608
I	-	-		1 (3.33)	11 (2.63)	
II	-	-		1 (3.33)	16 (3.82)	
III	1 (11.11)	9 (19.57)		11 (36.67)	108 (25.78)	
IV	8 (88.89)	37 (80.43)		17 (56.67)	284 (67.78)	
Performance Score			0.076			0.046
0	5 (55.56)	6 (14.63)		13 (44.83)	101 (24.94)	
1	2 (22.22)	23 (56.10)		12 (41.38)	185 (45.68)	
2	2 (22.22)	7 (17.07)		1 (3.45)	79 (19.51)	
3+	0 (0.00)	5 (12.10)		3 (10.35)	36 (9.88)	
Αριθμός συμπτωμάτων			0.337			0.034
Κανένα	3 (33.33)	14 (30.43)		3 (10.00)	129 (30.79)	
1	2 (22.22)	21 (45.65)		15 (50.00)	181 (43.20)	
2+	4 (44.44)	11 (23.91)		12 (40.00)	105 (26.01)	
Συμπτώματα						
Βήχας	2 (22.22)	11 (23.91)	0.915	12 (40.00)	110 (26.25)	0.102
Αιμόπτυση	3 (33.33)	3 (6.52)	0.017	6 (20.00)	55 (13.13)	0.289
Δύσπνοια	2 (22.22)	7 (15.22)	0.611	4 (13.33)	79 (18.85)	0.452
Πόνος θώρακος	2 (22.22)	9 (19.57)	0.858	10 (33.33)	76 (18.14)	0.041
Πυρετός	1 (11.11)	1 (2.17)	0.197	6 (20.00)	16 (3.82)	<0.001
Απώλεια Βάρους	0 (0.00)	3 (6.52)	0.441	1 (3.33)	46 (10.98)	0.187
Γενικής Εξάντλησης	0 (0.00)	2 (4.35)	0.532	4 (13.33)	14 (3.34)	0.007
Αριθμός μεταστάσεων			0.509			0.481
0	1 (11.11)	9 (19.57)		13 (43.33)	138 (32.94)	
1-2	3 (33.33)	21 (45.65)		8 (26.67)	145 (34.61)	
3+	5 (55.56)	16 (34.78)		9 (30.00)	136 (32.46)	
Μεταστάσεις						
Επινεφρίδια	1 (11.11)	6 (13.04)	0.876	3 (10.00)	37 (8.83)	0.828
Οστά	4 (44.44)	15 (32.61)	0.503	6 (20.00)	103 (24.58)	0.572
Εγκέφαλος	3 (33.33)	10 (21.74)	0.463	5 (16.67)	52 (12.41)	0.499
Ήπαρ	2 (22.22)	7 (15.22)	0.611	1 (3.33)	45 (10.74)	0.197
Περικαρδιακή συλλογή	2 (22.22)	0 (0.00)	0.001	0 (0.00)	13 (3.10)	0.328
Δέρμα	0 (0.00)	0 (0.00)	-	0 (0.00)	6 (1.43)	0.510
Πνευμονικά οζίδια	5 (55.56)	16 (34.78)	0.248	4 (13.33)	118 (28.16)	0.078
Υπεζωκοτική συλλογή	29 (85.29)	17 (80.95)	0.679	337 (92.08)	82 (98.80)	0.026
Χειρουργείο			0.083			0.313
Όχι	6 (66.67)	41 (89.13)		22 (73.33)	339 (80.91)	

Ναι	3 (33.33)	5 (10.87)		8 (26.67)	80 (19.09)	
Ακτινοθεραπεία			0.514			0.554
Όχι	4 (44.44)	26 (56.52)		14 (46.67)	219 (52.27)	
Ναι	5 (55.56)	20 (43.48)		16 (53.33)	200 (47.73)	
Χημειοθεραπεία			0.532			0.548
Όχι	0 (0.00)	2 (4.53)		0 (0.00)	5 (1.19)	
Ναι	9 (100.00)	44 (95.65)		30 (100.00)	414 (98.81)	

* Τα p-value υπολογίστικαν για τις κατηγορικές μεταβλητές σύμφωνα με το χ^2 test.

Σχέση των καπνιστικών συνηθειών με τον ιστολογικό τύπο του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα ανά ηλικία.

Ο Πίνακας 8 παρουσιάζει την σχέση μεταξύ καπνίσματος και των διάφορων ιστολογικών τύπων του ΜΜΚΠ κάνοντας στρωματοποίηση ως προς την ηλικία. Θεωρήθηκε ότι ήταν σημαντικό, για να φανούν καλύτερα οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αυτών, να χωρίσουμε σε υποομάδες τους ηλικιωμένους στις εξής κατηγορίες: 51-60 ετών, 61-70 ετών, 71-80 ετών και 80 κι άνω ετών. Αναλυτικά για το Αδενοκαρκίνωμα φαίνεται να συνδέεται στατιστικά σημαντικά με το κάπνισμα με τους νέους να καπνίζουν περισσότερο και όσο αυξάνει η ηλικία οι ασθενείς φαίνεται να καπνίζουν όλο και λιγότερο (p -value < 0.001). Παρόμοια κατάσταση έχουμε και για το Πλακώδες κυτταρικό καρκίνωμα, όπου αν και έχουμε λίγα άτομα για την ηλικιακή κατηγορία 18-50 ετών, μπορούμε να δούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση της αύξησης της ηλικίας με μείωση του καπνίσματος (p -value < 0.001). Για τους υπόλοιπους ιστολογικούς τύπους δεν βρήκαμε κάποια σχέση, επειδή δεν έχουμε αρκετά άτομα και σε αρκετές ηλικιακές κατηγορίες δεν είχαμε καθόλου ασθενείς με αποτέλεσμα τα στατιστικά τεστ να μην βγαίνουν στατιστικά σημαντικά.

Πίνακας 8. Σχέση μεταξύ ιστολογικών τύπου ΜΜΚΠ και καπνίσματος μεταξύ νέων και ηλικιωμένων			
Μεταβλητές	Κάπνισμα		p-value*
	Όχι	Ναι	
Αδενοκαρκίνωμα			< 0.001
Ηλικία			
18-50	27 (44.26)	34 (55.74)	
51-60	54 (38.30)	87 (61.70)	
61-70	118 (45.38)	142 (54.62)	
71-80	121 (61.42)	76 (38.58)	
81+	37 (77.08)	11 (22.92)	

Πλακώδες Ηλικία			<0.001
18-50	3 (50.00)	3 (50.00)	
51-60	15 (30.00)	35 (70.00)	
61-70	73 (40.33)	108 (59.67)	
71-80	71 (49.31)	73 (50.69)	
81+	28 (73.68)	10 (26.32)	
Μεγαλοκυτταρικό Ηλικία			0.290
18-50	0 (0.00)	1 (100.00)	
51-60	1 (50.00)	1 (50.00)	
61-70	2 (25.00)	6 (75.00)	
71-80	2 (100.00)	0 (0.00)	
81+	1 (50.00)	1 (50.00)	
Αδιαφοροποίητο (NSCLC) Ηλικία			0.052
18-50	1 (25.00)	3 (75.00)	
51-60	5 (33.33)	10 (66.67)	
61-70	12 (44.44)	15 (55.56)	
71-80	8 (50.00)	8 (50.00)	
81+	3 (100.00)	0 (0.00)	
NOS Ηλικία			0.916
18-50	0 (0.00)	1 (100.00)	
51-60	4 (36.36)	7 (63.64)	
61-70	6 (42.86)	8 (57.14)	
71-80	3 (33.33)	6 (66.67)	
81+	0 (0.00)	1 (100.00)	

* Τα p-value υπολογίστικαν για τις κατηγορικές μεταβλητές σύμφωνα με το χ^2 test.

Επίδραση του φύλου στα δημογραφικά και κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των νέων και ηλικιωμένων ασθενών με ΜΜΚΠ.

Στην συνέχεια εξετάζουμε τον ρόλο του φύλου και πως επηρεάζει την σχέση των κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών ανά ηλικιακή ομάδα. Αρχικά, μελετώντας την σχέση του φύλου με τις καπνιστικές συνήθειες βρίσκουμε ότι οι άντρες είχαν υψηλότερα ποσοστά καπνίσματος στις νεαρές ηλικίες σε σχέση με τις μεγαλύτερες ηλικίες (p -value < 0.001). Αυτό φαίνεται και στον **Πίνακα 9** όπου οι νέοι άντρες κάπνιζαν σε ποσοστό 65.22%, ενώ οι ηλικιωμένοι άντρες σε ποσοστό 55.31%. Ωστόσο, στις γυναίκες φάνηκε να μην εντοπίζεται τέτοια σχέση και να μην υπάρχει συσχέτιση (p -value = 0.702). Στην συνέχεια, ελέγξαμε για την λειτουργική κατάσταση και την ηλικία ξεχωριστά στα δύο φύλα. Για τις γυναίκες βρήκαμε ότι οι νέες έχουν πολύ πιο χαμηλότερες τιμές λειτουργικών επιπέδων σε σχέση με τις ηλικιωμένες, αποτέλεσμα που σημαίνει ότι ήταν σε καλύτερη κατάσταση και μάλιστα το εύρημα αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό (p -value < 0.001). Σε αντίθεση με τους άντρες (βλέπε **Πίνακα**

10) για τους οποίους δεν βρέθηκε να υπάρχει κάποια σχέση της λειτουργικής κατάστασής με την ηλικία (p-value = 0.120) και τα ποσοστά ήταν σχεδόν ίδια για τις δύο ηλικιακές ομάδες.

Πίνακας 9. Σχέση του καπνίσματος με την ηλικία των ασθενών με ΜΜΚΠ ανάλογα με το φύλο τους

Φύλο	Ηλικία (έτη)	Καπνιστικές συνήθειες			p-value
		Καπνιστές	Πρώην Καπνιστές	Μη καπνιστές	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Άντρες	≤ 50	30 (65.22)	11 (23.91)	5 (10.87)	< 0.001
	>50	474 (55.31)	369 (43.06)	14 (1.63)	
Γυναίκες	≤ 50	12 (52.17)	5 (21.74)	6 (26.09)	0.703
	>50	131 (57.21)	55 (24.02)	43 (18.78)	

N = πλήθος ατόμων , % = ποσοστό

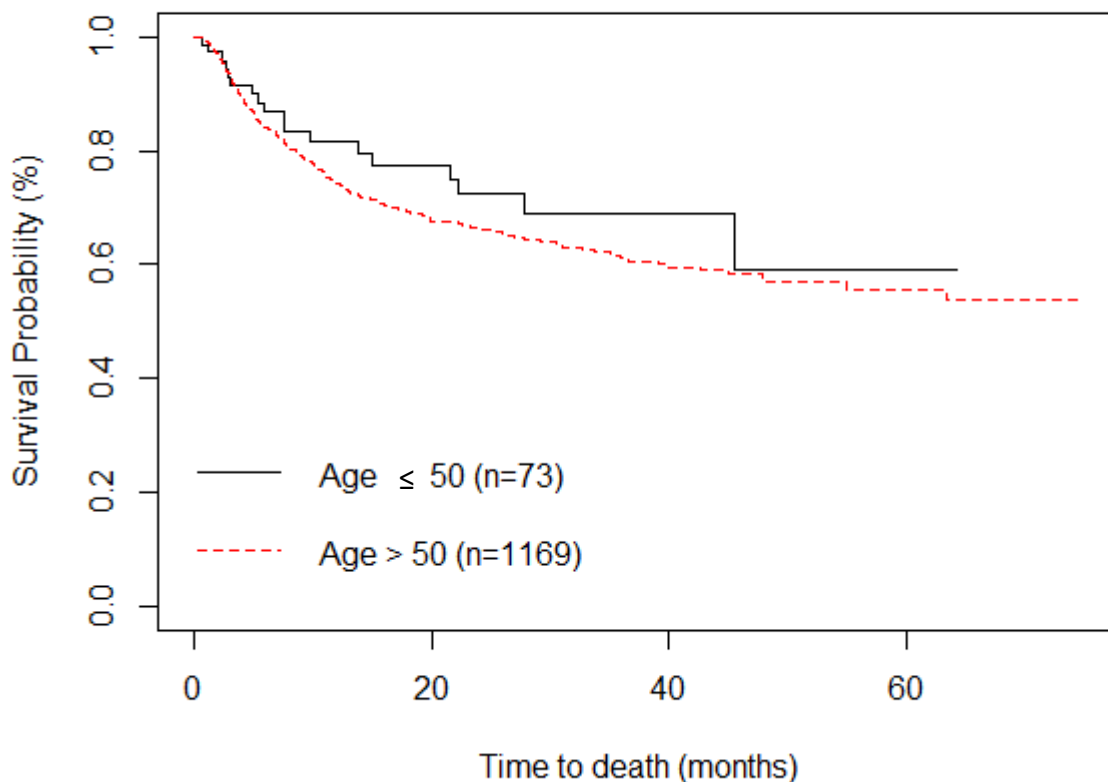
Πίνακας 10. Σχέση της λειτουργικής κατάστασης με την ηλικία των ασθενών με ΜΜΚΠ ανάλογα με το φύλο τους

Φύλο	Ηλικία (έτη)	Λειτουργική κατάσταση			p-value
		0	1-2	3+	
		N (%)	N (%)	N (%)	
Άντρες	≤ 50	16 (32.65)	27 (55.10)	6 (12.24)	0.120
	>50	191 (20.74)	625 (67.86)	105 (11.40)	
Γυναίκες	≤ 50	14 (58.33)	7 (29.17)	3 (12.50)	< 0.001
	>50	49 (19.76)	154 (62.10)	45 (18.15)	

N = πλήθος ατόμων , % = ποσοστό

3.2 Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης

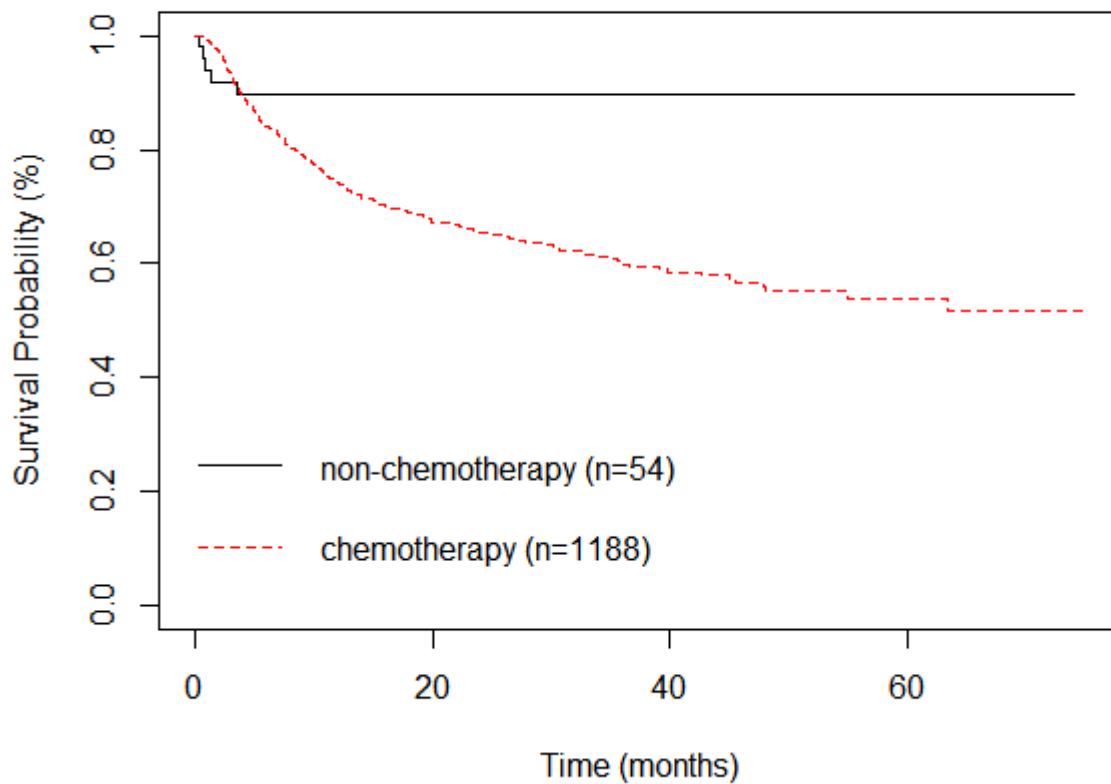
Είχαμε δεδομένα επιβίωσης για τους 1242 ασθενείς με ΜΜΚΠ (Overall Survival). Οι 362 από αυτούς έχασαν τη ζωή τους πριν ολοκληρωθεί η μελέτη, ποσοστό που είναι ίσο με 29.12%. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης (median survival time) των ασθενών που μελετήθηκαν από την έναρξη παρακολούθησής ήταν 18.16 μήνες (SE = 16.4 μήνες). Κάνοντας χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier, παρατηρήθηκε ότι τα ποσοστά της επιβίωσης συνολικά όλων των ασθενών ήταν > 50% κατά το πέρας της μελέτης. Για τους νέους η καμπύλη επιβίωσης ήταν πάνω από την καμπύλη των ηλικιωμένων υποδεικνύοντας ότι οι νέοι είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης για το χρονικό διάστημα παρακολούθησής τους, όπως φαίνεται και από την **Γράφημα 6**. Αναλυτικά μπορούμε να το επιβεβαιώσουμε το παραπάνω συγκρίνοντας τον χρόνο επιβίωσης κατά τον οποίο το 25% των ασθενών είχαν πεθάνει. Ο χρόνος αυτός για τους νέους ήταν 21.6 μήνες, δηλαδή το 75% των νέων ασθενών με ΜΜΚΠ επέζησε μέχρι τους 21.6 μήνες, ενώ για τους ηλικιωμένους ο χρόνος αυτός ήταν 11.63 μήνες, δηλαδή το 75% των ηλικιωμένων επέζησαν μέχρι τους 11.6 μήνες. Να σημειώσουμε σε αυτό το σημείο ότι δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων, μέσω του Log-rank test, (p-value = 0.3).



Γράφημα 6. Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης για τους νέους (≤ 50 ετών) και τους ηλικιωμένους (> 50 ετών)

3.2.1 Επίδραση των δημογραφικών και κλινικοπαθολογικών παραγόντων στην επιβίωση των ασθενών με ΜΜΚΠ

Στην συνέχεια ελέγξαμε για ανεξάρτητους παράγοντες που μπορεί να επηρέαζαν την επιβίωση των ασθενών γενικά. Πραγματοποιήσαμε ανάλυση μονοπαραγοντικών μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox με κάθε ένα παράγοντα ξεχωριστά στο μοντέλο (**Πίνακας 11**). Όπως φαίνεται το φύλο σχετίζεται με την επιβίωση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό και ειδικότερα οι γυναίκες είχαν περίπου 50% μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους άντρες. Επίσης άτομα με προχωρημένα επίπεδα νόσου, υψηλή δηλαδή σταδιοποίηση κατά τη διάγνωση καθώς και χειρότερη λειτουργική κατάσταση είχαν μικρότερη πιθανότητα επιβίωσης. Επίσης ο αριθμός των συμπτωμάτων φάνηκε να επηρεάζει και την επιβίωση των ασθενών. Συγκεκριμένα άτομα με ένα μόλις σύμπτωμα είχαν κατά 47.3% αυξημένες πιθανότητες να πεθάνουν σε σχέση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Κι όσο αυξάνονται τα συμπτώματα βλέπουμε να διπλασιάζεται ακόμη και να τριπλασιάζεται ο κίνδυνος αυτός, σε σχέση πάντα με τους ασυμπτωματικούς. Από τα συμπτώματα όμως που θα λέγαμε ότι έπαιζαν τον πιο μεγάλο ρόλο είναι η δύσπνοια, ο πόνος στο στήθος και η απώλεια βάρους με 69% , 39% και 77% αυξημένο κίνδυνο για θάνατο αντίστοιχα για τους τρεις αυτούς παράγοντες. Στην συνέχεια οι μεταστάσεις αποτελούσαν επιβαρυντικό παράγοντα με σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για θάνατο για όλους τους τύπους (ξεχωρίζουν η μετάσταση στα οστά με τριπλάσιο κίνδυνο και η μετάσταση στο δέρμα με 5.5 φορές παραπάνω κίνδυνο). Γενικότερα όσο αυξάνει ο αριθμός των μεταστάσεων τόσο διπλασιάζεται ο κίνδυνος για τους ασθενείς μας σε σχέση με αυτούς που είναι ασυμπτωματικοί. Τέλος για τις θεραπείες, φάνηκε πως το χειρουργείο είχε προστατευτικό ρόλο με 76% λιγότερες πιθανότητες να πεθάνει ο ασθενής. Οι ασθενείς που έκαναν χημειοθεραπεία είχαν 3.7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Επισημαίνεται ότι αυτές οι συσχετίσεις είναι μονοπαραγοντικές και αντιπροσωπεύουν σε μεγάλο βαθμό αναμενόμενες επιδράσεις στην επιβίωση.



Γράφημα 7. Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης για τους ασθενείς που έκαναν χημειοθεραπεία και αυτούς που δεν έκαναν.

Πίνακας 11. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης μοντέλων κινδύνου Cox			
Μεταβλητές (εναλλακτικά)	ΛΚ	95% ΔΕ	p-value
Φύλο			
Άντρας	κατηγορία αναφοράς		
Γυναίκα	0.671	0.511-0.880	0.004

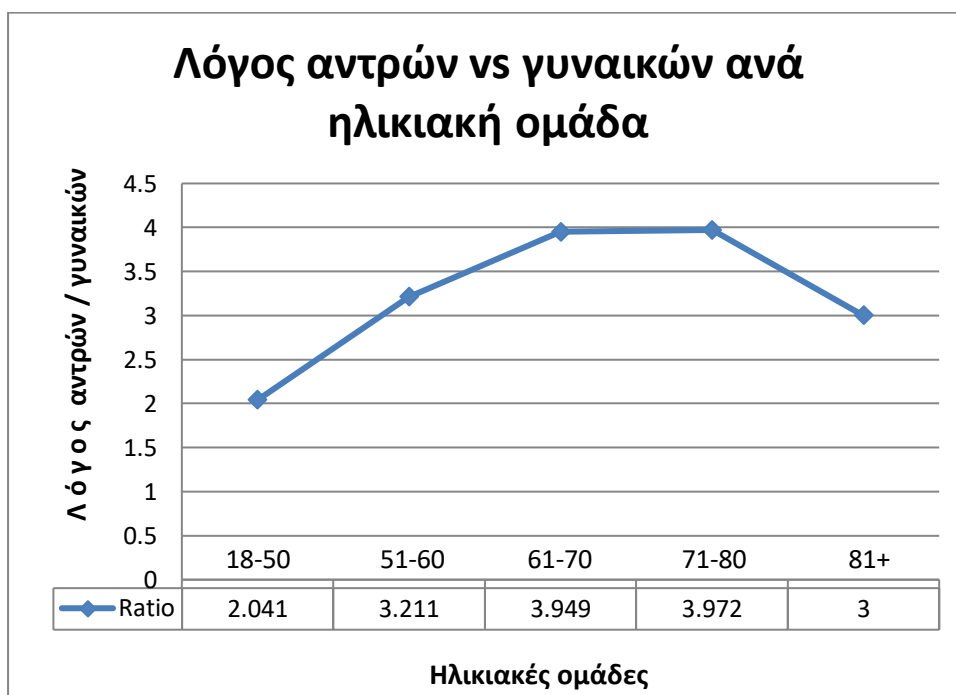
Ηλικιακή ομάδα > 50 έτη ≤ 50 έτη	κατηγορία αναφοράς 0.785	0.489-1.262	0.319
Κάπνισμα Καπνιστής πρώην μη καπνιστής	κατηγορία αναφοράς 0.858 0.939	0.687-1.072 0.600-1.470	0.179 0.784
Ιστολογία Αδενοκαρκίνωμα Μεγαλοκυτταρικό Αδιαφοροποίητο NOS Πλακώδες	κατηγορία αναφοράς 1.274 0.929 2.198 0.947	0.524-3.096 0.566-1.525 1.278-3.781 0.755-1.187	0.592 0.772 0.004 0.637
Σταδιοποίηση I+II III IV	κατηγορία αναφοράς 3.962 9.814	2.250-6.976 5.681-16.952	< 0.001 < 0.001
Performance score 0 1-2 3+	κατηγορία αναφοράς 1.678 4.248	1.252-2.25 2.915 -6.19	0.001 < 0.001
Αριθμός Συμπτωμάτων ασυμπτωματικοί 1 2-3 4+	κατηγορία αναφοράς 1.473 2.177 3.424	1.119-1.939 1.64-2.89 1.771-6.619	0.006 < 0.001 <0.001
Συμπτώματα Βήχα Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 1.224	0.981-1.527	0.073
Συμπτώματα Αιμόπτυσης Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 0.921	0.6933-1.226	0.576
Συμπτώματα Δύσπνοιας Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 1.698	1.316-2.191	< 0.001
Συμπτώματα Πόνου Στήθους Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 1.392	1.071-1.807	0.013
Απώλεια Βάρους Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 1.774	1.324-2.375	<0.001
Συμπτώματα Πυρετού Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 1.107	0.757-1.618	0.600
Συμπτώματα Εξάντλησης Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 1.457	0.970-2.189	0.069
Αριθμός μεταστάσεων 0 1-2 3+	κατηγορία αναφοράς 2.717 4.240	2.094-3.526 3.258-5.519	< 0.001 < 0.001
Μεταστάσεις			
Επινεφρίδια Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 2.333	1.689-3.222	< 0.001

Οστά Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 3.114	2.486-3.901	< 0.001
Εγκέφαλος Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 2.428	1.802-3.27	< 0.001
Ήπαρ Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 2.451	1.806-3.327	< 0.001
Περικαρδιακή συλλογή Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 2.126	1.245-3.633	0.006
Υπεζωκοτική συλλογή Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 2.082	1.63-2.66	< 0.001
Δέρμα Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 5.527	2.838-10.77	< 0.001
Πνευμονικά οζίδια ετερόπλευρα Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 1.813	1.431 -2.298	< 0.001
Μέθοδος θεραπείας			
Χειρουργείο Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 0.241	0.174-0.334	< 0.001
Ακτινοθεραπεία Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 0.915	0.744-1.126	0.401
Χημειοθεραπεία Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 3.705	1.53-8.971	0.004

ΛΚ: Λόγος κινδύνου, ΔΕ : Διάστημα Εμπιστοσύνης

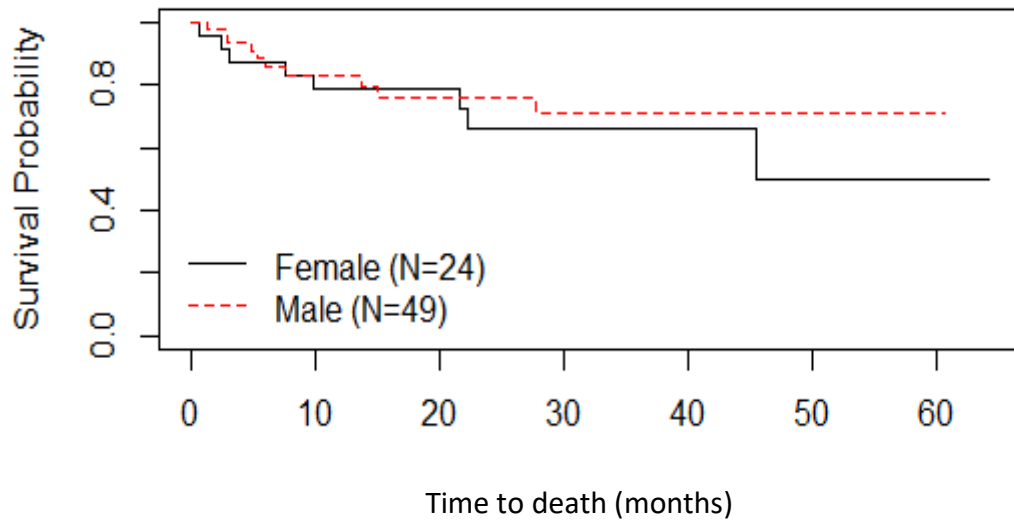
Σύγκριση της επιβίωσης μεταξύ ανδρών και γυναικών ανά ηλικία

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, βρήκαμε ότι ο λόγος των αντρών/γυναικών αυξάνει με την ηλικιακή ομάδα. Αυτό σημαίνει ότι στην κατηγορία ηλικίας κάτω των 50 ετών το ποσοστό των γυναικών είναι υψηλότερο από ότι το ποσοστό τους για τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Αυτό μπορεί να φανεί και στο παρακάτω **Γράφημα 8**.

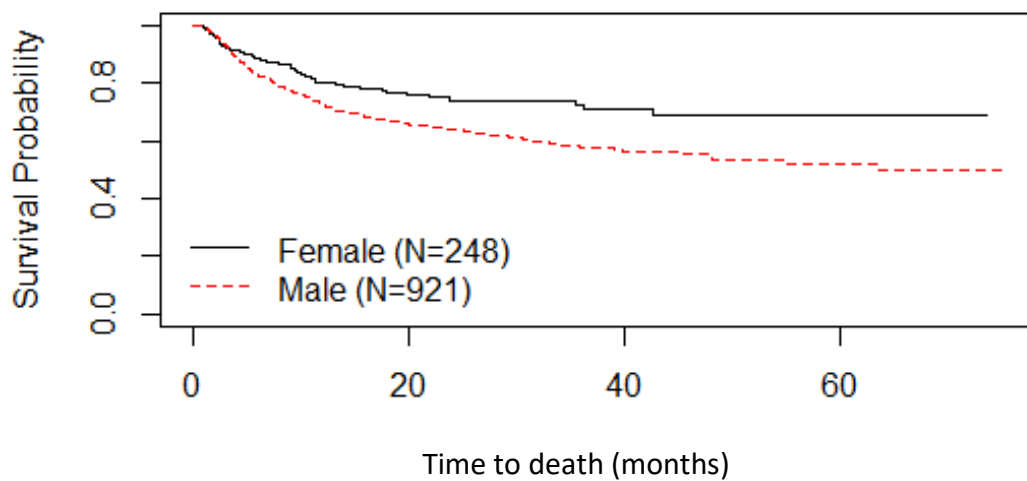


Γράφημα 8. Λόγος ανδρών προς γυναικών ανά ηλικιακή ομάδα

Με βάση αυτή την παρατήρηση μελετήσαμε τις καμπύλες επιβίωσης για τα δύο φύλα, για τους νέους και τους ηλικιωμένους. Στο **Γράφημα 9** φαίνεται ότι για τους νέους οι γυναίκες είχαν χειρότερη επιβίωση από τους άντρες, με 30% παραπάνω κίνδυνο για να πεθάνουν ($\Lambda K = 1.31$, 95% ΔΕ: 0.517-3.363, $p\text{-value} = 0.562$). Αντιθέτως, για τους ηλικιωμένους η εικόνα είναι πιο ξεκάθαρη, με την καμπύλη επιβίωσης για τους άντρες να διαφέρει στατιστικά σημαντικά ($\log\text{-rank } p\text{-value} = 0.003$) από αυτήν των γυναικών. Μάλιστα όπως φαίνεται και από το **Γράφημα 10**, για τους ηλικιωμένους οι άντρες είχαν χειρότερη καμπύλη επιβίωσης, με αυξημένο κίνδυνο κατά 57% για θάνατο από τις γυναίκες ($\Lambda K = 1.57$, 95% ΔΕ: 0.477-0.850, $p\text{-value} = 0.002$).



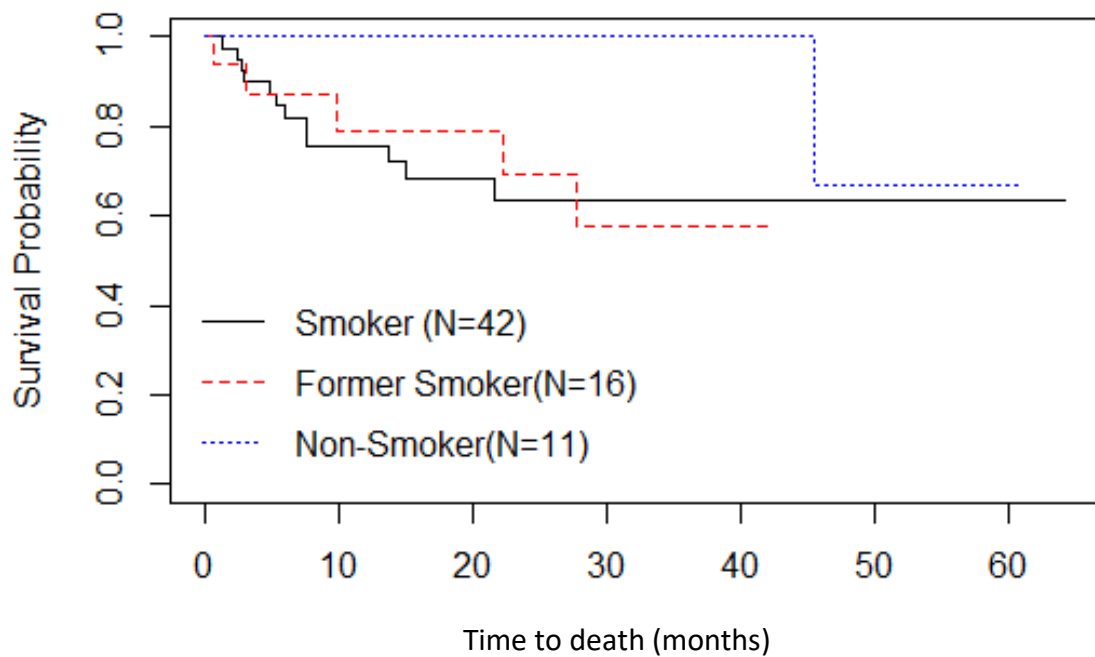
Γράφημα 9. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους (≤ 50 ετών) άνδρες και τις νέες (≤ 50 ετών) γυναίκες ($p = 0.562$)



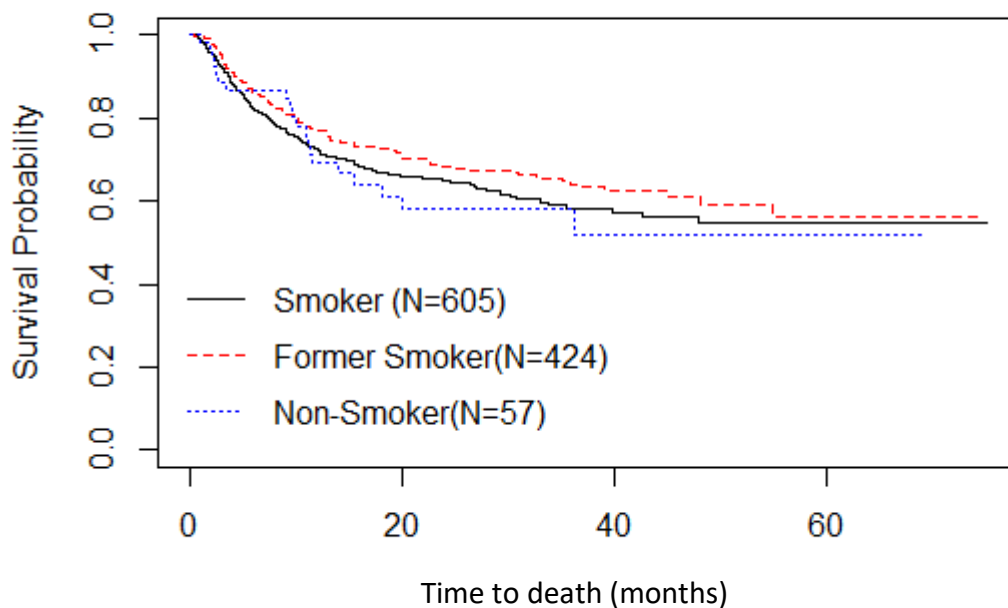
Γράφημα 10. Kaplan-Meier καμπύλες για τους ηλικιωμένους (> 50 ετών) άνδρες και τις ηλικιωμένες (> 50 ετών) γυναίκες ($p = 0.002$)

Σύγκριση της επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με διαφορετικές καπνιστικές συνήθειες ανά ηλικία

Στην συνέχεια συγκρίναμε την επιβίωση για τους νέους και τους ηλικιωμένους ανάλογα με τις καπνιστικές τους συνήθειες. Στα παρακάτω **Γραφήματα 11 και 12** φαίνονται οι Kaplan-Meier καμπύλες για τους Καπνιστές, πρώην Καπνιστές και τους μη Καπνιστές, ξεχωριστά για τους νέους και τους ηλικιωμένους.



Γράφημα 11. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους (≤ 50 ετών) συγκρίνοντας τις καπνιστικές συνήθειές τους.



Γράφημα 12. Kaplan-Meier καμπύλες για τους ηλικιωμένους (> 50 ετών) συγκρίνοντας τις καπνιστικές συνήθειές τους.

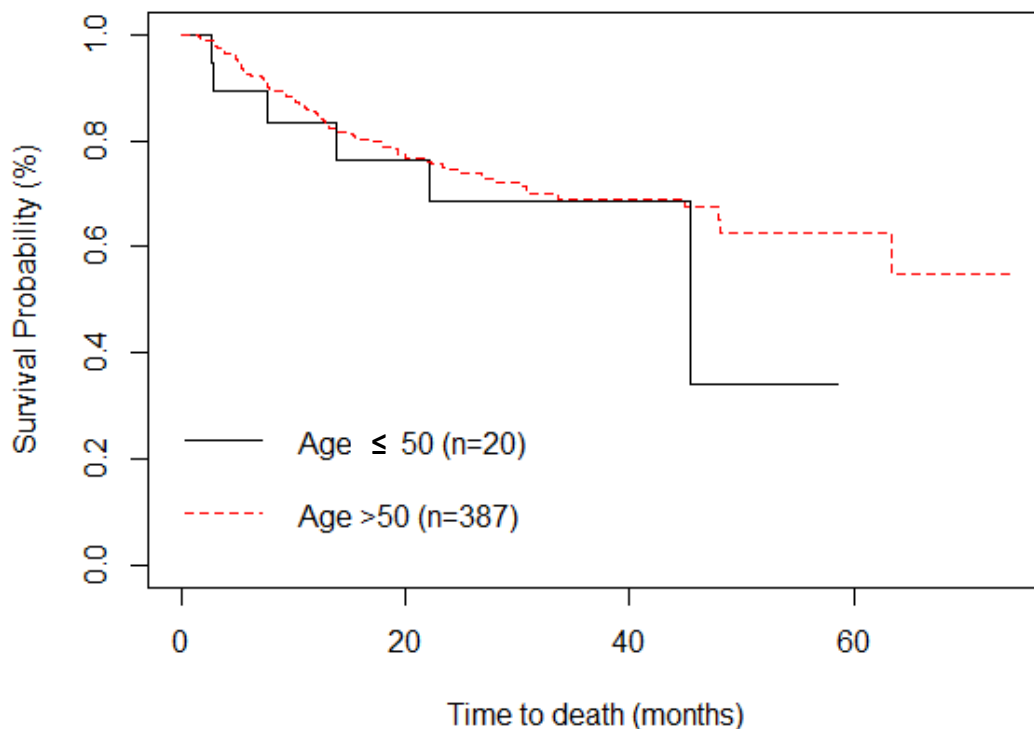
Παρατηρούμε ότι και για τις δύο ηλικιακές ομάδες οι πρώην καπνιστές είχαν καλύτερες καμπύλες επιβίωσης από τους νυν καπνιστές. Ωστόσο για την περίπτωση των μη καπνιστών τα πράγματα είναι διαφορετικά. Αναλυτικά, για τους νέους, φαίνεται ότι οι μη καπνιστές έχουν αρκετά καλύτερη καμπύλη επιβίωσης από τους νυν και πρώην καπνιστές, αν και θα πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι δεν είχαμε πάρα πολλούς μη καπνιστές ($N = 11$), οπότε θα πρέπει τα συμπεράσματά μας να είναι συντηρητικά. Η τιμή του p -value = 0.2 για τις τρεις καμπύλες επιβίωσης των νέων. Από την άλλη, για τους ηλικιωμένους φαίνεται ότι η καμπύλη των μη καπνιστών ήταν κάτω από τις υπόλοιπες δύο καμπύλες. Αυτό σημαίνει ότι οι μη καπνιστές είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν και από τους νυν και από τους πρώην καπνιστές. Ξανά οι διαφορές αυτές των τριών καμπυλών δεν βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές με p -value = 0.2. Ωστόσο φάνηκε πως οι ηλικιωμένοι είχαν διαφορετική εικόνα από τους νέους για τους μη καπνιστές.

Σύγκριση καμπυλών επιβίωσης των νέων και ηλικιωμένων για σταδιοποίηση τύπου III και IV

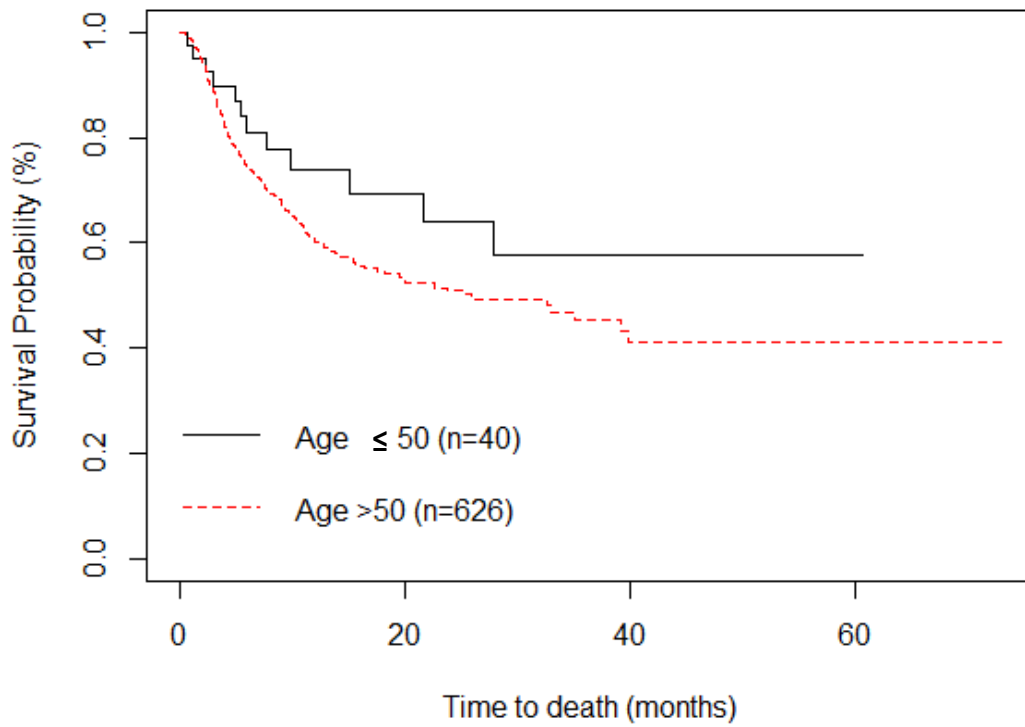
Τέλος συγκρίναμε τις καμπύλες επιβίωσης των νέων και ηλικιωμένων, αυτή την φορά ξεχωριστά για ασθενείς με σταδιοποίηση τύπου III και σταδιοποίηση τύπου IV.

Στην σταδιοποίηση τύπου III, παρατηρούμε ότι οι νέοι είχαν μερικώς χειρότερη καμπύλη επιβίωσης από τους ηλικιωμένους, χωρίς βέβαια να διαφοροποιούνται αρκετά μεταξύ τους οι δύο καμπύλες αυτές. Ακριβέστερα, οι νέοι είχαν 41% παραπάνω κίνδυνο από τους ηλικιωμένους να πεθάνουν (ΛΚ = 1.414, 95% ΔΕ: 0.617-3.24, p-value = 0.413) πράγμα που επαληθεύεται, επειδή η καμπύλη αυτών είναι οριακά πιο κάτω από αυτήν των ηλικιωμένων.

Για την σταδιοποίηση τύπου IV, είχαμε διαφορετική εικόνα, με την καμπύλη επιβίωσης των νέων να βρίσκεται πάνω από αυτή των ηλικιωμένων. Δηλαδή οι νέοι είχαν κατά 36% λιγότερο κίνδυνο για θάνατο (ΛΚ = 0.647, 95% ΔΕ: 0.362-1.157, p-value = 0.142) και οι δύο καμπύλες φαίνεται να διαχωρίζονται και αυτή των ηλικιωμένων βρίσκεται πιο κάτω από των νέων.



Γράφημα 13. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους (≤ 50 ετών) και ηλικιωμένους (> 50 ετών) ως προς σταδιοποίηση τύπου III



Γράφημα 14. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους (≤ 50 ετών) και ηλικιωμένους (> 50 ετών) ως προς σταδιοποίηση τύπου IV

3.2.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση δεδομένων

Ελέγξαμε τον ρόλο της ηλικίας σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση των άλλων συγχυτικών παραγόντων, καθώς μας ενδιέφερε να δούμε πως αλληλεπιδρούν και τροποποιούν την επίδραση της ηλικίας. Αρχικώς, εξαιρέσαμε τις περιπτώσεις ασθενών με ΜΜΚΠ που δεν είχαμε δεδομένα για τις καπνιστικές συνήθειές και τη λειτουργική κατάσταση τους. Έτσι πραγματοποιήσαμε την ανάλυσή μας με 1127 από τους 1242 συνολικά ασθενείς, με τους νέους να ανέρχονται σε 69 και τους ηλικιωμένους σε 1058, χωρίς να υπάρξει καμία ελλείπουσα τιμή για το δείγμα μας. Οι μεταβλητές που θεωρήσαμε ότι ήταν σημαντικές να μπουν στο μοντέλο ήταν αυτές που βγήκαν στατιστικά σημαντικές στην μονοπαραγοντική ανάλυση ή ήταν σημαντικές σύμφωνα με την σχετική βιβλιογραφία.

Αναλυτικά ήταν :

- Ηλικία
- Φύλο
- Κάπνισμα
- Ιστολογικός τύπος του ασθενούς
- Σταδιοποίηση του ασθενούς κατά την διάγνωση
- Λειτουργική κατάσταση (Performance Score) του ασθενούς κατά την έναρξη θεραπείας
- Χειρουργείο
- Αριθμός συμπτωμάτων
- Αριθμός μεταστάσεων

Στο μοντέλο μας που αναπτύξαμε η ηλικία, ως μεταβλητή ενδιαφέροντος, μπήκε ανεξαιρέτως στατιστικής σημαντικότητας και ήταν δίτιμη μεταβλητή (0: > 50 , 1: ≤ 50). Κατηγορία αναφοράς ήταν οι άνω των 50 ετών ασθενείς.

Το φύλο μπήκε κι αυτό σαν δίτιμη μεταβλητή παίρνοντας τις τιμές 0: Άντρας και 1: Γυναίκα. Κατηγορία αναφοράς ήταν οι Άντρες.

Αν και η ιστολογία ή οι καπνιστικές συνήθειες βγήκαν μη στατιστικά σημαντικές μεταβλητές, θεωρήθηκαν από την βιβλιογραφία σημαντικές κι έτσι συμπεριλήφθησαν μέσα στο μοντέλο. Η ιστολογία μπήκε στο μοντέλο ως κατηγορική μεταβλητή με κατηγορίες 0: Αδενοκαρκίνωμα , 1: Άλλος ιστολογικός τύπος και 2: Πλακώδες καρκίνωμα. Κατηγορία αναφοράς ήταν το Αδενοκαρκίνωμα. Το κάπνισμα μπήκε σαν δίτιμη μεταβλητή με 0: Καπνιστές (κατηγορία αναφοράς) και 1: Μη-Καπνιστές.

Η σταδιοποίηση του ασθενούς μπήκε ως κατηγορική μεταβλητή στο μοντέλο με 0: στάδια I και II (κατηγορία αναφοράς), 1: στάδιο III και 2: στάδιο IV.

Η λειτουργική κατάσταση ενός ασθενή μπήκε κι αυτή σαν κατηγορική μεταβλητή με 0: PS = 0 (κατηγορία αναφοράς), 1: PS = 1 και 2 και 3: PS = 3 και άνω.

Το Χειρουργείο μπήκε σαν μέθοδος θεραπείας στο μοντέλο με τιμές 0: δεν έκαναν χειρουργείο (κατηγορία αναφοράς) και 1: έκαναν χειρουργείο.

Ο αριθμός των συμπτωμάτων μπήκε ως κατηγορική μεταβλητή με κατηγορίες 0: ασυμπτωματικός (κατηγορία αναφοράς), 1: ένα σύμπτωμα και 2: παραπάνω από ένα σύμπτωμα

Τέλος για τον αριθμό μεταστάσεων είχαμε την εξής κατηγοριοποίηση με 0: καμία μετάσταση (κατηγορία αναφοράς), 1:1-2 μεταστάσεις και 2: παραπάνω από δύο μεταστάσεις.

Τα αποτελέσματα με τους αντίστοιχους Λόγους Κινδύνου και τα p-value, χωρίς τροποποιητές της επίδρασης για την ηλικία φαίνονται στον παρακάτω **Πίνακα 12**.

Πίνακας 12. Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την συνολική επιβίωση των ασθενών χωρίς αλληλεπιδράσεις			
Μεταβλητές	ΛΚ	95% ΔΕ	p-value
Ηλικία > 50 έτη ≤50	κατηγορία αναφοράς 0.703	0.431-1.145	0.157
Φύλο Άντρας Γυναίκα	κατηγορία αναφοράς 0.774	0.583-1.028	0.077
Κάπνισμα Ναι Όχι	κατηγορία αναφοράς 0.871	1 0.699-1.084	0.216
Ιστολογία Αδενοκαρκίνωμα Άλλο Πλακώδες	κατηγορία αναφοράς 1.058 1.064	0.730-1.535 0.828-1.366	0.765 0.628
Σταδιοποίηση I+II III IV	κατηγορία αναφοράς 2.511 5.570	1.379-4.573 1.541-20.139	0.003 0.009
Performance Score 0 1-2 3+	κατηγορία αναφοράς 1.224 2.642	0.908-1.650 1.801-3.877	0.185 <0.001
Χειρουργείο Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 0.548	0.369-0.814	0.003
Αριθμός συμπτωμάτων ασυμπτωματικός 1 2+	κατηγορία αναφοράς 1.129 1.483	0.839-1.520 1.095-2.009	0.422 0.011
Αριθμός μεταστάσεων 0 1-2 3+	κατηγορία αναφοράς 0.799 1.246	0.252-2.529 0.392-3.963	0.702 0.709

Για το παραπάνω απλό μοντέλο χωρίς έλεγχο για τις αλληλεπιδράσεις βλέπουμε αρχικώς ότι οι νέοι είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ηλικιωμένους κατά 20%, αν κι αυτό το αποτέλεσμα δεν προέκυψε στατιστικά σημαντικό (p-value = 0.157). Όσο αφορά το φύλο βρέθηκε πως οι γυναίκες ήταν αυτές που είχαν μειωμένο κίνδυνο θανάτου κατά 23% σε σχέση με τους άντρες με οριακά μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (p-value = 0.077). Στην συνέχεια, φαίνεται πως το κάπνισμα κατά τη διάγνωση είχε επιβαρυντικό ρόλο στην επιβίωση των ασθενών, με αυτούς που δεν κάπνιζαν να έχουν 13% μικρότερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους καπνιστές. Να σημειωθεί βέβαια ότι το παραπάνω αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Για το στάδιο της νόσου μπορούμε να πούμε ότι όσο προχωρημένο στάδιο είχε ένας ασθενής τόσο μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν καρκίνο σταδίου I και II (κατηγορία αναφοράς). Χαρακτηριστικά για τη σταδιοποίηση τύπου III οι ασθενείς είχαν σχεδόν 2.5 φορές (p-value < 0.01) μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς σταδίου I και II (κατηγορία αναφοράς) και οι ασθενείς με στάδιο IV είχαν 5.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για να πεθάνουν (p-value < 0.01), αντίστοιχα. Ο ιστολογικός τύπος δεν συνδέονταν με διαφορετική επιβίωση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Μάλιστα από το Wald test βρήκαμε ότι η συνολική επίδραση της μεταβλητής αυτής ήταν μη στατιστική σημαντική με $\chi^2 = 0.265$ και p-value = 0.875. Στην συνέχεια, για την λειτουργική κατάσταση (Performance Score) των ασθενών βρήκαμε ότι όσο χειροτερεύει η τιμή τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος. Συγκεκριμένα αυτοί με PS =1 ή 2 έχουν 22% (p-value = 0.185) παραπάνω κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς με PS = 0 και οι ασθενείς με PS= 3 και άνω έχουν σχεδόν 2.5 φορές (p-value <0.001) παραπάνω αντίστοιχο κίνδυνο από αυτούς με PS = 0. Ακόμη, για τον αριθμό των συμπτωμάτων βλέπουμε πως όσο αυξάνει ο αριθμός τους τόσο αυξάνουν και η πιθανότητα να πεθάνει ο ασθενής σε σχέση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς αλλά όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Αντίθετα, για την μέθοδο θεραπείας βλέπουμε ότι όσοι χειρουργήθηκαν έχουν καλύτερη επιβίωση, με μειωμένο κίνδυνο θανάτου κατά 46%, κάτι αναμενόμενο, καθώς η δυνατότητα χειρουργείου συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση. Τέλος η ύπαρξη μεταστάσεων δεν φάνηκε να επηρεάζει την επιβίωση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

Στη συνέχεια, ελέγξαμε και για τροποποιητές της επίδρασης της ηλικίας και βρέθηκε μόνο το φύλο να αλληλοεπιδρά στατιστικά σημαντικά με την ηλικία. Τα αποτελέσματα για το πολυπαραγοντικό μοντέλο με την αλληλεπίδραση της ηλικίας και φύλου δίνονται παρακάτω στον **Πίνακα 13** για τους άντρες και τις γυναίκες ξεχωριστά.

Πίνακας 13. Πολυπαραγοντικό μοντέλο με αλληλεπίδραση μεταξύ φύλου και ηλικίας				
Μεταβλητές		ΛΚ	95% ΔΕ	p-value
Άντρες (n=888)	Ηλικία	κατηγορία αναφοράς	0.271-0.983	0.044
	> 50			
Γυναίκες (n=239)	Ηλικία	0.717	0.531-0.969	0.030
	> 50	0.929	0.449-1.918	0.854

Κάπνισμα Ναι Όχι	κατηγορία αναφοράς 0.874	0.702-1.089	0.231
Ιστολογία Αδενοκαρκίνωμα Άλλο Πλακώδες	κατηγορία αναφοράς 1.054 1.045	0.727-1.529 0.814-1.342	0.780 0.728
Σταδιοποίηση I+II III IV	κατηγορία αναφοράς 2.492 5.470	1.368-4.538 1.513-19.777	0.003 0.01
Performance Score 0 1-2 3+	κατηγορία αναφοράς 1.251 2.640	0.927-1.690 1.799-3.875	0.144 <0.001
Χειρουργείο Όχι Ναι	κατηγορία αναφοράς 0.541	0.364-0.804	0.002
Αριθμός συμπτωμάτων ασυμπτωματικός 1 2+	κατηγορία αναφοράς 1.104 1.475	0.819-1.488 1.088-1.998	0.518 0.012
Αριθμός μεταστάσεων 0 1-2 3+	κατηγορία αναφοράς 0.805 1.266	0.254-2.551 0.398-4.027	0.713 0.690

Εφαρμόστηκε επιπλέον πολυπαραγοντικό μοντέλο με την αλληλεπίδραση ηλικίας και φύλου η οποία είναι οριακά μη στατιστικά σημαντική (p -value = 0.069). Το φύλο τροποποιεί την επίδραση της ηλικίας με διαφορετικούς Λόγους Κινδύνου για τους νέους και τους ηλικιωμένους αναλόγως αν είναι άντρες ή γυναίκες. Οι γυναίκες άνω των 50 ετών είχαν 29% μικρότερη πιθανότητα (p -value = 0.030) να πεθάνουν σε σχέση τους άντρες άνω των 50 ετών και συνεπώς καλύτερη επιβίωση από αυτούς. Οι άντρες κάτω των 50 ετών φαίνεται να έχουν στατιστικά σημαντικά μειωμένη πιθανότητα κατά 49% (p -value = 0.044) να πεθάνουν σε σχέση με τους άντρες άνω των 50 ετών. Αντίστοιχο αποτέλεσμα όμως δεν φαίνεται για τις γυναίκες.

3.3 Ανάλυση Ευαισθησίας

3.3.1 Ανάλυση για τον χρόνο χωρίς επιδείνωση Νόσου (Progression Free Survival)

Τα δεδομένα για αυτή την έκβαση ήταν διαθέσιμα για λιγότερα άτομα. Είχαμε δεδομένα για μόλις 721 ασθενείς, εκ των οποίων εξαιρέθηκαν από την μελέτη μας οι 53 λόγο ελλειπουσών τιμών για το κάπνισμα ή την λειτουργική κατάσταση των ασθενών. Τελικά είχαμε στην διάθεσή μας 668 (50.56%) ασθενείς για την ανάλυση, από τους 1242 συνολικά όπου οι 45 ήταν νέοι \leq 50 ετών και οι 623 ήταν άνω των 50 ετών.

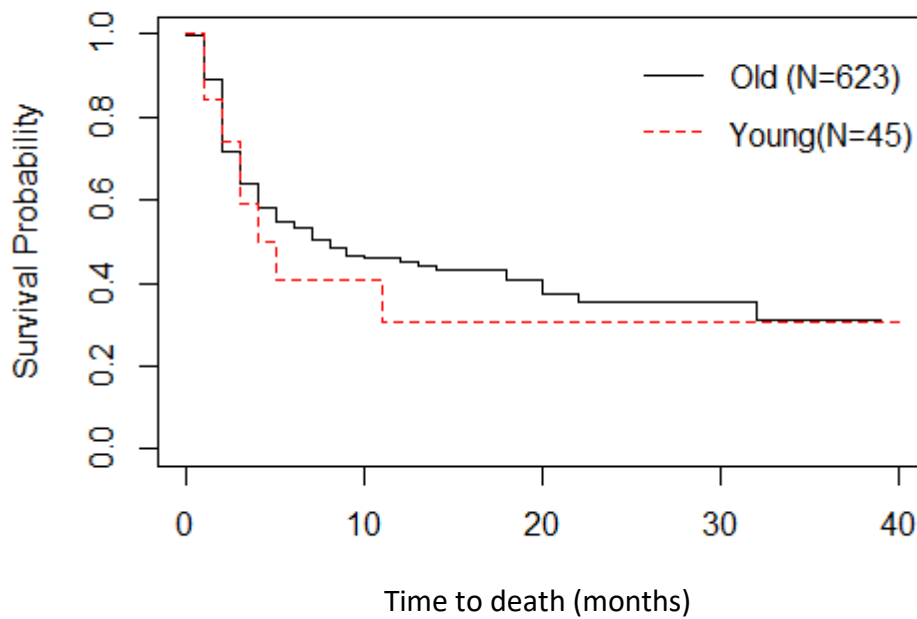
Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτή την ανάλυση ήταν:

- Ηλικία
- Φύλο
- Κάπνισμα
- Σταδιοποίηση του ασθενούς κατά την διάγνωση
- Ιστολογικός τύπος του ασθενούς
- Λειτουργική κατάσταση (Performance Score) του ασθενούς κατά την έναρξη θεραπείας
- Αριθμός συμπτωμάτων
- Αριθμός μεταστάσεων

Για την μεταβλητή κάπνισμα, ταξινομήσαμε τους πρώην και μη-καπνιστές μαζί επειδή ο αριθμός των πρώην καπνιστών ήταν πολύ μικρός και η κωδικοποίηση που πήρε το κάπνισμα ήταν: Ναι/Όχι. Η σταδιοποίηση κωδικοποιήθηκε ως εξής: I+II (κατηγορία αναφοράς), III και IV. Χρησιμοποιήσαμε την κατηγορία σταδίου IV ως κατηγορία αναφοράς, επειδή είχε τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες. Ακόμη, οι κατηγορίες I και II λήφθηκαν ως μία επειδή είχαν πολύ λίγους ασθενείς και τα αποτελέσματα αλλιώς θα ήταν πολύ ασθενή. Για την λειτουργική κατάσταση έχουμε την κωδικοποίηση: 0 (κατηγορία αναφοράς), 1-2 και 3+. Αντίστοιχα για τον αριθμό των συμπτωμάτων έχουμε: 0-ασυμπτωματικοί (κατηγορία αναφοράς), 1 και 2+. Τέλος για τον αριθμό των μεταστάσεων βάλλαμε ως κατηγορία αναφοράς 0 (όχι μετάσταση), 1-2 μεταστάσεις και άνω των 3 μεταστάσεων.

Αρχικώς, βλέποντας το **Γράφημα 15** για τις Kaplan-Meier καμπύλες των δύο ηλικιακών αυτών ομάδων παρατηρούμε ότι αν και φαίνεται οι ηλικιωμένοι να έχουν καλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από τους νέους, δεν διαφοροποιούνται αρκετά οι δύο καμπύλες μεταξύ τους. Αυτό επιβεβαιώνεται κι από τον στατιστικό έλεγχο log-rank με τιμή του p-value= 0.4 .

Comparison of Age Groups for PFS



Γράφημα 15. Kaplan-Meier καμπύλες για τους νέους (≤ 50 ετών) και τους ηλικιωμένους (> 50 ετών) για την Progression Free Survival

Επίσης ελέγξαμε για την διαφορά αυτή και με το Wilcoxon τεστ, κάνοντας την υπόθεση ότι συμβαίνουν οι περισσότεροι θάνατοι νωρίς στην μελέτη μας δεδομένου ότι στο παραπάνω γράφημα βλέπουμε ότι για τους νέους δεν έχουμε κάποιο συμβάν μετά τους 10 μήνες. Επιβεβαιώνεται ότι και με αυτό το Wilcoxon τεστ δεν υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά (p -value = 0.4). Βρήκαμε μάλιστα ότι οι νέοι έχουν διάμεσο χρόνο για μη εξέλιξη της νόσου 4 μήνες και οι ηλικιωμένοι έχουν αντίστοιχα 8 μήνες. Αυτή η διαφορά δεν είναι όμως πραγματική, γιατί από τα παραπάνω στατιστικά τεστ όπως είδαμε, η διαφορά δεν βγήκε στατιστικά σημαντική.

Μονοπαραγοντική ανάλυση και έλεγχος κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών για την PFS των ασθενών

Σημαντικό ήταν να προσδιορίσουμε ποιοι παράγοντες παίζουν τον μεγαλύτερο ρόλο για την μη πρόοδο της νόσου και την επηρεάζουν. Έτσι εφαρμόσαμε μονοπαραγοντικά μοντέλα επιβίωσης του Cox, αλλά αυτή την φορά η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν ο χρόνος μέχρι να αλλάξει η κατάσταση της νόσου ενός ασθενή (PFS). Αναλυτικά, όπως περιμέναμε ο Λόγος Κινδύνου για την ηλικία προέκυψε μη στατιστικά σημαντικός, υποδεικνύοντας ότι οι δύο ομάδες είχαν σχεδόν παρόμοια επιβίωση. Ο

παράγοντας φύλο έδειξε ότι οι γυναίκες είχαν κατά 20.1% λιγότερες πιθανότητες (p -value = 0.184) να αλλάξουν την κατάσταση νόσου τους μετά την θεραπεία. Το κάπνισμα, από την άλλη, ήταν επιβαρυντικός παράγοντας με αυτούς που γενικά δεν καπνίζουν να έχουν 18.3% λιγότερες πιθανότητες από αυτούς που καπνίζουν, αλλά δεν φαίνεται να βγαίνει στατιστικά σημαντική αυτή η σχέση. Ως προς τον ιστολογικό τύπο θα μπορούσαμε να πούμε ότι το Πλακώδες καρκίνωμα, το Μεγαλοκυτταρικό και το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα φάνηκαν να έχουν λιγότερες πιθανότητες από το Αδενοκαρκίνωμα, για υποτροπή της νόσου. Βέβαια τα αποτελέσματα δεν βγήκαν στατιστικά σημαντικά για την μεταβλητή του ιστολογικού τύπου κι αυτό επιβεβαιώνεται από το Wald test με $\chi^2 = 5.45$ και p -value = 0.243. Από την άλλη, για την σταδιοποίηση βλέπουμε ότι όσο μικραίνει το στάδιο της νόσου τόσο μικραίνει και η πιθανότητα για υποτροπή. Συγκεκριμένα για το στάδιο τύπου III οι ασθενείς έχουν 82.7% λιγότερες πιθανότητες (p -value < 0.001) να έχουν υποτροπή της νόσου τους σε σχέση με αυτούς με σταδίου τύπου IV. Οι ασθενείς σταδίου I+II μαζί έχουν κατά 93.1% (p -value < 0.001) πιθανότητες να έχουν υποτροπή σε σχέση με τους ασθενής σταδίου IV. Για τον αριθμό των συμπτωμάτων φαίνεται ότι όσο περισσότερα συμπτώματα έχει κάποιος, τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα για υποτροπή της νόσου που μπορεί να φτάσει και κατά 82% παραπάνω πιθανότητες (p -value = 0.009). Μάλιστα η μεταβλητή αυτή του αριθμού συμπτωμάτων βγαίνει στατιστικά σημαντική από το Wald test με $\chi^2 = 12.22$ και p -value = 0.006. Για τον αριθμό μεταστάσεων βλέπουμε επίσης ότι όσο αυξάνει ο αριθμός αυτός τόσο αυξάνει ο κίνδυνος για υποτροπή της νόσου. Μάλιστα για μέχρι 2 μεταστάσεις ο κίνδυνος διπλασιάζεται (p -value < 0.001) και για παραπάνω από 2 μεταστάσεις ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 3.5 φορές (p -value < 0.001). Τέλος για την λειτουργική κατάσταση τα αποτελέσματα ήταν ασαφή και δεν μπορούμε να βρούμε σε κάποιο συμπέρασμα. Τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνονται αναλυτικά στον **Πίνακα 14**.

Πίνακας 14. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης μοντέλων κινδύνου Cox για την Επιβίωση χωρίς επιδείνωση Νόσου (PFS)			
Μεταβλητές	ΛΚ	95% ΔΕ	p-value
Φύλο Άντρας Γυναίκα	κατηγορία αναφοράς 0.865	0.655-1.144	0.309
Ηλικιακή ομάδα > 50 ≤ 50	κατηγορία αναφοράς 1.208	0.782-1.865	0.395
Κάπνισμα Ναι Όχι	κατηγορία αναφοράς 0.914	0.726-1.15	0.443
Ιστολογία Αδενοκαρκίνωμα Άλλο Πλακώδες	κατηγορία αναφοράς 0.887 0.609	0.592-1.328 0.470-0.788	0.560 <0.001
Σταδιοποίηση			

I+II	κατηγορία αναφοράς		
III	1.538	0.958-2.469	0.074
IV	3.197	2.042-5.005	<0.001
Performance score	κατηγορία αναφοράς		
0			
1-2	1.316	0.983-1.762	0.066
3+	1.888	1.241-2.874	<0.003
Αριθμός Συμπτωμάτων ασυμπτωματικοί	κατηγορία αναφοράς		
1	1.065	0.796-1.427	0.670
2+	1.364	1.010-1.843	0.043
Αριθμός μεταστάσεων	κατηγορία αναφοράς		
0			
1-2	2.147	1.639-2.812	<0.001
3+	2.374	1.772-3.181	<0.001

Παρατηρούμε ότι τα παραπάνω μονοπαραγοντικά μοντέλα στην πλειοψηφία είχαν Λόγο Κινδύνου μη στατιστικά σημαντικό και μάλιστα για τις κύριες μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν, όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα κλπ. Δοκιμάζοντας να αλλάξουμε την κωδικοποίηση της ηλικίας και να την χρησιμοποιήσουμε ως συνεχή μεταβλητή στο μοντέλο μας, βρήκαμε πάλι ένα μη στατιστικό ΛΚ = 0.992 (p-value = 0.183). Το ίδιο ισχύει και για τα πολυπαραγοντικά μοντέλα όπου δεν είχαμε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 15**. Όπως φαίνεται κι εδώ, η επίδραση της ηλικίας είναι μη στατιστικά σημαντική με p-value = 0.827 κι επομένως δεν μπορούμε να λάβουμε υπόψη τον ΛΚ για αυτήν την μεταβλητή.

Πίνακας 15. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης μοντέλων κινδύνου Cox για την Επιβίωση χωρίς επιδείνωση Νόσου (PFS)			
Μεταβλητές	ΛΚ	95% ΔΕ	p-value
Φύλο	κατηγορία αναφοράς		
Άντρας	0.818	0.614-1.090	0.170
Γυναίκα			
Ηλικιακή ομάδα	κατηγορία αναφοράς		
> 50	0.951	0.604-1.497	0.827
≤ 50			
Κάπνισμα	κατηγορία αναφοράς		
Ναι	0.878	0.695-1.11	0.279
Όχι			
Ιστολογία	κατηγορία αναφοράς		
Αδενοκαρκίνωμα	0.789	0.519-1.200	0.268
Άλλο	0.629	0.478-0.828	<0.001
Πλακώδες			
Σταδιοποίηση	κατηγορία αναφοράς		
I+II	1.416	0.878-2.285	0.153
III	4.529	1.308 -15.68	0.017
IV			
Performance score	κατηγορία αναφοράς		
0	1.143	0.846-1.543	0.383
1-2	1.383	0.899 -2.126	0.139
3+			

Αριθμός Συμπτωμάτων ασυμπτωματικοί	κατηγορία αναφοράς		
1	1.054	0.784-1.412	0.727
2+	1.252	0.919 -1.706	0.155
Αριθμός μεταστάσεων	κατηγορία αναφοράς		
0			
1-2	0.592	0.183 -1.913	0.381
3+	0.593	0.182 -1.929	0.385

Θεωρήσαμε ότι καλό θα ήταν να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα για τους Λόγους Κινδύνου και για τα μονοπαραγοντικά μοντέλα παίρνοντας μια αδρή εικόνα για τον επιβαρυντικό ή μη ρόλο των μεταβλητών.

3.3.2 Ανάλυση Λογιστικής Παλινδρόμησης για EGFR γονότυπο ασθενών με ΜΜΚΠ

Ο γονότυπος EGFR ήταν ο μοναδικός γονότυπος που είχαμε πλήρη δεδομένα και με αρκετά σημαντικό αριθμό EGFR(+) για ασθενείς και των δύο ηλικιακών ομάδων. Συγκεκριμένα από τους 505 συνολικά ασθενείς με πληροφορίες για την μετάλλαξη του γονιδίου του EGFR κατά την διάγνωσή τους, είχαμε πλήρη δεδομένα για όλες τις μεταβλητές μας για 440 από αυτούς. Είναι ένα ποσοστό 35.42% από το συνολικό μέγεθος των ασθενών της μελέτης μας με 1242 ασθενείς μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Αναλυτικά, 43 ασθενείς είχαν θετικό μοριακό έλεγχο για μετάλλαξη του EGFR και οι 397 αρνητικό μοριακό έλεγχο EGFR. Με βάση την ηλικιακή ομάδα, για τους νέους είχαμε συνολικά 9 που είχαν EGFR(+) και 27 που είχαν EGFR(-). Για τους ηλικιωμένους είχαμε 34 με EGFR(+) και 370 με EGFR(-). Επισημαίνεται ότι ο αριθμός των θετικών είναι πολύ χαμηλός και μειώνει την στατιστική ισχύ.

Λόγω του μικρού αριθμού παρατηρήσεων έγινε επανακωδικοποίηση ορισμένων μεταβλητών σε λιγότερες κατηγορίες, ως εξής:

Ιστολογικός τύπος = 0* (Αδenoκαρκίνωμα) , 1 (Άλλο), 2 (Πλακώδες καρκίνωμα)

Σταδιοποίηση = 0* (Στάδιο IV), 1 (Στάδιο III), 2 (Στάδιο I και II)

* = κατηγορία αναφοράς

Παρατηρήσαμε ότι για την μεταβλητή Σταδιοποίηση της κατηγορίας 2 (I+II) το Standard error = 747.6 και p-value > 0.9. Έτσι τρέχοντας τα μονοπαραγοντικά μοντέλα στην αρχή είδαμε την επίδραση των μεταβλητών στην πιθανότητα του να έχει κάποιος ασθενής κάνει μετάλλαξη στο γονίδιο EGFR (δηλαδή EGFR+). Τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών μοντέλων μας φαίνονται στον παρακάτω **Πίνακα 16**.

Πίνακας 16. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης			
Μεταβλητές	OR	95% ΔΕ	p-value
Φύλο Γυναίκα Άντρας	1 0.391	0.206-0.744	0.004
Ηλικιακή ομάδα ≤ 50 > 50	1 0.276	0.123-0.663	0.002
Κάπνισμα Όχι Ναι	1 0.239	0.112-0.475	<0.001
Ιστολογία Αδενοκαρκίνωμα Πλακώδες Άλλο	1 0.880 0.352	0.137-3.168 0.019-1.732	0.866 0.312
Αριθμός μεταστάσεων 0 1-2 3+	1 2.446 2.208	1.069-6.105 0.937-5.610	0.041 0.079

Αναλυτικά βρέθηκε ότι το φύλο σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την συχνότητα των θετικών, με τους άντρες να έχουν 61% (p-value= 0.004) μικρότερη πιθανότητα από τις γυναίκες να βρεθούν με EGFR(+). Όσο αφορά την ηλικιακή ομάδα φαίνεται ότι οι ηλικιωμένοι έχουν 73% μικρότερη πιθανότητα από τους νέους να βρεθούν EGFR(+), (p-value = 0.002). Φαίνεται πως το κάπνισμα σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την μείωση της πιθανότητας (ORs =0.24, p-value<0.001) για EGFR(+). Η αναλογία των EGFR(+) δεν διαφοροποιείται ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο.

Πολυπαραγοντική Ανάλυση- Λογιστική Παλινδρόμηση για μετάλλαξη του EGFR γονιδίου

Οι μεταβλητές σύμφωνα με τα προηγούμενα που φάνηκαν να έχουν νόημα και μελετήθηκαν στα μονοπαραγοντικά μοντέλα ήταν αυτές που ελέγχθηκαν για να μπουν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Τέσσερις μεταβλητές τελικώς μπήκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο κι αυτές ήταν οι εξής:

- Φύλο
- Ηλικία
- Κάπνισμα
- Αριθμός μεταστάσεων κατά τη διάγνωση

Παρακάτω δίνεται ο **Πίνακας 17** με τα αποτελέσματα του μοντέλου αυτού.

Πίνακας17. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικού μοντέλου Λογιστικής Παλινδρόμησης			
Μεταβλητή	OR	95% ΔΕ	p-value
Φύλο			
Γυναίκα	1		
Άντρας	0.398	0.201-0.788	0.008
Ηλικιακή ομάδα			
≤ 50	1		
> 50	0.264	0.108-0.683	0.004
Κάπνισμα			
Όχι	1		
Ναι	0.220	0.100-0.446	<0.001
Αριθμός μεταστάσεων			
0	1		
1-2	2.775	1.157-7.276	0.028
3+	2.561	1.040-6.819	0.047

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα η επίδραση των μεταβλητών που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο παραμένουν σημαντικές και προς την ίδια κατεύθυνση που εμφανίστηκαν στα μονοπαραγοντικά μοντέλα.

Έγινε έλεγχος και για μοντέλα αλληλεπιδράσεων και μάλιστα μεταξύ της ηλικίας- μεταβλητή ενδιαφέροντος- και των υπολοίπων μεταβλητών, αλλά δεν βρέθηκε να υπάρχει σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας κάποια αλληλεπίδραση. Μάλιστα το ενδιαφέρον μας στράφηκε και για την αλληλεπίδραση που μπορεί να υπήρχε μεταξύ φύλου και ηλικίας, αλλά ο όρος της αλληλεπίδρασης για τις δύο αυτές μεταβλητές είχε $p\text{-value} = 0.486$.

4.Συζήτηση

4.1 Βασικά Ευρήματα

Ο Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα είναι ένας τύπος καρκίνου που συναντάται κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο υπάρχει κι ένα μικρό ποσοστό ασθενών που είναι νέοι κάτω των 50 ετών. Η επιδημιολογία του ΜΜΚΠ για τους νέους και τα κλινικά χαρακτηριστικά τους δεν είναι σαφή στην διεθνή βιβλιογραφία και υπάρχει μεγάλη ανάγκη για να καθοριστούν πλήρως αυτά τα στοιχεία. Στην παρούσα μελέτη δείξαμε πως υπάρχουν διαφορετικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και βρήκαμε τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση των ασθενών αυτών.

Η μελέτη μας ήταν μία αναδρομική μελέτη κοορτής που αποτελούταν από 1242 ασθενείς με ΜΜΚΠ από την Ογκολογική Μονάδα της Γ'ΠΠ του ΓΝΝΘΑ «Σωτηρία». Ο πληθυσμός της μελέτης μας ήταν κυρίως Έλληνες κατά 98.8%. Οι νέοι (≤ 50 ετών) που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ήταν 73, ποσοστό κοντά στο 5.8% και οι ηλικιωμένοι (> 50 ετών) ήταν 1169 με αντίστοιχο ποσοστό 94.1%. Αν και βρήκαμε πως οι νέοι είχαν καλύτερη επιβίωση σε σχέση με τους ηλικιωμένους ($ΛΚ = 0.703$, 95% ΔΕ: 0.431-1.145), η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστική σημαντική. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με αρκετές προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν διαφορετικούς ασθενείς από διαφορετικές εθνικότητες και δεν βρήκαν διαφοροποίηση στην επιβίωση μεταξύ των νέων και ηλικιωμένων ασθενών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η μελέτη του Sekine (Sekine et al. 1999) η οποία παρόλο που εντόπισε διαφορές σε δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως το φύλο δεν βρήκε κάποια διαφορά στην επιβίωση των δύο ηλικιακών ομάδων. Επίσης, η μελέτη του Shimono (Shimono et al. 1994) αν και εντόπισε πως οι νέοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν πιο προχωρημένο στάδιο νόσου, η επιβίωσή τους δεν διαφέρει από τους μεγαλύτερους σε ηλικία σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο υπήρξαν και μελέτες που βρήκαν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων, αλλά τα αποτελέσματα τους δεν ήταν σταθερά σε σχέση με το αν οι νέοι είχαν καλύτερη επιβίωση από τους ηλικιωμένους. Συγκεκριμένα, όπως και στην μελέτη μας, η μελέτη του Arnold (Arnold et al. 2016) βρήκε ότι οι νέοι είχαν καλύτερη ποσοστά επιβίωσης και μάλιστα για όλα τα στάδια I-IV της νόσου με $p\text{-value} < 0.001$. Σε αντίθεση όμως έρχεται το αποτέλεσμα αυτό με την μελέτη του Bryant (Bryant et al. 2008), η οποία βρήκε για την 5-ετία ότι οι ηλικιωμένοι είχαν καλύτερη επιβίωση από τους νέους (62% vs 51%) με στατιστική σημαντικότητα $p\text{-value} = 0.037$. Μάλιστα αυτή η μελέτη αφορούσε μόνο ασθενείς που είχαν κάνει χειρουργείο ως θεραπευτική λύση, οπότε υπάρχει σημαντική διαφορά στα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτής της μελέτης (π.χ. ως προς την σταδιοποίηση των ασθενών) με τους ασθενείς ΜΜΚΠ γενικότερα.

Ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης είναι ότι οι γυναίκες είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου. Αυτό το συμπέρασμα έρχεται σε συμφωνία και με άλλες μελέτες όπως είναι του Cerfolio (Cerfolio et al. 2006) στην οποία βρέθηκε ότι οι γυναίκες με στάδια I, II και III είχαν καλύτερη επιβίωση από τους άντρες. Βέβαια φάνηκε πως η ηλικία είχε τροποποιητική δράση στη σχέση φύλου-επιβίωσης

και βρήκαμε από το μοντέλο με την αλληλεπίδραση πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Στο μοντέλο με την αλληλεπίδραση φύλου και ηλικίας, βρήκαμε ότι οι γυναίκες άνω των 50 ετών έχουν μειωμένο κίνδυνο από τους άντρες άνω των 50 ετών για να πεθάνουν. Για τις γυναίκες κάτω των 50 ετών δεν βρέθηκε κάποια σχέση σε σύγκριση με τους άντρες.

Στην σταδιοποίηση τύπου III, βρήκαμε ότι οι νέοι είχαν σχετικά χειρότερη καμπύλη επιβίωσης από τους ηλικιωμένους, χωρίς βέβαια να επιβεβαιώνεται και στατιστικά αυτό. Συγκεκριμένα, οι νέοι είχαν 41% παραπάνω κίνδυνο από τους ηλικιωμένους να πεθάνουν, δηλαδή $ΛΚ = 1.414$ με 95% ΔΕ: 0.617-3.24 και $p\text{-value} = 0.413$.

Όπως ήταν αναμενόμενο, βρήκαμε ότι όσο χειροτερεύει το στάδιο της νόσου για τους ασθενείς, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς σταδίου I ή II. Μάλιστα για το τελικό στάδιο IV της νόσου, οι ασθενείς ΜΜΚΠ είχαν σχεδόν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από τους ασθενείς σταδίου I ή II, αποτέλεσμα που ήταν στατιστικά σημαντικό. Ίδια εικόνα είχαμε και για την λειτουργική κατάσταση των ασθενών, η οποία όσο χειρότερουε τόσο αυξάνονταν η πιθανότητα θανάτου σε σχέση με τους πλήρως λειτουργικούς ασθενείς.

Στην συνέχεια, για τις δύο ηλικιακές ομάδες βρέθηκε ετερογένεια ως προς τα δημογραφικά και κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Το ποσοστό των γυναικών ήταν μεγαλύτερο στις μικρές ηλικίας με τον λόγο των αντρών προς τις γυναίκες να είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους (3.71 vs 2.04). Αυτό το αποτέλεσμα συμφωνεί με τα ευρήματα και άλλων μελετών (Subramanian et al. 2010, Ramalingam et al. 1998, McDuffie et al. 1989). Για παράδειγμα, ο McDuffie (McDuffie et al. 1989) βρήκε ότι για τους νέους ο λόγος Αντρών: Γυναικών ήταν 1.17, ενώ για τους ηλικιωμένους ο λόγος Αντρών : Γυναικών έφτανε το 3.47. Σχετικά με τον ιστολογικό τύπο το Αδενοκαρκίνωμα ήταν ο πιο συχνός τύπος στους νέους σε ποσοστό 83.6%, γεγονός που συναντάται και σε άλλες μελέτες (Subramanian et al. 2010, Ramalingam et al. 1998). Από την άλλη το Πλακώδες ήταν ο πιο συχνός τύπος στους ηλικιωμένους σε ποσοστό 35.3 %. Αν και για την σταδιοποίηση φάνηκε να μην υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ($p\text{-value} = 0.71$) μεταξύ νέων και ηλικιωμένων, αρκετές μελέτες έχουν βρει ότι οι νέοι εμφανίζονται με πιο προχωρημένα στάδια νόσου (Gadgeel et al. 1999). Διαφορετική εικόνα είχαμε για την λειτουργική κατάσταση των ασθενών. Οι νέοι φαίνεται πως εμφανίζονταν κατά την διάγνωση με καλύτερη λειτουργική κατάσταση σε σχέση με τους ηλικιωμένους ($p\text{-value} = 0.036$). Σημαντικά ήταν τα ποσοστά των νέων έναντι των ηλικιωμένων (41.1% vs 23.8%) που τους χορηγούνταν η μέθοδος χειρουργείου ως θεραπεία για τον ΜΜΚΠ και μάλιστα είναι αυτή η διαφορά και στατιστικά σημαντική ($p\text{-value} < 0.01$). Επιπροσθέτως, βρήκαμε για τον ιστολογικό τύπο του Αδενοκαρκινώματος ότι οι ηλικιωμένοι είναι λιγότερο πιθανό να καπνίζουν σε σχέση με τους νέους ($p\text{-value} < 0.001$). Το ίδιο ισχύει και για το Πλακώδες καρκίνωμα για το οποίο όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μειώνονται οι καπνιστικές συνήθειες για τους ηλικιωμένους ($p\text{-value} < 0.001$). Δεν έχει εντοπιστεί παρόμοια ανάλυση σε προηγούμενη βιβλιογραφία μέχρι στιγμής. Για το φύλο και τις καπνιστικές συνήθειες εντοπίσαμε σαν στατιστική σημαντική διαφορά ότι οι ηλικιωμένοι άντρες ήταν πιθανότερο να ήταν πρώην καπνιστές σε σχέση με τους νέους (43.1% vs 23.9%). Όμως φάνηκε πως οι ηλικιωμένες γυναίκες κάπνιζαν περισσότερο σε σχέση με τις νέες, ενώ για τους άντρες είχαμε το αντίθετο- οι νέοι άντρες κάπνιζαν περισσότερο ($p\text{-value} < 0.01$).

Ακόμη οι δύο ηλικιακές ομάδες είχαν σχεδόν παρόμοια ποσοστά ως προς την συμπτωματολογία και τις μεταστάσεις, χωρίς να εντοπίζεται κάποια στατιστική σημαντική διαφορά. Μόνο ως προς το σύμπτωμα του πόνου στο Θώρακα εντοπίστηκε διαφορά με τους νέους να το εμφανίζουν πιο συχνά από τους ηλικιωμένους (30.1% vs 16.5%) και με $p\text{-value} = 0.002$. Παρόμοιο αποτέλεσμα βρίσκεται και στις μελέτες του Nugent et al. 1997 και Kuo et al. 2000. Επίσης για την μετάσταση στον εγκέφαλο φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p\text{-value} = 0.034$) όπου στους νέους γίνεται με διπλάσια ποσοστά από τους ηλικιωμένους (16.4% vs 9%). Τέλος φαίνεται πως οι νέοι έκαναν σε

μεγαλύτερα ποσοστά χειρουργείο ως μέθοδο θεραπείας σε αντίθεση με τους ηλικιωμένους (41.1% vs 23.8%; p-value < 0.001) αν και σε προηγούμενη βιβλιογραφία δεν εντοπίζεται κάποια τέτοια διαφορά He et al. 2020.

Στην συνέχεια ελέγξαμε την επιβίωση χωρίς εξέλιξη/πρόοδο της νόσου σε ασθενείς που είχαν κάνει χημειοθεραπεία ως μέθοδο θεραπείας, η οποία από όσο γνωρίζουμε δεν έχει μελετηθεί σε αρκετές προηγούμενες μελέτες. Από τα αποτελέσματα φάνηκε πως οι νέοι είχαν αυξημένο κίνδυνο για υποτροπή της νόσου σε σχέση με τους ηλικιωμένους (ΛΚ = 1.208; 95% ΔΕ: 0.782-1.865; p-value = 0.395). Επιπλέον, οι γυναίκες είχαν κατά 14% μικρότερες πιθανότητες για υποτροπή της νόσου, ενώ το κάπνισμα φάνηκε να επιβαρύνει κατά 9.4% για αλλαγή. Να σημειωθούν ότι τα παραπάνω αποτελέσματα δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά.

Για τους 505 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν για μοριακό έλεγχο για εντοπισμό μετάλλαξης του EGFR γονιδίου βρέθηκαν ότι ήταν θετικοί το 16.4% των νέων και το 6.68% των ηλικιωμένων. Η σύγκριση λοιπόν των δύο ηλικιακών ομάδων μας δείχνει ότι οι νέοι εμφανίζουν ποσοστά σημαντικά υψηλότερα από τους ηλικιωμένους για μεταλλάξεις στο γονίδιο του EGFR, με στατιστική σημαντικότητα (p-value= 0.013). Οι γυναίκες βρέθηκαν με ποσοστό 21.3% θετικές σε μοριακό έλεγχο, ενώ οι άντρες σε ποσοστό 8.86% θετικοί. Η σύγκριση αυτών των αναλογιών έδειξε ότι οι γυναίκες εμφάνιζαν μεταλλάξεις στο EGFR γονίδιο πιο συχνά σε σχέση με τους άντρες (p-value < 0.05). Αυτό επιβεβαιώνεται και από την σχετική βιβλιογραφία όπου η επίπτωση των μεταλλάξεων του EGFR είναι περίπου 25.8% για τις γυναίκες και 12.2% για τους άντρες (Prabhakar et al. 2015). Δυστυχώς δεν είχαμε αρκετά δεδομένα για όλους τους ιστολογικούς τύπους και τη σταδιοποίηση των ασθενών και επομένως η σύγκριση ήταν δύσκολη. Ωστόσο από το πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης βρέθηκε πως οι ηλικιωμένοι είχαν λιγότερες πιθανότητες (74%) για μετάλλαξη του γονιδίου αυτού και φαίνεται πως η ηλικία επιδρά ως ανασταλτικός παράγοντας για την μετάλλαξη. Μάλιστα το αποτέλεσμα αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό με p-value = 0.004 και ΛΚ = 0.264; 95% ΔΕ: 0.108-0.683. Είναι σημαντικό να τονισθεί σε αυτό το σημείο ότι δεν εντοπίστηκε στην ανάλυση κάποια αλληλεπίδραση των μεταβλητών με την ηλικία. Τέλος φάνηκε πως το φύλο και το κάπνισμα παίζουν στατιστικά σημαντικό ρόλο στις πιθανότητες για μετάλλαξη. Αναλυτικά οι άντρες έχουν 61% λιγότερες πιθανότητες για θετικό μοριακό έλεγχο σε σχέση με τις γυναίκες (ΛΚ = 0.398; 95%ΔΕ: 0.201—0.788; p-value= 0.008) και οι καπνιστές έχουν 78% λιγότερες πιθανότητες αντίστοιχα (ΛΚ = 0.220; 95% ΔΕ: 0.100—0.446; p-value < 0.001). Δεν έχει εντοπιστεί κάποια προηγούμενη ανάλυση στην διεθνή βιβλιογραφία μέχρι στιγμής και η ανάλυσή μας θεωρείται πρωτότυπη.

4.2 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Μελέτης

Τα πλεονεκτήματα της μελέτης μας είναι καταρχήν ότι είχαμε αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από ένα Ελληνικό νοσοκομείο. Το ποσοστό των ασθενών με πλήρη παρακολούθηση ήταν αρκετά μεγάλο, 99%, γεγονός που μας βοηθάει να αποφύγουμε σφάλμα μεροληψίας, όταν χάνουμε τους ασθενείς από την μελέτη παρακολούθησής μας (loss to follow-up bias). Όλοι οι ασθενείς μας είχαν μετρήσεις με PET/CT τομογραφία, γεγονός που μας δίνει την δυνατότητα για ακριβή προσδιορισμό των μεταστάσεων και των στοιχείων για τον καθορισμό της σταδιοποίησης του ασθενούς. Επίσης ελέγξαμε για την συσχέτιση πολλών κλινικών παραγόντων με την επιβίωση, όπως είναι τα συμπτώματα ή ο αριθμός μεταστάσεων γεγονός που μας έδωσε σωστότερες εκτιμήσεις. Επίσης είχαμε δεδομένα μοριακού ελέγχου για το EGFR γονίδιο και αναδείξαμε την συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας με EGFR(+) γεγονός που δεν έχει γίνει πολύ συχνά μέχρι τώρα στην διεθνή βιβλιογραφία.

Τα μειονεκτήματα της μελέτης μας ήταν αρχικώς, λόγω αναδρομικής μελέτης, η ποιότητα των πληροφοριών που συλλέγονται κατά την συμπλήρωση των στοιχείων δεν είναι πάντα σταθερή. Επίσης επειδή τα δεδομένα της μελέτης αφορούσαν ασθενείς ενός ογκολογικού κέντρου, τα αποτελέσματα δεν είναι γενικεύσιμα για το σύνολο του Ελληνικού πληθυσμού. Συγκεκριμένα για την ανάλυση επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ή για τα δεδομένα για την μετάλλαξη του γονιδίου EGFR είχαμε πολλά ελλιπή δεδομένα με αποτέλεσμα να εξαιρέσουμε αρκετούς ασθενείς από την μελέτη μας και να τρέξουμε μόνο αναλύσεις ευαισθησίας για αυτό το μικρότερο δείγμα. Επιπλέον, δεν είχαμε μετρήσεις για την ποσότητα καπνίσματος, τα συνολικά έτη καπνίσματος αλλά και την συχνότητα που κάπνιζαν οι ασθενείς. Τέλος δεν είχαμε δεδομένα και για το ιστορικό καρκίνου της οικογένειας για να ελέγξουμε και τον ρόλο του γονιδίου EGFR στην επιβίωση των ασθενών.

4.3 Συμπεράσματα

Σε αυτήν την μελέτη δείξαμε ότι δεν υπάρχει διαφοροποίηση ως προς την επιβίωση μεταξύ των νέων και των ηλικιωμένων. Ωστόσο, οι γυναίκες είχαν καλύτερη επιβίωση σε σχέση με τους άντρες, ενώ η λειτουργική κατάσταση των νέων γυναικών ήταν καλύτερη σε σχέση με τις μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες. Επίσης δείξαμε πως οι νέοι είχαν περισσότερες πιθανότητες για θετικό μοριακό έλεγχο του γονιδίου EGFR σε σχέση με τους ηλικιωμένους, ενώ δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια διαφορά μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

4.4 Προτάσεις για περαιτέρω διερεύνηση

Θα ήταν χρήσιμο να πραγματοποιηθούν παραπάνω μελέτες λαμβάνοντας υπόψη τους παραπάνω περιορισμούς της μελέτης αυτής. Σημαντικό είναι να ελεγχθούν κι άλλες υποομάδες γονιδίων, όπως τα γονίδια ALK και η έκφραση της πρωτεΐνης PD-L1, με σκοπό την διερεύνηση της συσχέτισής τους με τον ΜΜΚΠ. Επίσης περιβαλλοντικοί καρκινογόνοι παράγοντες είναι επίσης σημαντικό να συμπεριληφθούν σε μελλοντικές αναλύσεις για να εξετασθεί ο ρόλος τους, όπως για παράδειγμα οι ατμοσφαιρικοί ρύποι.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Η πρόγνωση είναι δυσμενής λόγω της επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς της νόσου αλλά και των περιορισμένων – μέχρι πρόσφατα τουλάχιστον – θεραπευτικών επιλογών, με τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης να μην υπερβαίνουν το 20%. Ο ΜΜΚΠ αποτελεί το 85% των περιστατικών καρκίνου πνεύμονα ενώ κατατάσσεται περαιτέρω σε τρεις κύριους ιστολογικούς τύπους (αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα και καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα). Εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 70 έτη. Εντούτοις, υπάρχει κι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που είναι νεότεροι των 50 ετών. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι νεότεροι σε ηλικία ασθενείς διαγιγνώσκονται συχνότερα σε προχωρημένη νόσο και κάποιες θεωρούν ότι παρουσιάζουν και επιθετικότερη συμπεριφορά της νόσου.

Σκοπός: Ο στόχος του προτεινόμενου ερευνητικού έργου είναι η διερεύνηση των κλινικών, ιστολογικών και μοριακών χαρακτηριστικών σε νέους ασθενείς ≤ 50 ετών και ηλικιωμένους ασθενείς >50 ετών, οι διαφορές τους και η πιθανή συσχέτιση τους με την συνολική επιβίωσή (OS) τους, το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) και τις πιθανότητες για μετάλλαξη του γονιδίου EGFR.

Υλικό και Μέθοδοι: Παρακολογήθηκαν συνολικά 1242 ασθενείς ΜΜΚΠ από την ογκολογική μονάδα της Γ' Παθολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του νοσοκομείου «η Σωτηρία» για τα έτη 2014-2020. Καταγράφηκαν όλα τα περιστατικά μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα που ήταν ιστολογικά ή παθολογικά επιβεβαιωμένος, καθώς επίσης κι όλα τα δημογραφικά και κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι εκβάσεις που μελετήθηκαν ήταν η συνολική επιβίωση (Overall Survival) των ασθενών και στην συνέχεια ήταν η επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου (Progression Free Survival) και τα ποσοστά θετικού μοριακού ελέγχου για το γονίδιο EGFR. Εφαρμόστηκαν μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox και λογιστικής παλινδρόμησης, ανάλογα με την υπό μελέτη έκβαση, διορθώνοντας για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες.

Αποτελέσματα: Γενικότερα δεν βρέθηκε να διαφοροποιείται η συνολική επιβίωση των νέων από τους ηλικιωμένους. Την ίδια εικόνα είχαμε και για την επιβίωση ελεύθερης νόσου που ούτε εκεί εντοπίζεται κάποια στατιστική σημαντική διαφορά. Ωστόσο φαίνεται πως οι νέοι είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εντοπιστούν με θετικό μοριακό έλεγχο από ότι οι ηλικιωμένοι. Αναλυτικότερα, οι νέοι είχαν λιγότερο κίνδυνο κατά 20% για να πεθάνουν από τους ηλικιωμένους (ΛΚ = 0.703; 95% ΔΕ: 0.431-1.145), αποτέλεσμα που δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (p-value = 0.157). Οι γυναίκες είχαν κατά 23% λιγότερο κίνδυνο για να πεθάνουν από ότι οι ηλικιωμένες (ΛΚ = 0.774; 95% ΔΕ: 0.583-1.028; p-value = 0.077). Το Αδενοκαρκίνωμα εντοπίστηκε στους νέους (83.6%) περισσότερο από ότι στους ηλικιωμένους (55.3%), ενώ το Πλακώδες καρκίνωμα ήταν πιο κοινό στους ηλικιωμένους (35.3% vs 8.2%). Δεν εντοπίστηκε κάποια στατιστική σημαντική διαφορά στις δύο ηλικιακές ομάδες ως προς την σταδιοποίηση (p-value = 0.714) και τον αριθμό συμπτωμάτων (p-value = 0.349). Από την άλλη, οι ηλικιωμένοι είχαν 74% φορές λιγότερες πιθανότητες (OR = 0.264; 95% ΔΕ: 0.108-0.683) για να βρεθούν με EGFR(+) και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό (p-value = 0.004). Τέλος για την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου, οι νέοι είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου κατά περίπου 20% από τους ηλικιωμένους (ΛΚ = 1.208; 95% ΔΕ: 0.782-1.865, p-value = 0.395).

Συμπεράσματα: Σε αυτήν την μελέτη δείξαμε ότι δεν υπάρχει διαφοροποίηση ως προς την επιβίωση μεταξύ των νέων και των ηλικιωμένων ασθενών με ΜΜΚΠ. Ωστόσο, η περαιτέρω διερεύνηση κρίνεται απαραίτητη ώστε να ληφθούν υπόψη και άλλοι εν δυνάμει συγχυτικοί παράγοντες όπως για παράδειγμα το ιστορικό καρκίνου στην οικογένεια.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the most common cause of death from cancer worldwide. It is very difficult to make the prognosis for it, because it is a very harmful disease and the limited number- until now—of therapeutic solutions, having at the same time 5-year survival percentages not over 20%. The NSCLC constitutes the 85% of lung cancer incidents, while it can be divided in three main subtypes of lung cancer; Adenocarcinoma, Squamous Cell Lung Carcinoma and Large Cell Lung Carcinoma. It is more common on older adults with mean age at diagnosis to be the 70 years old. Nevertheless, there is an important small percent of patients who are younger than 50 years old. Studies have shown that younger patients are more frequently diagnosed with advanced stages of the disease and some of them make a notion of very aggressive disease.

Purpose: The scope of this dissertation is to investigate the clinical, histological and molecular characteristics of young patient's age less than 50 years old and older patients age over 50, find their differences and some associations with the Progression Free Survival (PFS), Overall Survival (OS) and the probabilities for mutation of the EGFR gene.

Methods: Our study constitutes of 1242 patients with NSCLC from the oncological department of «Sotiria» Hospital during the period 2014-2020. All the cases of non-small cell lung cancers which were verified clinically or pathologically, where collected as well as the demographics and clinicopathological characteristics of these patients. We were interested in determining the Overall Survival of the patients and then to find the Progression Free Survival and the percentages for someone to be found with EGFR(+). We used Cox Proportional Hazards Models and Logistic Regression Models in each appropriate case, while we have adjusted for several confounding factors.

Results: In general, we did not find any difference in overall survival between the two age groups. The same was true for the progression free survival where we did not find any statistical significant difference. Nevertheless, we found that young patients have higher probabilities than the older patients to be found with positive EGFR. Analytically, even if it was found that young patients have 20% less percentages to die from the older patients (HR = 0.703; 95% CI: 0.431-1.145) this result did not found statistically significant (p-value = 0.077). Statistically significant was found that women had 23% less hazard to die from the older patients (HR = 0.774; 95% CI: 0.583-1.028; p-value = 0.077). Adenocarcinoma was more common in young patients (83.6%) than in older patients (55.3%), while Squamous carcinoma was more common in older patients than young patients (35.3% vs 8.2%). There was not any statistically significance difference between the two age groups about the staging (p-value = 0.714) and the number of symptoms (p-value = 0.349). On the other hand, older patients had 74% lower chances (OR = 0.264; 95% CI: 0.108-0.683) to be found with EGFR(+) and this result was statistically significant (p-value = 0.004). Last but not least for the progression free survival, young patients had higher risk, around 20%, (HR = 1.208; 95% CI: 0.782-1.865) from the older patients, but this result was not statistically significant (p-value = 0.395).

Conclusions: In this study we have shown that there is no significant difference in overall survival between the young versus older patients. Of course, we need to investigate more this relationship in the future and more studies are needed to be conducted.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

Amin MB, Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. <https://www.springer.com/us/book/9783319406176>.

Antkowiak JG, Regal A, Hiroshi T. Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *AnnThoracSurg* 1989; 47:391–393

Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, et al. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J ThoracOncol*. 2016;11(7):1121-1131. doi:10.1016/j.jtho.2016.03.023

Bourke W, Milstein D, Giura R, et al. Lung cancer in young adults. *Chest* 1992; 102:1723–1729

Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *AnnThoracSurg*. 2008;85(5):1735-1739. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.01.031

Capewell S, Wathen CG, Sankaran R, et al. Lung cancer in young patients. *Respir Med* 1992; 86:499–502

Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796–802.

DeCaro L, Benfield JR. Lung cancer in young persons. *J ThoracCardiovascSurg* 1982; 83:372–376

Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA, et al. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32(4):605–44.

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *AnnSurgOncol*. 2010;17(6):1471-1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4

Etikan I, Bukirova K, Yuvali M. Choosing statistical tests for survival analysis. *BiomBiostatInt J*. 2018;7(5):477-481.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.

Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology*. 2015; 1(4): 505–527.

Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, et al. Lung cancer in patients < 50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program. *Chest*. 1999;115(5):1232-1236. doi:10.1378/chest.115.5.1232

Goss PE, Strasser-Weippl K, Lee-Bychkovsky BL, et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(5): 489–538.

He CH, Shih JF, Lai SL, Chen YM. Non-small cell lung cancer in the very young: Higher EGFR/ALK mutation proportion than the elder. *J ChinMedAssoc.* 2020;83(5):461-465.
doi:10.1097/JCMA.0000000000000311

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors. SEER Cancer statistics review, 1975-2012. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2015.

Howlader NNA, KrapchoM,et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute (2013).

Kreyberg L. Aetiology of lung cancer. Oslo: Universitetsforlaget, 1969:18-26

Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest.* 2000 Feb;117(2):354-7.

Kyriakos M, Webber B. Cancer of the lung in young men. *J ThoracCardiovascSurg* 1974; 67:634–648

Lara MS, Brunson A, Wun T, Tomlinson B, Qi L, Cress R, et al. Predictors of survival for younger patients less than 50 years of age with non-small cell lung cancer (NSCLC): a California Cancer Registry analysis. *LungCancer* 2014;85:264–9.

Lienert, T., et al., Lung cancer in young females. *EurRespir J*, 2000. 16(5): p. 986-90.

Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E and Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *LungCancer.* 2014; 84(1): 13–22.

Marugame, T., et al., Trends in lung cancer mortality among young adults in Japan. *Jpn J ClinOncol*, 2005. 35(4): p. 177-80.

McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA. Characteristics of patients with primary lung cancer diagnosed at age of 50 years or younger. *Chest.* 1989;96(6):1298-1301.
doi:10.1378/chest.96.6.1298

Neuman HW, Ellis FH, McDonald JR. Bronchogenic carcinoma in persons under 40 years of age. *N Engl J Med* 1956; 254:502–507

Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, et al. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann ThoracSurg* 1997; 63:193–197

Prabhakar CN. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *TranslLungCancerRes.* 2015 Apr;4(2):110–8.

Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, et al. Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J ClinOncol* 1998; 16:651–767

Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* 2017;377(9):849-61.

Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *SeminInterventRadiol* 2013;30:93–8.

- Roviano GC, Varoli F, Zannini P, et al. Lung cancer in the young. *Chest* 1985; 87:456–459
- Sekine I, Nishiwaki Y, Yokose T, Nagai K, Suzuki K, Kodama T. Young lung cancer patients in Japan: different characteristics between the sexes. *AnnThoracSurg*. 1999;67(5):1451-1455. doi:10.1016/s0003-4975(99)00171-x
- Shimono T, Hayashi T, Kimura M, Yada I, Namikawa S, Yuasa H, et al. Surgical treatment of primary lung cancer in patients less than 40 years of age. *J ClinOncol* (1994) 12(5):981–5.
- Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J ThoracOncol* 2010;5:23–8.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J and Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*; 2015
- Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A and Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Japanese Journal of ClinicalOncology*. 2008; 38(8): 534–539.
- Travis W, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J ThoracOncol*. 2011; 6(2): 244–285.
- WHO (2015) International classification of diseases for oncology, 3rd edn (ICD-O-3). WHO. World Health Organization.
<https://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/>.
- Youlten, D.R., S.M. Cramb, and P.D. Baade, The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J ThoracOncol*, 2008. 3(8): p. 819-31.