

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ
ΑΕΡΙΣΜΟΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ασθενείς με Καρκίνο του Πνεύμονα στη Μονάδα Εντατικής
Θεραπείας

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΔΕΤΤΑ

ΑΘΗΝΑ

ΑΠΡΙΛΙΟΣ-2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Ροβίνα Νικολέττα-Επιβλέπουσα
- Πουλάκου Γαρυφαλλιά
- Στρατάκος Γρηγόριος

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών "Αναπνευστική Ανεπάρκεια και Μηχανικός Αερισμός". Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που βοήθησαν με την άμεση ή έμμεση συμβολή τους στην ολοκλήρωση της εργασίας . Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Μαρία Ντάγανου τη διευθύντρια της Πολυδύναμης ΜΕΘ του Νοσοκομείου Σωτηρία για την ανάθεση του θέματος και την επιστημονική καθοδήγηση της καθώς και την Καθηγήτρια κα Νικολέττα Ροβίνα η οποία είναι και επιβλέπουσα καθηγήτρια της εργασίας και συνέβαλε στην ολοκληρωτική καθοδήγηση.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου.

Περιεχόμενα

«Ασθενείς με Καρκίνο του Πνεύμονα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας».....	1
Ευχαριστίες.....	3
Abstract.....	5
Περίληψη.....	6
Εισαγωγή.....	7
Ειδικό Μέρος.....	18
Υλικό και Μέθοδος.....	18
Στατιστική Ανάλυση.....	20
Αποτελέσματα.....	21
Συζήτηση.....	42
Περιορισμοί.....	49
Βιβλιογραφία.....	50

Abstract

Introduction: Lung cancer is the second most common type of cancer worldwide and the leading cause of related to cancer death. Advances in anticancer treatments have improved survival and an increasing number of these patients receive intensive care. However, prognostic factors of critically ill patients with lung cancer are scarce. The aim of this study was to identify factors related to the outcome of patients with lung cancer admitted to the ICU.

Methods:

This was a retrospective study of patients with lung cancer admitted to the ICU during the last decade (2010- 2020). We recorded demographic data, comorbidities, histological type and stage of cancer, ECOG performance status, cause of ICU admission, APACHE II score, laboratory tests on admission and outcome parameters.

Results:

We studied 92 patients (78% male, mean age 66 years) of whom 60 (67.4%) were newly diagnosed, 18 (20.2%) had uncontrolled relapse, and 7 (7.9%) had controlled disease. Six patients had SCLC. Stage I-IIIa or limited disease was recorded in 49% of cases and ECOG ≥ 2 in 37%. Respiratory infection was the most frequent cause of admission (37.9%) followed by complications related to malignancy (26.7%), postoperative complications (20%) and cardiac events (7%). ICU and hospital mortality rates were 49% and 61%. Cardiac events as cause of admission (HR 15.85, 95% CI: 3.07-81.9), age (HR 1.05 95% CI:1-1.1), APACHE II score (HR 1.1, 95% CI: 1.05-1.15), and stages IIIb-IV (HR 0.42, 95% CI: 0.2-0.87) were independently associated with mortality.

Conclusion:

Mortality of patients with lung cancer admitted in ICU is high. Admission due to cardiac complications, older age, severity of critical illness and advanced stage of cancer were found to increase risk of death in this patient population.

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης: Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος συχνότερος τύπος καρκίνου παγκοσμίως και η κύρια αιτία θανάτου σχετιζόμενη με καρκίνο. Οι νεότερες αντικαρκινικές θεραπείες έχουν βελτιώσει την επιβίωση και πολλοί από τους ασθενείς τις έχουν λάβει κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν σαφείς προγνωστικοί παράγοντες για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα στη ΜΕΘ. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αναγνώριση αυτών των προγνωστικών παραγόντων.

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, που εισήχθησαν στη ΜΕΘ κατά το διάστημα 2010-2020. Έγινε καταγραφή δημογραφικών δεδομένων, ιστολογικού τύπου καρκίνου, συννοσηροτήτων, σταδίου του καρκίνου, του performance status κατά την κλίμακα ECOG, της αιτίας εισαγωγής στη ΜΕΘ, του APACHE II score, των εργαστηριακών δεδομένων, καθώς και της έκβασης των ασθενών.

Αποτελέσματα: Μελετήσαμε 92 ασθενείς (78% άρρενες, μέση ηλικία 66 έτη), από τους οποίους οι 60 (67,4%) ήταν νέο-διεγνωσμένοι, 18 (20,2%) είχαν μη ελεγχόμενη υποτροπή και 7 (7,9%) είχαν ελεγχόμενη νόσο. 6 ασθενείς είχαν μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Περιορισμένη νόσος ή σταδίου I-IIIa διαπιστώθηκε στο 49% των ασθενών, ενώ ECOG>2 στο 37% των ασθενών. Η λοίμωξη του αναπνευστικού ήταν η συχνότερη αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ (37,9%), ακολουθούμενη από επιπλοκές σχετιζόμενες με την κακοήθεια (26,7%), μετεγχειρητικές επιπλοκές στο 20% και καρδιαγγειακά επεισόδια στο 7%. Η θνησιμότητα στη ΜΕΘ και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν αντίστοιχα 49% και 61%. Καρδιαγγειακό επεισόδιο σαν αιτία εισαγωγής, η ηλικία, το APACHE II score και το προχωρημένο στάδιο της νόσου IIIβ-IV συχετίστηκαν ανεξάρτητα με τη θνητότητα.

Συμπεράσματα: Η θνητότητα των βαρέως πασχόντων ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα στη ΜΕΘ είναι αρκετά υψηλή. Η εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ λόγω καρδιακών επιπλοκών, η μεγάλη ηλικία, το προχωρημένο στάδιο της νόσου και η βαρύτητα της κατάστασης φάνηκε ότι αυξάνουν την πιθανότητα θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς.

Γενικό μέρος

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί παγκοσμίως τη δεύτερη πιο κοινή κακοήθεια και στα δύο φύλα και παράλληλα την κύρια αιτία θανάτου σχετιζόμενου με καρκίνο σε ποσοστό περίπου 22% από δεδομένα στις Η.Π.Α (1). Υπάρχουν περισσότερες νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα και θανάτων από το 2011 και μετά, καθώς σημειώνεται μεγάλη αύξηση των καπνιστών κατά το διάστημα 1980 και 2012 (2). Κατηγοριοποιείται σε δύο κύριους τύπους: τον μικροκυτταρικό (SCLC) και τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο (NSCLC). Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πλειοψηφία των καρκίνων πνεύμονα με ποσοστό περίπου 80% και διακρίνεται σε επιμέρους υπότυπους: το αδenoκαρκίνωμα, το πλακώδες και το μεγαλοκυτταρικό. Για κάθε τύπο ξεχωριστά γίνεται διαφοροποίηση στη θεραπεία, η οποία τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο της ογκολογίας, έχει εξατομικευτεί σε μεγάλο βαθμό. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης ανέρχεται σε ποσοστό 18,6%, πολύ χαμηλότερο από το αντίστοιχο ποσοστό επιβίωσης άλλων συχνών καρκίνων, όπως είναι του καρκίνου παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη (3).

Εξαιτίας της φύσης της ασθένειας και της ραγδαίας ανάπτυξης της ογκολογίας με πιο επιθετικές θεραπείες για την καταπολέμηση του καρκίνου του πνεύμονα, αρκετοί ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι πιο πιθανό να χρειαστούν εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) για παρακολούθηση ή θεραπεία, αλλά και για καταστάσεις ανεξάρτητες του καρκίνου λόγω και των συννοσηροτήτων (4). Σε προηγούμενες μελέτες, έχει φανεί ότι ο καρκίνος του πνεύμονα έχει ένα από τα χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης μετά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ, με υψηλή θνητότητα εντός ΜΕΘ και νοσοκομείου (5, 6). Ωστόσο, τα δεδομένα είναι αντιφατικά μια και κάποιες μελέτες δεν δείχνουν μεγαλύτερη θνητότητα στους ασθενείς με συμπαγή όγκο σε σύγκριση με τους μη έχοντες κακοήθεια (4, 7). Ιδιαίτερα δυσμενής έχει φανεί η έκβαση εκείνων των ογκολογικών ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό (8, 9). Παρόλα αυτά, τις τελευταίες δεκαετίες, η επιβίωση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, φαίνεται να έχει βελτιωθεί, πιθανότατα λόγω της ανάπτυξης νέων θεραπειών, της χρήσης νέων τεχνικών στη ΜΕΘ όπως είναι ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός και της δυνατότητας εφαρμογής του σε πρώιμα στάδια, της βελτίωσης των μέσων για την αντιμετώπιση του σηπτικού σοκ, καθώς και της επιλογής των ασθενών που θα ωφελούνταν από την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ (9). Ο Toffart

et al. έδειξαν ότι η επιβίωση των ασθενών με ανεγγχείρητο καρκίνο του πνεύμονα που εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας στις 90 ημέρες νοσηλείας ήταν 37% (12).

Γενικά, η εισαγωγή των ογκολογικών ασθενών στη ΜΕΘ είναι μια σύνθετη απόφαση εξαιτίας της ποιότητας ζωής, της γενικότερης πρόγνωσης του καρκίνου και των θεραπευτικών επιλογών που θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπ' όψιν. Λίγοι ερευνητές έχουν προσπαθήσει να αναγνωρίσουν προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εισαγωγή των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα στη ΜΕΘ και το πως συνετέλεσαν στην έκβασή τους. Η απόφαση συνήθως λαμβάνεται με στόχο την αντιμετώπιση μιας δυνητικά αναστρέψιμης επιπλοκής σχετικής ή άσχετης με τον υποκείμενο καρκίνο, ώστε ο ασθενής να μπορέσει να επιστρέψει στην πρωτότερη κατάσταση του. Δυστυχώς, οι γιατροί καλούνται να πάρουν αυτή την απόφαση στα τμήματα επειγόντων περιστατικών χωρίς να έχουν το χρόνο και τις πληροφορίες που χρειάζονται. Η δυνατότητα πρόγνωσης είναι πολύ σημαντική γιατί μπορεί να επηρεάσει τη λήψη αποφάσεων για το τέλος της ζωής ασθενών σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα, για τους οποίους δεν υπάρχει εναλλακτική επιλογή θεραπείας.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης, η θνητότητα εντός 28 ημερών ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, που τέθηκαν σε μηχανικός αερισμό στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ήταν σχεδόν 66%. Η παρουσία μεταστάσεων σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αυξήσει κατά 7,2 φορές την πιθανότητα θανάτου εντός 28 ημερών, σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν μη μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα (13). Από την άλλη μεριά όμως, επιλεγμένοι ασθενείς με νέο-διαγνωσθέντα προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα, ίσως να είναι καλοί υποψήφιοι για την αντιμετώπιση τους στη ΜΕΘ και να επωφεληθούν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας εκεί, κυρίως στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (14). Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της θεραπείας φαίνεται να αποτελούν το performance status των ασθενών, καθώς και η παρούσα κατάσταση καρκίνου (υποτροπή- εξελισσόμενη ασθένεια) κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ. Ασθενείς με καλό performance status και μη υποτροπιάζοντα καρκίνο του πνεύμονα ήταν πολύ πιο πιθανό να επιβιώσουν στη ΜΕΘ και να επωφεληθούν από τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα μετά την έξοδο τους (15). Σε μια μελέτη οι Roques et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι 60% των ασθενών που εξήλθαν της ΜΕΘ ήταν ικανοί να λάβουν αντικαρκινικές θεραπείες μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο και είχαν επιβιώσει στους 6 μήνες (11). Μια αναδρομική μελέτη σε νοσοκομείο της Ολλανδίας, έδειξε ότι

το λειτουργικό status των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ, όπως αυτό αξιολογείται από την κλίμακα ECOG performance status (Eastern Cooperative Oncology Group) σχετίζεται ανεξάρτητα με τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνητότητα (16). Είναι σημαντικό το performance status να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν στην απόφαση εισαγωγής ασθενών με ενεργό καρκίνο, αλλά και χωρίς. Ασθενείς με φτωχό performance status (ECOG performance > -2) έχει φανεί ότι δεν ωφελούνται από νοσηλεία σε ΜΕΘ και είναι προτιμότερο να γίνεται συζήτηση με τους θεράποντες ιατρούς για το ενδεχόμενο παρηγορητικής φροντίδας όπου είναι αναγκαίο (17).

Οι συννοσηρότητες αυτών των ασθενών έχουν με τη σειρά τους καθοριστικό ρόλο στην αρχική αντιμετώπιση του καρκίνου, στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αλλά και στην επιβίωση. Ορισμένες δε από αυτές, όπως είναι οι καρδιαγγειακές συννοσηρότητες, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και ο σακχαρώδης διαβήτης έχουν μεγάλη επίδραση στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο γενικότερα (18). Η ΧΑΠ είναι η πιο συχνή συννοσηρότητα στον καρκίνο του πνεύμονα και πολλές φορές δυσχεραίνει τη διαδικασία διάγνωσης και το θεραπευτικό πλάνο. Σύμφωνα με μια μελέτη από τον Iachina et al, η συνύπαρξη ΧΑΠ σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) μπορούσε να επιφέρει 20% μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς αυτή τη συννοσηρότητα (19)

Γενικά, οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα χρήζουν εισαγωγής στη ΜΕΘ είτε για αιτίες που συνάδουν με αυτές που απαντώνται στο γενικό πληθυσμό, είτε για επιπλοκές που σχετίζονται άμεσα με τον καρκίνο και τις αντικαρκινικές θεραπείες. Οι κύριες αιτίες εισόδου στη ΜΕΘ για αυτούς τους ασθενείς είναι η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (49%), τα καρδιολογικά προβλήματα (25%), η σήψη (8%), καθώς και οι νευρολογικές διαταραχές (5%) (9). Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη παρατήρησης που περιλάμβανε 26.731 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που εισήχθησαν στη ΜΕΘ ήταν χειρουργικοί ασθενείς με κυριότερες αιτίες: τη λοίμωξη κατωτέρου αναπνευστικού (27,4%), τη βρογχική απόφραξη ή αιμορραγία (20,3%), καθώς και την περαιτέρω φροντίδα μετά από χειρουργεία εκτομής πνεύμονα (20). Τα ποσοστά μετεγχειρητικής θνησιμότητας μετά από θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις καρκίνου του πνεύμονα κυμαίνονται μεταξύ 2-5%, ενώ η καρδιοπνευμονική νοσηρότητα που μπορεί να προκύψει κυμαίνεται μεταξύ 20-40%, γεγονός που συμβάλει στην παράταση της νοσηλείας τους (21). Στη μελέτη Soares, η πιο συχνή αιτία

εισαγωγής ήταν η μετεγχειρητική φροντίδα σε ποσοστό 57% και στη συνέχεια ακολουθούσαν η σήψη (15%) και η αναπνευστική ανεπάρκεια (10%) (22).

Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είναι μια συχνή επιπλοκή στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα με δυσμενή πρόγνωση. Η θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς που απαιτούν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής είναι πολύ μεγαλύτερη από άλλα νοσήματα, όπως πνευμονία, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σηπτικό σοκ. Ποικιλία παραγόντων μπορεί να προκαλέσει οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, όπως η παρόξυνση ΧΑΠ, η οποία είναι αρκετά συχνή καθώς οι περισσότεροι ασθενείς είναι βαρύτεροι καπνιστές, αλλά και σχετιζόμενοι με τον καρκίνο όπως είναι η πνευμονική εμβολή, η στένωση των αεραγωγών, η μεταποφρακτική πνευμονία, η μαζική αιμόπτυση, κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές και το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας λόγω διήθησης. Μια σημαντική μερίδα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα αναπτύσσουν απόφραξη κεντρικών αεραγωγών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου με κίνδυνο να χρειαστούν άμεση αντιμετώπιση και εισαγωγή στη ΜΕΘ. Οι Verma et al. βρήκαν ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά στην επιβίωση μεταξύ ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα που εμφανίστηκαν με ή χωρίς κεντρική απόφραξη αεραγωγού. Σημειώθηκε δε, ότι η επιβίωση δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς χωρίς κεντρική απόφραξη αεραγωγού και σε εκείνους που έγινε αποκατάσταση της βατότητας του αεραγωγού παρά τη σημαντική νοσηρότητα που είχαν οι τελευταίοι ασθενείς (23, 24). Οι στρατηγικές προστατευτικού μηχανικού αερισμού που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια έχουν συμβάλει στη βελτίωση της επιβίωσης όλων των ασθενών συμπεριλαμβανομένων και των καρκινοπαθών. Οι εντατικολόγοι πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τα ογκολογικά επείγοντα συμβάματα που θα φέρουν τον ασθενή άμεσα στη ΜΕΘ. Σημαντικές και ιδιαίτερα επικίνδυνες είναι και οι λοιμώξεις των ασθενών κατά τη διάρκεια θεραπειάς τους, όπως είναι ο ουδετεροπενικός πυρετός (25).

Η χορήγηση χημειοθεραπείας στη ΜΕΘ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την επιβίωση των ασθενών ($p=0,020$) και προτείνεται σαν θεραπεία διάσωσης σε καλά επιλεγμένους ασθενείς που θα μπορούσαν να ωφεληθούν (26). Συνεπώς, η χημειοευαισθησία ενός καρκίνου θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν. Το Manchester score αποτελεί χρήσιμο εργαλείο αξιολόγησης των ογκολογικών ασθενών για χορήγηση χημειοθεραπείας στη ΜΕΘ (27). Η κατεπείγουσα χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με την υποστήριξη των υπολοίπων οργανικών ανεπαρκειών στη

ΜΕΘ θα μπορούσε να είναι σωτήρια, ειδικά στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, παρά την αμφίβολη μακροπρόθεσμη επιβίωση τους (28).

Σε μια μελέτη εξετάστηκε ο BMI ως προγνωστικός παράγοντας έκβασης. Φάνηκε ότι ασθενείς με $BMI > 25\text{kg/m}^2$ είχαν 5,3 φορές περισσότερες επιπλοκές από το αναπνευστικό, γεγονός που θα μπορούσε να αποτελέσει προβλεπτικό παράγοντα για τους ασθενείς σε αρχικό στάδιο καρκίνο του πνεύμονα (29). Παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία ($BMI \geq 30\text{ kg/m}^2$) έχει φανεί ως προγνωστικός δείκτης νοσηρότητας και θνησιμότητας για ασθενείς εκτός νοσοκομείου (30), τα δεδομένα αλλάζουν και δεν είναι ξεκάθαρα για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Σε μια μετα-ανάλυση, μάλιστα, η προϋπάρχουσα παχυσαρκία σε άτομα με καρκίνο του πνεύμονα φάνηκε να έχει προστατευτικό ρόλο (31). Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου είναι αρκετά πολύπλοκη με αυξημένη επίπτωση, ταχεία πρόοδος της νόσου, υποτροπή μετά από θεραπεία και αυξημένη θνησιμότητα για ορισμένους καρκίνους, ενώ για άλλους φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο (το παράδοξο της παχυσαρκίας). Προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι αυξημένος BMI συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα. Ο υψηλός BMI είναι ανεξάρτητος θετικός προγνωστικός δείκτης επιβίωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, σε ασθενείς που έλαβαν ΧΜΘ με πακλιταξέλη-καρβοπλατίνα, καθώς και σε εκείνους που έλαβαν ακτινοθεραπεία λόγω του προχωρημένου σταδίου της νόσου (32). Ο πολύ χαμηλός BMI ($<18.5\text{ kg/m}^2$) και η υποθρεψία, η οποία αξιολογείται από την τιμή της αλβουμίνης, επηρεάζουν την αναπνευστική λειτουργία. Η υποθρεψία μειώνει την αναπνευστική υποστήριξη ως απάντηση στην υποξία, ελαττώνει τη μυϊκή μάζα και τη δύναμη των αναπνευστικών μυών (33).

Ανασκοπώντας την βιβλιογραφία σχετικά με εργαστηριακούς δείκτες που θα μπορούσαν να αποτελέσουν προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, η υψηλή αναλογία των ουδετερόφιλων προς τα λεμφοκύτταρα (NLR ratio) φάνηκε να αποτελεί δείκτη χειρότερης έκβασης, μια και ανευρίσκεται χαμηλότερη σε επιζήσαντες. Η συστηματική φλεγμονή και το στρες θεωρείται ότι επιτείνουν την ουδετεροφιλία και λεμφοπενία και έτσι αυξάνεται αυτή η αναλογία (34). Ανάλογη χρησιμότητα του βιοδείκτη NLR έχουμε και στην πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονα (35). Θα ήταν χρήσιμο να διερευνηθεί περαιτέρω αυτός ο βιοδείκτης ως προβλεπτικός παράγοντας πρόγνωσης ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που εισάγονται στη ΜΕΘ. Άλλος ένας σημαντικός δείκτης που είναι

χρήσιμος είναι το APACHE II score (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation) που έχει ήδη αποδειχθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο για ασθενείς με συμπαγείς όγκους (6), αν και σε άλλες μελέτες φαίνεται να υποεκτιμά την πρόγνωση. Το APACHE score πρωτοπαρουσιάστηκε το 1981 από τον Knaus et al. (36) και το 1985 αναθεωρήθηκε ως APACHE II score. Είναι ένας δείκτης που αξιολογεί τη σοβαρότητα της ασθένειας, λαμβάνοντας υπ' όψιν 12 παραμέτρους: θερμοκρασία σώματος, μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, αναπνευστικό ρυθμό, μερική πίεση οξυγόνου, αρτηριακό pH, νάτριο, κάλιο ορού, κρεατινίνη, παρουσία οξείας νεφρικής βλάβης, αιματοκρίτη, αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, κλίμακα Γλασκώβης, ηλικία και προηγούμενη κατάσταση υγείας. Καταγράφονται οι χειρότερες τιμές του πρώτου 24ώρου στη ΜΕΘ και συνδυάζονται με το βαθμό παραγόντων κινδύνου που λαμβάνονται από την ηλικία και τη χρόνια κατάσταση υγείας του ασθενούς, ώστε να υπολογιστεί το score βαρύτητας της κατάστασης και της πιθανότητας επιβίωσης. Το SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment) έχει βρεθεί ότι έχει καλύτερη διακριτική ικανότητα πρόγνωσης της έκβασης ασθενών με καρκίνο στη ΜΕΘ που δεν εισήχθησαν μετεγχειρητικά (37).

Είναι σημαντικό να μελετηθούν τα αίτια εισαγωγής των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα στη ΜΕΘ, καθώς και πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες που συντελούν στην επιβίωση και έξοδο από τη ΜΕΘ και να αναγνωριστούν εκείνες οι ομάδες των ασθενών που θα μπορούσαν να επωφεληθούν.

Ο Taccone et al. ύστερα από μια μελέτη διάρκειας 15 ημερών σε 198 Ευρωπαϊκές ΜΕΘ το 2008 βρήκαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο συμπαγούς οργάνου και αιματολογικές κακοήθειες αφορούσαν στο 15% περίπου των εισαγωγών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Οι ασθενείς με συμπαγή καρκίνο φάνηκαν να έχουν έκβαση συγκρίσιμη με τους μη έχοντες καρκίνο. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με τις αιματολογικές κακοήθειες, για τις οποίες η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν αρκετά υψηλή (38).

Όπως έχει ήδη αποδειχθεί, η καθυστερημένη εισαγωγή ασθενών στη μονάδα εντατικής θεραπείας αυξάνει τη θνητότητα, καθώς υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης οργανικών ανεπαρκειών προ της εισαγωγής τους. Το ίδιο συμβαίνει με τους ασθενείς με καρκίνο (39). Οι Lee et al. έδειξαν ότι όταν οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καρκίνο αντιμετωπίζονται στα επείγοντα και υποβάλλονται σε παρεμβάσεις κατά το διάστημα πριν την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, έχουν μικρότερη παραμονή στη ΜΕΘ και καλύτερη επιβίωση (40).

Το 2004, διεξήχθη μια έρευνα στην Ελβετία με ερωτηματολόγιο προς τους γιατρούς για το τι είναι αυτό που επηρεάζει την απόφαση τους για την εισαγωγή ασθενών στη ΜΕΘ και διαπιστώθηκε ότι δεν επηρεάζονται από το ιστορικό καρκίνου, αλλά κυρίως από τις επιθυμίες των ασθενών, την προσωπικότητα τους και τη διαθεσιμότητα των κρεβατιών (41). Στην περίπτωση των ογκολογικών ασθενών, η δυνατότητα ή το ιστορικό χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου αυξάνει κατά πολύ την πιθανότητα εισαγωγής των ασθενών αυτών στη ΜΕΘ (20), ενώ η ηλικία > 65 ετών για βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καρκίνο έχει αρνητική επίδραση στην απόφαση των ιατρών (42)

Είναι σημαντικό για τους ασθενείς των οποίων η κατάσταση είναι μη αναστρέψιμη και δεν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές ή η ποιότητα ζωής τους είναι φτωχή, να συζητείται με τους θεράποντες ιατρούς το τέλος της ζωής και η παρηγορητική φροντίδα. Λέγοντας παρηγορητική φροντίδα όπως αυτή έχει αναγνωριστεί από το Διεθνή Οργανισμό Υγείας (WHO), αναφερόμαστε στις υπηρεσίες προς ανακούφιση του πόνου και την ψυχολογική υποστήριξη των πασχόντων και των φροντιστών τους, που αντιμετωπίζουν απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Σύμφωνα με τη δήλωση του 5^{ου} Διεθνούς Συνεδρίου στη ΜΕΘ το 2003 (5th International Consensus Conference in Critical Care, Brussels, Belgium, April 2003), η απόφαση για περιορισμό στην υποστήριξη προς τον ασθενή που νοσηλεύεται στη ΜΕΘ θα πρέπει να βασίζεται στην αυτονομία του ασθενούς (στο δικαίωμα των ασθενών να αποφασίζουν για την υγεία τους), στη βεβαιότητα ότι η εφαρμοζόμενη θεραπεία ωφελεί μόνο και δεν βλάπτει τον ασθενή, καθώς και στη δίκαιη απονομή των υπαρχόντων πόρων. Η εφαρμογή των ανωτέρω αρχών είναι αρκετά πολύπλοκη και μπορεί να είναι αμφιλεγόμενο αντικείμενο ανάλογα με τις ηθικές αρχές και τους κανόνες της εκάστοτε κοινωνίας. Η έννοια της ματαιότητας συχνά επικαλείται για την αιτιολόγηση του περιορισμού κάποιας θεραπείας (43). Οι Wright et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο που πέθαναν στη ΜΕΘ ή στο νοσοκομείο είχαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής και οι φροντιστές τους ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ψυχιατρική νόσο (44). Για αυτό το λόγο είναι σημαντικό να παρέχουμε ένα σύστημα ολιστικής υποστήριξης όχι μόνο στους ασθενείς, αλλά και στους φροντιστές τους.

Ταξινόμηση και Σταδιοποίηση του καρκίνου του Πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα αφορά σε όγκους που εξορμούνται από το πνευμονικό παρέγχυμα ή από τους βρόγχους. Η παθοφυσιολογία του καρκίνου του πνεύμονα είναι αρκετά πολύπλοκη και

ακόμη και σήμερα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες όπως είναι ο καπνός του τσιγάρου, οδηγεί σε δυσπλασία του επιθηλίου του πνεύμονα. Επί συνεχούς έκθεσης, δημιουργούνται γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες επιδρούν στην πρωτεϊνική σύνθεση, η οποία με τη σειρά της παρεμβαίνει τον κυτταρικό κύκλο προάγοντας την καρκινογένεση (45). Η ιστοπαθολογική ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα βασίζεται σε κυτταρικούς και μοριακούς υποτύπους.

Η απόφαση για την οποιαδήποτε θεραπεία χειρουργική ή μη του καρκίνου του πνεύμονα, καθώς και η εκτίμηση της πρόγνωσης της νόσου βασίζεται την ταξινόμηση και σταδιοποίηση του. Η ταξινόμηση βασίζεται στο σύστημα TNM (8^η έκδοση), αναγνωρισμένο διεθνώς, που εκτιμά την έκταση της νόσου. Συνδυάζει χαρακτηριστικά από τον πρωτοπαθή όγκο (T), την προσβολή των παρακείμενων λεμφαδένων (N), καθώς και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (M).

Πρωτοπαθής όγκος (T)

- T_x: ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί ή ο όγκος ανευρίσκεται από την παρουσία κακοήθων κυττάρων σε πτύελα ή βρογχικές εκκρίσεις, αλλά δεν απεικονίζεται ή δεν είναι ορατός στη βρογχοσκόπηση.
- T₀: χωρίς απόδειξη πρωτοπαθούς όγκου
- T_{is}: καρκίνος in situ
- T₁: παρουσία όγκου ≤ 3 cm περιορισμένος εντός του πνευμονικού ή σπλαχνικού υπεζωκότα χωρίς βρογχοσκοπική ένδειξη διήθησης κοντά σε λοβαίο βρόγχο
- T_{1a}: όγκος ≤ 1 cm
- T_{1b}: όγκος > 1 αλλά ≤ 2 cm
- T_{1c}: όγκος > 2 αλλά ≤ 3 cm
- T₂: όγκος > 3 αλλά ≤ 5 cm ή όγκος με ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:
 - Προσβολή του κύριου βρόγχου ανεξάρτητα από την απόσταση από την τρόπιδα και χωρίς της προσβολή αυτής
 - Διήθηση σπλαχνικού υπεζωκότα
 - Ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα που περιλαμβάνει μέρος ή ολόκληρο τον πνεύμονα.
- T_{2a}: όγκος > 3 αλλά ≤ 4 cm
- T_{2b}: όγκος > 4 cm αλλά ≤ 5 cm

- T3: όγκος > 5cm αλλά ≤7 cm ή ανεξαρτήτου μεγέθους με παρουσία όζου ή όζων στον ίδιο λοβό ή διήθηση τοιχωματικού υπεζωκότα, φρενικού νεύρου ή τοιχωματικού περικαρδίου.
- T4: όγκος >7 cm ή ανεξαρτήτου μεγέθους με ξεχωριστά οζίδια σε διαφορετικό ομόπλευρο λοβό ή διήθηση σε ένα από τα ακόλουθα: διάφραγμα, μεσοθωράκιο, καρδιά, μεγάλα αγγεία, τρόπιδα, λαρυγγικά νεύρα, οισοφάγο, τρόπιδα, σπονδυλικό σώμα.

Επιχώριοι λεμφαδένες (N)

- Nx: οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν
- N0: απουσία προσβολής επιχώριων λεμφαδένων
- N1: μετάσταση στους περιβρογχικούς και/ή πυλαίους και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες λόγω άμεσης επέκτασης του πρωτοπαθούς όγκου
- N2: μετάσταση τους ομόπλευρους μεσοθωρακικούς ή/και υποτροπιδικούς λεμφαδένες
- N3: μετάσταση στους ετερόπλευρους μεσοθωρακικούς, πυλαίους, σκαληνούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες.

Μεταστάσεις (M)

- M0: απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
- M1: παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1α: ξεχωριστοί κακοήθεις όγκοι σε ετερόπλευρο πνεύμονα, όγκος με υπεζωκοτικές ή περικαρδιακές εμφυτεύσεις ή παρουσία περικαρδιακής ή υπεζωκοτικής συλλογής
M1β: μεμονωμένη εξωθωρακική μετάσταση
M1c: πολλαπλές εξωθωρακικές μεταστάσεις σε ένα ή περισσότερα όργανα

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα σύμφωνα με την 8^η έκδοση TNM έχει ως εξής:

- Στάδιο 0: T0 N0 M0
- Στάδιο IA: T1α N0 M0, T1β N0 M0, T1cN0 M0
- Στάδιο IB: T2α N0 M0
- Στάδιο IIA: T2β N0 M0
- Στάδιο IIB: T1-3N1 M0
- Στάδιο IIIA: T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0 M0, T4 N1 M0
- Στάδιο IIIB: T1-2 N3 M0, T3 N2 M0, T4 N2 M0

- Στάδιο IIIc: T3-4 N3 M0
- Στάδιο IVA: T (οποιοδήποτε) N (οποιοδήποτε) M1α-β
- Στάδιο IVB: T (οποιοδήποτε) N (οποιοδήποτε) M1c

(46)

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα στη ΜΕΘ-H ICU trial

Δεδομένης της απουσίας αξιόπιστων παραγόντων έκβασης στους ασθενείς με καρκίνο στη ΜΕΘ, πολλοί ερευνητές προτείνουν αυτοί οι ασθενείς να μην αποκλείονται από την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ παρά τη σοβαρότητα της κατάστασης τους. Οι Lecuyer et al, σε μια προοπτική μελέτη 188 βαρέως πασχόντων ασθενών με καρκίνο πρότειναν τη λεγόμενη «Μελέτη της ΜΕΘ» (ICU trial). Κατακεκλιμένοι ασθενείς και ασθενείς για τους οποίους είχε προταθεί μόνο ανακουφιστική θεραπεία δεν εισήχθησαν στη ΜΕΘ. Συμπεριελήφθησαν ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και τουλάχιστον δύο οργανικές ανεπάρκειες. Η μελέτη έδειξε ότι τα σκορ οργανικής ανεπάρκειας ήταν πιο αξιόπιστα τη ημέρα 6 της νοσηλείας παρά την ημέρα 1 της εισαγωγής. Η ενδονοσοκομειακή επιβίωση ήταν μόλις 21,8%. Όλοι οι ασθενείς που χρειάστηκαν διασωλήνωση, νεφρική υποκατάσταση και αγγειοσυσπαστικά μετά την 3^η μέρα νοσηλείας, απεβίωσαν. Τα δεδομένα της μελέτης καταλήγουν στην πρόταση ότι θα πρέπει να επανεκτιμώνται οι ασθενείς με καρκίνο μετά από τουλάχιστον 6 μέρες πλήρους υποστήριξης στη ΜΕΘ. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι αποφάσεις για περιορισμό της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται την 6^η μέρα νοσηλείας μετά από ολοκληρωμένη υποστήριξη στη μονάδα, συμπεριλαμβανομένης και της καρδιακής αναζωογόνησης. Στην πραγματικότητα, φάνηκε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ των οργανικών ανεπαρκειών και της θνητότητας την ημέρα 6 με την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής να είναι ο πιο καθοριστικός παράγοντας (47).

Υποστήριξη των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και αναπνευστική ανεπάρκεια (Επεμβατικός και μη Μηχανικός Αερισμός)

Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή επιπλοκή-αιτία ασθενών με καρκίνο για την οποία θα χρειαστούν μηχανικό αερισμό. Η εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού είναι το κύριο υποστηρικτικό μέτρο για την αποκατάσταση της διαταραχής στην ανταλλαγή αερίων, αλλά φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Από την άλλη μεριά, ο μη επεμβατικός μηχανικός

αερισμός αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία που φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση, όταν δεν καθυστερεί την εφαρμογή του επεμβατικού μηχανικού αερισμού επί αποτυχίας του προηγούμενου (48). Οι Hilbert et al. έδειξαν ότι ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση ογκολογικών και αιματολογικών ασθενών -237 σε αριθμό σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη κοορτής (93% θνητότητα στους ασθενείς που έλαβαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό έναντι 53% σε ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (49).

Ειδικό μέρος

Υλικά και Μέθοδος

Διεξήγαμε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας της Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία». Συλλέχθηκαν δεδομένα από ιατρικούς φακέλους ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που νοσηλεύτηκαν στη συγκεκριμένη ΜΕΘ κατά την τελευταία δεκαετία (Δεκέμβριος 2010-Σεπτέμβριος 2020). Δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που ήταν σε στάδιο ύφεσης της νόσου για περισσότερο από 5 έτη, καθώς και ασθενείς για τους οποίους δεν επιβεβαιώθηκε ο ιστολογικός τύπος καρκίνου παρά τα απεικονιστικά ευρήματα και την ισχυρή υποψία για κακοήθεια στον πνεύμονα. Όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας άνω των 18 ετών. Η μελέτη εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία». Λόγω της φύσης της μελέτης (αναδρομική μελέτη παρατήρησης), ουδεμία παρέμβαση πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς για τη διεξαγωγή της μελέτης, οπότε και δεν ήταν απαραίτητη η έγγραφη συγκατάθεση των συγγενών των ασθενών.

Η σχετική βιβλιογραφία αναζητήθηκε κυρίως διαδικτυακά από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων «Pubmed», ενώ η συλλογή δεδομένων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών, τον ηλεκτρονικό φάκελο τους, καθώς και από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων του νοσηλευτικού ιδρύματος.

Έγινε συλλογή των ακόλουθων δεδομένων: δημογραφικά στοιχεία ασθενούς (ηλικία και φύλο), δείκτης μάζας σώματος (BMI), συννοσηροτήτες (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, καρδιαγγειακά νοσήματα, ιστορικό άλλης κακοήθειας πέρα από του πνεύμονα, θυρεοειδοπάθεια), ιστολογικός τύπος του καρκίνου του πνεύμονα (αδενκαρκίνωμα, πλακώδες, μικροκυτταρικός καρκίνος, μεσοθηλίωμα, μη μικροκυτταρικός καρκίνος χωρίς περαιτέρω ταυτοποίηση), ο χρόνος διάγνωσης, το στάδιο της νόσου (TNM σταδιοποίηση), το performance status του ασθενούς κατά την κλίμακα ECOG, προηγηθείσα θεραπεία (χειρουργείο, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή συνδυασμός), το APACHE score II (βασισμένο σε δεδομένα εντός του πρώτου 24ωρου εισαγωγής στη ΜΕΘ). Όσον αφορά τη σταδιοποίηση της νόσου, η εκτεταμένη νόσος ορίστηκε για τα στάδια IIIβ και IV για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο και όπως ορίζεται για τον μικροκυτταρικό. Επιπλέον, έγινε αξιολόγηση της κατάστασης του καρκίνου ως νεοδιάγνωση, ελεγχόμενη, μη ελεγχόμενη ή

άγνωστο. Επί μη διαθέσιμων πληροφοριών για την κατάσταση του καρκίνου των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, κατηγοριοποιήθηκε ως άγνωστη.

Επιπλέον, κατεγράφησαν εργαστηριακά δεδομένα που ελήφθησαν εντός πρώτου 24ώρου (αιμοσφαιρίνη, WBC, PLTs, NLR ratio, CRP, αλβουμίνη, προκαλσιτονίνη, κρεατινίνη, χολερυθρίνη) και το P/F ratio εισαγωγής. Αν κάποια εργαστηριακά δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα εντός 24ώρου, λαμβάναμε τις εργαστηριακές τιμές έως και 48ώρες προ της εισαγωγής. Η προκαλσιτονίνη δεν ήταν διαθέσιμη σε όλους τους ασθενείς, λόγω της μη διενέργειας της στο νοσοκομείο μας κατά το χρονικό διάστημα 2010-2015.

Βάσει των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων έγινε προσπάθεια προσδιορισμού της κύριας αιτίας εισόδου στη ΜΕΘ. Προσδιορίσαμε έξι κυρίως αιτίες εισόδου στη ΜΕΘ : μετεγχειρητικές επιπλοκές, λοίμωξη, καρδιακό σύμβαμα (αρρυθμίες, έμφραγμα μυοκαρδίου, οξύ πνευμονικό οίδημα), οξεία παρόξυνση Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας, επιπλοκές σχετιζόμενες άμεσα με τον καρκίνο του πνεύμονα (πνευμονική εμβολή, οξεία απόφραξη του αεραγωγού, αιμόπτυση), καθώς και διαταραχές επιπέδου συνείδησης.

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση στη ΜΕΘ, έγινε καταγραφή της διενέργειας ή όχι χημειοθεραπείας στη ΜΕΘ, της διάρκειας μηχανικού αερισμού και της διάρκειας νοσηλείας. Τέλος, για την αξιολόγηση της έκβασης, καταγράψαμε τη θνησιμότητα εντός ΜΕΘ ή νοσοκομείου, την έξοδο από τη ΜΕΘ και τη θνησιμότητα εντός 28 ημερών από την έξοδο από τη ΜΕΘ, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από το ηλεκτρονικό εξιτήριο των ασθενών, ώστε να αναγνωρίσουμε ποιοι ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο.

Όλοι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Α' Πανεπιστημιακή Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του νοσοκομείου κατά το χρονικό διάστημα Δεκεμβρίου 2010 και Σεπτεμβρίου 2020 με ICD-10 C33-C39 και C45 αξιολογήθηκαν. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχε ιστολογική διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα και όσοι είχαν ύφεση της νόσου για τουλάχιστον 5 έτη. Για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που είχαν παραπάνω από μια νοσηλεία στη ΜΕΘ, έγινε καταγραφή των δεδομένων τους για την τελευταία νοσηλεία.

Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές καταγράφηκαν ως μέσος και/ή διάμεσος \pm SD. Όλα τα ποσοστά στρογγυλοποιήθηκαν κατά προσέγγιση. Τα δεδομένα παραμετρικών διαστημάτων αρχικά αναλύθηκαν με τη χρήση του t-test. Αυτά τα δεδομένα παρατίθενται ως διαστήματα μέσου. Τα ονομαστικά δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση του chi-square.

Χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση για την αναγνώριση μεταβλητών που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το θάνατο. Κάθε μεταβλητή που αναγνωρίστηκε ως σημαντική ($p < 0,05$) από τη μονοπαραγοντική ανάλυση, εισήχθη στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Μια τιμή $p < 0,05$ χρησιμοποιήθηκε για να επιδείξει τη στατιστική σημαντικότητα.

Τα δεδομένα της παρούσας έρευνας αναλύθηκαν στατιστικά με τη χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics 25.0.

Μεθοδολογία ανάλυσης

Μελετήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι από 119 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που νοσηλεύτηκαν στην Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Νοσοκομείου Σωτηρία κατά το χρονικό διάστημα Δεκεμβρίου 2010-Σεπτεμβρίου 2020.

Αρχικά, διενεργήθηκε μια περιγραφική ανάλυση με τα βασικά περιγραφικά μέτρα για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, καθώς και τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το ιατρικό ιστορικό και την κατάσταση υγείας τους. Στη συνέχεια έγινε ανάλυση για την εύρεση των παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν την έκβαση της κατάστασης των ασθενών στη ΜΕΘ, καθώς και την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα σε συνάρτηση με τη διάρκεια νοσηλείας τους. Συγκεκριμένα, αφού έγινε η ανάλυση επιβίωσης στο σύνολο των ασθενών με τον μη παραμετρικό εκτιμητή Kaplan-Meier κατασκευάστηκαν όλα τα μονοπαραγοντικά μοντέλα παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου Cox και στη συνέχεια κατασκευάστηκαν τα δύο τελικά πολυπαραγοντικά μοντέλα, εκ των οποίων το ένα αφορούσε την έκβαση της κατάστασης των ασθενών στη ΜΕΘ και το άλλο την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Η επιλογή των χαρακτηριστικών που συμπεριλήφθηκαν στα δύο (2) πολυπαραγοντικά μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox έγινε βάσει των χαρακτηριστικών των οποίων η στατιστική σημαντικότητα που προέκυψε από την μονοπαραγοντική ανάλυση ήταν μικρότερη του 0,2 ($p < 0,2$). Ωστόσο, για την τελική επιλογή των μεταβλητών των μοντέλων έγινε η χρήση της τεχνικής «backward elimination» με το κριτήριο του

Wald, κατά την οποία όλες οι μεταβλητές τοποθετούνται στο μοντέλο και αφαιρούνται σταδιακά οι λιγότερο στατιστικά σημαντικές, ώσπου να δημιουργηθεί το τελικό μοντέλο το οποίο θα περιέχει μόνο με τις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές σε επίπεδο σημαντικότητας 5.

Αποτελέσματα

Περιγραφικοί στατιστικοί δείκτες

Στον Πίνακα 1 περιγράφονται κάποια δημογραφικά χαρακτηριστικά για το σύνολο των ασθενών (N=92). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι από το σύνολο των ασθενών 78,3% (N=72) ήταν άντρες και το 21,7% (N=20) γυναίκες, με μέση ηλικία ίση με 66 έτη (Mean 66 \pm SD 7,46). Επίσης, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος (Δ ΜΣ) ήταν με 25,73 (M.T.=25,73 \pm SD 3,48) με το 25% των ασθενών να έχουν Δ ΜΣ μέχρι 24 μονάδες (Δ ΜΣ \leq 24) και 75% να έχει Δ ΜΣ μέχρι 28 (Δ ΜΣ \leq 28).

Πίνακας 1

Δημογραφικά χαρακτηριστικά για το σύνολο των ασθενών (N=92)

		N	%
Φύλο	Άρρεν	72	78,3%
	Θήλυ	20	21,7%
Ηλικία (έτη)	Mean \pm SD (Ελάχιστο – Μέγιστο)	66,13 \pm 7,46 (41-82)	
Δείκτης μάζας σώματος (Δ ΜΣ)	M.T. \pm SD(Ελάχιστο – Μέγιστο)	25,73 \pm 3,48 (17-37)	

Στον Πίνακα 2, περιγράφονται κάποια χαρακτηριστικά σχετικά με το ιατρικό ιστορικό των ασθενών. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι το 39,1% (N=36) των ασθενών είχαν υπέρταση, το

16,3% (N=15) είχαν διαγνωστεί με διαβήτη, το 26,1% (N=24) είχε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), το 37% (N=34) είχε καρδιαγγειακά προβλήματα, το 9,8% (N=9) είχε ιστορικό καρκίνου, 9,9% (N=9) είχε κατάθλιψη και το 9,8% (N=9) είχε θυρεοειδοπάθεια. Αναφορικά με τον τύπο καρκίνου των ασθενών, παρατηρήθηκε ότι 38% (N=35) είχαν αδenoκαρκίνωμα, 33,7% (N=31) είχαν πλακώδες καρκίνωμα, 20,7% (N=19) είχαν μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) χωρίς περαιτέρω ταυτοποίηση, 6,5% (N=6) είχαν μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC) και μόλις ένας ασθενής είχε κακόηθες μεσοθηλίωμα. Επίσης, η πλειοψηφία των ασθενών με ποσοστό 67,4% (N=60) είχε νεοδιάγνωση καρκίνου, 20,2% (N=18) είχαν μη ελεγχόμενη υποτροπή, 7,9% (N=7) ήταν σε μια ελεγχόμενη κατάσταση και σε 4,5% (N=4) των ασθενών η κατάσταση του καρκίνου ήταν άγνωστη. Σχετικά με το στάδιο του καρκίνου, η πλειοψηφία των ασθενών με ποσοστό 51,1% (N=47) είχε περάσει στο στάδιο IIIB-IV-EXTENSIVE, 32,6% (N=30) ήταν στο στάδιο I-II-III- LIMITED, ενώ στο 16,3% (N=15) των ασθενών το στάδιο του καρκίνου ήταν άγνωστο. Επιπλέον, 63% (N=58) των ασθενών παρουσιάστηκε ως πλήρως ενεργό ή με περιορισμούς στην έντονη σωματική δραστηριότητα, ενώ το υπόλοιπο 37% (N=34) ήταν σε μια πιο δύσκολη λειτουργική κατάσταση με πολύ περιορισμένες ή και καθόλου δραστηριότητες για περισσότερο από το 50% των ωρών της ημέρας. Τέλος, 36,3% (N=33) δεν είχαν υποβληθεί σε καμία θεραπεία πριν τη νοσηλεία τους, 33% (N=30) είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο, 9,9% (N=9) είχαν κάνει χημειοθεραπείες και 20,9% (N=19) είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπείες και χειρουργείο.

Πίνακας 2

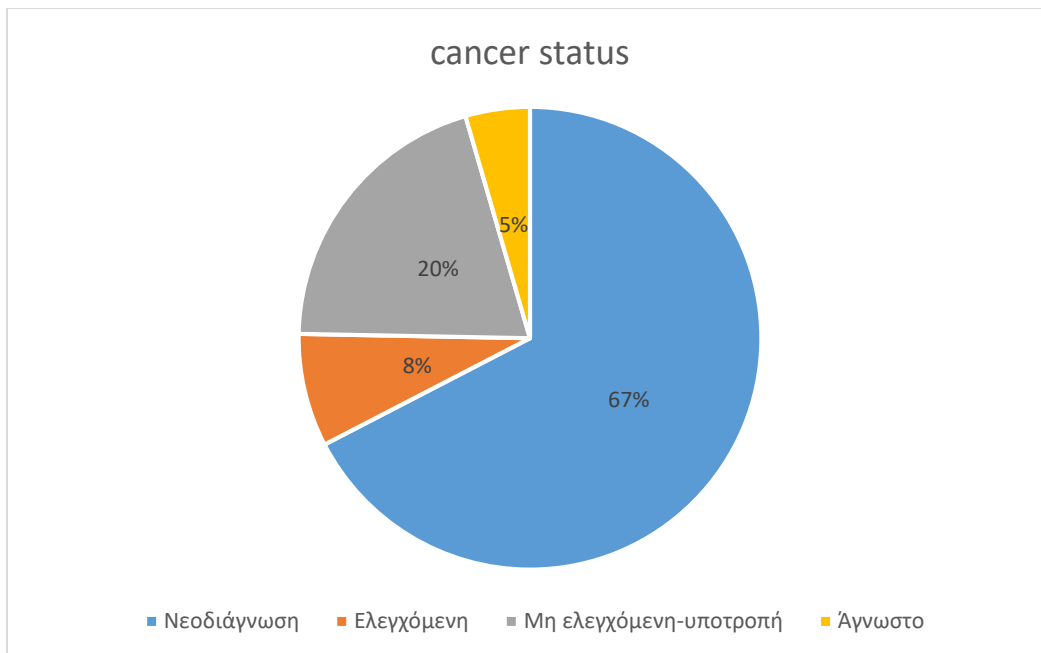
Χαρακτηριστικά για το ιατρικό ιστορικό των ασθενών (N=92)

		N	%
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	56	60,9%
	Ναι	36	39,1%
Διαβήτης	Όχι	77	83,7%
	Ναι	15	16,3%
ΧΑΠ	Όχι	68	73,9%
	Ναι	24	26,1%
Καρδιαγγειακά	Όχι	58	63,0%
	Ναι	34	37,0%

Ιστορικό καρκίνου	Όχι	83	90,2%
	Ναι	9	9,8%
Κατάθλιψη	Όχι	82	90,1%
	Ναι	9	9,9%
Θυρεοειδοπάθεια	Όχι	83	90,2%
	Ναι	9	9,8%
	Ναι	32	34,8%
Πρωτοπαθής εστία- τύπος καρκίνου	SCLC	6	6,5%
	Πλακώδες	31	33,7%
	Αδενοκαρκίνωμα	35	38,0%
	Μεσοθηλίωμα	1	1,1%
	NSCL χωρίς περαιτέρω ταυτοποίηση	19	20,7%
Κατάσταση καρκίνου	Νεοδιάγνωση	60	67,4%
	Ελεγχόμενη	7	7,9%
	Μη ελεγχόμενη-υποτροπή	18	20,2%
	Άγνωστο	4	4,5%
Στάδιο καρκίνου	I-II-IIIΑ- LIMITED	30	32,6%
	IIIΒ-IV-EXTENSIVE	47	51,1%
	Άγνωστο	15	16,3%
Επίπεδο λειτουργικότητας του ασθενή	0-1	58	63,0%
	2-4	34	37,0%
Προηγηθείσα θεραπεία	Καμία	33	36,3%
	Χειρουργείο	30	33,0%
	ΧΜΘ	9	9,9%
	Συνδυασμός	19	20,9%

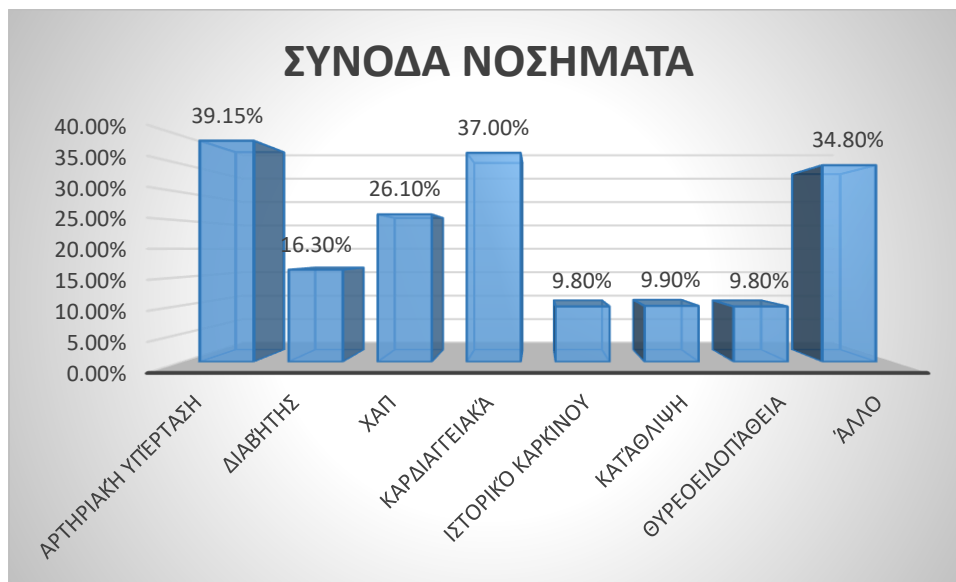
Γράφημα 1

Κατάσταση καρκίνου για το σύνολο των ασθενών (N=92)

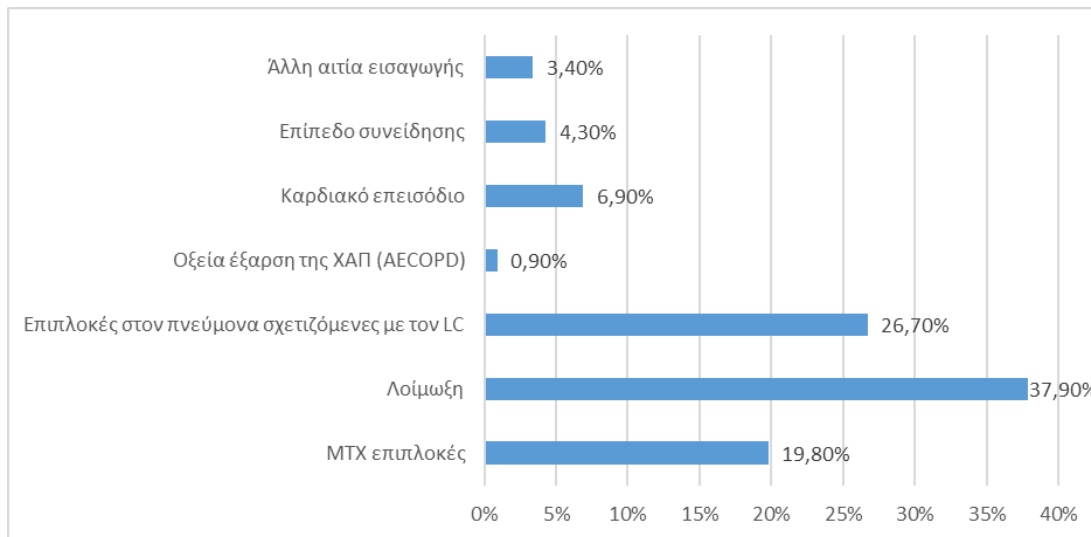


Γράφημα 2

Συνοδά νοσήματα για το σύνολο των ασθενών (N=92)



Στο γράφημα 3, γίνεται η παρουσίαση των αιτιών εισαγωγής των ασθενών στη ΜΕΘ. Συγκεκριμένα, η πλειοψηφία των ασθενών με ποσοστό 37,9% (N=44) νοσηλεύθηκε λόγω λοίμωξης αναπνευστικού, το 26,7% (N=31) λόγω επιπλοκών στον πνεύμονα σχετιζόμενες με τον καρκίνο του πνεύμονα, 19,8% (N=23) λόγω μετεγχειρητικών επιπλοκών, το 6,9% (N=8) λόγω καρδιακού επεισοδίου, το 4,3% (N=5) λόγω διαταραχών του επιπέδου συνείδησης και μόλις 1 άτομο νοσηλεύθηκε με Οξεία έξαρση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (AECOPD).



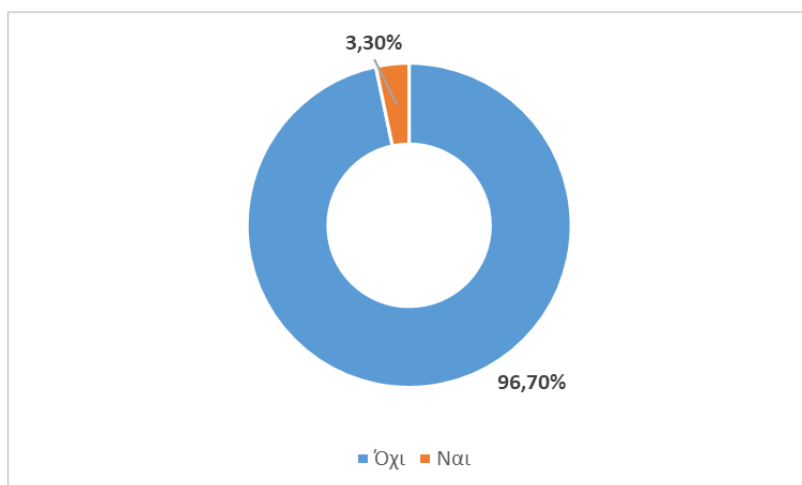
Γράφημα 3. Αιτίες που σχετίζονται με τη νοσηλεία των ασθενών στη ΜΕΘ

Στον Πίνακα 3, περιγράφονται κάποια χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη νοσηλεία και την έκβαση της υγείας των ασθενών εντός και εκτός ΜΕΘ. Πιο αναλυτικά, μόλις 3,3% (N=3) των ασθενών υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπείες μέσα στη ΜΕΘ, 48,9% των ασθενών (N=45) απεβίωσαν μέσα στη ΜΕΘ, ενώ από 51,1% (N=47) των ασθενών που κατάφεραν να επιβιώσουν και να μεταφερθούν σε τμήμα 23,9% (N=11) απεβίωσαν εντός 28 ημερών από την έξοδό τους από τη ΜΕΘ. Επίσης, στο σύνολο των ασθενών, το 61,5% (N=56) απεβίωσαν με τη μέση διάρκεια του μηχανισμού αναπνευστικής υποστήριξης να είναι οι 14,5 μέρες και τη μέση διάρκεια νοσηλείας ίση με περίπου 16 ημέρες.

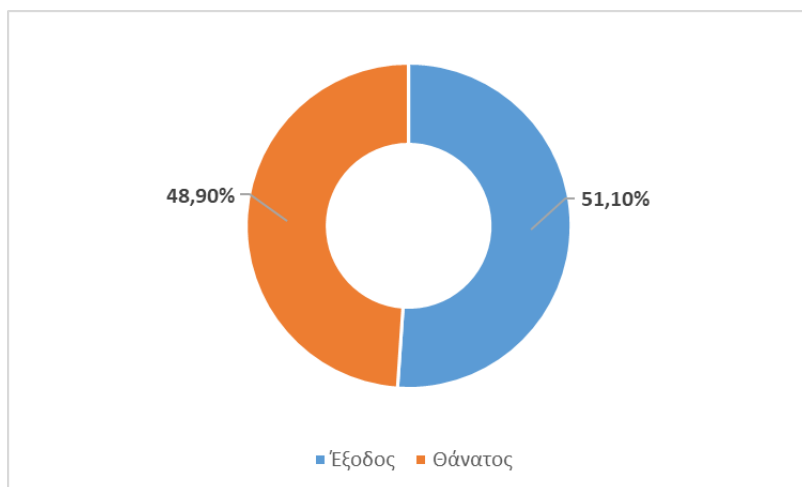
Πίνακας 3

Χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη νοσηλεία και την έκβαση της υγείας των ασθενών εντός και εκτός ΜΕΘ.

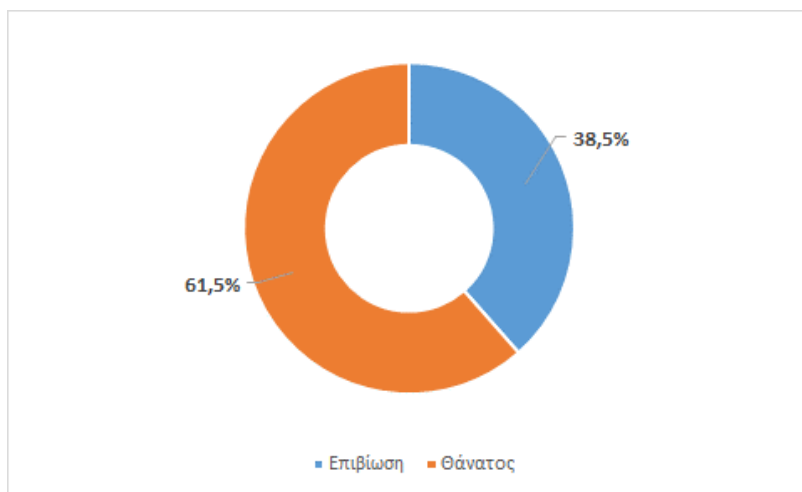
		N	%
ΧΜΘ στη ΜΕΘ	Όχι	89	96,7%
	Ναι	3	3,3%
Έκβαση	Έξοδος	47	51,1%
	Θάνατος	45	48,9%
Θνησιμότητα εντός 28 ημερών για ασθενείς που βγήκαν από τη ΜΕΘ	Όχι	35	76,1%
	Ναι	11	23,9%
Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα	Όχι	35	38,5%
	Ναι	56	61,5%
Διάρκεια ΜΑ	Mean ± SD (Ελάχιστο – Μέγιστο)	14,52±14,45 (0-85)	
Διάρκεια Νοσηλείας	Mean ± SD (Ελάχιστο – Μέγιστο)	15,83 ±15,05 (1-90)	



Γράφημα 4. Ποσοστιαία κατανομή των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπείες στη ΜΕΘ



Γράφημα 5. Ποσοστιαία κατανομή των ασθενών που απεβίωσαν στη ΜΕΘ



Γράφημα 6. Ποσοστιαία κατανομή των ασθενών που απεβίωσαν στη ΜΕΘ και μετά την έξοδο τους εντός 28ημερών

Στο γράφημα 7, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης με τον μη παραμετρικό εκτιμητή Kaplan-Meier, στον οποίο ελέγχθηκε ο χρόνος (σε ημέρες) από την πρώτη ημέρα νοσηλείας έως τη στιγμή που αποβιώνουν οι ασθενείς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα

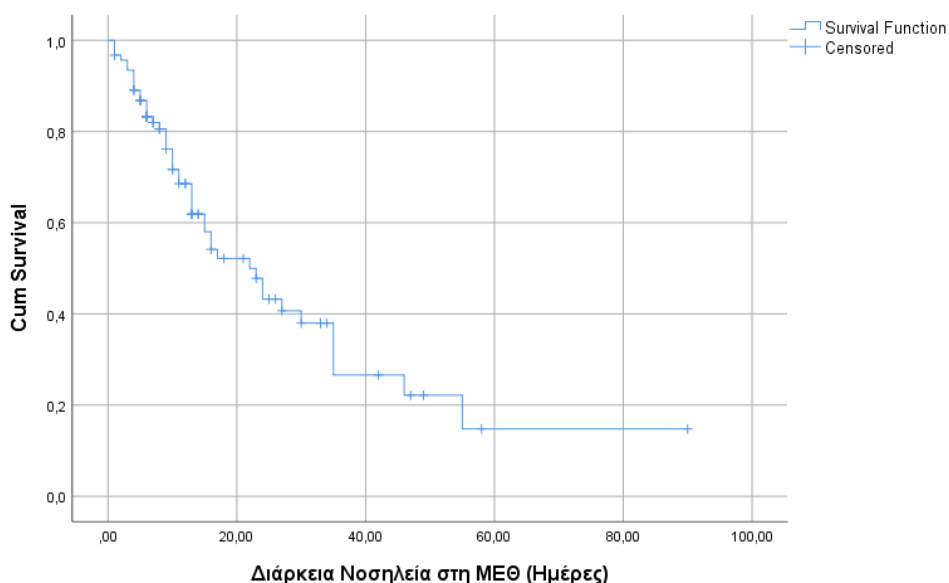
λοιπόν, φάνηκε ότι ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη χρονική στιγμή κατάληξης των ασθενών στη ΜΕΘ ήταν οι 22 ημέρες (Εύρος, 4-30 ημέρες) (βλ. Πίνακας 4).

Πίνακας 4

Μέση τιμή και διάμεση τιμή για τους χρόνους επιβίωσης των ασθενών

Estimate	Std. Error	Mean ^a		Estimate	Std. Error	Median	
		95% Confidence Interval				95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
31,375	4,546	22,465	40,285	22,000	3,899	14,358	29,642

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.



Γράφημα 7: Διάγραμμα ανάλυσης επιβίωσης των ασθενών σε σχέση με την έκβαση της κατάστασής τους στη ΜΕΘ

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την εύρεση των βασικών δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών που μπορεί να επηρεάσουν την έκβασή τους στη ΜΕΘ. Για την ανάλυση έτρεξαν μονοπαραγοντικά μοντέλα αναλογικού

κινδύνου Cox. Φάνηκε ότι τα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών στη ΜΕΘ είναι η ηλικία του ασθενούς ($p<0,05$), η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης ($p<0,05$), το στάδιο του καρκίνου στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής ($p<0,05$), καθώς και η διάρκεια (σε ημέρες) μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης ($p<0,05$).

Πίνακας 5

Κοινωνικο-δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με την έκβασή τους στη ΜΕΘ.

		Έκβαση στη ΜΕΘ				p-value
		Έξοδος από τη ΜΕΘ		Θάνατος		
		N	%	N	%	
Φύλο	Άρρεν	37	78,7%	35	77,8%	0,621
	Θήλυ	10	21,3%	10	22,2%	
Ηλικία	Mean \pm SD	63,74 \pm 7,11		68,62 \pm 7,06		0,050 *
	(Ελάχ – Μέγ.)	(41-79)		(56-82)		
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	33	70,2%	23	51,1%	0,041 *
	Ναι	14	29,8%	22	48,9%	
Διαβήτης	Όχι	39	83,0%	38	84,4%	0,662
	Ναι	8	17,0%	7	15,6%	
ΧΑΠ	Όχι	37	78,7%	31	68,9%	0,630
	Ναι	10	21,3%	14	31,1%	
Καρδιαγγειακά	Όχι	34	72,3%	24	53,3%	0,218
	Ναι	13	27,7%	21	46,7%	
Ιστορικό καρκίνου	Όχι	44	93,6%	39	86,7%	0,137
	Ναι	3	6,4%	6	13,3%	

Κατάθλιψη	Όχι	43	91,5%	39	88,6%	0,123
	Ναι	4	8,5%	5	11,4%	
Θυρεοειδοπάθεια	Όχι	43	91,5%	40	88,9%	0,287
	Ναι	4	8,5%	5	11,1%	
Other	Όχι	30	63,8%	30	66,7%	0,787
	Ναι	17	36,2%	15	33,3%	
Τύπος καρκίνου	SCLC	3	6,4%	3	6,7%	0,111
	Πλακώδες	20	42,6%	11	24,4%	
	αδενοκαρκίνωμα	16	34,0%	19	42,2%	
	μεσοθηλίωμα	0	0,0%	1	2,2%	
	NSCL χωρίς ταυτοποίηση	8	17,0%	11	24,4%	
Κατάσταση καρκίνου	Νεοδιάγνωση	31	67,4%	29	67,4%	0,679
	Ελεγχόμενη	2	4,3%	5	11,6%	
	Μη ελεγχόμενη-υποτροπή	10	21,7%	8	18,6%	
	Άγνωστο	3	6,5%	1	2,3%	
Στάδιο καρκίνου	I-II-III A-LIMITED	17	36,2%	13	28,9%	0,039
	III B-IV-EXTENSIVE	27	57,4%	20	44,4%	*
	Άγνωστο	3	6,4%	12	26,7%	
Αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου (ECOG)	0-1	31	66,0%	27	60,0%	0,288
	2-4	16	34,0%	18	40,0%	
Θεραπεία	Κανένα	21	44,7%	12	27,3%	0,156
	Χειρουργείο	15	31,9%	15	34,1%	
	ΧΜΘ	3	6,4%	6	13,6%	
	Συνδυασμός	8	17%	11	25,0%	

ΧΜΘ στη ΜΕΘ	Όχι	45	95,7%	44	97,8%	0,328
	Ναι	2	4,3%	1	2,2%	
Διάρκεια ΜΑ	Mean ± SD	14,36 ± 16,21		14,69 ± 12,54		0,000 *
	(Ελάχ – Μέγ.)	0-85		1-55		

*p-value < 0,05

Από την ανάλυση που έγινε στις αιτίες νοσηλείας των ασθενών δεν παρατηρήθηκε κάποιο εύρημα σε σχέση με τη θνησιμότητα των ασθενών στη ΜΕΘ (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6

Αιτίες νοσηλείας των ασθενών σε σχέση με την έκβαση της κατάστασής τους στη ΜΕΘ.

		Έκβαση στη ΜΕΘ				p-value
		Έξοδος		Θάνατος		
		N	%	N	%	
Μετεγχειρητικές (MTX)επιπλοκές	Όχι	35	74,5%	34	75,6%	0,590
	Ναι	12	25,5%	11	24,4%	
Λοίμωξη	Όχι	27	57,4%	21	46,7%	0,891
	Ναι	20	42,6%	24	53,3%	
Επιπλοκές στον πνεύμονα σχετιζόμενες με τον LC	Όχι	28	59,6%	33	73,3%	0,931
	Ναι	19	40,4%	12	26,7%	
Οξεία έξαρση της ΧΑΠ	Όχι	46	97,9%	44	100%	0,699

	Ναι	1	2,1%	0	0,0%	
Καρδιακό επεισόδιο	Όχι	42	89,4%	42	93,3%	0,248
	Ναι	5	10,6%	3	6,7%	
Επίπεδο συνείδησης	Όχι	45	95,7%	42	93,3%	0,984
	Ναι	2	4,3%	3	6,7%	
Άλλη αιτία εισαγωγής	Όχι	44	93,6%	44	97,8%	0,501
	Ναι	3	6,4%	1	2,2%	
	Ναι	2	4,3%	1	2,2%	

*p-value < 0,05

Αναφορικά με την ανάλυση που έγινε στις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών, δεν παρατηρήθηκε κάποιο εύρημα σε σχέση με την έκβαση της κατάστασής τους στη ΜΕΘ (βλ. Πίνακα 8), ωστόσο η βαρύτητα της κατάστασης των ασθενών σύμφωνα με το APACHE II score φαίνεται να σχετίζεται με τη θνησιμότητα των ασθενών στη ΜΕΘ (p<0,05).

Πίνακας 7

Εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών σε σχέση με την έκβαση της κατάστασής τους στη ΜΕΘ.

	Έκβαση στη ΜΕΘ			p-value
	Σύνολο ασθενών	Έξοδος	Θάνατος	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
APACHE II	22,05 ± 8,21	18,45 ± 6,45	25,82 ± 8,22	0,000*
Hb	10,97 ± 1,80	11,09 ± 1,51	10,87 ± 2,05	0,594
Alb	3,05 ± 0,55	3,10 ± 0,59	3,00 ± 0,52	0,541
PLTS	316.815 ± 292.322	281.675 ± 136.101	349.320 ± 383.625	0,737
NLR ratio	19,55 ± 14,96	20,86 ± 15,09	18,33 ± 14,91	0,768
CRP	15,08 ± 11,06	13,70 ± 12,42	16,15 ± 9,91	0,127
Χολερυθρίνη	0,76 ± 1,04	0,63 ± 0,34	0,88 ± 1,41	0,645

WBC	16550,39 ± 9354,95	15928,38 ± 7569,92	17125,75 ± 10813,88	0,861
PCT	2,76 ± 5,52	2,74 ± 6,06	2,77 ± 5,26	0,894

*p-value < 0,05

APACHE II : Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation

Hb: αιμοσφαιρίνη

Alb: αλβουμίνη

PLTs: αιμοπετάλια

NLR ratio: λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα

CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη

WBC: αριθμός λευκοκυττάρων

PCT: προκαλσιτονίνη

Στο τελικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου Cox, η επιλογή των μεταβλητών που συμπεριλήφθηκαν έγινε βάσει των χαρακτηριστικών τους (συμπεριλήφθηκαν εκείνες οι παράμετροι που από την μονοπαραγοντική ανάλυση φάνηκε να έχουν $p < 0,2$). Ωστόσο, κάνοντας χρήση της τεχνικής «backward elimination» με το κριτήριο του Wald, οι μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας 5% και παρέμειναν στο μοντέλο ήταν 1) το APACHE II score, 2) η διάρκεια (σε ημέρες) αναπνευστικής υποστήριξης και 3) η ηλικία. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση κατά μία μονάδα του APACHE II score συσχετίζεται με αύξηση κατά 8,7% της πιθανότητας να επέλθει ο θάνατος, η αύξηση κατά μία μονάδα της διάρκειας (σε ημέρες) αναπνευστικής υποστήριξης συσχετίζεται με μείωση κατά 17,9% της πιθανότητας που έχει ο ασθενής να πεθάνει και τέλος η αύξηση κατά μία μονάδα της ηλικίας (σε έτη) συσχετίζεται με αύξηση κατά 5,1% της πιθανότητας που έχει ο ασθενής να καταλήξει (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 8

Προβλεπτικές μεταβλητές για την πρόβλεψη της έκβασης της κατάστασης των ασθενών στη ΜΕΘ

B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)
----------	-----------	-------------	-----------	----------------	---------------	--------------------------------

APACHE II score	,083	,020	17,491	1	,000*	1,087	1,045	1,130
Διάρκεια ΜΑ (Ημέρες)	-,197	,035	32,125	1	,000*	,821	,767	,879
Ηλικία	,050	,024	4,204	1	,040*	1,051	1,002	1,102

a. Log likelihood with no covariates = 331,435

b. Log likelihood with all model covariates = 251,424

c. Deviance (likelihood ratio) chi-square = 80,011, df = 3, p = 0.000

*p-value<0,05

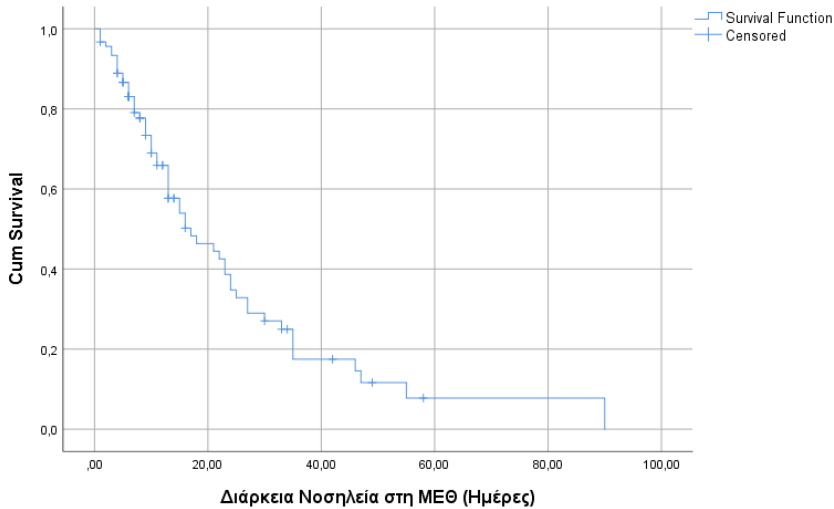
Στον Πίνακα 9, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης με το μη παραμετρικό κριτήριο-εκτιμητή Kaplan-Meier, όπου ελέγχθηκε ο χρόνος (σε ημέρες) που μεσολάβησε από την πρώτη ημέρα νοσηλείας έως τη στιγμή που ο ασθενής κατέληξε. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα λοιπόν, βγαίνει το συμπέρασμα ότι ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη χρονική στιγμή κατάληξης του ασθενούς είτε εντός, είτε εκτός της ΜΕΘ, είναι 17ημέρες (Εύρος, 4-24 ημέρες) (βλ. Γράφημα 7).

Πίνακας 9

Μέση τιμή και διάμεση τιμή για τους χρόνους επιβίωσης των ασθενών

Estimate	Std. Error	Mean ^a		Estimate	Std. Error	Median	
		95% Confidence Interval				95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
24,982	3,265	18,582	31,381	17,000	3,774	9,603	24,397

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.



Γράφημα 8: Διάγραμμα ανάλυσης επιβίωσης των ασθενών σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα

Στον Πίνακα 10, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης για την εύρεση των βασικών δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών που μπορεί να επηρεάσουν την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Για την ανάλυση έτρεξαν μονοπαραγοντικά μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox. Από την ανάλυση προέκυψε ότι το χαρακτηριστικό που φαίνεται να επηρεάζει την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα είναι η διάρκεια (σε ημέρες) της μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης ($p < 0,05$).

Πίνακας 10

Κοινωνικο-δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα.

		Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα				p-value
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Φύλο	Άρρεν	28	80,0	43	76,8	0,591
			%		%	

	Θήλυ	7	20,0	13	23,2	
			%		%	
Ηλικία	M.T. ± SD	63,74 ± 7,11		68,62 ± 7,06		0,138
	(Ελάχ – Μέγ.)	(41-79)		(56-82)		
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	24	68,6	31	55,4	0,710
			%		%	
	Ναι	11	31,4	25	44,6	
			%		%	
Διαβήτης	Όχι	28	80,0	49	87,5	0,385
			%		%	
	Ναι	7	20,0	7	12,5	
			%		%	
ΧΑΠ	Όχι	28	80,0	40	71,4	0,875
			%		%	
	Ναι	7	20,0	16	28,6	
			%		%	
Καρδιαγγειακά	Όχι	25	71,4	33	58,9	0,429
			%		%	
	Ναι	10	28,6	23	41,1	
			%		%	
Ιστορικό καρκίνου	Όχι	33	94,3	49	87,5	0,091
			%		%	
	Ναι	2	5,7%	7	12,5	
					%	
Κατάθλιψη	Όχι	32	91,4	49	89,1	0,090
			%		%	
	Ναι	3	8,6%	6	10,9	
					%	
Θυρεοειδοπάθεια	Όχι	32	91,4	50	89,3	0,207
			%		%	

	Ναι	3	8,6%	6	10,7%	
Άλλο	Όχι	23	65,7%	37	66,1%	0,932
	Ναι	12	34,3%	19	33,9%	
Τύπος καρκίνου	SCLC	2	5,7%	4	7,1%	0,096
	πλακώδες	16	45,7%	15	26,8%	
	αδενοκαρκίνωμα	11	31,4%	23	41,1%	
	μεσοθηλίωμα	0	0,0%	1	1,8%	
	NSCL χωρίς περαιτέρω ταυτοποίηση	6	17,1%	13	23,2%	
Κατάσταση καρκίνου	Νεοδιάγνωση	22	62,9%	37	69,8%	0,547
	Ελεγχόμενη	2	5,7%	5	9,4%	
	Μη ελεγχόμενη-υποτροπή	9	25,7%	9	17,0%	
	Άγνωστο	2	5,7%	2	3,8%	
Στάδιο καρκίνου	I-II-IIIA-LIMITED	14	40,0%	15	26,8%	0,061
	IIIB-IV-EXTENSIVE	18	51,4%	29	51,8%	
	Άγνωστο	3	8,6%	12	21,4%	
Αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου (ECOG)	0-1	24	68,6%	33	58,9%	0,232
	2-4	11	31,4%	23	41,1%	

Θεραπεία	Κανένα	14	40,0 %	19	34,5 %	0,098
	Χειρουργείο	10	28,6 %	19	34,5 %	
	ΧΜΘ	3	8,6%	6	10,9 %	
	Συνδυασμός	8	22,9 %	11	20,0 %	
ΧΜΘ στη ΜΕΘ	Όχι	34	97,1 %	54	96,4 %	0,444
	Ναι	1	2,9%	2	3,6%	
Διάρκεια ΜΑ	Mean ± SD	10,60 ± 12,07		16,78 ± 15,45		0,000*
	(Ελάχ – Μέγ.)	0-57		1-85		

*p-value<0,05

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία, Διάρκεια ΜΑ: Διάρκεια μηχανικού αερισμού, ECOG: Performance status Assessment by using Eastern Cooperative Oncology group)

Από την ανάλυση που έγινε στις αιτίες νοσηλείας των ασθενών, δε παρατηρήθηκε κάποιο εύρημα σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (βλ. Πίνακα 11).

Πίνακας 11

Κοινωνικο-δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα.

		Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα				p-value
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
MTX (μετεγχειρητικές επιπλοκές)	Όχι	25	71,4%	44	78,6%	0,628
	Ναι	10	28,6%	12	21,4%	

Λοίμωξη	Όχι	17	48,6%	31	55,4%	0,263
	Ναι	18	51,4%	25	44,6%	
Επιπλοκές στον πνεύμονα	Όχι	23	65,7%	37	66,1%	0,218
	Ναι	12	34,3%	19	33,9%	
σχετιζόμενες με τον καρκίνο						
Οξεία έξαρση της ΧΑΠ	Όχι	34	97,1%	55	100%	0,683
	Ναι	1	2,9%	0	0,0%	
Καρδιακό επεισόδιο	Όχι	30	85,7%	53	94,6%	0,091
	Ναι	5	14,3%	3	5,4%	
Επίπεδο συνείδησης	Όχι	33	94,3%	53	94,6%	0,604
	Ναι	2	5,7%	3	5,4%	
Άλλη αιτία εισαγωγής	Όχι	35	100,0%	52	92,9%	0,320
	Ναι	0	0,0%	4	7,1%	
	Ναι	1	2,9%	2	3,6%	

*p-value < 0,05

Αναφορικά με την ανάλυση που έγινε στις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών, δεν παρατηρήθηκε κάποιο εύρημα σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (βλ. Πίνακα 13), ωστόσο το APACHE II score φαίνεται να σχετίζεται με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ($p < 0,05$).

Πίνακας 12

Αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα

	Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα			p-value
	Σύνολο ασθενών	Όχι	Ναι	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
APACHE II	22,22±8,1	18,63 ± 6,61	24,46 ± 8,18	0,006*

Hb	10,96±1,81	10,87 ± 1,54	11,00 ± 1,95	0,155
Alb	3,05±0,56	3,14 ± 0,62	3,00 ± 0,52	0,511
PLTS	319.221±293.496	287.923 ± 123.609	325.496± 351.086	0,885
NLR ratio	19,61±15,05	21,65 ± 17,14	18,54 ± 13,90	0,764
CRP	15±11,12	16,67 ± 13,07	14,24 ± 10,16	0,502
Χολερυθρίνη	0,76±1,04	0,63 ± 0,36	0,83 ± 1,27	0,809
WBC	16607±9403	16420,77 ± 8189,00	16705,20 ± 10054,86	0,557
PCT	2,81±5,56	1,34 ± 3,32	3,40 ± 6,18	0,459

*p-value<0,05

APACHE II : Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation

Hb: αιμοσφαιρίνη

Alb: αλβουμίνη

PLTs: αιμοπετάλια

NLR ratio: λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα

CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη

WBC: αριθμός λευκοκυττάρων

PCT: προκαλσιτονίνη

Στο τελικό μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου Cox, η επιλογή των χαρακτηριστικών που συμπεριλήφθηκαν έγινε βάσει των χαρακτηριστικών των οποίων η στατιστική σημαντικότητα που προέκυψε από την μονοπαραγοντική ανάλυση ήταν μικρότερη του 0,2 (p<0,2). Ωστόσο κάνοντας χρήση της τεχνικής «backward elimination» με το κριτήριο του Wald, οι μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας 5% και παρέμειναν στο μοντέλο ήταν 1) το σύστημα ταξινόμησης της σοβαρότητας της κατάστασης των ασθενών σύμφωνα με τις εργαστηριακές εξετάσεις (APACHE II), 2) η διάρκεια (σε ημέρες) αναπνευστικής υποστήριξης, 3) η νοσηλεία λόγω καρδιακού επεισοδίου 4) το στάδιο καρκίνου. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση κατά μία μονάδα του APACHE II συσχετίζεται με αύξηση κατά 10,6% της πιθανότητας να επέλθει ο θάνατος και η αύξηση κατά μία μονάδα της διάρκειας (σε ημέρες) αναπνευστικής υποστήριξης συσχετίζεται με μείωση κατά 30,1% της πιθανότητας που έχει ο ασθενής να πεθάνει. Τέλος, οι ασθενείς που νοσηλεύθηκαν λόγω

καρδιακού επεισοδίου έχουν 14,85 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με αυτούς που νοσηλεύθηκαν για άλλο λόγο ενώ οι ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο καρκίνου «I-II-III-A-LIMITED» έχουν 58% μικρότερη πιθανότητα να πεθάνουν σε σχέση με εκείνους που βρίσκονται στο στάδιο καρκίνου «III-B-IV-EXTENSIVE» (βλ. Πίνακα 13).

Πίνακας 13

Προβλεπτικές μεταβλητές για την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα

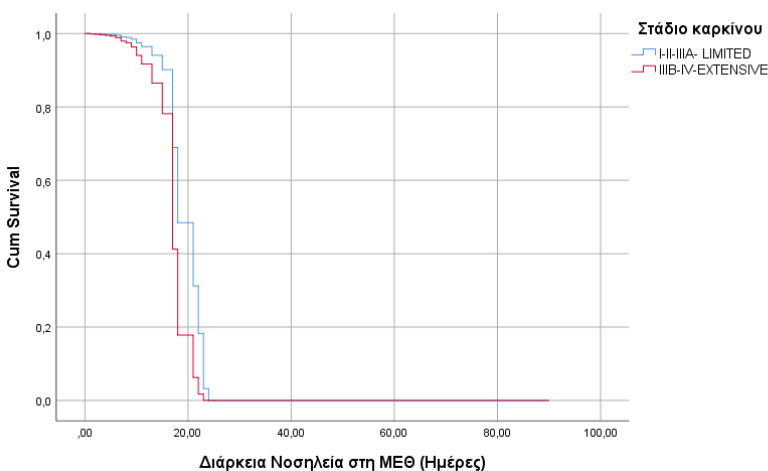
	B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
APACHE II score	,101	,023	18,824	1	,000*	1,106	1,057	1,157
Διάρκεια μηχανικού αερισμού (ημέρες)	-,358	,061	34,204	1	,000*	,699	,620	,788
Καρδιακό επεισόδιο	2,763	,838	10,877	1	,001*	15,850	3,068	81,884
Στάδιο καρκίνου	-,867	,371	5,474	1	,019*	,420	,203	,869

d. Log likelihood with no covariates = 392,44

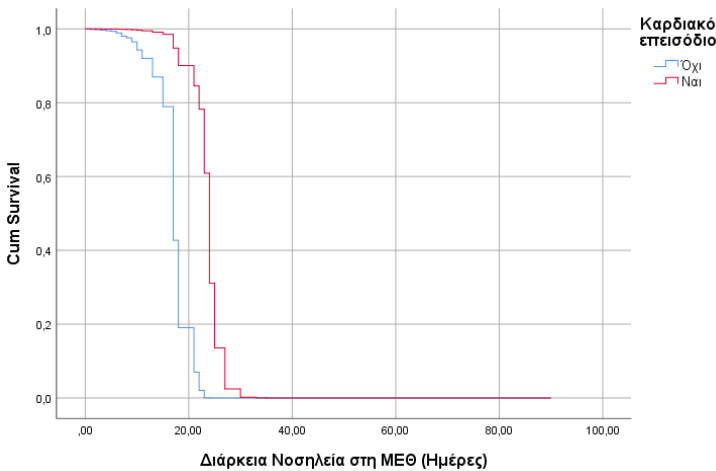
e. Log likelihood with all model covariates = 293,418

f. Deviance (likelihood ratio) chi-square = 99,026, df = 5, p = 0.000

*p-value<0,05



Γράφημα 9: Διάγραμμα ανάλυσης επιβίωσης των ασθενών ανά στάδιο καρκίνου



Γράφημα 10: Διάγραμμα ανάλυσης επιβίωσης των ασθενών σε σχέση με την περίπτωση να έχουν νοσηλευθεί λόγω καρδιακού επεισοδίου

Συζήτηση

Η μελέτη μας από 92 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας έδειξε μια συνολική θνητότητα αρκετά υψηλή στο 61% έναντι 49%. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών ήταν νεοδιαγνωσμένοι, ορισμένοι ασθενείς είχαν μη ελεγχόμενη υποτροπή και μικρό ποσοστό είχαν ελεγχόμενη νόσο. Περιορισμένη νόσος ή σταδίου I-IIIα διαπιστώθηκε στους μισούς περίπου ασθενείς, Η λοίμωξη του αναπνευστικού ήταν η συχνότερη αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ ακολουθούμενη από επιπλοκές σχετιζόμενες με την κακοήθεια, μετεγχειρητικές επιπλοκές και καρδιαγγειακά επεισόδια. Καρδιαγγειακό επεισόδιο σαν αιτία εισαγωγής, η ηλικία, η βαρύτητα της κατάστασης τους όπως φαίνεται από το APACHE II score και το προχωρημένο στάδιο της νόσου IIIβ-IV συχετίστηκαν ανεξάρτητα με τη θνητότητα.

Όπως γνωρίζουμε, οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα συχνά έχουν αρκετές συννοσηρότητες. Στη δική μας μελέτη, τα συχνότερα συνοδά νοσήματα ήταν η αρτηριακή υπέρταση (39,1%) και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (34%). Η προϋπάρχουσα παρουσία καρδιαγγειακής πάθησης κατά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα όπως φάνηκε σε μια πρόσφατη μεγάλη αναδρομική μελέτη στον Καναδά από τους A. Batra et al. ανέρχεται σε 31%. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και προϋπάρχουσα

καρδιαγγειακή πάθηση έχουν λιγότερες πιθανότητες να λάβουν κάποιου είδους θεραπεία και ως εκ τούτου, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με αυτούς που δεν έχουν καρδιαγγειακά προβλήματα (50).

Η συνύπαρξη Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) καταγράφηκε μόνο σε 26,1% των ασθενών μας. Η ΧΑΠ και ο καρκίνος του πνεύμονα είναι δυο στενά συνδεδεμένες ασθένειες, καθώς μοιράζονται τον ίδιο παράγοντα κινδύνου που είναι το κάπνισμα, που αφορά σε 85-90% των περιπτώσεων. Η ΧΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα και συγκεκριμένα για το πλακώδες καρκίνωμα (51). Ο καρκίνος του πνεύμονα ανευρίσκεται έως και 5 φορές πιο συχνά σε ασθενείς που έχουν αποφρακτική νόσο στη σπυρομέτρηση, σε σχέση με αυτούς που έχουν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία (52). Σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης από την ομάδα του Torres, φάνηκε για μια ακόμη φορά ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Μελετήθηκαν 2.507 ασθενείς που ήταν καπνιστές για 5 χρόνια και φάνηκε ότι >16:1000 ασθενείς με ΧΑΠ είχαν αυξημένη πιθανότητα καρκίνου συγκριτικά με 1-1,5:1000 ασθενείς που ήταν καπνιστές (53). Επιπλέον, έχει φανεί από μελέτες, ότι η συνύπαρξη συνοδών νοσημάτων σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα να διαγνωστεί ο καρκίνος του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο, πιθανότατα λόγω του πιο στενού ελέγχου που έχει ο ασθενής από κάποιον ιατρό (54). Επιπλέον, στη μελέτη μας, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης φάνηκε να επηρεάζει την έκβαση των ασθενών, δεδομένο που δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες με παρόμοιο πληθυσμό.

Αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης ήταν ότι το 67% των ασθενών που εισήχθησαν εκείνη την περίοδο στη ΜΕΘ με καρκίνο του πνεύμονα ήταν νεοδιαγνωσθέντες, με 36% αυτών να μην έχουν προλάβει να λάβουν καμία θεραπεία και 33% των ασθενών να έχει υποβληθεί σε χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου, αρκετοί από τους οποίους εισήχθησαν στη ΜΕΘ μετεγχειρητικά λόγω επιπλοκών. Για το 20% περίπου των ασθενών η κατάσταση του καρκίνου ήταν σε μη ελεγχόμενη υποτροπή, γεγονός που εγείρει ανησυχία για το αν η κρίσιμη κατάσταση των ασθενών είναι αναστρέψιμη και αν υπάρχουν περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές για τον εν λόγω καρκίνο. Οι Darmon et al. μελέτησαν 100 ασθενείς με νεοδιάγνωση καρκίνου που χρειάζονταν άμεση εισαγωγή στη ΜΕΘ και χημειοθεραπεία και βρήκαν ότι η επιβίωση τους ήταν εξαρτημένη άμεσα από τον αριθμό των οργανικών ανεπαρκειών με θνησιμότητα στις 30 μέρες που έφτασε στο 90% για εκείνους που είχαν πάνω από 6 ανεπάρκειες οργάνων (55). Φάνηκε πως ο αριθμός και η φύση

των οργανικών ανεπαρκειών είναι οι κύριοι παράγοντες επιβίωσης και όχι ο τύπος καρκίνου. Αυτό που φαίνεται από τις περισσότερες μελέτες είναι η πρόωμη αξιολόγηση και αντιμετώπιση των οργανικών ανεπαρκειών στη ΜΕΘ. Η αναπνευστική και καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου. Τα ποσοστά επιβίωσης στις 30 (60%) και 180 ημέρες (49%) στους ασθενείς με πρωτοδιάγνωση καρκίνου δείχνουν ότι το προχωρημένο στάδιο κακοήθειας δεν θα πρέπει να είναι λόγος άρνησης νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (55).

Πρόσφατη μελέτη από την ομάδα Parke et al. στην Κορέα με 74.750 ασθενείς με νεοδιάγνωση καρκίνου, διαπίστωσαν θνησιμότητα 47,5% σε αυτούς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ (31% των ασθενών). Το ποσοστό θνησιμότητας μετά από χειρουργική εξαίρεση του καρκίνου ήταν μόλις στο 2,9%. Η έκβαση των ασθενών σε μη χειρουργική ΜΕΘ με εξαιρετικό όγκο είναι ίδια με αυτούς που δεν έχουν καρκίνο. Οι ασθενείς με μεταστατική νόσο που εισήχθησαν στη ΜΕΘ αλλά δεν ήταν υποψήφιοι να λάβουν θεραπεία, είχαν 58% θνησιμότητα. Οι ερευνητές σημείωσαν μια σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με στάδιο καρκίνου IV που έλαβαν αντικαρκινικές θεραπείες σε σχέση με αυτούς που δεν μπορούσαν να λάβουν (56). Η κατάσταση του καρκίνου φαίνεται να είναι προβλεπτικός δείκτης της θνησιμότητας. Σε πρόσφατη μελέτη, το ποσοστό θνησιμότητας στις 180 μέρες στους ασθενείς με ενεργό υποτροπή του καρκίνου και προοδευτική νόσο έφτασε στο 99% και 94%, αντίστοιχα. Επιζώντες ασθενείς μετά τη ΜΕΘ έχουν μείωση της λειτουργικής τους ικανότητας με τους περισσότερους από αυτούς (72%) να μην έχουν επιθυμία να λάβουν περαιτέρω θεραπεία για τον υποκείμενο καρκίνο και να καταλήγουν να λαμβάνουν παρηγορητική φροντίδα μέχρι το τέλος της ζωής τους (57).

Στη μελέτη μας, υπήρχαν λίγοι ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Από τους 6 ασθενείς, μόνο οι 3 έλαβαν χημειοθεραπεία στη ΜΕΘ με τους 2 από αυτούς να καταφέρνουν να εξέλθουν του νοσοκομείου. Είναι πολύ σημαντικό να διερευνούμε την ύπαρξη χημειοευαίσθητων όγκων και να αξιολογούμε αν υπάρχουν υποψήφιοι ασθενείς που θα πρέπει να λάβουν θεραπεία διάσωσης, παρά τη βαρύτητα της κατάστασης τους στη ΜΕΘ. Σε μια μελέτη, οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα και παρουσία μετάλλαξης για την οποία έλαβαν στοχευμένη θεραπεία, είχαν βελτίωση της επιβίωσής τους (κατά 6 μήνες) (58).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι παρόλο που στη μελέτη μας δεν φάνηκε κάποια εργαστηριακή τιμή να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά τη θνησιμότητα των ασθενών στη ΜΕΘ, ο Moreau et al. ανέφεραν ότι η θρομβοπενία είχε προγνωστική σημασία σε μια μεγάλη κοορτή ασθενών στη

ΜΕΘ. Η θρομβοπενία θεωρείται δείκτης που σχετίζεται με διαταραχές πήκτικότητας στον καρκίνο (59). Το APACHE II score φαίνεται να αποτελεί προβλεπτικό δείκτη θνησιμότητας στη ΜΕΘ. Το APACHE II score, όπως και το SAPS II score που δεν μετρήθηκε στους ασθενείς μας, είναι αναμφισβήτητα τα 2 πιο συχνά χρησιμοποιούμενα και έγκυρα εργαλεία για την πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών στη ΜΕΘ. Όμως φαίνεται ότι υποεκτιμούν την πιθανότητα θανάτου στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (60).

Περίπου 51% των ασθενών ήταν σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου, το οποίο θεωρείται μεγάλο ποσοστό σε ένα τόσο μικρό δείγμα ασθενών που μελετήσαμε. Βέβαια, στη μελέτη μας υπήρξε μεροληψία σχετικά με το ποιος ασθενής θα γίνει δεκτός στη ΜΕΘ, κάτι που αποτελεί περιορισμό για τα κριτήρια εισαγωγής στη ΜΕΘ. Κάποιοι ασθενείς όντας σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου, μπορεί να θεωρήθηκαν αρκετά άρρωστοι ώστε να επωφεληθούν από τη ΜΕΘ και ίσως να μην έγινε αποδεκτή η εισαγωγή τους. Ωστόσο, φάνηκε ότι οι ασθενείς που ήταν σε εκτεταμένο-προχωρημένο στάδιο καρκίνου είχαν κατά 58% μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξουν σε σχέση με τους ασθενείς σε αρχικό στάδιο της νόσου. Η διαφορά στη θνησιμότητα δεν είναι αρκετά μεγάλη. Οι Andrejak et al. σχεδίασαν μια μελέτη που αφορούσε αποκλειστικά τους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και έδειξαν 47,4% θνησιμότητα στη ΜΕΘ και 64,5% ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, αποτελέσματα που έρχονται σε συμφωνία και με άλλες μελέτες (5). Τα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που εισάγονται στη ΜΕΘ έχουν μειωθεί. Οι Adam et al. ανέφεραν χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (22%), αλλά πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη του μόνο 49% των ασθενών είχαν χρειαστεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και το σύνολο των ασθενών αφορούσε όλα τα στάδια καρκίνου του πνεύμονα (10). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα ανάλογα με τον τύπο καρκίνου, ούτε και με την ύπαρξη ή όχι θεραπείας προ της εισαγωγής τους στη ΜΕΘ. Αντιθέτως, οι Reicher et al. έδειξαν ότι το στάδιο IV του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα συσχετίζεται ανεξάρτητα με υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας. Η βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα έχει συσχετιστεί με τον βαθμό πολυοργανικής ανεπάρκειας και όχι με τα χαρακτηριστικά της κακοήθειας. Σε άλλη μελέτη που αφορούσε σε υπερήλικες ασθενείς > 65 ετών (1.134 ασθενείς) με προχωρημένο στάδιο μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα φάνηκε ότι η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν σχεδόν 33% και μάλιστα αυτό ποίκιλε ανάλογα με την υποκείμενη αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ. Η μακροπρόθεσμη βέβαια επιβίωση παραμένει αρκετά φτωχή, με μόλις 10% των ασθενών αυτών να επιβιώνει 1 χρόνο μετά (61).

Η ηλικία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης σε πολλαπλούς καρκίνους. Από τα δικά μας δεδομένα προκύπτει ότι η αύξηση της ηλικίας συνεπάγεται αύξηση της πιθανότητας κάποιος ασθενής να καταλήξει. Βέβαια, μελέτες για τη χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου δεν αποκλείουν τους υπερήλικες ασθενείς και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή σε νεότερους ασθενείς. Η ηλικία από μόνη της δεν είναι παράγοντας αποκλεισμού ασθενών από τη ΜΕΘ και είναι σημαντικό να γίνεται η αξιολόγηση τους για την αποκάλυψη και άλλων πιθανά επιβαρυντικών συνδρόμων σχετιζόμενων με την ηλικία, όπως είναι η υποθρεψία, η σαρκοπενία, η λειτουργικότητα και αυτονομία του ασθενούς και οι συννοσηρότητες, στοιχεία τα οποία είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της έκβασης, όχι μόνο των υπερήλικων ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, αλλά και με άλλα νοσήματα που απαιτούν την εισαγωγή σε ΜΕΘ.

Το performance status των ασθενών που αξιολογείται 1 μήνα προ της εισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο αποτελεί σημαντικό δείκτη προγνωστικής αξίας για την έκβαση των ασθενών. Παρόλο που στη δική μας μελέτη, δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά πιθανότατα λόγω του μικρού δείγματος ασθενών και των ελλιπών δεδομένων για το performance status των ασθενών μας, από άλλες μελέτες προκύπτει ότι το ECOG-Performance status 3-4 (3: ο ασθενής είναι ικανός για περιορισμένη αυτοφροντίδα και παραμένει σε καρέκλα ή κρεβάτι για περισσότερες από τις μισές ώρες που είναι ξύπνιος, 4:Μη αυτοεξυπηρετούμενος, κατακεκλιμένος) αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας στις 30 ημέρες. Στη μελέτη αυτή, που αφορούσε σε 69 ασθενείς η βαθμολογία του ECOG-PS ήταν η μοναδική παράμετρος που είχε στατιστικά σημαντικότητα στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Το ECOG-PS είναι μια κλίμακα εκτίμησης του performance status των ασθενών με καρκίνο, σε μια προσπάθεια ποσοτικοποίησης της ποιότητας ζωής των ασθενών και χρησιμοποιείται ευρέως στην ογκολογία και λαμβάνεται υπόψη για τη χορήγηση χημειοθεραπείας στους ασθενείς. Δυστυχώς όμως, οι ογκολόγοι σπανίως συμμετέχουν στην απόφαση για εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ.

Η λοίμωξη του αναπνευστικού φάνηκε να είναι η συχνότερη αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ με ποσοστό 37% για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, με τις σχετιζόμενες με τον καρκίνο επιπλοκές να έρχονται δεύτερες σε συχνότητα με ποσοστό 20%. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν και με μια μεγάλη πρόσφατη μελέτη 26.731 ασθενών στη Δυτική Σκωτία, όπου και εκεί οι κυριότερες αιτίες εισαγωγής στη ΜΕΘ ήταν η λοίμωξη αναπνευστικού και οι

σχετιζόμενες με τον καρκίνο επιπλοκές σε ποσοστά 27,4% και 20%, αντίστοιχα (20). Το καρδιακό επεισόδιο ως αιτία εισαγωγής (6,9%) φάνηκε ότι αυξάνει την πιθανότητα θανάτου κατά 14,85 φορές σε σχέση με τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για άλλο λόγο. Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα αποτελεί από μόνο της ισχυρό προβλεπτικό παράγοντα ότι εισαγωγής στη ΜΕΘ, πιθανότατα λόγω της κρίσιμης κατάστασης του ασθενούς τη στιγμή του χειρουργείου. Και αυτή η ομάδα των ασθενών θεωρείται κατάλληλη για εισαγωγή στη ΜΕΘ σε σύγκριση με αυτούς που έχουν μη χειρουργήσιμο όγκο. Το 34% των ασθενών μας στη μελέτη είχαν ήδη υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Είναι πολύ σημαντικό όμως, να γίνεται ενδεδειγμένος προεγχειρητικός έλεγχος των ασθενών και να εκτιμάται η λειτουργικότητα του εναπομείναντα πνεύμονα. Ασθενείς με πνευμονεκτομή μπορούν να αναπτύξουν άμεσα μετεγχειρητικά οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια στον εναπομείναντα υγίη πνεύμονα.

Σε μελέτη της ομάδας του Louie et al. βρέθηκε ότι η πιθανότητα εξόδου από τη ΜΕΘ ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που είχαν λάβει ακτινοθεραπεία. Η μελέτη αναφέρει ότι ήταν λίγοι οι ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία, αλλά χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη για μεγαλύτερο διάστημα. Υπάρχουν δεδομένα, ότι η χρήση ακτινοθεραπείας μπορεί να προκαλέσει μετακτινική βλάβη και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, που με τη σειρά τους θα αυξήσουν την πιθανότητα θανάτου (5).

Άλλος ένας παράγοντας κινδύνου που σχετίστηκε με αύξηση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας ήταν η διάρκεια νοσηλείας και οι μέρες μηχανικής υποστήριξης στη ΜΕΘ. Στη δική μας μελέτη μόνο 6 ασθενείς δεν είχαν ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και όλοι εξήλθαν της ΜΕΘ και του νοσοκομείου. Σε άλλες μελέτες, είναι μεγαλύτερο το ποσοστό των ασθενών που δεν είναι σε μηχανικό αερισμό στη ΜΕΘ αλλά στις ελληνικές Μονάδες Εντατικής Θεραπείας είναι μικρό το ποσοστό των ασθενών γενικά που δεν είναι διασωληνωμένοι στη ΜΕΘ, ανεξάρτητα από το υποκείμενο νόσημα. Όπως έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες, η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, η σήψη, η ανεπάρκεια σε περισσότερα από 3 όργανα, η ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, η ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά, το ECOG performance status, το στάδιο της νόσου ή η πρόοδος της νόσου αποτελούν κύριους δείκτες φτωχής πρόγνωσης σε αυτή την ειδική ομάδα ασθενών (38,62). Σε μια πρόσφατη μελέτη 100 ασθενών, ανάλογη με τη δική μας, φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό είχαν μικρότερο ποσοστό επιβίωσης συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (6,7%

έναντι 48% - $p < 0,001$). Η χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού έχει δείξει σημαντικό όφελος σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και αναπνευστική ανεπάρκεια (49), αλλά λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη χρησιμότητα του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με καρκίνο στη ΜΕΘ. Οι Meert et al. έδειξαν ότι 21% μόνο από τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που έλαβαν μη επεμβατικό αερισμό σαν αρχική υποστήριξη στη ΜΕΘ χρειάστηκαν στη συνέχεια ενδοτραχειακή διασωλήνωση και το ποσοστό επιβίωσης και εξόδου από τη ΜΕΘ ήταν υψηλότερο σε αυτούς (47,4%). Η αποτυχία του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού αυξάνει την θνησιμότητα εντός ΜΕΘ, κυρίως λόγω καθυστέρησης της διασωλήνωσης. Σε μια μελέτη φάνηκε, ότι από τους 18 καρκινοπαθείς ασθενείς που δεν είχαν πλήρη υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών, αλλά έλαβαν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό οι 14 εξήλθαν του νοσοκομείου και οι 10 ασθενείς εξήλθαν της ΜΕΘ (63).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Αρχικά, λόγω της φύσης της μελέτης, η οποία είναι αναδρομική μελέτη παρατήρησης, δεν μας επιτρέπεται να αποκλείσουμε τους ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ μεροληπτικά και όχι τυχαία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τα κριτήρια διαλογής των ασθενών. Επιπλέον, το δείγμα των ασθενών ήταν μικρό και μόνο από ένα κέντρο και αυτό μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της έρευνας. Οι ασθενείς μας στη ΜΕΘ ήταν κατά κύριο λόγο διασωληνωμένοι, άρα και περισσότερο βαρέως πάσχοντες. Δεν ήταν εφικτό να βρούμε όλα τα δεδομένα για όλους τους ασθενείς, τα οποία θα μας εξασφάλιζαν μεγαλύτερη ασφάλεια για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Επιπλέον, στην πάροδο της τελευταίας δεκαετίας έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα και κυρίως, στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση. Ελάχιστοι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία στη ΜΕΘ και ο λόγος για αυτό ήταν ότι ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα που θεωρείται χημειοευαίσθητος ανευρέθηκε μόνο σε 6 ασθενείς. Επιπλέον, στη μελέτη μας δεν αξιολογήθηκε το ποσοστό συμμετοχής άλλων οργανικών ανεπαρκειών που απαιτήσαν υποστήριξη (πχ. νεφρική υποκατάσταση

Βιβλιογραφία

1. AmericanCancerSociety. CancerFacts&Figures 2021. Atlanta: AmericanCancerSociety; 2021.
2. NgM, FreemanMK, FlemingTD, RobinsonM, Dwyer-LindgrenL, ThomsonB, et al. SmokingPrevalenceandCigaretteConsumptionin 187 Countries, 1980-2012. JAMA. 2014 Jan 8;311(2):183.
3. U.S. NationalInstituteOfHealth, National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015.
4. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers: A Population-Based Observational Study. JAMA Oncol. 2015 Nov 1;1(8):1078.
5. Andréjak C, Terzi N, Thielen S, Bergot E, Zalcman G, Charbonneau P, et al. Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: A retrospective study of 76 patients. BMC Cancer. 2011 Dec;11(1):159.
6. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. Intensive Care Med. 2014 Oct;40(10):1409–28.
7. Díaz-Díaz D, Villanova Martínez M, Palencia Herrejón E. Oncological patients admitted to an intensive care unit. Analysis of predictors of in-hospital mortality. Med Intensiva Engl Ed. 2018 Aug;42(6):346–53.
8. Lin YC, Tsai YH, Huang CC, Hsu KH, Wang SW, Tsao TCY, et al. Outcome of lung cancer patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. Respir Med. 2004 Jan;98(1):434941–51.

9. Anisoglou S, Asteriou C, Barbetakis N, Kakolyris S, Anastasiadou G, Pnevmatikos I. Outcome of lung cancer patients admitted to the intensive care unit with acute respiratory failure. *Hippokratia*. 2013 Jan;17(1):60–3.
10. Adam AK, Soubani AO. Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J*. 2008 Jan 1;31(1):47–53.
11. Roques S, Parrot A, Lavole A, Ancel PY, Gounant V, Djibre M, et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2009 Dec;35(12):2044–50.
12. Toffart AC, Minet C, Raynard B, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Diab S, et al. Use of Intensive Care in Patients With Nonresectable Lung Cancer. *Chest*. 2011 Jan;139(1):101–8.
13. Shin SH, Lee H, Kang HK, Park JH. Twenty-eight-day mortality in lung cancer patients with metastasis who initiated mechanical ventilation in the emergency department. *Sci Rep*. 2019 Dec;9(1):4941.
14. Lung Cancer in Critical Care (LUCCA) Study Investigators, Barth C, Soares M, Toffart AC, Timsit JF, Burghi G, et al. Characteristics and outcome of patients with newly diagnosed advanced or metastatic lung cancer admitted to intensive care units (ICUs). *Ann Intensive Care*. 2018 Dec;8(1):80.
15. Soares M, Toffart AC, Timsit JF, Burghi G, Irrazábal C, Pattison N, et al. Intensive care in patients with lung cancer: a multinational study. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(9):1829–35.
16. van der Zee EN, Noordhuis LM, Epker JL, van Leeuwen N, Wijnhoven BPL, Benoit DD, et al. Assessment of mortality and performance status in critically ill cancer patients: A retrospective cohort study. Yunusa I, editor. *PLOS ONE*. 2021 Jun 11;16(6):e0252771.
17. Kim YJ, Kim MJ, Cho YJ, Park JS, Kim JW, Chang H, et al. Who should be admitted to the intensive care unit? The outcome of intensive care unit admission in stage IIIB–IV lung cancer patients. *Med Oncol*. 2014 Mar;31(3):847.

18. Ogle KS, Swanson GM, Woods N, Azzouz F. Cancer and comorbidity: Redefining chronic diseases. *Cancer*. 2000 Feb 1;88(3):653–63.
19. Iachina M, Jakobsen E, Møller H, Lüchtenborg M, Mellempgaard A, Krasnik M, et al. The Effect of Different Comorbidities on Survival of Non-small Cells Lung Cancer Patients. *Lung*. 2015 Apr;193(2):291–7.
20. Puxty K, Grant CH, McLoone P, Sloan B, Quasim T, Hulse K, et al. Factors associated with intensive care admission in patients with lung cancer: a population-based observational study of 26, 731 patients. *BMC Pulm Med*. 2020 Dec;20(1):36.
21. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009 Jul 1;34(1):17–41.
22. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JMM, Lobo SMA, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study*: *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):9–15.
23. Verma A, Goh SK, Tai DYH, Kor AC, Soo CI, Seow DGF, et al. Outcome of advanced lung cancer with central airway obstruction *versus* without central airway obstruction. *ERJ Open Res*. 2018 Apr;4(2):00173–2017.
24. Chhajed PN, Baty F, Pless M, Somandin S, Tamm M, Brutsche M. OUTCOME OF TREATED, ADVANCED, NON-SMALL CELL, LUNG CANCER WITH AND WITHOUT CENTRAL AIRWAY OBSTRUCTION. *Chest*. 2006 Oct;130(4):233S.
25. Thandra K, Salah Z, Chawla S. Oncologic Emergencies—The Old, the New, and the Deadly. *J Intensive Care Med*. 2020 Jan;35(1):3–13.
26. Lung Cancer in Critical Care (LUCCA) Study Investigators, Barth C, Soares M, Toffart AC, Timsit JF, Burghi G, et al. Characteristics and outcome of patients with newly diagnosed advanced or metastatic lung cancer admitted to intensive care units (ICUs). *Ann Intensive Care*. 2018 Dec;8(1):80.

27. Jennens RR, Rosenthal MA, Mitchell P, Presneill JJ. Outcome of patients admitted to the intensive care unit with newly diagnosed small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002 Dec;38(3):291–6.
28. Zerbib Y, Rabbat A, Fartoukh M, Bigé N, Andréjak C, Mayaux J, et al. Urgent Chemotherapy for Life-Threatening Complications Related to Solid Neoplasms: *Crit Care Med*. 2017 Jul;45(7):e640–8.
29. Zarogoulidis P, Pataka A, Terzi E, Hohenforst-Schmidt W, Machairiotis N, Huang H, et al. Intensive care unit and lung cancer: when should we intubate? *J Thorac Dis*. 2013 Sep;5 Suppl 4:S407-412.
30. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097–105.
31. Gupta A, Majumder K, Arora N, Mayo HG, Singh PP, Beg MS, et al. Premorbid body mass index and mortality in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016 Dec;102:49–59.
32. Aldawood A, Arabi Y, Dabbagh O. Association of Obesity with Increased Mortality in the Critically Ill Patient. *Anaesth Intensive Care*. 2006 Oct;34(5):629–33.
33. Pingleton SK, Harmon GS. Nutritional management in acute respiratory failure. *JAMA*. 1987 Jun 12;257(22):3094–9.
34. Yoldas H, Karagoz I, Ogun MN, Velioglu Y, Yildiz I, Bilgi M, et al. Novel Mortality Markers for Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2020 Apr;35(4):383–5.
35. Bar-Ad V, Palmer J, Li L, Lai Y, Lu B, Myers RE, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio associated with prognosis of lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jun;19(6):711–7.
36. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE—acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system: *Crit Care Med*. 1981 Aug;9(8):591–7.

37. Cárdenas-Turanzas M, Ensor J, Wakefield C, Zhang K, Wallace SK, Price KJ, et al. Cross-validation of a Sequential Organ Failure Assessment score-based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2012 Dec;27(6):673–80.
38. Taccone F, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care*. 2009;13(1):R15.
39. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2810–8.
40. Lee DS, Suh GY, Ryu JA, Chung CR, Yang JH, Park CM, et al. Effect of Early Intervention on Long-Term Outcomes of Critically Ill Cancer Patients Admitted to ICUs*. *Crit Care Med*. 2015 Jul;43(7):1439–48.
41. Escher M, Perneger TV, Chevrolet JC. National questionnaire survey on what influences doctors' decisions about admission to intensive care. *BMJ*. 2004 Aug 21;329(7463):425.
42. Azoulay É, Pochard F, Chevret S, Vinsonneau C, Garrouste M, Cohen Y, et al. Compliance with triage to intensive care recommendations: *Crit Care Med*. 2001 Nov;29(11):2132–6.
43. Carlet J, Thijs LG, Antonelli M, Cassell J, Cox P, Hill N, et al. Challenges in end-of-life care in the ICU. *Intensive Care Med*. 2004 May 1;30(5):770–84.
44. Wright AA, Keating NL, Balboni TA, Matulonis UA, Block SD, Prigerson HG. Place of Death: Correlations With Quality of Life of Patients With Cancer and Predictors of Bereaved Caregivers' Mental Health. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4457–64.
45. Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung Cancer Biomarkers: Present Status and Future Developments. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Sep 1;137(9):1191–8.
46. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings

in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):39–51.

47. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay É. The ICU Trial: A new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation*: *Crit Care Med.* 2007 Mar;35(3):808–14.
48. Azoulay É, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The Prognosis of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Cancer Patients. *Medicine (Baltimore).* 2004 Nov;83(6):360–70.
49. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive Ventilation in Immunosuppressed Patients with Pulmonary Infiltrates, Fever, and Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):481–7.
50. Batra A, Sheka D, Kong S, Cheung WY. Impact of pre-existing cardiovascular disease on treatment patterns and survival outcomes in patients with lung cancer. *BMC Cancer.* 2020 Dec;20(1):1004.
51. Papi A. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax.* 2004 Aug 1;59(8):679–81.
52. Young RP, Hopkins RJ. Link between COPD and lung cancer. *Respir Med.* 2010 May;104(5):758–9.
53. Barnes PJ, Adcock IM. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a lethal association. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Oct 15;184(8):866–7.
54. Ahn DH, Mehta N, Yorio JT, Xie Y, Yan J, Gerber DE. Influence of medical comorbidities on the presentation and outcomes of stage I-III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2013 Nov;14(6):644–50.
55. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med.* 2005 Nov;33(11):2488–93.

56. Park J, Kim WJ, Hong JY, Hong Y. Clinical outcomes in patients with lung cancer admitted to intensive care units. *Ann Transl Med.* 2021 May;9(10):836.
57. Kuo WK, Hua CC, Yu CC, Liu YC, Huang CY. The cancer control status and APACHE II score are prognostic factors for critically ill patients with cancer and sepsis. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2020 Jan;119(1 Pt 2):276–81.
58. Tseng H, Shen Y, Lin Y, Tu C, Chen H. Etiologies of delayed diagnosis and six-month outcome of patients with newly diagnosed advanced lung cancer with respiratory failure at initial presentation. *Thorac Cancer.* 2020 Sep;11(9):2672–80.
59. Moreau D, Timsit JF, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, de Lassence A, Zahar JR, et al. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest.* 2007 Jun;131(6):1735–41.
60. Beniwal A, Juneja D, Singh O, Goel A, Singh A, Beniwal HK. Scoring systems in critically ill: Which one to use in cancer patients? *World J Crit Care Med.* 2022 Nov 9;11(6):364–74.
61. Bonomi MR, Smith CB, Mhango G, Wisnivesky JP. Outcomes of elderly patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer admitted to the intensive care unit. *Lung Cancer Amst Neth.* 2012 Sep;77(3):600–4.
62. Soares M, Darmon M, Salluh JIF, Ferreira CG, Thiéry G, Schlemmer B, et al. Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest.* 2007 Mar;131(3):840–6.
63. Meert AP, Berghmans T, Hardy M, Markiewicz E, Sculier JP. Non-invasive ventilation for cancer patients with life-support techniques limitation. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2006 Feb;14(2):167–71.