

Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα υπό ανοσοθεραπεία έναντι αυτών υπό χημειοθεραπεία

Χρίστος Στυλιανού,¹ Θεοχάρης Κωνσταντινίδης,² Ουρανία Γκοβίνα³

Assessment of quality of life of patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy versus those receiving chemotherapy

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτης, MSc, PhD (c), 417
Νοσηλευτικό Ίδρυμα Μετοχικού Ταμείου
Στρατού, Αθήνα, Ελλάδα

²Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Ελληνικό Μεσογειακό
Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Ελλάδα

³Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα,
Ελλάδα

Υποβλήθηκε: 13/09/2023
Επανυποβλήθηκε: 19/03/2024
Εγκρίθηκε: 25/09/2024

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Χρίστος Στυλιανού, τηλ.: +306974040632
e-mail: xristosvery@hotmail.com

Εισαγωγή: Ο Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα (ΜΜΚΠ) συνοδεύεται από εύρος συμπτωμάτων και σχετίζεται με κακή πρόγνωση και σημαντικά μειωμένη ποιότητα ζωής. Η ανοσοθεραπεία έχει βελτιώσει σημαντικά τη συνολική επιβίωση των ασθενών με ΜΜΚΠ συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία.

Σκοπός: Η αξιολόγηση της επίδρασης της ανοσοθεραπείας έναντι της χημειοθεραπείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΜΜΚΠ.

Υλικό και Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane, στον Σύνδεσμο Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (HEAL-Link) και στη μηχανή αναζήτησης Google Scholar, για την ανεύρεση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Randomized Controlled Trials – RCTs), στην αγγλική γλώσσα, δημοσιευμένες το διάστημα μεταξύ 2017 και 2022 που αφορούσαν ενήλικες ασθενείς. Η αναζήτηση έγινε με τη χρήση των όρων «immunotherapy», «chemotherapy», «Non-Small Cell Lung Cancer», «quality of life» σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς. Κατά την αρχική αναζήτηση βρέθηκαν 128 άρθρα και μετά την εφαρμογή των κριτηρίων στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 9 RCTs.

Αποτελέσματα: Η διαφορά στη μέση μεταβολή της βαθμολογίας του EORTC QLQ-C30 ήταν υπέρ της ανοσοθεραπείας 2,7 έως 7,8 βαθμοί ($p < 0,05$), με εξαίρεση μία μελέτη, που δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των ομάδων. Στην κλίμακα LCSS, στο σύνολο των μελετών, η διαφορά στη μέση μεταβολή κυμάνθηκε μεταξύ -4,4 και -9,2 βαθμών ($p < 0,05$), υπέρ της ομάδας της ανοσοθεραπείας. Σχετικά με την κλίμακα EQ-5D, η διαφορά στη μέση μεταβολή ήταν υπέρ της ανοσοθεραπείας 2,1 έως 7,2 βαθμοί ($p < 0,05$), χωρίς τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά σε 2 μελέτες. Από το σύνολο των μελετών προκύπτει ότι στην ομάδα

ανοσοθεραπείας, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση των κύριων συμπτωμάτων. Μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε στην αλωπεκία -15,9 έως -4,5 βαθμοί, τη περιφερική νευροπάθεια -12,9 έως -8,4 βαθμοί, την απώλεια όρεξης -11,9 έως -7,5 βαθμοί, τη δύσπνοια -11,7 έως -7,0 βαθμοί και τον βήχα -10,7 έως -3,4 βαθμοί ($p < 0,05$ για όλα τα συμπτώματα).

Συμπεράσματα: Στους ασθενείς με ΜΜΚΠ η ανοσοθεραπεία σχετίζεται με διατήρηση ή μεγαλύτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής συγκριτικά με τη κλασσική χημειοθεραπεία. Εκτός από τη συνολική επιβίωση, η εκτίμηση της ποιότητας ζωής πρέπει να θεωρείται εξίσου καθοριστικός παράγοντας για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο.

Λέξεις-ευρητήριο: Ανοσοθεραπεία, Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, Ποιότητα ζωής, Χημειοθεραπεία.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στο σύνολο όλων των καρκίνων.¹ Ο συχνότερος τύπος, με ποσοστό 80%, είναι ο Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Φαίνεται, πως η αρκετά επιβαρυσμένη συμπτωματολογία που συνοδεύει τον προχωρημένο ΜΜΚΠ σχετίζεται με κακή πρόγνωση και σημαντικά χαμηλότερη ποιότητα ζωής (ΠΖ).^{2,3} Η ανοσοθεραπεία παρέχει τη δυνατότητα του μακροχρόνιου ελέγχου της νόσου και αυξάνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία.⁴

Η επικρατούσα άποψη ότι ο καρκίνος αποτελεί μια ασθένεια που οδηγεί στον θάνατο, σε συνάρτηση με την αβεβαιότητα για την εξέλιξή του, τις κοινωνικές προκαταλήψεις που οδηγούν στον στιγματισμό του πάσχοντος, αλλά και τον φόβο του πόνου και του αναξιοπρεπούς θανάτου, προκαλούν σημαντική επιβάρυνση της ΠΖ του πάσχοντος και του περιβάλλοντός του.⁵⁻⁷ Επιπλέον, οι χειρουργικές επεμβάσεις,⁸ η χημειοθεραπεία⁹ και η ακτινοθεραπεία¹⁰ επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τους ασθενείς σε όλα τα επίπεδα της ζωής τους (βιολογικό, ψυχολογικό, κοινωνικό και πνευματικό), αυξάνουν τα επίπεδα του άγχους και της κατάθλιψης^{11,12} και επιδρούν αρνητικά στη σχετιζόμενη με την υγεία ΠΖ.

Παρά το γεγονός ότι η χημειοθεραπεία παραμένει ένα βασικό συστατικό στη θεραπεία του ΜΜΚΠ, συσχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό απόκρισης και συνολικής επιβίωσης, καθώς και με μειωμένη λειτουργικότητα, κυρίως λόγω των συμπτωμάτων που προκαλεί, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, της νευροπάθειας και της στοματίτιδας.⁴ Σε αντίθεση με την παραδοσιακή χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία βελτιώνει σημαντικά την

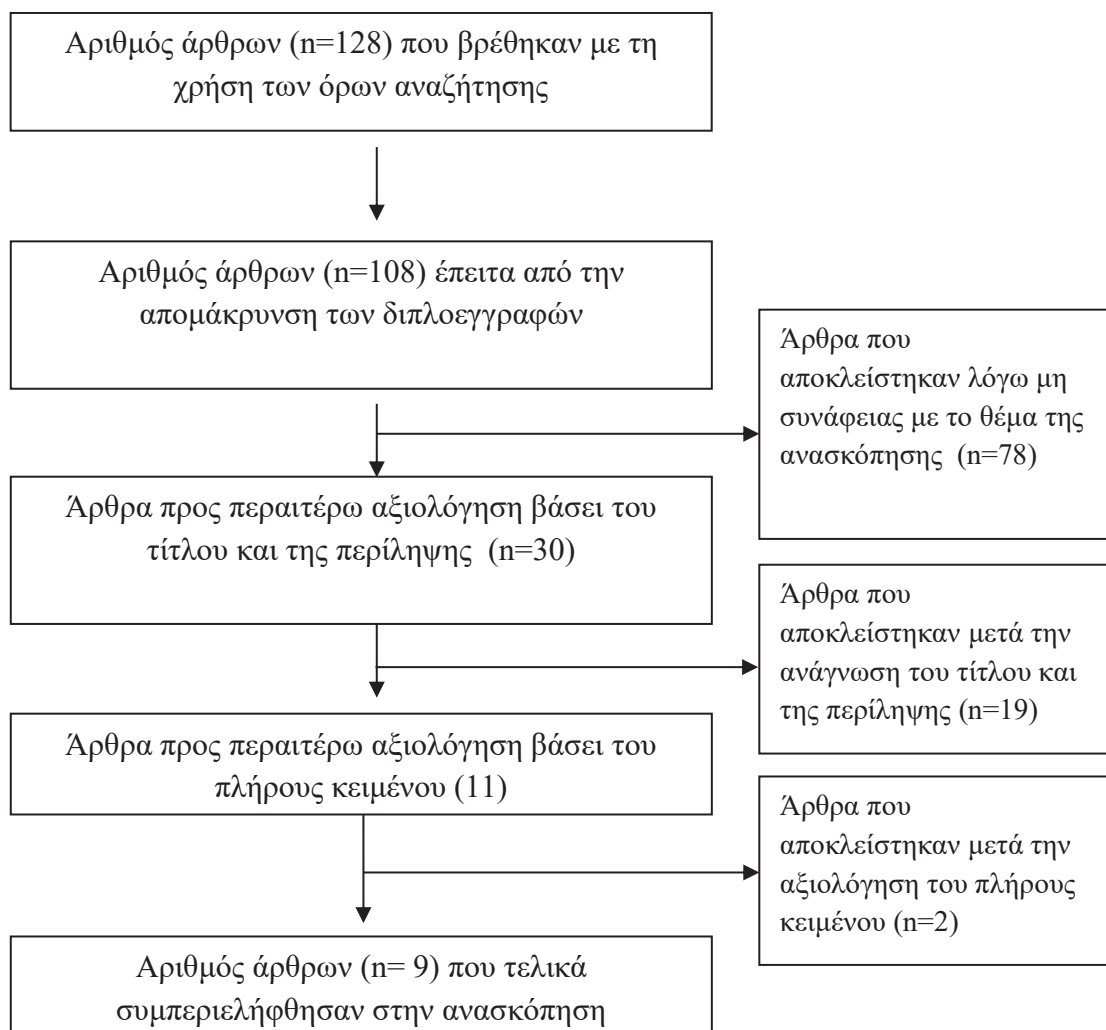
μακροπρόθεσμη επιβίωση, χωρίς ωστόσο να αποκλείει την εμφάνιση παρενεργειών, όπως η κόπωση, ο βήχας, η δύσπνοια και το εξάνθημα.¹³ Επομένως, η αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την υγεία ΠΖ είναι υψίστης σημασίας στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, ώστε να επιτευχθεί η ισορροπία ανάμεσα στα πλεονεκτήματα και τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία.¹⁴ Οι προσδοκίες των ασθενών σχετικά με τη θεραπεία και τον αντίκτυπό της στην ΠΖ διαδραματίζουν αυξανόμενο ρόλο στην επιλογή θεραπείας και στην αξιολόγηση των φαρμάκων.¹⁵

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η αξιολόγηση της ΠΖ των ασθενών με ΜΜΚΠ που έλαβαν ανοσοθεραπεία έναντι των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane, στον Σύνδεσμο Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών (HEAL-Link) και στη μηχανή αναζήτησης Google Scholar, για την ανεύρεση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Randomized Controlled Trials – RCTs), στην αγγλική γλώσσα, δημοσιευμένες το διάστημα μεταξύ 2017 και 2022 που αφορούσαν ενήλικες ασθενείς. Η αναζήτηση έγινε με τη χρήση των όρων «immunotherapy», «chemotherapy», «Non-Small Cell Lung Cancer», «quality of life» σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς. Κατά την αρχική αναζήτηση βρέθηκαν 128 άρθρα και μετά την εφαρμογή των κριτηρίων τελικά



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής.

στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 9 RCTs. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την τελική επιλογή των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση απεικονίζονται στο Διάγραμμα Ροής (Εικόνα 1).

Αποτελέσματα

Στους ασθενείς με ΜΜΚΠ, τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο, τα αναφερόμενα συμπτώματα που συνδέονται με τη θεραπεία (π.χ. ναυτία, δυσκοιλιότητα), τη λειτουργικότητα στην καθημερινή ζωή και την ΠΖ εκτιμήθηκαν με τη χρήση τεσσάρων ερωτηματολογίων, του European Organisation for the Research

and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30),¹⁶ του European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer (EORTC QLQ-LC13),¹⁷ του Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)¹⁸ και του Euro Qol-5 Dimension (EQ-5D) (Πίνακας 1).¹⁹

Το EORTC QLQ-C30 αποτελείται από 30 ερωτήσεις που ταξινομούνται σε 5 τομείς (φυσική κατάσταση, ρόλος στη ζωή, αντίληψη, συναισθηματική κατάσταση και κοινωνική κατάσταση), 3 κλίμακες συμπτωμάτων (κόπωση, πόνος, ναυτία και έμετος), 2 γενικές κλίμακες (συνολική υγεία και ποιότητα ζωής) και 6 ανεξάρτητα θέματα (δύσπνοια, ανορεξία, διαταραχές ύπνου, δυσκοιλιότητα, δι-

άρροια και οικονομικές συνέπειες). Οι υψηλότερες βαθμολογίες στις ερωτήσεις που αφορούν τα συμπτώματα υποδεικνύουν μεγαλύτερη σοβαρότητα συμπτωμάτων, ενώ οι υψηλότερες βαθμολογίες σχετικά με τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής υποδεικνύουν καλύτερη κατάσταση υγείας.¹⁶

Το EORTC QLQ-LC13 αποτελεί συμπληρωματικό ερωτηματολόγιο του EORTC QLQ-C30 και αναφέρεται σε συμπτώματα που σχετίζονται ειδικά με τον καρκίνο του πνεύμονα (π.χ. βήχας, δύσπνοια, πόνος στο στήθος) και κοινώς αναφερόμενα συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία (π.χ. περιφερική νευροπάθεια, στοματίτιδα, αλωπεκία). Η χαμηλότερη βαθμολογία υποδηλώνει ηπιότερα συμπτώματα.¹⁷

Η κλίμακα LCSS περιλαμβάνει 6 ερωτήματα που αφορούν σε συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα, όπως είναι η απώλεια όρεξης, η κόπωση, ο βήχας, η δύσπνοια, η αιμόπτυση και ο πόνος και 3 ερωτήματα που αφορούν τη συνολική δυσφορία από τα συμπτώματα, τον αντίκτυπο του καρκίνου του πνεύμονα στις καθημερινές δραστηριότητες και τη σχετιζόμενη με την υγεία ΠΖ. Η βαθμολογία 100 αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη δυνατή επιβάρυνση των συμπτωμάτων, ενώ για τα τρία τελευταία ερωτήματα, η βαθμολογία 100 αντιπροσωπεύει τη χαμηλότερη δυνατή επιβάρυνση των συμπτωμάτων.¹⁸

Το ερωτηματολόγιο EQ-5D αξιολογεί 5 διαστάσεις της γενικής κατάστασης υγείας (φυσική δραστηριότητα, αυτό-φροντίδα, συνήθειες δραστηριότητες, πόνος/δυσφορία και άγχος/κατάθλιψη). Οι αξιολογήσεις των ασθενών και για τις πέντε διαστάσεις μετατρέπονται σε έναν ενιαίο δείκτη, που κυμαίνεται από 0 (χειρότερη κατάσταση υγείας) έως 1 (καλύτερη κατάσταση υγείας). Οι ασθενείς αξιολογούν τη συνολική κατάσταση της υγείας τους με τιμές από 0 έως 100.¹⁹

Η πιο πρόσφατη μελέτη δημοσιεύτηκε από τους Güntüz et al,²⁰ που πραγματοποίησαν μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III «EMPOWER - Lung 1». Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ήταν το κάπνισμα, η ηλικία ≥ 18 ετών, ο ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένος προχωρημένος MMKP και η βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 0-1 βάσει της κλίμακας Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Οι 710 ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα που θα λάμβανε κάθε 3 εβδομάδες σεμιπλιμάμπη ή στην ομάδα που θα ελάμβανε ένα διπλό χημικοθεραπευτικό σχήμα με βάση την πλατίνα. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ΠΖ ενηλίκων ασθενών με στάδια IIIB/IIIC ή IV MMKP και έκφραση $\geq 50\%$ του υποδοχέα PD-L1 που έλαβαν σεμιπλιμάμπη έναντι αυτών που έλαβαν χημιο-

θεραπεία με βάση την πλατίνα. Πριν τη χορήγηση κάθε κύκλου θεραπείας οι ασθενείς αξιολογούσαν την ΠΖ τους με το QLQ-C30 και QLQ-LC13. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων ($p > 0,05$ για όλες τις παραμέτρους).

Στην αρχική αξιολόγηση, η μέση βαθμολογία του QLQ-C30 και του QLQ-LC13 ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Η συνολική επίδραση της θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της ομάδας ανοσοθεραπείας στη Συνολική Κατάσταση Υγείας/ΠΖ (General Health Status/Quality of Life-GHS/QOL) και σε όλες τις κλίμακες λειτουργικότητας. Οι μεγαλύτερες επιπτώσεις ήταν στην κοινωνική λειτουργικότητα και στο GHS/QOL, με τις διαφορές στις μέσες τιμές μεταξύ των δύο ομάδων να φτάνουν τους 5,27 βαθμούς ($p < 0,001$) και τους 5,1 βαθμούς ($p < 0,001$), αντίστοιχα.

Οι διαφορές στις μεταβολές που παρατηρήθηκαν από την αρχική εκτίμηση μεταξύ των δύο ομάδων έδειξαν στατιστικά σημαντικά οφέλη υπέρ της ανοσοθεραπείας. Οι μεγαλύτερες επιδράσεις αφορούσαν την κόπωση (-8,06, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -11,3 έως -4,83), την απώλεια όρεξης (-7,52, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -11,1 έως -4,0), την αλωπεκία (-18,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -22,1 έως -15,0) και την περιφερική νευροπάθεια (-8,49, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -11,8 έως -5,15).

Οι Garon et al²¹ πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III MYSTIC. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ήταν η ηλικία ≥ 18 ετών, στάδιο IV MMKP, η μη λήψη προηγούμενης συστηματικής θεραπείας, η έκφραση PD-L1 πριν από την τυχαιοποίηση και η βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 0-1 βάσει της κλίμακας ECOG. Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ΠΖ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με ντουρβαλουμάμπη κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή ντουρβαλουμάμπη και τρεμελιμουμάμπη κάθε 4 εβδομάδες για έως και 4 εβδομάδες ή 4-6 κύκλους χημιοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Κατά την έναρξη και σε κάθε κύκλο θεραπείας, οι ασθενείς αξιολογούσαν την ΠΖ τους με το QLQ-C30 έως και την 4^η εβδομάδα και στη συνέχεια την 8^η εβδομάδα και κάθε 8 εβδομάδες μέχρι την υποτροπή της νόσου. Το QLQ-LC13 συμπληρώθηκε πριν την έναρξη της μελέτης, την 2^η, την 4^η, την 6^η και την 8^η εβδομάδα και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την υποτροπή της νόσου.

Οι διαφορές στις μέσες μεταβολές από την αρχική αξιολόγηση έως και 12 μήνες μετά, ευνοούν τους ασθενείς που έλαβαν ντουρβαλουμάμπη έναντι αυτών που έλα-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μελετώμενου πληθυσμού και εργαλεία αξιολόγησης της ΠΖ

Συγγραφείς Έτος δημοσίευσης	Συμμετέχοντες						Εργαλεία αξιολόγησης ΠΖ
	Αριθμός ασθενών (Είδος χορηγούμενου φαρμάκου)		Ηλικία (Διάμεσος)		Φύλο (Άντρες)		
	ΧΜΘ	ΑΝΘ	ΧΜΘ (ν)	ΑΝΘ (ν)	ΧΜΘ (%)	ΑΝΘ (%)	
Gümüş et al ²⁰ (2022)	354 (πλατίνα)	356 (σεμιπλιμάμνη)	63,3	63	83,1	87,6	EORTC QLQ- C30 EORTC QLQ- LC13
Garon et al ²¹ (2021)	372 (πλατίνα)	374 (ντουρβαλουμάμνη) 372 (ντουρβαλουμάμνη+ τρεμελιμουμάμνη)	64	65,5	67,2	70	EORTC QLQ- C30 EORTC QLQ- LC13
Reck et al ²² (2021)	583 (πλατίνα)	583 (νιβολουμάμνη +ιπιλιμουμάμνη)	64	64	66,0	67,4	LCSS EQ-5D
Barlesi et al ²³ (2019)	343 (ντοσεταξέλη)	690 (πεμπρολιζουμάμνη)	62	63	60,9	61,6	EORTC QLQ- LC13 EQ-5D
Reck et al ²⁴ (2019)	160 (πλατίνα)	139 (νιβολουμάμνη +ιπιλιμουμάμνη)	64	64	66,3	70,5	LCSS EQ-5D
Bordoni et al ²⁵ (2018)	425 (ντοσεταξέλη)	425 (ατεζολιζουμάμνη)	64	63	60,9	61,4	EORTC QLQ- C30 EORTC QLQ- LC13
Reck et al ²⁶ (2018)	290 (ντοσεταξέλη)	292 (νιβολουμάμνη)	64	61	57,9	51,7	LCSS EQ-5D
Reck et al ²⁷ (2018)	137 (ντοσεταξέλη)	135 (νιβολουμάμνη)	64	62	70,8	82,2	LCSS EQ-5D
Brahmer et al ²⁸ (2017)	151 (πλατίνα)	154 (πεμπρολιζουμάμνη)	66	64,5	62,9	59,7	EORTC QLQ- C30 EORTC QLQ- LC13 EQ-5D

*ΧΜΘ: χημειοθεραπεία, **ΑΝΘ: ανοσοθεραπεία

βαν χημειοθεραπεία όσον αφορά στην απώλεια όρεξης (-11,9, $p < 0,001$) και την κόπωση (-9,5, $p = 0,001$), όπως προέκυψε από το QLQ-C30.

Το χρονικό διάστημα μέχρι την επιδείνωση ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα που έλαβε ντουρβαλουμάμνη συγκριτικά με την ομάδα χημειοθεραπείας ως προς την αιμόπτυση (QLQ-LC13) και την απώλεια όρεξης, τη δυσκοιλιότητα, τη διάρροια, τη δύσπνοια, την αϋπνία

και την ναυτία/έμετο, όπως επίσης και όσον αφορά και στους 4 τομείς λειτουργικότητας και την GHS/QOL (QLQ-C30) ($p < 0,01$ για όλα τα συμπτώματα).

Οι Reck et al²² πραγματοποίησαν την πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης III CHECKMATE 227. Επιλέχτηκαν ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή σταδίου IV ΜΜΚΠ, λειτουργικότητας 0-1 βάσει ECOG, χωρίς προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς

Πίνακας 2. Μεταβολή στις κλίμακες αξιολόγησης ΠΖ μετά τη λήψη ανοσοθεραπείας έναντι χημειοθεραπείας

Συγγραφείς Έτος δημοσίευσης	QLQ-C30 GHS/QOL		LCSS		EQ-5D	
	Μέση μεταβολή εντός ομάδας (95% CI)	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)	Μέση μεταβολή εντός ομάδας	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)	Μέση μεταβολή εντός ομάδας (95% CI)	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)
	ANG	XMΘ	ANG	XMΘ	ANG	XMΘ
Gumus et al ²⁰ (2022)	7,3, p<0,05	2,2, p<0,05				
Garon et al ²¹ (2021)	Χωρίς σημαντική αλλαγή	Χωρίς σημαντική αλλαγή				
Reck et al ²² (2021)				-4,4 (-7,1 έως -1,7)		2,1 (-1,0 έως 5,2)
Barlesi et al ²³ (2019)	-1,2 (-3,7 έως 1,37)	-3,8 (-6,74 έως -0,90)			1,5 (-0,7 έως 3,6)	-1,3 (-3,8 έως 1,3)
Reck et al ²⁴ (2019)			-7,2 (-4 έως -10)	-9,2, p>0,05	10 (1 έως 12)	10 (-9 έως 18)
Bordoni et al ²⁵ (2018)						
Reck et al ²⁶ (2018)				-5,8, p<0,001		5,9, p=0,002
Reck et al ²⁷ (2018)				-5,6 (-10,5 έως -0,6), p=0,028		7,2 (0,6 έως 13,8), p=0,031
Brahmer et al ²⁸ (2017)	6,9 (3,3 έως 10,6)	-0,9 (-4,8 έως 3,0)			6,8	3,9 (-0,7 έως 8,4)

*Διαφορά στη μέση μεταβολή: θετικές τιμές υποδεικνύουν βελτίωση με την ανοσοθεραπεία συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία για τις κλίμακες QLQ και EQ-5D, αρνητικές τιμές υποδεικνύουν βελτίωση με την ανοσοθεραπεία συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία για την κλίμακα LCSS
 95% CI (95% Confidence Interval): 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης, *p: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, +XMΘ: χημειοθεραπεία, ++ANG: ανοσοθεραπεία

Πίνακας 3. Μεταβολή των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο πνεύμονα και τη θεραπεία του μετά τη λήψη ανοσοθεραπείας έναντι χημειοθεραπείας

Συμπτώματα		Gumus et al ²⁰ (2022)	Garon et al ²¹ (2021)	Reck et al ²² (2021)	Barlesi et al ²³ (2019)	Reck et al ²⁴ (2019)	Bordoni et al ²⁵ (2018)	Reck et al ²⁶ (2018)	Reck et al ²⁷ (2018)	Brahmer et al ²⁸ (2017)
Κόπωση	Μέση μεταβολή εντός ομάδας	ΑΝΘ				-6,9 (-3 έως -12)				-6 (-4 έως -10)
	ΧΜΘ					3,7 (-1 έως 9)				2 (-1 έως 6)
Απώλεια όρεξης	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)	-8,06 (-11,3 έως -4,83)	-9,5 (-16,99 έως -1,95), p=0,001	-4,5 (-8,6 έως -0,3)		-10,6, p>0,05	-6,27, p=0,001	-12,7, p<0,001	-15,9 (-24,9 έως -6,9), p<0,001	
	Μέση μεταβολή εντός ομάδας	ΑΝΘ				-6,5 (-2 έως -11)				-10 (-16 έως -6)
Αλωπεκία	ΧΜΘ					4,1 (-1 έως 9)				-3 (2 έως -8)
	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)	-7,52 (-11,1 έως -4,0)	-11,9 (-21,13 έως -2,67), p<0,001	-2,3 (-6,5 έως 1,9)		-10,7, p>0,05				
Αλωπεκία	Μέση μεταβολή εντός ομάδας	ΑΝΘ								-1 (4 έως -5)
	ΧΜΘ									20 (16 έως 24)
Περιφερική νευροπάθεια	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)	-18,57 (-22,1 έως -15,0)					-50,59, p<0,001			
	Μέση μεταβολή εντός ομάδας	ΑΝΘ								-1 (4 έως -4)
Δύσπνοια	ΧΜΘ									12 (6 έως 16)
	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)	-8,49 (-11,8 έως -5,15)					-12,98, p<0,001			
Δύσπνοια	Μέση μεταβολή εντός ομάδας	ΑΝΘ	-18,9 ± 32,0			-6,3 (2 έως -12)				-4 (-8 έως -1)
	ΧΜΘ		11,1 ± 17,2			1,3 (-4 έως 6)				2 (-2 έως 6)
	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)			-7,0 (-10,5 έως -3,5)		-7,6, p>0,05	-1,66, p=0,3146	-11,7, p<0,001		

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - SYSTEMATIC REVIEW

Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα

Βήχας	Μέση μεταβολή εντός ομάδας	ΑΝΘ	-16,3 ± 29,9		-11,3 (-8 έως -15)	-14 (-8 έως -18)
	ΧΜΘ		-16,7 ± 35,0		-3,1 (1 έως -8)	-10 (-4 έως -16)
	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)			-7,0 (-10,7 έως -3,4)	-8,2, <i>p</i> >0,05	
					-2,60, <i>p</i> =0,257	
Θωρακικός πόνος	Μέση μεταβολή εντός ομάδας	ΑΝΘ			-9,9 (-5 έως -15)	-8 (-4 έως -12)
	Διαφορά στη μέση μεταβολή (95% CI)	ΧΜΘ			1,4 (-4 έως 7)	1 (-4 έως 6)
				-3,2 (-6,6 έως 0,3)	-11,3, <i>p</i> >0,05	
					-0,91, <i>p</i> =0,606	
						-5,6, <i>p</i>=0,018

* Διαφορά στη μέση μεταβολή: αρνητικές τιμές υποδεικνύουν βελτίωση με την ανοσοθεραπεία συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία

τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό ιπιλιμουμάμπης και νιβολουμάμπης μέχρι υποτροπής της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για 2 έτη και στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία με πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για πάνω από 4 κύκλους. Για τους 6 πρώτους μήνες θεραπείας, η εκτίμηση μέσω των LCSS και EQ-5D πραγματοποιήθηκε κάθε 2 εβδομάδες για την ομάδα ανοσοθεραπείας και κάθε 3 εβδομάδες για την ομάδα χημειοθεραπείας. Πέραν των 6 μηνών, η εκτίμηση γινόταν κάθε 6 εβδομάδες και για τις δύο ομάδες, ενώ οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία και μετά το τέλος θεραπείας, στην 1^η (35 ημέρες από την τελευταία θεραπεία ή τη διακοπή της) και τη 2^η επίσκεψη παρακολούθησης (80 ημέρες από την 1^η επίσκεψη).

Από το σύνολο των ασθενών οι 583 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα νιβολουμάμπης και ιπιλιμουμάμπης και οι 583 στην ομάδα χημειοθεραπείας. Στην κλίμακα LCSS, η μέση διαφορά της μεταβολής μεταξύ των ομάδων στον δείκτη μέσης επιβάρυνσης των συμπτωμάτων ήταν -4,4 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -7,1 έως -1,7), στην ανορεξία -2,3 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -6,5 έως 1,9), στην κόπωση -4,5 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -8,6 έως -0,3), στον βήχα -7,0 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -10,7 έως -3,4), στη δύσπνοια -7,0 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -10,5 έως -3,5), στην αιμόπτυση -0,2 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -1,7 έως 1,3) και στον πόνο -3,2 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -6,6 έως 0,3) υπέρ της ανοσοθεραπείας. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι επιδείνωσης των συμπτωμάτων δεν επιτεύχθηκε στην ομάδα ανοσοθεραπείας, ενώ στην ομάδα χημειοθεραπείας ήταν 14,8 μήνες (αναλογία κινδύνου 0,74, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,56 έως 0,98). Στην κλίμακα EQ-5D, η μέση διαφορά της μεταβολής μεταξύ των ομάδων ήταν 2,1 υπέρ της ανοσοθεραπείας (95% διάστημα εμπιστοσύνης -1,0 έως 5,2).

Οι Barlesi et al²³ πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική ανοιχτού τύπου μελέτη φάσης II/III στην οποία συμμετείχαν 1034 ασθενείς με προχωρημένο μεταστατικό ΜΜΚΠ που είχαν λάβει συστηματική θεραπεία με πλατίνα. Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν η επιβεβαιωμένη διάγνωση ΜΜΚΠ, η υποτροπή της νόσου μετά από 2 ή περισσότερους κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και η έκφραση ≥1% του PD-L1. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες είτε για να λάβουν πεμπρολιζουμάμπη ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες, το μέγιστο για 24 μήνες ή ντοσεταξέλη κάθε 3 εβδομάδες για όσους κύκλους επιτρεπόταν από τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες του κάθε νοσοκομείου. Ο κύριος σκοπός ήταν η μέση

αλλαγή στην ΠΖ από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την 12^η εβδομάδα μέσω της κλίμακας EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 και EQ-5D. Τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν στην αρχή των κύκλων 1,2,3 και 5 και κάθε 4 κύκλους μέχρι τη διακοπή της θεραπείας και 30 ημέρες μετά. Η συμμόρφωση συμμετοχής στη μελέτη ήταν υψηλή και στις 3 κλίμακες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Η βαθμολογία της κλίμακας EORTC-C30 ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες θεραπείας στην έναρξη της μελέτης. Η βελτίωση της βαθμολογίας του QLQ-C30 στους ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία, συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν ντοσεταξέλη δεν ήταν στατιστικά σημαντική (διαφορά μέσων 2,7, $p=0,160$). Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασε βελτίωση στο QLQ-C30 μετά την 12^η εβδομάδα ήταν μεγαλύτερο για την ομάδα ανοσοθεραπείας, συγκριτικά με την ομάδα χημειοθεραπείας (28,7% έναντι 24,9%, αντίστοιχα). Οι ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη είχαν σημαντική βελτίωση την 12^η εβδομάδα όσον αφορά στην αϋπνία (μέση μεταβολή -4, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -1,5 έως -7,5), την απώλεια όρεξης (μέση μεταβολή -4, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -1,5 έως -7) και τη δυσκοιλιότητα (μέση μεταβολή -5, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -2 έως -7,5). Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία ανέφεραν σημαντική επιδείνωση στην κόπωση (μέση μεταβολή +6, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 4 έως 9,5), τη ναυτία (μέση μεταβολή +2, 95% διάστημα εμπιστοσύνης +1 έως +5) και τη διάρροια (μέση μεταβολή +4, 95% διάστημα εμπιστοσύνης +1 έως +6).

Κατά την ανάλυση του QLQ-LC13 φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη είχαν σημαντική βελτίωση από την αρχή της θεραπείας έως την 12^η εβδομάδα όσον αφορά στα συμπτώματα της αλωπεκίας (μέση μεταβολή -4, 95% διάστημα εμπιστοσύνης +1 έως -9) και του θωρακικού άλγους (μέση μεταβολή -6, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -2 έως -10) και αξιοσημείωτη βελτίωση του βήχα (μέση μεταβολή -8, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -2 έως -13). Αντιθέτως, οι ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη βίωσαν σημαντική επιδείνωση από την αρχή της θεραπείας όσον αφορά στα συμπτώματα της αλωπεκίας (μέση μεταβολή +40, 95% διάστημα εμπιστοσύνης +38 έως +47), της περιφερικής νευροπάθειας (μέση μεταβολή +10, 95% διάστημα εμπιστοσύνης +5 έως +16), της στοματίτιδας (μέση μεταβολή +14, 95% διάστημα εμπιστοσύνης +9 έως +19) και της δύσπνοιας (μέση μεταβολή +8, 95% διάστημα εμπιστοσύνης +3 έως +11). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία

σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στην αλωπεκία (μέση μεταβολή -4 έναντι +40, $p<0,05$), στην περιφερική νευροπάθεια (μέση μεταβολή +1 έναντι +10, $p<0,05$) και τη στοματίτιδα (μέση μεταβολή +2 έναντι +14, $p<0,05$).

Σχετικά με την κλίμακα EQ-5D, στους ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία σημειώθηκε μικρή βελτίωση από την αρχή της μελέτης μέχρι και την 12^η εβδομάδα (1,5 βαθμοί, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -0,7 έως 3,6), έναντι μιας μείωσης στην ομάδα της χημειοθεραπείας (-1,3 βαθμοί, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -3,8 έως 1,3), χωρίς οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές ($p>0,05$).

Οι Reck et al²⁴ σε τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III σύγκριναν τα αποτελέσματα των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό νιβολουμάμπης και ιπιλιμουμάμπης έναντι αυτών που έλαβαν χημειοθεραπεία. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με σταδίου IV ή επανεμφανιζόμενο ΜΜΚΠ και έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$, οι οποίοι έλαβαν νιβολουμάμπη κάθε 2 εβδομάδες και πιλιμουμάμπη κάθε 6 εβδομάδες ή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες. Η εκτίμηση των ασθενών έγινε με τα ερωτηματολόγια LCSS και EQ-5D πριν την έναρξη της θεραπείας, την 1^η μέρα κάθε κύκλου μέχρι την 24^η εβδομάδα, κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την 102^η εβδομάδα και στη συνέχεια στην 1^η επίσκεψη παρακολούθησης (35 μέρες από την τελευταία θεραπεία), στη 2^η επίσκεψη παρακολούθησης (80 μέρες από την 1^η επίσκεψη παρακολούθησης) και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες.

Συνολικά τυχαίοποιήθηκαν 139 ασθενείς στην ομάδα ανοσοθεραπείας και 160 ασθενείς στην ομάδα χημειοθεραπείας. Η ελάχιστη παρακολούθηση των ασθενών ήταν 13 μήνες. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Το ποσοστό ολοκλήρωσης των ερωτηματολογίων παρέμεινε υψηλό κατά τη διάρκεια της μελέτης (>80%) και ήταν παρόμοιο σε όλο τον πληθυσμό.

Στην ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων φάνηκε ότι η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση για τη συνολική βαθμολογία του LCSS ήταν -7,2 (95 % διάστημα εμπιστοσύνης -4 έως -10) για την ομάδα ανοσοθεραπείας έναντι 2,0 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -1 έως +5) για την ομάδα χημειοθεραπείας (διαφορά -9,2, $p>0,05$), αντίστοιχα. Η μέση μεταβολή ανά σύμπτωμα για την ομάδα ανοσοθεραπείας έναντι χημειοθεραπείας ήταν -6,5 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -2 έως -11) έναντι 4,1 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -1 έως +9) για την ανορεξία (διαφορά -10,7, $p>0,05$), -6,9 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -3 έως -12) έναντι

3,7 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -1 έως +9) για την κόπωση (διαφορά -10,6, $p>0,05$), -11,3 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -8 έως -15) έναντι -3,1 (95% διάστημα εμπιστοσύνης +1 έως -8) για το βήχα (διαφορά -8,2, $p>0,05$), -6,3 (95% διάστημα εμπιστοσύνης +2 έως -12) έναντι 1,3 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -4 έως +6) για τη δύσπνοια (διαφορά -7,6, $p>0,05$) και -9,9 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -5 έως -15) έναντι 1,4 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -4 έως +7) για τον πόνο (διαφορά -11,3, $p>0,05$). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη βαθμολογία του EQ-5D όσον αφορά στη διαφορά της μέσης μεταβολής μεταξύ των ομάδων, υπέρ της ανοσοθεραπείας ($p>0,05$).

Σύμφωνα με την κλίμακα LCSS, ο χρόνος μέχρι την πρώτη επιδείνωση καθυστέρησε με την ανοσοθεραπεία, με την αναλογία κινδύνου έναντι της χημειοθεραπείας να φτάνει το 0,40 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,26 έως 0,63). Παρόμοια καθυστέρηση στην επιδείνωση παρατηρήθηκε και μέσω της κλίμακας EQ-5D (αναλογία κινδύνου 0,50, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,34 έως 0,73).

Οι Bordonietal²⁵ πραγματοποίησαν μια τυχαίοποιημένη, ανοιχτού τύπου μελέτη φάσης III, σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που είχαν παρουσιάσει υποτροπή της νόσου μετά από 1 έως 2 κύκλους χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένου ενός τουλάχιστον θεραπευτικού σχήματος με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ατεζολιζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους ή μέχρι την επιδείνωση συμπτωμάτων που αποδίδεται στην υποτροπή της νόσου ή ντοσεταξέλη κάθε 3 εβδομάδες μέχρι μη αποδεκτής τοξικότητας ή υποτροπής της νόσου. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της μέσης αλλαγής από την αρχή της μελέτης όσον αφορά στα συμπτώματα της νόσου, τη λειτουργικότητα και τη σχετιζόμενη με την υγεία ΠΖ. Οι αξιολογήσεις των ασθενών έγιναν με τα ερωτηματολόγια EORTC QLQ-C30 και QLQ-LC13 την 1^η ημέρα του κάθε κύκλου και στην επίσκεψη διακοπής της θεραπείας, η οποία ήταν 30 ημέρες μετά από την τελευταία δόση θεραπείας.

Από το σύνολο των 850 ασθενών, οι 425 τυχαίοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε ατεζολιζουμάμπη και οι 425 στην ομάδα που έλαβε ντοσεταξέλη.

Οι ασθενείς που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη είχαν αριθμητικά μεγαλύτερο χρόνο μέχρι επιδείνωσης όσον αφορά στη φυσική λειτουργικότητα (αναλογία κινδύνου 0,75, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,58 έως 0,98) και τη λειτουργικότητα ρόλων (αναλογία κινδύνου 0,79,

95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,62 έως 1,00), συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν ντοσεταξέλη. Στον 5^ο κύκλο η μέση διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων ήταν 4,32 ($p=0,015$) για τη σχετιζόμενη με την υγεία ΠΖ, 3,33 ($p=0,029$) για τη φυσική λειτουργικότητα και 2,93 ($p=0,195$) για τη λειτουργικότητα ρόλων, αντίστοιχα, υπέρ της ανοσοθεραπείας.

Σχετικά με το QLQ-LC13, οι αναλύσεις της μέσης μεταβολής από την αρχή της μελέτης έδειξαν παρόμοια μέτρια βελτίωση συμπτωμάτων, που υποδεικνύεται από μια μείωση της βαθμολογίας και στις δυο ομάδες ασθενών σε κάθε ένα από τα συμπτώματα του ΜΜΚΠ (δύσπνοια, βήχας, θωρακικό άλγος και κόπωση). Η μεγαλύτερη διαφορά στη μέση μεταβολή των βαθμολογιών από την αρχή της μελέτης στους ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία παρατηρήθηκε στην κόπωση με 6,27 βαθμούς ($p=0,001$). Όσον αφορά στα συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία, η μέση διαφορά από την πρώτη αξιολόγηση έδειξε μια τάση υπέρ της ανοσοθεραπείας στους κύκλους 5 και 6. Συνολικά, λιγότεροι ασθενείς από την ομάδα ανοσοθεραπείας συγκριτικά με την ομάδα χημειοθεραπείας παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση της διάρροιας (22,1% έναντι 35,8%, $p<0,001$), της στοματίτιδας (21,8% έναντι 41,3%, $p<0,001$), της δυσφαγίας (19,5% έναντι 28,4%, $p=0,005$), της περιφερικής νευροπάθειας (31,7% έναντι 48,0%, $p<0,001$) και της αλωπεκίας (10,1% έναντι 83,8%, $p<0,001$) κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη των Reck et al²⁶ είχε σκοπό την εκτίμηση της ΠΖ των ασθενών με ΜΜΚΠ που είχαν παρουσιάσει υποτροπή της νόσου κατά ή μετά τη λήψη χημειοθεραπείας με πλατίνα. Από τους 582 ασθενείς, οι 292 τυχαίοποιήθηκαν ώστε να λάβουν νιβολουμάμπη κάθε 2 εβδομάδες και οι 290 ντοσεταξέλη κάθε 3 εβδομάδες. Η ΠΖ των ασθενών εκτιμήθηκε με τη χρήση των LCSS και EQ-5D στην αρχή της μελέτης, την 1^η μέρα κάθε κύκλου θεραπείας για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας και ακολούθως κάθε 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις 2 επισκέψεις παρακολούθησης μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η σύγκριση της μεταβολής από την αρχή της μελέτης έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ της ανοσοθεραπείας όσον αφορά στο LCSS συνολικά (διαφορά στη μέση μεταβολή -5,8, $p<0,001$), την κόπωση (διαφορά στη μέση μεταβολή -12,7, $p<0,001$), τη δύσπνοια (διαφορά στη μέση μεταβολή -11,7, $p<0,001$), τον πόνο (διαφορά στη μέση μεταβολή -5,6, $p=0,018$), τη σχετιζόμενη με την

υγεία ΠΖ (διαφορά στη μέση μεταβολή 9,1, $p < 0,001$), το επίπεδο δραστηριότητας (διαφορά στη μέση μεταβολή 7,9, $p < 0,001$) και το EQ-5D (διαφορά στη μέση μεταβολή 5,9, $p = 0,002$). Η αναλογία κινδύνου υπέρ της ανοσοθεραπείας σχετικά με τον χρόνο μέχρι την πρώτη επιδείνωση ήταν 0,65 ($p = 0,002$) για το LCSS και 0,76 ($p = 0,032$) για το EQ-5D, αντίστοιχα.

Οι Reck et al²⁷ σε μια διεθνή τυχαιοποιημένη ανοιχτού τύπου μελέτης φάσης III, έκαναν σύγκριση μεταξύ νιβολουμάμπης (κάθε 2 εβδομάδες) και ντοσεταξέλης (κάθε 3 εβδομάδες) σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που παρουσίασαν υποτροπή κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με πλατίνα. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν σχετικά με την ΠΖ συμπληρώνοντας τα ερωτηματολόγια LCSS και EQ-5D πριν την έναρξη της θεραπείας, στην αρχή κάθε κύκλου τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας, κάθε 6 εβδομάδες στη συνέχεια και σε δυο επισκέψεις παρακολούθησης μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Από τους 272 ασθενείς, οι 135 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα νιβολουμάμπης και οι 137 στην ομάδα ντοσεταξέλης, αντίστοιχα. Σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων υπέρ της ανοσοθεραπείας εντοπίστηκαν στο LCSS (-5,6, $p = 0,028$), την κόπωση (-15,9, $p < 0,001$), το επίπεδο δραστηριότητας (10,0, $p = 0,024$), τη σχετιζόμενη με την υγεία ΠΖ (12,3, $p = 0,004$) και το EQ-5D (7,2, $p = 0,031$). Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση που σχετίζεται με τη νόσο για το LCSS (αναλογία κινδύνου 0,67, $p = 0,071$) και EQ-5D (αναλογία κινδύνου 0,55, $p = 0,006$) ήταν υπέρ της ανοσοθεραπείας (αναλογία κινδύνου < 1), ενώ η μεταξύ των ομάδων διαφορά ήταν σημαντική όσον αφορά στην απώλεια όρεξης (αναλογία κινδύνου 0,57, $p = 0,009$), τη δυσφορία των συμπτωμάτων (αναλογία κινδύνου 0,65, $p = 0,026$), το επίπεδο δραστηριότητας (αναλογία κινδύνου 0,57, $p = 0,004$), τη σχετιζόμενη με την υγεία ΠΖ (αναλογία κινδύνου 0,58, $p = 0,007$) και το EQ-5D (αναλογία κινδύνου 0,59, $p = 0,008$).

Οι Brahmer et al²⁸ πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ανοιχτού τύπου κλινική μελέτη, με σκοπό να εκτιμήσουν την ΠΖ ασθενών με ΜΜΚΠ. Οι ασθενείς με ΜΜΚΠ IV σταδίου, με προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 3 μήνες, τιμή κλίμακας λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1 και έκφραση του υποδοχέα PD-L1 $\geq 50\%$ τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που θα λάβει πεμπρολιζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες για 35 κύκλους ή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4-6 κύκλους. Για την αξιολόγηση της ΠΖ χρησιμοποιήθηκαν 3 εργαλεία (QLQ-C30, QLQ-LC13, EQ-5D), τα οποία συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς την 1^η ημέρα των κύκλων 1-3, κάθε 9 εβδομάδες στη συνέχεια, στην επίσκεψη διακοπής της

θεραπείας και στην επίσκεψη παρακολούθησης μετά από 30 ημέρες. Από τους 299 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη οι 151 έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη και οι 148 χημειοθεραπεία. Τα βασικά χαρακτηριστικά δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Το ποσοστό συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων και στις δυο ομάδες ήταν $> 90\%$ στην έναρξη της μελέτης και 80% 15 εβδομάδες μετά. Την 15^η εβδομάδα η διαφορά της μέσης μεταβολής του QLQ-C30 μεταξύ των ομάδων ήταν 7,8 βαθμοί υπέρ της ανοσοθεραπείας ($p = 0,002$). Ο χρόνος μέχρι επιδείνωσης του QLQ-LC13 ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα ανοσοθεραπείας, συγκριτικά με την ομάδα χημειοθεραπείας (αναλογία κινδύνου 0,66, $p = 0,029$). Η διαφορά στο EQ-5D ήταν 3,9 βαθμοί υπέρ της ανοσοθεραπείας, χωρίς τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά (95% διάστημα εμπιστοσύνης -0,7 έως 8,4).

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι μεταβολές στις κλίμακες αξιολόγησης της ΠΖ μετά τη λήψη ανοσοθεραπείας έναντι χημειοθεραπείας. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι μεταβολές των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον ΜΜΚΠ και τη θεραπεία του μετά τη λήψη ανοσοθεραπείας έναντι χημειοθεραπείας.

Συζήτηση

Οι γνώσεις και οι αντιλήψεις για τον καρκίνο, τα συμπτώματα της νόσου, οι θεραπείες που ακολουθούνται, οι παρενέργειες από αυτές, αλλά και η τοξικότητα των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την αντίληψη του ασθενούς για την κατάσταση της υγείας και γενικότερα της ζωής του.^{29,30} Η εκτίμηση της ΠΖ των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα κατά την έναρξη της θεραπείας θεωρείται πολύ σημαντική τόσο για την πρόβλεψη της κλινικής πορείας της νόσου,³¹ όσο και για τα ποσοστά επιβίωσης.^{32,33}

Το σύνολο των πρωτογενών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση σε ασθενείς με ΜΜΚΠ έδειξαν ότι η ΠΖ διατηρήθηκε ή βελτιώθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό σε όσους έλαβαν ανοσοθεραπεία έναντι αυτών που έλαβαν χημειοθεραπεία.

Η διαφορά στη μέση μεταβολή της βαθμολογίας που μετρήθηκε με το EORTC QLQ-C30, από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών ήταν υπέρ της ομάδας που έλαβε ανοσοθεραπεία (2,7 έως 7,8 βαθμοί, $p < 0,05$),^{20,23,25,28} με εξαίρεση τη μελέτη των Garon et al,²¹ στην οποία δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων. Όσον αφορά στην κλίμακα LCSS, φαίνεται ότι στο σύνολο των 4 μελετών που εφαρμόστηκε η διαφορά στη μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση, αυτή κυμάνθηκε μεταξύ -4,4 και -9,2 βαθμών ($p < 0,05$), υπέρ της ομάδας ανοσοθερα-

πείας.^{22,24,26,27} Παρομοίως, η διαφορά στη μέση μεταβολή του EQ-5D ήταν υπέρ της ομάδας που έλαβε ανοσοθεραπεία (2,1 έως 7,2 βαθμοί).^{22,23,26-28} Ωστόσο, στις μελέτες των Reck et al²² και Brahmer et al²⁸ οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στη μη ανάλυση των δεδομένων από ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πιθανή υποεκτίμηση της διαφοράς μεταξύ των δυο ομάδων, καθώς οι ασθενείς που διακόπτουν πρώιμα τη θεραπεία μπορεί να έχουν χαμηλότερη ΠΖ.²²

Οι μεταβολές στη βαθμολογία της ΠΖ που ήταν υπέρ της ανοσοθεραπείας δεν ξεπέρασαν τους 10 βαθμούς, που σύμφωνα με τους ερευνητές αποτελεί το κρίσιμο όριο για να θεωρηθεί η αλλαγή από την αρχική μέτρηση κλινικά σημαντική.³⁴ Το γεγονός ότι το 43,2% των ασθενών με ΜΜΚΠ που συμμετείχαν στις μελέτες έλαβε θεραπεία 2^{nc} γραμμής, καθώς και η συμμετοχή σε κλινικές μελέτες όλο και περισσότερων ασθενών με καλή ΠΖ κατά την αρχική αξιολόγηση, ίσως μειώνει την πιθανότητα κλινικά σημαντικής βελτίωσης.³⁵

Σχετικά με τη μεταβολή των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον ΜΜΚΠ και τη θεραπεία του προκύπτει ότι στην ομάδα ανοσοθεραπείας συγκριτικά με την ομάδα χημειοθεραπείας υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση. Μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε στην αλωπεκία (διαφορά μεταξύ των ομάδων -50,5 έως -18,5 βαθμοί) και ακολουθούν η κόπωση (διαφορά μεταξύ των ομάδων -15,9 έως -4,5 βαθμοί), η περιφερική νευροπάθεια (διαφορά μεταξύ των ομάδων -12,9 έως -8,4 βαθμοί), η απώλεια όρεξης (διαφορά μεταξύ των ομάδων -11,9 έως -7,5 βαθμοί), η δύσπνοια (διαφορά μεταξύ των ομάδων -11,7 έως -7,0 βαθμοί) και ο βήχας (διαφορά μεταξύ των ομάδων -7 έως -4 βαθμοί). Ο χαμηλότερος κίνδυνος συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη θεραπεία επιβεβαιώνει την καλύτερη ανοχή της ανοσοθεραπείας συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία, με τη διαφορά μεταξύ των ομάδων να είναι κλινικά σημαντική (≥ 10 βαθμοί) στις 5 από τις 9 μελέτες.^{20,21,25-27}

Στο σύνολο των 6 από τις 9 μελετών, ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση ήταν μεγαλύτερος με την ανοσοθεραπεία έναντι της χημειοθεραπείας όσον αφορά το GHS/QoL (αναλογία κινδύνου 0,5 έως 0,7),^{21,27} τη φυσική λειτουργικότητα (αναλογία κινδύνου 0,6 έως 0,7)^{21,25} και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία της (αναλογία κινδύνου 0,4 έως 0,7).^{21,22,24,26,27} Η μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων που παρατηρήθηκε με την ανοσοθεραπεία ίσως ευθύνεται

εν μέρει για την καλύτερη εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων (φυσική λειτουργικότητα) σε αυτή την ομάδα ασθενών μέχρι να επέλθει η επιδείνωση.²⁵

Περιορισμοί της μελέτης

Μερικοί περιορισμοί της παρούσας ανασκόπησης είναι μεταξύ άλλων το γεγονός ότι πρόκειται για κλινικές δοκιμές ανοιχτού σχεδιασμού, που σημαίνει ότι οι ασθενείς που ταξινομήθηκαν στην ομάδα ανοσοθεραπείας μπορεί να υπερεκτίμησαν την ΠΖ τους επειδή ήταν ευχαριστημένοι που θα λάμβαναν το υπό μελέτη φάρμακο, ενώ όσοι επρόκειτο να λάβουν χημειοθεραπεία μπορεί να υποεκτίμησαν την ΠΖ τους λόγω των γνώσεων και των αντιλήψεων τους για τις αρνητικές επιπτώσεις της χημειοθεραπείας. Αυτό σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεροληπτικά αποτελέσματα,^{21,36} αν και δυο πρόσφατες μελέτες δεν βρήκαν κανένα στοιχείο που να υποστηρίζει την υπόθεση ότι σε ανοιχτού σχεδιασμού κλινικές δοκιμές οι ασθενείς που λαμβάνουν πειραματική θεραπεία αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα.^{37,38} Ένας άλλος πιθανός περιορισμός είναι η χρήση εργαλείων, όπως το QLQ-C30 και το QLQ-LC13, που αναπτύχθηκαν στις αρχές του 1990, στην εποχή της χημειοθεραπείας,^{16,17} γεγονός που μπορεί να περιορίζει την αποτελεσματικότητά τους στην εκτίμηση της ΠΖ ασθενών υπό ανοσοθεραπεία. Για παράδειγμα, πιθανά συμπτώματα που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία, όπως το εξάνθημα, η αύξηση ή η απώλεια βάρους,³⁹ δεν αξιολογούνται. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι αυτά τα εργαλεία δεν αναπτύχθηκαν ειδικά για χρήση στην ανοσοθεραπεία, παραμένουν σε μεγάλο βαθμό εφαρμόσιμα, καθώς ανιχνεύουν βασικά συμπτώματα και στις δυο ομάδες θεραπείας, όπως η κόπωση και τα γαστρεντερολογικά συμπτώματα.^{23,28} Επιπρόσθετα, ο χρόνος αξιολόγησης της ΠΖ πριν από τη θεραπεία μπορεί να μείωσε την ικανότητα των ασθενών που έλαβαν ντοσεταξέλ η να ανιχνεύσουν τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία, μερικά από τα οποία αναμένεται να επιδεινωθούν αμέσως μετά από τη χορήγηση της ντοσεταξέλ.⁴⁰ Στο μέλλον, η αξιολόγηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τους ασθενείς μέσω δικτύου (e-Health) θα μπορούσε να εξαλείψει αυτόν τον περιορισμό προσφέροντας τη δυνατότητα καταγραφής δεδομένων τόσο στο νοσοκομείο όσο και στο σπίτι των ασθενών.²⁵ Τέλος, η αδυναμία καταγραφής των δεδομένων σε ασθενείς, οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών, υποτροπής ή θανάτου μπορεί να υποτιμάει τη διαφορά στην ΠΖ μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων, καθώς οι ασθενείς που συνήθως

υποτροπιάζουν και διακόπτουν τη θεραπεία νωρίτερα στην ομάδα χημειοθεραπείας είναι συχνά εκείνοι με χαμηλότερη ΠΖ.⁴¹

Συμπεράσματα

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φάνηκε ότι η ΠΖ στους ασθενείς με ΜΜΚΠ που έλαβαν ανοσοθεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής διατηρήθηκε ή βελτιώθηκε περισσότερο, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία. Οι καινοτόμες θεραπείες, όπως η ανοσοθεραπεία, φαίνεται ότι βελτιώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης, ενώ ταυτόχρονα η χρήση νέων εργαλείων θα συμβάλλει στην καλύτερη καταγραφή της εξέλιξης των συμπτωμάτων και της εκτίμησης της ΠΖ με την πάροδο του χρόνου στους πληθυσμούς με ΜΜΚΠ.

Η βελτίωση της ΠΖ των ασθενών με ΜΜΚΠ προϋποθέτει μια πολυδιάστατη προσέγγιση. Ο προσδιορισμός των παραγόντων που επηρεάζουν την ΠΖ από τους ίδιους τους ασθενείς είναι ζωτικής σημασίας. Ο περιορισμός του αριθμού και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της νόσου με τη χρήση φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών μεθόδων, καθώς και η πρώιμη ψυχολογική, κοινωνική και πνευματική υποστήριξη, αποτελούν τις καλύτερες στρατηγικές για την μείωση των επιπτώσεων της νόσου. Λαμβάνοντας υπόψη τις αναφορές των ασθενών σχετικά με την ΠΖ μπορούν να χαραχθούν ευκολότερα νέες στρατηγικές υγείας βελτιώνοντας το επίπεδο της παρεχόμενης φροντίδας υγείας, όσον αφορά στη θεραπεία, την αποκατάσταση ή την παρηγορητική φροντίδα των ογκολογικών ασθενών.

ABSTRACT

Assessment of quality of life of patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy versus those receiving chemotherapy

Christos Stylianou,¹ Theocharis Konstantinidis,² Ourania Gkovina³

¹RN, MSc, PhD (c), The 417 NIMTS Medical Institution Military Shareholder Fund, Athens, Greece

²Assistant Professor, Department of Nursing, Hellenic Mediterranean University, Heraklion, Greece

³Professor, Department of Nursing, University of West Attica, Athens, Greece

Introduction: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is accompanied by a range of symptoms and is associated with a poor prognosis and significantly reduced quality of life. Immunotherapy has significantly improved overall survival compared to chemotherapy.

Aim: The assessment of the effect of immunotherapy versus chemotherapy on the quality of life in patients with NSCLC.

Material and Method: A critical review of research articles was made, using the electronic databases Pubmed, Cochrane and HEAL-Link, and the Google Scholar, in order to find Randomized Controlled Trials (RCTs), in English language, published between 2017 and 2022, involving adult patients. The search was made using the terms «immunotherapy», «chemotherapy», «Non-Small Cell Lung Cancer», «quality of life» in all possible combinations. During the initial search, 128 articles were found and after applying the review criteria, 9 RCTs were included.

Results: The difference in mean change of EORTC QLQ-C30 score was in favour of immunotherapy (2.7 to 7.8 points, $p < 0.05$), with the exception of one study, which showed no difference between groups. On the LCSS scale, across studies, the difference in mean change ranged between -4.4 and -9.2 points ($p < 0.05$), in favour of the immunotherapy group. Regarding the EQ-5D scale, the difference in mean change was in favour of immunotherapy (2.1 to 7.2 points, $p < 0.05$), without the results being statistically significant in two studies. From all the studies, it appears that in the immunotherapy group, compared to chemotherapy, there was a statistically significant improvement in the main symptoms. Greater improvement was seen in alopecia (-15.9 to -4.5 points), peripheral neuropathy (-12.9 to -8.4 points), appetite loss (-11.9 to -7.5 points), dyspnoea (-11.7 to -7.0 points) and cough (-10.7 to -3.4 points) ($p < 0.05$ for all symptoms).

Conclusion: In patients with NSCLC, immunotherapy is associated with maintenance or greater improvement of quality of life compared to classical chemotherapy. In addition to overall survival, the assessment of quality of life should be considered a determining factor for the selection of appropriate treatment in cancer patients.

Key words: Immunotherapy, Non-small cell lung cancer, Quality of life, Chemotherapy

✉ **Corresponding Author:** Christos Stylianou, tel.: +306974040632, e-mail: xristosvery@hotmail.com

Βιβλιογραφία

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017; *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
2. Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. Survivorship in non-small cell lung cancer: challenges faced and steps forward. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13:1151-1161.
3. Dawe DE, Harlos CH, Juergens RA. Immunoncology-the new paradigm of lung cancer treatment. *Curr Oncol* 2020; 27:78-86.
4. Park R, Shaw JW, Korn A, McAuliffe J. The value of immunotherapy for survivors of stage IV non-small cell lung cancer: patient perspectives on quality of life. *J Cancer Surviv* 2020; 14:363-376.
5. Mystakidou K, Parpa E, Tsilila E, Katsouda E, Vlahos L. Cancer information disclosure in different cultural contexts. *Support Care Cancer* 2004; 12:147-154.
6. Mystakidou K, Tsilila E, Parpa E, Katsouda E, Vlahos L. Patterns and barriers in information disclosure between health care professionals and relatives with cancer patients in Greek society. *Eur J Cancer Care* 2005; 14:175-181.
7. Montazeri A, Tavoli A, Mohagheghi MA, Roshan R, Tavoli Z. Disclosure of cancer diagnosis and quality of life in cancer patients: should it be the same everywhere? *BMC Cancer* 2009; 9:39
8. Paull DE, Thomas ML, Meade GE, Updyke GM, Arocjo MA, Chin HW, et al. Determinants of quality of life in patients following pulmonary resection for lung cancer. *Am J Surg* 2006; 192:565-571
9. Stinnett S, Williams L, Johnson DH. Role of chemotherapy for palliation in the lung cancer patient. *J Support Oncol* 2007; 5:19-24.
10. Christman MJ, Cain LB. The effects of concrete objective information and relaxation on maintaining usual activity during radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31:39-45.
11. Atesci FC, Baltalarli B, Oguzhanoglu NK, Karadag F, Ozdel O, Karagoz N. Psychiatric morbidity among cancer patients and awareness of illness. *Support Care Cancer* 2004; 12:161-167.
12. Barnett MM. Does it hurt to know the worst? Psychological morbidity, information preferences and understanding of prognosis in patients with advanced cancer. *Psychooncology* 2006; 15:44-55.
13. Tan S, Lib D, Zhua X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomed Pharmacother* 2020; 124:109821.
14. Kluetz PG, Slagle A, Papadopoulos EJ. Focusing on core patient-reported outcomes in cancer clinical trials: symptomatic adverse events, physical function, and disease-related symptoms. *Clin Cancer Res* 2016; 22:1553-1558.
15. Brogan AP, De Muro C, Barrett AM, D'Alessio D, Bal V, Hogue SL. Payer perspectives on patient-reported outcomes in health care decision making: oncology examples. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23:125-134.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-376.
17. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer* 1994; 30A:635-642.
18. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* 1993, 29: 551-58.
19. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the Euro Qol Group. *Ann Med* 2001; 33:337-343.
20. Gümüş M, Chen CI, Ivanescu C, Kilickap S, Bondarenko I, Özgüroğlu M, et al. Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of $\geq 50\%$: The EMPOWER-Lung 1 study. *Cancer* 2023;129:118-129.
21. Garon E, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, et al. Patient-Reported Outcomes with Durvalumab With or Without Tremelimumab Versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (MYSTIC). *Clin Lung Cancer* 2021; 22:301-312.
22. Reck M, Ciuleanu TE, Lee JS, Schenker M, Valette CA, Zurawski B, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC With 1% or Greater Tumor PD-L1 Expression: Patient-Reported Outcomes From CheckMate 227 Part 1. *J Thorac Oncol* 2021; 16:665-676.
23. Barlesi F, Garon EB, Kim DW, Felip E, Han JY, Kim JH, et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus

- Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019; 14:793-801.
24. Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 2019; 116:137-147.
 25. Bordonni R, Cardiello F, von Pawel J, Cortinovic D, Karagiannis Th, Ballinger M, et al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19:441-449.
 26. Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, De Rosa M, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer* 2018; 102:23-30.
 27. Reck M, Taylor F, Penrod J, DeRosa M, Morrissey L, Dastani H, et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol* 2018; 13:194-204.
 28. Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fulop A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1600-1609.
 29. Fallowfield L. Giving sad and bad news. *Lancet* 1993;341:476-478.
 30. Kirsten D. Quality of life for cancer patients: From diagnosis to treatment and beyond. *Nurs Manage* 2012; 43:20-25.
 31. Thongprasert S, Snaguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999; 24:17-24.
 32. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001; 31:233-240.
 33. Luoma ML, Hakamies-Blomqvist L, Sjostrom J, Mouridsen H, Pluzanska A, Malmstrom P, et al. Physical performance, toxicity and quality of life as assessed by the physician and the patient. *Acta Oncol* 2002; 41:44-49.
 34. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16:139-144.
 35. Reck M, Coon C, Taylor M, Derosa M, Penrod JR, Dastani H, et al. Evaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in ChecMate 017. *Ann Oncol* 2015; 26:460.
 36. Roydhouse JK, Fiero MH, Klutz PG. Investigating potential bias in patients-reported outcomes in open-label cancer trials. *JAMA Oncol* 2019; 5:457-458.
 37. Atkinson TM, Wagner JS, Basch E. Trustworthiness of patient-reported outcomes in unblended cancer clinical trials. *JAMA Oncol* 2017; 3:738-739.
 38. Banerjee Chakravarti P, Basch EM, Hirshfield KM, King-Kallimanis B, Clark KJ, Strickland PO, et al. Exploring open-label bias in patient-reported outcome (PRO) emotional domain scores in cancer trials. *J Clin Oncol* 2018; 36: e18702.
 39. Cancer Research United Kingdom. Durvalumab (Imfinzi). Cancer Research United Kingdom Web Site. Available at <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/drugs/durvalumab>. Assessed February 12, 2023.
 40. Ho MY, Mackey R. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res* 2014; 6:253-259.
 41. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-1639.