



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Βασίλης Γεωργούλιας**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ ΚΑΙ  
ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ  
ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ  
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ 1<sup>ΗΣ</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ»**

**Θεοδώρα Ε. Χατζιδάκη**

**ΒΙΟΛΟΓΟΣ**

**Ηράκλειο 2012**

### **Επιβλέπων Καθηγητής**

Γεωργούλιας Βασίλειος – Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής Π.Κ)

### **Συμβουλευτική Επιτροπή**

Γεωργούλιας Βασίλειος – Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής Π.Κ

Μαυρουδής Δημήτριος – Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής Π.Κ

Σαμώνης Γεώργιος – Ογκολόγος – Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Π.Κ

### **Εξεταστική Επιτροπή**

Γεωργούλιας Βασίλειος – Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής Π.Κ

Μαυρουδής Δημήτριος – Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής Π.Κ

Σαμώνης Γεώργιος – Καθηγητής Ογκολόγος – Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Π.Κ

Αγγελάκη Σοφία – Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής Π.Κ

Χαλκιαδάκης Γιώργος – Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρικής Σχολής Π.Κ, Δ/ντής Γενικής Χειρουργικής Κλινικής ΠαΓΝΗ

Σταθόπουλος Ευστάθιος – Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρικής Σχολής Π.Κ, Δ/ντής Παθ/κού εργαστηρίου ΠαΓΝΗ

Χλουβεράκης Γρηγόρης – Αναπλ. Καθηγητής Βιοστατιστικής, Ιατρικής Σχολής Π.Κ

**Ερχόμαστε από μια σκοτεινή άβυσσο·  
καταλήγουμε σε μια σκοτεινή άβυσσο·  
το μεταξύ φωτεινό διάστημα το λέμε Ζωή.**

.....

**Στα πρόσκαιρα ζωντανά σώματα τα δύο τούτα  
ρέματα παλεύουν: α) ο ανήφορος, προς τη σύνθεση,  
προς τη ζωή, προς την αθανασία· β) ο κατήφορος,  
προς την αποσύνθεση, προς την ύλη, προς το θάνατο.**

.....

**Χρέος μας λοιπόν να συλλάβουμε τ' όραμα που χωράει  
κι εναρμονίζει τις δύο τεράστιες τούτες άναρχες,  
ακατάλυτες ορμές· και με τ' όραμα τούτο να ρυθμίσουμε  
το στοχασμό μας και την πράξη.**

**Νίκος Καζαντζάκης**

**«ΑΣΚΗΤΙΚΗ»**

## **Ευχαριστίες**

Φθάνοντας στο τέλος αυτής της εργασίας αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω όλους αυτούς που με παρότρυναν και με βοήθησαν τόσο στο ξεκίνημά της όσο και στην πορεία για την ολοκλήρωσή της.

Αρχικά οφείλω να εκφράσω το σεβασμό μου στη μνήμη του Καθηγητή Ιωάννη Βλαχονικολή ο οποίος υπήρξε σημαντικός καθοδηγητής και δάσκαλος για πολλά χρόνια. Δεν μπορώ να παραβλέψω το γεγονός ότι η ιδέα της παρούσας διδακτορικής εργασίας υπήρξε δική του έμπνευση και παρότρυνση. Η «εξέλιξη» της ζωής αλλάζει πορείες και εικόνες όχι όμως τις μνήμες και τα συναισθήματα. Αισθάνομαι επίσης την υποχρέωση να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, κ. Βασίλη Γεωργούλια, Καθηγητή Παθολογίας-Ογκολογίας, κ. Δημήτρη Μαυρουδή, Καθηγητή Παθολογίας-Ογκολογίας και κ. Γιώργο Σαμώνη, Ογκολόγο – Λοιμωξιολόγο, Καθηγητή Παθολογίας. Ιδιαίτερος θα ήθελα να αναφερθώ και να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή, κ. Βασίλη Γεωργούλια, για την ανάθεση του θέματος. Τον ευχαριστώ για τη συνεχή υποστήριξη και καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης αυτής της εργασίας. Τον ευχαριστώ επίσης για την εκτίμηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από το ξεκίνημα της πολυετούς επαγγελματικής μας συνεργασίας όταν πραγματικά χωρίς δισταγμό και αμφιβολία με έσπρωξε στα βαθιά νερά, σίγουρος ότι θα ανταπεξέλθω στις όποιες αντιξοότητες. Εμπιστοσύνη που εξακολουθεί να μου δείχνει καθημερινά και αδιάλειπτα.

Παράλειψη θα ήταν να μην αναφερθώ στη βοήθεια και το ενδιαφέρον που έδειξε η κ. Σοφία Αγγελάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Την ευχαριστώ για την επιστημονική, πρακτική και ηθική της συμβολή στην προσπάθειά μου. Επίσης, ευχαριστώ τον κ. Θάνο Κωτσάκη, Λέκτορα Παθολογίας-Ογκολογίας, για τη στενή συνεργασία και βοήθεια κατά την τελευταία φάση αυτής της εργασίας.

Με την ευκαιρία που μου δίνεται θα ήθελα πραγματικά να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους μου από το γραφείου Κλινικών Μελετών, κ. Εύα Μαραγκουδάκη, κ. Μάρθα Κουτσούμπα, κ. Μάγδα Καινουριάκη, κ. Αλέξανδρο Ξυραφά, κ. Νίκο Ράπτη, κ. Γιάννη Αθανασάκη και κ. Βάσω Αθανασάκη , για την καθημερινή συμπαράσταση και συνεργασία, τη στήριξη στον



αγώνα τόσων χρόνων, τη συνεχή και σταθερή παρουσία τόσο στις δύσκολες, όσο και στις ευχάριστες στιγμές, χωρίς να παραλείψω αυτούς που επέλεξαν να αναζητήσουν κάτι καλύτερο, κ. Μαρία Μεροδουλάκη, κ. Μαρία Παπαδάκη και αυτούς που έχουν φύγει για «κάπου αλλού», Αριστέα Ρογδάκη. Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω επίσης τις νοσηλεύτριες έρευνας καθώς και τον ιατρό κ. Γιάννη Σουγκλάκο, Λέκτορα Παθολογίας-Ογκολογίας, τον οποίο θεωρώ φίλο μου και έναν από τους πιο σημαντικούς συνεργάτες στο χώρο των κλινικών μελετών όλα αυτά τα χρόνια. Πραγματικά η συνεργασία μου με όλους αυτούς τους ανθρώπους ήταν και είναι καθημερινή εμπειρία ζωής.

Τίποτα, όμως δεν θα είχε επιτευχθεί χωρίς την αγάπη, την υπομονή και τη σημαντική βοήθεια της μητέρας μου καθώς και την ψυχολογική στήριξη της αδερφής μου Μαρίας. Τις ευχαριστώ για όλα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πιο σημαντικό συνεργάτη, συνοδοιπόρο και σύντροφο στη ζωή μου, τον Τίτο, για την αμέριστη αγάπη του, την υπομονή του, την παρουσία του στη ζωή μου, το κουράγιο που μου δίνει στο δύσκολο δρόμο μας και κυρίως για τον κοινό θησαυρό μας, την Εμμανουέλα.

Αγαπημένε μου Μανολάκη, σε ευχαριστώ που υπήρξες Πατέρας μου!

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

<b>1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>	<b>8</b>
<b>2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>12</b>
2.1. ΓΕΝΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	12
2.1.1. <i>Επίπτωση ανά ηλικία.....</i>	<i>16</i>
2.1.2. <i>Επίπτωση ανά ιστολογικό τύπο.....</i>	<i>17</i>
2.1.3. <i>Επίπτωση ανά στάδιο .....</i>	<i>19</i>
2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	21
2.3. ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ.....	23
2.4. ΘΕΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΦΟΡΤΙΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	24
2.5. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΜΚΠ) .....	26
2.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΜΚΠ) .....	29
2.6.1. <i>Σύντομη ιστορική αναδρομή.....</i>	<i>31</i>
2.7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΜΜΚΠ .....	32
2.8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΤΑΥΤΟΤΗΤΑΣ .....	36
<b>3. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .....</b>	<b>38</b>
<b>4. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>40</b>
4.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ.....	40
4.1.1. <i>ΣΤΟΧΟΣ 1 .....</i>	<i>40</i>
4.1.2. <i>ΣΤΟΧΟΣ 2 .....</i>	<i>41</i>
4.1.3. <i>ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....</i>	<i>42</i>
4.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (ΣΤΟΧΟΣ 1 ΚΑΙ 2) .....	42
4.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	44

4.3.1.	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών .....	44
4.3.2.	Ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης (1 <sup>ης</sup> ) γραμμής.....	45
4.3.3.	Ανταπόκριση στη θεραπεία δεύτερης (2 <sup>ης</sup> ) γραμμής.....	46
4.3.4.	ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ.....	48
4.3.5.	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών .....	53
4.3.6.	Χημειοθεραπεία 1 <sup>ης</sup> γραμμής – Δραστικότητα .....	54
4.3.7.	Χημειοθεραπεία πρώτης (1 <sup>ης</sup> ) γραμμής – Τοξικότητα.....	57
4.3.8.	Χημειοθεραπεία δεύτερης (2 <sup>ης</sup> ) γραμμής – Δραστικότητα.....	58
4.3.9.	Χημειοθεραπεία (2 <sup>ης</sup> ) γραμμής – Τοξικότητα.....	61
4.3.10.	ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ.....	62
4.3.11.	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών .....	66
4.3.12.	Δραστικότητα.....	68
4.3.13.	TTP και Επιβίωση.....	69
4.3.14.	Τοξικότητα.....	71
<b>5.</b>	<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>REFERENCES .....</b>	<b>85</b>
<b>7.</b>	<b>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .....</b>	<b>103</b>
<b>8.</b>	<b>ΑΝΤΙΓΡΑΦΑ ΤΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ .....</b>	<b>104</b>
<b>9.</b>	<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....</b>	<b>128</b>

## 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής έχει επιτύχει τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στο ΜΜΚΠ σταδίου ΙΙΒ και ΙV. Το αποτέλεσμα αυτό οδηγεί σε ένα συνεχώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών οι οποίοι είτε υποτροπιάζουν μετά από αρχική ανταπόκριση είτε παρουσιάζουν πρόοδο της νόσου κατά την θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής (χημειο-ανθεκτική νόσος). Για τους ασθενείς αυτούς, που μπορεί να είναι και νεαρής σχετικά ηλικίας, σε καλή γενική κατάσταση και με ελάχιστα συμπτώματα από τη νόσο τους, η χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής αποτελεί μία λογική επιλογή που σκοπό έχει να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και ενδεχομένως, την επιβίωσή τους. Επιπλέον, διάφορες μελέτες που έχουν αναλύσει τη γνώμη ασθενών σχετικά με τη θεραπεία της νόσου τους έδειξαν ότι ένας μεγάλος αριθμός από αυτούς μπορεί να ανεχτεί αξιοσημείωτα επίπεδα τοξικότητας προκειμένου να εξασφαλίσει έστω και μικρή βελτίωση της επιβίωσης.

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες φάσης ΙΙ έχουν δείξει ότι μερικοί από τους νέους αντικαρκινικούς παράγοντες (π.χ. docetaxel, gemcitabine, irinotecan) εμφανίζουν δραστηριότητα ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ . Επιπλέον, συνδυασμοί των φαρμάκων αυτών έχουν αναφερθεί ως δραστικοί σε προ-θεραπευμένους ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο και μεταστατικό ΜΜΚΠ. Ωστόσο, οι περισσότερες απ' αυτές τις μελέτες δεν αναφέρουν δεδομένα όσον αφορά τη προηγούμενη θεραπεία και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Επιπλέον, αν και οι μελέτες αυτές αναφέρουν ποσοστά ανταπόκρισης, πολύ λίγες αναφέρουν διάμεση τιμή επιβίωσης ή ποσοστό μονοετούς επιβίωσης χωρίς να μπορούν έτσι να εξασφαλίσουν ασφαλή συμπεράσματα για την αξία της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής.

Αποτελέσματα από δύο τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν σαφώς ότι η χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ με Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες) μπορεί να προσφέρει στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση σε σχέση με τη καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC) ή τη μονοθεραπεία με vinorelbine ή ifosfamide. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν Docetaxel αποδεδειγμένα εμφάνισαν βελτίωση της κλινικής τους εικόνας και της ποιότητας ζωής τους. Τέλος, μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η μονοθεραπεία με Docetaxel με τη μονοθεραπεία με Alimta (premetrexed) δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των 2 φαρμάκων τόσο όσον αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης όσο και τη συνολική επιβίωση.

Παρά τις θετικές αυτές ενδείξεις, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΜΜΚΠ δεν θα λάβει 2<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπεία. Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά των ασθενών που θα λάβουν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής έναντι των ασθενών που δε θα λάβουν δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένα στην βιβλιογραφία. Τα δεδομένα που τεκμηριώνουν τη χρήση της χημειοθεραπείας στη 2<sup>η</sup> γραμμή είναι περιορισμένα και αξίζει τον κόπο να μελετήσει κανείς προοπτικά την επίδρασή της στην επιβίωση, στα συμπτώματα και στη ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

Μέχρι τώρα ο ρόλος της χημειοθεραπείας διάσωσης (2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> γραμμής) στον προχωρημένο ΜΜΚΠ δεν έχει εντελώς ξεκαθαριστεί. Κατά συνέπεια διάφορα ερωτήματα όσον αφορά το ρόλο της χημειοθεραπείας διάσωσης παραμένουν και αποτέλεσαν τους στόχους της παρούσας διατριβής.

Για την επίτευξη των στόχων, συλλέχθηκαν στοιχεία από 1.624 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ΜΜΚΠ, σταδίου ΙΙΙ/ΙV, που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής στα πλαίσια κλινικών μελετών φάσης ΙΙ & ΙΙΙ που πραγματοποίησε η Ελληνική Ογκολογική Ερευνητική Ομάδα (ΕΟΕΟ) κατά την περίοδο 1995-2004.

**Στόχος 1:** Να διερευνηθεί το όφελος που προσδίδει η χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής στην επιβίωση των ασθενών, και να προσδιοριστεί η χημειο-ευαισθησία του όγκου μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής.

Προκειμένου να διερευνηθεί ο παραπάνω στόχος, έγινε αναδρομική ανάλυση των κλινικών δεδομένων από 634 ασθενείς με ΜΜΚΠ, σταδίου ΙΙΙB/ΙV, που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής στα πλαίσια θεραπευτικών πρωτοκόλλων σε σχέση με το αν έλαβαν ή όχι επόμενη θεραπεία.

Η επιβίωση των ασθενών υπολογίστηκε από την ημερομηνία ένταξης στις μελέτες χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής (OS1) όπως επίσης και από την ημερομηνία αποτυχίας στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής ή την ημερομηνία έναρξης της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής (OS2) έως το θάνατο. Η απόφαση για τη χορήγηση χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής ήταν, σε κάθε περίπτωση, στη κρίση του ερευνητή. Διακόσιοι είκοσι τέσσερις ασθενείς (35.3%) έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα S-LCh) και 410 (64.7%) έλαβαν τη καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (ομάδα BSC).

Διαπιστώθηκε μία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (S-LCh και BSC) όσον αφορά την ηλικία ( $p=0.012$ ), τον ιστολογικό τύπο ( $p=0.041$ ), την πρόωρη διακοπή της θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής ( $p<0.0001$ ), και τη γενική κατάσταση (PS) μετά τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής ( $p<0.0001$ ).

Παρατηρήθηκαν τρεις (1.3%) πλήρεις και 25 (11.2%) μερικές υφέσεις στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (S-LCh) με συνολική ανταπόκριση 12.5% (95% C.I: 8.2%-16.8%). Δεκατρείς (15.7%) από τους 83 ανταποκριθέντες (CR και PR) και 15 (10.6%) από τους 141 μη-ανταποκριθέντες (SD και PD) στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής εμφάνισαν αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής ( $p=0.396$ ) στην ομάδα S-LCH.

Η θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με πλατινούχο συνδυασμό είχε σαν αποτέλεσμα 16.4% αντικειμενικές ανταποκρίσεις έναντι 8.8% αντικειμενικών ανταποκρίσεων σε 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία με μη-πλατινούχο συνδυασμό ( $p=0.0562$ ).

Η διάμεση OS1 επιβίωση (από την έναρξη της θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής) ήταν 13 μήνες και 7 μήνες ( $p< 0.001$ ) και η διάμεση OS2 επιβίωση (από την έναρξη της 2<sup>ης</sup> γραμμής), 7 μήνες και 3 μήνες ( $p< 0.001$ ) για την S-LCh και BSC ομάδα, αντίστοιχα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση τόσο για την OS1 όσο και για την OS2 έδειξε ότι η καλή γενική κατάσταση, το στάδιο της νόσου IIIB, η ανταπόκριση και η ολοκλήρωση της θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής ήταν στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την αύξηση της επιβίωσης. Επίσης, η χορήγηση χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας καλής εξέλιξης της νόσου. Η ανάλυση αυτή δείχνει ότι οι δύο ομάδες (S-LCh και BSC) αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με MMKP. Διάφοροι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την αύξηση της επιβίωσης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην επιλογή των ασθενών εκείνων που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής.

**Στόχος 2:** Να αξιολογηθεί αν η αλληλουχία των θεραπευτικών σχημάτων 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής ανάλογα με το αν περιέχουν ή όχι πλατίνα, επηρεάζει την έκβαση των ασθενών.

Για τη διερεύνηση του 2<sup>ου</sup> στόχου, από 1.624 ασθενείς εξετάστηκαν 1.079 που είχαν λάβει χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο συνδυασμό. Οι 267 (25.0%) ασθενείς που στη συνέχεια έλαβαν δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία με πλατινούχο συνδυασμό συμπεριελήφθησαν στην επόμενη ανάλυση (Ομάδα A). Αντίστοιχα, 545 ασθενείς έλαβαν

χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση τη πλατίνα. Από αυτούς, 123 (23.0%) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν στη συνέχεια ως δεύτερη γραμμή μη-πλατινούχο θεραπευτικό σχήμα συμπεριελήφθησαν στην ίδια ανάλυση (Ομάδα Β).

Εξετάστηκε η διάμεση επιβίωση των ασθενών η οποία υπολογίστηκε από την ημερομηνία έναρξης στις μελέτες χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής (E1) όπως επίσης και από την ημερομηνία έναρξης της χημειοθεραπείας δεύτερης γραμμής (E2) έως το θάνατο.

Η συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής ήταν 21.3% για την Ομάδα Α (95% C.I.: 16.4% - 26.3%) και 45.5% για την Ομάδα Β (95% C.I.: 36.7% - 54.3%), ( $p=0.0001$ ). Ο κίνδυνος μη-ανταπόκρισης ήταν 3.1 φορές μεγαλύτερος για τους ασθενείς της Ομάδας Α (OR:3.1; 95% C.I.: 1.94-4.87,  $p=0.0001$ ). Επίσης, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποτροπή ήταν σημαντικά μικρότερος για τους ασθενείς που στη πρώτη γραμμή έλαβαν θεραπεία με μη-πλατινούχο συνδυασμό (3.1 vs 5.8 μήνες,  $p=0.002$ ). Η αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία δεύτερης γραμμής ήταν 13.1% (95% CI: 9.06% - 17.16%) για τους ασθενείς της Ομάδας Α (που συνέχισαν με πλατινούχο σχήμα) και 7.3% (95% CI: 2.7% - 11.9%) για τους ασθενείς της Ομάδας Β (που συνέχισαν με μη-πλατινούχο σχήμα) ( $p=0.093$ ). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποτροπή ήταν όμοιος και για τις δύο ομάδες (3.0 vs 3.1 μήνες, αντίστοιχα).

Παρ' όλο που ο κίνδυνος θανάτου στον πρώτο χρόνο ήταν σημαντικά μεγαλύτερος για τους ασθενείς που έλαβαν μη-πλατινούχο συνδυασμό στην 1<sup>η</sup> γραμμή (Ομάδα Α, OR=1.694, 95% C.I.: 1.083-2.651,  $p=0.020$ ), η διάμεση επιβίωση E1 (από την έναρξη της θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής έως το θάνατο) δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο Ομάδες [13.3 και 15.7 μήνες για την Ομάδα Α και Β, αντίστοιχα ( $p=0.538$ )]. Η διάμεση επιβίωση E2 (από την έναρξη της 2<sup>ης</sup> γραμμής έως το θάνατο) ήταν 7.9 μήνες και για τις δύο Ομάδες ( $p=0.451$ ). Η πολυπαραγοντική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση έδειξε ότι μόνο το στάδιο της νόσου (IIIB vs IV) είχε μια οριακή επίδραση στην αύξηση της επιβίωσης (HR: 1.280, 95% C.I.: 0.993-1.650,  $p=0.057$ ).

Συμπερασματικά, στην παρούσα ανάλυση η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και δε συσχετίστηκε με την ακολουθία κατά την οποία χορηγήθηκε χημειοθεραπευτικό σχήμα με βάση την πλατίνα (1<sup>η</sup> ή 2<sup>η</sup> γραμμή). Ενθαρρυντική ήταν η συνολική διάμεση επιβίωση που επιτεύχθηκε σε επιλεγμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ που έλαβαν 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπεία.

## **2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **2.1. ΓΕΝΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Μέχρι τις αρχές του 1900 ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν μια σπάνια νόσος. Στα χρόνια που πέρασαν και μέχρι το τέλος του 20<sup>ου</sup> αιώνα ο καρκίνος του πνεύμονα έγινε η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις ΗΠΑ τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες [113].

Το 2002, διαγνώστηκαν 1.35 εκατομμύρια άνθρωποι με καρκίνο του πνεύμονα, αριθμός που αντιπροσωπεύει το 12% όλων των διηθητικών καρκίνων [112], με αύξηση κατά 110.000 σε σχέση με τον αριθμό καρκίνου του πνεύμονα που είχαν διαγνωσθεί το 2000 [61].

Περίπου το 71% (ή 960.000) των περιπτώσεων αφορούσε σε άνδρες [61] και αναλογικά αντιστοιχούν 40 και 13 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα [61].

Παγκοσμίως ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου που διαγιγνώσκεται ετησίως από το 1985 και μετά [113]. Το 2008, διαγνώστηκαν 1.61 εκατομμύρια άνθρωποι με καρκίνο του πνεύμονα, αριθμός που αντιπροσωπεύει το 12.7% όλων των νέων διαγνώσεων από καρκίνο. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο με 1.38 εκατομμύρια θανάτους, αριθμός που αντιπροσωπεύει το 18.2% του συνολικού αριθμού θανάτων (κύρια αιτία θανάτου στους άνδρες και 2<sup>η</sup> συχνότερη στις γυναίκες) [2], [62] Εικόνα 1 και Πίνακας 1.

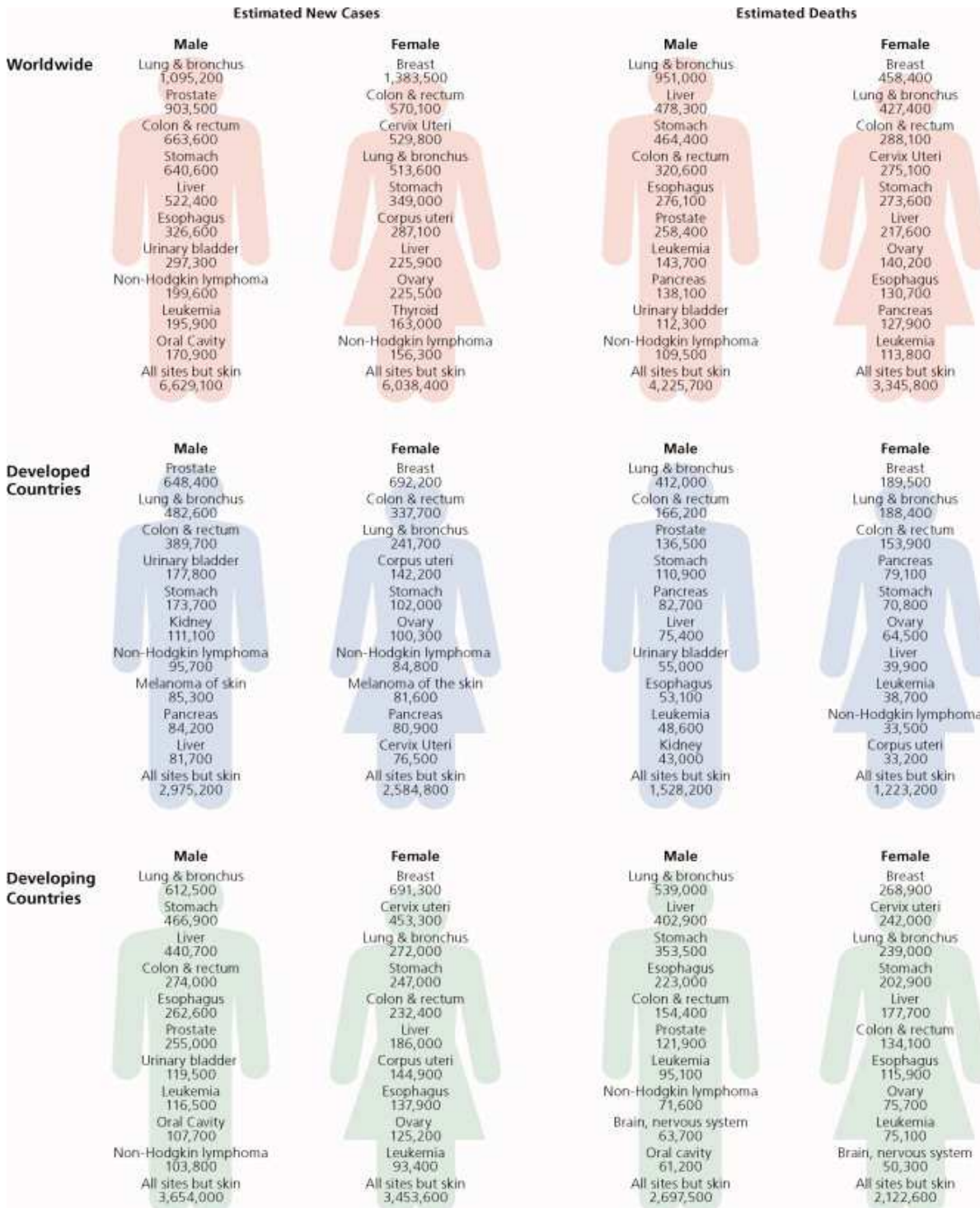
Ο καρκίνος του πνεύμονα εξακολουθεί να είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου στους άνδρες παγκοσμίως (1.1 εκατομμύρια περιπτώσεις, 16.5% των συνολικών διαγνώσεων από καρκίνο), ακολουθούμενη από τον καρκίνο του προστάτη και του στομάχου, με τα υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται στην κεντρική-ανατολική και νότια Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Ανατολική Ασία [112], [2], [62] Εικόνα 2.

Στις γυναίκες ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η 4<sup>η</sup> πιο συχνά εμφανιζόμενη μορφή καρκίνου (516.000 περιπτώσεις, 8.5% του συνολικού αριθμού) μετά τον καρκίνο του μαστού, του τραχήλου της μήτρας και του παχέος εντέρου με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στη Βόρεια



Αμερική, Βόρεια Ευρώπη, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία [112], [2], [62] Εικόνα 2. Γενικά, η τάση εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες υστερεί σε σχέση με τους άνδρες διότι οι γυναίκες τόσο χρονικά όσο και σε αριθμό άρχισαν να καπνίζουν αρκετές δεκαετίες αργότερα από τους άνδρες [70]. Ως εκ τούτου, τα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα αναδεικνύουν ότι τα ποσοστά καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες αυξάνονται σε πολλές χώρες εκτός από τις ΗΠΑ, τον Καναδά, το ΗΒ και την Αυστραλία όπου έχουν φτάσει σε plateau. Είναι αξιοσημείωτο ότι, στην Ισπανία, τη Γαλλία, το Βέλγιο και την Ολλανδία οι νεότερες ηλικιακές ομάδες γυναικών εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά καρκίνου του πνεύμονα γεγονός που υποδηλώνει ότι η εμφάνιση της συγκεκριμένης νόσου στις γυναίκες στις χώρες αυτές κατά πάσα πιθανότητα θα συνεχίσει να αυξάνει για αρκετές δεκαετίες ακόμη. [23] .

**Εικόνα 1. Estimated New Cancer Cases and Deaths Worldwide for Leading Cancer Sites by Level of Economic Development, 2008. Source: GLOBOCAN 2008.**



**Πίνακας 1.** Estimated incidence, mortality and 5-year prevalence: both sexes

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	263020	2.1	3.8	127654	1.7	1.9	610656	2.1	12.4
Nasopharynx	84441	0.7	1.2	51609	0.7	0.8	222711	0.8	4.5
Other pharynx	136622	1.1	2.0	95550	1.3	1.4	288038	1.0	5.9
Oesophagus	481645	3.8	7.0	406533	5.4	5.8	482145	1.7	9.8
Stomach	988602	7.8	14.0	737419	9.7	10.3	1598440	5.5	32.5
Colorectum	1235108	9.8	17.2	609051	8.1	8.2	3260890	11.3	66.3
Liver	749744	5.9	10.8	695726	9.2	9.9	613213	2.1	12.5
Gallbladder	145203	1.1	2.0	109587	1.4	1.5	168458	0.6	3.4
Pancreas	278684	2.2	3.9	266669	3.5	3.7	172492	0.6	3.5
Larynx	150677	1.2	2.2	81892	1.1	1.2	425697	1.5	8.7
<b>Lung</b>	<b>1608055</b>	<b>12.7</b>	<b>22.9</b>	<b>1376579</b>	<b>18.2</b>	<b>19.3</b>	<b>1677416</b>	<b>5.8</b>	<b>34.1</b>
Melanoma of skin	199627	1.6	2.8	46372	0.6	0.6	755878	2.6	15.4
Breast	1384155	10.9	38.9	458503	6.1	12.4	5189028	18.0	210.7
Cervix uteri	530232	4.2	15.2	275008	3.6	7.8	1555341	5.4	63.2
Corpus uteri	288387	2.3	8.2	73854	1.0	1.9	1097620	3.8	44.6
Ovary	224747	1.8	6.3	140163	1.9	3.8	549850	1.9	22.3
Prostate	899102	7.1	27.9	258133	3.4	7.4	3200372	11.1	130.4
Testis	52322	0.4	1.5	9874	0.1	0.3	201562	0.7	8.2
Kidney	273518	2.2	4.0	116368	1.5	1.6	744190	2.6	15.1
Bladder	382660	3.0	5.3	150282	2.0	2.0	1172461	4.1	23.9
Brain, nervous system	237913	1.9	3.5	174880	2.3	2.5	317039	1.1	6.4
Thyroid	213179	1.7	3.1	35383	0.5	0.5	862474	3.0	17.5
Hodgkin lymphoma	67919	0.5	1.0	29902	0.4	0.4	196345	0.7	4.0
Non-Hodgkin lymphoma	356431	2.8	5.1	191599	2.5	2.7	772021	2.7	15.7
Multiple myeloma	102826	0.8	1.4	72453	1.0	1.0	210697	0.7	4.3
Leukaemia	350434	2.8	5.0	257161	3.4	3.6	499874	1.7	10.2
All cancers (excl. non melanoma skin cancer)	12662554	100.0	180.8	7564802	100.0	105.6	28803166	100.0	585.8
<i>Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR (W) and proportions per 100,000.</i>									

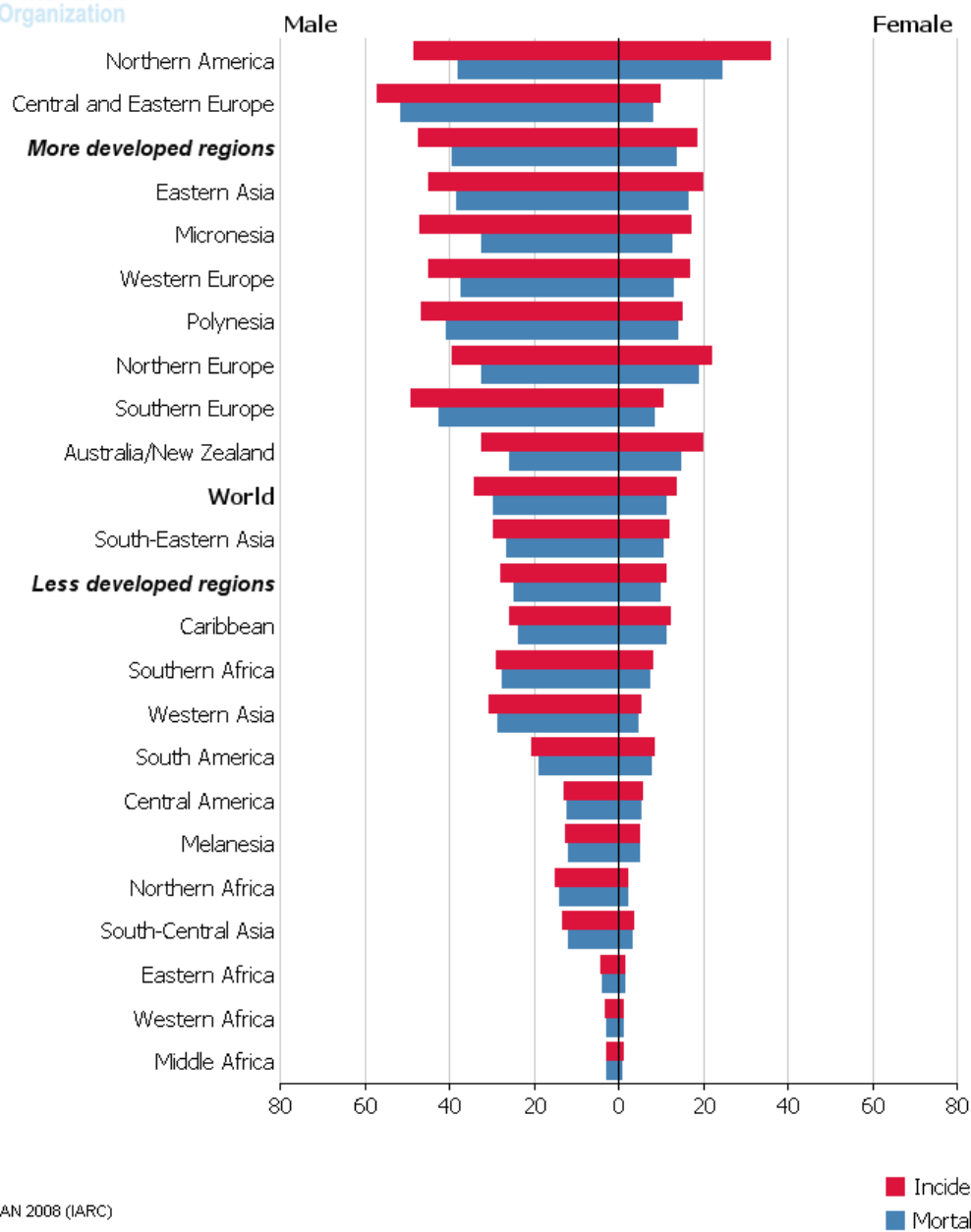
**Εικόνα 2.** Estimated age-standardised rates (World) per 100,000.

Source: GLOBOCAN 2008.

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



GLOBOCAN 2008 (IARC)

### 2.1.1. Επίπτωση ανά ηλικία

Το 5% των περιπτώσεων με καρκίνο του πνεύμονα διαγνώστηκαν σε ηλικία μεταξύ 0-44 ετών. Στην ομάδα 45-54 έτη άνηκε το 14%, το 25% ήταν μεταξύ 55-64 ετών και το 55% ήταν ηλικίας 65 ετών

και άνω. Οι αναλογίες αυτές ήταν ομοιόμορφα κατανεμημένες και στα δύο φύλα (GLOBOCAN 2002, IARC CancerBase 2004) [61].

Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα από το 2004-2008 (GLOBOCAN 2008), η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα ήταν τα 71 έτη. Τα ποσοστά διάγνωσης ανά ηλικία ήταν (βλ. [136]):

0.0% < των 20 έτη

0.2% → 20-34 έτη

1.6% → 35-44 έτη

8.8% → 45-54 έτη

20.9% → 55-64 έτη

31.1% → 65-74 έτη

29.0% → 75-84 έτη (8.3% για 85+ έτη)

Η προσαρμοσμένη για την ηλικία συχνότητα εμφάνισης ήταν 62.0 έτη ανά 100.000 άνδρες και γυναίκες ετησίως.

### **2.1.2. Επίπτωση ανά ιστολογικό τύπο**

Οι κύριοι τύποι καρκίνου του πνεύμονα είναι δύο: μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ) και μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Ο ΜΚΠ αποτελεί την πιο επιθετική μορφή ενώ έχει τις μεγαλύτερες πιθανότητες για μετάσταση σε σχέση με άλλους τύπους καρκίνου του πνεύμονα. Σχεδόν το 95% που διαγιγνώσκονται με ΜΚΠ είναι ενεργοί ή πρώην καπνιστές [126]. Ο ΜΜΚΠ είναι μια ετερογενής ομάδα. Οι κύριοι υπότυποι είναι οι όγκοι από πλακώδη κύτταρα (30-35%) και τα αδενοκαρκινώματα (40-50%). Σπανιότερη υποκατηγορία είναι οι μεγαλοκυτταρικοί όγκοι (5-10%).

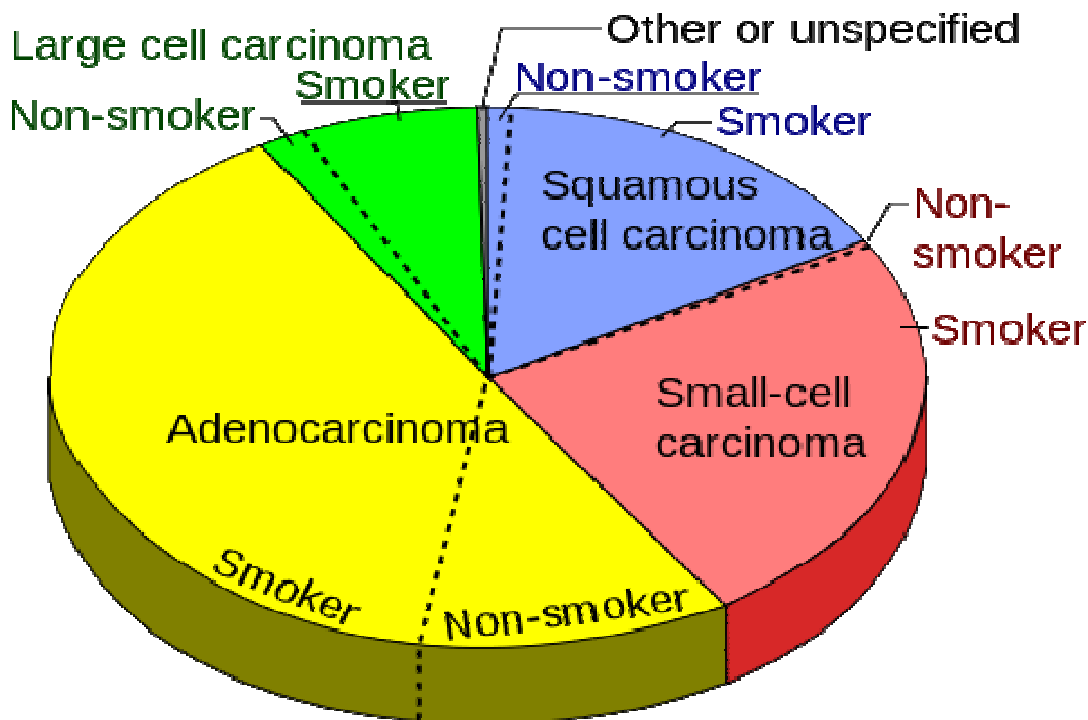
Το πλακώδες καρκίνωμα συνδέεται κατά κύριο λόγο με το κάπνισμα [13]. Οι όγκοι αυτοί τείνουν να αναπτύσσονται στα κεντρικά τμήματα του πνεύμονα και να έχουν μεγάλο μέγεθος [144]. Τα αδενοκαρκινώματα συνήθως εντοπίζονται στην περιφέρεια του πνεύμονα [144]. Πρόκειται για το

συνηθέστερο τύπο καρκίνου του πνεύμονα που εμφανίζεται σε μη καπνιστές [76]. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια το κάπνισμα όλο και περισσότερο συνδέεται ως αιτία εμφάνισης του αδενοκαρκινώματος [163], [36].

Το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα διαγιγνώσκεται στους άνδρες σε πολύ υψηλότερο ποσοστό, ενώ το αδενοκαρκίνωμα στις γυναίκες. Αναφορικά για τους άνδρες, το πλακώδες καρκίνωμα είναι ο πιο συνηθισμένος ιστολογικός τύπος στην Κορέα (46%), στη Γαλλία (41%), στο Ηνωμένο Βασίλειο (40%), ενώ το αδενοκαρκίνωμα στις ΗΠΑ (31%), στον Καναδά (31%), στη Σουηδία (30%) και στην Αυστραλία (29%). Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες σε όλες τις χώρες (από 38% στις ΗΠΑ έως 69% στην Ιαπωνία) [25], με εξαίρεση το Ηνωμένο Βασίλειο όπου 28% των περιπτώσεων με καρκίνο του πνεύμονα στις γυναίκες ήταν από πλακώδη κύτταρα.

Οι τροποποιήσεις στο σχεδιασμό του τσιγάρου (ειδικότερα η αλλαγή στα τσιγάρα με φίλτρο τις δεκαετίες του 1960 και 1970), η σύνθεση των τσιγάρων και η καπνιστική συμπεριφορά θεωρείται ότι αποτελούν τους κύριους λόγους για τη σχετική αύξηση της συχνότητας του αδενοκαρκινώματος συγκριτικά με άλλους τύπους καρκίνου του πνεύμονα [150], [50], [65], [40]. Ο καπνός από τσιγάρα με χαμηλότερα ποσοστά πίσσας, νικοτίνης και με φίλτρο εισπνέεται βαθύτερα, οδηγώντας σε υψηλότερη συγκέντρωση καρκινογόνων στις εξωτερικές περιοχές των πνευμόνων όπου τα αδενοκαρκινώματα τείνουν να σχηματίζονται. Επιπρόσθετα τα χαρμάνια του καπνού που χρησιμοποιούνται στη παρασκευή των τσιγάρων άλλαξαν και περιέχουν υψηλότερα ποσοστά νιτρικών που επίσης έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος. Η ταχεία αύξηση των αδενοκαρκινωμάτων σημαίνει ότι τώρα είναι πλέον ο συχνότερος τύπος και στους άνδρες σε αρκετές χώρες και συνεχίζει να είναι ο κυρίαρχος τύπος καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες [150], [4], [18].

**Εικόνα 3.** Pie-chart showing incidences of non-small-cell-lung-cancer as compared to small-cell-carcinoma shown at right, with fractions of smokers vs smokers shown for each type [85]



### 2.1.3. Επίπτωση ανά στάδιο

Συνήθως ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ασυμπτωματικός (χωρίς συμπτώματα) στα αρχικά στάδια. Ακόμα και όταν εμφανίζονται συμπτώματα είναι συνήθως μη ειδικά [122]. Ως αποτέλεσμα, η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα διαγιγνώσκεται όταν η νόσος έχει εξελιχτεί σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο. Στις ΗΠΑ μεταξύ 1996-2003, μόνο το 16% των περιπτώσεων με καρκίνο του πνεύμονα ήταν τοπικά εντοπισμένοι κατά τη διάγνωση (έναντι 91% για τον καρκίνο του προστάτη, 80% για το μελάνωμα και 61% για τον καρκίνο του μαστού), 35% με τοπικο-περιοχική νόσο, 41% με απομακρυσμένες μεταστάσεις, ενώ το 8% ήταν αδιευκρίνιστου σταδίου [6]. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ανδρών είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση (43% άνδρες, 39% γυναίκες), ενώ οι γυναίκες είχαν ελαφρώς μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωσθούν με τοπικά εντοπισμένο καρκίνο του πνεύμονα σε σχέση με τους άνδρες (18% και 15% αντίστοιχα), [6].

Σύμφωνα με νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα, από το 2001 έως το 2007, η συνολική 5-ετής επιβίωση για τον καρκίνο του πνεύμονα ήταν 15.6% (SEER Stat Fact Sheets: Lung and Bronchus, 2011 (βλ. [136]), ποσοστό που δείχνει μια σταθερή αλλά αργή βελτίωση από 12.5% που ήταν το 1975 [121]. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει την κατανομή του σταδίου και τη σχετική επιβίωση ανά στάδιο κατά τη διάγνωση και για τα δύο φύλα.

**Πίνακας 2.** Stage Distribution and 5-year Relative Survival by Stage at Diagnosis for 2001-2007, All Races, Both Sexes

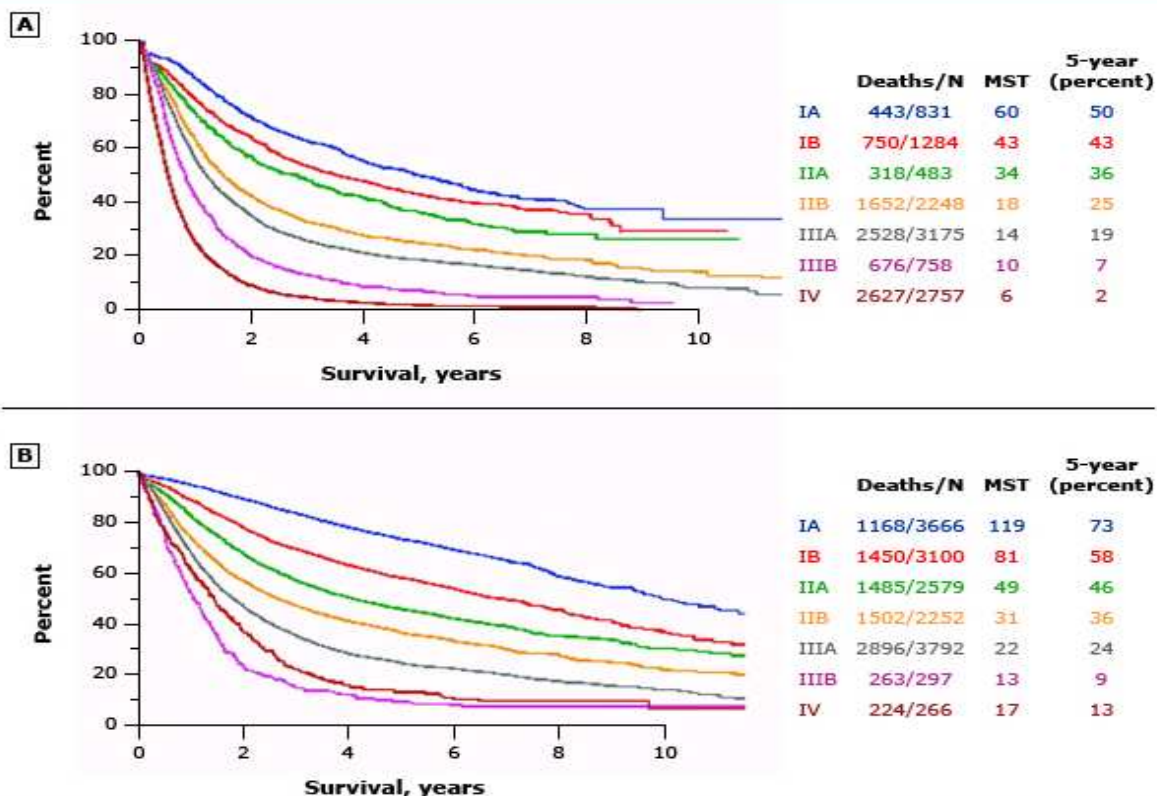
[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/results\\_merged/sect\\_15\\_lung\\_bronchus.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf)

<b>Stage at Diagnosis</b>	<b>Stage Distribution (%)</b>	<b>5-year Relative Survival (%)</b>
Localized (confined to primary site)	15	52.2
Regional (spread to regional lymphnodes)	22	24.3
Distant (cancer has metastasized)	56	3.6
Unknown (unstaged)	7	8.1



**Εικόνα 4.** Overall Survival by TNM Grouping, NSCLC

### Overall survival by TNM grouping, NSCLC



Overall survival, expressed as median survival time (MST) and five-year survival, using the sixth edition of TNM staging system by (A) clinical stage and (B) pathologic stage. Reproduced with permission from: Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706. Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.



## 2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα είναι το κάπνισμα. Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα είναι από τα πλέον μελετημένα θέματα στην βιοϊατρική έρευνα [149]. Ήδη από τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις στη βιβλιογραφία όπου το κάπνισμα αναδεικνύεται ως ο κυρίαρχος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα [71], [130], [76]. Σύμφωνα με ένα μεγάλο αριθμό μελετών οι

καπνιστές έχουν 15-30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα σε σχέση με τους μη καπνιστές [76].

Το κάπνισμα αποτελεί το βασικό επιβαρυντικό παράγοντα στο 80% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες και τουλάχιστον στο 50% για τις γυναίκες παγκοσμίως [43], [44]. Η εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες μειώνεται στις περισσότερες χώρες της δύσης, σε αρκετές χώρες της Ευρώπης, στη Ν. Αμερική και στην Αυστραλία, όπου η «επιδημία» του καπνίσματος κορυφώθηκε στα μέσα του περασμένου αιώνα [23], [116], [79]. Αντίθετα τα ποσοστά καρκίνου του πνεύμονα αυξάνονται σε χώρες όπως η Κίνα, σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής, όπου η «επιδημία» του καπνίσματος δείχνει να έχει εγκατασταθεί πρόσφατα με το ρυθμό του καπνίσματος είτε να αυξάνεται είτε να σταθεροποιείται [78], [91], [165].

Στην Κίνα παρά το χαμηλό ποσοστό καπνιστικής συνήθειας στις γυναίκες (< από 4% ενήλικες καπνιστές), παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (21.3 περιπτώσεις ανά 100.000) σε σχέση με χώρες της Κ. Ευρώπης, όπως η Γερμανία (16.4) και η Ιταλία (11.4), όπου τα ποσοστά καπνιστικής συνήθειας στις γυναίκες είναι πολύ μεγαλύτερα (20%), [95]. Η έντονη αυτή διαφορά που παρατηρείται σ' αυτή τη χώρα θεωρείται ότι οφείλεται στη ρύπανση του αέρα εσωτερικών χώρων από άνθρακα που χρησιμοποιείται ως καύσιμο σε σόμπες και στις αναθυμιάσεις κατά το μαγείρεμα [91], [148].

Θα πρέπει, επίσης, να αναφερθεί ότι η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του πνεύμονα και υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για αυτό [158]. Ωστόσο δεν οφείλονται στο κάπνισμα όλοι οι καρκίνοι του πνεύμονα και πιθανόν στο μέλλον να αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που θα αναπτύξουν τη συγκεκριμένη νόσο και δεν θα είναι καπνιστές [145], [5]. Η έκθεση στο ραδόνιο (φυσικό ραδιενεργό αέριο) σε εσωτερικούς χώρους θεωρείται ο δεύτερος σημαντικότερος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου [38] και πρόσφατα υπολογίστηκε ως υπεύθυνος για το 9% όλων των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στην Ευρώπη [109].

Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνεται ακόμα, το οικογενειακό ιστορικό το οποίο διπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ανεξάρτητα από το κάπνισμα [101], [144], καθώς και: η μόλυνση της ατμόσφαιρας, προϋπάρχουσες παθήσεις των πνευμόνων (φυματίωση ή πνευμονία), υψηλές δόσεις ακτινοβολίας καθώς και η έκθεση σε βιομηχανικά ή

χημικά καρκινογόνα (άσβεστος, πυρίτιο, αρσένιο, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες) [17], [149], [145], [89].

### **2.3. ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ**

Η επιβίωση των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πνεύμονα παραμένει φτωχή παγκοσμίως, με την 5-ετή επιβίωση να κυμαίνεται μεταξύ 6 -14% στους άνδρες και 7 – 18% στις γυναίκες. Ένας από τους λόγους για το χαμηλό ποσοστό επιβίωσης είναι ότι η διάγνωση γίνεται όταν η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο [127], [147].

Ένας άλλος πιθανός λόγος για την κακή επιβίωση μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα είναι η επίδραση του καπνίσματος και το γεγονός ότι το κάπνισμα συνδέεται με συνοδά νοσήματα όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις ή η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [125], [151]. Επίσης, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η προηγούμενη ή η νυν χρήση καπνού μειώνει την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας ή της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπισή του [153], [121].

Η επιβίωση στον καρκίνο του πνεύμονα είναι γενικά, όχι όμως πάντοτε, καλύτερη στις γυναίκες και σε νεότερους ασθενείς [19], [154]. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί για πιθανές διαφορές στην επιβίωση ανάλογα με το φύλο και την ηλικία παραμένουν ασαφείς, πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν τις διαφορές στη βιολογία του όγκου που σχετίζεται με το φύλο και/ή ορμονικούς παράγοντες [107], [28]. Κάποιοι σχολιαστές έχουν προτείνει ότι οποιοδήποτε πλεονεκτήματα επιβίωσης μεταξύ των νεότερων ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα μπορεί να οφείλονται στην πιο επιθετική θεραπεία σε σχέση με αυτήν που χορηγείται στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας [29].

Παρ' όλο που η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα έχει δείξει μια μικρή βελτίωση τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες, εξακολουθεί να παραμένει φτωχή [67], [26]. Ωστόσο, αναμένεται ότι η χρήση νεότερων χημειοθεραπευτικών και βιολογικών παραγόντων σε συνδυασμό με τη βελτίωση στην κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του πνεύμονα, θα βοηθήσει τόσο στην επιβίωση όσο και στην ποιότητα της ζωής αυτών των ασθενών με στο άμεσο μέλλον [96].

Σύμφωνα με αποτελέσματα πρόσφατων μεγάλων μελετών φαίνεται ότι οι μη καπνιστές που αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους καπνιστές, εάν

ληφθούν υπόψη και άλλοι παράγοντες όπως δημογραφικά χαρακτηριστικά και συνυπάρχουσες παθήσεις [111]. Αυτή η διαφορά στην επιβίωση του καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ καπνιστών και μη-καπνιστών κατά πάσα πιθανότητα αντανakλά μια διαφορετική βιολογική συμπεριφορά στην καρκινογένεση (πιθανά σαν αποτέλεσμα όψιμων μεταλλάξεων, ανοσοκαταστολής ή οξειδωτικών βλαβών των ιστών) του καρκίνου που σχετίζεται με το κάπνισμα σε σχέση με άλλες μορφές καρκίνου του πνεύμονα [125].

Είναι κοινή παραδοχή ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πνεύμονα πεθαίνουν από τη νόσο τους. Όμως περίπου 20-40% των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με πρώιμο στάδιο της νόσου πεθαίνουν από άλλες αιτίες [45]. Συχνότερες είναι, η στεφανιαία νόσος ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [12]. Στην Αυστραλία οι θάνατοι ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα είχαν πάνω από τέσσερις φορές πιθανότητα να συνδέονται με άλλη αιτία [10] ενώ στις ΗΠΑ οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που πέθαιναν από άλλα αίτια ήταν κυρίως άνδρες και μάλιστα μεγαλύτερης ηλικίας [97].

Από τα στοιχεία της ΕΕ και Β. Αμερικής φαίνεται ότι οι δείκτες θνησιμότητας έχουν μειωθεί στους άνδρες κάτω των 65 ετών, ενώ, είτε έχουν φθάσει σε plateau ή έχουν αρχίσει να μειώνονται στους περισσότερο ηλικιωμένους άνδρες [24], [139]. Η θνησιμότητα στις γυναίκες γενικά αυξήθηκε σε όλες τις ηλικίες στην Ευρώπη, αλλά σταθεροποιήθηκε ή αρχίζει να μειώνεται στις γυναίκες κάτω των 65 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιρλανδία, τον Καναδά και τις ΗΠΑ. Επίσης, ενθαρρυντικές είναι κάποιες πρόσφατες ενδείξεις που δείχνουν ότι οι δείκτες θνησιμότητας πιθανότατα αρχίζουν να μειώνονται στις νεότερες γυναίκες (20-44 ετών) σε μερικές Ευρωπαϊκές χώρες [21].

## **2.4. ΘΕΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΦΟΡΤΙΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Παρά τις πτωτικές ή σταθεροποιητικές τάσεις στον καρκίνο του πνεύμονα σε μερικές χώρες, οι ειδικοί προβλέπουν ότι ο συγκεκριμένος καρκίνος θα συνεχίσει να είναι η κύρια αιτία θανάτου σε όλο τον κόσμο στο προσεχές μέλλον σαν συνέπεια της γήρανσης του πληθυσμού. Εκτιμάται ότι έως το 2030 ο καρκίνος του πνεύμονα θα αποτελεί την 6η αιτία θανάτου από την 9η θέση που βρίσκεται τώρα [102]. Η στροφή προς ένα μεγαλύτερο αριθμό κρουσμάτων καρκίνου του πνεύμονα

στις αναπτυσσόμενες χώρες θα συνεχίσει να παρατηρείται [18]. Πιστεύεται ότι έως το 2025, το 85% των παγκόσμιων καπνιστών θα ζουν σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες και έως το 2030 αναμένεται ότι περίπου το 70% όλων των θανάτων που σχετίζονται με το κάπνισμα (συμπεριλαμβανομένων και του καρκίνου του πνεύμονα) θα συμβαίνουν στις πτωχότερες και μεσαίου εισοδήματος χώρες, συγκρινόμενο με το ισχύον 50% [20] , [159]. Το καπνιστικό μοντέλο της Κίνας είναι πιθανό να επηρεάσει το παγκόσμιο φορτίο καρκίνου του πνεύμονα στα επόμενα 10-20 έτη. Η Κίνα σήμερα καταναλώνει το 1/3 των τσιγάρων που παράγονται παγκοσμίως [164], λόγω του τεράστιου πληθυσμού της και της υψηλής συχνότητας του καπνίσματος στους Κινέζους άνδρες (67%) [20]. Οι δείκτες θνησιμότητας αυξάνονται και στα δύο φύλα, σε όλες τις ηλικίες, και στη πόλη και στον αγροτικό πληθυσμό. Αν συνεχισθεί αυτό το μοντέλο, προβλέπεται μια μαζική αύξηση των θανάτων που σχετίζονται με το κάπνισμα στην Κίνα. Η επίπτωση του καπνίσματος στους νέους ανθρώπους αποτελεί ακόμη ένα παγκόσμιο πρόβλημα και ειδικότερα η αυξημένη χρήση παραγώγων καπνού στα νέα κορίτσια σε πολλές χώρες [152]. Η American Cancer Society αναφέρει ότι σχεδόν 100.000 παιδιά και έφηβοι εθίζονται καθημερινά στον καπνό παγκόσμια [20] και δημοσιευμένα στοιχεία από το Global Youth Tobacco Survey δείχνουν ότι περίπου ένας (1) στους έξι (6) (17%) μαθητές σχολείου μεταξύ 13-15 ετών έχει καπνίσει τσιγάρο και/ή άλλα παράγωγα καπνού [160]. Αυτά τα θέματα υπογραμμίζουν την αυξημένη ανάγκη για έλεγχο της χρήσης του καπνού σαν μια προσπάθεια να περιορισθεί η παγκόσμια εξάπλωση του καρκίνου του πνεύμονα [22], ειδικότερα στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες. Τα προγράμματα ελέγχου του καπνού έχουν αποδειχθεί χρήσιμα στην ελάττωση του καπνίσματος σε χώρες όπως οι ΗΠΑ και η Αυστραλία, αν και αναζητούνται νέα για ανθρώπους με κοινωνικο-οικονομικά προβλήματα και παγιωμένες αντιλήψεις. Η ΠΟΥ πρόσφατα εξέδωσε μια αναφορά που προωθεί έξι στρατηγικές αντικαπνιστικής εκστρατείας [162]. Αυτές είναι, ο έλεγχος της χρήσης καπνού και προληπτικές πολιτικές, προστασία των ανθρώπων από τον καπνό του τσιγάρου, προσφορά βοήθειας για διακοπή του καπνίσματος, προειδοποίηση για τους κινδύνους του καπνού, απαγόρευση στη διαφήμιση, προώθηση, χορηγίες και αύξηση των φόρων στο καπνό.

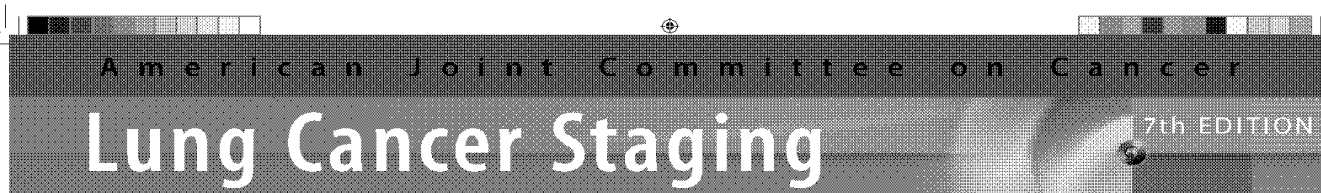
Εδώ θα πρέπει να προστεθεί η νέα σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ γιατί παρακάτω μιλάς για στάδια

## **2.5. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΜΚΠ)**

Η ακριβής σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα είναι απαραίτητη για το σχεδιασμό της θεραπείας και αποδεδειγμένα είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας πρόγνωσης. Πράγματι, κατά την αρχική αξιολόγηση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, το στάδιο της νόσου και ο ιστολογικός τύπος είναι οι δύο απαραίτητοι παράγοντες που χρειάζονται για το σχεδιασμό της θεραπείας. Επιπλέον, η ακριβής αξιολόγηση της γενικής κατάστασης και η σαφής καταγραφή της συν-νοσηρότητας είναι ζωτικής σημασίας.

Η έβδομη (7<sup>th</sup> edition) TNM (μέγεθος όγκου, λεμφαδένες, μετάσταση) ταξινόμηση για τον καρκίνο του πνεύμονα βασίζεται πλέον στην πρόσφατη αναθεώρηση που έχει ήδη δημοσιευτεί από την Διεθνή Ένωση κατά του Καρκίνου (International Union Against Cancer) και την Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο (American Joint Committee on Cancer), (<http://www.cancerstaging.org/staging/posters/lung8.5x11.pdf>) .

**Εικόνα 5.** Lung Cancer Staging (AJCC, TNM staging, 7<sup>th</sup> Edition)



**Definitions**

**Primary Tumor (T)**

- TX** Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ
- T1** Tumor 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (for example, not in the main bronchus)<sup>1</sup>
- T1a** Tumor 2 cm or less in greatest dimension
- T1b** Tumor more than 2 cm but 3 cm or less in greatest dimension
- T2** Tumor more than 3 cm but 7 cm or less or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if 5 cm or less): involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina; invades visceral pleura (PL1 or PL2); associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
- T2a** Tumor more than 3 cm but 5 cm or less in greatest dimension
- T2b** Tumor more than 5 cm but 7 cm or less in greatest dimension

- T3** Tumor more than 7 cm or one that directly invades any of the following: parietal pleural (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina<sup>1</sup> but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe
- T4** Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina, separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe

**Distant Metastasis (M)**

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe, tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion<sup>2</sup>
- M1b** Distant metastasis (in extrathoracic organs)

**Notes**

<sup>1</sup> The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximally to the main bronchus, is also classified as T1a.  
<sup>2</sup> Most pleural (and pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple cytopathologic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor, and the fluid is nonbloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging element and the patient should be classified as M0.

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Occult Carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
Stage IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
Stage IIIB	T4	N1	M0
	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
Stage IV	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b



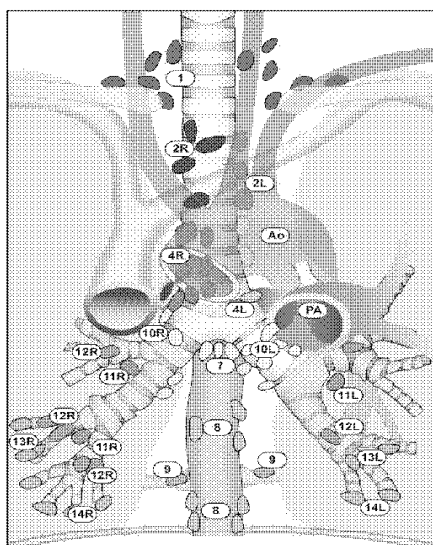
Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



Copyright 2002 by American Joint Committee on Cancer. Reprinted with permission from the AJCC.

**Εικόνα 6.** Lung Cancer Staging (AJCC, TNM staging, 7<sup>th</sup> Edition)

American Joint Committee on Cancer  
**Lung Cancer Staging**  
 7th EDITION



**Supraclavicular zone**

- 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

**Superior Mediastinal Nodes**

*Upper zone*

- 2R Upper Paratracheal (right)
- 2L Upper Paratracheal (left)
- 3a Pre-vascular
- 3p Retrotracheal
- 4R Lower Paratracheal (right)
- 4L Lower Paratracheal (left)

**Aortic Nodes**

*AP zone*

- 5 Subaortic
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

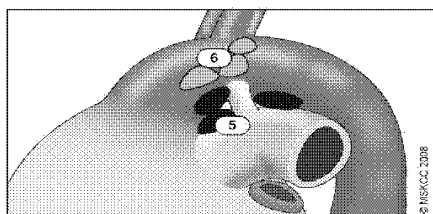
**Inferior Mediastinal Nodes**

*Subcarinal zone*

- 7 Subcarinal

*Lower zone*

- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament



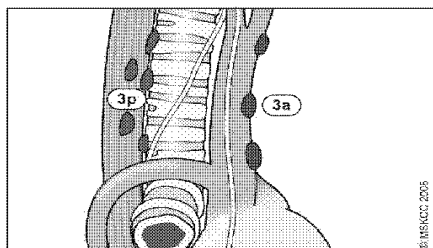
**N<sub>1</sub> Nodes**

*Hilar/Interlobar zone*

- 10 Hilar
- 11 Interlobar

*Peripheral zone*

- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



**Regional Lymph Nodes (N)**

**NX** Regional lymph nodes cannot be assessed

**N0** No regional lymph node metastases

**N1** Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension

**N2** Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)

**N3** Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

ILLUSTRATION  
 The IASLC lymph node map shown with the proposed amalgamation of lymph into zones.  
 (© Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009.)



Financial support for AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society



Copyright 2009 American Joint Committee on Cancer - All rights reserved. For information, contact: American Cancer Society, 1515 North Decatur Road, Atlanta, GA 30303



## **2.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΜΚΠ)**

Η θεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου, τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, καθώς και συνδυασμό αυτών των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η απόφαση σχετικά με το ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για κάθε ασθενή θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση τη θέση και την έκταση του όγκου, καθώς και τη συνολική κατάσταση της υγείας του ασθενή ( Πίνακας 3).

**Η χειρουργική εξαίρεση** αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για όλους τους ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου I και II, δηλαδή οι ασθενείς χωρίς ενδείξεις νόσου στο μεσοθωράκιο ή με διήθηση τοπικά. Ο ρόλος της χειρουργικής επέμβασης για τη νόσο σταδίου III είναι αμφιλεγόμενος. Οι ασθενείς με πλήρη εξαιρεσιμότητα του πρωτοπαθούς όγκου (T4N0) έχουν πολύ καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με εκείνους στους οποίους η νόσος έχει εξαπλωθεί στο αντίθετο μεσοθωράκιο ή στους υποτροπιδικούς λεμφαδένες (N2), γεγονός που υποδεικνύει ότι η εξάπλωση πέραν του πρωτοπαθούς όγκου συνδέεται με κακή πρόγνωση. Οι ασθενείς με όγκους σταδίου IIIB ή IV δεν είναι σχεδόν ποτέ χειρουργήσιμοι. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αν και ένας όγκος μπορεί να είναι ανατομικά κατάλληλος για χειρουργική εξαίρεση, εν τούτοις η χειρουργική επέμβαση μπορεί να μην πραγματοποιηθεί αν το άτομο έχει και άλλες παθήσεις όπως σοβαρή καρδιοπάθεια ή πνευμονοπάθεια.

**Η ακτινοθεραπεία** χορηγείται ως θεραπευτική αγωγή, παρηγορητική θεραπεία (με χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας από ότι με θεραπευτική αγωγή), ή ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία. Μπορεί να δοθεί εάν το άτομο αρνείται τη χειρουργική επέμβαση, εάν ο όγκος έχει εξαπλωθεί σε περιοχές όπως οι λεμφαδένες ή στην τραχεία καθιστώντας έτσι τη χειρουργική επέμβαση αδύνατη, ή όταν το άτομο πάσχει κι από άλλες παθήσεις ανασταλτικές για το χειρουργείο όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Γενικά η ακτινοθεραπεία συρρικνώνει έναν όγκο ή περιορίζει την ανάπτυξή του όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία. Ωστόσο, υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών, 10-15%, το οποίο οδηγείται σε μακροχρόνια ύφεση και συντήρηση της νόσου.

Σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου I και II, η χορήγηση μόνο ακτινοθεραπείας επιλέγεται εφόσον η χειρουργική αφαίρεση δεν είναι εφικτή, π.χ. σε περιπτώσεις ύπαρξης συνοδών νοσημάτων.

Μπορεί η ακτινοθεραπεία να μην έχει τους κινδύνους που διαθέτει ένα μεγάλο χειρουργείο, ωστόσο είναι δυνατόν να προκαλέσει δυσάρεστες παρενέργειες συμπεριλαμβανομένης της κούρασης και της έλλειψης ενέργειας.

**Η χημειοθεραπεία** αναφέρεται στη χορήγηση φαρμάκων που σταματούν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων είτε προκαλώντας το θάνατό τους είτε αποτρέποντας τη διαίρεσή τους. Η επικουρική χημειοθεραπεία χορηγείται σε ασθενείς πρώιμων σταδίων (από IB έως IIIA) μετά από χειρουργική εξαίρεση. Ωστόσο, το 70% των ασθενών εμφανίζονται με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα κατά τη διάγνωσή τους. Η χημειοθεραπεία είναι ευεργετική προσφέροντας σημαντική ανακούφιση σ' αυτούς τους ασθενείς.

Αν και η χημειοθεραπεία είναι ίσως η μόνη θεραπευτική προσέγγιση για πολλούς ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, εν τούτοις υπάρχει η αίσθηση ότι η χρήση των κλασσικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων έχει φτάσει σε ένα plateau. Η ολοένα αυξανόμενη κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου έχει αποκαλύψει πολλές δυνατότητες θεραπευτικών στρατηγιών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται, τα μονοπάτια αγγειογένεσης και η στόχευση του αναστολέα της τυροσινικής κινάσης EGFR και άλλων σημάτων μεταγωγής.

**Πίνακας 3.** Treatment Recommendations of NSCLC (Author Winston W Tan, Mayo Clinic)

STAGE	STANDARD MANAGEMENT	RECOMMENDATIONS
<b>Stage IA-IB</b>	Surgical resection	Adjuvant Therapy (Chemotherapy/Radiation or combination of the two)
<b>Stage IIA</b>	Surgical resection	Adjuvant Chemotherapy Radiation therapy (primary or adjuvant)
<b>Stage IIB</b>	Surgical resection	Adjuvant Chemotherapy
<b>Stage IIIA</b>	Chemo-radiotherapy Surgical resection in selected patients	Neoadjuvant Therapy (Chemotherapy/Radiation) To downstage primary tumor
<b>Stage IIIB</b>	Chemo-radiotherapy	Neoadjuvant Therapy (Chemotherapy/Radiation) To downstage primary tumor
<b>Stage IIIB(wet) - IV</b>	Chemotherapy Radiation (palliative) Surgical resection (palliative)	

### 2.6.1. Σύντομη ιστορική αναδρομή

Το 1948 το περιοδικό “Cancer” δημοσίευσε ένα άρθρο με τίτλο “The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma (with particular reference to bronchogenic carcinoma” [83]. Αυτή ήταν η πρώτη αναφορά στη χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα και ο κύριος συγγραφέας λεγόταν David Karnofsky. Αυτό ήταν και το άρθρο στο οποίο έγινε για πρώτη φορά η περιγραφή της αριθμητικής κλίμακας που περιγράφει τη λειτουργική κατάσταση του ατόμου. Κάποιοι από τους ασθενείς αυτού του άρθρου που ωφελήθηκαν παρηγορητικά, είχαν ΜΜΚΠ. Από αυτή την αισιόδοξη αρχή ακολούθησε στη συνέχεια ένα κενό 40 χρόνων σχεδόν, όπου η πρόοδος για τη θεραπεία του ΜΜΚΠ ήταν μικρή. Οι παράγοντες “πρώτης γενιάς” (μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και δοξορουβικίνη) δεν είχαν καμία δράση στον ΜΜΚΠ (παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στη δεκαετία του 1970 και 1980). Στα τέλη της δεκαετίας του '80 οι παράγοντες “δεύτερης γενιάς” (σιοπλατίνι, ιφωσφαμίδη, μιτομισίνη, βινδεσίνη, βινβλαστίνη, και ετοποσίδη) άρχισαν για πρώτη φορά να δίνουν αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Στη δεκαετία του 1990 αναπτύχθηκε ένας σημαντικός αριθμός νέων φαρμάκων (πακλιταξέλη, δοσεταξέλη, γεμισταβίνη, βινορελβίνη και ιρινοτεκάνη) για τη θεραπεία του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (παράγοντες “τρίτης γενιάς”). Αυτοί οι παράγοντες έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί και ασφαλείς και έχουν αυξήσει τις δυνατότητες των διαθέσιμων επιλογών θεραπείας για τους ασθενείς με ΜΜΚΠ.

Τα τελευταία χρόνια διάφοροι νέοι παράγοντες έχουν ανακαλυφθεί και προστεθεί στη θεραπευτική φάρετρα για το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Αυτοί οι “τέταρτης γενιάς” παράγοντες (γεφτινίμπη, ερλοτινίμπη, μπεβασιζουμάμπη, κριζοτινίμπη) έχουν σχεδιαστεί στοχεύοντας τα ενδοκυτάρια σήματα, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τα μονοπάτια της αγγειογένεσης, και σε επιλεγμένους ασθενείς έχουν οδηγήσει σε αξιολογες κλινικές ανταποκρίσεις με ελάχιστη τοξικότητα. Αυτές οι καινοτόμες θεραπείες σηματοδοτούν μια θεμελιώδη αλλαγή στο σχεδιασμό των φαρμάκων και μπορεί να επηρεάσουν περαιτέρω τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα, επιτρέποντας σε περισσότερους ασθενείς να ζουν καλύτερα και περισσότερο.

## **2.7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΜΜΚΠ**

Ο προχωρημένος ΜΜΚΠ περιλαμβάνει τον μεταστατικό (στάδιο IV) και τον τοπικά προχωρημένο που δεν επιδέχεται θεραπεία με σκοπό την ίαση (στάδιο IIIBwet ή λόγω ύπαρξης συνοδών παθήσεων του ασθενούς).

Η διάμεση επιβίωση στον προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα (στάδιο IIIB με πλευριτική συλλογή ή στάδιο IV), που αντιμετωπίζεται με τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή είναι 4-5 μήνες με ποσοστό 1-ετούς επιβίωσης περίπου 10% [92]. Στις δεκαετίες '70 και '80, η συνδυασμένη χημειοθεραπεία (συνήθως με βάση την πλατίνα) έδωσε ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων της τάξης του 20-30%. Ωστόσο η διάμεση επιβίωση ήταν μόνο 6 έως 8 μήνες και ελάχιστοι ασθενείς επιβίωναν περισσότερο από ένα χρόνο. Πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες προσπαθώντας να απαντήσουν το ερώτημα κατά πόσον είναι αξιόλογο το όφελος της χημειοθεραπείας με το συνεπακόλουθο κόστος της τοξικότητας έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής, κατέδειξαν ένα μικρό, αλλά στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση για τους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία [134]. Ακολούθησαν διάφορες μετα-αναλύσεις με στόχο να απαντήσουν σ' αυτό το ερώτημα [98], [142].

Το 1995 η πρωτοποριακή μετα-ανάλυση που έγινε βασισμένη σε ατομικά στοιχεία φακέλων ασθενών από 52 τυχαίοποιημένες μελέτες (>9000 ασθενείς) έδειξε ότι η χειρουργική εξαίρεση έναντι του συνδυασμού της με χημειοθεραπεία επιτυγχάνει όφελος 5% στα 5 έτη, η ακτινοθεραπεία έναντι του συνδυασμού της με χημειοθεραπεία επιτυγχάνει όφελος 4% στα 2 έτη και η χρήση της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα συγκρινόμενη με τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή επιτυγχάνει 27% μείωση του κινδύνου θανάτου και 10% πραγματική αύξηση στη 1-ετή επιβίωση [110]. Τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά και πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν παλαιότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα και κανέναν από τους νεότερους και περισσότερο ενεργούς παράγοντες που έγιναν διαθέσιμοι τις επόμενες δεκαετίες.

Η ίδια ομάδα, NSCLC Collaborative Group, προχώρησε σε νέα μετα-ανάλυση περιλαμβάνοντας επιπλέον δεδομένα από 16 τυχαίοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τη χημειοθεραπεία έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ένα στατιστικά σημαντικό όφελος της

χημειοθεραπείας (HR:0.77,  $p<0.0001$ ) που ισοδυναμεί με μια απόλυτη αύξηση της επιβίωσης κατά 9% στους 12 μήνες (από 20% σε 29%) και διάμεσης επιβίωσης κατά 1,5 μήνα (από 4.5 σε 6.0 μήνες). Τα οφέλη ήταν παρόμοια σε όλες τις υπο-ομάδες των ασθενών ανεξαρτήτως ηλικίας, ιστολογικού τύπου και γενικής κατάστασης (PS). Δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση ανάλογα με το τι φάρμακα χορηγήθηκαν ( $p=0.63$ ) ή αν αυτά χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό ( $p=0.40$ ).

Από μια μετα-ανάλυση [93] που συνέκρινε τη μονοθεραπεία έναντι της συνδυασμένης χημειοθεραπείας βρήκε ότι, ενώ τα ποσοστά των αντικειμενικών ανταποκρίσεων ήταν μεγαλύτερα στους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη χημειοθεραπεία, η συνολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη. Επιπλέον, η τοξικότητα ήταν αυξημένη στο σκέλος της συνδυασμένης χημειοθεραπείας. Δύο άλλες, βασισμένες στη βιβλιογραφία, μετα-αναλύσεις [72], [39] ανέφεραν ότι τα δύο φάρμακα ήταν περισσότερο ωφέλιμα από ότι το ένα, αλλά τα τρία δεν ήταν καλύτερα των δύο.

Η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες από το 1997 [30].

Αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III έδειξαν ότι η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα δίνει διάμεση επιβίωση 8-11 μήνες με ποσοστό μονοετούς και διετούς επιβίωσης 30-40% και 10-20% αντίστοιχα [49], [15], [99], [124], [135], ενώ οι συγκρίσεις μεταξύ διαφόρων πλατινούχων συνδυασμών κατέληξαν ότι όλα τα σχήματα έχουν συγκρίσιμη κλινική δραστηριότητα [131], [133], [84], [49]. Μετά την εμφάνιση των παραγόντων 3<sup>ης</sup> γενιάς (πακλιταξέλη, δοσεταξέλη, γεμισιταμπίνη, βινορελμπίνη και ιρινοτεκάνη) ως δραστικών φαρμάκων έναντι του μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου IIIB/IV, πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες σχεδιάστηκαν ώστε να συγκρίνουν, είτε τους νέους παράγοντες ως μονοθεραπεία έναντι συνδυασμού πλατίνας με παλαιότερα φάρμακα, είτε τους νέους παράγοντες ως μονοθεραπεία έναντι συνδυασμού νέου παράγοντα με πλατίνα, είτε συνδυασμούς της πλατίνας με νέο έναντι παλαιότερο παράγοντα, είτε συνδυασμό πλατίνας με νέο παράγοντα έναντι συνδυασμό αυτών των παραγόντων [27]. Σε γενικές γραμμές, οι μελέτες αυτές ανέδειξαν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα με κάπως διαφοροποιούμενο

προφίλ τοξικότητας [27]. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αρκετές μελέτες που συγκρίνουν μη-πλατινούχα σχήματα με πλατινούχα [60], [87] και έχουν δείξει ισοδύναμη αποτελεσματικότητα και στα δύο σκέλη χωρίς να υπάρχουν διαφορές στη διάρκεια ανταπόκρισης, στο διάμεσο διάστημα έως την υποτροπή και στη επιβίωση. Όμως οι ασθενείς που έλαβαν το μη-πλατινούχο συνδυασμό είχαν λιγότερη αιματολογική τοξικότητα.

Αυτό οδήγησε το ASCO στο να αναβαθμίσει τις κατευθυντήριες οδηγίες του για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ κάνοντας αποδεκτή τη χρήση μη-πλατινούχων συνδυασμών ως εναλλακτική επιλογή για τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής όταν υπάρχουν αντενδείξεις χορήγησης πλατίνας [117], [9]

Αρκετές μετα-αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν για να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της χημειοθεραπείας με βάση ή όχι την πλατίνα σε ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η συνολική ανταπόκριση και η ενός-έτους επιβίωση ήταν υψηλότερες στη θεραπεία με βάση την πλατίνα [37]. Ωστόσο, όταν εξαιρέθηκαν οι μονοθεραπείες και οι πλατινούχοι συνδυασμοί συγκρίθηκαν με 3<sup>ης</sup> γενιάς συνδυασμούς μόνο, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση [37]. Μία άλλη μετα-ανάλυση μελετών φάσης III, συνέκρινε 3<sup>ης</sup> γενιάς πλατινούχους έναντι μη-πλατινούχων συνδυασμών στον προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βάση την πλατίνα είχαν χαμηλότερο κίνδυνο να μην ανταποκριθούν στη χημειοθεραπεία, στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου και αποδεκτά επίπεδα τοξικότητας [119].

Διάφορες μελέτες διερεύνησαν τη συντομότερη έναντι της μακρόχρονης χορήγησης πλατινούχων θεραπειών στην 1<sup>η</sup> γραμμή [140], [155]. Τα στοιχεία από τέσσερις μελέτες υποστηρίζουν τη διάρκεια θεραπείας 3-4 κύκλων καθ' ότι μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείες δεν οδήγησαν σε βελτίωση της συνολικής επιβίωσης ή της ποιότητας ζωής. Τα αποτελέσματα από τους Barata et al [11] υποστηρίζουν τη συνέχιση της θεραπείας έως τους έξι κύκλους δεδομένου ότι υπήρχε βελτίωση στη διάμεση επιβίωση χωρίς αυξημένη τοξικότητα. Η απόλυτη βελτίωση στην επιβίωση (5 μήνες) ήταν στατιστικά σημαντική και μεγαλύτερη από τη διαφορά που παρατηρήθηκε με την προσθήκη τρίτου στοχευόμενου παράγοντα σε πρόσφατες μελέτες φάσης III [128], [118]. Μία

μετα-ανάλυση [141], βασισμένη στη βιβλιογραφία όλων των μελετών που αφορούν στη διάρκεια της χημειοθεραπείας έδειξε ότι η παρατεταμένη χορήγηση χημειοθεραπείας βελτιώνει ουσιαστικά το PFS (HR:0.75,  $p<0.00001$ ) και αρκετά τη συνολική επιβίωση (HR:0.92,  $p=0.03$ ). Ανάλυση υποομάδων έδειξε ότι το αποτέλεσμα στο PFS με τα σχήματα τρίτης γενιάς συγκριτικά με τα παλαιότερα σχήματα, ήταν ισχυρότερο ( $p=0.003$ ). Ωστόσο η παρατεταμένη χορήγηση χημειοθεραπείας συνοδεύτηκε από αυξημένη τοξικότητα και συνεπώς δεν είχε αποτέλεσμα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Ανεξάρτητα από το είδος που θα δοθεί στη θεραπεία πρώτης γραμμής, οι ασθενείς τελικά θα υποτροπιάσουν κατά μέσο όρο 3 – 6 μήνες μετά την έναρξή της. Η διαθεσιμότητα νέων δραστικών σχημάτων στην χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής ώθησε πολλούς ερευνητές να σκεφτούν τη χορήγηση δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, αφού ένα σημαντικό ποσοστό από αυτούς είναι σε πολύ καλή γενική κατάσταση κατά τη φάση της υποτροπής. Οι πρώτες μελέτες που χρησιμοποίησαν τους νέους παράγοντες, είτε ως μονοθεραπεία [14], [48] είτε σε συνδυασμό [46], [75], έδειξαν σημαντική δραστικότητα σε προθεραπευμένους ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, οι περισσότερες απ' αυτές τις μελέτες ήταν μικρές, και αρκετές δεν ανέφεραν λεπτομέρειες σχετικά με την προηγούμενη θεραπεία και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Επιπλέον, παρ' όλο που σε όλες αυτές τις μελέτες αναφέρονται ποσοστά ανταπόκρισης πολύ λίγες παρέχουν δεδομένα διάρκειας επιβιώσεων ή ποσοστά μονοετούς επιβίωσης, αποκλείοντας έτσι την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για το ρόλο ή την αξία της 2<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπείας.

Η δοσεταξέλη, η πεμετρεξίδη και η Ερλοτινίμη είναι οι παράγοντες που έχουν εγκριθεί για χρήση στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής με βάση τα αποτελέσματα τυχαίοποιημένων μελετών φάσης III. Ο πρώτος παράγοντας που δοκιμάστηκε σε τυχαίοποιημένες φάσης III μελέτες σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ ήταν η δοσεταξέλη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών που εντάχθηκαν στις μελέτες αυτές είχαν λάβει στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Οι μελέτες αυτές έδειξαν σαφώς ότι η θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με δοσεταξέλη προσφέρει στατιστικά σημαντικό όφελος στην αύξηση της μονο-ετούς επιβίωσης και της συνολικής επιβίωσης έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής ή της

μονοθεραπείας με βινορελμβίνη ή φοσφαμίδη [137], [47]. Στη συνέχεια, η πεμετρεξίδη συγκρίθηκε με τη δοσεταξέλη [69]. Τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα όσον αφορά την επιβίωση αλλά με σημαντικά καλύτερο προφίλ τοξικότητας.

Η ερλοτινίμη έχει εγκριθεί ως θεραπεία δεύτερης και τρίτης γραμμής και η δράση της εστιάζεται περισσότερο στους μη-καπνιστές, στους οποίους διπλασιάζει το χρόνο διάμεσης επιβίωσης σε σχέση με τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή [138].

## **2.8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΤΑΥΤΟΤΗΤΑΣ**

Η κλασική χημειοθεραπεία έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, δεν φαίνεται να ωφελεί εξίσου τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Η γνώση της βιολογίας του καρκίνου του πνεύμονα και των διαφόρων «μονοπατιών» που ενεργοποιούνται από μόρια «κλειδιά» κατά την καρκινογένεση, οδήγησε στη διατύπωση της υπόθεσης ότι θεραπείες οι οποίες στοχεύουν τα βιολογικά αυτά μόρια μπορεί να βοηθήσουν στην καταπολέμηση του καρκίνου του πνεύμονα. Έτσι, γίνεται προσπάθεια επιλογής του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος λαμβάνοντας υπόψιν τη γονιδιακή ταυτότητα των ασθενών, αφού προηγηθεί ανάλυση ιστολογικού δείγματος που έχει ληφθεί από τον όγκο. Οι βιολογικές θεραπείες κατευθύνονται σε ειδικούς στόχους στα καρκινικά κύτταρα, αφήνοντας ανεπηρέαστα τα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού. Κατ' αυτό τον τρόπο η θεραπεία γίνεται περισσότερο συγκεκριμένη, πιο ειδική και λιγότερο τοξική. Τα βιολογικά φάρμακα που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στον καρκίνο του πνεύμονα εντάσσονται στην κατηγορία των ανταγωνιστών του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και των μονοκλωνικών αντισωμάτων που έχουν ως στόχο τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF).

**EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor):** Αποτελεί τον πρώτο υποδοχέα αυξητικού παράγοντα που προτάθηκε ως στόχος αντικαρκινικής θεραπείας. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR φωσφορυλιώνεται σε θέσεις τυροσίνης, έπειτα από πρόσδεση των συνδέσμων. Ενεργοποιεί τα μονοπάτια RAS-RAF-MER-MAPK και PI3K-AKt, τα οποία προάγουν τη μεταγραφή και προώθηση του κυτταρικού κύκλου καθώς και την επιβίωση και αποφυγή απόπτωσης. Οι ανταγωνιστές του EGFR είναι οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του EGFR



(Erlotinib και Gefitinib) και τα μονοκλωνικά αντισώματα anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab). Ο μηχανισμός δράσης τους είναι ότι συνδέονται στον EGFR και εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό, ανάπτυξη, αγγειογένεση και μετάσταση καρκινικών κυττάρων λόγω καταστολής πρόσδεσης των συνδέσμων. Για το MMKP μεταλλάξεις, κυρίως στα εξόνια 19 & 21 συνδέονται με αυξημένη ανταπόκριση και επιβίωση των ασθενών στη θεραπεία με φάρμακα που μπλοκάρουν τους υποδοχείς τους, όπως είναι το Erlotinib (Tarceva), το Gefitinib (Iressa) και το Cetuximab (Erbix). Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο πληθυσμός που ωφελείται περισσότερο είναι γυναίκες, μη καπνίστριες, με αδενικού τύπου MMKP.

**VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor):** Πρόκειται για μια πρωτεΐνη σήματος και αποτελεί έναν από τους βασικούς ρυθμιστές της αγγειογένεσης και της αγγειακής διαπερατότητας. Αυξημένα επίπεδα του σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση. Το μονοκλωνικό αντίσωμα Bevacizumab (Avastin) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση στους ασθενείς με MMKP όταν χορηγείται ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής μαζί με κλασσική χημειοθεραπεία. Έχει ως στόχο τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα και δρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων με αποτέλεσμα να παρεμποδίζει την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων, ώστε να ανακόπτεται η τροφοδοσία του όγκου με αίμα και κατ'επέκταση η αύξηση και εξάπλωσή του.

Άλλοι παράγοντες που μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση της θεραπείας στο MMKP:

**K-RAS μεταλλάξεις:** Η KRAS είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το KRAS γονίδιο το οποίο έχει βρεθεί ότι είναι μεταλλαγμένο στο 15-30% του MMKP. Οι μεταλλάξεις του KRAS έχουν συσχετιστεί με την καπνιστική συνήθεια των ασθενών και η ανίχνευσή τους έχει άμεση σχέση με την ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία και στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

**TS (Thymidylate synthase):** Είναι ένα ένζυμο που συμμετέχει στη βιοσύνθεση του DNA, μπλοκάρεται από αντιμεταβολίτες (όπως το gemcitabine) και υπερεκφράζεται περισσότερο στο πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα.

**ERCC1 και RRM1:** Η μειωμένη έκφραση των γονιδίων αυτών σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα. Το ERCC1 υπερεκφράζεται στο πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα ενώ το RRM1 δεν συνδέεται με ιστολογικό τύπο.

### 3. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής έχει επιτύχει τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στο ΜΜΚΠ σταδίου IIIB και IV. Το αποτέλεσμα αυτό οδηγεί σε ένα συνεχώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών οι οποίοι είτε υποτροπιάζουν μετά από αρχική ανταπόκριση είτε παρουσιάζουν πρόοδο της νόσου κατά την θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής (χημειο-άντοχοι ασθενείς). Για τους ασθενείς αυτούς που είτε είναι νεαρής σχετικά ηλικίας, είτε είναι σε καλή γενική κατάσταση και με ελάχιστα συμπτώματα από τη νόσο τους, η χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής αποτελεί μία λογική επιλογή που σκοπό έχει να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και την επιβίωσή τους. Επιπλέον, διάφορες μελέτες που έχουν αναλύσει τη γνώμη ασθενών σχετικά με τη θεραπεία της νόσου τους έδειξαν ότι ένας μεγάλος αριθμός από αυτούς μπορεί να ανεχτεί αξιοσημείωτα επίπεδα τοξικότητας προκειμένου να εξασφαλίσει έστω και μικρή βελτίωση της επιβίωσης. Κατά την περίοδο που ξεκίνησε η παρούσα διατριβή, τα δεδομένα που τεκμηριώναν τη χρήση της χημειοθεραπείας στις περιπτώσεις αυτές ήταν περιορισμένα και άξιζε τον κόπο να μελετήσει κανείς την επίδρασή της στην επιβίωση, και γενικότερα στην έκβαση αυτών των ασθενών. Επιπλέον, η καταλληλότερη θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής για τους ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με πλατινούχο ή μη-πλατινούχο σχήμα, δεν είχε διευκρινιστεί.

Τα παραπάνω ερωτήματα όσον αφορά το ρόλο της χημειοθεραπείας στη 2<sup>η</sup> γραμμή αποτέλεσαν τους στόχους της παρούσας διατριβής.

**Στόχος 1:** Να διερευνηθεί το όφελος που προσδίδει η χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής στην επιβίωση των ασθενών και, να προσδιοριστεί η χημειο-ευαισθησία του όγκου μετά τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής.

**Στόχος 2:** Να αξιολογηθεί κατά πόσον η αλληλουχία των θεραπευτικών σχημάτων 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής ανάλογα με το αν περιέχουν ή όχι πλατίνα, επηρεάζει την έκβαση των ασθενών.

Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων αναλύθηκαν αναδρομικά τα δεδομένα ασθενών που είχαν λάβει χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής στα πλαίσια θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Οι μελέτες αυτές πραγματοποιήθηκαν από την ομάδα του πνεύμονα της Ελληνικής Ογκολογικής Ερευνητικής Ομάδας (ΕΟΕΟ) κατά την περίοδο 1995-2006 και οι περισσότερες από αυτές έχουν δημοσιευτεί.

Πρόκειται για κλινικές μελέτες φάσης II ή τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III, σε καμία από τις οποίες δεν συμπεριλαμβανόταν η χορήγηση κάποιου βιολογικού παράγοντα, τόσο στην 1<sup>η</sup> όσο και στη 2<sup>η</sup> γραμμή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι κλινικές μελέτες από τις οποίες αντλήθηκαν τα δεδομένα για τους σκοπούς αυτής της διατριβής ολοκληρώθηκαν χρονικά πριν προστεθούν οι στοχευόμενες θεραπείες στη θεραπευτική φαρέτρα των ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ.

## **4. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **4.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **4.1.1. ΣΤΟΧΟΣ 1**

Για την επίτευξη του πρώτου στόχου αυτής της διατριβής, επανεξετάστηκαν τα χαρακτηριστικά ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα προχωρημένου σταδίου (IIIBwet/IV) ανάλογα με το αν έλαβαν ή όχι 2<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπεία, σε σχέση με την κλινική τους έκβαση. Πρόκειται για μία αναδρομική ανάλυση στην οποία εντάχθηκαν εξακόσιοι τριάντα τέσσερις ασθενείς (634) με ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που έλαβαν 1<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπεία και εντάχθηκαν σε διαφορετικές κλινικές μελέτες φάσης II και III, οι οποίες διεξήχθησαν από την Ομάδα Καρκίνου του Πνεύμονα της Ελληνικής Ογκολογικής Ερευνητικής Ομάδας (ΕΟΕΟ) κατά τη χρονική περίοδο από το 1995 έως το 2001. Όλοι οι ασθενείς είχαν ανεγχείρητο ΜΜΚΠ σταδίου IIIB ή μεταστατικό καρκίνο σταδίου IV και είχαν λάβει ένα από τα παρακάτω σχήματα ως χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής:

Docetaxel/Cisplatin (n=249), Docetaxel/Gemcitabine (n=248), Docetaxel/Carboplatin (n=43), Docetaxel/Vinorelbine (n=50), Docetaxel/Oxaliplatin (n=19), Docetaxel (n=80) and Docetaxel/Vinorelbine/CDDP (n=17), [60], [63], [54], [88], [53], [59]

Από αυτή τη δεξαμενή ασθενών, διακόσιοι είκοσι τέσσερις (35.3%) έλαβαν στη συνέχεια χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα S-LCh), και 410 (64.7%) τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (ομάδα BSC). Η απόφαση για τη χορήγηση χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής ήταν, σε κάθε περίπτωση, κατά την κρίση του θεράποντα γιατρού. Οι ασθενείς στην ομάδα της S-LCh είχαν ενταχθεί σε κλινικές μελέτες φάσης I ή II που διεξήχθησαν από την Ομάδα Καρκίνου του Πνεύμονα της Ελληνικής Ογκολογικής Ερευνητικής Ομάδας από το 1995 έως το 2001, και πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες [8], [80], [104], [81], [1].

Τα σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν ως 2<sup>ns</sup> γραμμής χημειοθεραπεία ήταν τα ακόλουθα: με βάση την ταξάνη με ή χωρίς την προσθήκη πλατίνας (n=39), με βάση την πλατίνα χωρίς την προσθήκη ταξάνης (n=99) και με βάση την ιρινοτεκάνη χωρίς την προσθήκη πλατίνας (n=86). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για όλο τον πληθυσμό των ασθενών ήταν 20 μήνες (10 – 72 μήνες).

#### **4.1.2. ΣΤΟΧΟΣ 2**

Προκειμένου να προχωρήσει η επίτευξη του δεύτερου στόχου, έγινε ανασκόπηση αρχείων από 1624 ασθενείς με ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο μη – μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα προχωρημένου σταδίου (IIIBwet και IV). Τα δεδομένα αυτά προήλθαν από τυχαιοποιημένες φάσεις III μελέτες οι οποίες σχεδιάστηκαν και διεξήχθησαν από την Ομάδα Καρκίνου του Πνεύμονα της Ελληνικής Ογκολογικής Ερευνητικής Ομάδας (ΕΟΕΟ) κατά τη χρονική περίοδο 1997 έως 2006. Μεταξύ αυτών των ασθενών οι 509 (31.3%) έλαβαν στη συνέχεια χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής. Επιπλέον, έγινε καταγραφή των σχημάτων που χορηγήθηκαν στη δεύτερη γραμμή. Έτσι, βρέθηκε ότι χίλιοι εβδομήντα εννέα ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με μη-πλατινούχο συνδυασμό. Από αυτούς, διακόσιοι εξήντα επτά (25.0%) αντιμετωπίστηκαν με κάποιο πλατινούχο σχήμα κατά τη χημειοθεραπεία 2<sup>ns</sup> γραμμής και συμπεριελήφθησαν σ' αυτή την ανάλυση (Cohort A). Τα σχήματα που χορηγήθηκαν στην 2<sup>η</sup> γραμμή ήταν τα παρακάτω:

Vinorelbine/Platinum (n=84); Taxane/Platinum (n=60); Gemcitabine/Platinum (n=5); Pemetrexed/Platinum (n=5); Irinotecan/Platinum (n=80); Cisplatin/Etoposide (n=30); Oxaliplatin (n=1); Ifosfamide/Mitomycin/Cisplatin (n=2).

Κατά την ίδια χρονική περίοδο, 545 ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα εκ των οποίων οι εκατόν είκοσι τρεις (23.0%) έλαβαν στη συνέχεια χημειοθεραπεία 2<sup>ns</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο συνδυασμό (Cohort B) που περιελάμβανε ένα από τα παρακάτω σχήματα:

Irinotecan (n=27); Gemcitabine (n=1); Vinorelbine (n=2); Vinorelbine/Ifosfamide (n=19); Docetaxel (n=6); Docetaxel/Gemcitabine (n=3); Vinorelbine/Gemcitabine (n=2); Irinotecan/Gemcitabine (n=59); Vinorelbine/Topotecan (n=1); Etoposide (n=3).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το 84.0% των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανάλυση έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής στα πλαίσια κλινικών μελετών.

#### **4.1.3. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

Κατά την αναδρομική ανασκόπηση των αρχείων εντοπίστηκε μια ομάδα ασθενών που έλαβαν μη-πλατινούχο συνδυασμό χημειοθεραπείας τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη γραμμή. Σε συνέχεια της προηγούμενης ανάλυσης αποφασίστηκε η διερεύνηση της κλινικής έκβασης αυτής της ομάδας ασθενών σε σχέση με αυτή των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα είτε στην 1<sup>η</sup> είτε στη 2<sup>η</sup> γραμμή.

Για το σκοπό της προηγούμενης ανάλυσης είχαν εντοπιστεί δύο ομάδες ασθενών: (i) από τους 1079 ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο συνδυασμό, 267 (25.0%) αντιμετωπίστηκαν με κάποιο πλατινούχο σχήμα κατά τη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (Cohort A) και (ii) από τους 545 ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την πλατίνα, 123 (23.0%) έλαβαν μη-πλατινούχο σχήμα στη 2<sup>η</sup> γραμμή (Cohort B). Η τρίτη ομάδα που εντοπίστηκε αφορούσε σε 94 ασθενείς (9.0%), από τους 1079 (1<sup>η</sup> γραμμή με μη-πλατινούχο σχήμα), οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο συνδυασμό.

#### **4.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (ΣΤΟΧΟΣ 1 ΚΑΙ 2)**

Ο υπολογισμός της επιβίωσης, για το στόχο 1, έγινε από την ημέρα εγγραφής του ασθενή για τη λήψη χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής (συνολική επιβίωση 1 [OS1]), καθώς επίσης και από την ημερομηνία αποτυχίας στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα BSC) ή την ημερομηνία έναρξης της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα S-LCh) έως το θάνατο (συνολική επιβίωση 2 [OS2]). Αντίστοιχα, για το δεύτερο στόχο ο υπολογισμός της επιβίωσης (E1 και E2) και στις δυο περιπτώσεις (1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> γραμμή) έγινε από την ημέρα εγγραφής του ασθενή για τη λήψη χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής, καθώς και από την ημερομηνία εγγραφής για τη λήψη χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής έως το θάνατο. Ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου υπολογίστηκε από την ημέρα χορήγησης του 1<sup>ου</sup> κύκλου χημειοθεραπείας μέχρι την πρόοδο της νόσου ή το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία τόσο στην 1<sup>η</sup> όσο και στη 2<sup>η</sup> γραμμή. Το μεσοδιάστημα μεταξύ της

1<sup>ης</sup> και της 2<sup>ης</sup> γραμμής υπολογίστηκε από την ημέρα που ο ασθενής ολοκλήρωσε τον τελευταίο κύκλο της πρώτης γραμμής μέχρι την ημέρα χορήγησης του πρώτου κύκλου της δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς που έλαβαν λιγότερο από 3 κύκλους χημειοθεραπείας στην 1<sup>η</sup> γραμμή θεωρήθηκαν ότι είχαν “πρώωρη διακοπή”, ενώ εκείνοι που έλαβαν περισσότερους από τρεις κύκλους θεωρήθηκαν ότι είχαν “καθυστερημένη διακοπή” στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής. Ο λόγος της επιλογής των τριών κύκλων ως cut off point έγινε με βάση το σκεπτικό ότι σε όλες τις κλινικές μελέτες 1<sup>ης</sup> γραμμής οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν ολοκληρώσει τουλάχιστον τους τρεις πρώτους κύκλους χημειοθεραπείας ώστε να μπορούν να αξιολογηθούν ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία της εκάστοτε μελέτης. Οι διαφορές στα ποσοστά μεταξύ των δύο ομάδων αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το Pearson’s  $\chi^2$  test ή από το Fisher’s test κατά περίπτωση [7]. Οι διαφορές στις ομάδες όσον αφορά τις συνεχείς μεταβλητές αξιολογήθηκαν με το μη-παραμετρικό Mann-Whitney test [7], ενώ οι διαφορές για το χρόνο έως την υποτροπή καθώς και για τους διάμεσους χρόνους επιβίωσης, αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier (log-rank and Wilcoxon test) [31]. Η ανεξάρτητη επίδραση διαφόρων παραγόντων σχετικά με τον κίνδυνο της μη ανταπόκρισης, της υποτροπής ή του θανάτου αξιολογήθηκε με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (logistic regression) [103], [32]. Η επίδραση κάθε δυνητικά προγνωστικού παράγοντα στην επιβίωση εκτιμήθηκε με μονοπαραγοντική ανάλυση αναλογικού κινδύνου (Cox regression analysis, HR και 95% C.I). Οι παράγοντες αυτοί στη συνέχεια συμπεριελήφθησαν σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση αναλογικού κινδύνου (Cox proportional hazard regression model) προκειμένου να αξιολογηθεί η ανεξάρτητη επίδραση διαφορετικών μεταβλητών στην επιβίωση. [33]. Οι τιμές  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές για όλες τις συγκρίσεις.

## **4.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **A) ΣΤΟΧΟΣ 1**

#### **4.3.1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών**

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία και αυτών που έλαβαν τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή όσον αφορά τις κατανομές, της ηλικίας, όταν αυτή κατηγοριοποιήθηκε σε  $\leq 50$  και  $>50$  ετών ( $p=0.012$ ), του ιστολογικού τύπου, ( $p=0.041$ ), την πρόωρη διακοπή της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής ( $p<0.001$ ) και της γενικής κατάστασης των ασθενών (Performance Status) μετά το τέλος της 1<sup>ης</sup> γραμμής ( $p<0.0001$ ).



**Πίνακας 4.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

	<b>2<sup>η</sup> γρ - ΧΜΘ</b>	<b>BSC</b>	
	n (%)	n (%)	p-value
<b>Ασθενείς που μελετήθηκαν</b>	224 (35.3)	410 (64.7)	
<b>Φύλο</b>			
Άνδρες	197 (87.9)	363 (88.5)	0.825
Γυναίκες	27 (12.1)	47 (11.5)	
<b>Ηλικία</b>			
Διάμεση (min - max)	60.5 (38-79)	65 (34-80)	0.581
≤ 50 έτη	33 (14.7)	34 (8.3)	0.012
> 50 έτη	191 (85.3)	376 (91.7)	
<b>Ιστολογία</b>			
Αδενοκαρκίνωματα	100 (44.6)	149 (36.3)	0.041
Μη-αδενοκαρκινώματα	124 (55.4)	261 (63.7)	
<b>ΧΜΘ 1ης γραμμής</b>			
Πλατινούχο σχήμα	121 (54.0)	201 (49.0)	0.229
Μη-πλατινούχο σχήμα	103 (46.0)	209 (51.0)	
<b>Ανταπόκριση – ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γρ</b>			
CR + PR	83 (37.1)	125 (30.5)	0.092
SD + PD	141 (62.9)	285 (69.5)	
<b>Διακοπή – ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γρ</b>			
< 3 cycles	29 (12.9)	133 (32.4)	< 0.001
≥ 3 cycles	195 (87.1)	277 (67.6)	
<b>Γενική κατάσταση – τέλος ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γρ</b>			
0-1	176 (78.6)	237 (57.8)	< 0.001
2	48 (21.4)	173 (42.2)	
<b>Στάδιο – τέλος ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γρ</b>			
IIIb	23 (10.3)	61 (14.9)	0.102
IV	201 (89.7)	349 (85.1)	

#### 4.3.2. Ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης (1<sup>ης</sup>) γραμμής

Κατά τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής αντικειμενική ανταπόκριση [Πλήρης ύφεση (CR) και Μερική ύφεση (PR)] επιτεύχθηκε σε 83 (37.1%) από τους 224 ασθενείς στην ομάδα αυτών που στη συνέχεια

έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα S-LCh) και σε 125 (30.5%) από τους 410 ασθενείς στη ομάδα αυτών που στη συνέχεια έλαβαν την βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (ομάδα BSC), (p=0.092).

Οι σημαντικότεροι λόγοι που οδήγησαν σε πρόωρη διακοπή της θεραπείας πρώτης γραμμής ήταν η πρόοδος της νόσου (92% των ασθενών) και η επιδείνωση της γενικής κατάστασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επιδείνωση της γενικής κατάστασης μετά τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής παρατηρήθηκε σε 41 (18.3%) και 124 (30.2%) από τους ασθενείς της S-LCh και BSC ομάδας, αντίστοιχα (p<0.0001). Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής, οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση κάθε 3 μήνες. Τα ποσοστά προόδου της νόσου στους τρεις, έξι και δώδεκα μήνες ήταν 8.8%, 46.7% και 84.7% για την ομάδα της S-LCh και 6.6%, 42.4% και 82.8% για την ομάδα του BSC, αντίστοιχα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η γενική κατάσταση (PS) (p=0.001), ο ιστολογικός τύπος (p=0.021), και η ηλικία (p=0.023) είχαν σημαντική επίδραση στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (Πίνακας 5) εντός του πρώτου έτους. Το φύλο, το στάδιο της νόσου, και η πρόωρη ή καθυστερημένη διακοπή της 1<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπείας δεν είχαν σημαντική επίδραση στον κίνδυνο της υποτροπής της νόσου μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής.

**Πίνακας 5.** Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Logistic regression analysis) για το ρίσκο υποτροπής των ασθενών με CR+PR+SD μετά τη XMΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής

Παράγοντες	Odds Ratio	95% C.I.	P
Ηλικία (> 50y vs < 50y)	4.740	1.81 - 12.5	0.023
Γενική κατάσταση (2 vs 0-1)	6.572	2.47 - 17.50	0.001
Ιστολογία (αδενοκαρκίνωμα vs μη-αδενοκαρκίνωμα)	3.290	1.19 - 9.09	0.021

#### 4.3.3. Ανταπόκριση στη θεραπεία δεύτερης (2<sup>ης</sup>) γραμμής

Εκατόν δέκα (49.1%) από τους ασθενείς της ομάδας S-LCh έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, και 114 (50.9%) έλαβαν μη-πλατινούχο συνδυασμό. Το διάμεσο διάστημα μεταξύ του τέλους της 1<sup>ης</sup> γραμμής έως την έναρξη της 2<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπείας, ήταν 2.5 μήνες (εύρος,

1.0 – 25.0 μήνες) για τους ασθενείς που είχαν αντικειμενική ανταπόκριση (CR και PR) στην 1<sup>η</sup> γραμμή και 1.0 μήνας (εύρος 1.0 - 29.0 μήνες) για τους μη - ανταποκριθέντες ( $p < 0.0001$ ). Όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία, παρατηρήθηκαν τρεις πλήρης (CR  $\rightarrow$  1.3%) και 25 μερικές υφέσεις (PR  $\rightarrow$  11.2%) μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα S-LCh). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 12.5%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 8.2%-16.8%. Πενήντα τέσσερις (24.1%) ασθενείς είχαν σταθερή νόσο και 142 (63.4%) εμφάνισαν πρόοδο της νόσου. Δεκατρείς (15.7%) ασθενείς από τους 83 ανταποκριθέντες (CR και PR) και 15 (10.6%) από τους 141 μη - ανταποκριθέντες (SD και PD) στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, εμφάνισαν αντικειμενική ανταπόκριση κατά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής ( $p = 0.396$ ; Πίνακας 6) στην ομάδα S-LCh.

**Πίνακας 6.** Ανταπόκριση στη ΧΜΘ 2<sup>ης</sup> γραμμής ανάλογα με την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής

Ανταπόκριση – 1 <sup>ης</sup> γρ ΧΜΘ	Ανταπόκριση - 2 <sup>ης</sup> γρ ΧΜΘ		Total
	CR+PR	SD+PD	
CR+PR	13 (15.7%) <sup>a</sup>	70 (84.3%)	83 (37.1%)
SD+PD	15 (10.6%)	126 (89.4%)	141 (62.9%)
Total	28 (12.5%)	196 (87.5%)	224 (100%)

a:  $p = 0.396$

Τα ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων (CR και PR) για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής με πλατινούχο ή μη - πλατινούχο συνδυασμό ήταν 16.4% και 8.8%, αντίστοιχα ( $p = 0.0562$ ; Πίνακας 7). Η πολυπαραγοντική ανάλυση (Logistic regression analysis) αξιολόγησης της επίδρασης διαφόρων παραμέτρων (ηλικία, φύλο, γενική κατάσταση, στάδιο της νόσου, ιστολογικός τύπος, απάντηση στη θεραπείας πρώτης γραμμής και είδος το είδος της θεραπείας δεύτερης γραμμής) σχετικά με τον κίνδυνο μη - ανταπόκρισης στη θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα S-LCh), επιβεβαίωσε ότι μόνο το είδος της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής (πλατινούχος έναντι μη - πλατινούχου συνδυασμού) έχει κάποια επίδραση, αν και όχι στατιστικά

σημαντική όσον αφορά την ανταπόκριση και όχι η θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (p=0.062; odds ratio: 2.282; 95% C.I: 0.98 – 5.33).

**Πίνακας 7.** Ανταπόκριση ανάλογα με το είδος της ΧΜΘ 2<sup>ης</sup> γραμμής

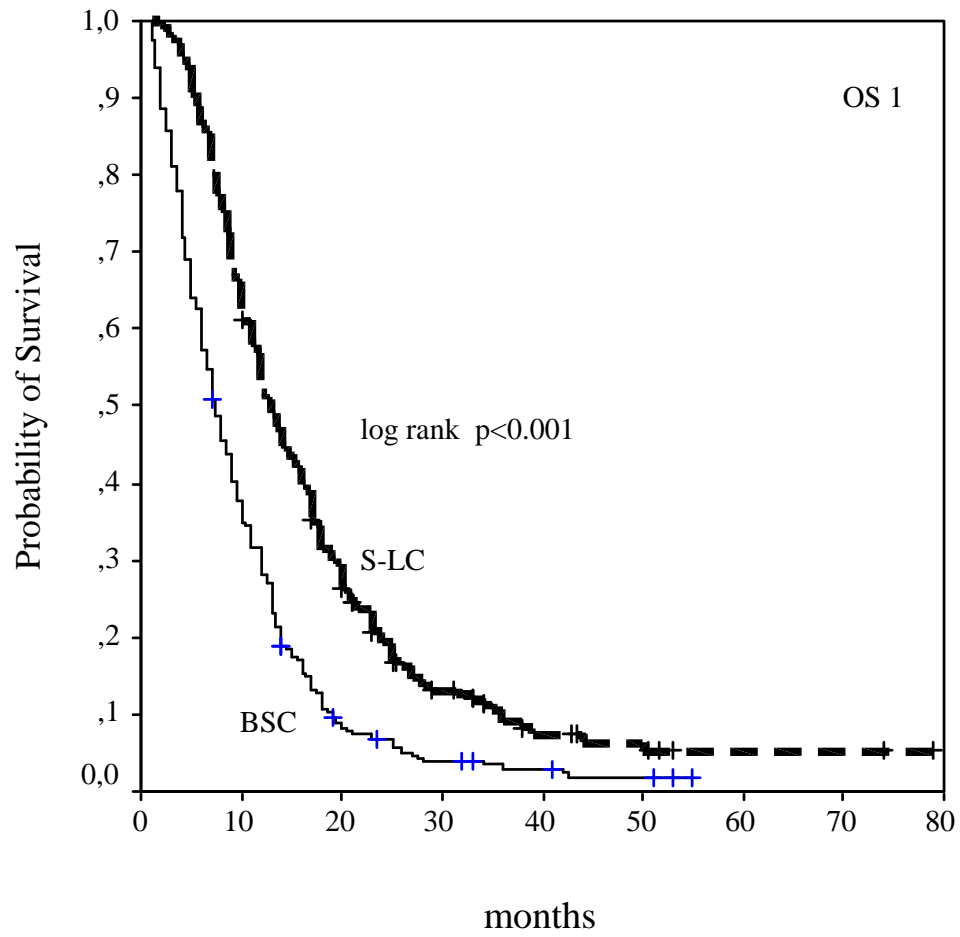
<b>2<sup>ης</sup> γρ ΧΜΘ - Σχήμα</b>	<b>Ανταπόκριση - 2<sup>ης</sup> γρ ΧΜΘ</b>	
	<b>CR+PR</b>	<b>SD+PD</b>
Πλατινούχο σχήμα (n=110)	18 (16.4%) <sup>a</sup>	92 (83.6%)
Μη-πλατινούχο σχήμα (n=114)	10 (8.8%)	104 (91.2%)
Σύνολο (n=224)	28 (12.5%)	196 (87.5%)

a: p=0.0562

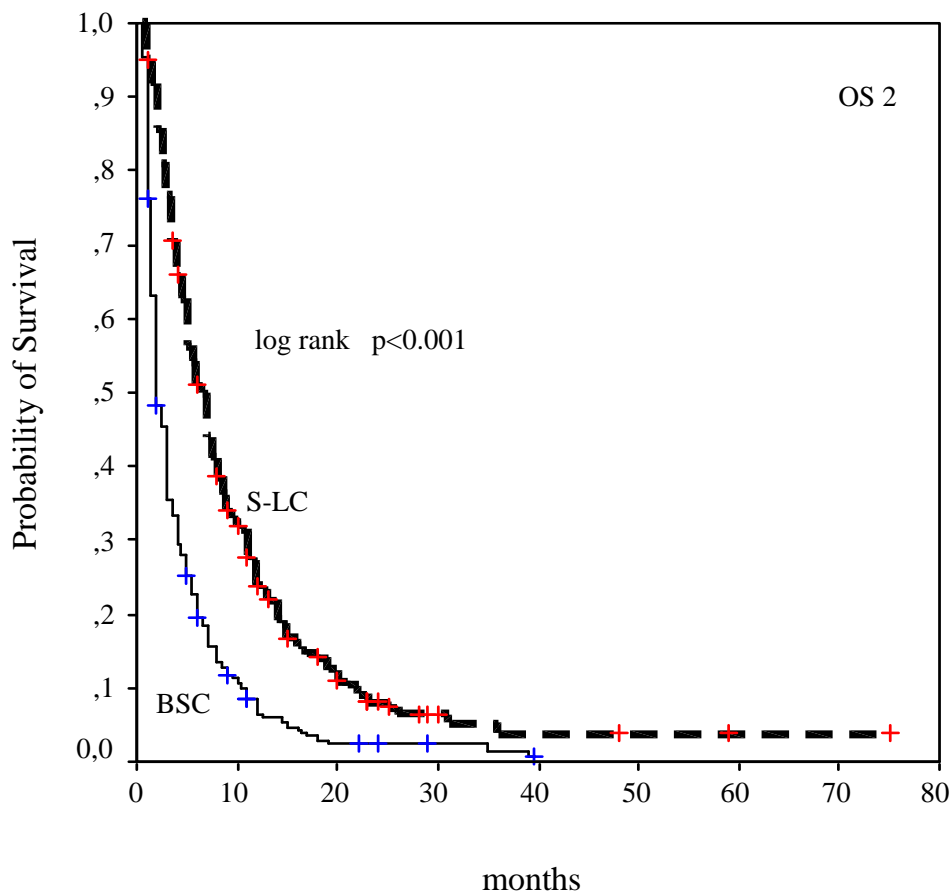
#### **4.3.4. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ**

Η διάμεση επιβίωση (OS1: από την έναρξη της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής έως το θάνατο) ήταν 13.0 (2.0-79.0) μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα S-LCh) και 7.0 (1.0-67.0) μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (ομάδα BSC), (Εικόνα 7; p<0.0001). Τα ποσοστά της μονο-ετούς επιβίωσης ήταν 51.7% και 29.9% για τις δύο ομάδες αντίστοιχα. Ομοίως, η διάμεση επιβίωση (OS2: από το τέλος της 1<sup>ης</sup> γραμμής ή από την έναρξη της 2<sup>ης</sup> γραμμής) ήταν 7.0 (1.0-75.0) και 3.0 (1.0-62.0) μήνες για την ομάδα της S-LCh και του BSC, αντίστοιχα (Εικόνα 8; P=0.001), ενώ τα ποσοστά της μονο-ετούς επιβίωσης ήταν 23.8% και 17.8%, αντίστοιχα.

**Εικόνα 7.** Συνολική επιβίωση 1 (OS1) μεταξύ των ομάδων 2<sup>η</sup> γρ-ΧΜΘ και BSC από την έναρξη της ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής



**Εικόνα 8.** Συνολική επιβίωση 2 (OS2 ) μεταξύ των ομάδων 2<sup>ης</sup> γραμμής γρ-ΧΜΘ και BSC από το τέλος της ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα BSC) ή από την έναρξη της ΧΜΘ 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα 2<sup>ης</sup> γραμμής γρ-ΧΜΘ)



Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες εξετάστηκαν σε σχέση με τη διάμεση επιβίωση OS1 και τη διάμεση επιβίωση OS2 για την ομάδα της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής (ομάδα S-LCh), (Πίνακας 8). Τόσο η διάμεση επιβίωση OS1 όσο και η OS2 ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στους ασθενείς με καλή γενική κατάσταση (PS κατά την έναρξη ή μετά τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής), στάδιο νόσου IIIB (κατά την έναρξη ή μετά τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής), ανταπόκριση στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> ή 2<sup>ης</sup> γραμμής, και σ' αυτούς που δεν διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση (Cox's proportional hazards model) έδειξε ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με την αύξηση τόσο του συνολικού χρόνου επιβίωσης OS1 όσο και του συνολικού

χρόνου επιβίωσης OS2 ήταν η καλή γενική κατάσταση, το στάδιο της νόσου IIIB, η ανταπόκριση και η ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής.

Επίσης, η χορήγηση 2<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπείας ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας καλής εξέλιξης της νόσου (Πίνακας 9). Στο μοντέλο εξετάστηκαν και οι όροι αλληλεπίδρασης για να ελεγχθεί κατά πόσο αυτοί βελτιώναν την αύξηση της επιβίωσης. Κανένας δεν ήταν σημαντικός εκτός από την αλληλεπίδραση των δύο ομάδων (BSC vs S-LCh) με την ανταπόκριση στη θεραπεία 1<sup>η</sup> γραμμής τόσο ως προς το χρόνο επιβίωσης OS1 όσο και ως προς το χρόνο επιβίωσης OS2. ,  $p < 0.0001$  και  $p < 0.0001$ , αντίστοιχα. Πράγματι, στην ομάδα του S-LCh, ο αναλογικός κίνδυνος (HR) για έναν ασθενή χωρίς ανταπόκριση (SD ή PD) σε σχέση με έναν που είχε ανταποκριθεί στη θεραπεία (CR ή PR) ήταν 2.176 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.69 – 2.8) όσον αφορά το χρόνο επιβίωσης OS1 και 1.952 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.52 – 2.51) για το χρόνο επιβίωσης OS2. Οι αντίστοιχες τιμές αναλογικού κινδύνου στην ομάδα του BSC ήταν επίσης υψηλότερες σε ασθενείς που είχαν ανταποκριθεί (CR και PR) σε σχέση μ' αυτούς που είχαν σταθερή νόσο ή πρόοδο της νόσου (SD και PD), (HR: 4.258, 95% CI: 2.75-6.91 για την OS1 και HR: 4.450, 95% CI: 2.77-7.30 για την OS2), (Πίνακας 9).

**Πίνακας 8.** Επιβίωση για την ομάδα 2<sup>ης</sup> γραμμής από την έναρξη της ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής (OS1) και της ΧΜΘ 2<sup>ης</sup> γραμμής (OS2) ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των ασθενών

Χαρακτηριστικά	Median OS1	p-value*	Median OS2	p-value*
<b>PS (έναρξη ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b>				
0-1	9.5	0.005	5.0	0.008
≥2	7.0		3.0	
<b>PS (τέλος ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b>				
0-1	11.0	<0.001	6.0	<0.001
2	6.5		3.0	
<b>Στάδιο (έναρξη ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b>				
III B	12.5	<0.001	6.5	<0.001
IV	8.0		3.5	
<b>Στάδιο (τέλος ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b>				
III B	14.0	<0.001	9.0	<0.001
IV	8.0		4.0	
<b>Ανταπόκριση (ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b>				
CR+PR	15.0	<0.001	8.5	<0.001
SD+PD	6.5		3.0	
<b>Ανταπόκριση (ΧΜΘ 2<sup>ης</sup> γραμμής)</b>				
CR+PR	23.0	<0.001	18.0	<0.001
SD+PD	12.0		5.5	
<b>Χρόνος διακοπής (ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b>				
<3 Cycles	3.0	<0.001	1.0	<0.001
≥3 Cycles	12.0		6.0	
<b>Φύλο</b>				
Άνδρες	9.0	0.823	4.5	0.974
Γυναίκες	10.0		5.5	
<b>Ηλικία</b>				
≤50 έτη	11.0	0.052	7.0	0.052
>50 έτη	9.0		4.5	
<b>Ιστολογία</b>				
Αδενοκαρκινώματα	9.0	0.888	5.0	0.667
Μη-αδενοκαρκινώματα	9.0		4.5	
<b>Είδος ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής</b>				
Πλατινούχο	10.0	0.271	5.0	0.367
Μη-πλατινούχο	8.5		4.0	
<b>Είδος ΧΜΘ 2<sup>ης</sup> γραμμής</b>				
Πλατινούχο	12.0	0.350	7.0	0.636
Μη-πλατινούχο	13.5		6.5	

\*Log-rank test



**Πίνακας 9.** Πολυπαραγοντική ανάλυση (Cox's proportional Hazards Regression Analysis) για τη συνολική επιβίωση OS1 (από την ένταξη στη ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής και OS2 (από την ένταξη στη ΧΜΘ 2<sup>ης</sup> γραμμής)

Παράγοντες	OS 1			OS 2		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>Ανταπόκριση (ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b> (CR+PR vs SD+PD) για την ομάδα 2 <sup>ης</sup> γρ-ΧΜΘ	2.176	1.69-2.80	<0.0001	1.952	1.52-2.51	<0.0001
<b>Ανταπόκριση (ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b> (CR+PR vs SD+PD) για την ομάδα BSC	4.258	2.75-6.91	<0.0001	4.450	2.77-7.30	<0.0001
<b>Χρόνος διακοπής (ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b> (≥ 3 cycles vs <3 cycles)	2.793	2.27-3.45	<0.0001	2.101	1.72-2.56	<0.0001
<b>PS (τέλος ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b> (≤ 1 vs 2)	1.417	1.19-1.70	<0.0001	1.300	1.09-1.56	0.003
<b>Στάδιο (τέλος ΧΜΘ 1<sup>ης</sup> γραμμής)</b> (III <sub>B</sub> vs IV)	1.792	1.38-2.33	<0.0001	1.663	1.28-2.16	<0.0001
<b>2<sup>η</sup> γρ-ΧΜΘ vs BSC</b>	1.138	1.03-1.26	0.015	1.206	1.02-1.45	0.041

## **B) ΣΤΟΧΟΣ 2**

### **4.3.5. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών**

Ο Πίνακας 10 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριελήφθησαν σ' αυτή την ανάλυση. Είκοσι έξι (9.7%) και δεκαπέντε (12.2%) ασθενείς στις ομάδες A και B είχαν στάδιο νόσου III<sub>B</sub> με πλευριτικό υγρό επιβεβαιωμένο κυτταρολογικά. Εξήντα έξι (24.7%) και τριάντα πέντε (28.5%) ασθενείς αντίστοιχα στις ομάδες A και B είχαν τοπικά προχωρημένη νόσο σταδίου III<sub>B</sub> υπαγόμενη σε ριζική ακτινοθεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς είχαν προγραμματιστεί να λάβουν

εισαγωγική χημειοθεραπεία με πλατινούχο ή μη-πλατινούχο σχήμα ακολουθούμενο από ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία. Όπως δείχνει ο Πίνακας 10, υπήρχε στατιστικά σημαντική ανισορροπία μεταξύ των ασθενών που θεραπεύτηκαν στις ομάδες Α και Β όσον αφορά το διάμεσο αριθμό κύκλων χημειοθεραπείας που έλαβαν ( $p=0.0001$ ) και το μεσοδιάστημα μεταξύ πρώτης και δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας ( $p=0.001$ ).

**Πίνακας 10.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

	<b>Ομάδα Α (n=267)</b>	<b>Ομάδα Β (n=123)</b>	<b>p-value</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Ηλικία</b>	61.0	60.0	
Διάμεση (min-max)	34 - 85	38 - 75	0.278
<b>Φύλο</b>			
Άνδρες	231 (86.5)	112 (91.1)	0.201
Γυναίκες	36 (13.5)	11 (8.9)	
<b>Γενική κατάσταση</b>			
0 -1	254 (95.1)	118 (95.9)	0.725
2	13 (4.9)	5 (4.1)	
<b>Ιστολογία</b>			
Πλακώδες	86 (32.2)	43 (35.0)	0.146
Αδενοκαρκίνωμα	115 (43.1)	39 (31.7)	
Μεγαλοκυτταρικό	8 (3.0)	6 (4.9)	
Άλλο	58 (21.7)	35 (28.4)	
<b>Στάδιο</b>			
IIIB	92 (34.5)	50 (40.7)	0.238
IV	175 (65.5)	73 (59.3)	
<b>Αριθμός κύκλων ΧΜΘ</b>			
Διάμεσος (min-max)	3 (1 - 12)	6 (1 - 9)	<b>0.0001</b>
<b>Διάστημα μεταξύ 1ης &amp; 2ης γραμμής ΧΜΘ</b>			
Διάμεσο (min - max)	1.4 (1.0 - 34.6)	2.6 (1.0 - 35.0)	<b>0.001</b>

#### 4.3.6. Χημειοθεραπεία 1ης γραμμής - Δραστικότητα

Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που χορηγήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα ήταν 3 (εύρος 1 - 12 κύκλοι), ενώ ο αντίστοιχος αριθμός στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατινίνη ήταν 6 (εύρος 1 - 9 κύκλοι,  $p=0.0001$ ). Αντικειμενική ανταπόκριση (CR+PR) στη θεραπεία πρώτης γραμμής

επιτεύχθηκε σε 57 (21.3%) από τους 267 ασθενείς της ομάδας A και σε 56 (45.5%) από τους 123 ασθενείς της ομάδας B (p=0.0001; Πίνακας 11).

**Πίνακας 11.** Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής

	<b>Ομάδα A (n=267)</b>	<b>Ομάδα B (n=123)</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>CR</b>	2 (0.7)	2 (1.6)
<b>PR</b>	55 (20.6)	54 (43.9)
<b>ORR</b>	57 (21.3)	56 (45.5%)*
<b>95% C.I.</b>	16.4% - 26.3%	36.7% - 54.3%
<b>SD</b>	67 (25.1%)	36 (29.3)
<b>PD</b>	143 (53.6)	31 (25.2)

\*p=0.0001

*CR, πλήρης ύφεση; PR, μερική ύφεση; ORR, συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης; SD, σταθερή νόσος; PD, πρόοδος της νόσου; 95% C.I., 95% διάστημα εμπιστοσύνης*

Ο κίνδυνος μη-ανταπόκρισης ήταν 3.1 φορές υψηλότερος για τους ασθενείς που έλαβαν πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία με μη-πλατινούχο σχήμα (OR 3.1; 95%C.I 1.94 – 4.87; p=0.0001). Όταν από την ανάλυση αποκλείστηκαν οι ασθενείς που δεν έλαβαν συνδυασμό αλλά μονοθεραπεία στην πρώτη γραμμή, ο κίνδυνος της μη ανταπόκρισης για τους ασθενείς που έλαβαν μη-πλατινούχο σχήμα συνέχισε να παραμένει σημαντικά υψηλός (OR 2.8; 95%C.I 1.75 – 4.50; p=0.0001).

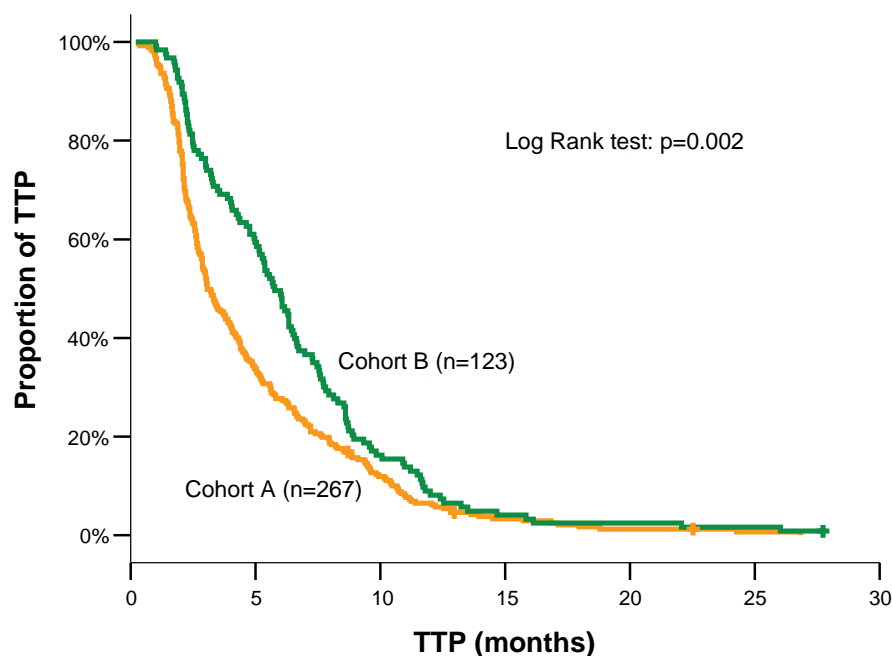
Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης επιτεύχθηκαν στους ασθενείς με γενική κατάσταση 0 & 1 που έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την πλατίνα σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν την ίδια γενική κατάσταση (PS: 0 & 1) και έλαβαν χημειοθεραπείας πρώτη γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα, PS 0 (44.2% έναντι 20.3%, p=0.001) και PS1 ( 45.5% έναντι 21.6%, p=0.001). Ομοίως, στους ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα, παρατηρήθηκε ένα σημαντικά υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης όταν χορηγήθηκε χημειοθεραπεία πρώτη γραμμής με βάση την

πλατίνα έναντι της αντίστοιχης θεραπείας με μη-πλατινούχο σχήμα (67.4% έναντι 14.0%,  $p=0.0001$ ). Ωστόσο, οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα ή μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα δεν έδειξαν καμία διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης όταν αυτά συγκρίθηκαν ανάλογα με το αν η χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής περιελάμβανε ή όχι πλατίνα (28.9% έναντι 27.3%).

Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 4.9 και 4.7 μήνες για τις ομάδες A και B αντίστοιχα ( $P=0.476$ ). Ο διάμεσος χρόνος προόδου της νόσου (TTP) ήταν σημαντικά μικρότερος για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα (3.1 έναντι 5.8 μήνες,  $p=0.002$ ; Εικόνα 9). Ομοίως, οι ασθενείς που είχαν γενική κατάσταση 0 και αντιμετωπίστηκαν με μη-πλατινούχο συνδυασμό στην πρώτη γραμμή είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο χρόνο εξέλιξης της νόσου (5.7 έναντι 3.0 μήνες,  $p=0.006$ ). Παρόμοια τάση μικρότερου χρόνου υποτροπής φάνηκε επίσης και στους ασθενείς με γενική κατάσταση 1 που έλαβαν μη-πλατινούχο σχήμα έναντι αυτών που έλαβαν πλατινούχο συνδυασμό (5.7 έναντι 3.5 μήνες,  $p=0.057$ ).

Αναφορικά με τους λόγους διακοπής, φαίνεται ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα A διέκοψε τη θεραπεία λόγω προόδου της νόσου (50.2% έναντι 26.8%,  $p=0.0001$ ), ενώ μικρότερο ποσοστό των ασθενών ολοκλήρωσε τη θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο (37.5% έναντι 61.0%,  $p=0.0001$ ) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ποσοστά της ομάδας B. Ωστόσο, καμία διαφορά όσον αφορά τη διακοπή της θεραπείας λόγω τοξικότητας δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων.

**Εικόνα 9.** Ο χρόνος μέχρι την υποτροπή (TTP) στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής μεταξύ των ομάδων A και B



#### 4.3.7. Χημειοθεραπεία πρώτης (1<sup>ης</sup>) γραμμής – Τοξικότητα

Η χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής ήταν σε γενικές γραμμές καλά ανεκτή. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά σοβαρής αιματολογικής τοξικότητας βαθμού III και IV τόσο στα μη-πλατινούχα σχήματα όσο και σ' αυτά με βάση την πλατίνα (Πίνακας 12). Όσον αφορά τη μη-αιματολογική τοξικότητα, σημαντικά υψηλότερα ποσοστά σοβαρής διάρροιας (6.5% έναντι 2.2%,  $p=0.036$ ) και ναυτίας/εμέτων (9.7% έναντι 0.4%,  $p=0.0001$ ) έχουν καταγραφεί στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής για την ομάδα B (πλατ. -> μη-πλατ.) σε σύγκριση με την ομάδα A (μη-πλατ. -> πλατ.), (Πίνακας 13).

**Πίνακας 12.** Αιματολογική τοξικότητα grade III/IV στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής

	Ομάδα A (n=267)		Ομάδα A (n=267)		Ομάδα B (n=123)		Ομάδα B (n=123)		p-value
	GrIII		GrIV		GrIII		GrIV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Ουδετεροπενία</b>	43	16.1	23	8.6	13	10.6	23	18.7	0.342
<b>Αναιμία</b>	2	0.7	-	-	2	1.6	-	-	0.009
<b>Θρομβοπενία</b>	3	1.1	1	0.4	1	0.8	-	-	0.138
<b>Εμπύρετη Ουδετεροπενία</b>	7	2.6	6	2.2	2	1.6	3	2.4	0.725

**Πίνακας 13.** Μη αιματολογική τοξικότητα grade III/IV στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής

	Ομάδα A (n=267)		Ομάδα A (n=267)		Ομάδα B (n=123)		Ομάδα B (n=123)		p-value
	GrIII		GrIV		GrIII		GrIV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Ναυτία / Έμετοι</b>	1	0.4	-	-	10	8.1	2	1.6	0.0001
<b>Διάρροια</b>	6	2.2	-	-	7	5.7	1	0.8	0.036
<b>Βλενογονίτιδα</b>	1	0.4	1	0.4	3	2.4	1	0.8	0.062
<b>Νευροτοξικότητα</b>	3	1.1	-	-	3	2.4	2	1.6	0.057

#### 4.3.8. Χημειοθεραπεία δεύτερης (2<sup>ης</sup>) γραμμής – Δραστικότητα

Το διάμεσο διάστημα μεταξύ του τέλους της 1<sup>ης</sup> γραμμής και της έναρξης της 2<sup>ης</sup> γραμμής ήταν 1.4 μήνες για τους ασθενείς της ομάδας A και 2.6 μήνες για αυτούς της ομάδας B (p=0.001). Μετά από τη χορήγηση της 2<sup>ης</sup> γραμμής, δύο πλήρης (0.7%) και 33 (12.4%) μερικές ανταποκρίσεις καταγράφηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία στα πλαίσια της ομάδας A (συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 13.1%, 95%C.I: 9.1% - 17.2%), ενώ στην ομάδα B, εννέα ασθενείς (7.3%,

95% C.I.: 2.7% – 11.9%) εμφάνισαν αντικειμενική ανταπόκριση στην επακόλουθη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα (p=0.093; Πίνακας 14).

Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (5.7 έναντι 5.6 μήνες, p=0.853).

**Πίνακας 14.** Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής

	<b>Ομάδα A (n=267)</b> <b>N (%)</b>	<b>Ομάδα B (n=123)</b> <b>N (%)</b>
<b>CR</b>	2 (0.7)	-
<b>PR</b>	33 (12.4)	9 (7.3)
<b>ORR</b>	35 (13.1)	9 (7.3)*
<b>95% C.I.</b>	9.1% - 17.2%	2.7% - 11.9%
<b>SD</b>	76 (28.5)	44 (35.8)
<b>PD</b>	156 (58.4)	70 (56.9)

\*p=0.093

*CR, πλήρης ύφεση; PR, μερική ύφεση; ORR, συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης; SD, σταθερή νόσος; PD, πρόοδος της νόσου; 95% C.I., 95% διάστημα εμπιστοσύνης*

Και στις δύο ομάδες, τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά σε σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής (CR+PR vs SD+PD).

Έτσι, στην ομάδα A, σε εννέα (15.8%) από τους 57 ανταποκριθέντες και σε 26 (12.3%) από τους 210 μη ανταποκριθέντες στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής επιτεύχθηκε αντικειμενική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (p=0.499), (Πίνακας 15).

Αντίστοιχα, στην ομάδα B, σε πέντε (8.9%) από τους 56 ανταποκριθέντες και σε 4 (6.0%) από τους 67 μη-ανταποκριθέντες στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής επιτεύχθηκε αντικειμενική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής (p=0.530), (Πίνακας 16).

Ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (3.0 έναντι 3.1 μήνες, για την ομάδα Α και Β αντίστοιχα,  $p=0.508$ ). Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά όσον αφορά τη χορήγηση αναστολέα της τυροσινικής κινάσης (EGFR tyrosine kinase inhibitors) στη 3<sup>η</sup> γραμμή μεταξύ των δύο ομάδων.

**Πίνακας 15.** Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής ανάλογα με την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής για τους ασθενείς της ομάδας Α

	Ανταπόκριση στη 2 <sup>η</sup> γραμμή	
	CR+PR (n=35)	SD+PD (n=232)
Ανταπόκριση στην 1 <sup>η</sup> γραμμή		
CR+PR (n=57)	9 (15.8) 95%C.I. 6.3% - 25.3%	48 (84.2)
SD+PD (n=210)	26 (12.4) 95%C.I. 7.9% - 16.8%	184 (87.6)

\* $p=0.499$

CR, πλήρης ύφεση; PR, μερική ύφεση; ORR, συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης;  
SD, σταθερή νόσος; PD, πρόοδος της νόσου; 95% C.I, 95% διάστημα εμπιστοσύνης

**Πίνακας 16.** Ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής ανάλογα με την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής για τους ασθενείς της ομάδας Β

	Ανταπόκριση στη 2 <sup>η</sup> γραμμή	
	CR+PR (n=9)	SD+PD (n=114)
Ανταπόκριση στην 1 <sup>η</sup> γραμμή		
CR+PR (n=57)	5 (8.9) 95%C.I. 1.5% -16.4%	51 (91.1)
SD+PD (n=210)	4 (6.0) 95%C.I. 0.3% - 11.6%	63 (94.0)

\* $p=0.530$

CR, πλήρης ύφεση; PR, μερική ύφεση; ORR, συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης;  
SD, σταθερή νόσος; PD, πρόοδος της νόσου; 95% C.I, 95% διάστημα εμπιστοσύνης



#### 4.3.9. Χημειοθεραπεία (2<sup>ης</sup>) γραμμής – Τοξικότητα

Δεδομένα τοξικότητας για τη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής ήταν διαθέσιμα σε διακόσιους είκοσι οκτώ ασθενείς από την ομάδα A και σε εκατό ασθενείς από την ομάδα B.

Όσον αφορά την αιματολογική τοξικότητα, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά σοβαρού βαθμού θρομβοπενίας (5.8% έναντι 2.7%;  $p=0.029$ ) και εμπύρετης ουδετεροπενίας (3.4% έναντι 2.6%;  $p=0.027$ ) για την ομάδα B (πλατ. -> μη-πλατ.) σε σύγκριση με την ομάδα A (μη-πλατ. -> πλατ.), (Πίνακας 17).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά σοβαρής μη-αιματολογικής τοξικότητας βαθμού III και IV τόσο στα μη-πλατινούχα σχήματα όσο και σ' αυτά με βάση την πλατίνα (Πίνακας 18).

**Πίνακας 17.** Αιματολογική τοξικότητα grade III/IV στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής

	Cohort A (n=228)		Cohort A (n=228)		Cohort B (n=100)		Cohort A (n=228)		p-value
	GrIII		GrIV		GrIII		GrIV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Ουδετεροπενία</b>	32	14.0	21	9.2	12	12.0	32	14.0	0.961
<b>Αναιμία</b>	8	3.5	1	0.4	3	3.0	8	3.5	0.058
<b>Θρομβοπενία</b>	4	1.8	2	0.9	4	4.0	4	1.8	<b>0.029</b>
<b>Εμπύρετη Ουδετεροπενία</b>	1	0.4	2	2.2	3	3.0	1	0.4	<b>0.027</b>

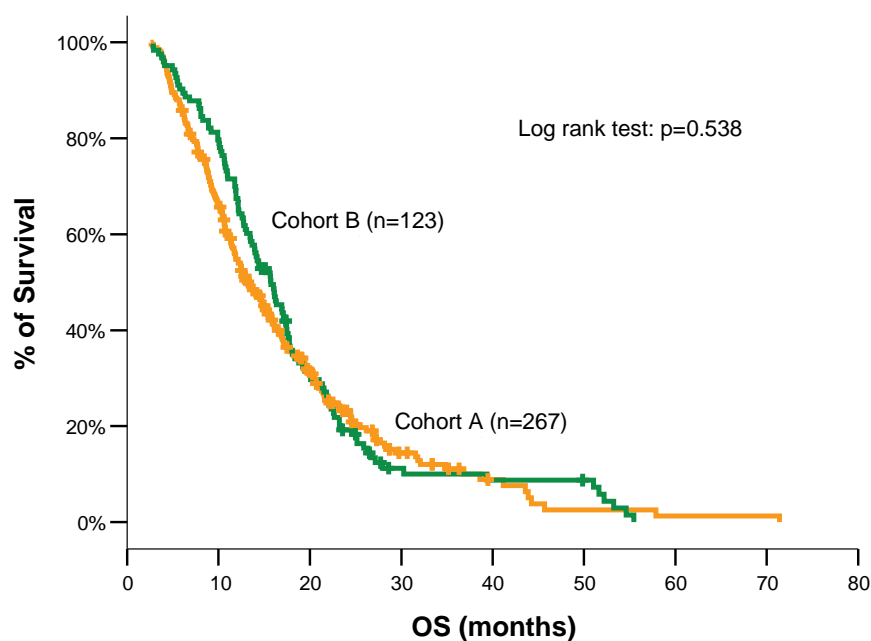
**Πίνακας 18.** Μη-αιματολογική τοξικότητα grade III/IV στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής

	<b>Cohort A (n=228)</b>		<b>Cohort A (n=228)</b>		<b>Cohort B (n=100)</b>		<b>Cohort A (n=228)</b>		<b>p-value</b>
	<b>GrIII</b>		<b>GrIV</b>		<b>GrIII</b>		<b>GrIV</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Ναυτία/Έμετοι</b>	13	5.7	3	1.3	7	7.0	-	-	0.971
<b>Διάρροια</b>	11	4.8	9	3.9	9	9.0	2	2.0	0.525
<b>Βλενογονίτιδα</b>	-	-	-	-	-	-	1	1.0	0.130
<b>Νευροτοξικότητα</b>	3	1.3	-	-	2	2.0	1	1.0	0.961

#### **4.3.10. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ**

Η διάμεση συνολική επιβίωση που υπολογίστηκε από την ένταξη στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής μέχρι το θάνατο (E1) ήταν 13.3 μήνες (95%C.I: 11.4 – 15.1) για την ομάδα A και 15.7 μήνες (95%C.I: 13.4 – 18.0) για την ομάδα B. Τα ποσοστά της μονο-ετούς επιβίωσης ήταν 54.8% (95%C.I: 50.1% - 59.5%) και 67.5% (95%C.I: 62.7% - 72.3%), αντίστοιχα (p=0.538; Εικόνα 10).

**Εικόνα 10.** :Συνολική Επιβίωση των ασθενών μεταξύ των ομάδων A και B από την έναρξη της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής



Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά της συνολικής διάμεσης επιβίωσης (E1) στους ασθενείς με γενική κατάσταση 0 τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη γραμμή [13.3 (95%C.I: 10.3 – 16.2) και 16.9 (95%C.I: 12.8 – 21.0) μήνες,  $p=0.389$ ] και [8.4 (95%C.I: 7.3 – 9.6) και 9.9 (95%C.I: 7.1 – 18.8) μήνες,  $p=0.931$ ] μεταξύ των δύο ομάδων.

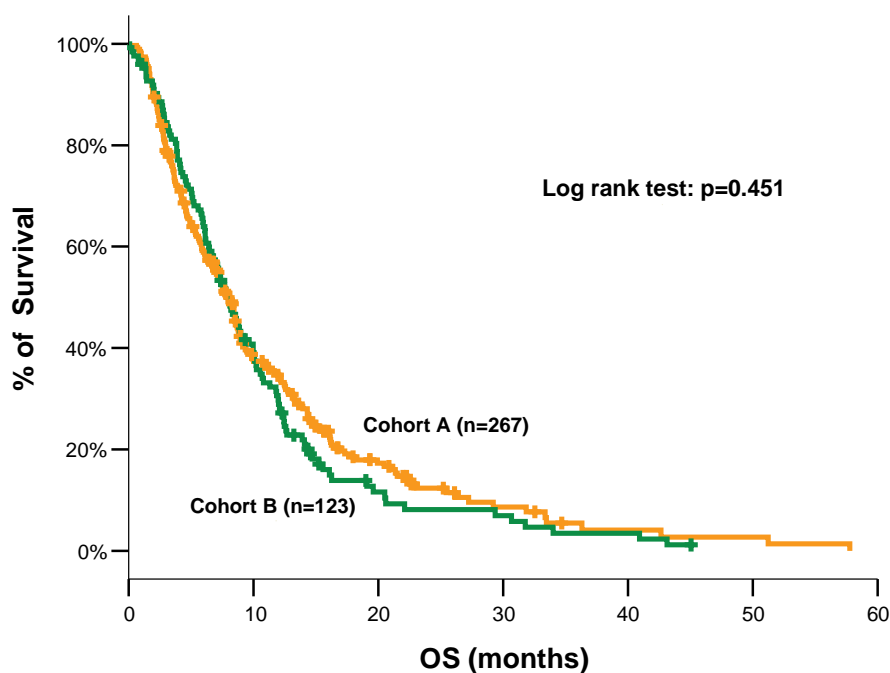
Αντίστοιχα, καμία διαφορά δεν διαπιστώθηκε και στην κατηγορία των ασθενών με γενική κατάσταση 1 όσον αφορά τη διάμεση συνολική επιβίωση στην πρώτη και στη δεύτερη γραμμή [12.6 (95%C.I: 10.7 – 14.6) και 15.2 (95%C.I: 13.2 – 17.2) μήνες,  $p=0.655$ ] και [7.3 (95%C.I: 5.9 – 8.8) και 7.2 (95%C.I: 5.6 – 8.8) μήνες,  $p=0.571$ ] και στις δύο ομάδες.

Ωστόσο, ο κίνδυνος θανάτου κατά το πρώτο έτος ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής που δεν περιείχε πλατίνα (Ομάδα A; OR: 1.668 ; 95%C.I: 1.066 – 2.611;  $p=0.024$ ). Ακόμα και όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που συμμετείχαν σε μελέτες που περιελάμβαναν μονοθεραπεία, οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία πρώτης

γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα συνέχιζαν να έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θανάτου κατά το πρώτο έτος (OR: 1.732; 95%C.I: 1.093 – 2.754; p=0.019).

Η συνολική διάμεση επιβίωση (E2) που υπολογίστηκε από την ημέρα που οι ασθενείς εντάχθηκαν να λάβουν χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής ήταν 7.9 μήνες και για τις δύο ομάδες (ομάδα A: 7.9, 95%C.I: 6.7 – 9.1 και ομάδα B: 7.9, 95%C.I: 6.9 – 8.9 μήνες, p=0.451). Επιπλέον, τα ποσοστά της μονο-ετούς επιβίωσης για τη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής ήταν 34.6% (95%C.I: 29.9% - 39.3%) και 28.9% (95%C.I: 24.1% - 33.7%) για τους ασθενείς της ομάδας A και B (Εικόνα 11).

**Εικόνα 11.** :Συνολική Επιβίωση των ασθενών μεταξύ των ομάδων A και B από την έναρξη της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής



Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση κατά την οποία εξετάστηκε κατά πόσον διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν ή όχι τη συνολική διάμεση επιβίωση (Πίνακας 19). Οι παράγοντες αυτοί ήταν η ηλικία, το φύλο, η γενική κατάσταση, η ιστολογία του όγκου και η χορήγηση πλατίνας στην πρώτη ή στη δεύτερη γραμμή χημειοθεραπείας. Μόνο το στάδιο της νόσου αποδείχθηκε ότι έχει σημαντική επίδραση στην αύξηση του χρόνου της συνολικής επιβίωσης των ασθενών.

Στη συνέχεια χρησιμοποιώντας το αναλογικό μοντέλο κινδύνου Cox (Cox's proportional hazards model) προκειμένου να εξετασθεί και να επιβεβαιωθεί η ανεξάρτητη επίδραση αυτών των παραγόντων, διαπιστώθηκε ότι μόνο το στάδιο της νόσου (IIIB vs. IV) επηρεάζει οριακά την επιβίωση των ασθενών (HR: 1.289; 95%C.I: 0.993 – 1.650; p=0.057), (Πίνακας 20).

**Πίνακας 19.** Μονοπαραγοντική ανάλυση συνολικής επιβίωσης

<b>Παράγοντες</b>	<b>Log rank test</b>	<b>p-value</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-value</b>
Ηλικία ( $\geq 70$ vs $< 70$ )	1.763	0.184	1.209	0.913 – 1.600	0.185
Φύλο (Άνδρες vs Γυναίκες)	1.882	0.170	1.268	0.902 – 1.782	0.171
Γενική κατάσταση (1+2 vs 0)	1.158	0.282	1.127	0.906 – 1.403	0.283
Ιστολογία (Αδενο & μεγαλ/κό vs Πλακώδες)	0.375	0.540	1.081	0.842 – 1.387	0.541
Στάδιο (IV vs IIIB)	5.908	0.015	1.325	1.055 – 1.663	<b>0.016</b>
CDDP (2 <sup>η</sup> γραμμή vs 1 <sup>η</sup> γραμμή)	0.378	0.538	1.074	0.854 – 1.351	0.539

**Πίνακας 20.** Πολυπαραγοντική ανάλυση συνολικής επιβίωσης

<b>Παράγοντες</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-value</b>
Ηλικία ( $\geq 70$ vs $< 70$ )	1.242	0.901 – 1.712	0.186
Φύλο (Άνδρες vs Γυναίκες)	1.125	0.781 – 1.619	0.528
Γενική κατάσταση (1+2 vs 0)	1.017	0.790 – 1.307	0.898
Ιστολογία (Αδενο & μεγαλ/κό vs Πλακώδες)	1.092	0.844 – 1.414	0.503
Στάδιο (IV vs IIIB)	1.280	0.993 – 1.650	<b>0.057</b>
CDDP (2 <sup>η</sup> γραμμή vs 1 <sup>η</sup> γραμμή)	1.180	0.903 – 1.543	0.226

## **C) ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

### **4.3.11. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών**

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζει ο Πίνακας 21. Σχετικά με την κατανομή στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών οι τρεις ομάδες ήταν σχετικά καλά ισορροπημένες. Ωστόσο, υπήρχαν κάποιες σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων Γ και Β όσον αφορά των ιστολογικό τύπο ( $p=0.006$ ) και το ποσοστό των ασθενών με νόσο σταδίου ΙΙΒ ( $p=0.031$ ). Επιπλέον, ο διάμεσος αριθμός των κύκλων χημειοθεραπείας που χορηγήθηκε στην πρώτη γραμμή ήταν τέσσερις (4) και έξι (6) για τις ομάδες Γ και Β, αντίστοιχα ( $p=0.001$ )

**Πίνακας 21.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

	Ομάδες				
	<b>Γ</b> <b>(n=94)</b>	<b>A</b> <b>(n=267)</b>	<b>p-value</b>	<b>B</b> <b>(n=123)</b>	<b>p-value</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>		<b>N (%)</b>	
<b>Ηλικία (έτη)</b>					
Διάρκεια	63.0	61.0	0.170	60.0	0.106
Min-Max	43 - 82	34 - 85		38 - 75	
<b>ΦΥΛΟ</b>					
Άνδρες	86 (91.0)	231 (87.0)	0.205	112 (91.0)	0.911
Γυναίκες	8 (9.0)	36 (13.0)		11 (9.0)	
<b>Γενική κατάσταση</b>					
0-1	85 (90)	254 (95)	0.101	118 (96.0)	0.102
2	9 (10)	13 (5)		5 (4.0)	
<b>Ιστολογία</b>					
Πλακώδες	24 (25.0)	86 (32.0)	0.374	43 (35.0)	<b>0.006</b>
Μη-πλακώδες	56 (60.0)	132 (49.0)		45 (37.0)	
Αδιαφοροποίητο	11 (12.0)	35 (13.0)		24 (20.0)	
Άγνωστο	3 (3.0)	14 (5.0)		11 (9.0)	
<b>Στάδιο</b>					
IIIΒ	25 (27.0)	92 (35.0)	0.161	50 (41.0)	<b>0.031</b>
IV	69 (73.0)	175 (65.0)		73 (59.0)	
<b>Αρ. Κύκλων που κορηγήθηκαν</b>					
Διάρκεια (min - max)	4 (1 - 10)	3 (1 - 12)	0.704	6 (1 - 9)	0.001
<b>Διάστημα μεταξύ ΧΜΘ 1ης &amp; 2ης γρ</b>					
Διάρκεια (min - max)	2.2 (0.6 - 50.4)	1.4 (1.0 - 34.6)	0.013	2.6 (1.0 - 35.0)	0.634

#### 4.3.12. Δραστικότητα

Είκοσι τέσσερις (25.5%) από τους 94 ασθενείς της ομάδας Γ και 56 (45.5%) από τους 123 της ομάδας Β είχαν αντικειμενική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής ( $p=0.002$ ); αντίθετα, δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής μεταξύ μεταξύ των ασθενών που θεραπεύτηκαν στις ομάδες Γ και Α (25.5% και 21.3%, αντίστοιχα;  $p=0.403$ ), (Πίνακας 22).

Για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης ήταν 17.0% στην ομάδα Γ, 13.1% στην ομάδα Α ( $p=0.349$ ) και 7.3% στην ομάδα Β ( $p=0.027$ ), (Πίνακας 23). Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής δε συσχετίστηκε με τον ιστολογικό τύπο, το φύλο, τη γενική κατάσταση κατά τη στιγμή της έναρξης ή με την ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής μεταξύ των ομάδων Γ, Α και Β. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη θεραπεία πρώτης γραμμής ήταν 6.5, 4.9 και 4.7 μήνες ( $p=0.066$  και  $p=0.185$ ) και στη θεραπεία δεύτερης γραμμής 5.6, 4.8 και 5.4 μήνες ( $p=0.988$  και  $p=0.792$ ) στις ομάδες Γ, Α και Β, αντίστοιχα.

**Πίνακας 22.** Συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής

	Ομάδες		
	Γ (n=94)	Α (n=267)	Β (n=123)
<b>CR</b>	3 (3.2%)	2 (0.7%)	2 (1.6%)
<b>PR</b>	21 (22.3%)	55 (20.6%)	54 (43.9%)
<b>ORR</b>	24 (25.5%)	57 (21.3%)	56 (45.5%)
<b>95 % C.I.</b>	16.72%-34.35%	16.43%-26.26%	36.73% - 54.33%
<b>SD</b>	29 (30.9%)	67 (25.1%)	36 (29.3%)
<b>PD</b>	41 (43.6%)	143 (53.6%)	31 (25.2%)

Ομάδα Γ vs. Β:  $p=0.002$ ; ομάδα Γ vs. Α:  $p=0.403$

*CR*, πλήρης ύφεση; *PR*, μερική ύφεση; *ORR*, συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης;

*SD*, σταθερή νόσος; *PD*, πρόοδος της νόσου; *95% C.I.*, 95% διάστημα εμπιστοσύνης



**Πίνακας 23.** Συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής

	<b>Ομάδες</b>		
	<b>Γ (n=94)</b>	<b>A (n=267)</b>	<b>B (n=123)</b>
<b>CR</b>	-	2 (0.7%)	-
<b>PR</b>	16 (17%)	33 (12.4%)	9 (7.3%)
<b>ORR</b>	16 (17%)	35 (13.1%)	9 (7.3%)
<b>95 % C.I</b>	9.42%-24.62%	9.06%-17.16%	2.7%- 11.92%
<b>SD</b>	26 (27.7%)	76 (28.5%)	44 (35.8%)
<b>PD</b>	52 (55.3%)	156 (58.4%)	70 (56.9%)

Ομάδα Γ vs. Β:  $p=0.027$ ; ομάδα C vs. Α:  $p=0.349$

*CR, πλήρης ύφεση; PR, μερική ύφεση; ORR, συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης;*

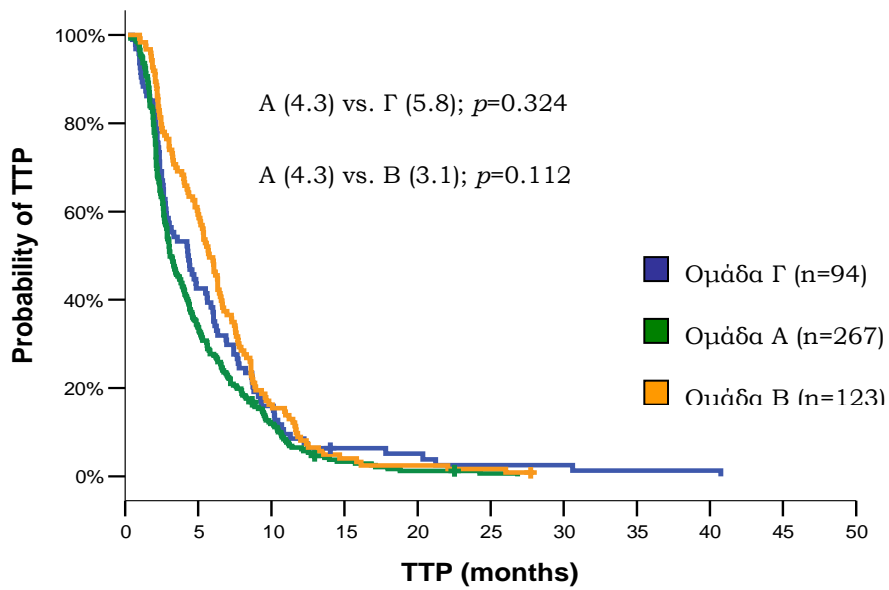
*SD, σταθερή νόσος; PD, πρόοδος της νόσου; 95% C.I, 95% διάστημα εμπιστοσύνης*

#### **4.3.13. ΤΤΡ και Επιβίωση**

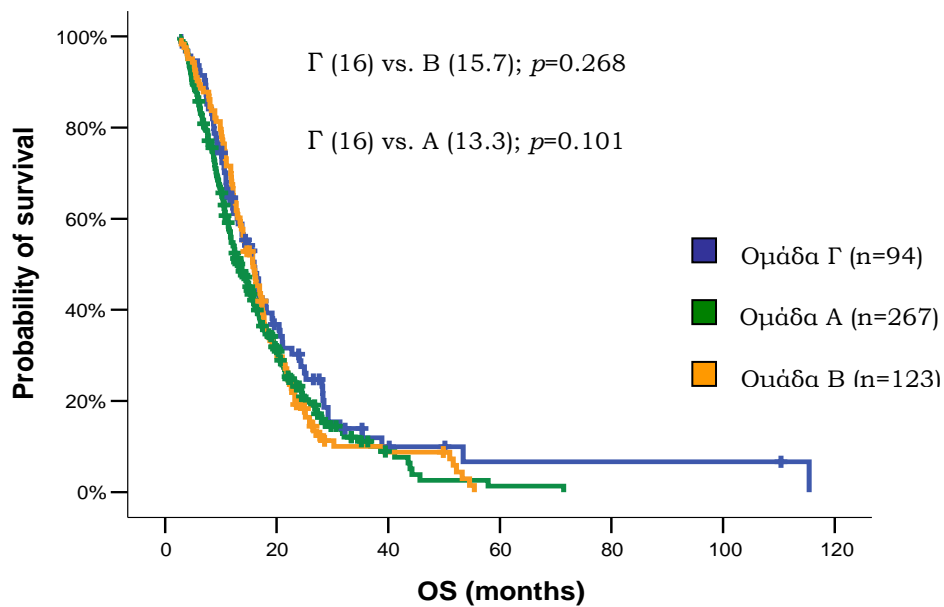
Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποτροπή στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής ήταν 4.3 μήνες για τους ασθενείς της ομάδας Γ και 5.8 μήνες για τους ασθενείς της ομάδας Β ( $p=0.324$ ), ενώ οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν διάμεσο χρόνο υποτροπής 3.1 μήνες ( $p=0.112$ ), (Εικόνα 12). Όσον αφορά τη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής ο διάμεσος χρόνος υποτροπής δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις τρεις ομάδες (3.6, 3.0, 3.1 μήνες για τις ομάδες Γ, Α και Β, αντίστοιχα).

Η διάμεση επιβίωση όταν υπολογίστηκε από την έναρξη της πρώτης γραμμής ήταν 16.0, 13.3, και 15.7 μήνες, με ποσοστά μονο-ετούς επιβίωσης 64.6%, 54.8% και 67.5% στις ομάδες Γ, Α και Β, αντίστοιχα (ομάδα Γ έναντι Α,  $p=0.101$  και ομάδα Γ έναντι Β,  $p=0.268$ ), (Εικόνα 13). Ακολούθως, όταν η διάμεση επιβίωση υπολογίστηκε από την έναρξη της χημειοθεραπείας δεύτερης γραμμής ήταν 9.5, 7.9 και 7.9 μήνες, με ποσοστά μονο-ετούς επιβίωσης 40.7%, 34.6%, 28.9% για τις ομάδες Γ και Α ( $p=0.157$ ) και Β ( $p=0.063$ ), αντίστοιχα.

**Εικόνα 12.** Ο χρόνος μέχρι την υποτροπή (TTP) στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής



**Εικόνα 13.** Συνολική επιβίωση από τη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής



#### **4.3.14. Τοξικότητα**

Αναφορικά με τη σοβαρού βαθμού (grade III/IV) αιματολογική τοξικότητα στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 24). Η συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν 1.1%, 6.4% και 6.5% στις ομάδες Γ, Α (p=0.042) και Β (p=0.046), αντίστοιχα. Σχετικά με τη μη-αιματολογική τοξικότητα, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα ποσοστά ναυτίας και εμέτων στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Β (p=0.008). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά τη διάρροια, τη βλεννογονίτιδα, τη ασθένεια και τη νευροτοξικότητα (Πίνακας 24). Επίσης, δεν αναφέρθηκαν θάνατοι λόγω τοξικότητας κατά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Αναφορικά με το προφίλ τοξικότητας της χημειοθεραπείας δεύτερης γραμμής, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά σοβαρής τοξικότητας μεταξύ των τριών ομάδων με εξαίρεση τη διάρροια βαθμού III/IV η οποία ήταν σημαντικά πιο συχνή στους ασθενείς της ομάδας Β σε σχέση μ' αυτούς της ομάδας Γ (2.6% έναντι 11.0%, p=0.036), (Πίνακας 25).

**Πίνακας 24.** Προφίλ σοβαρής τοξικότητας στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής ανάλογα με την ομάδα θεραπείας

Ομάδες	Γ (n=94)		Α (n=267)		Β (n=123)		Γ (n=94)		Α (n=267)		Β (n=123)		p- value
	GrIII		GrIII		GrIII		GrIV		GrIV		GrIV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Ουδετ/νία	12	12.8	43	16.1	13	10.6	11	11.7	23	8.6	23	18.7	0.961 0.431
Αναιμία	1	1.1	2	0.7	2	1.6	-	-	-	-	-	-	0.772 0.725
Θρομβ/νία	1	1.1	3	1.1	1	0.8	-	-	1	0.4	-	-	0.757 0.848
Ναυτία/ Έμετοι	1	1.1	1	0.4	10	8.1	-	-	-	-	2	1.6	0.439 <b>0.008</b>
Διάρροια	2	2.1	6	2.2	7	5.7	-	-	-	-	1	0.8	0.946 0.128
Βλενογονίτις	1	1.1	1	0.4	3	2.4	1	1.1	1	0.4	1	0.8	0.272 0.617
Νευροτ/τα	1	1.1	3	1.1	3	2.4	-	-	-	-	2	1.6	0.962 0.182
Καταβολή	5	5.3	8	3.0	7	5.7	-	-	1	0.4	1	0.8	0.400 0.716

**Πίνακας 25.** Προφίλ σοβαρής τοξικότητας στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής ανάλογα με την ομάδα θεραπείας

Ομάδες	Γ (n=76)		Α (n=228)		Β (n=100)		Γ (n=76)		Α (n=228)		Β (n=100)		p- value
	GrIII		GrIII		GrIII		GrIV		GrIV		GrIV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Ουδει/νία	7	9.2	32	14.0	12	12.0	4	5.3	21	9.2	11	11.0	0.104 0.156
Αναιμία	-	-	8	3.5	3	3.0	-	-	1	0.4	-	-	0.079 0.128
Θρομβ/νία	1	1.3	4	1.8	4	4.0	-	-	2	0.9	1	1.0	0.508 0.182
Ναυτία/ Έμετοι	1	1.3	13	5.7	7	7.0	-	-	3	1.3	-	-	0.061 0.075
Διάρροια	2	2.6	11	4.8	9	9.0	-	-	9	3.9	2	2.0	0.074 <b>0.036</b>
Βλενογονίτις	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.0	- 0.382
Νευροτ/τα	-	-	3	1.3	2	2.0	-	-	-	-	1	1.0	0.315 0.128
Καταβολή	8	10.5	13	5.7	10	10.0	-	-	1	0.4	1	1.0	0.201 0.920

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χημειοθεραπεία αποτελεί το standard of care για τους ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Οι ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής αλλά βρίσκονται σε καλή γενική κατάσταση μπορεί να πετύχουν σημαντική παράταση της επιβίωσης με τη χορήγηση χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής. Οι μετρήσεις στην ποιότητα ζωής που έχουν γίνει σ' αυτή τη φάση έδειξαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία αντισταθμίζουν τα οφέλη της..

Στην πρώτη αναδρομική ανάλυση, εξετάστηκε η πορεία από 634 ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που αντιμετωπίστηκαν σε κλινικά πρωτόκολλα χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής. Παρατηρήσαμε ότι μόνο το 35% των ασθενών έλαβε τελικά χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτοί οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία, μετά την υποτροπή στην πρώτη γραμμή, σε μία εποχή όπου η χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής δεν είχε ακόμα καθιερωθεί ως μία προσέγγιση που μπορεί να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι οι αποτελεσματικές θεραπείες για τη 2<sup>η</sup> γραμμή έγιναν διαθέσιμες μετά από αυτή την περίοδο, ακόμα και σε μεταγενέστερες μελέτες 1<sup>ης</sup> γραμμής μόνο το 30-40% των ασθενών θα λάβουν τελικά χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής [128], [93], [131], [140].

Οι ασθενείς στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής ήταν σχετικά πιο νέοι, ηλικίας κάτω των 50 ετών. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη δημοσίευση των Hensing et al όπου αναφέρετε ότι η προχωρημένη ηλικία συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα λήψης χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής αν και αυτό δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό στην πολυπαραγοντική ανάλυση [73]. Επίσης, οι Massarelli et al. αναφέρουν ότι οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία πέρα από τη 2<sup>η</sup> γραμμή ήταν νεότεροι από εκείνους που δεν έλαβαν [100].

Στην ομάδα που δόθηκε χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής ο ιστολογικός τύπος του αδενοκαρκινώματος ήταν συχνότερος απ' ότι στην ομάδα της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής. Ομοίως, οι Hensing et al διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με μη-πλακώδη καρκινώματα είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής [73]. Αν και οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις που έγιναν σε μελέτες για τον προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα με κυτταροτοξικά σχήματα οι οποίες

πραγματοποιήθηκαν από μεγάλες συνεργατικές ομάδες [3], [90] δείχνουν ότι ο ιστολογικός τύπος έχει μικρή προγνωστική αξία, είναι πιθανό ορισμένοι υπότυποι να έχουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Έτσι οι ασθενείς με βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα ή αδenoκαρκίνωμα με χαρακτηριστικά βρογχοκυψελιδικού μπορεί να επιβιώνουν περισσότερο [42]. Εκτιμάται ότι οι χαρακτήρες BAC υπάρχουν περίπου στο 40% των αδenoκαρκινωμάτων, και πιθανόν προσδίδουν μια πιο αργή κλινική πορεία σ' αυτό το συγκεκριμένο υπότυπο [105].

Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής και βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής, ωστόσο στην ομάδα της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής λιγότεροι ασθενείς είχαν διακόψει τη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής πριν την ολοκλήρωση των τριών κύκλων και λιγότεροι ασθενείς είχαν επιδείνωση της γενικής τους κατάστασης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής. Οι παρατηρήσεις αυτές ενισχύουν την υπόθεση ότι οι όγκοι των ασθενών που θα λάβουν τελικά χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής έχουν πιθανότατα μοριακά χαρακτηριστικά με λιγότερο επιθετική βιολογία.

Οι ασθενείς με γενική κατάσταση βαθμού 2 ήταν λιγότεροι στην ομάδα της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής σε σχέση με την ομάδα της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής. Σε τυχαίοποιημένες μελέτες που αφορούσαν στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής, τα ποσοστά των ασθενών με γενική κατάσταση βαθμού 2 ήταν μόνο 11% - 25% του συνολικού πληθυσμού [47], [137], [69].

Οι ασθενείς με φτωχό performance status επίσης υπο-εκπροσωπούνται στις μελέτες που αφορούν στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, έχουν νόσο η οποία εξελίσσεται γρήγορα και παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά επιβίωσης [35], [146]. Πράγματι, στην παρούσα ανάλυση, οι ασθενείς με γενική κατάσταση βαθμού 2 είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής μετά τη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής. Είναι προφανές ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα να λάβουν επόμενη θεραπεία. Αυτό μπορεί να ισχύει ακόμα και για ασθενείς με γενική κατάσταση βαθμού 1 κατά τη διάγνωση, οι οποίοι εμφανίζουν λιγότερες πιθανότητες να λάβουν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής [73].

Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν ότι οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής ήταν πιο συχνές, αλλά δεν διέφεραν σημαντικά (15.7% έναντι

10.6%,  $p=0.396$ ), μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής απ' ότι μεταξύ των μη ανταποκριθέντων. Επιπλέον, σχεδόν στο 11% των μη ανταποκριθέντων στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής επιτεύχθηκε ανταπόκριση μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής. Αρκετές μελέτες φάσης II έχουν δείξει ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης στη 2<sup>η</sup> γραμμή είναι υψηλότερα μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην 1<sup>η</sup> γραμμή [34], [8]. Στο άρθρο των Shepherd et al. δεν αναφέρεται καμία αντικειμενική ανταπόκριση στη δοσεταξέλη μεταξύ των ασθενών που είχαν πρόοδο νόσου στη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής [137]. Στη μελέτη των Fossella et al παρατηρήθηκε μια τάση εμφάνισης υψηλότερου ποσοστού ανταπόκρισης στη δοσεταξέλη μεταξύ των ασθενών που ήταν platinum-resistant (10%) σε σχέση μ' αυτούς που ήταν platinum refractory (5%), [47]. Ωστόσο, η θετική σχέση μεταξύ της ανταπόκρισης στην 1<sup>η</sup> γραμμή και στην επακόλουθη θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής δεν είναι ομόφωνη, αφού άλλες ομάδες δεν αναφέρουν καμία συσχέτιση μεταξύ ανταπόκρισης στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής [51], [16], [157], [52].

Κατά την περίοδο της παρούσας ανάλυσης περιορισμένα στοιχεία υπήρχαν διαθέσιμα σχετικά με τη δραστηριότητα της πλατίνας στη 2<sup>η</sup> γραμμή, ως αποτέλεσμα της πιο συχνής χορήγησής της σε πλατινούχα σχήματα στην 1<sup>η</sup> γραμμή. Το ποσοστό ανταπόκρισης με πλατινούχο συνδυασμό που καταγράφηκε στη 2<sup>η</sup> γραμμή ήταν της τάξης του 16%. Παρατηρήθηκε μια τάση μεγαλύτερης δραστηριότητας σχημάτων με βάση την πλατίνα έναντι των μη-πλατινύκων που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.0562$ ).

Ο απώτερος στόχος της θεραπείας των ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είναι η παράταση της επιβίωσης. Η διάμεση συνολική επιβίωση για την ομάδα της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής, η οποία υπολογίζεται από την ημερομηνία εγγραφής για τη λήψη χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής, ήταν 7 μήνες, αποτέλεσμα που έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα επιβίωσης (από 5.6 έως και 8.3 μήνες) που επιτεύχθηκαν σε τυχαιοποιημένες μελέτες για 2<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπεία [47], [137], [69].

Παρόμοιος χρόνος διάμεσης επιβίωσης (6.7 μήνες) αναφέρθηκε και για την ομάδα ασθενών που έλαβαν ερλοτινίμη (EGFR-TKI) σε τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της ερλοτινίμης έναντι εικονικού φαρμάκου, ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> γραμμής [138].



Η γενική κατάσταση (PS) έχει επανειλημμένα αναγνωριστεί ως προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα [114], [3]. Σ' αυτή την ανάλυση, η κακή γενική κατάσταση κατά την έναρξη και μετά το τέλος της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής συσχετίστηκε με μικρότερη επιβίωση OS1 (OS1: από την έναρξη της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής έως το θάνατο) και OS2 (OS2: από το τέλος της 1<sup>ης</sup> γραμμής ή από την έναρξη της 2<sup>ης</sup> γραμμής) για αυτούς που έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής.

Η νόσος σταδίου IIIB κατά τη διάγνωση και μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής είχε θετική επίδραση στην επιβίωση σε σχέση με το προχωρημένο στάδιο της νόσου (στάδιο IV), κάτι που επισημαίνει την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η αντικειμενική ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής καθώς και η ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής επίσης συσχετίστηκαν με καλύτερη επιβίωση.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση εφαρμόστηκε στους παράγοντες που συσχετίστηκαν με τη συνολική επιβίωση OS1 και OS2 και έδειξε ότι η καλή γενική κατάσταση, το στάδιο νόσου IIIB, η αντικειμενική ανταπόκριση και η ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες καλύτερης επιβίωσης. Η χορήγηση χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής ήταν επίσης ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για καλύτερη επιβίωση, ανεξάρτητα από τις σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των ομάδων της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής και τις βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής. Για τα παραπάνω συμπεράσματα θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η αναδρομική φύση αυτής της ανάλυσης. Ωστόσο, συνεισφέρουν στη γενικότερη συμφωνία της αξίας της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής για την αντιμετώπιση ορισμένων ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Στην πρώτη αυτή αναδρομική ανάλυση φάνηκε ότι οι ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα οι οποίοι προχωρούν στη λήψη χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής αντιπροσωπεύουν πιθανότατα ένα επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών με ευνοϊκά χαρακτηριστικά που τους επιτρέπουν να λάβουν περαιτέρω θεραπεία. Αυτά τα χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό υποομάδων ασθενών με περισσότερα πιθανά οφέλη από τη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής σε καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες

Η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έχει καθιερωθεί ως η θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που είναι σε καλή γενική κατάσταση. Ωστόσο, διάφορες μετα-αναλύσεις είχαν ως αποτέλεσμα το ASCO να αναβαθμίσει τις μέχρι τότε κατευθυντήριες οδηγίες του για την αντιμετώπιση του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα κάνοντας αποδεκτή τη χρήση μη-πλατινούχων συνδυασμών ως εναλλακτική επιλογή για τη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, όπου υπάρχουν αντενδείξεις χορήγησης πλατίνας [117], [9]. Έδειξαν επίσης ότι οι συνδυασμοί με βάση την πλατίνα έχουν μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης και επιβίωσης [37], [119], [120]. Παρ' όλα αυτά, όλοι οι ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα τελικά θα υποτροπιάσουν και η χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής, όπως είδαμε και παραπάνω, σαφώς οδηγεί στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών.

Ως εκ τούτου, η έκβαση των ασθενών που αντιμετωπίζονται σε τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III, που συγκρίνουν πλατινούχα έναντι μη-πλατινούχων σχημάτων στον προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, θα μπορούσε θεωρητικά να επηρεάζεται από την έλλειψη ισορροπίας στο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής. Επιπλέον, η έκβαση των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής μη-πλατινούχο σχήμα μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς εάν και από τη 2<sup>η</sup> γραμμή παραλειφθεί ο πλατινούχος παράγοντας. Πράγματι, η καταλληλότερη θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής για τους ασθενείς που έλαβαν μη-πλατινούχο σχήμα στην 1<sup>η</sup> γραμμή δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Υπάρχουν σχετικά λίγες πληροφορίες στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των σχημάτων 2<sup>ης</sup> γραμμής που περιέχουν πλατίνα ή όχι, στην επιβίωση. Επιπλέον, είναι ακόμα ασαφές αν η ακολουθία χορήγησης των πλατινούχων και μη-πλατινούχων σχημάτων μπορεί να επηρεάζει την επιβίωση.

Στο δεύτερο μέρος της αναδρομικής ανάλυσης διερευνήθηκε η έκβαση των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την πλατίνα στα πλαίσια τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που διεξήχθησαν από την Ελληνική Ογκολογική Ερευνητική Ομάδα (EOEO) και στη συνέχεια έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα (Ομάδα Β) σε σχέση με το αποτέλεσμα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με την αντίστροφη σειρά (Ομάδα Α). Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν ότι η χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την

πλατίνα πετυχαίνει υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σχέση με τα μη-πλατινιούχα σχήματα. Η παραπάνω παρατήρηση είναι σε συμφωνία με μελέτες και αναδρομικές αναλύσεις που εισηγούνται ότι η ανταπόκριση είναι σημαντικά υψηλότερη με σχήματα που περιέχουν πλατίνα [37], [119], [120], [60]. Αυτή η διαφορά παρέμεινε ακόμα και όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπείες.

Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερος για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την πλατίνα. Επιπλέον, στην ίδια ομάδα ο διάμεσος αριθμός κύκλων χημειοθεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς στην 1<sup>η</sup> γραμμή ήταν μεγαλύτερος ( $p=0.0001$ ) καθώς και το ποσοστό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο σε σχέση με την ομάδα A ( $p=0.0001$ ). Παρ' όλο που τα ποσοστά της αιματολογικής και μη-αιματολογικής τοξικότητας ήταν μεγαλύτερα στη θεραπεία με βάση την πλατίνα, αυτό δεν συσχετίστηκε με αύξηση στο ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω τοξικότητας.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο των πλατινιούχων συνδυασμών στη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής για τους ασθενείς με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, κυρίως λόγω της χορήγησής τους ως καθιερωμένες θεραπείες στην 1<sup>η</sup> γραμμή. Αρκετές μελέτες φάσης II έχουν δείξει ότι η χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την πλατίνα είναι δραστική [66], [143], [74], [157].

Γενικά, υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης έχουν αναφερθεί περισσότερο με συνδυασμούς της πλατίνας απ' ό,τι με τη χορήγηση της πλατίνας ως μονοθεραπείας [57].

Στην παρούσα ανάλυση, το ποσοστό ανταπόκρισης που επιτεύχθηκε με τη χορήγηση χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την πλατίνα ήταν 13.1% με διάμεση επιβίωση (E2) 7.9 μήνες. Παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης και διάρκειας επιβίωσης (E2) (7.3% και 7.9 μήνες) επιτεύχθηκαν και με τη χορήγηση μη-πλατινιούχων συνδυασμών στη 2<sup>η</sup> γραμμή. Τα παραπάνω αποτελέσματα αντιστοιχούν με εκείνα των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με δοσεταξέλη ή πεμετρεξίδη μετά την αποτυχία στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα [47], [137], [69].

Η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες έλαβαν συνδυασμούς σχημάτων ως χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής κυρίως στα πλαίσια της ένταξής τους σε κλινικές μελέτες. Ωστόσο, θα

πρέπει να αναφερθεί ότι σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που στηρίχτηκε στα δεδομένα ασθενών από πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες όπου συγκρίθηκε η χορήγηση μονοθεραπείας έναντι συνδυασμού στη 2<sup>η</sup> γραμμή, φάνηκε ότι οι συνδυασμοί συνδέονται με ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης αλλά με κόστος την αύξηση της τοξικότητας χωρίς κάποιο ιδιαίτερο όφελος στην επιβίωση [41].

Επιπλέον, στην παρούσα ανάλυση, οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο συνδυασμό είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θανάτου κατά το πρώτο έτος. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Pujol et al. [119], όπου φάνηκε ότι χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά το ένα έτος σε σχέση με τη χημειοθεραπεία χωρίς πλατινούχο σχήμα. Ομοίως, στην μετα-ανάλυση των Rajeswaran A. et al. [120], οι συνδυασμοί με πλατίνα αλλά όχι με καρβοπλατίνα συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό μονο-ετούς επιβίωσης σε σχέση με τους συνδυασμούς χωρίς πλατίνα.

Παρά τον υψηλότερο κίνδυνο θανάτου κατά το πρώτο έτος για τους ασθενείς της ομάδας A, η ανάλυσή μας δεν μπόρεσε να αποδείξει ότι μία από τις δύο ακολουθίες χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την πλατίνα ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα ή χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής με βάση την πλατίνα- είναι καλύτερη όσον αφορά τη συνολική επιβίωση των ασθενών (E1). Επιπλέον, η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η γραμμή χορήγησης της πλατίνας (1<sup>η</sup> έναντι 2<sup>ης</sup>) δεν έχει καμία επίδραση στην επιβίωση των ασθενών.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι ασθενείς και των δύο ομάδων πέτυχαν διάμεση συνολική επιβίωση (E1) άνω των 13 μηνών κάτι που δεν έχει προηγούμενα επιτευχθεί σε μελέτες φάσης III χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής [60], [133]. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι ο πληθυσμός που συμπεριελήφθηκε σ' αυτή την ανάλυση στην πραγματικότητα υπέστη επιλογή βάσει των κριτηρίων καταλληλότητας για την περαιτέρω θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής.

Στην παρούσα ανάλυση ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν ενθαρρυντικός χωρίς να σχετίζεται με τη σειρά χορήγησης της πλατίνας. Ωστόσο, και σε συμφωνία με τις πρόσφατες μετα-αναλύσεις, η χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα οδήγησε σε σημαντική μείωση του

κινδύνου της μη-ανταπόκρισης και του κινδύνου θανάτου κατά το πρώτο έτος [37], [119], [120], σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία χωρίς πλατίνα. Η παραπάνω παρατήρηση θα πρέπει να εξετάζεται λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα δεν λαμβάνει χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής [128], [140].

Θα πρέπει να αναφερθεί ξανά ότι η αναδρομική φύση αυτής της εργασίας αποτελεί ένα σημαντικό περιορισμό στην εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων. Επιπλέον, η χορήγηση χημειοθεραπείας 1ης γραμμής χωρίς πλατίνα ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής με βάση την πλατίνα έγινε στα πλαίσια κλινικών μελετών και δεν ισχύει για θεραπευτικούς χειρισμούς που δεν εμπίπτουν σε κλινικές μελέτες όπου οι συνδυασμοί με πλατίνα θα πρέπει να χορηγούνται ως θεραπεία 1ης γραμμής σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αντενδείξεις για τη χρήση της. Επιπλέον, στη 2<sup>η</sup> γραμμή οι συνδυασμοί σχημάτων δε αποτελούν το standard of care.

Στο τρίτο μέρος της παρούσας εργασίας, εκτιμήθηκε αναδρομικά η έκβαση των ασθενών που δεν έλαβαν πλατίνα ούτε στην πρώτη ούτε στη δεύτερη γραμμής χημειοθεραπείας. Η ομάδα αυτή (ομάδα Γ) συγκρίθηκε με τις δύο ομάδες της προηγούμενης ανάλυσης: ομάδα Α (μη-πλατινούχο σχήμα -> πλατινούχο), ομάδα Β (πλατινούχο σχήμα -> μη-πλατινούχο).

Όπως και στην προηγούμενη ανάλυση, η χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σύγκριση με αυτά που περιλαμβάνουν πλατίνα, γεγονός που εξηγεί και τον μεγαλύτερο αριθμό των κύκλων χημειοθεραπείας σ' αυτή την ομάδα.

Η παραπάνω παρατήρηση είναι σε συμφωνία με μελέτες και αναδρομικές αναλύσεις που εισηγούνται ότι η ανταπόκριση είναι σημαντικά υψηλότερη με σχήματα που περιέχουν πλατίνα [37], [119], [120]. Παρ' όλα αυτά, η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης, καθώς και ο χρόνος έως την υποτροπή ήταν συγκρίσιμα και στις τρεις ομάδες των ασθενών. Επιπλέον, και σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, η χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα έχει υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ναυτίας ή εμέτου σε σύγκριση με τη μη-πλατινούχα θεραπεία [60], [56], [57], [55]. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρού βαθμού αναιμίας (III και IV) πιθανότατα λόγω της χορήγησης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς που εμφάνιζαν αναιμία κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας.

Η χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Αρκετές μελέτες φάσης II με πρωτεύοντα στόχο την αποτελεσματικότητα της πλατίνας στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής έδειξαν τη δραστικότητα της ακόμα και σε ασθενείς προθεραπευμένους με πλατίνα [82], [157]. Επιπλέον, περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με το ρόλο της πλατίνας στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία χωρίς πλατίνα στην πρώτη γραμμή. Η ΕΟΕΟ διεξήγαγε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II που συνέκρινε το συνδυασμό σισπλατίνης με ιρινοτεκάνη έναντι μονοθεραπείας με σισπλατίνη σε προθεραπευμένους με ταξάνη και γεμισιταμπίνη ασθενείς. Παρά το γεγονός ότι, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος του συνδυασμού (ORR=22.5% έναντι 7.0%;  $p=0.012$ ) δεν υπήρχε καμία διαφορά αναφορικά με την επιβίωση (7.8 m έναντι 8.8m αντίστοιχα;  $p=0.934$ ) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας [52].

Στην παρούσα ανάλυση, ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής με πλατίνα (ομάδα A) εμφάνισαν ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης 13.1% με διάμεση συνολική επιβίωση 7.9 μήνες. Συγκρίσιμα αποτελέσματα ανταπόκρισης και επιβίωσης (7.3% και 7.9 μήνες, αντίστοιχα) επιτεύχθηκαν και στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής με μη-πλατινούχο σχήμα (ομάδα B).

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής που δεν περιελάμβανε πλατίνα ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τους ασθενείς που προθεραπεύτηκαν με πλατίνα (ομάδα B) σε σχέση μ' αυτούς που είχαν λάβει μη-πλατινούχο συνδυασμό (ομάδα Γ) χημειοθεραπείας στην πρώτη γραμμή (7.3% έναντι 17.0%,  $p=0.027$ ). Η εξήγηση αυτής της παρατήρησης δεν είναι προφανής· παρότι θα μπορούσε να αποδοθεί σε μεροληπτική επιλογή ασθενών (ασθενείς με καλύτερη γενική κατάσταση είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα στην πρώτη γραμμή), ή επιλογή ασθενών βάση κριτηρίων πρωτοκόλλων, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι επιπρόσθετοι παράγοντες όπως η ιστολογία ή το μοριακό προφίλ του όγκου μπορεί να συνεισφέρουν σ' αυτό το φαινόμενο. Επιπλέον, πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι η πεμετρεξίδη έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα στον πλακώδη μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ η γεμισιταβίνη

φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με νεοπλάσματα πλακώδους ιστολογικού τύπου [94], [132]. Στην παρούσα ανάλυση, αν και δεν υπήρχε κανένας ασθενής που έλαβε πεμετρεξίδη ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, ένα μικρό ποσοστό ασθενών έλαβαν το συγκεκριμένο φάρμακο στη 2<sup>η</sup> γραμμή και συγκεκριμένα στη ομάδα Γ στην οποία το ποσοστό των ασθενών με μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο ήταν μεγαλύτερο από ότι στην ομάδα Β.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση σ' αυτή την ανάλυση ήταν ότι οι ασθενείς της ομάδας Γ, παρά το γεγονός ότι δεν έλαβαν πλατίνα ούτε στην 1<sup>η</sup> ούτε στη 2<sup>η</sup> γραμμή, είχαν διάμεση επιβίωση 16 μήνες η οποία ήταν συγκρίσιμη με την έκβαση των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, είτε κατά την 1<sup>η</sup> είτε κατά τη 2<sup>η</sup> γραμμή. Επιπλέον, και στις τρεις ομάδες η διάμεση επιβίωση ήταν άνω των 13 μηνών αποτέλεσμα που δεν είχε προηγουμένα επιτευχθεί σε μελέτες φάσης III χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής [37], [56]. Η διαπίστωση αυτή παρατηρήθηκε και στην προηγούμενη ανάλυση και επιβεβαιώνει το γεγονός ότι ο πληθυσμός που αναλύθηκε στην πραγματικότητα υπέστη επιλογή βάση των κριτηρίων καταλληλότητας για την περαιτέρω θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής.

Τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης δείχνουν ότι η χρήση των μη-πλατινούχων σχημάτων χημειοθεραπείας, τόσο στην 1<sup>η</sup> όσο και στη 2<sup>η</sup> γραμμή, στη θεραπεία του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, δε φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση των ασθενών και ως εκ τούτου τα σχήματα αυτά μπορούν να αποτελούν εναλλακτικές επιλογές της καθιερωμένης θεραπείας με βάση την πλατίνα. Παρά το γεγονός ότι και στην παρούσα αναδρομική ανάλυση επιβεβαιώθηκε η υπεροχή της χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής που περιέχει πλατίνα, η θεραπευτική αντιμετώπιση με μη-πλατινούχο σχήμα θα πρέπει να αποτελεί εφεδρεία για τις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες η χορήγηση της πλατίνας αντενδείκνυται. Επιπλέον, τα χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης που επιτυγχάνονται με τη χημειοθεραπεία που δεν περιλαμβάνει πλατίνα δεν θα πρέπει να αγνοούνται ιδιαίτερα όταν η συρρίκνωση του όγκου είναι κλινικά σημαντική.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, σημαντικός περιορισμός αυτών των αναλύσεων είναι η αναδρομική τους φύση. Ωστόσο, συμπερασματικά, από τα αποτελέσματα και των τριών αναλύσεων επαληθεύεται ο σημαντικός ρόλος και το όφελος της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο

μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Θα πρέπει να σημειωθεί και να τονιστεί ότι η πρόκληση για την περαιτέρω θεραπεία μετά την 1<sup>η</sup> γραμμή είναι η προσεκτική επιλογή και ο εντοπισμός των ασθενών με χαρακτηριστικά τέτοια που θα αυξήσουν τις πιθανότητες οφέλους από τη χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής. Ένα σημαντικό συμπέρασμα επίσης είναι ο ενθαρρυντικός διάμεσος χρόνος της συνολικής επιβίωσης που παρατηρήθηκε και στις δύο τελευταίες αναλύσεις ενώ επιβεβαιώνεται ο θεμελιώδης ρόλος των πλατινούχων συνδυασμών στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΜΚΠ χωρίς να μπορεί να αποκλεισθεί το πιθανό όφελος της θεραπείας με συνδυασμούς που δεν περιλαμβάνουν πλατινούχα. Αναμένεται ότι η ενσωμάτωση των νέων βιολογικών παραγόντων θα βελτιώσει περαιτέρω την έκβαση της θεραπείας στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και θα αποτελέσει πρόκληση για μελλοντικές αναδρομικές μετα-αναλύσεις.



## 6. REFERENCES

- [1] Agelaki S., Bania H., Kouroussis C., Blazoyiannakis G., Souglakos J., Tsiafaki X., Harpidou A., Kalbakis K., Rapti A., Androulakis N., Sarra E., Georgoulas V., and Papadakis E. Vinorelbine-based regimens as salvage treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer: two parallel multicenter phase II trials. *Oncology*, 60: 235 – 241, 2001
- [2] Ahmedin Jemal DVM, Freddie Bray, Melissa M. Center, Jacques Ferlay ME, Elizabeth Ward, David Forman. Global cancer statistics. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:69-90
- [3] Albain K.S., Crowley J.J., LeBlanc M., and Livingston R.B. Survival determinants in extensive stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*, 9: 1618 – 1626, 1991
- [4] Alberg AJ, Brock MV, Smaet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncology* 2005;23:3175-3185 (17)
- [5] Alberg AJ, Ford JG. Epidemiology of lung cancer (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007;132:29S-55S
- [6] Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S
- [7] Altman G. D. Practical statistics for medical research. Chapman and Hall, London, UK, 1991
- [8] Androulakis N., Kouroussis C., Kakolyris S., Tzannes S., Papadakis E., Papadimitriou C., Geroyianni A., Georgopoulou T., Dimopoulou I., Souglakos J., Kotsakis A., Vardakis N., Hatzidaki D., and Georgoulas V. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small-cell lung cancer after cisplatin- or docetaxel-based chemotherapy: a multicenter phase II study. *Ann Oncol*, 9: 1127 – 1130, 1998
- [9] Azzoli C, Baker S, Temin S, et al: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* ; 27: 6251 – 6266, 2009.
- [10] Baade PD, Fritschi L, Eakin EG. Non-cancer mortality among people diagnosed with cancer (Australia). *Cancer Causes Control* 2006;17:287 – 297

- [11] Barata FJ, Parente B, Teixeira E, et al. Optimal duration of chemotherapy in non-small cell lung cancer: multicenter, randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs. 6 cycles of carboplatin and gemcitabine. *J Thorac Oncol* ; 2(Suppl 4):S666,2007
- [12] Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 123: 280 – 287, 2002
- [13] Beadsmoore CJ, Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of Lung cancer. *Eur J Radiol* 2003;45:8-17
- [14] Belani CP. Single agents in the second line treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998; 25 (3 Suppl 8): 10 – 14
- [15] Belani CP, Lee JS, Socinski MA, et al: Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 16:1069 – 1075, 2005
- [16] Biesma B., Smit E.F., and Postmus P.E. A dose and schedule finding study of gemcitabine and etoposide in patients with progressive non-small cell lung cancer after platinum containing chemotherapy. *Lung Cancer*, 24: 115 – 121, 1999
- [17] Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med* ; 23:1 – 25, 2002
- [18] Birring SS, Peake MD. Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. *Thorax* 2005;60:268-269
- [19] Blanchon F, Grivaux M, Asselain B, et al. 4-year mortality in patients with non-small cell lung cancer: development and validation of a prognostic index. *Lancet Oncol*; 7: 829 – 836, 2006
- [20] Boffetta P, Nyberg F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *Br Med Bull.* 2003; 68: 71-94
- [21] Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Negri E, La vecchia C. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. *Ann Oncol*; 16: 1597 - 1604, 2005

- [22] Boyle P, Dresler C. Preventing the lung cancer epidemic. *Ann Oncol* ;16:1565 – 1566 , 2005
- [23] Bray FI , Weiderpass E . Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007 . *Int J Cancer* . 2010 ; 126: 1454 - 1466
- [24] Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer*; 40: 96 – 125, 2004
- [25] Brooks DR, Austin JH, Heelan RT, et al. Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 14:576 – 581, 2005 (12)
- [26] Brooks DR, Klint A, Dickman PW, Stahle E, Lambe M. Temporal trends in non-small cell lung cancer survival in Sweden. *Br J Cancer* ; 96: 519 – 522, 2007
- [27] Bunn PA Jr: Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002; 20: 23S – 33S
- [28] Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathological stage I, II and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest*; 130: 1796 – 1802, 2006
- [29] Cheon KA, Chrystal K, Harper PG. Management of the elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. *Intel J Clin Pract* 2006;60:340 – 343
- [30] Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996 – 3018
- [31] Collett D. Modelling survival data in medical research. Chapman and Hall, London, UK., 1999
- [32] Collett D. Modelling binary data. Chapman and Hall, London, UK., 1999
- [33] Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B*;34:187 – 220, 1972
- [34] Crino L., Mosconi A.M., Scagliotti G., Selvaggi G., Novello S., Rinaldi M., Della Giulia M., Gridelli C., Rossi A., Calandri C., De Marinis F., Nosedà M., and Tonato M. Gemcitabine

as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol*, 17: 2081 – 2085, 1999

- [35] Cullen M.H., Billingham L.J., Woodroffe C.M., Chetiyawardana A.D., Gower N.H., Joshi R., Ferry D.R., Rudd R.M., Spiro S.G., Cook J.E., Trask C., Bessell E., Connolly C.K., Tobias J., and Souhami R.L. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol*, 17: 3188 – 3194, 1999
- [36] Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. (Eds.) *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol 9. Lyon, France: International Agency for Research of Cancer (IARC) 2007. IARC Scientific Publications No.160
- [37] D’Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA: Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926 – 2936
- [38] Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* ; 330: 223 – 226, 2005
- [39] Delbado C, Michielis S, Syz N, et al: Benefits of adding a drug to a single agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer. *JAMA*; 292:470-484,2004
- [40] Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-299 (16)
- [41] Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters F.M, Gebbia V, Morabito A, Perrone F, Gridelli C: Single agent vs combination chemotherapy (CT) as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data of five randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27(11): 1836 – 1843
- [42] Ebright M.I., Zakowski M.F., Martin J., Venkatraman E.S., Miller V.A., Bains M.S., Downey R.J., Korst R.J., Kris M.G., and Rusch V.W Clinical pattern and pathologic stage

but not histologic features predict outcome for bronchioloalveolar carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 74: 1640-1646; discussion 1646 – 1647, 2002

- [43] Ezzati M , Henley SJ , Lopez AD , Thun MJ . Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs . *Int J Cancer* . 2005 ; 116: 963 – 971
- [44] Ezzati M , Lopez AD . Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000 . *Lancet* . 2003 ; 362: 847 – 852
- [45] Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*; 18: 581 – 592, 2007
- [46] Ferrigno D., Buccheri G. Second-line chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer: do new agents make a difference? *Lung Cancer* 2000;29:91 – 104
- [47] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354 – 2362
- [48] Fossella FV, Lee JS, Hong WK. Management strategies for recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24:455 – 62
- [49] Fossella FV, Pereira JR, von Pawel J, et al: Randomized, multinational phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TAX 326 study group. *J Clin Oncol*; 21:3016 – 3024, 2003
- [50] Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology* ; 11: 533-538, 2006 (14)
- [51] Gandara D.R., Vokes E., Green M., Bonomi P., Devore R., Comis R., Carbone D., Karp D., and Belani C. Activity of docetaxel in platinum-treated non-small-cell lung cancer: results of a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol*, 18: 131 – 135, 2000

- [52] Georgoulas V., Agelidou A., Syrigos K., Rapti A., Agelidou M., Nikolakopoulos J., and Mavroudis D. Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer*, 93: 763 – 769, 2005
- [53] Georgoulas V., Androulakis N., Bouros D., Kouroussis C., Chatzakis K., Papadakis M., Apostopoloulou F., Georgopoulou T., Kotsakis T., Souklakos J., Hatzidaki D., Vlachonikolis J., and Panagos G. Combination chemotherapy with docetaxel, vinorelbine and cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II study of the Greek Cooperative Group for Lung Cancer. *Lung Cancer*, 21: 213 – 220, 1998
- [54] Georgoulas V., Androulakis N., Dimopoulos A. M., Kourousis C., Kakolyris S., Papadakis E., Apostolopoulou F., Papadimitriou C., Vossos A., Agelidou M., Heras P., Tzannes S., Vlachonicolis J., Mavromanolakis E., and Hatzidaki D. First-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with docetaxel and cisplatin: a multicenter phase II study. *Ann Oncol*, 9: 331 – 334, 1998
- [55] Georgoulas V, Androulakis N, Kotsakis A, Hatzidaki D, Syrigos K, Polyzos A, Agelidou A, Varthalitis I, Ziras N, Agelidou M, Chandrinou V, Boukovinas I, Geroyianni A, Vamvakas L and Mavroudis D: Docetaxel *versus* docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer* 59: 57 – 63, 2008
- [56] Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinou V, Tsaroucha E, Toumbis M, Kouroussis C, Syrigos K, Polyzos A, Samaras N, Papakotoulas P, Christofilakis C, Ziras N and Alegakis A: Docetaxel *versus* docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 22: 2602 – 2629, 2004
- [57] Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M, Syrigos K, Samaras N, Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, Kouroussis C, Androulakis N, Samonis G and Chatzidaki D: Vinorelbine plus cisplatin

*versus* docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 23: 2937 – 2945, 2005

- [58] Georgoulas V., Kouroussis C., Agelidou A., Boukovinas I., Palamidis P., Stavrinidis E., Polyzos A., Syrigos K., Veslemes M., Toubis M., Ardavanis A., Tselepatiotis E., and Vlachonikolis I. Irinotecan plus gemcitabine vs irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin: a multicentre, randomised, phase II study. *Br J Cancer*, 91: 482 – 488, 2004
- [59] Georgoulas V., Kouroussis C., Androulakis N., Kakolyris S., Dimopoulos M. A., Papadakis E., Bouros D., Apostolopoulou F., Papadimitriou C., Agelidou A., Hatzakis K., Kalbakis K., Kotsakis A., Vardakis N., and Vlachonicolis J. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 17: 914 – 920, 1999
- [60] Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al: Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomised multicentre trial. *Lancet*; 357: 1478 – 1484, 2001
- [61] GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence world-wide (database online). IARC CancerBase No.5. Version 2.0. IARC 2004. Available at <http://www-dep.iarc.fr>
- [62] GLOBOCAN 2008: Lung cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 (IARC). Available in: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp>
- [63] Giannakakis T., Kakolyris S., Theodoropoulos E., Kouroussis C., Michailakis E., Papadouris S., Tsitoura M., Kalbakis K., Souglakos J., Agelaki S., Vardakis N., and Georgoulas V. A multicenter phase II study of docetaxel and carboplatin combination as front-line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 22: 3743 – 3748, 2002
- [64] Gonzalez Cao M, Aramendia JM, Salgado E, Aristu J, Martínez Monje R, Algarra SM, Ordoñez JM and Brugarolas A: Second-line chemotherapy with irinotecan and vinorelbine in stage

- IIIB and IV non-small cell lung cancer: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 25: 480 – 484, 2002
- [65] Gray N. The consequences of the unregulated cigarette. *Tob Control* ;15: 405408,2006 (15)
- [66] Gridelli C, Airoma G, Incoronato P, Pepe R, Palazzolo G, Rossi A, Bianco AR: Mitomycin C plus vindesine or cisplatin plus epirubicin in previously treated patients with symptomatic advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:212 – 214
- [67] Grivaux M, Zureik M, Marsal L, et al. Five year survival for lung cancer patients managed in general hospitals. *Rev Mal Respir*; 2009 Jan;26(1):37 – 44
- [68] Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, Erland JB, Hon JK, Brierre JE and Greco FA: Gemcitabine and vinorelbine in the second-line treatment of non-small cell lung carcinoma patients: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer* 88: 1353 – 1358, 2000
- [69] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with nonsmall-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589 – 1597
- [70] Harris JE . Cigarette smoking among successive birth cohorts of men and women in the United States during 1900-80 . *J Natl Cancer Inst* . 1983 ; 71 : 473 – 479
- [71] Haussmann HJ. Smoking and lung cancer: future research directions. *Int J Toxicol* ; 26: 353 – 364, 2007
- [72] Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al: Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small cell lung cancer: A literature-based meta-analysis of randomizes trials. *Ann Oncol*; 15:1782-1789,2004



- [73] Hensing T. A., Schell M. J., Lee J. H., and Socinski M. A. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 47: 253 – 259, 2005
- [74] Huisman C, Biesma B, Postmus PE, Giaccone G, Schramel FM, Smit EF: Accelerated cisplatin an high-dose epirubicin with G-CSF support in patients with relapsed non-small cell lung cancer: Feasibility and efficacy. *Br J Cancer* 2001;85:1456 – 1461
- [75] Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 2000;18:3722-30
- [76] International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, Vol 83. Lyon, France: IARC; 2002
- [77] Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005;366:1385-1396
- [78] Jemal A, Center MM, Desantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 1893-1907
- [79] Jemal A , Thun MJ , Ries LA , et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control . *J Natl Cancer Inst .* 2008 ; 100: 1672 - 1694
- [80] Kakolyris S., Kouroussis C., Souglakos J., Agelaki S., Kalbakis K., Vardakis N., Vamvakas L., and Georgoulas V. Cisplatin and irinotecan (CPT-11) as second line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 34 *Suppl* 4: S71 – 76, 2001
- [81] Kakolyris S., Papadakis E., Tsiadaki X., Kalofonos C., Rapti A., Toubis M., Bania E., Kouroussis C., Chainis K., Androulakis N., Agelaki S., Sarra E., Vardakis N., and Georgoulas V. Docetaxel in combination with gemcitabine plus rhG-CSF support as second-line treatment in non-small cell lung cancer. A multicenter phase II study. *Lung Cancer*, 32: 179 – 187, 2001
- [82] Kakolyris S, Ziras N, Vamvakas L, Varthalitis J, Papakotoulas P, Syrigos K, Vardakis N, Kalykaki A, Amarantidis K and Georgoulas V: Gemcitabine plus oxaliplatin combination

(GEMOX regimen) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multicenter phase II study. *Lung Cancer* 54: 347 – 352, 2006

- [83] Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma (with particular reference to bronchogenic carcinoma). *Cancer* 1948; November: 634 – 48
- [84] Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*; 19: 3210 – 3218, 2001
- [85] Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tobacco Control* 17(3): 198-204, 2008
- [86] Kosmas C, Tsavaris N, Panopoulos C, Vadiaka M, Stavroyianni N, Kourelis T, Malamos N, Antonopoulos M and Kalofonos HP: Gemcitabine and vinorelbine as secondline therapy in non-small cell lung cancer after prior treatment with taxane plus platinum-based regimens. *Eur J Cancer* 37: 972 – 978, 2001
- [87] Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, et al: Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III randomized trial. *J Clin Oncol*; 20: 3578 – 3585, 2002
- [88] Kourousis C., Androulakis N., Kakolyris S., Souglakos J., Maltezakis G., Metaxaris G., Chalkiadakis G., Samonis G., Vlachonikolis J., and Georgoulas V. First-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma with docetaxel and vinorelbine. *Cancer*, 83: 2083 – 2090, 1998
- [89] Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumours. *Lung Cancer*; 35: 53-57,2002
- [90] Kris M. G., Cohen E., Gralla R. J. An analysis of 134 phase II trials in NSCLC. 4th World Conference on Lung Cancer. Toronto, Canada. p39, 1985.

- [91] Lam WK, White NW, Chan-Yeung MM. Lung cancer epidemiology and risk factors in Asia and Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 1045-1057
- [92] Laskin JJ, Sandler AB. State of the art in therapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2005;23:427 – 42
- [93] Lilenbaum R.C., Herndon, J.E., II, List, M. A., et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol*, 23: 190 – 196, 2005
- [94] Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, Cardenal F, Sánchez JM, Gumerlock PH, Tarón M, Sánchez JJ, Danenberg KD, Danenberg PV and Rosell R: Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 8: 2286 – 2291, 2008
- [95] Mackay J, Eriksen M, Shafey O. *The Tobacco Atlas*. 2nd ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2006
- [96] Manegold C, Thatcher N. Survival improvement in thoracic cancer: Progress from the last decade and beyond. *Lung Cancer*; 57: S3 - S5, 2007
- [97] Mannino DM, Ford E, Giovino GA et al. Lung cancer deaths in the United States from 1979 to 1992: an analysis using multiple-cause mortality data. *Int J Epidemiol* 1998;27:159 – 166
- [98] Marino P., Pampallona, S., Preatoni, A., Cantoni, A., and Invernizzi, F. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest*, 106: 861 – 865, 1994
- [99] Martoni A, Marino A, Sperandi F, et al: Multicentre randomized phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non small cell lung cancer. *Eur J Cancer*; 41: 81 – 92, 2005
- [100] Massarelli E., Andre F., Liu D.D., Lee J. J., Wolf M., Fandi A., Ochs J., Le Chevalier T., Fossella F., and Herbst R. S. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 39: 55 – 61, 2003

- [101] Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* ; 93:825 – 833, 2005
- [102] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442
- [103] Matthews J. N. S. An introduction to randomized controlled clinical trials. Arnold, London, UK., 2000.
- [104] Mavroudis D., Kourousis C., Kakolyris S., Agelaki S., Kalbakis K., Androulakis N., Souglakos J., Vardakis N., Samonis G., and Georgoulas V. Phase I study of the gemcitabine/oxaliplatin combination in patients with advanced solid tumors: a preliminary report. *Semin Oncol*, 27: 25 – 30, 2000
- [105] Miller V.A., Hirsch F.R., and Johnson D.H. Systemic therapy of advanced bronchioloalveolar cell carcinoma: challenges and opportunities. *J Clin Oncol*, 23: 3288 – 3293, 2005
- [106] NCI Common Toxicities Criteria (CTC), version 2, 1999; April 30
- [107] Neugut AI, Jacobson JS. Women and lung cancer: gender equality at a crossroad? *JAMA*; 296: 218 – 219, 2006
- [108] Niho S, Kubota K, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Kakinuma R and Nishiwaki Y: Combination second-line chemotherapy with gemcitabine and docetaxel for recurrent non-small cell lung cancer after platinum-containing chemotherapy: a phase I/II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 52: 19 – 24, 2003
- [109] Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Association between lung cancer Incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale Population-based cohort study, the JPHC Study. *Chest* ; 130: 968 – 975, 2006
- [110] Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ*; 311:899 – 909, 1995

- [111] Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest*; 126: 347 – 351, 2004
- [112] Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533-543
- [113] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108
- [114] Paesmans M., Sculier J.P., Libert P., Bureau G., Dabouis G., Thiriaux J., Michel J., Van Cutsem O., Sergysels R., Mommen P., and et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*, 13: 1221 – 1230, 1995
- [115] Pectasides D, Mylonakis N, Farmakis D, Nikolaou M, Koumpou M, Katselis I, Gaglia A, Kostopoulou V, Karabelis A and Kosmas C: Irinotecan and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer, previously treated with cisplatin-based chemotherapy. A phase II study. *Anticancer Res* 23: 4205 – 4211, 2003
- [116] Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M. Mortality From Smoking in Developed Countries 1950-2000. 2nd revised 2006. International Union Against Cancer (UICC). Geneva: Switzerland. 2006
- [117] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sausse W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR, American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330 – 353
- [118] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet*; 373 (9674): 1525-31, 2009
- [119] Pujol JL, Barlesi F, Daures JL: Should chemotherapy combinations for advanced non small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335 – 345

- [120] Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M: Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008;59:1 – 11
- [121] Ries L, Eisner M, Kosary C. *Cancer statistics review, 1975 – 2002*. National Cancer Institute.; 2005.
- [122] Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al., eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/)
- [123] Rinaldi DA, Lormand NA, Briere JE, Cole JL, Barnes BC, Mills G, Yadlapati S, Felicia Fontenot M, Buller EJ and Rainey JM: A Phase II trial of topotecan and gemcitabine in patients with previously treated, advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 95: 1274 – 1278, 2002
- [124] Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: A phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* ; 23: 142 – 153, 2005
- [125] Ryu JS, Lee HJ. Effects of comorbidity and smoking on the survival of lung cancer patients. *J Clin Oncol*; 24: 5468 – 5469, 2006
- [126] Sakurai H, Asamura H, Watanabe S, Suzuki K, Tsuchiya R. Clinicopathologic features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 222-227
- [127] Salomaa ER, Sallinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest*; 128: 2282 – 2288, 2005
- [128] Sandler A. B., Nemunaitis J., Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 18: 122 – 130, 2000

- [129] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 355: 2542-2550, 2006
- [130] Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* ; 45:S3 - S9, 2004
- [131] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 20: 4285 – 4291, 2002
- [132] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543-3551, 2008
- [133] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 356:92 – 98, 2002
- [134] Schrupp DS, Altorki NK, Henschke CL et al. Non-Small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles and Practice in Oncology*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2005: 753 – 809
- [135] Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al: Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: The Swedish lung cancer study group. *J Clin Oncol*; 23:8380 – 8388, 2005
- [136] SEER Stat Fact Sheets: Lung and Bronchus, 2011. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
- [137] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095 – 2103
- [138] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 353:123 – 132, 2005

- [139] Shibuya K, Inoue M, Lopez AD. Statistical modeling and projections of lung cancer mortality in 4 industrialized countries. *Int J Cancer* ; 117: 476 – 485, 2005
- [140] Socinski M. A., Schell, M. J., Peterman, A., Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20: 1335 – 1343, 2002
- [141] Soon Y, Stockler M, Askie I, et al: Duration of Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials *J Clin Oncol*;27; 3277-3283, 2009
- [142] Souquet P. J., Chauvin, F., Boissel, J. P., and Bernard, J. P. Meta-analysis of randomised trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 12 Suppl 1: S147 – 154, 1995
- [143] Stathopoulos GP, Rigatos S, Malamos NA: Paclitaxel combined with cis-platin as second line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancers refractory to cisplatin. *Oncol Rep* 1999;6:797 – 800
- [144] Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* ; 25: 561 – 570, 2007
- [145] Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers-a different disease. *Nat Rev Cancer* ; 7: 778 -790,2007
- [146] Sweeney C.J., Zhu J., Sandler A.B., Schiller J., Belani C.P., Langer C., Krook J., Harrington D., and Johnson D.H. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 92: 2639 - 2647, 2001
- [147] Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest* ; 125: 27 – 37, 2004
- [148] Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med.* 2008; 5: e185



- [149] Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002;21: 7307 - 7325
- [150] Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW r. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1 580 - 1586 (13)
- [151] Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz MM, Hong WK. Smoking affects treatment outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*; 106:2428 – 2436, 2006
- [152] Tyczynski JE, Bray F, Aareleid T, et al. Lung cancer mortality patterns in selected Central, Eastern and Southern European countries. *Int J Cancer*; 109:598 – 610, 2004
- [153] Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol*; 21: 1544 – 1549, 2003
- [154] Visbal AL, Williams BA, Nichols FC III, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*; 78: 209 – 215, 2004
- [155] Von Plessen, Bergman B, Andresen O, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*; 95: 966 -973,2006
- [156] Wachters F.M., Groen HJ, Biesma B, Schramel FM, Postmus PE, Stigt JA and Smit EF: A randomised phase II trial of docetaxel *versus* docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIb-IV non-small cell lung cancer who failed first-line treatment. *Br J Cancer* 92:15 – 20, 2005
- [157] Wachters F.M., van Putten J.W., Boezen H.M., and Groen H.J. Phase II study of docetaxel and carboplatin as second-line treatment in NSCLC. *Lung Cancer*, 45: 255 – 262, 2004
- [158] Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* ; 25: 472- 478,2007
- [159] Warner KE. The role of research in international tobacco control. *Am J Public Health* 2005;95:976 – 984

- [160] Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, Asma S. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet*;367:749 – 753, 2006
- [161] Weiss G.J, Rosell R, Fossella F, Perry M, Stahel R, Barata F, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Hanna N, Kelly K and Bunn PA Jr: The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in the patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 18: 453 – 460, 2007
- [162] World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package. Geneva: WHO; 2008. Available at: [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower report full 2008.Pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower%20report%20full%202008.Pdf)
- [163] Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, et al. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol* 2002;156:1114-1122
- [164] Yang L, Parkin DM, Li L, Chen Y. Time trends in cancer mortality in China: 1987-1999. *Int J Cancer*;106: 771 – 783, 2003
- [165] Youlten DR , Cramb SM , Baade PD . The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends . *J Thorac Oncol* . 2008

## 7. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. A retrospective analysis of second-line chemotherapy or best supportive care in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. **Hatzidaki D**, Agelaki S, Mavroudis D, Vlachonikolis I, Alegakis A, Georgoulas V; Lung Cancer Group of the Hellenic Oncology Research Group.

*Clin Lung Cancer. 2006 Jul;8(1):49-55.*

2. Non-platinum-based first-line followed by platinum-based second-line chemotherapy or the reverse sequence in patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis by the lung cancer group of the Hellenic Oncology Research Group.

Agelaki S, **Hatzidaki D**, Kotsakis A, Papakotoulas P, Polyzos A, Ziras N, Gioulbasanis I, Karampeazis A, Agelidou A, Tsiafaki X, Chandrinos V, Lerikou M, Georgoulas V.

\*Dr. S. Agelaki and D. Hatzidaki equally contributed to this work

*Oncology. 2010;78(3-4):229-36. Epub 2010 Jun 4.*

3. A retrospective analysis of non-platinum-based first- and second-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer.

Kotsakis A, **Hatzidaki D**, Vamvakas L, Vardakis N, Kalykaki A, Bozionelou V, Androulakis N, Kalbakis K, Saridaki Z, Georgoulas V, Agelaki S.

*Anticancer Res. 2010 Oct;30(10):4335-42.*

## **8. ΑΝΤΙΓΡΑΦΑ ΤΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ**

## A Retrospective Analysis of Second-Line Chemotherapy or Best Supportive Care in Patients with Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer

Dora Hatzidaki,<sup>1</sup> Sofia Agelaki,<sup>1</sup> Dimitris Mavroudis,<sup>1</sup> Ioannis Vlachonikolis,<sup>2</sup> Athanasios Alegakis,<sup>2</sup> Vassilis Georgoulas<sup>1</sup>; for the Lung Cancer Group of the Hellenic Oncology Research Group

### Abstract

**BACKGROUND:** We retrospectively evaluated the clinical characteristics and outcome of patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) enrolled in first-line chemotherapy trials conducted by our group with respect to receiving or not receiving subsequent treatment. **PATIENTS AND METHODS:** Data were collected from 634 patients with stage IIIB/IV NSCLC treated with platinum and nonplatinum agent-based first-line regimens. Patient survival was calculated from the day of registration to first-line chemotherapy trials (OS1) as well as from the day of first-line treatment failure or the initiation of second-line chemotherapy (OS2) until death. The decision for administering second-line chemotherapy was, in all cases, at the discretion of the physician. Two hundred twenty-four patients (35.3%) received second-line chemotherapy (second-line group) in the context of second-line clinical trials run by the same group, and 410 (64.7%) received best supportive care (BSC group). There were significant differences between second-line and BSC groups in terms of age, histology, early discontinuation of first-line chemotherapy, and performance status after first-line treatment. **RESULTS:** Three (1.3%) complete and 25 (11.2%) partial responses to second-line chemotherapy were observed for an overall response rate of 12.5% (95% confidence interval, 8.2%-16.8%). The median OS1 was 13 months and 7 months ( $P < 0.001$ ) and the OS2, 7 months and 3 months ( $P < 0.001$ ) for the second-line and BSC groups, respectively. Multivariate analysis revealed that good performance status, disease stage IIIB, response to first-line treatment, and late termination of first-line chemotherapy were significantly associated with increased survival. The administration of second-line chemotherapy was also independently correlated with better outcome. **CONCLUSION:** The second-line chemotherapy and BSC groups represent different populations of patients with NSCLC. Factors indicative of increased probability of survival could be used to identify the subgroup of patients most likely to benefit from second-line chemotherapy.

*Clinical Lung Cancer*, Vol. 8, No. 1, 49-55, 2006

**Key words:** Prognostic factors, Response, Survival

### Introduction

Platinum agent-based combination chemotherapy represents the standard of care for the first-line treatment of patients with

advanced-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) after the advent of several metaanalyses showing a small but statistically significant survival benefit and improvement in quality of life compared with best supportive care (BSC).<sup>1-3</sup> The newer agents, ie, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine, that were developed during the past decade, combined with platinum agents have been proven more effective than monotherapy with an older or newer drug<sup>4-6</sup> and demonstrated an advantage over the older combinations with respect to efficacy, toxicity, quality of life, and occasionally survival.<sup>5,7</sup> Nonplatinum agent-based doublets have been shown equally effective and can be used as alternatives to platinum agent-based regimens.<sup>8-10</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, University General Hospital of Heraklion, Greece

<sup>2</sup>Department of Biostatistics, School of Medicine, University of Crete, Greece

Submitted: May 15, 2005; Revised: Jun 20, 2006; Accepted: Jun 20, 2006

Address for correspondence: Vassilis Georgoulas, MD, PhD, University General Hospital of Heraklion, PO Box 1352, 71110 Heraklion, Crete, Greece

Fax: 30-2810-392802; e-mail: georgoul@med.uoc.gr

Electronic forwarding or copying is a violation of US and International Copyright Laws. Authorization to photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by CIG Media Group, LP, ISSN #1525-7304, provided the appropriate fee is paid directly to Copyright Clearance Center, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA 978-750-8400.



## Second-Line Chemotherapy in Advanced-Stage NSCLC

Initial studies in the second-line setting using the newer agents alone<sup>11,12</sup> or in combination<sup>13,14</sup> showed considerable activity in pretreated patients with advanced-stage NSCLC. However, most of these studies were small, and many did not report details on previous treatment or patient characteristics. In addition, although all the studies reported response rates, very few provided median survival times or 1-year survival rates, thus precluding safe conclusions for the value of second-line chemotherapy.

Docetaxel was the first agent to be tested in randomized phase III trials in pretreated patients with NSCLC.<sup>15,16</sup> These studies clearly demonstrated that second-line docetaxel was associated with a statistically significant survival benefit over BSC or monotherapy with vinorelbine or ifosfamide. In addition, the analysis of quality of life and clinical benefit showed an advantage in favor of patients treated with docetaxel. Subsequently, pemetrexed disodium was compared with docetaxel and resulted in equivalent survival but with significantly fewer adverse events.<sup>17</sup> To date, docetaxel and pemetrexed are the only chemotherapeutic agents approved for the second-line treatment of patients with advanced-stage NSCLC.

However, despite these positive results, a significant proportion of patients with NSCLC still do not receive second-line chemotherapy.<sup>4,6,18,19</sup> Moreover, the characteristics of patients who receive second-line chemotherapy versus those who do not have not been clearly documented. In this retrospective analysis, we reviewed the patient and disease characteristics of 634 patients with advanced-stage NSCLC who received or did not receive second-line chemotherapy with respect to their clinical outcome.

### Patients and Methods

#### Patients

Six hundred thirty-four patients with histologically or cytologically confirmed NSCLC were enrolled in different phase II and III clinical trials of first-line chemotherapy conducted by the Lung Cancer Group of the Hellenic Oncology Research Group from 1995 to 2000. All patients had inoperable stage IIIB or metastatic stage IV disease and had received the following regimens as first-line chemotherapy: docetaxel/cisplatin ( $n = 249$ ), docetaxel/gemcitabine ( $n = 248$ ), docetaxel/carboplatin ( $n = 43$ ), docetaxel/vinorelbine ( $n = 50$ ), docetaxel/oxaliplatin ( $n = 19$ ), docetaxel ( $n = 8$ ), and docetaxel/cisplatin/vinorelbine ( $n = 17$ ).<sup>8,20-24</sup>

Two hundred twenty-four patients (35.3%) subsequently received second-line chemotherapy, and 410 (64.7%) received BSC. The decision for administering second-line chemotherapy was, in all cases, at the discretion of the physician. The patients in the second-line group were enrolled in phase I or II second-line chemotherapy trials of the Lung Cancer Group of Hellenic Oncology Research Group from 1995 to 2001 and fulfilled the predefined inclusion criteria required by each of the studies.<sup>25-30</sup>

The following regimens were used as second-line chemotherapy: taxane-based with or without platinum compounds ( $n = 39$ ); platinum agent-based, nontaxane-containing

( $n = 99$ ); and nonplatinum irinotecan-based ( $n = 86$ ). The median follow-up period for the whole cohort of patients was 20 months (range, 10-72 months).

#### Statistical Analysis

Survival was calculated from the day a patient was registered to receive first-line chemotherapy (overall survival 1 [OS1]) and from the day of first-line treatment failure (BSC group) or from the day of registration to the second-line chemotherapy protocol (second-line group; overall survival 2 [OS2]) until death. The interval between first-line and second-line chemotherapy was calculated from the day the patient completed the last cycle of first-line chemotherapy until the day of administration of the first cycle of second-line chemotherapy. Patients who received  $< 3$  cycles of first-line chemotherapy were considered to have an "early discontinuation," whereas those who received  $\geq 3$  cycles of chemotherapy were considered as having a late discontinuation of first-line chemotherapy. The cutoff point of 3 cycles was chosen because, in all first-line chemotherapy trials of our group,  $\geq 3$  courses had to be completed before the evaluation of response to treatment. Differences of rates between groups were assessed by Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's test where appropriate.<sup>31</sup> Differences of groups in terms of continuous variables were assessed by the nonparametric Mann-Whitney test, whereas those in terms of survival data were assessed by the log-rank and Wilcoxon tests (Kaplan-Meier analysis).<sup>32</sup> The independent influence of several factors on the risk of nonresponse or relapse was assessed by logistic regression analysis,<sup>33,34</sup> whereas the influence on the failure of survival was assessed by Cox's proportional hazards model.<sup>30</sup>

### Results

#### Patient Demographics and Clinical Characteristics

Patient characteristics are presented in Table 1. There were statistically significant differences between the patients who received second-line therapy and those who received BSC in terms of age ( $P = 0.012$ ), histology ( $P = 0.041$ ), discontinuation of first-line chemotherapy ( $P < 0.001$ ), and performance status (PS) after first-line chemotherapy ( $P < 0.001$ ).

#### Response to First-Line Chemotherapy

An objective response (complete response [CR] plus partial response [PR]) to first-line therapy was achieved in 83 (37.1%) of the 224 patients in the second-line group and in 125 (30.5%) of the 410 patients in the BSC group ( $P = 0.092$ ). The reasons for early discontinuation of treatment were mainly disease progression (92% of the patients) and deterioration of the PS during treatment. Deterioration of PS after first-line chemotherapy was observed in 41 (18.3%) and 124 (30.2%) of second-line and BSC group patients, respectively ( $P < 0.001$ ). After the end of first-line chemotherapy, patients were followed every 3 months. The 3-, 6-, and 12-month disease progression rates were 8.8%, 46.7%, and 84.7% for the second-line group and 6.6%, 42.4%, and 82.8% for the BSC group, respectively. A logistic regression analysis revealed that PS ( $P = 0.001$ ), tumor histology ( $P = 0.021$ ), and age ( $P = 0.023$ ) had significant effects on the risk of disease progression within the first 12 months



**Table 1 Patient Demographics and Clinical Characteristics**

Characteristic	Second-Line Chemotherapy, n (%)	Best Supportive Care n (%)	P Value
Patients Studied	224 (35.3)	410 (64.7)	
Sex			
Male	197 (87.9)	363 (88.5)	0.825
Female	27 (12.1)	47 (11.5)	
Median Age, Years (Range)	60.5 (38-79)	65 (34-8)	0.581
≤ 50	33 (14.7)	34 (8.3)	0.012
> 50	191 (85.3)	376 (91.7)	
Histology			
Adenocarcinoma	100 (44.6)	149 (36.3)	0.041
Nonadenocarcinoma	124 (55.4)	261 (63.7)	
First-Line Chemotherapy			
Platinum agent-based	121 (54)	201 (49)	0.229
Nonplatinum agent-based	103 (46)	209 (51)	
Response to FL Chemotherapy			
CR + PR	83 (37.1)	125 (30.5)	0.092
SD + PD	141 (62.9)	285 (69.5)	
Discontinuation of FL Chemotherapy			
< 3 Cycles	29 (12.9)	133 (32.4)	< 0.001
≥ 3 Cycles	195 (87.1)	277 (67.6)	
WHO PS After FL Chemotherapy			
≤ 1	176 (78.6)	237 (57.8)	< 0.001
2	48 (21.4)	173 (42.2)	
Stage After FL Chemotherapy			
IIIB	23 (10.3)	61 (14.9)	0.102
IV	201 (89.7)	349 (85.1)	

Abbreviations: FL: first-line; WHO = World Health Organization

(Table 2). Sex, disease stage, and early or late discontinuation of first-line chemotherapy had no significant effect on the risk of relapse after first-line chemotherapy.

### Response to Second-Line Chemotherapy

One hundred ten (49.1%) patients in the second-line group received platinum agent-based regimens, and 114 (50.9%) received nonplatinum agent-based regimens. The median interval between the end of first-line chemotherapy and the initiation of second-line chemotherapy was 2.5 months (range, 1-25 months) for the patients who exhibited an objective response (CR plus PR) to first-line chemotherapy compared with 1 month (range, 1-29 months) for the nonresponders ( $P < 0.001$ ).

In an intent-to-treat analysis, 3 CRs (1.3%) and 25 PRs (11.2%) were recorded after the administration of second-line chemotherapy (overall response rate, 12.5%; 95% confidence interval [CI], 8.2%-16.8%). Fifty-four patients (24.1%) exhibited stable disease (SD) and 142 (63.4%) exhibited progressive disease (PD). Thirteen (15.7%) of the 83 responders (CR plus

**Table 2 Logistic Regression Analysis for the Risk of PD in Patients with CR plus PR plus SD After First-Line Chemotherapy**

Variable	Odds Ratio	95% CI	P Value
Age (> 50 Years vs. < 50 Years)	4.74	1.81-12.5	0.023
Performance Status (2 vs. ≤ 1)	6.572	2.47-17.5	0.001
Histology (Adenocarcinoma vs. Nonadenocarcinoma)	3.29	1.19-9.09	0.021

PR) and 15 (10.6%) of the 141 nonresponders (SD plus PD) to first-line chemotherapy exhibited an objective response to second-line chemotherapy ( $P = 0.396$ ; Table 3). Platinum agent-based second-line chemotherapy resulted in an objective response rate of 16.4% compared with an overall response rate of 8.8% obtained with nonplatinum agent-based regimens ( $P = 0.0562$ ; Table 4).

Logistic regression analysis evaluating the effect of various parameters (age, sex, PS, stage, tumor histology, response to first-line chemotherapy, and type of second-line regimen) on the risk of nonresponse to second-line chemotherapy confirmed that only the type of second-line regimen (platinum agent vs. nonplatinum agent-based) had a marked but not significant effect ( $P = 0.062$ ; odds ratio, 2.282; 95% CI, 0.98-5.33).

### Survival Data

The median OS1 was 13 months and 7 months for patients who received second-line chemotherapy and BSC, respectively (Figure 1A;  $P < 0.001$ ). Similarly, the median OS2 was 7 months and 3 months for the second-line and BSC group, respectively (Figure 1B;  $P < 0.001$ ).

Table 5 shows the median OS1 and OS2 for the second-line group with respect to different prognostic factors. OS1 and OS2 were significantly higher for patients with a good PS (at baseline or after first-line chemotherapy), stage IIIB disease (at baseline or after first-line chemotherapy), responders to first-line or second-line chemotherapy, and those with a late discontinuation of first-line chemotherapy.

The Cox's proportional hazards model analysis demonstrated that variables with significant influence on OS1 and OS2 were responses to first-line chemotherapy, early termination of first-line chemotherapy, and PS and disease stage after first-line chemotherapy. Administration of second-line therapy also emerged as an independent prognostic factor for better survival (Table 6). The model also included the interaction between groups and the other explanatory variables. Only the interaction between groups (BSC vs. second-line) and response to first-line chemotherapy (CR plus PR vs. SD plus PD) were significant for OS1 and OS2 ( $P < 0.001$  and  $P < 0.001$ ). The hazard ratio (HR) for a patient with SD or PD relative to a patient with CR or PR for the second-line group was 2.176 (95% CI, 1.69-2.8) for OS1 and 1.952 (95% CI, 1.52-2.51) for OS2. The corresponding HRs were also significantly higher in BSC patients with CR or PR than those with SD or PD (HR, 4.258; 95% CI, 2.75-6.91 for OS1; HR, 4.45; 95% CI, 2.77-7.3 for OS2; Table 6).



## Second-Line Chemotherapy in Advanced-Stage NSCLC

**Table 3** Response to Second-Line Chemotherapy According to Best Response to First-Line Chemotherapy

Response to First-Line Chemotherapy	Response Second-Line Chemotherapy		Total
	CR + PR	SD + PD	
CR + PR	13 (15.7)*	70 (84.3)	83 (37.1)
SD + PD	15 (10.6)	126 (89.4)	141 (62.9)
Total	28 (12.5)	196 (87.5)	224 (100)

Values in parentheses are percentages.  
\* $P = 0.396$ .

### Discussion

Relatively recently, chemotherapy has become the standard of care for patients with advanced-stage NSCLC. Patients with PD after first-line chemotherapy but who have a good PS can still achieve significant prolongation of survival with second-line chemotherapy. Quality of life measurements performed in this setting have shown that the chemotherapy-related adverse events do not outweigh its benefits.

In this retrospective study, we reviewed the course of 634 patients with advanced-stage NSCLC treated on first-line chemotherapy. We observed that only 35% of the patients finally went on to receive second-line therapy. These patients were treated at a time when second-line chemotherapy was not yet established as an approach that improves the outcome of patients with NSCLC. However, despite the fact that effective second-line treatments became available after this period, even in recent trials of first-line chemotherapy only 30%-40% of patients finally received second-line treatment.<sup>4,6,18,19</sup>

The group that received chemotherapy consisted of relatively more patients aged < 50 years. In accordance, Hensing et al reported that advanced age was associated with a decreased likelihood of receiving second-line chemotherapy, although this was not significant in multivariate analysis.<sup>35</sup> Massarelli et al also reported that patients who received chemotherapy beyond second line were younger than those who did not.<sup>36</sup>

Adenocarcinoma histology was more prevalent in the group that received second-line chemotherapy than in the BSC group. Similarly, in the report by Hensing et al, nonsquamous cell histology was associated with a higher likelihood of receiving second-line chemotherapy.<sup>35</sup> Although multivariate analyses performed on large cooperative group studies of cytotoxic chemotherapy in advanced-stage NSCLC suggest that histology is of little prognostic significance, it is possible that certain subtypes might have different biologic behavior.<sup>37,38</sup> Thus, patients with bronchioalveolar carcinoma (BAC) or adenocarcinoma presenting BAC features might survive longer.<sup>39</sup> It is estimated that BAC features are present in up to 40% of adenocarcinomas, possibly conferring a more indolent clinical course to this particular subtype.<sup>40</sup>

Response to first-line chemotherapy was not significantly different among the second-line and BSC groups, but in the second-line group, fewer patients had discontinued first-line treatment before the completion of 3 cycles, and fewer patients had demonstrated a deterioration in their PS during first-line

**Table 4** Response to Second-Line Chemotherapy According to Regimen

Second-Line Regimen	Response to Second-Line Chemotherapy	
	CR + PR	SD + PD
Platinum Agent-Based (n = 110)	18 (16.4)*	92 (83.6)
Nonplatinum Agent-Based (n = 114)	10 (8.8)	104 (91.2)
Total (n = 224)	28 (12.5)	197 (87.9)

Values in parentheses are percentages.  
\* $P = 0.0562$ .

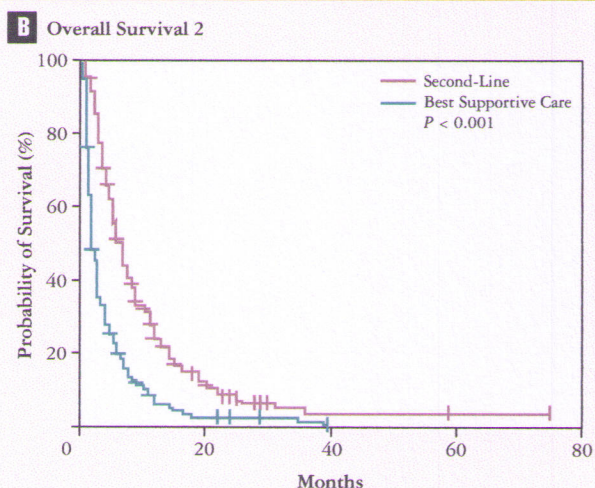
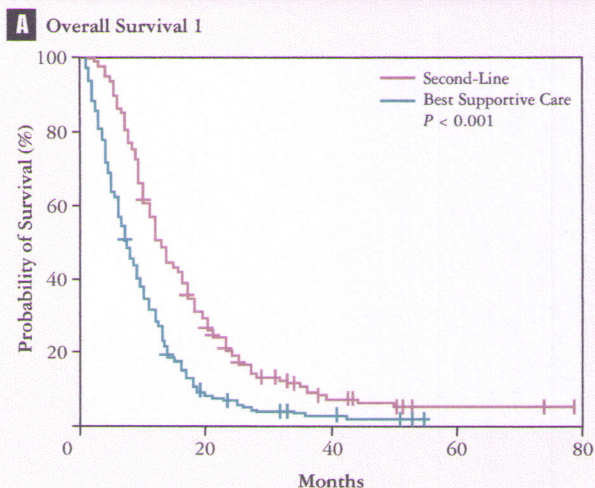
treatment compared with the BSC group. These observations also support the hypothesis that tumors of patients who finally receive second-line treatment perhaps have a molecular signature characteristic of a less aggressive biology.

Patients with a PS of 2 were represented to a lesser extent in the second-line group compared with the BSC group. In the randomized trials of second-line chemotherapy, patients with PS 2 compose only 11%-25% of the total population.<sup>15-17</sup> Patients with a poor PS are also underrepresented in first-line chemotherapy trials, have disease that tends to progress quickly, and have substantially shorter survival rates.<sup>41,42</sup> Indeed, in our analysis, patients with PS 2 were at higher risk of progression after first-line chemotherapy. It is expected that these patients have a significantly lower probability for receiving further treatment. This is true even for patients with PS 1 at diagnosis, who were shown to be less prone to proceed to second-line treatment.<sup>35</sup>

The results of the present analysis indicate that objective responses to second-line chemotherapy were more frequent but not significantly different (15.7% vs. 10.6%;  $P =$  not significant) among patients responding to first-line chemotherapy than among nonresponders. Moreover, approximately 11% of nonresponders to first-line chemotherapy obtained objective responses after second-line treatment. Several phase II studies have demonstrated that response rates to second-line chemotherapy are higher among patients who respond to first-line treatment.<sup>25,43</sup> Shepherd et al reported no objective responses to docetaxel among patients whose disease had progressed on first-line chemotherapy.<sup>16</sup> A trend toward higher response rates to docetaxel was also observed among patients who had platinum-resistant disease compared with those who had platinum-refractory disease (10% vs. 5%, respectively) in the trial by Fossella et al.<sup>15</sup> However, the positive relationship between the response to first-line and subsequent second-line therapy is not univocal, because other groups have reported no correlation between response to first-line and second-line treatment.<sup>44-47</sup>

Limited data are available on the activity of platinum-containing doublets in the second-line setting as a result of the more frequent administration of platinum agent-based regimens as first-line treatment. A response rate of 16% was recorded upon treatment with second-line platinum agent-based combinations. A trend toward higher antitumor activity with platinum versus non-platinum-agent-based regimens that failed to reach statistical significance was also evident ( $P = 0.0562$ ).



**Figure 1 Overall Survival in Patients Receiving Second-Line Therapy Versus Best Supportive Care**

(A) Overall survival of patients treated with second-line chemotherapy or BSC from enrollment to first-line chemotherapy (OS1). (B) Overall survival of patients treated with second-line chemotherapy or BSC from the day of first-line treatment failure (BSC group) or the day of registration for second-line chemotherapy (second-line group; OS2).

Despite the fact that all possibly relevant predictive factors of response to chemotherapy have been included in a multivariate analysis, the only factor with a marginal significance was platinum agent-based second-line therapy. It is possible that a larger sample would have enabled us to identify factors predictive of response. To the best of our knowledge, no such factors have been consistently identified in the literature.

The ultimate goal of treatment of patients with NSCLC remains the prolongation of survival. Median overall survival for the second-line group, calculated from the day of registration to second-line treatment, was 7 months. This is in accordance with the survival outcomes of 5.6-8.3 months achieved in the randomized trials of second-line chemotherapy.<sup>15-17</sup> A median survival time of 6.7 months has also been reported for the group that received the epidermal growth factor receptor tyrosine ki-

**Table 5 Survival for the Second-Line Group from the Time of Enrollment to First-Line (OS1) and Second-Line Chemotherapy (OS2) According to Patient and Treatment Characteristics**

Characteristic	Median OS1	P Value*	Median OS2	P Value*
<b>Performance Status at Baseline</b>				
≤ 1	9.5	0.005	5	0.008
≥ 2	7		3	
<b>Performance Status After First-Line Chemotherapy</b>				
≤ 1	11	< 0.001	6	< 0.001
2	6.5		3	
<b>Stage at Baseline</b>				
IIIB	12.5	< 0.001	6.5	< 0.001
IV	8		3.5	
<b>Stage After First-Line Chemotherapy</b>				
IIIB	14	< 0.001	9	< 0.001
IV	8		4	
<b>Best Response to First-Line Chemotherapy Regimen</b>				
CR + PR	15	< 0.001	8.5	< 0.001
SD + PD	6.5		3	
<b>Best Response to Second-Line Chemotherapy Regimen</b>				
CR + PR	23	< 0.001	18	< 0.001
SD + PD	12		5.5	
<b>Early vs. Late Discontinuation of First-Line Chemotherapy</b>				
< 3 Cycles	3	< 0.001	1	< 0.001
≥ 3 Cycles	12		6	
<b>Sex</b>				
Male	9	0.823	4.5	0.974
Female	10		5.5	
<b>Age (Years)</b>				
≤ 50	11	0.052	7	0.052
> 50	9		4.5	
<b>Histology</b>				
Adenocarcinoma	9	0.888	5	0.667
Nonadenocarcinoma	9		4.5	
<b>Type of First-Line Regimen</b>				
Platinum agent-based	10	0.271	5	0.367
Nonplatinum agent-based	8.5		4	
<b>Type of Second-Line Regimen</b>				
Platinum agent-based	12	0.35	7	0.636
Nonplatinum agent-based	13.5		6.5	

\*Log-rank test.



## Second-Line Chemotherapy in Advanced-Stage NSCLC

**Table 6** Cox's Proportional Hazards Regression Analysis for Overall Survival from Enrollment to First-Line (OS1) and Second-Line (OS2) Chemotherapy

Variable	Overall Survival 1			Overall Survival 2		
	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI	P Value
Response to First-Line Chemotherapy (CR + PR vs. SD + PD) for Second-Line Group	2.176	1.69-2.8	< 0.001	1.952	1.52-2.51	< 0.001
Response to First-Line Chemotherapy (CR + PR vs. SD + PD) for BSC Group	4.258	2.75-6.91	< 0.001	4.45	2.77-7.3	< 0.001
Discontinuation of First-Line Chemotherapy						
≥ 3 Cycles vs. ≤ 2 cycles	2.793	2.27-3.45	< 0.001	2.101	1.72-2.56	< 0.001
PS After First-Line Chemotherapy						
≤ 1 vs. 2	1.417	1.19-1.7	< 0.001	1.3	1.09-1.56	0.003
Stage After First-Line Chemotherapy						
IIIB vs. IV group	1.792	1.38-2.33	< 0.001	1.663	1.28-2.16	< 0.001
Second-line vs. BSC group	1.138	1.03-1.26	0.015	1.206	1.02-1.45	0.041

nase inhibitor erlotinib in a randomized comparison of erlotinib versus placebo in the second- or third-line setting.<sup>48</sup>

Performance status has been consistently identified as an important prognostic factor in patients with NSCLC.<sup>37,49</sup> In this analysis, poor PS at baseline and after the end of first-line treatment was associated with shorter OS1 and OS2 for patients who received second-line treatment. Disease stage IIIB at diagnosis and after the completion of first-line chemotherapy had a positive influence on survival compared with disease stage IV, underlining the need for earlier diagnosis of NSCLC. Objective response to first-line and second-line treatment and late discontinuation of first-line chemotherapy were also associated with better survival outcomes, possibly reflecting tumor characteristics associated with a more favorable clinical course.

Application of multivariate analyses on the factors associated with OS1 and OS2 in the total patient population showed that good PS, disease stage IIIB, objective response, and late discontinuation of first-line therapy were independent prognostic factors for better survival outcomes. The administration of second-line chemotherapy was also an independent prognostic factor for better survival, irrespective of the significant differences in patient characteristics between the second-line and BSC groups. The retrospective nature of this analysis should be taken into account when considering the above-mentioned observation. However, it adds to the general agreement on the value of second-line chemotherapy for the treatment of certain patients with NSCLC.

The new challenge in the treatment of patients with NSCLC posed by the availability of the new targeted therapies is the selection of the patients more likely to benefit from these well-tolerated and effective agents. However, erlotinib, the only agent available as a second- and third-line treatment received approval after the BR.21 study, which included patients who had received 1 or 2 previous therapies and were deemed unsuitable for further chemotherapy.<sup>48</sup> It is not yet clear whether patients who are otherwise eligible for chemotherapy should receive a second-line chemotherapeutic agent or erlotinib. Therefore, selection criteria to better define patients who will derive greater benefit from second-line chemotherapy are still of value.

### Conclusion

This retrospective analysis shows that patients with NSCLC who proceed with second-line chemotherapy probably represent a selected population with favorable patient and/or tumor characteristics that enable them to receive further treatment. These characteristics could be used to identify the subgroup of patients more likely to benefit from second-line chemotherapy. Future, well-designed, randomized trials targeting patients with good prognostic factors could help to advance our treatment options for patients with NSCLC. However, because a plateau has probably been reached with existing cytotoxic drugs, the promising results coming from the field of targeted therapies have raised hopes that significant progress will emerge from the incorporation of these agents into the standard treatment of patients with NSCLC. Patients included in the less favorable prognostic group are candidates for treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. Alternative treatment options for these patients should also be explored.

### Acknowledgement

This work was partly supported by a research grant from the Cretan Association for Biomedical Research.

### References

- Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomised trials of systemic chemotherapy versus supportive treatment in non-resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 12:S147-S154.
- Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994; 106:861-865.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909.
- Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:122-130.
- Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:360-367.
- Lilenbaum RC, Herndon JE II, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23:190-196.
- Cardenal F, Lopez-Cabrero MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:12-18.
- Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-



- based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 357:1478-1484.
9. Smit EF, van Meerbeek JR, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC.08975. *J Clin Oncol* 2003; 21:3909-3917.
  10. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22:330-353.
  11. Belani CP. Single agents in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:10-14.
  12. Fossella FV, Lee JS, Hong WK. Management strategies for recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24:455-462.
  13. Ferrigno D, Buccheri G. Second-line chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer: do new agents make a difference? *Lung Cancer* 2000; 29:91-104.
  14. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, et al. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 2000; 18:3722-3730.
  15. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354-2362.
  16. Shepherd FA, Dancy J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-2103.
  17. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597.
  18. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291.
  19. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1335-1343.
  20. Giannakakis T, Kakolyris S, Theodoropoulos E, et al. A multicenter phase II study of docetaxel and carboplatin combination as front-line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2002; 22:3743-3748.
  21. Georgoulas V, Androulakis N, Dimopoulos AM, et al. First-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and cisplatin: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1998; 9:331-334.
  22. Kourousis C, Androulakis N, Kakolyris S, et al. First-line treatment of advanced non-small cell lung carcinoma with docetaxel and vinorelbine. *Cancer* 1998; 83:2083-2090.
  23. Georgoulas V, Androulakis N, Bouras D, et al. Combination chemotherapy with docetaxel, vinorelbine and cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II study of the Greek Cooperative Group for Lung Cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:213-220.
  24. Georgoulas V, Kourousis C, Androulakis N, et al. Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:914-920.
  25. Androulakis N, Kourousis C, Kakolyris S, et al. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small-cell lung cancer after cisplatin- or docetaxel-based chemotherapy: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1998; 9:1127-1130.
  26. Kakolyris S, Kourousis C, Souglakos J, et al. Cisplatin and irinotecan (CPT-11) as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34:571-576.
  27. Mavroudis D, Kourousis C, Kakolyris S, et al. Phase I study of the gemcitabine/oxaliplatin combination in patients with advanced solid tumors: a preliminary report. *Semin Oncol* 2000; 27:25-30.
  28. Kakolyris S, Papadakis E, Tsiafaki X, et al. Docetaxel in combination with gemcitabine plus rhG-CSF support as second-line treatment in non-small cell lung cancer. A multicenter phase II study. *Lung Cancer* 2001; 32:179-187.
  29. Agelaki S, Bania H, Kourousis C, et al. Vinorelbine-based regimens as salvage treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer: two parallel multicenter phase II trials. *Oncology* 2001; 60:235-241.
  30. Georgoulas V, Kourousis C, Agelidou A, et al. Irinotecan plus gemcitabine vs irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin: a multicentre, randomised, phase II study. *Br J Cancer* 2004; 91:482-488.
  31. Altman GD. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall; 1991.
  32. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall; 1999.
  33. Matthews JNS. *An Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials*. London: Arnold; 2000.
  34. Collett D. *Modelling Binary Data*. London: Chapman and Hall; 1999.
  35. Hensing TA, Schell MJ, Lee JH, et al. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47:253-259.
  36. Massarelli E, Andre F, Liu DD, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39:55-61.
  37. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9:1618-1626.
  38. Kris MG, Cohen E, Gralla RJ. An analysis of 134 phase II trials in NSCLC. Presented at: 4th World Conference on Lung Cancer; August 25-30, 1985; Toronto, Canada. Abstract #39.
  39. Ebricht MI, Zakowski MF, Martin J, et al. Clinical pattern and pathologic stage but not histologic features predict outcome for bronchioloalveolar carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1640-1646; discussion 1646-1647.
  40. Miller VA, Hirsch FR, and Johnson DH. Systemic therapy of advanced bronchioloalveolar cell carcinoma: challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 2005; 23:3288-3293.
  41. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17:3188-3194.
  42. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2639-2647.
  43. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2081-2085.
  44. Gandara DR, Vokes E, Green M, et al. Activity of docetaxel in platinum-treated non-small-cell lung cancer: results of a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:131-135.
  45. Biesma B, Smit EF, Postmus PE. A dose and schedule finding study of gemcitabine and etoposide in patients with progressive non-small cell lung cancer after platinum containing chemotherapy. *Lung Cancer* 1999; 24:115-121.
  46. Wächters FM, van Putten JW, Boezen HM, et al. Phase II study of docetaxel and carboplatin as second-line treatment in NSCLC. *Lung Cancer* 2004; 45:255-262.
  47. Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, et al. Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer* 2005; 93:763-769.
  48. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
  49. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995; 13:1221-1230.



## Non-Platinum-Based First-Line Followed by Platinum-Based Second-Line Chemotherapy or the Reverse Sequence in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis by the Lung Cancer Group of the Hellenic Oncology Research Group

Sofia Agelaki<sup>a</sup> Dora Hatzidaki<sup>a</sup> Athanasios Kotsakis<sup>a</sup> Pavlos Papakotoulas<sup>b</sup>  
Aris Polyzos<sup>c</sup> Nikolaos Ziras<sup>d</sup> Ioannis Gioulbasanis<sup>a</sup> Athanasios Karampeazis<sup>a</sup>  
Athina Agelidou<sup>e</sup> Xanthi Tsiafaki<sup>f</sup> Vassilis Chandrinos<sup>g</sup> Maria Lerikou<sup>h</sup>  
Vassilis Georgoulis<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medical Oncology, University General Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, <sup>b</sup>2nd Department of Medical Oncology, Theagenion Anticancer Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, <sup>c</sup>Medical Oncology Unit, Department of Propedeutic Medicine, Medical School, University of Athens, Laikon Hospital, Athens, <sup>d</sup>2nd Department of Medical Oncology, Metaxa's Anticancer Hospital of Pireas, Pireas, <sup>e</sup>1st Department of Pulmonary Diseases, Sotiria General Hospital of Athens, <sup>f</sup>1st and <sup>g</sup>2nd Departments of Pulmonary Diseases, Sismanoglion General Hospital of Athens, and <sup>h</sup>8th Department of Pulmonary Diseases, Sotiria General Hospital of Athens, Athens, Greece

### Key Words

Non-small cell lung cancer, survival · Platinum-based chemotherapy · Non-platinum-based chemotherapy

### Abstract

**Background:** Non-platinum-containing regimens have been proposed as alternatives to platinum-based doublets in the first-line treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). However, conflicting results about their equivalence have been reported. **Methods:** We reviewed the records of patients enrolled in randomized controlled first-line trials conducted by the Hellenic Oncology Research Group from February 1997 to September 2006. The outcome of patients treated with first-line non-platinum-based chemotherapy who received platinum-based chemotherapy

upon progression (cohort A) or platinum-based first-line chemotherapy followed by non-platinum-containing second-line chemotherapy (cohort B) was retrospectively analyzed. **Results:** Two-hundred and sixty-seven patients were identified in cohort A, and 123 in cohort B. Median follow-up time was 12.5 and 15.7 months for cohorts A and B. A significantly higher response rate and time to tumor progression (TTP) was recorded for patients treated with platinum-based compared to those receiving non-platinum-based first-line chemotherapy (45.5 vs. 21.3%,  $p < 0.0001$  and 5.8 vs. 3.1 months,  $p = 0.002$ , respectively). Platinum-based regimens administered as second-line treatment resulted in a

S.A. and D.H. equally contributed to this work.

### KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2010 S. Karger AG, Basel  
0030-2414/10/0784-0229\$26.00/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/ocl](http://www.karger.com/ocl)

Sofia Agelaki, MD, PhD  
Department of Medical Oncology  
University General Hospital of Heraklion, PO Box 1352  
GR-711 10 Heraklion (Greece)  
Tel. +30 281 039 2783. Fax +30 281 039 2857. E-Mail [sofrosec@med.uoc.gr](mailto:sofrosec@med.uoc.gr)



13.1% response rate. TTP for second-line chemotherapy did not differ significantly between the two cohorts. Median overall survival was 13.3 and 15.7 months for cohorts A and B ( $p = 0.538$ ). **Conclusion:** Both sequences resulted in similar efficacy in terms of overall survival. Encouraging median survival was achieved for selected patients with NSCLC who received both first- and second-line chemotherapy.

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Platinum-based chemotherapy represents the standard treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) according to recommendations in use since 1997 [1]. During the last decade, new agents, including paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, and irinotecan, emerged as active single agents in stage IIIB/IV NSCLC. Several randomized trials comparing combinations of these agents with the new agent plus either cisplatin or carboplatin were designed to challenge the role of platinum compounds mainly due to the notable toxicities associated with the use of cisplatin [2]. These randomized trials generally found equivalent efficacy with somewhat differing toxicity profiles [2], and led to the current American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines stating that non-platinum doublets can be used as alternatives to the classical platinum-based combinations in advanced NSCLC [3].

Subsequently, several meta-analyses were undertaken to compare the efficacy and toxicity of platinum- to non-platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC patients. One meta-analysis demonstrated that the response rate and 1-year survival were higher with platinum-based regimens [4]. However, when single-agent trials were excluded and platinum-based therapies were compared with 3rd-generation-based combination regimens only, no statistically significant difference in survival could be found [4]. Another meta-analysis of phase III trials, comparing 3rd-generation platinum- versus non-platinum-based combinations in advanced NSCLC, showed that patients treated with platinum-based doublets had a lower risk of being refractory to chemotherapy and a statistically significant reduction in the risk of death without an unacceptable increase in toxicity [5]. A third meta-analysis confirmed that cisplatin- but not carboplatin-based regimens are associated with a slight survival advantage at 1 year compared to non-platinum-based doublets [6].

Regardless of the type of first-line therapy, patients eventually experience disease progression, generally

within a median of 3–6 months from the initiation of front-line chemotherapy. Although it is difficult to estimate the proportion of patients who receive second-line treatment, approximately 40–50% of patients did so in recent first-line trials [7, 8]. The administration of second-line treatment has been clearly shown to improve the survival of patients with NSCLC and this strategy is now considered as the standard of care for patients with good performance status (PS) who are resistant to first-line chemotherapy [3].

Docetaxel, pemetrexed and erlotinib are the agents currently approved for use in the second-line setting on the basis of the results of randomized phase III trials [9–11]. It should be noted here that most of the patients enrolled in these trials had been treated with platinum-based first-line regimens. The optimal second-line treatment for patients progressing after non-platinum-based first-line therapy is not currently known. Platinum-based chemotherapy possibly represents an option for those patients who maintain a good PS.

The Lung Cancer Group of the Hellenic Oncology Research Group (HORG) conducted several phase III trials comparing either platinum- to non-platinum-based doublets [12–14] or different non-platinum-based regimens [15, 16]. Eligible patients progressing after or during first-line chemotherapy were subsequently given second-line chemotherapy. In this report, the outcome of patients treated with first-line non-platinum-based 3rd-generation regimens who received platinum-based second-line chemotherapy upon progression (cohort A) was reviewed with respect to the outcome of patients treated with first-line platinum-based chemotherapy who subsequently received non-platinum-based second-line chemotherapy (cohort B).

## Patients and Methods

The records of 1,624 patients with histologically or cytologically confirmed stage IIIB/IV NSCLC enrolled in randomized controlled first-line chemotherapy trials conducted by HORG from February 1997 to September 2006 were reviewed. Among those, 509 (31.3%) patients subsequently received second-line chemotherapy. Second-line regimens administered to the patients were also recorded. One thousand and seventy-nine patients received first-line non-platinum-based chemotherapy. Two hundred and sixty-seven (25.0%) patients who were subsequently treated with platinum-based second-line chemotherapy were included in the present analysis. Second-line regimens administered were the following: vinorelbine/platinum ( $n = 84$  patients); taxane/platinum ( $n = 60$ ); gemcitabine/platinum ( $n = 5$ ); pemetrexed/platinum ( $n = 5$ ); irinotecan/platinum ( $n = 80$ ); cisplatin/

**Table 1.** Patient characteristics at baseline

	Cohort A (n = 267)		Cohort B (n = 123)		p value
	n	%	n	%	
Age, median (range)	61.0 (34–85)		60.0 (38–75)		0.278
Sex					
Male	231	86.5	112	91.1	0.201
Female	36	13.5	11	8.9	
Performance status					
0	143	53.6	52	42.3	0.083
1	111	41.6	66	53.7	
2	13	4.9	5	4.1	
Histological subtypes					
Squamous	86	32.2	43	35.0	
Adenocarcinoma	115	43.1	39	31.7	
Large cell	8	3.0	6	4.9	
Other	58	21.7	35	28.4	
Stage					
IIIB	92	34.5	50	40.7	0.238
IV	175	65.5	73	59.3	
Cycles received, median number (range)	3 (1–12)		6 (1–9)		0.0001
Interval between first- and second-line chemotherapy, median (range)	1.4 (1.0–34.6)		2.6 (1.0–35.0)		0.001

etoposide (n = 30); oxaliplatin (n = 1), and ifosfamide/mitomycin/cisplatin (n = 2).

During the same period, 545 patients received platinum-based chemotherapy. One hundred and twenty-three (23.0%) patients were subsequently treated with second-line non-platinum-based chemotherapy consisting of the following regimens: irinotecan (n = 27 patients); gemcitabine (n = 1); vinorelbine (n = 2); vinorelbine/ifosfamide (n = 19); docetaxel (n = 6); docetaxel/gemcitabine (n = 3); vinorelbine/gemcitabine (n = 2); irinotecan/gemcitabine (n = 59); vinorelbine/topotecan (n = 1), and etoposide (n = 3). It should be noted that in 84% of patients included in the present analysis second-line chemotherapy was given within a clinical trial.

#### Statistical Analysis

Survival was calculated both from the day that the patient was registered to receive first-line chemotherapy until death and from the day of registration to second-line chemotherapy until death. Time to tumor progression (TTP) was calculated from the day of administration of the first cycle until progression or death from any cause for both first- and second-line chemotherapy. The interval between first- and second-line chemotherapy was calculated from the day that the patient completed the last cycle of first-line chemotherapy until the day of administration of the first cycle of second-line chemotherapy. Differences in rates between groups were compared with either the two-sided Fisher's exact test or the Pearson's  $\chi^2$  test. Differences between groups in terms of continuous variables were assessed by the non-parametric Mann-Whitney test. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival and TTP curves, and the log-rank test was used to compare the curves. The risk of non-response or death was as-

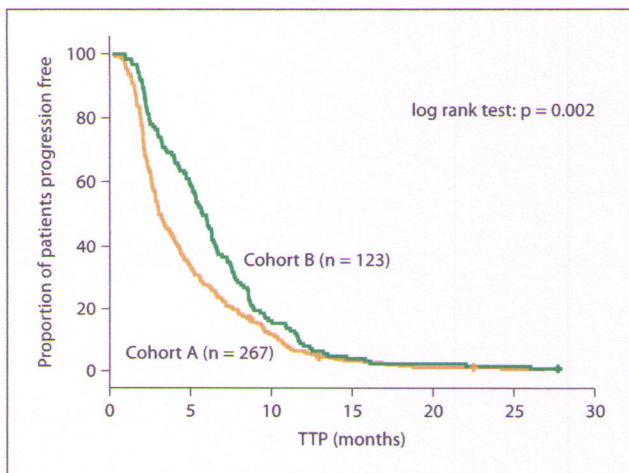
sessed by logistic regression analysis. A univariate Cox regression analysis, with hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs), was used to assess the association between each potential prognostic factor and survival. These factors were then included in a multivariate Cox proportional hazards regression model to evaluate the independent significance of different variables on survival. p values of <0.05 were considered statistically significant for all comparisons.

## Results

### Patient Demographics and Clinical Characteristics

The characteristics of the patients included in present analysis are presented in table 1. Twenty-six (9.7%) and 15 (12.2%) patients in cohorts A and B had cytologically proven wet stage IIIB disease. Sixty-six (24.7%) and 35 (28.5%) patients in cohorts A and B had locally advanced stage IIIB disease amenable to radical radiotherapy. These patients were planned to receive induction chemotherapy with platinum- or non-platinum-based regimens followed by concurrent chemoradiotherapy. As shown in table 1, there were statistically significant imbalances between the patients treated within cohorts A and B in terms of the median number of cycles received (p = 0.0001) and the median interval between first- and second-line chemotherapy (p = 0.001).





**Fig. 1.** Time to progression (TTP) in patients treated with first-line chemotherapy within cohorts A and B.

#### First-Line Chemotherapy Efficacy

The median number of cycles administered to patients who received non-platinum-based first-line chemotherapy was 3 (range 1–12 cycles), whereas the respective number for patients who received platinum-based first-line chemotherapy was 6 (range 1–9 cycles,  $p = 0.0001$ ). An objective response (CR+PR) to first-line therapy was achieved in 57 (21.3%) of 267 patients in cohort A and in 56 (45.5%) of 123 patients in cohort B ( $p = 0.0001$ ; table 2). The risk of being a non-responder was 3.1 times higher for patients treated with first-line non-platinum-based chemotherapy (OR 3.1; 95% CI 1.94–4.87,  $p = 0.0001$ ). When patients treated with single agents were excluded from the analysis, a significantly higher risk of being a non-responder was still evident for patients treated with first-line non-platinum-based chemotherapy (OR 2.8; 95% CI 1.746–4.497,  $p = 0.0001$ ).

Significantly higher response rates were achieved with first-line platinum-based compared to non-platinum-based chemotherapy, both in patients with PS0 (44.2 vs. 20.3%,  $p = 0.001$ ) and PS1 (45.5 vs. 21.6%,  $p = 0.001$ ). Similarly, in patients with squamous carcinomas, a highly significant response rate with first-line platinum- compared to non-platinum-based chemotherapy was observed (67.4 vs. 14.0%,  $p = 0.0001$ ). However, patients with adenocarcinoma and large cell carcinoma treated with first-line platinum- or non-platinum-based chemotherapy did not demonstrate a significant difference in response rates (28.9 vs. 27.3%).

**Table 2.** Best response to first-line treatment

	Cohort A (n = 267)	Cohort B (n = 123)
CR	2 (0.7%)	2 (1.6%)
PR	55 (20.6%)	54 (43.9%)
ORR	57 (21.3%)	56 (45.5%)*
95% CI	16.4–26.3%	36.7–54.3%
SD	67 (25.1%)	36 (29.3%)
PD	143 (53.6%)	31 (25.2%)

\*  $p = 0.0001$ .

CR = Complete response; PR = partial response; ORR = overall response rate; SD = stable disease; PD = progressive disease; 95% CI = 95% confidence interval.

Median duration of response was 4.9 and 4.7 months for cohorts A and B. However, median TTP was significantly shorter for patients receiving first-line non-platinum-based chemotherapy (5.8 vs. 3.1 months,  $p = 0.002$ ; fig. 1). Similarly, patients with PS0 treated with non-platinum-based first-line chemotherapy had a significantly shorter median TTP (5.7 vs. 3.0 months,  $p = 0.006$ ), whereas in patients with PS1, a trend for shorter median TTP was also evident with non-platinum- compared to platinum-based chemotherapy (5.7 vs. 3.5 months,  $p = 0.057$ ). More patients in cohort A discontinued treatment due to disease progression (50.2 vs. 26.8%,  $p = 0.0001$ ), and less completed treatment as per protocol (37.5 vs. 61.0%,  $p = 0.0001$ ) compared to cohort B. However, no difference was observed in treatment discontinuation due to toxicity among the two cohorts.

#### First-Line Chemotherapy Toxicity

First-line chemotherapy was generally well tolerated. No significant difference in the rates of severe grade III and IV hematologic toxicity was observed for platinum- and non-platinum-based regimens (table 3). Regarding non-hematologic toxicity, significantly higher rates of severe nausea/vomiting (9.7 vs. 0.4%,  $p = 0.0001$ ) and diarrhea (6.5 vs. 2.2%,  $p = 0.036$ ) were recorded in the first-line for cohort B compared to cohort A (table 4).

#### Second-Line Chemotherapy Efficacy

The median interval between the end of first-line and the initiation of second-line chemotherapy was 1.4 months for patients treated in cohort A and 2.6 months for those in cohort B ( $p = 0.001$ ).

In an intention-to-treat analysis 2 (0.7%) complete and 33 (12.4%) partial responses were recorded following the

**Table 3.** Incidence of grade III and IV hematologic toxicity recorded in the first-line treatment

	Cohort A (n = 267)				Cohort B (n = 123)				p value
	grade III		grade IV		grade III		grade IV		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Neutropenia	43	16.1	23	8.6	13	10.6	23	18.7	0.342
Anemia	2	0.7	–	–	2	1.6	–	–	0.009
Thrombocytopenia	3	1.1	1	0.4	1	0.8	–	–	0.138
Febrile neutropenia	7	2.6	6	2.2	2	1.6	3	2.4	0.725

**Table 4.** Incidence of grade III and IV non-hematologic toxicity recorded in the first-line treatment

	Cohort A (n = 267)				Cohort B (n = 123)				p value
	grade III		grade IV		grade III		grade IV		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nausea/vomiting	1	0.4	–	–	10	8.1	2	1.6	0.0001
Diarrhea	6	2.2	–	–	7	5.7	1	0.8	0.036
Mucositis	1	0.4	1	0.4	3	2.4	1	0.8	0.062
Neurotoxicity	3	1.1	–	–	3	2.4	2	1.6	0.057

**Table 5.** Best response to second-line treatment

	Cohort A (n = 267)	Cohort B (n = 123)
CR	2 (0.7%)	–
PR	33 (12.4%)	9 (7.3%)
ORR	35 (13.1%)	9 (7.3%)*
95% CI	9.1–17.2%	2.7–11.9%
SD	76 (28.5%)	44 (35.8%)
PD	156 (58.4%)	70 (56.9%)

\* p = 0.093.

CR = Complete response; PR = partial response; ORR = overall response rate; SD = stable disease; PD = progression disease; 95% CI = 95% confidence interval.

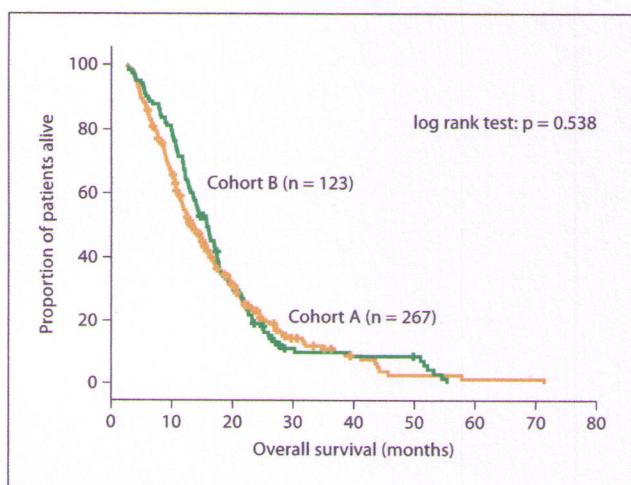
administration of second-line platinum-based chemotherapy in patients treated within cohort A (overall response rate 13.1% (95% CI: 9.1–17.2%)), whereas in cohort B, 9 patients (7.3%, 95% CI: 2.7–11.9%) achieved an objective partial response to second-line non-platinum-based regimens (p = 0.093) (table 5). Median duration of response was similar for both cohorts (5.7 vs. 5.6 months, p = 0.853).

In both cohorts, the response rate to second-line treatment was not significantly different among the groups achieving complete and partial response versus stable and progressive disease to first-line chemotherapy. Thus, in cohort A, 9 (15.8%) of the 57 responders and 26 (12.3%) of 210 non-responders to first-line chemotherapy achieved an objective response to second-line chemotherapy (p = 0.499). In cohort B, 5 of the 56 responders (8.9%) and 4 of 67 (6%) non-responders to first-line chemotherapy achieved an objective response to second-line treatment (p = 0.530). Median TTP was similar for both groups (3.0 vs. 3.1 months for cohorts A and B). No difference regarding the administration of third-line EGFR tyrosine-kinase inhibitors was observed among the two cohorts.

#### Survival Data

The median overall survival calculated from registration to first-line chemotherapy until death was 13.3 months (95% CI: 11.4–15.1) for cohort A and 15.7 months (95% CI: 13.4–18.0) for cohort B with 1-year survival rates of 54.8% (95% CI: 50.1–59.5%) and 67.5% (95% CI: 62.7–72.3%), respectively (p = 0.538; fig. 2). Median overall survival did not differ significantly in patients with PS0 [13.3 (95% CI: 10.3–16.2) and 16.9 (95% CI: 12.8–21.0)





**Fig. 2.** Overall survival in patients treated within cohorts A and B.

months,  $p = 0.389$ ] and PS1 [12.6 (95% CI: 3.5–43.9) and 15.2 (95% CI: 2.6–52.2) months,  $p = 0.655$ ] treated in cohorts A and B. However, the risk of death in the first year was significantly higher for patients treated with first-line non-platinum-containing chemotherapy (cohort A; OR: 1.694, 95% CI: 1.083–2.651,  $p = 0.020$ ). Similarly, even when patients treated in single-agent trials were excluded, first-line non-platinum-based chemotherapy was shown to result in a significantly higher risk of death in the first year (OR: 1.732, 95% CI: 1.093–2.745,  $p = 0.019$ ).

The median overall survival calculated from the day that the patient was registered to receive second-line treatment was 7.9 months, for patients treated within both cohorts. In addition, 1-year survival rates after the initiation of second-line chemotherapy were 34.6% (95% CI: 29.9–39.3%) and 28.9% (95% CI: 24.1–33.7%) for patients treated in cohorts A and B ( $p = 0.451$ ).

The Cox's proportional hazards model analysis evaluating the effect of various parameters (age, gender, PS, stage, tumor histology, administration of cisplatin in the first- or second-line setting) on overall survival revealed that only the stage of the disease (IIIB vs. IV) had a marginally significant effect on patient survival ( $p = 0.057$ , HR: 1.280; 95% CI: 0.993–1.650; table 6).

**Table 6.** Cox's proportional hazards regression analysis for overall survival

Variable	HR	95% CI	p value
Age ( $\geq 70$ vs. $< 70$ )	1.242	0.901–1.712	0.186
Sex (male vs. female)	1.125	0.781–1.619	0.528
PS (1+2 vs. 0)	1.017	0.790–1.307	0.898
Histology (adeno- and large cell vs. squamous)	1.092	0.844–1.414	0.503
Stage (IV vs. IIIB)	1.280	0.993–1.650	0.057
CDDP line (second vs. first)	1.180	0.903–1.543	0.226

## Discussion

Recent meta-analyses challenged current ASCO guidelines stating that platinum-based doublets may be substituted by non-platinum-based chemotherapy in the first-line treatment of patients with advanced NSCLC [3]. These meta-analyses showed that platinum-based regimens result in higher response and survival rates [4–6]. Nevertheless, all patients with advanced NSCLC ultimately progress and the administration of second-line chemotherapy clearly leads to improved patient survival. Therefore, the outcome of patients treated in randomized phase III trials comparing platinum- versus non-platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC could theoretically be influenced by an imbalance in the proportion of patients who received second-line therapy. In addition, platinum agents may unfavorably affect the outcome of NSCLC if omitted from the second-line in patients who received first-line non-platinum-based regimens. Indeed, the optimal second-line treatment of patients who received non-platinum first-line therapy has not been clarified. In this report we sought to investigate the outcome of patients treated with first-line platinum-based therapy within the context of randomized controlled trials conducted by our group, who subsequently received second-line non-platinum-based chemotherapy with respect to the outcome of those treated with the reverse sequence.

The results of the present analysis demonstrate that platinum-based first-line chemotherapy resulted in higher response rates compared to non-platinum-based regimens. The above observation is in accordance with individual trials and meta-analyses suggesting that response is significantly higher with platinum-containing regimens [4–6, 12]. The difference was still present when patients treated with single agents were excluded, in light of



the results of a meta-analysis demonstrating that the objective response rate to platinum-based doublets was more than two-fold higher than to single-agent therapy [17].

Median TTP was also significantly longer for patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. In accordance, a higher median number of front-line treatment cycles was administered to patients treated within cohort B ( $p = 0.0001$ ) and more patients completed treatment as per protocol compared to cohort A ( $p = 0.0001$ ). Although higher rates of hematologic and non-hematologic toxicity generally occurred with platinum-based first-line chemotherapy, this was not associated with an increased incidence of treatment discontinuation due to toxicity.

There are limited data published on the role of platinum compounds in the second-line treatment of patients with advanced NSCLC, mainly due to the administration of platinum-based combinations as standard front-line therapy. Several phase II studies have shown that platinum-based chemotherapy is active in the second-line setting [18–21]. Generally, higher response rates have been reported with combinations than with platinum administered as single agents [22].

In the present analysis, an encouraging objective response rate of 13.1% associated with overall survival rates in the range of 7.9 months was achieved with platinum-containing second-line chemotherapy. Similar response and survival rates of 7.3% and 7.9 months were recorded with second-line non-platinum-based chemotherapy in patients pretreated with platinum-based regimens. The aforementioned outcomes correspond to that of patients who received second-line docetaxel or premetrexed after failure of prior platinum-based chemotherapy [9–11].

The majority of patients in both cohorts received combination regimens as second-line therapy mainly due to their enrollment in clinical trials. However, it should be mentioned here that a recent meta-analysis based on individual patient data from 5 randomized trials comparing a second-line single agent with combination chemotherapy in advanced NSCLC demonstrated that combinations are associated with slightly higher response rates but at the expense of increased toxicity and without a survival advantage [23].

In the present analysis, patients treated with non-platinum front-line regimens were at a statistically significant higher risk of death at 1 year. This is in accordance with the meta-analysis by Pujol et al. [5], where it was shown that platinum-based doublets result in a statistically significant reduction in the risk of death at 1 year

compared to non-platinum chemotherapy. Similarly, in the meta-analysis by Rajeswaran et al. [6], cisplatin but not carboplatin-based doublet regimens were associated with a significantly higher 1-year survival compared to non-platinum-based doublets.

Despite the higher risk of death at 1 year for patients treated in cohort A, our analysis failed to demonstrate that first-line platinum-based followed by second-line non-platinum-based chemotherapy or the reverse sequence is better than the other in terms of overall survival. In addition, application of multivariate analysis on the factors associated with overall survival showed that the line of cisplatin administration (first vs. second) did not affect patient survival. Of course, the retrospective nature of the present study should be taken into account when considering the above observations. It should also be noted that patients treated in both cohorts achieved a favorable median survival of more than 13 months that has not been previously reached in first-line phase III chemotherapy trials [12, 24]. This is probably attributed to the fact that the population included in this analysis was in fact subjected to a selection based on the eligibility for further second-line treatment.

In conclusion, an encouraging median survival that was not related to the order of administration of platinum-containing chemotherapy was recorded in this analysis. However, in accordance with recent meta-analyses, platinum-containing first-line chemotherapy resulted in a statistically significant reduction in the risk of non-response [4–6] and in the risk of death within 1 year [5, 6], compared with platinum-free chemotherapy. The above observation should be considered under the fact that a significant number of patients with NSCLC do not receive second-line chemotherapy [7, 8].

An important limitation of our study is the retrospective nature of the analysis. In addition, the administration of first-line non-platinum-based chemotherapy followed by a platinum-based regimen in the second-line was performed within the context of clinical trials and does not apply to the non-clinical trial setting where platinum doublets should be administered as first-line treatment in patients presenting no contraindications to their use. Moreover, combination regimens are not recommended in the second line. Our results support both the pivotal role of platinum compounds and the necessity for second-line treatment in patients with NSCLC failing first-line chemotherapy. Certainly, additional improvement in the outcome of patients with NSCLC is warranted and is anticipated from the successful implementation of targeted therapies to existing treatment strategies.

## References

- Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
- Bunn PA Jr: Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002;20:235-335.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR, American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-353.
- D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA: Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926-2936.
- Pujol JL, Barlesi F, Daires JL: Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51:335-345.
- Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Gianneli M: Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008;59:1-11.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS: Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-1343.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-2103.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.
- Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, Palamidis P, Vlachonikolis I: Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001;357:1478-1484.
- Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinou V, Tsaroucha E, Toubis M, Kouroussis C, Syrigos K, Polyzos A, Samaras N, Papakotoulas P, Christofilakis C, Ziras N, Alegakis A: Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2602-2609.
- Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M, Syrigos K, Samaras N, Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, Kouroussis C, Androulakis N, Samonis G, Chatzidaki D: Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2937-2945.
- Georgoulas V, Androulakis N, Kotsakis A, Hatzidaki D, Syrigos K, Polyzos A, Agelidou A, Varthalitis I, Ziras N, Agelidou M, Chandrinou V, Boukovinas I, Geroyianni A, Vamvakas L, Mavroudis D: Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer* 2008;59:57-63.
- Agelaki S, Androulakis N, Agelidou A, Agelidou M, Kotsakis A, Kakolyris S, Polyzos A, Kentepozidis N, Ziras N, Mavroudis D: Phase III randomized study of oral vinorelbine (oV) and gemcitabine (G) (oVG) versus docetaxel (D) and gemcitabine (DG) as first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a preliminary report (abstract 7538). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18S).
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M: Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004;15:1782-1789.
- Gridelli C, Airoma G, Incononato P, Pepe R, Palazzolo G, Rossi A, Bianco AR: Mitomycin C plus vindesine or cisplatin plus epirubicin in previously treated patients with symptomatic advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:212-214.
- Stathopoulos GP, Rigatos S, Malamos NA: Paclitaxel combined with cis-platin as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancers refractory to cisplatin. *Oncol Rep* 1999;6:797-800.
- Huisman C, Biesma B, Postmus PE, Giaccone G, Schramel FM, Smit EF: Accelerated cisplatin and high-dose epirubicin with G-CSF support in patients with relapsed non-small-cell lung cancer: feasibility and efficacy. *Br J Cancer* 2001;85:1456-1461.
- Wachters FM, van Putten JW, Boezen HM, Groen HJ: Phase II study of docetaxel and carboplatin as second-line treatment in NSCLC. *Lung Cancer* 2004;45:255-262.
- Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, Rapti A, Agelidou M, Nikolakopoulos J, Polyzos A, Athanasiadis A, Tselepatiotis E, Androulakis N, Kalbakis K, Samonis G, Mavroudis D: Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomized phase II study. *Br J Cancer* 2005;93:763-769.
- Di Maio M, Chiadini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, Gebbia V, Morabito A, Perrone F, Gridelli C: Single agent versus combination chemotherapy (CT) as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data of five randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:1836-1843.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.

## A Retrospective Analysis of Non-platinum-based First- and Second-line Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

ATHANASIOS KOTSAKIS, DORA HATZIDAKI, LAMBROS VAMVAKAS, NIKOLAOS VARDAKIS,  
ANTONIA KALYKAKI, VASILIKI BOZIOELOU, NIKOLAOS ANDROULAKIS,  
KOSTAS KALBAKIS, ZACHARENIA SARIDAKI, VASSILIS GEORGOULIAS and SOPHIA AGELAKI

*Hellenic Oncology Research Group (HORG), 11470 Athens, Greece*

**Abstract.** *Background:* Platinum-based chemotherapy represents the standard of care for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) while non-platinum-based regimens are frequently administered in patients with relapse. A retrospective analysis of the sequence administration of these regimens in the first- and second-line setting was performed. *Patients and Methods:* The records of patients enrolled in the Hellenic Oncology Research Groups's randomized advanced NSCLC trials from February 1997 to September 2006 were retrospectively reviewed. The efficacy of non-platinum-based chemotherapy administered as first- or second-line treatment ( $n=94$ , cohort A) was compared to that of non-platinum-based first-line followed by platinum-based second-line chemotherapy ( $n=267$ , cohort B), and the reverse sequence ( $n=123$ , cohort C). *Results:* The objective response rate (ORR) to first-line chemotherapy was higher in cohort C compared to cohort A (45.5% vs. 25.5%, respectively,  $p=0.002$ ) and cohort B (45.5% vs. 21.3%,  $p=0.0001$ ). The ORR to second-line therapy was 17%, 13.1% ( $p=0.349$ ) and 7.3% ( $p=0.027$ ) in cohorts A, B and C, respectively. Time to progression and the overall survival were comparable among the three cohorts in both first- and second line therapy. *Conclusion:* Platinum-based first-line chemotherapy improved response rate compared to non-platinum-based regimens; however, the overall survival was comparable, irrespective of the sequence administration of these regimens in the first- and second-line setting.

About 80% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) are diagnosed with advanced disease. Moreover, a

*Correspondence to:* A. Kotsakis, MD, Ph.D., Department of Medical Oncology, University General Hospital of Heraklion, PO Box 1350, 71110 Heraklion, Crete, Greece. Tel: +30 2810392783, Fax: +30 2810392857, e-mail: georgsec@med.uoc.gr

*Key Words:* Non-small cell lung cancer, first and second line chemotherapy, survival.

significant percentage of patients with local or locoregional disease will develop metastatic disease. For these patients treatment is of palliative intent aiming in the prolongation of patients' survival and in the improvement of their quality of life (QOL).

Several meta-analyses have demonstrated a significant benefit in terms of response rate, overall survival (OS) and QOL associated with the use of chemotherapy in patients with advanced disease (1-3). Platinum-based chemotherapy represents the cornerstone of treatment for these patients. During the last decade, new agents such as paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, pemetrexed and irinotecan have shown activity against NSCLC. Randomized trials evaluating the combination of these agents with cisplatin and carboplatin demonstrated comparable results in terms of clinical efficacy. Despite the large number of trials, no particular regimen has emerged as the best option for the treatment of advanced disease (4).

The use of platinum-based regimens is associated with significant toxicity, primarily anemia, nephrotoxicity, neurotoxicity, nausea and vomiting. The necessity to reduce toxicity led to the development of non-platinum-containing combinations. Individual studies comparing non-platinum- to platinum-based regimens, demonstrated comparable efficacy results in terms of objective response, time to tumor progression and overall survival (OS) rates. However, several meta-analyses demonstrated a slight, but statistically significant, reduction in the risk of death for patients receiving front-line platinum- compared to non-platinum-containing regimens (5-7). Thus, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines recommend that first-line therapy should consist of platinum-based doublets, whereas non-platinum-containing combinations should be considered for patients who are not fit to receive platinum agents (8).

Most of the patients treated with first-line chemotherapy will eventually experience relapse, usually within 3-6 months from the initiation of treatment. Approximately 40-50% of these patients subsequently receive second-line chemotherapy (10).

Table I. *Second-line regimens.*

Cohort A	Cohort B	Cohort C
Irinotecan (n=5)	Vinorelbine/platinum (n=84)	Irinotecan (n=26)
Irinotecan/gemcitabine (n=12)	Taxane/platinum (n=60)	Gemcitabine (n=1)
Irinotecan/temozolamide (n=3)	Gemcitabine/platinum (n=5)	Vinorelbine (n=2)
Vinorelbine (n=9)	Pemetrexed/platinum (n=5)	Vinorelbine/ifosfamide (n=20)
Vinorelbine/ifosfamide (n=3)	Irinotecan/platinum (n=80)	Docetaxel (n=6)
Vinorelbine/gemcitabine (n=3)	Cisplatin/etoposide (n=30)	Docetaxel/gemcitabine (n=3)
Gemcitabine (n=3)	Oxaliplatin (n=1)	Vinorelbine/gemcitabine (n=2)
Pemetrexed (n=18)	Ifosfamide/mitomycin/cisplatin (n=2)	Irinotecan/gemcitabine (n=60)
Pemetrexed/GEM (n=2)		Etoposide (n=3)
Docetaxel/gemcitabine (n=5)		
Docetaxel (n=21)		
Docetaxel/pemetrexed (n=2)		
Docetaxel/zactima (n=1)		
Paclitaxel (n=1)		
Etoposide (n=6)		

Fossella *et al.* (10) demonstrated that single agent docetaxel was associated with a survival benefit in pre-treated patients with advanced/metastatic NSCLC. Similarly, Shepherd *et al.* (11) demonstrated that the administration of docetaxel plus best supportive care (BSC) was superior to BSC alone, regarding median OS and 1-year survival rate, as well as QOL. Moreover, pemetrexed (12) and erlotinib (13) have been approved as second-line treatment based on equivalent efficacy in comparison with docetaxel and the improvement of progression free survival (PFS) and OS compared to BSC, respectively.

There is very little information in the literature concerning the impact of second-line platinum- and non-platinum-containing regimens on OS; in addition, it is still unclear whether the sequence of administration of platinum- and non-platinum-based regimens in the first- and second-line setting may influence OS. The Hellenic Oncology Research Group (HORG) has conducted randomized phase III trials evaluating the efficacy and the toxicity of non-platinum-based first-line chemotherapy (14-17). Relapsing patients that maintained an adequate performance status (PS) were treated with second-line chemotherapy, mostly in the context of clinical trials (18-21). In a retrospective review of the records of patients enrolled in first-line phase III chemotherapy trials, we identified a group of patients that received non-platinum-based regimens, in both the first- and second-line setting. The aim of the current study was to analyze their clinical outcome with respect to the outcome of patients that received platinum-based chemotherapy either as first- or second-line treatment.

## Materials and Methods

**Patients.** The records of 1,624 patients with histologically or cytologically confirmed locally advanced (stage IIIB with pleural effusion) or metastatic NSCLC who had been enrolled in randomized

first-line chemotherapy trials conducted by HORG from February 1997 to September 2006 were retrospectively reviewed. One thousand and seventy-nine (66.4%) patients who received non-platinum-based chemotherapy in the first-line setting were identified. Among them: (i) 94 (9%) patients were treated with a non-platinum-based regimen in the second-line setting (cohort A), (ii) 267 (25.0%) patients received a platinum-based second-line chemotherapy regimen (cohort B), (iii) During the same period, 545 patients were treated with a platinum-based regimen in the first-line setting. Among them, 123 (23.0%) received non-platinum-based regimens upon relapse (cohort C). The second-line regimens are shown in Table I.

**Statistical analysis.** Survival was calculated both from the day that the patient was registered to receive first-line chemotherapy until death and from the day of registration for second-line chemotherapy until death. Time-to-tumor progression (TTP) was calculated from the day of administration of the first cycle until progression or death from any cause for both first- and second-line chemotherapy. The interval between first- and second-line chemotherapy was calculated from the day that the patient completed the last cycle of first-line chemotherapy until the day of administration of the first cycle of second-line chemotherapy. Toxicity was evaluated according to National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2 (22) and the worst toxicity for each patient across all first- or second-line chemotherapy cycles were used in the toxicity analysis. Two separate analyses comparing cohort A with cohort B, and cohort C were performed. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival and TTP curves. Differences in rates between groups were assessed by Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's test where appropriate. Differences of cohorts in terms of continuous variables were assessed by the non-parametric Mann-Whitney test, while those in terms of survival by the log-rank and Wilcoxon tests.

## Results

**Patient demographics.** The clinical characteristics of patients are listed in Table II. The three groups are well balanced as it concerns the main patients' clinical characteristics. However, there were significant imbalances between cohorts A and C

Table II. Patient characteristics at diagnosis.

	Cohorts				
	A (n=94) n (%)	B (n=267) n (%)	p-Value	C (n=123) n (%)	p-Value
Age (years)					
Median	63.0	61.0	0.170	60.0	0.106
Range	43-82	34-85		38-75	
Gender					
Male	86 (91%)	231 (87%)	0.205	112 (91%)	0.911
Female	8 (9%)	36 (13%)		11 (9%)	
Performance status					
0-1	85 (90%)	254 (95%)		118 (96%)	
2	9 (10%)	13 (5%)	0.101	5 (4%)	0.102
Histology					
Squamous cell carcinoma	24 (25%)	86 (32%)		43 (35%)	
Non-squamous carcinomas	56 (60%)	132 (49%)	0.374	45 (37%)	0.006
Undifferentiated carcinomas	11 (12%)	35 (13%)		24 (20%)	
Unknown	3 (3%)	14 (5%)		11 (9%)	
Stage					
IIIB	25 (27%)	92 (35%)	0.161	50 (41%)	0.031
IV	69 (73%)	175 (65%)		73 (59%)	
No. of cycles received					
Median (range)	4 (1-10)	3 (1-12)	0.704	6 (1-9)	0.001
Interval between 1st and 2nd line treatment (months)					
Median (range)	2.2 (0.6-50.4)	1.4 (1-34.6)	0.013	2.6 (1-35)	0.634

in terms of histologic subtype ( $p=0.006$ ) and the number of patients with stage IIIB disease ( $p=0.031$ ). Moreover, the median number of administered cycles in the first-line was 4 and 6 in cohorts A and C, respectively ( $p=0.001$ ).

**Response to treatment.** Twenty-four (25.5%) out of 94 patients in cohort A and 56 (45.5%) out of 123 patients in cohort C achieved an objective response to first-line chemotherapy ( $p=0.002$ ); conversely, there was no difference in terms of response rates to first-line chemotherapy between patients treated in cohorts A and B (25.5% and 21.3%, respectively;  $p=0.403$ ) (Table III). The objective response rate (ORR) to second-line treatment (Table IV) was 17% in cohort A, 13.1% in cohort B ( $p=0.349$ ) and 7.3% in cohort C ( $p=0.027$ ). The objective response to second-line chemotherapy was not correlated to tumor histology, gender, PS at the time of enrolment to second-line treatment or to response to first-line treatment for patients treated within cohorts A, B and C. The median duration of response to first-line treatment was 6.5, 4.9 and 4.7 months ( $p=0.066$  and  $p=0.185$ ) and to second-line treatment 4.8, 5.4 and 5.6 months ( $p=0.988$  and  $p=0.792$ ) in cohorts A, B and C, respectively.

**TTP and survival.** Median TTP to first-line chemotherapy (Figure 1) was 4.3 months for patients in cohort A and 5.8

months for patients in cohort C ( $p=0.324$ ), whereas patients in cohort B had a median TTP of 3.1 months ( $p=0.112$ ). Median TTP in the second-line settings did not differ significantly among the three cohorts of patients (3.6, 3.0 and 3.1 months for cohorts A, B and C, respectively).

Median OS calculated from the initiation of first-line chemotherapy (Figure 2) was 16, 13.3 and 15.7 months, with 1-year survival rates of 64.6%, 54.8% and 67.5% in cohorts A, B and C respectively (cohort A vs. B,  $p=0.101$  and cohort A vs. C,  $p=0.268$ ). Median OS calculated from the initiation of second-line chemotherapy was 9.5, 7.9 and 7.9 months for cohorts A, B ( $p=0.157$ ) and C ( $p=0.063$ ), respectively.

**Toxicity profile.** Grade III-IV anemia, neutropenia and thrombocytopenia rates observed in the first-line treatment did not differ significantly among cohorts (Table V). The incidence of febrile neutropenia was 1.1%, 6.4% and 6.5% for cohorts A, B ( $p=0.042$ ) and C ( $p=0.046$ ), respectively. If patients who received monotherapy were excluded from the analysis, neutropenia rates were 1.4% and 5.4% for groups A and B, respectively ( $p=0.150$ ). Concerning non-hematologic toxicity, lower rates of nausea and vomiting were observed in group A compared to group C ( $p=0.008$ ). No significant differences were observed between cohorts A and B, or C, in terms of diarrhea, mucositis, asthenia or neurotoxicity (Table



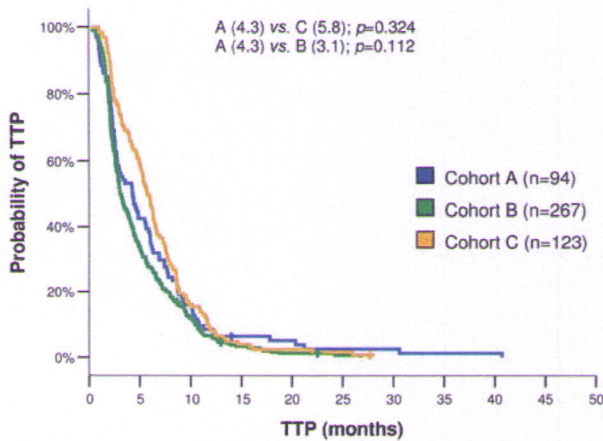


Figure 1. Time-to-tumor progression in the first-line chemotherapy.

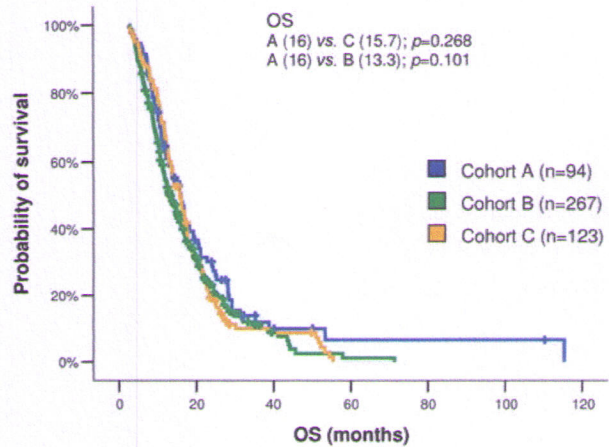


Figure 2. Overall survival from the first-line treatment.

Table III. Objective response rates to first-line chemotherapy.

	Cohort		
	A	B	C
CR	3 (3.2%)	2 (0.7%)	2 (1.6%)
PR	21 (22.3%)	55 (20.6%)	54 (43.9%)
ORR	24 (25.5%)	57 (21.3%)	56 (45.5%)
95% CI	16.72%-34.35%	16.43%-26.26%	36.73%-54.33%
SD	29 (30.9%)	67 (25.1%)	36 (29.3%)
PD	41 (43.6%)	143 (53.6%)	31 (25.2%)

CR, Complete response; PR, partial response; ORR, overall response rate; SD, stable disease; PD, progressive disease; 95% CI, 95% confidence interval. Cohort A vs. C:  $p=0.002$ ; cohort A vs. B:  $p=0.403$ .

Table IV. Objective response rates to second-line chemotherapy.

	Cohort		
	A	B	C
CR	-	2 (0.7%)	-
PR	16 (17%)	33 (12.4%)	9 (7.3%)
ORR	16 (17%)	35 (13.1%)	9 (7.3%)
95% CI	-	9.06%-17.16%	2.7%-11.92%
SD	26 (27.7%)	76 (28.5%)	44 (35.8%)
PD	52 (55.3%)	156 (58.4%)	70 (56.9%)

CR, Complete response; PR, partial response; ORR, overall response rate; SD, stable disease; PD, progressive disease; 95% CI, 95% confidence interval. Cohort A vs. C:  $p=0.027$ ; cohort A vs. B:  $p=0.349$ .

V). No deaths from toxicity were reported with first-line chemotherapy. Regarding the toxicity profile of the second-line treatment, no significant differences in severe toxicity were observed between the three cohorts of patients with the exception of grade III/IV diarrhea which was significantly more common for patients treated within cohort C compared to cohort A (2.6% vs. 9%,  $p=0.036$ ; Table VI).

### Discussion

Platinum-based chemotherapy has been established as the standard first-line treatment of patients with advanced NSCLC that maintain an adequate PS. According to ASCO guidelines, non-platinum-based doublets should be reserved for patients who cannot tolerate cisplatin toxicity. Our group had conducted several randomized phase III trials evaluating the efficacy and the toxicity profile of non-platinum-based regimens (14-17). Relapsing patients that were eligible for

further chemotherapy received second-line treatment mostly in the context of clinical trials. In the present study, we were interested to retrospectively assess the outcome of patients who did not receive platinum agents either in the first- or second-line setting. For this purpose, we identified three cohorts of patients: cohort A was treated with non-platinum containing regimens administered both in the first- and second-line; cohort B received non-platinum- first-line followed by platinum-based second-line chemotherapy and cohort C was comprised of patients who received the reverse sequence of first- and second-line chemotherapy regimens.

Non-platinum-based first-line chemotherapy resulted in significantly lower response rates compared to platinum-based regimens (Table III) which could explain the higher number of cycles administered to the patients of this cohort C (Table II). The above observation is in accordance with individual trials and meta-analyses suggesting that response is significantly higher with platinum-containing chemotherapy

Table V. Severe toxicity profile of first-line chemotherapy according to the treatment cohort.

Cohort	Grade III						Grade IV						p-Value A vs. B A vs. C
	A		B		C		A		B		C		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Neutropenia	12	12.8	43	16.1	13	10.6	11	11.7	23	8.6	23	18.7	0.961 0.431
Anemia	1	1.1	2	0.7	2	1.6	-	-	-	-	-	-	0.772 0.725
Thrombocytopenia	1	1.1	3	1.1	1	0.8	-	-	1	0.4	-	-	0.757 0.848
Nausea/vomiting	1	1.1	1	0.4	10	8.1	-	-	-	-	2	1.6	0.439 0.008
Diarrhea	2	2.1	6	2.2	7	5.7	-	-	-	-	1	0.8	0.946 0.128
Mucositis	1	1.1	1	0.4	3	2.4	1	1.1	1	0.4	1	0.8	0.272 0.617
Neurotoxicity	1	1.1	3	1.1	3	2.4	-	-	-	-	2	1.6	0.962 0.182
Asthenia	5	5.3	8	3.0	7	5.7	-	-	1	0.4	1	0.8	0.400 0.716

Table VI. Severe toxicity profile of second-line chemotherapy according to the treatment cohort.

Cohort	Grade III						Grade IV						p-Value A vs. B A vs. C
	A		B		C		A		B		C		
	N	%	N	N	%	N	N	%	N	%	N	%	
Neutropenia	7	9.2	32	4	5.3	21	4	5.3	21	14.0	12	12.0	0.104 0.156
Anemia	-	-	8	-	-	1	-	-	1	3.5	3	3.0	0.079 0.128
Thrombocytopenia	1	1.3	4	-	-	2	-	-	2	1.8	4	4.0	0.508 0.182
Nausea/vomiting	1	1.3	13	5.7	7	7.0	-	-	3	1.3	-	-	0.061 0.075
Diarrhea	2	2.6	11	4.8	9	9.0	-	-	9	3.9	2	2.0	0.074 0.036
Mucositis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1.0	0.483 0.382
Neurotoxicity	-	-	3	1.3	2	2.0	-	-	-	-	1	1.0	0.315 0.128
Asthenia	8	10.5	13	5.7	10	10.0	-	-	1	0.4	1	1.0	0.201 0.292

(5-7). Nevertheless, the median duration of response, as well as the median TTP was comparable between the three cohorts of patients. Moreover, in accordance with previous studies, platinum-based first-line chemotherapy resulted in higher rates of severe nausea or vomiting compared to non-platinum-based treatment (14-17). However, no difference was observed in the incidence of grade III and IV anemia probably due to the

administration of erythropoietin in patients developing anemia during the course of chemotherapy.

Second-line chemotherapy has been shown to prolong OS in advanced NSCLC. Single agent therapy with docetaxel, pemetrexed or erlotinib has been approved for patients failing first-line treatment (10-13). Combination regimens have demonstrated efficacy and acceptable toxicity in the second-



line setting (23-30); however, studies comparing combination regimens to single agent chemotherapy (20, 21, 31) failed to demonstrate a significant advantage in terms of OS for patients treated with combinations. Moreover, a recent meta-analysis of five randomized trials comparing second-line single-agent with combination chemotherapy showed that combinations are associated with slightly higher response rates but at the expense of increased toxicity and without any survival benefit (32). Patients included in the present analysis received second-line treatment that consisted of either single agent or combination chemotherapy due to their enrolment in clinical trials.

Platinum-containing regimens are considered as the standard front-line treatment in advanced NSCLC, therefore their use in the second-line setting is limited. Several phase II trials that explored the efficacy of second-line platinum-containing chemotherapy revealed their activity even in platinum-pretreated patients (33, 34). Moreover, limited data are available on the role of second-line platinum-containing chemotherapy in patients that received non-platinum-based first-line treatment. The HORG conducted a randomized phase II trial comparing the combination of cisplatin with irinotecan to cisplatin monotherapy in pretreated with taxanes and gemcitabine patients. Although, the response rate was significantly higher in the combination arm (ORR=22.5% vs. 7%;  $p=0.012$ ) there was no difference in terms of OS (7.8 vs. 8.8 months, respectively,  $p=0.934$ ) between the two treatment arms (21). In the current analysis patients treated with second-line platinum-based chemotherapy (cohort B), achieved a 13.1% ORR associated with OS rates of 7.9 months. Comparable response and survival results (7.3% and 7.9 months, respectively) were obtained with second-line non-platinum-based chemotherapy in patients treated within cohort C.

It is of interest to note that the ORR to second-line non-platinum-based chemotherapy was significantly lower in patients pretreated with platinum-based (cohort C) as compared to those treated with non-platinum-based (cohort A) first-line regimens (7.3% vs. 17%,  $p=0.027$ ). The explanation for this observation is not obvious; although it could be attributed to a patient selection bias because patients with a better PS had a higher probability of receiving platinum-based chemotherapy in the first-line setting, we cannot exclude that additional factors such as the histology or the tumor genotype could account for this phenomenon. Moreover, the results of the present analysis are in contrast to a recent retrospective study which revealed that gender, PS and best response to first-line therapy significantly influenced the survival of patients treated in the second-line setting (35). Indeed, our group has previously reported that patients with adenocarcinoma histology achieved a significantly higher ORR with a docetaxel/gemcitabine regimen compared to patients with a non-adenocarcinoma histology who responded significantly

better to the docetaxel/ cisplatin regimen (15). Moreover, recent data demonstrated that pemetrexed has limited efficacy in squamous cell NSCLC, whereas gemcitabine seems to be more effective in patients with squamous cell histology (37). However, in the present study, there was no patient who received pemetrexed as first-line treatment, while very few patients received it in the second-line setting. Thus, the observed differences among the distinct cohorts cannot be attributed to the administration of pemetrexed in patients with squamous cell pathology.

An interesting observation in the present analysis was that patients treated within cohort A, despite the fact that they did not receive platinum agents, achieved a favourable median survival of 16 months that was comparable to the outcome of patients treated with platinum-based chemotherapy, either in the first- or second-line setting. In addition, patients treated within all three cohorts achieved a favourable median survival of more than 13 months that had not been previously reached in first-line phase III chemotherapy trials (5, 15). This finding is most probably related to the fact that the population included in this analysis was in fact subjected to a selection based on eligibility for further second-line treatment.

The role of the excision repair cross-complementation group 1 (*ERCC1*) gene has emerged as a potential predictor for tumor response to chemotherapy since it has been demonstrated that low expression of *ERCC1* is associated with a better response to platinum-based regimens (37, 38). However, there is inconsistency concerning the expression of *ERCC1* and the histological subtype of NSCLC. Squamous cell carcinomas have been found to have lower *ERCC1* expression (39) than in adenocarcinomas, whereas in another study the opposite was reported (40). Extensive investigation is required regarding the tumoral expression of various genes (e.g. *ERCC1*, ribonucleoside-diphosphate reductase subunit 1 [*RRM1*], breast cancer 1 [*BRCA1*, etc.) in the different histological subtypes of NSCLC in association with the efficacy of platinum-and non-platinum-based regimens.

In conclusion, the results of the present study show that the use of non-platinum-based regimens both as first- and second-line treatment of advanced NSCLC, does not seem to negatively affect patient survival and therefore, these regimens could be an alternative therapeutic option to the standard platinum-based first-line treatment. Although, the superiority of first-line, platinum-containing therapy was confirmed in the present retrospective study, non-platinum-based treatment should be reserved for those cases where the administration of cisplatin is contraindicated. In addition, the lower response rates obtained with non-platinum-containing chemotherapy should be taken into account, especially when tumor shrinkage is clinically important. The results of the present study also verify the significant role of second-line treatment and underline the likely contribution of pharmacogenomic studies to the selection of a more customized treatment. It is

anticipated that the incorporation of the new biologic agents will further improve the outcome of NSCLC treatment.

### Acknowledgements

This work was partly supported by a research grant from the Cretan Association for Biomedical Research (CABR). ZS is a recipient of a CABR clinical fellowship.

### References

- 1 Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar MK, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA and West P: Chemotherapy *versus* supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 59: 828-836, 2004.
- 2 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311: 899-909, 1995.
- 3 Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R, Novotny P and Sloan J: Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? *J Clin Oncol* 22: 1966-1974, 2004.
- 4 Schiller JH, Harrington D, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J and Johnson DH: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002.
- 5 D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T and Shepherd FA: Platinum-based *versus* non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 23: 2926-2936, 2005.
- 6 Pujol JL, Barlesi F and Daurès JP: Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 51: 335-345, 2006.
- 7 Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B and Giannelli M: Efficacy and side-effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens *versus* non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 59: 1-11, 2008.
- 8 Pfister DG, Johnson D.H, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT and Somerfield MR: American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer Guideline: *J Clin Oncol* 22: 330-353, 2004.
- 9 Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M and Kies MS: Phase III trial comparing a defined duration of therapy *versus* continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20: 1335-1343, 2002.
- 10 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F and Hammershaimb L: Randomized phase III trial of docetaxel *versus* vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18: 2354-2362, 2002.
- 11 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y and Berille J: Prospective randomized trial of docetaxel *versus* best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095-2103, 2000.
- 12 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L and Bunn PA Jr.: Randomized phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589-1597, 2004.
- 13 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P and Seymour L: Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-132, 2005.
- 14 Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, Palamidis P and Vlachonikolis I: Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 357: 1478-1484, 2001.
- 15 Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinou V, Tsaroucha E, Toumbis M, Kouroussis C, Syrigos K, Polyzos A, Samaras N, Papakotoulas P, Christofilakis C, Ziras N and Alegakis A: Docetaxel *versus* docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 22: 2602-2629, 2004.
- 16 Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M, Syrigos K, Samaras N, Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, Kouroussis C, Androulakis N, Samonis G and Chatzidaki D: Vinorelbine plus cisplatin *versus* docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 23: 2937-2945, 2005.
- 17 Georgoulas V, Androulakis N, Kotsakis A, Hatzidaki D, Syrigos K, Polyzos A, Agelidou A, Varthalitis I, Ziras N, Agelidou M, Chandrinou V, Boukovinas I, Geroyianni A, Vamvakas L and Mavroudis D: Docetaxel *versus* docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer* 59: 57-63, 2008.
- 18 Kakolyris S, Kouroussis C, Kalbakis K, Mavroudis D, Souglakos J, N Vardakis, Kremos S and Georgoulas V: Salvage treatment of advanced non-small cell lung cancer previously treated with docetaxel-based front-line chemotherapy with irinotecan (CPT-11) in combination with cisplatin. *Ann Oncol* 11: 757-760, 2000.
- 19 Kakolyris S, Souglakos J, Agelaki S, Kouroussis CH, Mavroudis D, Sarra E, Malliotakis P and Georgoulas V: A dose-escalation study of irinotecan (CPT-11) in combination with cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with a docetaxel-based front line chemotherapy. *Lung Cancer* 30: 193-198, 2000.

- 20 Georgoulas V, Kouroussis C, Agelidou A, Boukovinas I, Palamidis P, Stavrinidis E, Polyzos A, Syrigos K, Veslemes M, Toubis M, Ardavanis A, Tselepatiotis E and Vlachonikolis I: Irinotecan plus gemcitabine vs. irinotecan for the second-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer pretreated with docetaxel and cisplatin: a multicentre, randomised, phase II study. *Br J Cancer* 91: 482-488, 2004.
- 21 Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, Rapti A, Agelidou M, Nikolakopoulos J, Polyzos A, Athanasiadis A, Tselepatiotis E, Androulakis N, Kalbakis K, Samonis G and Mavroudis D: Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs. cisplatin of patients with advanced non-small cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer* 93: 763-769, 2005.
- 22 NCI Common Toxicities Criteria (CTC), version 2, 1999; April 30.
- 23 Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, Erland JB, Hon JK, Briere JE and Greco FA: Gemcitabine and vinorelbine in the second-line treatment of non-small cell lung carcinoma patients: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer* 88: 1353-1358, 2000.
- 24 Kosmas C, Tsavaris N, Panopoulos C, Vadiaka M, Stavroyianni N, Kourelis T, Malamos N, Antonopoulos M and Kalofonos HP: Gemcitabine and vinorelbine as secondline therapy in non-small cell lung cancer after prior treatment with taxane plus platinum-based regimens. *Eur J Cancer* 37: 972-978, 2001.
- 25 Androulakis N, Kouroussis C, Kakolyris S, Tzannes S, Papadakis E, Papadimitriou C, Geroyianni A, Georgopoulou T, Dimopoulou I, Souglakos J, Kotsakis A, Vardakis N, Hatzidaki D and Georgoulas V: Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small cell lung cancer after cisplatin- or docetaxel-based chemotherapy: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 9: 1127-1130, 1998.
- 26 Niho S, Kubota K, Goto K, Ohmatsu H, Matsumoto T, Kakinuma R and Nishiwaki Y: Combination second-line chemotherapy with gemcitabine and docetaxel for recurrent non-small cell lung cancer after platinum-containing chemotherapy: a phase I/II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 52: 19-24, 2003.
- 27 Kakolyris S, Papadakis E, Tsiadaki X, Kalofonos C, Rapti A, Toubis M, Bania E, Kouroussis C, Chainis K, Androulakis N, Agelaki S, Sarra E, Vardakis N and Georgoulas V: Docetaxel in combination with gemcitabine plus rhG-CSF support as second-line treatment in non-small cell lung cancer. A multicenter phase II study. *Lung Cancer* 32: 179-187, 2001.
- 28 Rinaldi DA, Lormand NA, Briere JE, Cole JL, Barnes BC, Mills G, Yadlapati S, Felicia Fontenot M, Buller EJ and Rainey JM: A Phase II trial of topotecan and gemcitabine in patients with previously treated, advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 95: 1274-1278, 2002.
- 29 Gonzalez Cao M, Aramendia JM, Salgado E, Aristu J, Martínez Monje R, Algarra SM, Ordoñez JM and Brugarolas A: Second-line chemotherapy with irinotecan and vinorelbine in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 25: 480-484, 2002.
- 30 Pectasides D, Mylonakis N, Farmakis D, Nikolaou M, Koumpou M, Katselis I, Gaglia A, Kostopoulou V, Karabelis A and Kosmas C: Irinotecan and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer, previously treated with cisplatin-based chemotherapy. A phase II study. *Anticancer Res* 23: 4205-4211, 2003.
- 31 Wouters FM, Groen HJ, Biesma B, Schramel FM, Postmus PE, Stigt JA and Smit EF: A randomised phase II trial of docetaxel versus docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer who failed first-line treatment. *Br J Cancer* 92: 15-20, 2005.
- 32 Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F and Gridelli C: Single-agent vs. combination chemotherapy (CT) as second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data of five randomized trials. *J Clin Oncol* 27: 1836-1843, 2009.
- 33 Kakolyris S, Ziras N, Vamvakas L, Varthalitis J, Papakotoulas P, Syrigos K, Vardakis N, Kalykaki A, Amarantidis K and Georgoulas V: Gemcitabine plus oxaliplatin combination (GEMOX regimen) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multicenter phase II study. *Lung Cancer* 54: 347-352, 2006.
- 34 Wouters FM, van Putten JW, Boezen HM and Groen HJ: Phase II study of docetaxel and carboplatin as second-line treatment in NSCLC. *Lung Cancer* 45: 255-262, 2004.
- 35 Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, Perry M, Stahel R, Barata F, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Hanna N, Kelly K and Bunn PA Jr: The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in the patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 18: 453-460, 2007.
- 36 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP and Gandara D: Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26: 3543-3551, 2008.
- 37 Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, Cardenal F, Sánchez JM, Gumerlock PH, Tarón M, Sánchez JJ, Danenberg KD, Danenberg PV and Rosell R: Low *ERCC1* expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 8: 2286-2291, 2008.
- 38 Yu D, Zhang X, Liu J, Yu D, Zhang X, Miao X, Liu J, Zhao D, Li H, Tan W and Lin D: Characterization of functional excision repair cross-complementation group 1 variants and their association with lung cancer risk and prognosis. *Clin Cancer Res* 14: 2878-2886, 2008.
- 39 Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P and Bepler G: *ERCC1* expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 127: 978-983, 2005.
- 40 Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, Stahel R, Sabatier L, Pignon JP, Tursz T, Le Chevalier T and Soria JC: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 355: 983-991, 2006.

Received January 21, 2010

Revised July 27, 2010

Accepted August 9, 2010

## **9. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

# **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**ΘΕΟΔΩΡΑ ΧΑΤΖΙΔΑΚΗ**

Οκτώβριος 2012

## **PERSONAL DETAILS**

**SURNAME:** Hatzidaki  
**NAME:** Theodora  
**DATE OF BIRTH:** 6 May 1968  
**NATIONALITY:** Greek  
**MARITAL STATUS:** Married with a child  
**HOME ADDRESS:** Arvis 17 GR – 71305 Heraklion, Greece  
**WORK ADDRESS:** University Hospital of Heraklion Department  
of Medical Oncology Voutes – Staurakia GR –  
71110 Heraklion, Greece  
**TEL. NUMBER:** +30 2810 392570  
**FAX NUMBER:** +30 2810 392857  
**MOBILE NUMBER:** +306945908308  
**E-MAIL ADDRESS:** dorachat@med.uoc.gr, dhatzidaki@yahoo.com

## **EDUCATION**

**Since Febr.2003** PhD candidate at the Medical Department,  
University of Crete

**1998** Bachelors in Biology

**1993 – 1998** University of Crete, Biology Department

**1988 – 1993** University of Belgrade, Biology Department  
(transfer to the University of Crete, Biology  
Department in March 1993)

**1974-1986** Primary education

**Languages:** Greek (mother tongue),  
English (1<sup>st</sup> certificate),  
German (grundstufe 1),  
Serbian (proficiency equivalent)

## **WORK EXPERIENCE**

- 05/2009 – Today** Clinical Operations Manager, University Hospital of Heraklion, Department of Medical Oncology and Hellenic Oncology Research Group
- 01/2009 – Today** Pharmacovigilance assistant, University Hospital of Heraklion, Department of Medical Oncology and Hellenic Oncology Research Group
- 1994 – Today** Data management/Analysis/Biostatistics, University Hospital of Heraklion, Department of Medical Oncology and Hellenic Oncology Research Group
- 1993 – 1994** Assistant researcher at the Foundation for Research and Technology, Heraklion (FORTH), Department of Computer Science in the "Telemedical Analysis", EU project in the STAR programme.

## **SEMINAR ATTENDANCE**

1. Advances in medical oncology  
*ESO 1995*
2. Cancer in clinical trials  
*ESO 1996*
3. Good Clinical Practice training course  
*Janssen- Cilag 2000*
4. Εισαγωγή στη χρήση του SPSS for Windows (Μέρος Ι)  
*SPSS<sub>BI</sub> 2002*
5. Clinical Trial Statistics for Non Statisticians  
*EORTC 2004*
6. Investigator Training Program Workshop  
-Planning and preparation  
-Recruitment and enrollment  
-In-trial procedures  
-Safety in clinical trials  
-Monitoring, audits, inspections and publication  
-The drug development process  
-Additional regulations governing clinical trials  
*Phizer 2005*
7. «Κλινικές Μελέτες στην Ελλάδα: Πραγματικότητα & Προοπτικές»  
*Zeincro 2006*
8. «Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο κλινικών μελετών», 1<sup>η</sup> ενότητα  
*MARGI HOTEL – ΑΘΗΝΑ, 12-14 ΙΑΝ. 2007*
9. «Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο κλινικών μελετών», 2<sup>η</sup> ενότητα  
*DIVANI APOLLON – ΚΑΒΟΥΥΠΙ, ΑΘΗΝΑ, 22-23 ΙΟΥΝ. 2007*

## **JOURNAL PUBLICATIONS**

1. Docetaxel (Taxotere) and gemcitabine in the treatment of non-small cell lung cancer: preliminary results.  
Georgoulas V, Kourousis C, Androulakis N, Kakolyris S, Dimopoulos MA, Bouros D, Papadimitriou C, Hatzakis K, Heras P, Kalbakis K, Kotsakis T, Vardakis N, Meramveliotakis N, **Hatzidaki D**.  
Semin Oncol. 1997 Aug;24(4 Suppl 14):S14-22-S14-25.
2. Docetaxel (Taxotere) and vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer.  
Georgoulas V, Kourousis C, Androulakis N, Kakolyris S, Papadakis E, Bouros D, Apostolopoulou F, Georgopoulou T, Agelidou M, Souglakos J, Halkiadakis G, **Hatzidaki D**.  
Semin Oncol. 1997 Aug;24(4 Suppl 14):S14-9-S14-14.
3. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with paclitaxel and gemcitabine: a preliminary report on an active regimen.  
Georgoulas V, Kourousis C, Kakolyris S, Androulakis N, Dimopoulos MA, Papadakis E, Kotsakis T, Vardakis N, Kalbakis K, Merambeliotakis N, **Hatzidaki D**.  
Semin Oncol. 1997 Aug;24(4 Suppl 12):S12-61-S12-66.
4. Combination chemotherapy with docetaxel, vinorelbine and cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II study of the Greek Cooperative Group for Lung Cancer.  
Georgoulas V, Androulakis N, Bouros D, Kouroussis C, Chatzakis K, Papadakis M, Apostolopoulou F, Georgopoulou T, Kotsakis T, Souklakos J, **Hatzidaki D**, Vlachonikolis J, Panagos G.  
Lung Cancer. 1998 Sep;21(3):213-20.
5. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small-cell lung cancer after cisplatin- or docetaxel-based chemotherapy: a multicenter phase II study.  
Androulakis N, Kouroussis C, Kakolyris S, Tzannes S, Papadakis E, Papadimitriou C, Geroyianni A, Georgopoulou T, Dimopoulou I, Souglakos J, Kotsakis A, Vardakis N, **Hatzidaki D**, Georgoulas V.  
Ann Oncol. 1998 Oct;9(10):1127-30.
6. Salvage chemotherapy with paclitaxel, vinorelbine, and cisplatin (PVC) in anthracycline-resistant advanced breast cancer.  
Kourousis C, Kakolyris S, Androulakis N, Heras P, Vlachonikolis J, Vamvakas L, Vlata M, **Hatzidaki D**, Samonis G, Georgoulas V.  
Am J Clin Oncol. 1998 Jun;21(3):226-32.
7. First-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with docetaxel and cisplatin: a multicenter phase II study.  
Georgoulas V, Androulakis N, Dimopoulos AM, Kourousis C, Kakolyris S, Papadakis E, Apostolopoulou F, Papadimitriou C, Vossos A, Agelidou M, Heras P, Tzannes S, Vlachonikolis J, Mavromanolakis E, **Hatzidaki D**.  
Ann Oncol. 1998 Mar;9(3):331-4.



8. First-line treatment of metastatic breast cancer with mitoxantrone, vinorelbine, and carboplatin.  
Kakolyris S, Kourousis C, Koukourakis M, Androulakis N, Vamvakas L, Agelaki S, **Hatzidaki D**, Samonis G, Tsiftsis D, Georgoulas V.  
*Am J Clin Oncol.* 1999 Dec;22(6):568-72.
9. Dose-escalation study of docetaxel in combination with mitoxantrone as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer.  
Kouroussis C, Androulakis N, Kakolyris S, Souglakos J, Kotsakis T, Mavroudis D, Katsogridakis K, Vardakis N, **Hatzidaki D**, Samonis G, Vlachonikolis J, Georgoulas V.  
*J Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):862-9.
10. A dose escalation study of weekly docetaxel in patients with advanced solid tumors.  
Kouroussis C, Agelaki S, Mavroudis D, Souglakos J, Kakolyris S, Kalbakis K, Vardakis N, Reppa D, **Hatzidaki D**, Samonis G, Georgoulas V.  
*Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;46(6):488-92.
11. Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a phase II trial.  
Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Kakolyris S, Souglakos J, Sarra E, Vardakis N, **Hatzidaki D**, Sarmonis G, Georgoulas V.  
*Am J Clin Oncol.* 2000 Aug;23(4):341-4.
12. Docetaxel in combination with carboplatin for the treatment of advanced non-small cell lung carcinoma: a multicentre phase I study.  
Giannakakis T, Ziras N, Kakolyris S, Mavroudis D, Androulakis N, Agelaki S, Parashos M, Sarra E, Dimou T, **Hatzidaki D**, Vlachonikolis J, Georgoulas V.  
*Eur J Cancer.* 2000 Apr;36(6):742-7.
13. Sequential chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with locally advanced head and neck cancer.  
Janinis J, Papadakou M, Panagos G, Panousaki A, Georgoulas V, **Hatzidaki D**, Lefantzis D, Dokianakis G.  
*Am J Clin Oncol.* 2001 Jun;24(3):227-31.
14. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial.  
Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M, Syrigos K, Samaras N, Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, Kouroussis C, Androulakis N, Samonis G, **Chatzidaki D**.  
*J Clin Oncol.* 2005 May 1;23(13):2937-45. Epub 2005 Feb 22.
15. A retrospective analysis of second-line chemotherapy or best supportive care in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.  
**Hatzidaki D**, Agelaki S, Mavroudis D, Vlachonikolis I, Alegakis A, Georgoulas V; Lung Cancer Group of the Hellenic Oncology Research Group.

Clin Lung Cancer. 2006 Jul;8(1):49-55.

16. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy.  
Souglakos J, Kalykaki A, Vamvakas L, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Vardakis N, Tzardi M, Kotsakis AP, Gioulbasanis J, Tsetis D, Sfakiotaki G, **Chatzidaki D**, Mavroudis D, Georgoulas V.  
Ann Oncol. 2007 Feb;18(2):305-10. Epub 2006 Nov 1.
17. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with front-line docetaxel-gemcitabine chemotherapy.  
Pallis AG, Agelaki S, Kakolyris S, Kotsakis A, Kalykaki A, Vardakis N, Papakotoulas P, Agelidou A, Geroyianni A, Agelidou M, **Hatzidaki D**, Mavroudis D, Georgoulas V; Hellenic Oncology Research Group (HORG).  
Lung Cancer. 2008 Dec;62(3):356-63. Epub 2008 May 22.
18. Ribonucleotide reductase subunits M1 and M2 mRNA expression levels and clinical outcome of lung adenocarcinoma patients treated with docetaxel/gemcitabine.  
Souglakos J, Boukovinas I, Taron M, Mendez P, Mavroudis D, Tripaki M, **Hatzidaki D**, Koutsopoulos A, Stathopoulos E, Georgoulas V, Rosell R.  
Br J Cancer. 2008 May 20;98(10):1710-5. Epub 2008 Apr 15.
19. Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial.  
Georgoulas V, Androulakis N, Kotsakis A, **Hatzidaki D**, Syrigos K, Polyzos A, Agelidou A, Varthalitis I, Ziras N, Agelidou M, Chandrinou V, Boukovinas I, Geroyianni A, Vamvakas L, Mavroudis D.  
Lung Cancer. 2008 Jan;59(1):57-63. Epub 2007 Aug 31.
20. Detection of cytokeratin-19 mRNA-positive cells in the peripheral blood and bone marrow of patients with operable breast cancer.  
Daskalaki A, Agelaki S, Perraki M, Apostolaki S, Xenidis N, Stathopoulos E, Kontopodis E, **Hatzidaki D**, Mavroudis D, Georgoulas V.  
Br J Cancer. 2009 Aug 18;101(4):589-97. Epub 2009 Jul 21.
21. Tumoral expression of TXR1 and TSP1 predicts overall survival of patients with lung adenocarcinoma treated with first-line docetaxel-gemcitabine regimen.  
Papadaki C, Mavroudis D, Trypaki M, Koutsopoulos A, Stathopoulos E, **Hatzidaki D**, Tsakalaki E, Georgoulas V, Souglakos J.  
Clin Cancer Res. 2009 Jun 1;15(11):3827-33. Epub 2009 May 12.
22. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.  
Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, **Hatzidaki D**, Takeda K, Wachters FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C.

J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1836-43. Epub 2009 Mar 9.

23. Docetaxel plus gemcitabine as front-line chemotherapy in elderly patients with lung adenocarcinomas: a multicenter phase II study.  
Boukovinas I, Souglakos J, **Hatzidaki D**, Kakolyris S, Ziras N, Vamvakas L, Polyzos A, Geroyianni A, Agelidou A, Agelaki S, Kalbakis K, Kotsakis A, Mavroudis D, Georgoulas V.  
Lung Cancer. 2009 Jan;63(1):77-82. Epub 2008 May 27.
24. A retrospective analysis of non-platinum-based first- and second-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer.  
Kotsakis A, **Hatzidaki D**, Vamvakas L, Vardakis N, Kalykaki A, Bozionelou V, Androulakis N, Kalbakis K, Saridaki Z, Georgoulas V, Agelaki S.  
Anticancer Res. 2010 Oct;30(10):4335-42.
25. Non-platinum-based first-line followed by platinum-based second-line chemotherapy or the reverse sequence in patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis by the lung cancer group of the Hellenic Oncology Research Group.  
Agelaki S, **Hatzidaki D**, Kotsakis A, Papakotoulas P, Polyzos A, Ziras N, Gioulbasanis I, Karampeazis A, Agelidou A, Tsiadaki X, Chandrinou V, Lerikou M, Georgoulas V.  
Oncology. 2010;78(3-4):229-36. Epub 2010 Jun 4.
26. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: a prognostic score from individual data of nine randomised trials.  
Di Maio M, Lama N, Morabito A, Smit EF, Georgoulas V, Takeda K, Quoix E, **Hatzidaki D**, Wouters FM, Gebbia V, Tsai CM, Camps C, Schutte W, Chiodini P, Piccirillo MC, Perrone F, Gallo C, Gridelli C.  
Eur J Cancer. 2010 Mar;46(4):735-43. Epub 2010 Jan 4.
27. Clinical outcome of patients with non-small cell lung cancer receiving front-line chemotherapy according to EGFR and K-RAS mutation status.  
Kalikaki A, Koutsopoulos A, **Hatzidaki D**, Trypaki M, Kontopodis E, Stathopoulos E, Mavroudis D, Georgoulas V, Voutsina A.  
Lung Cancer. 2010 Jul;69(1):110-5. Epub 2009 Oct 24.
28. Efficacy and treatment tolerance in older patients with NSCLC: a meta-analysis of five phase III randomized trials conducted by the Hellenic Oncology Research Group.  
Pallis AG, Karampeazis A, Vamvakas L, Vardakis N, Kotsakis A, Bozionelou V, Kalykaki A, **Hatzidaki D**, Mavroudis D, Georgoulas V.  
Ann Oncol. 2011 Nov;22(11):2448-55. Epub 2011 Mar 10.
29. Prognostic significance of the detection of peripheral blood CEACAM5mRNA-positive cells by real-time polymerase chain reaction in operable colorectal cancer.  
Vardakis N, Messaritakis I, Papadaki C, Agoglossakis G, Sfakianaki M, Saridaki Z, Apostolaki S, Koutroubakis I, Perraki M, **Hatzidaki D**, Mavroudis D, Georgoulas V, Souglakos J.  
Clin Cancer Res. 2011 Jan 1;17(1):165-73. Epub 2010 Nov 11.

30. Paclitaxel plus bevacizumab in patients with chemoresistant relapsed small cell lung cancer as salvage treatment: a phase II multicenter study of the Hellenic Oncology Research Group.  
Mountzios G, Emmanouilidis C, Vardakis N, Kontopodis E, **Hatzidaki D**, Popis E, Karachaliou N, Kotsakis A, Agelidou M, Georgoulas V.  
Lung Cancer. 2012 Jul;77(1):146-50. Epub 2012 Mar 13.
31. Clinical outcome of patients with various advanced cancer types vaccinated with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase (TERT) peptide: results of an expanded phase II study.  
Kotsakis A, Vetsika EK, Christou S, **Hatzidaki D**, Vardakis N, Aggouraki D, Konsolakis G, Georgoulas V, Christophyllakis Ch, Cordopatis P, Kosmatopoulos K, Mavroudis D.  
Ann Oncol. 2012 Feb;23(2):442-9. Epub 2011 Aug 25.

## **PUBLICATIONS IN PROCEEDINGS**

1. Ch. Kouroussis, A. Alexopoulos, T. Giannakakis, G. Rigatos, S. Papadouris, S. Kakolyris, D. Mavroudis, N. Androulakis, E. Sarra, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, G. Panagos, V. Georgoulas: *A phase I/II study of docetaxel and epirubicin in advanced breast cancer (ABC)*. Thirty-fifth Annual Meeting of ASCO, May 15-18 Atlanta, 1999
2. D. Mavroudis, Ch. Kouroussis, S. Kakolyris, N. Androulakis, S. Agelaki, K. Kalbakis, E. Sarra, J. Souglakos, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *A phase I study of gemcitabine and oxaliplatin combination in patients with advanced solid tumors*. Thirty-fifth Annual Meeting of ASCO, May 15-18 Atlanta, 1999
3. S. Kakolyris, G. Stathopoulos, N. Tsavaris, N. Androulakis, Ch. Kouroussis, E. Samantas, A.M. Dimopoulos, G. Foutzilas, E. Sarra, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *First-line treatment with docetaxel (D) and gemcitabine (G) in patients with advanced pancreatic cancer;; A multicenter phase II study*. Thirty-fifth Annual Meeting of ASCO, May 15-18 Atlanta, 1999
4. D. Mavroudis, S. Kakolyris, Ch. Kouroussis, N. Androulakis, S. Agelaki, K. Kalbakis, E. Sarra, N. Vardakis, J. Souglakos, **D. Hatzidaki**, P. Malliotakis, G. Samonis, V. Georgoulas: *First-line treatment of advanced gastric cancer with docetaxel monotherapy and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)*. Thirty-fifth Annual Meeting of ASCO, May 15-18 Atlanta, 1999
5. K. Kalbakis, N. Kandyliis, J. Stavrakakis, J. Varthalitis, Th. Giannakakis, A. Athanasiadis, A. Potamianou, M. Demiri, Ch. Kouroussis, D. Mavroudis, S. Kakolyris, E. Sarra, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV) and Irinotecan (CPT-11) in advanced colorectal cancer (CRC): A multicenter phase II study*. Thirty-fifth Annual Meeting of ASCO, May 15-18 Atlanta, 1999
6. T. Giannakakis, T. Papadouris, S. Ziras, Ch. Kouroussis, S. Kakolyris, D. Tzianini, D. Vakaloud, E. Papadakis, N. Androulakis, J. Souglakos, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *Interim analysis of a phase I/II study of docetaxel and carboplatin as 1<sup>st</sup> line treatment in advanced non-small cell lung cancer*. 8<sup>th</sup> International Congress on anti-cancer treatment, February 1998, Paris.
7. A. Alexopoulos, Ch. Kouroussis, S. Kakolyris, N. Malamos, G. Rigatos, N. Androulakis, Th. Giannakakis, S. Papadouris, D. Mavroudis, E. Sarra, J. Souglakos, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *A phase I/II study of docetaxel and mitoxantrone in metastatic breast cancer*. Proceedings ASCO, May 1998, Los Angeles (abstr N° 480).
8. S. Kakolyris, N. Androulakis, J. Souglakos, Ch. Kouroussis, C. Kalbakis, A. Kotsakis, S. Agelaki, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *Phase I study with irinotecan (CPT-11) plus 5-FU combination in advanced colon cancer*. Proceeding ASCO, May 1998, Los Angeles (abstr N° 1070).
9. V. Georgoulas, N. Androulakis, Ch. Kouroussis, S. Kakolyris, E. Papadakis, M. Agelidou, G. Blazoyiannakis, A. Gerogiannis, M. Veslemes, A. Agelidou, A. Dimopoulos, Th. Kotsakis, J. Souglakos, **D. Hatzidaki**: *Second-line treatment with paclitaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer who failed cisplatin based chemotherapy*. Proceeding ASCO, May 1998, Los Angeles (abstr N° 1800).

10. V. Georgoulas, Ch. Kourousis, N. Androulakis, S. Kakolyris, A. Dimopoulos, E. Papadakis, Ch. Papadimitriou, K. Hotzakis, E. Bania, F. Apostolopoulou, X. Tsiadaki, A. Alexopoulos, J. Souglakos, Th. Kotsakis, J. Vlachonikolis, **D. Hatzidaki**: *Front line treatment at NSCLC with docetaxel and gemcitabine*. Proceeding ASCO, May 1998, Los Angeles (abstr N° 1819).
11. T. Giannakakis, S. Papadouris, N. Ziras, Ch. Kouroussis, D. Mavroudis, K. Kalbakis, S. Kakolyris, S. Agelaki, D. Zianni, N. Vakaloudi, E. Papadakis, N. Androulakis, J. Souglakos, E. Sarra, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *Phase I/II study of docetaxel and carboplatin as 1<sup>st</sup> line chemotherapy in advanced NSCLC*. Proceedings ASCO, May 1998, Los Angeles (abstr N° 1870).
12. Th. Giannakakis, D. Mavroudis, S. Papadouris, Ch. Kouroussis, S. Kakolyris, K. Kalbakis, S. Agelaki, D. Zianni, V. Zianni, E. Lidaki, N. Vakaloudi, E. Papadakis, N. Androulakis, J. Souglakos, S. Kois, E. Sarra, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *Phase I/II trial of docetaxel (D) and carboplatin (CBDCA) as first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. 5<sup>th</sup> Central European Lung Cancer Conference, September 1998, Prague.
13. N. Androulakis, Ch. Kouroussis S. Kakolyris, S. Tzannes E. Papadakis, Ch. Papadimitriou, A. Geroyianni, Th. Georgopoulou, I. Dimopoulou, J. Souglakos, V. Tzianni, F. Apostoloki, A. Kotsakis, N. Vardakis, T. Kalikaki, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small lung cancer after cisplatin-or docetaxel-based chemotherapy: A multicenter phase II trial*. 5<sup>th</sup> Central European Lung Cancer Conference, September 1998, Prague.
14. Th. Giannakakis, D. Mavroudis, S. Papadouris, Ch. Kouroussis, S. Kakolyris, K. Kalbakis, S. Agelaki, D. Zianni, V. Zianni, E. Lidaki, N. Vakaloudi, E. Papadakis, N. Androulakis, J. Souglakos, S. Kois, E. Sarra, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *Phase I/II trial of docetaxel (D) and carboplatin (CBDCA) as first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. BUON, September 1998, Izmir, Turkey.
15. N. Androulakis, C. Kouroussis, S. Kakolyris, S. Tzannes, E. Papadakis, Ch. Padadimitriou, A. Geroyanni, Th. Georgopoulou, I. Dimopoulou, J. Souglakos, V. Tzianni, F. Apostolaki, A. Kotsakis, N. Vardakis, T. Kalikaki, **D. Hatzidaki**, V. Geogoulas: *Salvage treatment with Paclitaxel and Gemcitabine for patients with non-small cell lung cancer after Cisplatin- or Docetaxel-based chemotherapy: A multicenter phase II study*. 3<sup>rd</sup> International congress on Lung Cancer, October 1998, Rhodes, Greece.
16. Th. Giannakakis, D. Mavroudis, S. Papadouris, C. Kouroussis, S. Kakolyris, K. Kalbakis, S. Agelaki, D. Zianni, V. Zianni, E. Lidaki, N. Vakaloudi, E. Papadakis, N. Androulakis, J. Souglakos, S. Kois, E. Sarra, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *Phase I/II trial of Docetaxel (D) and Carboplatin (CDDP) as first-line chemotherapy in advanced non-small lung cancer (NSCLC)*. 3<sup>rd</sup> International congress on Lung Cancer, October 1998, Rhodes, Greece
17. N. Androulakis, Ch. Kourousis, S. Kakolyris, P. Heras, G. Maltezakis, L. Vamvakas, S. Schiza, S. Agelaki, G. Metaxaris, J. Vlachonikolis, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line treatment of non-small cell lung cancer with docetaxel and cis- platin: Preliminary results of a phase II study*. 7<sup>th</sup> International Congress on Anti-cancer Treatment, February 1997, Paris.
18. S. Kakolyris, Ch. Kourousis, P. Heras, N. Androulakis, L. Vamvakas, K. Kalbakis, E. Gontikakis, J. Askoxylakis, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, D. Tsiftsis, V. Georgoulas: *Treatment of advanced breast cancer with mitoxantrone, navelbine*

*and carboplatin: a phase II study.* 7<sup>th</sup> International Congress on Anti-cancer Treatment, February 1997, Paris.

19. Ch. Kourousis, N. Androulakis, S. Kakolyris, V. Papoutsaki, P. Heras, N. Vardakis, A. Kotsakis, C. Kalbakis, N. Meramveliotakis, G. Fytrolakis, E. Stefanakis, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *Phase I study of alternating docetaxel and mitoxantrone with G-CSF support in advanced breast cancer.* ASCO, May 1997, Denver Co.
20. N. Androulakis, A. Dimopoulos, Ch. Kourousis, S. Kakolyris, E. Papadakis, F. Apostolopoulou, F. Papadimitriou, A. Vossos, M. Agelidou, P. Heras, S. Tzannes, J. Souglakos, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *First line treatment of advanced non-small cell lung cancer with docetaxel and cisplatin.* ASCO, May 1997, Denver Co.
21. E. Papadakis, C. Kouroussis, S. Kakolyris, N. Androulakis, A. Dimopoulos, S. Tzannes, A. Kotsakis, N. Vardakis, K. Kalbakis, N. Meramveliotakis, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *Second line treatment of advanced NSCLC after cisplatin-based chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine.* 8<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer, August 1997, Dublin, Ireland.
22. V. Georgoulas, N. Androulakis, A. Dimopoulos, C. Kouroussis, S. Kakolyris, E. Papadakis, F. Apostolopoulou, F. Papadimitriou, A. Vossos, M. Agelidou, P. Heras, S. Tzannes, J. Souglakos, **D. Hatzidaki**: *Treatment of NSCLC stages IIIB and IV with docetaxel and cisplatin.* 8<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer, August 1997, Dublin, Ireland.
23. N. Androulakis, C. Kourousis, S. Kakolyris, A. Dimopoulos, E. Papadakis, F. Apostolopoulou, J. Vlachonicolis, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line treatment of advanced NSCLC with docetaxel and Cis-platin: a multicenter phase II study.* ECCO 9, September 1997, Hamburg.
24. S. Kakolyris, C. Kourousis, N. Androulakis, M. Dimopoulos, E. Papadakis, S. Tzannes, T. Kotsakis, N. Vardakis, N. Meramveliotakis, C. Kalbakis, **D. Hatzidaki**, V. Georgoulas: *Second line treatment of non-small cell lung cancer with paclitaxel and gemcitabine.* ECCO 9, September 1997, Hamburg.
25. C. Kourousis, N. Androulakis, S. Kakolyris, P. Heras, N. Vardakis, A. Kotsakis, C. Kalbakis, N. Meramveliotakis, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *Phase I/II study of alternating docetaxel and mitoxantrone with G-CSF support in advanced breast cancer.* ECCO 9, September 1997, Hamburg.
26. S. Kakolyris, Ch. Kourousis, P. Cheras, L. Vamvakas, K. Kalbakis, M. Vlata, S. Schiza, J. Souglakos, K. Alissandrakis, S. Kavalos, **D. Hatzidaki**, N. Androulakis, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line treatment of advanced breast cancer with vinorelbine, mitoxantrone, and carboplatin: a preliminary report.* 6<sup>th</sup> International Congress on Anti - cancer Treatment, February 1996, Paris.
27. Ch. Kourousis, S. Kakolyris, P. Cheras, N. Androulakis, L. Vamvakas, M. Vlata, K. Kalbakis, J. Souglakos, K. Alissandrakis, S. Schiza, S. Kavalos, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *A preliminary report of an active salvage chemotherapy combining vinorelbine, paclitaxel and CDDP in anthracycline-resistant advanced breast cancer.* 6<sup>th</sup> International Congress on Anti - cancer Treatment, February 1996, Paris.
28. Ch. Kourousis, S. Kakolyris, N. Androulakis, L. Vamvakas, P. Cheras, M. Vlata, S. Schiza, J. Souglakos, K. Alissandrakis, S. Kavalos, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line treatment on non - small cell lung carcinoma with docetaxel and vinorelbine: a phase II study.* ASCO, May 1996, Philadelphia.

28. Ch. Kourousis, S. Kakolyris, P. Cheras, N. Androulakis, L. Vamvakas, M. Vlata, K. Kalbakis, J. Souglakos, K. Alissandrakis, S. Schiza, S. Kavalos, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *A preliminary report of an active salvage chemotherapy combining vinorelbine, paclitaxel and CDDP in anthracycline - resistant advanced breast cancer.* ASCO, May 1996, Philadelphia.
29. N. Androulakis, Ch. Kourousis, S. Kakolyris, P. Heras, G. Maltezas, L. Vamvakas, S. Schiza, S. Agelaki, G. Metaxaris, J. Vlachonikolis, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line treatment of non-small cell lung carcinoma with docetaxel and cis-platin : Preliminary results of a phase II study.* 21<sup>st</sup> Congress of the European Society of Medical Oncology, November 1996, Vienna.
30. Ch. Kourousis, N. Androulakis, S. Kakolyris, L. Vamvakas, P. Heras, S. Schiza, G. Metaxaris, G. Maltezas, **D. Hatzidaki**, J. Vlachonikolis, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line treatment of non-small cell lung carcinoma with Docetaxel and Vinorelbine: a phase II study.* 21<sup>st</sup> Congress of the European Society of Medical Oncology, November 1996 Vienna.
31. N. Androulakis, Ch. Kourousis, S. Kakolyris, P. Heras, G. Maltezas, L. Vamvakas, S. Schiza, S. Agelaki, G. Metaxaris, J. Vlachonikolis, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with docetaxel and cis-platin : Preliminary results of a phase II study.* 2<sup>nd</sup> International Congress on Lung Cancer, November 1996, Crete.
32. Ch. Kourousis, N. Androulakis, S. Kakolyris, L. Vamvakas, P. Heras, G. Metaxaris, G. Maltezas, G. Chalkiadakis, J. Vlachonikolis, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *First line treatment of non-small cell lung Carcinoma (NSCLC) with docetaxel and vinorelbine: a phase II study.* 2<sup>nd</sup> International Congress on Lung Cancer, November 1996, Crete.
33. S. Kakolyris, Ch. Kourousis, C. Kalbakis, S. Agelaki, L. Vamvakas, G. Metaxaris, M. Vlata, **D. Hatzidaki**, G. Samonis, V. Georgoulas: *Intensified first line treatment with carboplatin, vinorelbine, mitoxantrone and GM-CSF in women with stage IIIB and IV breast cancer.* 13<sup>th</sup> Congress of the European Association of Internal Medicine, October 1995, Athens.