

Tomasz Walasek¹, Marian Reinfuss¹,
Jerzy Jakubowicz², Piotr Skotnicki³,
Paweł Blecharz⁴, Piotr Brandys¹

¹ Zakład Radioterapii Centrum
Onkologii – Instytut im. Marii
Sktłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med.
Marian Reinfuss

² Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: dr n. med. Jerzy
Jakubowicz

³ Klinika Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med.
Jerzy Mituś

⁴ Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med.
Krzysztof Urbański

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Tomasz Walasek
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie,
ul. Garncarska 11,
31-115 Kraków, Poland
tel. kom. 602 270 253
fax: 012 422 66 80
e-mail: tomasz_walasek@op.pl

Received: 22.01.2009
Accepted: 28.02.2009
Published: 02.03.2009

Analysis of prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer irradiated with palliative intent

Analiza czynników prognostycznych u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca napromienianych paliatywnie

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Based on literature data, analysis of prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer, palliatively irradiated to the chest, has been presented.

Patient's performance status and cancer stage according to the UICC staging system have been shown to be two basic independent prognostic factors [in this population].

Key words: non small cell lung cancer, palliative radiotherapy, prognostic factors

Streszczenie

W oparciu o dane piśmiennictwa przedstawiono analizę czynników prognostycznych u chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca, napromienianych paliatywnie na teren klatki piersiowej. Wykazano, że dwoma podstawowymi, niezależnymi czynnikami prognostycznymi, są stan sprawności chorego oraz stopień zaawansowania procesu nowotworowego wg UICC.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, paliatywna radioterapia, czynniki prognostyczne

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1585/1225
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	48

Approximately 2/3 of all patients suffering from *non-small cell lung cancer* – NSCLC are potential subjects of the palliative radiation therapy. They feature the patients who are excluded from either radical surgery, radiotherapy or radiochemotherapy [1-6]. The majority of them evince the following enhanced symptoms indicative of neoplastic growth within the thoracic area: chronic cough, dyspnea, haemoptysis, thoracic pains, hoarseness, swallowing disturbances etc. [3, 6-11]. A method of choice in the treatment of the said patients is palliative radiotherapy, mainly teloradiotherapy [2, 4-15].

One of the controversies regarding palliative teloradiotherapy of the thoracic area in patients with advanced NSCLC involves the prognostic factors related to the said patient group, although detailed analysis of the literature available on the subject-matter proves the controversies mentioned are limited in scope [16-31].

PATIENTS' AGE RANGE

Over 50% of patients with NSCLC are above 65 years of age, with 30-40% exceeding 70 years of age. Over the last decade the incidence of NSCLC has declined in persons below 50 years of age and increased in subjects over 70 years of age [32].

It is commonly assumed that calendar age exerts little statistically significant effect on the efficacy of and tolerance to palliative teloradiotherapy within the thoracic area in patients with advanced NSCLC [4, 9, 15, 16, 18-23, 33]. The salient factor features biological age and it is for this reason that elderly patients burdened with hypertension, diabetes and sclerosis face a higher risk of complications, especially severe esophagitis and extensive body mass loss that contribute to lower survival rates in patients after palliative teloradiotherapy [16, 17].

The assessment of the biological age of the patient requires the acknowledgement of performance status, concomitant medical conditions, nutrition status, cognitive functions, psychological state, drugs received, social and family support, etc. [16].

SEX OF PATIENTS AND THE MICROSCOPIC PICTURE OF NSCLC

No significant influence of the patient's sex and the microscopic picture of NSCLC have been observed on the tolerance and efficacy of the palliative teloradiotherapy of the thoracic area in patients with an advanced stage of NSCLC [9, 15, 18, 23].

BODY MASS LOSS

The issue of the impact of the extent of body mass loss prior to the therapy on the efficacy of palliative teloradiotherapy remains a source of controversy in the literature on the subject. Some authors, featuring Kowalska, Reinfuss et al. as well as the researchers of the Medical Research Council (MRC I) discard the claim that it is an independent prognostic factor [9, 15, 18]. Others such as Carroll et al. as well as Kaasa et al. hold an opinion

Około 2/3 wszystkich chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer* – NSCLC) jest pierwotnie potencjalnymi kandydatami do paliatywnego leczenia napromienianiem; s to chorzy zdyskwalifikowani od radykalnej chirurgii, radioterapii lub radiochemioterapii [1-6]. U zdecydowanej większości z nich występują nasilone objawy związane ze wzrostem nowotworu w klatce piersiowej takie jak: uporczywy kaszel, duszność, krwioplucie, bóle w klatce piersiowej, chrypka, zaburzenia połykania itd. [3, 6-11]. Postępowaniem z wyboru u tych chorych jest paliatywna radioterapia, głównie w postaci teloradioterapii [2, 4-15].

Jednym z kontrowersyjnych problemów dotyczących paliatywnej teloradioterapii terenu klatki piersiowej, chorych na zaawansowanego NSCLC, jest problem czynników prognostycznych w tej grupie pacjentów, chociaż szczegółowa analiza piśmiennictwa wykazuje, iż kontrowersje te nie są aż tak znaczące [16-31].

WIEK CHORYCH

Ponad 50% chorych na NSCLC ma powyżej 65 lat, a 30-40% ponad 70 lat; w czasie ostatniej dekady zachorowalność na NSCLC zmniejszyła się u ludzi poniżej 50-go życia, a wzrosła powyżej 70-go roku życia [32].

Powszechnie przyjmuje się, iż wiek kalendarzowy nie ma statystycznie znamiennego wpływu na skuteczność i tolerancję paliatywnej teloradioterapii terenu klatki piersiowej u chorych na zaawansowanego NSCLC [4, 9, 15, 16, 18-23, 33]. Istotny jest natomiast wiek biologiczny: u chorych w podeszłym wieku, obarczonych nadciśnieniem, cukrzycą i miażdżycą, istnieje znacznie wyższe ryzyko powikłań, szczególnie ciężkich zapaleń przełyku i znacznej utraty ciężaru ciała, co oczywiście wiąże się z gorszym przeżyciem chorych po paliatywnej teloradioterapii [16, 17].

Przy ocenie biologicznego wieku pacjenta należy więc wziąć pod uwagę: stan sprawności, schorzenia towarzyszące, stan odżywienia, funkcje poznawcze, stan psychiczny, przyjmowane leki, wsparcie społeczne i rodzinne itp. [16].

PŁEĆ CHORYCH I POSTAĆ MIKROSKOPOWA NSCLC

Nie stwierdzono by płęć chorych i postać mikroskopowa NSCLC miały istotny wpływ na tolerancję i skuteczność paliatywnej teloradioterapii terenu klatki piersiowej u chorych na zaawansowanego NSCLC [9, 15, 18, 23].

UTRATA CIĘŻARU CIAŁA

Wpływ stopnia utraty ciężaru ciała przed leczeniem, na skuteczność paliatywnej teloradioterapii, jest w piśmiennictwie przedmiotem kontrowersji. Część autorów np. Kowalska, Reinfuss i wsp. oraz badacze Medical Research Council (MRC I) uważają, że nie jest to czynnik istotny prognostycznie [9, 15, 18]. Odmiennego zdania są np. Carroll i wsp. oraz Kaasa i wsp. [5, 12]. Lagakos uważa nawet, że obok stopnia zaawansowania procesu

to the contrary [5, 12]. Lagakos, however, advances the claim that the extent of body mass loss, aside the neoplastic process development stage as well as the performance status, constitutes a third, basic and independent prognostic factor in the discussed group of patients [24].

THE PERFORMANCE STATUS OF PATIENTS

Both in literature and in daily oncological clinical practice various scales are employed for the purpose of patients' performance evaluation, of which the most popular feature:

- Zubrod scale – published in 1960 [25, 34],
- Karnofski scale – published in 1961 [35-37],
- World Health Organization (WHO) scale – published in 1979 [38],
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale – published in 1982 [25, 39].

Zubrod, WHO and ECOG scales are in fact similar, almost identical.

Among the questionnaires that serve for the evaluation of performance status, there are three most widely used in patients with NSCLC:

- European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life (EORTC QLQ –C30) questionnaire – published in 1966 [40],
- Functional Assessment of Cancer Therapy –Lung (FACT-L) questionnaire and Lung Cancer Symptom Scale – published in 1995 and 1996 [40-42],
- EORTC QLQ-LC13 questionnaire – published in 2000 [13, 43].

However, irrespective of the scales used and varieties of questionnaires employed, the performance status of examined subjects is considered to be the predominant prognostic factor in relation to the group of patients with advanced NSCLC who undergo palliative radiation of the thoracic area [6-11, 14, 15, 18, 23, 26, 33, 44].

It was as early as in 1980 that Stanley demonstrated upon the analysis of 77 potential prognostic factors in a group of 5 022 patients with non-operative NSCLC that the most vital among them proved performance status prior to the treatment and assessed according to Karnofski scale. In the group of patients who scored 80-90, the mean survival rate reached 27 weeks as opposed to 5 weeks in the group of patients whose performance status totalled 20-30 [23].

In 1986 Finkelstein et al. showed that subjects with generalized NSCLC and a poor performance status evince a considerably inferior reaction to radiotherapy [26].

In 1991 a comprehensive controlled clinical trial conducted by the Medical Research Council (MRC I) encompassed numerous potential prognostic factors in patients with advanced NSCLC who were subjected to palliative radiation of the thoracic area such as age, sex, microscopic picture of NSCLC, the severity of body mass loss, morphological blood picture (hemoglobin level, blood platelets, lymphocytes) prior to treatment with radiation, the localization of the primary lesion (right vs.

nowotworowego oraz stanu sprawności, stopień utraty ciężaru ciała jest trzecim, podstawowym i niezależnym czynnikiem prognostycznym w tej grupie chorych [24].

STAN SPRAWNOŚCI CHORYCH

W piśmiennictwie, jak i w codziennej, onkologicznej, praktyce klinicznej stosowane są różne skale oceny stanu sprawności chorych, a do najczęściej używanych należą:

- skala Zubroda – 1960 rok [25, 34],
- skala Karnofskiego – 1961 rok [35-37],
- skala World Health Organization (WHO) – 1979 rok [38],
- skala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – 1982 rok [25, 39].

Skala Zubroda, WHO i ECOG są w istocie rzeczy, bardzo podobne, niemal tożsame.

Spośród kwestionariuszy oceniających stan sprawności, najczęściej stosowanych u chorych na NSCLC, wymienić należy trzy:

- kwestionariusz European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life (EORTC QLQ –C30) – 1966 rok [40],
- kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy –Lung (FACT-L) i Lung Cancer Symptom Scale – 1995 i 1996 rok [40-42],
- kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 – 2000 rok [13, 43].

Niemniej, bez względu na stosowane skale i rodzaje kwestionariuszy, stan sprawności chorych jest powszechnie uważany za główny czynnik prognostyczny w grupie chorych na zaawansowanego NSCLC, napromieniowanych paliatywnie na teren klatki piersiowej [6-11, 14, 15, 18, 23, 26, 33, 44].

Już w 1980 roku Stanley analizując 77 potencjalnych czynników prognostycznych, w grupie 5 022 chorych na nieoperacyjnego NSCLC, wykazał, że najbardziej istotnym z nich był stan sprawności przed leczeniem, oceniony skalą Karnofskiego; w grupie chorych, u których stan ten oceniono na 80-90, średnie przeżycie wynosiło 27 tygodni, w porównaniu z 5 tygodniami w grupie chorych, których stan sprawności oceniono na 20-30 [23].

W 1986 roku Finkelstein i wsp. wykazali, że chorzy na uogólnionego NSCLC, w złym stanie sprawności, znamienne gorzej reagują na radioterapię [26].

W 1991 roku, w ramach kontrolowanego badania klinicznego prowadzonego przez Medical Research Council (MRC I), przeprowadzono analizę wielu potencjalnych czynników prognostycznych, u chorych na zaawansowanego NSCLC napromieniowanych paliatywnie na teren klatki piersiowej, między innymi: wieku, płci, postaci mikroskopowej NSCLC, stopnia utraty ciężaru ciała, obrazu morfologicznego krwi (poziom hemoglobiny, płytek krwi, białych ciałek krwi) przed napromienianiem, lokalizacji zmiany pierwotnej (płuco prawe vs. lewe), długości pobytu w szpitalu itd. Jedynym, niez-

left lung), duration of hospitalization, etc. The only factor to be independent featured "physical fitness index" (1-full fitness, the patient engages in professional activity, 2-full fitness, the patient fails to engage in professional activity, 3-limited fitness, 4-the patient remains at home or at hospital 5-bed-bound). The mean survival rate amounted to, respectively, 299 days (178-446) and 206 days (129-404), 154 days (79-282) and 93 days (42-198). In the group of patients who evinced full physical and professional performance (index 1) and those topping 2, 3 as well as 4 and 5 [9].

In 1993 upon the examination of a group of 252 patients with locally advanced (III^o) NSCLC undergoing radiotherapy of the thoracic area (within the range of 1980-1987), Kowalska showed by means of multivariate analysis that the performance status as evaluated by way of Karnofski scale constituted an independent prognostic factor. The 12-month survival rate was found in 58,1% in the group of patients with performance status estimated at 70-80, 35,4% in the group of patients with performance status at 50-60 and 0% in the group of patients with performance status at 30-40, respectively [15].

In the same year Reinfuss et al., following the multivariate analysis of 170 patients treated with palliative radiotherapy at the same radiotherapy center but in a different period (1983-1990) observed that the performance status proved to be the second, apart from the development stage cancer, independent prognostic factor. The 2-year survival period among patients who scored 70-80 according to Karnofski scale reached 16,7% and 4,1% among who totalled 50-60 [18].

In 1997 Rees et al. found upon conducting a controlled clinical trial designed to compare the efficacy of two fraction patterns of palliative teleradiotherapy (17Gy/2 fractions vs. 22,5 Gy/5 fr.) that the mean survival rate in patients remained independent of the fraction pattern and was related in a statistically significant way to the patient's performance status prior to the radiation therapy. Assessed by means of WHO scale, the mean survival duration spanned 46 weeks in patients whose performance status was graded at 0^o within the said scale, 36 weeks when estimated at 1^o, 29 weeks upon a 2^o grade and 24 weeks if totalling 3^o [10].

In 2006 Efficace et al. in the study referred to as EORTC 08 975 suggested upon the basis of the outcome of a multivariate analysis that the patient's evaluation of the health-related quality of yields an independent prognostic factor in patients with NSCLC [33]. Numerous authors, including Montazeri et al., Dancey et al., Eton et al., Sundstrom et al. [27, 45-47] comply with the thesis forwarded. However, there are voices to the contrary [48].

DEVELOPMENT STATE OF NSCLC ACCORDING TO UICC

It is commonly acknowledge that there is a interrelation between the tolerance to and efficacy of palliative teleradiotherapy within the thoracic area and the development

leżnym czynnikiem prognostycznym okazał się „wskaźnik aktywności fizycznej” (1-pełna aktywność, chory pracuje zawodowo, 2-pełna aktywność, nie pracuje zawodowo, 3-ograniczona aktywność, 4-pozostaje domu lub szpitalu, 5-chory leżący); w grupie chorych wykazujących pełną aktywność i pracujących zawodowo (wskaźnik 1) średnie przeżycie wynosiło 299 dni (178-446) i odpowiednio 206 dni (129-404), 154 dni (79-282) i 93 dni (42-198) dla chorych z wartością wskaźnika aktywności 2, 3 oraz 4 i 5 [9].

W 1993 roku Kowalska badając grupę 252 chorych na miejscowo zaawansowanego (III^o) NSCLC, napromieniowanych paliatywnie na teren klatki piersiowej (lata 1980-1987), w analizie wielocechowej, wykazała, że stan sprawności oceniony skalą Karnofskiego, był niezależnym czynnikiem prognostycznym; przeżycie 12-miesięczne wynosiło 58,1% w grupie chorych w stanie sprawności, ocenionym na 70-80, 35,4% w grupie chorych w stanie sprawności 50-60 i 0% w grupie chorych w stanie sprawności 30-40 [15].

W tym samym roku Reinfuss i wsp., analizując grupę 170 chorych, z tego samego ośrodka radioterapii, ale napromieniowanych paliatywnie w innym okresie czasu (1983-1990) stwierdzili, w analizie wielocechowej, że stan sprawności był, obok zaawansowania procesu nowotworowego, drugim niezależnym czynnikiem prognostycznym; 2 lata przeżyło 16,7% w stanie sprawności 70-80 wg skali Karnofskiego i jedynie 4,1% chorych w stanie sprawności 50-60 [18].

W 1997 roku Rees i wsp. po przeprowadzeniu kontrolowanego badania klinicznego, porównującego skuteczność dwóch schematów frakcjonacji paliatywnej teleradioterapii (17Gy/2frakcje vs. 22,5 Gy/5fr.), stwierdzili, że średnie przeżycie chorych całej badanej grupy, bez względu na schemat frakcjonacji, zależało statystycznie znamienne od stanu sprawności chorego przed napromienianiem, ocenionego wg skali WHO; średnie przeżycie wyniosło 46 tygodni u chorych, u których stan sprawności oceniono na 0^o wg tej skali, 36 tygodni na 1^o, 29 tygodni – 2^o i 24 tygodnie – 3^o [10].

W 2006 roku Efficace i wsp. w badaniu EORTC 08 975, w oparciu o analizę wielocechową, zasugerowali, że określany przez chorego HR QOL (ang. *health-related quality of life*) jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na NSCLC [33]. Wielu autorów między innymi: Montazeri i wsp., Dancey i wsp., Eton i wsp., Sundstrom i wsp. [27, 45-47] przychyliła się do tej tezy, choć są i opinie odmienne [48].

ZAAWANSOWANIE NSCLC WG UICC

Zależność, pomiędzy tolerancją i skutecznością paliatywnej teleradioterapii terenu klatki piersiowej, a zaawansowaniem procesu nowotworowego, u chorych na NSCLC, jest powszechnie uznawana [11, 15, 23, 28, 29]. W badaniu Reinfussa i wsp. z 1993 roku, zaawansowanie procesu nowotworowego było, obok stanu sprawności chorego, drugim niezależnym czynnikiem prognostycznym; przeżycie 2-letnie uzyskano u 16% chorych na NSCLC

stage of the neoplastic process in patients with NSCLC [11, 15, 23, 28, 29]. In the study of Reinfuss et al. dated at 1993, the development stage of the neoplastic process proved to be the second, apart from the performance status, independent prognostic factor. A 2-years long survival period was obtained in 16% of patients with NSCLC and at the cancer development stage of o III° A while in only 3,1% of patients with NSCLC at the development stage of III° B [18]. The study under discussion also testifies to the fact that survival rate of patients with NSCLC at the III°B development stage who underwent palliative radiotherapy failed to differ from the survival rate of patients who received only supportive treatment. It were exclusively the patients with NSCLC at the at the cancer development stage of o III° A and subjected to palliative radiotherapy that manifested markedly longer survival period than those from whose treatment radiotherapy was excluded A similar observation was made by Simpson et al. [11].

The literature on the subject-matter there are singular findings available that point to the fact that patients with advanced NSCLC who undergo palliative radiotherapy by means of the “*split – course*” method (which includes a planned interval), the degree of neoplastic lesion regression within the thoracic area may be even deemed an independent prognostic factor after the initial treatment session [11, 13, 15, 18, 30, 31].

In summary, it proves to be beyond doubts that the patient’s performance status as well as the neoplastic process development stage constitute two independent prognostic factors in the group of patients with advanced NSCLC who are subjected to palliative radiotherapy within the thoracic area.

o zaawansowaniu III° A i tylko 3,1% chorych na NSCLC o zaawansowaniu III° B [18]. Badanie to wykazało również, że przeżycie chorych na NSCLC w III°B zaawansowania, napromienianych paliatywnie, nie różniło się od przeżycia, porównywanej grupy chorych leczonych wyłącznie objawowo; tylko chorzy na NSCLC o zaawansowaniu IIIA°, napromieniani paliatywnie, przeżywali znacznie lepiej, aniżeli nienapromieniani. Podobną obserwację poczynili Simpson i wsp. [11].

W piśmiennictwie prezentowane są pojedyncze doniesienia, że u chorych na zaawansowanego NSCLC, napromienianych paliatywnie metodą „*split – course*” (z planowaną przerwą), stopień regresji zmian nowotworowych w klatce piersiowej, po pierwszej serii leczenia, może być, nawet niezależnym czynnikiem prognostycznym [11, 13, 15, 18, 30, 31].

Podsumowując, nie ulega wątpliwości, że stan sprawności chorego oraz stopień zaawansowania procesu nowotworowego są niezależnymi czynnikiem prognostycznymi, w grupie chorych na zaawansowanego NSCLC, napromienianych paliatywnie na teren klatki piersiowej.

References/Piśmiennictwo:

1. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? *Lung Cancer* 2001; 32: 213-26.
2. Macbeth FR, Abratt RP, Cho KH i wsp. Lung cancer management in limited resource settings: guidelines for appropriate good care. *Radiother Oncol* 2007; 82: 123-31.
3. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: where is the evidence? *Radiother Oncol* 2007; 83: 203-13.
4. Hurria A, Kris MG. Leczenie raka płuća u osób w podeszłym wieku. *Onkologia po Dyplomie* 2004; 2: 17-32.
5. Carroll M, Morgan SA, Yarnold JR I wsp. Prospective evaluation of a watch policy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Onco* 1986; 22: 1353-6.
6. Wagner HJr. Non-small lung cancer. w: Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical radiation oncology*. Churchill Livingstone Philadelphia 2007; 911-38.
7. Erridge SC, Gaze MN, Price A i wsp. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 61-7.
8. Hoskin PJ. Palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: which dose? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 59-60.
9. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991; 63: 265-70.
10. Rees GJG, Devrell CE, Barley VL i wsp. Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions. *Clin Oncol* 1997; 9: 90-5.
11. Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamayo R i wsp. Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: final report of a RTOG multi-institutional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 751-8.
12. Kaasa S, Mastekaasa A, Thorud E. Toxicity, physical function and everyday activity reported by patients with inoperable non-small cell lung cancer in a randomized trial (chemotherapy versus radiotherapy). *Acta Oncol* 1988; 27: 343-9.
13. Langendijk JA, Ten Velde GP, Aaronson NK i wsp. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 149-55.
14. Sullivan F.J. Palliative radiotherapy for lung cancer. w: Pass H.I. Mitchell J.B. Johnson D.H. Turrisi AT. *Lung cancer: principles and practice*. Lippincott Raven Publ Philadelphia 1996, 775-89.

15. Kowalska T. Wyniki paliatywnej teloradioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1993; 43: 359-66.
16. Geinitz H, Zimmermann FB, Molls M. Radiotherapy of the elderly patient. Radiotherapy tolerance and results in older patients. *Strahlenther Onkol* 1999;175: 119-27.
17. Iyer R, Jhingran A. Radiation injury: imaging findings in the chest, abdomen and pelvis after therapeutic radiation. *Cancer Imaging* 2006; 6:S131-9.
18. Reinfuss M, Skolyszewski J, Kowalska T i wsp. Palliative radiotherapy in asymptomatic patients with locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 709-15.
19. Durdux C, Bauer C. Radiothérapie et sujet âgé. *Cancer Radiather* 2008; 12: 548-53.
20. Pignon T, Gregor A, Schaake-Koning C i wsp. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46: 239-48.
21. Abratt RP, Bogart JA, Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 225-33.
22. Balducci L. Rak płuca u osób w podeszłym wieku. Tak wielu chorych, tak mało czasu. *Onkologia po Dyplomie* 2004; 2: 33-35.
23. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
24. Lagakos SW. Prognostic factors for patients with inoperable lung cancer. w: Strauss HJ. *Lung cancer clinical diagnosis and treatment*. Grune and Stratton New York 1983.
25. Putnam JB. Palliative care in patients with lung carcinoma. w: Fossella FV, Komaki R, Putnam JB *Lung cancer* Springer-Verlag. New York 2003; 220-40.
26. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986; 4: 702-9.
27. Sundstrøm S, Bremnes R, Brunsvig P i wsp. Immediate or delayed radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? Data from a prospective randomised study. *Radiother Oncol* 2005; 75: 141-8.
28. Kaasa S, Mastekaasa A, Lund E. Prognostic factors for patients with inoperable non-small cell lung cancer, limited disease. *Radiother Oncol* 1989; 15: 235-42.
29. Payne DG. Non-small cell lung cancer: should unresectable stage III patients routinely receive high-dose radiation therapy? *J Clin Oncol* 1998; 6: 552-8.
30. Perez CA, Stanley K, Rubin P i wsp. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-small cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980; 45: 2744-53.
31. Bates T. Radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989; 1: 57-8.
32. Hansen HH. Treatment of non-small cell lung cancer. w: Hansen HH. *Lung cancer therapy. 5 annual*. Informa healthcare 2006; UK, 127: 166-96.
33. Efficace F, Bottomley A, Smit EF i wsp. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006; 17: 1698-704.
34. Zubrod C, Schneiderman M, Frei E III i wsp. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960; 11: 7-12.
35. Vrdoljak E, Mise K, Sapunar D i wsp. Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1797-800.
36. Karnofsky DA, Bruchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. w: MacLeod CM ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York, NY: Columbia University Press; 1949, 199-204.
37. Karnofsky D. Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs (editorial). *Clin Pharmacol Ther* 1961; 2: 709-12.
38. World Health Organization. WHO Hand book for reporting results of cancer treatment. (WHO offset publications no. 48) Geneva: WHO, 1979.
39. Oken MM, Creech RH, Tormey DC i wsp. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
40. Hollen PJ, Gralla RJ. Comparison of instruments for measuring quality of life in patients with lung cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 31-40.
41. Benedetti C, Brock C, Cleeland C i wsp. NCCN Practice Guidelines for Cancer Pain. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14: 135-50.
42. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR i wsp. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995; 12: 199-220.
43. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 635-42.
44. Bombard CK, Kunkler IH, Hancock BW. Walter and Miller's textbook of radiotherapy. Sixth ed. Churchill Livingstone. Edinburg 2003; 426 - 7.
45. Dancy J, Shepherd FA, Gralla RJ i wsp. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43: 183-94.
46. Montazeri A, Milroy R, Hole D i wsp. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001; 31: 233-40.
47. Eton DT, Fairclough DL, Cella D i wsp. Early change in patient-reported health during lung cancer chemotherapy predicts clinical outcomes beyond those predicted by baseline report: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1536-43.
48. Herndon JE, Fleishman S, Kornblith AB, Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma? *Cancer* 1999; 85: 333-40.