

Tomasz Walasek<sup>1</sup>, Marian Reinfuss<sup>1</sup>,  
Jerzy Jakubowicz<sup>2</sup>, Piotr Skotnicki<sup>3</sup>,  
Paweł Blecharz<sup>4</sup>, Piotr Brandys<sup>1</sup>,  
Elżbieta Pluta<sup>1</sup>, Marcin Hetnał<sup>1</sup>,  
Andrzej Kukietka<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii  
Sktłodowskiej-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  
tel. kom. 602 270 253;  
fax: 012 422 66 80  
e-mail: tomasz\_walasek@op.pl

Received: 17.04.2009  
Accepted: 04.05.2009  
Published: 30.05.2009

## Effectiveness of palliative chest radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Analysis of 1350 patients

### Skuteczność paliatywnej teleradioterapii terenu klatki piersiowej chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza 1350 chorych

Original article/Artykuł oryginalny

#### Summary

*Purpose.* To present and assess own results of palliative chest teleradiotherapy in the group of 1350 patients with advanced non-small cell lung cancer.

*Materials and methods.* All patients were treated with short, split course, hypofractionated radiotherapy (two courses of 20 Gy / 5 fractions, separated by one week gap).

*Results.* Among 1350 patients, 285 survived 12 months (21,1%), 76 patients (5,6%) - 24 months. In the group of higher performance status (Karnofsky Scale 60 – 70), 1 year survival rate was 24,4%, whereas in the group of lower performance status (Karnofsky Scale 40 – 50) only 17,4%. In the group with weight loss less than 10% 1 year survival rate was 24,3%, whereas in patients with weight loss greater than or equal to 10% only 19,3%.

*Conclusions.* Proposed chest radiotherapy regimen was effective. Prognostic factors in analyzed group were performance status and degree of weight loss.

**Key words:** palliative radiotherapy, NSCLC

#### Streszczenie

*Cel pracy.* Prezentacja własnych wyników, paliatywnej teleradioterapii terenu klatki piersiowej, uzyskanych w grupie 1350 chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca.

*Materiał i metody.* U wszystkich chorych badanej grupy zastosowano napromienianie w skróconym czasie masywnymi dawkami frakcyjnymi i z planowaną przerwą (20 Gy / 5 frakcji – 2 razy, w odstępie tygodniowym).

*Wyniki.* Spośród 1350 chorych, 12 miesięcy przeżyło 285 tzn. 21,1%, a 24 miesiące – 76 tzn. 5,6%. W grupie chorych w stanie sprawności 60-70, 12 miesięcy przeżyło 24,4 chorych, natomiast w grupie chorych w stanie sprawności 40 lub 50 jedynie 17,4%. W grupie chorych z utratą ciała nie przekraczającą 10%, 12 miesięcy przeżyło 24,3% chorych, natomiast w grupie chorych z utratą równą lub wyższą od 10%, jedynie 19,3%.

*Wnioski.* Zastosowany schemat paliatywnej teleradioterapii terenu klatki piersiowej okazał się skuteczny, a czynnikami prognostycznymi w badanej grupie chorych były: stan sprawności i stopień utraty ciężaru ciała.

**Słowa kluczowe:** paliatywna radioterapia, NSCLC

#### STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2672/2188
Tables Tabele	4
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	43

## INTRODUCTION

In more than  $\frac{3}{4}$  of patients with non-small cell lung cancer – NSCLC, not qualifying to a radical surgery, radiotherapy or radiochemotherapy, we can observe more or less intense symptoms, linked with a thoracic cancer growth. Radiotherapy, especially in the form of teleradiotherapy, is a palliative conduct from choice in this group of patients [1-10]. Despite the fact that palliative thoracic radiotherapy - PTR has been applied in patients with advanced NSCLC since several decades, its real efficiency is still arousing controversy [1-3, 6, 10-29].

## AIM OF THE PAPER

The aim of this paper is to present one's own results of PTR of patients with NSCLC, their comparison with results obtained in other radiotherapy centres and the attempt to define the predictors in this especially badly prognosed group of patients.

## MATERIAL AND METHODS

In the period from 01.04.1979 to 31.03.2006, in the Cracow Ward of Oncological Centre (COOK), 1350 patients with advanced NSCLC were irradiated palliatively on the thorax. In all patients, the clinical diagnosis was confirmed by a microscope test. All patients were disqualified from any radical treatment, as well as from a palliative attempt of chemotherapy due to: a too advanced cancerous process, bad condition, significant loss of body mass, accompanying diseases, advanced age; in all of them, intensified symptoms were stated in the cancerous changes in the thorax.

In all patients of the examined group, before the commencement of PTR, we performed: physical examination, thorax radiological test PA and side tomographs of lungs, blood morphology with Schillinga interest pattern, biochemical attempts evaluating the efficiency of parenchymatous organs and bronchoscopy with drawing a section for microscopic test. The thoracic computer-assisted tomography was made in 877 (65%) patients, ultrasonography of the abdominal cavity in 1053 (78%) patients. The respiratory system competence was evaluated spiro and gasometrically in 1188 (88%) patients. The computer-assisted tomography of the brain, the scintigraphy of the bony frame, the magnetic nuclear resonance were made only in patients with suspicion of distant metastases, in principle after 1990. The efficiency condition of the patients was evaluated applying the Karnofski scale. The level of body mass loss was also estimated in the period of 6 months preceding the NSCLC diagnosis.

In the examined group of 1350 patients, there were 1095 (81,1%) men and 255 (18,9%) women. The age of the patients oscillated between 28 and 78, on average it amounted to 62 years. In 870 (64,5%) patients, a squamous carcinoma was stated, in 415 (30,7%) patients an adenocarcinoma and in 65 (4,8%) a giant cell carcinoma. In 1026 (76%) patients IIIB<sup>o</sup> was stated, and in 324

## WSTĘP

U ponad  $\frac{3}{4}$  chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer – NSCLC*), nie kwalifikujących się do radykalnej chirurgii, radioterapii lub radiochemioterapii, stwierdza się, mniej lub bardziej, nasilone objawy, związane ze wzrostem nowotworu w terenie klatki piersiowej. Paliatywnym postępowaniem z wyboru, w tej grupie chorych, jest radioterapia, głównie w postaci teleradioterapii [1-10]. Pomimo, że paliatywna teleradioterapia terenu klatki piersiowej (ang. *palliative thoracic radiotherapy – PTR*) stosowana jest, u chorych na zaawansowanego NSCLC, od kilkudziesięciu lat, jej rzeczywista skuteczność jest nadal przedmiotem kontrowersji [1-3, 6, 10-29].

## CEL PRACY

Celem pracy jest prezentacja własnych wyników PTR chorych na NSCLC, porównanie ich z wynikami uzyskanymi w innych ośrodkach radioterapii oraz próba określenia czynników prognostycznych, w tej szczególnie źle rokującej grupie chorych.

## MATERIAŁ I METODY

W okresie od 01.04.1979 do 31.03.2006 roku w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii (COOK) napromieniano paliatywnie, na teren klatki piersiowej, 1350 chorych na zaawansowanego NSCLC. U wszystkich chorych rozpoznanie kliniczne potwierdzono badaniem mikroskopowym. Wszyscy chorzy byli zdyskwalifikowani od jakiegokolwiek leczenia radykalnego, jak również od próby paliatywnej chemioterapii z powodu: zbyt dużego zaawansowania procesu nowotworowego złego stanu sprawności, znacznego spadku ciężaru ciała, chorób towarzyszących, podeszłego wieku; u wszystkich z nich stwierdzono nasilone objawy ze strony zmian nowotworowych w terenie klatki piersiowej.

U wszystkich chorych badanej grupy przed rozpoczęciem PTR wykonano: badanie fizykalne, badanie radiologiczne klatki piersiowej PA i boczne, tomogramy płuc, morfologię krwi ze wzorem odsetkowym Schillinga, próby biochemiczne oceniające wydolność narządów mięszzowych i bronchoskopię z pobraniem wycinka do badania mikroskopowego. Tomografię komputerową klatki piersiowej wykonano u 877 (65%) chorych, ultrasonografię jamy brzusznej u 1053 (78%) chorych. Wydolność układu oddechowego oceniono spiro- i gazometrycznie u 1188 (88%) chorych. Tomografię komputerową mózgu, scyntyografię kośćca, magnetyczny rezonans jądrowy wykonywano wyłącznie u chorych z podejrzeniem przerzutów odległych, zasadniczo po roku 1990. Oceniono stan sprawności chorych stosując skalę Karnofskiego oraz stopień utraty ciężaru ciała w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoznanie NSCLC.

W badanej grupie 1350 chorych było 1095 (81,1%) mężczyzn i 255 (18,9%) kobiet. Wiek chorych wahał się od 28 do 78 lat, średnio wynosił 62 lata. U 870 (64,5%) chorych rozpoznano raka płaskonabłonkowego, u 415

(24%) patients IV<sup>o</sup> of cancerous process severity according to the classification of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) from 2002 [30], reclassifying them retrospectively on the base of possessed documentation. The physical and mental state of the patients according to the Karnofski scale was: 70 in 110 (8,1%) patients, 60 in 606 (44,9%), 50 in 568 (42,1%) and 40 in 66 (4,9%). The loss of body mass equal or bigger than 10% was stated in 865 (64,1%) patients, smaller in the remaining 485 (35,9%) patients.

In all patients of the examined group, symptoms linked with cancer hyperplasia in the thorax with a medium or heavy intensity level were stated. In 610 (45,2%) patients it was a cough. in 270 (20,0%) – hemoptysis, 250 (18,5%) – thoracic pains, in 195 (14,4%) – dyspnoea, 110 (8,1%) – hoarseness and in 81 (6%) – swallow disturbances.

2 irradiation series were applied, in a 4-week-interval, administering in each serie a dose of 20 Gy in 5 fractions, during 5 days. 320 (23,7%) patients were irradiated with cobalt in telegammatherapy conditions – 60, 1030 (76,3%) with an irradiation of 6 or 10 MeV obtained from linear accelerators.

The irradiated area included the lung tumour with a margin of 2 cm of healthy tissues, the cavity on the side of the tumour and the mediastinum and alternatively (N3) an opposite cavity. 2 opposite fields – frontal and postern were applied, of the size of 10 x 14 to 12 x 16 cm. In both treatment series, the irradiated area was the same. The dose for a tumour was counted in halfway between the fields, without alteration on the density of the lung tissue.

In 260 (19,3%) patients, during the progression of the neoplastic process, metastases to bones and brain were irradiated palliatively and analgesics were applied, steroids, downer drugs. No other anti-neoplastic therapy was applied besides the irradiation.

All the patients of the examined group were controlled in three-month-intervals doing a physical test, a thorax radiological test and, when needed, blood morphology, biochemical samples and figurate tests such as: ultrasonography of abdominal cavity, thorax and brain computer-assisted tomography, nuclear magnetic resonance. 918 (68%) patients were controlled in COOK, the remaining 432 (30%) in hospitals or regional centres and oncological out-patients clinics. The patients were controlled during 3 years or until their death.

The basic criterium of therapy efficiency evaluation was the survival of a 12-month-period, calculated from the day of qualifying the patients to PTR. Additional criteria were: the 24-month-survival and the level of cancer radiological regression. The probability of survival was estimated by Kaplan-Meier method [31], and we used the log-rank test according to Peto et al. [32] in the analysis of statistical difference. In the multiple factor analysis of predictors we used a model of proportional risk according to Cox [33].

(30,7%) chorych gruczolowego i u 65 (4,8%) olbrzymiokomórkowego. U 1026 (76%) chorych rozpoznano IIIB<sup>o</sup>, a u 324 (24%) chorych IV<sup>o</sup> zaawansowania procesu nowotworowego wg klasyfikacji American Joint Committee on Cancer (AJCC) z roku 2002 [30], przeklasyfikowując ich retrospektywnie w oparciu o posiadaną dokumentację. Stan sprawności chorych wg skali Karnofskiego wynosił: 70 u 110 (8,1%) chorych, 60 u 606 (44,9%), 50 u 568 (42,1%) i 40 u 66 (4,9%). Spadek ciężaru ciała równy lub wyższy od 10% stwierdzono u 865 (64,1%) chorych, niższy u pozostałych 485 (35,9%) chorych.

U wszystkich chorych badanej grupy stwierdzono objawy związane z rozrostem raka w terenie klatki piersiowej o średnim lub ciężkim stopniu nasilenia. U 610 (45,2%) chorych był to kaszel, u 270 (20,0%) – krwiotłucie, 250 (18,5%) – bóle w klatce piersiowej, u 195 (14,4%) – duszność, 110 (8,1%) – chrypka i u 81 (6%) – zaburzenia polykania.

Stosowano 2 serie napromieniania, w odstępie 4 tygodniowym, podając w każdej serii dawkę 20 Gy w 5 frakcjach, w czasie 5 dni. 320 (23,7%) chorych napromieniano w warunkach telegammaterapii kobaltem – 60, 1030 (76,3%) promieniowaniem o energii 6 lub 10 MeV uzyskanym z akceleratorów liniowych.

Obszar napromieniany obejmował guz płuca z marginesem 2 cm zdrowych tkanek, wnękę po stronie guza oraz śródpiersie i ewentualnie (N3) przeciwną wnękę. Stosowano 2 pola przeciwstawne przednie i tylne o wymiarach 10 x 14 do 12 x 16 cm. W obu seriach leczenia obszar napromieniany był taki sam. Dawkę na guz obliczano w połowie odległości między polami, bez poprawki na gęstość tkanki płucnej.

U 260 (19,3%) chorych, w trakcie progresji procesu nowotworowego, napromieniono paliatywnie przerzuty do kości lub mózgu oraz stosowano leki p/bólowe, steroidy, leki rozkurczające itp. Poza napromienianiem nie stosowano innego leczenia p/nowotworowego.

Wszystkich chorych badanej grupy kontrolowano w odstępach 3-miesięcznych wykonując badanie fizykalne, badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz, w razie potrzeby, morfologię krwi, próby biochemiczne oraz badania obrazowe takie jak: ultrasonografię jamy brzusznej, tomografię komputerową klatki piersiowej i mózgu, magnetyczny rezonans jądrowy. 918 (68%) chorych skontrolowano w COOK, pozostałych 432 (30%) w szpitalach lub regionalnych ośrodkach i przychodniach onkologicznych. Chorzy kontrolowani byli przez okres 3 lat lub do momentu zgonu.

Podstawowym kryterium oceny skuteczności leczenia było przeżycie 12- miesięczne obliczane od dnia zakwalifikowania chorego do PTR. Dodatkowymi kryteriami były: przeżycie 24- miesięczne oraz stopień regresji radiologicznej raka. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera [31], a w analizie różnic statystycznych posłużono się testem log-rank wg Peto i wsp. [32]. W analizie wieloczechowej czynników prognostycznych posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu wg Coxa [33].

## FINDINGS

Among 1350 patients of the examined group, 285 patients (that is 21,1%) survived 12 months, and 76 patients (that is 5,6%) survived 24 months; the medium survival amounted to 6 months. Neither of the patients from this group did survive 36 months. The relation between a 12-month-survival and population, microscopic and clinical properties is presented in table 1.

## WYNIKI

Spośród 1350 chorych badanej grupy, 12 miesięcy przeżyło 285 tzn. 21,1 %, a 24 miesiące – 76 tzn. 5,6% chorych; średnie przeżycie wyniosło 6 miesięcy. Żaden chory badanej grupy nie przeżył 36 miesięcy. Zależność pomiędzy 12-miesięcznym przeżyciem, a czynnikami populacyjnymi, mikroskopowymi i klinicznymi przedstawia tabela 1.

**Tab. 1.** Impact of populational, histological and clinical factors on 12 month survival

Population, microscopic and clinical properties	Number of patients	12 – month-survival	
		No of patients	%
Sex:			
men	1095	230	21,0
women	255	55	21,6
Age:			
< 65 years	567	122	21,5
≥ 65 years	783	163	20,8
Microscopic form of cancer:			
squamous carcinoma	870	183	21,0
adenocarcinoma	415	88	21,2
giant cell carcinoma	65	14	21,5
Level of cancer progression according to AJCC 2002:			
III <sup>0</sup> B	1026	221	21,5
IV <sup>0</sup>	324	64	19,8
Physical and mental efficiency according to Karnofski scale:			
70	110	32	29,1
60	606	143	23,6
50	568	103	18,1
40	66	7	10,6
Loss of body mass:			
< 10%	485	118	24,3
≥ 10%	865	167	19,3
Overall	1350	285	21,1

**Tab. 1.** 12-miesięczne przeżycie w zależności od cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne	Liczba chorych	12-miesięczne przeżycie	
		L.ch.	%
Płeć:			
mężczyźni	1095	230	21,0
kobiety	255	55	21,6
Wiek:			
< 65 roku życia	567	122	21,5
≥ 65 roku życia	783	163	20,8
Postać mikroskopowa raka:			
płaskonabłonkowy	870	183	21,0
gruczołowy	415	88	21,2
olbrzymiokomórkowy	65	14	21,5
Stopień zaawansowania raka wg AJCC 2002:			
III <sup>0</sup> B	1026	221	21,5
IV <sup>0</sup>	324	64	19,8
Stan sprawności wg skali Karnofskiego:			
70	110	32	29,1
60	606	143	23,6
50	568	103	18,1
40	66	7	10,6
Utrata ciężaru ciała:			
< 10%	485	118	24,3
≥ 10%	865	167	19,3
Razem	1350	285	21,1

Sex, age, microscopic form of the cancer, and even the level of cancer progression - IIIB vs. IV<sup>0</sup>, did not have a statistically significant influence on the 12-month-survival of patients of the examined group. However, the physical and mental efficiency according to Karnofski scale as well as the level of body mass loss in a period of 6 months preceding NSCLC diagnosis had this influence. In the group of 716 patients, 175 that is 24,4% patients survived 60 or 70, 12 months in a state of physical and mental efficiency; whereas in the group of 634 patients, only 110 patients that is 17,4% patients survived 40 or 50 months in a state of physical and mental efficiency; the difference is highly statistically significant (log rank test  $p < 0,01$ ). In a group of 485 patients, in whom the body mass loss did not exceed 10%, 118 patients that is 24,3% survived 12 months; whereas in the group of 865 patients with a body mass loss equal or higher than 10%, only 167 patients that is 19,3%; this difference is also statistically significant (log rank test,  $p < 0,05$ ). The multifactor analysis carried out according to Cox method confirmed that the level of patient's physical and mental efficiency according to Karnofski scale and the level of body mass loss were independent predictors for 12 – month-lasting survivals of the patients from this examined group.

Table 2 presents the level of radiological regression of the neoplastic process in the thorax, in the examined group of 1350 patients, estimated in the eighth week after the second series of PTR.

A complete radiological regression of neoplastic changes in the thorax, in the eighth week after the end of the second series of PTR, was obtained only in 2,2% patients, which is understandable, as the irradiation had a palliative character. The radiological regression above 50% was stated in 21,1% patients; in the remaining 76,3% patients, a regression lower than 50% or the cancer progression were stated. Table 3 presents 12-and 24-month-survivals depending on the level of cancer radiological regression.

The stated differences are statistically not significant, that is why the level of radiological regression of neoplastic changes in the thorax area did not have a significant impact on the survival of patients of the examined group.

All patients of the examined group died before the passage of 36 months after PTR application. The caused of the death are presented in table 4.

The basic cause of patients' death, put through PTR, was the loco-regional non-recuperation of the neoplastic

Pleć, wiek, postać mikroskopowa raka, a nawet stopień zaawansowania procesu nowotworowego - IIIB vs. IV<sup>0</sup>, nie miały statystycznie znamiennego wpływu na przeżycie 12-miesięczne chorych badanej grupy. Wpływ ten miały natomiast: stan sprawności wg skali Karnofskiego oraz stopień utraty ciężaru ciała w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoznanie NSCLC. W grupie 716 chorych w stanie sprawności 60 lub 70, 12 miesięcy przeżyło 175 tzn. 24,4% chorych; natomiast w grupie 634 chorych w stanie sprawności 40 lub 50 – jedynie 110 tzn. 17,4%; różnica jest wysoce znamienna statystycznie (log rank test  $p < 0,01$ ). W grupie 485 chorych, u których utrata ciężaru ciała nie przekraczała 10%, 118 miesięcy przeżyło 118 tzn. 24,3% chorych; natomiast w grupie 865 chorych z utratą ciężaru ciała równą lub wyższą od 10% tylko 167 tzn. 19,3%; również ta różnica jest znamienna statystycznie (log rank test,  $p < 0,05$ ). Analiza wielocelowa przeprowadzana metodą Coxa potwierdziła, że stopień sprawności chorego wg skali Karnofskiego i stopień utraty ciężaru ciała były niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla 12 – miesięcznych przeżyć chorych badanej grupy.

Tabela 2 pokazuje stopień regresji radiologicznej procesu nowotworowego w terenie klatki piersiowej, w badanej grupie 1350 chorych, oceniony w 8 tygodniu po drugiej serii PTR.

Całkowitą regresję radiologiczną zmian nowotworowych w klatce piersiowej, w 8 tygodniu od zakończenia drugiej serii PTR, uzyskano jedynie u 2,2% chorych, co jest zrozumiałe, gdyż napromienianie miało charakter paliatywny. Regresję radiologiczną powyżej 50% stwierdzono u 21,1% chorych; u pozostałych 76,3% chorych stwierdzono regresję poniżej 50% lub progresję raka. Tabela 3 przedstawia przeżycia 12- i 24- miesięczne w zależności od stopnia regresji radiologicznej raka.

Stwierdzone różnice są statystycznie nieznamienne, tak więc stopień regresji radiologicznej zmian nowotworowych w terenie klatki piersiowej nie miał istotnego wpływu na przeżycia chorych badanej grupy.

Wszyscy chorzy, badanej grupy zmarli przed upływem 36 miesięcy od zastosowania PTR. Przyczyny zgonu przedstawia tabela 4.

Podstawową przyczyną zgonu chorych, poddanych PTR, było loko-regionalne niewyleczenie procesu nowotworowego; spośród 1350 chorych przyczynę tę stwierdzono u 1330 tzn. 98,5% chorych (napromienianie miało charakter wyłącznie paliatywny!!!). U 622 (46,1%) chorych stwierdzono wystąpienie przerzutów odległych,

**Tab. 2.** Assessment of response inside chest (imaging)

Level of radiological regression	Number of patients	%
complete	30	2,2
above 50%	290	21,5
less than 50% or progression	1030	76,3
Overall	1350	100,0

**Tab. 2.** Stopień regresji radiologicznej zmian nowotworowych w terenie klatki piersiowej

Stopień regresji radiologicznej	Liczba chorych	%
całkowita	30	2,2
powyżej 50%	290	21,5
poniżej 50% lub progresja	1030	76,3
Razem	1350	100,0

process; among 1350 patients, this cause was observed in 1330 patients that is 98,5% patients (the irradiation had only a palliative nature!!!). In 622 (46,1%) patients, distant metastases were stated, but only in 2 (0,2%) patients this was the only cause of non-recuperation; in both those patients, a complete loco-regional regression of the neoplastic process was obtained. Eighteen (1,3%) patients of the examined group died in the period from 4 to 22 months after PTR application, with cancer symptoms, because of: multi-infarct (11 patients), apoplexy (5 patients) and 2 patients died in crashes.

## DISCUSSION

The presented work shows PTR results of 1350 patients suffering from advanced (III<sup>o</sup>B i IV<sup>o</sup>) NSCLC. 21% patients lived through another 12 months, 5,6% patients – 24 months; the average survival amounted to 6 months. The comparison of these results with reports from other authors is difficult and debatable, as literature data in this field differ quite significantly: the average patients' survival oscillates between 4 to almost 12 months, the survival of 12-months from 14 to 48%, 24-month-survival from 3 to 17%, 36-month-survival from 2 to 8% [2, 5, 6, 11-15, 16-29]. The stated differences result mainly from a disparate clinical composition of the analysed group of patients.

The results obtained in COOK are going for around the lower, worse values among those presented in the

ale jedynie u 2 (0,2%) chorych była to jedyna przyczyna niewyleczenia; u obu tych chorych uzyskano całkowitą regresję loko-regionalną procesu nowotworowego. Osiemnastu (1,3%) chorych badanej grupy zmarło w okresie od 4 do 22 miesiąca od zakończenia PTR, bez objawów raka, z powodu: zawału mięśnia sercowego (11 chorych), krwotoku mózgowego (5 chorych) i 2 chorych zginęło w wypadkach.

## DYSKUSJA

Prezentowana praca przedstawia wyniki PTR 1350 chorych na zaawansowanego (III<sup>o</sup>B i IV<sup>o</sup>) NSCLC. 21% chorych przeżyło 12 miesięcy, 5,6% chorych – 24 miesiące; średnie przeżycie wyniosło 6 miesięcy. Porównanie tych wyników z doniesieniami innych autorów jest trudne i dyskusyjne, gdyż dane piśmiennictwa w tym zakresie różnią dość istotnie: średnie przeżycie chorych waha się od 4 do prawie 12 miesięcy, przeżycie 12-miesięczne od 14 do 48%, 24-miesięczne od 3 do 17%, 36-miesięczne od 2 do 8% [2, 5, 6, 11-15, 16-29]. Stwierdzone różnice wynikają głównie z odmiennego składu klinicznego analizowanych grup chorych.

Wyniki uzyskane w COOK kształtują się w pobliżu dolnych, gorszych wartości, spośród prezentowanych w piśmiennictwie. Należy jednak pamiętać, że skład kliniczny grupy 1350 chorych leczonych w naszym ośrodku był szczególnie niekorzystny: 3/4 chorych było III<sup>o</sup>B,

**Tab. 3.** 12 and 24 months survival and chest response (imaging)

Level of radiological regression	Number of patients treated	12-month-survivals		24-month-survivals	
		No of p.	%	No of p.	%
complete	30	7	23,3	2	6,7
above 50%	290	65	22,4	17	5,9
less than 50% or progression	1030	213	20,7	57	5,5
Overall	1350	285	21,1	76	5,6

**Tab. 3.** 12- i 24-miesięczne przeżycie chorych w zależności od stopnia regresji radiologicznej zmian w klatce piersiowej

Stopień regresji radiologicznej	Liczba chorych leczonych	Przeżycie 12-miesięczne		Przeżycie 24-miesięczne	
		L.ch.	%	L.ch.	%
całkowita	30	7	23,3	2	6,7
powyżej 50%	290	65	22,4	17	5,9
poniżej 50% lub progresja	1030	213	20,7	57	5,5
Razem	1350	285	21,1	76	5,6

**Tab. 4.** Analysis of causes of death in the whole group

Cause of death	Number of patients	%
loko-regional no-recuperation	710	52,6
loko-regional no-recuperation and distant metastases	620	45,9
distant metastases	2	0,2
other	18	1,3
Overall	1350	100,0

**Tab. 4.** Przyczyny zgonu 1350 chorych badanej grupy

Przyczyna zgonu	Liczba chorych	%
niewyleczenie loko-regionalne	710	52,6
niewyleczenie loko-regionalne i przerzuty odległe	620	45,9
przerzuty odległe	2	0,2
inne	18	1,3
Razem	1350	100,0

literature. It should be borne in mind, however, that the clinical composition of the group of 1350 patients treated in our centre was especially disadvantageous: 3/4 of the patients were in III<sup>0</sup>B, 1/4 in IV<sup>0</sup> of cancer severity. Almost half were patients in bad physical and mental efficiency, and in 2/3 patients, a 10% or more body mass loss was stated; in all patients, symptoms linked with thoracic cancer growth were stated in a medium or heavy level of potentiation.

Distinctly controlled clinical tests carried out by Medical Research Council (MRC) showed the influence of clinical composition of examined groups on PTR results of patients suffering from severe NSCLC. The MRC II test from 1992 comprised patients suffering from inoperable NSCLC, in bad physical and mental efficiency, whereas the MRC III test from 1996, in good physical and mental efficiency. PTR efficiency was completely different: in the MRC II test, the average survival of patients amounted to 4 months, and the 1- and 2-year-survivals 14% and 3% respectively, and in the MRC III test, the average survival amounted to 9 months, and the 1- and 2-year-survivals 35% and 12% respectively [18, 20].

Sundstrom et al. have compared 2 groups of patients with severe NSCLC put through PTR: 222 with symptoms from the side of thoracic neoplastic changes and 83 without these symptoms or with symptoms of a minimal potentiation; the medium survival amounted to 6 vs. 11,8 months respectively, and the 1-2- and 3-year-survival 48%, 17% and 8% vs. 23%, 8% and 3% respectively, beside the application of an identical PTR scheme [28].

In the discussed group of 1350 patients treated in COOK, we applied, within PTR, an irradiation in a shortened time with massive fraction doses and with planned break (20Gy/5fraction x 2, in a 4-week interval). It should be underlined that despite many tests, the the PTR dose optimum height and way of fractionning, in patients with severe NSCLC, have not been conclusively established [7, 24, 34].

The most frequently applied fractionation schemes are such: 10 Gy/1 fraction, 16-17 Gy/2 fractions with a week interval, 20Gy/5 fractions once or twice with a 4-week interval, 30 Gy/10 fractions, 39 Gy/13 fractions, 45 Gy /15 fr., 30 Gy/15 fractions, 40 Gy/20 fractions and 50 Gy/ 25 fractions [2, 13, 15, 17-23, 26, 27, 29, 35-37].

Among 15 controlled clinical tests, only in two tests we stated a predominance of one of the fractionation scheme of the irradiation dose relating to the survival length and the oversight of nagging symptoms [20, 27]. The presented analyses carried out controlling clinical tests, presented in "Cochrane review", demonstrated that only in patients with good physical and mental condition there was a slight survival improvement of 6% 1-year survival and 3% 2-year survival, with the application of higher complete irradiation doses (45-50Gy) [38]. A motion coming from these analyses was the admission that in most patients with severe NSCLC, put through PTR, hypofractionation should be applied (1 or 2 fractions); whereas a classic fractionation, with a relatively

1/4 w IV<sup>0</sup> zaawansowania raka, prawie połowę stanowili chorzy w złym stanie sprawności, a u 2/3 chorych stwierdzono utratę ciężaru ciała 10% lub więcej; u wszystkich stwierdzono objawy związane z rozrostem raka w terenie klatki piersiowej o średnim lub ciężkim stopniu nasilenia.

Wpływ składu klinicznego badanych grup, na wyniki PTR chorych na zaawansowanego NSCLC, pokazały wyraźnie kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone przez Medical Research Council (MRC). Badanie MRC II z 1992 roku obejmowało chorych na nieoperacyjnego NSCLC, w złym stanie sprawności, natomiast badanie MRC III z 1996 roku, w dobrym stanie sprawności. Skuteczność PTR była zupełnie inna: w badaniu MRC II średnie przeżycie chorych wyniosło 4 miesiące, a przeżycia 1- i 2- letnie odpowiednio 14% i 3%, a w badaniu MRC III średnie przeżycie wyniosło 9 miesięcy, a przeżycia 1- i 2-letnie odpowiednio 35% i 12% [18, 20].

Sundstrom i wsp. porównali dwie grupy chorych na zaawansowanego NSCLC poddanych PTR: 222 z objawami ze strony zmian nowotworowych w terenie klatki piersiowej i 83 bez tych objawów lub z objawami o minimalnym nasileniu; średnie przeżycie wynosiło odpowiednio 6 vs. 11,8 miesiąca, a przeżycie 1-2- i 3-letnie odpowiednio 48%, 17% i 8% vs. 23%, 8% i 3%, mimo zastosowania identycznego schematu PTR [28].

W omawianej grupie 1350 chorych leczonych w COOK, zastosowano, w ramach PTR, napromienianie w skróconym czasie masywnymi dawkami frakcyjnymi i z planowaną przerwą (20Gy/5fracji x 2, w odstępie 4 tygodniowym). Należy podkreślić, że pomimo wielu badań, optymalna wysokość i sposób frakcjonowania dawki w PTR, u chorych na zaawansowanego NSCLC, nie zostały definitywnie ustalone [7, 24, 34].

Najczęściej stosowane są następujące schematy frakcjonacji: 10 Gy/1frakcja, 16-17 Gy/2 frakcje z odstępem tygodniowym, 20Gy/5 frakcji 1 raz lub 2 razy z odstępem 4 tygodniowym, 30 Gy/10 frakcji, 39 Gy/13 frakcji, 45 Gy /15 fr., 30 Gy/15 frakcji, 40 Gy/20 frakcji i 50 Gy/25 frakcji [2, 13, 15, 17-23, 26, 27, 29, 35-37].

Spośród 15 kontrolowanych badań klinicznych, tylko w 2 badaniach stwierdzono przewagę, któregoś ze schematów frakcjonowania dawki promieniowania w zakresie długości przeżycia i kontroli dokuczliwych dla chorego objawów [20, 27]. Przedstawione w „Cochrane review”, analizy przeprowadzonych kontrolowanych badań klinicznych, wykazały, jedynie u chorych w dobrym stanie sprawności, niewielką poprawę przeżyć o 6% 1-rocznych i 3% 2-letnich, przy zastosowaniu wyższych całkowitych dawek promieniowania (45-50Gy) [38]. Wnioskiem z tych analiz było uznanie, iż u większości chorych na zaawansowanego NSCLC, poddanych PTR, winno się stosować hipofrakcjonację (1 lub 2 frakcje); natomiast klasyczną frakcjonację, ze względnie wysoką całkowitą dawką promieniowania można rozważać u wybranych chorych, w dobrym stanie sprawności [4, 8, 39].

high complete irradiation dose may be considered in patients with a good physical and mental health [4, 8, 39].

One of the controversial problems concerning PTR patients with advanced NSCLC is the problem of predictors in this group of patients; the analysis of the literature shows in details that these controversies are however not so significant [6, 7, 8, 40, 41]. In the examined group of patients, in the multi-property analysis, we stated the existence of two independent predictors: patients' condition and the level of body mass loss before the therapy.

Irrespective of the applied evaluation methods, the physical and mental condition of the patients is universally considered to be the main predictor in the group of patients with severe NSCLC, put through PTR [3, 6, 13, 17, 21, 29, 34, 40, 41]. In 1991, within the controlled clinical test of Medical Research Council (MRC I), we carried out an analysis of many potential predictors in this group of patients, among others: age, sex, microscopic form of cancer, level of body mass loss, blood morphology image, sitting of the primal change, length of stay in hospital etc. The physical activity predictor turned out to be the only, independent predictor (1-full activity, the patient is working professionally, 2-full activity, does not work professionally, 3-limited activity, 4-stays at home or in hospital, 5- patient in bed). In the group of patients showing a full activity and working professionally (predictor 1), the average survival amounted to 299 days and 206 days, 154 days and 93 days respectively for patients with the value of the activity predictor 2, 3 or 4 and 5 [17].

In 1997, Rees et al., in the controlled clinical trial, comparing two PTR schemes (17 Gy/2 fractions vs. 22,5 Gy/5 fractions), stated that the average survival of the whole group of patients, regardless of the fractionation scheme, depended statistically significantly on the physical and mental condition of the patient before irradiation, evaluated according to the WHO scale; the average survival amounted to 46 weeks in patients, in whom the state of mental and physical condition was evaluated on the O<sup>0</sup> according to this scale, 36 weeks on 1<sup>0</sup>, 29 weeks – 2<sup>0</sup> and 24 weeks - 3<sup>0</sup> [21]. In 2006, Efficace et al., in EORTC test 08975, suggested that the HR QOL defined by the patient (eng. health – related quality of life) is an independent predictor in patients with NSCLC [41].

The impact of the level of body mass loss before the therapy on the PTR efficiency, in patients with severe NSCLC, is a matter of controversy in the literature. Some authors, as Mrs. Kowalska, Reinfuss et al. and researchers of MRC I, consider this not to be an independent predictor [3, 6, 17]. Carroll et al. and Kaas et al. think differently [14, 42]. Lagakos considers even that beside the level of cancer severity and the physical and mental state, the level of body mass loss is a third, basic and independent predictor in this group of patients [43].

Jednym z kontrowersyjnych problemów dotyczących PTR chorych na zaawansowanego NSCLC, jest problem czynników prognostycznych w tej grupie pacjentów; szczegółowo analiza piśmiennictwa wykazuje, iż kontrowersje te nie są jednak tak znaczące [6, 7, 8, 40, 41]. W badanej grupie chorych, w analizie wielocechowej, stwierdzono istnienie dwóch niezależnych czynników prognostycznych: stanu sprawności chorego oraz stopnia utraty ciężaru ciała przed leczeniem.

Bez względu na stosowane metody oceny, stan sprawności chorych jest powszechnie uważany za główny czynnik prognostyczny w grupie chorych na zaawansowanego NSCLC, podanych PTR [3, 6, 13, 17, 21, 29, 34, 40, 41]. W 1991 roku, w ramach kontrolowanego badania klinicznego Medical Research Council (MRC I) przeprowadzono analizę wielu potencjalnych czynników prognostycznych, w tej grupie chorych, między innymi: wieku, płci, postaci mikroskopowej raka, stopnia utraty ciężaru ciała, obrazu morfologicznego krwi, lokalizacji zmiany pierwotnej, długości pobytu w szpitalu itd. Jedy-nym, niezależnym czynnikiem prognostycznym okazał się wskaźnik aktywności fizycznej (1-pełna aktywność, chory pracuje zawodowo, 2-pełna aktywność, nie pracuje zawodowo, 3-ograniczona aktywność, 4- pozostaje w domu lub szpitalu, 5- chory leżący). W grupie chorych wykazujących pełną aktywność i pracujących zawodowo (wskaźnik 1) średnie przeżycie wynosiło 299 dni i odpowiednio 206 dni, 154 dni i 93 dni dla chorych z wartością wskaźnika aktywności 2, 3 oraz 4 i 5 [17].

W 1997 roku Rees i wsp. w kontrolowanym doświadczeniu klinicznym, porównującym dwa schematy PTR (17 Gy/2 frakcje vs. 22,5 Gy/5 frakcji), stwierdzili, że średnie przeżycie chorych całej 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 O<sup>0</sup> wg tej skali, 36 tygodni na 1<sup>0</sup>, 29 tygodni – 2<sup>0</sup> i 24 tygodni - 3<sup>0</sup> [21]. W 2006 roku Efficace i wsp. w badaniu EORTC 08975, zasugerowali, że określony przez chorego HR QOL (ang. health – related quality of life) jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na NSCLC [41].

Wpływ stopnia utraty ciężaru ciała przed leczeniem, na skuteczność PTR, u chorych na zaawansowanego NSCLC, jest w piśmiennictwie przedmiotem kontrowersji. Część autorów np. Kowalska, Reinfuss i wsp. oraz badacze MRC I, uważają, że nie jest to niezależny czynnik prognostyczny [3, 6, 17]. Odmiennego zdania są np. Carroll i wsp. oraz Kaasa i wsp. [14, 42]. Lagakos uważa nawet, że obok stopnia zaawansowania procesu nowotworowego oraz stanu sprawności, stopień utraty ciężaru ciała jest trzecim, podstawowym i niezależnym czynnikiem prognostycznym w tej grupie chorych [43].



## CONCLUSIONS

1. Irradiation in a shorter time with massive fractional doses and with planned break (20Gy/5 fraction – twice in a 4-week-interval) is an effective method of palliative irradiation of the thorax of patients with advanced NSCLC; the obtained results do not differ significantly from the one obtained by the authors, who were applying different fraction schemes of PTR.
2. Independent predictors in this group of patients are: physical and mental efficiency evaluated according to Karnofski scale and the level of body mass loss during 6 months before the palliative irradiation.

## WNIOSKI

1. Napromienianie w skróconym czasie, masywnymi dawkami frakcyjnymi i z planowaną przerwą (20Gy/5frakcji – 2 razy w odstępie 4 tygodniowym) jest skuteczną metodą paliatywnego napromieniania terenu klatki piersiowej chorych na zaawansowanego NSCLC; uzyskane wyniki nie różnią się istotnie od uzyskiwanych przez autorów, stosujących odmienne schematy frakcjonowania PTR.
2. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi w tej grupie chorych są: stan sprawności chorego oceniony skalą Karnofskiego oraz stopień utraty ciężaru ciała w okresie 6 miesięcy przez paliatywnym napromienianiem.

### References/Piśmiennictwo:

1. Reinfuss M, Gliński B, Kowalska T i wsp. Ocena wartości teleradioterapii w paliatywnym leczeniu chorych na nieoperacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca (kontrolowane doświadczenie kliniczne). *Nowotwory* 1997; 47: 313-21.
2. Reinfuss M, Gliński B, Kowalska T i wsp. Radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules de stade III inoperable, asymptomatique. Resultates définitifs d'un essai prospectif randomisé (240 patients). *Cancer Radiother* 1999; 3: 475-9.
3. Kowalska T. Wyniki paliatywnej teleradioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1993; 43: 359-66.
4. 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.
5. Collins TM, Ash DV, Close HJ, Thorogood J. An evaluation of the palliative role of radiotherapy in inoperable carcinoma of the bronchus. *Clin Radiol* 1998; 39: 284-6.
6. Reinfuss M, Skołyszewski 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.
7. Abratt RP, Bogart JA, Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 225-33.
8. 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.
9. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: where is the evidence? *Radiother Oncol* 2007; 83: 203-13.
10. Toy E, Macbeth F, Coles B i wsp. Palliation thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 112-20.
11. Roswit B, Patno ME, Rapp i wsp. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiotherapy*. 1968; 90: 688-97.
12. Durrant KR, Cellis F, Black JM i wsp. Comparison of treatment policies in inoperable bronchial carcinoma. *Lancet* 1971; 10, 715-9.
13. 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.
14. 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 Oncol* 1986; 22: 1353-6.
15. Teo P, Tai TH, Choy D i wsp. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 867-71.
16. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A i wsp. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113: 33-8.
17. 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.
18. Medical Research Council Lung Cancer Working Party A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65: 934-41.
19. Abratt RP, Shepherd LJ, Salton DG i wsp. Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer – a prospective study of two moderately high dose regimens. *Lung Cancer* 1995; 13: 137-43.
20. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P i wsp. Randomized trial of palliative two – fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non - small cell lung cancer and good performance status. *Clin Oncol* 1996; 8: 167-75.
21. Rees GJG, Devrell CE, Barley VL i wsp. Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions. *Clin Oncol* 1997; 9: 90-5.
22. Reinfuss M, Kowalska T, Gliński B i wsp. The role of accelerated hyperfractionated radiotherapy in the treatment of inoperable non – small cell lung cancer: a controlled clinical trial. *Nowotwory* 2000; 50: 363-7.
23. Nestle V, Nieder C, Walter K i wsp. A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non- small- cell lung cancer vs. conventionally fractionated 60 Gy: results of a randomized equivalence study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 95-103.

24. Falk SJ, Girling DJ, White RJ i wsp. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomized controlled trial. *Brit Med J* 2002; 325: 465-8.
25. Plataniotis CA, Konvaris JR, Dardonfras C i wsp. A short radiotherapy course for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Effective palliation and patients' convenience. *Lung Cancer* 2002; 35: 203-9.
26. Sundstrøm S, Bremnes R, Aasebø U i wsp. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 765-8.
27. Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM i wsp. Results of the Dutch National study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2962-70.
28. 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.
29. 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.
30. American Joint Committee on Cancer AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York Springer-Verlag, 2002.
31. Kaplan ME, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53, 457-81.
32. Peto R, Pike MC, Armitage P i wsp. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35, 1-39.
33. Cox DR. Regression models and life-tables (with discussion). *J Roy Stat Soc* 1972; 348, 187-220.
34. Hoskin PJ. Palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: which dose? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 59-60.
35. Ball D, Smith J, Bishop J i wsp. A phase III study of radiotherapy with and without continuous-infusion fluorouracil as palliation for non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 690-7.
36. Bezjak A, Dixon P, Brundage M i wsp. Randomized study of single versus fractionated radiotherapy (RT) in the palliation of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 719-28.
37. Senkus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednaruk-Młyński E i wsp. A prospective, randomised study to compare the value of two fractionation schedules of palliative radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1038-45.
38. Macbeth FR, Toy E, Coles B i wsp. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1).
39. Lester JF, Coles B, Macbeth FR, Toy E. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
40. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
41. Efficace F, Bottomley A, Smit EF i wsp. Is a patient's self-reported health 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.
42. 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.
43. 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.