

Wczesna czy odroczone paliatywna teleradioterapia chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca?

Tomasz Walasek¹, Marian Reinfuss¹, Paweł Blecharz², Jerzy Jakubowicz³,
Piotr Skotnicki⁴, Elżbieta Pluta¹

W oparciu o dane z piśmiennictwa oraz doświadczenia własne, podjęto próbę odpowiedzi na kontrowersyjne zagadnienie dotyczące paliatywnej teleradioterapii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego, u których nie stwierdza się nasilonych objawów ze strony zmian nowotworowych w klatce piersiowej; przedmiotem kontrowersji jest problem, czy chorzy tej grupy winni być napromieniani paliatywnie zaraz po ustaleniu rozpoznania, czy też dopiero po ewentualnym wystąpieniu lub wyraźnym nasileniu objawów. Wykazano, że zdecydowana większość autorów uważa, iż chorzy bez objawów lub z minimalnymi objawami ze strony zmian nowotworowych w klatce piersiowej, nie zyskują na wczesnej paliatywnej teleradioterapii i postępowanie typu „wait and see” jest u nich bezpieczne i akceptowalne.

Immediate or delayed palliative teleradiotherapy patients with advanced non small cell lung cancer?

Basing on literature data and own experience, an attempt was made to deal with the controversial problem of palliative teleradiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer, who are not eligible for radical treatment and do not present intensive symptoms of malignant changes within the chest area. The subject of controversy is the issue whether this group of patients should be irradiated palliatively immediately after the diagnosis, or only after the occurrence or intensification of symptoms. It has been shown that the majority of authors believe that patients without symptoms or with minimal signs of changes resulting from tumor in the chest do not benefit from immediate palliative teleradiotherapy of the chest area and that the “wait and see” procedure is safe and acceptable for them.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, paliatywna teleradioterapia

Key words: non-small cell lung cancer, palliative teleradiotherapy

Wśród chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (*advanced non-small cell lung cancer* – aNSCLC), potencjalnie kwalifikujących się do paliatywnej teleradioterapii klatki piersiowej, wyróżnić można dwie grupy: chorych z nasilonymi, obciążającymi dolegliwościami, związanymi z rozrostem nowotworu w tym rejonie (uporczywy kaszel, krwioplucie, duszność, bóle w klatce piersiowej, chrypka, itp.) oraz chorych bez lub z minimalnymi dolegliwościami (aNSCLC – *minimal thoracic symptoms* – aNSCLC – MTS). Problem postępowania z tą drugą grupą chorych jest przedmiotem dyskusji i kontrowersji [1-10]. Celem prezentowanej pracy

jest próba odpowiedzi, w oparciu o dostępne dane z piśmiennictwa, na następujące pytanie: czy chorzy na zaawansowanego NSCLC, nie kwalifikujący się do leczenia radykalnego, u których nie stwierdza się nasilonych, obciążających dolegliwości ze strony zmian nowotworowych w klatce piersiowej (aNSCLC-MTS), powinni być napromieniani paliatywnie zaraz po ustaleniu rozpoznania (*immediate thoracic radiotherapy* – ITR), czy też dopiero po ewentualnym wystąpieniu lub wyraźnym nasileniu tych dolegliwości (*delayed thoracic radiotherapy* – DTR)?

Zwolennicy wczesnej paliatywnej teleradioterapii klatki piersiowej (ITR) chorych na aNSCLC-MTS podkreślają, że jej zastosowanie pozwala, u znacznej części chorych, zapobiec wystąpieniu ciężkich dolegliwości, związanych z postępem procesu nowotworowego, poprawia jakość i być może przedłuża życie pacjentów. Wskazują również na fakty znane z piśmiennictwa, iż w całej grupie chorych na zaawansowanego NSCLC, uzyskanie nawet częściowej regresji zmian w klatce piersiowej,

¹ Zakład Radioterapii

² Klinika Ginekologii Onkologicznej

³ Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej

⁴ Klinika Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie

koreluje z poziomem poprawy dokuczliwych dla chorych objawów klinicznych [2, 6, 11-14].

Zupełnie odmienne opinie formułują natomiast przeciwnicy ITR, argumentując je: brakiem wyraźnych dolegliwości u chorego, niebezpieczeństwem ewentualnych powikłań paliatywnej teleradioterapii, brakiem dowodów na „profilaktyczne”, w stosunku do wystąpienia objawów, działanie ITR, wreszcie brakiem lub minimalnym wpływem paliatywnego napromieniania na długość życia pacjentów [5, 9, 10, 15-20].

Zwolenników wczesnej paliatywnej radioterapii (ITR), jak i zwolenników odroczonej paliatywnej radioterapii (DTR) klatki piersiowej, u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, bez lub z minimalnymi objawami (aNSCLC-MTS), prezentuje Tabela I.

Tab. I. Zwolennicy ITR i DTR u chorych na aNSCLC-MTS

Autor i pozycja piśmiennictwa	Rok publikacji	Paliatywna teleradioterapia klatki piersiowej	
		wczesna (ITR)	odroczone (DTR)
Durrant i wsp. [21]	1971		+
Laing i wsp. [22]	1975		+
Brashear [16]	1978		+
Phillips i Miller [23]	1978	+	
Cox i wsp. [24]	1983	+	
Cohen [17]	1983		+
Carroll i wsp. [5]	1986		+
Niederle i wsp. [25]	1988	+	
Johnson i wsp. [15]	1990		+
Reinfuss i wsp. [1]	1997	+	
[4]	1999	+	
Falk i wsp. [10]	2002		+
Bombord i wsp [18]	2003		+
Sekido i wsp. [19]	2005		+
Sundstrom i wsp. [9]	2005		+

Jak wynika z Tabeli I opcja wczesnej teleradioterapii paliatywnej (ITR) klatki piersiowej u chorych na aNSCLC-MTS ma niewielu zwolenników.

W 1978 r. Philips i Miller, a w 1983 r. Cox i wsp., wypowiedzieli się zdecydowanie za stosowaniem ITR [23, 24]. W 1988 r. Niederle i wsp. wykazali poprawę przeżyć chorych na aNSCLC-MTS po paliatywnej ITR, w porównaniu z paliatywną radioterapią, odroczoną do momentu wystąpienia lub nasilenia objawów związanych z rozrostem procesu nowotworowego w klatce piersiowej [25].

Reinfuss i wsp. w prospektywnym, kontrolowanym doświadczeniu klinicznym, opublikowanym w 1999 r.,

obejmującym 240 chorych na aNSCLC-MTS, porównali przeżycie 160 chorych paliatywnie napromienianych natychmiast po ustaleniu rozpoznania (ITR) i 80 chorych pierwotnie wyłącznie obserwowanych (DTR), a napromienianych tylko w przypadku pojawienia się dokuczliwych i/lub niebezpiecznych dla chorego objawów; zarówno przeżycie 2-letnie, jak i przeżycie średnie było wyższe w grupie chorych poddanych ITR (12% vs 0% i 10 vs 6 miesięcy) [4]. Już we wcześniej opublikowanym (1997 r.) doświadczeniu, ci sami autorzy wykazali, że zastosowanie ITR pozwoliło, w porównaniu z grupą chorych poddanych DTR, statystycznie znamienne zmniejszyć procent chorych na aNSCLC-MTS, u których wystąpiły ciężkie dolegliwości, związane z rozwojem zmian nowotworowych w klatce piersiowej z 34,7% (DTR) do 6,3% (ITR) [1]. Należy jednak podkreślić, że w skład badanej przez Reinfussa i wsp. grupy wchodziły wyłącznie chorzy na NSCLC w III^o zawiązania, w stosunkowo dobrym stanie sprawności, nie mniej niż 50 według skali Karnofskiego, w tym ponad 70% chorych – mających wskaźnik 70-80 w tej skali [1].

Tak więc, wyłączwszy badania Reinfussa i wsp. z lat 1997 i 1999, po roku 1988 nie ukazały się w piśmiennictwie żadne doniesienia, które zdecydowanie zalecałyby zastosowanie ITR u chorych na aNSCLC-MTS.

Już w 1971 r. Durrant i wsp. opublikowali wyniki kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w grupie 249 chorych na zaawansowanego NSCLC, kwalifikujących się wyłącznie do leczenia paliatywnego, a nie mających dokuczliwych objawów ze strony zmian nowotworowych w klatce piersiowej. U 63 chorych zastosowano wyłącznie obserwację, 62 chorych napromieniono paliatywnie, 63 chorych poddano samodzielnej chemioterapii, a 61 chorych paliatywnej radiochemioterapii. Średnie przeżycie w poszczególnych grupach chorych było niemal identyczne i wynosiło odpowiednio: 8,4 miesiąca, 8,3 miesiąca, 8,7 miesiąca i 8,8 miesiąca; nie wykazano również istotnych różnic w paliatywnym efekcie ITR i DTR [21].

W 1975 r. Laing i wsp. w badaniu z Oxfordu wykazali, że część chorych na aNSCLC-MTS nie wymaga paliatywnego napromieniania klatki piersiowej aż do śmierci, która następuje z powodu uogólnienia procesu nowotworowego [22].

W 1978 r. Brashear, a w 1983 r. Cohen rekomendują postawę wyczekującą u chorych na aNSCLC-MTS i stosowanie paliatywnej radioterapii w przypadku pojawienia się lub znacznego nasilenia objawów dokuczliwych i/lub zagrażających życiu chorych [16, 17].

W 1986 r. Carroll i wsp. przeprowadzili badania w grupie 134 chorych na NSCLC, niekwalifikujących się ani do leczenia chirurgicznego ani do radykalnego napromieniania. U 86 (64%) chorych przeprowadzono wczesną paliatywną teleradioterapię klatki piersiowej, ze względu na nasilone i dokuczliwe dla chorego objawy; pozostałych 48 chorych bez takich objawów poddano wyłącznie obserwacji. Spośród tych 48 chorych, pierwotnie nienapromienianych, u 26 (54%) w toku dalszej obserwacji przeprowadzono paliatywną teleradioterapię

klatki piersiowej z powodu wystąpienia dokuczliwych i/lub niebezpiecznych dla chorego objawów; pozostałych 22 (46%) chorych zmarło, nie wymagając do końca życia napromieniania klatki piersiowej. Tak więc, z całej badanej przez Carolla i wsp. – grupy 134 chorych, ponad 1/3 (48 chorych) nie wymagała początkowo napromieniania klatki piersiowej, a prawie połowa (46%) z nich nie wymagała tego leczenia do końca życia [5].

W 1990 r. Johnson i wsp. opublikowali wyniki kontrolowanego badania klinicznego, które objęło 319 chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC. U 106 chorych zastosowano samodzielną chemioterapię (Vindesine); u kolejnych 106 chorych napromienianie zmian w klatce piersiowej i u 107 chorych skojarzoną radiochemioterapię (Vindesine). Średnie przeżycie chorych nie różniło się istotnie i wynosiło odpowiednio 10,1 miesiąca, 8,6 miesiąca i 9,4 miesiąca. Podsumowując swoje badania, autorzy stwierdzili, że wczesna radioterapia zmian nowotworowych w klatce piersiowej nie poprawia przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NSCLC [15].

Badania Durranta i wsp. z 1971 r. oraz badania Johnsona i wsp., opisane powyżej, sugerują, że około połowa chorych na aNSCLC-MTS nie wymaga ITR [15, 21].

W 2002 r. Falk i wsp. przedstawili wyniki wielośrodkowego, kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w 23 ośrodkach onkologicznych w Wielkiej Brytanii, Irlandii i Południowej Afryce.

Spośród 230 chorych na aNSCLC-MTS, objętych doświadczeniem, po 115 chorych zostało losowo przydzielonych do dwóch ramion badania. W pierwszym ramieniu, spośród 115 chorych zakwalifikowanych do ITR, rzeczywiście napromieniano 104 chorych, w tym 57% dawką 17 Gy w 2 frakcjach w odstępie tygodniowym, a 22% – 10 Gy podanych w 1 frakcji. W drugim ramieniu doświadczenia, spośród 115 chorych zakwalifikowanych do DTR, u 48 (42%) chorych, w trakcie dalszej obserwacji, zaistniała konieczność paliatywnej teleradioterapii, którą w 60% przypadków przeprowadzano z zastosowaniem jednego z dwóch schematów stosowanych przy ITR. Natomiast pozostałych 67 (58%) chorych w tym ramieniu nie napromieniano na obszar klatki piersiowej; 64 z nich zmarło, a 3 żyło w momencie zakończenia badania.

Nie stwierdzono żadnych, znamienych statystycznie, różnic w skuteczności postępowania pomiędzy porównywanymi grupami chorych. Średnie przeżycie wyniosło 8,3 miesiąca w grupie chorych poddanych ITR i 7,9 miesiąca DTR; nie wykazano, by ITR zmniejszyła niebezpieczeństwo wystąpienia uciążliwych i/lub groźnych dla pacjenta objawów. Poziom aktywności i stan psychiczny oraz jakość życia, badane kwestionariuszem Rotterdam System Checklists, w badaniach kontrolnych były bardzo zbliżone w obu ramionach doświadczenia.

W podsumowaniu swoich badań Falk i wsp. stwierdzili, że w grupie chorych na aNSCLC-MTS, paliatywne napromienianie klatki piersiowej może być bezpiecznie odroczone, do momentu wystąpienia lub nasilenia objawów związanych z rozrostem nowotworu w tym terenie [10].

Bombard i wsp. w IV edycji podręcznika *Walter and Miller's textbook of radiotherapy* z 2003 r. stwierdzili, że nie ma ewidentnych dowodów, iż paliatywna radioterapia klatki piersiowej przedłuża życie; stąd też nie ma potrzeby wdrażać tego leczenia przed wystąpieniem znaczących objawów. Autorzy podkreślają jednak, że w codziennej praktyce klinicznej część chorych nie akceptuje faktu, iż mimo zaawansowania swojej choroby nie są natychmiastowo leczeni; jest to trudny problem, wymagający cierpliwych i żmudnych rozmów z pacjentami [18].

Sekido i wsp., autorzy rozdziału poświęconego rakowi płuca, w podręczniku De Vita i wsp. *Cancer Principles and practice of oncology*, wydanie 7 z 2005 r., podkreślają, że postawa *wait and see* jest wprawdzie możliwa, ale wbrew temu co się wydaje, jedynie u niewielkiej liczby chorych na aNSCLC, prawdopodobnie nie przekraczającej kilkunastu procent [19].

Sundstrom i wsp., w badaniu opublikowanym w 2005 r., przeprowadzili analizę skuteczności wczesnej paliatywnej teleradioterapii zmian nowotworowych w klatce piersiowej (ITR), w grupie 407 chorych na NSCLC w III^o i IV^o zaawansowania. U 107 spośród tych chorych nie stwierdzono objawów związanych z rozrostem NSCLC w klatce piersiowej lub objawy te miały znikome nasilenie, natomiast u 300 pozostałych chorych objawy były dokuczliwe i obciążające dla pacjenta. Autorzy badania porównali, w obu wymienionych grupach chorych: rozwój objawów, jakość życia oraz przeżycia – średnie oraz 1, 2, i 3-letnie.

Dla oceny nasilenia objawów, takich jak: kaszel, krwiotłucie, bóle, nudności i wymioty, chrypka, ogólne zmęczenie, spadek apetytu i zaburzenia połykania, zastosowano skalę 4-stopniową: 1 – brak objawów, 2 – łagodne objawy, 3 – umiarkowanie nasilone objawy i 4 – ostre objawy. Duszność kategoryzowano według skali 6-punktowej: 1 – chory zdolny do wchodzenia po stoku lub po schodach bez duszności, 2 – może przejść każdy dystans po prostej bez duszności, 3 – może przejść więcej niż 100 m bez duszności, 4 – duszność przy przejściu 100 m lub mniej, 5 – duszność przy średnim wysiłku (np. ubieranie się), 6 – duszność spoczynkowa. Chorzy kwalifikowani do grupy, z brakiem lub minimalnymi objawami ze strony zmian nowotworowych w klatce piersiowej, mieli wskaźnik objawów 1 lub 2, a w przypadku duszności 1–3 i nie więcej.

Dla oceny jakości życia posłużono się kwestionariuszem QLQ – C30 i jego formułą specjalną dla raka płuca – QLQ – LC 13 [26, 27].

Należy zaznaczyć, że do przeprowadzonego badania zakwalifikowano chorych w III^o i IV^o zaawansowania NSCLC, w wieku co najmniej 18 lat, w stanie sprawności co najmniej 40 według skali Karnofskiego, z przewidywanym czasem przeżycia powyżej 2 miesięcy, pierwotnie nieleczonych przeciwnowotworowo. Chorzy napromieniani byli na obszar klatki piersiowej według następujących schematów frakcjonowania dawki: 17 Gy w 2 frakcjach z odstępem tygodniowym, 42 Gy w 15 frakcjach w czasie 3 tygodni i 50 Gy w 25 frakcjach w czasie 5 tygodni.

Przeżycie chorych, u których nie stwierdzono pierwotnie objawów związanych z rozrostem nowotworu w klatce piersiowej lub objawy te były minimalne (aNSCLC-MTS), było lepsze w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono nasilone, dokuczliwe dla chorego objawy: średnie przeżycie wynosiło odpowiednio 11,8 miesiąca vs 6,0 miesiąca, a 1-2 i 3-letnie przeżycie odpowiednio 48%, 17% i 8% vs 23%, 8% i 3%. Nie było różnic w przeżyciach w obu porównywanych grupach chorych, w zależności od trzech różnych, stosowanych schematów paliatywnej teleradioterapii. Powyżej 14 tygodnia obserwacji, postępujące pogorszenie objawów i funkcji rozwijało się w obu grupach ze zbliżoną częstością; inaczej mówiąc, od 14 tygodnia nie było znaczących różnic w zakresie objawów związanych z rozrostem raka w klatce piersiowej, takich jak: kaszel, wymioty, krwioplucie, bóle w klatce piersiowej. Jednak duszność, zmęczenie i chrypka były nadal rzadsze lub o mniejszym nasileniu w grupie chorych pierwotnie bezobjawowych. W momencie zgonu lub upływu 3 lat obserwacji, objawy ze strony zmian nowotworowych w klatce piersiowej miało 62% chorych pierwotnie objawowych i 50% pierwotnie bezobjawowych; różnica była statystycznie nieznamienista.

Podsumowując wyniki swojego badania Sundstrom i wsp. stwierdzili, że chory bez objawów lub z minimalnymi objawami ze strony zmian nowotworowych w klatce piersiowej, nie zyskuje na wczesnej teleradioterapii (ITR), w sensie długotrwałej kontroli objawów (profilaktyki ich wystąpienia), jakości i długości życia. ITR może powodować objawy uboczne (np. zaburzenia połykania) u chorych poprzednio bezobjawowych. Postępowanie *wait and see* i.e. DTR wydaje się, w tej grupie chorych, bezpieczne i akceptowalne [9].

Dane z piśmiennictwa wskazują jednak, że ITR chorych na aNSCLC-MTS może być, w szczególnych sytuacjach klinicznych, nie tylko wskazane, ale wręcz konieczne; dotyczy to sytuacji naciekania przez nowotwór głównego oskrzela lub rozdwojenia tchawicy, nie powodującego w danym momencie niepokojących objawów, ale zagrażającego nagłą, ostrą obstrukcją dróg oddechowych [5, 20].

Dr Tomasz Walasek

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
e-mail: tomasz_walasek@op.pl

Piśmiennictwo

- 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.
- 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.
- Kowalska T. Wyniki paliatywnej teleradioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory* 1993; 43: 359-66.
- Reinfuss M, Gliński B, Kowalska T i wsp. Radiothérapie du cancer bronchique non á petites cellules de stade III inoperable, asymptomatique. Resultates définitifs d'un essai prospectif randomisé (240 patients). *Cancer Radiother* 1999; 3: 475-9.
- 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.
- 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.
- Sandler AB, Buzaid AC. Lung cancer: a review of current therapeutic modalities. *Lung* 1992; 170: 249-65.
- Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH i wsp. Medically inoperable long carcinoma: the role of radiation therapy. *Sem Radiat Oncol* 1996; 6: 98-104.
- Sundström 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.
- 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: randomised controlled trial. *Brit Med J* 2002; 325: 465-8.
- Byhardt RW. The evaluation of radiation therapy oncology group (RTOG) protocols for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1513-25.
- Roswit B, Patno ME, Rapp R i wsp. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968; 90: 688-97.
- 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.
- Nestle V, Nieder C, Abel V i wsp. A palliative accelerated irradiation regimen (PAIR) for advanced non-small- cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 1996; 38: 195-203.
- 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.
- Brashear BE. Should asymptomatic patients with inoperable bronchogenic carcinoma receive immediate radiotherapy? *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 411-4.
- Cohen MH. Is immediate radiation therapy indicated for patients with unresectable non-small cell lung cancer? *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 333-6.
- Bombard CK, Kunkler IH, Hancock BW. *Walter and Miller's textbook of radiotherapy*. Sixth ed. Churchill Livingstone. Edinburgh 2003, 426-7.
- Sekido Y, Fong KM, Minna J. Cancer of the lung. W: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7-th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. A Wolters Kluwer Comp Philadelphia 2005; 745.
- Detterbeck FC, Jones DR, Morris DE. Palliative treatment of lung cancer. W: Detterbeck FC, Riviera MP, Socinek MA i wsp. *Diagnosis and treatment of lung cancer*. Philadelphia: WB Saunders Comp Philadelphia 2001; 419-35.
- Durrant KR, Berry RJ, Ellis F i wsp. Comparison of treatment policies in inoperable bronchial carcinoma. *Lancet* 1971; 10: 715-9.
- Laing AH, Berry RJ, Newman CR, Peto J. Treatment of inoperable carcinoma of bronchus. *Lancet* 1975; I, 1161-4.
- Phillips TL, Miller RJ. Should asymptomatic patients with inoperable bronchogenic carcinoma receive immediate radiotherapy? *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 405-10.
- Cox JD, Komaki R, Byhardt RW. Is immediate chest radiotherapy obligatory for any or all patients with limited- stage non-small cell carcinoma of the lung? *Cancer Treat Reps* 1983; 67: 337.
- Niederle N, Alberti W, Stusehke M i wsp. Prospective randomized study comparing immediate radiotherapy (RT), chemo- radiotherapy (CT+RT) or delayed radiotherapy in limited disease non small cell lung cancer (meeting abstract). *Prac Annce Meet Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: A 830.
- Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S i wsp. The EORTC QLQ-C13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials in oncology. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 635-42.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B i wsp. The European organization for research and treatment of Cancer QLQ- C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.

Otrzymano: 26 lutego 2009 r.
Przyjęto do druku: 2 kwietnia 2009 r.