

Quality of life in inoperable non-small cell lung cancer

Citation for published version (APA):

Langendijk, J. A. (2000). *Quality of life in inoperable non-small cell lung cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Shaker Publishing BV. <https://doi.org/10.26481/dis.20001215j>

Document status and date:

Published: 01/01/2000

DOI:

[10.26481/dis.20001215j](https://doi.org/10.26481/dis.20001215j)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

□ Chapter 1

In chapter 1, the general introduction, an overview is presented concerning general aspects of the assessment and evaluation of quality of life in general and in lung cancer patients specifically. Despite the relatively poor prognosis in inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC), information in this group of patients concerning quality of life (QoL) assessed with validated and reliable instruments is very limited.

□ Chapter 2

Chapter 2 describes the aims of the thesis and the design of the study. The aims of this thesis were (1) to describe prospectively QoL before and after radiotherapy for inoperable NSCLC treated with radiotherapy, (2) to evaluate the prognostic significance of pre-treatment QoL, (3) to determine which factors influence the changes in QoL and (4) to assess the safety and value of the addition of endobronchial brachytherapy (EBB) to external irradiation (XRT). Therefore, a prospective non-randomised study was initiated in which 264 patients were included. Based on well-defined prognostic factors, these patients were divided into three prognostic groups and subsequently treated according to three different fractionation schedules, i.e. the palliative, radical and curative schedule. In all these patients, QoL was assessed before and during radiotherapy and 2 weeks, 6 weeks and 3, 6, and 12 months after radiotherapy, using the EORTC QLQ-C30 and the lung cancer module QLQ-LC13. To assess the most optimal fractionation schedule for EBB, a retrospective analysis among 936 NSCLC patients was performed. To determine the additional value of EBB, a prospective randomised study was initiated, in which patients with centrally localised tumours were randomised between XRT alone versus XRT and EBB.

□ Chapter 3

In this chapter, we described pre-treatment QoL characteristics in three prognostic groups of patients with NSCLC referred for radiotherapy. In the group with the poorest prognosis (palliative group), significantly higher scores for pulmonary and general symptoms were reported compared to the groups consisting of patients considered to have a better prognosis (radical and curative group). Secondly, the association between the most important prognostic factors in NSCLC and self-reported pre-treatment QoL was investigated. A significant association was found between WHO performance status and pre-treatment QoL.

However, the effect sizes for the different QoL domains were rather low, indicating that only a small proportion of the variance observed in the mean QoL scores could be explained by variation in performance status. Weight loss was also significantly associated with physical and social functioning, as well as with fatigue and appetite loss. Surprisingly, no significant association was observed between tumour extension and self-reported QoL. Finally, the impact of the presence and severity of respiratory symptoms on general symptoms and QoL was investigated. Only dyspnea was significantly associated with the EORTC functioning scales and the global QoL scale.

□ Chapter 4

In chapter 4, the results were presented of a prospective study investigating the prognostic significance of pre-treatment QoL among patients with inoperable NSCLC treated according to the radical fractionation schedule. In a multivariate model including only the non-QoL parameters, WHO performance status (WHO 0 versus WHO>0), weight loss (0-10% versus >10%) and N-classification (N0 versus N+) were independent prognosticators for the overall survival. After entering the QoL parameters in the model, global QoL was the strongest prognostic factor, while performance status lost its significance. However, this effect was only observed in those patients with lymph node metastases and not in the clinically N0 patients. By combining a number of prognostic factors, a subset of patients could be identified with such a poor prognosis that palliative radiotherapy was considered more appropriate.

□ Chapter 5

In chapter 5, the results of a prospective study are presented which was performed to evaluate whether the chest radiograph was a reliable tool to assess response to radiotherapy. CT was more suited for tumour measurement because more measurable lesions could be found and more evaluable lesions on chest radiograph become measurable on CT. The chest radiograph does have a valuable role to play in those lesions that are measurable because of the good interobserver agreement with regard to the response classification, the high overall agreement between CT and chest radiograph in case of measurable cases and the lack of important differences with regard to the survival. Based on the results of this study, it was decided to assess objective tumour response only with CT in case of non-measurable lesions on the chest radiograph.

□ Chapter 6

In this chapter, the changes of QoL observed after palliative radiotherapy were described. The QoL response rates were 79% for haemoptysis, 56% for arm/shoulder pain, 53% for chest pain, 49% for cough and 39% for dyspnea. Minimal response rates were observed for the general symptoms fatigue and appetite loss. The QoL response rates for the five functioning scales of the QLQ-C30 varied from 35% for role functioning to 57% for emotional functioning. Global QoL improved in 37% of the cases. In general, there was a tendency for better palliation of symptoms and improvement of QoL among patients with an objective tumour response than among those without objective tumour response.

□ Chapter 7

In chapter 7, the changes of QoL observed after radical radiotherapy were presented. The response rates were excellent for haemoptysis (83%), good for chest pain (68%), arm/shoulder pain (63%) and appetite loss (59%) and poor for dyspnea (37%), cough (31%) and fatigue (28%). The QoL response rates for the five functioning scales of the QLQ-C30 varied from 35% for physical functioning to 55% for social and cognitive functioning. Global QoL improved in 36% of the cases. In this study, a significant association was found between objective tumour response and palliation of chest pain, pain arm/shoulder, fatigue and physical functioning. A significant association was also observed between radiation-induced pulmonary changes assessed with chest radiograph and dyspnea and fatigue.

□ Chapter 8

Chapter 8 describes the changes in QoL after curative radiotherapy. The response rates for the pulmonary and general symptoms were comparable with those observed after palliative and radical radiotherapy. A significant gradual increase with time was observed for dyspnea, chest pain and fatigue. A significant gradual deterioration was also observed for global QoL. No significant changes were observed for either the other symptoms or the functioning scales. Significantly higher levels of dysphagia were observed in those in which the regional lymph nodes were treated as well compared to the locally treated patients, which persisted up to 12 months. None of the patients developed a regional recurrence. Radiation-induced pulmonary changes assessed with chest radiograph were more pronounced in the group treated with loco-regional radiotherapy. Taking into account the low incidence of regional

recurrences after local irradiation, the higher incidence and severity of radiation-induced changes and the higher levels of dysphagia persisting up to 12 months, local irradiation could be considered in small peripherally located tumours.

□ Chapter 9

In chapter 9, the results of a retrospective study of 938 patients were presented. This study was conducted to investigate whether EBB was really a risk factor for massive haemoptysis in patients primarily treated by a combination of EBB and XRT for NSCLC. The incidence of massive haemoptysis was 10.8%. A significantly higher incidence of massive haemoptysis was observed in those patients who were eligible for EBB but actually treated with XRT alone compared to those who were not eligible for EBB. Another important finding was that the incidence of massive haemoptysis depended significantly on the fraction size of brachytherapy. When 2 fraction of 7.5 Gy were used in combination with XRT, the incidence of massive haemoptysis was similar to that observed in those eligible for EBB but actually treated with XRT alone. However, when a single dose of 15 Gy was used, the incidence of massive haemoptysis increased dramatically. In a multivariate analysis, a single dose of 15 Gy EBB, haemoptysis before radiotherapy, tumour in the main bronchus and localisation of the tumour in one of the upper lobes were significantly associated with a higher incidence of massive haemoptysis. Based on the results of this study, two fractions of 7.5 Gy (at 1 cm) with EBB in combination with XRT was considered feasible.

□ Chapter 10

In chapter 10, the results of a prospective randomised trial comparing XRT alone with XRT in combination with EBB were presented. The aim of this prospective randomized study was to test the hypothesis that the addition of EBB to XRT provided better palliation of dyspnea and other post-obstructive features such as post-obstructive pneumonia/atelectasis and finally quality of life, in patients with NSCLC with endobronchial tumor. Unfortunately, the study was ended prematurely due to insufficient patient accrual. Nevertheless, patients treated with concurrent EBB experienced a significantly higher rate of re-expansion of collapsed lung compared to those who received XRT alone. Subsequently, the level of palliation of dyspnea was significantly higher after XRT plus EBB compared to after XRT alone. However, this

beneficial effect regarding relief of dyspnea was only observed up to 3 months after radiotherapy.

□ Chapter 11

Chapter 11 contains the general discussion and conclusions of this thesis. Given the relatively poor prognosis of patients with inoperable NSCLC and the limited gain expected from new modalities, QoL should be an endpoint in clinical studies investigating these new modalities. Although the response rates of pulmonary symptoms achieved with radiotherapy are satisfactory, the response rates for general symptoms and other aspects of QoL are lower than was expected. These findings may provide important information for future clinical trials. Objective tumour response and radiation-induced pulmonary changes may have some effect on changes of pulmonary symptoms but have limited effect on functioning and global QoL. EBB can be administered safely in combination with XRT, provided that the fraction dose of EBB is not higher than 10 Gy per fraction. In a randomised study, the addition of EBB to XRT appears to be beneficial regarding re-expansion of collapsed lung and relief of dyspnea. However, the premature ending of this study precludes definitive conclusions.

Samenvatting

□ Hoofdstuk 1

Hoofdstuk 1 bevat een algemene inleiding waarin verschillende aspecten van het meten van kwaliteit van leven en de evaluatie hiervan worden beschreven, zowel in het algemeen als voor longkanker patiënten in het bijzonder. Ondanks de relatief sombere prognose van patiënten met een inoperabel niet-kleincellig bronchuscarcinoom, (NSCLC), is de beschikbare informatie over kwaliteit van leven, gemeten met daarvoor gevalideerde en betrouwbare instrumenten, zeer beperkt.

□ Hoofdstuk 2

Hoofdstuk 2 beschrijft de doelstellingen van dit proefschrift en de opzet van de studie.

De doelstellingen van de studie waren het prospectief beschrijven van kwaliteit van leven voor en na radiotherapie bij patiënten met een inoperabel NSCLC, het bepalen van factoren die mogelijk van invloed zijn op veranderingen van kwaliteit van leven en het evalueren van de prognostische betekenis van kwaliteit van leven gemeten voor de behandeling. Hiervoor werd een prospectieve niet-gerandomiseerde studie gestart, waarin 264 patiënten werden geïncludeerd. Op grond van een aantal helder gedefinieerde prognostische factoren werden deze patiënten verdeeld in een drietal prognostische groepen die vervolgens werden behandeld volgens drie verschillende fractioneringschema, i.e. het palliatieve, radicale en curatieve fractioneringschema. Bij al deze patiënten werd kwaliteit van leven gemeten voor, tijdens en 2 weken, 6 weken, 3, 6 en 12 maanden na radiotherapie, waarbij gebruik gemaakt werd van de EORTC QLQ-C30 en de longkanker module, de EORTC QLQ-LC13.

Een andere doelstelling was het vaststellen van de veiligheid en de waarde van de toevoeging van endobronchiale brachytherapie (EBB) aan uitwendige radiotherapie. Voor de bepaling van het meest optimale fractioneringsschema voor de EBB werd een retrospectieve studie verricht onder 938 patiënten met een inoperabel NSCLC. Voor de bepaling van de toevoegende waarde van EBB werd een prospectief gerandomiseerde studie geïnitieerd waarin patiënten met een centraal gelokaliseerde tumor werden gerandomiseerd tussen uitwendige radiotherapie alleen en uitwendige radiotherapie in combinatie met EBB.

□ Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk worden de kwaliteit van leven karakteristieken beschreven van de patiënten in de drie prognostische groepen. In de groep met de kortste levensverwachting werden significant hogere waarden gevonden voor pulmonale en algemene symptomen in vergelijking met de groepen met een betere levensverwachtingen. Tevens scoorden de patiënten geselecteerd voor het palliatieve fractioneringschema slechter met betrekking tot de functioneren en de globale kwaliteit van leven. In de tweede plaats werd gekeken naar de relatie tussen kwaliteit van leven en de belangrijkste prognostische factoren. A significante relatie werd gevonden tussen kwaliteit van leven en WHO performance status. Echter, de 'effect sizes' waren betrekkelijk laag, hetgeen betekent dat slechts een klein gedeelte van de variantie die werd waargenomen in de gemiddelde waarden van de kwaliteit van leven schalen kon worden verklaard uit variantie in de performance status. Tevens werd een relatie gevonden tussen gewichtsverlies en 'physical functioning' en 'role functioning' en een aantal algemene symptomen zoals moeheid en eetlustvermindering. Tegen de verwachting in werd geen relatie gevonden met tumor stadium. Tenslotte werd gekeken naar de relatie tussen pulmonale symptomen en algemene symptomen en kwaliteit van leven. Alleen dyspneu bleek significant gerelateerd aan de functionele schalen en de globale kwaliteit van leven.

□ Hoofdstuk 4

In hoofdstuk 4 worden de resultaten beschreven van een prospectieve studie naar de prognostische betekenis van 'baseline' kwaliteit van leven in de groep patiënten met een inoperabel NSCLC die werden behandeld volgens een radicaal fractioneringschema. In de multivariate analyse, waarbij alleen de traditionele prognostische factoren werden meegenomen, bleken de WHO performance status (WHO 0 versus WHO>0), het gewichtsverlies (0-10% versus > 10%) en de N-status (N0 versus N+) onafhankelijke prognostische factoren te zijn voor de overleving. Indien de kwaliteit van leven parameters aan het multivariate model werden toegevoegd, bleek de globale kwaliteit van leven schaal de sterkste prognostische betekenis te hebben ten koste van de WHO performance status. Dit effect werd echter alleen gevonden in de groep patiënten met lymfkliermetastasen en niet in de klinische N0 patiënten. Door een aantal prognostische factoren te combineren kon een kleine groep patiënten met een zeer korte

overlevingsduur worden geïdentificeerd. Gezien deze zeer korte overlevingsduur lijkt radiotherapie volgens een palliatief schema in deze geselecteerde groep een betere optie.

□ Hoofdstuk 5

In hoofdstuk 5 worden de resultaten getoond van een prospectieve studie die werd verricht ter bepaling van de waarde van de X-thorax bij het bepalen van tumor respons. Uit deze studie bleek dat CT-thorax meer geschikt was voor het meten van de grootte van de tumor dan de X-thorax. De X-thorax bleek echter even betrouwbaar voor het meten van de grootte van de tumor dan de CT-thorax bij tumoren die goed zichtbaar en afgrensbaar waren op de X-thorax en daardoor goed te meten. In die gevallen werden geen belangrijke verschillen gevonden tussen X-thorax en CT-thorax met betrekking tot de respons classificatie en de verschillen in overleving tussen de responders en de niet-responders. Op grond van deze studie werd besloten alleen een CT-thorax te verrichten ter bepaling van de tumor respons in die gevallen waarin de tumor op de X-thorax niet goed meetbaar was.

□ Hoofdstuk 6

In hoofdstuk 6 werden de veranderingen in kwaliteit van leven beschreven in de groep patiënten die werd behandeld volgens het palliatieve fractioneringschema. Het respons percentage voor hemoptoë was 79%, voor pijn in de arm/schouder 56%, voor pijn op de borst 53%, voor hoest 49% en voor dyspneu 39%. De respons percentages voor moeheid en gebrek aan eetlust waren laag. De respons percentages voor de vijf functionele schalen varieerde van 35% voor 'role functioning' tot 57% voor 'emotional functioning'. De globale kwaliteit van leven verbeterde in 37% van de gevallen. In het algemeen was er een tendens naar een betere palliatie van symptomen en verbetering van kwaliteit van leven in patiënten met een objectieve tumor respons in vergelijking met die patiënten waarin geen objectieve tumorrespons werd waargenomen.

□ Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk worden de veranderingen van kwaliteit van leven beschreven die werden waargenomen na radicale radiotherapie. De respons percentages waren uitstekend voor hemoptoë (83%), goed voor pijn op de borst (68%), pijn in de arm/schouder (63%) en voor

gebrek aan eetlust (59%) maar teleurstellend voor dyspneu (37%), hoest (31%) en moeheid (28%). De respons percentages voor de functionele schalen varieerde van 35% voor 'physical functioning' tot '55% voor 'social functioning' en 'cognitive functioning'. Voor de globale kwaliteit van leven werd een respons percentage waargenomen van 35%. In deze studie werd een verband gevonden tussen objectieve tumor respons en palliatie van pijn op de borst, arm/schouder pijn, moeheid en 'physical functioning'. Tevens werd een verband aangetoond tussen door radiotherapie geïnduceerde radiologische veranderingen en dyspneu.

□ Hoofdstuk 8

Hoofdstuk 8 beschrijft de veranderingen in kwaliteit van leven na curatieve radiotherapie. De respons percentages voor de pulmonale en algemene klachten waren vergelijkbaar met de percentages waargenomen na palliatieve en radicale radiotherapie. Na radiotherapie werd een langzame toename waargenomen van dyspneu, pijn op de borst en moeheid. Tevens werd een langzame verslechtering gezien voor de globale kwaliteit van leven. In de groep patiënten waarbij de mediastinale en ipsilaterale lymfklieren in het doelvolumen werden opgenomen, werden significant meer klachten van dysfagie waargenomen dan na alleen lokale radiotherapie. Dit verschil in dysfagie was nog na 12 maanden nog steeds aanwezig. Geen van de patiënten ontwikkelde lymfogene metastasen. Radiatie-geïnduceerde radiologische veranderingen op de X-thorax waren meer uitgesproken aanwezig na loco-regionale radiotherapie dan na lokale radiotherapie. Gezien de lage incidentie van lymfogene metastasen na lokale radiotherapie bij stadium I NSCLC en de verschillen ten aanzien van radiatie geïnduceerde schade aan de long en de dysfagie ten nadele van loco-regionale radiotherapie, zou lokale radiotherapie bij kleine perifeer gelokaliseerde tumoren de voorkeur moeten krijgen.

□ Hoofdstuk 9

In hoofdstuk 9 worden de resultaten van een retrospectieve studie getoond naar de risicofactoren voor een massale longbloeding bij patiënten met een inoperabel NSCLC die werden behandeld met uitwendige radiotherapie, EBB of een combinatie van deze twee modaliteiten. The incidentie van massale longbloedingen was 10.8% voor de gehele groep. Een significant hogere incidentie aan massale longbloedingen werd waargenomen

bij die patiënten die geschikt waren voor EBB maar alleen waren behandeld met uitwendige radiotherapie in vergelijking met patiënten die niet geschikt waren voor EBB. Een belangrijke bevinding was tevens dat het fractioneringschema van de brachytherapie van belang was. Indien 2 fracties van 7.5 Gy (gedoseerd op 1 centimeter van de bronas) werden gegeven in combinatie met uitwendige radiotherapie was de incidentie van massale longbloedingen gelijk aan de incidentie die werd waargenomen in de groep patiënten die met in principe geschikt waren voor EBB maar alleen met uitwendige radiotherapie waren behandeld. Na een eenmalige dosis van 15 Gy (gedoseerd op 1 centimeter van de bronas) in combinatie met uitwendige radiotherapie, werd een dramatische toename gezien van de incidentie van massale longbloedingen. In een multivariate analyse bleken de volgende factoren een verhoogd risico te geven op het overlijden aan een massale longbloeding, namelijk een eenmalige dosis van 15 Gy EBB, hemoptoë voor de behandeling, een tumor in de hoofdbronchus en een tumor gelokaliseerd in een van de bovenkwabsbronchi. Geconcludeerd werd dat EBB kan worden toegepast in combinatie met uitwendige radiotherapie, mits de EBB op een juiste wijze wordt gefractioneerd, b.v. 2 x 7.5 Gy op 1 centimeter van de bronas.

□ Hoofdstuk 10

Hoofdstuk 10 beschrijft de resultaten van een prospectief gerandomiseerde studie waarin uitwendige radiotherapie alleen werd vergeleken met de combinatie van gelijktijdige EBB (2 x 7.5 Gy op dag 1 en 8) en uitwendige radiotherapie. Het doel van de studie was het testen van de hypothese dat de toevoeging van EBB aan uitwendige radiotherapie zou leiden tot een betere palliatie van dyspneu en andere post-obstructieve verschijnselen zoals obstructieve pneumonie en/of atelectase en uiteindelijk ook ten aanzien van de kwaliteit van leven. Helaas werd de studie voortijdig gesloten in verband met een te lage instroom. In totaal werden 95 van de benodigde 160 patiënten geïncludeerd. Desalniettemin bleken de patiënten die werden behandeld met de combinatie van uitwendige radiotherapie en EBB een significant hogere respons te vertonen voor het opheffen van atelectase in vergelijking met de patiënten die alleen uitwendig werden bestraald. Tevens werd een betere palliatie van dyspneu gezien in de gecombineerd behandelde groep, met dien verstande dat dit verschil na 3 maanden verdween en uitsluitend werd gezien in de groep met een obstruerende tumor in een van de

hoofdbronchi. Dit effect werd echter niet waargenomen bij patiënten met een tumor in de lobaire bronchi.

□ Hoofdstuk 11

Hoofdstuk 11 bevat de algemene beschouwing en de conclusies van het onderzoek. Gezien de korte levenverwachting van patiënten met een inoperabel NSCLC en de beperkte te verachten winst van nieuwe modaliteiten, zou kwaliteit van leven een belangrijk eindpunt moeten zijn in klinische studies waarin deze patiënten worden geïncorporeerd. De studies tonen aan dat ook in een populatie patiënten met een relatief korte levensverwachting een hoge compliance ten aanzien van het meten van kwaliteit te bereiken is.

Hoewel de respons percentages voor de pulmonale symptomen bevredigend zijn, vallen de resultaten ten aanzien van de palliatie van algemene klachten en ten aanzien van verbetering van kwaliteit van leven enigszins tegen.

De resultaten tonen dat objectieve tumor respons die wordt bereikt met radiotherapie een mechanisme is waarmee palliatie van sommige pulmonale klachten wordt bereikt. Objectieve tumorrespons kan echter niet worden gebruikt als surrogaat voor palliatie.

De toevoeging van endobronchiale brachytherapie aan uitwendige radiotherapie bij patiënten met een endobronchiaal gelokaliseerde tumor leidt niet tot een toename van het risico op massale longbloedingen, mits de fractiedosis die voor de brachytherapie wordt gebruikt niet te hoog gekozen wordt. De toevoegende waarde van endobronchiale brachytherapie lijkt echter beperkt. Alleen bij patiënten met een obstruerende tumor in een van de hoofdbronchi werd een betere palliatie bereikt van dyspneu, die echter van beperkte duur was.

