

Zwalczanie duszności u chorych na zaawansowanego raka płuca: ostatnie dane i nowe koncepcje

Dong Xue i Amy P. Abernethy

Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2010, 4: 85-91.

CEL PRACY

Duszność jest jednym z najczęstszych objawów występujących u chorych na raka płuca, poważnie wpływającym na jakość ich życia.

OSTATNIE ODKRYCIA

Oprócz konwencjonalnych metod postępowania przyczynowego u chorych na raka płuca, takich jak leczenie chirurgiczne, chemioterapia i radioterapia, lekarze oraz naukowcy przywiązują coraz większą wagę do opanowania niekorzystnych objawów choroby i usiłują ocenić skuteczność dostępnych metod ich łagodzenia.

PODSUMOWANIE

Przeanalizowano kilka interesujących osiągnięć dotyczących oceny duszności i jej zwalczania.

SŁOWA KLUCZOWE

skrótce oddechu, duszność, rak płuca, opieka paliatywna, jakość życia

WPROWADZENIE

Rak płuca jest nadal wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie.¹ U ponad 70% chorych nowotwór ten jest rozpoznawany w zaawansowanym stadium.² Głównymi objawami raka płuca są kaszel, duszność, utrata masy ciała oraz bóle w klatce piersiowej.¹ Duszność jest najbardziej przykrym i uciążliwym objawem, który występuje u 55-90% chorych.³⁻⁶ Nowe oszacowania częstości jej występowania w przypadku raka płuca potwierdzają rozpowszechnienie dolegliwości powodowanych przez duszność. W opublikowanym w 2008 r. badaniu przeprowadzonym w Turcji wykazano, że 79% kobiet chorych na raka płuca skarżyło się na duszność, od której częstszym objawem był jedynie kaszel.⁷

Czym jest duszność i dlaczego konieczne jest jej zwalczanie? Eliminowanie duszności u chorych na raka płuca silnie koreluje z poprawą jakości ich życia (quality of life, QOL). W badaniu z 2007 r., przeprowadzonym z udziałem 954 Amerykanów chorych na nowotwory złośliwe (u 16% był to rak płuca), nasilenie duszności oceniano na podstawie podskali opracowanej przez European Organization for Research and Treatment of Cancer QOL Questionnaire (EORTC QLQ-C30), zaś satysfakcję chorych z QOL na podstawie Ferrans and Powers Quality of Life Index (QLI).

Dr Xue,

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital and Institute, Beijing, Chińska Republika Ludowa.

Dr Abernethy,

Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, Karolina Północna, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Dong Xue, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, PR China; e-mail: xuedong123321@yahoo.cn

Po uwzględnieniu wpływu wieku i przebiegu leczenia stwierdzono, że każdemu nasileniu duszności o 10 jednostek towarzyszyło znamienne zmniejszenie punktacji w podskalach QLI oceniających stan zdrowia/stan fizyczny (o 0,81 jednostki), uwarunkowania społeczno-ekonomiczne (o 0,16 jednostki), stan psychiczny/duchowy (o 0,47 jednostki) i ogólne funkcjonowanie (o 0,47 jednostki).⁸ Chociaż obawy o wystąpienie duszności i jej niekorzystny wpływ na QOL chorych nie są niczym nowym, wyniki ostatnich badań umocniły przekonanie, że jest ona jednym z głównych i najbardziej uciążliwych objawów choroby nowotworowej. Z tego powodu ważnym celem w praktyce klinicznej jest przeciwdziałanie duszności, a przez to poprawienie QOL chorych na raka płuca.

W poszukiwaniu najnowszych koncepcji i działań podejmowanych w celu zwalczania duszności u chorych na zaawansowanego raka płuca autorzy przeanalizowali aktualne piśmiennictwo zawarte w bazach PubMed i OVID. Wykorzystano takie słowa kluczowe i synonimy jak duszność i skrócenie oddechu. Co ciekawe, określenia odpowiadające skróceniu oddechu nie zawsze korelowały ze sobą w różnych językach i warunkach kulturowych. Na przykład w pochodzącym z 2007 r. badaniu jakościowym, poświęconym opiece paliatywnej nad chorymi Chińczykami z Hongkongu, 11 niemówiących po angielsku chorych na raka płuca z ewidentną dusznością i wymagających leczenia tlenem nie potrafiło znaleźć słowa w języku chińskim odpowiednio definiującego i opisującego duszność. Szczegółowo opisywali oni natomiast doznania odczuwane podczas napadów duszności.⁹ Przegląd piśmiennictwa anglojęzycznego, posługującego się wyłącznie terminami angielskimi, nie oddawał w pełni wiedzy o oddychaniu i wpływających na nie czynnikach. Niemniej jednak niniejszy przegląd oparto na doniesieniach anglojęzycznych wyłonionych z PubMed do listopada 2009 r.

OCENA DUSZNOŚCI I JEJ CECHY

Z uwagi na subiektywną naturę duszności narzędzia służące ocenie jej nasilenia skupiają się na skargach chorych. Subiektywne nasilenie duszności w przebiegu raka płuca można mierzyć za pomocą jednoelementowych standardowych skal, takich jak skala wizualno-analogowa (visual analogue scale, VAS), skala numeryczna (numerical rating scale, NRS) lub zmodyfikowana skala Borga.¹⁰ W 2008 r. przeprowadzono systematyczny przegląd metod oceny duszności wykorzystywanych u poważnie chorych. Wyłoniono cztery skale swoiście oceniające duszność w przebiegu nowotworu, a mianowicie Cancer Dyspnea Scale (CDS), Breathlessness Assessment Guide, Dyspnea Exertion Scale oraz Dyspnea Assessment Questionnaire.¹¹ Za najprzydatniejsze w praktyce klinicznej autorzy uznali skale jednowymiarowe, takie jak VAS i NRS. Obiecująca wydawała się skala CDS, zwłaszcza dlatego, że łączyła subiektywne doznania z wpływem

duszności na funkcjonowanie. Wymaga ona jednak oceny wiarygodności w języku angielskim.

Wiedzę o duszności pogłębiają kwestionariusze oceniające QOL, w tym EORTC QLQ-C30, jego podskala dotycząca raka płuca, QLQ-LC13, Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), Functional Assessment of Cancer Therapies-Lung (FACT-L), skala oceny objawów ogólnych (symptom assessment scale, SAS), CDS i inne.^{12,13,14,15} W 2009 r. opublikowano przegląd piśmiennictwa poświęconego ocenie QOL chorych na objawowego raka płuca poddanych radioterapii paliatywnej. Odnaleziono 43 takie badania, wśród których w 19 zastosowano narzędzia oceny QOL, a w 24 oceniano stopień złagodzenia dolegliwości bez posługiwania się narzędziami QOL. Najczęściej wykorzystywano kwestionariusz QLQ-C30 (w 13 badaniach). W ośmiu z tych 13 badań posłużono się też swoistą dla raka płuca wersją kwestionariusza EORTC QOL, tj. QLQ-LC13 (lub dłuższą – EORTC QLQ-LC17). Drugi ze swoistych dla raka płuca kwestionariuszy, FACT-L, zastosowano jedynie w dwóch spośród 20 badań. Narzędzie oceniające swoiście QOL chorych na raka płuca wykorzystano zaledwie w 10 spośród 43 badań (23%), co świadczy o niewielkim znaczeniu QOL jako punktu końcowego i zbyt rzadkim stosowaniu narzędzi oceny opracowanych swoiście dla tej grupy chorych.¹⁶

W badaniu z 2008 r. Hensch i wsp.¹⁷ oceniali doświadczenie duszności przez chorych na raka płuca i indywidualne strategie postępowania w każdym przypadku. Przeprowadzono rozmowę z 20 chorymi, posługując się częściowo strukturyzowanymi modelami wywiadów. Chorzy opisywali czynniki wyzwalające duszność, w tym czynniki fizyczne, psychospołeczne i środowiskowe, objawy ze strony organizmu uniemożliwiające prawidłowe oddychanie, chwytanie oddechu, trudności w zacerpnięciu powietrza, a także częstość występowania duszności, jej nasilenie, znaczenie w różnych okresach, ponadto reakcje natychmiastowe, takie jak zmęczenie, osłabienie i odpowiedzi emocjonalne oraz reakcje długotrwałe, w tym ograniczenie aktywności, zwiększoną zależność od innych i rozważanie zagadnień egzystencjalnych, takich jak nadzieja, rozpacz i myśli o śmierci. Chociaż badanie właściwie zaprojektowano i starannie przeprowadzono, uzyskanie przekonujących wyników wymaga udziału większej liczby chorych w celu uwiarygodnienia analizy podgrup.

Inną metodą badania duszności u chorych na raka płuc jest grupowanie objawów. Autorzy badania opublikowanego w 2009 r. analizowali za pomocą skali ESAS objawy występujące u 1366 chorych na nowotwór, wśród których 14% przypadków dotyczyło raka płuca. Główną analizę składowych przeprowadzono w całej badanej grupie w celu określenia wzajemnych powiązań między dziećmioma objawami uwzględnionymi w skali ESAS. Wyróżniono dwa główne zespoły objawów. Do pierwszego z nich zaliczono zmęczenie, senność, nudności, osłabienie apetytu i duszność (stanowiły one 45% całkowitej

wariancji), do drugiego zaś niepokój i depresję (stanowiły one 10% całkowitej wariancji). Stwierdzono dużą wewnętrzną wiarygodność analiz zespołów objawów (współczynnik Cronbacha 0,80). Ukierunkowanie leczenia nie na pojedyncze objawy, lecz na ich zespoły, powinno się okazać skuteczniejsze.¹⁸

Kolejną koncepcją pojawiającą się w ocenie duszności jest tzw. duszność przebijająca. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym, przeprowadzonym w 2009 r. z udziałem 70 chorych skierowanych na oddział opieki paliatywnej z powodu duszności, obserwowano cechy charakterystyczne epizodów duszności, w tym zdarzenia przebijające, za które uznano znaczące klinicznie nasilenie duszności u chorych z dusznością stałą lub występującą okresowo. Najczęściej rozpoznawanym nowotworem w tej grupie był rak płuca (44%). Duszność występowała stale u 39% chorych, przy czym u 20% z nich pojawiały się również epizody duszności przebijającej. Duszność o charakterze wyłącznie epizodów przebijających obserwowano u 61% chorych. U większości chorych (68%) takie epizody występowały rzadziej niż pięć razy na dobę i trwały na ogół krócej niż 10 minut (88%). Nasilenie duszności wyraźnie korelowało z aktywnością (z ogólną aktywnością, $p=0,01$, nastrojem, $p=0,02$, możliwością poruszania się, $p=0,04$, zdolnością do normalnej pracy, $p=0,04$), a także z zadowoleniem z życia ($p=0,01$).³

W opublikowanym piśmiennictwie cechy duszności przedstawiano podobnie jak cechy bólu, uwzględniając jednomyślnie i uogólnione skale oceny, wpływ na QOL, grupowanie objawów oraz symptomatologię zdarzeń przebijających. Podobnie jak w ocenie bólu, pojawiła się też koncepcja tzw. całkowitej duszności, którą po raz pierwszy zaprezentowali Abernethy i Wheeler w 2008 r.¹⁹ Zakłada ona, że na całkowitą duszność składają się domeny fizyczna, psychologiczna i społeczna. Z tego powodu pełna ocena duszności i postępowanie z chorymi wymagają uwzględnienia wszystkich wymienionych czynników. Całkowita duszność jest modelem koncepcyjnym, ułatwiającym ustalenie zasad postępowania z chorymi z dusznością przebijającą, leczonymi na oddziałach opieki paliatywnej. Przed powszechnym wprowadzeniem tego modelu należy jednak ocenić jego rzeczywistą przydatność w dalszych badaniach.

PRZEGLĄD METOD ZWALCZANIA DUSZNOŚCI W PRZEBIEGU RAKA PŁUCA

Postępowanie u chorych z dusznością w przebiegu zaawansowanego raka płuca polega na leczeniu chirurgicznym, chemioterapii lub radioterapii oraz opiece paliatywnej skupionej na łagodzeniu dolegliwości i objawów, niezależnie od rozwoju choroby. W badaniach klinicznych z udziałem chorych na nowotwory działania głównie paliatywne określa się często mianem najlepszego postępowania wspomagającego (best supportive care, BSC). Zależy ono od zaawansowania nowotworu, stopnia

sprawności chorego, dotychczasowego leczenia, cech patomorfologicznych oraz możliwości zastosowania leczenia przeciwnowotworowego, które wpłynie na przebieg choroby. Opiekę paliatywną i łagodzenie objawów należy zapewnić stale, nie tylko u schyłku życia.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Główną metodą leczenia chorych na raka płuca we wczesnym stopniu zaawansowania jest chirurgiczne wycięcie ogniska pierwotnego. W artykule opublikowanym w 2008 r. Demmy i Nwogu²⁰ porównywali wyniki lobektomii wykonywanej techniką wideotorakoskopii (video-assisted thoracic surgery, VATS) z wynikami tradycyjnej torakotomii, uwzględniając przy tym QOL. Przedstawiono systematyczny przegląd obu tych metod i stwierdzono jednakowy wpływ każdej z nich na przeżycie chorych i częstość występowania powikłań. Narzędzia wykorzystywane w celu oceny QOL były bardzo różne, stwierdzono jednak, że na jakość QOL korzystniej wpływała VATS, głównie z powodu mniejszych dolegliwości bólowych i ograniczenia duszności. Chorzy poddani VATS byli po operacji sprawniejsi fizycznie i bardziej zadowoleni, co również wpływało korzystnie na QOL. Wpływ ten był wyraźniejszy u chorych w podeszłym wieku (lub z upośledzeniem sprawności z innych powodów), zmniejszał się natomiast wraz z większym zaawansowaniem nowotworu i współistnieniem innych schorzeń.

CHEMIOTERAPIA

Autorzy większości badań klinicznych skupiają się na ocenie odpowiedzi terapeutycznej na chemioterapię, a innymi punktami końcowymi są przeżycie całkowite (overall survival, OS) i czas do pojawienia się progresji choroby (time to progression, TTP) lub ich modyfikacje. Odpowiedź terapeutyczną ocenia się standardowo na podstawie kryteriów WHO lub RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Duszność można oceniać jako powszechnie występujące działanie niepożądane, skutek niekorzystnego wpływu chemioterapii lub wykorzystać jako drugorzędny punkt końcowy w ocenie opanowania objawów. Jedynie w nielicznych badaniach klinicznych poświęconych chemioterapii główną uwagę przywiązuje się do łagodzenia objawów. W tych badaniach większą rolę przypisuje się QOL. Poniżej przedstawiono kilka z nich, przeprowadzonych w ostatnim czasie.

Badania wykazujące łagodzenie duszności przez chemioterapię

W opublikowanym w 2009 r. wieloośrodkowym badaniu III fazy przeprowadzonym w Norwegii oceniano wpływ chemioterapii opartej na pochodnych platyny na QOL. Uczestniczyło w nim 432 chorych na zaawansowanego

niedrobnokomórkowego raka płuca (nonsmall cell lung cancer, NSCLC). W badanej grupie u 123 chorych stwierdzono upośledzenie stopnia sprawności (PS 2). Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13. W porównaniu z chorymi z grupy PS 0/1 po chemioterapii opartej na pochodnych platyny chorzy w gorszym stopniu sprawności (PS 2) zgłaszali wyraźniejszą poprawę ogólnej QOL, a także skuteczniejsze łagodzenie nudności, zmęczenia i innych objawów.^{21,22} Podobne wyniki obserwowano po zastosowaniu leków przeciwnowotworowych o ukierunkowanym działaniu, np. erlotynibu. Korzystny wpływ erlotynibu na OS i odpowiedź ze strony nowotworu po raz pierwszy stwierdzono w 2005 r. w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną. Uczestniczyli w nim chorzy na raka płuca z przerzutami leczeni wcześniej innymi metodami.²³ W kolejnych badaniach ujawniono korzystny wpływ stosowania erlotynibu na łagodzenie duszności, kaszlu oraz bólu powodowanego przez nowotwór. Zjawiskom tym zawsze towarzyszyła poprawa QOL.²⁴ Autorzy badania z 2008 r. podali, że u chorych w podeszłym wieku skuteczność łagodzenia duszności i kaszlu jest podobna do obserwowanej w młodszych przedziałach wiekowych, ale osiągnięte w tym zakresie korzyści utrzymują się dłużej.²⁵ Nie są to jedynie badania dowodzące korzystnego wpływu chemioterapii i leków o ukierunkowanym działaniu. Podsumowując, przytoczone dane wskazują na skuteczność chemioterapii w zwalczaniu duszności występującej w przebiegu raka płuca.

Jakość życia można rozpatrywać zarówno jako czynnik rokowniczy, jak i wynik leczenia. Podczas badania Radiation Therapy Oncology Group RTOG-9801 oceniano zależność między QOL a OS. Grupę 243 chorych na NSCLC w II lub III stopniu zaawansowania włączono do obserwacyjnego badania, w którym stosowano chemioterapię (paklitaksel i karboplatyną) oraz hiperfrakcjonowane napromienianie z dodatkiem lub bez amifostyny. Wyniki opublikowano początkowo w formie elektronicznej w 2009 r. Gorsza punktacja w skalach QOL (<66,7) korelowała z krótszym przeżyciem ($p=0,004$). Każde zwiększenie punktacji w skali QOL o 10 w porównaniu z wartością wyjściową zmniejszało ryzyko zgonu o 10%, a występowanie tak ważnych objawów, jak duszność, korelowało z pogorszeniem przeżycia ($p=0,012$).¹¹ Związek między QOL zależną od nowotworu a przeżyciem potwierdzono w opublikowanej w 2009 r. metaanalizie badań EORTC. W grupie 7417 uczestników tych badań (w tym 14% chorych na raka płuca) na przeżycie wpływały takie parametry QOL, jak wydolność fizyczna ($p < 0,0001$), ból ($p < 0,0001$) i utrata apetytu ($p < 0,0001$). W analizie jednoczynnikowej również duszność okazała się czynnikiem przepowiadającym, choć nie potwierdzono tego w analizie wieloczynnikowej. W analizie uwzględniono wszystkie badania i wszystkie typy nowotworów.²⁶

Oceniano też wpływ niekonwencjonalnych metod leczenia. W 2007 r. opublikowano wyniki stosowania chińskiej medycyny ludowej wykorzystującej preparaty

roślinne w połączeniu z chemioterapią u chorych na NSCLC w III lub IV stopniu zaawansowania. W badaniu uczestniczyło 116 chorych, których przydzielono do grupy eksperymentalnej (chińskie preparaty roślinne i chemioterapia, $n=60$) lub do grupy kontrolnej (wyłącznie chemioterapia, $n=56$). W grupie eksperymentalnej obserwowano wydłużenie czasu OS i złagodzenie objawów wywołanych przez nowotwór, takich jak zmęczenie i duszność ($p < 0,05$).²⁷ Projekty badań klinicznych dobrej jakości, w tym badań ze ślepą próbą, nadal jedynie próbują ocenić znaczenie tradycyjnej medycyny chińskiej, trudno zatem stwierdzić, czy wyniki te są wiarygodne i czy można je uogólniać.

Badania wykazujące działania niepożądane powodowane przez duszność w trakcie chemioterapii

W przeciwieństwie do opisanego wyżej korzystnego wpływu leczenia systemowego duszność jest częstym działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach klinicznych oceniających chemioterapię. Przeanalizowano siedem przeprowadzonych ostatnio badań II lub III fazy dotyczących chemioterapii u chorych na raka płuca, opublikowanych w dużych czasopismach klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych trzeciego lub czwartego stopnia związanych z dusznością wahała się od 3 do 21%.²⁸⁻³⁵ W analizowanych badaniach stosowano różne schematy leczenia, w tym chemioterapię pojedynczym lekiem i wielolekową, podawaną w pierwszej linii leczenia lub później, a niekiedy skojarzoną z przeciwciałami monoklonalnymi lub antagonistą receptora endoteliny A.

Nasilenie duszności w trakcie chemioterapii zwraca uwagę na konieczność zrównoważenia korzystnego wpływu leczenia z powodowanymi przez nie działaniami niepożądanymi. Ponieważ trudno przewidzieć wcześniej indywidualne reakcje, w trakcie leczenia wszystkich chorych należy starannie monitorować. Trzeba pamiętać, że chorzy w gorszym stopniu sprawności są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, dlatego przed rozpoczęciem działań paliatywnych wymagają oni starannej oceny stanu ogólnego, w tym duszności.

Często podnoszonym zagadnieniem jest możliwość uzyskiwania przez lekarzy informacji o działaniach niepożądanych leczenia na podstawie danych administracyjnych i innych, przekazywanych inną drogą niż przez chorego. Prawdopodobnie nie dostarczają one wiarygodnych informacji. W badaniu z 2008 r. próbowano wyjaśnić, czy w standardowej ocenie działań niepożądanych chemioterapii, stosowanej w badaniach klinicznych, można wykorzystać dane obserwacyjne systemu opieki zdrowotnej Medicare. Dane Medicare porównano z danymi uzyskanymi w grupie 175 chorych w podeszłym wieku, uczestniczących w dwóch badaniach klinicznych prowadzonych przez Cancer and Leukemia Group B (CALGB). Jedynym działaniem niepożądanym wyłonionym dzięki algorytmowi Medicare były wymioty. Natomiast w ocenie

takich objawów, jak duszność dane administracyjne wydają się bezwartościowe. Główną rolę odgrywa subiektywna ocena chorego.³⁶

RADIOTERAPIA

W leczeniu chorych na zaawansowanego raka płuca często jest stosowana radioterapia jako metoda wyłączna lub skojarzona z chemioterapią. Jednoczesne podawanie chemioterapii i radioterapii jest standardową metodą leczenia chorych na nowotwór zaawansowany miejscowo (w stopniu IIIA lub IIIB). Postępowanie takie powoduje jednak u wielu chorych niemożliwe do akceptacji działania niepożądane. Alternatywę stanowi leczenie sekwencyjne, np. najpierw podanie chemioterapii, a następnie napromienianie. Wyłączną radioterapię wykorzystuje się w niewielkiej grupie chorych, u których z uwagi na współistniejące schorzenia skojarzona chemioterapia jest niemożliwa do przeprowadzenia. U chorych z przerzutami wywołującymi takie objawy, jak duszność, kaszel i im podobne stosuje się paliatywne napromienianie wiązkami zewnętrznymi.^{1,37}

Ostatnio ukazało się wiele doniesień poświęconych radioterapii, zaawansowanemu rakowi płuca i duszności. Jednym z nich jest badanie z 2009 r., oceniające skuteczność dwóch protokołów paliatywnej radioterapii i porównujących ich wpływ na przeżycie oraz ograniczanie duszności.³⁸ Uczestniczyło w nim 648 chorych na zaawansowanego raka płuca, których przydzielono do jednej z dwóch grup, uwzględniając stopień klinicznego zaawansowania nowotworu i punktację ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). I tak 303 chorych (47%) napromieniano z użyciem dawki całkowitej 22,5 Gy podanej w trzech frakcjach stosowanych raz w tygodniu, a 345 chorych (53%) pojedynczą dawką wynoszącą 10 Gy. Napromienianie realizowano za pomocą wiązek zewnętrznych lub brachyterapii. Oba protokoły leczenia skutkowały podobnie korzystnym wpływem na ułatwienie oddychania. W innym prospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniano 150 chorych, u których ambulatoryjnie stosowano wysokodawkową brachyterapię wewnątrzoskrzelową. Wśród nich było 35 kolejnych chorych na raka płuca z objawami upośledzenia drożności głównych dróg oddechowych. Stwierdzono, że po podaniu dawki 2000 cGy duszność znacząco zmniejszyła się.³⁹

W innym badaniu porównywano trzy różne schematy brachyterapii wewnątrzoskrzelowej (endobrachial brachytherapy, EBBT) stosowanej samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi (external radiation, XRT). Czterdziestu pięciu chorych przydzielono losowo do jednego z trzech ramion: w ramieniu A stosowano XRT w dawce do 30 Gy/10 fr/2 tygodnie oraz dwie frakcje EBBT po 8 Gy, w ramieniu B stosowano XRT według tego samego schematu oraz pojedynczą frakcję EBBT w dawce 10 Gy na 1 cm, zaś w ramieniu C stosowano wyłącznie brachyterapię pojedynczą

frakcją w dawce 15 Gy na 1 cm. Oceniano i porównywano: odsetki odpowiedzi ze strony objawów, czas trwania złagodzenia objawów, punktację oceniającą utrudnienie oddychania, wyniki dotyczące QOL oraz powikłania. Całkowity odsetek odpowiedzi polegającej na złagodzeniu duszności wyniósł 91%, mediana czasu do ponownego wystąpienia duszności 7 miesięcy, a mediana czasu do progresji duszności również 7 miesięcy. Punktacja dotycząca duszności w skali QLQ-C30 od okresu poprzedzającego leczenie do czasu po leczeniu zmniejszyła się z 55 do 21, a największą różnicę obserwowano w ramieniu A. Wyniki te wskazują, że EBBT jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego NSCLC, zarówno wówczas, gdy jest stosowana wyłącznie, jak i w połączeniu z XRT.⁴⁰

Podobnie jak chemioterapia, również radioterapia może powodować działania niepożądane ze strony płuc (radiation-induced lung toxicity, RILT). W komentarzu wydawcy do jednego z artykułów i odpowiedzi autorów poruszono zagadnienia dotyczące przewidywania i opisywania RILT.^{41,42} Nie ustalono wprawdzie zgodnego stanowiska, ale potwierdzono znaczenie duszności wywołanej przez radioterapię.

NAJLEPSZE POSTĘPOWANIE WSPOMAGAJĄCE

Opublikowano ponad 30 badań porównujących chemioterapię z BSC. Uczestniczyli w nich głównie chorzy na NSCLC, raka trzustki i nowotwory przewodu pokarmowego. Można stwierdzić, że BSC powinno stanowić odrębny, standaryzowany program postępowania u chorych na zaawansowanego raka płuca, mający na celu złagodzenie objawów. Przeprowadzony w 2009 r. systematyczny przegląd badań klinicznych, podczas których w ramieniu porównawczym stosowano BSC, wykazał jednak, że w rzeczywistości stosowano typowe postępowanie, często przypadkowe w schyłkowym okresie życia, gdy odstąpiono już od leczenia przeciwnowotworowego.⁴³ Dlatego bardziej racjonalnym sposobem przeciwdziałania duszności i poprawy QOL chorych na zaawansowanego raka płuca jest stosowanie metod uznawanych obecnie za najlepsze postępowanie paliatywne, jeśli tylko udowodniono ich bezpieczeństwo i skuteczność. Poniżej przedstawiono możliwe działania służące złagodzeniu objawów.

METODY ŁAGODZENIA OBJAWÓW I OPIEKA PALIATYWNA NAD CHORYMI Z UPORCZYWĄ DUSZNOŚCIĄ

U chorych na zaawansowanego raka płuca, będących w złym stopniu sprawności, których spodziewane przeżycie jest krótkie, a dalsze leczenie przyczynowe niemożliwe, najważniejszym postępowaniem staje się złagodzenie duszności. W tym celu wykorzystuje się metody farmakologiczne i niefarmakologiczne oraz ich skojarzenie.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

W celu osłabienia niepokoju i pobudzenia oraz uczucia braku powietrza, towarzyszących duszności, stosowane są opioidy, leki rozszerzające oskrzela i leki moczopędne. Lekarze zalecają je w miarę bieżących potrzeb, muszą być jednak świadomi, że dowody skuteczności tych leków budzą wątpliwości.⁴⁴⁻⁴⁷

W badaniach obserwacyjnych, opisujących serie przypadków chorych u schyłku życia, przyjmujących doustnie wchłaniający się przez błonę śluzową cytrynian fentanylu (oral transmucosal fentanyl citrate, OTFC), tylko u czterech występowała schyłkowa postać raka płuca. Zalecano, by w chwili rozpoczęcia się napadu duszności chorzy powoli ssali tabletkę OTFC i oceniali nasilenie duszności w 10-punktowej skali VAS co kwadrans przez godzinę. W trakcie 48-godzinnej obserwacji opisywano szybkie ustępowanie duszności, następujące już po 5 min po zażyciu OTFC.⁴⁸ Było to wprawdzie niewielkie badanie obserwacyjne, uzyskano jednak intrygujące wyniki wstępne.

W Wielkiej Brytanii prowadzono randomizowane badanie z grupą kontrolną przyjmującą placebo, podczas którego chorym z dusznością w przebiegu nowotworu złośliwego podawano furosemid w postaci rozpylonej. Uczestniczyli w nim chorzy z pierwotnymi lub wtórnymi zmianami nowotworowymi w płucach i punktacją przekraczającą 3 w Dyspnea Exertion Scale.⁴⁹ Po zapoznaniu chorych z techniką stosowania leku przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej rozpylony furosemid, grupy otrzymującej rozpylony fizjologiczny roztwór soli lub grupy nieleczonej. Takie postępowanie stosowano przez 3 kolejne dni. Piętnastu uczestników badania poddano wielu pomiarom i testom wysiłkowym oceniającym duszność i jej skutki, a także subiektywną korzyść odnotowaną dzięki leczeniu oraz preferencje dotyczące leku. Wyniki tego badania nie potwierdziły korzystnego wpływu furosemidu podawanego w postaci rozpylonej na duszność występującą w przebiegu nowotworu. Brak szczegółowych danych demograficznych, a także projekt tego badania i zastosowana w nim metoda nie pozwalają na ostateczne ustosunkowanie się do takiego leczenia farmakologicznego chorych z dusznością w przebiegu zaawansowanego raka płuca.

NIEFARMAKOLOGICZNE ZWALCZANIE DUSZNOŚCI

W 2008 r. opublikowano wyniki systematycznego przeglądu danych z bazy Cochrane, oceniającego piśmiennictwo poświęcone nefarmakologicznym metodom leczenia duszności występującej w przebiegu zaawansowanych nowotworów i chorób nienowotworowych.⁵⁰ Uwzględniono w nim badania kliniczne z grupą kontrolną, których uczestnicy zgłaszali duszność zależną od zaawansowanego nowotworu, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub innych zaawansowanych chorób.

Duże zróżnicowanie poszczególnych badań uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy. Zdaniem autorów do działań nefarmakologicznych skutecznie łagodzących duszność należą: ćwiczenia oddechowe, urządzenia wspomagające chodzenie, neuroelektryczna stymulacja mięśni oraz wibracje klatki piersiowej. Większość badań przeprowadzono z udziałem chorych na POChP, a jedynie w nielicznych uczestniczyli inni chorzy, w tym na raka płuca. W innym przeglądzie piśmiennictwa przedstawiono pięć badań poświęconych nefarmakologicznym metodom łagodzenia duszności u chorych na raka płuca. Udowodniono w nim, że instrukcje zachowań dostosowane do poszczególnych chorych, udzielane przez właściwie przeszkolone pielęgniarki, a także odpowiedni nadzór, mogą przynieść większą korzyść niż stosowanie innych metod.⁵¹

Na wzmiankę zasługuje dobrze zaprojektowane badanie kliniczne, w którym uzyskano niekorzystne wyniki. Vickers i wsp.⁵² włączyli doń 47 chorych na raka płuca lub raka piersi skarżących się na duszność. Przydzielono ich losowo do grupy poddanej jednemu zabiegowi akupunktury lub do grupy placebo. Niezależnie od tego leczono ich z powodu duszności innymi metodami. W odpowiednie punkty ciała wprowadzano czasowe igły do akupunktury, które uczestnicy badania uciskali dwukrotnie w ciągu doby. Bezpośrednio przed i po akupunkturze oraz codziennie w następnym tygodniu chorzy oceniali odczuwaną subiektywnie duszność w skali NRS od 0 do 10. W grupie chorych poddanych akupunkturze punktacja była nieznacznie większa niż w grupie placebo zarówno bezpośrednio po zastosowaniu akupunktury, jak i w następującym po niej tygodniu (średnie różnice wyniosły odpowiednio: 0,34, 95% przedział ufności [PU] -0,33-1,02 oraz 0,56, 95% PU -0,39-1,51). Mimo pilotażowego charakteru badania wąski przedział PU i zaledwie nieznaczne oddziaływanie sprawiły, że autorzy badania uznali akupunkturę za nieskuteczną w łagodzeniu duszności.

U chorych na zaawansowanego raka płuca częstą przyczyną duszności jest współistniejący wysięk w jamie opłucnej.^{53,54} Neragi-Miandoab^{53,54} analizował chirurgiczne i inne inwazyjne metody leczenia nawrotów nowotworowego wysięku w jamie opłucnej i żadnej z nich nie uznał za standardową. Oceniał m.in. nakłucie i odbarczenie jamy opłucnej, pozostawienie w niej drenu, torakoskopię, a następnie chemiczną lub mechaniczną obliterację jamy opłucnej, drenaż cewnikiem Pleur-X oraz częściowe wycięcie opłucnej. U chorych z nawrotami wysięku w jamie opłucnej najczęściej stosowano obliterację chemiczną.

Kolejne badanie kohortowe przeprowadzili w Australii Currow i wsp.^{13••} Oceniali oni przydatność paliatywnego podawania tlenu w warunkach domowych w łagodzeniu duszności. W badaniu tym uczestniczyło 5862 chorych, z których u 92% rozpoznano nowotwór. Posługując się podskalami oceny duszności SAS (skalą NRS w zakresie 0-10), porównano duszność

wyjściową z dusznością odczuwaną po 1-2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia tlenem. Punktacja wyjściowa wyniosła średnio 5,3 (SD 2,5, mediana 5, zakres 0-10). Nie stwierdzono znamiennych ogólnych różnic między punktacją wyjściową a uzyskaną po 1-2 tygodniach leczenia ($p=0,28$) ani też między podgrupami zależnie od rozpoznania, w tym wśród chorych na raka płuca. W analizie wieloczynnikowej ani wyjściowa przyczyna duszności, ani zmienne demograficzne nie pozwalały przewidzieć, u których chorych podawanie tlenu przyniesie po tygodniu korzystny skutek. Autorzy badania uznali, że leczenie tlenem, stosowane wyłącznie z powodu duszności w dużej populacji chorych głównie na nowotwory, nie zmniejsza duszności u większości z nich. Nie ukończono dotąd badań randomizowanych, które dostarczą więcej informacji dotyczących tego zagadnienia.

W kilku opisach przypadków chorych można odnaleźć ciekawe wskazówki na przyszłość, które być może ułatwią rozwiązanie niezwykle trudnego problemu duszności. Das i wsp.⁵⁵ sugerują istnienie tzw. punktu spokojnego poddania się śmierci, bez daremnej walki o życie. Osiągnięcie tego punktu przez chorych w ostatnim okresie życia zmniejsza uczucie braku powietrza i cierpienie powodowane dusznością. Lee i wsp.⁵⁶ stwierdzili korzystny wpływ terapii Qi (zewnętrzny Quigong) na duszność występującą u chorych na raka płuca u schyłku ich życia. Glennon i Seskevich⁵⁷ opisali przydatność technik relaksacyjnych, dzięki zastosowaniu których pielęgniarkom onkologicznym łatwiej wpłynąć na łagodzenie duszności chorych.

PODSUMOWANIE

Duszność jest jednym z najczęstszych objawów występujących u chorych na raka płuca i poważnie wpływających na ich QoL. Obok konwencjonalnych metod leczenia przeciwnowotworowego, zwłaszcza leczenia chirurgicznego, chemioterapii i radioterapii, coraz więcej uwagi zwraca się na opanowanie objawów choroby, z którego to powodu prowadzone są badania oceniające skuteczność dostępnych metod w łagodzeniu dolegliwości. Powyżej przedstawiono kilka ciekawych osiągnięć ułatwiających ocenę duszności i jej zwalczanie. Najwięcej badań przeprowadzono z udziałem chorych na NSCLC, prawdopodobnie dlatego, że chorzy na SCLC stanowią tylko 14%⁵⁸ wszystkich przypadków raka płuca. Ogółem przeprowadzono jednak niewiele pragmatycznych randomizowanych badań z grupą kontrolną, których wyniki ostatecznie świadczą o skuteczności dostępnych metod w zwalczaniu duszności występującej w tej populacji chorych. Dalsze randomizowane badania z grupą kontrolną poświęcone zwalczaniu duszności u chorych na zaawansowanego raka płuca powinny przynieść wiele korzyści dla praktyki klinicznej, które pozwoliłyby ostatecznie poprawić jakość życia chorych.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, June 2010; 4 (2): 85-91, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer V. 2.2009. www.nccn.org. [Accessed 15 November 2009].
- 2 Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2006. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/ (based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER website, 2009).
- 3 Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, et al. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2009;12:29–36.
- 4 Mohan A, Singh P, Kumar S, et al. Effect of change in symptoms, respiratory status, nutritional profile and quality of life on response to treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9:557–562.
- 5 Henocho I, Bergman B, Gustafsson M, et al. Dyspnea experience in patients with lung cancer in palliative care. *Eur J Oncol Nurs* 2008;12:86–96.
- 6 LeGrand SB, Walsh D. Palliative management of dyspnea in advanced cancer. *Curr Opin Oncol* 1999;11: 250–254.
- 7 Sen E, Kaya A, Erol S, et al. Lung cancer in women: clinical features and factors related to survival. *Tuberk Toraks* 2008;56:266–274.

- 8 Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between dyspnea and patient satisfaction with quality of life in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15:533–538.
- 9 Lai YL, Chan CW, Lopez V. Perceptions of dyspnea and helpful interventions during the advanced stage of lung cancer: Chinese patients' perspectives. *Cancer Nurs* 2007;30:E1–8.
- 10 Abernethy AP, Uronis HE, Wheeler JL, Currow DC. Pharmacological management of breathlessness in advanced disease. *Progress Palliat Care* 2008;16:15–20.
- 11 Bausewein C, Farquhar M, Booth S, et al. Measurement of breathlessness in advanced disease: a systematic review. *Respir Med* 2007;101:399–410.
- 12 Movsas B, Moughan J, Sarna L, et al. Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. *J Clin Oncol* 2009;27:5816–5822.
- 13 Currow DC, Agar M, Smith J, Abernethy AP. Does palliative home oxygen improve dyspnoea? A consecutive cohort study. *Palliat Med* 2009;23:309–316.
- Wykazano, że stosowanie tlenu w dużej populacji chorych jedynie z powodu duszności, występującej w przebiegu nowotworu, nie łagodzi jej u większości chorych. Artykuł zapowiada wyniki nowego randomizowanego badania z grupą kontrolną, które wkrótce zostaną ogłoszone.

- 14 Uronis HE, Blackwell S, Abernethy AP, et al. An examination of the psychometric properties of an English version of the Cancer Dyspnea Scale (CDS) for evaluating dyspnea in patients with advanced lung cancer. In: Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology Annual Symposium; 28 June 2007; St Gallen, Switzerland.
- 15 Dorman S, Jolley C, Abernethy A, et al. Researching breathlessness in palliative care: consensus statement of the National Cancer Research Institute Palliative Care Breathlessness Subgroup. *Palliat Med* 2009;23:213–227; Epub 2009 Feb 27.
- 16 Salvo N, Hadi S, Napolskikh J, et al. Quality of life measurement in cancer patients receiving palliative radiotherapy for symptomatic lung cancer: a literature review. *Curr Oncol* 2009;16:16–28.
- 17 Henocho I, Bergman B, Danielson E. Dyspnea experience and management strategies in patients with lung cancer. *Psychooncology* 2008;17:709–715.
- 18 Cheung WY, Le DW, Zimmermann C. Symptom clusters in patients with advanced cancers. *Support Care Cancer* 2009;17:1223–1230; Epub 2009 Jan 30.
- 19 Abernethy AP, Wheeler JL. Total dyspnoea. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:110–113.
- 20 Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S719–S728.

- 21 Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3217–3224; Epub 2009 May 11.
- 22 Helbekkmo N, Strom HH, Sundstrom SH, et al., Norwegian Lung Cancer Study Group. Chemotherapy and quality of life in NSCLC PS 2 patients. *Acta Oncol* 2009;48:1019–1025.
- 23 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Tan EH, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2005;353:123–132.
- 24 Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. *J Clin Oncol* 2008;24:3831–3837.
- 25 Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. *J Clin Oncol* 2008; 26:2350–2357.
- 26 Quentin C, Coens C, Maver M, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10:865–871.
- 27 Xu ZY, Jin CJ, Shen DY. Clinical study on treatment of advanced nonsmall-cell lung cancer with Chinese herbal medicine in different stages combined with chemotherapy. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2007; 27:874–878.
- 28 Rolski J, Zemelka T, Jasiówka M, et al. Chemotherapy of advanced non small cell lung cancer: effect on survival and symptoms affecting quality of life. *Pneumonol Alergol Pol* 2007;75:343–348.
- 29 Russo F, Bearz A, Pampaloni G, Investigators of Italian Pemetrexed Monotherapy of NSCLC Group. Pemetrexed single agent chemotherapy in previously treated patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer. *BMC Cancer* 2008;8:216.
- 30 William WN Jr, Khuri FR, Fossella FV, et al. Phase II study of vinorelbine and docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer as frontline and second-line therapy. *Am J Clin Oncol* 2010; 33:148–152.
- 31 Lilenbaum R, Razez L, Tseng J, et al. Efficacy and safety of oxaliplatin and gemcitabine with bevacizumab in advanced nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:511–515.
- 32 Adjei AA, Mandrekar SJ, Dy GK, et al. Phase II trial of pemetrexed plus bevacizumab for second-line therapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer: NCCTG and SWOG study N0426. *J Clin Oncol* 2010; 28:614–619.
- 33 Chiappori AA, Haura E, Rodriguez FA, et al. Phase I/II study of atrasentan, an endothelin A receptor antagonist, in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1464–1469.
- 34 Scagliotti GV, Germonpré P, Bosquée L, et al. A randomized phase II study of bortezomib and pemetrexed, in combination or alone, in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 [Epub ahead of print].
- 35 West HL, Wakelee HA, Perry MC, et al. Gemcitabine and pemetrexed administered in rapid sequence as front-line chemotherapy for advanced nonsmall-cell lung cancer: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 2009; 20:850–856; Epub 2009 Jan 15.
- 36 Lamont EB, Herndon JE 2nd, Weeks JC, et al. Cancer and Leukemia Group B. Measuring clinically significant chemotherapy-related toxicities using Medicare claims from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial participants. *Med Care* 2008;46:303–308.
- 37 Rosenzweig KE, Movsas B, Bradley J, et al. ACR appropriateness criteria on nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. *J Am Coll Radiol* 2009;6:85–95.
- 38 Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M, et al. HDR endobronchial brachytherapy (HDRBT) in the management of advanced lung cancer: comparison of two different dose schedules. *Radiother Oncol* 2009; 93:436–440.
- 39 Scarda A, Confalonieri M, Baghiris C, et al. Out-patient high-dose-rate endobronchial brachytherapy for palliation of lung cancer: an observational study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007;67:128–134.
- 40 Mallick I, Sharma SC, Behera D, et al. Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of nonsmall cell lung cancer: a prospective randomized study. *J Cancer Res Ther* 2006; 2:119–125.
- 41 De Ruyscher D, Dehing C, Yu S, et al. Dyspnea evolution after high-dose radiotherapy in patients with nonsmall cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2009; 91:353–359.
- 42 Borst GR, Belderbos J, Burgers S, et al. Dyspnea evolution after high-dose radiotherapy in patients with nonsmall cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2009;91:461; author reply 461–2.
- 43 Cherny NI, Abernethy AP, Strasser F, et al. Improving the methodologic and ethical validity of best supportive care studies in oncology: lessons from a systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:5476–5486.
- 44 NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care V. 1.2009. www.nccn.org. [Accessed 15 November 2009].
- 45 Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148:147–159.
- 46 Currow DC, Ward AM, Abernethy AP. Advances in the pharmacological management of breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:103–106.
- 47 Currow DC, Abernethy AP. Pharmacological management of dyspnoea. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:96–101.
- 48 Gauna AA, Kang SK, Triano ML, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: an observational case series. *J Palliat Med* 2008;11:643–648.
- 49 Wilcock A, Walton A, Manderson C, et al. Randomised, placebo controlled trial of nebulised furosemide for breathlessness in patients with cancer. *Thorax* 2008; 63:872–875.
- 50 Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Nonpharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and nonmalignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. Apr 16; 2:CD005623.
- 51 Zhao I, Yates P. Nonpharmacological interventions for breathlessness management in patients with lung cancer: a systematic review. *Palliat Med* 2008;22:693–701.
- 52 Vickers AJ, Feinstein MB, Deng GE, Cassileth BR. Acupuncture for dyspnea in advanced cancer: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *BMC Palliat Care* 2005;4:5.
- 53 Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 2006;54:1–9; Epub 2006 Aug 7.
- 54 Neragi-Miandoab S. Surgical and other invasive approaches to recurrent pleural effusion with malignant etiology. *Support Care Cancer* 2008;16:1323–1331; Epub 2008 Feb 8. Review.
- 55 Das SC, Chauhan H, Gupta D, et al. Peaceful surrender to death without futile bargaining to live relieves terminal air hunger and anguish. *Am J Hosp Palliat Care* 2008;25:496–499.
- 56 Lee MS, Yang SH, Lee KK, Moon SR. Effects of Qi therapy (external Qigong) on symptoms of advanced cancer: a single case study. *Eur J Cancer Care* 2005; 14:457–462.
- 57 Glennon C, Seskevich J. Relaxation technique to ease dyspnea: a tool for oncology nurses. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:369–371.
- 58 NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer V. 1.2010. www.nccn.org. [Accessed 15 November 2009].