

Elżbieta Chmielewska, Zbigniew Jodkiewicz

Z Zakładu Teleradioterapii i Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie
Kierownik: dr hab. med. M. Skowrońska-Gardas

MIEJSCE RADIOTERAPII W LECZENIU ZACHOWAWCZYM GUZA PIERWOTNEGO CHORYCH NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

PLACE OF RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF NON SMALL CELL LUNG CANCER

Key words: non-small cell lung cancer, radiotherapy, radical and palliative treatment.

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2002, 70, 1-2, 110-116

Wstęp

Rak płuca jest stale najpoważniejszym problemem onkologii na całym świecie. W Polsce zachorowuje na niego około 20 000 osób rocznie. Z tej grupy około 16 000 przypadków stanowi rak niedrobnokomórkowy NDRP [7, 48]. Podstawową metodą leczenia NDRP jest zabieg chirurgiczny jednak w warunkach polskich kwalifikuje się do niego tylko około 15% chorych [22, 28]. Ponad 70% chorych zgłasza się w okresie znacznego zaawansowania miejscowego procesu (IIIA lub IIIB), bądź w okresie istniejącego rozsiewu (IV). U części z nich stosuje się tylko chemioterapię.

U części, głównie u chorych w stadium IIIB i rzadziej – wIV – po indukcyjnej chemioterapii stosuje się paliatywną radioterapię na guz i węzły chłonne śródpiersia. Ma ona charakter paliatywny a jej celem jest zmniejszenie dolegliwości. Wyniki wielu analiz wskazują, że nie ma ona wpływu na przeżycia odległe [27, 31, 35]. Do leczenia paliatywnego kwalifikowani są chorzy z objawami spowodowanymi wzrostem guza w klatce piersiowej oraz chorzy z rozsianym procesem, u których ogniska przerzutowe powodują wyraźne dolegliwości. Zastosowane leczenie przynosi poprawę u 70-80% chorych [20, 32, 42]. Aktualnie nieznana jest jakakolwiek inna metoda o podobnej skuteczności.

Najmniejsza liczba chorych kwalifikuje się do radioterapii radykalnej. Możliwości leczenia radykalnego tą drogą pojawiły się w latach 50. wraz z zastosowaniem aparatów megawoltowych. Kwalifikowani są do tego rodzaju leczenia chorzy na NDRP w stadium IIIA lub mniej zaawansowanym. Jej zadaniem jest całkowite zniszczenie masy guza.

Rodzaje radioterapii

1. Radioterapia radykalna samodzielna

Do lat 90. radioterapia stosowana była jako wyłączna metoda leczenia zachowawczego tych chorych na NDRP, którzy głównie z powodu współistnienia obciążających chorób, nie kwalifikowali się do leczenia chirurgicznego. Średnia czasu przeżycia tych chorych wynosiła 8-10 miesięcy. Jedynie w kilku pra-

cach 2-letnie przeżycia obserwowano w ponad 20% przypadków [11, 15, 42], a w większości doniesień przeżycia 5-letnie nie przekraczały 10% [8, 15, 29, 47]. Miejscową nieskuteczność lub wznowę obserwowano u niemal 80% chorych a rozsiew krwiopochodny u około 75% chorych [29, 39].

Poprawę wyników radioterapii uzyskiwano przez zwiększenie dawki całkowitej (13,15,46), stosowanie niekonwencjonalnych metod frakcjonowania (9, 36, 37) i podawaniu środków radiouczulających. Wyraźną zależność między dawką a stopniem odpowiedzi wykazało wielu autorów. W badaniu RTOG 73-01 porównano ramię, w którym stosowano dwie serie po 20 Gy (5 frakcji/5 dni leczenia) z 2-tygodniową przerwą z ramionami: 40 Gy, 50 Gy, 60 Gy podawanymi we frakcjonowaniu konwencjonalnym (1 frakcja a 2 Gy dziennie, 5 razy w tygodniu). Odsetek miejscowych wyleczeń po 3 latach był statystycznie wyższy w ramieniu 60 Gy (67%) w porównaniu z pozostałymi ramionami (odpowiednio 56%, 48% i 58%) [33]. Hazuka uzyskał wyższe odsetki całkowitej regresji zmian po zastosowaniu dawek całkowitych większych niż 67.6 Gy ($p=0.018$) [15], a Martel po dawkach większych, niż 70 Gy ($p=0.055$) [26]. Podobnie Soresi i Ansari, stosując dawki 50 Gy i 60 Gy konwencjonalnie frakcjonowane w skojarzeniu z cysplatiną uzyskali odpowiednio dwuletnie przeżycia u 15% i 20% chorych [14, 29].

Zastosowanie metody hiperfrakcjonowania spowodowało poprawę wyników głównie w przypadku guzów we wczesnych stadiach zaawansowania, natomiast chorzy z guzami klasyfikowanymi jako T4 lub N3, przeżywali średnio 5.4 miesiąca, a powyżej 1 roku przeżywało 20% chorych [5, 9, 37, 38]. Wdrożenie niekonwencjonalnego frakcjonowania napromieniania przyniosło zwiększenie odsetka przeżyć całkowitych. W badaniach Brindle'a, Byharda i Coxa przeżycia 2-letnie wahają się od 21 do 29% [6, 9, 17]. Saunders [37] w grupie 62 chorych napromienianych techniką CHART (continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy: 3 frakcje dziennie po 1.5 Gy, z przerwą 6 godzin, w ciągu kolejnych 12 dni, dawka całkowita 54 Gy) uzyskała roczne przeżycia u 64% chorych, a 2-letnie w 34% przypadków.

Obecnie do leczenia radykalnego napromienianiem kwalifikowani są chorzy w dobrym stanie ogólnym (WHO 0-2), bez cech niewydolności oddechowej i zaburzeń wentylacji (wchodzi swobodnie na II piętro), bez cech niewydolności krążenia, bez utraty masy ciała powyżej 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Leczeniem obejmowani są chorzy z chorobą o zaawansowaniu miejscowym, bez naciekania przełyku, całej ściany mięśnia sercowego, ściany klatki piersiowej i kręgosłupa (wyłączywszy guz Pancoasta), bez obecności komórek nowotworowych w płynie z jamy opłucnowej lub osierdziowej. Podstawowym kryterium kwalifikacji do takiego leczenia jest wielkość guza, zazwyczaj wymiar poprzeczny nie powinien przekraczać 6-7 cm.

2. Radioterapia radykalna skojarzona z chemioterapią – chemioradioterapia

Wyniki leczenia skojarzonego, a zwłaszcza jednoczasowej chemioradioterapii, skierowały badania na nowe tory. Obserwacje co najmniej 5-letnie wykazały statystycznie znamienne różnice w przeżyciach odległych na korzyść leczenia skojarzonego ($p=0.02$) lub statystycznie znamienne zmniejszenie częstości występowania przerzutów odległych ($p=0.002$) [11, 25]. Obiecujące wyniki przyniosły próby kojarzenia radioterapii z cysplatiną [10, 14, 39]. Mechanizm współ-

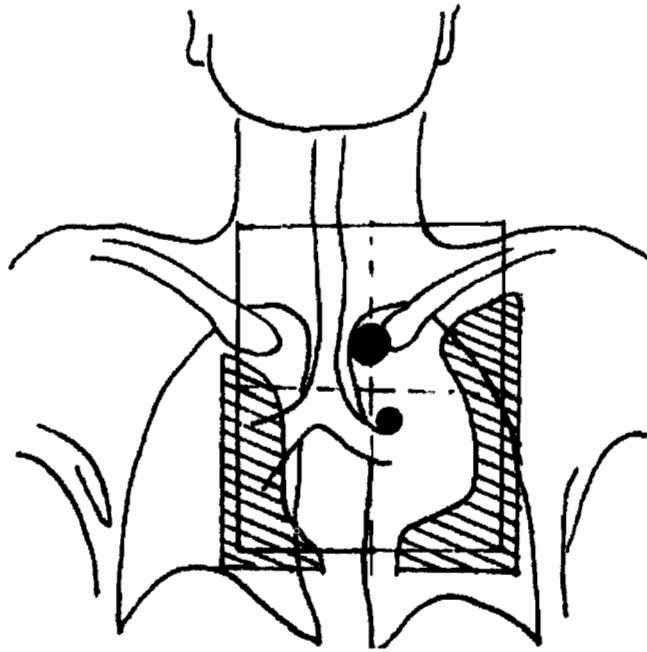
działania nie jest całkowicie poznany, ale prawdopodobnie potęguje ona działanie promieniowania jonizującego na komórki słabo utlenowane oraz hamuje naprawę uszkodzeń subletalnych. Dane z wielu badań wskazują, że optymalny efekt terapeutyczny osiągano, gdy cysplatyna była podawana bezpośrednio przed napromienianiem [10, 14, 39].

Leczenie skojarzone z zastosowaniem chemio- i radioterapii może mieć postać leczenia sekwencyjnego lub może być stosowane jednocześnie. *W leczeniu sekwencyjnym* uzyskiwano lepszą kontrolę miejscową i nieznacznie dłuższe przeżycia w porównaniu do samodzielnej radioterapii [10, 12, 29, 38]. *W leczeniu jednoczasowym* wyniki te wydawały się być jeszcze bardziej obiecujące, chociaż notowano zdecydowanie większą toksyczność leczenia [16, 17, 39, 44]. W ostatnich latach porównano efekty leczenia obydwu metod nie znajdując istotnych różnic [3, 24, 45]. Generalnie chemioradioterapia stała się standardowym leczeniem nieoperacyjnego NDRP [3, 11, 24, 25]. Mimo często występującej, uciążliwej dla chorego wczesnej toksyczności takiego postępowania, liczba późnych powikłań jest porównywalna do tych, które notowane są przy innych metodach leczenia [12]. Ze względu na toksyczność chemioterapia może być stosowana jedynie u części chorych i tylko w niewielu ośrodkach. Do leczenia skojarzonego należy kwalifikować chorych w dobrym stanie sprawności, dobrymi parametrami wentylacji i wydolności oddechowej, niewielką utratą masy ciała a przede wszystkim, bez współistniejących obciążeń internistycznych.

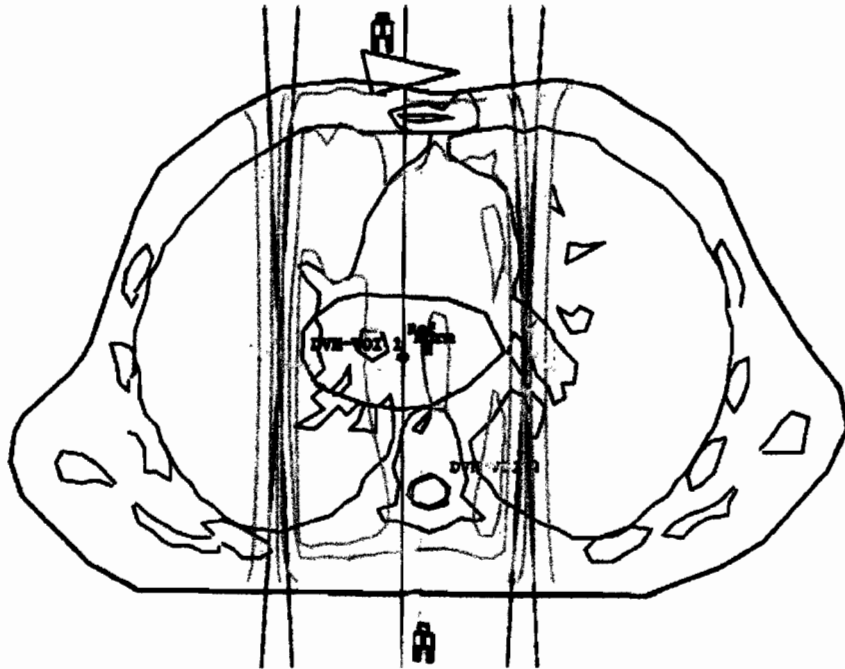
3. Radioterapia paliatywna

Do paliatywnej radioterapii powinni być kwalifikowani chorzy z dusznością spowodowaną obturacją dużych oskrzeli, z zespołem żyły głównej górnej, z krwiopluciami. Przeciwwskazaniami są: rozpad w obrębie masy guza, płyn w jamie opłucnej czy worku osierdziowym. Duży problem dotyczący kwalifikacji do radioterapii paliatywnej stanowi grupa chorych, u których nie stwierdza się w/w objawów ze strony układu oddchowego. Stanowią oni około 30% chorych na NDRP. Połowa z nich nie wymaga do końca życia napromieniania zmian w klatce piersiowej, ale u drugiej połowy wcześniej czy później rozwijają się objawy wymagające leczenia [42]. Niestety, badając po raz pierwszy chorego, nie można przewidzieć do której grupy będzie on należał. Większość autorów podejmuje decyzję o paliatywnym napromienianiu lub o rezygnacji z niego biorąc pod uwagę: zaawansowanie kliniczne nowotworu, stopień sprawności, stopień wydolności układu krążenia, oddychania, uprzednio przebyte choroby, choroby współistniejące. W ostateczności decyzja jest arbitralna, choć niezwykle istotna dla chorego: rezygnacja z paliatywnej radioterapii może pozbawić go szansy długotrwałej remisji, a z drugiej strony, podjęcie leczenia u chorego bezobjawowego, z zaawansowanym nowotworem, będącego w złym stanie ogólnym, może pogorszyć jakość jego życia lub skrócić je [20, 27, 42]. Decyzja jest trudna, gdyż, jak wynika z obszernego piśmiennictwa, radioterapia paliatywna nie ma wpływu na przeżycia odległe [18, 19, 20, 27, 32, 42]. Pojawiły się pojedyncze polskie badania, które wykazują niewielkie ale znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia [34].

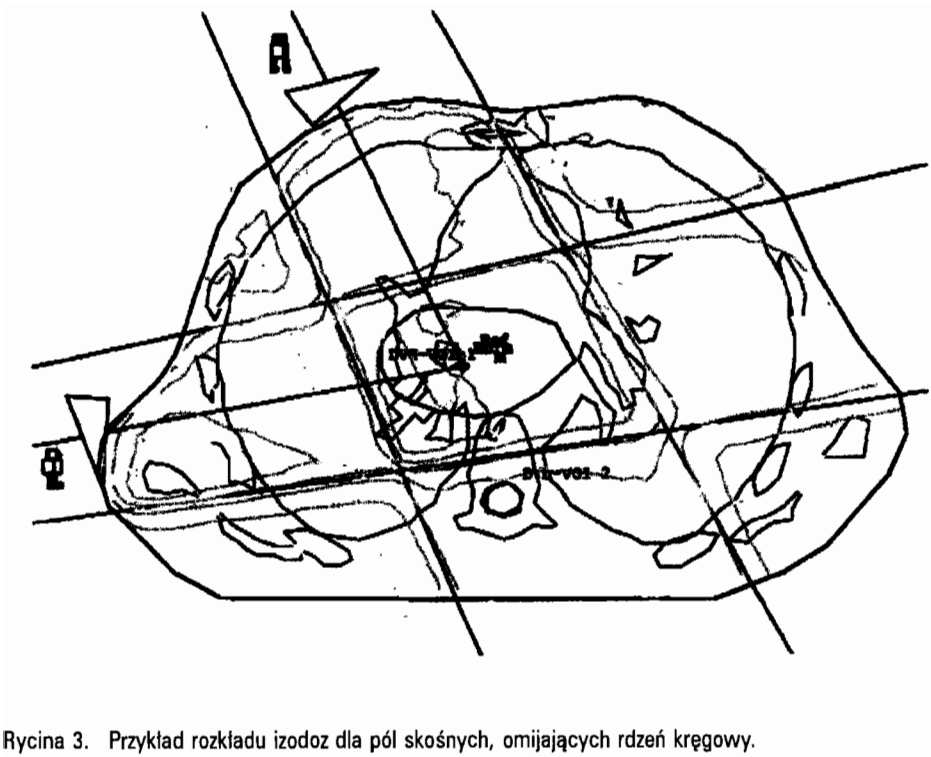
Przegląd piśmiennictwa wykazuje, że paliatywna radioterapia przeprowadzona u chorych na zaawansowanego NDRP z objawami związanymi ze wzrostem



Rycina 1. Przykład pola napromieniania przednio-tylnego.



Rycina 2. Przykład rozkładu izodoz dla pól przednio-tylnych.



Rycina 3. Przykład rozkładu izodot dla pól skośnych, omijających rdzeń kręgowy.

nowotworu w klatce piersiowej przynosi poprawę u 70-80% chorych [20, 32, 34, 42]. Jednoznacznie wszystkie prace dotyczące paliatywnej radioterapii u chorych na NDRP potwierdzają jej bardzo wysoką skuteczność i aktualnie nie znana jest żadna inna, równie skuteczna metoda. Być może kolejne doświadczenia dadzą odpowiedź o wielkości stosowanej dawki całkowitej i sposobie optymalnego jej frakcjonowania w leczeniu chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP.

Technika radioterapii

1. Leczenie radykalne

Klasyczna metoda radioterapii radykalnej przebiega w dwóch etapach. W pierwszym etapie podawana jest większa dawka (44-46Gy) gamma kobaltu 60 lub fotonów X na guz i sąsiadujące śródpiersie stosując pola przednio-tylne. W drugim etapie dawka na guz jest podwyższana do 64-70 Gy w celu uzyskania jednorodnego rozkładu dawki przez zastosowanie pól skośnych, omijających rdzeń kręgowy. Możliwe jest również prowadzenie leczenia przy zastosowaniu jedynie pól skośnych, omijających rdzeń. Ma ono tę przewagę nad metodą klasyczną, że możliwe jest wówczas powtórne napromienianie rejonu rdzenia kręgowego w obszarze napromienianym. Uwzględniając dużą częstość przerzutów do kręgosłupa w trakcie obserwacji, ta metoda pozwala w przyszłości zaofiarować chorym pomoc. W przypadku napromieniania metodą klasyczną, powtórne napromienianie tego samego obszaru jest niemożliwe.

Dużym zainteresowaniem cieszy się leczenie konformalne, trójwymiarowe. Polega ono na przygotowaniu odpowiednich wiązek w oparciu o badanie komputerowe i planowanie leczenia przy użyciu technik komputerowych. Trójwymiarowe planowanie leczenia pozwala maksymalnie oszczędzać tkanki zdrowe i podać znacznie wyższą dawkę całkowitą na wybrany obszar. Niektórzy autorzy podają, że zastosowanie komputerowego planowania leczenia jest przyczyną średnio aż 35% zmian techniki leczenia w zakresie klatki piersiowej (od 26% do 67%) [44].

W każdej sytuacji dawka całkowita obliczana jest zgodnie z zaleceniami ICRU w połowie wymiaru przednio-tylnego w osi centralnej dla pól przednio-tylnych i w izocentrum dla pól skośnych. Zachowywany jest 2 cm margines tkanek zdrowych wokół guza i zajętych węzłów chłonnych śródpiersia. Śródpiersie strony zdrowej obejmowane jest z 1 cm marginesu po stronie lewej w przypadku guza płuca prawego oraz 2 cm marginesem po stronie prawej, w przypadku guza płuca lewego. Granica górna przebiega przez wcięcie jarzmowe mostka, a w przypadku guza płątów górnych obejmowane są także okolice nadobojczykowe. Granica dolna przebiega około 5 cm poniżej rozwidlenia tchawicy, a w przypadku guzów płata dolnego sięga przepony. Przykład pola napromieniania przedstawia rycina 1.

W przypadku stosowania jedynie pól skośnych, energia wiązek dobierana jest indywidualnie w oparciu o przekrój badania komputerowego klatki piersiowej. Przykłady izodoz przedstawiają Ryciny 2 i 3. Leczenie radykalne prowadzone jest we frakcjonowaniu konwencjonalnym (napromienianie pięć razy w tygodniu, jedna frakcja dziennie po 2 Gy, dawka całkowita 60-70 Gy).

2. Leczenie paliatywne

Stosowana jest technika dwóch pól przeciwległych – przedniego i tylnego. Obszar napromieniany obejmuje zwykle zmianę pierwotną z marginesem 2 cm dla pacjentów w złym stanie ogólnym. U chorych w lepszym stanie ogólnym, z lepszym rokowaniem co do przeżycia, dodatkowo obejmowany jest obszar sąsiadującego śródpiersia z odpowiednim marginesem jak przy leczeniu radykalnym. Sposób frakcjonowania uzależniony jest od stanu ogólnego pacjenta: chorzy w gorszym stanie otrzymują pojedyncze frakcje lub kwalifikowani są do jednego etapu napromieniania do dawki całkowitej 20 Gy podanej w 5 frakcjach lub 22 Gy podanej w 4 frakcjach. W wielu ośrodkach utrzymuje się politykę powtórzenia pierwszego etapu leczenia w odstępie 3 lub 4 tygodni w sytuacji uzyskania istotnej poprawy po pierwszej serii. Bardzo często u chorych w lepszym stanie ogólnym, proponowana jest dawka 30 Gy podana w 10 frakcjach.

W naszym Zakładzie obecnie stosuje się paliatywne napromienianie metodą przyspieszonego frakcjonowania, podając całkowitą dawkę 36 Gy w 18 frakcjach, dwa razy dziennie w odstępie 8 godzin. Metoda ta jest przedmiotem aktualnie prowadzonego doświadczenia klinicznego i uzyskane wyniki będą przedmiotem oddzielnego doniesienia. W zdecydowanej większości ośrodków leczenie paliatywne prowadzone jest metodami hipofrakcjonowania dawki. Niemniej dwa duże randomizowane badania brytyjskie wykazały równorzędność takiej metody w porównaniu do frakcjonowania konwencjonalnego [1, 2]. Uwzględniając krótszy czas leczenia w metodzie hipofrakcjonowanej, który może być istotnym czynnikiem rokowniczym w leczeniu chorych w gorszym stanie ogólnym, skuteczność takiego postępowania jest w chwili obecnej niepodważalna.

Piśmiennictwo

1. Anonymous. Inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991;63(2):265-270.
2. Anonymous. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1992;65(6):934-941.
3. Atagi S, Kawahara M, Furuse K et al. Phase II trial of daily low-dose carboplatin and thoracic radiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Jap J Clin Oncol* 2000;30:59-64.
4. Bonomi Ph. Treatment of stage III non-small cell lung cancer with thoracic radiation therapy and simultaneous platinum chemotherapy. *Semin Oncol* 1994;101-107.
5. Brindle JS, Shaw EG, Su JQ et al. Pilot study of accelerated hyperfractionated thoracic radiation therapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1993;72:405-409.
6. Byhard RW, Pajak TF, Emami B et al. A phase I/II study to evaluate accelerated fractionation via concomitant boost for squamous, adeno, and large cell carcinoma of the lung: report of Radiotherapy Oncology Group 84-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(3): 459-468.
7. Chmielarczyk W, Romejko-Jarosińska J, Wronkowski Z, Romejko M. Trendy zachorowalności na raka płuca w Warszawie i wybranych terenach wiejskich w latach 1975-1988. *Nowotwory* 1996;46:261-269.
8. Choy H. Combination chemoradiotherapy with gemcitabine potential application. *Oncol* 2000,14(7.Suppl4):20-25.
9. Cox JD, Azarania R, Byhardt K et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy (1,2 Gy b.i.d.) with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: Possible survi-

- val benefit with > 69.6 Gy in favorable patients with RTOG stage III non-small cell lung carcinoma: Report of RTOG 83-11. *J Clin Oncol* 1990;8:1543-1555.
10. Dewit L. Combined treatment of radiation and cisdiammine-dichloroplatinum(II): a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:403-426.
 11. Dillman RO, Seagren SL, Probert KJ *et al.* A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940-945.
 12. Green M.R., Rocha Lima C.M., Sherman C.A. Radiation and chemotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer. *Semin.Oncol.* 2000,10(4):289-195.
 13. Hayakawa K, Mituhashi N, Nakaima N. Radiation therapy for stage I-II epidermoid carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 1992,8:213-224.
 14. Hazuka M, Crowley J, Bunn P *et al.* Concurrent daily low-dose cisplatin combined with chest irradiation in locally advanced non-small lung cancer. Preliminary results of a Southeast Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:295(abstract).
 15. Hazuka MB, Turrisi AT III, Lutz ST *et al.* Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:273-284.
 16. Jeremic B, Jevremovic S, Mijatovic Lj, *et al.* Hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1993;71:3732-3736.
 17. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(2):452-458.
 18. Johnson D.H, Einhorn L.H, Bartolucci A *et al.* Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced unresectable non small cell lung cancer. *Ann Int Med* 1990;113:33-38.
 19. Johnson DH. Chemotherapy for unresectable non-small lung cancer. *Semin Oncol* 1990,17(suppl.7):20-29.
 20. Kaasa S, Mastekaasa A, Lund E. Prognostic factors for patients with inoperable non-small cell lung cancer, limited disease. *Radiother Oncol* 1989(15):235-242.
 21. Kris M, Gralla E. An analysis of 134 phase II trials in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proceedings of the IV World Conference on Lung Cancer.* Toronto, Canada, 1985, 4:39(abstr).
 22. Krochmal M. Ocena przyczyn opóźniających rozpoznanie u chorych na raka płuca. *Nowotwory* 1981;31(3):229-235.
 23. Krzakowski M. Rak niedrobnokomórkowy płuca – chemioterapia. *Nowotwory* 1996,46(suppl2):65-72.
 24. Kubota K, Tamura T, Furuse K *et al.* Phase II of concurrent chemotherapy and radiotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results. Japan Clinical Oncology Group Protocol 8902. *Ann Oncol* 2000;11(4):445-450.
 25. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E *et al.* Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small cell lung cancer: First analysis of randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-422.
 26. Martel MK, Strawderman M, Hazuka M *et al.* Volume and dose parameters for survival of non-small cell lung cancer patients. *Radiother Oncol* 1997,44:23-29.
 27. Minet P, Bartsch P, Chevalier Ph *et al.* Quality of life in inoperable non-small cell lung carcinoma. A randomized phase II clinical study comparing radiotherapy alone and combined radio-chemotherapy. *Radiother Oncol* 1987(8):217-221.
 28. Mlekodaj S, Skokowski J. Odległe wyniki chirurgicznego leczenia raka płuc u chorych operowanych w latach 1949-1972. *Pol Przegl Chir* 1980;(suppl):108-111.
 29. Morton RF, Jett JR, Mc Ginnis WL *et al.* Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1991;115:681-686.
 30. Non-small cell collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995;311-899.
 31. Papavasiliou C, Kouvaris J, Vasidopoulos P *et al.* Effective palliation of advanced non-small cell lung cancer by short duration irradiation. *Radiother Oncol* 1987(9):269-272.
 32. Perez C, Stanley K, Grundy G *et al.* Impact of irradiation technique and tumor extend in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982,50(15):1091-1099.
 33. Perez CA, Bauer M, Edelstein S *et al.* Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int j Oncol Biol Phys* 1986,12:539-547.
 34. Reinfuss M, Gliński B, Kowalska T *et al.* Ocena wartości teleradioterapii w paliatywnym leczeniu chorych na nieoperacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca (kontrola-

- wane doświadczenie). *Nowotwory* 1997;46(4):313-321.
35. Roswit B, Datmo M, Rapp R *et al.* The survival of patients with inoperable lung cancer; a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiol* 1968(90):688-697.
 36. Saunders MI, Dische S, Barret A *et al.* Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 1997;350:161-165.
 37. Saunders MI, Dische S. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1211-1215.
 38. Sause W, Scott C, Taylor S *et al.* Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 4588): Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced Unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:198-205.
 39. Shaake-Koning C, Vanden Bogaert W, Dalezio O *et al.* Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-530.
 40. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP *et al.* Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342.
 41. Steward LA. A meta-analysis of adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer using updated individual patient data. *Lung Cancer* 1994;11(suppl):49-50.
 42. Teo P, Tai T.H, Choy D, Tsui K.H. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987,(14):867-871.
 43. Tepper J.E, Padikal T. N. The role of computed tomography in treatment planning. In: Bleeheh N. M, Glatsein E, Haybitte J L (Eds.) *Radiation therapy planning*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.;1983:139-158.
 44. Trovo MG, Minotel E, Fravelun G *et al.* Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:11-16.
 45. Van Zandwijk N, Smit EF, Curran D *et al.* Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 2000;18(14):2658-2664.
 46. Wagner H. Radiotherapeutic management of stage I and II lung cancer. In: *Lung Cancer: Principles and Practice*. Editors: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH and Turrisi AT. Lippincot-Raven, New York, 1996:729-739.
 47. Wigren T, Kellokumpu-Lehtinen P, Ojala A. Radical radiotherapy of inoperable non-small cell lung cancer. Irradiation techniques and tumor characteristic in relation to local control and survival. *Acta Oncol* 1992;31:555-561.
 48. Zatoński W, Tyczyński J (Red). *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1995 roku*. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 1998.

Wpłynęła: 2.06.01

Adres: Zakład Radioterapii Centrum Onkologii-Instytut ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa