

Zastosowanie radykalnej radioterapii wiązką protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I–III stopniu zaawansowania

Dorota Kwapisz¹, Andrzej Kawecki², Maciej Krzakowski¹

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania. Część chorych nie może zostać poddana resekcji ze względu na choroby współistniejące, i wówczas alternatywną metodą postępowania może być radykalna radioterapia. Leczenie z wykorzystaniem wiązki protonów w porównaniu z konwencjonalną radioterapią z użyciem fotonów — nawet z wykorzystaniem technik konformalnych, w tym napromieniania techniką modulowania intensywności wiązki — pozwala na eskalację dawki dzięki lepszemu zaoszczędzeniu tkanek zdrowych. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem wiązki protonów jest bezpieczne i skuteczne. Wyniki badań klinicznych potwierdzają możliwość przeprowadzenia radioterapii protonowej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania, a kolejne doświadczenia są prowadzone w nowotworach miejscowo zaawansowanych. W pracy zostały przedstawione aspekty fizyczne oraz wstępne wyniki badań dozymetrycznych i klinicznych z zastosowania wiązki protonów u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I–III stopniu zaawansowania na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

The use of radical proton beam radiotherapy for stage I–III non-small-cell lung cancer patients

Surgery is the treatment of choice for patients with early-stage non-small-cell lung cancer. A proportion of patients cannot undergo surgery due to comorbid conditions and — in this situation — radical radiotherapy may be an alternative method of treatment. Compared with conventional photon irradiation proton beam treatment — either three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy — allows for dose escalation with reduction of the dose delivered to normal tissues. Proton beam therapy is safe and effective for treating patients with non-small-cell lung cancer. Clinical studies confirm the feasibility of proton irradiation for early-stage non-small-cell lung cancers and further trials are being performed in locally advanced tumors. In this paper, we present the physical aspects and the preliminary data from dosimetric and clinical studies for proton beam therapy in stage I–III non-small-cell lung cancer on the basis of the available literature.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 1: 48–57

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, radioterapia, radioterapia protonowa

Key words: non-small-cell lung cancer, radiotherapy, proton radiotherapy

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem na świecie i stanowi przyczynę największej liczby zgonów z powodu złośliwych nowotworów u kobiet i mężczyzn [1]. W Polsce wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi 10% dla mężczyzn i 15%

dla kobiet. Prognozuje się, że do 2025 r. liczba zgonów z powodu raka płuca będzie wzrastać niezależnie od płci i grupy wiekowej. Wyjątek stanowi grupa mężczyzn w średnim wieku (35–69 lat), w której tendencja wzrostowa zgonów będzie utrzymywała się do 2015 r., po czym nastąpi spadek liczby

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

²Klinika Nowotworów Głowy i Szyi

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

zgonów w stosunku do 2015 r. Szacuje się, że u kobiet powyżej 35. roku życia liczba zgonów wzrosnąć może nawet o około 80% w porównaniu z 2006 rokiem [2].

Większość (około 99%) złośliwych nowotworów płuca ma pochodzenie nabłonkowe, a wśród wymienionych 80% stanowią raki niedrobnokomórkowe (NDRP) [3].

U chorych na NDRP w stopniach zaawansowania I i II oraz u części chorych w stopniu IIIA (obecność cechy N0 lub N1) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płuca [4]. Leczenie chirurgiczne można zastosować u 20–30% wszystkich chorych z rozpoznaniem NDRP, a u około 30% nowotwór rozpoznaje się w stadium miejscowego zaawansowania (stopień III) [5, 6].

U chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania po przebytym leczeniu operacyjnym wskaźniki przeżyć 5-letnich sięgają 60–70% [7, 8]. Według innych źródeł przeżycia 5-letnie po leczeniu chirurgicznym wynoszą w poszczególnych stopniach zaawansowania odpowiednio: IA — 66–84%, IB — 53–68%, II z cechą N1 — 37–45% i z T3N0 — od 50–60% do 36–80% (zależnie od cechy T3 i zakresu wycięcia), IIIA — 10–42% [9–12]. Jeżeli resekcja nie jest możliwa z powodu przeciwwskazań medycznych lub braku zgody chorego, obecnie zaleca się rozważenie zastosowania radykalnej radioterapii konformalnej w dawce całkowitej 66–76 Gy podawanej w dawkach frakcyjnych 1,8–2,0 Gy [5]. Zazwyczaj rekomendowane są dawki całkowite rzędu 66–70 Gy [13, 14]. Wyniki radykalnej radioterapii pozostają niezadowolające. Odsetki pięcioletniego przeżycia w stopniu I i II wynoszą około 20%, a w stopniu III — 5–10% [14]. Po zastosowaniu napromieniania w dawce całkowitej 60–66 Gy wskaźniki 5-letniego wyleczenia miejscowego oraz przeżycia wynosiły odpowiednio 30–50% i 10–30% [15–20].

Podstawową metodą leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP jest chemioradioterapia oraz, w wybranych przypadkach, wyłączna radioterapia [4, 6]. Jednoczesna chemioradioterapia jest skuteczniejsza od sekwencyjnego stosowania obu metod kosztem istotnie (5-krotnie) wyższego ryzyka ostrego popromiennego zapalenia przełyku oraz nieznamiennie nasilonej pneumotoksyczności i mielotoksyczności [4, 6].

Wskaźniki wyleczenia miejscowego oraz zakres mediany przeżycia po zastosowaniu trójwymiarowej radioterapii konformalnej (3D-CRT — *three-dimensional conformal radiation therapy*) wraz z chemioterapią u chorych w stadium miejscowego zaawansowania oceniono odpowiednio na 40–60% oraz 19–20 miesięcy [21, 22].

Po zastosowaniu napromieniania obserwowane są niższe wskaźniki 5-letniego przeżycia oraz wyleczeń miejscowych w porównaniu do leczenia chirurgicznego. Wyniki kilku badań wskazują, że eskalacja dawki radioterapii u chorych na NDRP, zarówno w stadium wczesnym, jak i miejscowego zaawansowania, może przynieść znaczącą poprawę w zakresie wspomnianych wskaźników [15–20,

23, 24]. Badania prospektywne wskazują, że w przypadku guzów o średnicy 4–5 cm można bezpiecznie podać dawkę 75–84 Gy. Na pogorszenie wyników może mieć wpływ wydłużenie całkowitego czasu leczenia (frakcjonowanie konwencjonalne), które sprzyja nasileniu repopulacji komórek klonogennych i w efekcie może doprowadzić do obniżenia skuteczności radioterapii [14].

Do szeroko wykorzystywanych technik radioterapii wiązką fotonów należą obecnie 3D-CRT i modulowanie intensywności wiązki napromieniania (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*). Ryzyko powikłań powoduje, że — przy użyciu wymienionych metod — nie ma możliwości podania adekwatnie wysokiej dawki, która pozwalałaby na całkowite zniszczenie guza nowotworowego u wszystkich chorych. Narządami krytycznymi, które ograniczają wysokość dawki radioterapii w przypadku chorych na NDRP, są płuca, przełyk, rdzeń kręgowy i serce.

Napromienianie wiązką protonów, w porównaniu z radioterapią z użyciem fotonów, dzięki właściwościom fizycznym pozwala na uzyskanie korzystniejszego rozkładu dawki z jej precyzyjnym skoncentrowaniem w zdefiniowanym obszarze i lepszą protekcję otaczających tkanek zdrowych.

Celem artykułu jest omówienie metod, skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii protonowej oraz jej porównanie z napromienianiem fotonowym (3D-CRT, IMRT) u chorych na NDRP na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

Właściwości fizyczne wiązki protonowej

W 1946 roku Robert R. Wilson twierdził, że protony, po przez wykorzystanie ich właściwości fizycznych, mogą stać się w przyszłości opcją w leczeniu chorych na nowotwory [25]. Ze względu na rozprowadzanie dawki na określonych głębokościach protony wydają się być najbardziej odpowiednie do napromieniania guzów głęboko położonych [25, 26]. Maksymalna dawka protonów o określonej energii deponowana jest w ściśle zdefiniowanym obszarze, zwanym pikiem Bragga, z następowym ostrym spadkiem gradientu jej wartości [26–28]. Lokalizacja piku Bragga pod względem głębokości zależy od pierwotnej energii protonów [27]. Zastosowanie energii pomiędzy 70 MeV a 250 MeV daje zasięg protonów w wodzie od 4 cm do 38,5 cm [26]. Niezależnie od użytej techniki po osiągnięciu maksymalnej wartości dawka promieniowania zostaje szybko zredukowana do zera (za guzem). W praktyce oznacza to możliwość zdeponowania maksymalnej dawki w obszarze tarczowym, z oszczędzeniem struktur znajdujących się poza guzem (przede wszystkim za krzywizną dystalną obszaru zdefiniowanego).

Dla uzyskania jednorodnej dawki w całej objętości guza wykonuje się superpozycję wielu pików Bragga wiązek o różnych energiach. Obszar płaski utworzony ze złożenia wielu pików Bragga określany jest jako SOBP (*spread-out Bragg peak*) [29].

Wyróżnia się dwie podstawowe techniki, które są podobne pod względem wykorzystania typu głębokościowej

dystrybucji dawki (lepszy od wiązek fotonów) i różnią się pod względem rozproszenia bocznego. Jest to konwencjonalna technika rozproszeniowa (*passive scattering*) oraz technika skanowania punkowego (*spot scanning*) za pomocą pojedynczej „ołówkowej” wiązki protonowej (*proton pencil beam*) [26].

Pierwszą technikę realizuje się przez wykorzystanie pojedynczego rozproszenia (odległość pomiędzy folią rozpraszającą i osobą napromienianą musi być na tyle duża, by można było pracować na płaskim fragmencie rozproszonego strumienia cząstek) lub przez wykorzystanie systemu z podwójnym rozproszeniem (przy tej samej odległości elementów rozpraszających od osoby napromienianej można uzyskać znacznie większe i bardziej jednorodne pole terapeutyczne; niestety występuje wówczas większy efekt półcienia) [29].

Druga technika jest metodą dynamiczną i polega na napromienianiu chorych pojedynczymi wiązkami cząstek. Umożliwia skanowanie poszczególnych objętości guza w całym zakresie jego głębokości. Pozwala tym samym na indywidualizowanie wiązki w stosunku do konkretnego chorego, biorąc pod uwagę kształt i lokalizację guza oraz sąsiedztwo narządów krytycznych. Pozwala również na rozważenie udziału każdego punktu na warstwie energetycznej z osobna (do okolic proksymalnych) [26].

Metoda skanowania w porównaniu z rozproszeniową pozwala na dokładniejsze dopasowanie rozkładu dawki oraz — dodatkowo — umożliwia zredukowanie dawki zdeponowanej na tkanki zdrowe proksymalnie od guza [27]. Jeszcze lepszy rozkład dawki wewnątrz guza oraz ochronę obszarów krytycznych i tkanek zdrowych można uzyskać, wykorzystując radioterapię protonową o modulowanym natężeniu (IMPT — *intensity modulated proton therapy*) przez stosowanie więcej niż jednego kierunku wiązki [26].

Skuteczność biologiczna wysokoenergetycznych protonów jest o około 10% wyższa od promieniowania γ ko-baltu-60 i fotonów. Gęstość jonizacji gwałtownie wzrasta w końcowym odcinku drogi protonów, co nie ma klinicznego znaczenia [30]. Należy jednoznacznie podkreślić, że zysk terapeutyczny z radioterapii protonowej nie polega na jej większej skuteczności biologicznej, a jedynie, i aż, na możliwości lepszej ochrony tkanek prawidłowych, co umożliwia eskalowanie całkowitej dawki napromieniania. Frakcjonowanie radioterapii protonowej w większości przypadków jest zbliżone do stosowanego w napromienianiu fotonowym czy elektronowym [30].

Odmienności w planowaniu napromieniania wiązką protonów u chorych na nowotwory klatki piersiowej

Umiejscowienie nowotworów w klatce piersiowej stwarza pewne trudności z zaplanowaniem napromieniania wiązką protonów. Guz stanowi litą strukturę, która jest

otoczona przez upowietrzony miąższ płuca o mniejszej gęstości. W takich warunkach może dojść do przebycia pewnej drogi wiązki protonowej poza granicę dystalną objętości tarczowej, a więc wystąpienia piku Bragga w innym obszarze niż oczekiwano [28].

Wysiłek opłucnowy lub niedodma mogą również spowodować przesunięcie piku Bragga. Wspomniane sytuacje mogą pojawić się w trakcie leczenia, co zmusza do wykonania ponownego planu napromieniania z uwzględnieniem wszystkich istotnych anatomicznie zmian [28].

Przy wyznaczaniu objętości napromienianej w płucach należy uwzględnić wewnętrzną ruchomość fizjologiczną w klatce piersiowej, której zakres jest wysoce zależny od lokalizacji guza. Nowotwory położone blisko przepony charakteryzuje największa ruchomość oddechowa. Dla zmian o wymiarach od 1 do 4 cm, które są położone obwodowo i mają ruchomość mniejszą niż 1–2 cm, wystarcza dokonanie pomiaru poziomu odchylenia w trzech wymiarach, a następnie rozszerzenie objętości napromienianej o wszystkie możliwe pozycje guza (według doświadczeń Loma Linda University Medical Center, LLUMC) [28, 31]. W przypadku większych nowotworów i znacznej ich ruchomości wykorzystywany jest system „bramkowania” (*gating*), który polega na napromienianiu w określonej fazie oddechowej oraz „podążania wiązki promieniowania za guzem” (*tracking*) [14, 28]. Najbardziej wiarygodną metodą umożliwiającą optymalne pokrycie obszaru tarczowego wiązką protonową jest wykorzystanie planowania czterowymiarowego (4D — *four-dimensional*), gdzie wykonana tomografia komputerowa do planowania jest wzbogacona o informacje dotyczące ruchomości obszaru w trakcie faz oddechowych (zmienność objętości napromienianej w czasie) [14, 28].

Szczegółowe omówienie wszystkich aspektów planowania radioterapii protonowej wykracza poza ramy tego artykułu.

Porównanie planów radioterapii fotonowej i protonowej u chorych na NDRP

Dotychczas prowadzone są badania nad protonoterapią z wykorzystaniem komputerowego porównania alternatywnych planów napromieniania pod względem rozkładu dawki w narządach tarczowych i krytycznych oraz próbami ich klinicznego zastosowania u chorych.

Chang i wsp. [32] porównali fotonowe i protonowe plany napromieniania. Analizie poddano wyniki uzyskane z planowania leczenia u 10 chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania. Porównano napromienianie protonowe z 3D-CRT przy użyciu fotonów dla dwóch dawek całkowitych — 66 Gy (CGE) i 87,5 Gy (CGE). W grupie 15 chorych w III stopniu zaawansowania porównano dodatkowo plan fotonowy IMRT, a analizę wykonano dla dwóch dawek całkowitych — 60–63 Gy (CGE) i 74 Gy (CGE). Zastosowanie protonów skutkowało poprawą wyników w zakresie dawki integralnej (ID — *integral dose*) oraz zredukowaniem dawek

Tabela I. Porównanie rozkładów dawek na narządy krytyczne pomiędzy planami protonowymi i fotonowymi

Autor	Płuca			Rdzeń kręgowy		Przełyk	Serce
	V5	V10	V20	MLD	Dmax	V55	V40
Chang i wsp. [32]	↓	↓	↓	↓	↓	–/↓	↓
Roelofs i wsp. [33]	↓	BD	↓	↓	↑ < ↓	↑/–/↓	↓
Register i wsp. [34]	↓	↓	↓	↓	↓	BD	BD
Zhang i wsp. [35]	↓	↓	↓	↓	↓	–*/↓	↓

MLD (*mean lung dose*) — średnia dawka na płuca, Dmax — dawka maksymalna, BD — brak danych, Vx — % wartość objętości narządu otrzymującego dawkę x (Gy), ↓/–/↑ — niższa/taka sama/wyższa dawka deponowana na dany narząd krytyczny (lub mniejszy/taki sam/większy % objętości otrzymującej daną dawkę) w przypadku planów wykorzystujących wiązkę protonów w porównaniu z planami fotonowymi, * — porównywano dla różnych dawek całkowitych

deponowanych na narządy krytyczne (tab. I). Większy zysk z zastosowania planu protonowego był zauważalny w przypadku wyższych dawek całkowitych.

W badaniu ROCOCO (Radiation Oncology Collaborative Comparison) autorzy wykorzystali techniki 3D-CRT, IMRT oraz biernego rozproszenia protonów (PSPT — *passive-scattering proton therapy*) do zaplanowania leczenia u 25 chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IA–IIIB. W badaniu założono osiągnięcie dawki całkowitej 70 Gy oraz jej podwyższenie do maksymalnej dawki tolerowanej (MTD — *maximum tolerant dose*) — 87 Gy u 10 chorych dla wszystkich trzech technik. Zastosowanie wiązek fotonowych spowodowało deponowanie niskich dawek w dużych objętościach tkanek poza obszarem zdefiniowanym. Plany z wykorzystaniem PSPT charakteryzowały się znamienne niższą przeciętną ID w porównaniu do planów 3D-CRT i IMRT. Po eskalacji dawki całkowitej do 87 Gy przeciętna ID była o 65% wyższa dla planów fotonowych w porównaniu z protonowymi ($p = 0,005$). Niezależnie od zastosowanej dawki całkowitej przeciętna średnia dawka na płuca (MLD — *mean lung dose*) była o 21–42% wyższa dla planów z użyciem technik fotonowych. Przeciętnie objętość płuc, która otrzymała dawkę 20 Gy, była niższa dla IMRT i PSPT niż dla 3D-CRT. Protonoterapia wiązała się z korzystniejszym rozkładem dawek na serce. Wyjątek stanowiła dawka 65 Gy, która pokryła znamienne mniejszą objętość serca przy wykorzystaniu IMRT. Wartość V40Gy dla serca, która koreluje z wystąpieniem kardiotoxyczności, była 110% i 60% wyższa dla 3D-CRT i IMRT niż dla PSPT [33] (tab. I).

Porównania planów napromieniania u 15 chorych w I stopniu zaawansowania NDRP przeprowadził także Register i wsp. [34]. W badaniu wykorzystano radioterapię stereotaktyczną (50 Gy w 4 frakcjach), IMPT oraz PSPT. Ponownie wykazano większe możliwości oszczędzenia tkanek zdrowych (w tym — narządów krytycznych) dla planów protonowych oraz stwierdzono przewagę IMPT nad PSPT (tab. I).

Zhang i wsp. [35] wykonali planowanie technikami IMRT, PSPT i IMPT u 20 chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB. Zestawiono histogramy rozkładu dawki w objętości pomiędzy wspomnianymi technikami dla dwóch dawek całkowitych (63 Gy i 74 Gy) oraz dla MTD. Plany IMPT w po-

równaniu do IMRT wiązały się z lepszą protekcją narządów krytycznych i pozwalały na eskalację dawki całkowitej (tab. I). Metoda IMPT w porównaniu do PSPT pozwalała na dalsze podwyższanie dawki z 74 Gy do średniej MTD 84,4 Gy, przy utrzymaniu dawki na narządy krytyczne na tym samym poziomie lub niższym. Okazała się też być bardziej użyteczna w skomplikowanych anatomicznie planach. Autorzy zwracają uwagę na potencjalną możliwość wystąpienia dużych „obszarów gorących” w przypadku PSPT.

Praktyczne zastosowanie napromieniania protonowego u chorych na NDRP

Wyniki badań klinicznych dostarczają wstępnych informacji o toksyczności i wpływie protonoterapii na wyleczalność miejscową i zmienne czasu przeżycia. Poniżej zostaną przytoczone wyniki badań dotyczących napromieniania fotonowego i protonowego u chorych w stopniu zaawansowania I–III, którzy nie zostali poddani resekcji mięszu płuca.

Bush i wsp. [36] w prospektywnym badaniu bez losowego doboru podjęli próbę oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania konformalnej radioterapii protonowej u chorych na NDRP w stopniu zaawansowania I–IIIA (tab. II). Do badania włączono chorych, którzy z przyczyn medycznych nie mogli zostać poddani leczeniu chirurgicznemu lub nie wyrazili na nie zgody. Zostali oni przydzieleni do jednej z dwóch grup. W pierwszej grupie 18 chorych z prawidłową wydolnością układu krążeniowo-oddechowego otrzymało radioterapię fotonową z jednoczesowym podwyższeniem dawki wiązką protonów. W drugiej grupie u 19 chorych z upośledzeniem czynności układu krążeniowo-oddechowego zastosowano wyłącznie radioterapię protonową (tab. II). Podane dawki były równoważne biologicznie. W pierwszej grupie odnotowano 2 przypadki popromiennego zapalenia płuc i kilka łagodnego zapalenia przełyku. Odsetek 2-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 31%, przy czym dla chorych w I i IIIA stopniu zaawansowania wyniósł odpowiednio 39% i 13%. Odsetek 2-letniego przeżycia wolnego od nowotworu dla wszystkich badanych wyniósł 63%, a dla chorych w I i IIIA stopniu zaawansowania odpowiednio 86% i 19%. Odsetek wyleczeń miejscowych wyniósł 87%. Nawrót odnotowano w 9 przypadkach. Mediana czasu obserwacji wyniosła 14 miesięcy (tab. II). W publikacji

Tabela II. Wyniki badań klinicznych z zastosowania radioterapii protonowej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Autorzy	Liczba chorych	Ramiona badania	Radioterapia Dawka frakcyjna/całkowita	Wyleczenie miejscowe	Czas przeżycia całkowitego	Mediana czasu obserwacji (zakres); miesiące
Bush i wsp., 1999 [36]	37	a — fotony + protony	a — 73,8 CGE; 1,8 Gy/45 Gy + 1,8 CGE/28,8 CGE (bid z ostatnimi 16 frakcjami fotonowymi)	2-letnie — 87%	2-letni — 31%	14
	I — 27	b — protony	b — 5,1 CGE/51 CGE		I (n = 26) — 39%	(3–45)
	T1/T2 — 12/15				IIIA (n = 8) — 13%	
	II — 2					
	IIIA — 8					
	T3N0 — 2					
	N2 — 6					
	a — 18					
	b — 19					
Bush i wsp., 2004 [37]	68	a — protony	a — 5,1 CGE/51 CGE	3-letnie — 74%	3-letni — 44%	30
	T1 — 29	b — protony	b — 6 CGE/60 CGE	T1 — 87%	T1 — 39 miesięcy	(min. 12)
	T2 — 39			T2 — 49%	T2 — 19 miesięcy	
	a — 22				a — 27%	
	b — 46				b — 55%	
Shiyouama i wsp., 2003 [38]	51	a — protony	a — mediana 3 Gy (2–6 Gy)/ 76 Gy (49–93 Gy)	5-letnie:	2-letni — 62%	30
	I (A/B) — 28 (9/19)	b — protony + fotony	IA: mediana 70 Gy (60–81 Gy)	I — 57%	I/II — 55%	(18–153)
	II (A/B) — 9 (3/6)		IB: mediana 78 Gy (60–93 Gy)	IA — 89%	I — 60%	
	III (A/B) — 8 (1/7)			IB — 39%	IA — 88%	
	IV — 1		b — mediana 78 Gy (53–89,4 Gy); mediana 42 Gy (18–69 Gy) + mediana 36 Gy (10–50,4 Gy)		IB — 47%	
	Nawroty — 5				III/IV — 62%	
	a — 33 (I, IV, nawroty)				Nawroty — 80%	
	b — 18 (II, III)				5-letni — 29%	
					I/II — 23%	
					I — 30%	
					IA — 70%	
					IB — 16%	
					III/IV — 0%	
					Nawroty — 40%	
Nihel i wsp., 2006 [39]	37	protony	3,5 GyE/70 GyE (n = 3)	*LRF5, 2-letnie:	2-letni — 84%	24
	IA/IB — 17/20		4,0 GyE/80 GyE (n = 17)	IA — 79% (94%)	IA — 83%	(3–62)
			4,4 GyE/88 GyE (n = 16)	IB — 60% (62%)	IB — 82%	
			4,7 GyE/94 GyE (n = 1)	*LPFS:		
				roczne — 91%		
				2-letnie — 80%		

Autorzy	Liczba chorych	Ramiona badania	Radioterapia Dawka frakcyjna/całkowita	Wyleczenie miejscowe	Czas przeżycia całkowitego	Mediana czasu obserwacji (zakres); miesiące
Nakayama i wsp., 2010 [40]	55 Guzy (58): T1/T2 — 30/28 a — 41 b — 17	protony a — guzy położone obwodowo b — guzy położone centralnie	a — 6,6 GyE/66 GyE b — 3,3 GyE/72,6 GyE	2-letnie — 97%	2-letni — 97,8%	17,7 (1,4–53,3)
Nakayama i wsp., 2010 [41]	35 II (A/B) — 5 (2/3) IIIA — 12 IIIB — 18	protony	Mediana 78,3 Gy (RBE) (67,1–91,3) 2,2 Gy/77 Gy (RBE) (n = 13) 2,2 Gy/83,6 Gy (RBE) (n = 7) 3,3 Gy/72,6 Gy (RBE) (n = 6) 2,0 Gy/74 Gy (RBE) (n = 3) n = 6 (BD)	*LPFS: roczne — 93,3% 2-letnie — 65,9%	roczny — 81,8% 2-letni — 58,9%	16,9 (BD)
Sejpal i wsp., 2011 [43]	a — 74 b — 66 c — 62 Stopień zaawansowania w a/b/c: IB — 0/0/2 IIA — 2/0/0 IIB — 2/3/5 IIIA — 30/15/25 IIIB — 34/38/17 IV — 6/7/5 Nawroty — 0/3/8	a — CTRT (3D-CRT) b — CTRT (IMRT) c — CTRT (protony + PXL — 50 mg/m ² pc. CBDCA — AUC 2 mg/mL/min; 1 × tydz.) *a, b, c: niestandardyzowana CT neoadiuwantowa i adiuwantowa u wybranych chorych *a, b — niestandardyzowana CT jednoczasowa	a — mediana 63 Gy (60–69,9 Gy) b — mediana 63 Gy (60–76 Gy) c — mediana 74 Gy (RBE) (63–80,95 Gy) (RBE)	BD	Mediana (miesiące): a — 17,7 b — 17,6 c — 24,4	a — 17,9 (2,3–76,1) b — 17,4 (1,8–65,5) c — 15,2 (3,3–27,4)

n — liczba chorych, GyE (gray equivalent), CGE (cobalt gray equivalent), RBE (relative biological effectiveness) — względna skuteczność biologiczna, BD — brak danych, LRFS (locoregional relapse-free survival) — czas przeżycia wolnego od wznowy miejscowej, LPFS (local progression-free survival) — czas przeżycia wolnego od progresji miejscowej, 3D-CRT (three-dimensional conformal radiation therapy) — trójwymiarowa radioterapia konformalna, IMRT (intensity-modulated radiation therapy) — modulowanie intensywności wiązki napromieniania CTRT — chemioradioterapia, CT — chemioterapia, pc. — powierzchnia ciała, PXL — paklitaksel, CBDCA — karboplatyna, AUC (area under the curve) — pole pod krzywą

wyników badania nie ma danych wskazujących na to, którzy chorzy (stopień zaawansowania) zostali włączeni do danej grupy. Niezależnie od powyższego wykazano na podstawie histogramów sumarycznych, że zdrowy mięsz płuca został lepiej oszczędzony u otrzymujących wyłącznie radioterapię protonową. Należy mieć jednak na uwadze, że w tej grupie chorych wyznaczona objętość napromieniana obejmowała jedynie obszar uwidocznionego guza nowotworowego (GTV — *gross tumor volume*).

Bonnet i wsp. [31] wykazali, że zastosowanie wymienionych wyżej schematów napromieniania nie wpływa znamienne na upośledzenie wskaźników czynnościowych płuc w zakresie pojemności życiowej, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej oraz ciśnienia parcjalnego tlenu.

W 2004 roku Bush i wsp. [37] opublikowali wyniki prospektywnego badania klinicznego II fazy, w którym zastosowano hipofrakcjonowaną radioterapię protonową u 68 chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania (tab. II). Nie zaobserwowano klinicznych cech ostrego zapalenia płuc oraz wczesnych lub późnych działań niepożądanych ze strony przełyku lub serca. Wskaźniki 3-letniego wyleczenia miejscowego oraz przeżycia zależnego od nowotworu wyniosły odpowiednio 74% i 72%, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 30 miesięcy. Znamienne wyższy wskaźnik 3-letniego wyleczenia miejscowego uzyskano u chorych z cechą T1 (87% dla T1 vs 49% dla T2). Należy podkreślić, że odsetek 3-letniego przeżycia całkowitego był istotnie wyższy u chorych napromienianych dawką 60 CGE (tab. II). Niezależnie od zastosowanej dawki objętość napromieniana obejmowała GTV z adekwatnym marginesem uwzględniającym ruchomość oddechową klatki piersiowej. Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej metodą regresji Coxa wykazano, że chorzy płci żeńskiej, w lepszym stopniu sprawności, z guzami o niewielkich wymiarach osiągają znamienne dłuższe przeżycia.

Pośród 51 chorych włączonych do badania na Uniwersytecie w Tsukuba w 28 przypadkach stwierdzono I stopień zaawansowania NDRP (tab. II). Radioterapię protonową zastosowano w dwóch dawkach całkowitych — 60–81 Gy (mediana 70 Gy) i 60–93 Gy (mediana 78 Gy) — odpowiednio u chorych w stopniach zaawansowania IA i IB [38]. Wskaźniki 5-letnich przeżyć całkowitych u chorych w stopniu zaawansowania IA oraz IB wyniosły odpowiednio 70% i 16% ($p = 0,015$). Wskaźniki 5-letniego wyleczenia miejscowego wyniosły 89% (IA) i 39% (IB). Ostre działania niepożądane stopnia 1. stwierdzono u 47 badanych. Nie odnotowano żadnego przypadku toksyczności stopnia 4. Wyniki w zakresie przeżycia u chorych w stopniu zaawansowania IA były porównywalne do osiąganych po leczeniu chirurgicznym. Gorsze wyniki przeżyć uzyskane u chorych w klinicznym stopniu zaawansowania IB autorzy tłumaczą wyższym w rzeczywistości zaawansowaniem

patomorfologicznym nowotworem (wymagającym podania wyższej dawki i zdefiniowania większego obszaru tarczowego) [38]. Należy zwrócić uwagę na fakt zakwalifikowania do badania chorych w I–IV stopniu zaawansowania oraz z nawrotem choroby. Tak niejednorodna grupa badanych wymuszała określenie różnych objętości napromienianych. Ponadto u chorych w II i III stopniu zaawansowania zastosowano napromienianie fotonowo-protonowe, a w kilku przypadkach — chemioterapię. W związku z powyższym przytoczono wyniki uzyskane w ramach leczenia chorych w I stopniu zaawansowania, którzy zostali poddani wyłącznie protonoterapii na podobnie zdefiniowany obszar tarczowy [38].

Nihei i wsp. [39] w retrospektywnym badaniu ocenili skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania radioterapii protonowej u 37 chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania. Chorych przydzielono do jednej z czterech grup, w których podawano określone dawki całkowite (tab. II). Większość chorych otrzymała dawkę całkowitą 80 i 88 GyE w dawkach frakcyjnych po 4,0 i 4,4 GyE. Odsetki 2-letniego przeżycia wolnego od miejscowej progresji choroby oraz przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 80% i 84% (tab. II). Wskaźniki 2-letniego przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego u chorych w stopniu zaawansowania IA i IB wyniosły odpowiednio 79% i 60%. Nie odnotowano ostrych działań niepożądanych stopnia 2. lub wyższego (CTC v2.0, *Common Toxicity Criteria version 2.0*). Z późnych działań niepożądanych leczenia stwierdzono bóle klatki piersiowej stopnia 1. (4 chorych) i pneumotoksyczność stopnia 1., 2. i 3. (odpowiednio 25, 3 i 3 chorych). Większość przypadków pneumotoksyczności stopnia 2. i 3. rozwinęła się u chorych w stopniu zaawansowania IB, u których podano dawkę minimum 88 GyE.

Ostatnie badania Nakayamy i wsp. [40] potwierdzają skuteczność i dobrą tolerancję leczenia napromienianiem protonowym u chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania. Badacze zastosowali dawkę 66 GyE w dawkach frakcyjnych po 6,6 GyE u chorych z guzem zlokalizowanym obwodowo oraz 72,6 GyE w dawkach frakcyjnych po 3,3 GyE u chorych z guzem zlokalizowanym centralnie (tab. II). Nie odnotowano znamiennej różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego pomiędzy chorymi z cechą T1 i T2. Odsetki 2-letniego przeżycia całkowitego, wolnego od progresji, jak również wyleczenia miejscowego, wyniosły odpowiednio 97,8%, 88,7% i 97%. Pięćdziesięciu trzech chorych zakończyło leczenie bez cech ostrej toksyczności. U dwóch badanych stwierdzono pneumotoksyczność stopnia 3. (CTCAE v3.0, *Common Terminology Criteria for Adverse Effects version 3.0*).

W ostatnich latach podejmowano próby oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania radioterapii protonowej u chorych w II i III stopniu zaawansowania łącznie z chemioterapią lub samodzielnie.

W 2010 roku opublikowano wyniki badania retrospektywnego Nakayamy i wsp. [41], którzy zastosowali wyłączną radioterapię protonową w dawce całkowitej 67,1–91,3 Gy (mediana 78,3 Gy, RBE) u 35 chorych na NDRP (II–IIIb). Wskaźniki rocznego i 2-letniego przeżycia wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 59,6% i 29,2%, a rocznego i 2-letniego przeżycia całkowitego — 81,8% i 58,9% (tab. II). Wykorzystanie protonoterapii u chorych na NDRP w II i III stopniu zaawansowania charakteryzowało się dobrą wyleczalnością miejscową i niską toksycznością. Wskaźniki nawrotu miejscowego oraz przeżycia były porównywalne do uzyskiwanych u chorych poddanych resekcji [42]. Pneumotoksyczność stopnia 1. i 2. stwierdzono odpowiednio u 9 i 5 chorych. Zapalenie przełyku stopnia 2. rozwinęło się u jednego badanego. Nie odnotowano toksyczności stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v3.0 [41].

Sejpal i wsp. [43] podjęli próbę oceny toksyczności zastosowanej radioterapii protonowej i jednoczesnej chemioterapii (paklitaksel, karboplatyna) u 62 chorych. U większości chorych włączonych do badania stwierdzono III stopień zaawansowania NDRP (tab. II). Otrzymane wyniki porównano z uzyskanymi w grupach 74 i 66 chorych, którzy otrzymali odpowiednio 3D-CRT z chemioterapią oraz IMRT z chemioterapią. Wskaźniki ostrych odczynów popromiennych stopnia 3. lub wyższego według CTCAE v3.0 ze strony płuc i przełyku wyniosły dla radioterapii protonowej odpowiednio 2% i 5%, zaś dla 3D-CRT 30% i 18% i dla IMRT 9% i 44%. Najczęstszymi ostrymi odczynami po radioterapii hadronowej były łagodne zmiany zapalne skóry. Wykazano, że zaawansowanie choroby korelowało z nasileniem zapalenia przełyku u chorych poddanych 3D-CRT. Niezależnie od objętości GTV odsetek odnotowanych przypadków pneumotoksyczności stopnia 2. lub wyższego był niższy w grupie chorych napromienianych wiązką protonów. Nie wykazano znamiennych różnic w zakresie median czasu przeżycia całkowitego (tab. II).

Obecnie toczy się kilka badań klinicznych, których celem jest ocena toksyczności i skuteczności zastosowania radioterapii protonowej wraz z chemioterapią u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania [44, 45].

Podsumowanie

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na NDRP we wczesnym stopniu zaawansowania (I, II). W chwili rozpoznania operację można wykonać u około 20–30% chorych (w tym u niewielkiego odsetka osób powyżej 65. roku życia) [5, 46].

Radioterapia radykalna pozostaje metodą z wyboru w leczeniu chorych na NDRP, którzy z przyczyn nieonkologicznych nie mogli zostać zakwalifikowani do chirurgicznego leczenia lub nie wyrazili zgody na wykonanie resekcji [4]. Wyniki leczenia z użyciem samodzielnego konformalnego napromieniania radykalnego u chorych na NDRP we

wczesnych stopniach zaawansowania pozostają niezadowolające w porównaniu do obserwowanych po leczeniu chirurgicznym [14–20].

Postulowano, że eskalacja dawki całkowitej radioterapii może przynieść poprawę w zakresie przeżyć i wyleczalności miejscowej [24]. Próby znacznego podwyższenia dawki całkowitej przy użyciu wiązek fotonowych są ograniczone ryzykiem nieakceptowanej toksyczności ze strony narządów krytycznych.

Zastosowanie radioterapii hadronowej charakteryzuje się obniżeniem dawki integralnej oraz objęciem mniejszego obszaru izodozami niskich dawek [32, 33].

Radioterapia protonowa w porównaniu do fotonowej (szczególnie do 3D-CRT), przy jednakowo zdefiniowanym obszarze tarczowym, skutkuje napromienieniem mniejszej objętości tkanek prawidłowych wokół guza. Zjawisko to pozwala na znaczącą eskalację dawki w zakresie objętości napromienianej przy jednoczesnym zredukowaniu dawki na narządy krytyczne (IMPT > PSPT). Korzyść ta jest większa przy zastosowaniu wyższych dawek całkowitych. Radioterapia protonowa charakteryzuje się mniejszą toksycznością, co potwierdzają wyniki porównawczych badań dozymetrycznych i wstępnych badań klinicznych [31–36, 38, 41, 43, 47].

Wyniki niektórych prac wykazały możliwość poprawy w zakresie wyleczalności miejscowej po wykorzystaniu napromieniania protonowego oraz tendencję do wydłużenia czasu przeżyć całkowitych, aczkolwiek brak jest dowodów pochodzących z doświadczeń z losowym doбором chorych. W części wspomnianych badań wyniki uzyskane u chorych w I stopniu zaawansowania są podobne do obserwowanych po leczeniu chirurgicznym (IA) lub gorsze, jednak z reguły lepsze niż po zastosowaniu radioterapii fotonowej [38–41]. Przytoczone wyniki, chociaż obiecujące, są jedynie danymi wstępnymi i nie mogą stanowić podstawy do formułowania ostatecznych wniosków o wpływie protonoterapii na wspomniane punkty końcowe. W tym zakresie niezbędne jest przeprowadzenie badań klinicznych z randomizacją.

Podkreślenia wymaga fakt, że przytoczone badania kliniczne miały swoje ograniczenia (mała liczebność grup, brak zrównoważenia ocenianych chorych pod względem stopni zaawansowania, niejasne kryteria włączenia do badania, różnie definiowane objętości napromieniane, często brak informacji o stopniu zaawansowania u badanych, w badaniach sprzed 2000 roku często brak porównań z techniką IMRT i IMPT, stosowanie różnych dawek frakcyjnych i całkowitych, krótki czas obserwacji).

Protonoterapia jest procedurą koszt- i czasochłonną, wymagającą odpowiedniego zaplecza techniczno-aparaturowego i wyszkolonego personelu planującego i realizującego leczenie. Niezależnie od niezaprzeczalnych zalet wskazania do radioterapii protonowej u chorych na NDRP wymagają uściślenia przez przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych z losowym doбором na większych grupach chorych oraz ustalenia optymalnej techniki protonowej.

Zastosowanie radioterapii hadronowej u chorych z obciążeniami ze strony układu krążeniowo-oddechowego (zdyskwalifikowani z operacji) może nie przynieść oczekiwanych efektów w zakresie wydłużenia przeżyć. Związane jest to ze zwiększoną śmiertelnością tych chorych zależną od obciążeń internistycznych [37]. Niemniej jednak możliwość zastosowania u nich radioterapii protonowej może zmniejszyć potencjalną toksyczność leczenia oraz — w niektórych sytuacjach — w ogóle umożliwić leczenie o założeniu radykalnym.

Jeżeli przytoczone wyniki potwierdzą się, radioterapia protonowa może w wybranych przypadkach zastąpić leczenie chirurgiczne lub stać się opcją leczenia z wyboru dla chorych we wczesnym stopniu zaawansowania, którzy nie wyrazili zgody na leczenie operacyjne. W przypadku chorych w III stopniu zaawansowania można mieć nadzieję, że zastosowanie napromieniania protonami pozwoli na zrealizowanie chemioradioterapii z podwyższoną dawką napromieniania przy akceptowalnej tolerancji, co może przyczynić się do poprawy wyników leczenia.

Obecnie największym problemem jest zapewnienie środków finansowych na leczenie z wykorzystaniem terapii hadronowej.

Lek. Dorota Kwapisz

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W. K. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: dmkwapisz@gmail.com

Otrzymało: 4 czerwca 2012 r.

Przyjęto do druku: 24 sierpnia 2012 r.

Piśmiennictwo

- Didkowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza nowotworów płuca i opłucnej. W: Jassem J, Krzakowski M (red.) *Nowotwory płuca i opłucnej*. Wyd. 1. Gdańsk: Via Medica; 2008, s. 1–23.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe płuca. W: Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W (red.) *Prognozy zachorowalności i umieralności na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii — Instytut; 2009, s. 35–38.
- Biernat W. Patomorfologia nowotworów płuca i opłucnej. W: Jassem J, Krzakowski M (red.) *Nowotwory płuca i opłucnej*. Wyd. 1. Gdańsk: Via Medica; 2008, s. 47–63.
- Krzakowski M, Jassem J (red.) *Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej*. W: Krzakowski M, Dziadziuszko R, Fijuth J i wsp. (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok*. Tom I. Gdańsk: Via Medica; 2011, s. 69–96.
- Krzakowski M. Nowe możliwości pooperacyjnego leczenia uzupełniającego niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkol Prakt Klin* 2007; 3: 233–240.
- Jassem J. Skojarzone leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania. W: Jassem J, Krzakowski M (red.) *Nowotwory płuca i opłucnej*. Wyd. 1. Gdańsk: Via Medica; 2008, s. 112–121.
- Shields TW. Surgical therapy for carcinoma of the lung. *Clin Chest Med* 1993; 14: 121–147.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R i wsp. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440–447.
- Rzyman W, Orłowski T. Chirurgiczne leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Jassem J, Krzakowski M (red.) *Nowotwory płuca i opłucnej*. Wyd. 1. Gdańsk: Via Medica; 2008, s. 74–86.
- Downey RJ, Martini N, Rusch VW i wsp. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 188–193.
- Korst RJ. Treatment of NSCLC: surgery. W: Hansen H (red.) *Textbook of Lung Cancer*. London: Informa Healthcare; 2008, s. 123–135.
- Tsuchiya R, Goya T, Naruke T i wsp. Resection of tracheal carina for lung cancer. Procedure, complications and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 779–787.
- Krzakowski M (red.). *Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej*. W: Krzakowski M, Herman K, Jassem J i wsp. (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009 rok*. Część I. Gdańsk: Via Medica; 2009, s. 67–91.
- Kępka L. Radioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Jassem J, Krzakowski M (red.) *Nowotwory płuca i opłucnej*. Wyd. 1. Gdańsk: Via Medica; 2008, s. 96–111.
- Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH i wsp. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 3–9.
- Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH i wsp. Medically inoperable lung carcinoma: the role of radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 98–104.
- Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB i wsp. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 149–154.
- Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH i wsp. Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 507–516.
- Kaskowitz L, Graham MV, Emami B i wsp. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 517–523.
- Bradley J, Graham MV, Winter K i wsp. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 318–328.
- Komaki R, Lee JS, Milas L i wsp. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1369–1377.
- Sulman EP, Chang JY, Liao Z i wsp. Exclusion of elective nodal irradiation does not decrease local regional control of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: S226–227.
- Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA i wsp. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 348–356.
- Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ i wsp. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 324–333.
- Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946; 47: 487–491. Dostępne na: http://www.physics.harvard.edu/~wilson/cyclotron/Bob_Wilson_Radiology.html
- Borchert H-J, Mayr M, Schneider RA i wsp. Terapia protonowa z punktowym skanowaniem wiązki: Centrum Terapii Protonowej Rineckera w Monachium. Część 2: Aspekty techniczne i fizyczne. *Nowotwory J Oncol* 2008; 58: 116–124.
- Schneider RA, Visser L, Arnold MR i wsp. Terapia protonowa z techniką spot scanning: Centrum Terapii Protonowej Rineckera w Monachium. Część I: Aspekty kliniczne. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57: 524–532.
- Bush DA. Proton radiation therapy for lung cancer: is there enough evidence? *Oncology* 2010; 24: 1052–1057.
- Woźniak K. Radioterapia hadronowa. Warszawa 2009. Dostępne na: www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/zal1/.../Krzysztof_Wozniak.pdf
- Skołyszewski J. Radioterapia hadronowa i jonowa: osiągnięcia, perspektywy rozwoju. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57: 370–375.
- Bonnet RB, Bush D, Cheek GA i wsp. Effects of proton and combined proton/photon beam radiation on pulmonary function in patients with resectable but medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Chest* 2001; 120: 1803–1810.
- Chang JY, Zhang X, Wang X i wsp. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1087–1096.
- Roelofs E, Engelsman M, Rasch C i wsp. Results of a multicentric in silico clinical trial (ROCOCO) comparing radiotherapy with photons and protons for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 165–176.

34. Register SP, Zhang X, Mohan R i wsp. Proton stereotactic body radiation therapy for clinically challenging cases of centrally and superiorly located stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1015–1022.
35. Zhang X, Li Y, Pan X i wsp. Intensity-modulated proton therapy reduces normal tissue doses compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB non-small cell lung cancer: a virtual clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 357–366.
36. Bush DA, Slater JD, Bonnet R i wsp. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999; 116: 1313–1319.
37. Bush DA, Slater JD, Shin BB i wsp. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198–1203.
38. Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T i wsp. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 7–13.
39. Nihei K, Takashi O, Ishikura S i wsp. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 107–111.
40. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M i wsp. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the university of Tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 467–471.
41. Nakayama H, Satoh H, Sugahara S i wsp. Proton beam therapy of stage II and III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 979–984.
42. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y i wsp. A Japanese lung cancer registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 46–52.
43. Sejjal S, Komaki R, Tsao A i wsp. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117: 3004–3013.
44. Clinicaltrials.gov internet database. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00881712>
45. Clinicaltrials.gov internet database. Dostępne na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495170>
46. Brown JS, Eraut D, Trask C i wsp. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 1996; 51: 564–568.
47. Reinfuss M, Byrski E, Walasek T i wsp. Postęp w technikach radioterapii i jego implikacje kliniczne. *Nowotwory J Oncol* 2011; 61: 211–223.