

Wartość przyspieszonej radioterapii stosowanej wraz z chemioterapią u pacjentów z niedrobnokomórkowym, nieoperacyjnym rakiem płuca – analiza retrospektywna

Elżbieta Chmielewska¹, Zbigniew Jodkiewicz¹, Wojciech Michalski²,
Anna Skowrońska-Gardas¹

Wstęp. Ponad 70% chorych z rakiem niedrobnokomórkowym płuca jest zdyskwalifikowanych od leczenia operacyjnego i radykalnej radioterapii z powodu zaawansowania choroby. Metodą leczenia z wyboru takich chorych jest radioterapia paliatywna. Wpływ radioterapii przyspieszonej na wyniki jest znaczący. W pracy oceniono przeżycia oraz wpływ czynników prognostycznych na wyniki.

Cel pracy. Celem pracy była ocena skuteczności paliatywnej, przyspieszonej radioterapii w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca. Oceniono przeżycia odległe i przeprowadzono analizę czynników prognostycznych.

Materiał. Od 9 września 1997 r. do 31 grudnia 2002 r. do paliatywnego leczenia napromienianiem przyspieszonym zakwalifikowano 690 chorych. Stwierdzano znaczne zaawansowanie procesu nowotworowego. Chorzy napromieniani byli dwa razy dziennie we frakcjach po 2 Gy, z 6-8 godzinną przerwą do dawki całkowitej 36 Gy.

Metody statystyczne. Podstawą oceny wyników był czas przeżycia. Prawdopodobieństwo przeżycia obliczano metodą Kaplana-Meiera, natomiast wielowymiarową analizę czynników przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka D.R. Coxa.

Wyniki. Dwuletnie przeżycie w całej grupie chorych wyniosło 20%±2%, a pięcioletnie 12%±2%. Dwuletnią kontrolę miejscową oszacowano na 15%±4%, a pięcioletnią na 8%±4%.

Efficacy and tolerance of palliative accelerated radiation therapy combined with chemotherapy in inoperable non-small cell lung cancer patients - retrospective analysis

Background. In patients with advanced NSCLC radiotherapy reduces suffering, although there are indications in the literature that it has no influence on long-term survival. Nonetheless, some papers report that the influence of radiotherapy and accelerated radiotherapy on survival is significant. In this study the overall survival and progression-free survival time and the influence of several clinical factors on the outcome were assessed.

Material and methods. 690 patients scheduled for accelerated radiotherapy from September 1997 to December 2002 were investigated. The survival probability was estimated with the Kaplan-Meier method. Prognostic factors were analysed with Cox's proportional hazard model.

Results. Two-year and five-year survivals ± standard error were 0.21±0.015 and 0.12±0.014. Two-year and five-year progression-free survivals were 0.16±0.014 and 0.09±0.013. No statistically significant influence of any clinical factor was found.

Conclusions. Accelerated radiotherapy is justified as a standard therapy for patients with advanced NSCLC.

Słowa kluczowe: paliatywna radioterapia, napromienianie przyspieszone, NSCLC

Key words: palliative radiotherapy, accelerated radiation therapy, NSCLC

Wstęp

Leczeniem z wyboru dla zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca jest radioterapia paliatywna. Najczęściej używany schemat napromieniania, stosowany w Zakładzie Teleradioterapii na ul. Wawelskiej do września 1997 r. to 20 Gy w pięciu frakcjach, często powtarzanych po 3 tygodniach, wiąże się z licznymi niedogodnościami, takimi jak:

¹ Zakład Teleradioterapii (ul. Wawelska)

² Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki (ul. Roentgena)

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

- konieczność dwukrotnego hospitalizowania chorych, w sumie czas leczenia 5 tygodni,
- podawanie wysokich dawek frakcyjnych, co u chorych z dłuższym przeżyciem mogło powodować groźne powikłania popromienne w rejonie przełyku i odcinka piersiowego rdzenia kręgowego.

Zastosowanie przyspieszonej radioterapii niesie za sobą liczne korzyści, takie jak:

- skrócenie czasu hospitalizacji napromienianych chorych,
- zmniejszenie odsetka powikłań dzięki niższym dawkom frakcyjnym,
- ewentualną poprawę wyników przez skrócenie całkowitego czasu leczenia.

Ostatnio coraz więcej autorów proponuje radioterapię przyspieszoną także w leczeniu paliatywnym, gdyż przynosi ona rezultaty zbliżone do leczenia o założeniu radykalnym [1-4].

Celem pracy była ocena skuteczności paliatywnej radioterapii, prowadzonej metodą napromieniania przyspieszonego, zastosowanej w Zakładzie Radioterapii na ul. Wawelskiej u chorych z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Material

W okresie od 9 września 1997 r. do 31 grudnia 2002 r. przeprowadzono paliatywną radioterapię metodą napromieniania przyspieszonego u 690 chorych. Grupę tę poddano analizie. Wszyscy chorzy byli badani klinicznie, posiadali rtg klatki piersiowej z kontrastem w przełyku, CT klatki piersiowej z kontrastem, badanie bronchoskopowe oraz rutynowe badania krwi. Wszyscy mieli wykonane USG jamy brzusznej. Ocena stanu ogólnego analizowanej grupy chorych prowadzono według pięciostopniowej skali stopnia sprawności WHO.

678 chorych ukończyło planowane leczenie, 12 przerwało je z powodu pogorszenia stanu ogólnego, ale zostali włączeni do analizy.

Wielkość guza w dużej grupie chorych (390) przekraczała średnicę 5 cm. Zgodnie z przyjętymi zasadami klasyfikacji kwalifikowali się oni do leczenia paliatywnego. U 300 chorych guz był mniejszy niż 5 cm, jednak ta grupa została także zakwalifikowana do leczenia paliatywnego. U 130 chorych przyczyną były nienowotworowe choroby współistniejące. Innych 38 chorych zakwalifikowano do leczenia paliatywnego z powodu złego stanu ogólnego. 60 chorych nie wyraziło zgody na leczenie radykalne. U dalszych 21 chorych stwierdzono obecność innego nowotworu, co także dyskwalifikowało ich od leczenia radykalnego. U 51 chorych stwierdzano cechy nadużywania alkoholu, co niosło ryzyko gorszej współpracy i ci chorzy także nie zostali zakwalifikowani do leczenia radykalnego. Charakterystykę chorych przedstawiono w Tabeli I.

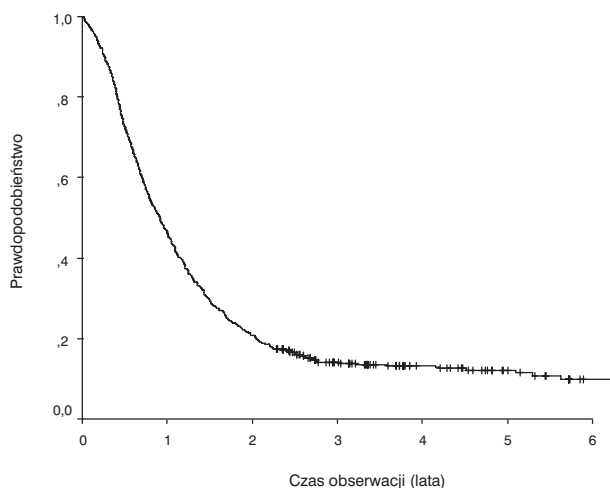
U 529 chorych (76,7%) zastosowano przed radioterapią leczenie cytostatykami. Prowadzone ono było według możliwości ośrodków występujących następnie o leczenie radioterapią. 380 chorych otrzymało 3 kursy leczenia, 112 chorych cztery kursy, a 37 chorych pięć kursów leczenia chemicznego. 249 chorych otrzymywało leczenie na bazie cisplatyny z intencją leczenia radykalnego. W wielu przypadkach nie zgadzało się to z kwalifikacją do leczenia po zgłoszeniu się do naszego Zakładu. Pozostałych 441 chorych otrzymywało chemioterapię opartą na innych cytostatykach, z intencją leczenia paliatywnego. Radioterapia rozpoczynała się do 6 tygodni po zakończeniu leczenia chemicznego.

Tab. I. Charakterystyka materiału

	Liczba	Procent
Wiek		
mediana	62	
przedział	30-82	
Płeć		
męska	570	82,6
żeńską	120	17,4
WHO stan ogólny chorego		
0	451	65,4
1	178	25,8
2	57	8,3
3	4	0,6
T		
T1	11	1,6
T2	97	14,1
T3	345	50,0
T4	237	34,3
N		
N0	28	4,1
N1	130	18,8
N2	426	61,7
N3	106	15,4
Zaawansowanie		
I	3	0,4
II	81	11,7
IIIA	316	45,8
IIIB	290	42,0
Wielkość guza		
<5 cm	41	5,9
5-8 cm	613	88,8
>8 cm	36	5,2
Rozpoznanie histopatologiczne		
płaskonabłonkowy	242	33,5
gruczolakorak	62	9,0
wielkomórkowy	10	1,4
niedrobnokomórkowy	373	53,2
brak	3	0,4

Metodyka

Źródłem do analizy materiału klinicznego były historie chorób. Obserwację zamknięto 30 marca 2005 roku. U wszystkich chorych uzyskano informację o tym, czy żyją lub jeśli zmarli, o dacie zgonu. Podstawą do oceny wyników był czas przeżycia. Liczono go od daty rozpoczęcia napromieniania do daty zgonu lub ostatniej informacji o tym, że chory żyje. Prawdopodobieństwo przeżycia obliczano metodą Kaplana-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$. Założenia modelu weryfikowano metodami graficznymi. Przeprowadzono wielowymiarową analizę zależności wyników leczenia od stopnia sprawności chorego, występowania chorób współistniejących, poprzedniej chemioterapii, typu histopatologicznego nowotworu, wydolności oddechowej, używając modelu proporcjonalnego ryzyka D. R. Coxa [5]. Ostateczny kształt modelu osiągnięto na drodze



Ryc. 1. Przeżycie całkowite w grupie 690 chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

krokowej eliminacji zmiennych, dla których poziom krytyczny testu był większy od jednej dziesiątej ($p > 0,1$).

Technika radioterapii

Leczenie napromienianiem prowadzono pod kontrolą tej samej grupy lekarzy. Stosowano technikę dwóch pól przeciwstawnych, przedniego i tylnego. Obszar napromieniany obejmował zmianę pierwotną z marginesem 2 cm dla chorych w złym stanie ogólnym. Dla chorych w lepszym stanie ogólnym (0 lub 1 wg WHO) dodatkowo obejmowano napromienianiem obszar sąsiadującego śródpiersia. Okolice nadobojczykowe napromieniano tylko w przypadku występowania przerzutów do tych węzłów. Ta technika leczenia odpowiada standardom naszego Zakładu, gdzie technika 3D stosowana jest tylko dla leczenia radykalnego. Dawkę całkowitą liczono zgodnie z zaleceniami ICRU w połowie wymiaru przednio-tylnego w promieniu centralnym dla pól przednio-tylnych. Stosowano napromienianie wiązkami promieni gamma kobaltu 60 lub fotonami X o energiach: 4, 6 i 15 MeV, generowanych z przyspieszaczy liniowych. Chorzy napro-

mieniani byli dwa razy dziennie we frakcjach po 2 Gy, z 6–8 godzinną przerwą do dawki całkowitej 36 Gy.

Chorzy kontrolowani byli po leczeniu systematycznie: grupa z gorszym rokowaniem w odstępach miesięcznych, pozostali co 2 lub 3 miesiące.

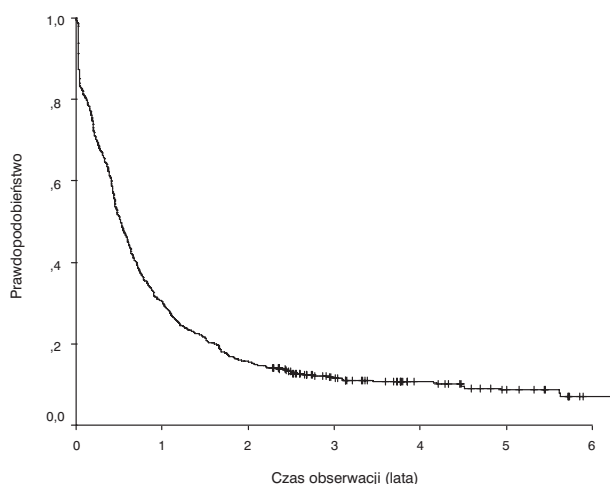
Wyniki

Przeżycia

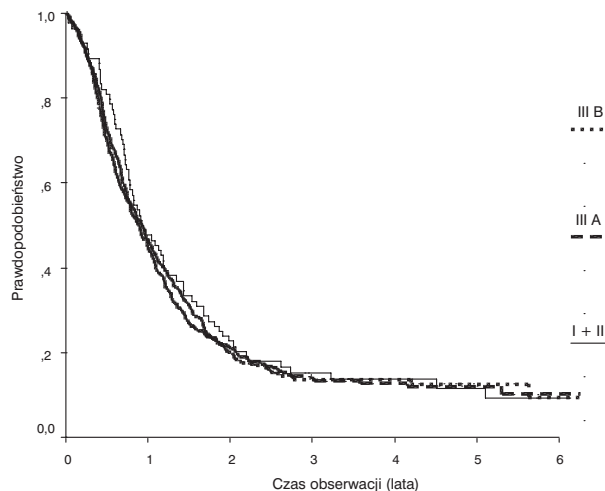
Chorzy byli obserwowani od 27 do 87 miesięcy (mediana 40 miesięcy). Otrzymane wyniki przedstawiono w Tabeli II i na Rycinach 1 i 2. Nie wykazano zależności statystycznej wyników od stopnia zaawansowania choroby, co przedstawia wykres na Rycinie 3. W czasie zamknięcia badania 91 chorych (13,2%) żyło. 250 chorych (36,2%) zmarło z powodu nawrotu miejscowego, a 140 chorych (20,3%) z powodu przerzutów odległych. Po zakończeniu leczenia u 304 chorych (44,1%) obserwowano poprawę w postaci częściowej remisji choroby, a u 22 chorych (3,2%) całkowitą remisję. Stabilizację obserwowano u 343 chorych (49,7%), a progresję u 21 chorych (3,0%). Średnie przeżycie chorych leczonych wyłącznie napromienianiem wynosiło 8,89 miesiąca (7,21; 10,56), natomiast w grupie chorych, u których zastosowano neoadiuwantową chemioterapię przed radioterapią, przeżycie wynosiło 11,51 miesiąca (10,32; 12,69). Różnica ta nie była statystycznie ($p = 0,423$).

Tab. II. Prawdopodobieństwo przeżycia i przeżycia bez cech choroby w analizowanej grupie 690 chorych z 95% przedziałem ufności

Czas obserwacji (miesiące)	Prawdopodobieństwo przeżycia (95% CI)	Prawdopodobieństwo przeżycia bez cech choroby (95% CI)
12	0,46	0,30
24	0,20	0,15
60	0,12	0,08



Ryc. 2. Przeżycie wolne od progresji choroby



Ryc. 3. Przeżycie z podziałem na stopień klinicznego zaawansowania

Charakterystyka kliniczna

W trakcie obserwacji stwierdzono rozsiew choroby u 140 chorych (20,3%). W 59 przypadkach były to przerzuty do mózgu, w 48 do kości i w 25 przypadkach do węzłów nadobojczykowych. Pozostałe pojedyncze przypadki to przerzuty do nadnerczy, drugiego płuca i wątroby. Nawrót miejscowy stwierdzono u 250 chorych (36,2%).

Leczenie było dobrze tolerowane. Wszyscy chorzy prezentowali zaczerwienienie skóry w polu napromienianym, oceniane jako 1 lub 2 stopień w klasyfikacji EORTC/RTOG. Reakcja ta ustępowała w ciągu 4 tygodni po leczeniu. 85 chorych (12,3%) prezentowało cechy zapalenia przełyku, które ujawniały się w postaci zaburzeń połykania. Zaburzenia te nie wymagały żadnej interwencji i zanikały w ciągu pierwszego miesiąca po leczeniu. U 38 chorych obserwowano poważniejsze objawy ze strony płuc w postaci duszności, kaszlu lub gorączki (2°). Wszyscy oni wymagali leczenia antybiotykiem. W trakcie obserwacji, 29 chorych prezentowało cechy zapalenia płuc po stronie napromienianej. Nie obserwowano innych reakcji popromiennych ani ze strony serca ani rdzenia kręgowego. 12 chorych nie ukończyło leczenia z powodu złej tolerancji. Zostali oni włączeni do analizy.

Analiza czynników prognostycznych

Prowadzono analizę czynników prognostycznych, za które przyjęto: stan sprawności w skali Zubrod, typ histopatologiczny nowotworu, zaawansowanie kliniczne, cechę T i N, wielkość guza, przeprowadzoną chemioterapię. Żaden z tych czynników nie okazał się istotny statystycznie w przeprowadzonej analizie.

Dyskusja

W publikowanych badaniach opinie dotyczące dawki całkowitej i jej sposobu frakcjonowania dla paliatywnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca są stale kontrowersyjne. Sprzeczne są opinie co do wielkości dawki całkowitej. Część autorów nie obserwuje poprawy przeżyć w randomizowanych badaniach, porównujących ramię dawki całkowitej 50 Gy, frakcjonowanej w sposób konwencjonalny, do dawek mniejszych, hypofrakcjonowanych [8, 9]. Pojawia się jednak coraz więcej prac sugerujących, że podanie wyższej dawki zdecydowanie poprawia wyniki, ale w dobranych grupach chorych, głównie w stopniu zaawansowania klinicznego IIIA [2, 9-12]. W wielu publikacjach autorzy informują o proporcjonalnej zależności efektu leczenia od dawki. Doniesienia takie pojawiają się w literaturze już od lat 60 [8-12]. Eskalacja dawki była uzasadniona tylko w sytuacji, w której masa guza nie przekraczała 200 ml. W przypadku, gdy objętość guza była mniejsza niż 200 ml, wykazano statystycznie dłuższe przeżycia ($p=0,047$) [14]. W naszym badaniu u 390 chorych średnica guza wynosiła od 5 do 8 cm, a u 36 chorych ponad 8 cm, czyli jego masa przekraczała 200 ml (94% chorych). Niestety, od szeregu lat przeżycia odległe w tych badaniach nie przekraczają 30%.

Bardzo interesujące są prace dotyczące napromieniania przyspieszonego. W pracach Nestle, Nider oraz Yu przedstawiono badanie randomizowane, gdzie radioterapia paliatywna dla zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca obejmowała dwa ramiona: napromienianie przyspieszone do dawek 32 Gy i leczenie we frakcjonowaniu konwencjonalnym do dawek 60 Gy [1-4]. Wczesne wyniki tych badań wykazały zdecydowaną przewagę przeżyć w ramieniu z frakcjonowaniem przyspieszonym, chociaż wyniki odległe były porównywalne i wynosiły po pierwszym roku 45,6% (mediana 11,8 miesiąca). Podobne badanie prowadzone było przez Yu [4] oraz w ośrodku krakowskim [7, 13]. Kontrolowane doświadczenie kliniczne obejmowało dwa ramiona: frakcjonowanie konwencjonalne do dawki 50 Gy i przyspieszone hiperfrakcjonowane we frakcjach po 1,25 Gy do tej samej dawki całkowitej. Wyniki odległe i stopień kontroli miejscowej były porównywalne w obydwu grupach (16% przeżyć dwuletnich) [7, 13]. Yu zaproponował randomizowane doświadczenie radioterapii paliatywnej. W tym doświadczeniu podawano dawkę całkowitą 40 Gy w 20 frakcjach po 2 Gy oraz *boost* 10 Gy we frakcjach po 2 Gy. *Boost* podawany był w ostatnim tygodniu leczenia z 6-8 godzinną przerwą. Uzyskał 25% przeżyć trzyletnich przy dobrej tolerancji leczenia. 65% chorych prezentowało cechy zapalenia przełyku, 6% chorych zapalenia płuc. Wśród jego chorych stadium IIIA i IIIB stwierdzono u 48,5%. Pozostali stanowili grupę chorych w I i II stopniu zaawansowania, zdyskwalifikowanych od leczenia operacyjnego [4]. Oznacza to, że tylko połowa jego chorych była w zaawansowanym stopniu choroby. W naszym doświadczeniu stwierdzono znaczne zaawansowanie choroby u 87,8% chorych.

W niniejszej pracy dokonano oceny wyników paliatywnego leczenia metodą napromieniania przyspieszonego u 690 chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca. Dwuletnie przeżycie w naszym badaniu wyniosło $20\% \pm 2\%$, a pięcioletnie $12\% \pm 2\%$. Dwuletnią kontrolę miejscową oszacowano na $15\% \pm 4\%$, a pięcioletnią na $8\% \pm 4\%$. Leczenie miało charakter paliatywny, więc wyniki tego rzędu są obiecujące. W sytuacji, gdy stosowano typowe napromienianie hipofrakcjonowane w leczeniu paliatywnym, tzn. albo 20 Gy w 5 frakcjach albo 30 Gy w 10 frakcjach, wyniki są niezadawalające [16-21]. Podobnie w naszym poprzednio publikowanym doświadczeniu dwuletnie przeżycie chorych wyniosło 8% (mediana 6 miesięcy) [15]. Dlatego też metoda proponowana w naszym badaniu, a także w pracach Nestle, Nider oraz Yu, wydaje się być interesująca, tym bardziej, że jest krótkotrwała i nie wymaga długiej hospitalizacji.

W naszym materiale większość chorych otrzymywała jako leczenie neoadjuwantowe chemioterapię. Średnie przeżycie chorych leczonych wyłącznie napromienianiem wynosiło 8,89 miesiąca (7,21; 10,56), natomiast w grupie chorych, u których zastosowano chemioterapię przed radioterapią, przeżycie wynosiło 11,51 miesiąca (10,32; 12,69). Różnica ta jednak nie jest znamienna statystycznie

($p=0,423$). Nie koreluje to z doniesieniami z literatury [4, 7, 12, 18, 29], gdzie takie różnice obserwowano.

Problem leczenia chorych z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest stale otwarty i czekamy na kolejne doświadczenia, które pozwoliłyby ustalić optymalny sposób postępowania w tych przypadkach. Być może uzyskamy w nich odpowiedź o wielkości stosowanej dawki całkowitej i sposobie optymalnego jej frakcjonowania. Niemniej wydaje się, że paliatywna radioterapia prowadzona metodą napromieniania przyspieszonego, zastosowana w naszym Zakładzie, wydaje się być metodą bardzo obiecującą.

Wnioski

1. Radioterapia prowadzona metodą napromieniania przyspieszonego jest dobrze tolerowana.
2. Napromienianie przyspieszone może być metodą stosowaną w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Dr med. Elżbieta Chmielewska

Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa

e-mail: elac@coi.waw.pl

- accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage III A and B non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3760-7.
13. Reinfuss M, Gliński B, Kowalska T i wsp. Ocena wartości telerradioterapii w paliatywnym leczeniu chorych na nieoperacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca (kontrolowane doświadczenie) (Assessment of the value of telerradiotherapy in palliative treatment of patients with non-operable, non-small-cell lung cancer (controlled trial)). *Nowotwory* 1997; 46: 313-21.
 14. Willner J, Baier K, Caragiani E i wsp. Dose, volume and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 382-9.
 15. Chmielewska E, Jaśkiewicz P. Ocena skuteczności paliatywnego napromieniania śródpiersia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer). *Nowotwory J Oncol* 2001; 51: 233-40.
 16. Salazar OM, Slawson RG, Poussin-Rosillo H i wsp. A prospective randomized trial comparing once-a-week vs. daily radiation therapy for locally-advanced, non-metastatic lung cancer: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 779-87.
 17. Lupattelli M, Maranzano E, Bellavita R i wsp. Short-course palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 89-93.
 18. Cooper JS, Ang KK. Concomitant chemotherapy and radiation therapy certainly improves local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 7-9.
 19. Lonardi F, Coeli M, Pavanato G i wsp. Radiotherapy for non-small cell lung cancer in patients aged 75 and over: safety, effectiveness and possible impact on survival. *Lung Cancer* 2000; 28: 43-50.
 20. Mehta M, Scrimger R, Mackie R i wsp. A new approach to dose escalation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 23-33.
 21. Schaafsma J, Coy P. Response of global quality of life to high-dose palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 691-701.

Otrzymano: 17 lipca 2007 r.

Przyjęto do druku: 3 października 2007 r.

Piśmiennictwo

1. Nestle U, Nieder C, Abel U, Niewski M i wsp. A palliative accelerated irradiation regimen (PAIR) for advanced non-small-cell cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 1998; 38: 195-203.
2. Nestle U, Nieder C, Walter P i wsp. A randomised prospective study on palliative accelerated radiotherapy of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) versus conventional treatment: first results. *Radiother Oncol* 1998; 48: abs. 256.
3. Yeung PC, Yeung LT, Basrur V i wsp. Accelerated hypofractionation for early stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1014-23.
4. Yu E, Souhsami L, Guerra J i wsp. Accelerated fractionation in inoperable non-small cell lung cancer. *Cancer* 1993; 71: 2727-31.
5. Cox DR. Regression models and life tables. *J Stat Soc Series B* 1972; 34: 187-229.
6. Johnsson J, Einhorn LH, Bertolucci A i wsp. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113: 33-8.
7. Reinfuss M, Kowalska T, Gliński B i wsp. The role of accelerated hyperfractionated radiotherapy in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer: a controlled clinical trial. *Nowotwory* 2000; 50: 363-7.
8. Slawson RG, Salazar OM, Poussin-Rosillo H i wsp. Once-week vs. conventional daily radiation treatment for lung cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 61-8.
9. Perez C, Bauer M, Edelstein Sh i wsp. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; (12): 539-47.
10. Aaronson NK, de Jong JMA, Muller MJ i wsp. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 149-55.
11. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV i wsp. Final Results of Phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest oncology group. *Chest* 2000; 117: 358-64.
12. Belani CP, Wang W, Johnson DH i wsp. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hypofractionated