

## Ocena czynników prognostycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej radioterapii konwencjonalnej

Elżbieta Pluta

*Wstęp.* Metodą z wyboru w leczeniu chorych na NDRP jest radykalny zabieg operacyjny. Niestety, kwalifikuje się do niego jedynie 20-30% chorych z niezaawansowanym procesem nowotworowym (I°, II° i ewentualnie IIIA°), w dobrym stanie sprawności, z wydolnym układem oddechowym. Podstawową przyczyną dyskwalifikacji chorych na NDRP od leczenia operacyjnego jest zbyt duży stopień miejscowego zaawansowania raka; innymi powodami dyskwalifikacji są: choroby układu krążenia, niewydolność oddechowa manifestująca się niskimi wartościami wyników badań spirometrycznych, podeszły wiek chorych. Część chorych nie wyraża zgody na proponowany zabieg operacyjny. Radykalne leczenie napromienianiem podejmuje się zwykle u chorych, którzy nie mogą być operowani z przyczyn innych niż onkologiczne. Pięcioletnie przeżycia chorych leczonych wyłącznie napromienianiem wynoszą 12-32%.

*Materiał i metody.* Przeprowadzono retrospektywną analizę materiału klinicznego 227 chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), leczonych radykalnie napromienianiem w Centrum Onkologii w Krakowie w latach 1970-1999. U 40% chorych zabieg operacyjny nie mógł być przeprowadzony ze względu na miejscowe zaawansowanie procesu nowotworowego, u 21% chorych w badaniach spirometrycznych stwierdzono cechy niewydolności oddechowej, u 15% rozpoznano zaawansowaną chorobę wieńcową, 6% leczonych było w wieku 76-81 lat, a 18% pacjentów odmówiło zgody na proponowany zabieg operacyjny. Chorych z badanej grupy napromieniano w warunkach teleradioterapii megawoltowej. Całkowita dawka na guz wynosiła od 60 Gy do 72 Gy, frakcjonowana po 1,8 do 2,5 Gy.

*Wyniki.* Prognozowane według metody Kaplana-Meiera odsetki 2- i 5-letniego przeżycia całkowitego w badanej grupie chorych na NDRP wyniosły 34% i 10%. Prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego 2- i 5-letniego w grupie 227 chorych na NDRP wyniosło odpowiednio 54% i 41%, a prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego 2- i 5-letniego 30% i 8%. W badanym materiale w analizie wielowymiarowej zdecydowanie niekorzystnie na rokowanie w odniesieniu do przeżyć: całkowitego i bezobjawowego wpływały: zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia i/lub węzły (N2, N1), zaawansowanie miejscowe guza (T2, T3), stopień klinicznego zaawansowania raka (II, IIIA), utrata ciężaru ciała przed leczeniem oraz brak całkowitej regresji nacieku w badaniach obrazowych. Najwyższą wyleczalność miejscową uzyskano u chorych w dobrym stanie sprawności (równym lub powyżej 80%) według Karnofskiego, bez dużego ubytku ciężaru ciała, w I stopniu zaawansowania, którzy uzyskali całkowitą regresję guza w kontrolnych badaniach obrazowych. W analizie wielowymiarowej najsilniej na rokowanie wpłynęły: znacząca utrata ciężaru ciała oraz brak całkowitej regresji radiologicznej po teleradioterapii.

*Podsumowanie.* 1. Podstawowym osiągnięciem pracy jest ściśle określenie grupy chorych o miejscowym zaawansowaniu guza T2, T3 i z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych N1, N2, którzy wobec bardzo złych wyników samodzielnej radioterapii wymagają innego schematu postępowania, jakim może być skojarzone leczenie – teleradioterapii z chemioterapią. 2. Najlepsze wyniki samodzielnej teleradioterapii uzyskać można u chorych w I stopniu zaawansowania raka (T1N0, T2N0), których stan sprawności jest równy lub wyższy od 80% według skali Karnofskiego.

### Analysis of prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated conventional radical teleradiotherapy

*Introduction.* Radical surgery is the treatment of choice in non-small cell lung cancer; however, only about 20-30% of patients with early stage of disease (stage I, II and possibly IIIA) qualify for it. For the remaining patients, unable to tolerate

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi  
Centrum Onkologii – Instytut Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie

Skrót rozprawy na stopień doktora nauk medycznych nadany  
uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu  
im. Marii Skłodowskiej-Curie w 2006 r.

surgery because of underlying medial disease, advanced age, respiratory insufficiency, or those who refused to undergo operation, radiation therapy is a clinically accepted alternative. Five – year survival for patients receiving radical radiation treatment alone ranges from 12-32%.

**Methods and materials.** We reviewed the records of 227 patients with inoperable non-small cell lung cancer, treated in our Institute between 1970-1990. In our group: 40% patients have unresectable tumor, 21% had bad pulmonary function tests results, 15% had cardiac risk, 6% were over 76 years of age, and 18% refused to agree to surgery. Treatment was delivered using megavoltage irradiation in doses ranging from 60 to 72Gy.

**Results.** The survival probability was calculated by the Kaplan-Meier method. Overall survival (OS) probability at two years was 34% and at five years – 10%. Two – years local control was observed in 54% and five-year in 41%. The disease – specific survival (DSS) rates at 2 and 5 years were 30% and 8% respectively. The significant favorable prognostic factor for DSS and OS were tumor size (T1, T2, N0) and early stage (I), no weight loss, and complete radiological regression of the tumor 8 weeks after irradiation.

The significant favorable prognostic factors for local control were good performance status (over 80 points acc. to Karnofsky scale), no weight loss, early stage (I), and complete radiological regression of the tumor 8 weeks after irradiation.

**Conclusion.** 1. New therapeutic strategies involving chemotherapy should be considered for larger tumors (T2, T3, N1, N2). 2. Patients with a good performance status and small tumor (T1N0, T2N0) would benefit most from treatment with radiation alone.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, radykalne leczenie napromienianiem

**Key words:** non-small cell lung cancer, radical radiotherapy

## Wstęp

Chorzy na niedrobnokomórkowego (NDRP) raka płuca stanowią 80% wszystkich przypadków raka płuca. Metodą z wyboru w leczeniu chorych na NDRP jest radykalny zabieg operacyjny. Niestety, kwalifikuje się do niego jedynie 20-30% chorych z niezaawansowanym procesem nowotworowym (I°, II° i ewentualnie IIIA°), w dobrym stanie sprawności, z wydolnym układem oddechowym. Pozostałe około 70% chorych na NDRP leczonych jest metodami zachowawczymi: radio- lub chemioterapią, stosowanymi samodzielnie lub w skojarzeniu; u części chorych stosowane jest wyłącznie leczenie objawowe. Podstawową przyczyną dyskwalifikacji chorych na NDRP od leczenia operacyjnego jest stopień zaawansowania miejscowego raka; innymi powodami dyskwalifikacji są: choroby układu krążenia, niewydolność oddechowa manifestująca się niskimi wartościami testów spirometrycznych i podeszły wiek chorych. Część chorych nie wyraża zgody na proponowany zabieg operacyjny.

## Material i metody

### Zasady kwalifikacji chorych do badanej grupy

Zaawansowanie procesu nowotworowego oceniano przeprowadzając: badanie fizykalne, badanie radiologiczne klatki piersiowej (AP i boczne w fazie wdechu), bronchoskopię z pobraniem materiału do badania mikroskopowego lub inne badania umożliwiające weryfikację mikroskopową raka (mediastinoskopię bądź torakotomię zwiadowczą).

U wszystkich chorych badanej grupy wykonano badania morfologiczne krwi, oceniono spirometrycznie i gazometrycznie wydolność układu oddechowego, a biochemicznie wydolność narządów mięsnych.

Warunkiem zakwalifikowania chorych do radykalnej radioterapii był:

- stan sprawności co najmniej 60 według skali Karnofskiego,

- wydolność układu oddechowego (minimalne wartości spirometryczne: VC – 45%, FEV1 – 40%, MBC – 40%, PaCO<sub>2</sub> – 59 mm Hg i PaO<sub>2</sub> – 59 mm Hg,
  - wykluczenie obecności przerzutów odległych.
- Chorzy badanej grupy byli klasyfikowani według stopnia zaawansowania raka, zgodnie z podziałem UICC z 1997 roku [1].

Po 8 tygodniach od zakończonego leczenia wykonywano badanie radiologiczne w projekcji AP i bocznej lub tomografię komputerową klatki piersiowej w celu określenia stopnia regresji procesu nowotworowego. Kryteria oceny regresji przedstawia Tabela I.

**Tab. I. Kryteria oceny regresji radiologicznej**

	Obraz
Całkowita regresja (CR)	Brak objawów choroby
Częściowa regresja (PR)	Zmniejszenie wymiarów guza o ponad 50%
Stabilizacja (NC)	Zmniejszenie wymiarów guza do 50%, lub zwiększenie do 25%
Progresja	Zwiększenie wymiarów guza o ponad 25%

W badanej grupie chorych przeprowadzono analizę tolerancji leczenia napromienianiem oraz powikłań. Dla oceny nasilenia bezpośrednich, jak i odległych następstw prowadzonego leczenia napromienianiem zastosowano podział SOMA-LENT [2, 3].

### Zasady analizy statystycznej

Retrospektywna analiza materiału klinicznego obejmuje 227 chorych na niedrobnokomórkowego, nieoperacyjnego raka płuca, napromienianych radykalnie w Centrum Onkologii w Krakowie w latach 1970-1999.

Za kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto 5-letnie przeżycie całkowite, bezobjawowe i wyleczenie miejscowe. Czas przeżycia obliczano od daty rozpoczęcia leczenia napromienianiem.

Oceniono wpływ czynników prognostycznych, populacyjno-klinicznych i terapeutycznych w odniesieniu do przeżycia i wyleczalności miejscowej oszacowanych metodą Kaplana i Meiera [4].

W analizie różnic statystycznych między przeżyciami posłużono się testem *log-rank*, przyjmując za poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$  [5].

Do oceny wpływu poszczególnych czynników na przeżycia i wyleczalność miejscową posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa [6], a w odniesieniu do zmiennych ciągłych stosowano jednowymiarowy model Coxa. Przeprowadzono analizę wielowymiarową czynników rokowniczych metodą krokową. Wpływ badanych czynników przedstawiono w postaci ryzyka względnego.

## Material

### Charakterystyka badanej grupy

W okresie od 1 czerwca 1970 r. do 31 grudnia 1999 r. w Przychodni Oddziału Krakowskiego Centrum Onkologii (COOK) przebadano 4178 chorych na niedrobnokórkowego raka płuca. U 227 pacjentów (tj. 5,4%) przeprowadzono radykalne leczenie napromienianiem.

Przedmiotem dalszej szczegółowej analizy jest grupa 227 chorych na NDRP napromienianych radykalnie. U wszystkich chorych rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone badaniem mikroskopowym.

Przyczyny dyskwalifikacji chorych z badanej grupy od zabiegu operacyjnego pokazuje Tabela II.

**Tab. II. Przyczyny dyskwalifikacji chorych badanej grupy od zabiegu operacyjnego**

Przyczyna dyskwalifikacji od zabiegu operacyjnego:	Liczba chorych	%
- zaawansowanie procesu nowotworowego	89	40,0
- niewydolność oddechowa	49	21,0
- niewydolność krążeniowa	34	15,0
- brak zgody chorego	41	18,0
- podeszły wiek	14	6,0
Razem	227	100,0

W skład tej grupy weszło 191 (84%) mężczyzn i 36 (16%) kobiet. Czas trwania objawów chorobowych wahał się od 1 do 12 miesięcy. Średni czas trwania objawów wynosił 4 miesiące. Objawy, z jakimi chorzy zgłaszali się do lekarza to: dokuczliwy kaszel z krwiopluciem, gorączka, osłabienie, duszność, ból w klatce piersiowej. U 16% chorych wykryto proces nowotworowy dzięki badaniom okresowym.

Tabela III przedstawia charakterystykę kliniczną badanej grupy chorych.

### Metoda leczenia

Chorzy badanej grupy napromieniani byli w warunkach telegammaterapii kobaltom 60 lub przy użyciu promieniowania X o energii 10 MeV, uzyskanego z przyspieszaczy liniowych (Neptun 10p, Saturn II plus). Chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych (T1-T3N0) napromieniano stosując technikę trzech wiązek skrzyżowanych, jednej przedniej i dwóch skośnych tylnych, obejmujących guz i wnękę płuca (technika I).

**Tab. III. Cechy populacyjno-kliniczne 227 chorych na NDRP leczonych radykalnie napromienianiem**

Cecha kliniczna i mikroskopowa	Liczba chorych	%
<b>Wiek:</b>		
≤60 lat	112	49,3
>60 lat	115	50,7
<b>Stan sprawności według Karnofskiego:</b>		
50-60%	71	31,2
70%	59	25,9
80-90%	97	42,9
<b>Czas trwania objawów chorobowych:</b>		
≤3 miesiące	101	44,5
>3 miesiące	126	55,5
<b>Poziom hemoglobiny:</b>		
>13 g/dl	130	57,2
≤13 g/dl	97	42,8
<b>Utrata ciężaru ciała:</b>		
≥5%	64	28,1
<5%	163	71,9
<b>Typ histologiczny raka:</b>		
plaskonabłonkowy	189	83,2
gruczołowy	23	10,2
wielkokomórkowy	15	6,6
<b>Stopień zróżnicowania:</b>		
nieokreślony	100	44,1
G1	65	28,6
G2	35	15,5
G3	27	11,8
<b>Stopień zaawansowania:</b>		
I	53	23,3
II	68	29,9
IIIA	106	46,8
<b>Stan kliniczny regionalnych węzłów chłonnych:</b>		
N0	63	27,7
N1	104	45,8
N2	60	26,5
<b>Zaawansowanie miejscowe:</b>		
T1	26	11,4
T2	111	48,8
T3	90	39,8
Razem	227	100,0

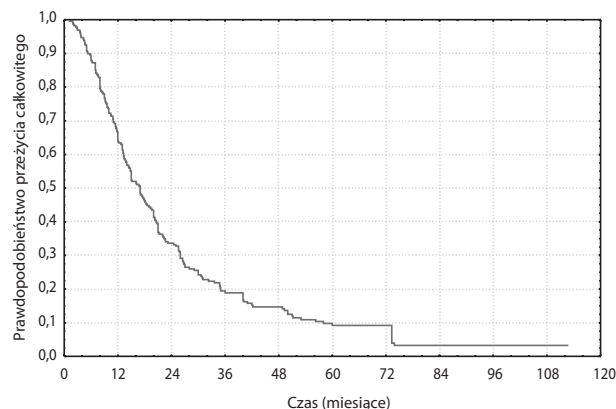
W grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych wewnętrznych lub śródpiersia (N1, N2) prowadzono napromienianie dwuetapowo (technika II). W pierwszej części leczenia stosowano technikę dwóch wiązek przeciwstawnych przedniej i tylnej, obejmujących teren bezpośrednio zajęty procesem nowotworowym (zmianę pierwotną z 2 cm marginesem, zmienione przerzutowo węzły chłonne) oraz teren zagrożony wzrostem nowotworu, czyli śródpiersie po stronie zmiany. W drugim etapie wyłączało rdzeń kręgowy z zakresu wysokiej dawki, stosując technikę trzech skrzyżowanych wiązek, lub zmniejszenie pól wlotowych z użyciem osłon. Całkowita dawka na guz wynosiła od 60 Gy do 72 Gy, średnio 61 Gy, mediana 69 Gy, frakcjonowana od 1,8 do 2,5 Gy.

## Wyniki

Prognozowane według metody Kaplana – Meiera odsetki 2- i 5-letniego przeżycia całkowitego w badanej grupie

227 chorych na niedrobnokomórkowego nieoperacyjnego raka płuca wyniosły 34% i 10%. Krzywą przeżycia całkowitego przedstawia Rycina 1.

W badanej grupie przeprowadzono analizę wpływu poszczególnych czynników klinicznych: stopnia zaawansowania miejscowego oraz klinicznego, stanu klinicznego regionalnych węzłów chłonnych, czasu trwania objawów



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego 227 chorych na NDRP leczonych napromienianiem

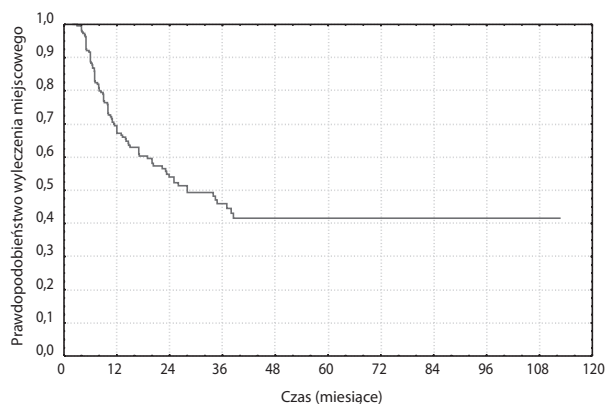
przed leczeniem, ubytku ciężaru ciała, stanu sprawności według Karnofskiego, poziomu hemoglobiny oraz stopnia regresji radiologicznej po 8 tygodniach od zakończenia radioterapii na przeżycia całkowite.

W wyniku zastosowania procedury regresji krokowej uzyskano ostateczny model przedstawiony w Tabeli IV.

Tab. IV. Końcowa analiza wielowymiarowa czynników prognostycznych 227 chorych na NDRP w odniesieniu do przeżycia całkowitego

Czynnik	Wariant	Liczba chorych	Ryzyko względne	p
Cecha T	T1	26	1,00	
	T2	111	2,99	0,0033
	T3	90	6,87	0,0001
Cecha N	N0	63	1,00	
	N1	104	3,94	0,0001
	N2	60	3,23	0,0044
Zaawansowanie	I	53	1,00	
	II	68	1,24	0,0003
	IIIA	106	1,44	0,0009
Stopień regresji radiologicznej po 8 tygodniach leczenia	CR	56	1,00	
	PR	66	2,13	0,0072
	NC	66	5,84	0,0000
	Progresja	39	8,96	0,0000
Utrata ciężaru ciała	<5%	163	1,00	
	≥5%	64	1,47	0,0255

Prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego 2- i 5-letniego w grupie 227 chorych NDRP wyniosło odpowiednio 54% i 41%, co pokazuje Rycina 2.



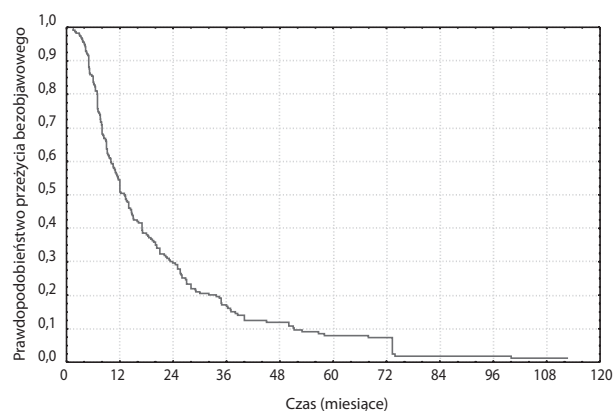
Ryc. 2. Prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego 227 chorych na NDRP

W wyniku procedury regresji krokowej uzyskano ostateczny model przedstawiony w Tabeli V.

Tab. V. Końcowa analiza wielowymiarowa cech rokowniczych 227 chorych na NDRP w odniesieniu do wyleczalności miejscowej

Czynnik	Wariant	Liczba chorych	Ryzyko względne	p
Stopień regresji radiologicznej po 8 tygodniach leczenia	CR	56	1,00	
	PR	66	3,42	0,0002
	NC	66	8,51	0,0000
	Progresja	39	9,90	0,0000
Utrata ciężaru ciała	<5%	163	1,00	
	≥5%	64	1,30	0,0229

Prawdopodobieństwo 2- i 5-letniego przeżycia bezobjawowego w grupie 227 chorych na NDRP wyniosło 30% i 8%, co pokazuje Rycina 3.



Ryc. 3. Prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego u 227 chorych na NDRP leczonych napromienianiem

Tabela VI przedstawia końcowy wynik analizy wielowymiarowej w odniesieniu do przeżycia bezobjawowego.

**Tab. VI. Końcowa analiza wielowymiarowa cech rokowniczych 227 chorych na NDRP w odniesieniu do przeżycia bezobjawowego**

Czynnik	Wariant	Liczba chorych	Ryzyko względne	P
Cecha T	T1	26	1,00	
	T2	111	2,53	0,0087
	T3	90	3,94	0,0027
Cecha N	N0	63	1,00	
	N1	104	2,92	0,0040
	N2	60	3,06	0,0109
Zaawansowanie	I	53	1,00	
	II	68	1,30	0,0035
	IIIA	106	2,24	0,0185
Stopień regresji radiologicznej po 8 tygodniach leczenia	CR	56	1,00	
	PR	66	2,05	0,0007
	NC	66	8,44	0,0000
	Progresja	39	10,90	0,0000

W poddanej analizie grupie chorych oceniano stopień regresji radiologicznej raka po przeprowadzonym leczeniu napromienianiem, co obrazuje Tabela VII.

**Tab. VII. Ocena stopnia regresji radiologicznej raka po 8 tygodniach od zakończenia radioterapii**

Stopień regresji:	Liczba chorych	%
CR	56	24,8
PR	66	29,0
NC	66	29,0
Progresja	39	17,2
Razem	227	100,0

Całkowitą remisję procesu nowotworowego w badaniach obrazowych udało się uzyskać u 56 (24,8%) pacjentów, a częściową u 66 (29,0%) chorych.

W okresie 5-letniej obserwacji zmarło 206 chorych (91%). Z powodu raka płuca zmarło 196 pacjentów, a 10 chorych zmarło z innych przyczyn bez objawów raka; 5 osób z powodu zawału mięśnia sercowego, u 2 stwierdzono zawał mózgu, a 3 zmarło z powodu niewydolności krążenia.

Główną przyczyną niepowodzenia leczenia u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego było w 68% przypadków niewyleczenie miejscowe; natomiast u chorych z rakiem wielkokomórkowym i gruczolowym w 64 i 68% występowały przerzuty odległe.

Drugi nowotwór wykryto u 10 (4%) chorych, u 6 był to rak krtani, u 4 chorych rak pęcherza moczowego.

## Omówienie

W leczeniu NDRP podstawową rolę spełnia chirurgia. Chorzy, którzy odmawiają zgody na proponowany zabieg operacyjny albo nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicz-

nego z różnych względów są kandydatami do radykalnego leczenia napromienianiem.

W badanej grupie chorych główną przyczyną dyskwalifikacji od zabiegu operacyjnego było zaawansowanie miejscowe procesu nowotworowego, występujące u 40% chorych, u 21% chorych pojawiła się niewydolność oddechu, u 15% przebadanych stwierdzono ciężką chorobę wieńcową, natomiast 6% chorych było w podeszłym wieku (więcej niż 79 lat). Na proponowany zabieg operacyjny nie wyraziło zgody 18% pacjentów. Obserwacje te są zgodne z danymi z piśmiennictwa [7-29].

Większość chorych badanej grupy znajdowała się w piątej i szóstej dekadzie życia (mediana 60 lat), podobnie jak w materiale innych autorów [19, 21-27]. W opracowywanym materiale nie stwierdzono wartości prognostycznej wieku chorych. Znaczenie prognostyczne wieku pozostaje nadal zagadnieniem otwartym.

Rak płuca jest zdecydowanie częstszy u mężczyzn aniżeli u kobiet [11, 12, 14-17, 19-23, 25, 26, 28-44]. Stosunek kobiet do mężczyzn w badanej grupie chorych wynosi 1:5, u innych autorów od 1:3 do 1:6. Jedynie w doniesieniu Bradleya i wsp. dominują kobiety (3:1) [40]. W jednowymiarowej analizie materiału własnego wykazano niewielki wpływ płci na przeżycia bezobjawowe.

W materiale własnym nie wykazano wartości rokowniczej typu histologicznego raka. Również część innych autorów nie stwierdziła tej zależności [9, 12, 32-34, 36, 40-42, 44].

W jednowymiarowej analizie materiału własnego wykazano wpływ stanu sprawności według Karnofskiego na przeżycia całkowite, bezobjawowe i wyleczalność miejscową. Nie potwierdzono tej zależności w analizie wielowymiarowej. W badanej grupie 42,9% chorych było w dobrym stopniu sprawności według Karnofskiego (80-90%) i u tych chorych wykazano najwyższe 5-letnie przeżycia całkowite i bezobjawowe oraz wyleczalność miejscową. W badanej grupie, gdzie stan sprawności według Karnofskiego wynosił poniżej 70%, był on niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.

Niektórzy autorzy, jak np. Furuse i wsp., przedstawili w oparciu o analizę wielowymiarową, iż stan sprawności jest najsilniejszym parametrem wpływającym na przeżycia całkowite [35]. Potwierdzają to również badania Coxa i wsp. oraz Durciego i wsp., którzy wykazali, że najistotniejszym czynnikiem wpływającym na przeżycia całkowite u chorych na NDRP w stopniu zaawansowania N2 jest stan sprawności według Karnofskiego. Gorzej rokują chorzy, których stan sprawności według Karnofskiego wynosił poniżej 70% [32, 35].

W serii własnej, w analizie jednowymiarowej potwierdzono wpływ spadku ciężaru ciała na przeżycia bezobjawowe, całkowite i wyleczalność miejscową, a w analizie wielowymiarowej wpływ na przeżycia całkowite i wyleczalność miejscową. Pięcioletnie przeżycia całkowite i bezobjawowe w grupie 64 chorych z ubytkiem ciężaru ciała powyżej lub równym 5% wynosiły 2%. Odsetek wyleczalności miejscowej u tych chorych wyniósł 38%. Natomiast dla grupy bez znaczącego ubytku ciężaru ciała wyniki leczenia są z namiennie lepsze [7, 11].

Wartość rokowniczą utraty ciężaru ciała w analizie jedno- i wielowymiarowej potwierdzają także inni autorzy [9, 11, 14, 25, 32, 37, 43-51]. Cox i wsp. oraz Durci i wsp. przedstawili, że najistotniejszym czynnikiem wpływającym na przeżycia całkowite u chorych na NDRP w stopniu zaawansowania N2 jest właśnie spadek ciężaru ciała przed leczeniem [24, 32, 44, 51]. Natomiast Liao i wsp. wykazali w analizie wielowymiarowej wpływ ubytku ciężaru ciała na przeżycia całkowite, wyleczalność miejscową i przeżycia bezobjawowe [45].

W obserwowanej grupie w analizie jednowymiarowej wykazano wpływ stopnia zaawansowania miejscowego (cecha T) na przeżycia bezobjawowe, całkowite i wyleczalność miejscową. W analizie wielowymiarowej stwierdzono również wpływ wielkości guza na przeżycia całkowite i bezobjawowe. Zawansowanie miejscowe guza ocenione jako T1 daje chorym największe prawdopodobieństwo 5-letniego wyleczenia w porównaniu z zaawansowaniem T2 i T3, gdzie rokowanie jest złe. Natomiast przeżycia 5-letnie całkowite i bezobjawowe wynoszą odpowiednio dla stopnia T1 68% i 61% w porównaniu do 5% i 2% dla T2 i T3.

Hayakawa i wsp., a także Dosoretz i wsp. potwierdzają wpływ stopnia zaawansowania miejscowego T w analizie jedno- i wielowymiarowej na przeżycia bezobjawowe. Statystycznie znamiennej lepiej rokuje grupa w stopniu zaawansowania T1 w stosunku do chorych z miejscowo bardziej zaawansowanym wzrostem guza [9, 12, 33]. Natomiast badania Dosoretza i wsp. pokazują dodatkowo, że u chorych z cechą T1 znamiennej mniej jest niepowodzeń zarówno lokoregionalnych, jak i odległych, w porównaniu z chorymi o zaawansowaniu miejscowym guza T2 i T3. Na podstawie piśmiennictwa i obserwacji własnej, przy zastosowaniu samej teloradioterapii można wyleczyć część chorych z niezaawansowanym miejscowo guzem (T1), podając dawkę równą lub większą od 65 Gy [33].

Analiza własnej grupy 227 chorych na NDRP dowodzi, że najsilniejszym parametrem wpływającym na rokowanie, zarówno w analizie jednowymiarowej, jak i wielowymiarowej, na przeżycia całkowite i bezobjawowe oraz wyleczalność miejscową jest stopień regresji radiologicznej, oceniany po 8 tygodniach od zakończenia leczenia napromienianiem.

Oceny stopnia regresji radiologicznej według różnych autorów dokonuje się w okresie od 6 tygodni do 6 miesięcy po zakończonej radioterapii [7, 16, 21, 23, 49].

W badanej grupie 227 chorych całkowita regresja radiologiczna wystąpiła u 25% chorych. Według danych piśmiennictwa całkowitą regresję u chorych na NDRP leczonych radykalnie napromienianiem udaje się uzyskać u 9 do 61% chorych [16, 17, 23, 24, 27, 37, 46-49].

W materiale własnym uzyskanie całkowitej regresji radiologicznej wpływało na poprawę wyników leczenia. Przeżycie całkowite 2- i 5-letnie wynosiło odpowiednio 78% i 34%. Natomiast nieuzyskanie całkowitej regresji guza w badaniu radiologicznym było związane ze złym rokowaniem, przeżycia 2- i 5-letnie wynosiły odpowied-

nio 18% i 4%. Morita i wsp. podkreślają fakt, że najważniejszym parametrem wpływającym na wyniki przeżyć całkowitych jest brak całkowitej remisji w badaniach obrazowych u chorych po leczeniu napromienianiem [17]. Potwierdzają to również doniesienia Del Vecchio i wsp. oraz Pereza i wsp., którzy wykazali, że chorzy z całkowitą regresją radiologiczną po 8 tygodniach od napromieniania przeżywają średnio 2 razy dłużej (22 miesiące wobec 10 miesięcy) aniżeli chorzy bez całkowitej regresji [7, 23].

Uzyskanie całkowitej regresji wpływało na dwukrotnie lepsze wyniki przeżyć całkowitych o 30% poprawiało 3-letnie przeżycia bezobjawowe i wyleczalność lokoregionalną, co pokazali Zhang i wsp., Krol i wsp., oraz Kapelan i wsp. [16, 21, 49].

Uzyskanie istotnie większej częstości całkowitych remisji było możliwe przy zastosowaniu przyspieszonego leczenia napromienianiem lub leczenia skojarzonego (radioterapią z chemioterapią), w porównaniu z grupą leczoną napromienianiem w sposób konwencjonalny w badaniach Le Chevalier i wsp., Schaake-Koning i wsp., Rosenman i wsp. oraz Dilman i wsp. [25, 46, 47, 50].

W grupie własnej w analizie jednowymiarowej wykazano wpływ zajęcia przez proces nowotworowy regionalnych węzłów chłonnych na przeżycia całkowite, bezobjawowe i wyleczalność miejscową, co jednoznacznie potwierdziła analiza wielowymiarowa.

Cox i wsp., Durci i wsp. oraz Scott i wsp. wskazują, że najsilniejszym czynnikiem prognostycznym, wpływającym na przeżycia u chorych z przerzutami do węzłów śródpiersia (N2), jest stan sprawności i spadek ciężaru ciała przed leczeniem [32, 44, 51].

Natomiast Martel i wsp., Etiz i wsp., potwierdzili, w jedno- i wielowymiarowej analizie, że chorzy z cechą N0 mają statystycznie najwyższą szansę uzyskania długotrwałego przeżycia całkowitego i wyleczalności miejscowej [34, 10]. Podobnie Perez i wsp., Bonomi i wsp. wykazali znamiennej gorsze statystycznie rokowanie u chorych z zajętejmi węzłami chłonnymi wnęki i śródpiersia. Wyniki dwuletnich przeżyć całkowitych u chorych z cechą N1 i N2 wynoszą 11% w porównaniu z 28-31% u chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (N0) [29, 48].

W materiale własnym w analizie jedno- i wielowymiarowej nie wykazano wpływu wysokości dawki całkowitej na wyniki leczenia. W badanej grupie tylko 9% chorych otrzymało dawkę wyższą niż 70 Gy, a podanie dawki powyżej 70 Gy w badanej grupie nie wpłynęło istotnie na poprawę wyników leczenia, co zgodne jest z opiniami innych autorów w odniesieniu do grup o większej liczebności [17, 21, 34, 36].

Maciejewski na podstawie przeanalizowanych danych twierdzi, że u chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania konwencjonalne leczenie napromienianiem jest wydolne do dawki całkowitej 60-70 Gy, a później następuje efekt *plateau* i zwiększanie dawki powyżej 70 Gy nie wpływa na poprawę wyników leczenia. Potwierdzają to spostrzeżenia Coxa i wsp. [32].

Wyniki leczenia Dosoretza i wsp., Kaskowitza i wsp. potwierdziły znamienne statystycznie wpływ wysokości dawki całkowitej powyżej 65 Gy na poprawę przeżyć całkowitych [9, 15]. Innym autorom również udało się wykazać znamienne wpływ dawki całkowitej równej 60 Gy lub większej na poprawę wyleczalności miejscowej [15, 16, 39, 40].

Maciejewski zwraca uwagę na możliwość poprawy wyników leczenia poprzez eskalację dawki całkowitej przy użyciu modulacji intensywności wiązki (IMRT). Jednak inni autorzy, jak np. Hayakawa i wsp., zwracają uwagę na problem poważnych powikłań popromiennych (stenozy oskrzeli), związany z podaniem dawki całkowitej 80 Gy lub wyższej, dlatego ci autorzy zalecają u chorych na NDRP leczonych radykalnie nieprzekraczanie dawki całkowitej 60 do 70 Gy [12].

W przedstawionym materiale potwierdzono doniesienia z piśmiennictwa, że w przypadku raka płaskonabłonkowego najczęstszą przyczyną niepowodzenia jest wznowa miejscowa – 68%, rzadziej 32% – przerzuty odległe. Większość autorów obserwuje niepowodzenie lokoregionalne w 27 do 79% przypadków u chorych na raka płaskonabłonkowego [15, 24, 27, 36, 49, 48]. Większość tych niepowodzeń według Chmielewskiej pojawia się w ciągu pierwszych dwóch lat od zakończenia radioterapii.

Natomiast, w przypadku raka gruczołowego i wielkokomórkowego częstszą przyczyną niepowodzenia w leczeniu są przerzuty odległe: występują one u ok. 70% przypadków. W materiale Stanleya i wsp., Pereza i wsp. oraz Coxa i wsp. prawdopodobieństwo przerzutów u chorych z postacią gruczołową i wielkokomórkową było o 20% większe w porównaniu do raka płaskonabłonkowego. W tych postaciach mikroskopowych raka przeważa uogólnienie procesu nowotworowego, najczęściej w postaci przerzutów do mózgu. Dlatego Perez i wsp., Malissard i wsp. oraz inni autorzy proponują nawet rozważenie elektywnego napromieniania mózgowia w tej grupie chorych [24, 48, 52-54]. Niestety wyniki elektywnego napromieniania mózgowia nie wpłynęły na poprawę wyników leczenia, co prezentują Mira i wsp., Stanley i wsp. oraz Russell i wsp. [24, 54].

Malissard i wsp. pokazali przyczyny niepowodzeń w leczeniu raka gruczołowego. Lokalizacja przerzutów prezentowała się następująco: w kościach u 18% chorych, w mózgowiu 13%, w drugim płucu 7% oraz w wątrobie 7% [53]. Potwierdzają to również wyniki własne. Inni autorzy donoszą o podobnej lokalizacji i częstości przerzutów, jak materiał badany [7, 8, 51].

W materiale objętym badaniem nie stwierdzono dużej toksyczności leczenia. U 23 chorych, (tj. u 10%) wystąpiły powikłania po leczeniu napromienianiem, co jest porównywalne z obserwacjami innych autorów [8, 33].

W badanej grupie 86% chorych zmarło z powodu raka płuca, 5% chorych zmarło z innych przyczyn niż nowotwór (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu). Podobnie Graham i wsp. odnotowali 9% zgonów z powodów innych niż rak płuca i 19% zgonów z powodu niewy-

dolności krążenia. Część publikacji przedstawia u chorych na NDRP leczonych radykalnie napromienianiem wyższą częstość zgonu, od 12 do 54% związanych z chorobami współistniejącymi (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niewydolność krążenia).

Ze względu na niezadowolające wyniki radykalnego leczenia z użyciem samej teleradioterapii, u chorych na NDRP prowadzi się obecnie liczne badania kliniczne nad nowymi lekami i alternatywnymi sposobami postępowania w celu poprawy skuteczności leczenia w tej licznej grupie chorych.

Jedną z metod, zmierzającą do poprawy wyników leczenia, jest kojarzenie radioterapii z chemioterapią. Strategia ta ma w założeniu zwiększyć miejscowy efekt napromieniania oraz obniżyć ryzyko rozsiewu krwiopochodnego [36]. Stosowane są dwa sposoby kojarzenia chemioterapii z leczeniem napromienianiem: chemioterapia poprzedzająca napromienianie (indukcyjna) oraz podawana równocześnie z napromienianiem; w obu przypadkach z użyciem schematów chemioterapii zawierających cisplatynę [22, 24, 27, 28, 35, 41, 46, 47].

Opublikowana w 1995 roku metaanaliza badań III fazy wykazała, że skojarzenie radioterapii z chemioterapią zawierającą pochodne platyny pozwala uzyskać zwiększenie odsetka przeżyć po dwóch i pięciu latach odpowiednio o 4% i 2%, w porównaniu z wyłączną radioterapią. Również późniejsze badania kliniczne potwierdziły, że zarówno chemioterapia indukcyjna, jak i stosowana równocześnie z napromienianiem, pozwala uzyskać niewielkie, ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia [25, 35]. W kilku badaniach III fazy stwierdzono wyższość równoczesnej chemioradioterapii nad chemioterapią indukcyjną. Dzieje się to jednak kosztem znacznego zwiększenia toksyczności leczenia [25, 26, 35].

Następnym krokiem, mającym na celu poprawę wyników leczenia jest zwiększenie dawki całkowitej na guz przy frakcjonowaniu klasycznym, lub przy użyciu frakcjonacji przyspieszonej, albo napromienianie z zastosowaniem wiązki o modulowanej intensywności dawki [9, 12-15, 17, 21, 23, 24, 27, 30, 32, 39].

## Wnioski

1. Niezależnymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, wpływającymi na długość przeżycia całkowitego u chorych na niedrobnokomórkowego nieoperacyjnego raka płuca, są: zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia i/lub wnęki, zaawansowanie zmiany pierwotnej (T2 i T3), zaawansowanie procesu nowotworowego (stoper II i IIIA), utrata przed leczeniem ciężaru ciała równa lub powyżej 5% oraz brak lub jedynie częściowa remisja zmian w płucach 8 tygodni po napromienianiu.
2. Niezależnymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, wpływającymi na długość przeżycia bezobjawowego u chorych na niedrobnokomórkowego nieoperacyjnego raka płuca, są: zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia i/lub wnęki (N2 i N1); zaawansowanie zmiany pierwotnej (T2 i T3), zaawansowanie proce-

su nowotworowego (II i IIIA); oraz brak lub jedynie częściowa remisja zmian w płucach w 8 tygodni po napromienianiu.

3. Niezależnymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, wpływającymi na wyleczalność miejscową u chorych na niedrobnokomórkowego nieoperacyjnego raka płuca, są: utrata przed leczeniem ciężaru ciała równa 5% lub powyżej oraz brak lub jedynie częściowa remisja zmian w płucach w 8 tygodni po napromienianiu.
4. Najlepsze wyniki samodzielnej teleradioterapii uzyskać można u chorych w I stopniu zaawansowania raka (T1N0, T2N0), w stanie sprawności równym lub wyższym od 80%.

**Dr n. med. Elżbieta Pluta**

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie  
ul. Garcarska 11, 31-115 Kraków  
e-mail: z5plutae@cyf-kr.edu.pl

## Piśmiennictwo

1. Van Schil PE, de la Riviera AB, Knaepen PJ i wsp. TNM staging and long-term follow-up after sleeve resection for bronchogenic tumors. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1096-101.
2. LENT SOMA Scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 30: 15.
3. LENT SOMA Tables Table of contents. *Radioth Oncol* 1995; 35: 17-18
4. Kaplan ME, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
5. Peto R, Pike MC, Armitage P i wsp. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient II analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
6. Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Stat Assoc* 1972; 34: 187-229.
7. Del Vecchio P. Radiotherapie des cancers pulmonaries non resequables A propos de 129 cases. *J Europ Radiother* 1987; 8: 161-6.
8. Dettnerbeck FC, Rivere MP, Socinski MA i wsp. *Diagnosis and treatment of lung cancer Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician*. Toronto: WB Saunders Company; 2001.
9. Dosoretz DE, Katin MJ, Blizer PH i wsp. Medically Inoperable Lung Carcinoma: The role of radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 98-104.
10. Martel MK, Strawderman M, Hazuka MB i wsp. Volume and dose parameters for survival of non-small cell lung cancer patients. *Radiat Oncol* 1997; 44: 23-9.
11. Graham P, Gebbski V, Langlands A i wsp. Radical radiotherapy for early non-small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995; 31: 261-6.
12. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Furuta M i wsp. High-dose radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer without mediastinal involvement (clinical stage N0, N1). *Strahlenther Onkol* 1996; 172: 489-95.
13. Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, radically inoperable, early stage (I/II) non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 119-30.
14. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L i wsp. Hyperfractionated radiotherapy for clinical stage II non-small cell lung cancer. *Radiation Oncol* 1999; 51: 141-5.
15. Kaskowitz L, Graham M, Emami B i wsp. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 27: 517-23.
16. Kupelan PA, Konaki R, Allen P. Prognostic factors in the treatment of node-negative non-small cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 607-13.
17. Morita K, Fuwa N, Suzuki Y i wsp. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiation Oncol* 1997; 42: 31-6.
18. Papiński Z, Jassem J. *Rak płuca*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1994.
19. Reinfuss M, Skolyszewski J, Korzeniowski S i wsp. Results of radiotherapy with curative intent in non-small cell lung cancer: An analysis of 130 patients. *Strahlenther Oncol* 1992; 10: 573-8.
20. Sandler HM, Curran WJ, Turrisi AT. The influence of tumor size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 9-13.
21. Zuerhut D, Bettscheider C, Schubert K i wsp. Radiation therapy of stage I and II non-small cell lung cancer NSCLC. *Lung Cancer* 2001; 34: 39-43.
22. Blanke C, Ansari R, Montravadi R i wsp. A phase III trial of thoracic irradiation without concomitant cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1425-9.
23. Perez CA, Stanley K, Rubin P i wsp. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980; 45: 2744-53.
24. Petrovich Z, Stanley K, Cox JD i wsp. Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types: Final report of randomized trial. *Cancer* 1981; 48: 1335-40.
25. Schaake-Koning C, Bogaeret W, Dalesio O i wsp. Effect of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *New Eng J Med* 1992; 326: 524-30.
26. Schaake-Koning C, Maat B, van Houtte P i wsp. Radiotherapy combined with low-dose Cis-diammine Dichloroplatinum (II) (CDDP) in inoperable nonmetastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomised three arm phase II study of the EORTC lung cancer and radiotherapy cooperative groups. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 967-72.
27. Trovo NG, Minotel E, Fravelun G i wsp. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 11-6.
28. Bonner JA, McGinnis WL, Stella P i wsp. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung carcinoma: Results of a North Central Cancer Treatment Group phase III study. *Cancer* 1998; 82: 1037-48.
29. Bonomi P, Gale M, Rowland K i wsp. Pre-treatment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 20: 247-52.
30. Cheung PC, Mackillop WJ, Dixon P i wsp. Involved-field radiotherapy alone for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 703-10.
31. Clamon G, Herndon J, Cooper R i wsp. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable III non-small cell lung cancer: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 4-11.
32. Cox J, Azarnia N, Byhardt R i wsp. N2 (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses 60 Gy by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 7-12.
33. 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.
34. Etiz D, Marks LB, Zhou SM i wsp. Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 835-46.
35. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M i wsp. Phase III study of concurrent vs sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer: five year median follow-up results. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-9.
36. Gouders D, Maingon P, Paesmans M i wsp. Exclusive radiotherapy for non-small cell lung cancer: A retrospective multicentric study. *Rep Pract Oncol Radiother* 2003; 8: 7-14.
37. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L i wsp. Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 521-5.
38. Saunders M, Dische S, Barrett A i wsp. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: randomized multicentre trial. *Lancet* 1997; 350: 161-5.



39. 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: 149-54.
40. Bradley D, Wahab S, Lockett MA i wsp. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with stage I non-small cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 342-7.
41. Konaki R, Scott CB, Sause WT i wsp. Induction Cisplatin/Vinblastine and irradiation vs irradiation in unresectable squamous cell lung cancer: failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 537-44.
42. Slotman BJ, Antonisse IE, Njo KH. Limited field irradiation in early stage (T1-2N0) non-small cell lung cancer. *Radioth Oncol* 1996; 41: 41-4.
43. Curran WJ, Cox JD, Azarnia N i wsp. Comparison of the Radiation Oncology Group and American Joint Committee on Cancer Staging System Among Patients with non-small cell lung cancer receiving hyperfractionated radiation therapy: A report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 83-11. *Cancer* 1991; 68: 509-16.
44. Durci ML, Komaki R, Oswald MJ i wsp. Comparison of surgery and radiation therapy for non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 629-36.
45. Liao Z, Komaki R, Steven C i wsp. Twice daily irradiation increase lokoregional control in patients with medically inoperable or surgically unresectable stage II-IIIB non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 558-65.
46. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ i wsp. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1990; 323: 940-5.
47. Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M i wsp. Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung carcinoma (letter). *J Natl Cancer Inst* 1992; 8: 56.
48. Perez CA, Pajak TF, Rubin P i wsp. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 59: 1874-81.
49. Krol A, Aussems P, Noordijk E i wsp. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 34: 297-302.
50. Rosenman J, 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: 348-56.
51. Scott C, Sause WT, Byhardr R i wsp. Recursive partitioning analysis of 1592 patients on four Radiation Oncology Group studies in inoperable non-small lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17 (suppl 1): 59-74.
52. Stanley K, Cox JD, Petrovich Z i wsp. Pattern of failure in patients with inoperable carcinoma of lung. *Cancer* 1981; 47: 2725-9.
53. Malissard L, Nguyen TD, Jung GM i wsp. Localized adenocarcinoma of the lung: a retrospective study of 186 non-metastatic patients from the French Federation of Cancer Institutes-the Radiotherapy Cooperative Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 369-373.
54. Mira JG, Taylor SL, Stephens R i wsp. Simultaneous chemotherapy-radiotherapy with prophylactic cranial irradiation for inoperable adeno- and large- cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 757-61.

Otrzymano i przyjęto do druku: 6 listopada 2006 r.