

Tomasz Walasek¹, Marian Reinfuss¹,
Jerzy Jakubowicz², Paweł Blecharz³,
Piotr Skotnicki⁴, Marcin Hetnał¹

¹ Zakład Radioterapii Centrum
Onkologii – Instytut im. Marii
Sktłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie

² Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii
Sktłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie

⁴ Klinika Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:

Tomasz Walasek
Centrum Onkologii – Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie,
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
tel. kom. 602 270 253;
fax: 012 422 66 80
e-mail: tomasz_walasek@op.pl

Received: 08.05.2009
Accepted: 21.05.2009
Published: 30.05.2009

The effect of the total dose and fractionation on outcome in patients with non-small cell lung cancer irradiated with the palliative intent

Wysokość i sposób frakcjonowania dawki w paliatywnej teleradioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Results of controlled clinical trials of the effect of the total dose and fractionation on outcome in patients with non-small cell lung cancer irradiated with the palliative intent were shown. Detailed analysis of results proved usefulness of hypofractionation (1, 2 or 5 fractions) in majority of patients.

Conventional fractionation and relatively higher radiation dose (40-50Gy in 15-25 fractions) should be considered in good performance status patients.

Key words: non-small cell lung cancer, palliative radiation therapy

Streszczenie

W pracy przedstawiono wyniki kontrolowanych badań klinicznych dotyczących wysokości i sposobu frakcjonowania dawki w paliatywnej teleradioterapii terenu klatki piersiowej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Szczegółowa analiza wyników tych badań pozwala na sformułowanie wniosku, iż u większości tych chorych uzasadnione jest stosowanie hipofrakcjonacji (1, 2 lub 5 frakcji promieniowania). Klasyczną frakcjonację, ze względnie wysoką całkowitą dawką promieniowania (15-25 frakcji 40-50Gy), jako postępowanie paliatywne, rozważyć należy u wszystkich chorych w dobrym stanie sprawności.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, paliatywna teleradioterapia

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2108/1693
Tables Tabele	1
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	34

Despite many researches, the optimal amount and way of fractioning the dose, in the palliative thoracic radiotherapy in patients suffering from advanced non-small cell lung cancer – NSCLC, have not yet been definitively defined [1-13].

The results of the controlled clinical researches concerning this controversial problem, published in the literature of the last quarter of the century, is displayed in table 1.

In the RTOG research from 1985, we compared 3 schemes of fractioning the irradiation dose: 40Gy in 20 fractions, 30Gy in 15 fractions and 40Gy “split – course” (20Gy in 5 fractions, an interval of 2 weeks and once more 20Gy in 5 fractions). All three schemes turned out to be equally effective: the complete or partial control of symptoms was obtained in 68%, 72% and 76% patients respectively, and the average survival of patients amounted to 6,9-6,4 respectively and 6,2 months; the stated differences were not statistically significant. In the group of patients irradiated with the “split - course” method, the early post-irradiation reactions were slightly more intense [14].

In the Hong Kong research from 1988, which comprised 291 patients suffering from NSCLC in the III° and IV° of severity, we compared two schemes of radiotherapy fractionation: 45Gy in 18 fractions administered during 4,5 weeks (2,5Gy for one fraction, 4 times a week) and 31,2Gy in 4 fractions administered during 4 weeks (7,8Gy for one fraction, once a week). The control of the symptoms was significantly better when applying the first scheme (71% patients vs 54%); whereas the percent of patients with a factual regression of changes in the thorax (53% vs. 50%) and the patients’ survival (on average 20 weeks in both compared groups) did not differ significantly. There was no differences in the treatment tolerance [15].

In the MRC I research (Medical Research Council) from 1991, which comprised 374 patients suffering from NSCLC in the III° and IV° severity, we compared two schemes of radiotherapy fractioning: 30Gy in 10 fractions administered during 2 weeks and 17Gy in 2 fractions 8,5Gy each administered in a week interval. No significant changes were stated, neither in the palliative effect of irradiation (30% vs. 29% factual answers), nor in the treatment tolerance (around 40% acute post-irradiation reactions in both experiment branches), and finally not even in the entire survivals of the patients (the average survival 177 days vs. 179) [16].

In the next research (MRC II), published in 1992 and carried out in a group of 235 patients in a bad physical and mental state, no significant differences were showed in the efficiency of two fractionation schemes: 17Gy in 2 fractions 8,5Gy each applied in a week interval and 10Gy administered in one fraction; the only difference was a slightly rare occurrence of dysphagy, with a medium or significant intensity, in the group of patients irradiated with the second scheme (23% vs. 56%) [17].

Pomimo wielu badań, optymalna wysokość i sposób frakcjonowania dawki, w paliatywnej teleradioterapii terenu klatki piersiowej u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung cancer – NSCLC*), nie zostały definitywnie ustalone [1-13].

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych dotyczących tego kontrowersyjnego problemu, opublikowane w piśmiennictwie w ostatnim ćwierćwieczu, przedstawia tabela I.

W badaniu RTOG z roku 1985 porównano trzy schematy frakcjonowania dawki promieniowania: 40Gy w 20 frakcjach, 30Gy w 15 frakcjach i 40Gy “split – course” (20Gy w 5 frakcjach, przerwa 2 tygodnie i ponownie 20Gy w 5 frakcjach). Wszystkie trzy schematy okazały się jednakowo skuteczne: całkowitą lub częściową kontrolę objawów uzyskano odpowiednio u 68%, 72% i 76% chorych, a średnie przeżycie chorych wyniosło odpowiednio 6,9-6,4 oraz 6,2 miesiąca; stwierdzone różnice nie były znamienne statystycznie. W grupie chorych napromieniowanych metodą “split - course” wcześnie odczyny popromienne były nieco bardziej nasilone [14].

W badaniu z Hong Kongu z 1988 roku, którym objęto 291 chorych na NSCLC w III° i IV° zaawansowania, porównano dwa schematy frakcjonowania teleradioterapii: 45Gy w 18 frakcjach podanych w czasie 4,5 tygodnia (2,5Gy na frakcję, 4 razy w tygodniu) i 31,2Gy w 4 frakcjach podanych w czasie 4 tygodni (7,8Gy na frakcję, 1 x w tygodniu). Kontrola objawów była znacząco lepsza przy stosowaniu pierwszego z tych schematów (71% chorych vs 54%); natomiast procent chorych z obiektywną regresją zmian w klatce piersiowej (53% vs. 50%) oraz przeżycie chorych (średnio 20 tygodni w obu porównywanych grupach) nie różniły się istotnie. Nie było również znaczących różnic w tolerancji leczenia [15].

W badaniu MRC I (Medical Research Council) z 1991 roku, którym objęto 374 chorych na NSCLC w III° i IV° zaawansowania, porównano dwa schematy frakcjonowania teleradioterapii: 30Gy w 10 frakcjach podanych w czasie 2 tygodni i 17Gy w 2 frakcjach po 8,5Gy podanych w odstępie tygodnia. Nie stwierdzono istotnych różnic, ani w efekcie paliatywnym napromieniania (30% vs. 29% obiektywnych odpowiedzi), ani w tolerancji leczenia (ok. 40% ostrych reakcji popromiennych w obu ramionach doświadczenia), ani wreszcie w przeżyciach całkowitych chorych (średnie przeżycie 177 dni vs. 179) [16].

W kolejnym badaniu (MRC II), opublikowanym w roku 1992, a przeprowadzonym w grupie 235 chorych w złym stanie sprawności, nie wykazano znamienych różnic w skuteczności dwóch schematów frakcjonacji: 17Gy w 2 frakcjach po 8,5Gy podanych w odstępie tygodnia i 10Gy podanych w 1 frakcji; jedyną różnicą było nieco rzadsze występowanie dysfagii, o średnim lub znacznym nasileniu, w grupie chorych napromieniowanych drugim z tych schematów (23% vs. 56%) [17].

Tab. 1. Palliative chest irradiation for patients with non-small cell lung cancer results of controlled clinical trials

No	Authors and entry of the literature	Year of issue	Number of patients	Scheme of palliative radiotherapy	Monitoring of symptoms	Survival
1.	Simpson et al. [14]	1985	409	40Gy "split-course" vs. 40Gy/20 fr. vs. 30Gy/15 fr.	N.S.	N.S.
2.	Teo et al. [15]	1988	291	45Gy/18 fr. vs. 31,2Gy/4fr. in weeks intervals	better -45Gy/18fr.	N.S.
3.	MRC I [16]	1991	374	30Gy/10fr. vs. 17Gy/2fr. in weeks intervals	N.S.	N.S.
4.	MRC II [17]	1992	235	10Gy/1fr. vs. 17Gy/2fr. in weeks intervals	N.S.	N.S.
5.	Abratt et al. [18]	1995	84	30Gy/10fr. vs. 45Gy/15fr.	N.S.	N.S.
6.	MRC III [19]	1996	509	39Gy/13fr. vs. 17Gy/2fr. in a week interval	better -17Gy/2fr.	better -39 Gy/ 13fr.
7.	Ball et al. [20]	1997	200	20Gy/5 fr. Vs. 20 Gy/5fr.+5FU	N.S.	N.S.
8.	Rees et al. [21]	1997	216	22,5Gy/5 fr. vs. 17 Gy/2 fr. In a week interval	N.S.	N.S.
9.	Reinfuss et al. [22]	1999	160	50Gy/25 fr. vs. 20Gy/5 fr.x 2 in a week interval	N.S.	better 50 Gy/ 25fr.
10.	Reinfuss et al. [23]	2000	150	50Gy/25 fr. vs. 50Gy/40 fr. - 2 times a day 1,25 Gy	N.S.	N.S.
11.	Bezjak et al. [24]	2002	230	10Gy/1 fr. vs. 20Gy/5 fr.	N.S.	Better-20Gy/5fr.
12.	Sundstrom et al. [25]	2004	407	17Gy/2 fr. in a week interval vs. 42Gy/15 fr. vs. 50Gy/25 fr.	N.S.	N.S.
13.	Kramer et al. [26]	2005	297	16Gy/ 2fr. vs. 30Gy/10 fr.	better-30 Gy/ 10 fr.	Better -30Gy/ 10fr.
14.	Senkus -Konefka et al. [27]	2005	100	16Gy/2 fr. in a week interval vs. 20Gy/ 5fr.	N.S.	better -
15.	Erridge et al. [28]	2005	149	10Gy/ 1 fr. vs. 30Gy/10 fr	better - 30Gy/10 fr.	16 Gy/2fr. N.S.

NS – statistically not typical difference, 5 –FU – 5 fluorouracil, fr. – fractions

Tab. 1. Wyniki kontrolowanych badań klinicznych nad schematem paliatywnej teloradioterapii terenu klatki piersiowej u chorych na NSCLC

Lp.	Autorzy i pozycja piśmiennictwa	Rok publikacji	Liczba chorych	Schemat paliatywnej radioterapii	Kontrola objawów	Przeżycie
1.	Simpson i wsp. [14]	1985	409	40Gy "split-course" vs. 40Gy/20 fr. vs. 30Gy/15 fr.	N.S.	N.S.
2.	Teo i wsp. [15]	1988	291	45Gy/18 fr. vs. 31,2Gy/4fr. w odstępach tygodniowych	lepsza - 45Gy/18fr.	N.S.
3.	MRC I [16]	1991	374	30Gy/10fr. vs. 17Gy/2fr. w odstępach tygodniowych	N.S.	N.S.
4.	MRC II [17]	1992	235	10Gy/1fr. vs. 17Gy/2fr. w odstępach tygodniowych	N.S.	N.S.
5.	Abratt i wsp. [18]	1995	84	30Gy/10fr. vs. 45Gy/15fr.	N.S.	N.S.
6.	MRC III [19]	1996	509	39Gy/13fr. vs. 17Gy/2fr. w odstępach tygodniowym	lepsza - 17Gy/2fr.	lepsza -39 Gy/ 13fr.
7.	Ball i wsp. [20]	1997	200	20Gy/5 fr. Vs. 20 Gy/5fr.+5FU	N.S.	N.S.
8.	Rees i wsp. [21]	1997	216	22,5Gy/5 fr. vs. 17 Gy/2 fr. w odstępach tygodniowym	N.S.	N.S.
9.	Reinfuss i wsp. [22]	1999	160	50Gy/25 fr. vs. 20Gy/5 fr.x 2 w odstępach tygodniowym	N.S.	lepsza 50 Gy/ 25fr.
10.	Reinfuss i wsp. [23]	2000	150	50Gy/25 fr. vs. 50Gy/40 fr. - 2 x dz. 1,25 Gy	N.S.	N.S.
11.	Bezjak i wsp. [24]	2002	230	10Gy/1 fr. vs. 20Gy/5 fr.	N.S.	lepsza-20Gy/5fr.
12.	Sundstrom i wsp. [25]	2004	407	17Gy/2 fr. w odstępach tygodniowym vs. 42Gy/15 fr. vs. 50Gy/25 fr.	N.S.	N.S.
13.	Kramer i wsp. [26]	2005	297	16Gy/ 2fr. vs. 30Gy/10 fr.	lepsza-30 Gy/10 fr.	lepsza - 30Gy/10fr.
14.	Senkus-Konefka i wsp. [27]	2005	100	16Gy/2 fr. w odstępach tygodniowym vs. 20Gy/ 5fr.	N.S.	lepsza - 16 Gy/2fr.
15.	Erridge i wsp. [28]	2005	149	10Gy/ 1 fr. vs. 30Gy/10 fr	lepsza - 30Gy/10 fr.	N.S.

NS – różnica statystycznie nieznamienista, 5 –FU – 5 fluorouracil, fr. – frakcje

A small research from South Africa, published in 1995 and comprising 84 patients suffering from NSCLC in the III^o of severity, did not display significant differences in the efficiency of the two fractionation schemes: 30Gy in 10 fractions and 45Gy in 15 fractions. A good palliative effect was obtained in 68% and 76% patients respectively, the average survival in both experiment branches amounted to 8,5 months, and the post-irradiation esophagus inflammation with a medium and big intensity occurred in 23% and 41% patients respectively (statistically not-typical difference) [18].

In both MRC researches, dating as of 1991 and 1992, (MRC I and MRC II), the applied hypofractionation schemes turned out to be safe, well tolerated and effective [16, 17]. The MRC III research, dating from 1996, showed however that in patients in a good physical and mental state, the conventionally fractionated, palliative radiotherapy (39Gy administered in 13 fractions, 5 days a week) present chances of a longer survival than hypofractionation (17Gy administered in 2 fractions, in a week interval); the average survival amounted to 9 and 7 months respectively. On the other hand, hypofraction was linked with a quicker and durable palliative effect and less intense post-irradiation dysphagy [19].

In an Australian research dating from 1997, comprising 200 patients suffering from NSCLC in the III^o and IV^o severity of the neoplastic process, we compared an independent, palliative radiotherapy with an associated treatment (radiotherapy + chemotherapy 5-fluorouracil). In both researches, a dose of 20Gy in 5 fractions, during 5 days; any significant changes were stated, neither in the control of symptoms, nor in the patient's survivals. The indicator of response to the treatment was higher in the associated treatment (29% vs. 16%), but the toxicity of this treatment was also higher, especially in the form of swallowing disturbances [20].

Rees et al., in the published research in 1997, compared two schemes of fractionation: in the group of 111 patients, a dose of 17 Gy was applied in 2 fractions, in an interval of a week, and in a group of 105 patients, a dose of 22,5 Gy in 5 fractions, during 5 days. No significant differences were stated neither in the patients' survivals, nor in the symptoms' control as well as in the side effects of radiotherapy [21].

Reinfuss et al., in a research published in 1999, compared the value of two schemes of palliative radiotherapy: 50 Gy administered in 25 fractions during 5 weeks and 2 series of irradiation with a dose of 20 Gy administered in 5 fractions, during 5 days, with an interval of 4 weeks. The research comprised respectively 79 and 81 patients suffering from NSCLC in the III^o level of severity, in a good physical and mental state; the palliative effect in both groups of patients did not differ significantly, whereas a 2-year-lasting survival was statistically and typically higher (18% vs. 6%) in the group of patients in whom a dose of 50Gy in 25 fractions was applied [22].

In 2000 Reinfuss et al. published findings of the comparison of two schemes of palliative radiotherapy in

Niewielkie badanie z Południowej Afryki, opublikowane w 1995 roku i obejmujące 84 chorych na NSCLC w III^o zaawansowania, nie wykazało istotnych różnic w skuteczności dwóch schematów frakcjonowania: 30Gy w 10 frakcjach i 45Gy w 15 frakcjach. Dobry efekt paliatywny uzyskano odpowiednio u 68% i 76% chorych, średnie przeżycie w obu ramionach doświadczenia wyniosło 8,5 miesiąca, a popromienne zapalenie przełyku o średnim i dużym nasileniu wystąpiło odpowiednio u 23% i 41% chorych (różnica nieznamienne statystycznie) [18].

W obu badaniach MRC, z roku 1991 i 1992, (MRC I i MRC II) zastosowane schematy hipofrakcji okazały się bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne [16, 17]. Badanie MRC III, z 1996 roku pokazało jednak, że u chorych w dobrym stanie sprawności, konwencjonalnie frakcjonowana, paliatywna teleradioterapia (39Gy podanych w 13 frakcjach, 5 dni w tygodniu) stwarza szanse dłuższego przeżycia, aniżeli hipofrakcja (17Gy podanych w 2 frakcjach, w odstępnie tygodnia); średnie przeżycie wyniosło odpowiednio 9 i 7 miesięcy. Z drugiej strony, hipofrakcja łączyła się z szybszym i trwalszym efektem paliatywnym oraz mniej nasiloną popromienną dysfagią [19].

W badaniu australijskim z 1997 roku, obejmującym 200 chorych na NSCLC w III^o i IV^o zaawansowania procesu nowotworowego, porównano samodzielną, paliatywną teleradioterapię z leczeniem skojarzonym (teleradioterapia + chemioterapia 5-fluorouracil). W obu ramionach badania zastosowano dawkę 20Gy w 5 frakcjach, w czasie 5 dni; nie stwierdzono istotnych różnic, ani w kontroli objawów, ani w przeżyciach chorych. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie był wyższy w ramieniu leczenia skojarzonego (29% vs. 16%), ale wyższa była też toksyczność tego leczenia, szczególnie w postaci zaburzeń połykania [20].

Rees i wsp. w opublikowanym w 1997 roku badaniu, porównali dwa schematy frakcji: w grupie 111 chorych zastosowano dawkę 17Gy w 2 frakcjach, w odstępnie tygodniowym, a w grupie 105 chorych dawkę 22,5Gy w 5 frakcjach, w czasie 5 dni. Nie stwierdzono żadnych istotnych różnic zarówno w przeżyciach chorych, kontroli objawów jak i efektach ubocznych radioterapii [21].

Reinfuss i wsp. w badaniu opublikowanym w 1999 roku, porównali wartość dwóch schematów paliatywnej teleradioterapii: 50Gy podanych w 25 frakcjach w czasie 5 tygodni oraz 2 serii napromieniania dawką 20Gy podanych w 5 frakcjach, w czasie 5 dni, z odstępem 4 tygodni. Badaniem objęto odpowiednio 79 i 81 chorych na NSCLC w III^o zaawansowania, w dobrym stanie sprawności; efekt paliatywny w obu grupach chorych nie różnił się istotnie, natomiast 2-letnie przeżycie było statystycznie znamienne wyższe (18% vs. 6%) w grupie chorych, u których zastosowano dawkę 50Gy w 25 frakcjach [22].

W 2000 roku Reinfuss i wsp. opublikowali wyniki porównania dwóch schematów paliatywnej teleradioter-

a group of patients suffering from NSCLC in a good physical and mental state: 76 patients were irradiated with a dose of 50Gy administered in 25 fractions during 5 weeks and 74 patients irradiated twice a day, with a dose of 1,25Gy in an interval of 6 hours, to a complete dose of 50Gy in 40 fractions, during 5 weeks. No significant differences were stated, neither in the palliative effect of the treatment, nor in the survivals [23].

In the research displayed in 2002 by Bezjak et al., we obtained a longer survival time in the group of patients irradiated with a dose of 20 Gy in 5 fractions, in comparison to the group of patients irradiated once with a dose of 10Gy; the palliative effect of both schemes of irradiation fractionation was similar [24].

In the Sundstrom et al. Research published in 2004, no significant advantage of a longer dose fractionation was stated (45 Gy in 15 fractions and 50 Gy in 25 fractions) over hypofractionation (17 Gy in 2 fractions in a week interval). There were no significant differences neither in the average survival time (8,2 vs. 7 vs. 6,8 month), nor in the survival quality; the post-irradiation esophagus inflammation was appearing earlier in the group of patients undergoing hypofractionation [25].

In the Netherland research of Kramer et al. published in 2005, we compared 2 schemes of fractionation: 30 Gy administered in 10 fractions, during 2 weeks and 16 Gy administered in 2 fractions, in a week interval. On the base of the Rotterdam Symptom Checklist system, we evaluated the palliative effect of radiotherapy compared to 7 symptoms linked with development of severe NSCLC, in the thorax; the effect was Belter in the group of patients irradiated with a dose of 30Gy administered in 10 fractions; 12-month-survival of the patients was also better in this group of patients (19,6% vs. 10,9%)[26].

In the Senkus -Konefki et al. research published also in 2005, we compared a scheme of irradiating with a dose of 16Gy administered in 2 fractions, in a week interval, with a scheme 20Gy administered in 5 fractions, during 5 days. The effectiveness in relation to painful symptoms for the patient was in both groups the same, whereas the survival of the patients was statistically and typically better in the group of patients irradiated with a dose of 16Gy in 2 fractions [27].

In the British research of Erridge et al. from 2005, we compared results of treatment of patients irradiated once with a dose of 10Gy and patients irradiated with a dose of 30Gy administered in 10 fractions during 2 weeks. In this research we paid attention to the quality of life of the patients after radiotherapy (fitness, strain linked with the stay in hospital, depression factor etc.) evaluating it a month before the irradiation and every second month after the irradiation. The statistically better palliative effect (especially regarding to the pains in the thorax and the dyspnoea) was stated in the group of patients irradiated with a dose of 30Gy in 10 fractions. The frequency of treatment complications as well as the average patients' survival did not differ significantly; in the group of patients irradiated once with a dose of 10Gy, the aver-

age in the group of patients irradiated with a dose of 30Gy in 10 fractions was better than in the group of patients irradiated once with a dose of 10Gy. The effect of the treatment was similar in both groups. No significant differences were stated, neither in the palliative effect of the treatment, nor in the survivals [23].

In the research displayed in 2002 by Bezjak et al., we obtained a longer survival time in the group of patients irradiated with a dose of 20 Gy in 5 fractions, in comparison to the group of patients irradiated once with a dose of 10Gy; the palliative effect of both schemes of irradiation fractionation was similar [24].

In the Sundstrom et al. Research published in 2004, no significant advantage of a longer dose fractionation was stated (45 Gy in 15 fractions and 50 Gy in 25 fractions) over hypofractionation (17 Gy in 2 fractions in a week interval). There were no significant differences neither in the average survival time (8,2 vs. 7 vs. 6,8 month), nor in the survival quality; the post-irradiation esophagus inflammation was appearing earlier in the group of patients undergoing hypofractionation [25].

In the Netherland research of Kramer et al. published in 2005, we compared 2 schemes of fractionation: 30 Gy administered in 10 fractions, during 2 weeks and 16 Gy administered in 2 fractions, in a week interval. On the base of the Rotterdam Symptom Checklist system, we evaluated the palliative effect of radiotherapy compared to 7 symptoms linked with development of severe NSCLC, in the thorax; the effect was Belter in the group of patients irradiated with a dose of 30Gy administered in 10 fractions; 12-month-survival of the patients was also better in this group of patients (19,6% vs. 10,9%)[26].

In the Senkus -Konefki et al. research published also in 2005, we compared a scheme of irradiating with a dose of 16Gy administered in 2 fractions, in a week interval, with a scheme 20Gy administered in 5 fractions, during 5 days. The effectiveness in relation to painful symptoms for the patient was in both groups the same, whereas the survival of the patients was statistically and typically better in the group of patients irradiated with a dose of 16Gy in 2 fractions [27].

In the British research of Erridge et al. from 2005, we compared results of treatment of patients irradiated once with a dose of 10Gy and patients irradiated with a dose of 30Gy administered in 10 fractions during 2 weeks. In this research we paid attention to the quality of life of the patients after radiotherapy (fitness, strain linked with the stay in hospital, depression factor etc.) evaluating it a month before the irradiation and every second month after the irradiation. The statistically better palliative effect (especially regarding to the pains in the thorax and the dyspnoea) was stated in the group of patients irradiated with a dose of 30Gy in 10 fractions. The frequency of treatment complications as well as the average patients' survival did not differ significantly; in the group of patients irradiated once with a dose of 10Gy, the aver-

age survival was 22,7 weeks, in the second group 28,3 weeks [28].

As the table I says, in the palliative thoracic radiotherapy of patients suffering from severe NSCLC, the most frequently applied fractionation schemes are:

- classical hypofractionation:
 - 10Gy/1fr, 16-17Gy/2fr. with a week interval,
 - 20Gy/5fr. 1 or 2 times with a 4-week interval,
- fractionation 5 times a week with a fraction dose of 3Gy:
 - 30Gy/10 fr., 39Gy/ 13 fr., 45Gy/15 fr.
- fractionation 5 times a week with a fraction dose of 2Gy:
 - 30Gy/15 fr., 40Gy/20 fr., 50Gy/25fr.

Among 5 controlled clinical researches presented in table I, in only 4 researches we stated the advantage of one scheme of fractionation of the irradiation dose, within the scope of obtaining a good palliative effect (control of symptoms); in three of these researches, we showed an advantage of the fractionation 5 times a week by the fraction dose 2,5 – 3Gy over hypofractionation (45Gy/18 fr., vs 31,2Gy/4 fr., in week intervals, 30Gy/10fr vs. 16Gy/2 fr in a week interval and 30Gy/10 fr. vs. 10Gy/1 fr.), and in the first research the advantage of hypofractionation (17Gy/2 fr vs. 39Gy/13 fr.).

In the remaining 11 researches presented in table I, no significant differences were stated within the scope of palliative effect between groups of patients irradiated with different schemes of dose fractionation.

Among 15 controlled clinical researches presented in table I, only in 5 researches we stated the advantage of one of the schemes of fractionation of the irradiation dose within the scope of the length of survival of the patients; in 2 of these researches, we showed the advantage of fractionation 5 times a week with a fraction dose of 3Gy over the hypofractionation (30Gy/10 fr. vs. 16Gy/2fr. and 39Gy/13fr. vs. 17Gy/2 fr); in the first research, the advantage of the fractionation 5 times a week with a fraction dose of 2Gy over hypofractionation (50Gy/25 fr. vs. 20Gy/5 fr. x 2 in a 4-week interval) and in the next 2 researches, the advantage of one hypofractionation scheme over another hypofractionation scheme (20Gy/5 fr. vs. 10Gy/1 fr. and 16Gy/2fr. vs. 20Gy/5 fr.).

We should underline that in 3 researches which showed an advantage of irradiating 5 times a week with a fraction dose of 2 or 3Gy over hypofractionation, in all or in the significant part of the patients we stated a good physical and mental state.

In the remaining 10 researches presented in table I, no significant differences were stated in the life span between groups of patients irradiated with different schemes of dose fractionation.

In the face of great differences in the clinical composition of groups of patients, applied doses, irradiation and ways of results evaluation presented in the literature, no meta-analysis concerning the palliative thoracic radiotherapy of patients suffering from severe NSCLC has

Jak wynika z tabeli I, w paliatywnej teleradioterapii terenu klatki piersiowej chorych na zaawansowanego NSCLC najczęściej stosowane są następujące schematy frakcjonacji:

- klasyczna hipofrakcjonacja:
 - 10Gy/1fr, 16-17Gy/2fr. z odstępem tygodniowym,
 - 20Gy/5fr. 1 lub 2 razy z odstępem 4-tygodniowym,
- frakcjonacja 5 razy w tygodniu z dawką frakcyjną 3Gy:
 - 30Gy/10 fr., 39Gy/ 13 fr., 45Gy/15 fr.
- frakcjonacja 5 razy w tygodniu z dawką frakcyjną 2Gy:
 - 30Gy/15 fr., 40Gy/20 fr., 50Gy/25fr.

Spośród 5 kontrolowanych badań klinicznych zaprezentowanych w tabeli I, tylko w 4 badaniach stwierdzono przewagę jednego ze schematów frakcjonowania dawki promieniowania, w zakresie uzyskania dobrego efektu paliatywnego (kontroli objawów); w 3 z tych badań wykazano przewagę frakcjonacji 5 razy w tygodniu dawką frakcyjną 2,5 – 3Gy nad hipofrakcjonacją (45Gy/18 fr., vs 31,2Gy/4 fr., w odstępach tygodniowych, 30Gy/10fr vs. 16Gy/2 fr w odstępnie tygodniowym i 30Gy/10 fr. vs. 10Gy/1 fr.), a w 1 badaniu przewagę hipofrakcjonacji (17Gy/2 fr vs. 39Gy/13 fr.).

W pozostałych 11 badaniach przedstawionych w tabeli I nie wykazano istotnych różnic w zakresie efektu paliatywnego pomiędzy grupami chorych napromienianych różnymi schematami frakcjonowania dawki.

Spośród 15 kontrolowanych badań klinicznych, zaprezentowanych w tabeli I, tylko w 5 badaniach stwierdzono przewagę jednego ze schematów frakcjonowania dawki promieniowania w zakresie długości przeżycia chorych; w 2 z tych badań wykazano przewagę frakcjonacji 5 razy w tygodniu, dawką frakcyjną 3Gy nad hipofrakcjonacją (30Gy/10 fr. vs. 16Gy/2fr. oraz 39Gy/13fr. vs. 17Gy/2 fr); w 1 badaniu przewagę frakcjonacji 5 razy w tygodniu, dawkę frakcyjną 2Gy nad hipofrakcjonacją (50Gy/25 fr. vs. 20Gy/5 fr. x 2 w odstępnie 4-tygodniowym) i w kolejnych 2 badaniach przewagę jednego schematu hipofrakcjonacji nad innym schematem hipofrakcjonacji (20Gy/5 fr. vs. 10Gy/1 fr. oraz 16Gy/2fr. vs. 20Gy/5 fr.).

Należy podkreślić, że w 3 badaniach, które wykazały przewagę napromieniania 5 razy w tygodniu dawką frakcyjną 2 lub 3Gy, nad hipofrakcjonacją, u wszystkich lub u znacznej części chorych stwierdzono dobry stan sprawności.

W pozostałych 10 badaniach prezentowanych w tabeli I, nie wykazano istotnych różnic w długości życia pomiędzy grupami chorych napromienianych różnymi schematami frakcjonowania dawki.

Wobec ogromnych różnic w składzie klinicznym prezentowanych w piśmiennictwie grup chorych, stosowanych dawek, promieniowania i sposobów oceny wyników, nie przedstawiono do chwili obecnej meta-analizy dotyczącej paliatywnej teleradioterapii terenu klatki piersiowej chorych na zaawansowanego NSCLC [29].

been presented so far [29]. However, the evaluation of findings of subsequent "Cohrane review", which were including the analysis of carried out controlled clinical researches, were presented [30-32]. These analyses did not show any distinct advantage of any scheme of dose fractionation. Only in patients in good physical and mental state a slight improvement of survivals was stated by 6%- 1 year-survivals and 3%- 2-year-survivals) when applying higher entire irradiation doses (45-50Gy) [31]. One finding resulting from both analyses was the admission that in most patients suffering from severe, irradiated palliatively on the thorax, hypofractionation should be applied (1 or 2 fractions); whereas the classical fractionation, with a relatively high total dose of irradiation may be considered in chosen patients in a good physical and mental state [29-32,33,34].

Przedstawiono natomiast omówienie wyników kolejnych "Cohrane review" w których dokonano analizy przeprowadzanych kontrolowanych badań klinicznych [30-32]. Analizy te nie wykazały wyraźniej przewagi żadnego ze schematów frakcjonowania dawki. Jedynie u chorych w dobrym stanie sprawności stwierdzono niewielką poprawę przeżyć o 6%- 1 rocznych i 3%-2-letnich) przy zastosowaniu wyższych całkowitych dawek promieniowania (45-50Gy) [31]. Wnioskiem z obu analiz było uznanie, iż u większości chorych na zaawansowanego NSCLC, napromienianych paliatywnie na teren klatki piersiowej, winno się stosować hipofrakcjonację (1 lub 2 frakcje); natomiast klasyczną frakcjonację, ze względnie wysoką całkowitą dawką, promieniowania można rozważyć u wybranych chorych, w dobrym stanie sprawności [29-32, 33, 34].

References/Piśmiennictwo:

1. Friberg S, Ruden BJ. Rozkwit i upadek hipofrakcjonowania w radioterapii klinicznej XX wieku. *Nowotwory – J Oncol* 2007; 4: 359.
2. Cosset JM. The come-back of hypofractionation? *Cancer Radiother* 2005; 9: 266-73.
3. Goffman TE, Glatstein E. Hypofractionation redux. *J Clin Oncol* 2004; 22: 589-91.
4. Abratt RP, Bogart JA, Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 225-33.
5. Reinfuss M. Hipofrakcjonacja dawki promieniowania w ośrodkach radioterapii w Polsce. *Nowotwory* 1993; supl 1, 43, 64.
6. Van Houtte P. Cancer bronchique inopérable: quelle traitement et quelles possibilités thérapeutiques ? Leçon de la dernière décennie. *Cancer Radiother* 1998; 1, 63-9.
7. Depierre A, Lagrange J-L, Theobald A i wsp. Standards, Options et Recommendations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petite cellules (rapport abrégé). *Bull Cancer* 2003; 90: 151-66.
8. Falk SJ, Girling DJ, White RJ i wsp. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *Brit Med J* 2002; 325: 465- 8.
9. Langendijk JA, Ten Velde GP, Aaronson NK 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.
10. Krzakowski M. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. w: Krzakowski M. Onkologia w praktyce klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *PUO. Via Medica*, Gdańsk 2007; 69.
11. Schrump DS, Giaccone G, Kelsey ChR, Marks LB. Non-small cell lung cancer. w: De Vita V, Lawrence T, Rosenber SA. *Cancer. Principles and practice of oncology. Lippincott Williams and Wilkins*, Philadelphia 2008; 8th ed. 896-971.
12. Hoskin PJ. Palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: which dose? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 59-60.
13. Wagner HJr. Non-small cell lung cancer. w: Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical radiation oncology*. Churchill Livingstone Philadelphia 2007; 911-50.
14. Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamayo R i wsp. Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: final report of a RTOG multi institutional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 751-8.
15. Teo P, Tai TH, Choy D, Tsui KH. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 867-71.
16. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomized trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991; 63: 265-70.
17. Medical Research Council Lung Cancer Working Party A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65: 934-41.
18. Abratt RP, Shepherd LJ, Mammema Salton DG. Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer: a prospective study of two moderately high dose regimens. *Lung Cancer* 1995; 13: 137-43.
19. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P i wsp. Randomized trial of palliative two – fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status. *Clin Oncol* 1996; 8: 167-75.
20. Ball D, Smith J, Bishop J i wsp. A phase III study of radiotherapy with and without continuous-infusion fluorouracil as palliation for non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 690-7.
21. Rees GJ, Devrell CE, Barley VL, Newman HFV. Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions. *Clin Oncol* 1997; 9: 90-5.
22. Reinfuss M, Gliński B, Kowalska T i wsp. Radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules de stade III inopérable, asymptomatique. Resultates définitifs d'un

- essai prospectif randomisé (240 patients). *Cancer Radiother* 1999; 3: 475-9.
23. 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.
 24. Bezjak A, Dixon P, Brundage M i wsp. Randomized study of single versus fractionated radiotherapy (RT) in the palliation of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 719-28.
 25. Sundstrøm S, Bremnes R, Aasebø U i wsp. Hypofractionated palliative radiotherapy (17Gy per two fractions) in advanced non small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a nationale phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 801 – 9.
 26. Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM i wsp. Results of the Dutch national study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2962-70.
 27. Senkus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednaruk-Młyński E i wsp. A prospective, randomised study to compare the value of two fractionation schedules of palliative radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1038-45.
 28. Erridge SC, Gaze MN, Price A i wsp. Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomized trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 61-7.
 29. Hansen HH. Treatment of non- small cell lung cancer. w: Hansen HH. Lung cancer therapy. 5 annual. *Informa healthcare* 2006, UK, 127; 166-96.
 30. Lester JF, Coles B, Macbeth FR, Toy E. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
 31. Macbeth FR, Toy E, Coles B i wsp. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1).
 32. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: where is the evidence? *Radiother Oncol* 2007; 83: 203-13.
 33. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? *Lung Cancer* 2001; 32: 213-26.
 34. Macbeth FR, Abratt RP, Cho KH i wsp. International Atomic Energy Agency. Lung cancer management in limited resource settings: guidelines for appropriate good care. *Radiother Oncol* 2007; 82: 123-31.