

**NOWOTWORY 2000/ tom 50**

Zeszyt 1/ 12–20

## Artykuł na zaproszenie redakcji

### Postępy w skojarzonym leczeniu nowotworów z udziałem radioterapii i chemioterapii

Jacek Jassem

*Dokonano szerokiego przeglądu dotychczasowych badań klinicznych dotyczących skojarzonego leczenia z udziałem radioterapii i chemioterapii w wybranych nowotworach nabłonkowych. Próby kliniczne w tej dziedzinie rozpoczęto we wczesnych latach 60. i obecne doświadczenie zawiera kilkaset badań II i III fazy. Dwie główne taktyki kojarzenia radioterapii i chemioterapii obejmują ich stosowanie sekwencyjne i jednoczesne. Pierwsza pozwala wykorzystać jedynie niezależne działanie obu metod oraz tzw. „efekt przestrzenny”, natomiast druga zakłada dodatkowo bezpośrednie współdziałanie pomiędzy nimi. Omawiana metoda doprowadziła do postępu w leczeniu kilku często występujących nowotworów nabłonkowych, a w innych zastąpiła z powodzeniem stosowane wcześniej okaleczające zabiegi operacyjne. Wyraźną poprawę pod wpływem skojarzonego leczenia w porównaniu do wyłącznej radioterapii uzyskano u chorych na raka szyjki macicy i raka przełyku. U chorych na miejscowo zaawansowanego raka płuca zarówno chemioterapia indukcyjna, jak i równoczesna z napromienianiem, poprawia wyniki leczenia, ale są one nadal niezadowolające. Wyniki badań klinicznych w nowotworach nabłonkowych głowy i szyi są rozbieżne. Chemioterapia indukcyjna okazała się metodą mało skuteczną, natomiast chemioterapia stosowana równocześnie z napromienianiem pozwala uzyskać niewielką, ale znaczącą korzyść kliniczną. Przykładem nowotworów, w których skojarzone leczenie z udziałem chemioterapii i radioterapii pozwala uniknąć okaleczających zabiegów chirurgicznych, jest rak odbytu i miejscowo zaawansowany rak krtani. Omówiono przyczyny dotychczasowych niepowodzeń w stosowaniu tej metody oraz przedstawiono perspektywy jej rozwoju.*

#### Current aspects of combined radiotherapy and chemotherapy

*Reviewed were clinical studies on combined radiotherapy and chemotherapy in selected epithelial malignancies. The clinical studies on this strategy were initiated in the early 60' and the present experience includes several hundred phase II and III studies. Two major tactics of combining drugs and radiation include their sequential and concomitant application. The former allows for exploiting independent action or spatial co-operation of both modalities, whereas the latter is based on the concept of direct interaction between them. Combining drugs and radiation have resulted in clinical benefit in a few frequent epithelial malignancies and in others replaced previously used mutilating surgery. A clear advantage from adding chemotherapy to radiation has been observed in cervical cancer and in oesophageal cancer. In patients with locally advanced NSCLC both, induction and concomitant chemotherapy have resulted in a clinical benefit, the results though are still highly unsatisfactory. Results of clinical studies in head and neck cancer are contradictory; induction chemotherapy has been shown generally ineffective, whereas concomitant chemoradiation is associated with modest, yet clinically useful benefit. Examples of the tumours in which combined chemotherapy and radiation have successfully replaced mutilating surgery include anal carcinoma and locally advanced laryngeal cancer. Discussed were reasons for failures in the use of this strategy and its further prospects.*

**Słowa kluczowe:** skojarzone leczenie nowotworów, chemioterapia, radioterapia

**Key words:** combined modality treatment, cancer, chemotherapy, radiotherapy

Odkrycie w końcu ubiegłego stulecia promieniowania jonizującego było zwrotnym punktem w rozwoju leczenia nowotworów. W ciągu następnych dekad radioterapia stała się drugą obok chirurgii metodą leczenia onkologicznego. Jej dalszy rozwój doprowadził do przełomowej

poprawy wyników leczenia wielu nowotworów, a w innych pozwolił na uniknięcie stosowanych wcześniej okaleczających zabiegów operacyjnych. Szacuje się, że spośród około 45% ogółu chorych na nowotwory, u których w krajach Unii Europejskiej można obecnie uzyskać trwałe wyleczenie, u 22% główną metodą leczenia stanowi zabieg operacyjny, u 18% – radioterapia, a u pozostałych 5% –

chemioterapia [1]. Wprowadzenie tej ostatniej metody doprowadziło do spektakularnego postępu przede wszystkim w leczeniu nowotworów układuowego oraz niektórych nowotworów wieku dziecięcego, natomiast w nowotworach nabłonkowych jej skuteczność okazała się mniejsza. W nowotworach tych podstawę leczenia nadal stanowią chirurgia i radioterapia, a metody systemowe są najczęściej ich uzupełnieniem.

Pierwsze próby kojarzenia napromieniania i leczenia chemicznego podjęto przed ponad 40. laty i taktyka ta jest nadal przedmiotem intensywnych badań doświadczalnych i klinicznych. W większości dotychczasowych prób klinicznych obie metody stosowano sekwencyjnie, co pozwalało wykorzystać jedynie ich niezależne działanie lub tzw. „efekt przestrzenny” (połączenie miejscowego działania radioterapii i systemowego chemioterapii). Drugi kierunek badań zakładał bezpośrednie współdziałanie pomiędzy napromienianiem i cytostatykami, lecz w tym przypadku konieczne było ich równoczesne stosowanie. Podstawy teoretyczne, dotyczące obu wymienionych taktyk, przedstawiono we wcześniejszych doniesieniach [2-5].

W ciągu ostatnich dziesięcioleci skojarzone leczenie z udziałem chemioterapii i radioterapii stało się w wielu nowotworach postępowaniem standardowym. Należą do nich przede wszystkim nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego, nowotwory wieku dziecięcego, a spośród guzów nabłonkowych wieku dorosłego – rak piersi, rak odbytnicy i drobnokomórkowy rak płuca. Taktyka leczenia tych nowotworów jest powszechnie znana, zatem pominięto je w niniejszym przeglądzie. Jego przedmiotem są natomiast te nowotwory nabłonkowe wieku dorosłego, w których chemioterapia stanowi uzupełnienie tradycyjnie stosowanej radioterapii. Z uwagi na ograniczenia objętościowe przegląd ten obejmuje przede wszystkim wyniki prospektywnych badań z losowym doбором chorych oraz metaanaliz.

### **Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi**

Podstawowymi metodami leczenia raków okolicy głowy i szyi są chirurgia i radioterapia. Obie z nich pozwalają uzyskać wyleczenie u większości chorych we wczesnych fazach choroby. W bardziej zaawansowanych stadiach leczenie chirurgiczne jest jednak na ogół związane ze znacznym okaleczeniem, a napromienianiu towarzyszą często poważne powikłania. Co ważniejsze, odsetek miejscowych wyleczeń pod wpływem wyłącznej radioterapii nie przekracza 30%, a niewyleczenie pierwotnego guza lub jego nawrót są na ogół związane z dużymi dolegliwościami. Chemioterapia stanowiła przez wiele lat formę leczenia paliatywnego chorych z zaawansowanym guzem oraz z nawrotem po uprzednim leczeniu miejscowym. Koncepcja kojarzenia chemioterapii i radioterapii w tej grupie nowotworów pojawiła się już w latach 60. [6, 7]. W pierwszych badaniach stosowano dostępne wówczas preparaty, przede wszystkim z grupy antymetabolitów. W późniejszych próbach najczęściej stosowano schemat zawierający cisplatinę i fluorouracyl, który u nie leczonych wcześniej

chorych pozwala uzyskać 50-70% odpowiedzi [8, 9]. Miarą zainteresowania skojarzonym leczeniem, z udziałem radioterapii i chemioterapii, u chorych na nowotwory głowy i szyi jest obszerne piśmiennictwo dotyczące tego zagadnienia. Obejmuje ono kilkaset badań II fazy i blisko 100 prób klinicznych z losowym doбором chorych.

Badania te prowadzono w dwóch głównych kierunkach. Pierwszy z nich obejmował chemioterapię poprzedzającą napromienianie (indukcyjną), drugi – równoczesne stosowanie obu metod. Teoretyczną przesłanką dla chemioterapii indukcyjnej był probabilistyczny model, określający ryzyko powstania spontanicznych mutacji w komórkach nowotworowych, opracowany w latach 70. przez Goldiego i Coldmana [10]. Zakładał on, że ryzyko pojawienia się chemioopornych komórek zwiększa się wraz ze wzrostem ich liczby w obrębie guza. W tej sytuacji logiczne wydawało się rozpoczynanie chemioterapii w możliwie wczesnej fazie choroby. Bezpośrednie przeniesienie tych teoretycznych założeń do praktyki klinicznej okazało się jednak trudne. Niemożliwe było na przykład określenie momentu, w którym zaczyna się rozwijać chemiooporność komórek nowotworowych. Co ważniejsze, wspomniany model nie uwzględniał wzajemnych zależności, towarzyszących leczeniu wielodyscyplinarnemu, na przykład możliwości nasilenia repopulacji komórek nowotworowych pod wpływem chemioterapii [11]. Wreszcie, nowotwory nabłonkowe głowy i szyi charakteryzują się na ogół dużym udziałem komórek znajdujących się poza cyklem podziałowym. Wykazują one małą podatność na leczenie chemiczne i powinny być niszczone przede wszystkim miejscowymi metodami.

Niezależnie od tych ograniczeń koncepcja indukcyjnej chemioterapii przez wiele lat budziła wiele nadziei. Spodziewano się, że wstępne zmniejszenie masy guza pozwoli zwiększyć odsetek miejscowych wyleczeń pod wpływem radioterapii, a zastosowanie leczenia chemicznego w pełnej dawce zmniejszy ryzyko rozsiewu krwiopochodnego. Te nadzieje oparte były także na pozytywnych wynikach licznych badań pilotowych. Zaletą indukcyjnej chemioterapii była łatwość w jej stosowaniu i niewielka toksyczność, a w wielu przypadkach leczenie to podejmowano po prostu z powodu długiego oczekiwania na rozpoczęcie napromieniania. W efekcie metoda ta zaczęła się rozpowszechniać i mimo braku bezpośrednich dowodów jej skuteczności, w wielu krajach stała się niemal postępowaniem standardowym [12]. Wydawało się, że potwierdzenie celowości jej stosowania w badaniach z losowym doбором chorych stanowi wyłącznie kwestię czasu. Wyniki tych badań okazały się jednak rozczarowujące. Niemal wszystkie spośród kilkudziesięciu kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem indukcyjnej chemioterapii przyniosły wyniki negatywne [13-15]. Jej małą skuteczność potwierdziły także przeprowadzone kilka lat temu dwie metaanalizy [16, 17]. Pewien wyjątek stanowi kilka badań dotyczących miejscowo zaawansowanego raka krtani i krtaniowej części gardła [18, 19]. Celem tych prób nie było uzyskanie poprawy wyników leczenia, ale określenie możliwości zastąpienia okaleczających zabiegów operacyjnych leczeniem zachowawczym z udziałem

indukcyjnej chemioterapii i napromieniania. Istotnie, okazało się, że metoda ta może stanowić alternatywę dla leczenia operacyjnego. Konstrukcja tych badań (brak grupy kontrolnej leczonej wyłącznie napromienianiem) nie pozwala jednak rozstrzygnąć, jaką rolę w leczeniu skojarzonym odgrywała chemioterapia.

Istnieje kilka możliwych przyczyn negatywnych wyników prób klinicznych z udziałem indukcyjnej chemioterapii w omawianej grupie nowotworów [3, 4, 15, 20]. Pierwszą z nich są czynniki biologiczne, np. ograniczona chemiowrażliwość tych guzów, możliwość chemicznej indukcji szczepów komórek krzyżowo opornych na napromienianie lub wspomniane wcześniej zjawisko pobudzenia repopulacji komórek nowotworowych. Inną przyczyną może być większa toksyczność skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii i związane z tym trudności w realizacji przyjętego planu napromieniania. Wiele zastrzeżeń budzi także nieodpowiednia metodyka wielu badań, w tym szczególnie zbyt mała liczebność i znaczna niejednorodność kliniczna badanych populacji chorych. Niezależnie od przyczyn tego negatywnego bilansu, trudno obecnie zalecać indukcyjną chemioterapię jako postępowanie standardowe u chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory głowy i szyi. Być może opracowanie bardziej skutecznych i mniej toksycznych schematów chemioterapii pozwoli uzyskać postęp w tej dziedzinie.

W odróżnieniu od chemioterapii indukcyjnej zastosowanie równoczesnej chemioterapii i radioterapii przyniosło pewien postęp w leczeniu nowotworów głowy i szyi [14, 21, 22]. Wyższość tej metody nad wyłączną radioterapią wykazano w kilku badaniach z losowym doбором chorych [23-27], przy czym z reguły wydłużenie czasu przeżycia uzyskiwano dzięki większej liczbie wyleczeń miejscowych. Bezpośrednie badania porównawcze indukcyjnej chemioterapii i chemioterapii stosowanej równocześnie z napromienianiem wykazały wyraźną wyższość tej ostatniej [29-31]. Pozytywne spostrzeżenia, dotyczące równoczesnej chemioradioterapii, potwierdzają wyniki dwóch metaanaliz, w których oszacowano, że metoda ta pozwala zwiększyć odsetek długotrwałych przeżyć o 8-12% w porównaniu z wyłączną radioterapią [16, 17]. Wydaje się, że spośród ogółu nowotworów głowy i szyi leczenie skojarzone z udziałem chemioterapii jest najbardziej uzasadnione w odniesieniu do raka nosowej części gardła [26]. Najpewniej jest to związane z względnie dużą chemiowrażliwością i promieniowrażliwością tego nowotworu, a także jego znaczną skłonnością do rozsiewu.

Istotnym ograniczeniem w równoczesnym stosowaniu chemioterapii i radioterapii jest wysoka wczesna toksyczność tej metody, często utrudniająca realizację planu leczenia. Istnieje także ryzyko nasilenia późnych odczynów popromiennych pod wpływem chemioterapii (zagadnienie to rzadko było przedmiotem szczegółowej analizy w dotychczasowych badaniach klinicznych). Z tego powodu radiochemioterapia powinna być stosowana ze szczególną rozwagą i wyłącznie w ośrodkach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie. W ostatnich latach rozwinęły się alternatywne metody frakcjonowania radioterapii, których skuteczność także wydaje się być większa od tradycyjnego

napromieniania [32-34]. W konsekwencji podjęto zatem próby kojarzenia tych metod z leczeniem chemicznym. Jedno z pierwszych badań randomizowanych, przy zastosowaniu chemioterapii w uzupełnieniu napromieniania hiperfrakcjonowanego, wskazuje, że leczenie to jest względnie dobrze tolerowane i pozwala uzyskać nieco lepsze wyniki w porównaniu z wyłącznym napromienianiem [35].

### Niedrobnokomórkowy rak płuca

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w większości rozwiniętych krajów świata. Rak niedrobnokomórkowy, obejmujący trzy postacie histologiczne: raka płaskonabłonkowego, gruczolowego i wielkokomórkowego, stanowi 75-80% ogółu złośliwych guzów płuca. Jediną skuteczną metodą leczenia tych nowotworów pozostaje zabieg operacyjny, ale kwalifikuje się do niego jedynie 15-25% chorych. Ponadto, mimo stałego postępu w technikach chirurgicznych, wyniki leczenia nawet w tych wyselekcjonowanych grupach są złe – odsetek pięcioletnich przeżyć nie przekracza na ogół 40%. Skuteczności leczenia nie poprawia pooperacyjne napromienianie [36], natomiast próby stosowania przedoperacyjnej chemioterapii, aczkolwiek zachęcające [37-39], wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Radioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego z powodu znacznego miejscowego zaawansowania guza lub masywnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (stopień IIIB i częściowo IIIA). Chorzy tacy już w momencie rozpoznania stanowią ponad połowę ogółu przypadków. Wyniki napromieniania w tej grupie pozostają od kilkadziesiąt lat na niezmiennym, bardzo niskim poziomie (kilka procent pięcioletnich przeżyć), a niemal 80% niepowodzeń związanych jest z krwiopochodnym rozsiewem nowotworu [40, 41]. Rola radioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka płuca była przedmiotem trzech badań randomizowanych, w których porównywano bezwłocznę napromienianie z napromienianiem rozpoczynanym dopiero w momencie pojawienia się dolegliwości związanych ze wzrostem guza [42-44]. W dwóch spośród tych badań czas przeżycia chorych w obu grupach był podobny [42, 43]. Z tego powodu niektórzy autorzy ograniczają wskazania do radioterapii do przypadków przebiegających z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej [45, 46].

Próby poprawy skuteczności radioterapii obejmują trzy główne kierunki badań: podwyższenie całkowitej dawki napromieniania, przede wszystkim poprzez stosowanie technik opartych na trójwymiarowym planowaniu, skrócenie całkowitego czasu leczenia w wyniku niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania, oraz kojarzenie radioterapii z leczeniem chemicznym. Mimo że jeszcze do niedawna celowość stosowania chemioterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca budziła wątpliwości, doświadczenia dotyczące skojarzonego leczenia z udziałem tej metody są największe. Być może wynika to z faktu, że

taktyka ta, w odróżnieniu od pozostałych, zakłada nie tylko zwiększenie miejscowej skuteczności leczenia, ale także zahamowanie rozsiewu guza poza polem napromieniania. Dotychczasowa wiedza w tej dziedzinie oparta jest na licznych badaniach pilotowych oraz kilkunastu badaniach z losowym doбором chorych. Podobnie jak w przypadku nowotworów głowy i szyi, dwie podstawowe metody obejmują tutaj stosowanie radioterapii i chemioterapii w sposób sekwencyjny lub równoczesny. Zaletą pierwszej jest możliwość podania schematów wielolekowych w pełnych dawkach i bez ryzyka znacznego nasilenia toksyczności, natomiast wadą – opóźnienie w rozpoczęciu napromieniania. Druga metoda pozwala wykorzystać „radiouczulające” właściwości niektórych cytostatyków, jest jednak bardziej toksyczna i z tego powodu na ogół wymaga obniżenia dawek leków lub zastąpienia schematów wielolekowych jednolekowymi.

Spośród pięciu większych badań randomizowanych, w których stosowano chemioterapię przed napromienianiem lub przed i po napromienianiu [47-53], w trzech [49-53] jednoznacznie wykazano wyższość tej metody nad wyłączną radioterapią (Tab. I). Co ciekawe, we wszystkich tych badaniach wydłużenie czasu przeżycia było związane ze zmniejszeniem ryzyka rozsiewu krwiopochodnego. Wśród wymienionych doniesień uwagę zwraca duże (452 chorych) międzygrupowe badanie amerykańskie, w którym porównano trzy metody leczenia: napromienianie standardowe dawką 60 Gy w ciągu 6 tygodni, napromienianie hiperfrakcjonowane w dawce całkowitej 69,6 Gy (2 frakcje dziennie po 1,2 Gy) i napromienianie konwencjonalne poprzedzone 2 cyklami chemioterapii z udziałem cisplatyny i winblastyny [53]. Badanie to wykazało, że zastosowanie chemioterapii wydłuża medianę czasu przeżycia o 2 miesiące w porównaniu do standardowej radioterapii, natomiast wyniki napromieniania metodą hiperfrakcjonowaną mieściły się pomiędzy dwiema wyżej wymienionymi grupami.

**Tab. I. Randomizowane badania z zastosowaniem sekwencyjnej chemioterapii i radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca**

Autorzy (poz. piśmiennictwa)	Liczba chorych	Leczenie czas	Wpływ na przeżycia (p)
Mattson i wsp. [47]	252	RT CT-RT-CT <sup>1</sup>	NS
Morton i wsp. [48]	114	RT CT-RT-CT <sup>2</sup>	NS
Le Chevalier i wsp. [49, 50]	353	RT CT-RT-CT <sup>3</sup>	<0,05
Dillman i wsp. [51, 52]	155	RT CT <sup>4</sup> -RT	0,012
Sause i wsp. [53]	452	RT HFX RT CT <sup>4</sup> +RT	NS 0,03

RT – radioterapia; CT – chemioterapia; NS – nie znamienne statystycznie; HFX RT – napromienianie hiperfrakcjonowane; <sup>1</sup>CAP (cyklofosfamid, doksorubicyna, cisplatyna); <sup>2</sup>MACC (metotreksat, doksorubicyna, cyklofosfamid, lomustyna); <sup>3</sup>cisplatyna, winblastyna, lomustyna, cyklofosfamid; <sup>4</sup>cisplatyna, winblastyna

We wszystkich „pozytywnych” badaniach klinicznych stosowano schematy chemioterapii zawierające cisplatynę. Odpowiada to wynikom opublikowanej przed kilku laty metaanalizy dotyczącej roli chemioterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca [54]. Wykazała ona, że korzyść kliniczną, związaną z leczeniem chemicznym tej grupy nowotworów, obserwowano wyłącznie przy użyciu schematów zawierających wymieniony lek.

Doświadczenia dotyczące równoczesnej radioterapii i chemioterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca obejmują kilka badań randomizowanych. Także i w tym przypadku niemal zawsze stosowano pochodne platyny – w formie terapii jednolekowej lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami. Wybór ten jest uzasadniony „promieniouczulającymi” właściwościami tych preparatów. Promieniouchulenie jest wynikiem tworzenia przez pochodne platyny trwałych połączeń (adduktów) z kwasami nukleinowymi komórek nowotworowych [55]. Dodatkową zaletą tych preparatów jest to, że tylko w niewielkim stopniu nasilają one toksyczność napromieniania. Spośród pięciu większych badań randomizowanych, w których stosowano jednolekową terapię pochodnymi platyny [56-60], tylko w jednym [56] udało się wykazać wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu z wyłączną radioterapią (Tab. II). W badaniu tym skuteczna okazała się metoda polegająca na podawaniu przed każdą frakcją napromieniania niewielkiej (6 mg/m<sup>2</sup>) dawki cisplatyny. Praca ta spotkała się jednak z krytyką, ponieważ w ramieniu kontrolnym zastosowano suboptymalną metodę radioterapii (55 Gy z trzytygodniową planowaną przerwą). Spośród trzech badań, w których równocześnie z napromienianiem stosowano chemioterapię wielolekową [61-63], w dwóch [62, 63] wykazano znamienne poprawę wyników leczenia w porównaniu z wyłączną radioterapią (Tab. II). Ta forma leczenia związana była jednak z wyraźnym nasileniem wczesnej i późnej toksyczności [64]. W odróżnieniu od badań z zastosowaniem sekwencyjnej chemioterapii i radioterapii, w przypadku równoczesnego stosowania obu metod, korzyść kliniczną uzyskiwano wyłącznie dzięki większej miejscowej skuteczności skojarzonego leczenia. Bezpośrednie porównanie chemioterapii sekwencyjnej i równoczesnej z napromienianiem było dotychczas przedmiotem tylko jednego badania klinicznego [65]. W badaniu tym wykazano wyższą skuteczność drugiej z wymienionych metod, a towarzyszące jej niepożądane objawy autorzy pracy uznali za możliwe do zaakceptowania.

Przedstawione doniesienia, jak również wyniki metaanalizy dotyczącej tego zagadnienia [66], wskazują, że zastosowanie chemioterapii w uzupełnieniu napromieniania pozwala u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca uzyskać niewielką, ale statystycznie istotną poprawę wyników. Wydaje się jednak, że podobny efekt można również uzyskać stosując przyspieszone hiperfrakcjonowane napromienianie (CHART) [67]. Ponadto, niezależnie od osiągniętego postępu, wiele kwestii związanych ze skojarzonym leczeniem tej grupy nowotworów pozostaje nadal nierozstrzygniętych. Należą do nich m.in. optymalny sposób łączenia radioterapii i chemioterapii, forma frakcjonowania napromieniania,

dobór cytostatyków z uwzględnieniem leków najnowszej generacji (taksany, gemcytabina, winorelbina), ocena wpływu skojarzonego leczenia na jakość życia, a także aspekty farmakoekonomiczne. Zagadnienia te powinny być uwzględnione w przyszłych badaniach klinicznych.

**Tab. II. Randomizowane badania oceniające efekt równoczesnej chemioterapii i radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca**

Autorzy (poz. piśmiennictwa)	Liczba chorych	Leczenie	Wpływ na czas przeżycia (p)
Schaake-Koning i wsp. [56]	308	RT RT+ DDP (1 x dz.) RT+ DDP (1 x tyg.)	0,009 NS
Trovo i wsp. [57]	173	RT RT+ DDP (1 x dz.)	NS
Soresi i wsp. [58]	95	RT RT+ DDP (co 3 tyg.)	NS
Blanke i wsp. [59]	183	RT RT+ DDP (1 x tyg.)	NS
Clamon i wsp. [60]	283	RT <sup>1</sup> RT + CBDCA (1 x tyg.) <sup>1</sup>	NS
Trovo i wsp. [61]	111	RT RT+CT <sup>2</sup>	NS
Jeremic i wsp. [62]	169	HFX RT HFX RT+CT <sup>3</sup> HFX RT+CT <sup>4</sup>	0,003 NS
Jeremic i wsp. [63]	131	HFX RT HFX RT+CT <sup>5</sup>	0,021

RT – radioterapia; DDP – cisplatyna; CBDCA – karboplatyna; CT – chemioterapia;

NS – nie znamienne statystycznie; HFX RT – napromienianie hiperfrakcjonowane; <sup>1</sup>wszyscy chorzy otrzymali również indukcyjną chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny i winblastyny; <sup>2</sup>MACC (metotreksat, dokso-rubicyna, cyklofosfamid, lomustyna); <sup>3</sup>karboplatyna + etopozyd (1 x tyg.); <sup>4</sup>karboplatyna + etopozyd (co 2 tyg.); <sup>5</sup>karboplatyna + etopozyd (codziennie)

## Rak odbytu

Tradycyjną formą leczenia raka odbytu przez całe dziesięciolecie pozostawał doszczętny zabieg operacyjny. Leczenie takie niemal zawsze związane było ze znacznym okaleczeniem, udział pięcioletnich przeżyć wynosił jedynie 40-60%, a u wielu chorych dochodziło do nawrotu miejscowego [68, 69]. W roku 1974 opublikowano kazuistyczne doniesienie dotyczące trzech chorych na raka odbytu, u których pod wpływem równoczesnej radioterapii i chemioterapii udało się uzyskać całkowitą remisję potwierdzoną badaniem mikroskopowym [70]. W ciągu następnych kilku lat metoda ta upowszechniła się, przy czym początkowo stosowano ją wyłącznie jako postępowanie przedoperacyjne. Z uwagi na to, że pod wpływem radiochemioterapii uzyskiwano 75-90% długotrwałych remisji całkowitych, na początku lat 80. wysunięto hipotezę, że metoda ta może w większości przypadków zastąpić zabieg operacyjny [71, 72]. Kolejne obserwacje kliniczne w pełni potwierdziły te założenia; światowe piśmiennictwo ostatnich 20 lat obejmuje materiał około 1000 chorych leczonych w ten sposób. Leczenie zachowawcze sta-

ło się z czasem postępowaniem standardowym, a zabieg chirurgiczny stosowany jest niemal wyłącznie w przypadkach niepowodzeń leczenia zachowawczego oraz w wybranych przypadkach raków zaawansowanych [73]. Rak odbytu stał się zatem klasycznym przykładem skuteczności skojarzonego leczenia z udziałem radioterapii i chemioterapii.

Ponieważ odległe wyniki radiochemioterapii okazały się co najmniej tak samo dobre, jak uzyskiwane pod wpływem okaleczającego zabiegu operacyjnego, ze względu etycznych nigdy nie przeprowadzono badania bezpośrednio porównującego te dwie metody. Przedmiotem dyskusji pozostawała jednak rola chemioterapii w zachowawczym leczeniu raka odbytu. W niektórych doniesieniach sugerowano, że skuteczność wyłącznej radioterapii może być równie wysoka jak leczenia skojarzonego [74-76]. Leczenie chemiczne powoduje szereg ogólnoustrojowych objawów niepożądanych, a stosowane równocześnie z radioterapią dodatkowo nasila odczyny popromienne, zatem logiczne wydawało się zweryfikowanie jego roli w skojarzonym leczeniu. Zagadnienie to było przedmiotem dwóch badań z losowym doborem chorych, porównujących wyłączną radioterapię z leczeniem skojarzonym z udziałem radioterapii i chemioterapii [77, 78]. Oba z nich jednoznacznie wykazały, że chemioterapia znacząco poprawia możliwość uzyskania miejscowego wyleczenia guza, a co za tym idzie – pozwala uniknąć leczenia operacyjnego u większej liczby chorych.

Kolejnym dyskutowanym zagadnieniem był dobór schematu leczenia chemicznego. W większości badań prowadzonych w latach 80. i 90. stosowano modyfikacje oryginalnego zestawu dwulekowego zaproponowanego przez Nigro i wsp. w 1974 roku [70], zawierającego 5-fluorouracyl i mitomycynę. Ponieważ drugi z wymienionych preparatów związany jest ze znaczną toksycznością, wysunięto przypuszczenie, że można z niego zrezygnować na rzecz monoterapii 5-fluorouracylem [79]. Hipoteza ta została zweryfikowana w dużym międzygrupowym badaniu randomizowanym, które wykazało, że schemat dwulekowy, aczkolwiek bardziej toksyczny, pozwala uzyskać znacząco lepsze wyniki miejscowe niż monoterapia 5-fluorouracylem [80]. Dodatkowym ciekawym aspektem wspomnianej pracy było wykazanie, że u około połowy chorych z przetrwałym nowotworem po leczeniu zachowawczym można uzyskać całkowitą remisję, stosując „ratunkowe” napromienianie z równoczesną chemioterapią zawierającą cisplatynę i fluorouracyl. Zmniejsza to do około 10% udział chorych, u których konieczne jest przeprowadzenie leczenia operacyjnego. Przedmiotem obecnie prowadzonych badań jest między innymi ocena schematów leczenia zawierających cisplatynę w miejsce mitomycyny, określenie optymalnej dawki i sposobu frakcjonowania napromieniania oraz roli brachyterapii.

## Rak przetyku

Rak przetyku jest w skali świata jednym z najczęstszych, a równocześnie – najgorzej rokujących nowotworów złośliwych [81]. Przez ostatnie kilkadziesiąt lat podstawową

metodą leczenia tego guza pozostawał doszczętny zabieg operacyjny, jednak odsetek pięcioletnich przeżyć u chorych leczonych w ten sposób nie przekraczał na ogół 20% [82-84]. Metodą alternatywną jest radioterapia, ale także skuteczność tej metody jest bardzo niska [85]. Badania III fazy wskazują, że napromienianie przed- [86-88] lub pooperacyjne [89, 90] nie poprawia wyników leczenia chirurgicznego. Przyczyną małej skuteczności leczenia są zarówno częste nawroty miejscowe, jak i skłonność tego nowotworu do rozsiewu. Rola przedoperacyjnego leczenia chemicznego jest nadal kontrowersyjna [91, 92].

W ostatnich latach szczególne zainteresowanie budziły próby kojarzenia napromieniania i chemioterapii. Metoda ta pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi, a w dwóch badaniach z losowym doбором chorych, opublikowanych na początku lat 90., wykazano, że jest ona skuteczniejsza od wyłącznej radioterapii [93, 94]. W obu przypadkach stosowano schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, podawane równocześnie z napromienianiem. Niezależnie od osiągniętego postępu, u wielu chorych leczonych metodą skojarzoną, nie uzyskiwano miejscowego wyleczenia guza. W tej sytuacji kolejnym logicznym krokiem wydawały się próby połączenia chemioradioterapii z leczeniem chirurgicznym. Metodę obejmującą wstępną chemioradioterapię, a następnie resekcję przełyku porównano z wyłącznym leczeniem operacyjnym w czterech badaniach z losowym doбором chorych [95-98]. Wydłużenie czasu przeżycia wykazano tylko w jednym z nich, obejmującym wyłącznie chorych z rzadko w Europie występującym gruczolakorakiem przełyku [98]. Można sądzić, że przyczyną niepowodzeń wielodyscyplinarnego leczenia z udziałem chemioterapii, radioterapii i zabiegu chirurgicznego jest szczególnie wysoka toksyczność tego postępowania, w tym znaczna śmiertelność okołoperacyjna [95]. W tej sytuacji metoda ta nadal powinna być stosowana wyłącznie w ramach badań naukowych. Celem obecnie prowadzonych badań jest opracowanie schematów, które wykazywałyby większą skuteczność przeciwnowotworową, przy zachowaniu możliwego do zaakceptowania poziomu objawów niepożądanych. Badania te oparte są na dotychczasowych doświadczeniach w tej dziedzinie, przy czym ponownie weryfikowana jest celowość wykonywania zabiegów operacyjnych po skoja-

rzonym leczeniu zachowawczym. Można jednak z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że próby te w najlepszym przypadku przyniosą tylko niewielki postęp w porównaniu do obecnie uzyskiwanych wyników.

### Rak szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest w skali świata drugim co do częstości nowotworem złośliwym u kobiet [99]. Standardowym postępowaniem w tej grupie chorych przez ostatnich kilkadziesiąt lat pozostawało leczenie chirurgiczne z udziałem lub bez udziału napromieniania, oraz wyłączna radioterapia. Skuteczność leczenia chirurgicznego i radioterapii w stopniu IB i IIA jest niemal identyczna [100], natomiast w wyższych stopniach zaawansowania radioterapia stanowi metodę z wyboru. Udział nawrotów po napromienianiu w stopniu IIB zawarty jest w granicach od 20 do 50%, a w stopniu IIIB – od 50 do 75% [101, 102]. Najczęstszą formą niepowodzenia jest nawrót miejscowy guza [103, 104]. Z uwagi na lokalizację nowotworu podnoszenie dawki promieniowania wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań. Inne próby zwiększenia skuteczności radioterapii, obejmujące między innymi stosowanie promieniowania korpuskularnego, hipertermii, zwiększenia utlenowania guza i zmianę sposobu frakcjonowania, kończyły się na ogół niepowodzeniem.

Rak szyjki macicy cechuje się niewielką podatnością na leczenie chemiczne, zatem wskazania do stosowania tej metody wydawały się ograniczone. Pozytywne doświadczenia w kojarzeniu radioterapii i chemioterapii w innych nowotworach spowodowały jednak podjęcie prób w tym kierunku także w raku szyjki macicy. Pierwsze doświadczenia w tej dziedzinie były na ogół zniechęcające [105, 106]. W tej sytuacji pewnym zaskoczeniem było niemal równoczesne przedstawienie w roku 1999 wyników pięciu dużych badań z losowym doбором chorych [107-111; Tab. III], które jednoznacznie wykazały, że stosowanie obu metod jest skuteczniejsze od wyłącznej radioterapii lub radioterapii uzupełnionej hydroksymocznikiem (lekiem często stosowanym w Stanach Zjednoczonych jako „radiouczulacz”). We wszystkich tych badaniach radioterapię i chemioterapię stosowano równocześnie, co z reguły oznaczało podanie kilku iniekcji leków w całym okresie

Tab. III. Randomizowane badania oceniające efekt równoczesnej radioterapii i chemioterapii u chorych na raka szyjki macicy

Autorzy (poz. piśmiennictwa)	Liczba chorych	Stopień	Chirurgia	Chemioterapia	Wpływ na czas przeżycia (p)
Keys i wsp. [107]	374	IB2	po RT	-	
Peters i wsp. [108]	268	IA2-IIA	przed RT	DDP	<0,001
Morris i wsp. [109]	403	IB2-IVA	-	DDP/5FU	0,01
Rose i wsp. [110]	526	IIB-IVA	-	DDP	0,004
				HU	
				DDP	0,004
				DDP/HU/5FU	0,002
Whitney i wsp. <sup>1</sup> [111]	388	IIB-IVA	-	HU	
				DDP/5FU	0,018

RT – radioterapia; DDP – cisplatyna; 5FU – 5-fluorouracyl; HU – hydroksymocznik; <sup>1</sup>u wszystkich chorych przed zakwalifikowaniem do badania wykonywano usunięcie węzłów okołoaortalnych i chorych z przerzutami nie byli włączani

napromieniania. Ważne jest przy tym, że poszczególnymi badaniami objęto chore w stopniach zaawansowania od IB do IVA, leczone zarówno z udziałem, jak i bez udziału zabiegu operacyjnego. Wydaje się zatem, że poprawa skuteczności radioterapii w wyniku jej skojarzenia z leczeniem chemicznym dotyczy większości chorych, u których istnieją wskazania do napromieniania. Sprawą otwartą pozostaje optymalny schemat chemioterapii. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów nablónkowych, podstawowym lekiem wydaje się tutaj cisplatylna, którą stosowano we wszystkich wymienionych badaniach. W dwóch badaniach stosowano ją w formie monoterapii [107, 110], w tym w jednym [110] porównano bezpośrednio monoterapię z trzylekowym schematem, zawierającym dodatkowo 5-fluorouracyl i hydroksymocznik. Skuteczność obu metod okazała się niemal identyczna, natomiast schemat trzylekowy był znacznie bardziej toksyczny. Wydaje się zatem, że w kolejnych próbach jednolekowa terapia cisplatiną powinna być traktowana jako postępowanie standardowe.

## Podsumowanie

Trwające od kilkudziesięciu lat badania kliniczne nad kojarzeniem radioterapii i chemioterapii doprowadziły do postępu w leczeniu kilku często występujących nowotworów nablónkowych. W wielu innych przypadkach próby te zakończyły się jednak wynikiem negatywnym lub nie rozstrzygającym. Przyczyną tych niepowodzeń, obok cech biologicznych poszczególnych guzów i zwiększonej toksyczności leczenia, były często niewłaściwe metody prowadzenia badań klinicznych. Niejednokrotnie wnioski sugerujące wysoką skuteczność nowych metod leczenia wysuwano na podstawie badań pilotowych lub opartych na porównaniach historycznych. Z kolei szereg badań z losowym doborem chorych było obarczonych istotnymi brakami w zakresie zaplanowania, realizacji, analizy statystycznej i interpretacji. Porównywane grupy chorych niejednokrotnie były zbyt małe, aby wykazać skuteczność nowych metod. Przykładowo wykrycie 10% różnicy w pięcioletnim przeżyciu (np. pomiędzy 30% i 40%) z siłą testu 80% i przy poziomie istotności 5% wymaga udziału w badaniu 650 chorych [112]. Tak dużych badań niemal nigdy nie podejmowano. Wielokrotnie wyniki badań przedstawiano po względnie krótkim czasie obserwacji, uniemożliwiającym wiarygodną ocenę. Z kolei wiele dobrze zaplanowanych badań nie przyniosło odpowiedzi z powodu ich przedwczesnego przerwania po ujawnieniu się pozornych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Należy także uwzględnić powszechną skłonność autorów, a także niestety redakcji wielu czasopism, do publikowania jedynie wyników „pozytywnych” badań. Wielokrotnie badania, w których nie wykazano większej skuteczności nowej metody, uważane były za „nieudane” i nie zasługujące na publikację.

Taktyka kojarzenia radioterapii i chemioterapii nadal budzi duże nadzieje na uzyskanie istotnej poprawy wyników leczenia wielu nowotworów. Jej podstawową zaletą pozostaje połączenie miejscowego działania napromie-

niania i systemowego chemioterapii. Dane doświadczalne oraz niektóre badania kliniczne sugerują także możliwość poprawienia współczynnika terapeutycznego napromieniania pod wpływem promienioczułującego działania niektórych cytostatyków. Dalszy rozwój radioterapii i chemioterapii, a także postępy w dziedzinie radiobiologii i biologii molekularnej nowotworów stwarzają tutaj optymistyczne perspektywy. Duże nadzieje budzą zwłaszcza próby opracowania metod uwzględniających indywidualne cechy poszczególnych guzów. Tymczasem jednak metoda kojarzenia radioterapii i chemioterapii pozostawia nadal szereg znaków zapytania. Potrzeba dalszych poszukiwań w tej dziedzinie wydaje się zatem oczywista.

**Prof. dr hab. med. Jacek Jassem**  
Klinika Onkologii i Radioterapii  
Akademii Medycznej  
ul. Dębinki 7  
80-211 Gdańsk  
e-mail: jjassem@amedec.amg.gda.pl

## Piśmiennictwo

1. Tubiana M. The role of local treatment in the cure of cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 2061-2069.
2. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1979; 5: 85-91.
3. Tannock IF. Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1989; 16: 83-101.
4. Jassem J, Begg AC, Stewart FA i wsp. Combined chemotherapy and radiotherapy. W: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford University Press, Oxford, Tokyo, New York, 1995; 811-822.
5. Jassem J. Podstawy skojarzonej radioterapii i chemioterapii nowotworów. *Nowotwory* 1998, 48 (supl. 2), 9-14.
6. Fletcher GH, Suit HD, Howe CD i wsp. Clinical method of restaging radiation-sensitizing agents in squamous cell carcinoma. *Cancer* 1963; 16: 355-363.
7. Condit PT, Ridings GR, Coin JW i wsp. Methotrexate and radiation in the treatment of patients with cancer. *Cancer Res* 1964; 24: 1524-1533.
8. Rooney M, Kish J, Jacobs J i wsp. Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three courses induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 1985; 55: 1123-1128.
9. Jassem J, Gyergyay F, Kerpel-Fronius S i wsp. Combination of daily 4-hour infusion of 5-fluorouracil and cisplatin in the treatment of advanced head and neck squamous-cell carcinoma. A South-East European Oncology Group (SEEOG) study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 31: 489-494.
10. Goldie J, Coldman A. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-1733.
11. Whithers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-146.
12. Harari PM. Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a United States community standard of practice? *J Clin Oncol* 1997; 15: 2050-2055.
13. Jassem J. Indukcyjna chemioterapia chorych na nablónkowe nowotwory głowy i szyi. *Nowotwory* 1995, 45, 451-458.
14. Kawecki A. Chemioterapia jako element radykalnego leczenia skojarzonego nowotworów nablónkowych głowy i szyi: współczesne możliwości i perspektywy. *Nowotwory* 1998; 48: 96-108.
15. Jassem J, Bartelink H. Chemotherapy in locally advanced head and neck cancer: a critical reappraisal. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 447-462.
16. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.

17. El-Sayed S, Nelson N: Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-847.
18. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690.
19. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B i wsp. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899.
20. Al Sarraf M, Hussein M. Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1995; 13: 41-53.
21. Jassem J. Równoczesna chemioterapia i radioterapia chorych na nowotwory głowy i szyi. *Nowotwory* 1992; 42: 174-181.
22. Jassem J, Dewit L, Keus R i wsp. Concomitant chemotherapy and radiotherapy. W: Snow GB, Clark JR (red.) *Multimodality therapy for head and neck cancer*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992, 126-146.
23. Gupta N, Pointon R, Wilkinson P i wsp. A randomized clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy plus methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin Radiol* 1987; 38: 575-581.
- 23a. Calais G., Alfonsi M., Bardet E. i wsp. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081-2086.
24. Fu K, Phillips T, Silverberg I i wsp. Combined chemotherapy and radiotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: update of a Northern California Oncology Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1410-1418.
25. Merlano M, Benasso M, Corvo R i wsp. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 583-589.
26. Al Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG i wsp. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-1317.
27. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM i wsp. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-1324.
28. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B i wsp. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 43: 29-37.
29. Taylor IV SG, Murthy AK, Vannetzel J-M i wsp. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and 5-fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 385-395.
30. Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS i wsp. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 1990; 65: 1685-1691.
31. Merlano M, Corvo R, Margarino G i wsp. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: the final report of a randomized trial. *Cancer* 1991; 67: 915-921.
32. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T i wsp. Hyperfractionated compared with conventional radiotherapy in oropharyngeal carcinoma: an EORTC randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 779-780.
33. Sanchiz F, Milla A, Torner J i wsp. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1347-1350.
34. Skłodowski K, Maciejewski B, Tarnawski R i wsp. Continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer – 3-year treatment results of the randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1998; 48 (supl. 1): S9.
35. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR i wsp. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-1804.
36. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-263.
37. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C i wsp. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
38. Roth JA, Fosella F, Komaki R i wsp. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-680.
39. Depierre A, Milleron B, Moro D i wsp. Phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T1N0), II, IIIA non-small cell lung cancer: the French experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 465a.
40. Cox JD, Komaki R, Eisert D i wsp. Irradiation for inoperable carcinoma of the lung and high performance status. *JAMA* 1980; 244: 1931-1933.
41. 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. *Cancer* 1987; 59: 1874-1881.
42. Roswit B, Patno ME, Rapp R i wsp. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968; 90: 688-697.
43. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci 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: 33-38.
44. Reinfuss M, Gliński B, Kowalska T i wsp. Ocena wartości teleradioterapii w paliatywnym leczeniu chorych na nieoperacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca (kontrolowane doświadczenie kliniczne). *Nowotwory* 1997; 47: 313-321.
45. Payne DG. Non-small-cell lung cancer: should unresectable stage III patients routinely receive high-dose radiation therapy? *J Clin Oncol* 1988; 6: 552-558.
46. Collins TM, Ash DV, Close HJ i wsp. An evaluation of the palliative role of radiotherapy in inoperable carcinoma of the bronchus. *Clin Radiol* 1988; 6: 552-558.
47. Mattson K, Holsti LP, Holsti P i wsp. Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 477-482.
48. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL i wsp. Thoracic radiation therapy alone compared with chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Intern Med* 1991; 115: 681-686.
49. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E i wsp. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung carcinoma: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417-423.
50. Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M i wsp. Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 58 (list do redakcji).
51. 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 Engl J Med* 1990; 323: 940-945.
52. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL i wsp. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-1214.
53. Sause W, Scott C, Taylor S i wsp. RTOG 88-08, ECOG 458, preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205.
54. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
55. Dewit L. Combined treatment of radiation and cisdiaminedichloroplatinum (II): a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 403-426.
56. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O i wsp. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-530.
57. 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: 11-16.
58. Soresi E, Clerici M, Grilli R i wsp. A randomized clinical trial comparing radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1988; 15 (supl. 7): 20-25.
59. Blanke C, Ansari R, Montravadi R i wsp. A phase III trial of thoracic irradiation with and without concomitant cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1425-1429.
60. Clamon G, Herndon J, Cooper R i wsp. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 4-11.
61. Trovo MG, Minatel E, Veronesi A i wsp. Combined radiotherapy and chemotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced epidermoid bronchogenic carcinoma. A randomized study. *Cancer* 1990; 65: 400-404.
62. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L i wsp. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 452-458.
63. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L i wsp. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1065-1070.



64. Jeremic B, Jevremovic S, Mijatovic L i wsp. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1993; 71: 3732-3736.
65. Furuse K, Fukuoka M, Takada Y 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 458a.
66. Pritchard RS, Anthony P: Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-729.
67. Saunders M, Dische S, Barrett A i wsp. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 1997; 350: 161-165.
68. Beahrs OM. Management of cancer of the anus. *Am J Roentgenol* 1979; 133: 790-795.
69. Quan SHQ. Epidermoid carcinoma of the ano-rectum. *NY State J Med* 1977; 77: 2056-2057
70. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 345-356.
71. Sishy B, Remington JH, Hinson EJ i wsp. Definitive treatment of anal carcinoma by means of radiation therapy and chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 685-688.
72. Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 763-766.
73. Nowacki MP, Jaskóła K, Ołędzki J i wsp. Współczesne zasady leczenia skojarzonego raków okrężnicy, odbytnicy i odbytu. *Nowotwory* 1998; 48: 1011-1030.
74. Eschwege F, Lasser P, Chavy A i wsp. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 1985; 3: 145-150.
75. Pipard G, Allal A, Kurtz JM i wsp. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 59-66.
76. Svensson C, Goldman S, Friberg B. Radiation treatment of epidermoid cancer of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 67-73.
77. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348: 1049-1054.
78. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F i wsp. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040-2049
79. Byfield JF, Barone RM, Sharp TR i wsp. Conservative management without alkylating agents of squamous cell anal cancer using cyclical 5-Fu alone and x-ray therapy. *Cancer Treat Rep* 1985; 21: 1115-1125.
80. Flam M, John M, Pajak FP. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527-2539.
81. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
82. Roth JA, Putnam JBJ. Surgery for cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 1994; 21: 453-461.
83. Wobst A, Audisio RA, Colleoni M. Oesophageal cancer treatment: studies, strategies and facts. *Ann Oncol* 1998; 9: 951-962.
84. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma. I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 457-461.
85. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma. II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67: 457-461.
86. Launois B, Delarue D, Campion JP i wsp. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gyn Obstet* 1981; 153: 690-692.
87. Gignoux M, Roussel A, Paillet B i wsp. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the EORTC. *World J Surg* 1987; 11: 426-432.
88. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR i wsp. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992; 24: 108-113.
89. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A. Postoperative radiation therapy doses not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 123-130.
90. Fok M, Sham JST, Choy D i wsp. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113: 138-147.
91. Kelsen DP, Ginsberg R, Qian C i wsp. Chemotherapy followed by operation versus operation alone in the treatment of patients with localized esophageal cancer: a preliminary report of intergroup study 113 (RTOG 89-110). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 276a.
92. Kok TC, Lanschot J, Sirsema PD. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 277a.
93. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M i wsp. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-1598.
94. Coia L, Engstrom P, Paul A i wsp. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 29-36.
95. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP i wsp. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161-167.
96. Le Prise E, Etienne P, Meunier B i wsp. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73: 1779-1784.
97. Urba S, Orringer M, Turrisi A i wsp. A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer: updated analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 119a.
98. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D i wsp. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467.
99. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
100. Landoni F, Maneo A, Colombo A i wsp. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-540.
101. Coia L, Won M, Lanciano R. The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix: results of the Second National Practice Survey. *Cancer* 1990; 66: 2451-2456.
102. Perez C. Radiation therapy in the management of cancer of the cervix: part II. *Oncology* 1993; 7: 61-76.
103. Jampolis S, Andras J, Fletcher G. Analysis of sites and causes of failure of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975; 115: 681-685.
104. Karolewski K, Korzeniowski S, Sokołowski A i wsp. Zaawansowany rak szyjki macicy – ocena czynników prognostycznych wpływających na wyniki leczenia napromienianiem. *Nowotwory* 1999; 49: 153-158.
105. Grisby PW. Lack of proven efficacy of chemotherapy for patients with carcinoma of the uterine cervix. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4: 30-34.
106. Tseng Ch-J, Chang Ch-T, Lai Ch-H i wsp. A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gyn Oncol* 1997; 66: 52-58.
107. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB i wsp. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-1161.
108. Peters WA, Liu PY, Barrett R i wsp. Cisplatin, 5-fluorouracil, plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Report of a phase III intergroup study. *Gyn Oncol* 1999; 72: 443.
109. Morris M, Eifel PJ, Lu J i wsp. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-1143.
110. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB i wsp. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-1153.
111. Whitney CW, Sause W, Bundy BN i wsp. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the uterine cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-1348.
112. Simon RM. Design and analysis of clinical trials. W: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (red.) *Cancer: principles and practice of oncology* (wyd. 5). Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1997, 513-528.

Przyjęto do druku: 20 stycznia 2000 r.