

A tüdőrák sugárkezelése: visszatekintés és a legújabb evidenciák

Horváth Ákos¹, Bajcsay András²

¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Sugárterápia Tanszék, Debrecen,

²Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

A közlemény a szerzők klinikai tevékenysége, a hazai és nemzetközi irodalom alapján áttekinti az indikációk, a sugárterápiás technikák és az eredmények változásait a tüdőrák sugárkezelésében az 1980-as évektől napjainkig. Történeti áttekintésük végén ismertetik az indikációk jelenleg érvényes evidenciaszintjeit, a modern sugárterápiás technikákat és az azoktól elvárható eredményeket. *Magyar Onkológia* 49:209–213, 2005

Based on their experience, the authors survey Hungarian and international literature for changes of indications, techniques and results in lung cancer radiotherapy. At the end of historical review, the latest evidence-based levels of different indications, the up-to-date techniques and the expected results are discussed. *Horváth Á, Bajcsay A. Lung cancer radiotherapy: survey and latest evidences. Hungarian Oncology* 49:209–213, 2005



Bevezetés

Az Orvostovábbképző Egyetem Sugárterápiás Tanszékén ill. jogelődjénél, az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán a tüdőrák sugárkezelése már az 1960-as évektől nagy hagyományokra tekinthet vissza (25). A szűrővel kiemelt aránya és a reszekciós ráta stagnálása mellett az emelkedő incidencia egyre nagyobb feladatot jelentett a nem sebészi kezelés, ezen belül a sugárterápia számára. A növekvő mennyiségi kihívásokkal egyidejűleg az egyre magasabb minőségi követelményeknek is meg kellett felelnünk. Közleményünk célja a tüdőrák sugárkezelése terén az elmúlt negyed század fejlődését áttekinteni saját tevékenységünk, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalom tükrében. A változások érintették az indikációs kört, a sugárterápiás technikákat és az eredményeket.

Az indikációk változásának történeti áttekintése

A tüdőrák gyógyításában a vezető szerep a sebészi megoldásé volt és maradt. A sugárkezelés helyét az onkoterápiás tervben az operabilitáshoz

viszonyítva határoztuk meg (10), a kemoterápia a 80-as években még vagylagos kezelési mód volt ennél a kórképnél (1. táblázat). Az operábilis kissejtes tüdőrák 10x1,75 Gy preoperatív besugárzását ajánlották (1) pneumonectomia előtt. A posztoperatív ellátásban, valamint főleg az inoperábilis disszeminált kissejtes esetek palliációjában kombinált kemoterápia ill. „szisztémás” radioterápia jött szóba (30) alacsony dóziszú féltest-, ill. egésztest-besugárzás formájában. A profilaktikus koponyabesugárzásról (PCI) egyöntetű vélemény volt, hogy az agyi áttétképződést csökkenti, de a túlélést nem javítja (22).

Az operábilis nem kissejtes tüdőrák pre- és posztoperatív besugárzása mindig is vita tárgyát képezte, egyes kedvező közlések (31) dacára nem vált abszolút indikációvá a műtét morbiditása halmozódása miatt. Kivétel a Pancoast-tumor műtét előtti és utáni besugárzása. Ez Paulson 1957-es közleménye után (24) majdnem 50 évig követendő módszernek bizonyult, bár a hazai társszakmák szemléletében nehezen terjedt el. A korai, de kísérőbetegségek vagy elutasítás miatt műtetre nem kerülő nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek vagy kemoterápiában, vagy palliatív irradiációban részesültek a 60-80-as évek gyakorlata szerint, a két eljárás kombinációja szinte ellenjavallt volt.

Az inoperábilis nem kissejtes tüdőrák sugárkezelése jelentette és jelenti ma is a legfőbb kihívást. Az egyedüli palliatív radioterápia eredményei nem kápráztatták el a klinikusokat (7), a su-

Közlésre érkezett 2005. április 30.

Elfogadva: 2005. augusztus 3.

Levelezési cím: Dr. Horváth Ákos, DE OEC Sugárterápia, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Tel./Fax: 52-453-585

gárterápiás technikák fejlődése azonban fokoatosan lehetővé tette a nagyobb dózisok kevesebb mellékhatás árán történő közlését (9). Ennek következtében a sugárkezelés indikációja ennél a betegcsoportnál a 90-es évekre kivívtta helyét a választható palliációk (sugár-kemo-tüneti terápia) élén.

A sebészi és kemoterápiás lehetőségek, a diagnosztika eszköztárának folyamatos bővülése valamint a sugárbiológiai ismeretek és sugárterápiás technikai feltételek fejlődése napjainkra alaposan átforgalmazta az indikációs kört. 2001-ben jelent meg az indikációk evidenciákon alapuló összefoglalása (29), melyet pár évente részleteiben aktualizálnak (15, 18). Eszerint a kissejtes limitált tüdőrák (azelőtt: „operábilis”) nem sebészi kezelésében a szisztémás kemo- és lokoregionális radioterápia evidenciája a legmagasabb: I. komplett remisszió esetén a profilaktikus koponyabesugárzást is beleértve. A posztoperatív radioterápia nem vívott ki evidenciát, helyét átvette az adjuváns kemoterápia. A nem ablasztikusan operált (R 1-2) korai kissejtes esetekben, valamint a relapszusoknál a sugárterápia indikációja III. evidenciafokú. Extenzív kissejtesnél („inoperábilis disszeminált”) szintén a kemoterápia vette át a

prímet, sugárkezelés csak az agyi áttét kezelésében I. fokú, illetőleg kemoterápiával elért teljes remisszió esetén a PCI III. szintű evidencia. Helyi kiújulás esetén a második választású kezelési stratégiában a primer tumor/nyirokrégió irradációja ugyancsak III. erősségű.

A nem kissejtes IA-IIB stádiumban (azelőtt: „operábilis”) ma már a preoperatív irradáció nem indikált, a Pancoast-tumor neoadjuváns kemo-radioterápiája, műtete és szükség szerint konsolidációs kemoterápiája (20) a következő evidenciaösszeállításnál minden bizonnyal átveszi a Paulson-féle pre-posztoperatív irradáció helyét. Ha ebben a szövettani csoportban a korai elváltozás nem kerülhet műtetre, a besugárzás mint következő lehetséges helyi kezelési mód 2001-ben még csak III-as evidenciával bírt, de pl. az extracranialis manifestációk sztereotaxiás hipofrakcionált irradációjával elérhető eredmények (23) miatt a módszer jó eséllyel pályázhat magasabb fokozatra.

A IIIA-B kiterjedésű nem kissejtes („inoperábilis”) eseteknél a konkomitáns – esetleg szinkron – kemoterápia mellett az irradáció indikációjának evidenciaszintjét a beteg általános állapota határozza meg: jó állapotúaknál I, rossz kondícióban lévő panszosoknál III. A kétes operabilitású IIIA-B esetek neoadjuváns kemo-radioterápiája a közölt kedvező eredmények alapján (28) evidenciabesorolásra vár.

A IV st. nem kissejtes tüdőrákos betegeknek a kemoterápiát vezető szerep. Ha az áttétek uralhatók, a kemoterápiára választ észleltünk, és a beteg általános állapota megfelelő, a mellkasi palliatív radioterápia indikációja IV. evidenciaszintű. A modern indikációk rövid összefoglalását a 2. táblázat tartalmazza.

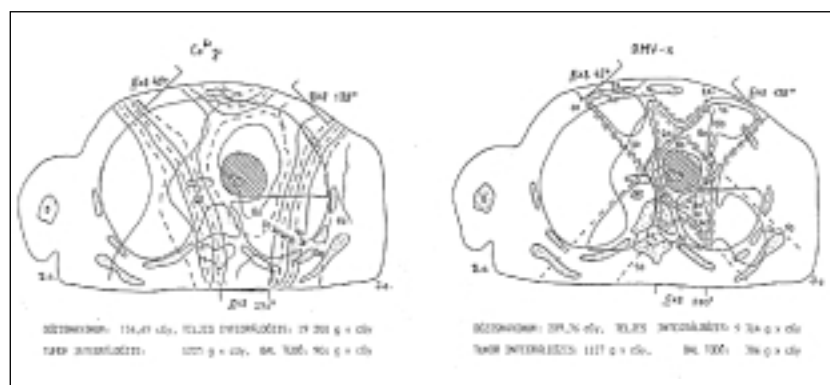
1. táblázat.
A sugárterápia
helye a tüdőrák
onkoterápiájában
az 1980-as években

	Kissejtes	Nem kissejtes
Operábilis	preoperatív lokális posztoperatív szisztémás	preoperatív lokális posztoperatív lokális
Inoperábilis	lokális szisztémás	palliatív lokoregionális

2. táblázat. A radioterápiás indikációk evidenciafoka tüdőrákban, 2001 ~

Kissejtes	Limitált		Extenzív
Egyéb terápia RT evidenciafok	Kemo I. (hiperfr.?!)	opus is, R ₀ R ₁₋₂ Ø III.	kemo cer. met.: I. egyéb: III.
Nem kissejtes	IA-IIB		Pancoast
Egyéb terápia RT evidenciafok	Opus Ø	nem op. III. (stereo?!)	opus neoadjuváns kemo-radio ?!
Nem kissejtes	IIIA-B		IV
Egyéb terápia RT evidenciafok	Konkomitáns kemo Jó állapot: I. Rossz állapot: III.	opus, R ₀ R ₁₋₂ Ø ?!	kemo Responder, jó állapot: IV.

1. ábra. Tüdőrák 3 mezős besugárzási terve különböző sugárminőségekkel, 1984



A sugárterápiás technikák fejlődése

Az elmúlt negyedszázad technikai fejlődése a radioterápiában felhasznált sugárminőségek, a célterefogat-besugárzási módszerek, az összdózis és frakcionálás, valamint a protrahálás terén hozott változást.

A sugárminőségek terápiás értékének összehasonlítására hazánkban először az Országos Onkológiai Intézetbe telepített Betatron (1976) körkörös és az 1985-ben üzembe állított Neptun lineáris gyorsító 29 ill. 9 MeV energiájú foton-sugárzásának felhasználásával nyílt lehetőség (9, 16). Ma már persze nem újság, hogy az akkori elnevezés szerint „nagyenergiájú fékezési rgt” sugárzást találtak hatékonyabbnak a telekobalt-irradiációval szemben: nagyobb energiája és kisebb félárnyéka miatt az ép struktúrák sugárterhelése azonos tumordózis mellett jelentősen kisebbnek bizonyult. Dózis-volumen hisztogramok helyett a 80-as években még ún. „hasznofaktort” számoltunk a teljes térfogat és a daganat térfogat-dózis hányadosából. Ez az 1. ábrán látható három-mezős tanulmánytervénél pl. 6,37-11,6-11,49%-nak bizonyult Co60y-9MVx-29MVx viszonylatában. A tüdő- és egyéb tumorok fotonbesugárzása azóta már világszerte általánossá vált, sőt napjainkban a

különböző nehézszeccske-sugárzások kezdenek teret nyerni közismerten nagyságrenddel magasabb relatív biológiai hatásosságuk miatt (3).

A céltérfigat meghatározása és megközelítési módszereiben következett be talán a legnagyobb fejlődés az elmúlt 25 évben. A primer tumor és a nyirokrégiók illesztett mezős besugárzásához képest már az irreguláris nagymezők és bennfoglalt szűkített mezők alkalmazása is nagy előrelépést jelentett (6). A célvolumen az érintett nyirokrégióon egy szinttel túlra is ki kellett terjesztenünk (2. ábra), a primer tumorra szűkített mezőt pedig boost irradiációban részesítettük (11). A képalkotó diagnosztika fejlődése és a sugárforrások multileaf kollimátorral való felszerelése segítségével innen jutottunk el napjainkra a konformális besugárzásig (3. ábra) és a CT/MR/PET képfüzió által bizonyítottan érintett nyirokcsomók elektív besugárzásáig. Az intenzitás-modulált radioterápia klinikai felhasználása a bronchuscarcinoma kezelésében még a kezdeti lépéseknél tart (21).

A frakcionálás és összdózis megválasztása ugyancsak kardinális kérdése a mindenkori sugárterápiás stratégiának. Mind a dóziseszkalációs, mind az eltérő frakcionálási törekvések (14) kezdete a hetvenes évek végére, nyolcvanas évek elejére tehető. A 3–4000 rad megelőzően szokásos összdózszt 5–6000-re, majd kis mezőből 80 Gy-re emelték (19), de a mellékhatások 50 Gy felett történő halmozódása miatt normális frakcionálás mellett ez nem vált általánossá. A szokásos napi 2 Gy-s frakcionáláson kívül a palliációban egyedül a hipofrakcionálás jött szóba 2–3 naponta 3–5 Gy-s adagokban között 30–40 Gy összdózsizig. A napi többszöri kisdózisú besugárzásnak akkor még az egységes nomenklatúrája sem alakult ki: ultra- (5), multi-, akcelerált-, szuperfrakcionálástól reméltük, hogy jobb helyi válasz mellett több esélyt adunk az ép szöveti regenerációnak. Tüdőráknál a hiperfrakcionálás a kissejtes szövettani típusban bizonyult hosszú távon szignifikánsan hatásosabbnak (27). Nem kissejtesnél 2004-ben konkurrens kemoterápia mellett a hiperfrakcionálással közölhető maximális tolerált összdózszt 80 Gy-ben még csak fázis I vizsgálattal állapították meg (17).

A protrahálás mint az ép és kóros szöveti sugárérzékenység különbségét fokozó sugárterápiás technikai lehetőség a tüdőrák teleterápiájában csekély jelentőségű. Munkacsoportunk 1985–88 között lefolytatott randomizált klinikai vizsgálatának egyik betegcsoportjában a 2. ábrán látható kiterjesztett irreguláris mezőt a 9 MeV-es lineáris gyorsító standard 200 cGy/min dózisteljesítménye helyett 50 cGy/min dózisirátával kezelte: sem a regresszió mértékében, sem a mellékhatások előfordulásában nem észleltünk különbséget (12).

A hörgőrák intraluminalis brachyterápiájában a protrahálásnak ellentmondásos szerepe van: az alacsonyabb dózisteljesítmény remélt jobb ép szöveteket kímélő hatásával szemben mindig a rövidebb applikációs időt igénylő magasabb dózisteljesítményű izotópokat részesítették előnyben. 1929-ben az első intraluminalis rádiumkezelés még 6–8 órát vett igénybe (4), míg a módszer

hazai bevezetésekor már rendelkezésre álló high-dose remote afterloading módszerrel egy frakció közlési ideje néhány percre rövidült (13).

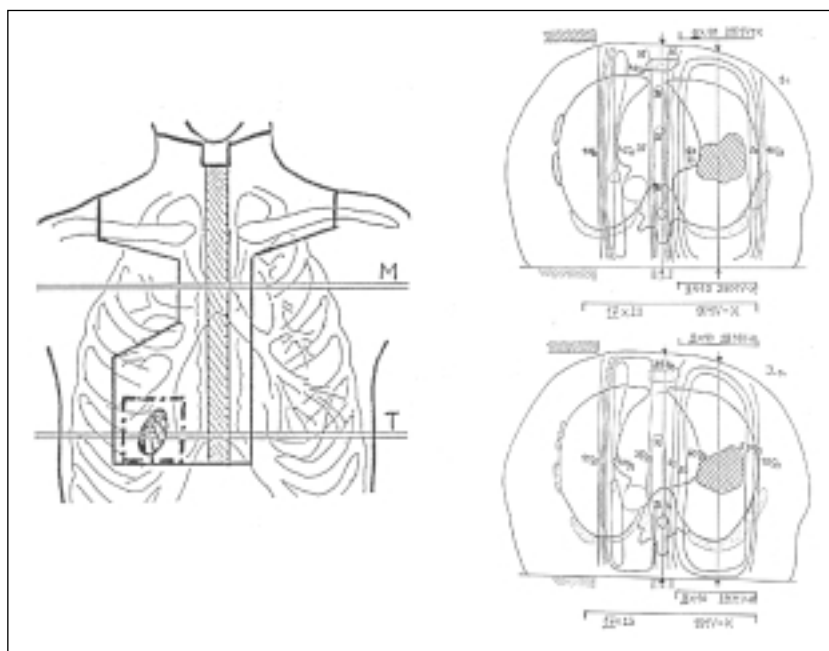
A sugárkezelés eredményeinek alakulása

A sugárkezelés eredményét a túlélés hossza és minősége ill. a mellékhatások aránya, valamint a helyi válasz mutatja. Mindhárom paraméter értelmezése és értékelése sokat változott az elmúlt évtizedekben.

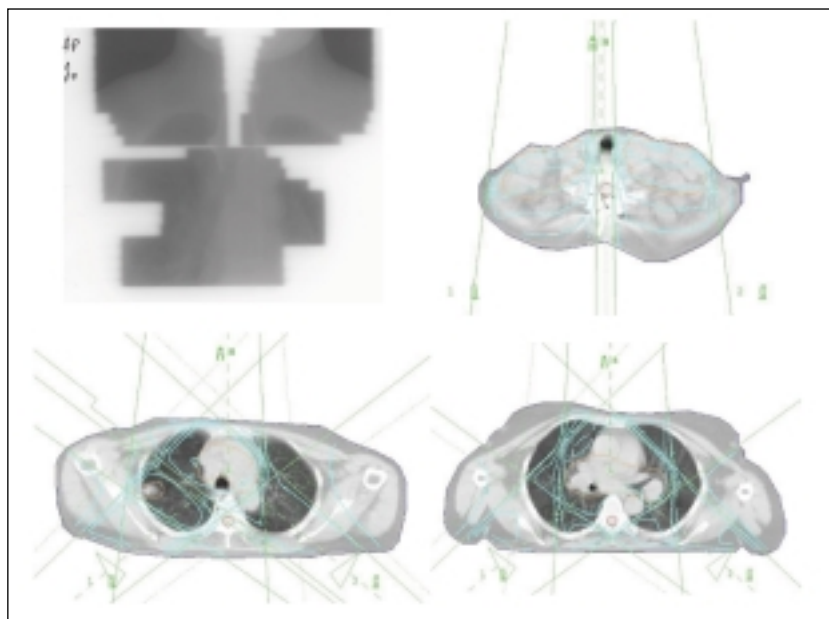
A túlélés mennyiségi mutatói közül kezdetben csak a nyers, átlagos, hónapokban kifejezett és az 5 éves túlélés %-os aránya szerepelt (7), majd a 80-as években az informatívabb medián túlélési mutatót is használtuk (12). Ebben az évtizedben az átlagos túlélést már nem számítják, a statisztikai módszerek fejlődésével megjelentek a

2. ábra.

Besugárzási terv, 1986. Opponáló irreguláris nagymező bennfoglalt kismezővel, különböző gyakoriságú gerinctakarással



3. ábra. $T_3N_3M_1$ tüdőtumor konformális besugárzási terve, 2003



tumorspecifikus, progressziómentes, tünet- és mellékhatásmentes, kockázati, stb. adatok is. Az összehasonlíthatóság kedvéért a 2004-es irodalomból kiemelve csak a medián és 5 éves túlélési adatokat szerepeltettük 3. táblázatunkban saját retrospektív és 1981-től prospektív anyagunk eredményei mellett. A kezelési módok is komplexebbé váltak, bár ezek evidenciáját nem szintekben adják meg, hanem az irodalmi eredményekből leszűrt ajánlások formájában (18).

A túlélés minőségére kezdetben még csak a „javult, változatlan, rosszabbodott” megjelölést használtuk (7), a követésben pedig a „munkaképes, ambuláns, hospitalizált” kategóriákat (8). A modern életminőség-felmérő kérdőíves módszerek (QLQ, FACT-G, HRQOL, stb.) még nem voltak ismertek, így az összehasonlítás már csak a szupportáció lehetőségeinek jelentős bővülése miatt sem állná meg a helyét.

A sugárkezelésre adott helyi válasz megítélése az adott időszakban rendelkezésre álló képalkotó diagnosztikai lehetőségek függvénye is. A komplett remisszió aránya pl. kissejtes tüdőráknál 16,6%, 38%, 44% volt a historikus, a 80-as évekbeli betegeinknél és a 2004-es irodalomban (2). Ugyanez nem-kissejtesnél 2,7%, 26,8%, 23%-nak adódott. Nyilvánvaló, hogy a 2004-ben elérhető 23%-os CR (23) megítélése szigorúbb és precízebb, mint a saját anyagunkban 1989-ben közölt 26,8%-é volt (12).

A mellékhatások csökkentése, az ép struktúrák védelme a sugárterápia technikai fejlődésének katalizátora, ugyanakkor a dóziseszkalációs törekvések, az akcelerált hiperfrakcionálási sémák, a másod-harmadgenerációs citosztatikumokkal kombinált irradiáció a terápia okozta morbiditást emeli. Kétségtelen, hogy a hajdani

dózislimitáló tényező, a káter (= röntgencsőmör) már csak történeti érdekesség, de a radiogén tracheo-oesophageitis most is a legfőbb akadálya az összdózis további emelésének. Saját két betegcsoportunk mellékhatásainak a 2004-es irodalmi adatokkal való számszerű összehasonlításánál (4. táblázat) figyelembe kell venni, hogy a kezelési módok agresszívebbé váltak azóta. Pusztán a kemoterápia hozzáadása egymagában 18%-kal emelte a Gr3 helyi (26) és 24%-kal a hematológiai (32) mellékhatásokat, természetesen a szignifikánsan jobb túlélés érdekében. A fibrózis előfordulásának megduplázódását a 70-es években kezeltékhez képest 1981-89-es anyagunkban a nagyobb célvolumen, a magasabb összdózis és a gondosabb detektálás magyarázza. A szofisztikáltabb céltérfigat-meghatározási és besugárzástervezési módszereknek köszönhetően azonban 2004-re elmaradtak a tüdőparenchyma korai és késői mellékhatásai (pneumonitis, fibrózis), valamint a már említett káteres tünetek.

Megbeszélés

A tüdőrák előfordulási gyakorisága emelkedik, gyógyításában a sugárterápia az elmúlt negyedszázad során a palliáció egyik lehetséges módszeréből a sebészet után másodikként választható lokális kezelési módszeren át a komplex terápia integráns részévé vált. Mindezt a társszakmák bővülő lehetőségei mellett (javuló sebészeti technikák és aneszteziológiai módszerek, új kemoterapeutikumok és szupportív szerek, informatívabb eszközös diagnosztika és képalkotás, stb.) a szakma a technikai fejlődés, a sugárbiológiai ismeretek jobb felhasználása segítségével vívta ki. Saját 1971-78-as retrospektív historikus és 1981-89 közötti randomizált prospektív vizsgálati beteganyagunk adatait a 2004-es irodalmi közlésekkel összevetve tekintettük át az eddig megtett utat. A sugárterápiás indikációkat az egyes szövettani típusokban és betegségstádiumokban ma már evidenciaszintekkel jellemzik, az újabb és újabb sugárterápiás módszerek jobb helyi választ biztosítanak kevesebb radiogén mellékhatás árán – lehetővé téve a kemoterápiával történő hatásos kombinációt is a jobb túlélés érdekében. A sebészeti megoldásokkal való kombináció indikációjának, választandó technikájának meghatározásában sokat segített a modern biostatisztika és betegkövetési módszerek alkalmazása is. Történeti visszatekintésünk egyben azt is alátámasztja, hogy az előfordulásban a világ élvonalába tartozó hazánkban – e kétes dicsőségen túl a tüdőrák gyógyításában is megtettük, megteszünk minden tőlünk telhetőt.

Irodalom

1. Bates M, Hurt RL, Levison V, Sutton M. Treatment of oat cell carcinoma of bronchus by preoperative radiotherapy and surgery. Lancet 1:1134-1142, 1974
2. Bogart JA, Herndon JE, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:460-468, 2004

3. táblázat.
Tüdőrákos betegek
túlélési adatai
radio(±kemo)-
terápiával

	Túlélés								
	1971-1978 (176 beteg)			1981-1989 (129 beteg)			2004 (irodalom)		
	átl.	med.	5 éves	átl.	med.	5 éves	átl.	med.	5 éves
Kissejtes limitált	10,7	?	–	12,9	8	?	–	12,8	20% (± op.)
Kissejtes extenzív	6,4	?	–	9	7	?	–	9,5	3é 5%
Nem kissejtes II. st.	13,9	?	2,9%	19	8,5	5%	–	38	56% (± op.)
Nem kissejtes III. st.	10,5	?	–	15,2	10	1,7%	–	21	30% (± op.)

4. táblázat. A tüdőrák sugárkezelésének mellékhatásai

Mellékhatások		1971-78	1981-89	2004
Korai helyi	Oesophageitis	49%	30,9%	16-48%
	Pneumonitis	?	15,1%	–
Korai általános	Hematológiai	42%	13,3%	37-60%
Késői helyi	Fibrózis	27%	52%	–
Késői általános	Káter	13,8%	11,5%	–

3. Bush D, Slater J, Jerry D, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 126:1198-1203, 2004
4. Cade S. Radium Treatment of Cancer. J & A Churchill, London 1929
5. Gyenes Gy. Az ultrafrakcionálás szerepe és jelentősége a sugárterápiában. *Magyar Radiológia* 58:204-210, 1984
6. Gyenes Gy, Horváth Á. A szabálytalan nagymezős besugárzások eredményei a tüdőrák kezelésében. *Magyar Radiológia* 61:168-171, 1987
7. Horváth Á, Petrányi J, Gyarmathy L. Inoperábilis elsődleges tüdőrákos eseteink 10 éves anyagunkban. *Pneum Hung* 37:72-77, 1984
8. Horváth Á, Takács L. A nem kissejtes tüdőrák adjuváns kemoterápiájának kérdéséhez. *Pneum Hung* 39:311-315, 1986
9. Horváth Á, József G, Kocsis B. A telekobalt és a 29 MeV-es fékezősi röntgenbesugárzás terápiás értékének összehasonlítása a tüdőrák sugárkezelésében. *Magyar Onkológia* 30:114-116, 1986
10. Horváth Á, Kocsis B, József G. A sugárterápia helye a tüdőrák kezelésében. *Pneum Hung* XL:95-98, 1987
11. Horváth Á, Kontra G, Gyenes G. Radiotherapy of non-small cell lung cancer in irregular fields with altered fractionation In: *Progress in Radio-Oncology IV*. Ed. Karcher KH, ICRO Vienna 1988, pp193-194
12. Horváth Á. Új sugárminőségek és besugárzási módszerek kidolgozása és bevezetése a nem-kissejtes tüdőrák teletérápiájában. Kandidátusi értekezés. MTA Budapest, 1989
13. Horváth Á, Kertes I, Pálfi M. Tracheobronchialis rákok brachyterápiája HDR remote afterloading módszerrel. XVI. Magyar Radiológus Kongresszus, Budapest, Abstr. No. P/31, 1992
14. Hostli LR, Salmo M. Unconventional fractionation in the treatment of primary and secondary lung tumours. In: *Progress in Radio-Oncology II*. Ed. Karcher KH, ICRO Vienna 1982, pp 325-326
15. Kobayashi K. Guide line for the treatment of stage I and stage II non small cell lung cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 105:392-403, 2004
16. Kontra G, Pazonyi B, Horváth Á, Kocsis B. A Neptun 10 p elektrongyorsító dozimetriai bemérése. II. Fékezősi sugárzás. *Magyar Radiológia* 63:375-384, 1989
17. Marks LB, Garst J, Socinski MA, et al. Carboplatin/paclitaxel or carboplatin/vinorelbine followed by accelerated hyperfractionated conformal radiation therapy: report of a prospective phase I dose escalation trial from the Carolina conformal therapy consortium. *J Clin Oncol* 22:4329-4340, 2004
18. Masahiro F, Takayasu K, Nobuyuki Y. Evidence-based practice guideline for unresectable advanced lung cancer in 2003. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 105:412-416, 2004
19. Miltényi L, Dézsi Z, Vargha Gy, et al. Inoperábilis hörgőrák sugárkezelésének eredményei. *Magyar Onkológia* 22:257-261, 1978
20. Miyoshi S, Iuchi K, Nakamura K, et al. Induction concurrent chemoradiation therapy for invading apical non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 52:120-126, 2004
21. Murshed H, Liu HH, Liao Z, et al. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 58:1258-1267, 2004
22. Nugent JL, Bunn P. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 44:1885-1896, 1979
23. Onishi H, Kuriyama K, Komiyama T, et al. Clinical outcomes of stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a novel irradiation technique: patient self-controlled breath-hold and beam switching using a combination of linear accelerator and CT scanner. *Lung Cancer* 45:45-55, 2004
24. Paulson DL. Carcinoma of the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:1095-1102, 1957
25. Rodé I, Gyarmathy L. A tüdőrák korszerű sugárterápiája. *Tuberc Tüdőbetegs* 11:339-341, 1964
26. Sarihan S, Kayisogullari U, Ercan I, et al. Randomized phase 2 study of radiotherapy alone versus radiotherapy with paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Int Med Res* 32:375-383, 2004
27. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 59:943-951, 2004
28. Trodella L, Granone P, Valente S, Margaritora S. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA-IIIB) non-small-cell lung cancer: long-term results according to downstaging. *Ann Oncol* 15:389-398, 2004
29. Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 49:973-985, 2001
30. Utrasun RC. Hemibody irradiation technique: a wider use in oncology. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 9:1585-1592, 1983
31. Van Houte P, Henry J. Preoperative and postoperative radiation therapy in lung cancer. *Cancer Treat Symp* 2:57-61, 1985
32. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 46:87-98, 2004