
Radioterapia no câncer de pulmão*

HELOISA DE ANDRADE CARVALHO¹

É apresentada uma revisão sobre o papel da radioterapia no câncer de pulmão, com as inovações mais recentes. São destacadas as indicações da radioterapia pós-operatória, combinação da rádio e quimioterapia, para os carcinomas de não-pequenas células. Recomendação para a irradiação profilática do crânio para os carcinomas de pequenas células e perspectivas da irradiação torácica. São descritas também técnicas recentes e apresentado o resultado do “Consenso Brasileiro – Câncer de Pulmão – Radioterapia”. (*J Pneumol* 2002;28(6):345-50)

Radiotherapy in lung cancer

A review of the role of radiotherapy in lung cancer is presented, with the most recent innovations. Indications for postoperative irradiation and chemo-radiotherapy in non-small cell lung cancer are discussed. Recommendations are made for prophylactic cranium irradiation and perspectives of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. Recent techniques and results of the “Brazilian Consensus on Lung Cancer – Radiotherapy” are also presented.

Descritores – Câncer de pulmão. Radioterapia.

Key words – Lung neoplasms. Radiotherapy.

INTRODUÇÃO

Apesar do modesto progresso que o tratamento do câncer de pulmão vem obtendo ao longo dos anos, na última década, algumas modificações chamaram a atenção.

Técnicas cirúrgicas mais agressivas e seguras já permitem a ressecção de alguns tumores considerados irressuscáveis inicialmente; a associação rádio-quimioterapia demonstrou ser capaz de melhorar a perspectiva de vida de pacientes selecionados do estágio III; e ainda, o grande desenvolvimento técnico da radioterapia, com tratamentos tridimensionais e o surgimento de drogas com mesmo efeito terapêutico e efeitos colaterais menores merecem ser citados.

* Trabalho realizado no Serviço de Radioterapia do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

1. Médica Supervisora.

Endereço para correspondência – Serviço de Radioterapia – INRAD, HC-FMUSP, Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 05403-000 – São Paulo, SP. Tel.: (11) 3069-6741; fax: (11) 3885-7036; e-mail: hacarv@uninet.com.br

Recebido para publicação em 18/9/02. Aprovado, após revisão, em 28/10/02.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

RT – Radioterapia

QT – Quimioterapia

3D – Tridimensional

CNPC – Carcinoma de não-pequenas células

CPC – Carcinoma de pequenas células

PET – Positron emission tomography

SPECT – Single positron emission computed tomography

Esta atualização tem o objetivo de apresentar onde estamos com relação às possibilidades de melhor controle local da doença com a radioterapia e que influência isso pode ter na sobrevida global dos pacientes com câncer de pulmão. Será dividida em duas partes principais: carcinomas de não-pequenas células e de pequenas células, com referências às principais modificações estabelecidas na última década. Finalizando, será apresentada uma breve explicação das técnicas mais recentes de irradiação e suas indicações.

CARCINOMA DE NÃO-PEQUENAS CÉLULAS

TRATAMENTO ADJUVANTE (PÓS-OPERATÓRIO)

Pacientes que tiveram seu tumor de pulmão ressecado apresentam cerca de 60 a 80% de probabilidades de cura, ou seja, quase a metade dos casos; de acordo com a apresentação inicial, evolui com recidiva local e/ou metástases a distância, o que vai limitar a sobrevida. Existem duas indicações principais da radioterapia adjuvante, com intuito de melhora do controle local: a presença de tumor

residual após a cirurgia (margens comprometidas ou exíguas) e profilaxia da recidiva em mediastino, em pacientes com linfonodos comprometidos.

Não existem controvérsias quanto à indicação de radioterapia nos casos com doença residual após a cirurgia. Tanto margens comprometidas quanto linfonodos comprometidos e não ressecados são situações claras em que o maior controle local pode melhorar a qualidade de vida e eventualmente a sobrevida desses pacientes⁽¹⁾.

A discussão intensifica-se, na profilaxia da recidiva local, em pacientes estadiados como N1 ou N2 cirúrgico. Teoricamente, se considerarmos a doença microscópica ou subclínica como um “santuário” para a disseminação linfática e hematogênica, a irradiação desses locais deveria aumentar tanto o controle local quanto a sobrevida. Entretanto, até o momento, não está estabelecido o papel da radioterapia na melhora da sobrevida nesses casos. Deve-se, portanto, balancear a relação custo/benefício na indicação do tratamento adjuvante.

Entre os fatores favoráveis à irradiação profilática das drenagens linfáticas podemos citar: cirurgia inadequada, com “amostragem” ganglionar apenas, extensão extracapsular do tumor, linfonodos residuais comprometidos ou, ainda, comprometimento linfonodal maciço. Entre as contra-indicações para a radioterapia temos: os efeitos colaterais agudos e tardios do tratamento, com possibilidade de complicações pulmonares e/ou cardíacas, a intensificação desses efeitos pelo tratamento associado com quimioterapia e a necessidade de comparecimento diário do paciente ao hospital por cerca de cinco a seis semanas. A controvérsia persiste, pois nenhuma dessas indicações ou contra-indicações da irradiação interfere na sobrevida global.

Devido ao número restrito de pacientes e necessidade de tempo longo de seguimento, são poucos os estudos bem desenhados que tentaram responder a essa questão. Por esse mesmo motivo, foi realizada uma metanálise, publicada recentemente, para tentar elucidar alguns aspectos⁽²⁾.

Nesse estudo, foram selecionados apenas nove trabalhos considerados elegíveis para a análise, incluindo 2.128 pacientes: todos com ressecção completa do tumor de pulmão, em estádios I, II e IIIA, randomizados para receber ou não radioterapia adjuvante, entre 1965 e dezembro de 1995. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com carcinoma espinocelular estágio II ou III e bom estado de desempenho (*performance status*). O seguimento mediano variou de três a nove anos.

De maneira geral, a radioterapia pós-operatória não melhorou a sobrevida, chegando inclusive a apresentar um efeito adverso, com aumento de 21% do risco de morte (risco absoluto de 7% em dois anos). Este risco equivaleria a uma redução da sobrevida global de 55% para 48%.

Quanto à sobrevida sem recidiva, também não se observou benefício da irradiação, com aumento de 16% do risco de recidiva local em relação aos casos só operados. Da mesma forma, a irradiação também não protegeu contra metástases a distância, apresentando os mesmos 16% a mais de risco. O grupo irradiado apresentou piora da sobrevida global livre de doença de 50% para 46% em cinco anos.

Entretanto, quando se estratificaram os pacientes em subgrupos específicos – idade, sexo, histologia e estadiamento – os resultados foram ligeiramente modificados. Houve detrimento da sobrevida apenas em pacientes irradiados nos estádios I e II. Quanto aos estadiados como III (N2), não foi possível demonstrar evidências de piora da sobrevida com a irradiação.

Como conclusão final dessa metanálise, ficou estabelecido que, a princípio, não existe indicação para radioterapia adjuvante em pacientes operados, estádios I e II; entretanto, a irradiação nos estádios III (N2) deve ser considerada, principalmente pelo alto risco de recidiva local, apesar de não interferir na sobrevida.

Algumas considerações devem ser feitas a respeito do artigo. Em primeiro lugar, cerca de 1/3 dos pacientes eram do estágio I, no qual a irradiação pós-operatória sabidamente não traz nenhum benefício. Logicamente, as probabilidades de observar complicações da radioterapia nesse grupo de pacientes com prognóstico mais favorável é maior. Em segundo lugar, houve variações de doses e técnicas de tratamento, entre os estudos e ao longo do tempo. Apenas um deles utilizou tomografia computadorizada no planejamento da radioterapia.

Atualmente, a moderna tecnologia permite minimizar os efeitos adversos da radioterapia. Num grupo em que o benefício do tratamento seria pequeno, a constatação de um detrimento na sobrevida com a radioterapia poderia ser esperada. Mesmo assim, conforme aponta uma publicação da *Mayo Clinic* em 1997, um benefício potencial na sobrevida talvez possa ser oferecido aos pacientes com N2, irradiados corretamente⁽³⁾.

Recomenda-se, portanto, a irradiação pós-operatória do mediastino, nos casos N2. Nos casos N1, a radioterapia deve ser realizada apenas após avaliação individualizada dos riscos de cada paciente, e com técnica adequada.

TRATAMENTO DE TUMORES IRRESSECÁVEIS

Atualmente, considera-se como tratamento padrão para os tumores de pulmão em estágio III (A ou B) o combinado de rádio (RT) e quimioterapia (QT). O que ainda não está definida é a seqüência ideal dos tratamentos.

A quimioterapia pode ser utilizada de maneira neo-adjuvante, concomitante ou intercalada com a radioterapia (esquema “sanduíche”), ou ainda uma combinação de todas essas possibilidades.

Se a intenção for citorredução para posterior irradiação ou cirurgia, os esquemas neo-adjuvantes seriam mais recomendados. Por outro lado, as respostas das neoplasias de pulmão de não-pequenas células à quimioterapia estão ao redor de 40%. Corre-se o risco de tratar de cerca de metade dos pacientes sem obter respostas objetivas. Este argumento é favorável ao tratamento concomitante. A QT atuaria como agente potencializador da RT, sendo administrada em doses semanais. Nos esquemas “sanduíche”, a RT é intercalada entre os ciclos de QT, com interrupção da mesma durante a RT.

Estudos comparando o tratamento seqüencial *vs.* concomitante demonstram tendência de melhores resultados com o tratamento concomitante; entretanto, conclusões definitivas ainda não foram publicadas⁽⁴⁻⁷⁾.

Até o momento, os dados disponíveis não nos permitem recomendar outro tipo de associação da RT com QT. De qualquer forma, independentemente da seqüência utilizada, os resultados da associação RT e QT têm sido discretamente superiores aos da RT exclusiva. A QT deve ser baseada em esquemas que utilizam cisplatina ou derivados. A mortalidade é reduzida, com benefício absoluto na sobrevida global de 4% e 2%, em dois e cinco anos, respectivamente^(8,9). É oportuno lembrar que os estudos que foram publicados utilizaram esquemas de QT, doses, volumes e técnicas de irradiação considerados não ideais atualmente. A associação de novas drogas com a metodologia mais apurada da RT ainda merece estudos mais dirigidos para melhor definição do tratamento “ideal” com padronização adequada do mesmo.

Ainda hoje, os pacientes com CNPC de pulmão em estágio III, sem condições clínicas para quimioterapia, devem receber radioterapia exclusiva.

CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS

IRRADIAÇÃO PROFILÁTICA DE CRÂNIO

Durante muito tempo foi discutida a irradiação profilática do sistema nervoso central para os carcinomas de pequenas células do pulmão (CPC). Havia controvérsias sobre o tema, pois, apesar da alta incidência de metástases cerebrais, a sobrevida não era alterada com esse tratamento.

Argumentos contra a RT baseavam-se na alta sensibilidade dos CPC à irradiação e na descrição de casos com alterações neurológicas provocadas pela RT. Seria mais adequado realizar a radioterapia com as metástases já instaladas e clinicamente identificáveis.

O principal argumento a favor da radioterapia era a preservação da qualidade de vida, prevenindo a instalação de sintomas e seqüelas neurológicas pelas metástases cerebrais.

Os esquemas de radioterapia utilizados no início eram com dose/fração elevada (3Gy, por exemplo), o que aumenta a probabilidade de toxicidade tardia da irradiação cerebral. Entretanto, alguns estudos demonstraram que o rebaixamento mental já existia antes da irradiação, em avaliações feitas após a quimioterapia e antes da radioterapia⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Finalmente, a tendência de aumento da sobrevida nos pacientes que receberam irradiação cerebral profilática foi confirmada por alguns autores⁽¹³⁻¹⁵⁾ e, atualmente, a irradiação profilática do crânio em pacientes com CPC do pulmão é considerada parte do tratamento padrão e deve ser realizada nos casos com doença limitada ao tórax, em remissão completa. Normalmente, não se recomenda a RT do crânio concomitante à QT.

A dose da RT profilática de cérebro varia de 30 a 40Gy (geralmente, 36Gy), com fracionamento menor ou igual a 2Gy/dia, em três a quatro semanas.

RADIOTERAPIA TORÁCICA

A RT torácica está indicada na consolidação da resposta local, preferencialmente concomitante à QT. De acordo com a toxicidade do tratamento associado, pode-se retardar um pouco o início da RT torácica ou fazer um tratamento seqüencial.

Existem vantagens em potencial, de acordo com Turrisi *et al.*⁽¹⁶⁾, de melhora do controle local e sobrevida dos pacientes com CPC utilizando a radioterapia hiperfracionada. A princípio, haveria melhor preservação dos tecidos normais e possibilidade de administrar dose biologicamente mais efetiva através da subdivisão do tratamento em duas frações diárias. A toxicidade aguda, no entanto, é mais elevada, especialmente nos tratamentos concomitantes à QT. Outros estudos ainda são necessários para que esse esquema seja instituído como padrão na RT dos CPC.

TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

TRATAMENTO TRIDIMENSIONAL

Os resultados da radioterapia são dose-dependentes, isto é: quanto maior a dose no tumor, maior a probabilidade de eliminá-lo. Entretanto, a sensibilidade à radiação dos tecidos normais circunvizinhos acaba tornando-se um fator dose-limitante. A nova tecnologia disponível procura minimizar essas limitações, através da maior preservação dos tecidos normais, associada à possibilidade de incremento de dose no tumor.

A grande vantagem da RT-3D é a possibilidade de aumentar a taxa terapêutica, ou seja, aumentar a dose tumoricida sem no entanto aumentar as probabilidades de complicações. Nos tratamentos convencionais, consegue-se administrar doses máximas de 60 a 66Gy, com probabilidades de 10% de controle local em dois anos e sobre-

vida em cinco anos menor que 10%^(17,18). Para atingir resposta completa em tumores de pulmão maiores que 3cm de diâmetro, doses além de 75Gy seriam necessárias^(19,20). Como a grande maioria dos tumores irradiados é do estágio III, provavelmente, esta é uma das causas das baixas taxas de controle local, mesmo com a combinação quimio/radioterapia (controle local de apenas 16%⁽²¹⁾). Além disso, existem evidências de uma relação entre o controle local e o desenvolvimento de metástases hematogênicas^(22,23). Para incrementar essa dose, escalonamento gradual deve ser feito, até estabelecer o limite máximo de tolerância dos tecidos. Espera-se que, com o auxílio da RT-3D, maiores taxas de controle local sejam atingidas com a possibilidade de administrar, com segurança, doses acima de 70 a 80Gy e provável melhora na sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão.

Todos os pacientes podem beneficiar-se da RT-3D; entretanto, algumas indicações devem ser destacadas:

- Pacientes com limitação da função pulmonar que contra-indique cirurgia e/ou irradiação de grandes volumes de pulmão. Pacientes com tumores localizados (estádios I e II), sem condições clínicas ou recusa à cirurgia podem beneficiar-se da radioterapia⁽²⁴⁾. Nessas situações, devido à limitação do próprio paciente, a RT-3D tem mais valor que a convencional, no aspecto de preservação do pulmão sadio.

- Na associação com cirurgia e/ou quimioterapia, a RT-3D deve ser considerada. A combinação de tratamentos aumenta a toxicidade terapêutica e a tentativa de minimizar o efeito da radiação sobre os tecidos sadios pode aumentar a tolerância ao tratamento.

- A RT-3D normalmente não é indicada em tratamentos paliativos, devido à alta relação custo/benefício. Entretanto, pode ser particularmente útil na reirradiação de pacientes com perspectiva de vida maior que seis meses.

Os resultados preliminares da utilização de RT-3D no tratamento do câncer de pulmão parecem promissores. O escalonamento progressivo da dose pode aumentar o controle local. A sobrevida mediana tende a aumentar e, com ela, a sobrevida global⁽²⁵⁻²⁷⁾.

MÉTODOS AUXILIARES

Atualmente, exames de imagem direcionados aos aspectos funcionais da neoplasia também têm auxiliado na identificação mais precisa do volume tumoral. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou ainda a tomografia computadorizada por emissão de um único próton (*single proton emission computed tomography* – SPECT), por exemplo, permitem identificar atividade metabólica aumentada das células neoplásicas em relação aos tecidos normais. Há possibilidade de limitação dos campos de irradiação com aumento da dose total sem aumento das complicações⁽²⁸⁻³¹⁾.

BRAQUITERAPIA

A braquiterapia endobrônquica já tem papel estabelecido na palição de sintomas causados pela obstrução brônquica. Os resultados variam de 40 a 100% de melhora de sintomas como tosse, dispnéia, hemoptise e infecções de repetição⁽³²⁻³⁵⁾. Como tratamento curativo, pode ser utilizada para reforço de dose da RT externa ou ainda de maneira exclusiva, em casos selecionados, iniciais, com lesão mucosa apenas^(33,36).

A braquiterapia intersticial, realizada no intra-operatório, está indicada nos casos irrisecáveis ou com margens comprometidas. Apesar de ser uma técnica promissora, ainda são poucos os centros que a utilizam, pois ainda não está comprovada a sua superioridade em relação à RT externa^(37,38).

RESUMO DO CONSENSO BRASILEIRO

Em 2000, foi realizada uma reunião, convocada pela AMB (Associação Médica Brasileira), para definição do consenso brasileiro para o tratamento do câncer de pulmão. Participaram representantes de diversas áreas: pneumologistas, radiologistas, patologistas, cirurgiões torácicos, radioterapeutas e quimioterapeutas. Seguem, abaixo, as recomendações do Consenso para a RT no câncer de pulmão, ainda não publicadas.

CARCINOMA DE NÃO-PEQUENAS CÉLULAS

Estádios I e II

Radioterapia apenas se não ressecados.

Estádios III

RT associada à QT e, em casos selecionados, cirurgia.

Estádios IV

RT paliativa apenas, do tórax e/ou das metástases.

RT pós-operatória

Margens comprometidas ou exíguas.

Linfonodos mediastinais comprometidos (N2).

Individualizar os casos com linfonodos hilares comprometidos (N1).

CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS

Doença limitada

RT torácica, de preferência concomitante à quimioterapia.

RT profilática do encéfalo após remissão completa.

Doença extensa

RT paliativa, se necessário.

DOSES

Dose mínima para doença microscópica ou subclínica:
45 a 50Gy

Dose mínima para doença macroscópica ou residual:
60 a 66Gy

Fracionamento: 1,8 a 2Gy/dia

Duração do tratamento: cinco a sete semanas.

Sempre que possível, utilizar RT tridimensional.

REFERÊNCIAS

1. Emami B, Graham MV. Lung. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven, 1997;1181-220.
2. Port Meta-analysis Group: Post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized trials. *Lancet* 1998;352:257-63.
3. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM. Effectiveness of post-operative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analysis of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1402-7.
4. Furuse K, Fukuoka M, Takada H. Phase III study of concurrent vs. sequential thoracic radiotherapy (RT) in combination with mitomycin-C (M), vindesine (V) and cisplatin (C) in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Five-year median follow-up results [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A1770.
5. Curran W, Scott C, Langer C. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:A1891.
6. Curran W, Scott C, Bonomi P. Initial report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a randomized 3-arm phase II study of paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation for patients with stage III non-small cell lung cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:A1244.
7. Pierre F, Maurice P, Gilles R. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:A1246.
8. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995;76:593-601.
9. 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 clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.
10. Cull A, Gregor A, Hopwood P, Macbeth F, Karnicka-Mlodkowska H, Thatcher N, et al. Neurological and cognitive impairment in long-term survivors of small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:1067-74.
11. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:179-82.
12. Van Oosterhout AG, Boon PJ, Houx PJ, ten Velde GP, Twijnstra A. Follow-up of cognitive functioning in patients with small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:911-4.
13. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytak S, Richardson RL, et al. Prophylactic cranial irradiation in limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 1995;75:1302-9.
14. Work E, Bentzen SM, Nielsen OS, Fode K, Michalski W, Palshof T, et al. Prophylactic cranial irradiation in limited stage small cell lung cancer: survival benefit in patients with favorable characteristics. *Eur J Cancer* 1996;32A:772-8.
15. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pécoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
16. Turrisi AT III, Kim K, Blum R. Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71.
17. Perez CA, Bauer M, Edelstein S. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:539-47.
18. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E. Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma. A randomized study of 353 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1183-90.
19. Flechter G. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumors. *Br J Radiol* 1973;46:1-12.
20. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB. Estimation of tumor control probability parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1999;24:31-7.
21. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E. Radiotherapy alone vs. combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-23.
22. Malissard L, Nguyen TD, Jung GM. Localized adenocarcinoma of the lung: a retrospective study of 186 non-metastatic patients from the French Federation of Cancer Institutes – the Radiotherapy Cooperative Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:369-73.
23. Dosoretz DE, Galmari D, Rubenstein JH. Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:507-16.
24. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:517-23.
25. Emami B. Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:92-7.
26. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 1997;44:17-22.
27. Rosenzweig KE, Mychalczak B, Fuks Z, Hanley J, Burman C, Ling CC, et al. Final report of the 70.2-Gy and 75.6-Gy dose levels of a phase I dose escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Cancer J* 2000;6:82-7.
28. Shimizu M, Seto H, Kageyama M, Wu YW, Morijiri M, Watanabe N, et al. Assessment of treatment response in irradiated lung cancer by sequential thallium-201 SPECT: comparison with tumor volume change and survival time. *Radiat Med* 1996;14:7-12.
29. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalf V, Matthews JP, Salminen E, et al. A F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001;92:886-95.
30. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:287-93.
31. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. The impact of (18) FDG-PET on target and critical organs in CT-

- based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:339-50.
32. Carvalho HA, Esteves SCB, Chavantes MC, Haddad CMK, Pernoian AC, Aisen S. Tratamento radioterápico endobrônquico de neoplasias com braquiterapia de alta taxa de dose. *J Pneumol* 1992;18:87-92.
 33. Mehta MP. Endobronchial radiation therapy for lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, editors. *Lung cancer: principles and practice*. 1st ed. New York: Lippincott-Raven, 1995; 741-50.
 34. Taulelle M, Chauvet B, Vincent P, Félix-Faure C, Buciarelli B, Garcia R, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy: results and complications in 189 patients. *Eur Respir J* 1998;11:162-8.
 35. Kelly JF, Delclos ME, Morice RC, Huaranga A, Allen PK, Komaki R. High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M.D. Anderson cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:697-702.
 36. Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, Briot E, Haie-Meder C, Le Chevalier T, et al. A high-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:665-72.
 37. Armstrong JG, Harrison LB. Interstitial brachytherapy for lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, editors. *Lung cancer: principles and practice*. 1st ed. New York: Lippincott-Raven, 1995; 751-6.
 38. Nori D, Li X, Pugkhem T. An intraoperative brachytherapy using Gel-foam radioactive plaque implants for resected stage III non-small cell lung cancer with positive margin: a pilot study. *J Surg Oncol* 1995;60:257-61.