

Radioterapia exclusiva “versus” radioterapia associada à quimioterapia no carcinoma de pulmão não de pequenas células localmente avançado (estádios IIIA e IIIB)

Atualização

HELOISA DE ANDRADE CARVALHO¹

Para pacientes com carcinoma de pulmão não de pequenas células em estágio III (A ou B), a radioterapia ainda constitui o tratamento-padrão. Entretanto, os baixos índices de sobrevida a longo prazo com esse método levam os pesquisadores a buscarem novas alternativas ou associações terapêuticas. A quimioterapia tem sido objeto de estudo mais recentemente, com diversas propostas de associação com a radioterapia e/ou cirurgia. Foi feita revisão da literatura atual a respeito da controvérsia entre a utilização ou não da quimioterapia, associada à radioterapia, em pacientes com tumores de pulmão localmente avançados. Conclui-se que a associação com quimioterapia baseada em cisplatina é favorável a curto prazo, com perspectiva de melhora da sobrevida de 3% em dois anos e 2% em cinco anos. Ainda não está definida a melhor combinação de drogas nem o esquema ideal de associação com a radioterapia. A indicação do tratamento combinado deve ser baseada nas condições gerais do paciente e em balanço adequado entre a qualidade de vida e a toxicidade e custos adicionais da quimioterapia.

(*J Pneumol* 1997;23(2):87-92)

Radiation therapy alone versus combined chemotherapy and radiation therapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma (stages IIIA and IIIB). An update

For patients with stage III (A or B) non-small cell lung cancer, radiation is still the standard treatment. However, long-term survival remains poor and new alternatives and therapeutic associations are being studied. Recently, chemotherapy has been in focus, with several combinations with radiation therapy and/or surgery. An update of the recently published data about the controversies on whether or not one should combine chemotherapy with radiation in locally advanced lung tumors was done.

Cisplatin-based chemotherapy regimens combined with radiation are favorable, with a possible increase in survival of 3% in 2 years and 2% in 5 years. Neither the best drug combination nor the ideal association regimen have been defined yet. The indication of a combined treatment must be based on patient's clinical conditions and on a balance between quality of life, toxicity, and cost of chemotherapy.

Descritores – Neoplasias de pulmão. Radioterapia. Quimioterapia.

Key words – Lung neoplasms. Radiation therapy. Chemotherapy.

1. Médica Supervisora do Serviço de Radioterapia do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência – Serviço de Radioterapia-INRAD, HC-FMUSP, Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 05403-000 – São Paulo, SP. Fone: (011) 887-4607. Fax: (011) 885-7036.

Recebido para publicação em 30/5/96. Reapresentado em 22/4/97. Aprovado, após revisão, em 28/4/97.

INTRODUÇÃO

Os tumores de pulmão são ainda responsáveis por grande parte dos óbitos por câncer em todo o mundo. No Brasil, estimava-se que em 1995 seria a principal causa de óbito por câncer entre os homens e a quarta entre as mulheres, perdendo apenas para os tumores ginecológicos (mama e colo de útero) e de estômago⁽¹⁾. Dessa forma, um incremento, mesmo que pequeno, nos índices de sobrevida pode representar o salvamento de milhares de vidas.

As lesões iniciais, estádios I e II, operadas, são as que propiciam os melhores resultados com relação à sobrevida, porém, ainda assim, quase metade desses pacientes não

atinge os cinco anos de evolução^(2,3). Além disso, pelo menos um terço dos casos já se apresenta com tumores localmente avançados, inoperáveis ao diagnóstico (estádio III) e muitos desenvolvem metástases hematogênicas, demonstrando o prognóstico reservado da doença.

Divide-se o estágio III de câncer de pulmão em A e B, caracterizando situação clínica mais favorável para os casos até T3 ou N2 em relação aos T4 ou N3⁽⁴⁾.

Classicamente, não existe indicação cirúrgica para pacientes em estágio III, exceto em alguns casos T3N0M0, já que ainda não ficou demonstrada melhora na sobrevida de pacientes operados, com comprometimento ganglionar mediastinal já conhecido, em relação aos não operados^(5,6). A tendência atual é de operar ao máximo os pacientes com neoplasias de pulmão, mesmo os localmente avançados e, principalmente, se não apresentarem linfonodos mediastinais comprometidos⁽⁷⁾. Existem, porém, casos que ainda são irrisecáveis e que carregam prognóstico sombrio, com sobrevida média menor que um ano.

Mesmo com relação a um mesmo estadiamento, devemos considerar as diferentes apresentações dos tumores e características próprias de seu hospedeiro. Um estágio IIIB, por exemplo, se for classificado como tal pelas características do tumor primário (T4), poderá apresentar melhor evolução que outro com linfonodos mediastinais contralaterais ou de fossa supraclavicular comprometidos (N3). Um paciente com estado geral preservado tende a apresentar melhor evolução que outro, consumido pela doença, num mesmo estágio clínico. Assim, podemos dizer que o estadiamento dos tumores de pulmão ainda é falho e deve ser aprimorado, pois diferentes situações clínicas ainda são englobadas em categorias únicas. Apesar disso, o estadiamento ainda prevalece como o melhor parâmetro para efeito de comparações entre os diversos métodos de tratamento.

Vamos deter-nos, então, na análise de estudos com radioterapia exclusiva e radioterapia + quimioterapia realizados com pacientes com tumores considerados irrisecáveis de início, no estágio IIIA ou B, que são os que apresentam pior prognóstico, só superados pelos casos com metástases (estádio IV).

RADIOTERAPIA

Com relação aos tumores de pulmão, algum tempo decorreu até se padronizarem os tratamentos aceitos hoje em dia. Após um estudo clássico, conduzido pelo *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)*⁽⁸⁾, ficaram estabelecidos alguns esquemas de dose considerados os mais eficazes e menos tóxicos para o tratamento dos tumores de pulmão.

O esquema de 60Gy em 30 frações diárias de 2Gy cinco vezes por semana ficou padronizado como o que melhores resultados traria. Mesmo com esse esquema, utilizado como rotina até hoje, a sobrevida média dos pacientes em estágio

III ainda não ultrapassa nove a 12 meses e em cinco anos é menor que 8%⁽⁹⁻¹⁴⁾. Se considerarmos apenas o estágio IIIB, esse número cai para 2 a 3%⁽¹⁵⁾.

Entre os pacientes que morrem por câncer de pulmão, em torno de 60% apresentam doença local, associada ou não a metástases hematogênicas^(16,17). Na tentativa de aumentar o controle local e com isso a sobrevida desses doentes, buscaram-se novas alternativas terapêuticas. Uma vez que a resposta à radioterapia revelou ser dose-dependente e que a resposta está correlacionada à maior sobrevida, optou-se por esquemas que incrementassem a dose de radiação, sem aumentar as complicações dela decorrentes.

Estratégias para elevar a dose de radiação sem aumentar a taxa de complicações são o hiperfracionamento e o fracionamento acelerado. O hiperfracionamento utiliza múltiplas doses de radiação duas ou mais vezes ao dia, cada dose de aproximadamente 1 a 1,2Gy. Isso permite aumento na dose total de radiação mas mantém o tempo total de tratamento relativamente constante em comparação com os esquemas-padrões de fracionamento. Como o tamanho da fração é pequeno, essa estratégia diminui a perspectiva de efeitos tardios. Assim, se os efeitos tardios são dose-limitantes, esse tipo de fracionamento pode ser efetivo. Entretanto, o tumor deve ser responsivo a frações relativamente baixas de radiação.

O fracionamento acelerado é um pouco diferente. A fração diária corresponde a dois terços ou três quartos da fração utilizada no esquema padrão. Com aplicações duas ou três vezes ao dia no esquema acelerado, uma alta dose de radiação é administrada num curto período de tempo. A dose física total de tratamento com essa estratégia é geralmente menor que as dos tratamentos-padrões, mas o tempo total também é menor, permitindo uma dose biológica efetiva mais intensa. Com isso, pode-se aumentar a atividade da radiação contra população tumoral de crescimento rápido. Teoricamente, também as células normais de rápida proliferação serão mais atingidas por essa estratégia.

Ambas as estratégias baseiam-se no fato de que existem diferentes fases de sensibilidade no ciclo celular e clinicamente seus efeitos devem ser avaliados em estudos controlados.

Entre esses estudos, mais uma vez destacamos um realizado pelo RTOG, que comparou o hiperfracionamento em estádios II, IIIA e IIIB em dois grupos de pacientes: um com prognóstico favorável e outro desfavorável. Os resultados revelaram que apenas no grupo de pacientes com prognóstico favorável, o hiperfracionamento foi significativamente mais benéfico para os estádios II e IIIA em relação ao IIIB⁽¹⁸⁾. Outros estudos também revelaram respostas locais importantes, porém sem reflexo significativo na sobrevida global desses pacientes⁽¹⁹⁻²¹⁾.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A RADIOTERAPIA

De maneira geral, a sobrevida em cinco anos dos pacientes submetidos a radioterapia é menor que 8%, com qualquer esquema de irradiação utilizado. Além disso, pacientes com tumores de pulmão localmente avançados e assintomáticos aparentemente não se beneficiam com a radioterapia em termos de maior sobrevida. Esses casos, entretanto, são raros, pois os tumores avançados geralmente são sintomáticos. Por que, então, submeter esses doentes à radioterapia? Alguns argumentos podem levar-nos a indicar o tratamento:

1) Existe um conceito de que os pacientes que respondem ao tratamento vivem mais. Entretanto, sabe-se que a maior resposta não implica aumento da sobrevida, apenas a modificação dos padrões de recidiva da doença. Se levarmos em conta, porém, que num mesmo grupo de pacientes com características semelhantes existem casos que sobrevivem a longo prazo, pode-se considerar que benefícios individuais podem ser obtidos.

2) O argumento da "loteria", ou seja, mesmo que a sobrevida global não aumente com o tratamento, entre os 8% que sobrevivem cinco anos estão apenas os casos tratados. Assim, considera-se a radioterapia como a "única chance" de sobrevida a longo prazo e cura⁽²²⁾. Os pacientes não tratados podem ter menos que 4% de probabilidade de sobreviver⁽²³⁾ e, em um estudo que apresentou alto índice de necropsias, em que se avaliou a radioterapia (35Gy em seis frações), ficou demonstrado que 36% dos casos apresentavam apenas a doença local como causa do óbito, sem associação com metástases⁽²⁴⁾. Esse argumento leva a crer que a melhora do controle local poderia ter prolongado ou poupado a vida desses doentes.

3) A qualidade de vida, em doença com prognóstico tão sombrio, é fator que acaba tornando-se da maior relevância. Todos os pacientes que são submetidos a tratamento podem beneficiar-se de alívio de sintomas (tosse, dispnéia, dor, etc.). Além disso, dificilmente o paciente é assintomático em situações de doença avançada, merecendo, no mínimo, tratamento paliativo. Conclui-se que os respondedores vivem melhor.

4) Sabe-se que altas doses de radioterapia constituem o tratamento-padrão e única alternativa terapêutica, depois da cirurgia, para os doentes com câncer de pulmão e que têm probabilidade de cura. Assim, o fato de não se oferecer tratamento nenhum a um indivíduo que apresentava doença altamente maligna e mortal pode ser eticamente discutível.

Entretanto, com os resultados pobres obtidos a longo prazo com a radioterapia, passou-se a pesquisar sua associação com outros tratamentos, basicamente a quimioterapia. Apesar de já bem difundida na década de 70, quando se iniciou, podemos dividir a quimioterapia no câncer de pulmão em

dois períodos: antes e depois do aparecimento da cisplatina (CDDP) em 1984.

QUIMIOTERAPIA

Só a partir da utilização da CDDP, isoladamente ou associada a outras drogas, quer como neo-adjuvante ou potencializadora da radioterapia, é que se começou a observar respostas mais objetivas. Da mesma forma que com a radioterapia, apesar de aumentar os índices de resposta local, as associações com quimioterapia ainda não revelaram ganho real na sobrevida. A tabela 1 apresenta a comparação da sobrevida entre vários estudos realizados com a associação rádio + quimioterapia⁽²⁵⁻²⁹⁾.

TABELA 1
Comparação da sobrevida entre estudos com a associação rádio + quimioterapia. Todos compreendem pacientes com performance status favorável

Estudo	Tratamento	SV média (meses)	SV 1 ano (%)	SV 2 anos (%)
<i>Indução</i>				
CALGB 8433 ⁽²⁵⁾	Vb / Cp + RTP	13,8	55	24
RTOG 8808 ⁽²⁶⁾	Vb / Cp + RTP	13,8	60	NA
<i>Concomitante</i>				
RTOG 8804 ⁽²⁷⁾	Vb / Cp + RTP	13,9	68	34
RTOG 9015 ⁽²⁸⁾	Vb / Cp + RTH	12,2	54	28
RTOG 9106 ⁽²⁹⁾	E / Cp + RTH	19,7	67	NA

SV - sobrevida; CALGB - Cancer and Leukemia Group B; RTOG - Radiation Therapy Oncology Group; Vb - vimblastina; Cp - cisplatina; RTP - radioterapia-padrão; RTH - radioterapia hiperfracionada; E - etoposide; NA - não alcançada.

Nesse sentido, podemos destacar três trabalhos publicados nos últimos cinco anos, que apresentaram resultados melhores com a associação químio/radioterapia em relação à radioterapia isolada e que se revelaram estatisticamente significantes. O trabalho de Dillman⁽²⁵⁾, em 1990, mostrou que a quimioterapia com CDDP seguida de radioterapia poderia melhorar a sobrevida desses pacientes aos dois anos. Já, Le Chevalier⁽³⁰⁾ demonstrou que um esquema do tipo "sanduíche" (radioterapia intercalada entre os ciclos de quimioterapia) também poderia ser igualmente eficaz e Schaa-ke-Koning⁽³¹⁾, em estudo randomizado comparando três braços, radioterapia exclusiva, radioterapia com cisplatina semanal e radioterapia com cisplatina diária, mostrou que esta última associação é que apresentou os melhores resultados, provavelmente com a droga agindo como agente potencializador da radioterapia.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUIMIOTERAPIA

Todos os estudos são promissores, porém algumas considerações devem ser feitas:

1) Até o momento, os trabalhos que melhores resultados apresentaram mostram maior resposta com as associações

com CDDP, porém nem todos revelaram ganho na sobrevida. Este é obtido em período inicial de dois anos e nos estudos que alcançaram cinco anos de evolução a sobrevida não se alterou. Ou seja, o que realmente está ocorrendo é um ganho na sobrevida média, livre de doença, sem aumento na sobrevida global.

2) Todos os estudos em que se utiliza a quimioterapia são feitos com grupos selecionados de pacientes, em geral os que já apresentam melhor prognóstico (*performance status* ≤ 2 - ECOG e ausência de emagrecimento importante), que são também os que se beneficiam com a radioterapia. Além disso, existe um viés com relação aos casos que não respondem à quimioterapia e subseqüentemente são submetidos à radioterapia. Esses casos apresentam pior evolução, já que a resposta também pode ser um indicador prognóstico, e podem, eventualmente, estar incluídos no grupo de pacientes que recebe radioterapia exclusiva.

3) Em metanálise publicada em 1995, Marino *et al.*⁽³²⁾ analisaram 14 trabalhos selecionados de acordo com rigoroso critério de qualidade entre os estudos randomizados realizados com pacientes com tumores irresssecáveis, estágio IIIA ou IIIB, em que se comparou radioterapia exclusiva com radioterapia + quimioterapia. Demonstraram que as considerações relacionadas acima são relevantes e que, provavelmente, o que está faltando são esquemas mais eficientes com controle da doença metastática. A conclusão dessa metanálise sugere que a quimioterapia com a inclusão da cisplatina deve ser associada com a radioterapia nos tumores localmente avançados de pulmão. Entretanto, a análise não revela aumento da sobrevida a longo prazo (três e cinco anos).

4) Outra metanálise que merece destaque foi publicada pelo *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group* no mesmo ano⁽³³⁾, em que foram analisados 52 estudos randomizados, incluindo 9.387 pacientes. Nela, os autores avaliam o efeito da quimioterapia na sobrevida de pacientes com carcinoma de pulmão não de pequenas células. São avaliados estudos que comparam: cirurgia *vs.* cirurgia + quimioterapia e cirurgia + radioterapia *vs.* cirurgia + radioterapia + quimioterapia em estádios iniciais; radioterapia *vs.* radioterapia + quimioterapia nos tumores localmente avançados e tratamento de suporte *vs.* suporte + quimioterapia na doença avançada. Com relação ao grupo com doença localmente avançada, objeto deste trabalho, a associação de radioterapia com quimioterapia, de maneira geral, mostrou-se benéfica. Ficou demonstrada redução de 10% no risco de óbito, o que corresponde a benefício absoluto de 3% em dois anos e 2% em cinco anos. Os esquemas baseados em CDDP também foram os que mais favoreceram a utilização da quimioterapia associada; entretanto, não apresentaram superioridade em relação aos demais, na análise estatística. Apesar desse "sinal" favorecendo a utilização da quimioterapia, não se pode chegar a nenhuma conclusão definitiva

baseada nesses dados. O mesmo pode-se dizer a respeito da utilização da quimioterapia nas outras situações avaliadas por essa metanálise, em que a associação dos tratamentos com quimioterapia é marginalmente benéfica, sendo ainda muito precoce sua consagração como tratamento-padrão.

CUSTO/BENEFÍCIO

Após todas essas considerações, deve-se pensar no que realmente poderá beneficiar esses pacientes a longo prazo. Os tratamentos não são isentos de efeitos colaterais e muitas vezes sua toxicidade limita sua indicação. Além disso, pode estar envolvido custo alto à instituição e ao paciente, sem real benefício a longo prazo.

O *National Cancer Institute* do Canadá realizou um estudo randomizado⁽³⁴⁾ em que comparou dois esquemas distintos de quimioterapia com cuidados gerais ao paciente apenas. Os pacientes que receberam um dos esquemas de quimioterapia tiveram os custos institucionais reduzidos, tanto pela diminuição da necessidade de radioterapia quanto pelos menores gastos com hospitalização. De maneira geral, os custos foram semelhantes nos três braços. Entretanto, se analisarmos o custo diário em relação aos dias a mais de sobrevida obtidos com o tratamento, pode-se dizer, com base nesse estudo, que a quimioterapia prolongou a sobrevida com pouco ou nenhum custo adicional.

Os melhores resultados do tratamento do câncer de pulmão irresssecável estão sendo obtidos com a associação quimio/radioterapia, com maiores índices de resposta e melhor sobrevida a curto prazo (dois anos). Entretanto, nenhum programa associado demonstrou resultados melhores que a radioterapia exclusiva a longo prazo, considerando-se a seleção de pacientes.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Os fatos descritos demonstram apenas uma realidade: ainda não conhecemos a doença que estamos tratando. A seleção inicial dos casos de acordo com os indicadores prognósticos é o único recurso lógico disponível no momento. Em estudos controlados, devem ser incluídos pacientes que sabidamente tenham *chance* de melhor evolução a longo prazo, para que se possam avaliar os resultados com mais propriedade. Além disso, indivíduos com doença avançada, com comprometimento importante do estado geral, normalmente não suportam esquemas agressivos de tratamento, alvo das investigações. Assim, futuramente, os tratamentos serão baseados em fatores clínicos, laboratoriais, histopatológicos e, provavelmente, genéticos, que indicarão o prognóstico do paciente.

A tendência atual é a aceitação da quimioterapia como provável terapêutica benéfica, associada ao desenvolvimento de novas técnicas de irradiação e ainda à genética molecular. Os indicadores prognósticos continuarão a ter extre-

mo valor, não importando em que nível. Por exemplo, pacientes portadores de K-ras, correlacionado a pior prognóstico, assim como os portadores de mutação da p53, devem ser excluídos de terapêuticas mais agressivas, curativas, até que se esclareçam melhor suas perspectivas de vida^(35,36).

CONCLUSÃO

A radioterapia ainda é o único tratamento-padrão existente para os carcinomas de pulmão não de pequenas células inoperáveis e a única opção terapêutica para os casos com pior prognóstico. O papel da quimioterapia ainda é controverso. Os pacientes com tumores em estágio III, apresentando fatores indicativos de melhor prognóstico, são aqueles para os quais a quimioterapia poderá trazer os maiores benefícios. As indicações são de que os esquemas contendo cisplatina poderão trazer real acréscimo, ainda que pequeno, na sobrevida. Os resultados a longo prazo dos trabalhos em andamento, além de novos estudos randomizados, são necessários. Estudos multicêntricos com avaliação de grande número de pacientes também serão de utilidade. Deve-se prosseguir na investigação com as associações de quimioterapia, até que se possa estabelecer seu real papel, com definição do melhor esquema para o tratamento do câncer de pulmão. A única maneira de melhorar a sobrevida desses pacientes é através de abordagem multidisciplinar dirigida tanto para maior controle local quanto das metástases dos tumores de pulmão.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. In: Rebelo MS, Abreu E, eds. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco, 1994.
2. Mountain CF. Prognostic implications of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* 1988;15:236-245.
3. Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ. Cancer of the lung. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1985;507-598.
4. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-233S.
5. Martini N, Flehinger B. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:1037-1049.
6. Klatersky J, Feld R, Kleisbayer JP, Rocmans P. Treatment of N2 non-small cell lung cancer. *Chest* 1989;96:83S-85S.
7. Martini N, Ginsberg RJ. Surgical approach to non-small cell lung cancer stage IIIA. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:1121-1131.
8. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady LW, Perez-Tamayo R, Brown GS, Concannon JP, Rotman M, Seydel HG. A perspective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980;45:2744-2753.
9. Dosoretz D, Katin M, Blitzer P, Rubenstein JH, Salenius S, Rasnid M, Dosani R, Mestag G, Siegel AD, Chadha D, Chandahasa T, Hannan SE, Bhat SB, Metke MP. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:3-9.
10. Haffy BG. Can lung cancer be cured by irradiation alone? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:181-182.
11. Hazuka MB, Turrisi III AT, Lutz ST, Martel MK, TenHaken RK, Swaderman M, Borema PL, Lichter AS. Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:273-284.
12. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, Birch R, Omura G, Perez CA, Greco FA. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable NSCLC. *Ann Intern Med* 1990;113:33-38.
13. Strauss GM, Langer MP, Elias AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer: a critical review of the literature and strategies for future research. *J Clin Oncol* 1992;10:829-838.
14. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in cancer of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:539-547.
15. Mountain CF. The biological operability of stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1982;40:60-64.
16. Emami B, Perez BA. Lung. In: Perez CA, Brady LW. *Principles and practice of radiation oncology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; 806-836.
17. Fishman AP. Epidemiology of cancer of the lung. In: Fishman AP. *Pulmonary diseases and disorders*. 2nd ed. USA: McGraw-Hill, 1988;1905-1912.
18. Seydel HG, Diener-West M, Urtasun R, Podolsky WJ, Cox JD, Zininger M, Francis ME. Hyperfractionation in the radiation therapy of unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: preliminary report of a RTOG pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1841-1847.
19. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with ≥ 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small cell lung carcinoma. Report of RTOG 83-11. *J Clin Oncol* 1990;8:1543-1555.
20. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Perez CA. N2 (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses ≥ 60 Gy by the RTOG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:7-12.
21. Curran WJ, Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Phillips TL, Selim H, Herskovic A, Mohiuddin M, Ager PJ, Krish R, Doggett RLS, Pajak TJ. Comparison of the Radiation Therapy Oncology Group and American Joint Committee on cancer staging systems among patients with non-small cell lung cancer receiving hyperfractionated radiation therapy. A report of the RTOG protocol 83-11. *Cancer* 1991;68:509-516.
22. Payne DG. Non-small cell lung cancer: should unresectable stage III patients routinely receive high-dose radiation therapy? *J Clin Oncol* 1988;3:552-558.
23. Hyde L, Wolf J, McCracken S, Yesner R. Natural course of inoperable lung cancer. *Chest* 1973;64:309-312.
24. Saunders MI, Bennett MA, Dische S, Anderson PJ. Primary tumor control after radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:499-501.
25. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF III, Green MR. 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.
26. Sause WT, Scott CB, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W, Byhardt R, Fisher B, Turrisi A. RTOG 88-08 ECOG 4588: preliminary analysis of a phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:325.

27. Sause WT, Scott CB, Taylor S, Byhardt RW, Banker FL, Thomson JW, Jones TK, Cooper JS, Lindberg RD. Phase II trial of combination chemotherapy and irradiation in non-small cell lung cancer. Radiation Therapy Oncology Group 88-04. *Am J Clin Oncol* 1992;15:163-167.
28. Byhardt RW, Scott CB, Ettinger DS, Curran WJ, Doggett LS, Coughlin C, Scarantino C, Rotman M, Emami B. Concurrent hyperfractionated irradiation and chemotherapy for unresectable non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995;75:2337-2344.
29. Lee JS, Scott CB, Komaki R, Fossella F, Dundas GS, McDonald S. Concurrent chemoradiation therapy with oral VP-16 and cisplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): RTOG protocol 91-06 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:363.
30. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Douillard JY, Laplanche A. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-423.
31. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hooghe-nhout J, Van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijss A, Renaud A, Rodrigus P, Schuster-Uitterhoeve L, Sculier JP, Zandwijk N, Bertelink H. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326;8:524-530.
32. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995;76:593-601.
33. 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. *BMJ* 1995;311:899-909.
34. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, Warde P, Murray N, Rapp E. Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1301-1309.
35. Bunn Jr PA. The treatment of non-small cell lung cancer: current perspectives and controversies, future directions. *Semin Oncol* 1994;21 (Suppl):49-59.
36. Shepherd FA. Future directions in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994;21(Suppl):48-62.