

Notkun geislavirkra ^{198}Au korna og ytri geislunar í meðferð óskurðtækra lungnakrabbameina

Steinn Jónsson¹⁾, Sigurður Árnason²⁾, Eysteinn Pétursson³⁾, Sigurður Björnsson¹⁾

Jónsson S, Árnason S, Pétursson E, Björnsson S

^{198}Au Brachytherapy and External Radiation Compared with External Radiation only in Non-Small Cell Lung Cancer

Læknablaðið 1997; 83: 575–80

Objective: In this study the effect of a combination of radioactive gold (^{198}Au) grain implantation and external radiation on survival and quality of life in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and endobronchial lesions was compared to treatment with external radiation only.

Material and methods: Patients with NSCLC who were inoperable because of intrathoracic tumor spread or poor functional status, were randomized to receive either brachytherapy with ^{198}Au implantation followed by external radiation with an intended maximum dosage of 60 Gy (group A), or external radiation only (group B). Time spent in hospital was used to reflect quality of life.

Results: There was no difference in age or performance status at entry into the study. Five of 10 patients in group A had squamous cell carcinoma as did five of eight patients in group B. The mean dose of external radiation was 46.6 ± 4.0 Gy in group A and 54.8 ± 2.8 Gy in group B (NS). Median survival among group A patients was 29 weeks and 30 weeks in group B. Patients in group A spent 7.4 ± 2.8 weeks in hospital whereas patients in group B spent 18.5 ± 9.0 weeks in hospital. This difference was not statistically significant ($p=0.21$).

Conclusion: We conclude that the addition of bra-

chy-therapy using ^{198}Au gold grains did not improve significantly the results of standard radiotherapy in this randomized trial of patients with inoperable NSCLC.

Key words: lung neoplasm, brachytherapy, radiotherapy, survival.

Ágrip

Tilgangur: Í þessari rannsókn voru könnuð áhrif þess að nota saman geislavirk ^{198}Au korn og ytri geislun á lifun og lífsgæði sjúklinga með lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein í samanburði við meðferð með ytri geislun eingöngu.

Efniviður og aðferðir: Sjúklingum með lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein sem voru óskurðtæk vegna útbreiðslu innan brjóstakassa eða annarra almennra frábendinga var á slembaðan hátt skipt í tvo hópa. Annar hópurinn (hópur A) fékk meðferð með ^{198}Au kornum og síðan ytri geislun, allt að 60 Gy, en hinn hópurinn (hópur B) fékk ytri geislun eingöngu. Þörf fyrir sjúkrahúsvist var notuð til þess að endurspeglar lífsgæði.

Niðurstöður: Það var enginn munur á aldri eða lífsgæðastuðli við upphaf rannsóknarinnar. Fimm af 10 sjúklingum í hópi A höfðu flöguþekjukrabbamein og fimm af átta sjúklingum í hópi B. Meðalskammtur ytri geislunar var $46,6 \pm 4,0$ Gy í hópi A og $54,8 \pm 2,8$ Gy í hópi B (NS). Miðgildi lifunar sjúklinga í hópi A var 29 vikur en 30 vikur í hópi B. Sjúklingar í hópi A dvöldust að meðaltali $7,4 \pm 2,8$ vikur á spítala en sjúklingar í hópi B dvöldust $18,5 \pm 9,0$ vikur á spítala. Þessi munur var ekki staðtölulega marktækur ($p=0,21$).

Ályktanir: Við ályktum að viðbót hefðbund-

Frá ¹⁾lyflækningadeild Sjúkrahúss Reykjavíkur, ²⁾krabbameinslækningadeild og ³⁾ísótópadeild Landspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Steinn Jónsson, lyflækningadeild Sjúkrahúss Reykjavíkur, Fossvogi, 108 Reykjavík. Sími: 525-1000, bréfsími: 525-1552.

Lykilorð: lungnakrabbamein, geislameðferð, lifun.

innar geislameðferðar með ^{198}Au kornum bætti ekki marktækt árangur hefðbundinnar geislameðferðar í þessari slembuðu rannsókn á sjúklingum með óskurðtæk lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein.

Inngangur

Krabbamein í lungum veldur flestum dauðsföllum krabbameina á Íslandi (1) og víðast hvar á Vesturlöndum. Skurðaðgerð er árangursríkasta meðferðin við æxlum af öðrum vefjaflokkum en smáfrumukrabbameinum, en meirihluti sjúklinga hefur óskurðtæk æxli við greiningu, annað hvort vegna útbreiðslu æxlisvaxtar eða annarra frábendinga frá aðgerð.

Staðbundin geislameðferð æxla í berkjum með ýmiss konar tækni og geislavirkum efnunum hefur verið notuð í nokkra áratugi með góðum árangri til að lina þjáningar (2–6). Leysimeðferð hefur einnig verið notuð við meðferð stórra æxla í berkjum sem valdið hafa teppueinkennum og fylgikvillum þeirra (7–10). Þar sem árangur af slíkum aðgerðum hefur reynt tímabundinn hafa ýmsir reynt að nota fleiri en eitt meðferðarform á sama sjúkling til að bæta árangur (7–11). Skort hefur áreiðanlegar slembaðar rannsóknir til að meta árangur slíkrar meðferðar, sérstaklega með tilliti til lifunar og áhrifa á gang sjúkdómsins.

Til að rannsaka áhrif þess að bæta staðbundinni geislameðferð með ^{198}Au geislakornum við hefðbundna ytri geislun höfum við gert framvirka slembaða rannsókn þar sem slík sameinuð meðferð er borin saman við ytri geislun eingöngu hjá nýgreindum sjúklingum með lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein. Sýnt hefur verið fram á samband milli geislaskammts, staðbundins árangurs af geislameðferð og lifunar sjúklinga með lungnakrabbamein (12,13) en slíkt samband hefur ekki verið rannsakað á þann hátt sem hér er gert.

Efniviður og aðferðir

Á árunum 1985–1986 fengu fjórir sjúklingar meðferð með ^{198}Au kornum og ytri geislun en í janúar 1987 hófst framvirk slembuð rannsókn til að bera þessa meðferð saman við hefðbundna ytri geislun. Sjúklingum var vísað til rannsóknar af sjúkrahúsum á Reykjavíkarsvæðinu. Nákvæm sjúkrasaga, skoðun, blóðrannsóknir, röntgenmynd af lungum og berkjuspeglun var gerð hjá öllum sjúklingum.

Þeir sjúklingar voru hæfir til rannsóknar sem höfðu lungnakrabbamein af öðrum vefjagerðum en smáfrumukrabbameinum og voru taldir óskurðtækir vegna útbreiðslu æxlis innan brjóst-kassa, lélegrar lungnastarfsemi, eða annarra frábendinga frá aðgerð. Önnur skilmerki fyrir þátttöku voru; 1) æxli sem þrengdi berkju lungnablaðs eða stærri berkju um meira en 50%, 2) engin meinvörp væru út fyrir brjóst-kassa samkvæmt niðurstöðum tölvusneiðmyndar af höfði, beinaskanns og sónarskoðunar eða skanns af lifur, 3) engin merki væru um teppu á efri holæð, vöxt í bjósthimnu eða aðlæg bein. Sjúklingar voru útilokaðir ef þeir höfðu alvarlegan sjúkdóm samhliða krabbameini sem líklegt þótti að leiddi til dauða innan tveggja ára. Að þessum skilmerkjum uppfylltum var rannsóknin skýrð út fyrir sjúklingum og samþykki þeirra fengið fyrir þátttöku. Rannsóknin var samþykkt af vísindasíðanefnd Læknafélags Íslands.

Sjúklingum var skipt í tvo hópa (A eða B) með slembiúrtaki af aðilum sem tóku ekki þátt í rannsókninni. Hjá sjúklingum í hópi A var geislavirkum ^{198}Au kornum komið fyrir í æxlinu í berkjuspeglun við fyrsta tækifæri, venjulega innan viku frá greiningu. Síðan voru þrjár vikur látnar líða þar til ytri geislun hófst með það fyrir augum að gefa 60 Gy (6000 rad). Hjá sjúklingum í hópi B var ytri geislameðferð hafin við fyrsta tækifæri og fyrirhugað að gefa 60 Gy.

Geislameðferð var gefin með 18 MV línuhraðli. Sjúklingum var komið fyrir í Urothane hylki um efri hluta líkamans. Tölvusneiðmynd var gerð af öllum sjúklingum í hylkinu til þess að ná sem bestri meðferðarstöðu. Meðferðarplan var gert í tölvu (General Electric Radiotherapy planning system). Geislameðferðin var gefin í skömmtunum tvö Gy, fimm skammtar á viku stöðugt í fjórar vikur á tvö svæði framan frá sem höfðu að geyma frumæxlið, miðmætið og eitla ofar viðbeini sömu megin. Eftir fjögurra vikna meðferð var endurplönun gerð og svæðum breytt í tvö skásvæði hvort gegn öðru til þess að öruggt væri að mánan fengi ekki meira en 48 Gy geislaskammt þegar 60 Gy heildarskammti væri náð.

Ísetning ^{198}Au geislakorna var framkvæmd á eftirfarandi hátt. Platínupakin ^{198}Au korn sem eru 2,5 mm á lengd og 0,8 mm í þvermál voru fengin með flugi frá Englandi (Amersham International). Öll korn fyrir sama sjúkling höfðu

sömu geislavirkni, oftast um 5 millicurie (mCi). Minnsta geislavirkni á korn var 4,5 mCi og mesta 6,4 mCi. Heildargeislavirkni á hverja meðferð var frá 11 mCi til 42 mCi. Hvert korn var sett á endann á nál sem var sérstaklega logsóðin á enda sýnitökutangar eins og aðrir hafa lýst (14–17), til að unnt væri að ýta korninu út í æxlið. Berkjuspeglanir voru gerðar í staðdeygingu á venjulegan hátt og æxlið skoðað í gegnum speglunartækið og í röntgenskyggingu til þess að meta afstöðu kornanna í æxlinu.

¹⁹⁸Au samsætan hefur helmingunartíma 2,7 daga (3888 mínútur) og orka gammageislanna sem meðferðaráhrifin byggjast á er 411 kílóelektrónuvolt (keV). Geislunin frá korni sem hefur 5 mCi er 19 R á mínútu í 1 mm fjarlægð (18). Geislunin minnkar með vaxandi fjarlægð frá geislagjafa í samræmi við fjarlægðina í öðru veldi og er $19/25=0,76$ R á mínútu í 5 mm fjarlægð. Þannig er heildargeislaskammtur á vef í 5 mm fjarlægð frá ¹⁹⁸Au korni með geislavirknina 5 mCi

$$0,76 * \int_0^{\infty} e^{-t} * \ln 2 / 3888_{dt} = 4263 \text{ rad} = 42,6 \text{ Gy}$$

Eftir ísetningu voru sjúklingar látnir liggja á sjúkrahúsi í að minnsta kosti fjóra daga á einbýli. Hjúkrunarfolk var látið bera geisla-mæla (filmur) en engin marktæk geislun kom fram hjá starfsfólki. Flestir gátu útskrifast eftir um það bil fjóra daga og fengið geislameðferð utan spítala. Sjúklingar í báðum hópum voru á sjúkrahúsi eins lengi og á þurfti að halda meðan geislameðferð fór fram. Allir sjúklingar voru í eftirliti hjá höfundum eftir meðferð.

Klínískar upplýsingar úr sögu og skoðun, röntgenbreytingar, rannsóknarniðurstöður og öndunarmælingar voru skráðar upphaflega og við eftirskoðanir þegar færi gafst. Við upphaflega berkjuspeglun voru myndir teknar af breytingum í berkjum og myndir teiknaðar í rannsóknarbók jafnóðum. Berkjuspeglanir til

eftirlits voru ekki gerðar á föstum tíma né á öllum sjúklingum.

Lífsgæðastuðull Eastern Cooperative Oncology Group (Zubrod performance status) var skráður í upphafi meðferðar (19). Stuðull þessi skiptist í fimm flokka (0–4) þar sem 0 táknar engin einkenni, 1 táknar einkenni en fulla fóta-vist, 2 táknar einkenni með rúmlegu innan við 50% á dag, 3 táknar einkenni og rúmlegu yfir 50% á dag og 4 táknar að sjúklingur sé rúmfastur. Zubrod stuðull var skráður við eftirlit en ekki með föstu millibili og voru upplýsingarnar því ekki áreiðanlegar til að bera saman lífsgæði sjúklingahópanna. Við skráðum hins vegar nákvæmlega dvalartíma sjúklinganna á sjúkrahúsum og fylgdumst með fylgikvillum og dánarorsökum. Við höfum notað tíma sem hver sjúklingur dvaldist á sjúkrahúsi sem vísbendingu um lífsgæði þar sem gert er ráð fyrir því að sjúkrahúsdvöl tákni verri lífsgæði en að búa heima.

Staðtöluleg úrvinnsla lifunar var gerð með Kaplan-Meier aðferð og annar samanburður á hópnum var unninn með Mann-Whitney prófi.

Niðurstöður

Á árunum 1985–86 fengu fjórir sjúklingar meðferð í samræmi við áætlun hóps A, sem forrannsókn til að meta öryggi meðferðarinnar. Rannsókn hófst í janúar 1987 og henni lauk í desember 1994. Þá höfðu 18 sjúklingar verið valdir með slembiúrtaki, 10 í hóp A og átta í hóp B. Upphaflega var ráðgert að rannsaka árangur meðferðar hjá 40 sjúklingum á fimm árum en aðeins tókst að fá 18 til rannsóknar.

Tafla I sýnir samanburð á aldri, lífsgæðastuðli í byrjun, vefjagerð, skammti ytri geislunar og lengd sjúkrahúsdvalar hópanna tveggja. Meðalaldur var hár eins og búast mátti við. Lífsgæðastuðull var lítið eitt lakari hjá hópi A, en munurinn var ekki marktækur. Meðal-skammtur ytri geislunar var aðeins hærri í hópi B en flestir sjúklingar gátu lokið ytri geislameðferð hvort sem þeir höfðu fengið ¹⁹⁸Au

Table I. Comparison of age; initial performance status, histology, dose of radiation and hospitalization in the two patients groups.

| Group | Age | Performance status (Zubrod index 0–4) | Histology (squamous/all) | Dose of radiation (Gy) | Time in hospital (weeks) |
|--------|-----------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| A (10) | 70.8±2.8* | 2.7±0.4 | 5/10 | 46.6±4.0 | 7.4±2.8 |
| B (8) | 70.9±3.7 | 1.8±0.3 | 5/8 | 54.8±2.8 | 18.5±9.0 |

* Values represent x ± SEM.

korn áður eða ekki. Tveir sjúklingar í hópi B fengu geislalungnabólgu en enginn í hópi A. Flöguþekjukrabbamein var algengasta vefjagerðin í báðum hópum eins og búast mátti við, þar sem rannsóknaráætlunin útilokaði sjúklinga með útbreiðslu út fyrir brjóstakassa.

Tafla II sýnir lifun í vikum fyrir alla sjúklinga í forrannsókninni og eftir að slembiúrtak hófst í þeirri röð sem þeir komu inn í hvorn hóp fyrir sig. Allir sjúklingarnir eru nú látnir. Lifun sjúklinga í hópi A var á bilinu 15–175 vikur og miðgildi var 29 vikur. Lifun sjúklinga í hópi B var á bilinu 9–108 vikur og miðgildi 30 vikur. Ef fjórum sjúklingum úr forrannsókn er bætt við hóp A hækkar miðgildi lifunar í 35 vikur og gefur það vísbendingu um þau áhrif sem val sjúklinga í rannsóknir getur haft.

Mynd 1 sýnir Kaplan-Meier lifunarferil allra sjúklinga sem fengu meðferð. Það er enginn marktækur munur á lifun sjúklingahópanna í heild, ekki heldur þótt skoðuð séu einstök tímabil.

Fyrirætlun okkar að meta lífsgæðastuðul reglubundið og nota þær upplýsingar til að bera saman áhrif meðferðar á lífsgæði tókst ekki. Í stað þess var reiknaður út legutími á sjúkrahúsi til þess að fá hugmynd um hversu virkir sjúklingar voru í kjölfar meðferðar. Sjúklingar í hópi A þurftu að meðaltali styttri sjúkrahúsvist en sjúklingar í hópi B ($7,4 \pm 2,8$ vikur á móti $18,5 \pm 9,0$ vikum). Þessi munur var ekki staðtölulega marktækur ($p=0,21$) vegna þess hve vikmörk voru stór.

Þrjár af 14 sjúklingum sem fengu bæði ^{198}Au korn og ytri geislun dóu skyndidauða vegna blóðhósta en hjá þeim öllum hafði meðferðin haft góð áhrif um talsverðan tíma. Einn af átta sjúklingum sem fékk ytri geislun eingöngu dó skyndilega úr blóðhósta. Þessi munur var ekki marktækur. Helstu dánarorsakir voru vegna áhrifa æxlisvaxtar í brjóstakassa svo sem lungnasýking og öndunarbílun og eins vegna fjar-meinvarpa.

Umræða

Aðgerðir til að auka lifun og lífsgæði hinna mörgu sjúklinga með óskurðtæk lungnakrabbamein er mikilvægt verkefni rannsókna á lungnakrabbameinum.

Í þessari rannsókn reyndum við að varpa ljósi á þá spurningu hvort staðbundin geislun með ^{198}Au kornum ásamt ytri geislun gæfi betri árangur en ytri geislun ein sér með framvirkri

Table II. Survival (in weeks) of patients receiving ^{198}Au -brachytherapy and external radiation (group A) and those receiving external radiation only (group B).

| | Group A | Group B |
|------------------|---------|---------|
| Pilot study | 31 | |
| | 44 | |
| | 59 | |
| | 134 | |
| Randomized study | 175 | 9 |
| | 27 | 16 |
| | 38 | 68 |
| | 16 | 23 |
| | 24 | 15 |
| | 58 | 108 |
| | 23 | 37 |
| | 40 | 97 |
| | 31 | |
| | 15 | |
| Median survival | 29 | 30 |

slembaðri rannsóknaraðferð. Í rannsóknnum sem þessum hefur lifun reynst áreiðanlegasti mælikvarðinn. Miðgildi lifunar sjúklinga sem fengu bæði innri og ytri geislun var 29 vikur en meðal sjúklinga sem fengu aðeins ytri geislun var miðgildið 30 vikur. Lífs lengdarferlar hópanna voru mjög svipaðir og hvergi marktækur munur á þeim. Sjúklingahópurinn er minni en gert var ráð fyrir og rýrir það möguleika til ályktana. Niðurstöður benda þó til að meðferð með staðbundinni geislun á undan ytri geislun muni ekki bæta að ráði horfur sjúklinga hvað lifun varðar.

Það var eftirtektarverður munur á þörf fyrir sjúkrahúslegu hópi A í vil en munurinn var ekki staðtölulega marktækur, líklega vegna þess hve sjúklingar voru fáir og vikmörk stór.

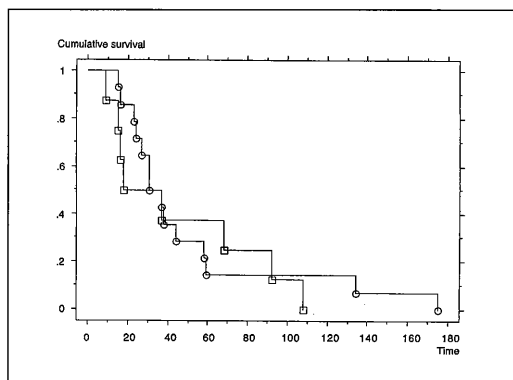


Fig. 1. Kaplan-Meier cumulative survival plot for patients receiving ^{198}Au brachytherapy and external radiation (circles) and those receiving external radiation only (squares). Time represents weeks from entry.

Það var okkar klíníska mat meðan á rannsókninni stóð að sjúklingar í hópi A væru virkari og almennt við betri heilsu þó nákvæmar upplýsingar um það skorti.

Ísetning geilsavirkra¹⁹⁸ Au korna hafði ekki í för með sér aukaverkanir eða óþægindi umfram það sem búast má við eftir berkjuspeglun. Flestir sjúklingar gátu útskrifast eftir stutta legu og fengið ytri geislameðferð utan spítala. Sjúklingar í hópi B þurftu oftara á lengri sjúkráhusvist að halda og tveir þeirra fengu verulega geislalungnabólgu. Þetta var óvænt þar sem sjúklingar í hópi A fengu meiri geislun þegar¹⁹⁸ Au meðferðin er tekin með.

Þrír sjúklingar úr hópi A létust skyndilega af völdum blóðhósta en aðeins einn úr hópi B. Þessi fylgikvilli staðbundinnar geislameðferðar í berkjum er þekktur (20) og stafar líklega af því að berkjuveggurinn eyðist og þegar æxlið vex á ný grefur það sér leið inn í stórar æðar.

Ísetning geislavirkra korna er einföld aðferð við staðbundna geislameðferð í berkjum og á færi allra sem hafa þjálfun í berkjuspeglun (16–17). Tækjabúnaður er einfaldur og meðferðin ódýr. Skammtastjórnun er hins vegar ónákvæm og hefur það verið talinn helsti ókostur þessa meðferðarforms. Þau æxli sem best eru fallin til meðferðar með þessari tækni eru æxli sem vaxa greinilega inn í berkjur. Við meðferð æxla sem vaxa í berkjuvegg, eða þrýsta á hann að utan, hentar betur meðferð með geislagjöfum í plastleggjum sem þræddir eru inn í berkjur. Slík meðferð krefst dýrari tækjabúnaðar og endurtekinnar berkjuspeglana en skammtastjórnun er nákvæmari (3,6,8,21).

Staðbundin geislameðferð lungnakrabbameina mun fyrst og fremst gegna hlutverki við að lina þjáningar og bæta líðan sjúklinga með æxlisvöxt í berkjum og fylgikvilla þeirra. Rannsóknir hafa sýnt góðan árangur slíkrar geislunar við meðferð blóðhósta og ýmissa fylgikvilla berkjuþrengsla (5–7,21). Notkun leysigeisla er fljótleg aðferð til að opna berkjuþrengsli af völdum æxla en árangur er oft skammvinnur nema geislameðferð sé einnig beitt (7,8). Þá hafa loftvegafóðringar (stent) verið notaðar með nokkrum árangri til að opna berkjur sem lokast hafa vegna æxlisvaxtar (22).

Sýnt hefur verið fram á samband milli geislaskammts og staðbundins árangurs á æxlisvöxt í brjóstakassa (12) en áhrif þessa á langlífi hafa verið umdeild. Við upphaf þessarar rannsóknar var það von okkar að notkun tveggja geisl-

unaraðferða saman mundi leiða til langlífis sumra sjúklinga með staðbundinn sjúkdóm. Margfalt stærri rannsókn þyrfti til að svara þeirri spurningu með öruggum hætti.

Nýlegar rannsóknir á notkun lyfjameðferðar með cisplatíni og fleiri lyfjum ásamt ytri geislun hefur gefið betri raun en geislameðferð ein sér (23,24). Þá hafa fyrstu niðurstöður rannsókna á lyfjameðferð fyrir skurðaðgerð bent til að þannig megi hækka hlutfall skurðtækra krabbameina og bæta lifun sjúklinganna (25,26). Frekari rannsóknir á samnýtingu meðferðarúrræða munu leiða í ljós hvort ná megi betri árangri í meðferð óskurðtækra lungnakrabbameina.

HEIMILDIR

1. Árnason S, Ragnarsson J. Lungnakrabbamein orðið mannskæðasta krabbameinið. Heilbrigðismál 1985; 33: 18–20.
2. Hilaris BS, Gomez J, Nori D, Anderson LL, Martini N. Combined surgery, intraoperative brachytherapy, and postoperative external radiation in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer* 1985; 55: 1226–31.
3. Zajac AJ, Kohn ML, Heiser D, Peters JW. High-dose-rate intraluminal brachytherapy in the treatment of endobronchial malignancy. *Radiology* 1993; 187: 571–5.
4. Trédaniel J, Hennequin C, Zalcmán G, Walter S, Homason JP, Maylin C, et al. Prolonged survival after high-dose rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. *Chest* 1994; 105: 767–72.
5. Pisch J, Villamena PC, Harway JC, Rosenblatt E, Mishra S, Beattie EJ. High dose-rate endobronchial irradiation in malignant airway obstruction. *Chest* 1993; 104: 721–5.
6. Seagren SL, Harrell JH, Horn RA. High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. *Chest* 1985; 88: 810–4.
7. Lang N, Maners A, Broadwater J, Shewmake K, Chu D, Westbrook K. Management of airway problems in lung cancer patients using the neodymium-yttrium-Aluminium-garnet (Nd-YAG) laser and endobronchial radiotherapy. *Am J Surg* 1988; 156: 463–5.
8. Eichenhorn MS, Kvale PA, Miks VM, Seydel G, Horowitz B, Radke JR. Initial combination therapy with YAG laser photoresection and irradiation for inoperable non-small carcinoma of the lung. *Chest* 1990; 89: 782–5.
9. Miller JJ, Phillips TW. Neodymium: YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 190–6.
10. Schray MF, McDougall JC, Martinez A, Cortese DA, Brutinel WM. Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy. The Mayo Clinic experience. *Chest* 1988; 93: 264–9.
11. Cotter GW, Herbert DE, Ellingwood KE. Inoperable endobronchial obstructing lung carcinoma treated with combined endobronchial and external beam irradiation. *Southern Med J* 1991; 84: 562–5.
12. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980; 45: 2744–53.

13. Aristizabal SA, Caldwell WI. Radical irradiation with the split-course technique in carcinoma of the lung. *Cancer* 1976; 37: 2630-5.
14. Moylan D, Strubler K, Unal A, Mohiuddin M, Giampetro A, Boon R. Work in progress. Transbronchial brachytherapy of recurrent bronchogenic carcinoma: a new approach using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Radiology* 1983; 147: 253-4.
15. Mittal BB, Matuschak G, Culpepper J. Endobronchial interstitial brachytherapy using a bronchofiberscope with a flexible injector system. *Radiology* 1984; 152: 219-20.
16. Law MR, Henk JM, Goldstraw P, Hodson ME. Bronchoscopic implantation of radioactive gold grains into endobronchial carcinomas. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 147-51.
17. Rabie T, Wilson K, Easley JD, Teague RB, Bloom K, Lawrence C, et al. Palliation of bronchogenic carcinoma with ¹⁹⁸Au implantation using the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1986; 90: 641-5.
18. Mettler FA Jr, Moseley RD Jr. In: *Medical Effects of Ionizing Radiation*. New York: Grune & Stratton Inc., 1985: 271.
19. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
20. Khanavkar B, Stern P, Alberti W, Nakhosten JA. Complications associated with brachytherapy alone or with laser in lung cancer. *Chest* 1991; 99: 1062-5.
21. Mehta M, Shahabi S, Jarjour N, Steinmetz M, Kubsad S. Effect of endobronchial radiation therapy on malignant bronchial obstruction. *Chest* 1990; 97: 662-5.
22. Cortese DA, Edell ES. Role of phototherapy, laser therapy, brachytherapy and prosthetic stents in the management of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 1: 149-59.
23. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomised 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: 940-5.
24. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-30.
25. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Pdílle J, Cantó A, et al. 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: 153-8.
26. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 97-106.