

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Profilaktik Kranial Işınlama

Ahmet DİRİER¹, Bilgehan KARADAYI²

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, GAZİANTEP

² Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserli (Lİ-KHDAK) hastalarda küratif radyoterapi (RT), kemoradyoterapi (KRT) veya neoadjuvan KRT'yi tabiben cerrahiden sonra %50'nin üzerinde lokal kontrol sağlanabilir. Bu tedavilerle santral sinir sistemi dışı metastazlarda azalma ve genel sağ kalımda bir artış elde edilmişken beyin metastazı (BM) insidansında bir artış tespit edilmiştir. Profilaktik kranial ışınlama tam kür elde edilmiş küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) tedavinin bir parçası iken KHDAK'de rutin değildir. Bu derlemede KHDAK hastalarda artmış beyin metastazı insidansını azaltmaya yönelik yapılan çalışmalar gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, Profilaktik kranial ışınlama.

ABSTRACT

Prophylactic Cranial Irradiation for Non-Small Cell Lung Cancer

More than fifty percent local control can be assured with curative radiotherapy, chemoradiotherapy or neoadjuvant chemoradiotherapy preceding surgery in locally advanced non-small cell lung cancer. While an increased overall survival and decreased non-brain distant metastases can be achieved with these treatment modalities, an increase in brain metastasis incidence was observed. Prophylactic cranial irradiation is the standard practice in the management of completely remitted small cell lung cancer, however, this approach is not routine in non-small cell lung cancer. Studies aiming to decrease the growing incidence of brain metastasis in non-small cell lung cancer were analyzed in this reviewed.

Key words: Non-small cell lung cancer, Prophylactic cranial irradiation.

GİRİŞ

Beyin metastazı (BM) küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) olduğu gibi küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) de yüksek oranda görülür ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. KHAK'nde yüksek orandaki BM insidansını azaltmak için profilaktik kranial ışınlama (PCI) üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan randomize çalışmalarda (1-6) PCI ile BM riskinde azalma tespit edilmiştir ancak genel sağ kalımda bir iyileşme bulunamamıştır. Buna karşın retrospektif çalışmalarda tam remisyona girmiş KHAK'li hastalarda PCI ile genel sağ kalımda bir kazanç sağlanmıştır (7). Bununla ilgili yapılan 987 hastanın (8) ve 1537 hastanın (9) dahil edildiği iki ayrı meta-analizde PCI ile BM insidansında azalma ve genel sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

PCI, tam remisyona girmiş KHAK'li hastalarda tedavinin bir parçası iken KHDAK'nde üzerinde daha az çalışma yapılan bir konudur. Ancak BM'nin KHAK'de olduğu gibi KHDAK'de de yaşam kalitesini olumsuz etkilediği açıktır.

KHDAK'DE BM RİSKİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

KHDAK'de BM, KHAK'de olduğu gibi genellikle ilk iki yıl içerisinde görülür ve hastalığın başlangıç evresine bağlı olarak değişir (10). Lokal-ileri KHDAK'li hastalarda küratif kemoradyoterapi (KRT) veya neoadjuvan KRT'yi takiben cerrahiden sonra %50'nin üzerinde lokal kontrol sağlanmıştır. (11,12). Bu tür tedavilerle genel sağ kalımda bir artış bulunmuş, ancak tedavilerden sonra BM riski artmakta olup %13-54 arasında değişmektedir (13). BM KHAK'de olduğu gibi genellikle ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıkar ve çoğunlukla izole BM şeklidir (14-18).

İki prospektif Radyoterapi Onkoloji Grup (RTOG) çalışmasının sonuçlarını rapor eden Perez ve arkadaşları ilk başarısızlık yeri olarak BM'nin yassı hücreli kanserli hastalarda %7, büyük hücreli kanserli hastalarda %13 ve adenokanserli hastalarda %19 olarak bildirmişlerdir. Tüm hastalık süresince de BM yassı hücreli kanser için %16, adeno kanser ve büyük hücreli kanser için ise %30'dur (17).

KHDAK'li hastalarda BM riskini etkileyen faktörlerin incelendiği 305 hastalık çalışmada (19) 62 ya-

şından genç, T evresi 4 olan, mediastinal LN olan ve adenokarsinomlu hastalarda hastalığın seyri süresince daha yüksek BM gelişme riski olduğu bulunmuş. Performans durumunun, tedaviye cevabın olup olmaması ve kemoterapi alıp almaması anlamlı bulunmamış. Adeno kanserli hastalarda BM riskinin fazla olduğu bir kaç çalışmada daha rapor edilmiştir (20, 21). Jacobs ve arkadaşlarının çalışmalarında BM hiler LN ve aynı taraflı mediastinal LN varlığında LN olmamasına göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (20).

RTOG ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ortak çalışmasında (22) indüksiyon kemoterapisi BM insidansını etkilemezken, BM yassı hücreli dışı histolojide yassı hücreliden 3 kat daha fazla görülmüştür (p=0.0001).

Ceresoli de 60 yaşından daha genç (p=0.006) ve bulky mediastinal LN olan (p=0.02) KHDAK'li hastalarda BM riskinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (23).

Robnett (18) evre IIIB ve nonsquamöz hücreli kanserde BM riskinin yüksek olduğunu vurgulamış. RT'den önce KT alan hastalarda %27 BM riski varken, eşzamanlı KRT alan hastalarda %15 BM riski tanımlamış (p<0.03).

Ayrıca cerrahi olarak tam çıkarılmış KHDAK'li hastalarda cerrahiden sonra beyin tek nüks yeri olabilir (24,25).

Yayınlanan son SWOG (Southwest Oncology Group) çalışmasında (26) KRT verilen 422 evre IIIA ve IIIB KHDAK hastası arasında progresyon tespit edilenlerin %20'sinde beyin tek metastaz bölgesi iken, %6.5 hastada diğer metastaz bölgeleri ile birlikte görüldüğü rapor edilmiştir. BM'lerinin %83'ü tedavilerden sonra ilk 12 ay içinde görülmüş. Ayrıca BM genç hasta ve yassı hücre dışı histolojide daha yüksek oranda görüldüğü vurgulanmıştır.

Tablo 1'de değişik çalışmalarda Evre IIIA-IIIB KHDAK'li hastalarda verilen tedaviler sonrası ilk relaps yeri olarak BM insidansı ve gerçek BM riski görülmektedir.

Tabloda ilk metastazın BM olma insidansının %16 ila %29 arasında değiştiği görülmektedir. Bunlardan Andre (29) ve Robnett (18) indüksiyon KT'nin ilk metastazın BM olma riskini arttırabileceğini iddia etmektedirler.

Tablo 1. Evre IIIA-IIIIB KHDAK'nde neoadjuvan CT/RT+OP veya definitif RT/CT sonrası BM riski

Çalışma	Tedavi Şeması	N	İlk relaps olarak BM (%)	Gerçek risk (%)
SWOG(11)	RT/CT , OP	100	16	
CALGB(27)	CT, OP, CT, RT	46	14	
Law A (14)	RT/CT, OP	42	29	
Stuschke M(28)	CT, CT/RT, OP	28	29	42
Robbnet TJ(18)	CT, CT/RT	53	27	39
Robbnet TJ(18)	RT/CT	83	15	20
Andre F(29)	CT, OP ± RT	82		22
Andre F(29)	OP ± RT	186		11

Op:Operasyon

CALGB:Cancer and Leukemia Group B

KHDAK'DE YAPILAN PCI ÇALIŞMALARI

Literatüre bakıldığında KHDAK'de PCI ile ilgili üç tane randomize çalışma, beş tane de randomize olmayan çalışma dikkati çekmektedir.

Randomize Çalışmalar

Tablo 2'de randomize çalışmalar özetlenmektedir.

İlk randomize çalışma Veterans Administration Lung Group (VALG) çalışması olup, bu çalışmada tüm KHDAK hastaları PCI alan ve almayan olarak randomize edilmiştir. PCI olarak 10 fraksiyonda 2000 cGy RT verilmiş. PCI verilen KHDAK'li hastalarda BM %13'ten %6'ya gerilemiştir (p=0.038). Adenokanser histolojisinde olanlarda ise PCI verilen hiçbir hastada BM görülmezken kontrol grubunda %29 BM görülmüş (p=0.04). KHDAK'de yapılan PCI'nın sağ kalıma katkısı bulunmamış (30).

Umsawasdi ve arkadaşları (31) lokal ileri KHDAK hastalarını randomize edip PCI olarak 10 fraksiyonda 3000 cGy RT vermişlerdir. PCI grubunda %4 BM görülürken kontrol grubunda %27 BM rapor edilmiştir (p=0.002). Bu çalışmada da PCI'nın sağ kalıma katkısı rapor edilmemiştir.

RTOG'nun randomize çalışmasında da PCI olarak 10 fraksiyonda 3000 cGy verilmiş. Çalışmaya adenokanser ve büyük hücre histolojisi sahip inoperable (T1-4, N1-3, M0) veya operable (T1-3 N2-3 M0) akciğer kanserli hastalar alınmış. BM'nin ortaya çıkışı gecikmesine rağmen PCI ile BM insidansında anlamlı bir azalma olmamıştır. PCI verilen grupta BM insidansı %9 iken kontrol grubunda %19 olarak rapor edilmiştir (p=0.10) (32). Genel sağ kalım açısından da iki grup arasında fark bulunamamış. Bununla birlikte primer tümör bölgesinin kontrol altında olduğu PCI uygulanmayan 12 hastanın üçünde (%25) BM varken, PCI uygulanan 14 hastanın hiçbirinde BM gelişmemiş (p=0.06).

Pöttgen ve arkadaşlarının randomize çalışmasında operable evre IIIA hastalara neoadjuvan tedaviler ile cerrahi arasında 10 fraksiyonda 3000 cGy PCI uygulanmış. PCI uygulanan grupta PCI verilmeyen gruba göre ilk metastaz yerinin beyin olma oranı belirgin olarak düşük bulunmuş. Ayrıca takipleri süresince PCI grubunda BM oranı da düşük rapor edilmiştir (33).

Tablo 2. Randomize Çalışmalar

Çalışma	Histoloji	n	BM (PCI+)	BM (PCI-)	PCI Dozu
VALG (30) (Cox)	Küçük hücreli Adeno	130 33	2/60 0/14	5/70 5/19	2000 cGy (200x10)
RTOG (32) (Russell)	Adeno Büyük hücreli	187	8/93	18/94	3000 cGy (300x10)
RTOG (31) (Umsawasdi)	KHDAK Küçük hücreli	97 35	2/46 0/19	14/51 6/16	3000 cGy (300x10)
Pöttgen (33)	KHDAK	43	%23.7	%30.7	3000 cGy (300x10)

Randomize Olmayan Çalışmalar

Literatürde lokal ileri KHDAK'de PCI'nın yararlı olduğunu gösteren altı tane randomize olmayan çalışma vardır (Tablo 3).

Jacobs ve arkadaşları (20) sadece adenokanser histolojisine sahip evre II-III akciğer kanserli hastaları çalışmalarına almışlar. PCI verdikleri 20 hastanın sadece bir tanesinde (%5) BM tespit etmişlerken, PCI verileyen grupta %24 BM görmüşler (p = 0.06). BM gelişikten sonra ortalama yaşam 26 haftaya karşın 14 hafta olarak tespit edilmiş. PCI almayan gruptaki BM'lerinin %64 izole BM olarak tespit edilmiştir.

SWOG'nun faz II çalışmasında (34) lokal ileri KHDAK'li hastalara lokal RT ile eşzamanlı 30-36 Gy PCI verilmiş. PCI verilen 65 hastanın hiçbirisinde takipleri süresince BM gelişmemiş.

Skarin ve arkadaşları (35) neoadjuvan KRT'yi takiben cerrahi uyguladıkları 41 lokal ileri KHDAK'li hastalardan PCI alan grupta BM %14 iken, PCI almayan grupta BM %27 olarak rapor etmişlerdir.

Strauss ve arkadaşları (36) faz II çalışmalarında adeno ve büyük hücre histolojisine sahip lokal ileri akciğer kanserli hastalardan PCI verdikleri 13 hastanın hiçbirisinde BM gelişmemişken PCI almayan grupta %12 BM rapor etmişlerdir.

Bir diğer SWOG çalışmasında (11) PCI grubunda %8 BM rapor edilmişken kontrol grubunda %16 BM rapor edilmiştir.

Randomize olmayan çalışmalardan en dikkat çekici olanı Stuschke ve arkadaşlarının (28) faz II çalışmasıdır. Bu çalışmada 30 Gy PCI verilmiştir. PCI alan grupta %13 iken PCI almayan grupta %54'tür. (p<0.0001). Ayrıca PCI almayan grupta beyin %23 oranında ilk nüks yeri iken, PCI alan hiçbir hastada beyin ilk nüks yeri olmamış (p=0.01).

Devam Eden Çalışma

RTOG, 2003 yılında KHDAK'li hastalarda PCI'nın genel sağ kalıma, BM insidansına, yaşam kalitesine etkisini ve muhtemel nöropsikolojik etkilerini araştırmak için randomize bir çalışma başlatmıştır. Bu çalışmaya evre IIIA ve IIIB KHDAK hastalar alınmaktadır. Hastalar lokal tedavilerini tamamladıktan sonra evre, yassı hücreli ve yassı hücreli dışı ve cerrahi yapıp yapılmamasına göre ayrıştırıldıktan sonra bir gruba PCI (15 fraksiyonda 30 Gy) veriliyor. Diğer grup ise takibe alınıyor. Tüm hastalara nöropsikolojik testler uygulanıyor. Çalışmaya toplam 1058 hasta alınması planlanan çalışmaya hasta alınmasına devam ediliyor (37).

Tablo 3. Randomize Olmayan Çalışmalar

Çalışma	Histoloji	n	BM (PCI+)	BM (PCI-)	PCI Dozu
Jacobs (20)	Adeno	78	%5(1/20)	%24(14/58)	3000 cGy (200x15)
SWOG (34) (Rusch)	KHDAK	65	0/65	0/0	3600 cGy (200x18) 3000 cGy (300x10)
Skarin (35)	KHDAK	41	%14(1/7)	%26(7/27)	
Strauss (36)	AdenoCA CA Büyük hücreli	54	%0(0/13)	%12(5/41)	3000 cGy (200x15)
SWOG (11) (Albain)	KHDAK	126	%8(2/26)	%16(16/100)	3600 cGy (200x18)
Stuschke (28)	KHDAK	75	(6/47) (p<0.0001)	%54(15/28)	3000 cGy (200x15)

PCI'nin Toksisitesi

PCI'nin toksisitesi, daha çok KHAK hastalarda incelenmiştir. İlk bilgiler PCI'nin belirgin toksik olduğu yönündeydi. Ancak, yüksek orandaki yan etkilerin KT ile eş zamanlı PCI verilen ve fraksiyon başına yüksek doz radyasyon verilen hastalarda olduğu görülmüştür (38).

Bununla ilgili iki randomize çalışmada (39,40) PCI'nin belirgin toksik etkisi belirtilmemiştir.

Retrospektif çalışmalarda da PCI'nin olumsuz bir etkisi belirtilmemiştir (41,42).

Stuschke ve arkadaşları PCI uyguladıkları KHDAK hastaların T2 ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntülerinde beyaz cevherde anormallikler tespit etmişlerdir. Ancak uzun yaşayanlarda dikkat ve görsel hafıza açısından iki grup arasında fark tespit edilmemiştir (28).

TARTIŞMA

KHAK'deki oran kadar olmasa da KHDAK'de de BM yüksek oranda görülmektedir. PCI, tam remisyonuna girmiş KHAK hastalarda tedavinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Yayımlanan iki meta-analizde de (8,9) PCI'nin BM insidansını azalttığı ve genel sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde uzattığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu meta-analizlerde PCI'nin toksisitesinin kabul edilebilir olduğu vurgulanmıştır. Doz-cevap ilişkisinin incelendiği çalışmalarda fraksiyon başına 2 Gy dozlardan toplam 30 Gy verilen PCI ile BM'nin %65-70 kadar azaldığı hesap edilmiştir (43, 44).

Genel olarak KHDAK radyasyona KHAK'den daha az duyarlı olmasına rağmen gerek randomize gerek randomize olmayan çalışmalarda PCI ile KHAK'ne benzer oranda BM insidansının azaldığı görülmektedir. Ancak bu serilerde PCI ile genel sağ kalımda bir artış görülmemiştir. Bu çalışmaların ba-

zıları (20,30,32,36) sadece büyük hücreli ve adeno kanser histolojisine sahip hastalar ile sınırlıdır. VALG çalışmasında (30) ise verilen PCI dozu konvansiyonel 2000 cGy olup bu doz düşüktür.

RTOG'nun devam randomize çalışmasına (37) lokal tedavisini tamamlamış evre IIIA ve IIIB KHDAK hastalar alınmaktadır. Bu çalışmaya tek başına RT veya tek başına KT alan hastalar dahil edilmemektedir. Tedavilerden sonra progresyon görülen hastalar da çalışmaya alınmamaktadır. RTOG'nun Lİ-KHDAK hastalarda devam eden bu çalışmasında, tedavilerden sonra tam remisyona elde edilmiş hastaların yanı sıra stabil hastalık ya da parsiyel tümör cevabı elde edilen hastalara da konvansiyonel 3000 cGy PCI verilmektedir. Buna karşın KHAK'nde tam remisyona girmiş hastalarda PCI standarttır.

Sonuç olarak KHDAK'nde hangi grup hastada PCI'nin daha faydalı olacağını ve genel sağ kalımda bir iyileşmenin olup olmayacağını anlamak için RTOG'nun devam eden çalışmasının sonuçlarını beklemek gerekli.

KAYNAKLAR

1. Beiler DD, Kane RC, Bernath AM, Cashdollar MR. Low dose elective brain irradiation in small cell cancer of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:941-945, 1979.
2. Cox JD, Petrovich Z, Paig C, Stanley K. Prophylactic cranial irradiation in patients with inoperable carcinoma of the lung: preliminary report of a cooperative trial. *Cancer* 42:1135-1140, 1978.
3. Eagan RT, Frytak S, Lee RE et al. A case for preplanned thoracic and prophylactic whole brain radiation therapy in limited small-cell lung cancer. *Cancer Clin Trials* 4:261-266, 1981.
4. Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR et al. Prophylactic irradiation in bronchogenic small cell anaplastic carcinoma. A comparative trial of localized versus extensive radiotherapy including prophylactic brain irradiation in patients receiving combination chemotherapy. *Cancer* 46:279-284, 1980.
5. Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, Vraa-Jensen J. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. *Cancer* 50:2433-2437, 1982.
6. Seydel HG, Creech R, Pagano M, et al. Prophylactic versus no brain irradiation in regional small cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 8:218-223, 1985.
7. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med* 74:615-624, 1983.
8. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, 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* 341:476-484, 1999.
9. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T. et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 1:5, 2001.
10. Salbeck R, Grau HC, Artmann H. Cerebral tumor staging in patients with bronchial carcinoma by computed tomography. *Cancer* 66:2007-2011, 1990.
11. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13:1880-1892, 1995.
12. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 16:622-634, 1998.
13. 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 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995.
14. Law A, Karp DD, Dipetrillo T, Daly BT. Emergence of increased cerebral metastasis after high-dose preoperative radiotherapy with chemotherapy in patients with locally advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 92:160-164, 2001.
15. Cox JD, Yesner R, Mietlowski W, Petrovich Z. Influence of cell type on failure pattern after irradiation for locally advanced carcinoma of the lung. *Cancer* 44:94-98, 1979.
16. Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell

- lung cancer: a guide for future studies. *J Clin Oncol* 2:1352-1358, 1984.
17. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 59:1874-1881, 1987.
 18. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, et al. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 19:1344-1349, 2001.
 19. Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 45:317-323, 2004.
 20. Jacobs RH, Awan A, Bitran JD, et al. Prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung. A possible role *Cancer* 59:2016-2019, 1987.
 21. Tang SG, Lin FJ, Leung WM. Impact of prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung. *J Formos Med Assoc* 92:413-419, 1993.
 22. Komaki R, Scott CB, Sause WT, et al. Induction cisplatin/vinblastine and irradiation vs. irradiation in unresectable squamous cell lung cancer: failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588. Radiation Therapy Oncology Group. Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:537-544, 1997.
 23. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, et al. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer* 95:605-612, 2002.
 24. Westeel V, Choma D, Clement F, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 70:1185-1190, 2000.
 25. Yokoi K, Miyazawa N, Arai T. Brain metastasis in resected lung cancer: value of intensive follow-up with computed tomography. *Ann Thorac Surg* 61:546-550, 1996.
 26. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:2955-2961, 2005.
 27. Kumar P, Herndon J 2nd, Langer M, et al. Patterns of disease failure after trimodality therapy of nonsmall cell lung carcinoma pathologic stage IIIA (N2). Analysis of Cancer and Leukemia Group B Protocol 8935. *Cancer* 77:2393-2399, 1996.
 28. Stuschke M, Eberhardt W, Pottgen C, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small cell lung cancer after multimodality treatment: long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects. *J Clin Oncol* 17:2700-2709, 1999.
 29. Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, et al. Patterns of relapse of N2 nonsmall-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy. *Cancer* 91: 2394-2400, 2001.
 30. Cox JD, Stanley K, Petrovich Z, et al. Cranial irradiation in cancer of the lung of all cell types. *J Am. Med. Assoc* 6:245: 469-472, 1981.
 31. Umsawasdi T, Valdivieso M, Chen TT, et al. Role of elective brain irradiation during combined chemoradiotherapy for limited disease non-small cell lung cancer. *J Neurooncol* 2:253-259, 1984.
 32. Russell AH, Pajak TE, Selim HM, et al. Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:637-643, 1991.
 33. Pöttgen C, Eberhardt W, Grannass A, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 25(31):4987-4992, 2007.
 34. Rusch VW, Griffin BR, Livingston RB. The role of prophylactic cranial irradiation in regionally advanced non-small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98:535-539, 1989.
 35. Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non-small cell lung cancer: long-term follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol* 40:266-274, 1989.
 36. Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol* 10:1237-1244, 1992.
 37. <http://www.rtog.org/members/protocols/0214/0214.pdf>
 38. Johnson BE, Becker B, Goff WB 2nd, et al: Neurologic, neuropsychologic, and computed cranial tomography scan abnormalities in 2- to 10-year survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3:1659-1667, 1985.

39. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 87:183-190, 1995.
40. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 33:1752-1758, 1997
41. Tai TH, Yu E, Dickof P, et al. Prophylactic cranial irradiation revisited: Cost-effectiveness and quality of life in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:68-74, 2002.
42. Van Oosterhout AG, Ganzevles PG, Wilmink JT, et al. Sequelae in long-term survivors of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:1037-1044, 1996.
43. Okunieff P, Morgan D, Niemierko A, Suit HD. Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1227-1237, 1995.
44. Suwinski R, Lee SP, Withers HR. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:797-806, 1998.

Yazışma Adresi:

Dr. Ahmet Dirier
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gaziantep Onkoloji Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
GAZİANTEP

Tel.: (0.342) 472 07 10

E-mail: ahmetdirier@yahoo.com