

Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri: Tedavi sonuçları ve prognostik faktörler

Limited stage small cell lung cancer: Treatment results and prognostic factors

Halil Cumhuri YILDIRIM,¹ Şefika Arzu ERGEN,¹ Elif Eda TİKEN,¹ Günel ZALOVA,¹ Hande TURNA,²
Didem Çolpan ÖKSÜZ,¹ Fazilet ÖNER DİNÇBAŞ¹

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

AMAÇ

Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri olgularımızda tedavi sonuçlarının ve prognostik faktörlerin geriye dönük irdelenmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 2005–2012 yılları arasında tedavi edilen 52 sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserli olgu değerlendirmeye alındı.

BULGULAR

İki yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %48 ve %15 olarak bulundu. Tek değişkenli analizde T1 tümörü olan (p=.012), eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanan (p=.023), tanıdan sonra üç ay içinde radyoterapi başlanan (p=.026) ve profilaktik kraniyal ışınlama yapılan (p=.025) olgularda hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu görüldü. Genel sağkalımı etkileyen faktörler ise eşzamanlı kemoradyoterapi (p<.001), erken radyoterapi (p<.001) ve profilaktik kraniyal ışınlama (p=.001) olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde sadece profilaktik kraniyal ışınlama (p=.003) genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak bulundu.

SONUÇ

Olgu sayısı az olmasına rağmen sonuçlarımız literatürü desteklemektedir. Profilaktik kraniyal ışınlama sağkalımı etkileyen tek bağımsız değişken olarak tanımlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Profilaktik kraniyal radyoterapi; sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri; torakal radyoterapi.

OBJECTIVES

To evaluate the treatment results and prognostic factors in patients with limited stage small cell lung cancer patients, retrospectively.

METHODS

Fifty-two patients with limited stage small cell lung cancer treated between 2005 and 2012, in our hospital were retrospectively evaluated.

RESULTS

The 2-year overall survival and disease free survival rates were 48% and 15%. On univariate analysis T1 tumor (p=.012), concomittant chemoradiotherapy (p=.023), start of radiotherapy within the 3 months after diagnosis (p=.026) and prophylactic cranial irradiation (p=.025) significantly improved disease free survival rate. Concomittant chemoradiotherapy (p<.001), early radiotherapy (p<.001) and prophylactic cranial irradiation (p=.001) significantly affected overall survival rate. On multivariate analysis, only prophylactic cranial irradiation was found to be an independent factor affecting overall survival rate (p=.003).

CONCLUSION

Our results were consistent with the literature even though small sample size. Prophylactic cranial irradiation was determined the only independent factor that affects overall survival.

Key words: Prophylactic cranial radiotherapy; limited stage small cell lung cancer; thoracic radiotherapy.

12. Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi'nde sunulmuştur (12-15 Mart 2015, Antalya).

İletişim (Correspondence): Dr. Halil Cumhuri YILDIRIM. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey.
Tel: +90 - 212 - 414 30 00 e-posta (e-mail): hcumhur@yahoo.com

© 2015 Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği - © 2015 Turkish Society for Radiation Oncology

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Bunların da yaklaşık 1/3'ü sınırlı evrededir.^[1] Küçük hücreli dışı akciğer kanserinden (KHDAK) daha hızlı tümör ikilenme zamanına sahip olması ve buna bağlı uzak metastazların erken gelişimi, kemoterapi ve radyoterapiye dramatik yanıt vermesi ile ayrılır. Ayrıca evreleme sistemi de farklı olup uzun yıllardır sınırlı ve yaygın evre şeklinde VALSG (Veterans Administration Lung Study Group) klasifikasyonu kullanılmaktadır.^[2] International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 1989 yılında kontralateral mediastinel ya da supraklaviküler lenf nodu metastazı ve ipsilateral plevral efüzyonu da ekleyerek sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri (SE-KHAK) tanımını genişleten modifiye evrelemeyi önermiştir.^[3] Pratikte her iki evreleme sisteminin kombinasyonu kullanılmakta, genellikle kişiye özel tolere edilebilir radyoterapi alanına göre değerlendirilmektedir. Son yıllarda TNM evreleme sisteminin KHAK için de kullanılabilirliğine dair görüşler mevcuttur ancak prognostik değeri KHDAK'den daha azdır.^[4]

Küçük hücreli akciğer kanserinde prognoz, yıllar içinde daha etkili kemoterapotik ajanların kullanılması, radyoterapi (RT) tekniklerinin gelişmesi ve profilaktik kraniyal ışınlamanın (PKI) eklenmesi ile tedavi sonuçları iyileşmesine rağmen halen kötüdür.^[5] Hastalığın agresif doğasından ötürü SE-KHAK beş yıllık sağkalım oranları yaklaşık %25'tir.^[6,7] Günümüzde SE-KHAK standart tedavisi eşzamanlı kemoterapi ve torakal radyoterapi, iyi yanıt verenlerde profilaktik kraniyal ışınlamadır.^[7] Erken evrede tanı konmuş çok az sayıda olguda cerrahi tedavi uygulanabilir. Kemoterapotik ilaçlarda ve hedef tedavilerde gelişmeler olmasına rağmen KHAK'li olgularda cisplatin-etoposid (PE) dışında etkili yeni bir sistemik tedavi şeması henüz yoktur. Radyoterapi doz ve fraksiyonasyon şemaları ve radyoterapi alanları ise halen araştırma konusudur.

Bu çalışmada definitif kemoradyoterapi ile tedavi edilen SE-KHAK hastalar TNM evreleme sistemine göre de evrelenmiş ve tedavi sonuçları, prognostik faktörler değerlendirilip literatür verileri ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 2005–2012 yılları arasında tedavi ve takibi yapılan 64 KHAK'li hasta değerlendirildi. Çalışmada sınırlı evrede olan 52 hasta geriye dönük olarak analiz edildi. Olguların %83'ü erkek olup, yaş 33–79 (medyan 59) arasında değişmekteydi. Hastaların 32'si (%62) PET-BT, 20'si (%38) toraks BT yardımı ile UICC TNM 2011 evreleme sistemine göre yeniden evrelendi. Olguların beşi T1, 25'i T2, 15'i T3, altısı T4, dokuzu N0, dördü N1, 30'u N2, altısı N3 olarak saptandı (Tablo 1).

Torakal RT 3-boyutlu konformal teknik ile 1.8–2 Gy/fraksiyondan medyan 54 Gy (30–68) uygulandı. Eşzamanlı tedavi yapılan hastalarda GTV (Gross Tumor Volume) primer kitle ve tutulu lenf nodları olarak tanımlandı. Ardışık tedavi uygulananlarda ise GTV primer kitlede KT sonrası volüm, lenf nodlarında KT öncesi volüm olarak tanımlandı. CTV (Clinic Target Volume), GTV'ye 0.5–0.8 cm marj vererek oluşturulup, ipsilateral hilus alana dahil edildi. PTV (Planned Tumor Volume), CTV'ye superior-inferiorda 0.7–1 cm, diğer

Tablo 1

Hasta özellikleri

Medyan yaş (yaş aralığı)	59 (33–79)
Cinsiyet	
Kadın	9
Erkek	43
T evresi	
T1	5
T2	25
T3	15
T4	6
Bilinmeyen	1
N evresi	
N0	9
N1	4
N2	30
N3	6
Bilinmeyen	3
Tedavi	
Eşzamanlı kemoradyoterapi	22
Ardışık kemoradyoterapi	30
Kraniyal radyoterapi	
Profilaktik	30
Metastatik	15

yönlerde 0.5–0.7 cm marj vererek oluşturuldu. Kemoterapi sisplatin 25 mg/m² bir-üç gün, etoposid 100 mg/m² bir-üç gün (RT ile eşzamanlı ise 80 mg/m²), 21–28 gün ara ile dört-altı kür olacak şekilde uygulandı. Eşzamanlı RT kemoterapinin birinci ya da ikinci kürü ile birlikte başlandı. Toplamda olguların 22'si eşzamanlı, 30'u tedavi alanının genişliğine bağlı V20 değerlerinin yüksek olması sebebi ile ardışık kemoradyoterapi aldı.

Tedavi bitiminden 1–1.5 ay sonra toraks BT ile yanıt değerlendirilmesi, beyin MR ile metastaz taraması yapıldı. İyi yanıtı olan ve metastaz saptanmayan 30 olguda 10 fraksiyonda 25 Gy profilaktik kraniyal ışınlama uygulandı. Bu süre içerisinde 22 olguda metastaz gelişti. Beyin metastazı gelişen 15 hastaya ise palyatif kraniyal RT yapıldı.

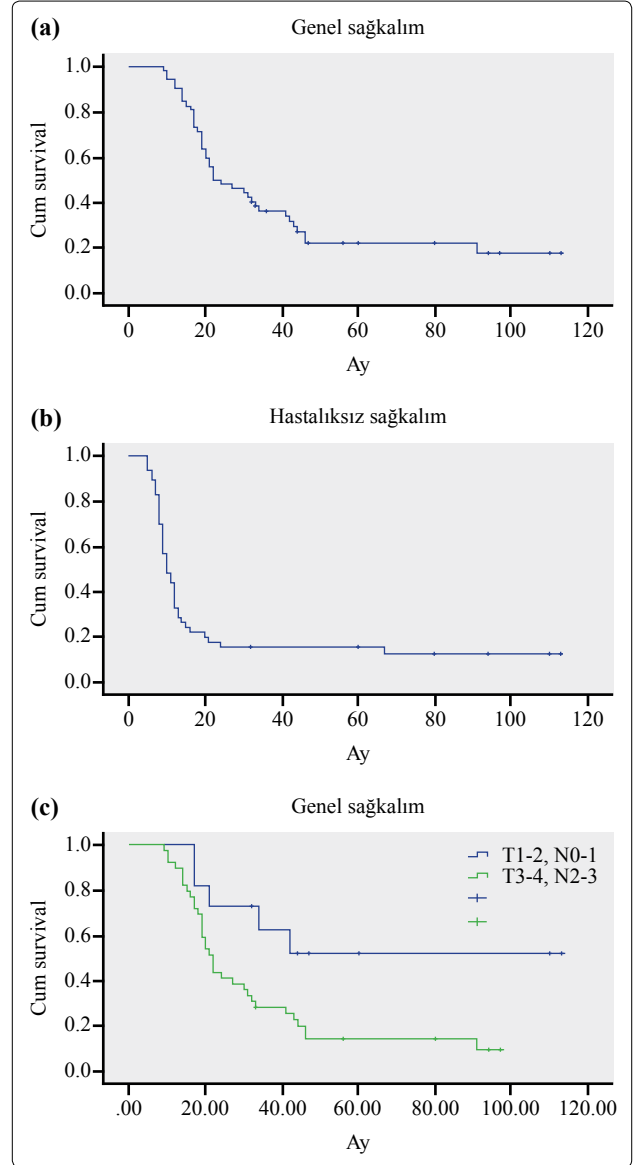
Tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde RECIST kriterleri kullanıldı. Hastaların takipleri ilk iki yıl üç ayda bir, sonrasında dört-altı ayda bir yapıldı. Kontrollerde tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler ve PA akciğer grafisi ya da toraks BT istendi. Radyoterapiye bağlı gelişen erken ve geç yan etkilerin değerlendirilmesinde RTOG-EORTC erken ve geç radyasyon morbidite skorlama sistemi kullanıldı.

Sağkalım sonuçları Kaplan–Meier yöntemi ile elde edildi; tek değişkenli analizde log-rank testi, çok değişkenli analizde Cox regresyon yöntemi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

İki ve dört yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları sırası ile %48, %22 ve %15, %12 olarak bulundu (Şekil 1a, b). En uzun yaşam süresi 110 ve 113 ay ile ameliyat edilen iki olguya aittir ve hastalar halen hastaliksız takiptedir. Ameliyat olmayan olgularda medyan takip süresi 22 (9–97) aydır. Olguların 33'ünde tedavi sonrası tam veya tama yakın cevap, 12'sinde kısmi cevap, altısında stabil hastalık ya da progresyon olduğu saptandı. Takiplerde medyan 10 ayda metastaz gelişti. İlk metastaz yerinin sıklık sırasıyla beyin (%65), karaciğer (%22) ve kemik (%13) olduğu görüldü.

Tek değişkenli analizde T evresinin hastalığa bağlı sağkalımı anlamlı olarak etkilediği; T1 tümörlü olguda iki-yıllık hastaliksız sağkalım %40, T2



Şekil 1. (a) Genel sağkalım eğrisi. (b) Hastaliksız sağkalım eğrisi. (c) T1-2,N0-1 ve T3-4,N2-3 olan gruplar arasındaki sağkalım farklılığı.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.onk-der.org).

olguda %13.6, T3 olguda %8.3, T4 olguda %0 olduğu tespit edildi (p=0.012). Eşzamanlı KTRT uygulanan (%30'a karşı %5; p=0.023), tanıdan üç ay içinde torakal RT başlanan (%31.6'ya karşı %7.1; p=0.026) ve PKI eklenen (%23.1'e karşı %4.8; p=0.025) olgularda iki-yıllık hastaliksız sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu bulundu. İki-yıllık genel sağkalımın radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi uygulanan olgularda ardışık uygulanan olgulara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlemlen-

Tablo 2

Tek değişkenli analizde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler

Faktörler	n	Genel sağkalım		Hastalıksız sağkalım	
		2 yıl SK (%)	p	2 yıl SK (%)	p
Eşzamanlı KTRT	22	76.2	<0.001	30	0.023
Ardışık KTRT	30	29		5	
Tanı-RT başlama süresi					
<3ay	22	72.7	<0.001	31.6	0.026
>3ay	30	30		7.1	
Profilaktik kraniyal RT					
Var	30	65.4	0.001	23.1	0.025
Yok	22	23.8		4.8	
T evresi					
1	5	60	0.281	40	0.012
2	25	20		13.6	
3	15	15.4		8.3	
4	6	16.7		0	

SK: Sağkalım; KTRT: Kemoterapi-Radyoterapi; RT: Radyoterapi.

di (%76.2'ye karşı %29; $p<0.001$). Tanıdan sonra üç ay içinde radyoterapi başlanan (%72.7'ye karşı %30; $p<0.001$) ve PKI uygulanan (%65.4'e karşı %23.8; $p=0.001$) olgularda iki-yıllık genel sağkalımı anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edildi (Tablo 2). T ve N evresinin genel sağkalıma etkisi gözlenmezken her ikisinin kombinasyonunun sağkalımı etkilediği görüldü. T1-2, N0-1 olan grubun iki yıllık sağkalımı %73, T3-4, N2-3 olan grubun iki yıllık sağkalımı %41 olarak saptandı ($p=0.023$) (Şekil 1c). Tedavi yanıtının prognozu etkilemediği görüldü.

Çok değişkenli analizde sadece profilaktik kraniyal ışınlama yapılması (%95 CI, 0.17–0.70, $p=0.003$) genel sağkalım üzerinde etkili bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Hastalıksız sağkalımı etkileyen bir faktör saptanmadı.

Tedavi sürecinde akut yan etki olarak 18 hastada grad II disfaji, sekiz hastada grad I cilt reaksiyonu, iki hastada grad III nötropeni ve dört hastada grad IV nötropeni gelişti. Altı hastada nötropeni ve üç hastada ise cihaz arızası nedeni ile medyan beş gün (4–22 gün) tedaviye ara verilmek zorunda kalındı.

TARTIŞMA

Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserli olgularda sağkalım oranları etkin kemoterapötik

ajanların kullanımı, radyoterapi tekniklerindeki yenilikler ve PKI uygulaması ile yıllar içerisinde artmış ancak son on yılda plato oluşturmuştur. En iyi çalışmalarda bile beş-yıllık sağkalım oranları %20–25 arasında değişmektedir.^[6,7] Hasta grubumuzda dört-yıllık sağkalım oranı %20'nin üzerinde olup literatür ile uyumludur. En uzun yaşam süresi yaklaşık 10 yıl ile ameliyat olabilen iki hastaya aittir. Hasta sayısı sınırlı olmasına rağmen sadece ameliyat olabilen olguların uzun yaşaması akla ilk olarak erken evrede mediasten tutulumu olmayan hastalara cerrahi şans verilmesinin uygunluğunu getirmektedir. Ancak erken dönemde operabl evrede yakalanabilen hastaların oranı %5'ten azdır.^[4] British Medical Research Council'in yaptığı çalışmada sınırlı evrede radyoterapinin cerrahiye üstünlüğünün gösterilmesinden sonra radyoterapi SE-KHAK standart tedavi yöntemi olmuştur.^[8,9] Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarda cerrahi ile yüksek sağkalım oranları bildirilmektedir. Faz 2 bir çalışmada cerrahi ve adjuvan kemoterapi ile üç-yıllık genel sağkalım evre 1'de %68, evre 2'de %56, evre 3a'da %13 tespit edilmiş; lokal nüks evre 3a'da daha çok olmak üzere %10, uzak metastaz %34, beyin metastazı da %15 olarak rapor edilmiştir.^[10] Veri tabanı analiz edilen başka bir yayında lobektomi ile beş-yıllık genel sağkalım %50.3 olarak bulunmuştur.^[11] Bu sonuçlar ışığında

erken evre olduğu düşünülen seçilmiş bazı olgularda mediastinoskopi sonrası nodal tutulum saptanmaz ise cerrahi, sonrasında adjuvan kemoterapi ve PKI uygulanabilir. Bizim olgularımız da ise adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve PKI uygulandı.

Bunun dışında SE-KHAK'de radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanılmasının etkinliğini gösteren birçok çalışma ve iki metaanaliz mevcuttur. Pignon ve ark.nın 13 çalışmayı değerlendirdiği analizde üç-yıllık genel sağkalım kemoradyoterapi uygulananlarda %14.3, yalnız kemoterapi uygulananlarda %8.9 iken, Warde ve Payne'nin 11 çalışmayı kapsayan analizinde kombinasyon tedavisinin iki-yıllık sağkalımı %5.4 artırdığı saptanmıştır.^[12,13] Ayrıca, eşzamanlı tedavinin ve erken radyoterapiye başlamanın daha iyi kontrol oranlarına sahip olduğu da birçok çalışmada gösterilmiştir.^[14,15] Bunu destekleyen bir başka meta-analizde erken radyoterapi uygulamanın hiperfraksiyone radyoterapi ve/veya platin içeren rejimler kullanıldığında belirgin olduğu, yeterli sistemik tedavi olmadan lokal tedavilerin etkinliğinin sınırlı olduğu belirtilmiştir.^[16] Ancak hiperfraksiyone tedaviyi uygulamak klinik koşullarından dolayı her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle standart olan hiperfraksiyone tedavi dozuna eşdeğer konvansiyonel fraksiyonasyon ve doz artımı uygulamaları geliştirilmiştir.^[17,18] Optimum radyoterapi doz ve fraksiyonasyonu araştırmak için sonuçları beklenen iki faz 3 çalışma vardır. Bunlardan biri olan Avrupa'dan CONVERT çalışmasında; her iki grup da ikinci kür PE ile birlikte standart şema 45/1.5 Gy BID 30 fraksiyon ile 66/2 Gy 33 fraksiyonu karşılaştırmaktadır. Temmuz 2013'te 547 olguya ulaşılarak hasta alımı kapatılmıştır. Diğeri Amerika'dan CALGB 30610/ROG 0538 çalışmasında standart rejim 45/1.5 Gy BID 30 fraksiyon ile 70/2 Gy 35 fraksiyon ve 61.2/1.8 Gy 16 fraksiyon + 1.8 Gy BID 18 fraksiyon şemalarını karşılaştırmaktadır. Ancak Mart 2013'te 61.2 Gy olan kol, istatistiksel olarak toksisite farklılığı olmasa da üç ölüm görülmesiyle kapatılmıştır.

Kemoterapi başlangıcı ile radyoterapi başlama süresinin önemi çeşitli çalışmalarda belirtilmiş olup, 2007 yılında yayınlanan meta-analizde kemoterapi başlangıcından sonraki ilk 30 gün içinde

uygulanan torakal radyoterapi ile iki ve beş-yıllık sağkalım avantajı saptanmıştır.^[19] Bizim olgularımızda da KT sonrası ilk bir ay içinde torakal radyoterapi uygulananların daha iyi prognozlu olduğu görülmüş ve iki-yıllık genel sağkalım %73.3'e karşı %37.1; dört-yıllık ise %45.8'e karşı %14.3 bulunmuştur (p=0.005). Yine başka bir çalışmada ilk sitotoksik etkiden sonra (kemoterapi ya da radyoterapi) akselere tümör popülasyonunun uyarılabileceği ve Bulky hastalığın radyoterapi bitimine kadar kontrol edilmesi gerektiği aksi halde nüksün kaçınılmaz olduğu varsayımlarından yola çıkarak; kemoterapinin ilk günü ve radyoterapinin son günü arasındaki sürenin önemi belirtilmiş, SER (Start of any treatment until end of radiotherapy) kavramı ortaya atılmıştır.^[20] Bu sürenin 30 günden daha az olduğu hastalarda beş-yıllık genel sağkalım istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş (RR: 0.62; %95 CI, 0.49–0.80; p=0.0003) ve her bir hafta uzama için %1.83 oranında beş-yıllık sağkalım azalması saptanmıştır. Tedaviler esnasında tümör klonojenik hücrelerin akselere proliferasyonunun başarısızlık nedenlerinden biri olduğu, özellikle hızlı proliferasyon olan tümörlerde iki-üç kür kemoterapi seansı içinde radyoterapinin tamamlanmasının daha etkili olacağını belirtilmiştir. Bizim olgularımızda konvansiyonel radyoterapi uygulandığı için bu süre genelde daha uzundur. Ancak yine de SER zamanı 90 günün altında olanların daha iyi sağkalım gösterdiği bulunmuştur (iki-yıllık genel sağkalım %78.3'e karşı %22.2; p<0.001). Tüm bu veriler kemoterapi sonrası radyoterapi zamanı uzarsa kemorezistan ve sıklıkla radyorezistan olan klonojen hücrelerin gelişmesi ve tümör repopülasyonuna yol açarak kontrol oranlarını azalttığı fikrini destekleyebilir.

Küçük hücreli akciğer kanserinde bir diğer önemli konu beyin metastazı gelişimi sıklığıdır. İlk iki yıl içinde hastaların yaklaşık %50'sinde beyin metastazı görülür ve beyin metastazı önemli bir prognostik göstergedir.^[21] Sık gözlenmesi ve kemoterapinin kan-beyin bariyeri nedeniyle beyin metastazlarını önlemeye yetersiz kalması PKI'yı gündeme getirmiştir. Auperin meta-analizinde PKI yapılanlarda beyin metastazı daha az görülmüş ve %5.4 sağkalım avantajı gösterilmiştir.^[22] Bu meta-analizde ve diğer başka çalışmalarda yük-

sek dozlar ile daha iyi kontrol oranları belirtilince geniş çaplı 720 hasta sayısı ile faz 3 bir çalışma yapılmış ancak 36 Gy yüksek dozun 25 Gy doza göre iki-yıllık beyin metastazı gelişimini daha fazla engellediği saptanamamış, hatta sağkalımın anlamlı olarak daha kötü olduğu gösterilmiştir.^[23] Bizim hasta grubumuzda takip süresince toplam 17 (%32.6) hastada medyan 11 ayda (5–24 ay) beyin metastazı gelişmiş, metastaz sonrası sağkalım medyan yedi ay (2–22 ay) olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde PKI genel sağkalımı etkileyen tek bağımsız değişken olarak bulunmuştur. Buna karşılık Wu AJ ve ark.nın çalışmasında erken evre hastalarda (evre 1–2) beyin metastazı insidansının daha düşük olduğu (beş-yıllık kümülatif insidans %12.3'e karşı %25.8) ve bu grupta PKI'nın sorgulanması gerektiği görüşü ortaya atılmıştır.^[24] Son zamanlarda, TNM evreleme sisteminin rutin de kullanılması ile erken evre hastalarda PKI'nın tedavi programı dışında bırakılıp bırakılmayacağı da araştırılmaktadır. Çalışmamızda, TNM evreleme sistemine göre de hastalar değerlendirilmiş ve erken evre (T1-2, N0-1) grubunda dokuz hastanın ikisinde beyin metastazı gelişmiştir. Ayrıca, erken evre grubunun anlamlı olarak daha iyi sağkalım gösterdiği saptanmıştır.

Sonuçta, olgu sayısı az olmasına rağmen verilerimiz literatür ile uyumludur. Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda eşzamanlı tedavinin, torakal radyoterapinin erken dönemde entegrasyonunun ve iyi yanıtı olanlarda profilaktik kraniyal radyoterapi yapılmasının daha iyi sonuç verdiği gözlenmektedir. Mediasten negatif erken evre olgular sınırlı sayıda olsa da cerrahi seçeneği düşünülebilir. Günümüzdeki standart tedavi yöntemleriyle sağkalım oranları hala düşüktür. Yeni kemoterapötik ajanlar, radyoterapi dozu/fraksiyonu ve iki tedavinin kombinasyon şekilleri, erken evre hastalıkta PKI'nın ihmal edilip edilemeyeceği araştırma konusudur.

KAYNAKLAR

- Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539–44. [CrossRef](#)
- Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3 1973;4(2):31–42.
- Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:119–26. [CrossRef](#)
- Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(12):1067–77. [CrossRef](#)
- Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002;95(7):1528–38. [CrossRef](#)
- Amini A, Byers LA, Welsh JW, Komaki RU. Progress in the management of limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 2014;120(6):790–8. [CrossRef](#)
- Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. 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(4):265–71. [CrossRef](#)
- Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973;2(7820):63–5. [CrossRef](#)
- Miller AB, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1969;2(7619):501–5. [CrossRef](#)
- Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):977–83. [CrossRef](#)
- Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):215–9. [CrossRef](#)
- Pignon JP, Arriagada R. Role of thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: quantitative review based on the literature versus meta-analysis based on individual data. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1819–20.
- Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell

- carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890–5.
14. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3054–60.
 15. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11(2):336–44.
 16. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4837–45. [CrossRef](#)
 17. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):460–8. [CrossRef](#)
 18. Komaki R, Swann RS, Ettinger DS, Glisson BS, Sandler AB, Movsas B, et al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 97-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):342–50. [CrossRef](#)
 19. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33(5):461–73. [CrossRef](#)
 20. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1057–63. [CrossRef](#)
 21. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivière A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002;13(5):748–54. [CrossRef](#)
 22. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux 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(7):476–84. [CrossRef](#)
 23. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003–08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):467–74. [CrossRef](#)
 24. Wu AJ, Gillis A, Foster A, Woo K, Zhang Z, Gelblum DY, et al. Should All Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Be Treated Alike? Impact of AJCC Stage on Brain Metastasis, Survival, and Patterns of Failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:(1) Supplement 61.