

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ'NDE PROFİLAKTİK KRANİYAL RADYOTERAPİ SONRASI KRANİYAL YİNELEMEDE REİRRADYASYON SONUÇLARIMIZ-TEK MERKEZ DENEYİMİ

THE ROLE OF REIRRADIATION IN RECURRENCES AFTER PROPHYLACTIC CRANIAL IRRADIATION IN SMALL CELL LUNG CANCER: IS IT NECESSARY?

Esra Korkmaz KIRAKLI¹ Mine GAYAF² Sami DENİZ² Tülin BOZKURT¹
Ufuk YILMAZ² Berna KÖMÜRCÜOĞLU²

¹Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İzmir, Türkiye

²Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: Küçük hücreli akciğer kanseri, profilaktik kraniyal radyoterapi, reirradiasyon

Keywords: Small cell lung cancer, prophylactic cranial irradiation, reirradiation

Geliş tarihi: 24 / 04 / 2018

Kabul tarihi: 06 / 07 / 2018

ÖZ

Amaç: Profilaktik kraniyal ışınlama (PKI) sonrası beyin metastazı gelişme riski vardır ve tedavi seçeneği en iyi destek tedavi veya palyatif kraniyal reirradiasyon (K-rIR) ile sınırlıdır. Bu konuda literatürde veri oldukça sınırlıdır ve çalışmalarındaki olgu sayıları azdır. Bu çalışmada, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanılı, PKI sonrası kraniyal yinelemelerinde K-rIR uygulanmış olguların sonuçlarının incelenmesi planlanmıştır.

Yöntem ve Gereç: Ocak 2012-Haziran 2017 tarihleri arasında kliniğimizde PKI sonrası kraniyal yineleme nedeniyle K-rIR uygulanan KHAK tanılı olguların tıbbi bilgileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Kraniyal yineleme sonrası genel sağkalım (GS) bu çalışmanın birincil sonlanım noktası iken, kraniyal yenilemeye kadar geçen süre, K-rIR'un palyasyon etkisi, RT toksisitesi, lezyonların yerleşim bölgeleri ikincil sonlanım noktalarıdır.

Bulgular: PKI yapılan 217 olgunun 22'sinde (%10) beyin metastazı nedeniyle K-rIR uygulanmıştır. Olguların %50'si RPA sınıf II, %36'sı RPA sınıf III'dü.PKI sonrası beyinde yinelemeye kadar geçen süre ortanca 13 aydı (%95CI:10-16ay).K-rIR, tedavisini tamamlayan 10 olguda 10X250cGy, 7 olguda 10X200cGy, tüm beyin olarak uygulanmıştı. Olguların %76'sunda klinik semptom stabilizasyonu veya regresyonu ve/veya radyolojik regres-

ABSTRACT

Aim: OS following brain reirradiation after PCI is dismal. But cranial reirradiation provides good palliation with tolerable toxicity profile. Recurrences in hippocampal region is not rare.

Material and Methods: Medical records of SCLC patients who received CR after PCI because of brain metastases between January 2012-June 2017 were reviewed retrospectively. While overall survival (OS) after reirradiation was the primary end-point, time interval between PCI and the development of brain metastases, palliative role of reirradiation, toxicity, locations of metastatic lesions were the secondary end-points.

Results: There were 217 patients who received PCI, among them 22 developed brain metastases during follow-up and received whole brain reirradiation.50% of them was in RPA classII, 36% was in RPA classIII. The time interval between PCI and the development of brain metastases was median 13 months. Reirradiation schedule was 10X250cGy in 10, 10X200cGy in 7 patients who completed their treatments. In 76% of patients, there was symptom stabilization or regression and/or radiologic regression. OS after reirradiation was 4 months. In 22% of patients hippocampal region was involved with metastatic foci. There was a positive correlation between OS and time

yon saptandı. K-rIR sonrası GS ortalama 4aydı (%95CI:3-5ay). Olguların %22'sinde yineleme sırasında hipokampal (HP) bölge tutulumu saptandı. PKI sonrası beyin metastazı gelişmesine kadar geçen süre ile GS arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.001$ -korelasyon katsayısı: 0.71). Beyin metastazı gelişmesine kadar geçen sürenin uzun olması (HR: 0.7, %95CI:0.6-0.9), ($p:0.001$) ve RPA sınıf III olması (HR: 6.7, %95CI: 1.5-29.3), ($p:0.011$) bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: PKI sonrası kranyal yinelemede sağkalım oldukça kötüdür, ancak K-rIR tolere edilebilir yan etki profili ile iyi klinik yanıt sağlamaktadır. HP bölgesinde yineleme nadir değildir.

GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanı olguların %10'unda tanı anında beyin metastazı izlenir ve olguların %50'si ilk 2 yıl içinde beyin metastazı geliştirme riski taşırlar [1, 2]. Auperin ve ark.nın KHAK'nde profilaktik kraniyal ışınlamanın (PKI) beyin metastazı gelişme riskini %25 oranında azaltmasının yanında 3 yıllık sağkalımı %5 artırdığını gösteren metaanalizinden sonra, sistemik tedaviye tam yanıt vermiş sınırlı evre hastalıkta PKI standart olarak kabul edilmiştir [3]. Yaygın evre hastalıkta ise Slotman ve ark.nın faz 3 çalışması sonrası önerilmeye başlanmıştır [4]. Ancak PKI sonrası beyin metastazı gelişme riski vardır ve tedavi seçeneği en iyi destek tedavi veya palyatif kraniyal reirrediyasyon (K-rIR) ile sınırlıdır, cerrahi ve kemoterapinin (KT) yeri yoktur [4-7]. Stereotaksik radyocerrahi ise diğer solid tümörlerin beyin metastazlarındaki yaklaşımdan farklı olarak, KHAK'nde çoklu beyin metastazı ve diffüz yineleme riski nedeniyle tartışmalıdır [5]. Bunun yanında birçok merkez K-rIR'u riskli bulmaktadır. Bu konuda randomize bir çalışma olmadığı gibi, hem literatürde veri oldukça sınırlıdır hem de çalışmalardaki olgu sayıları oldukça azdır [5, 7].

Kraniyal RT sonrası görülen nörokognitif disfonksiyondan hipokampusun (HP) aldığı doz sorumlu tutulmakta ve birçok solid tümörde HP koruyucu PKI'nın yeri araştırılmakla birlikte [8], KHAK'nde PKI sonrası yineleme paterni bilinmemektedir.

interval between PCI and reirradiation ($p<0.001$). Longer time interval between PCI and reirradiation and being in RPA class III were found to be independent risk factors.

Conclusion: OS following brain reirradiation after PCI is dismal. But cranial reirradiation provides good palliation with tolerable toxicity profile. Recurrences in hippocampal region is not rare.

Bu çalışmada, küçük hücreli akciğer kanseri tanı, PKI sonrası kraniyal yinelemelerinde K-rIR uygulanmış olguların sağkalım, kraniyal yenilemeye kadar geçen süre, K-rIR'un palyasyon etkisi, radyoterapi (RT) toksisitesi, yineleyen lezyonların yerleşim bölgelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010-Haziran 2017 tarihleri arasında kliniğimizde 217 olgu KHAK tanısıyla PKI almıştır. PKI, sınırlı evre olguların tamamında, yaygın evre olgularda ise KT'ye herhangi bir yanıt elde edilmesi halinde uygulanmıştır. Bu olguların izleminde 22 kişide (%10) beyin metastazı gelişmiş ve kraniyal yineleme tanısıyla K-rIR uygulanmıştır. Bu olguların tıbbi bilgileri geriye dönük olarak incelenmiştir.

Recurcive Partitioning Analysis (RPA) sınıflaması; yaş, Karnofski Performans Skoru (KPS), lokal kontrol, ekstrakraniyal kontrol durumuna göre yapılmıştır (Tablo1) [9].

Tablo 1. RPA Sınıflaması

RPA I	KPS \geq 70, yaş <65, primer kontrolde, ekstrakraniyal met yok
RPA II	diğerleri
RPA III	KPS <70

RPA: Recurcive Partitioning Analysis

Beyin yinelemesine kadar geçen süre, PKI bitiminden, kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)

ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kraniyal yineleme bulguları saptanmasına kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Biyolojik Etkin Doz (BED) LQ modeli kullanılarak; $BED = nd \cdot [1 + d/(\alpha/\beta)]$ formülüne göre hesaplanmıştır. n: fraksiyon sayısı, d: fraksiyon dozunu temsil etmektedir. α/β oranı ise beyin dokusu geç yan etki için 2 olarak alınmıştır [10]. Total BED ise PKI ve K-rIR'un BED değerleri toplanarak elde edilmiştir. Genel Sağkalım (GS) süresi tanı anından ölüme kadar geçen süre, K-rIR sonrası sağkalım, K-rIR bitiminden ölüme kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Ölüm tarihleri hastane kayıtları veya 'Ölüm Bildirim Sistemi' kayıtlarından tespit edilmiştir. Kraniyal yineleme sonrası sağkalım bu çalışmanın birincil sonlanım noktası iken, kraniyal yenilemeye kadar geçen süre, K-rIR'un palyasyon etkisi, RT toksisitesi, lezyonların yerleşim bölgeleri ikincil sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel Yöntem:

Sürekli değişkenler normal dağılım gösterdiği zaman ortalama ve eşit olmayan dağılımda Student's t-test ve ortanca (25-75%) ile tanımlanmış ve Mann Whitney U test ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtilmiş ve Fisher's Exact Test ile karşılaştırılmıştır. Olaya kadar geçen süre Kaplan Meier metoduyla, karşılaştırmalar log-rank testiyle yapılmıştır, $p < 0.005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Küçük hücreli akciğer kanseri tanısıyla PKI yapılan 217 olgu verilerine ulaşılmış ve bunların içinde 22 (%10) olgunun kraniyal yenileme sebebiyle K-rIR aldıkları tespit edilmiştir. Olguların klinik özellikleri Tablo 2.de izlenmektedir.

Tanı anı olguların 2'si yaygın, 20'si sınırlı evreydi. Eşzamanlı KT ve torasik RT sadece bir olguda uygulanmıştı, diğer olgularda ardışık şema tercih edilmişti. Profilaktik kraniyal ışınlama, tüm olgularda KT ve torasik RT

sonrası 10X250 cGy şeklinde uygulanmıştı. Eşzamanlı torasik RT ve PKI hiçbir olguda uygulanmamıştı. İlk uzak yineleme bölgesi %75 oranıyla beyindi. Yineleyen lezyon sayısı: ortalama 3 (± 2), olguların sadece 4'ünde metastaz sayısı ≥ 4 idi. Olguların %60'ında primer hastalık kontrol altında değildi ve olguların %36'sında ekstrakraniyal uzak hastalık mevcuttu. Bir olgu asemptomatikti, 11 olgu hafif/orta, 10 olgu ağır nörolojik bulgu göstermekteydi. Tüm olgulara terapötik ve/veya profilaktik amaçla ortanca 8mg dozda (aralık:8-16 mg) deksametazon destek tedavisi eklenmişti. Tedavilerine devam etmeyen 5 olgu dışında tüm olgular planlanan K-rIR'larını tamamlayabilmişti. Tedavisini tamamlayan olgularda, K-rIR, 3 Boyutlu Konformal RT ile 10 olguda 10X250 cGy (BED: 112.5Gy), 7 olguda 10X200 cGy (BED: 96.25Gy), tüm beyin olarak planlanmıştı. RT sırasında Common Toxicity Criteria version 4.0 'e göre derece 2 ve üstü akut yan etki izlenmedi. Radyoterapisini tamamlayan olguların %76 (13/17)'sında klinik semptom stabilizasyon veya regresyonu ve/veya radyolojik regresyon saptandı. Kraniya reirradiasyon sonrası izlem boyunca, 5 olguda ortanca 5 ayda (%95CI: 4-6 ay) beyinde yeni progresyon saptandı.

Tablo 2. Olguların Klinik Özellikleri

Olgu sayısı	22
Cinsiyet	Kadın %10 (2/22) Erkek %90 (20/22)
Yaş	63 (± 5)
Tanı anı evre	Sınırlı evre %90 (20/22) Yaygın evre %10 (2/22)
KPS	70 (± 10)
RPA sınıflaması	RPA I %14 (3/22) RPA II %50 (11/22) RPA III %36 (8/22)

RPA: Recurcive Partitioning Analysis KPS: Karnofski Performans Skalası

Tanı anından itibaren, hastalısız sağkalım (HS) 16 ay (%95CI: 13-19 ya), genel sağkalım (GS) ortanca 25 ay (%95CI: 23-27 ay) idi. Profilaktik kraniyal ışınlama sonrası beyinde

yinelemeye kadar geçen süre ortanca 13 ay (%95CI:10-16 ay), K-rIR sonrası GS ortanca 4 aydı (%95CI: 3-5 ay) idi. Yaşayan 2 olgudan birisi 4.ay, diğeri 5. ay takiplerinde sorunsuz izlenmiştir.

Profilaktik kraniyal ışınlama sonrası beyin metastazı gelişmesine kadar geçen süre ile GS arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.001$ -korelasyon katsayısı:0.71). Genel sağkalımı etkileyeceği düşünülen faktörlerden RPA skoru, yaş, torasik lokal kontrol varlığı, ekstrakraniyal uzak hastalık varlığı, kraniyal metastaz sayısı çok değişkenli cox regresyon analizine tabi tutulduğunda, beyin metastazı gelişmesine kadar geçen sürenin uzun olması (HR: 0.7, %95CI:0.6-0.9), ($p:0.001$) ve RPA sınıf III olması (HR: 6.7, %95CI: 1.5-29.3), ($p:0.011$) bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Olguların %22'sinde yineleme sırasında HP bölge tutulumu saptanmıştır. Kraniyal reirrad-yasyon sonrası izlemde tedaviyi tamamlayan olguların %29.4'ünde (5/17) kraniyal progres-yon saptanmıştır. Günümüzde yaşayan 2 olgu dışında olguların tümü hastalık nedeniyle kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Serimizde, KHAK tanısıyla PKI sonrası beyinde yineleme gelişen olguların genel sağkalımı literatür ile uyumlu olarak oldukça kötüdür. Küçük hücreli akciğer kanserinde PKI sonrası beyin yinelemesinde K-rIR'nun etkinliğini araştıran çalışma çok azdır [5]. Literatürdeki çalışmaların çoğu, daha çok diğer solid tümörlerin beyin metastazlarında 2. seri ışınlama sonuçları şeklindedir ve KHAK bu seriler içinde küçük oranları kapsamaktadır [7, 11-13]. Günümüzde KHAK'nde PKI sonrası reirred-yasyonlarda ilk ve oldukça geniş bir seriyi Bernhardt ve ark.nın çalışması oluşturmaktadır ve bulgularında, bizim çalışmamızla uyumlu olarak K-rIR sonrası ortanca sağkalım 3 aydır [5]. Bu bulgumuz diğer solid tümörlerde terapötik tüm beyin RT sonrası reirred-yasyon uygulanan olguları içeren serilerdeki

2.8-4.1 ay sonuçları ile de oldukça uyumludur [13-15].

Küçük hücreli akciğer kanseri tanısıyla PCI alan olguları incelediğimizde %10 olguda beyinde yineleme nedeniyle K-rIR uygulandığını tespit ettik. Bu oran Bernhardt ve ark.nın %11.9 luk, Slotman ve ark.nın %14.6'lık oranlarıyla uyum içindedir [4, 5].

Serimizde K-rIR sırasında ekstrakraniyal hastalık oranı %34'dü. Bu oran akciğer çoğunlukta olmasına rağmen, çeşitli solid tümörleri içeren Sharp ve ark.nın serisine göre daha yüksektir, bu sonucu KHAK'nin klinik seyrinin çoklu metastaz ile gidişine bağlayabiliriz [7].

Olguların reirred-yasyon sırasındaki RPA sınıflamasına göre dağılımları literatür ile uyumludur [7].

Yinelemede RT planlamasının tüm beyin ışınlaması olarak tercih edilmesinin nedeni KHAK'nde beyin metastazlarının diffüz olma eğilimidir [16, 17]. Ancak son yıllarda literatürde, sterotaksik radyoterapinin yerini araştıran çalışmalar da mevcuttur [5, 18, 19]. Bu bakış açısıyla uyumlu olarak, serimizde olguların sadece %18'inde ≥ 4 metastaz izlenmiştir. Daha önce uygulanan PKI, beyinde yineleme paternini değiştirmiş olabileceği düşünülmüştür.

Reirred-yasyon için kliniğimizde kullanılan fraksiyon ve doz şemaları diğer çalışmalar ile uyum içindedir [5, 7, 13, 14]. 96.5 ve 112.5 Gy'lik BED değerimiz, literatürde karşılaştırabileceğimiz tek veri olan Özgen ve ark.nın belirttiği ortalama 129.5 Gy'lik BED değerinden düşüktür, ancak bu çalışma terapötik tüm beyin RT (ortanca doz: 30Gy) sonrası yinelemede yapıldığı için bu farklılık anlaşılır bulunmuştur, bununla birlikte Özgen ve ark.nın çalışmasında da belirgin toksisite izlenmemiştir [13].

Derece 2 ve üstü akut toksisite görülmesinin birkaç sebebi olabilir;

(i) eşzamanlı tüm olgulara terapötik veya profilaktik olarak kortizon tedavisinin başlanmış olması tedavi toleransını arttırmış olabilir,

(ii) ilk beyin ışınlaması sırasında kullanılan PKI dozunun terapötik amaçlı kullanılan 10x3Gy'e göre düşük olması, bunun yanında reirred-yasyon dozlarının da relatif olarak düşük olması olabilir. Ancak literatürde de 2. seri ışınlamalarda akut toksisite oranları oldukça düşüktür [5, 7]. Ortanca sağkalım süresi oldukça kısa olduğu için geç dönem toksisitesi bu olgu grubunda değerlendirilememiştir.

Çalışmamızdaki klinik bulgu stabilizasyon veya regresyon oranı, Scharp ve ark.nın %87'lik, Son ve ark.nın %80'lik oranları ile uyumlu bulunmuştur [7, 11]. Ancak literatürde %20 gibi düşük oranlar da bildirilmektedir [20]. Bu farklılık klinik semptom değerlendirilmesinin oldukça subjektif ve geriye dönük olarak dosya kayıtlarından yapılmasına bağlı olabileceği gibi çok iyi semptom palyasyonu sağlayan steroid kullanımına da bağlı olabilir.

Tedavisini tamamlayamayan olgu oranı Scharp ve ark.nın %10'luk oranının iki katı kadardır [7]. Bu grup RPA sınıf III'de yer alan 8 olgunun 5'ini oluşturmaktaydı. Bu bulgu, reirred-yasyon için hasta seçiminde RPA sınıflamasının kullanımının önemini vurgulamaktadır [9].

Bulgularımızda, reirred-yasyona kadar geçen 13 aylık literatürde belirtilen 11-15 aylık sürelerle uyumlu bulunmuştur [6, 7, 11]. Ancak bu sürenin 4-7.6 ay olduğunu belirten diğer çalışmalardan daha yüksek olmasını, serimizin PKI sonrası yineleyen olgulardan oluşması ve PKI'nın beyin metastazı gelişimini geciktirici etkisine bağlayabiliriz [14, 20, 21].

Son çalışmalar göstermiştir ki, RT'ye bağlı nörokognitif bozukluklar, hippokampusun aldığı doz ile ilişkilidir [8]. Bu nedenle hipokampus (HP) koruyucu kraniyal RT planlamaları hastalık kontrolünü bozmadan bu toksisiteden kaçınmak için gündemdedir. Ancak KHAK'nde bu konu oldukça tartışmalıdır ve literatürde sadece KHAK'ne ait veri çok azdır. Bizim başka bir serimizde terapötik kraniyal RT öncesi tüm olgular kraniyal MRG ile değerlendirilmiş ve metastatik lezyonların %32'sinin, HP korunduğunda düşük doz alan bölgede yerleştiği gösterilmiştir [16]. Benzer bir şekilde

hem bu serimizde hem de Ramlow ve ark.nın serisinde bu bölgede lezyon görülme oranları sırasıyla %22 ve 23.8'dir ve eğer tüm olgular kraniyal MRG ile değerlendirilebilseydi bu oranın daha da yüksek olacağı tahmin edilmektedir [6]. Bu bulgular KHAK'nde HP bölgesinde metastazın nadir olmadığını ve HP koruyucu PKI'nın KHAK'nde uygun olmayabileceğinin göstergesi olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlamasının, geriye dönük yapılmış olması ve K-rIR uygulanan olgu sayısının azlığı olarak belirtebiliriz. Çalışmanın geriye dönük olması, K-rIR öncesi ayrıntılı semptom varlığı değerlendirmesini kısıtlamış ve tüm olgularda eşzamanlı kortizon kullanımı semptom palyasyonunda RT'nin rolünü tam olarak ortaya koymamızı engellemiştir. Ek olarak, kısa sağkalım ve palyasyon amaçlı tedavi sebebiyle olguların sadece küçük bir kısmında radyolojik yanıt değerlendirmesi yapılabilmıştır, hastaların yaşam kalite değerlendirmeleri eksiktir. Tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamız sağkalım odaklı olmuştur. Bunun yanında, oldukça homojen uygulanmış genel tedavi yaklaşımı ve PKI dozu ile birlikte, PKI uygulanan oldukça geniş bir KHAK serisini kapsamaması, çalışmamızın olumlu yönleri olarak kabul edilebilir.

RT ve KT'deki gelişmeler nedeniyle sağkalımın gittikçe uzamasına bağlı olarak daha çok olguda beyinde yineleme görülebilme ihtimali artmaktadır. Bu nedenle önümüzdeki süreçte, beyin metastazlarının uzun süreli olarak kontrolüyle birlikte, yaşam kalitesi ve nörokognitif fonksiyonlar daha çok önem kazanacaktır.

SONUÇ

Profilaktik kraniyal ışınlama sonrası kraniyal yinelemede K-rIR ile sağkalım oldukça kötüdür, ancak K-rIR yan etkisi az, güvenilir, iyi bir semptom palyasyonu sağlama aracı olarak kabul edilebilir. Bunun yanında, özellikle genel durumu kötü olan olguların, steroid ile destek tedavisi için değerlendirilmesi de iyi bir alternatif olarak önerilmektedir. Günümüzde, hasta alımı tamamlanmak üzere olan, en iyi destek tedavi ile 20 Gy düşük doz ve 30 Gy

yüksek doz K-rIR şemalarını karşılaştıran ERASER (Evaluation of Repeated Whole Brain Radiotherapy Versus Best Supportive Care for Multiple Brain Metastases) çalışması bu konuya ışık tutabilecektir [22]. Çalışmamızda saptanan, KHAK'nde PKI sonrası hipokampal bölgede yüksek metastatik lezyon gelişim

riski, KHAK'nde PKI planlamalarında, hipokampus koruyucu yaklaşım kararının dikkatle verilmesi yönünde bir uyarıcı faktör olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004; 100(4): 801-6.
2. Hirsch, F.R., O.B. Paulson, H.H. Hansen, and J. Vraa-Jensen, Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. *Cancer* 1982 50 (11): 2433-7.
3. Auperin, A, R. Arriagada, J.P. Pignon, C. Le Pechoux, A. Gregor, R.J. Stephens, P.E. Kristjansen, B.E. Johnson, H. Ueoka, H. Wagner, and J. Aisner, 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.
4. Slotman B, C. Faivre-Finn, G. Kramer, E. Rankin, M. Snee, M. Hatton, P. Postmus, L. Collette, E. Musat, and S. Senan, Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (7): 664-72.
5. Bernhardt, D, F. Bozorgmehr, S. Adeberg, N. Opfermann, D. von Eiff, J. Rieber, J. Kappes, R. Foerster, L. Konig, M. Thomas, J. Debus, M. Steins, and S. Rieken, Outcome in patients with small cell lung cancer re-irradiated for brain metastases after prior prophylactic cranial irradiation. *Lung Cancer* 2016; 101: 76-81.
6. Ramlov, A, A. Tietze, A.A. Khalil, and M.M. Knap, Prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer. A retrospective study of recurrence, survival and morbidity. *Lung Cancer* 2012; 77 (3): 561-6.
7. Scharp, M., H. Hauswald, M. Bischof, J. Debus, and S.E. Combs, Re-irradiation in the treatment of patients with cerebral metastases of solid tumors: retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2014; 9: 4.
8. Gondi, V., W.A. Tome, and M.P. Mehta, Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol* 2010; 97 (3): 370-6.
9. Gaspar, L., C. Scott, M. Rotman, S. Asbell, T. Phillips, T. Wasserman, W.G. McKenna, and R. Byhardt, Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745-51.
10. Fowler, J.F., 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol* 2010; 83 (991): 554-68.
11. Son, C.H., R. Jimenez, A. Niemierko, J.S. Loeffler, K.S. Oh, and H.A. Shih, Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (2): 167-72.
12. Aktan, M., M. Koc, G. Kanyilmaz, and Y. Tezcan, Outcomes of reirradiation in the treatment of patients with multiple brain metastases of solid tumors: a retrospective analysis. *Ann Transl Med* 2015; 3 (21): 325.
13. Ozgen, Z., B.M. Atasoy, A.U. Kefeli, A. Seker, F. Dane, and U. Abacioglu, The benefit of whole brain reirradiation in patients with multiple brain metastases. *Radiat Oncol* 2013; 8: 186.
14. Wong, W.W., S.E. Schild, T.E. Sawyer, and E.G. Shaw, Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (3): 585-90.
15. Sadikov, E., A. Bezjak, Q.L. Yi, W. Wells, L. Dawson, B.A. Millar, and N. Laperriere, Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19 (7): 532-8.
16. Korkmaz Kirakli, E. and O. Oztekin, Is Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Risky for Patients With Small-Cell

- Lung Cancer? Hippocampal Metastasis Rate and Associated Risk Factors. *Technol Cancer Res Treat* 2017; 16 (6): 1202-8.
17. Arriagada, R., T. Le Chevalier, A. Riviere, P. Chomy, I. Monnet, E. Bardet, J.A. Santos-Miranda, C. Le Pehoux, M. Tarayre, S. Benhamou, and A. Laplanche, Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002; 13 (5): 748-54.
 18. Olson, A.C., R.E. Wegner, J.C. Rwigema, D.E. Heron, S.A. Burton, and A.H. Mintz, Clinical outcomes of reirradiation of brain metastases from small cell lung cancer with Cyberknife stereotactic radiosurgery. *J Cancer Res Ther* 2012; 8 (3): 411-6.
 19. Harris, S., M.D. Chan, J.F. Lovato, T.L. Ellis, S.B. Tatter, J.D. Bourland, M.T. Munley, A.F. deGuzman, E.G. Shaw, J.J. Urbanic, and K.P. McMullen, Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 (1): 53-9.
 20. Hazuka, M.B. and J.J. Kinzie, Brain metastases: results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15 (2): 433-7.
 21. Cooper, J.S., A.D. Steinfield, and I.A. Lerch, Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 1990; 174 (3): 883-5.
 22. Evaluation of Repeated Whole Brain Radiotherapy Versus Best Supportive Care for Multiple Brain Metastases. (ERASER). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288272>.

Yazışma Adresi:

Dr. Esra Korkmaz KIRAKLI
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İzmir,
Türkiye
esrakirakli@gmail.com
