



Retraksiyon Kararı

Aşağıdaki makale, daha önce "Kanser Gündemi Dergisi 2018 Eylül 6/3: 53-61" künyesiyle yayımlanan mükerrer yayın olduğu için Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni Dergisi Editörlerinin Kararı ile yayınından geri çekilmiştir.

Akciğer Kanserinde Radyoterapi: Güncel ve Gelecekteki Rolü

Esengül Koçak Uzel,¹ Metin Figen,¹ Ömer Uzel²

¹Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Kliniği, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Akciğer kanseri doğal seyir ve tedavi yaklaşımı açısından iki ana gruba ayrılır küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK). Bu derlemede KHDAK'de erken evrede stereotaksik beden radyoterapisi (SBRT), lokal ileri evrede kemoradyoterapi, cerrahi uygulanan risk taşıyan hastalarda postoperatif radyoterapi ve metastatik evrede radyoterapinin rolü, KHAK'de ise sınırlı ve yaygın evrede torasik ışınlanmanın yeri ve zamanlaması, profilaktik kranyal ışınlama tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; KHDAK; KHAK; SBRT.

Atf için yazım şekli: "Koçak Uzel E, Figen M, Uzel Ö. Radiotherapy in Lung Cancer: Current and Future Role. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(4):353-360".

Akciğer kanseri en sık tanı konulan mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir kanser türü olarak bilinmektedir. Akciğer Kanseri; KHDAK ve KHAK olmak üzere iki gruba ayrılır. Klinik gidişleri açısından 2 farklı hastalık gibi görmek gerekir. Yeni tanı alan akciğer kanserli hastaların %80-85'i KHDAK ve %15-20'si KHAK olarak tanı alır. Türkiye 2017 kanser istatistiklerine göre erkeklerde(52.5/100000) kanser hızı birinci sıradadır. Kadınlarda ise (8.7/100000) beşinci sıklıkta görülen kanser türüdür.

1-Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Radyoterapinin Yeri

Akciğer kanserlerinin büyük kısmını oluşturan KHDAK, skuamoz hücreli kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanserler oluşturmaktadır. Erken evrede eşlik eden ciddi hastalığı olmayan grupta cerrahi rezeksiyon küratif olmakla birlikte, komorbit hastalığı olanlarda radyocerrahi standart tedavi yaklaşımı olarak yerini almıştır. Fakat bu grup hastaların sadece %30'unu kapsamaktadır.^[1, 2] Radyoterapi lokal ve bölgesel ileri hastalıkta cerrahi şansı olmayan grupta definitif,

cerrahi olma potansiyeli olan grupta neoadjuvan ve operasyon sonrası bazı risk faktörleri gözönüne alınarak adjuvan olarak uygulanabilmektedir.

Metastatik hastalıkta radyoterapi çoğunlukla palyatif amaçla kullanılır ancak oligometastatik hastalıkta metastazlara radyocerrahi seçenek olabilir.

1A-Erken Evre(I-II)

Stereotaktik Beden Radyoterapisi ya da Akciğer Radyocerrahisi

1950 yıllarında İsveçli beyin cerrahı LarsLeksell tarafından hayatımıza kazandırılan radyocerrahi ilk olarak beyin lezyonları tedavisinde kullanılmaya başlandı. Zaman içerisinde teknolojinin gelişmesi ile 1980 yıllarında linak tabanlı cihazlarda da radyocerrahi uygulamaları yapılı hale geldi ve teknolojinin gelişimiyle yüksek doz radyoterapi beyin dışı bölgelerde de kullanılmaya başlandı. Akciğerin erken evre tümörleri SBRT ile tedavi edilmeye başlandı. American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) 1-5

Yazışma Adresi: Esengül Koçak Uzel, MD. Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 536 417 39 25 **E-posta:** dresengulkocak@gmail.com

Başvuru Tarihi: 19.07.2019 **Kabul Tarihi:** 08.19.2019 **Online Yayımlanma Tarihi:** 21.11.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfalthosp.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



fraksiyon Avrupa grubu 1-8 fraksiyon ablatif dozların kullanıldığı tedavileri Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) olarak kabul etti.

SBRT; üç boyutlu planlama tomografisiyle kopyası alınmış, sınırlı bir hedef volüme hassas bir doğrulukla hazırlanmış, yüksek fraksiyon dozlarının (7.5-34 Gy), tek veya birkaç fraksiyonda (1-5 fraksiyon(ABD), 1-8 fraksiyon(Avrupa)), non-invaziv olarak uygulanmasıdır. Yoğunluk ayarlı RT tedavisinden farkı fraksiyon sayısının az, fraksiyon dozunun yüksek, toplam tedavi süresinin kısa olmasıdır. Hastanın immobilizasyonu (sabitlenmesi), solunum hareketleri, tümör hareketinin kontrolü ve takibi, hedefin doğru olarak belirlenmesi, tedavinin her fraksiyonda aynı doğrulukla uygulanması tedavi etkinliği ve normal doku toksisitesi açısından önemlidir.

SBRT'de ablatif yüksek dozlar uygulandığından etkinliği daha fazla, fraksiyon dozu yüksek olduğundan radyobiolojik olarak daha etkilidir. Erken evre KHDAK'lerinde normal doku doz sınırlamalarına dikkat edilerek iyi lokal kontrol ve sağkalım oranlarının en az 100 Gy'lik biyolojik etkin dozların kullanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir.^[3-6] En sık 5 cm'den küçük ve periferik yerleşimli tümörlerde kullanılmaktadır.

İlk olarak 2003 yılında radyocerrahinin öncüsü olarak bilinen Timmerman ve ark tarafından 37 hastanın incelendiği faz 1 toksisite datası yayınlandı. Sadece 2 hastada grade 3 toksisite görüldü. Akabinde RTOG 0236 başlatıldı. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0236 numaralı çalışması erken evre inoperabl KHDAK'li 55 hastanın incelendiği, SBRT için çok kıymetli çok merkezli, prospektif çalışmadır. Üç yıllık hastaliksız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %48.3 ve %55.8 ve üç yıllık primer tümör kontrolü ve lokal kontrol oranları sırasıyla %97.6 ve %90.6; olarak verilmiştir.^[7,8] Grade 3-4 toksisite oranı %16.3'tür.

Japanese Clinical Oncology Group'un çalışmasında ise (JCOG0403) 100 inoperabl hastada incelenmiş ve üç yıllık lokal kontrol ve sağkalım oranları sırasıyla %87.3 ve %59.9'dur.^[9]

Erken evre inoperabl olgularda SBRT, konvansiyonel RT'den daha iyi lokal kontrol ve sağkalım oranlarına sahip olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.^[10-13] Konvansiyonel RT ve SBRT'nin karşılaştırıldığı prospektif faz II "Stereotactic Precision And Conventional Radiotherapy Evaluation (SPACE)" çalışmasında, SBRT uygulanan olgularda daha kötü prognostik faktörler olmasına rağmen üç yıllık genel sağkalım (%54 ve %59), progresyonsuz sağkalım (%42 ve %42) ve lokal kontrol (%86.4 ve %85.7) oranlarında fark gözlenmemiş, hem toksisite hem de hastalık progresyonu daha düşük oranda ortaya çıkmıştır.^[14] Randomize faz III Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 09.02 CHISEL çalışmasında konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında SBRT uygula-

nan inoperabl olgularda hem genel hem de progresyonsuz sağkalım çok daha iyi bulunmuştur.^[15]

Özellikle cerrahi uygulanan yaşlı hastalardaki sonuçlar karşılaştırıldığında SBRT daha az morbiditeyle benzer sonuçlar sağlamaktadır.^[16] SBRT'de en sık rastlanan başarısızlık uzak metastaz (%10-20) ve bölgesel lenf nodu nüksü (%10-15) olup, lokal nüksler %5-10 oranında görülmektedir.^[17]

SBRT erken evre KHDAK'lerinde, komorbid hastalıklarından dolayı cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye reddeden olgularda lobektomiye eşdeğer ve 3 boyutlu konformal RT uygulamalarından daha yüksek genel sağkalım ve lokal kontrol oranlarıyla standart tedavi olarak görülmektedir. Lobektomiye tolere edemeyecek cerrahi riski yüksek olgularda sublobar rezeksiyona eşdeğer kansere bağlı sağkalım ve lokal kontrol sonuçlarıyla alternatif tedavi seçeneği olarak sunulabilir.^[10, 11, 13, 18-23]

Günümüzdeki en önemli tartışma konularından biri; erken evre medikal operabl hastalarda SBRT'nin, cerrahiye alternatif tedavi seçeneği olup olamayacağıdır. Elimizde henüz tamamlanmış faz 3 randomize çalışma yoktur. Lobektomi ve SBRT serilerinin sonuçlarının retrospektif karşılaştırılması doğru değildir. Çünkü hasta seçim kriterleri farklıdır. Cerrahi uygulanan hastalar genelde daha genç, performansları daha iyi olan hastalardır. Cerrahi uygulanan hastalar patolojik, SBRT uygulananlar radyolojik olarak evrelendiği için sonuçlar sağlıklı karşılaştırılmaz.

Retrospektif ve Faz II prospektif çalışma sonuçları operabl evre I olgularda SBRT ile cerrahiye paralel lokal nüks ve sağkalım oranları elde edildiğini bildirmektedir. Onishi ve ark.^[18] SBRT uyguladıkları 87 olguda beş yıllık lokal kontrol oranlarını T1 ve T2 tümörlerde sırasıyla %92 ve %73, 5 yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %72 ve %62 olarak bildirmişlerdir. Lagerwaard ve ark.^[24] SBRT uyguladıkları 177 olguda 3 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol, bölgesel ve uzak başarısızlık oranlarını sırasıyla %85, %93, %9.7 ve %9.7 olarak vermişlerdir. Nagata ve ark.'nın^[9] prospektif faz 2 çalışmasında, 64 operabl olguda 3 yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %85.4 ve %76.5'tur. Faz II RTOG 0618 çalışmasında SBRT uygulanan operabl 26 olguda 2 yıllık lokal başarısızlık %19.2, bölgesel başarısızlık %11.7, progresyonsuz sağkalım %65.4, genel sağkalım %84.4 oranında bildirilmiştir.^[25] Çalışmalarda grade 4-5 toksisite rapor edilmemiştir.

Erken evre operabl KHDAK'lerinde SBRT ile cerrahiye karşılaştıran 3 tane faz III prospektif çalışma başlatılmış (STARS-NCT00840749, ROSEL- NCT00687986 ve ACOSOG Z4099-NCT01336894) hasta alımının yavaş ve yetersiz olması nedeniyle erken kapatılmıştır. Chang ve ark tarafından yapılan ortak analizde STARS ve ROSEL çalışmalarının sonuçları yayınlanmıştır: Operabl hastalarda SBRT (31 hasta) ile lo-

bektomi (27 hasta) karşılaştırılmıştır.^[26] STARS çalışmasında KHDAK tanısının histolojik verifikasyon mevcut iken ROSEL çalışmasında böyle bir şart yoktur. STARS çalışmasında periferik ve santral yerleşimli tümörlere sırasıyla 54 Gy/3 fx, 60 Gy/5 fx tanımlanmıştır. Üç yıllık genel sağkalım oranı SBRT lehine anlamlı yüksek bulunmuştur. ROSEL çalışmasına sadece periferik tümörler dahil edilmiş olup fraksiyonasyon şeması; 54 Gy/3 fx veya 60 Gy/5 fx olarak belirlenmiştir. Elbette bu çalışmaların erken kapanmış olmaları hasta sayısının az olmasına, istatistiksel gücünün düşmesine sağkalım etkinlik toksisite açısından değerlendirilmesini her iki tedavi kolunda karşılaştırılmasını zayıflatmaktadır. Bununla birlikte SBRT'nin operabl olgularda da cerrahiye alternatif olduğu tezini güçlendirmektedir. Bu çalışmada elde edilen %95'lik üç yıllık sağkalım oranı retrospektif serilere kıyasla yüksektir. Lagerwaard ve ark. 3 yıllık sağkalım oranını %85, Hamaji ve ark. 3 yıllık sağkalım oranını %60.2 olarak bildirmişlerdir. Onishi ve ark. SBRT uygulanan 80 olguda 5 yıllık sağkalım oranını Evre Ia tümörlerde %72, Ib tümörlerde %62 olarak bildirmiştir.^[18, 24, 27]

Medikal operabl hastalarda SBRT'nin cerrahiye eşdeğer uzun dönem sonuçları gösterilememiştir. SBRT sonrası beş yıldan uzun sürede geç nüksler bildirilmiştir bu nedenle yakın izlem önemlidir.^[28] Yürütülen Faz 3 randomize çalışmalarda; Çin'de yürütülen randomize POSTILV (NCT01753414), İngiltere'de yürütülen SABRtooth (NCT02629458), Amerika'da yürütülen randomize VALOR (NCT02984761) ve çok merkezli STABLE-MATES (NCT02468024), Kanada'da yürütülen RAXSIA (NCT03431415) cerrahi ile SBRT'nin sonuçlarının karşılaştırılması planlanmaktadır.

1B- Local Advanced Stage (II-III):

Kemoradyoterapi (KRT): Metastatik olmayan lokal ileri evre tüm KHDAK'lerinin %35'ini oluşturmaktadır.^[29] Uzun yıllar tek başına radyoterapi inoperabl metastazı olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanılmış, sistemik tedavideki gelişmeler ile radyoterapi kemoterapi ile kombine vermeye başlamıştır.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group tarafından 1995 yılında yayınlanan, meta-analizde (11 randomize çalışmayı irdeleyen, 1780 olgu), KT'nin RT'ye eklenmesi bu hasta grubunda sağkalım avantajı sağlamıştır.^[30] Cochrane meta-analizi ise platin bazlı kemoterapi ile radyoterapinin eş zamanlı kullanımı ile ardışık kemo-radyoterapiye nazaran sağkalım avantajı olduğunu göstermiştir.^[31] Bu sonuçlardan sonra çoğu evre III hastalığa günümüzdeki yaklaşım KRT olmaktadır. Mediastinal tutulumu olmayan T3N1 hastalarda prognoz iyi olduğu için bu hastalarda cerrahi seçeneği de mevcuttur. Rezeksiyona uygun T4N0-1 hastalarda da öncelikle cerrahi önerilmektedir.^[32]

Cerrahiye uygun olmayan Evre IIIA ve IIIB hastalıkta KRT standart tedavi olmakla birlikte performansı kötü olan ve kombine tedaviyi tolere edemeyecek hastalarda tek başına RT definitif olarak kullanılabilir. Torakal RT'nin tek başına sağ kalım katkısı sınırlı olmakla birlikte, tümöre bağlı semptom kontrolünde, tümör kontrolünde etkin gözükmektedir. RT etkinliği tümör volümü ile ilişkilidir.^[33]

Kombine KRT'nin lokal ileri KHDAK'de etkinliği ile ilgili birçok randomize çalışma ve meta-analizin temel vurgusu; sağkalım ve lokal kontrolde tek başına KT ya da RT yeterli değildir. Kombine tedavilerin sağkalım ve lokal başarıları yüksektir.^[30-32]

Kemoterapi ile RT'nin zamanlamasını irdeleyen randomize çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri RTOG (610 hasta) çalışmasıdır; eş zamanlı KRT ile ardışık KRT katkılarının karşılaştırıldığı çalışmadır. Bu çalışmada hem medyan sağkalımda hem de 4 yıllık sağkalımda eş zamanlı KRT başlanan grup istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (17 aya 14.6 ay, 4 yıllık sağkalım %21'e %12).^[32] Japan Clinical Oncology Group çalışmasında (320 olgu) lokal ileri KHDAK bulunan hastalarda eş zamanlı KRT ile medyan ve genel sağkalımda anlamlı artış görülmüştür. Tedaviye yanıt oranı KRT grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur (%84'e %66).^[33] Lokal ileri KHDAK'de eş zamanlı KRT kullanımı, toksisite de bir miktar artış olsa da hastalık kontrolü ve sağkalım katkısı nedeniyle standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir.^[32] Bu konuda bir diğer görüş ise indüksiyon KT sonrası eş zamanlı KRT verilmesini destekler. CALGB 9431 faz II çalışmasında 2 kür indüksiyon KT sonrası 3. kür ile eş zamanlı RT ile iyi sonuçlar alınmıştır.^[34] Ancak locally advanced multi-modality protocol (LAMP) faz II çalışmasında ardışık, indüksiyon KT sonrası eş zamanlı, eş zamanlı sonrası konsolidatif KT karşılaştırılmış ve eş zamanlı KRT/konsolidatif KT kolunun daha iyi olduğu görülmüştür.^[35] CALGB faz III çalışmada indüksiyon KTile toksisitenin arttığı ve sağkalım avantajı olmadığı belirtilmiştir.^[36] Günümüzde lokal ileri KHDAK'de önerilen tedavi eş zamanlı KRT ya da eş zamanlı KRT /konsolidatif KT olmaktadır.

İmmünoterapi son yıllarda bir çok tümör grubunda olduğu gibi KHDAK'de de incelenmiştir. PACIFIC çalışması evre III KHDAK'de standart kemoradyoterapiye eklenen Durvalumab ile plaseboyu karşılaştırmıştır ve 2 yıllık sağkalım oranı %55.6 ve %66.3 olmak üzere Durvalumab lehine anlamlıdır. Bu bulgulardan sonra immünoterapi de artık standart tedavinin bir parçası olmalıdır.^[37]

Etkin RT dozu ve fraksiyonasyon ile ilgili RTOG grubunun 1970 yılındaki çalışmasına baktığımızda 60 Gy'in hastalık kontrolünde anlamlı iyi olduğu görülmüştür.^[38] Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda 60Gy'den daha yüksek doz verilmesinin anlamlı katkısı gösterilememiştir.^[38]

Lokal ileri KHDAK'nin RT'sinde 6-8 haftada uygulanan 60-66 Gy (1.8-2Gy/fr) günümüzde standart olarak kabul edilmektedir.^[33]

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Neoadjuvan Kemoradyoterapi: Opere edilebilecek konumda olan evre IIIA hastalıkta mediastinal tutulum önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Mediastinal N2 hastalığı olanlarda sadece cerrahi ya da sadece RT ile 5 yıllık sağkalım %5-10 olmaktadır.^[39] Düşük sağkalım oranları bu hasta grubunda pre-operatif ve post-operatif tedavi yaklaşımlarını önemli kılmaktadır. Diğer taraftan definitif KRT alan hastalarda görülen yüksek orandaki lokal başarısızlık bu hastalara cerrahi eklemenin katkı sağlayabileceği görüşünü getirmiştir.

Tümörün rezektabilitesine olan katkısı, mikrometastazların kontrolü, hastaların daha iyi tolere etmesi ve tedavilerin tamamlanabilmesi gibi avantajlar nedeniyle preoperatif tedaviler postoperatif tedavilerden daha çok tercih edilir. Cerrahinin gecikmesi, büyük tümörlerdeki düşük etkinlik ve post-operatif ciddi komplikasyonların gelişebilmesi gibi dezavantajları da olabilmektedir.^[39] Preoperatif tedavide RT, KT ile eş zamanlı olarak çalışmalarda yerini almıştır. Bu konuda yapılan faz II çalışmalarda neoadjuvan KRT ile sağkalım katkısı olduğu gösterilmiştir.^[40-42] Fakat, Intergroup 0139 faz III randomize çalışmasında sağkalım katkısı gösterilememiştir.^[38] Bu çalışmada rezektabl evre IIIA olgular neoadjuvan KRT-Cerrahi ve KRT kollarına ayrılmıştır. Neoadjuvan KRT-Cerrahi kolunda hastalısız sağkalımın anlamlı olarak arttığı görülmüş fakat genel sağkalımdaki artış istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.^[43] Bu çalışma pnömonektomi yapılan hastalarda mortalitenin belirgin olarak arttığı görülmüş olup lobektomi yapılacak hastalarda neoadjuvan KRT eklenmesinin katkısı olacağı bildirilmiştir. Preoperatif KRT çalışmalarında 1.8-2Gy fraksiyondan toplam 45 Gy RT ile eş zamanlı KT önerilmektedir.

Küçük hücre Dışı Akciğer Kanseri Post-operatif Radyoterapi (PORT): KHDAK'de cerrahi sonrası görülen lokal başarısızlık ve uzak metastaz oranları bu hasta grubunda adjuvan tedavi yaklaşımını gündeme getirmiştir. 1998 yılında yayınlanan meta-analiz sonucunda RT'nin sağ kalıma olumsuz katkısı bir çok merkezde post-operatif RT yaklaşımının azalmasına neden olmuştur.^[38] Fakat alt-grup analizlerine bakıldığında RT, evre I ve II hastalarda sağkalımda kötüleşmeye neden olurken evre III hastalarda durum net değildir. Bir diğer önemli eksiklik ise meta analize dahil edilen çalışmalarda çoğunlukla RT tekniklerinin konvansiyonel olduğu görülmektedir.^[44]

Surveillance, Epidemiology, and End Results data-base (SEER) ve ANITA çalışmalarına baktığımızda özellikle N2 hastalıkta RT sağkalım avantajı göstermektedir.^[38] Cerrahi sonrası kötü risk faktörlerinin incelendiği 224 hasta sayısı

içeren retrospektif çalışmada; çoklu mediastinal tutulumu ve T3, T4 hastalıkta Post-operatif RT sağkalım katkısı göstermektedir.^[40] Cerrahi sınır pozitifliğinde, lokal yineleme riski yüksek olarak beklendiği için PORT klasik olarak önerilmektedir.^[45, 46] Evre III hastalıkta rezeksiyon sınırının etkinliğinin net olmaması bu hasta grubunda uzak metastazların önde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.^[47]

Özetle, N2 ve cerrahi sınır pozitif olan hastalarda PORT ile katkı sağlanmakta ve bu hastalarda önerilmektedir. RT'nin, 1.8-2Gy fraksiyondan toplam 50-54 Gy olarak adjuvan KT sonrasında verilmesi önerilmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği olan ve rezidüel tümör olan hastalarda ise definitif dozlarda ve cerrahi sonrasında uygulanması önerilmektedir.^[48]

Metastatik hastalıkta yaklaşım: Metastatik akciğer kanserinde genellikle ağrı palyasyonu ve fraktür riski için kemiklere yönelik palyatif radyoterapi ve beyin metastazlarına yönelik palyatif ve küratif radyocerrahi yapılmaktadır. Bazı hasta gruplarında daha küratif yüksek doz ablatif tedaviler gündeme gelebilir. Oligo metastatik (1-3 Metastazı olan) hastalıkta veya mutasyonu bilinen adenokarsinomlarda yaşam beklentisi daha fazla olduğu için bu yaklaşım öne çıkar. COMET çalışmasında KHDAK'nin de dahil olduğu farklı primer tümörlerde oligometastatik hastalıkta SBRT'nin katkısı incelenmiştir, özellikle KHDAK de metastazlara yönelik ablatif doz uygulamaları progresyonsuz sağ kalım ve sağkalım avantajı sağlamaktadır.^[49-50]

2- Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Radyoterapinin yeri

KHAK'i hızlı metastatik yayılım özelliği ve iyi kemoterapi yanıtıyla diğer histolojik tiplerden farklı bir tedavi algoritmasına sahiptir bu yüzden farklı hastalık olarak değerlendirilir. Olguların 2/3'ü başvuruda metastatik evrededir, beyin metastazlarının sıklığı başlangıçta metastaz saptanmasa bile beyininde tedavi edilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu tümörler toraksa sınırlı evre ve yaygın hastalık olarak evlendirilirler. Hızlı sistemik yayılım potansiyeli ve kemoterapiye duyarlı bir tümör olması nedeniyle kemoterapi ana tedavi modalitesidir. Bu bölümde radyoterapinin hangi hastalara ne zaman ve hangi dozda verileceği tartışılacaktır.

2A- Sınırlı Evre KHAK

Toraksa sınırlı evre hastalıkta uzun yıllardır radyoterapinin etkinliği bilinmektedir. Bu hastalarda kemoterapi radyoterapi zamanlaması, radyoterapi dozu ve profilaktik kranyal ışınlama randomize çalışmalarla irdelenmiş ve günümüzde standart belirlenmiştir.

Kemoterapi radyoterapi zamanlaması: Radyoterapinin kemoterapi ile eş zamanlı mı yoksa kemoterapi tamamlandıktan sonra mı etkili olduğunu inceleyen faz III randomi-

ze çalışmada hastalar 2. kemoterapi turu ile birlikte torasik ışınlama ve 6 turun sonunda torasik ışınlama olmak üzere 308 hasta iki kola randomize edilmiştir. Kemoterapi alterne sisplatin etoposid ve siklofosamid doksorubisin ve vinkristin radyoterapi ise 15 fraksiyonda 40 Gy olacak şekilde verilmiştir, progresyon göstermeyen olgulara 25 Gy profilaktik kranyal ışınlama kemoterapi tamamlandıktan sonra 10 fraksiyonda 25 Gy olacak şekilde uygulanmıştır. Erken RT kolunda medyan sağkalım 21 ay, geç RT kolunda ise 16 aydır. 5 yıllık sağkalım oranları ise %20 ve % 11 dir. Bu çalışma sonrası standart yaklaşım kemoterapinin 2. Turu ile birlikte torasik radyoterapinin başlaması şeklinde olmuştur.^[51]

Radyoterapide diğer tartışılan bir konu da verilecek doz olmuştur. Turrisi ve ark. 417 hastayı içeren radnomize çalışmasında hastalar KT nin 2. Kürüyle birlikte 25 fraksiyonda 45 Gy (5 hafta) (Standart) ve 45 Gy 30 fraksiyonda (3 hafta günde 2 fraksiyon) (BID) torasik radyoterapi olacak şekilde randomize edilmiştir. Her iki kola kemoterapi bitimi profilaktik kranyal radyoterapi uygulanmıştır Medyan sağkalım standart RT grubunda 19 ay akselere kolda ise 23 aydır. 5 yıllık sağkalım oranları ise %16 ve %26 olarak hesaplanmıştır.

^[52] Bu sonuçlar akselere radyoterapiyi standart tedavi haline getirmiş olsa da bir çok merkez günde 2 fraksiyon tedaviyi rutin olarak uygulayamamıştır ve 60-66 Gy 30-33 fraksiyon RT yeğlenmiştir. Paralel olarak bu pratik durumun doğruluğunu teyit etmek amacıyla randomize çalışmalar yapılmıştır İngiliz CONVERT çalışmasında 8 ülkeden 547 hasta 45 Gy BID ve 66 Gy standart fraksiyonasyon kollarına randomize edilmiş, BID kolunda 30 ay Standart 66 Gy kolunda 25 ay medyan sağkalım elde edilmiştir. 5 yıllık sağkalım oranları ise % 34 ve %31 olarak bulunmuştur. Sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte çalışma dizaynı 66 Gy RT nin daha iyi olacağını öngördüğü için araştırmacılar 45 Gy BID RT nin standart olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamıştır.^[53] CALGB çalışması ise 45 Gy BID 70 Gy standart ve 61.2 Gy (Konkoman boost (CB) 1.8 Gy/ fr 5 hafta) kollarına randomize ederek çalışmayı tasarlamış ancak CB kolu kapatılmıştır. Çalışma hasta alımına devam etmektedir. (NCT 00632853) Bu çalışmaların sonucuna göre imkanlar 45 Gy BID radyoterapi yapmaya uygun ise tercih edilmelidir aksi takdirde 66 Gy RT uygulanmalıdır.

Profilaktik kranyal ışınlama (PCI) KHAK'de sık beyin metastazı görülmesi ve bir çok olguda sistemik kontrol sağlanmasına karşın intrakranyal başarısızlık nedeniyle hastaların kaybedilmesi ile gündeme gelmiş, 1999 yılında Auperin ve arkadaşlarının 7 randomize çalışmadaki 987 bireysel hasta verileriyle gerçekleştirdiği metaanaliz sonucu remisyonunda olan hastalara PCI yapıldığında 3 yıllık sağkalımın PCI yapılan hastalarda mutlak olarak %5.4 (%15.3 ve %20.7daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur.^[54] Aynı çalışmada farklı RT dozlarının sağkalıma etki etmediği ancak daha yüksek

dozlarda beyin metastazı gelişme oranının azaldığı gösterilmiştir. Genellikle PCI dozu olarak 10 fraksiyonda 25 Gy kullanılmaktadır. KHAK de iyi evreleme sistemik tedavilerdeki gelişmeler sınırlı evre hastalıkta sağkalım oranlarını arttırmıştır. Hastalısız olarak uzun yaşayan hastalarda profilaktik kranyal ışınlamaya bağlı kognitif etkilenme dikkat çekici olmaya başlamıştır.^[55] Tüm beyin ışınlamasında (TBRT) kognitif etkilenmeyi azaltmak için iki yol izlenmiştir ilki hipokampus korumalı kranyal ışınlama ikincisi Memantin ile birlikte radyoterapi. RTOG 0933 numaralı faz II çalışması hipokampal koruma ile hafızanın korunabileceğini göstermiştir.^[56] Öte yandan TBRT'ye memantin ve plasebo eklenmesini kıyaslayan çift kör faz III randomize çalışmada memantin eklenmesinin kognitif fonksiyon korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir.^[57] Her iki yöntemin belli oranda hafıza etkilenmesinin önüne geçtiğinin gösterilmesi her iki yöntemin birlikte kullanımını karşılaştıran bir faz III randomize çalışma düzenlenmesine yol açmıştır. Bu çalışmanın erken sonuçları 2018 yılında ASTRO toplantısında sunulmuştur. 518 beyin metastazlı hastayı 30 Gy TBRT + memantin'e hipokampal koruma eklenip eklenmemesi karşılaştırılmıştır. Hastalık kontrolü etkilenmeksizin ve hasta yaşından bağımsız olarak kognitif fonksiyonlarda korumaya katkısı gösterilmiştir. KHAK'de PCI uygulanan hastalarda hipokampus korumasını inceleyen çalışma hasta alımına devam etmektedir. Bu bulgular ışığında PCI kararı alındığında şartlar elveriyor ise hipokampus koruması yapılmalıdır. Memantin'in de kognitif fonksiyon korumada etkili olduğu ve yan etkilerinin plasebodan farksız olduğu akılda tutulmalıdır.

2B- Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Yaygın evre KHAK'de şüphesiz ana tedavi kemoterapidir. Bununla birlikte tedavi süreci içerisinde gerek akciğere gerekse metastazlara yönelik palyatif RT ihtiyacı doğmaktadır. Bu durumlarda yapılacak RT semptom kontrolünde başarılı olmakla birlikte sağkalım üzerine bir etkisi görülmemiştir.

Kemoterapiye iyi yanıt alınan hastalarda torasik radyoterapi, metastazlara yönelik radyoterpi ve PCI'nin sağkalıma katkı sağlayıp sağlamadığı randomize çalışmalarla incelenmiştir. Slotman ve ark. Yaptıkları randomize çalışmada kemoterapiye yanıt veren hastalarda toraksa yönelik 10 fraksiyonda 30 Gy radyoterapinin sağkalım üzerinde olumlu katkı yaptığını göstermiştir. Yaygın evre kemoterapi yanıtı olan hastalarda PCI yapılmasını test eden 2 randomize çalışma mevcut; birincisi Japon çalışması 163 hastanın randomize edildiği çalışmada PCI ile beyin metastazı olasılığının azaldığı saptanmış ancak sağkalıma yansımamıştır. EORTC çalışmasında ise 286 hasta PCI alıp almamasına göre randomize edilmiştir. 1 yılda beyin metastazı olasılığı azalmış, PCI'nin sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma hastaların semptomatik olmadığı sürece rutin kranyal MR ile

değerlendirilmemiş olması açısından eleştirilmektedir. Japon çalışması evreleme ve kemoterapi sonrası hastaları değerlendirilmesi bakımından daha doğru bir tasarıma sahip olmakla birlikte örneklem büyüklüğünün sağkalım farkını göstermeye yeterli olmaması bakımından tartışılmaktadır. Sonuçlar çelişkili gibi gözükmesine karşın her iki çalışma PCI ile 1 yılda beyin metastazı gelişme olasılığının azaldığını teyit etmektedir. EORTC çalışmasındaki sağkalım farkı da göz önüne alındığında kemoterapiye iyi yanıt alan hastalarda PCI önerilmelidir.

Yaygın evre KHAK tedavisindeki önemli gelişmelerden bir tanesi de kemoterapiye immünoterapinin eklenmesinin olumlu sonuçlarıdır. Yaygın evre hastalıkta standart kemoterapiye Atezoluzimab eklenmesinin medyan sağkalımda 2 aylık mutlak artış sağlaması immünoterapinin de tedavinin bir parçası olacağını göstermektedir. Radyoterapi ile entegrasyonunun nasıl olacağı henüz netlik kazanmamıştır.

Açıklamalar

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – E.K.U.; Tasarım – E.K.U.; Kontrol – Ö.U.; Materyal – E.K.U., M.F.; Veri toplama ve/veya işleme – E.K.U.; Analiz ve/veya yorumlama – Ö.U.; Kaynak taraması – E.K.U., M.F.; Yazan – E.K.U.; Kritik revizyon – E.K.U., M.F.

Kaynaklar

1. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1434–41.
2. Uzel EK, Abacıoğlu U. Treatment of early stage non-small cell lung cancer: surgery or stereotactic ablative radiotherapy? *Balkan Med J* 2015;32:8–16.
3. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S94–100.
4. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, Kestin LL, Werner-Wasik M, Yan D, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7:1382–93.
5. Liu F, Tai A, Lee P, Biswas T, Ding GX, El Naqa I, et al. Tumor control probability modeling for stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer using multiple bio-physical models. *Radiation Oncol* 2017;122:286–94.
6. Stephans KL, Woody NM, Reddy CA, Varley M, Magnelli A, Zhuang T, et al. Tumor Control and Toxicity for Common Stereotactic Body Radiation Therapy Dose-Fractionation Regimens in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:462–9.
7. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070–6.
8. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J, Johnstone D, et al. Long-term results of RTOG 0236: A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:S30.
9. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:989–96.
10. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
11. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1060–70.
12. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:5153–9.
13. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e291–7.
14. Nyman J, Hallqvist A, Lund JÅ, Brustugun OT, Bergman B, Bergström P, et al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiation Oncol* 2016;121:1–8.
15. Siva S, Kron T, Bressel M, Haas M, Mai T, Vinod S, et al. A randomized phase II trial of Stereotactic Ablative Fractionated radiotherapy versus Radiosurgery for Oligometastatic Neoplasia to the lung (TROG 13.01 SAFRON II). *BMC Cancer* 2016;16:183.
16. Brooks ED, Sun B, Zhao L, Komaki R, Liao Z, Jeter M, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy is Highly Safe and Effective for Elderly Patients With Early-stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:900–7.
17. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:802–9.
18. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1352–8.
19. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit*

- Care Med 2013;34:845–54.
20. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. Non-small cell lung cancer, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1738–61.
 21. Boily G, Fillion É, Rakovich G, Kopek N, Tremblay L, Samson B, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for the Treatment of Early-stage Non-Small-Cell Lung Cancer: CEPO Review and Recommendations. *J Thorac Oncol* 2015;10:872–82.
 22. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295–301.
 23. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, Hoogeman MS, Hoyer M, Hurkmans C, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124:11–7.
 24. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:348–53.
 25. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable Early-Stage Lung Cancer: Findings From the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:1263–6.
 26. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16:630–7.
 27. Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, Kawaguchi A, Morita S, Ueki N, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1122–9.
 28. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, Norihisa Y, Narabayashi M, Sakanaka K, et al. Preliminary report of late recurrences, at 5 years or more, after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:453–6.
 29. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8–29.
 30. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899–909.
 31. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002140.
 32. Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2793–804.
 33. Basaki K, Abe Y, Aoki M, Kondo H, Hatayama Y, Nakaji S. Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:449–54.
 34. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692–9.
 35. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692–9.
 36. Akerley W, Herndon JE Jr, Lyss AP, Choy H, Turrisi A, Graziano S, et al. Induction paclitaxel/carboplatin followed by concurrent chemoradiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a limited-access study-CALGB 9534. *Clin Lung Cancer* 2005;7:47–53.
 37. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342–50.
 38. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698–704.
 39. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358–64.
 40. Anderson CS, Curran WJ. Combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:186–91.
 41. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, 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* 1995;13:1880–92.
 42. Reddy S, Lee MS, Bonomi P, Taylor SG 4th, Kaplan E, Gale M, et al. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung carcinoma: results of treatment and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:17–23.
 43. Weitberg AB, Liu L, Yashar J, Glicksman AS. Twelve-year follow-up of trimodality therapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:335–40.
 44. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–86.
 45. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002142.
 46. Matsuguma H, Nakahara R, Ishikawa Y, Suzuki H, Inoue K, Katano

- S, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:573–7.
47. Krupitskaya Y, Loo BW Jr. Post-operative radiation therapy (PORT) in completely resected non-small-cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2008;9:343–56.
48. Wind J, Smit EJ, Senan S, Eerenberg JP. Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:29–34.
49. Abel S, Hasan S, Horne ZD, Colonias A, Wegner RE. Stereotactic body radiation therapy in early-stage NSCLC: historical review, contemporary evidence and future implications. *Lung Cancer Manag* 2019;8:LMT09.
50. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051–8.
51. 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;11:336–44.
52. 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;340:265–71.
53. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116–25.
54. 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;341:476–84.
55. Simó M, Vaquero L, Ripollés P, Gurtubay-Antolin A, Jové J, Navarro A, et al. Longitudinal Brain Changes Associated with Prophylactic Cranial Irradiation in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:475–86.
56. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3810–6.
57. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429–37.

RETRACTED