



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 251-255

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Sonuçları Ve Tedaviye Etki Eden Prognostik Faktörler

Treatment Results And Prognostic Factors Affecting The Treatment In Small Cell Lung Cancer

Şule Karabulut Gül^{1*}, Ahmet Fatih Oruç² Hüseyin Tepetam¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi SUAM,
Radyasyon Onkolojisi İstanbul. Türkiye

²İstanbul Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi , İstanbul, Türkiye

e-mail: sulegul2003@yahoo.com , fatih.oruc@yahoo.com htepetam78@yahoo.com.tr

ORCID: 0000-0003-4219-8900

ORCID: 0000-0002-6072-4671

ORCID:0000-0002-6571-4114

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Şule Karabulut Gül

Gönderim Tarihi / Received:09.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1034449

Öz

Giriş ve Amaç: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognoz; yeni kemoterapötik ajanların kullanılması, radyoterapi (RT) tekniklerinin gelişmesi ve profilaktik kraniyal ışınlanmanın (PKI) eklenmesi ile tedavi sonuçları iyileşmesine rağmen halen kötüdür. Akciğer kanserinde prognostik faktörlerin önceden belirlenmesi tedavi ve takip açısından çok önemlidir. Bu tür çalışmaların çoğu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarla yapıldığı için çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanserli olgularımızda tedavi sonuçlarını ve prognostik faktörleri değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde 2002–2017 yılları arasında tedavi edilen 123 küçük hücreli akciğer kanserli olgu değerlendirmeye alındı. Retrospektif olarak hasta dosyaları tarandı.

Bulgular: Hastaların 102'si erkek olup, medyan yaş 61 (29-81) olarak saptandı. Başlangıçta 59 hastada kilo kaybı vardı, en sık şikayet öksürüktü. 72'si (58.5) sınırlı, 51'i (%41,5) yaygın evreydi. Tümör 68 hastada sağ taraf yerleşimliydi. 24 hastada aile öyküsü vardı. 48 hastada ek hastalık ve 19'unda sigara öyküsü vardı. Radyoterapi 63 (%51,2) hastada küratif, 60 hastada palyatif olarak uygulandı. 55 hasta radyokemoterapi aldı.79 hastada kemoterapi kür sayısı 5 ve üzerinde olup,44 hastada 4 ve daha az sayıda kür uygulandı.68 hasta PKI aldı. Ortalama izlem süresi 19.2 aydı. Bir yıllık genel sağ kalım%62,2, 2 yıllık sağkalım%30,1 ve genel sağ kalım 15 ay ve progresyonsuz sağkalım %15 olarak bulunmuştur. 59 hastada lokal nüks, 47 hastada uzak metastaz gelişti. Evre, yaş, ECOG, kilo kaybı, kraniyal metastaz gelişmesi, başlangıçta baş ağrısı, dispne ve kemoterapi kür sayısı; genel sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ECOG, kilo kaybı, cinsiyet ve KT kür sayısı progresyonsuz sağ kalımda anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: KHAK'nin tedavisinde önemli mesafeler alınmasına karşılık, sağ kalım oranlarında beklenen artış henüz sağlanamamaktadır. Çalışmamızda sağ kalım oranları literatürle uyumludur. PKI'nın sınırlı evrede tedaviye eklenmesi belirgin şekilde beyin metastazını azaltmaktadır. Beyin metastazsız yaygın evre hastalıkta PKI'nın tedaviye eklenmesi genel sağ kalım üzerine etkili bulunmamasıyla birlikte beyin metastazı gelişme süresinin uzadığı görülmüştür. Küçük hücreli akciğer kanserinde torasik radyoterapi ve PKI uygulamasıyla bir çok çalışmada sağ kalımda artış görülmüş olup, radyoterapinin rolü giderek artmaktadır. Her hasta için potansiyel fayda ve riskler başlangıç tedavisinden önce belirlenmeli ve kişiye özel tedavi planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akciğer Kanseri, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, Profilaktik Kraniyal Radyoterapi, Radyoterapi.

Abstract

Objective: Small cell lung cancer (SCLC) accounts for approximately 15% of all lung cancers. The prognosis in small cell lung cancer is still poor despite the use of new chemotherapeutic agents, the development of radiotherapy (RT) techniques, and the addition of prophylactic cranial irradiation (PCI). Predetermination of prognostic factors in lung cancer is very important in terms of treatment and follow-up. Since most of such studies were conducted with patients with non-small cell lung cancer, we evaluated treatment outcomes and prognostic factors in our patients with small cell lung cancer.

Materials and Methods: 123 Small Cell Lung Cancer Cases Treated In Our Hospital Between 2002 And 2017 Were Evaluated. Patient Files Were Reviewed Retrospectively.

Results: 102 of the patients were male, and the median age was 61 (29-81). Initially, 59 patients had weight loss, the most common complaint was cough. 72 (58.5) were limited stage, 51 (41.5%) were extensive stage. The tumor was located on the right side in 68 patients. 24 patients had a family history. 48 patients had a history of comorbidity and 119 had a history of smoking. Radiotherapy was applied curatively in 63 (51.2%) patients and palliatively in 60 patients. 55 patients received radiochemotherapy. The number of chemotherapy cycles was 5 or more in 79 patients, and 4 or less cycles were applied in 44 patients. 68 patients received PCI. The mean follow-up period was 19.2 months. One-year overall survival rate was 62.2%, 2-year survival rate was 30.1%, and overall survival for 15 months and progression-free survival was 15%. Local recurrence developed in 59 patients and distant metastasis developed in 47 patients. Stage, age, ECOG, weight loss, development of cranial metastases, headache at baseline, dyspnea and number of chemotherapy cycles; was found to be statistically significant in overall survival. ECOG, weight loss, gender and number of CT cycles were found to be significant in progression-free survival.

Conclusion: Although significant progress has been made in the treatment of SCLC, the expected increase in survival rates has not yet been achieved. The survival rates in our study are consistent with the literature. The addition of PCI to the treatment at the limited stage significantly reduces brain metastasis. Although the addition of PCI to the treatment in diffuse stage disease without brain metastases was not found to be effective on overall survival, it was observed that the development time of brain metastasis was prolonged. Many studies have shown an increase in survival with thoracic radiotherapy and PCI application in small cell lung cancer, and the role of radiotherapy is gradually increasing. The potential benefits and risks for each patient should be determined prior to initial therapy and personalized therapy should be planned.

Keywords: Lung cancer, Prophylactic cranial radiotherapy, Radiotherapy, Small cell lung cancer.

1. Giriş

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı 2018 verilerine göre akciğer kanseri nedeniyle 2018 yılında 1.761.007 kişinin öldüğü; akciğer kanserinin kanserden ölümlerin % 18,4'lük kısmını oluşturarak en yüksek orana sahip kanser türü olduğu belirtilmiştir [1]. Türkiye'de, Kanser Daire Başkanlığı'nın 2015 Türkiye birleşik veri tabanı üzerinden yaptığı verilerine göre yaş farketmeksizin erkeklerde en sık karşılaşılan kanserin akciğer kanseri olduğu (%21,1), kadınlarda karşılaşılan kanser türleri arasında %5 ile 5. en sık kanser türü olduğu rapor edilmiştir [2]. Küçük hücreli karsinom akciğer karsinomlarının yaklaşık %14'ünü kapsamaktadır ve hastaların hemen hepsinde uzun süre ve fazla miktarda tütün ürünü kullanma hikayesi bulunmaktadır [3]. Nöroendokrin grubunun agresif seyirli tümörü olduğu için ilk tanı aldığı anda bile büyümüş, yayılmış ve daha ileri evrede olma olasılığı fazladır, prognozu oldukça kötüdür ve tanı sonrası sağkalım ortalama 13 aydır [4,5] Günümüzde sınırlı evrede standart tedavi; eşzamanlı kemoterapi, torakal radyoterapi ve profilaktik kranyal ışınlamadır. İleri evrede ise primer tedavi modalitesi kemoterapidir fakat %90 hastada tanıdan sonraki ilk yılda lokal bölgesel progresyon saptanması ile son zamanlarda KT sonrası iyi veya parsiyel yanıt elde edilen, metastatik hastalık yükü düşük, performans durumu iyi olan hastalarda torasik radyoterapi uygulaması gündeme gelmiştir. Akciğer kanserinde prognostik faktörlerin önceden belirlenmesi tedavi ve takip açısından çok önemlidir. Bununla birlikte

çalışmaların çoğu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarla yapılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanserli olgularımızda tedavi sonuçlarını ve prognostik faktörleri değerlendirdik.

2. Materyal ve Metot

Hastanemiz Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2002–2017 yılları arasında tedavi edilen 123 küçük hücreli akciğer kanserli olgu değerlendirmeye alındı. Retrospektif olarak hasta dosyaları tarandı ve veriler kaydedildi. Hastaların karakteristik özellikleri ve prognoza etkileyecek değişkenler kaydedildi. Evreleme sonrasında her hasta için uygulanan tedavi şekli kaydedildi. Hastalara kemoterapi olarak sisplatin ya da karboplatin ve etoposid protokolü uygulandı, radyoterapi dozu toraks için 30 fraksiyonda 60Gy ve PKI'da 10 fraksiyonda 25Gy olarak uygulandı. İstatistiksel analizde SPSS20 programı kullanıldı, p<0.005 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağ kalım analizleri Kaplan Meier yöntemiyle hesaplanırken, bunlara etki eden faktörler log-rank testi ve Cox regresyon analizi ile hesaplanmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Hastaların 102'si erkek olup, medyan yaş 61 (29-81) di. 60 yaş üstü hasta sayısı 76 (%61,8) olup 12 hastada performans ECOG 0 (%9,8), 67 hastada (%54,5) ECOG1, 34 hastada ECOG 2 (%27,6), 10 hastada ECOG 3 (%8,1) tü. Başlangıçta 71 (%57,7) hastada dispne, 15

(%12,2) hastada hemoptizi, 21 hastada (%17,1) baş ağrısı, 59 (%49) hastada kilo kaybı vardı en sık şikayet öksürüktü (%92). 69'u sınırlı, 54'ü yaygın evreydi. Tümör 68 hastada sağ taraf yerleşimliydi. 24 hastada aile öyküsü vardı. 48 hastada ek hastalık (Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı) ve 119'unda sigara öyküsü vardı. Radyoterapi 63 (%51,2) hastada küratif, 60 hastada palyatif olarak uygulandı. 55 hasta (%44,7) radyokemoterapi aldı. 79 hastada kemoterapi kür sayısı 5 ve üzerinde olup, 44 hastada 4 ve daha az sayıda kür uygulandı. Hastaların demografik dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. 68 hasta PKI aldı. Ortalama izlem süresi 19,2 ay, genel sağ kalım 15 ay olarak hesaplandı. 1 yıllık sağ kalım %62,2, 2 yıllık sağ kalım %30,1 ve progresyonsuz sağkalım %15 olarak bulundu. 59 hastada lokal nüks, 47 hastada uzak metastaz gelişti. Evre, yaş, ECOG, kilo kaybı, kranyal metastaz gelişmesi, başlangıçta baş ağrısı, dispne ve kemoterapi kür sayısı, genel sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Multivariyete analizinde ECOG performans durumu, KT kür sayısı ve evre genel sağ kalıma etki eden anlamlı prognostik faktörler olarak tespit edildi. ECOG, kilo kaybı, cinsiyet ve KT kür sayısı progresyonsuz sağ kalımda anlamlı faktörler olarak bulunmuştur.

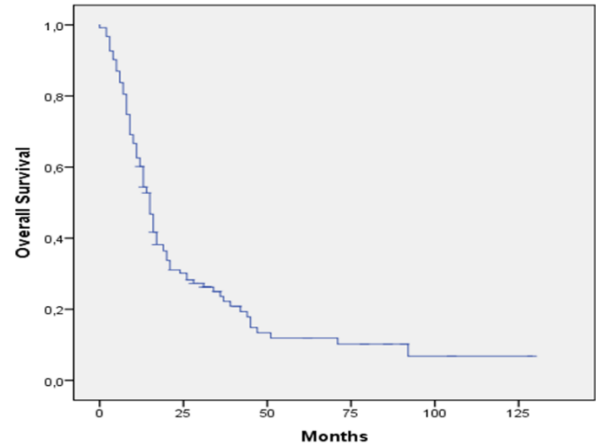
Tablo 1. Demografik özellikler

		SAYI	ORAN (%)
CİNSİYET	ERKEK	102	82.9
	KADIN	21	17.1
EVRE	SINIRLI	72	58.5
	YAYGIN	51	41.5
ECOG	0	12	9.8
	1	67	54.5
	2	34	27.6
	3	10	8.1
RT	PALYATİF	60	48.8
	KÜRATİF	63	51.2
DİSPNE	VAR	71	57.7
	YOK	52	42.3
BAŞAĞRISI	VAR	21	17.1
	YOK	102	82.9
KİLO KAYBI	VAR	59	48
	YOK	64	52
PKI	VAR	68	55.3
	YOK	55	44.7
YAŞ	<60	47	38.2
	>60	76	61.8
KT SAYISI	≤4	44	35.8
	≥5	79	64.2

Başlangıçta beyin metastazı olan hastaların dahil olmadığı istatistiksel analizde tüm hastalarda PKI'nın GSK üzerinde anlamlı olarak etkili olduğu görülmüştür (p=0.004), PKI alan olgular 37,3 ay yaşamışken, PKI almayan olgularda sağkalım 18 ay olarak saptanmıştır. Sadece sınırlı evre hastaları değerlendirdiğimizde 2 yıllık sağkalım %47 ve 3 yıllık sağkalım %38,1'dir. Sınırlı

evrede 54 hastaya PKI uygulandı (%75). Sınırlı evrede PKI uygulanamayan 18 hastanın 8'i tedaviyi istemedi, 10'unda ECOG3 olup kranyal RT için uygun bulunmadı. Sınırlı evre hastada 58 hastada RT küratif, 14 hastada palyatif olarak uygulandı. Sınırlı evrede ECOG performans 1-2 olanlar 2-3 olanlara göre (p=0.003), dispne semptomu olmayanlar olanlara göre (p=0.016), kilo kaybı olmayanlar kilo kaybı olanlara (0.001) göre, radyoterapinin küratif uygulandığı hastalar palyatif radyoterapi alanlara göre (0.046) ve lokal nüks gelişmemiş olanlar gelişmiş olanlara göre (0.03) ve 60 yaş altı hastalarda 60 yaş üstü hastalara göre (0.03) istatistiksel olarak GSK anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Multivariyete analizinde kilo kaybı, lokal nüks varlığı ve beyinde metastaz çıkması sağ kalıma etki eden anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Yaygın evre hastalıkta 1 yıllık sağkalım 35.3 ve 2 yıllık sağ kalım %1'in altındadır. Sadece KT sayısı (p=0.001) ve ECOG performans durumu (p=0.044) sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak etkili bulunmuş, tüm gruplarda prognostik olarak anlamlı olan diğer faktörler yaygın evre hastalıkta etkili bulunmamıştır.



Şekil 1. Genel Sağ kalım Grafığı

3.2. Tartışma

KHAK'nin tedavisinde önemli mesafeler alınmasına karşılık, sağ kalım oranlarında beklenen artış henüz sağlanamamaktadır. Yaygın evre hastalarda tedavisiz sağ kalım 1-3 ayken, tedaviyle, sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise 8-11 aya uzamıştır [4,5]. Çalışmamızda sağ kalım oranları literatürle uyumludur. Prognostik faktörlerle ilgili literatürde az sayıda küçük hücreli kanser hastaları ile yapılan çalışma vardır [6-10]. Beyin metastazları KHAK'li olgularda sık rastlanılan bir problemdir ve ister sınırlı ister yaygın evrede tercihen MR ile beyin görüntülenmesi istenir. İlk iki yıl içinde hastaların yaklaşık %50'sinde beyin metastazı görülür ve beyin metastazı önemli bir prognostik göstergedir [10]. Sık gözlenmesi ve kemoterapinin kan-beyin bariyeri nedeniyle beyin metastazlarını önlemeye yetersiz kalması PKI'yı gündeme getirmiştir [11]. PKI, sınırlı aşamalı KHAK için başlangıç tedavisine yanıt veren hastalarda hem

genel sağkalımı artırır hem de beyin metastaz insidansını azaltır. 1977 ile 1995 yılları arasında kemoterapi ile tam remisyona elde eden ve PKI alan 987 hastayı içeren yedi randomize çalışmanın meta-analizinde PKI ile anlamlı sonuçlar elde edildi [12]. Beyin metastaz insidansı, PKI ile nispi risk ile önemli ölçüde azaldı ve üç yıllık beyin metastaz insidansında (% 33'e karşılık % 59) mutlak bir azalma oldu. Ayrıca, PKI ile üç yıllık sağkalım oranı %15,3'ten %20,7'ye yükselmiş ve böylece mortalite azalmıştır. Benzer sonuçlar Meert ve arkadaşlarının derlediği bir diğer meta analizle de desteklenmiştir [13]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Nugent ve arkadaşları çalışmalarında beyin metastazı olan olguların sağkalımlarının düşük olduğunu saptamışlardır [14].

Yaygın hastalıkta profilaktik ışınlama ile ilgili literatürlerde farklı sonuçlar mevcuttur [15-18]. Takahashi ve arkadaşlarının çalışmasında profilaktik kraniyal ışınlama, yaygın hastalıklı küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda gözlemlenildiğinde daha uzun genel sağ kalım ile sonuçlanmadığı için profilaktik kraniyal ışınlama, başlangıç kemoterapisine herhangi bir yanıtı ve hastalar takip sırasında periyodik görüntülemelerde doğrulanmış beyin metastazı bulunmayan yaygın hastalıklı küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalar için gerekli değildir sonucuna varılmıştır [19]. Yaygın evreli KHAK de önerilen PKI'nın ilk tedavisine tam veya çok iyi bir kısmi yanıtı olan ve iyi bir performansla sahip hastaların değerlendirilmesini sağlayarak bu tür hastalarla kişiselleştirilmiş bir tartışma yapılmasıdır. Bizlerde performansı iyi, tedaviye cevap vermiş, beyin metastazı olmayan 14 yaygın evre hastaya ve sınırlı evrede de performansı iyi ve tedaviyi kabul eden 54 hastaya PKI uyguladık. PKI'nın tedaviye eklenmesinin beyin metastazı olmayan ileri evre ve sınırlı evre hastalıkta genel sağkalım üzerinde etkili olduğu çalışmamızda da görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda PKI almayan olguların genel sağ kalımları 18 ayken, PKI alan olguların genel sağ kalımlarının 37,3 ay olması bu metaanalizlerle uyumludur.

PKI almayan hastalarda beyin görüntülemeyle metastaz için düzenli kontroller yapılmalıdır [11,20,21]. Profilaktik kraniyal ışınlamada önerilen standart doz tüm beyine 10 fraksiyon ile 25 Gy'dir, üzerindeki dozlarda nörotoksikite artar [11,16,20,21]. En sık görülen şikayetler PKI sonrası halsizlik, baş ağrısı, bulantı-kusmadır [16,18]. Biz de hastalara 25 Gy 10 fraksiyonda PKI uyguladık. Tedaviye ara vermeyi gerektiren yan etki görülmedi.

Oldukça agresif seyreden KHAK'de prognostik faktörlerin bilinmesi; tedaviyi yönlendirme, değerlendirme için çok önemlidir. Zayıf performans (ECOG 3-4), yaygın evre, kilo kaybı ve hastalığın yayılımını gösteren LDH gibi parametreler kötü prognoz faktörlerindedir. Bayan cinsiyet, 70 yaşın altında olmak, iyi performans, ve erken evre ise daha iyi prognostik faktörlerdendir [11,22,23,24]. Yine çalışmalarda metastaz yapılan organlar da prognozu göstermede etkili olarak saptanmıştır, örneğin bazı çalışmalarda karaciğer metastazı kötü prognozu gösterirken [7,10], bazı

çalışmalarda ise beyin metastazı kötü prognostik faktörler arasına girmiştir [7,14]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak evre, yaş, ECOG, kilo kaybı, beyin metastazı gelişmesi, başlangıçta başağrısı, dispne ve kemoterapi kür sayısı; genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

4. Sonuç

Küçük hücreli akciğer kanserinde torasik radyoterapi ve PKI uygulamasıyla bir çok çalışmada sağ kalımda artış görülmüş olup, radyoterapinin rolü giderek artmaktadır. Her hasta için potansiyel fayda ve riskler başlangıç tedavisinden önce belirlenmeli ve kişiye özel tedavi planlanmalıdır. Çalışmamızda saptadığımız prognostik faktörlerin ileri prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Bray, F, Ferlay, J, Soerjomataram, I, et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal Clinicians*, 2018, 68(6), 394-424.
2. Kara, F, İler, H, Müdürlüğü BK-HSG, Bakanlığı S, 2018, *Türkiye kanser istatistikleri*, 2015.
3. Devesa, S.S, Bray, F, Vizcaino, A.P, et al., International lung cancer trends by histologic type: male, female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising, *International Journal of Cancer*, 2005, 117, 294-9.
4. Travis, W.D, Brambilla, E, Burke, A.P, et al., WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, (4th edition-volume 7) *Lyon*, 2015.
5. Pathology of lung cancer, chestmed.theclinics.com [Internet], [cited 2019 Dec 7]; Available from: [https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231\(11\)00080-3/abstract](https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231(11)00080-3/abstract)
6. Spiegelman, D, Maurer, L.H, Ware, J.H et al., Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients, *Journal Clinical Oncology*, 1989, 7, 344-354.
7. Ihdei, D.C, Hansen, H.H, Staging procedures and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung, Greco, F.A, Oldham, R.K, Bunn, P.A, eds. Small cell lung cancer, *Philadelphia, Grune & Stratton*, 1981, 261-283.
8. Yip, D, Harper, P.G. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status, *Lung Cancer*, 2000, 28, 173-185.
9. Osterlind, K, Anderson, P.K, Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate model based on 778 patients with chemotherapy with or without irradiation, *Cancer Research*, 1986, 46, 4189-4194.
10. Ozlen, B, Hatipoğlu, O.N, Özdemir, L, et al., Küçük Hücreli Akciğer Kanseriinde Sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler, *Solumum* 2009, 11(1), 7-12.
11. NCCN guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
12. Aupérin, A, Arriagada, R, Pignon, J.P, et al., Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission, Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group, *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341, 476.
13. Meert, A.P, 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*, 2001, 1, 5.
14. Nugent, J.L, Bunn, P.A, Mathews, M.J, CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: In creasing frequency and changing pattern with lengthening survival, *Cancer*, 1979, 44, 1885-1893
15. Bernhardt, Denise, et al., Outcome and prognostic factors in patients with brain metastases from small-cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy, *Journal of neuro-oncology*, 134.1, (2017), 205-212.
16. Slotman, B, Faivre-Finn, C, Kramer, G, et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer, *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357, 664.

17. Bernhardt, Denise, et al., Nine-year experience: prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer, *Clinical lung cancer*, 2017, 18.4, 267-271.
18. Slotman, B.J, Mauer, M.E, Bottomley, A, et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: result of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups, *Journal Clinical Oncology*, 2009, 27(1), 78–84.
19. Takahashi, T, Yamanaka, T, Seto, T, et al., Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncology*, 2017, 18(5), 663-671.
20. www.uptodate.com
21. Jett, J.R, Schild, S.E, Kesler, K.A, et.al., Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *C*
22. Albain, K.S, Crowley, J.J, LeBlanc, M, et.al., Survival determinants in extensive-stage small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience, *Journal of clinical oncology* 1991, 9(9), 1618-26.
23. Nathan, R, Foster Sumithra, J, Mandrekar, et.al., Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: A pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials, *Cancer*, 2009, 115(12), 2721–2731.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

