



## Faktori rizika od pojave metastaza u mozgu kod lokalno odmaklog nemikrocelularnog karcinoma pluća nakon završene hemio-zračne terapije

Risk factors for brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer

Marina Petrović\*, Ilija Tomić†, Dragana Jovanović‡

Klinički centar Kragujevac, \*Centar za plućne bolesti, Kragujevac, Srbija;  
Vojnomedicinska akademija, †Klinika za plućne bolesti, Beograd, Srbija; ‡Institut za  
plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Dok se terapija za lokalno odmakli nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC) poboljšava, metastaze u mozgu ostaju veliki problem. Cilj ove studije bio je analiza faktora rizika od pojave metastaza u mozgu kod bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC nakon hemio-zračne terapije. **Metode.** Analizirani su podaci 150 bolesnika sa neresektabilnim II-IA/IIIB stadijumom NSCLC lečenih kombinovanom hemio i zračnom terapijom. Svi bolesnici bili su bez metastaza u mozgu pre lečenja. Učestalost metastaza u mozgu ispitivana je u zavisnosti od starosti, pola, histološkog tipa, stadijuma bolesti, „performans“ status skale za procenu kvaliteta života bolesnika sa neoplazmom, gubitka telesne težine, hemioterapijskog protokola i redosleda primene. **Rezultati.** Jednogodišnja i dvogodišnja incidencija moždanih metastaza bila je 19 i 31%. Stadijum IIIB bio je povezan sa visokim rizikom moždanih metastaza ( $p < 0,004$ ) u odnosu na stadijum IIIA. Histološki, bolesnici sa neskvamocelularnim tumorom izloženi su značajnom riziku od pojave metastaza u mozgu tokom dvogodišnjeg perioda (32%) ( $p < 0,02$ ). Ispitivanjem terapijskih parametara, jednogodišnji i dvogodišnji rizik od pojave moždanih metastaza kod bolesnika koji su primali hemioterapiju pre radioterapije, iznosio je 27 i 39%, odnosno 15 i 20% kod bolesnika kod kojih radioterapija nije bila odložena ( $p < 0,03$ ). Multivarijantnom analizom, vreme za hemioterapiju ( $p < 0,05$ ) i stadijum IIIA u odnosu na IIIB ( $p < 0,01$ ) bili su statistički značajni. **Zaključak.** Bolesnici sa stadijumom IIIB neskvamocelularnog karcinomoma i sekvencionalnom hemioterapijom imaju značajno višu stopu moždanih metastaza.

### Ključne reči:

pluća, nesitnoćelijski karcinom; neoplazme, metastaze; centralni nervni sistem; lečenje kombinovanjem antineoplastika, protokoli; radioterapija.

### Abstract

**Background/Aim.** As therapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) improves, brain metastases (BM) still remain a great problem. The aim of the study was to analyze risk factors for BM in patients with locally advanced NSCLC after chemoradiation therapy. **Methods.** Records for 150 patients with non-resectable stage IIIA/IIIB NSCLC treated with combined chemoradiation therapy were analyzed. All of them had negative brain metastases imaging result before the treatment. Incidence of BM was examined in relation to age, sex, histological type, stage, performance status scale of well-being of cancer patients, weight loss, chemotherapy regimen and chemotherapy timing. **Results.** One- and 2-year incidence rates of BM were 19 and 31%, respectively. Among pretreatment parameters, stage IIIB was associated with a higher risk of BM ( $p < 0.004$ ) *vs* stage IIIA. Histologically, the patients with nonsquamous tumors had an exceptionally high 2-year BM risk rate of 32% ( $p < 0.02$ ). Examining treatment-related parameters, 1-year and 2-year actuarial risk of BM were 27 and 39%, respectively, in the patients receiving chemotherapy before radiotherapy and 15 and 20%, respectively, when radiotherapy was not delayed ( $p < 0.03$ ). On multivariate analysis, timing of chemotherapy ( $p < 0.05$ ) and stage IIIA *vs* IIIB ( $p < 0.01$ ) remained statistically significant. **Conclusion.** Patients with IIIB stage, nonsquamous NSCLC, particularly those receiving sequential chemotherapy, had significantly high BM rates.

### Key words:

carcinoma, non-small-cell lung; neoplasm metastasis; central nervous system; antineoplastic combined chemotherapy protocols; radiotherapy.

## Uvod

Mozak je često mesto metastaza kod bolesnika sa karcinomom pluća. Mnogobrojna klinička ispitivanja i metaanalize ukazuju da je problem dosta čest posle hemioterapije sa ili bez zračne terapije i da je profilaktička zračna terapija mozga kod bolesnika bez drugih vidljivih promena opravdana<sup>1-3</sup>. Brzina razvoja metastaza značajno je veća u grupi sa mikrocelularnim karcinomom pluća (SCLC). Učestalost razvoja metastaza u mozgu kod nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC) niža je u odnosu na sitnoćelijski karcinom (SCLC), ali je njihova pojava nakon lečenja veliki problem.

Randomizovane studije i metaanalize pokazuju da je rizik od pojave metastaza u mozgu snižen, a preživljavanje poboljšano u lokalno odmaklom NSCLC, kod kombinovanog lečenja koje uključuje hemioterapiju, u poređenju sa samo radioterapijom u III stadijumu NSCLC<sup>4,5</sup>. Kombinovana hemioterapija udružena sa definitivnom zračnom terapijom može da smanji mogućnost manifestnih metastaza u mozgu, poboljša kvalitet života i dužinu preživljavanja.

Cilj ovog rada bio je da prikaže faktore rizika od pojave metastaza u mozgu kod bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC nakon završenog lečenja.

## Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 150 bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC, III stadijum bolesti, lečenih u Centru za plućne bolesti Kliničkog centra Kragujevac i Klinici za plućne bolesti Vojnomedicinske akademije Beograd u periodu 1999–2007. godine. Histopatološka potvrda bolesti učinjena je na tkivnim uzorcima standardnom hematoksilin-eozin metodom. Histološki potvrđen NSCLC, primenom tumor-nodus metastaza (TNM) klasifikacije, razvrstan je u stadijum IIIA i IIIB. Hemioterapija zasnovana na režimu cisplatin-etopozid ili cisplatin-paklitaksel, vođena je do progresije bolesti, najviše šest ciklusa, sa procenom efekta terapije nakon svaka dva ciklusa. Kada je kod bolesnika IIIA i IIIB (bez izliva u plućima) stadijuma utvrđena progresija bolesti, lečenje je nastavljeno zračnom terapijom (*Split Course*) u TD 55–60 Gy.

Kompjuterizovana tomografija (KT) centralnog nervnog sistema (CNS) ili magnetna rezonanca (MR) bile su urađene kod svih bolesnika pre početka lečenja. Posttretmanski skrining bio je izveden kod svih bolesnika kod kojih su se pojavili znakovi ili simptomi oboljenja CNS: ispadi u vidnom polju, pojava mučnine i povraćanja, motorni i senzorni ispadi, ispadi u funkciji kranijalnih nerava, nova glavobolja, konfuzija ili konvulzije. Odluka o primeni sekvencionalne ili konkurentne hemioterapije bila je multifaktorijalna. Bolesnici koji su imali značajne simptome lokoregionalne bolesti u najvećem broju počinjali su sa konkurentnom terapijom.

Nakon završenog lečenja bio je procenjivan rizik od pojave metastaza u mozgu kao prvog mesta relapsa. Tegobe zbog progresije bolesti van CNS ili smrt od nekog drugog uzroka nisu bile uzimane u obzir.

Faktori procenjivani univarijantnom analizom kao mogućući rizik od pojave moždanih metastaza bilu su starost (< 60

vs > 60 godina), pol (muškarci vs žene), histološki tip (skvamocelularni vs neskvamocelularni), stadijum bolesti (IIIA vs IIIB), „performans“ status (ECOG PS 0 vs ECOG PS 1), gubitak telesne mase (< 10% vs > 10%), nodusni status (N1 vs N2-N3), hemioterapijski režim (taksani vs netaksani) i redosled primene (sekvencionalna vs konkurentna).

*Log-rank* test bio je korišćen za univarijantnu analizu.

Multivarijantna analiza urađena je korišćenjem logističkog regresionog modela koji sadrži sve varijable koje su pri univarijantnoj analizi imale statističku značajnost.

Za statističku obradu podataka korišćen je Pearsonov  $\chi^2$  test, univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. Vrednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom.

## Rezultati

Demografske karakteristike i varijable analizirane u ovoj kliničkoj studiji prikazane su u tabeli 1. U ispitivanoj grupi bilo je 150 bolesnika (94 muškaraca i 56 žena), prosečne starosti 63 godine. Raspon godina starosti bio je 32–77 godina. Najveći broj ispitivanih bolesnika imao je skvamocelularni karcinom pluća (56,66%).

**Tabela 1**  
**Karakteristike ispitivanih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća**

Karakteristike bolesnika	n (%)
Ukupan broj	150 (100)
Pol	
muški	94 (62,66)
ženski	56 (37,34)
Prosečna starost (god.)	63
*ECOG PS	
0	92 (61,3)
1	58 (38,7)
Stadijum bolesti	
III A	85 (56,6)
III B	65 (43,4)
Histološki tip	
skvamocelularni	85 (56,66)
adenokarcinom	57 (38,0)
bronhoalveolarni	1 (0,67)
krupnoćelijski	7 (4,67)

\*ECOG PS – (*Eastern Cooperative Oncology Group*) za „performans“ status skalu za procenu kvaliteta života bolesnika sa neoplazmom

Od 150 lečenih bolesnika sa NSCLC, 29 (19,3%) imalo je metastaze u mozgu u prvoj godini nakon završenog lečenja. Ukupna učestalost metastaza u mozgu u dvogodišnjem periodu bila je 31%. Srednje vreme postavljanja dijagnoze metastaza u mozgu u odnosu na postavljenu dijagnozu NSCLC bilo je 13,4 meseca. Od ukupno 29 bolesnika koji su imali metastaze u mozgu u prvoj godini nakon završenog lečenja kao prvo mesto relapsa, 17 bolesnika (59%) umrlo je od metastatskih promena u CNS ili je u trenutku smrti imalo metastaze u mozgu kao jedino mesto relapsa bolesti.

Faktori rizika od pojave metastaza u mozgu, ispitivani univarijantnom analizom prikazani su u tabeli 2. Univarijantnom analizom pokazano je da značajnu korelaciju sa pojavom moždanih metastaza nakon hemio-zračne terapije imaju stadijum bolesti, histološki tip, nodusni status i redosled terapijskog režima.

Tabela 2

## Faktori rizika od pojave metastaza u mozgu kod nemikrocelularnog karcinoma pluća

Varijable	n	Jednogodišnji rizik (%)	Dvogodišnji rizik (%)	Log-rank	Univarijantna analiza <i>p</i>	Multivarijantna analiza <i>p</i>
Pol						
muški	94	16	30	0,55	0,47	
ženski	56	10,5	27			
Starost (god.)						
< 60	84	14	23	0,21	0,29	
> 60	66	18	27			
PS – 0	92	13	26	0,34	0,47	
PS – 1	58	19	29			
Stadijum						
IIIA	85	18	29	0,01	< 0,004	< 0,01
IIIB	65	27	36			
Histološki tip						
skvamocelularni	85	13	25	0,02	< 0,02	< 0,01
neskvamocelularni	65	23	32			
Gubitak telesne mase (%)						
< 10	116	16	24	0,84	0,63	
> 10	34	13	29			
Nodusni status						
N1	62	15	23	0,01	< 0,03	< 0,11
N2–N3	88	29	44			
Hemioterapija (HT)						
Tax-Cis	88	17	26	0,34	0,51	
EP	62	21	32			
Konkurentna HT	85	15	20	0,04	< 0,03	< 0,05
Sekvencionalna HT	65	27	39			

Tax-Cis – paklitaksel-cisplatin; EP – etopozid-cisplatin

U jednogodišnjem i dvogodišnjem periodu bolesnici IIIB stadijuma bolesti imali su statistički značajno višu učestalost metastaza u mozgu u odnosu na IIIA stadijum bolesti ( $p < 0,004$ ).

Jednogodišnji i dvogodišnji rizik od pojave metastaze u mozgu bio je značajno veći kod bolesnika sa sekvencionalnom (27% : 39%) u odnosu na konkurentnu (15% : 20%) terapiju ( $p < 0,03$ ).

Kod bolesnika sa N2–N3 statusom utvrđen je značajno viši jednogodišnji (29%) i dvogodišnji (44%) rizik od pojave

celularni karcinom pluća ( $p < 0,01$ ) i redosled primene terapije ( $p < 0,05$ ) (tabela 2).

Analizom incidencije metastaza u mozgu kod NSCLC u odnosu na histološki tip i nodalni status pokazano je da neskvamocelularni karcinomi sa N2–N3 nodusnim statusom imaju značajno veću jednogodišnju (27%) i dvogodišnju (51%) incidenciju u odnosu na skvamocelularne karcinome sa N1 statusom ( $p = 0,003$ ) (tabela 3).

Tabela 3

## Incidencija metastaza u mozgu u odnosu na histološki tip i nodusni status (N) nemikrocelularnog karcinoma pluća

Histologija i N status	Incidencija metastaza u mozgu (%)		
	1 god.	2 god.	<i>p</i>
N1			
skvamocelularni	11	23	0,003
neskvamocelularni	19	25	
N2–N3			
skvamocelularni	14	24	
neskvamocelularni	27	45	

metastaza u odnosu na bolesnike koji su imali N1 status (15% : 23%), ( $p < 0,03$ ).

Ostali faktori rizika koji su ispitivani u ovoj studiji, uključujući starost, pol, „performans“ status, gubitak telesne mase i vrsta hemioterapijskog protokola univarijantnom analizom nisu pokazali povezanost sa pojavom moždanih metastaza (tabela 2).

Multivarijantnom analizom pokazano je da su nezavisni faktori rizika od pojave metastaza u mozgu nakon završene hemio-zračne terapije stadijum bolesti ( $p < 0,01$ ), neskvamo-

## Diskusija

Učestalost metastaza u CNS kod bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC koji su lečeni kombinovanom hemio i zračnom terapijom kreće se od 13–54%<sup>6,7</sup>. Ovi bolesnici imaju rizik od metastaza u CNS kao prvog mesta 15–30%<sup>8–10</sup>. Rizik od metastaza u CNS povezan je sa histološkim tipom, starosnom dobi, polom i stadijumom bolesti<sup>11–14</sup>. Neskvamocelularni histološki tipovi, posebno adenokarcinomi i krupnoćelijski karcinomi imaju značajno višu

učestalost celularne<sup>10,11,14</sup>. Andre i sar.<sup>10</sup> pokazali su da pol, starost, „performans“ status i stadijum bolesti (IIIA i IIIB) nisu bili prediktivni faktori rizika od pojave izolovanih metastaza u mozgu kod bolesnika sa NSCLC.

U našoj studiji učestalost metastaza u mozgu u dvogodišnjem periodu bila je značajno viša u grupi neskvamocelularnih karcinoma. Univarijantnom analizom pokazano je da su histološki tip, stadijum bolesti, nodusni status i redosled terapije značajni faktori rizika od pojave istih kod lokalno odmaklog NSCLC. Stadijum IIIB pokazuje značajno veći broj bolesnika koji nakon završenog lečenja u relapsu imaju metastaze u mozgu.

Dugo je CNS bio priznat kao značajno mesto relapsa u NSCLC. Pregledom baze podataka *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) pokazano je da bolesnici sa odmaklim NSCLC lečeni radioterapijom ili kombinovanom hemio i zračnom terapijom imaju duže preživljavanje, ali i povećani rizik od metastaza u CNS<sup>14</sup>. Eberhardt i sar.<sup>15</sup> pronašli su kod 28 bolesnika lečenih kombinovanom hemio i zračnom terapijom 46% metastaza u CNS nakon završenog lečenja.

Skorašnje studije pokazuju da agresivnija hemio i radioterapija mogu značajno da snize učestalost metastaza u CNS naročito u trimodalitetnom lečenju<sup>16</sup>. Randomizovane studije i meta-analize podržavaju zaključak da kombinovano lečenje koje uključuje hemioterapiju na osnovu preparata platine, poboljšava preživljavanje u poređenju sa samo radioterapijom<sup>17,18</sup>.

Danas je jasan stav da je optimalni oblik lečenja selekcionisanih bolesnika sa lokalno proširenim neresktabilnim NSCLC kombinovana hemioterapija udružena sa definitivnom zračnom terapijom<sup>19,20</sup>. Ovakav oblik lečenja najpodesniji je za bolesnike dobrog opšteg stanja (ECOG 0 ili 1) i sa minimalnim gubitkom telesne mase, manje od 5% u poslednja tri meseca<sup>2</sup>. Preporučena terapijska opcija je zračenje od 60Gy u 30 frakcija tokom šest nedelja u kombinaciji sa hemioterapijom zasnovanom na cisplatinu. Radioterapija vođena trodimenzionalnom KT dodatno povećava terapijski efekat i smanjuje toksične efekte. Zavisno od strategije, primenjena hemioterapija u kombinovanom lečenju može da ima citoreduktivnu ulogu sa eradikacijom udaljenih metastaza ili da potencira efekat zračne terapije (radio-senzitivni efekat) sa ciljem da se poboljša lokalna kontrola ili da objedini efekat potenciranja radioterapije i terapije efikasne na mikrometastaze.

Nedavne studije sugerišu da je konkurentna terapija superiornija u odnosu na sekvencionalnu primenu hemio i zračne terapije kod bolesnika sa lokalno odmaklim NSCLC<sup>22-25</sup>. Odložena zračna terapija povećava rizik od pojave moždanih metastaza<sup>8</sup>. Slično podacima iz literature, naši podaci pokazuju da sekvencionalna primena hemioterapije ima značajno viši rizik od pojave metastaza u odnosu na konkurentnu hemioterapiju ( $p < 0,03$ ).

Rezultati naše studije pokazali su da bolesnici sa neskvamocelularnim karcinomom pluća i N2-N3 nodusnim statusom imaju značajno višu incidenciju metastaza u mozgu u jednogodišnjem i dvogodišnjem periodu u odnosu na skvamocelularni histološki tip koji ima N1 nodusni status ( $p = 0,003$ ).

Gaspar i sar.<sup>26</sup> pokazali su da je dvogodišnji rizik od pojave metastaza u mozgu kod bolesnika sa adenokarcinomom značajno veći u odnosu na grupu skvamocelularnih karcinoma lečenih hemio- i zračnom terapijom (22% : 10%). Značaj histološkog tipa za pojavu moždanih metastaza kod NSCLC pokazali su i mnogi drugi autori<sup>8-10</sup>. Ryan i sar.<sup>27</sup> prikazali su seriju bolesnika sa metastazama u mozgu u odnosu na histološki tip 31% mikrocelularni karcinom pluća, 21% adenokarcinom, 21% krupnoćelijski i 8% skvamocelularni karcinom.

U našem radu pokazano je da sekvencionalna terapija ima značajno viši rizik od pojave metastaza u mozgu kod NSCLC, u odnosu na konkurentnu terapiju ( $p < 0,03$ ). Slični rezultati prikazani su i u radu Robnnetta i sar.<sup>8</sup>.

Primena novije generacije citostatskih lekova ne utiče na sniženu učestalost pojave metastaza u mozgu kod NSCLC, nakon završene hemio- i radioterapije<sup>26</sup>. Rezultati naše studije pokazali su da je incidencija metastaza u mozgu u dvogodišnjem periodu kod NSCLC lečenih hemioterapijom po protokolu pakslitaksel-cisplatin, bila 26%, u odnosu na 32% sa protokolom cisplatin-etopozidom ( $p = 0,51$ ).

## Zaključak

Metastaze u mozgu česte su kod bolesnika sa prethodno lečenim, lokalno odmaklim NSCLC. Bolesnici sa neskvamocelularnim histološkim tipom, stadijumom IIIB i sekvencionalnom hemioterapijom imaju značajno višu stopu moždanih metastaza.

## L I T E R A T U R A

1. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3): 183–90.
2. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997; 33(11): 1752–8.
3. 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. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 476–84.
4. Stinchcombe TE, Fried D, Morris DE, Socinski MA. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2006; 11(7): 809–23.
5. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1065–70.
6. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algaazy KM, Hahn SM. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1344–9.
7. Law A, Karp DD, Dipetrillo T, Daly BT. Emergence of increased cerebral metastasis after high-dose preoperative radiotherapy

- with chemotherapy in patients with locally advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92(1): 160–4.
8. *Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algezy KM, Hahn SM.* Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1344–9.
  9. *Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, et al.* Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer* 2002; 95(3): 605–12.
  10. *Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, Girard P, Dujon A, Brouchet L, et al.* Patterns of relapse of N2 nonsmall-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? *Cancer* 2001; 91(12): 2394–400.
  11. *Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD.* Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg* 2002; 97(6): 1276–81.
  12. *Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al.* 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.
  13. *Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V, Esche B, Lesink H, et al.* Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1): 155–9.
  14. *Cox JD, Scott CB, Byhardt RW, Emami B, Russell AH, Fu KK, et al.* Addition of chemotherapy to radiation therapy alters failure patterns by cell type within non-small cell carcinoma of lung (NSCCL): analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(3): 505–9.
  15. *Eberhardt W, Wilke H, Stuschke M, Stamatidis G, Harstrick A, Menker H, et al.* Preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy followed by surgery in locally advanced (LAD) inoperable NSCLC stages IIIA and IIIB: The value of PCI. *Lung Cancer* 1997; 18: 65.
  16. *Mamon HJ, Yeap BY, Jänne PA, Reblando J, Shrager S, Jaklitsch MT, et al.* High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1530–7.
  17. *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(2): 358–64.
  18. *Vokes EE, Gordon GS, Rudin CM, Mauzer AM, Watson S, Krauss S, et al.* A phase II trial of 9-aminocaprothecin (9-AC) as a 120-h infusion in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2001; 19(4): 329–33.
  19. *Girard N, Mornex F.* Chemoradiation for locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Radiother* 2007; 11(1–2): 67–76. (French)
  20. *Martins RG.* Treatment of locally advanced non-small cell lung cancer with combination of chemotherapy and radiation. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26(3): 273–7.
  21. *Reboul FL.* Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: preclinical and early clinical data. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18(1): 41–53.
  22. *Curran AJ, Scott C, Langer C, Komaki R, Lee JS, Hanser S, et al.* Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients (pts) with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1891a.
  23. *Furuse K, Fukuoka M, Kawabara 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(9): 2692–9.
  24. *Lee DH, Han JY, Cho KH, Pyo HR, Kim HY, Yoon SJ, et al.* Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine followed by concurrent chemoradiotherapy with oral etoposide and cisplatin in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4): 1037–44.
  25. *Chen Y, Okunieff P.* Radiation and third-generation chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18(1): 55–80.
  26. *Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Vallieres E, Rusch V, Crowley JJ, et al.* Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2955–61.
  27. *Ryan GF, Ball DL, Smith JG.* Treatment of brain metastases from primary lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(2): 273–8.

Rad primljen 9. XII 2008.