

Small Cell Lung Cancer

# Gegenwärtige Rolle der Radiotherapie bei Lungenkarzinomen (Teil 1)

Das Lungenkarzinom stellt nach wie vor die meistdiagnostizierte Tumorentität dar und bleibt die häufigste Ursache krebserkrankter Todesfälle weltweit (über 1.6 Millionen jährlich) (1). Das Ziel dieses zweiteiligen Mini-Reviews ist es, einen generellen Überblick über die verschiedenen Aspekte der modernen Radiotherapie (RT) bei der Behandlung von Lungenkarzinomen zu verschaffen. Der erste Teil bezieht sich auf die Rolle der RT beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC). Im zweiten Teil werden die Behandlung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) und die palliative RT thematisiert.

Le cancer du poumon continue d'être l'entité tumorale la plus diagnostiquée et reste la principale cause de décès par cancer dans le monde entier (plus de 1,6 millions par an) (1). L'objectif de ce mini-review en deux parties est de donner un aperçu général des différents aspects de la radiothérapie moderne (RT) dans le traitement du cancer du poumon. La première partie fait référence au rôle de la RT dans le cancer du poumon à petites cellules (SCLC). Dans la seconde partie, le traitement des carcinomes du poumon à non petites cellules (NSCLC) et la RT palliative sont discutés.

Traditionellerweise wird das SCLC gemäss dem Veterans Administration Lung Study Group Staging-System eingeteilt, welches 1957 entwickelt wurde (2) und zwischen limited (LD-SCLC) und extensive disease (ED-SCLC) unterscheidet. Die International Association for the Study of Lung Cancer empfiehlt für SCLCs auch die Verwendung der aktuellen Version der UICC TNM-Klassifikation (3). Das LD-SCLC ist per Definition begrenzt auf Hemithorax, Mediastinum sowie ipsi- und/oder kontralaterale supraklavikuläre Lymphknoten, wohingegen ED-SCLC über diese Lokalisationen hinausgeht und nicht mit einem regulären RT-Behandlungsfeld umfasst werden kann. Ungefähr 30-40% der SCLCs werden als LD-SCLC diagnostiziert (4). Die Diagnoserate der ED-SCLCs ist mit der Einführung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Magnetresonanztomographie (MRI) in die diagnostische Routine angestiegen (5). Trotz Fortschritten in der Diagnostik und den Therapiemodalitäten ist die Prognose schlecht (6).

## Limited Disease – Frühstadium (T1-2 N0 M0)

Traditionellerweise besteht das Therapiekonzept für LD-SCLC aus einer Kombination von RT und Chemotherapie (Platin-Etoposid). Nach der Publikation einer «Landmark-Studie», durchgeführt vom Medical Research Council (7), wurde das operative Vorgehen vor vier Jahrzehnten verlassen. Aufgrund der Verfügbarkeit



Olgun Eliçin  
Bern

med. pract.  
Barbara Wettstein  
Bern

Prof. Dr. med.  
Daniel Aebersold  
Bern

der modernen Behandlungstechniken sowie neuestem Wissensstand über die Entstehung des SCLC und dessen Ausbreitungsmuster forschen verschiedene Gruppen an der Etablierung lokaler Behandlungsansätze wie chirurgischen Angehensweisen und Stereotactic Ablative Body RT (SABR) (8).

Publizierte Resultate von Patientengruppen, die mit SABR behandelt worden sind, zeigen sehr niedrige Toxizitäten und eine exzellente lokale Kontrolle (83%–100% nach 3 Jahren). Diese sind vergleichbar mit chirurgisch behandelten Patienten und ähnlich wie die Resultate einer SABR beim Frühstadium des NSCLC. Die Mehrheit der registrierten Rezidive trat ausserhalb der bestrahlten Region auf (9,10). Diese Erkenntnis stützt die bereits bekannte Dosis-Wirkungs-Beziehung beim SCLC (11) und das Argument, dass der okkulte Befall in den Lymphknoten und in Form von mikroskopischen Fernmetastasen durch eine systemische Behandlung kontrolliert werden sollte. Eine offene Phase-II-Studie [NCT02738723] vergleicht die standardmässige intensitätsmodulierte RT (IMRT) (45 Gy, b.i.d. während 3 Wochen) mit SABR (40 Gy, 4 Gy einmal täglich während 2 Wochen).

Resultate von retrospektiven Studien suggerieren, dass die Chirurgie eine mögliche Therapieoption beim Frühstadium des LD-SCLC sein könnte (12). Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass eine post-operative mediastinale RT nach chirurgisch behandeltem pN1 und pN2 notwendig ist, um das Gesamtüberleben zu erhöhen (Resultate einer kürzlich publizierten Studie der National Cancer Database) (13).

Gleichwohl müssen diese vielversprechenden Ergebnisse mit chirurgischen Herangehensweisen und SABR zunächst in aussagekräftigen randomisierten Studien bestätigt werden, um in der routinemässigen Anwendung Platz zu finden.

### Limited Disease – Lokal fortgeschritten

Die aktuelle Standardbehandlung des LD-SCLC ist die RT konkomittierend mit Platin-Etoposid (14), welche im Vergleich zur alleinigen RT oder Chemotherapie die Überlebensrate deutlich verbessert, was durch verschiedene Meta-Analysen bestätigt worden ist (15–17). Bezüglich Sequenzierung der beiden Behandlungsmodalitäten ist der empfohlene Standard ein Beginn der Radiotherapie zusammen mit dem 1. oder 2. Zyklus Chemotherapie. Dieser Ansatz bewährt sich trotz höherem Risiko für Akuttoxizitäten im Vergleich zu einer Behandlungsstrategie mit verzögertem Start der RT (18–20), wobei letztere jedoch mit einem marginal schlechteren Outcome assoziiert ist (21–23).

Die optimale Dosierung und Fraktionierung der RT ist Gegenstand einer laufenden Debatte. Die Landmark Intergroup 0096 Studie (24) zeigte die Überlegenheit der hyperfraktionierten RT (2x täglich) gegenüber einer normofraktionierten RT (1x täglich), vorausgesetzt die Gesamtdosis bleibt gleich (45 Gy während 3 Wochen bzw. 5 Wochen). Konkomittierend hierzu erfolgt die Verabreichung der Chemotherapie. Trotz höherer Rate an akuten Grad 3 Oesophagitiden (27% vs. 11%,  $p < 0.001$ ) wird die hyperfraktionierte RT aufgrund eines signifikant besseren 5-Jahres-Gesamtüberlebens (26% vs. 16%  $p = 0.04$ ) bevorzugt. Hinter der Präferenz einer Hyper- gegenüber einer Normofraktionierung steht zudem eine biologische Begründung: Die kürzere Behandlungsdauer hat einen günstigen Effekt auf die akzelerierte Repopulation und die kurze Verdoppelungszeit des SCLC. Wie in einer anderen randomisierten kontrollierten Studie klar gezeigt wurde, geht dieser Benefit verloren, wenn die Dauer der hyperfraktionierten RT (i. R. eines Split-Course) zugunsten einer niedrigeren Toxizität verlängert wird (25). Andererseits verursacht eine Hyperfraktionierung Unannehmlichkeiten für die Patienten und in einigen radioonkologischen Abteilungen auch logistische Probleme. Aus diesem Grund werden durch die internationalen Guidelines täglich einmalige Bestrahlungen mit höheren Dosen von 60–70 Gy empfohlen (z.B. ESMO, NCCN). Die Resultate der CONVERT-Studie (26), welche das hyperfraktionierte Konzept der Intergroup 0096 (45 Gy in 19 Tagen) mit der normofraktionierten RT (66 Gy in 45 Tagen) vergleicht, wurden kürzlich publiziert. Ausser bei der Dosisescalation im normofraktionierten RT-Arm zeigte sich kein Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio für Todesfall im normofraktionierten Arm 1.18 [95% CI: 0.95-1.45];  $p = 0.14$ ). Zudem war die Compliance bei der Behandlung im hyperfraktionierten Konzept besser, dies aufgrund der um die Hälfte kürzeren Behandlungszeit und niedrigerer totaler Dosis auf die Risikoorgane, was verschiedene anwendbare RT-Pläne ermöglichte. Bezüglich Akut-/Spättoxizitäten wurde kein Unterschied beobachtet. Die Autoren heben hervor, dass die täglich zweimalige RT Behandlungsstandard bleiben sollte, zumal die CONVERT-Studie nicht darauf ausgelegt wurde, eine Unterlegenheit der Normofraktionierung auszuschliessen. Die offene, randomisierte Phase-III-Studie CALGB 30610/RTOG 0538 vergleicht die zwei Konzepte 45 Gy zweimal täglich während 3 Wochen mit 70 Gy einmal täglich während 7 Wochen.

Sowohl die RT-Dosis als auch das optimale Bestrahlungsvolumen bleiben Gegenstand von Diskussionen. Herkömmlicherweise wurden elektive Lymphknoten (nicht befallene Lymphknoten-Levels im Mediastinum sowie in supraklavikulären Regionen) in die Bestrahlungsfelder/-volumina eingeschlossen. Ein Report des International Atomic Energy Agency Consultants' Meeting on Elective

Nodal Irradiation in Lung Cancer zeigte jedoch keine zureichende Evidenz hierfür und mangelnden Konsens (27). Zwei Phase II Studien zeigten hingegen isolierte nodale Rezidive in zwischen 5% und 11% der Fälle, bei denen die elektive nodale RT weggelassen worden war (28,29). Dies entspricht einer Number-needed-to-treat von 10–20, vorausgesetzt die elektive RT beugt allen diesen Rezidiven erfolgreich vor und dies würde sich auch in der Überlebensrate niederschlagen. Eine dritte Phase-II-Studie verwendete die PET-Untersuchung für Staging und Bestrahlungsplanung, wobei nur die vor Therapiebeginn PET-positiven Lymphknoten als Zielvolumen eingeschlossen wurden. Die Rate der isolierten nodalen Rezidive lag bei 3% (30). Letztlich zu erwähnen bleibt, dass bei den RT-Plänen der oben erwähnten CONVERT-Studie keine elektiven Lymphknotenregionen eingeschlossen worden sind. Davon abgesehen zeigte sich eine höhere Überlebensrate verglichen mit Intergroup 0096.

### Konsolidierende Radiotherapie bei ED-SCLC

Bei ca. der Hälfte aller neu diagnostizierten SCLCs handelt es sich um ED-SCLCs. Es gibt keine Langzeitüberlebenden bei lediglich 5% noch lebenden Patienten 2 Jahre nach Diagnosestellung (31). Fast alle thorakalen Rezidive treten innerhalb des ersten Jahres auf. Da es sich hier um eine Chemotherapie-sensitive Erkrankung handelt, stellt die Platin-Etoposid-Kombinationstherapie die First-Line-Behandlung dar. Hierbei wird ein medianes Überleben von 9–12 Monaten erreicht, vorausgesetzt es sind keine Hirnmetastasen vorhanden (32).

Eine konsolidierende thorakale RT (CTRT) nach 4–6 Zyklen Chemotherapie wird für Patienten mit partiellem Ansprechen, Patienten mit minimalen Beschwerden bei metastasierendem Tumorleiden, sowie bei gut kontrollierter Metastasierung empfohlen (33). Randomisierte Studien und Meta-Analysen haben mit CTRT eine prolongierte Progressions-Freiheit sowie ein verlängertes Gesamtüberleben gezeigt (33–36). Obwohl keine wesentliche Toxizität aufgetreten ist, gibt es keinen Konsens betreffend optimaler Dosis und Fraktionierung. Es steht zudem fest, dass nicht alle Patienten von einer CTRT profitieren. Nach Durchführung einer Subgruppen-Analyse empfehlen die Forschenden der CREST-Studie, diese Therapieart vorwiegend bei partiellem Ansprechen mit residuellem intrathorakalem Tumorleiden anzubieten. Patienten mit komplettem Ansprechen profitierten nicht von einer CTRT (35). Ebenso profitieren Patienten mit nicht kontrolliertem extrathorakalem Tumorleiden wahrscheinlich wenig von einer lokalen Behandlung dieser Art. Um die optimale Dosis für die CTRT zu definieren, vergleicht eine offene Phase-III-Studie mit primärem Endpunkt des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren den Therapieansatz 45 Gy in 15 Fraktionen mit demjenigen von 30 Gy in 10 Fraktionen [NCT02675088].

### Prophylaktische Hirnbestrahlung

Nachdem eine Meta-Analyse von Auperin et al. (37) gezeigt hat, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hirnmetastasen innerhalb von 3 Jahren durch die prophylaktische Hirnbestrahlung (Prophylactic Cranial Irradiation, PCI) von 59% auf 33% gesenkt werden kann und damit ein Vorteil von 5.4% im Gesamtüberleben erreicht wird, wurde die PCI als Standardtherapie bei LD-SCLC etabliert. Als optimales Dosis-Fraktionierungskonzept definierte die Intergroup PCI 99-01 Studie 25 Gy in 10 Fraktionen (38). Eine höhere Dosis hatte keinen zusätzlich positiven Effekt auf die Inzi-

denz von Hirnmetastasen, war jedoch assoziiert mit einer schlechteren 2-Jahres-Überlebensrate (37% vs. 42%,  $p=0.05$ ). In ähnlicher Weise untersuchte die Phase-II-Studie RTOG 0212 den Effekt des Dosis-Fraktionierungs-Konzepts auf Neurotoxizität und Lebensqualität. Verglichen mit dem Konzept von 25 Gy wurde gezeigt, dass eine höhere Dosis (36 Gy) ein signifikanter Prädiktor für Neurotoxizität ist (39).

Ein kürzlich publizierter Review suggeriert das Weglassen einer PCI bei chirurgisch behandelten Stadium T1-2 N0 M0-Patienten mit adäquatem Staging und engmaschigem Follow-Up mittels MRI (40). Vorausgesetzt man kann sich auf diese Daten verlassen, können diese Erkenntnisse auch auf mittels SABR behandelte Patienten mit denselben Eigenschaften übertragen werden.

Die aktuelle Evidenz bezüglich der Rolle einer PCI bei ED-SCLC ist kontrovers. Patienten mit ED-SCLC haben ein erhöhtes Risiko, symptomatische Hirnmetastasen zu entwickeln. Die Meta-Analyse von Auperin et al. (37) zeigte, dass Patienten mit LD- und ED-SCLC gleichermaßen von einer PCI profitieren. Die Phase-III-Studie EORTC 22993-08993 zeigte nach PCI eine signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines Auftretens symptomatischer Hirnmetastasen (15% vs. 40%) und ein besseres Gesamtüberleben (27% vs. 13%) nach einem Jahr (41). Sowohl die generelle Lebensqualität als auch die funktionellen Ergebnisse wurden nicht beeinflusst, ein später publizierter Report zeigte jedoch vermehrt Alopezie sowie Fatigue-Symptomatik (42). Gepoolte und Meta-Analysen bestätigten die Erkenntnisse der EORTC Studie, unabhängig von Alter, Performance-Status, Stadium, komplettem Ansprechen und Anzahl metastatischer Läsionen (43-45). Eine kürzlich publizierte Phase-III-Studie aus Japan, welche PCI mit expektativem Vorgehen verglich, zeigte hingegen keinen Benefit im Gesamtüberleben. Man beobachtete mit PCI jedoch eine signifikante Reduktion von Hirnmetastasen auf Kosten einer leicht häufiger auftretenden Anorexie und Fatigue-Symptomatik (46). Die Diskrepanz zwischen den

Resultaten der EORTC und den japanischen Studien wird durch die umfassende und systematische Anwendung von MRIs in letztgenannter Studie erklärt.

Die Ganzhirn-RT ist vergesellschaftet mit Toxizitätsrisiken wie anterograden Gedächtnisschwierigkeiten, verminderter Aufmerksamkeit, Konzentrationsstörungen, eingeschränkter Ausführungsplanung und schlechter Kontrolle der Feinmotorik. Eine Menge an präklinischen und klinischen Anhaltspunkten weisen auf die wichtige Rolle der Hippocampus-Schädigung bei der PCI hin, die mit einem Spektrum an neurokognitiven Symptomen zusammenhängt. Die Inzidenz von Metastasen in der hippocampalen Region ist vernachlässigbar, während Hippocampus-sparende RT-Techniken die mittlere Dosis auf den Hippocampus um mindestens 80% reduzieren können (47). Drei offene Phase-III-Studien [NCT01780675; NCT02635009; NCT02397733] vergleichen diese Technik mit der konventionellen PCI. Eine Phase-II-Studie der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung SAKK [NCT02058056] untersucht zudem, ob dieser Ansatz mit der thorakalen RT und der Chemotherapie kombiniert werden kann, um die gesamte Therapiedauer deutlich zu verkürzen, ohne die neurokognitive Toxizität zu erhöhen.

**Olgun Eliçin**

med. pract. Barbara Wettstein

Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold

Universitätsklinik für Radio-Onkologie

Inselspital / Universität Bern

Freiburgstrasse 4, 3010 Bern

daniel.aebersold@insel.ch

**Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Take-Home Message

- ◆ Die Rolle der elektiven nodalen Bestrahlung bei SCLC ist sehr fraglich geworden, zumal neue Daten erschienen sind, die bezüglich dieses Ansatzes keinen Nutzen suggerieren. Das Risiko der zusätzlich möglichen Toxizität muss gegenüber einem marginalen Benefit der isolierten nodalen Kontrolle abgewogen werden.
- ◆ Die hyperfraktionierte thorakale Kurzzeit-RT bleibt der bevorzugte Standard für LD-SCLC.
- ◆ PCI ist Standard bei Patienten mit LD-SCLC und gutem Therapieansprechen.
- ◆ PCI und CTRT sollten in ausgewählten Fällen bei ED-SCLC in Erwägung gezogen werden.

### Message à retenir

- ◆ Le rôle de l'irradiation nodale élective dans le SCLC est devenu très discutable, d'autant plus que de nouvelles données ont été publiées qui suggèrent aucun avantage de cette approche. Le risque de toxicité possible supplémentaire doit être mis en balance avec un avantage marginal de contrôle nodal isolé.
- ◆ Le temps RT thoracique hyperfractionné reste la norme préférée pour le LD-SCLC.
- ◆ Le PCI est standard chez les patients avec LD-SCLC et une bonne réponse au traitement.
- ◆ Le PCI et le CTRT doivent être considérés dans certains cas avec ED-SCLC

Literatur:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015;136(5):E359-E386.
2. Kalemkerian GP, Gadgil SM. Modern staging of small cell lung cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013;11(1):99-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307985>.
3. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(3):300-11.
4. Colaco R, Sheikh H, Lorigan P, et al. Omitting elective nodal irradiation during thoracic irradiation in limited-stage small cell lung cancer - Evidence from a phase II trial. *Lung Cancer* 2012;76(1):72-77.
5. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(28):4539-44.
6. Simon GR, Turrisi A, American College of Chest Physicians. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):324S-339S.
7. Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet (London, England)* 1973;2(7820):63-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4123619>.
8. Rodriguez de Dios N, Calvo P, Rico M, et al. Recent developments in radiotherapy for small-cell lung cancer: a review by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Clin. Transl. Oncol.* 2017;19(1):31-43.
9. Grutters JPC, Kessels AGH, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore M a., Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 2010;95(1):32-40.
10. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1244-53.
11. Roof KS, Fidas P, Lynch TJ, Ancukiewicz M, Choi NC. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;57(3):701-708.
12. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;26(4):782-6.
13. Wakeam E, Giuliani M, Leighl NB, Finlayson SRG, Varghese TK, Darling GE. Indications for Adjuvant Mediastinal Radiotherapy in Surgically Resected Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2017;103(5):1647-1653.
14. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991;83(12):855-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648142>.
15. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992;327(23):1618-24.
16. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 1992;10(6):890-5.
17. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br. J. Cancer* 2000;83(1):8-15.
18. De Ruyscher D, Lueza B, Le Péchoux C, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2016;27(10):1818-28.
19. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(14):3054-60.
20. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(23):4837-45.
21. Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1997;15(8):2840-9.
22. Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2013;24(8):2088-92.
23. Urban T, Baleyte T, Chastang CL, et al. Standard combination versus alternating chemotherapy in small cell lung cancer: a randomised clinical trial including 394 patients. "Petites Cellules" Group. *Lung Cancer* 1999;25(2):105-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470844>.
24. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(4):265-71.
25. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;59(4):943-951.
26. Fèvre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, 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;1-10.
27. Videtic GMM, Belderbos JSA, (Spring) Kong FM, Kepka L, Martel MK, Jeremic B. Report From the International Atomic Energy Agency (IAEA) Consultants' Meeting on Elective Nodal Irradiation in Lung Cancer: Small-Cell Lung Cancer (SCLC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(2):327-334.
28. De Ruyscher D, Bremer R-HH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother. Oncol.* 2006;80(3):307-12.
29. Baas P, Belderbos JSA, Senan S, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: A Dutch multicenter phase II study. *Br. J. Cancer* 2006;94(5):625-630.
30. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective Nodal Irradiation on Basis of 18FDG-PET Scans in Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;77(2):329-336.
31. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DKM. Small-cell lung cancer. *Lancet (London, England)* 2011;378(9804):1741-55.
32. Jeremi B. Thoracic Radiation Therapy in Extensive Disease Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;93(1):7-9.
33. Zhang X, Yu J, Zhu H, et al. Consolidative thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8(13):22251-22261.
34. Jeremi B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J. Clin. Oncol.* 1999;17(7):2092-2099.
35. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;385(9962):36-42.
36. Palma DA, Warner A, Louie A V., Senan S, Slotman B, Rodrigues GB. Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clin. Lung Cancer* 2016;17(4):239-44.
37. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 1999;341(7):476-84.
38. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a r. *Lancet. Oncol.* 2009;10(5):467-74.
39. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81(1):77-84.
40. Eze C, Roengvoraphoj O, Manapov F. Prophylactic Cranial Irradiation in Resected Early-Stage Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;98(3):612-614.
41. Slotman B, Fèvre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(7):664-72.
42. Slotman BJ, Mauer ME, 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: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lu. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(1):78-84.
43. Viani GA, Boin AC, Ikeda VY, Vianna BS, Silva RS, Santanella F. Thirty years of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Bras. Pneumol.* 38(3):372-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782608>.
44. Zhang W, Jiang W, Luan L, Wang L, Zheng X, Wang G. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2014;14:793.
45. Rule WG, Foster NR, Meyers JP, et al. Prophylactic cranial irradiation in elderly patients with small cell lung cancer: findings from a North Central Cancer Treatment Group pooled analysis. *J. Geriatr. Oncol.* 2015;6(2):119-26.
46. 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. Oncol.* 2017;18(5):663-671.
47. Zhao R, Kong W, Shang J, Zhe H, Wang Y-Y. Hippocampal-Sparing Whole-Brain Radiotherapy for Lung Cancer. *Clin. Lung Cancer* 2017;18(2):127-131.