



PULMÃO PEQUENAS CÉLULAS

AUTORES

Dr^a. Clarissa Baldotto
Dr^a. Clarissa Mathias
Dr^a. Eldsamira Mascarenhas
Dr. Robson Ferrigno
Dr. Tiago Kenji Takahashi
Dr. Gilson Luchezi Delgado



Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
CDDP	Cisplatina
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FDG	Fluordesoxiglicose
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
LFN	Linfonodo(s)
NE	Nível de evidência
PCI	<i>Prophylatic cranial irradiation</i> (RT profilática cerebral)
PD	Progressão de doença
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PS	<i>Performance status</i>
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
VALSG	<i>Veterans Administration Lung Study Group</i>

Estadiamento

AJCC 8ª edição^{1,2}

Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Tumor <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo (adenocarcinoma solitário, ≤ 3 cm com predominância de padrão lepidico e ≤ 5 mm de invasão em qualquer foco)
T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm
T1c	Tumor > 2 cm e ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 e ≤ 5 cm e/ou envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina, porém sem invasão da mesma e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, envolvendo parcialmente ou todo o pulmão
T2a	Tumor > 3 cm e ≤ 4 cm
T2b	Tumor > 4 cm e ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 e ≤ 7 cm ou presença de nódulos separados dentro do mesmo lobo ou presença de invasão direta da parede torácica (incluindo pleura parietal e sulco superior), nervo frênico ou pericárdio parietal
T4	Tumor > 7 cm ou presença de nódulos separados em lobos ipsilaterais diferentes ou invasão de diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral e carina

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástases para LFN regionais
N1	Metástases para LFN peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e LFN intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta da lesão primária
N2	Metástases em mediastino ipsilateral e/ou LFN subcarinais
N3	Metástases para LFN mediastinal contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou LFN supraclavicular

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno
M1b	Metástase à distância única extratorácica
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas, em 1+ órgãos.

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
	T1a(mi) – T2b	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
	T1a(mi) – T2b	N2	M0
IIIB	T3/T4	N2	M0
	T1a(mi) – T2b	N3	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a/M1b
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1c

VALSG (1950)

Doença limitada	<p>AJCC 8ª edição: Estádios I-III (qqT, qqN, M0) que pode ser envolvida em um campo de RT tolerável Exclui T3-4 por múltiplos nódulos pulmonares</p>
Doença extensa	<p>AJCC 8ª edição: Estádio IV (qqT, qqN, M1), ou T3-4 por múltiplos nódulos pulmonares, ou Doença que não pode ser envolvida em um campo de RT</p>

Exames para estadiamento³

História clínica e exame físico completo.

Exames laboratoriais

Hemograma;
Perfil e função hepática;
Função renal e eletrólitos.

Exames de imagem

TC de tórax abdome/pelve com avaliação hepática e adrenal
RM (ou TC) de crânio
Cintilografia óssea
PET/CT-FDG (se disponível)
- Objetivo: afastar doença extensa;
- Caso seja realizado, pode ser dispensada a avaliação óssea por cintilografia e mesmo a TC tórax e abdome/pelve (NE I/FR B).

Tratamento

Doença limitada

Estádio clínico T1/T2, N0

Mediastinoscopia: se negativa, prosseguir com cirurgia (se possível, lobectomia seguida de linfadenectomia mediastinal ou amostragem linfonodal) (NE I/FR C)³;

Se LFN negativo: QT exclusiva adjuvante com 4 ciclos de QT baseada em platina (NE I/FR C)³;

Se LFN positivo: QT + RT conforme esquema descrito na subseção abaixo.

Estádio clínico T3/T4 ou LFN positivo

QT + RT (NE I/FR A) ^{4,5}	
Cisplatina 80mg/m ² , EV, D1	A cada 3 semanas, 4 ciclos (concomitante à RT)
Etoposídeo 100mg/m ² , EV, D1 a D3	

O uso de fator estimulador de crescimento de colônias não é recomendado durante o tratamento concomitante (NE I/FR A)⁶.

Quando necessário, em função de impossibilidade de utilização da cisplatina, a carboplatina pode substituí-la⁷.

A dose de RT empregada deve ser de 60 a 70Gy em frações de 1,8 a 2,0 Gy, 1x/dia, para o tumor primário, e de 45Gy em frações de 1,8Gy para doença nodal pré-QT.

Uma alternativa, com tempo de tratamento menor, é o emprego de RT hiperfracionada para dose final de 45Gy, utilizando 2 frações por dia de 1,5Gy (15 dias úteis de tratamento). No entanto, esse último regime é mais complexo de ser realizado, principalmente no Brasil, uma vez que há necessidade do paciente tratar 2 vezes ao dia, ocupar duas vagas no aparelho e causar mais toxicidade aguda, principalmente esofagite.

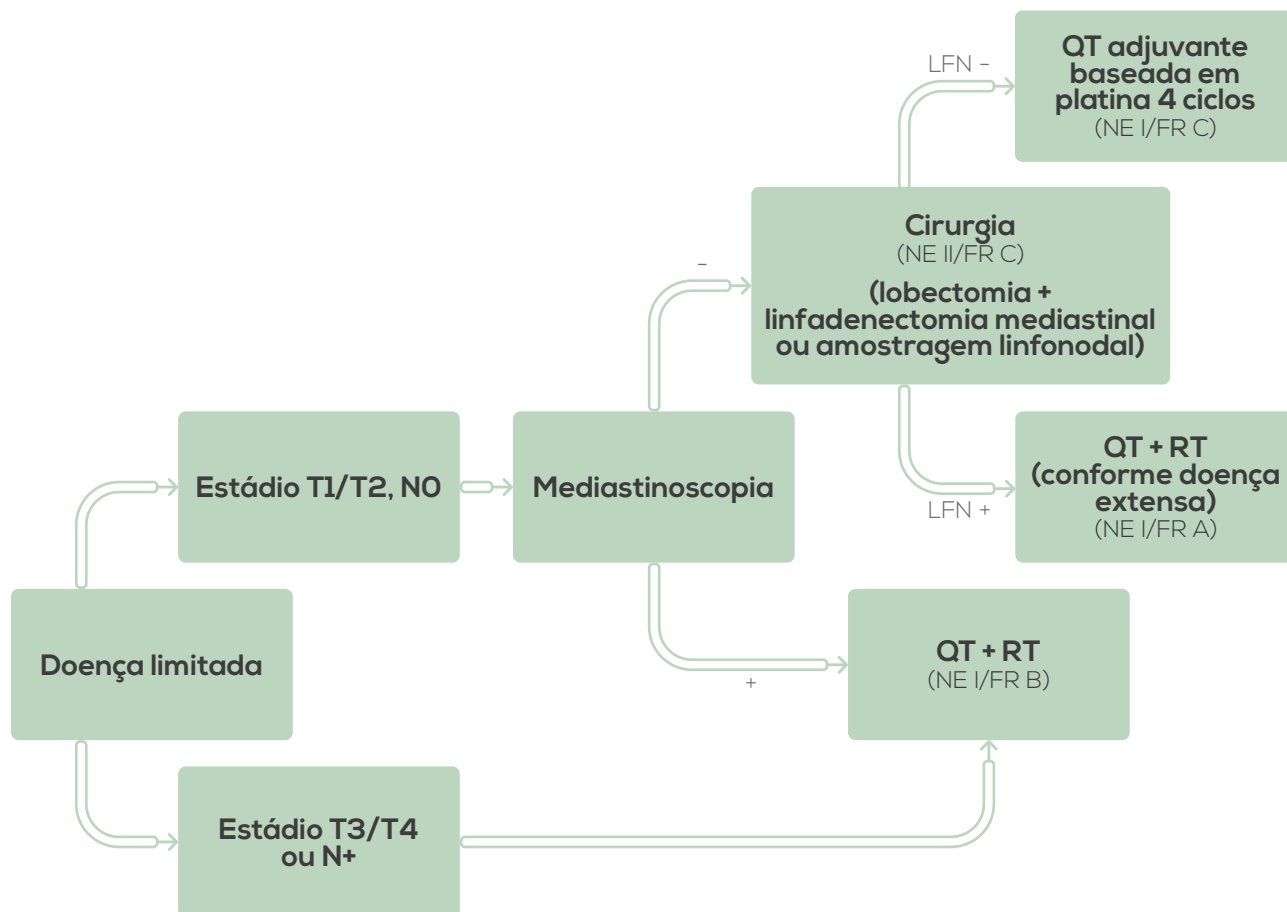
Considerações e bases científicas para recomendações

Esquema consolidado para tratamento de câncer de pulmão de células pequenas, baseada num estudo de fase III, que comparou etoposide com cisplatina ao esquema CEV (ciclofosfamida, epirrubicina e vincristina). Entre os pacientes com doença limitada, a sobrevida mediana foi de 14,5 meses para EP *versus* 9,7 meses para CEV ($p=0,001$)⁴.

Outro estudo de fase I II que corrobora o tratamento, avaliou 231 pacientes, em que um grupo fez tratamento concomitante e outro, sequencial. A sobrevida mediana foi 27,2 meses no braço concomitante e 19,7 meses no braço sequencial⁵.

Um estudo randomizado mostrou benefício na sobrevida dos pacientes com o uso de hiperfracionamento (26% *versus* 16% em 5 anos), no entanto, os pacientes do braço controle foram tratados com dose baixa de radiação e não recomendada para o tumor primário (45Gy em 25 frações de 1,8Gy). Além disso, houve mais esofagite aguda severa com o hiperfracionamento (27% *versus* 11%) (NE II/FR B)⁸.

Fluxograma para tratamento da doença limitada



Doença avançada (estádio IV ou doença extensa)

ECOG 0-2

1ª linha

Preferencial

CDDP + Etoposídeo + Atezolizumabe (NE I/FR A) ⁹⁻¹¹	
Cisplatina 75mg/m ² (ou carboplatina AUC 5), EV, D1	A cada 3 semanas, 4 ciclos; após, manter Atezolizumabe manutenção
Etoposídeo 100mg/m ² , EV, D1 a D3	
Atezolizumabe 1.200mg, EV, D1	

Opções (apenas para pacientes não-candidatos a imunoterapia)¹⁰

CDDP + Irinotecano (NE I/FR A)	
Cisplatina 30mg/m ² , EV, D1 e D8	A cada 3 semanas, 4 a 6 ciclos
Irinotecano 65mg/m ² , EV, D1 e D8	
Carboplatina + Irinotecano (NE I/FR A)	
Carboplatina AUC 5, EV, D1	A cada 4 semanas, 4 a 6 ciclos
Irinotecano 50mg/m ² , EV, D1, D8 e D15	
CDDP + Etoposídeo (NE I/FR A) ⁹⁻¹¹	
Cisplatina 75mg/m ² (ou carboplatina AUC 5), EV, D1	A cada 3 semanas, 4 ciclos
Etoposídeo 100mg/m ² , EV, D1 a D3	

Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo de fase III comparou esquema EP versus o esquema antigo ACE, demonstrando SG semelhante e menor toxicidade para o novo esquema (10,6 *versus* 9,7 meses; $p=0,45$)¹². Uma metanálise publicada sugeriu benefício com o uso de platina¹³, e outra metanálise não mostrou diferenças entre carboplatina ou cisplatina⁷.

Recentemente a imunoterapia, com o anti-PD-L1 atezolizumabe, foi incorporada ao esquema de QT baseado em platina e etoposídeo, independentemente de biomarcadores. A adição de imunoterapia, combinada e em manutenção, conferiu ganho significativo de SLP (HR 0,77; IC 95% 0,62-0,96) e SG (HR 0,70; IC 95% 0,54-0,91). A toxicidade foi semelhante entre os grupos¹¹.

O uso de irinotecano combinado a platina passou a ser considerado a partir de estudo japonês, que demonstrou superioridade do esquema em taxa de resposta (89% *versus* 67%; $p=0,013$) e SG (12,8 *versus* 9,4 meses; $p=0,002$)¹⁰. Entretanto, dois outros estudos norte-americanos não demonstraram essa diferença^{9,14}, sendo o esquema combinado a etoposídeo considerado padrão em populações não-asiáticas, apenas quando não-candidatos a imunoterapia.

2ª linha (doença recidivada)

Opções

Topotecano (NE I/FR B)	
Topotecano 1,5mg/m ² , EV, D1 a D5,	A cada 3 semanas
Irinotecano (NE II/FR B)	
Irinotecano 125mg/m ² , EV, D1, D8, D15 e D22	A cada 6 semanas
Paclitaxel (NE III/FR B)	
Paclitaxel 80mg/m ² , EV	Semanalmente

Considerações e bases científicas para recomendações

A maioria dos pacientes irá apresentar recorrência da doença (98% daqueles com doença extensa e 80% dos com doença limitada. A resposta a esse novo tratamento é relacionada ao intervalo entre o final da 1ª linha e a recidiva. Um intervalo menor que 3 meses indica uma doença refratária, com uma taxa de resposta na 2ª linha menor que 10%; se o intervalo é maior que 3 meses, considera-se doença sensível a taxa de resposta passa para 25%¹⁵.

Um tratamento igual à 1ª linha em pacientes com recidiva após 6 meses pode ser considerado. Bom PS, intervalo livre de doença maior que 3 meses e resposta à 1ª linha são critérios de bom prognóstico.

Estudo fase 3 em pacientes com doença refratária demonstra equivalência entre VAC e topotecano para sobrevida e taxa de resposta, porém com menor toxicidade para o grupo que utilizou topotecano e melhor controle de sintomas¹⁶.

Outro inibidor de topoisomerase é o irinotecano dose mais usada de 125mg/m² semanal por 4 semanas, a cada 6 semanas. Sobrevida estimada de 22 a 27 semanas¹⁷.

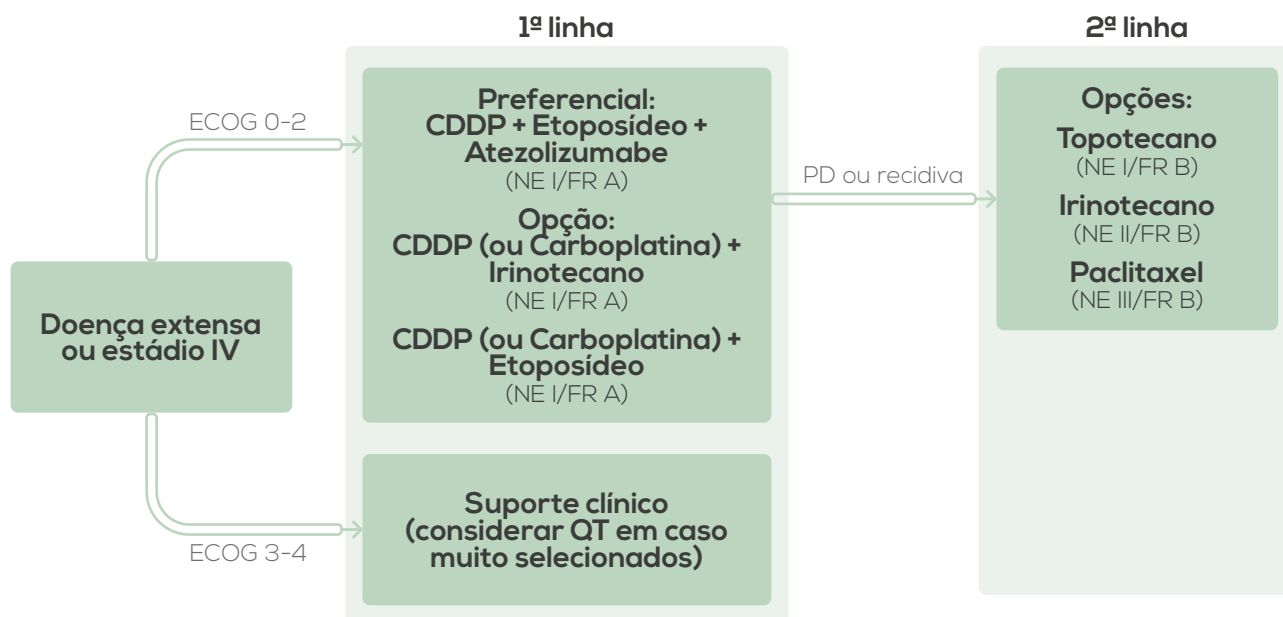
Os demais esquemas possuem atividade em 2ª linha, porém não foram validados em estudos fase 3, dessa maneira o agente com melhor evidência para a recorrência é o topotecano¹⁸.

ECOG 3 e 4

Suporte clínico

Considerar QT paliativa em casos muito selecionados, onde a queda do PS tenha sido claramente causada pela neoplasia.

Fluxograma para tratamento da doença extensa ou estágio IV



Radioterapia

Doença extensa

RT torácica para doença localmente extensa com boa resposta à QT com doença residual pequena (NE I/FR A).

RT profilática cerebral (PCI)

Para doença torácica limitada, pacientes com resposta completa ao tratamento inicial (NE I/FR A);

Para pacientes com resposta completa (NE I/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

Doença extensa: para os pacientes com doença localmente extensa que responderam bem à QT e que possuem doença residual pequena no tórax, a RT torácica aumenta a sobrevida, conforme demonstrado por estudo prospectivo e randomizado de várias instituições europeias¹⁹. Após resposta completa, parcial e menor que parcial, os pacientes foram randomizados entre RT torácica (30Gy em 10 frações) e RT profilática cerebral (PCI), com vários esquemas de fracionamentos e apenas PCI. A taxa de sobrevida em dois anos foi maior no grupo de pacientes tratados com radioterapia torácica (13% *versus* 3%; $p=0,004$). No entanto, uma subanálise não mostrou benefício do emprego da RT nos pacientes com resposta completa à QT²⁰. Portanto, a presença ou não de doença residual após a QT é fator importante de decisão sobre o emprego ou não da RT torácica.

Radioterapia profilática cerebral (PCI): a PCI foi extensamente estudada com o propósito de diminuir a incidência de metástases cerebrais após o emprego de QT associada ou não à RT para tratamento da doença torácica. Para doença torácica limitada, vários ensaios clínicos mostraram que o emprego da PCI diminuiu a incidência de metástases cerebrais em pacientes que responderam ao tratamento inicial e aumentou a sobrevida desses pacientes. Esse benefício foi comprovado por 2 meta-análises, uma de 7 e outra de 12 estudos randomizados que incluíram pacientes que tiveram resposta completa ao tratamento inicial^{21,22}.

Para doença extensa, o emprego da PCI diminuiu a incidência de metástases cerebrais, porém, o impacto na sobrevida ainda é incerto, conforme dois estudos prospectivos e randomizados. O estudo da EORTC²³ utilizou no braço experimental a PCI nos pacientes com resposta à QT após 4 a 6 ciclos. Os pacientes que receberam PCI tiveram menor taxa de metástase cerebral (15% *versus* 40%; HR 0,27; IC 95% 0,16-0,44) e maior probabilidade de sobrevida em 1 ano (27% *versus* 13%; HR 0,68; IC 95% 0,52-0,88). O segundo estudo, realizado no Japão²⁴, também utilizou a PCI no braço experimental para pacientes que tiveram alguma resposta à QT. A incidência de metástases cerebrais foi menor nos pacientes que receberam PCI (32% *versus* 58% em 1 ano; $p<0,001$) e a sobrevida mediana, embora sem diferença estatisticamente significativa, foi menor nos pacientes tratados com PCI (10,1 *versus* 15,1 meses; HR 1,3; IC 95% 0,95-2,02). Em ambos os estudos, a PCI foi bem tolerada.

Baseada nos estudos acima, a recomendação atual é empregar a PCI em pacientes com doença extensa e que tiveram resposta completa ou parcial importante ao tratamento inicial QT. A dose recomendada de PCI é de 25Gy em todo cérebro, em 10 frações diárias de 2,5Gy, cinco vezes por semana. Dois estudos prospectivos e randomizados falharam em demonstrar benefício com o aumento de dose além desse patamar^{25,26}.

A PCI não deve ser realizada durante a QT devido ao risco maior de toxicidade, principalmente leucoencefalopatia^{23,27}.



Seguimento

Exame clínico: a cada 1-2 meses;

TC de tórax, abdome e pelve: a cada 6-9 meses (em seguimento) e 2-3 meses (em terapia sistêmica);

RM de crânio: pacientes com sintomas neurológicos e pacientes com não submetidos a RT profilática do crânio.

Referências

- 1.** Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- 2.** Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, 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 Mar;11(3):300–11.
- 3.** Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):4106–11.
- 4.** Sundström S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2002 Dec 15;20(24):4665–72.
- 5.** Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, 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 Jul 15;20(14):3054–60.
- 6.** Bunn PA, Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1995 Jul;13(7):1632–41.
- 7.** Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1692–8.
- 8.** Turrisi AT, 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 Jan 28;340(4):265–71.
- 9.** Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1589–97.

- 10.** Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):85–91.
- 11.** Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2220–9.
- 12.** Baka S, Califano R, Ferraldeschi R, Ascroft L, Thatcher N, Taylor P, et al. Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2008 Aug 5;99(3):442–7.
- 13.** 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 Jul;83(1):8–15.
- 14.** Lara PN, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2530–5.
- 15.** Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, Splinter TA, Burghouts JT, Bakker W. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987 Sep;23(9):1409–11.
- 16.** von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Feb;17(2):658–67.
- 17.** Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1992 Aug;10(8):1225–9.
- 18.** Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, Asai G, Moriyama A, Nakagawa K, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2006 Feb;26(1B):777–81.
- 19.** Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jan 3;385(9962):36–42.
- 20.** Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet.* 2015 Apr 4;385(9975):1292–3.

- 21.** 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 Aug 12;341(7):476–84.
- 22.** Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer.* 2001;1:5.
- 23.** Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):664–72.
- 24.** Seto T, Takahashi T, Yamanaka T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32(15_suppl):7503–7503.
- 25.** Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, 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 randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009 May;10(5):467–74.
- 26.** Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, 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 small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep 1;81(1):77–84.
- 27.** Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, Faivre-Finn C, Kramer GWPM, Rankin EM, 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 Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1;27(1):78–84.