

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

2009/2010

**Radioterapia Cerebral Profiláctica No
Cancro Do Pulmão De Pequenas Células
Extenso**

Artigo de Revisão Bibliográfica

Autor: **Miguel Simões Magalhães**

Orientador: **Dr. Franklin Peixoto Marques**

Miguel Simões Magalhães

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas de
Abel Salazar – Universidade do Porto

Largo Prof. Abel Salazar nº 2, 4099-003 Porto

Franklin Peixoto Marques

Assistente Graduado – Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Resumo

Introdução: O cancro do pulmão de pequenas células tem sofrido uma ligeira diminuição de incidência nas últimas décadas, mas mantém-se como uma importante causa mundial de morte por cancro. No momento do diagnóstico, a maioria dos doentes apresenta-se em estadio extenso, com sobrevivência média de poucos meses. A metastização cerebral é muito frequente (80% dos doentes desenvolve metástases cerebrais aos 2 anos). Nestas circunstâncias, a radioterapia cerebral profiláctica assume um papel de relevo no aumento da sobrevivência e na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Objectivos: Este trabalho pretende fazer uma revisão extensa da literatura sobre os benefícios, as limitações e a toxicidade da radioterapia cerebral profiláctica no carcinoma de pequenas células do pulmão em estadio extenso.

Desenvolvimento: A radioterapia cerebral profiláctica provou a sua eficácia nos doentes com carcinoma de pequenas células do pulmão em estadio limitado. No entanto, no estadio extenso, só recentemente ficou demonstrada a sua possível utilidade na diminuição da incidência de metástases cerebrais e no aumento da sobrevivência dos doentes. Embora a radioterapia cerebral profiláctica pareça desempenhar um papel importante no cancro do pulmão de pequenas células em estadio extenso, subsistem dúvidas em relação às doses ideais de irradiação e ao risco de neurotoxicidade para o doente.

Conclusão: A radioterapia cerebral profiláctica deve ser oferecida a todos os doentes com cancro do pulmão de pequenas células em estadio extenso que respondam, de forma completa ou parcial, à quimioterapia inicial.

Palavras-chave: Cancro do pulmão de pequenas células, estadio extenso, neurotoxicidade, radioterapia, profilaxia cerebral

Introdução

O cancro do pulmão engloba os tumores que surgem do epitélio respiratório, que inclui os brônquios, os bronquíolos e os alvéolos. Segundo a Organização Mundial de Saúde, 88% das neoplasias pulmonares correspondem a adenocarcinoma, carcinoma epidermóide, carcinoma de grandes células e carcinoma de pequenas células.¹ A maioria dos cancros pulmonares é causada por carcinogénios e promotores tumorais presentes no fumo do cigarro, aspirados tanto pelos fumadores activos como por aqueles a eles expostos de forma passiva mas crónica.²

Em 2009, estima-se que a incidência do cancro primário do pulmão atinja 219.440 indivíduos nos Estados Unidos e que 159.390 morram devido à doença.³ Em Portugal, as últimas estatísticas datam de 2008 e indicam que nesse ano a incidência da doença foi de 3288 casos e a mortalidade de 3319 indivíduos.⁴ Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade por cancro do pulmão aos 5 anos é de 86%, tornando-o a principal causa de morte por cancro, tanto em homens como em mulheres.³ Em Portugal, no ano de 2008, 13,7% das mortes por cancro ficaram a dever-se ao cancro do pulmão, o que o torna a segunda causa de morte por cancro.⁴ Nos últimos anos, a incidência de cancro do pulmão tem sofrido uma ligeira diminuição no sexo masculino mas aumentado no

feminino, devido aos diferentes hábitos tabágicos entre os dois sexos. Nos Estados Unidos, cerca de metade dos doentes com cancro do pulmão são do sexo feminino mas, em Portugal, atinge quatro vezes mais os homens do que as mulheres.⁴

Relativamente ao cancro pulmonar de pequenas células (CPPC), embora a incidência tenha vindo a diminuir nos últimos anos, continua a ser um importante problema de saúde pública a nível mundial. O CPPC é responsável por cerca de 15% dos cancros pulmonares actualmente diagnosticados e representa aproximadamente 25% das mortes por cancro do pulmão.⁵ Este cancro está directamente relacionado com a exposição ao fumo do cigarro em 95% dos casos.⁶

A sintomatologia do CPPC resulta do crescimento local do tumor (invasão ou obstrução de estruturas adjacentes), da metastização para os gânglios linfáticos regionais, da metastização hematogénica ou do desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas.² Os sinais e sintomas mais comuns são: fadiga, tosse, dispneia, hemoptise, anorexia e perda de peso. O tumor primário surge muitas vezes como uma massa central que invade ou comprime o mediastino. A obstrução da veia cava superior é menos frequente mas, por vezes, pode estar presente no momento do diagnóstico, dando origem à síndrome da veia cava superior e aumentando o risco de

trombose.⁷ Aproximadamente metade dos doentes desenvolvem uma síndrome paraneoplásica durante o curso da doença.⁸

A história natural do CPPC é caracterizada pelo crescimento extremamente rápido do tumor e metastização precoce. A maioria dos doentes apresenta doença disseminada quando o diagnóstico é efectuado.⁵ As metástases localizam-se preferencialmente no cérebro, nos ossos ou na medula óssea, no fígado, nos gânglios linfáticos e nas glândulas supra-renais.² Actualmente, sabe-se que a doença metastática extra-torácica está presente na autópsia em mais de 95% dos doentes com CPPC.⁹ No momento do diagnóstico, cerca de 18% dos doentes com CPPC apresenta metástases cerebrais, valor que sobe para 80% aos 2 anos.^{10,11} As metástases cerebrais encontram-se presentes no exame *pós-mortem* em 50 a 65% dos indivíduos com CPPC.¹²

Em todos os indivíduos com sintomas pulmonares de novo, é necessário investigar a possibilidade de existir um processo neoplásico subjacente. Um exame imagiológico com lesão suspeita requer confirmação histológica. Como o CPPC metastiza muito precocemente, a apresentação clínica poderá estar relacionada com o desenvolvimento da própria metástase.

O patologista deve fazer um diagnóstico definitivo de malignidade e distinguir o CPPC dos restantes tipos histológicos. O

CPPC caracteriza-se por possuir células com propriedades neuroendócrinas (alto grau), com citoplasma escasso, núcleos pequenos e hipercromáticos com padrão de cromatina fino e nucléolos indistintos.¹³ O CPPC pertence ao grupo dos tumores neuroendócrinos, que inclui também o carcinoide típico (baixo grau), o carcinoide atípico (grau intermédio) e o carcinoma neuroendócrino de grandes células (alto grau). Os marcadores imunohistoquímicos podem ter elevada importância para o diagnóstico diferencial dos cancros pulmonares em caso de dúvidas no diagnóstico.¹⁴

O estadiamento do CPPC é baseado na história clínica e exame físico, radiografia torácica, tomografia axial computadorizada (TAC) torácica com contraste, TAC abdominal, broncoscopia com lavados broncoalveolares e biópsias, ressonância magnética (RM) cerebral (ou TAC cerebral no caso de não haver disponibilidade de realizar RM) e cintilograma ósseo. A tomografia por emissão de positrões (PET) está indicada no caso de doença localizada ao pulmão em que existe possibilidade de efectuar terapêutica locorregional com potencial curativo.¹⁴

O CPPC raramente se apresenta como um nódulo solitário no pulmão. As imagens torácicas mostram geralmente adenopatias hilares e mediastínicas, e estima-se que cerca de um terço dos doentes apresentem

algum grau de atelectasia.¹⁴ A localização periférica e o envolvimento da parede torácica pelo tumor são pouco frequentes. As metástases ósseas são, geralmente, do tipo osteolítico, no entanto também podem estar presentes lesões osteoblásticas.¹⁴ Está também recomendado o estudo analítico com hemograma completo incluindo plaquetas, ionograma, cálcio sérico, função renal (ureia e creatinina), função hepática e desidrogenase láctica (DHL).¹⁵

No estadiamento do CPPC, embora também se possa utilizar a classificação TNM¹⁶ (AJCC, 7ª Edição), geralmente é utilizada a classificação do *Veteran's Administration Lung Study Group*¹⁷. Esta classificação é simples e baseia-se apenas em 2 estadios: *estadio limitado*, em que a doença está limitada a um hemitórax e cabe num campo de radioterapia (inclui também o envolvimento de gânglios linfáticos mediastínicos ou supraclaviculares ipsilaterais), e *estadio extenso*, quando ultrapassa tais limites.¹⁷ Quando é feito o diagnóstico, aproximadamente dois terços dos pacientes têm doença em estadio extenso, apresentando uma sobrevivência média de 6 semanas na ausência de tratamento.¹⁸

Quanto aos factores de prognóstico do CPPC, os estudos indicam que o *performance status*, a doença em estadio limitado e os valores séricos normais de CEA (antigénio carcinoembrionário) e

VEGF (factor de crescimento endotelial vascular) estão associados a uma melhor resposta ao tratamento inicial e ao prolongamento da sobrevivência.¹⁹ A perda ponderal e o aumento da DHL são factores de mau prognóstico.¹⁴ Quando presente, a metastização cerebral também está claramente associada a mau prognóstico.¹¹

O CPPC é uma doença sensível à quimioterapia. O estadio da doença é determinante na escolha do tratamento. Os pacientes com doença em estadio limitado têm altos índices de resposta (60 a 80%) e taxas de resposta completa de 10 a 30%.¹⁴ As taxas de resposta em pacientes com doença extensa são menores (50%) e são quase sempre parciais.¹⁸ Em geral, ocorre regressão rápida do tumor nos dois primeiros ciclos de quimioterapia, o que proporciona um alívio dos sintomas.¹⁴ Os doentes com CPPC em estadio limitado que não recebem tratamento têm uma sobrevivência média de 12 semanas, enquanto a dos tratados com quimioterapia é de 18 meses, e a longo-prazo (mais de 3 anos) a taxa de sobrevivência é de 30 a 40%.¹⁸ A sobrevivência média dos pacientes com doença extensa tratada é de aproximadamente 9 meses e a taxa de sobrevivência aos 2 anos não ultrapassa os 10%.¹⁸ Nestes casos, embora inicialmente o tumor responda à quimioterapia, a maioria progride ao fim de algum tempo por resistência ao tratamento.^{14,18}

A quimioterapia tem um papel importante no aumento da sobrevivência a curto-prazo mas a sobrevivência a longo-prazo mantém-se reduzida.⁵ Um estudo demonstrou que a taxa de sobrevivência aos 2 anos para doentes com carcinoma de pequenas células em estadio extenso era, em 1973, de 1,5% aumentando para 4,6% no ano 2000.⁵

Na actualidade, recomenda-se o uso de associações de fármacos para o tratamento primário do CPPC. A poliquimioterapia mais indicada é a associação de etoposido com cisplatina ou carboplatina a cada 3 semanas, num total de 4 a 6 ciclos.¹⁴ Os cuidados de suporte adequados recorrendo a antieméticos, hidratação, factores de crescimento hematopoiéticos, se necessário, monitorização do hemograma e ajustes das doses da quimioterapia são essenciais para o sucesso do tratamento.²

Os pacientes com doença em estadio limitado devem também receber radioterapia torácica iniciada no primeiro ou segundo ciclo de quimioterapia, uma vez que em 80% dos casos há progressão local do tumor após o tratamento apenas com quimioterapia.^{20,21} Nos indivíduos com doença extensa, a radioterapia do tórax está apenas indicada como tratamento paliativo ou quando as metástases extra-torácicas respondem completamente à quimioterapia inicial e as lesões primárias respondem parcialmente.^{20,22}

A cirurgia está restrita aos doentes com doença limitada e com tumores pequenos sem evidências de envolvimento ganglionar.²⁰

Os estudos mostram que, dos doentes que obtiveram uma resposta completa após tratamento apenas com terapêutica sistémica, cerca de 38% acabam por apresentar metastização cerebral.²³ Assim, os doentes com CPPC em estadio limitado que respondem completamente ou quase completamente ao tratamento primário devem efectuar radioterapia cerebral profiláctica após conclusão da quimioterapia ou quimiorradioterapia.²⁴ Nestes doentes, vários estudos mostraram, de forma inequívoca, que a radioterapia cerebral profiláctica diminui significativamente a incidência de metástases cerebrais, sem acréscimo de toxicidade neurológica, quando a irradiação cerebral não é concomitante à quimioterapia.^{25 a 30} Aupérin *et al.*²⁹, conduziram uma meta-análise que demonstrou ganhos na sobrevivência dos doentes com cancro em estadio limitado sujeitos a radioterapia cerebral profiláctica, de magnitude semelhante à conseguida com a introdução da radioterapia torácica para pacientes com doença em estadio limitado.³¹ Nos últimos anos, muito se tem debatido sobre o uso da radioterapia cerebral profiláctica no CPPC em estadio extenso.

Com este trabalho, pretende-se fazer uma ampla revisão da literatura sobre os

benefícios, as limitações e a toxicidade da radioterapia cerebral profiláctica no CPPC em estadio extenso.

Fundamentos para a Radioterapia Cerebral Profiláctica

Os doentes com CPPC em estadio extenso têm maior probabilidade de desenvolver metástases cerebrais aos 2 anos do que aqueles com doença limitada, sendo esses riscos de 69% e 47%, respectivamente.³² Esses riscos aumentam com o tempo de sobrevivência após o diagnóstico da doença.³²

Nos últimos anos, com a melhoria das terapêuticas sistémicas e locais para as lesões primárias do CPPC, as taxas de sobrevivência aumentaram e começou a dar-se mais importância às recidivas no sistema nervoso central (SNC), porque se tornaram mais frequentes. As metástases cerebrais pioram a qualidade de vida, são responsáveis por internamentos hospitalares muito prolongados e são uma das principais causas de morte destes doentes.^{33,34}

O tratamento das metástases cerebrais no CPPC é pouco eficaz.^{35 a 37} A administração de quimioterapia não reduz a incidência de metástases cerebrais e tem desempenhos muito modestos no tratamento das mesmas, eventualmente devido à dificuldade dos

fármacos transporem a barreira hematoencefálica.^{38 a 40} Por outro lado, os pacientes com recidiva apenas no cérebro têm respostas satisfatórias à radioterapia cerebral em 50% dos casos, mas a sua sobrevivência é, geralmente, muito curta.⁴¹ Alguns estudos encontraram resultados que apoiam o uso combinado das duas opções terapêuticas (radioterapia e quimioterapia) para obter uma resposta mais eficaz no tratamento das metástases cerebrais, no entanto, a sobrevivência dos doentes mantém-se muito baixa.^{42,43}

Devido à elevada incidência de metastização cerebral do CPPC e perante resultados tão pouco animadores no tratamento destas metástases, médicos e investigadores exploraram outras estratégias para aumentar a sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes. Neste contexto, os resultados de estudos realizados em doentes com outras neoplasias, nomeadamente em crianças com leucemia linfocítica aguda submetidas à radioterapia cerebral profiláctica, contribuíram para o início da aplicação dessa intervenção profiláctica em doentes com CPPC.⁴⁴

Na década de 80, vários investigadores começaram a comparar o tratamento do CPPC com ou sem radioterapia cerebral profiláctica e concluíram que esta diminuía a incidência de metástases cerebrais.^{35,45} No entanto, a segurança da radioterapia cerebral profiláctica foi muito questionada, sobretudo

devido à sua possível toxicidade sobre as funções neurocognitivas. Durante a década de 90, realizaram-se vários estudos para esclarecer o papel da radioterapia cerebral profiláctica no CPPC. Um estudo francês (PCI85)²⁷ e um estudo britânico (UK02)²⁸ foram dois dos mais relevantes neste âmbito. Ambos demonstraram que a incidência de metástases cerebrais diminuía nos doentes em remissão completa submetidos a radioterapia cerebral profiláctica. No entanto, nenhum destes estudos encontrou resultados estatisticamente significativos entre a aplicação da radioterapia cerebral profiláctica e o aumento da sobrevivência dos doentes.^{27,28}

Mais tarde, em 1999, uma meta-análise elaborada por Aupérin *et al.* concluiu, de forma estatisticamente significativa, que a radioterapia cerebral profiláctica diminuía a incidência de metástases cerebrais em 25,3%, aos 3 anos após o diagnóstico (risco relativo, 0,46; intervalo de confiança de 95%, 0,38 a 0,57; $P < 0,001$).²⁹ A sobrevivência global e a sobrevivência livre de doença aos 3 anos aumentaram no grupo irradiado em 5,4% (risco relativo de morte no grupo irradiado comparado com o grupo de controlo, 0,84; intervalo de confiança de 95%, 0,73 a 0,97; $P = 0,01$) e 8,8% (risco relativo de recorrência ou morte, 0,75; intervalo de confiança de 95%, 0,65 a 0,86; $P < 0,001$), respectivamente.²⁹

Um estudo recente, publicado em 2009, realizado por Patel *et al.*, concluiu de forma estatisticamente significativa que a radioterapia cerebral profiláctica proporcionava ganhos na sobrevivência em pacientes com cancro em estadio limitado.²⁵ Os resultados mostraram que os doentes que fizeram radioterapia cerebral profiláctica tiveram uma sobrevivência aos 2, 5 e 10 anos de 42%, 19% e 9%, respectivamente.²⁵ Os que não foram irradiados apresentaram uma sobrevivência aos 2, 5 e 10 anos de 23%, 11% e 6%, respectivamente ($P < 0,001$).²⁵

A radioterapia cerebral profiláctica para os doentes com CPPC em estadio limitado, reúne consenso generalizado, uma vez que está provado que diminui o risco de metastização cerebral e aumenta a sobrevivência.^{25 a 30} Nos doentes com cancro em estadio extenso a aplicação da radioterapia cerebral profiláctica suscita algumas dúvidas na comunidade médica, principalmente pela falta de trabalhos científicos que estudem a questão. Estes doentes têm tendência para desenvolver uma resposta incompleta à quimioterapia e apresentam um risco muito elevado de desenvolver metástases cerebrais sintomáticas, o que reforça a importância da profilaxia da metastização cerebral.

Slotman *et al.* desenvolveram, em 2007, um estudo para clarificar o papel da radioterapia cerebral profiláctica em doentes com CPPC em estadio extenso.⁹ A sua amostra foi constituída por 286 doentes com cancro de pequenas células em estadio extenso, que obtiveram resposta parcial ou completa à terapia de indução. Este estudo demonstrou uma diminuição da incidência cumulativa de metástases cerebrais sintomáticas de 41,3% no grupo de controlo (não submetido à radioterapia cerebral profiláctica), para 16,8% no grupo irradiado (hazard ratio, 0,27; intervalo de confiança de 95%, 0,16 a 0,44; $P < 0,001$) (Figura 1). Os autores verificaram que o risco cumulativo de desenvolver metástases cerebrais sintomáticas aos 6 e aos 12 meses foi de 4,4% e 14,6%, respectivamente, no grupo irradiado, em comparação com 32,0% e 40,4% no grupo de controlo. A sobrevivência livre de progressão de doença no grupo irradiado foi, em média, de 14,7 semanas, valor este significativamente superior quando comparado com o do grupo de controlo (12 semanas) (hazard ratio, 0,76; intervalo de confiança de 95%, 0,59 a

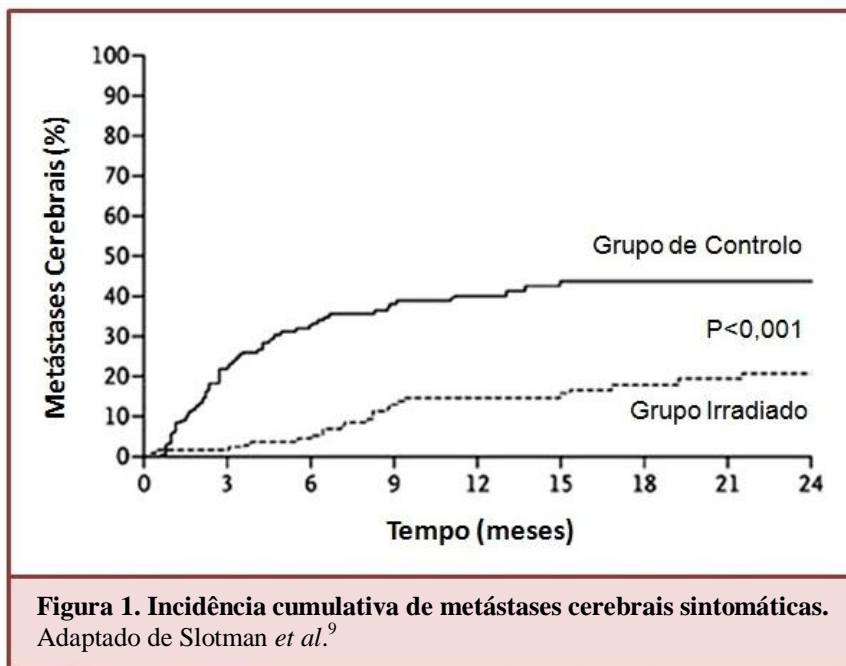


Figura 1. Incidência cumulativa de metástases cerebrais sintomáticas.
Adaptado de Slotman *et al.*⁹

0,96; $P = 0,02$). Também a sobrevivência global média foi significativamente maior no grupo irradiado: 6,7 meses versus 5,4 meses no grupo de controlo (hazard ratio, 0,68; intervalo de confiança de 95%, 0,52 a 0,88; $P = 0,003$) (Figura 2). O estudo demonstrou que a taxa de sobrevivência ao fim de um ano foi de 27,1% no grupo irradiado (intervalo de confiança de 95%, 19,4 a 35,5) e 13,3% no grupo de controlo (intervalo de confiança de 95%, 8,1 a 19,9).⁹ Com esta investigação, os autores concluíram também que aos 9 meses após o início do tratamento, não havia diferenças estatisticamente significativas do estado de saúde global entre os 2 grupos em estudo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos em estudo para as funções cognitivas, de desempenho e emocionais.⁹

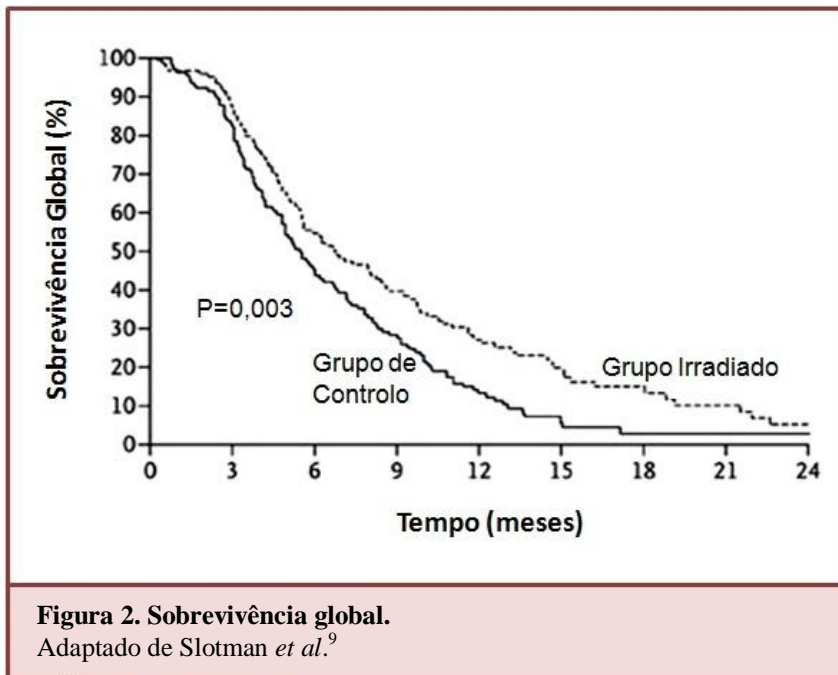


Figura 2. Sobrevivência global.
Adaptado de Slotman *et al.*⁹

No trabalho de Slotman *et al.*⁹, não foi realizado nenhum exame imagiológico cerebral prévio à selecção dos doentes para o estudo, sendo considerado que um doente não tinha metástases cerebrais na ausência de sinais ou sintomas sugestivos. No entanto, sabe-se que aproximadamente 15% dos doentes com CPPC têm metástases cerebrais assintomáticas, cujo prognóstico é equivalente aos doentes com metástases cerebrais sintomáticas. Neste contexto, Shivnani alerta para o facto de o benefício da radioterapia cerebral profiláctica poder ser diferente do encontrado no estudo, pois desta forma, a radioterapia cerebral administrada poderia não estar a desempenhar um papel profilático, mas terapêutico.⁴⁶ Khandelwal é também um crítico do estudo de Slotman *et al.*⁹, e aponta a utilização de vários regimes de radioterapia cerebral profiláctica como uma

limitação da investigação. Este facto poderá dificultar a interpretação dos resultados.⁴⁶ Por outro lado, a modalidade de radioterapia cerebral mais usada neste estudo (20 Gy em 5 fracções) é pouco utilizada na prática clínica. Todas estas questões sugerem a necessidade de se efectuarem novos trabalhos neste campo, não só para

confirmar os resultados promissores obtidos por Slotman *et al.*, como também para clarificar os pontos mais críticos em relação a este estudo.

Doses da radioterapia cerebral profiláctica

Relativamente ao CPPC em estadio limitado, existem trabalhos publicados que avaliam diferentes doses de radioterapia na profilaxia das metástases cerebrais. No entanto, não há nenhum estudo comparativo entre diferentes regimes de irradiação que indique qual a dose mais indicada para a irradiação cerebral profiláctica a administrar aos doentes com CPPC em estadio extenso. Assim, é legítimo pensar que, uma vez que estamos a analisar a metastização do mesmo tipo de cancro, os resultados obtidos nos estudos que se debruçam sobre a doença em

estadio limitado possam ser extrapolados para aplicação prática nos casos de doença em estadio extenso.⁴⁷

O estudo UK02 comparou os resultados terapêuticos dos doentes com CPPC em estadio limitado irradiados com doses altas (36 Gy em 18 fracções), doses baixas (24 Gy em 12 fracções) e não irradiados (grupo de controlo).²⁸ Este estudo concluiu que existe um risco claramente menor de desenvolver metástases cerebrais para os doentes irradiados com doses altas, relativamente aos outros dois grupos em estudo.

Aupérin *et al.* também concluíram que, na radioterapia cerebral profiláctica, doses mais elevadas de radiação estão associadas com menor risco de metastização cerebral.²⁹ Segundo os resultados deste estudo, o risco de desenvolver metástases cerebrais nos doentes irradiados com 8 Gy, 24-25 Gy, 30 Gy e 36-40 Gy foi de 76%, 52%, 34% e 27% respectivamente (P=0.02). No entanto, este efeito benéfico não se traduziu em ganhos na sobrevivência dos doentes.²⁹

O estudo de Pécoux *et al.*, publicado em 2009, analisou as diferenças na incidência de metástases cerebrais, comparando duas doses diferentes de radioterapia cerebral profiláctica.⁴⁷ Neste estudo foram seleccionados 720 indivíduos com doença em estadio limitado e em remissão completa após término da quimiorradioterapia primária. Estes foram distribuídos por dois

grupos: um submetido a doses de radioterapia cerebral profiláctica de 25 Gy em 10 fracções (grupo *standard*) e outro com doses de 36 Gy em 18 fracções ou 24 fracções hiperfraccionadas aceleradas (grupo com altas doses). Os resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significativas na incidência de metástases cerebrais aos 2 anos entre o grupo *standard* (29%) e o grupo irradiado com altas doses (23%). Por outro lado, ao contrário do que os autores esperavam, a sobrevivência aos 2 anos foi inferior no grupo irradiado com altas doses, com uma diferença absoluta de 5% (*hazard ratio*, 1,20; intervalo de confiança de 95%, 1,00 a 1,44; P=0,05). A radioterapia cerebral profiláctica foi bem tolerada nos dois grupos e os efeitos laterais foram moderados, mas sistematicamente mais frequentes no grupo irradiado com altas doses (os efeitos laterais mais frequentes nos 2 grupos foram: fadiga, cefaleias e náuseas ou vômitos). Com base nestes resultados, os autores aconselham a utilização da radioterapia cerebral profiláctica para os doentes com CPPC na dose de 25 Gy em 10 fracções.⁴⁷

As *guidelines* do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2010)* indicam que as doses adequadas da radioterapia cerebral profiláctica são 25 Gy em 10 fracções ou 30 Gy em 10 ou 15 fracções.²⁴ Slotman *et al.*⁹ utilizaram no seu trabalho, publicado em 2007, vários esquemas de

radioterapia, seleccionados pelas instituições onde os doentes eram irradiados, com a condição de serem iniciados 4 a 6 semanas após o término da quimioterapia inicial. Os esquemas utilizados no estudo foram: 20 Gy em 5 ou 8 fracções, 24 Gy em 12 fracções, 25 Gy em 10 fracções ou 30 Gy em 10 ou 12 fracções. Destes, o esquema mais utilizado foi o de 20 Gy em 5 fracções, que proporcionou uma diminuição dos riscos de metastização cerebral, embora não pareça ser o mais adequado com base em estudos anteriores. A justificação dada pelos autores para a preferência deste esquema tem por base o facto de a sobrevivência média dos doentes com cancro em estadio extenso ser de apenas 9 meses, sendo por isso preferível o esquema que necessita de menor número de sessões terapêuticas e que termina mais rapidamente.⁹ Uma vez que a maioria dos doentes foram irradiados com 20 Gy em 5 fracções, deve-se considerar este regime como sendo mais uma possibilidade na escolha do esquema de radioterapia cerebral profiláctica que mais se poderá adequar aos doentes com CPPC em estadio extenso.

Alguns autores acreditam que, para diminuir a incidência de metástases cerebrais, é mais importante a precocidade com que se inicia a irradiação cerebral profiláctica do que a dose exacta de radiação que se utiliza. Suwinski *et al.* compilaram um conjunto de trabalhos e concluíram que, quando a irradiação cerebral é administrada após 60

dias do início do tratamento para o tumor primário, os resultados são piores do que quando a irradiação cerebral é efectuada mais cedo.⁴⁸ Aupérin *et al.* também concluíram, de forma estatisticamente significativa, que quanto mais cedo se inicia a irradiação craniana, após o término da quimioterapia inicial, menor é o risco de metastização cerebral.²⁹

Toxicidade da radioterapia cerebral profiláctica

Como previamente referido, as metástases cerebrais são uma das causas mais comuns de morbilidade e mortalidade em pacientes com CPPC e, sem nenhuma intervenção, mais de metade desses doentes irá desenvolver metástases no SNC.⁴⁵ Está provado que a radioterapia cerebral profiláctica diminui a incidência de metástases cerebrais e aumenta a sobrevivência nos doentes com CPPC em remissão completa.^{25 a 30} Por outro lado, o aparecimento de quimioterápicos mais potentes e eficazes aumentou a sobrevivência destes doentes, o que reforça a importância de esclarecer os potenciais efeitos laterais da radioterapia cerebral profiláctica.

A principal preocupação com irradiação cerebral profiláctica diz respeito aos seus efeitos laterais e, apesar dos seus benefícios, muitos doentes receiam as possíveis lesões

induzidas no SNC.⁴⁹ Uma vez que a irradiação cerebral profiláctica é stressante para o doente, é fundamental comparar este tratamento, em termos de morbilidade e mortalidade, com a atitude expectante, que consiste em esperar pelo aparecimento das metástases cerebrais e tratá-las nessa altura. A informação existente na literatura sobre esta matéria é insuficiente e inconsistente, sobretudo para o CPPC em estadio extenso. Provavelmente esta situação deve-se ao facto de a doença progredir muito rapidamente na maioria dos casos.²⁵

O padrão de desenvolvimento da lesão no SNC após a irradiação depende da dose total, da dose por fracção e do fraccionamento utilizados.⁵⁰ A encefalopatia aguda atinge mais de 50% dos pacientes irradiados com fracções de altas doses (≥ 3 Gy por fracção), utilizadas convencionalmente na radioterapia cerebral terapêutica.⁵¹ A nível histológico, a irradiação cerebral pode provocar alterações da barreira hemato-encefálica, aumentando a sua permeabilidade.^{52,53} As células parenquimatosas do SNC também podem ser afectadas, tendo sido identificadas alterações da mielina e da maturação dos oligodendrócitos.^{54,55} A irradiação cerebral também pode induzir alterações no microambiente das células constituintes do SNC e causar neuro-inflamação, que afecta substancialmente a neurogénese.^{56 a 58}

Harris e Levene estudaram as complicações visuais associadas à irradiação de adenomas pituitários e de craniofaringeomas.⁵⁹ Concluíram que fracções diárias de 2 Gy não provocavam quaisquer complicações, mas fracções de 2,5 ou 3 Gy já eram responsáveis por um aumento na incidência de alterações visuais.⁵⁹ Um estudo animal realizado em 1990 demonstrou que a radioterapia administrada no esquema 20 Gy em 5 fracções provocava, a nível histológico, perda axonal na matéria branca cerebral.⁶⁰

Crossen *et al.* fizeram uma meta-análise para avaliar os efeitos adversos neurológicos e neurocognitivos nos doentes submetidos a irradiação cerebral.⁶¹ Concluíram que a intensidade destes efeitos dependia da idade do doente, da dose total de radiação, da dose de cada fracção e da administração concomitante da quimioterapia com a radioterapia cerebral.⁶¹ Johnson *et al.* estudaram os casos de doentes com CPPC com uma sobrevivência longa (vários anos) e verificaram uma diminuição das funções neuropsicológicas, na maioria dos casos, e que esta era mais frequente com a administração concomitante da radioterapia com quimioterapia e quando eram utilizadas doses maiores em cada fracção de radioterapia.^{62,63} Estudos posteriores concluíram, de forma clara, que a administração conjunta da quimioterapia e da radioterapia cerebral profiláctica

contribuiu para um acréscimo importante da neurotoxicidade.^{64,65}

Fleck *et al.* realizaram um estudo sobre o CPPC, em 1990, que evidenciou uma eficácia muito reduzida da radioterapia cerebral profiláctica na prevenção das metástases cerebrais, acrescido de um aumento significativo de complicações neurológicas e cognitivas.⁶⁶ A radioterapia utilizada neste estudo foi de 30 Gy em 10 fracções, administrada de forma concomitante com um regime de quimioterapia que incluía adriamicina.⁶⁶ Um outro trabalho, elaborado por membros do *Princess Margaret Hospital* e contemporâneo do estudo de Fleck *et al.*, defendeu a administração da radioterapia cerebral profiláctica nos doentes com CPPC, advogando que o procedimento era muito eficaz na redução da incidência das metástases cerebrais e tinha poucos efeitos laterais.⁶⁷ Turrisi escreveu sobre os dois estudos anteriores pondo em hipótese que a diferença dos resultados entre eles se devia à associação da quimioterapia e radioterapia, no estudo de Fleck *et al.*⁶⁸ Sabe-se, actualmente, que a administração de adriamicina pode induzir toxicidade multiorgânica importante, nomeadamente em órgãos vitais como o coração, o fígado e o cérebro, mediada pelo factor de necrose tumoral.⁶⁹ A administração concomitante de adriamicina e radioterapia pode aumentar ainda mais o risco de neurotoxicidade.⁷⁰

Em 1995 publicaram-se dois estudos onde foram realizados testes psicométricos, em doentes com CPPC, antes e após a realização da radioterapia cerebral profiláctica: um realizado por um grupo do *M.D. Anderson Hospital*⁷¹ e outro realizado por um grupo holandês⁷². O primeiro estudo utilizou um regime de radioterapia de 25 Gy em 10 fracções e o segundo utilizou um regime de 30 Gy em 15 fracções. Ambos os estudos concluíram que grande parte dos doentes tinham défices neurocognitivos prévios à irradiação cerebral e que não agravavam após a sua realização.^{71,72} Um estudo similar aos anteriores, realizado por Meyers *et al.* demonstrou também taxas elevadas de disfunção cognitiva prévias à irradiação cerebral profiláctica em cerca de 80% dos doentes.⁷³ Schagen *et al.*, em 1999, num trabalho sobre cancro da mama, verificaram que a quimioterapia adjuvante administrada às doentes era responsável por uma diminuição do desempenho nos testes psicométricos.⁷⁴ Com base nestes resultados começou a surgir a hipótese de que a própria quimioterapia pudesse ser responsável pelo défice neurocognitivo que os doentes apresentavam.

Os estudos PCI85²⁷ e UK02²⁸, foram os dois maiores estudos realizados em doentes com CPPC na década de 90. Estes avaliaram as funções neurocognitivas através de testes psicométricos, antes e depois da irradiação cerebral profiláctica. Ambos os estudos

constataram que 40 a 60% dos doentes já apresentavam alterações das funções neurocognitivas prévias à irradiação cerebral, e que estes valores não se agravavam após o tratamento. Estes resultados apontam, mais uma vez, para a possibilidade da quimioterapia induzir uma diminuição das funções cognitivas.

A neurotoxicidade dos fármacos utilizados na quimioterapia, em tumores fora do SNC, tem sido evidenciada em vários estudos recentes. Por exemplo, a cisplatina, comumente utilizada no tratamento do CPPC, é um dos quimioterápicos que pode causar leucoencefalopatia posterior reversível.⁷⁵ Este mesmo fármaco pode provocar lesões histopatológicas que consistem em desmielinização, perda axonal, gliose, necrose focal e infiltração de macrófagos.^{76,77} Um estudo em animais concluiu que a cisplatina também contribui para o aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica.⁷⁸

Alguns estudos têm demonstrado que a hipertensão, a dislipidemia, o tabagismo e a diabetes são responsáveis por dano e hipoperfusão cerebral. Diversos investigadores põem em hipótese que tais co-morbilidades possam exacerbar os efeitos adversos do tratamento oncológico. Hopewell e Wright demonstraram que o dano vascular induzido pela irradiação de ratos hipertensos era acelerado, comparado com os normotensos.⁷⁹ No CPPC, mais de

90% dos pacientes têm uma história de tabagismo, o que poderá aumentar o risco de disfunções cognitivas após a irradiação cerebral profiláctica, uma vez que o tabaco causa efeitos adversos em múltiplos órgãos ou sistemas, incluindo danos na vasculatura cerebral.⁶

Há autores que alertam para o facto de muitos estudos que investigam a influência da radioterapia cerebral sobre o SNC serem retrospectivos.⁸⁰ Assim, uma limitação importante destes trabalhos reside no facto de não avaliarem o estado da função neurocognitiva inicial, ou seja, antes do início da radioterapia cerebral profiláctica.^{49,62,66,81} Por outro lado, estudos prospectivos em larga escala, como é o caso do estudo PCI85²⁷, são criticados pelos métodos de avaliação neurocognitiva que utilizaram, considerados pouco adequados por alguns autores.⁸⁰ Por exemplo, o teste de *Karnofsky performance status*, utilizado como critério para selecção da amostra neste último estudo, avalia a função física dos indivíduos mas não a cognitiva. Também o *Mini-Mental Status Examination*, ao qual vários autores recorrem para avaliar a função neurocognitiva nos doentes em estudo, não é muito sensível para avaliar as capacidades cognitivas pois só detecta grandes alterações, não sendo o mais indicado para avaliar pequenos défices a nível da memória ou aprendizagem.⁸²

No estudo realizado por Grosshans *et al.*, publicado em 2008, foram realizados testes neuropsicológicos aos doentes com CPPC antes e após a radioterapia cerebral profiláctica no sentido de se poder avaliar o seu efeito ao nível das funções cognitivas.⁸⁰ Todos os doentes realizaram TAC ou RM previamente, para garantir a ausência de metastização cerebral, e foram testados a vários níveis: aprendizagem, memória, funções executivas, visão, fala/linguagem, atenção/concentração, capacidade de processamento e coordenação motora. Grosshans *et al.* constataram que antes de serem expostos à radioterapia cerebral, 47% dos pacientes demonstravam comprometimento da função cognitiva em pelo menos um dos parâmetros avaliados.⁸⁰ Os testes realizados posteriormente à radioterapia cerebral profiláctica demonstraram, de forma estatisticamente significativa, piores resultados nos testes da função executiva ($P=0,008$) e de linguagem ($P=0,049$). No entanto, quando os pacientes com doença em progressão (fora do SNC) foram retirados da análise, a diminuição da função executiva deixou de ser estatisticamente significativa. Neste estudo, verificou-se ainda que, após a radioterapia cerebral profiláctica, os doentes apresentavam um desempenho melhor, estatisticamente significativo, nos testes da coordenação motora.⁸⁰ Os resultados do estudo defendem também que, após a

radioterapia cerebral profiláctica, não se observa uma diminuição persistente das funções cognitivas. Assim, os autores defendem que o receio dos efeitos neurotóxicos não é razão suficiente para impedir a realização da radioterapia cerebral profiláctica. Dos 69 doentes deste estudo seleccionados para realizar radioterapia cerebral profiláctica, apenas 34 repetiram os testes após a irradiação. A pequena dimensão da amostra é uma limitação importante deste estudo que, em parte, condiciona a interpretação dos resultados. Embora este estudo incluía três indivíduos com CPPC em estadio extenso, a sua validade não é afectada porque os três estavam livres de metastização cerebral, como confirmaram os exames imagiológicos realizados.⁸⁰

Recentemente, em 2009, Slotman *et al.* também publicaram um trabalho no qual avaliaram de que forma a radioterapia cerebral profiláctica influenciava a qualidade de vida dos doentes com CPPC.⁸³ Seleccionaram dois grupos de indivíduos (grupo irradiado e grupo de controlo, não irradiado) e aplicaram-lhes o *Quality of Life Questionnaire C30* e o *Quality of Life Questionnaire Brain Cancer Module* (desenvolvidos pela *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) como ferramentas para avaliar os parâmetros de qualidade de vida em estudo. Os principais parâmetros considerados foram:

estado geral de saúde, alopecia, fadiga, desempenho funcional, desempenho cognitivo e desempenho emocional. Seis semanas após a irradiação cerebral, os parâmetros que evidenciaram maiores diferenças, estatisticamente significativas, foram a alopecia e a fadiga, com resultados bastante piores no grupo de doentes irradiado. A influência da radioterapia cerebral profiláctica sobre os restantes parâmetros de qualidade de vida estudados foi mais limitada.⁸³

A avaliação feita a curto-prazo (até aos 3 meses) demonstrou um impacto negativo da radioterapia cerebral profiláctica sobre todos os parâmetros de qualidade de vida avaliados. Verificou-se um agravamento acentuado do estado geral de saúde em 12,5% dos doentes no grupo irradiado, em comparação com o grupo de controlo (Quadro 1).⁸³

Apesar de não estarem incluídos no objectivo primário do estudo, os autores analisaram também outros parâmetros de qualidade de vida. Os doentes irradiados tiveram uma qualidade de vida significativamente pior no que diz respeito à perda de apetite, obstipação, náuseas e vómitos,

desempenho social, cefaleias, disfunção motora e fraqueza dos membros inferiores. Nesta investigação, a comparação da qualidade de vida a longo prazo entre os dois grupos não pôde ser efectuada por falta de registos, tendo sido detectados pelos autores alguns erros no processamento dos dados. Por outro lado, a participação dos doentes ao longo do estudo foi sendo cada vez menor, provavelmente pela deterioração do estado de saúde. Para esta situação também contribuiu o facto de a sobrevivência média dos doentes da amostra (6 meses) ter sido mais curta do que a inicialmente esperada.⁸³

Perante estes resultados, e uma vez que está demonstrado, através de outros trabalhos, que a radioterapia cerebral profiláctica aumenta a sobrevivência e diminui a incidência de metástases cerebrais, Slotman *et al.* recomendam o seu uso em todos os

Quadro 1. Proporção de doentes com agravamento acentuado em vários parâmetros de qualidade de vida (avaliados aos 3 meses após a radioterapia cerebral profiláctica).

Adaptado de Slotman *et al.*⁸³

Parâmetros	Grupo irradiado (%) (n=98)	Grupo de controlo (%) (n=90)	Total da amostra (%) (n=188)
Estado geral de saúde	34,7	22,2	28,7
Alopecia	22,4	12,2	17,6
Fadiga	49,0	26,7	38,3
Desempenho funcional	35,7	24,4	30,3
Desempenho cognitivo	22,4	10,0	16,5
Desempenho emocional	21,4	12,2	17,0

doentes com CPPC que respondam à quimioterapia inicial.^{9,83} Os investigadores consideram que os efeitos laterais da radioterapia cerebral profiláctica são limitados e que os parâmetros onde se registaram maiores diferenças (alopecia e fadiga) são pouco relevantes para a qualidade de vida, em comparação com os ganhos na sobrevivência.⁸³ No entanto, todos os doentes candidatos a radioterapia cerebral profiláctica devem ser informados dos potenciais efeitos laterais do tratamento para terem uma opinião válida e esclarecida na decisão terapêutica.

No sentido de minimizar a neurotoxicidade provocada pela radioterapia cerebral profiláctica, alguns investigadores têm estudado a administração das fracções diárias de radioterapia repartidas em duas sessões no mesmo dia (1.5 Gy duas vezes por dia, para uma dose total de 30 a 36 Gy), a possibilidade de realizar a irradiação cerebral poupando a zona do hipocampo e a utilização de outros agentes sistémicos alternativos.^{84 a 86} Neste campo ainda se estão a dar os primeiros passos, havendo muito trabalho para desenvolver.

Conclusão

Os doentes com cancro do pulmão de pequenas células têm uma grande propensão para desenvolver metástases cerebrais. Quando estas ocorrem, a qualidade de vida

dos doentes é seriamente comprometida, provocando um impacto sócio-económico muito relevante. Estes doentes são hospitalizados durante um maior período de tempo e sofrem uma importante perda da independência. Perante esta situação, a profilaxia da metastização cerebral assume um papel fundamental no plano terapêutico dos doentes com CPPC. A radioterapia cerebral profiláctica é um método prático, eficaz e, aparentemente, seguro, quando devidamente utilizado, para a prevenção da metastização cerebral nestes doentes.

Nos casos de cancro em estadio limitado, o benefício da irradiação cerebral profiláctica é indiscutível e reconhecido há vários anos. No entanto, para os doentes com cancro em estadio extenso, só em 2007, com o estudo de Slotman *et al.*, foi demonstrado, pela primeira vez, o valor da radioterapia cerebral profiláctica. Nesse trabalho, a irradiação cerebral profiláctica aumentou a sobrevivência e reduziu o risco de metastização cerebral nos doentes que tinham respondido à quimioterapia de indução.

A dose óptima de radiação e o intervalo mais adequado entre fracções ainda não estão definidos, de forma clara, para o CPPC em estadio extenso. Assim, nestes casos, poder-se-ão utilizar regimes que já provaram ser eficazes no cancro em estadio limitado, sendo os mais utilizados, na prática clínica, os esquemas de 25 Gy em 10 fracções, 30

Gy em 10 fracções e 36 Gy em 18 fracções. É também legítimo escolher a opção de 20 Gy em 5 fracções, uma vez que foi o esquema mais utilizado no trabalho pioneiro de Slotman *et al.* No entanto, são necessários mais trabalhos de investigação para definir, com precisão, qual a dose de radiação ideal a ser administrada para os casos de CPPC em estadio extenso.

O *timing* de início da radioterapia cerebral profiláctica é um ponto-chave para a eficácia da profilaxia. Os estudos apontam para uma vantagem em iniciar a irradiação cerebral o mais precocemente possível, após o término da quimioterapia de indução, não devendo este período ultrapassar os 6 meses após o diagnóstico da neoplasia. Também é de salientar que a quimioterapia de indução e a radioterapia cerebral profiláctica nunca devem ser administradas concomitantemente, uma vez que aumentam o risco de toxicidade cerebral.

Os vários estudos referidos ao longo deste trabalho demonstraram que, quando aplicada de forma apropriada, a irradiação cerebral profiláctica parece não provocar efeitos laterais significativos ou irreversíveis, nomeadamente neurotoxicidade. No entanto, a problemática dos efeitos laterais da irradiação cerebral profiláctica ainda está longe de atingir um consenso absoluto. São precisas mais investigações nesta área que incluam uma bateria de testes psicométricos facilmente preenchidos pelos pacientes, os

quais estão muitas vezes indisponíveis para responder a testes longos e demorados. Esses testes são fundamentais para compreender a morbidade que possa advir da irradiação cerebral e devem ser feitos durante o seguimento dos doentes, antes e após a quimioterapia primária e em vários momentos após a irradiação cerebral. É importante que os testes psicométricos sejam reconhecidos a nível internacional, validados para a população em estudo e adequados para aquilo a que se propõem avaliar, de forma a evitar que os seus resultados possam ser postos em causa. Só assim será possível obter resultados credíveis e chegar a uma conclusão fidedigna. Ainda assim, a maioria dos autores defende que mesmo comportando alguns efeitos laterais, a radioterapia cerebral profiláctica está associada a um aumento da esperança vida ajustada à qualidade.

Pesando os riscos e benefícios associados à radioterapia cerebral profiláctica, recomenda-se a sua administração, de forma generalizada, a todos os pacientes com CPPC que tenham respondido de forma parcial ou completa à terapia de indução. O cancro em estadio extenso está englobado nesta recomendação, porém, neste caso particular, as indicações baseiam-se principalmente num único estudo, e por isso carecem de mais trabalhos que as apoiem.

Bibliografia

1. Travis WD, Brambilla E, *et al.* (2004) Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Volume 10 (World Health Organization Classification of Tumours). Lyon: IARC Press 179-184.
2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL (2008) Harrison's, Principles of Internal Medicine, 17th edition. McGraw-Hill.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E (2009) Cancer Statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59:225-249.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* (2010) GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr> - Consultado dia 03/06/2010
5. Govindan R, Page N, Morgensztern D, *et al.* (2006) 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 24:4539-4544.
6. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. (1992) Gender and histologic type variation in smoking-related risk of lung cancer. Epidemiology 3:61-64.
7. Sculier JP, Evans WK, Feld R, *et al.* (1986) Superior vena caval obstruction syndrome in small cell lung cancer. Cancer 57:847-851.
8. Richardson GE, Johnson BE. (1992) Paraneoplastic syndromes in lung cancer. Curr Opin Oncol 4:323-333.
9. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, *et al.* (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 357:664-672.
10. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, *et al.* (2004) Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. Cancer 100:801-806.
11. Nugents JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, *et al.* (1979) CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. Cancer 44:1885-1893.
12. Hirsch F, Paulson O, Hansen H, *et al.* (1982) Intracranial metastases in small-cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. Cancer 50:2433-2437.
13. Travis WD, Colby TV, Corrin B, *et al.* (1999) Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours Berlin: Springer-Verlag.
14. DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS (2008) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.
15. Johnson BE, Crawford J, Downey RJ, *et al.* (2006) Small cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 4:602-622.
16. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (2010) American Joint Committee on Cancer - Cancer Staging Manual, 7th Edition. Springer.
17. Micke P, Faldum A, Metz T, *et al.* (2002) Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer – what limits limited disease? Lung Cancer 37:271-276.

18. Sher T, Dy GK, Adjei AA. (2008) Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 83:355-367.
19. Li J, Dai C-H, Chen P, *et al.* (2009) Survival and prognostic factors in small cell lung cancer. *Med Oncol*. Published online: 12 February 2009 - <http://www.springerlink.com/content/4747310350101573/fulltext.pdf>
20. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, *et al.* (2007) Evidence for Management of Small Cell Lung Cancer. *Chest* 132:314S-323S.
21. Cohen MH, Ihde DC, Bunn PA, *et al.* (1979) Cyclic alternating combination chemotherapy for small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 63:163-170.
22. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, *et al.* (1999) Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 17:2092-2099.
23. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, *et al.* (1983) Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer: Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med* 74:615-624.
24. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (2010) – Small Cell Lung Cancer: V.1.2010. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
25. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M (2009) Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer* 115:842-850.
26. Arriagada R, Monnet I, Riviere A, *et al.* (1995) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Eur J Cancer* 31A: Suppl 5:83.
27. Arriagada R, LeChevalier T, Borie F, *et al.* (1995) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 87:183-190.
28. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, *et al.* (1997) 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* 33:1752-1758.
29. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, *et al.* (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 341:476-484.
30. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, *et al.* (2001) Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 1: 5.
31. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, *et al.* (1992) A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327:1618-1624.
32. van Oosterhout AG, van de Pol M, ten Velde GPM, *et al.* (1996) Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer: results of a longitudinal study. *Cancer* 77:1434-1441.
33. Hardy J, Smith I, Cherryman G, *et al.* (1990) The value of computed tomography (CT) scan surveillance in the detection and management of brain metastases in patients with small cell lung cancer. *Br J Cancer* 62:684-686.
34. Felletti R, Souhami RL, Spiro SG, *et al.* (1985) Social consequences of brain or liver relapse in small-cell carcinomas of the bronchus. *Radiother Oncol* 4:335-339.

35. Lucas CF, Robinson B, Hoskin PJ, *et al.* (1986) Morbidity of cranial relapse in small-cell lung cancer and the impact of radiation therapy. *Cancer Treat Rep* 70:565-570.
36. Carmichael J, Crane JM, Bunn PA, *et al.* (1988) Results of therapeutic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:455-459.
37. Postmus PE, Sleijfer DT, Haaxma-Reiche H. (1989) Chemotherapy for central nervous system metastases from small-cell lung cancer: a review. *Lung Cancer* 5:254-263.
38. Schiller JH, Adak S, Cella D, *et al.* (2001) Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 - a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 19:2114-2122.
39. Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. (1992) Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 10:1498-1502.
40. Seute T, Leffers P, Wilink JT, *et al.* (2006) Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 24:2079-2083.
41. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A, *et al.* (1998) Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy: an EORTC phase II study. *Radiother Oncol* 46:29-32.
42. Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H, *et al.* (1993) Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 29A:1696-1699.
43. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, *et al.* (2000) Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole brain radiotherapy - a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18:3400-3408.
44. Bleyer WA, Popleck DG. (1985) Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol* 12:131-148.
45. Komaki R, Cox JD, Whitson W. (1981) Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep* 65:811-814.
46. Shivnani AT, Khandelwal SR, *et al.* (2007) Correspondence: Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357:1977-1978.
47. Péchoux C, Dunant A, Senan S, *et al.* (2009) 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 (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 10:467-474.
48. Suwinski R, Lee SP, Withers HR. (1998) Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:797-806.
49. Fonseca R, O'Neill BP, Foote RL, *et al.* (1999) Cerebral toxicity in patients treated for small-cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 74:461-465.
50. Yoneoka Y, Satoh M, Akiyama K, *et al.* (1999) An experimental study of radiation-induced cognitive dysfunction in an adult rat model. *Br J Radiol* 72:1196-1201.

51. Young D, Posner J, Chu F, *et al.* (1974) Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications. *Cancer* 34:1069-1076.
52. Li Y, Chen P, Jain V, *et al.* (2004) Early radiation-induced endothelial cell loss and blood-spinal cord barrier breakdown in the rat spinal cord. *Radiat Res* 161:143-152.
53. Brown WR, Thore CR, Moody DM, *et al.* (2005) Vascular damage after fractionated whole-brain irradiation in rats. *Radiat Res* 164:662-668.
54. Mastaglia FL, McDonald WI, Watson JV, *et al.* (1976) Effects of x-radiation on the spinal cord: an experimental study of the morphological changes in central nerve fibres. *Brain* 99:101-122.
55. Panagiotakos G, Alshamy G, Chan B, *et al.* (2007) Long-term impact of radiation on the stem cell and oligodendrocyte precursors in the brain. *PLoS ONE* 2:e588.
56. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, *et al.* (2002) Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 8:955-962.
57. Monje ML, Toda H, Palmer TD. (2003) Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 302:1760-1765.
58. Rola R, Zou Y, Huang T, *et al.* (2007) Lack of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) in the microenvironment impacts radiation-induced changes in neurogenesis. *Free Radic Biol Med* 42:1133-1145 (discussion 1131-1132).
59. Harris JR, Levene MB. (1976) Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Radiology* 120:167-171.
60. Mildenerger M, Beach TG, McGeer EG, *et al.* (1990) An animal model of prophylactic cranial irradiation: histological effects at acute, early, and delayed stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:1051-1060.
61. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, *et al.* (1994) Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 12:627-642.
62. Johnson BE, Patronas N, Hayes W, *et al.* (1990) Neurologic, computed cranial tomographic, and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: further follow-up of 6- to 13-year survivors. *J Clin Oncol* 8:48-56.
63. Johnson BE, Becker B, Goff WB, *et al.* (1985) Neurologic, neuropsychologic, and computed cranial tomography scan abnormalities in 2- to 10-years survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3:1659-1667.
64. Van Oosterhout AG, Ganzevles PG, Wilmsink JT, *et al.* (1996) Sequelae in long-term survivors of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:1037-1044.
65. Ahles TA, Silberfarb PM, Herndon J 2nd, *et al.* (1998) Psychologic and neuropsychologic functioning of patients with limited small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 16:1954-1960.
66. Fleck JF, Einhorn LH, Lauer RC, *et al.* (1990) Is prophylactic cranial irradiation indicated in small-cell lung cancer? *J Clin Oncol* 8:209-214.
67. Lishner M, Feld R, Payne DG, *et al.* (1990) Late neurological complications after prophylactic cranial irradiation in patients

- with small-cell lung cancer: the Toronto experience. *J Clin Oncol* 8:215-221.
68. Turrisi AT. (1990) Brain irradiation and systemic chemotherapy for small-cell lung cancer: dangerous liaisons? *J Clin Oncol* 8:196-199.
69. Tangpong J, Cole MP, Sultana R, *et al.* (2006) Adriamycin-induced, TNF- α -mediated central nervous system toxicity. *Neurobiol Dis* 23(1):127-139.
70. Yang G, Matthews R (2000) Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *The Oncologist* 5:293-298.
71. van Oosterhout AG, Boon PJ, Houx PJ, *et al.* (1995) Follow-up of cognitive functioning in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:911-914.
72. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, *et al.* (1995) Evaluation of cognitive function in patients with limited small-cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:179-182.
73. Meyers CA, Byrne KC, Komaki R. (1995) Cognitive deficits in patients with small-cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer* 12:231-235.
74. Schagen SB, Van Dam F, Muller MJ, *et al.* (1999) Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 85:640-650.
75. Onujiogu N, Lengyel E, Yamada SD. (2008) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin chemotherapy for fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 111:537-539.
76. Troy L, McFarland K, Littman-Power S, *et al.* (2000) Cisplatin-based therapy: a neurological and neuropsychological review. *Psychooncology*; 9:29-39.
77. Dietrich J, Han R, Yang Y, *et al.* (2006) CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol* 5(7):22.
78. Sugimoto S, Yamamoto YL, Nagahiro S, *et al.* (1995) Permeability change and brain tissue damage after intracarotid administration of cisplatin studied by double-tracer autoradiography in rats. *J Neurooncol* 24:229-240.
79. Hopewell JW, Wright EA. (1970) The nature of latent cerebral irradiation damage and its modification by hypertension. *Br J Radiol* 43:161-167.
80. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, *et al.* (2008) Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 112:589-595.
81. Volk SA, Mansour RF, Gandara DR, *et al.* (1984) Morbidity in long-term survivors of small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 54:25-27.
82. Meyers CA, Wefel JS. (2003) The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trial: no ifs, ands, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 21:3557-3558.
83. Slotman B, Mauer M, Bottomley A, *et al.* (2009) Prophylactic cranial irradiation in extensive 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* 27:78-84.

84. Wolfson AH, Bains Y, Lu J, *et al.* (2001)
Twice-daily prophylactic cranial irradiation for patients with limited disease small-cell lung cancer with complete response to chemotherapy and consolidative radiotherapy: report of a single institutional phase II trial. *Am J Clin Oncol* 24:290-295.
85. Khuntia D, Brown P, Li J, *et al.* (2006)
Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 24:1295-1304.
86. Mehta MP. (2006) Models support prophylactic cranial irradiation. *J Clin Oncol* 24:3524-3526.