

局限期小细胞肺癌预防性全脑照射研究进展

陈梦圆^{1,2}, 胡晓², 孔月², 陈明²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江省放射治疗肿瘤学重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘要: 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 占肺癌的 10%~20%, 恶性程度高, 易转移复发。SCLC 具有易发生脑转移的临床生物学特征, 而随着现代综合诊疗的进步, 患者生存率逐渐提高, 相应的脑转移发生率也逐渐增加。治疗后完全缓解的局限期 SCLC 患者可从预防性脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI) 中获益, 但高龄患者以及完全切除的早期患者行 PCI 的必要性, 尚存在争议。此外, PCI 的适用人群范围、介入时机、剂量分割、远期神经毒副作用仍有待进一步研究。全文对上述问题进行文献综述, 并介绍该领域的研究进展。

关键词: 局限期小细胞肺癌; 预防性脑照射; 脑转移; 总生存期

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)09-0759-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B004

Advance of Prophylactic Cranial Irradiation for Limited-stage Small Cell Lung Cancer

CHEN Meng-yuan^{1,2}, HU Xiao², KONG Yue², et al.

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Radiation Oncology, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Small cell lung cancer (SCLC) accounts for 10%~20% lung cancer. It is distinguished from other lung cancers owing to its rapid proliferation, aggressive clinical course with early metastatic dissemination. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has been the standard of practice for patients successfully treated for limited stage small cell lung cancer for decades, particularly in patients with limited stage disease who has achieved complete response. The late neurologic sequelae may worsen quality-adjusted life expectancy for long-term survivors, as the pronounced effect of long-term neurotoxicity (NT) becomes apparent after several years. Some novel potential approaches to reduce the PCI-related late NT have recently been investigated. In addition, who should be given PCI, when and how? This review attempts to gather together evidence for improving patients' selection and introduce the progress in this field.

Subject words: limited-stage small cell lung cancer; prophylactic cranial irradiation; brain metastases; overall survival

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占肺癌的 10%~20%, 恶性程度高, 易复发转移, 其中脑转移是治疗失败的主要原因之一。Arrigada 等^[1]指出, 治疗后达到完全缓解 (complete response, CR) 的局限期 SCLC 患者, 2 年内脑转移率为 67%, 存活 2 年以上的患者约 50%~80%。研究表明, 治疗后达到 CR 的局限期 SCLC 患者, 行预防性脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI) 可明显降低脑转移发生率, 提高 3 年总生存率 (overall survival, OS)^[2]。但

也可引起神经认知功能障碍。回顾性研究发现, 约 40% 的患者放疗 1 年后认知及记忆能力出现一定的下降^[3]。虽然 PCI 的疗效较为肯定, 但其适用范围、介入时机、剂量分割, 以及远期神经毒副作用 (long-term neurotoxicity, NT) 等一系列问题尚存争议, 有待进一步研究。

1 预防性脑照射的作用及其适用范围

即使治疗后达 CR 的局限期 SCLC 患者, 仍有 50% 会出现脑转移^[4]。行 PCI 可降低其脑转移发生率, 但对是否提高远期总体生存率存在争议^[5], 一项

通讯作者: 陈明, 副院长, 主任医师, 博士; 浙江省肿瘤医院胸部内科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号 (310022); E-mail: chenming@zjcc.org.cn

收稿日期: 2017-02-06; **修回日期:** 2017-03-03

纳入 294 例局限期患者的荟萃分析显示,CR 患者 2 年内脑转移发生率 PCI 组与对照组分别为 40% vs. 67% ($P<0.001$)。2 年生存率 PCI 组较对照组提高 7.5% (29% vs. 21.5%, $P=0.014$), 3 年生存率提高 7% (28.5% vs. 21.5%, $P=0.012$)。Meert 等^[6]的荟萃分析显示,PCI 后患者脑转移危险系数为 0.48,CR 患者可有生存获益[危险比(hazard ratio,HR)=0.82,95% CI:0.71~0.96]。虽然行 PCI 可获益,但这些患者尚未进行系统的神经心理学和大脑图像评估,结论仍待进一步验证。Patel 等^[7]的研究纳入 7995 例局限期 SCLC 患者,结果显示,PCI 组患者 2 年、5 年、10 年生存率分别为 42%、19%、9%,非 PCI 组分别为 23%、11%、6% ($P<0.001$)。

目前,针对老年局限期 SCLC 患者是否行 PCI 的研究不多,但局限期 SCLC 患者中老年人并不少见,约有 50% 为 70 岁以上^[8]。Bree 等^[9]回顾性分析了 1926 例局限期 SCLC 患者,年龄 70~94 岁,PCI 组 2 年、5 年生存率分别为 33.3% 和 11.6%,非 PCI 组分别为 23.1% 和 8.6% ($P=0.028$)。可见,老年局限期 SCLC 患者行 PCI 也可获益。此外,多因素分析显示,PCI 还可作为局限期 SCLC 患者改善 OS 的一个独立影响因素 (RR=0.72,95% CI:0.54~0.97, $P=0.032$)。考虑到高龄患者耐受度及 PCI 后可能出现的神经认知功能障碍,目前,临床上高龄患者应用 PCI 较少^[10]。Kaesmann 等^[11]的回顾性分析也显示,行 PCI 可提高老年患者 OS ($P<0.001$)。研究发现,KPS 评分 >70 ($P<0.001$) 和 N_{0-2} ($P<0.001$),与总生存率呈正相关。北中央癌症组的一项研究纳入 155 例年龄 ≥ 70 岁局限期 SCLC 患者,其中 91 例患者接受 PCI (30Gy/15 次或 25Gy/10 次),PCI 组与非 PCI 组的中位生存时间分别为 12 个月和 7.6 个月,3 年总生存率分别为 13.2% 和 3.1% ($P=0.001$)。但 PCI 组发生三级或三级以上不良事件的概率更高,与对照组相比分别为 71.4% 和 47.5% ($P=0.0031$)。此外,病理分期仍然是影响生存的首要因素 ($P=0.0072$)^[12]。Ahsan 等回顾性分析了单中心的 658 例患者,结果显示,对于年龄 ≥ 70 岁且肿瘤直径 ≥ 5 cm 的患者,行 PCI 并未有生存获益 (39.4% vs. 40.9%, $P=0.739$),但对于肿瘤直径 <5 cm 的患者,OS 有一定差异,但未达到统计学意义 (62.5% vs. 35.8%, $P=0.056$)^[13]。因此,这部

分患者是否行 PCI 仍存争议,有待进一步探索。

2 早期术后 SCLC 患者是否需要行预防性脑照射

完全切除的局限期 SCLC 患者脑转移发生率不低,其中 I 期患者术后脑转移发生率为 6.25%~11%,II 期为 25%~38%,III 期为 11%~29.1%^[14-16]。此外,病理完全切除和不完全切除患者 3 年脑转移发生率存在显著性差异 (20.5% vs. 42.9%, $P=0.028$)^[16]。目前,这些患者是否行 PCI 的必要性仍存争议,尚缺乏前瞻性随机对照研究。

Bischof 等^[17]回顾性分析了 39 例完全切除的局限期 ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) SCLC 患者。结果显示,未行 PCI 的 18 例患者中有 4 例患者出现脑转移,而行 PCI 的 21 例患者无一例出现脑转移,PCI 组较对照组无进展生存期显著改善 ($P=0.001$)。Zhu 等的研究回顾分析了 193 例局限期 SCLC 患者,显示 PCI 组 2 年生存率和 5 年生存率分别为 92.5% 和 54.9%,而非 PCI 组分别为 63.2% 和 47.8% ($P=0.005$)。但 I 期患者行 PCI 并未获益^[18]。另一项研究回顾分析了 349 例完全切除的局限期 SCLC 患者,PCI 组较非 PCI 组总生存期显著延长 (36.4 个月 vs. 25.62 个月, $P=0.023$)。亚组进一步分析显示,脑转移率方面,III 期患者可明显从 PCI 中获益,PCI 组较非 PCI 组分别为 (14% vs. 27.8%, $P=0.018$),I 期、II 期(患者行 PCI 虽可降低脑转移发生率,但无统计学差异 (10.5% vs. 13.6%, $P=0.389$) (12.8% vs. 22.4%, $P=0.094$)。总生存期方面,II 期、III 期患者行 PCI 后可有生存获益 (36.40 个月 vs. 24.05 个月, $P=0.047$) (29.34 个月 vs. 21.16 个月, $P=0.009$),对于 I 期患者,未可获益 ($P=0.282$)^[19]。因此,研究者认为完全切除的 I 期患者发生脑转移风险较小,可不予 PCI,但 II 期、III 期患者仍应予 PCI。有报道显示,I 期 SCLC 患者脑转移率仅约 6.25%~11%,可能是 I 期患者术后行 PCI 未能带来生存获益原因之一^[20]。

到目前为止,很少有研究评估 $T_{1-2}N_0M_0$ 的局限期 SCLC 患者术后行 PCI 的疗效^[21]。一项基于国家癌症数据库 (NCDB) 的研究,纳入 1574 例局限期 SCLC 患者 ($T_{1-2}N_0M_0$),其中 99 例患者术后行 PCI。结果显示,PCI 组较单纯手术组生存显著性改善,中位

生存期分别为 66.0 个月 vs. 42.1 个月 ($P<0.001$), 5 年 OS 分别为 52.7% vs. 40.4% ($P<0.001$), 完全切除的 I 期患者行 PCI 也可获益^[22]。虽然 I 期患者脑转移风险相对较小, 但没有明确数据表示不推荐行 PCI。I 期 SCLC 患者行 PCI, 仍需要充分权衡 PCI 后潜在的风险与其带来的益处。

3 预防性脑照射剂量分割

PCI 的最优剂量和分割方式仍在探索中。Aupérin 等^[2]的研究间接比较了四种放疗剂量 (8Gy, 24~25Gy, 30Gy, 36~40Gy), 提示放疗剂量越高脑转移发生率越低 ($P=0.01$), 但剂量高低对生存率无显著性影响。一项 III 期试验纳入 720 例 CR 患者, 随机分组行 PCI, 放疗剂量分别为 25 Gy/10 次、36Gy/18 次、36Gy/24 次 (1.5Gy, 2 次/d)。结果显示, 放疗剂量较高组 2 年脑转移发生率较标准剂量组低 (23% vs. 29%, $P=0.18$), 但两组差异无统计学意义^[23]。之后进行的 RTOG 0212 II 期试验对这三种剂量分割方式进一步研究。发现累计达 1 年时, 高放射剂量组 (36Gy) 较低剂量组 (25Gy) 发生慢性神经毒性的概率明显增加 ($P=0.02$)^[24]。另有研究表明采用 25Gy/10 次放疗较 30Gy/15 次可有明显生存获益 ($HR=0.67$, 95%CI: 0.49~0.94, $P=0.0182$), 由于是回顾性研究, 该结果尚不能作为定论^[25]。SCLC 患者行 PCI 的最佳剂量尚未统一, 2015 年版 NCCN 指南认为分割剂量 25Gy/10 次或 30Gy/10~15 次均可^[21]。一项大型随机临床试验 (PCI 99-01) 显示接受 30Gy/10~15 次比接受 25Gy/10 次的患者有更高死亡率, 且发生慢性神经毒性的概率也更高。因此, 2016 版指南推荐 25Gy/10 次为标准剂量^[26]。

4 预防性脑照射的介入时机

PCI 介入时机可能是影响脑转移发生率的重要因素之一。一项研究纳入 86 例局限期 SCLC 患者, 患者均接受同期放化疗 (包括 5~6 个周期 EP 方案化疗, 在化疗开始时立即开始胸部放疗), 结果显示早期 PCI 组 (放疗结束后或最后一程化疗开始前即开始 PCI) 脑转移发生率低于晚期 PCI 组 (放化疗后达到 CR 开始 PCI) (7.3% vs. 20%, $P=0.009$)^[27]。

Schild 等^[28]研究采用 PCI 早期介入, 在 6 程化疗中的第 3 程评价疗效, 只要有效便开始 PCI (25Gy/10 次)。结果显示, 接受 PCI 的 61 例患者只有 1 例 (1.6%) 发生脑转移, 而发生 4 度血液学毒性的患者却占 75%, 这是由于颅骨骨髓占人体骨髓的 12%, PCI 与化疗相叠加必然导致严重血液学毒性^[29,30]。很多研究报道 PCI 后神经系统毒性与同期化疗有关。因此, PCI 不应与化疗同时进行, 建议在化疗及胸部放疗结束后 3~6 周进行^[31]。

Qiu 等^[32]回顾了 185 例局限期 SCLC 患者, 其中 92 例患者接受了早期 PCI, 93 例患者接受了晚期 PCI (从初始化疗开始和开始 PCI 之间的中值时间 6 个月建立早期和晚期 PCI 组)。研究显示, 晚期 PCI 组较早期 PCI 组 3 年脑转移发生率增加, 但无统计学差异 ($P=0.875$)。中位生存时间方面, 早期介入或晚期介入无统计学差异 ($P=0.361$)。PCI 的最佳介入时机仍在一步探索中。

5 预防性脑照射后的神经毒副作用

多项随机对照试验与荟萃分析表明, CR 患者行 PCI 可有明确的生存获益, 但也可能造成患者后期神经认知功能减退^[1,33]。

PCI 期间急性毒副作用通常是可控的, 主要包括脱发、皮肤红斑、头痛、无力、恶心、呕吐和心情改变等。而脑水肿、颅内高压等副反应放疗时常规给予脱水等对症处理后, 已变得少见。相关研究表明, 后期的放疗反应主要有记忆力下降、智力障碍、共济失调甚至痴呆^[1]。许多研究把脑 CT/MRI 检查作为评估神经认知功能的一部分, 但检查可见的脑萎缩、脑室扩张、脑室周围及脑皮质下白质异常等影像学改变, 并不意味着患者一定出现了神经认知功能障碍。此外, 关于 PCI 后神经毒副作用的报道, 大部分为小样本回顾性研究, 未记录治疗前神经认知功能基线状态。除 PCI 外, 化疗、高龄、脑血管高危因素、疾病本身、吸烟等都可能影响神经毒性的发生^[33,34]。

Arriagada 等^[1]的大型前瞻性随机对照研究纳入 294 例治疗后疗效评价达 CR 的局限期 SCLC 患者, 随机分为 PCI 组 (24Gy/8 次) 和观察组。两组在治疗前后均应用神经心理学测试及脑 CT 检查对患者进行评价。结果发现, 两组神经系统功能受损的发生概

率、CT显示脑萎缩和脑室扩张的发生率均无统计学差异。前瞻性研究显示,约40%~47%的患者在治疗前就已经存在一定程度的神经认知功能障碍,且行PCI前后神经认知功能并无统计学差异^[35,36]。

一项研究显示年龄 ≥ 60 岁的患者,PCI后1年累计神经系统毒性发生率为83%,60岁以下患者为56%($P=0.009$)^[23]。Le Pêchoux等^[37]的研究分析评估了720例局限期SCLC患者的生活质量及神经认知功能。结果显示,随着时间的推移,患者有轻微的认知功能下降($P<0.005$),但PCI后的3年内很少有患者发生生活质量或神经认知功能的严重恶化。Nakahara等^[38]的研究纳入40例局限期SCLC患者,PCI组认知功能障碍发生率较非PCI组分别为42% vs. 9%($P=0.0357$)。此外,研究提示,年龄 >65 岁的患者出现痴呆($P=0.0028$)和步态障碍($P=0.0291$)的概率更高。因此,PCI后出现的副作用可能更频繁地出现在高龄患者,也许与高龄患者本身大脑功能减退有关。

有研究认为神经元干细胞大部分聚集在海马齿状回,全脑放疗时造成该位置的损伤,是导致认知功能障碍的主要原因。而海马区转移率较低,约3%~8.6%,一部分研究者即提出行PCI时,进行海马区保护或可降低PCI后出现神经认知功能障碍的概率^[39-43]。Ghia等^[40]研究回顾了100例局限期SCLC患者,共272个转移灶,海马区周围5mm内转移率为3.3%,占有所有患者的8%。86.4%的转移灶在海马区域15mm范围之外。Kundapur等^[41]研究统计了59例脑转移患者,海马区转移共3例(5.1%),359处脑转移灶中仅3处是海马区。Gondi等^[44]回顾了371例患者,1133个转移病灶中海马区周围5mm内转移率为3%,占有所有患者的8.6%,但海马区本身未观察到转移灶。因此,小细胞肺癌患者行PCI时进行海马区保护,具有一定可行性。

Tsai等^[45]的一项前瞻性研究纳入24例患者,以自身作为对照,PCI时行海马区保护。治疗前后皆用Wechsler记忆测试量表对患者进行神经认知功能评估。结果显示,海马区保护后患者神经认知功能前后无明显变化($P=0.042$)。当海马区完全保护时,PCI时相应的EQD2(biologically equivalent doses in 2-Gy fractions)剂量 $<12.60\text{Gy}$ 是安全的,不会出现神经认知功能障碍,而10%、50%、80%的海马区域受到照

射时,相应安全的EQD2剂量为 $<8.81\text{Gy}$, $<7.45\text{Gy}$ 和 $<5.83\text{Gy}$ 。Gondi等^[46]在不影响大脑其他部位剂量分布的前提下,采用IMRT技术以尽量保护海马区。结果显示,给予30Gy/10次放疗时,可以降低该部位中位剂量5.5Gy~7.8Gy,最多可降低12.8Gy~15.3Gy。另一项研究比较了三种不同放疗计划(3D-CRT、dIMRT、RapidArc)应用于PCI时行海马保护的剂量学区别。当满足标准剂量30Gy/10次时,运用3D-CRT为最优计划,可将海马区剂量相对降到最低($P<0.05$)^[47]。

部分研究认为促红细胞生成素、锂、褪黑激素和美金刚胺为潜在的神经保护剂^[48-51]。过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂和肾素—血管紧张素系统阻断剂,在用于治疗2型糖尿病、高脂血症和高血压的前期临床研究中,已明确这些药物可预防或改善放射导致的认知功能损伤^[52,53]。

综上所述,CR患者行PCI已得到广泛认可,目前推荐标准剂量为25Gy/10次,建议胸部放化疗结束后3~6周左右进行,避免与化疗同期应用。早期完全切除的局限期SCLC患者脑转移率仍不可低估,考虑到PCI后潜在的神经毒性,完全切除的患者(尤其I期患者)是否需PCI,仍需权衡利弊。高龄患者出现神经毒性的风险似乎更高,是否PCI目前仍存争议。已有明显神经认知功能障碍者不推荐PCI。临床中,PCI前需充分评估患者身体耐受度,尽可能给予患者个体化精准治疗。

参考文献:

- [1] Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission[J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87(3): 183-190.
- [2] Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission[J]. J Engl J Med, 1999, 341(7): 476-484.
- [3] Sun A, Bae K, Gore EM, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(3): 279-286.
- [4] Cécile LP, Alexander S, Ben JS, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer[J]. Lancet Oncol, 2016, 17: e277-e293.

- [5] Rosenstein M,Armstrong J,Kris M,et al. A reappraisal of the role of prophylactic cranial irradiation in limited small cell carcinoma of the lung [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1991,24:43-48.
- [6] Meert A,Paesmans M,Berghmans T,et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer;a systematic review of the literature with meta-analysis [J]. *BMC Cancer*,2001,14(1):1-7.
- [7] Patel S,Macdonald OK,Suntharalingam M,et al. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer[J]. *Cancer*,2009,115(4):842-850.
- [8] Behera M,Ragin C,Kim S,et al. Trends,predictors,and impact of systemic chemotherapy in small cell lung cancer patients between 1985 and 2005[J].*Cancer*,2016,122(1):50-60.
- [9] Bree R,Kim S,David M,et al. Effect of prophylactic cranial irradiation on survival in elderly patients with limited stage small cell lung cancer [J]. *Cancer*,2013,119(21):3753-3760.
- [10] Ludbrook JJ,Truong PT,MacNeil MV,et al. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community based population analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2003,55(5):1321-1330.
- [11] Kaesmann L,Janssen S,Rades D,et al. Karnofsky performance score,radiation dose and nodal status predict survival of elderly patients irradiated for limited-disease small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*,2016,36(8):4177-4180.
- [12] 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]. *J Geriatr Oncol*,2015,6(2):119-126.
- [13] Farooqi AS,Holliday EB,Allen PK,et al. Prophylactic cranial irradiation after definitive chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer;do all patients benefit? [J]. *Radiother Oncol*,2017,122(2):307-312.
- [14] Nakamura H,Kato Y,Kato H,et al. Outcome of surgery for small-cell lung cancer-response to induction chemotherapy predicts survival[J]. *Thorac Cardiovasc*,2004,52(4):206-210.
- [15] Tsuchiya R,Suzuki K,Yet I,et al. Phase II trial of post-operative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-III A small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101) [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2005,129(5):977-983.
- [16] Gong L,Wang QI,Zhao L,et al. Factors affecting the risk of brain metastasis in small cell lung cancer with surgery: is prophylactic cranial irradiation necessary for stage I-III disease? [J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*,2013,85(1):196-200.
- [17] Bischof M,Debus J,Herarth K,et al. Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-III with or without radiotherapy[J]. *Strahlenther Onkol*,2007,183(12):679-684.
- [18] Zhu H,Guo H,Shi F,et al. Prophylactic cranial irradiation improved the overall survival of patients with surgically resected small cell lung cancer,but not for stage I disease[J]. *Lung Cancer*,2014,86(3):334-338.
- [19] Xu J,Yang H,Fu X,et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with surgically resected small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*,2017,12(2):347-353.
- [20] Zhu H,Bi Y,Han A,et al. Risk factors for brain metastases in completely resected small cell lung cancer;a retrospective study to identify patients most likely to benefit from prophylactic cranial irradiation [J]. *Radiat Oncol*,2014,9(1):1-7.
- [21] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Small Cell Lung Cancer (version 2.2015)[M]. Washington:National Comprehensive Cancer Network,2015.
- [22] Chi-Fu JY,Derek Y,Paul J,et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early stage small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*,2016,34(10):1057-1064.
- [23] Le Pécoux 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 randomised clinical trial [J]. *Lancet Oncol*,2009,10(5):467-474.
- [24] 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 small-cell lung cancer [J]. *J Radiat Oncol Biol Phys*,2011,81(1):77-84.
- [25] Schild SE,Foster NR,Meyers JP,et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer:findings from a North Central Cancer Treatment Group Pooled Analysis[J]. *Ann Oncol*,2012,23(11):2919-2924.
- [26] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Small Cell Lung Cancer (version 1.2016)[M]. Washington:National Comprehensive Cancer Network,2016.
- [27] Sas-Korczyńska B,Korzeniowski S,Wójcik E. Comparison of the effectiveness of “late” and “early” prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer[J]. *Strahlenther Onkol*,2010,186(6):315-319.
- [28] Schild SE,Bonner JA,Hillman S,et al. Results of a phase II study of high- dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and etoposide in limited-stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53)[J]. *J Clin Oncol*,

- 2007, 25(21):3124–3129.
- [29] Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, et al. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(3):627–642.
- [30] Fleck JF, Einhorn LH, Lauer RC, et al. Is prophylactic cranial irradiation indicated in small-cell lung cancer? [J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8(2):209–214.
- [31] Hu X, Bao Y, Zhang L, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial[J]. *Cancer*, 2012, 118(1):278–287.
- [32] Qiu G, Du X, Zhou X, et al. Prophylactic cranial irradiation in 399 patients with limited-stage small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(4):2654–2660.
- [33] Qiu YF, Liu ZG, Yang WJ, et al. Research progress in the treatment of small cell lung cancer [J]. *Journal of Cancer*, 2017, 8(1):29–38.
- [34] Fonseca R, O'Neill BP, Foote RL, et al. Cerebral toxicity in patients treated for small-cell carcinoma of the lung[J]. *Mayo Clin Proc*, 1999, 74(5):461–465.
- [35] Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicenter randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33(11):1752–1758.
- [36] Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, et al. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation [J]. *Cancer*, 2008, 112(3):589–595.
- [37] Le Péchoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01)[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5):1154–1163.
- [38] Nakahara Y, Takagi Y, Okuma Y, et al. Neurotoxicity due to prophylactic cranial irradiation for small-cell lung cancer: a retrospective analysis [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(5):1048–1052.
- [39] Qu XM, Mishra MV, Bauman GS, et al. Cost-effectiveness of prophylactic cranial irradiation with hippocampal avoidance in limited stage small cell lung cancer [J]. *Radiation Oncol*, 2017, 122(3):411–415.
- [40] Ghia A, Tome WA, Thomas S, et al. Distribution of brain metastasis in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4):971–977.
- [41] Kundapur V, Ellchuk T, Ahmed S, et al. Risk of hippocampal metastases in small cell lung cancer patients at presentation and after cranial irradiation: a safety profile study for hippocampal sparing during prophylactic or therapeutic cranial irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(4):781–786.
- [42] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34):3810–3816.
- [43] Schloesser D, Moore E, Robbins ME. Molecular pathways: radiation-induced cognitive impairment [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(9):2294–2300.
- [44] Gondi V, Tome WA, Marsh J, et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933[J]. *Radiation Oncol*, 2010, 95(3):327–331.
- [45] Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a ‘how-to’ technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(4):1244–1252.
- [46] Tsai PF, CC Yang, TY Huang, et al. Hippocampal dosimetry correlates with the change in neurocognitive function after hippocampal sparing during whole brain radiotherapy: a prospective study [J]. *Radiation Oncology*, 2015, 10(1):1–15.
- [47] Wang BH, Hua W, Gu X, et al. Dosimetric study of different radiotherapy planning approaches for hippocampal avoidance whole-brain radiation therapy (HA-WBRT) based on fused CT and MRI imaging [J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2015, 38(4):1–9.
- [48] Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) [J]. *Stroke*, 2002, 33(7):1834–1839.
- [49] Senzer N. Rationale for a phase III study of erythropoietin as a neurocognitive protectant in patients with lung cancer receiving prophylactic cranial irradiation[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(19):47–52.
- [50] Yazlovitskaya EM, Edwards E, Thotala D, et al. Lithium treatment prevents neurocognitive deficit resulting from cranial irradiation [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(23):11179–11186.
- [51] Weitzel DH, Tovmasyan A, Ashcraft KA, et al. Radioprotection of the brain white matter by Mn (III) n-Bu-toxyethylpyridylporphyrin-based superoxide dismutase mimic MnTnBuOE-2-PyP5+[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(1):70–79.
- [52] Morganti JM, Jopson TD, Liu S, et al. Cranial irradiation alters the brain’s microenvironment and permits CCR2+ macrophage infiltration[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93650.
- [53] Dye NB, Gondi V, Mehta MP, et al. Strategies for preservation of memory function in patients with brain metastases[J]. *Clin Oncol*, 2015, 4(2):24.