

# Role of postoperative radiotherapy in treatment of non-microcellular lung cancer

## Rola radioterapii pooperacyjnej w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (3) 2008

Opinion article/Artykuł poglądowy

---

ANNA BRZozowska, MARIA MAZURKIEWICZ

Katedra i Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz

---

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Dr n. med. Anna Brzozowska

Katedra i Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Lublinie

ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, Poland

tel. 081-747-56-82; e-mail:annabrzo@poczta.onet.pl

### Statistic/Statystyka

---

Word count/Liczba słów 1769/1551

Tables/Tabele 4

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 38

---

Received: 20.09.2007

Accepted: 29.10.2007

Published: 27.02.2008

### Summary

Preferred method of treatment of patients with non-small cell lung cancer of early degrees of progression is an operative procedure. In spite of early stage, results of the treatment are still bad, because during observation remote metastases reveal in over 50% of patients and local recurrences in almost 10 % of patients. Bad prognosis in patients with lung cancer after radical operation induces to apply complementary treatment. As far as such treatment appeared to be effective in patients with other malignant neoplasms, it remains controversial in case of patients with lung cancer. The paper presents the most important studies evaluating the role of postoperative radiotherapy in patients with lung cancer after complete operation.

**Key words:** non-microcellular lung cancer, postoperative radiotherapy

### Streszczenie

Preferowanym sposobem leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnych stopniach zaawansowania jest zabieg operacyjny. Mimo niskiego stopnia zaawansowania wyniki leczenia operacyjnego są nadal złe, bowiem u ponad 50% chorych dochodzi w trakcie obserwacji do ujawnienia się przerzutów odległych, a u prawie 10 % wznowy miejscowej. Złe rokowanie u chorych na raka płuca po operacji radykalnej skłania do zastosowania u nich leczenia uzupełniającego. O ile jednak leczenie takie okazało się skuteczne u chorych na inne nowotwory złośliwe, to pozostaje ono kontrowersyjne u chorych na raka płuca. Praca przedstawia najważniejsze badania oceniające rolę pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka płuca po doszczętnej operacji.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, radioterapia pooperacyjna

## INTRODUCTION

Main reason of deaths caused by malignant neoplasms in Poland, in women as well as in men, is lung cancer [1]. Non-small cell lung cancer is a neoplasm of bad prognosis. Average 5-year-long survival of patients varies in dependence on the degree of progression from 71% for the degree Ia to 5% in the degree IV (table 1) [2].

Preferred method of therapy of patients with I, II and IIIA degree of progression is an operative procedure - lobectomy or pneumonectomy combined with hilar and mediastinal lymphadenectomy.

Lack of completion of the operation in patients with lung cancer, independently on applied criteria of its evaluation, is a factor negatively influencing survival time of the patients [3, 4, 5]. Snijder et al. showed that in patients radically operated in I degree of non-small cell lung cancer 5-year-long survival time amounted to 54% in comparison to 27% in patients after incompletely operation [6].

## TYPE OF OPERATIONAL PROCEDURE

With regard to frequent occurrence of recurrences and remote metastases in patients with lung cancer, in which operation recognized as radical was performed on the basis of UICC guidelines [7, 8], Ramon Rami Porta et al. suggested in 2005 that operation of lung cancer should have been recognized as radical if:

1. in margins (bronchial, vascular, peribronchial tissues and peripheral of tissues surrounding the tumour) tumour cells were not found,
2. at least lobe-specific lymph nodes as well as proper groups of nodes in dependence of the tumour localization were removed. At least 6 removed lymph nodes contained 3 nodes N1, 3-N2 within at least one from group 7,
3. infiltrations of lymph nodes' capsules were not stated,
4. metastases in the highest removed group of lymph nodes were not stated.

According to these authors, non radical resection is an operation, in which tumour cells in surgical margins are present, infiltration of lymph nodes' capsules occurs, lymph nodes evaluated by surgeon as metastatically occupied remain and tumour cells in pleural and pericardial fluids are present [9].

**Tab. 1.** Prognosis in non-small cell lung cancer in dependence on the degree of progression pTNM

| pTNM         | 5-year-long survival (%) |
|--------------|--------------------------|
| T1N0M0       | 63-71                    |
| T2N0M0       | 53-61                    |
| T1N1M0       | 43-67                    |
| T2N1M0       | 33-45                    |
| T3N0M0       | 28-49                    |
| T3N1M0       | 15-39                    |
| T1-3 N2 M0   | 19-27                    |
| T4 N0-3 M0   | 16-18                    |
| T1-4 N3 M0   | 5-10                     |
| T1-4 N0-3 M1 | <5                       |

## WSTĘP

Główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce, zarówno kobiet jak i mężczyzn, stanowi rak płuca [1]. Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem o złym rokowaniu. Średnie 5-letnie przeżycie chorych waha się w zależności od stopnia zaawansowania od 71% w stopniu Ia do do 5% w stopniu IV (tabela 1) [ 2].

Preferowanym sposobem leczenia chorych w I, II i IIIA stopniu zaawansowania jest zabieg operacyjny-lobektomia lub pneumonektomia połączona z usunięciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia.

Brak doszczętności operacji u chorych na raka płuca, niezależnie od zastosowanych kryteriów jej oceny, jest czynnikiem negatywnie wpływającym na czas przeżycia pacjentów [3,4,5]. Snijder i wsp. wykazali, iż u chorych operowanych radykalnie w I stopniu niedrobnokomórkowego raka płuca, 5-letni czas przeżycia wyniósł 54% w porównaniu do 27% u chorych po operacji niedoszczętniej [6].

## RODZAJ ZABIEGU OPERACYJNEGO

Ze względu na częste występowanie wznów i przerzutów odległych u chorych na raka płuca, u których przeprowadzono operację uznaną za radykalną w oparciu o zalecenia UICC [7,8], w 2005 roku Ramon Rami Porta i wsp. zaproponowali, by operację raka płuca uznać za radykalną w przypadku, gdy:

1. w marginesach (oskrzelowym, naczyniowym, tkanek okołoskrzelowych i obwodowym tkanek otaczających guz) nie stwierdzono komórek raka,
2. usunięto, co najmniej płatowo specyficzne węzły chłonne, jak również właściwe grupy węzłów w zależności od lokalizacji guza. Usuniętych, co najmniej 6 węzłów chłonnych zawiera 3 węzły N1, 3-N2 a w tym przynajmniej jeden z grupy 7,
3. nie stwierdza się nacieku torebek węzłów chłonnych,
4. nie stwierdza się przerzutów raka w najwyższej usuniętej grupie węzłów chłonnych.

Resekcja nieradykalna według tych autorów to operacja, w której obecne są komórki raka w marginesach chirurgicznych, naciekanie torebek węzłów chłonnych, pozo-

**Tab.1.** Rokowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca w zależności od stopnia zaawansowania pTNM

| pTNM         | Przeżycie 5-letnie (%) |
|--------------|------------------------|
| T1N0M0       | 63-71                  |
| T2N0M0       | 53-61                  |
| T1N1M0       | 43-67                  |
| T2N1M0       | 33-45                  |
| T3N0M0       | 28-49                  |
| T3N1M0       | 15-39                  |
| T1-3 N2 M0   | 19-27                  |
| T4 N0-3 M0   | 16-18                  |
| T1-4 N3 M0   | 5-10                   |
| T1-4 N0-3 M1 | <5                     |

In situation, when cells in the line of cut are not stated but there are present: metastases in lymph nodes of the highest removed group, tumour cells in pleural fluid, margin in bronchus contains tumour cells *in situ*, and number and groups of removed lymph nodes do not fulfil criteria of radical resection, the authors suggest to evaluate such resection as unsafe [9].

#### INDICATIONS FOR POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY

The treatment by choice in patient suffering from lung cancer after incomplete resection is radiotherapy. The most frequently applied is a dose of 60-70 Gy (fractional dose of 2Gy) on a little area covering stump of bronchus or anatomical boundary of lymph nodes group, where infiltration and crossing the capsule of lymph node were stated. At lack of metastases in lymph nodes after incomplete resection, their irradiation is not recommended [10].

Despite of low degree of progression in over half of radically operated patients remote metastases reveal and in 10% of patients local recurrences occur during observation (table 2).

Significantly worse prognosis characterizes patients with histologically diagnosed presence of cancer metastases in hilar and/or mediastinal lymph nodes, large tumour size as well as non-squamous epithelial form of lung cancer (table 3).

Local recurrences and remote metastases were observed respectively in 9-28% and 22-39% of patients with N1 feature, while in patients with N2 feature - 13% and 52%, respectively [11, 12, 14]. Furthermore, important influence on results of treatment has number of metastatically occupied single lymph nodes as well as groups of nodes [15, 16]. Prognostic significance of extracapsular infiltration of lymph nodes in patients suffering from lung cancer is not unequivocally established, however there are reports, in which unfavourable influence of infiltration on

stawienie przez chirurga węzłów chłonnych ocenionych jako zajęte przerzutowo oraz komórki raka w płynie opłucnowym lub osierdziowym [9].

W sytuacji, gdy nie stwierdza się komórek w linii cięcia, ale obecne są: przerzuty w węzłach chłonnych najwyższej usuniętej grupy, komórki raka w płynie opłucnowym, margines w oskrzeli zawiera komórki raka *in situ*, a liczba i grupy usuniętych węzłów chłonnych nie spełniają kryteriów resekcji radykalnej, autorzy proponują by resekcję taką ocenić jako niepewną [9].

#### WSKAZANIA DO RADIOTERAPII POOPERACYJNEJ

Leczeniem z wyboru u chorych na raka płuca po niedoszczętej resekcji pozostaje radioterapia. Najczęściej podawana jest dawka 60-70 Gy (dawka frakcyjna 2Gy) na niewielki obszar obejmujący kikut oskrzela lub anatomiczne granice grupy węzłów chłonnych, w której stwierdzono nacieki i przekraczanie torebki węzła. Po resekcji nieradykalnej, przy braku przerzutów w węzłach chłonnych napromienianie ich nie jest rekomendowane [10].

U ponad połowy operowanych radykalnie chorych, mimo niskiego stopnia zaawansowania, w trakcie obserwacji dochodzi do ujawnienia się przerzutów odległych, a u co 10 chorego wznowy miejscowej (tabela 2).

Znacząco gorsze rokowanie cechuje chorych z potwierdzoną histologicznie obecnością przerzutów raka w węzłach chłonnych wnęki i/lub śródpiersia, dużą objętością guza jak i postacią niepłaskonabłonkowa raka płuca (tabela 3).

Wznowy miejscowe i przerzuty odległe obserwowano odpowiednio u 9-28% i 22-39% chorych z cechą N1, natomiast u chorych z cechą N2 odpowiednio u 13% i 52% [11,12,14]. Ponadto istotny wpływ na wyniki leczenia ma liczba zajętych przerzutowo zarówno pojedynczych węzłów chłonnych i grup węzłowych [15,16]. Znaczenie prognostyczne naciekania pozatorebkowego

**Tab. 2.** Failures in treatment of patients operated because of non-small cell lung cancer [38]

| pTNM               | 5-year-long survival (%) | Local recurrences (%) | Remote metastases (%) |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| T1N0M0             | 67                       | 10                    | 15                    |
| T2N0M0             | 57                       | 10                    | 30                    |
| T1N1M0             | 55                       | —                     | —                     |
| T2-3 N1M0          | 39-38                    | 12                    | 40                    |
| T3N1M0<br>T1-3N2M0 | 25-23                    | 15                    | 60                    |

**Tab. 2.** Niepowodzenia leczenia u chorych operowanych z powodu na niedrobnokomórkowego raka płuca [38]

| pTNM               | Przeżycie 5-letnie (%) | Wznowa miejscowa (%) | Przerzuty odległe (%) |
|--------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| T1N0M0             | 67                     | 10                   | 15                    |
| T2N0M0             | 57                     | 10                   | 30                    |
| T1N1M0             | 55                     | —                    | —                     |
| T2-3 N1M0          | 39-38                  | 12                   | 40                    |
| T3N1M0<br>T1-3N2M0 | 25-23                  | 15                   | 60                    |

survival time was proved [17, 18]. In the study of Lee et al. 5-year-long survival time of patients with IIIA stage of lung cancer without infiltration of capsules of lymph nodes amounted to 30.4% and it was significantly longer than in case of patients with confirmed infiltration – 16.8% [19].

Bad prognosis in patients with lung cancer after radical operation induces to apply complementary treatment. As far as such treatment turned out to be effective in case of patients with breast cancer or colorectal carcinoma, it still remains controversial in patients with lung cancer.

Role of postoperative radiotherapy in patients radically operated because of lung cancer is evaluated in numerous studies for many years. According to analyses from 70s and 80s, application of postoperative radiotherapy of mediastinum extended survival time of patients, especially those with metastases in lymph nodes [20, 21, 22]. However, later studies did not confirm such effectiveness of radiotherapy (table 4).

As most of the studies showed application of postoperative radiotherapy decreased frequency of local recurrences but did not significantly influence survival time of examined patients (table 4).

Clinical trial of III phase carried out by The North American Lung Cancer Study Group (LCSG) included patients operated because of squamous epithelial lung cancer of II and IIIA stages. In that trial significant decrease of the number of local recurrences in patients irradiated after operation was stated. They occurred only in case of 1% of patients postoperatively irradiated and in 20% of patients subjected only to observation. Postoperative irradiation did not significantly influence total survival time in all patients as well as in particular degrees of progression [25].

węzłów chłonnych u chorych na raka płuca nie jest jednoznacznie ustalone, są jednak prace, w których wykazano niekorzystny wpływ naciekania na czas przeżycia [17,18]. W badaniu Lee i wsp. 5-letni czas przeżycia chorych na raka płuca w stopniu IIIA bez naciekania torebek węzłów chłonnych wynosił 30,4% i był istotnie dłuższy aniżeli u chorych z potwierdzonym naciekiem 16,8% [19].

Złe rokowanie u chorych na raka płuca po operacji radykalnej skłania do zastosowania u nich leczenia uzupełniającego. O ile jednak leczenie takie okazało się skuteczne u chorych na raka piersi czy jelita grubego, to pozostaje ono kontrowersyjne u chorych na raka płuca.

Rola pooperacyjnej radioterapii u chorych operowanych radykalnie z powodu raka płuca jest oceniana w badaniach od wielu lat. W analizach z lat 70-tych i 80-tych zastosowanie pooperacyjnej radioterapii śródpiersia przedłużyło czas przeżycia chorych, zwłaszcza z przerzutami w węzłach chłonnych [20,21,22]. Późniejsze badania jednak nie potwierdziły takiej skuteczności radioterapii (tabela4).

Jak wykazała większość badań zastosowanie radioterapii pooperacyjnej obniżało częstość wznów miejscowych, nie mając istotnego wpływu na czas przeżycia chorych (tabela 4).

Badanie III fazy przeprowadzone przez The North American Lung Cancer Study Group (LCSG) objęło chorych operowanych z powodu płaskonabłonkowego raka płuca w stopniach zaawansowania II i IIIA. W badaniu tym stwierdzono istotne zmniejszenie liczby wznów miejscowych u chorych napromienianych po operacji. Wystąpiły one bowiem zaledwie u 1% chorych napromienianych pooperacyjnie i aż u 20% chorych poddanych jedynie obserwacji. Napromienianie pooperacyjne nie miało istotnego wpływu na całkowity czas

**Tab. 3.** Results of treatment of patients operated because of non-small cell lung cancer [36]

| Author                | Degree of progression           | Number of patients | Local recurrences (%) | Remote metastases (%) |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Feld et al. [11]      | T1N0                            | 162                | 9                     | 17                    |
|                       | T2N0                            | 196                | 11                    | 30                    |
| Pairolero et al. [12] | T1N0                            | 170                | 6                     | 15                    |
|                       | T2N0                            | 158                | 6                     | 23                    |
| Thomas et al. [13]    | T1N0 – squamous epithelial      | 226                | 5                     | 7                     |
|                       | T1N0 – other histological forms | 346                | 9                     | 17                    |

**Tab. 3.** Wyniki leczenia chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca [36]

| Autor                 | Stopień zaawansowania              | Liczba pacjentów | Wznowy miejscowe (%) | Przerzuty odległe (%) |
|-----------------------|------------------------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| Feld i wsp.[11]       | T1N0                               | 162              | 9                    | 17                    |
|                       | T2N0                               | 196              | 11                   | 30                    |
| Pairolero i wsp. [12] | T1N0                               | 170              | 6                    | 15                    |
|                       | T2N0                               | 158              | 6                    | 23                    |
| Thomas i wsp. [13]    | T1N0 – płaskonabłonkowy            | 226              | 5                    | 7                     |
|                       | T1N0 – inne postacie histologiczne | 346              | 9                    | 17                    |

In a study carried out by Medical Research Council effectiveness of postoperative irradiation with a dose of 40 Gy (fractional dose of 2.6 Gy) in patients suffering from lung cancer in T1-2 N1-2 M0 degrees was evaluated. In group of patients with N1 feature differences in survival time and frequency of recurrence appearance were not proved. Whereas in patients with N2 feature 3-year-lung total survival time was only slightly longer in group of irradiated patients and amounted to 36% in

przeżycia zarówno wszystkich chorych jak i w poszczególnych stopniach zaawansowania [25].

W badaniu przeprowadzonym przez Medical Research Council oceniono skuteczność napromieniania pooperacyjnego dawką 40 Gy (dawka frakcyjna 2,6 Gy) u chorych na raka płuca w stopniu T1-2 N1-2 M0. W grupie chorych z cechą N1 nie wykazano różnic w czasie przeżycia i częstości wystąpienia wznowy. Natomiast u chorych z cechą N2, 3-letni czas przeżycia całkowite-

**Tab. 4.** Studies evaluating role of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer [37]

| Author                       | Number of patients | Total dose/ Fractional (Gy) | Influence of radiotherapy on total survival time (p) | Occurrence of local recurrences radiotherapy/ observation % (p) |
|------------------------------|--------------------|-----------------------------|--|---|
| Izrael et al. [23]           | 230                | 45-55/2-3,3                 | NS   | 12/21 (0,095)   |
| Van Houtte et al. [24]       | 175                | 60/2                        | NS <sup>1</sup>                                      | 4/19 (NS)   |
| Weisenberger (LSCG 773) [25] | 210                | 50/1,8-2                    | NS   | 1/19 (0,001)  |
| Stephens et al. (MRC) [26]   | 308                | 40/2,6                      | NS   | 18/29 (NS)  |
| Debevec et al. [27]          | 74                 | 30/2,5-3                    | NS   | 16/28 (NS)  |
| Lafitte et al. [28]          | 163                | 60/2                        | NS <sup>2</sup>                                      | 15/19 (NS)  |
| Mayer et al. [29]            | 155                | 50-56/2                     | NS   | 6/24 (0,01)   |
| Dautzenberg et al. [30]      | 728                | 60/2-2,5                    | IS (0,002)   | 22/28 (NS)  |
| Feng et al. [31]             | 296                | 60/2                        | NS   | 13/33 (0,01)  |
| Granone et al. [32]          | 98                 | 50,4/1,8                    | IS (0,048)   | 2/23 (0,039)  |

<sup>1</sup> Shortening of survival time in irradiated patients with T 2 feature

<sup>2</sup> Shortening of survival time in irradiated patients (0.08)

**Tab. 4.** Badania oceniające rolę pooperacyjnej radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [37]

| Autor                        | Liczba pacjentów | Dawka całkowita/ frakcyjna (Gy) | Wpływ radioterapii na czas przeżycia całkowitego (p) | Wystąpienie wznowy miejscowej radioterapia/obserwacja % (p) |
|------------------------------|------------------|---------------------------------|--|---|
| Izrael i wsp [23]            | 230              | 45-55/2-3,3                     | NS   | 12/21 (0,095)   |
| Van Houtte i wsp. [24]       | 175              | 60/2                            | NS <sup>1</sup>                                      | 4/19 (NS)   |
| Weisenberger (LSCG 773) [25] | 210              | 50/1,8-2                        | NS   | 1/19 (0,001)  |
| Stephens i wsp (MRC) [26]    | 308              | 40/2,6                          | NS   | 18/29 (NS)  |
| Debevec i wsp.[27]           | 74               | 30/2,5-3                        | NS   | 16/28 (NS)  |
| Lafitte i wsp.[28]           | 163              | 60/2                            | NS <sup>2</sup>                                      | 15/19 (NS)  |
| Mayer i wsp. [29]            | 155              | 50-56/2                         | NS   | 6/24 (0,01)   |
| Dautzenberg i wsp. [30]      | 728              | 60/2-2,5                        | IS (0,002)   | 22/28 (NS)  |
| Feng i wsp. [31]             | 296              | 60/2                            | NS   | 13/33 (0,01)  |
| Granone i wsp. [32]          | 98               | 50,4/1,8                        | IS (0,048)   | 2/23 (0,039)  |

<sup>1</sup> Skrócenie czasu przeżycia u napromienianych chorych z cechą T 2

<sup>2</sup> Skrócenie czasu przeżycia u napromienianych (0,08)

comparison to 21% in control group. Also frequency of local recurrences decreased in irradiated group from 41% to 29% [26].

Mayer et al. also proved that postoperative irradiation of mediastinum in patients with lung cancer significantly ( $p=0.01$ ) decreased occurrence of local recurrences from 24% to 6%. In carried out studies 5-year-long total survival time of the patients and time to recurrence appearance in irradiated group amounted to 29.7% and 27.1% and they were slightly longer than in control group, where they amounted to 20.4% and 15.6%, respectively. However, these differences were not statistically significant [29].

Totally diverse results concerning postoperative radiotherapy were presented in French study and in PORT metanalysis.

Dautzenberg et al. included in the study 728 patients, who after radical operation underwent complementary mediastinum radiotherapy or were subjected to observation. Applied dose was 60 Gy given in 4 fractions weekly for 2.5 Gy or 5 fractions weekly for 2 Gy, in dependence on preferences of centres participating in the study. Patients of I (30% of patients), II (25% of patients) and III (45% of patients) stage were evaluated. 5-year-long total survival time of irradiated patients was significantly ( $p=0.002$ ) shorter than that of remaining patients (30% of 5-year survivals vs. 43% in control group). No differences in number of deaths caused by neoplastic disease were stated. However, number of deaths connected with radiotherapy increased significantly ( $p=0.0001$ ) (72 vs. 24 in control group). Moreover, significant decrease in number of local recurrences was observed only in group of patients with N2 feature. That study met with criticism concerning too high doses applied in radiotherapy, total ones as well as fractional ones, and wide range of degrees of progression [30].

The most important significance in evaluation of the role of postoperative radiotherapy in patients suffering from lung cancer has PORT metanalysis, which included 2128 patients from 9 clinical trials. That metanalysis showed significant shortening of survival time of postoperatively irradiated patients (hazard ratio 1.21) and increase of death risk of 21% in these patients. Negative influence on survivals was observed in subgroup of patients in I/II and N0/N1 stages, while it was not unequivocally determined in patients in III stage or with N2 feature. The metanalysis was also criticized for too large number of patients of I stage without metastases to lymph nodes, which were characterized by low risk of local recurrence and in which benefits from radiotherapy were the smallest. Furthermore, preoperative diagnostic methods, surgical techniques and irradiations applied in the patients diverged from presently applied. In some studies patients were irradiated in conditions of Co60, without use of 3D technique, and applied fractional doses of 2.6-3 Gy increased number of early as well as late complications. Results of that analysis suggest that postoperative radiotherapy in patients with lung cancer is

go był tylko nieco dłuższy w grupie chorych napromienianych i wyniósł 36% w porównaniu do 21% w grupie kontrolnej. Także częstość wznów miejscowych zmniejszyła się w grupie napromienianej z 41% do 29% [26].

Także Mayer i wsp. dowiedli, że napromienianie pooperacyjne śródpiersia u chorych na raka płuca istotnie ( $p=0,01$ ) zmniejsza występowanie wznów miejscowych z 24% do 6%. W przeprowadzonym przez nich badaniu 5-letni czas przeżycia całkowitego chorych i czas do wystąpienia wznowy w grupie napromienianej wyniosły 29,7% i 27,1% i były nieco dłuższe niż w grupie kontrolnej, w której wynosiły odpowiednio 20,4% i 15,6%. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie [29].

Całkowicie odmienne wyniki dotyczące pooperacyjnej radioterapii przedstawiono w badaniu francuskim i metaanalizie PORT.

Dautzenberg i wsp. objęli badaniem 728 chorych, którzy po radykalnej operacji przebyli uzupełniającą radioterapię śródpiersia lub poddani byli obserwacji. Podana dawka wynosiła 60 Gy podawana w 4 frakcjach tygodniowo po 2,5 Gy lub 5 frakcjach tygodniowo po 2 Gy, w zależności od preferencji biorących udział w badaniu ośrodków. Oceniono pacjentów w I (30% chorych), II (25% chorych) i III (45% chorych) stopniu zaawansowania. 5-letni całkowity czas przeżycia chorych napromienianych był istotnie ( $p=0,002$ ) krótszy aniżeli pozostałych chorych (30% przeżyć 5-letnich vs 43% w ramieniu kontrolnym). Nie stwierdzono różnic w ilościach zgonów spowodowanych chorobą nowotworową. Natomiast istotnie ( $p=0,0001$ ) wzrosła liczba zgonów związanych z radioterapią (72 vs 24 w ramieniu kontrolnym). Ponadto istotne zmniejszenie ilości wznów miejscowych zaobserwowano jedynie w grupie chorych z cechą N2. Badanie to spotkało się jednak z krytyką zbyt wysokich dawek stosowanych w radioterapii, zarówno całkowitych jak i frakcyjnych, jak również dużej rozpiętości stopni zaawansowania [30].

Największe znaczenie w ocenie roli pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka płuca ma, obejmująca 2128 chorych z 9 badań klinicznych, metaanaliza PORT. Metaanaliza ta wykazała istotne skrócenie czasu przeżycia chorych napromienianych pooperacyjnie (hazard ratio 1,21) i wzrost ryzyka zgonu tych chorych o 21%. Negatywny wpływ na przeżycia zaobserwowano w podgrupie chorych w stopniu zaawansowania I/II i N0/N1, natomiast nie jest on jednoznacznie określony u chorych w stopniu III lub z cechą N2. Metaanaliza ta była także krytykowana m.in. z powodu dużej liczby chorych w I stopniu zaawansowania bez przerzutów do węzłów chłonnych, których cechuje niskie ryzyko wznowy miejscowej i u których korzyść z radioterapii jest najmniejsza. Ponadto zastosowane u chorych metody diagnostyki przedoperacyjnej, techniki chirurgiczne i napromieniania odbiegały od obecnie stosowanych. W kilku badaniach napromieniano w warunkach Co60, bez użycia techniki 3D, a stosowane dawki frakcyjne 2,6-3 Gy zwiększały ilość powikłań zarówno wczesnych jak i

a factor unfavourably influencing survival time and it should not be used especially in patients after radical operation at low degrees of progression. However, use of postoperative radiotherapy, conducted in accordance with valid quality standards, in patients with N2 feature requires further studies [33].

Results of some other analyses suggest that benefits from postoperative radiotherapy may be reaped by patients of certain progression. The study from Mayo Clinic including 88 patients of III A stage showed that the best results of treatment were obtained after irradiation patients of increased risk with N1 and N2 features with a dose of 50.4 Gy [34]. Evaluating effect of postoperative radiotherapy in over 4000 patients of T1-3 N1-2 stage, Rescigno proved that significantly longer ( $p=0.001$ ) time of 5-year-long total survival characterized patients with N2 feature (22% vs. 16% in control group). Longer (18% vs. 11% in control group,  $p=0.001$ ) 5-year-long survival time was observed also in patients with  $>4$  metastatically occupied lymph nodes [35]. Trodella et al. evaluated effect of postoperative radiotherapy in 104 patients after complete resection of lung cancer in Ia and b stages. Radiotherapy was conducted on the basis of modern planning system and applied dose amounted to 50.5 Gy (fractional dose of 1.8 Gy). Local recurrence was stated only in 1 patient (2.2%) from irradiated group in comparison to 12 patients (23%) in control group. 5-year-long total survival time as well as time to recurrence appearance were significantly longer ( $p=0.048$  and  $p=0.039$ ) in irradiated patients and they amounted to: 67% vs. 58% in control group and 71% vs. 60% in control group, respectively [32].

## SUMMARY

Role of radiotherapy in patients radically operated because of lung cancer still remains undetermined. Most of carried out studies proved that irradiation decreased frequency of local recurrences but not extending survival time of the patients. Despite of numerous objections concerning PORT metanalysis, its results suggest that irradiation of radically operated patients with N1 feature has unfavourable influence on survival time and it should not be used in everyday practice. Still the value of radiotherapy in patients with N2 feature remains unequivocally undetermined.

późnych. Wyniki tej analizy sugerują, iż radioterapia pooperacyjna u chorych na raka płuca jest czynnikiem niekorzystnie wpływającym na czas przeżycia i nie powinna być stosowana szczególnie u chorych po doszczętej operacji w niskich stopniach zaawansowania. Natomiast u chorych z cechą N2 zastosowanie napromienienia pooperacyjnego, przeprowadzonego zgodnie z obowiązującymi standardami jakości, wymaga dalszych badań [33].

Wyniki kilku innych analiz sugerują, iż korzyść z pooperacyjnej radioterapii mogą odnieść jedynie chorzy o określonym zaawansowaniu. Badanie z Mayo Clinic obejmujące 88 chorych w stopniu zaawansowania III A pokazało, iż najlepsze wyniki leczenia uzyskano po napromienianiu dawką 50,4 Gy chorych o zwiększonym ryzyku z cechą N1 i N2 [34]. Rescigno oceniając efekt radioterapii pooperacyjnej u ponad 4000 chorych w stopniu zaawansowania T1-3 N1-2 dowiódł, że istotnie dłuższy ( $p=0,001$ ) czas 5-letniego przeżycia całkowitego charakteryzował chorych z cechą N2 (22% vs 16% w ramieniu kontrolnym). Dłuższy (18% vs 11% w ramieniu kontrolnym,  $p=0,001$ ) 5-letni czas przeżycia zaobserwował także u chorych z  $>4$  zajęzonymi przerzutowo węzłami chłonnymi [35]. Z kolei Trodella i wsp. ocenili efekt pooperacyjnej radioterapii u 104 chorych po doszczętej resekcji raka płuca w stopniu Ia i b. Radioterapia przeprowadzona była w oparciu o nowoczesny system planowania, a podana dawka wynosiła 50,5 Gy (dawka frakcyjna 1,8 Gy). Wznowę miejscową stwierdzono jedynie u 1 pacjenta (2,2%) z grupy napromienianej w porównaniu z 12 chorymi (23%) w ramieniu kontrolnym. Zarówno 5-letni całkowity czas przeżycia jak i czas do wznowy były istotnie dłuższe ( $p=0,048$  oraz  $p=0,039$ ) u chorych napromienianych i wynosiły odpowiednio: 67% vs 58% w ramieniu kontrolnym oraz 71% vs 60% w ramieniu kontrolnym [32].

## PODSUMOWANIE

Rola radioterapii u chorych operowanych radykalnie z powodu raka płuca pozostaje nadal nieokreślona. Większość przeprowadzonych badań dowiodło, że napromienianie zmniejsza częstość wznow miejscowych nie wydłużając jednak czasu przeżycia chorych. Mimo licznych zastrzeżeń do metaanalizy PORT, jej wyniki sugerują, że napromienianie operowanych radykalnie chorych z cechą N1 ma niekorzystny wpływ na czas przeżycia i nie powinno być stosowane w codziennej praktyce. Nadal jednak pozostaje nieokreślona jednoznacznie wartość radioterapii u chorych z cechą N2.

## References/Piśmiennictwo:

1. **Didkowska Krakowski, Wojciechowska Krakowski, Tarnowski W, Katoński WA.** Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 2002.
2. **Krzakowski M, Orłowski T.** Nowotwory płuca i klatki piersiowej Onkologia Kliniczna. II Wydawnictwo Medyczne Borgis Warszawa 2006.
3. **Ghribelli C, Voltolini L, Paladini S i wsp.** Treatment and survival after lung cancer resection for non small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; 16 (5):555-9.
4. **Liewald F, Hatz RA, Dienemann H i wsp.** Importance of microscopic residual disease at the bronchial margin after resection for non small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 104 (2):408-12.
5. **Massard G, Doddoli C, Gasser B i wsp.** Prognostic implications of positive bronchial resection margin, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000; 17(5):557-65.
6. **Snijder RJ, Brutel de la Riviere A i wsp.** Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection, *Ann Thorac Surg*, 1998; 65(1):212-6.
7. **Sobin LH, Wittekind Ch.** UICC International Union Against Cancer, TNM classification of malignant tumours. Wyd 6. New York: Wiley-Liss; 2002.
8. **Wittekind Ch, Compton CC i wsp.** TNM residual tumour classification revisited, *Cancer* 2002; 94:2511-9.
9. **Rami-Port R, Wittekind Ch.** Complete resection in lung cancer surgery proposed definition, *Lung Cancer* 2005; 49(1):25-33.
10. **Chao C, Perez C, Brady L.** Radiation oncology management decisions. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2002.
11. **Feld R, Rubenstein L, Weisenberger T i wsp.** Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell lung cancer: a guide for future studies. *J Clin Oncol* 1984; 2:1352-8.
12. **Pairolero P, Williams D, Bergstrahl M i wsp.** Post-surgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:331-8.
13. **Thomas P, Rubinstein L.** Cancer recurrence after resection: T1N0 non-small cell lung cancer, *Ann Thorac Surg* 1990; 49:242-7.
14. **Martini N, Flehinger B.** The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67:1037-49.
15. **Sawyer, T, Bonner J, Gould P i wsp.** The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with non-small cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 1997; 80:1399-408.
16. **Andre F, Gronenwald D, Pignon JP i wsp.** Survival of patients with resected N2 Non-small cell lung cancer (NSCLC): heterogeneity of prognosis and evidences for a subclassification. *Proc ASCO* 1999; 18:1802.
17. **Emami B, Kaiser L, Simpson J i wsp.** Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:441-8.
18. **Larssen S.** Pretreatment classification and staging of bronchogenic carcinoma. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 10:1-47.
19. **Lee YC, Wu CT, Kuo SW i wsp.** Significance of extranodal extension of regional lymph nodes in surgically resected non-small cell cancer. *Chest* 2007; 131 (4):993-9.
20. **Choi N, Grillo H, Gardiello M i wsp.** Basis of new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:31-5.
21. **Green N, Kurohara S, George F i wsp.** Postresection irradiation for primary lung cancer. *Radiology* 1975; 116:405-7.
22. **Chung CK, Stryker JA, O'Neill M i wsp.** Evaluation of adjuvant postoperative radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8(11):1877-80.
23. **Israel L, Bonadonna G, Sylvester R.** Controlled study with adjuvant radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, and chemoimmunotherapy in operable squamous carcinoma of the lung. In: Muggia FM, Rozenweig M editors. *Lung cancer: progress in therapeutic research*. New York: Raven Press; 1979: 443-52.
24. **Van Houtte P, Rocmans P, Smets P i wsp.** Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:983-6.
25. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986; 315:1377-81.
26. **Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM i wsp.** The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomized trial in patients with pathologically staged T<sub>1-2</sub>, N<sub>1-2</sub>, M<sub>0</sub> disease. *Br J Cancer* 1996; 74:632-9.
27. **Debevec M, Bitenc M, Vidmar S i wsp.** Postoperative radiotherapy for radically resected N<sub>2</sub> non-small-cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study, 1988-1992. *Lung Cancer* 1996; 14:99-107.
28. **Lafitte JJ, Ribet ME, Prevost BM i wsp.** Postresection irradiation for T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> non-small cell lung carcinoma: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:830-4.
29. **Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D i wsp.** Postoperative radiotherapy in radically resected non-small-cell lung cancer. *Chest* 1997; 112:954-9.
30. **Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB i wsp.** A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86:265-73.
31. **Feng GF, Wang M, Wang LJ i wsp.** A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:925-9.
32. **Trodella L, Granone P, Valente S i wsp.** Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase II randomized trial. *Radiother Oncol* 2002; 62:11-9.
33. PORT Meta-analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systemic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-63.
34. **Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM i wsp.** Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1402-8.
35. **Rescigno J.** Use of postoperative radiotherapy for node-positive non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002; 4:35-44.
36. Wagner H, Bonomi P. Preoperative and postoperative therapy for non-small cell lung cancer. Roth J, Ruckdeschel J, Weisenburger T. *Thoracic oncology*. Philadelphia, WB Saunders 1995:147-163.
37. **Bogart J, Aronowitz J.** Localized non-small cell lung cancer: adjuvant Radiotherapy in the era of effective systemic therapy. *Clin cancer Res* 2005; 11(13 suppl):5004-10.
38. **Pisters KM, Le Chevalier T.** Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(14):3270-8.