

Elektivno obsevanje bezgavk pri raku prostate – da ali NE?

Elective nodal irradiation in prostate cancer – yes or no?

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut, Zaloška 2, Ljubljana
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Elektivno obsevanje bezgavk pri raku prostate je nedorečeno in brez enotnih priporočil. Randomizirane raziskave niso potrdile izboljšanja celokupnega preživetja, potrdile pa so več stranskih učinkov zdravljenja. Raziskava POP-RT je pri visoko rizičnem raku prostate naknadno potrdila izboljšanje preživetja brez oddaljenih zasevkov za 6,7 % ob zvečanju poznih genitourinarnih zapletov za več kot dvakrat. Obsevanje bezgavk po radikalni prostatektomiji je prispevalo k izboljšanju preživetja brez biokemične ponovitve le pri PSA več kot 0,35 ng/ml, izboljšanju petletnega preživetja brez oddaljenih zasevkov za 1,5 %, ponovno pa na račun porasta zgodnjih in poznih, predvsem hematoloških zapletov. Za zdaj torej nimamo dokaza stopnje I, da elektivno obsevanje pelvičnih bezgavk izboljša preživetje pri visoko rizičnem raku prostate, imamo pa dokaze najvišje stopnje, da se pomembno zvečajo zapleti.

Ključne besede: rak prostate, medenične bezgavke, radioterapija, obsevanje bezgavk

Abstract. Elective nodal irradiation in prostate cancer in a primary or post-operative setting is still a contentious issue controversial and not uniformly recommended. Several randomised trials addressed this issue but while none of them were able to demonstrate any improvement on overall survival, they did show the side-effects of such treatment. For primary high-risk prostate cancer the POP-RT trial showed improved distant metastases-free survival of 6,7% in post-hoc analysis at the expense of more than twice as many late genitourinary toxicities. Post-radical prostatectomy adjuvant pelvic irradiation showed benefits in terms of biochemical-free survival only with PSA more than 0,35 ng/ml and 5-year improvement of distant metastases-free survival of 1,5%, again with increased acute and late, predominantly hematologic toxicity. In conclusion, there is no level I evidence that elective pelvic irradiation improves survival in high-risk prostate cancer but there is level I evidence for significantly increased toxicity.

Keywords: prostate cancer, pelvic nodes, radiotherapy, lymphatic irradiation

Vloga elektivnega obsevanja medeničnih bezgavk pri raku prostate je že več desetletij predmet številnih raziskav in razprav. Smisel elektivnega obsevanja bezgavk je uničenje potencialnih mikrozasevkov in izboljšanje preživetja ob čim manjših stranskih učinkih zdravljenja. Zasevki v bezgavkah vplivajo na slabšo prognozo bolezni, možnost preživetja se zmanjša za približno polovico. Največ koristi od elektivnega obsevanja se pričakuje v skupini z visoko rizičnim rakom prostate, kjer je verjetnost mikrozasevkov v bezgavkah največja, ocenjena na 30–40 %. V preteklosti smo bezgavke vključili v elektivni obsevalni volumen, če je bila verjetnost tveganja za razsoj v bezgavke po Roachevi formuli več kot 15-odstotna. Danes je preiskava izbora PSMA PET-CT, ki se med vsemi diagnostičnimi preiskavami pri oceni zasevkov v bezgavkah ponaša z visoko specifičnostjo, več kot 90-odstotna, senzitivnost pa je slabša, približno 75-odstotna. V zadnjih letih imamo na voljo kar nekaj randomiziranih raziskav, ki se ukvarjajo z vprašanjem elektivnega obsevanja bezgavk (tabela 1).

Ime raziskave	Vrsta obsevanja	Število bolnikov	Primarni cilj	Srednji čas sledenja (leta)	Skupna doza na bezgavke/število frakcij
RTOG 9413	radikalno obsevanje	1322	preživetje brez progressa bolezni	14,8	50,4Gy /28
GETUG-01	radikalno obsevanje	446	preživetje brez neželenih dogodkov	11,4	46 Gy/23
POP-RT	radikalno obsevanje	224	preživetje brez biokemične ponovitve bolezni	5,7	50 Gy/25
PIVOTAL (faza II)	radikalno obsevanje	124	zapleti zdravljenja, kvaliteta življenja	2	60 Gy/37
PIVOTAL-boost (faza III)*	radikalno obsevanje	1952	preživetje brez neželenih dogodkov, zapleti zdravljenja	10	47 Gy/20
RTOG 0924**	radikalno obsevanje	2592	celokupno preživetje	14,5	45 Gy/25
SPPORT RTOG 0534***	po radikalni prostatektomiji	1792	preživetje brez ponovitve bolezni	8,2	45 Gy/25

Tabela 1: Randomizirane raziskave s področja elektivnega obsevanja pelvičnih bezgavk.

Opombe:

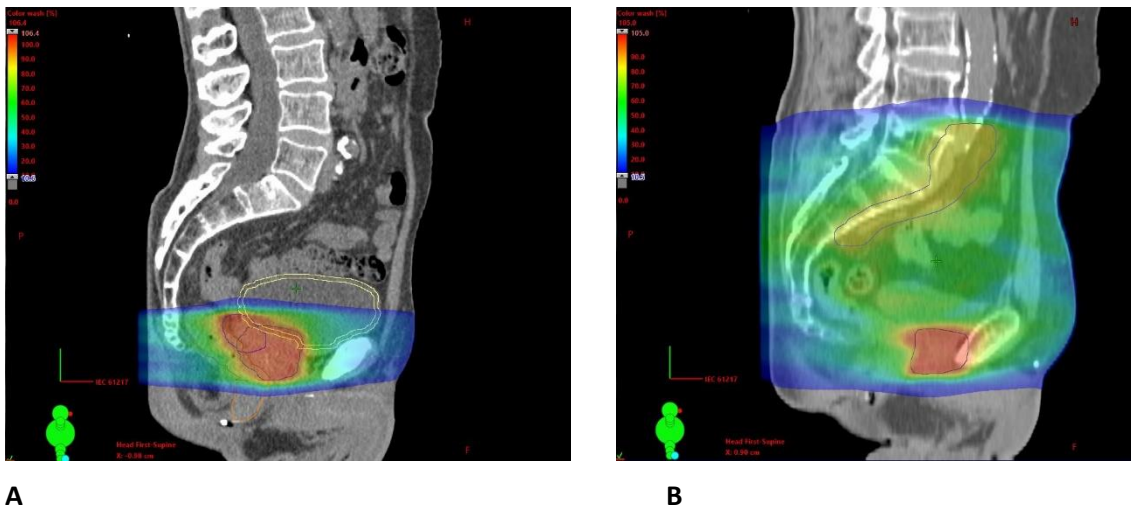
* Analiza rezultatov, predvidena leta 2025.

** Vključevanje bolnikov zaključeno, predvidena objava rezultatov leta 2031.

*** Rezultati raziskave predstavljeni na ASTRO 2018 in ESTRO 2021.

Dodatek hormonskega zdravljenja k obsevanju pomembno izboljša celokupno preživetje pri bolnikih z rakom prostate. Nobena randomizirana raziskava do zdaj ni potrdila vpliva obsevanja bezgavk na celokupno preživetje. Obstajajo pa tudi dokazi, da z obsevanjem lahko vplivamo na supresijo T-limfocitov CD8+, kar bi lahko vplivalo na slabšo tumorsko kontrolo pri večjih obsevalnih poljih.

Elektivno obsevanje bezgavk pri radikalnem obsevanju raka prostate (cNO). Randomizirani raziskavi RTOG 9413 in GETUG-01 s časom sledenja več kot 10 let nista potrdili dobrobiti dodatnega obsevanja bezgavk pri radikalnem obsevanju raka prostate. V obeh raziskavah so bili najboljši rezultati doseženi z obsevanjem prostate brez bezgavk ob sočasni uporabi hormonske terapije, kar potrjuje pomen hormonskega zdravljenja pri visoko rizičnem raku prostate. Razlog neuspeha dodatnega obsevanja bezgavk so pripisali zgornji meji obsevalnega polja (RTOG 9413 nivo L5/S1, GETUG-01 nivo S1-2), ki ni vključevala bezgavk ob skupni iliakalni arteriji, ki so pomembno mesto limfne drenaže prostate. V raziskavi RTOG 9413 so po 10 letih spremljanja v skupini, kjer so poleg prostate in hormonske terapije dodatno obsevali še bezgavke, ugotovili več GI (6,7 % : 1,3 %) in več hematoloških (6 % : 3 %) zapletov G3 ali več. Tudi z uporabo modernih tehnik obsevanja z IMRT stranski učinki večjega obsevalnega volumna kot posledica vključitve bezgavk v obsevalno polje niso zanemarljivi (slika 1). V raziskavo RTOG 9413 so bili vključeni tisti bolniki, ki so imeli ocenjeno verjetnost pozitivnih bezgavk po Roachevi formuli več kot 15 %. V raziskavi GETUG-01 pa je 51,3 % bolnikov imelo tveganje za razsoj v bezgavke manj kot 15 %. Izkazalo se je, da so ravno ti bolniki imeli največ dobrobiti od dodatnega obsevanja bezgavk. Razlaga avtorjev je bila, da doza 46 Gy na bezgavke v kombinaciji



Slika 1: Obsevalno polje pri obsevanju prostate brez bezgavk (A) in z vključenimi bezgavkami do vključno L5 (B).

s kratkotrajno hormonsko terapijo zadošča za sterilizacijo mikroskopskih zasevkov v bezgavkah pri nizko rizičnem raku prostate. Ob tem se postavlja vprašanje o zadostnosti elektivne doze na bezgavke pri srednje in visoko rizičnem raku prostate, ki je v večini raziskav 45–50 Gy, saj je za sterilizacijo raka prostate potrebna višja ekvivalentna doza 76 Gy ali več.

V raziskavi POP-RT je polovica vključenih bolnikov imela visoko rizični rak prostate stadija T3b-T4 prognostične skupine (GG) 4 in 5 s srednjo vrednostjo PSA 28 ng/ml. Pri 46,4 % vključenih bolnikov je bila verjetnost pozitivnih bezgavk po Roachevi formuli več kot 40 %, srednja vrednost verjetnosti pozitivnih bezgavk za celotno skupino vključenih bolnikov pa je bila 37,8 %. 80 % bolnikov je opravilo PSMA PET-CT, večina je imela predhodno napravljen TUR, nobeden izmed vključenih bolnikov pa kljub visoko rizični bolezni ni bil zdravljen z brahiterapijo, čeprav ravno kombinacija teleradioterapije z brahiterapijo izboljša biokemično kontrolo in preživetje brez oddaljenih zasevkov. Dokazali so izboljšanje biokemične kontrole po petih letih z obsevanjem medeničnih bezgavk v primerjavi z obsevanjem, omejenim na prostato (95 % : 81,2 %, $p < 0,0001$), izboljšanje preživetja brez progressa bolezni (89,5 % : 77,2 %, $p = 0,002$), vendar brez razlik v skupnem preživetju (92,5 % : 90,8 %, $p = 0,83$). Naknadna analiza je pokazala tudi izboljšanje preživetja brez oddaljenih zasevkov (95,9 % : 89,2 %, $p = 0,01$), ki naj bi bil dober kazalnik celokupnega preživetja. Obsevanje medeničnih bezgavk je prineslo največ koristi pri izboljšanju biokemične kontrole in preživetja brez progressa bolezni bolnikom, mlajšim od 66 let. V skupini, ki je imela obsevane medenične bezgavke, je bilo za 11,1 % več poznih GU-zapletov G2 ali več (20 % : 8,9 %, $p = 0,02$). Postavlja se vprašanje, ali je 6,7-odstotna razlika v izboljšanju preživetja brez oddaljenih zasevkov zadosten razlog za obsevanje medeničnih bezgavk pri vseh visoko rizičnih bolnikih z rakom prostate glede na to, da se je tveganje za pozne GU-zaplete G2 ali več povečalo za več kot dvakrat. Tudi priporočilo različnih avtorjev, kdaj v obsevalni volumen vključiti medenične bezgavke, pri tveganju za razsoj v bezgavke po Roachevi formuli 20 % ali več (meja verjetnosti v raziskavi POP-RT) ali več kot 35 % (približek srednji vrednosti verjetnosti v raziskavi POP-RT), je nejasno. Opiranje zgolj na izračun verjetnosti pozitivnih bezgavk po Roachevi formuli, ob dejstvu, da je 80 % bolnikov v raziskavi POP-RT imelo opravljeno preiskavo PSMA PET-CT, se zdi vprašljiv. Na podlagi preiskave PSMA PET-CT so bili iz raziskave POP-RT izključeni vsi bolniki z zasevki v bezgavkah ali oddaljenimi zasevki, vključeni pa prognostično ugodnejši bolniki z visoko rizičnim rakom prostate. Glede na to, da v raziskavo niso bili vključeni bolniki, ki bi poleg teleradioterapije prejeli tudi brahiterapijo, se pojavlja vprašanje, ali rezultate te raziskave lahko prenesemo tudi nanje, vedoč, da dodatek brahiterapije izboljša preživetje brez oddaljenih zasevkov in bi pri teh bolnikih morda zadoščalo že obsevanje prostate s hormonsko terapijo. Pomemben poudarek je tudi pri starosti bolnikov. Vprašljiva je namreč smiselnost obsevanja starejših in/ali komorbidnih bolnikov z visoko rizičnim rakom prostate, če je pričakovano

preživetje krajše od 10 let, saj je dobrobit zdravljenja vprašljiva, jasni pa so dokazi o tveganju za resne pozne zaplete in s tem poslabšanje kakovosti življenja.

V raziskavi PIVOTAL so po dveh letih spremljanja dokazali pri obsevanju bezgavk v primerjavi z obsevanjem prostate več GI- (24 % : 16,9 %) in GU-zapletov (5,6 % : 5,1 %) G2 ali več. Zgodnji zapleti G2 ali več so bili najbolj izraziti šesti teden zdravljenja (25 % pri obsevanju bezgavk, 7 % pri obsevanju prostate). Na dokončne rezultate poznih zapletov zdravljenja z daljšim časom spremljanja ob blagi hipofrakcionaciji pelvičnih bezgavk pa bo treba še počakati (raziskava PIVOTAL boost).

V teku je raziskava RTOG 0924, katere primarni cilj je celokupno preživetje. Dala bo dokončni odgovor glede vloge obsevanja medeničnih bezgavk pri neugodnem srednje in visoko rizičnem raku prostate.

Elektivno obsevanje bezgavk po radikalni prostatektomiji (pN0). V raziskavo SSPORT RTOG 0534 so po operaciji prostate bolnikom z naraščanjem PSA na 0,1 ng/ml ali več obsevali ležišče prostate ali ležišče z medeničnimi bezgavkami v kombinaciji s 4- do 6-mesečno hormonsko terapijo. Izboljšanje biokemične kontrole (85 % : 74 %, $p = 0,038$) so dosegli le pri PSA več kot 0,35 ng/ml (srednja vrednost PSA v raziskavi), brez statističnih razlik v celokupnem preživetju. Pri PSA 0,35 ng/ml ali manj ni bilo dokazanega izboljšanja preživetja, kar je verjetno posledica dejstva, da je z naraščanjem PSA verjetnost za razširjeno bolezen večja kot za lokalno. Biokemična kontrola, ki je bila primarni cilj omenjene raziskave, ni primeren kazalnik za oceno preživetja. Poznejša analiza te raziskave naj bi sicer pokazala zmanjšanje oddaljenih zasevkov v skupini z obsevanimi medeničnimi bezgavkami v primerjavi s skupino z obsevanim ležiščem prostate za 1,5 % v petih letih (4,6 % : 6,1 %, $p = 0,043$). Vprašanje pa je, ali ta doprinos h kontroli boleznih odtehta zgodnje in pozne zaplete zdravljenja. Pri obsevanju bezgavk se namreč povečajo zgodnji GI-zapleti (6,9 % : 3,9 %, $p < 0,001$) in hematološki zapleti G2 (5,1 % : 1,8 %, $p = 0,002$) in G3 (2,6 % : 0,2 %, $p < 0,001$) ter pozni hematološki zapleti G2 (4,1 % : 1,6 %, $p = 0,044$). V tej raziskavi bolniki pred obsevanjem niso opravili PSMA PET-CT, ki je danes standardna preiskava po radikalni prostatektomiji pri PSA med 0,2–1,0 ng/ml in lahko v približno polovici primerov spremeni zdravljenje. Večina bolnikov v raziskavi (89 %) je imela PSA enak ali manjši od 1 ng/ml. Glede na to, da ni dokazov o vplivu obsevanja medeničnih bezgavk na celokupno preživetje, ga lahko tudi odložimo, podobno kot večino bolnikov po prostatektomiji obsevamo šele, ko PSA naraste na 0,2 ng/ml ali več. Vprašljiva je tudi nizka doza na bezgavke (45 Gy), ki je bila uporabljena v raziskavi in s tem povezana vprašljiva kontrola mikroskopske bolezni. Ne nazadnje tudi ne vemo, kakšen doprinos k obsevanju ima hormonsko zdravljenje, saj vsi bolniki poleg obsevanja prostatične lože z bezgavkami ali brez njih prejmejo tudi hormonsko terapijo, ki, kot rečeno, edina vpliva na podaljšanje preživetja.

Elektivno obsevanje po radikalni prostatektomiji (pN1). Na voljo ni randomiziranih raziskav, ki bi pomagale pri odločitvi glede elektivnega obsevanja bezgavk po radikalni prostatektomiji z limfadenektomijo, kjer je bil razsoj v medenične bezgavke histološko potrjen, bezgavke pa odstranjene. Možnosti so opazovanje, hormonska terapija z obsevanjem medeničnih bezgavk ali brez njega. Večina priporočil vsebuje preiskavo PSMA PET-CT. Nejasnosti so tudi glede takojšnjega pooperativnega ali odloženega reševalnega obsevanja. Pri dveh ali manj patoloških bezgavkah sta biokemična ponovitev in preživetje brez progressa bolezni podobna kot pri visoko rizičnem raku prostate pN0, brez razlik v specifični umrljivosti med bolniki z rakom prostate pN0 in pN1.

Zaključek. Dodatek hormonskega zdravljenja je v nasprotju z obsevanjem medeničnih bezgavk za zdaj edino zdravljenje, ki dokazano izboljša celokupno preživetje. Glede na rezultate raziskave POP-RT in izboljšanje preživetja brez oddaljenih zasevkov lahko morda pričakujemo pozitiven učinek elektivnega obsevanja bezgavk v kombinaciji s hormonsko terapijo na preživetje pri negativnih moških na PSMA PET-CT z lokaliziranim visoko rizičnim rakom prostate, mlajših od 66 let, s pričakovano življenjsko dobo 10 let ali več, ki so seznanjeni z večjo možnostjo nastanka poznih GU zapletov G2 ali več. Elektivno obsevanje bezgavk po radikalni prostatektomiji se razlikuje od radikalnega obsevanja raka prostate, večina ponovitev je lokoregionalnih. Upošteva rezultate PSMA PET-CT preiskave lahko v večini primerov elektivno obsevanje bezgavk odložimo.

Literatura

1. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1504–15.
2. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 759–69.
3. Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1234–42. 5.
4. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. LBA5 Short Term Androgen Deprivation Therapy Without or With Pelvic Lymph Node Treatment Added to Prostate Bed Only Salvage Radiotherapy: The NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT Trial LBA6 Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurren 2018; 102: 1865.
5. De Meerleer G, Berghen C, Briganti A, et al. Elective nodal radiotherapy in prostate cancer. 22, *The Lancet Oncology* 2021; 22: 348–57.
6. Zaorsky NG, Spratt DE. Elective Nodal Radiotherapy for Prostate Cancer: For None, Some, or all? *Int J Radiat Oncol*; 111: 965–7.

Slovar okrajšav

GG – angl. grade group, prognostična skupina od 1 do 5

GI – gastrointestinalna

GU – genitourinarna

GS – Gleason score

IMRT – intenzitetno modulirajoče obsevanje (angl. *intensity modulated radiation therapy*)

PSA – prostatično specifični antigen

PSMA PET-CT – pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija prostatično specifičnega membranskega antigena

Roacheva formula za oceno zajetosti bezgavk N+ = $(2/3 \text{ PSA} + (\text{GS} - 6) \times 10)$

Nedavne raziskave so pokazale, da obstaja korelacija med oceno zajetosti bezgavk po Roachu in PSMA PET-CT preiskavo v približno 75 % primerov.

TUR – transuretralna resekcija