

Obsevanje bezgavk pri raku prostate – ZA

Pelvic nodal irradiation in prostate cancer – for

asist. mag. Janka Čarman, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana (pstrojan@onko-i.si)
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izvleček. Pri bolnikih z rakom prostate so zasevki v medeničnih bezgavkah neugoden napovedni dejavnik za biokemično ponovitev in preživetje. Preventivno obsevanje medeničnih bezgavk za zdaj ni izkazalo dobrobiti pri celokupnem preživetju, statistično značilno pa izboljša preživetje brez biokemične ponovitve, preživetje brez bolezni in preživetje brez oddaljenih zasevkov pri bolnikih z več kot 20-odstotno ocenjenim tveganjem za zajetost medeničnih bezgavk (po Roachevi enačbi) pred zdravljenjem. Pri lokaliziranem raku prostate je preživetje brez oddaljenih zasevkov močan kazalnik celokupnega preživetja in je povezano z značilnim tveganjem za smrt zaradi raka prostate. Pri tej skupini bolnikov je potrebna skrbna presoja o preventivnem obsevanju medeničnih bezgavk.

Ključne besede: rak prostate, obsevanje, medenične bezgavke

Abstract. In patients with prostate cancer, metastases in the pelvic lymph nodes represent an unfavourable prognostic factor for biochemical recurrence and survival. Whole pelvic irradiation has so far shown no benefit in terms of overall survival, however it significantly improves biochemical recurrence-free survival, disease-free survival, and distant metastases-free survival in patients with more than 20 % estimated risk of pelvic lymph node involvement (according to the Roach formula) before treatment. In localized prostate cancer, distant metastases-free survival is a strong surrogate of overall survival that is associated with a significant risk of death from prostate cancer. In this group of patients, careful consideration of whole pelvic irradiation is required.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, pelvic lymph node

Uvod. Pri bolnikih z rakom prostate so zasevki v medeničnih bezgavkah neugoden napovedni dejavnik za biokemično ponovitev in preživetje. Ena od dilem v klinični praksi je zdravljenje bezgavk pri bolnikih z visokim velikim tveganjem za ponovitev bolezni, kadar slikovne preiskave ne prikažejo zajetosti bezgavk. Limfadenektomija ima jasno vlogo pri določitvi stadija, vendar brez dokazanega vpliva na izid zdravljenja. Podobno tudi preventivno obsevanje medeničnih bezgavk za zdaj ni izkazalo koristi pri celokupnem preživetju. Kljub temu je bilo v večini raziskav z visoko rizičnim rakom prostate obsevanje medeničnih bezgavk del standardne obravnave.

Slikovna ocena zajetosti medeničnih bezgavk pri bolnikih z rakom prostate. Za prikaz zasevkov v bezgavkah se standardno uporabljata računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančno slikanje (MRI). Pri presoji se upoštevajo velikost bezgavk in morfološke značilnosti. Metaanaliza 24 raziskav je pokazala 42-odstotno (26–56 %) občutljivost CT za prikaz zasevkov v bezgavkah in 39-odstotno (22–56 %) za MRI. Specifičnost obeh preiskav je bila 82-odstotna.

Podobno zaradi majhne občutljivosti tudi PET/CT s holinom nima klinično sprejemljive diagnostične natančnosti za odkrivanje zasevkov v bezgavkah. V metaanalizi 609 bolnikov sta bili občutljivost in specifičnost preiskave za zaznavanje zasevkov v medeničnih bezgavkah 62- in 92-odstotni.

PSMA PET/CT je za oceno bezgavk ustrežnejši v primerjavi z MRI, CT ali PET/CT s holinom; omejitev so še vedno bezgavke, manjše od 5 mm. Metaanaliza 37 raziskav je pri bolnikih, ki so imeli razširjeno limfadenektomijo, pokazala 77-odstotno občutljivost PSMA PET/CT z galijem za posamezne lezije in 97-odstotno specifičnost.

V pomoč pri oceni tveganja za zajetost begavk pred zdravljenjem so nomogrami (Memorial Sloan Cancer Center, Briganti in drugi) oziroma Roacheva enačba.

Zakaj obsevati medenične bezgavke?

Radikalno obsevanje. Randomizirani raziskavi RTOG 94-13 in GETUG-01 nista pokazali koristi dodatnega obsevanja medeničnih bezgavk ob obsevanju prostate v nasprotju z raziskavo POP-RT, ki je korist potrdila. V raziskavah, ki nista potrdili dobrobiti, je bil odmerek na prostato neustrezen glede na sodobna priporočila (nižji), čas sočasnega hormonskega zdravljenja krajši, zgornja meja obsevalnega polja nižja, vključeni pa so bili bolniki, pri katerih je bilo mediano ocenjeno tveganje za zajetost medeničnih bezgavk manjše kot v raziskavi POP-RT.

	Število bolnikov	Čas sledenja (leta)	Zgornja meja	HT (čas)	Ocena tveganja N+	EQD2 (Gy)	IZID
RTOG 94-13	1322	14,8	L5-S1	4 m	30 %	67	NEG
GETUG-01	446	11,4	S1-S2	4-8 m	15 %	<70	NEG
POP-RT	224	5,7	L4-L5	24 m	38 %	78	POZ

Tabela 1: Preventivno obsevanje medeničnih bezgavk pri raku prostate randomizirane raziskave faze III. Opombe: zgornja meja – zgornja meja obsevalnega polja; HT – hormonsko zdravljenje; ocena tveganja N+ – mediano ocenjeno tveganje zajetosti medeničnih bezgavk po Roachevi enačbi ($2/3 PSA + ((GS-6) \times 10)$); EQD2 – ekvivalentna doza pri 2 Gy na frakcijo.

Ameriška raziskava NRGTOG 94-13 je vključila 1330 bolnikov in jih razdelila v štiri skupine. Primerjali so obsevanje same prostate z dodatnim obsevanjem medeničnih bezgavk kot tudi uvodno ter sočasno hormonsko terapijo z dopolnilno hormonsko terapijo v skupnem trajanju štiri mesece. Celokupni odmerek na prostato je bil 70 Gy (1,8 Gy na frakcijo). Po 8,8-letnem sledenju (14,8-letnem sledenju živih bolnikov) ni bilo značilnih razlik v času brez progressa ali celokupnem preživetju pri bolnikih, ki so imeli obsevano samo prostato, in tistimi z dodatnim obsevanjem medeničnih bezgavk. Značilna razlika v preživetju brez progressa pa se je pokazala med skupinama z uvodno hormonsko terapijo in obsevanjem prostate z medeničnimi bezgavkami v primerjavi z obsevanjem, omejenim na prostato (28,4 % : 23,5 %). Dodatno obsevanje medeničnih bezgavk je imelo več zapletov – do poznih gastrointestinalnih zapletov stopnje 3 ali več je prišlo pri 7 % bolnikov z dodatnim obsevanjem medeničnih bezgavk proti 2 % v skupini z obsevanjem, omejenim na prostato. Celokupno preživetje med preučevanimi skupinami se je značilno razlikovalo. Raziskava je pokazala povezavo med časovno umestitvijo hormonskega zdravljenja in vključitvijo medeničnih bezgavk v obsevalno polje.

Francoska randomizirana raziskava GETUG-01 ni pokazala koristi dodatnega obsevanja medeničnih bezgavk. Prejeti odmerek na prostato je bil 66–70 Gy, visoko rizični bolniki so prejeli hormonsko zdravljenje v skupnem trajanju 4–8 mesecev.

Randomizirana kontrolirana raziskava III. faze POP-RT je vključila 224 bolnikov z več kot 20-odstotnim tveganjem za zajetost medeničnih bezgavk (ocenjeno z Roachevo enačbo). Primerjali so obsevanje same prostate (68 Gy v 25 frakcijah) in prostate z medeničnimi bezgavkami (50 Gy v 25 frakcijah). Preventivno obsevanje medeničnih bezgavk je po medianem spremljanju 68 mesecev značilno izboljšalo preživetje brez biokemične ponovitve, preživetje brez bolezni in preživetje brez oddaljenih zasevkov. Vpliv na celokupno preživetje za zdaj ni bil potrjen. Pri bolnikih z obsevanjem medeničnih bezgavk je prišlo do poznih

genitourinarnih zapletov stopnje 2 ali več v 20 %, pri bolnikih z obsevanjem, omejenim na prostato, v 8,9 %. Statistično značilnih razlik pri gastrointestinalnih zapletih ni bilo. Poznih zapletov stopnje 4 niso zabeležili pri nobenemu bolniku.

Čeprav vpliv na celokupno preživetje ni bil potrjen, je raziskava med drugim potrdila značilno daljše preživetje brez oddaljenih zasevkov; pri lokaliziranem raku prostate je preživetje brez oddaljenih zasevkov močan kazalnik celokupnega preživetja in je povezano z značilnim tveganjem za smrt zaradi raka prostate. Pri tej skupini bolnikov je v vsakdanji klinični praksi treba razmisliti o obsevanju medeničnih bezgavk.

Reševalno obsevanje. Raziskava SPPORT (NRG/RTOG 053) je randomizirala 1716 bolnikov v tri skupine: reševalno obsevanje prostatične lože proti reševalnemu obsevanju prostatične lože ob hormonski terapiji in reševalno obsevanje prostatične lože, medeničnih bezgavk ob hormonski terapiji. Petletno preživetje brez progressa v posameznih skupinah je bilo 71 % proti 81 % proti 87 %. Prav tako je bilo v skupini, zdravljeni z obsevanjem prostatične lože, medeničnih bezgavk in hormonsko terapijo, značilno manj oddaljenih zasevkov. Korist obsevanja medeničnih bezgavk se je najbolj izrazila pri bolnikih z vrednostjo PSA pred reševalnim obsevanje 0,35 ng/ml ali več.

Zaključek. Preventivno obsevanje medeničnih bezgavk v sklopu radikalnega zdravljenja pri bolnikih z rakom prostate z več kot 20-odstotnim tveganjem za zajetost medeničnih bezgavk, ocenjeno po Roachevi enačbi, statistično značilno izboljša preživetje brez biokemične ponovitve, preživetje brez bolezni in preživetje brez oddaljenih zasevkov. Pri reševalnem obsevanju je korist izrazitejša pri bolnikih z vrednostjo PSA pred obsevanjem 0,35 ng/ml ali več. Pri teh skupinah bolnikov je v vsakdanji klinični praksi potreben tehten razmislek o obsevanju medeničnih bezgavk.

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(11):1504-1515. Erratum in: *Lancet Oncol* 2018; 19(11):e581.
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(4):759–769.
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(11):1234–1242.
4. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *IJROBP* 2007; 69(3):646–55.
5. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. 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, *IJROBP* 2018 102(5):1605.