

Rádioterapia panvových lymfatických uzlín pri karcinóme prostaty s vysokým rizikom a lokálna liečba pri metastatickom ochorení

Doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD., MHA

Oddelenie radiačnej onkológie VOÚ, a. s., Košice a Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity v Ružomberku

Cieľom článku je podať pragmatický klinický prehľad, ktorý pomôže pri rozhodovaní pri lokálnej a regionálnej rádioterapii karcinómu prostaty v situáciách s vysokou mierou neurčitosti. Pokrytých je päť situácií týkajúcich sa indikácie ožarovania regionálnych panvových uzlín pri karcinóme prostaty s vysokým rizikom, z nich sú dve po prostatektómii, dve pri primárnej rádioterapii a jedna pri oligorekurentnom uzlinovom postihnutí. Ďalšie dve situácie zahŕňajú ožarovanie prostaty pri metastatickom ochorení a radikálnu liečbu zameranú na metastázy pri recidivujúcom oligometastatickom ochorení. Dostupné medicínske dôkazy sú doplnené teoretickými východiskami svedčiacimi za alebo proti regionálnej a lokálnej liečbe. Na záver je pre jednotlivé analyzované situácie zhrnutá klinická prax referenčného pracoviska s veľkým počtom pacientov.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, vysoké riziko, panvové lymfatické uzliny, rádioterapia

Radiotherapy of pelvic lymph node in high risk prostate cancer and local treatment in metastatic disease

Pragmatic clinical overview of local and regional prostate cancer radiotherapy, which may be helpful in decision making in equivocal situations is provided in the article. Five scenarios are related to regional pelvic lymph node irradiation in high risk prostate cancer, two post prostatectomy, two in primary radiotherapy and one in oligorecurrent nodal involvement. Other two conditions include prostate irradiation in metastatic disease and metastasis directed therapy in oligorecurrent cancer. Available medical evidence is integrated with theoretical assumptions arguing for or against regional and local treatments. Clinical practice in respective cases at high volume reference center is summarized.

Key words: prostate cancer, high risk, pelvic lymph node, radiotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(4):274-282

Úvod

V posledných rokoch môžeme sledovať dramatický vývoj v systémovej aj lokálnej liečbe karcinómu prostaty. Nové lieky, ich včasnejšie použitie a optimalizácia sekvencie ich podávania zlepšili prežívanie pacientov. Poznáme viac klinických faktorov na výber lokálnej liečby, ktorú vieme podať s nižšou toxicitou a efektívnejšie.

Napriek spomenutým pokrokom zostáva dlhodobým jedným z otvorených klinických problémov úloha rádioterapie panvových regionálnych lymfatických uzlín (PNI). Výskum v tejto často zabúdanej oblasti komplikuje rôznorodosť klinických situácií v lokálnej liečbe, ďalej prirodzený, zvyčajne protrahovaný priebeh karcinómu prostaty a rôzne zovádzajúce faktory sťažujúce hodnotenie samotného PNI. Medzi ne patrí predovšetkým účinná androgény deprivujúca liečba (ADT), možnosť dosiahnutia lokálnej kontroly ochorenia a prítomnosť subklinických vzdialených metastáz.

Podobne nie je úplne zrejماً úloha lokálnej liečby, v tomto prípade rádioterapie prostaty v iniciálnej liečbe metastatického karcinómu prostaty citlivého na kastráciu (mHSPC), podobne ako aj úloha ožiarenia vzdialených metastáz pri oligometastatickom ochorení. Okrem malého počtu klinických štúdií naše rozhodovanie v klinickej praxi ovplyvňuje čoraz častejšie využitie novej generácie zobrazení PET/CT a ich interpretácia, s ktorou máme stále len obmedzené skúsenosti.

Rádioterapia regionálnych panvových lymfatických uzlín

Diagnostika a chirurgické aspekty

Senzitivita konvenčného zobrazenia pri stanovení postihnutia regionálnych lymfatických uzlín je nízka. CT a MR skenom môžeme posúdiť prítomnosť uzlinových metastáz nepriamo, na podklade veľkosti zobrazených uzlín, ktorá však má veľkú variabilitu aj pri

nemetastatickom postihnutí. Zvyčajne sú uzliny s rozmerom v krátkej osi > 8 mm v panve a > 10 mm mimo panvy považované za maligne. Pri uvedených hodnotách môžeme predpokladať citlivosť konvenčného zobrazenia menej ako 40 % (1, 2). Ideálne hraničné rozmery lymfadenopatie nie sú známe, pri ich znížení senzitivitu vyšetrenia zvýšime a jeho špecificitu znížime. Niektoré chirurgické štúdie porovnávajúce pN s cN nálezom poukazujú na senzitivitu CT vyšetrenia len pod 10 % (3, 4). MR s difúznym váženým obrazom (DW MR) môže rozoznať metastázy v uzlinách s normálnou veľkosťou, ale jeho negatívna prediktívna hodnota je nízka (5).

Vyššiu senzitivitu môžeme očakávať od zobrazenia novej generácie pomocou PET/CT. Senzitivita a špecificita zistenia uzlinových metastáz cholinového PET/CT skenu bola 62 % a 92 % v analýze 609 pacientov (6). Jeho citlivosť bola nízka u pacientov so stredným (10 – 35 %) rizikom postihnutia uzlín, len 8,5 %

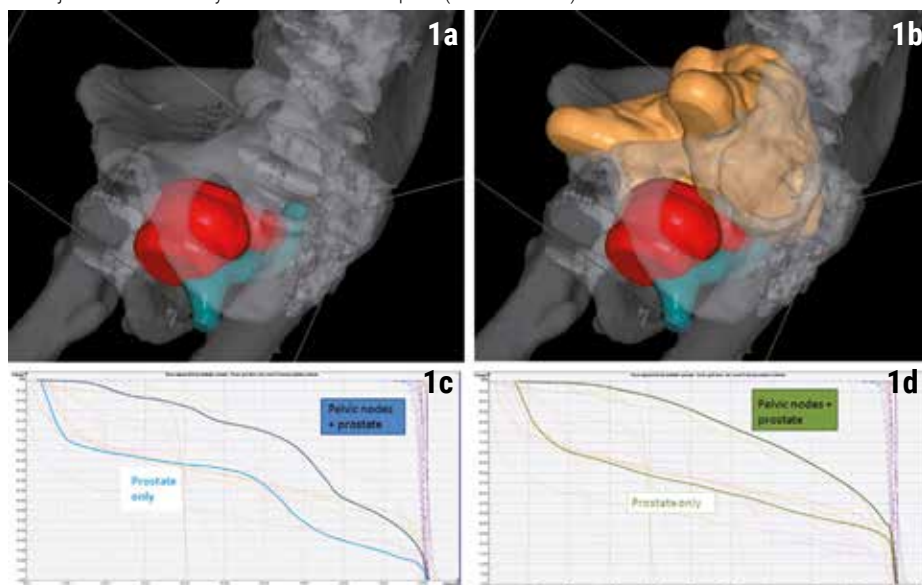
a bola 50 % pri vysokom a 71 % pri veľmi vysokom riziku (7). Zdá sa, že cholinový sken má vyššiu diagnostickú hodnotu ako CT, jeho porovnanie s DW MR však bolo nejednoznačné (8, 9). Nedostatočná diagnostická presnosť a nízka negatívna prediktívna hodnota cholinového skenu neumožňujú jeho využitie pri rozhodovaní o liečbe panvových lymfatických uzlín.

Pozorujeme čoraz častejšie využívanie PET/CT s prostatickým špecifickým membránovým antigénom (PSMA) označeným ^{68}Ga , najmä pre jeho špecifickú väzbu na bunky karcinómu prostaty. Vysoká senzitivita tohto testu môže potenciálne ovplyvniť klinické rozhodnutia v rôznych fázach priebehu karcinómu prostaty. Pri interpretácii je potrebné byť opatrný, pretože PSMA exprimujú aj iné malignity, sarkoidóza a benígne ochorenia kostí, ktoré môžu spôsobovať falošne pozitívne nálezy (10).

V metaanalýze klinických štúdií bola senzitivita a špecificita ^{68}Ga PSMA PET/CT 77 % a 97 % (11). Porovnanie výsledku tohto skenu s následným patologickým nálezom po disekcii panvových uzlín u 103 pacientov preukázalo 41,5 % senzitivitu a 90,9 % špecificitu, pričom zmena v liečbe sa udiala v 12,6 % prípadov (12). Prediktorom pozitivity PSMA PET skenu sa javí hodnota PSA nad 10 ng/ml a ISUP grade ≥ 4 (13). Napriek najvyššej citlivosti PSMA PET skenu spomedzi ostatných zobrazovacích metód, malé uzlinové metastázy pod priestorovým rozlíšením PET kamery (približne 5 mm) môžu uniknúť diagnostike. Navyše, približne v každom desiatom prípade sa môže objaviť falošne pozitívny nález.

Napriek tomu, že máme nové diagnostické možnosti s presnejšou detekciou uzlinových metastáz, nemáme žiadny dôkaz o prospešnosti ich využitia v rozhodnutí o primárnej liečbe karcinómu prostaty. Konvenčné zobrazenie zahŕňajúce sken kostí a CT zostáva štandardom v hodnotení rozsahu postihnutia karcinómom mimo prostaty. Nevieme, či presnejšie stanovenie uzlinových a vzdialených metastáz prináša pacientom nejaký klinický prospech alebo naopak, viac a skorších zlých správ a zbytočne agresívnejšiu liečbu. Rozhodnutia o primárnej liečbe na základe iných ako konvenčných zobrazení môžu byť kom-

Obrázok 1. Porovnanie plánovacích cieľových objemov pri a) ožarovaní prostaty, b) ožarovaní prostaty s PNI, c) porovnanie dávkovo-objemových histogramov pre rektum, ktoré je ožiarené vyššou dávkou pri PNI, podobne ako d) močový mechúr. Pri PNI sú dávkové obmedzenia prekročené, čo sťažuje eskaláciu dávky externou rádioterapiou (materiál VOÚ)



plikované, pretože sa nevieme oprieť o dôkazy vyplývajúce z klinických štúdií, ktoré len prebiehajú.

Žiadnym zobrazením nemôžeme zatiaľ nahradiť chirurgický uzlinový staging. Prediktívna hodnota zobrazenia sa dá porovnať s predikciou uzlinového postihnutia pomocou viacerých nomogramov (napríklad Brigantiho alebo Partinovým) alebo Roachovým vzorcom, pričom riziko 5 % a viac (14) alebo 2 % a viac (15) predstavuje indikáciu elektívnej disekcie panvových lymfatických uzlín. Rozsah operácie je presne definovaný, pričom dodržanie odporúčanej šablóny pre disekciu nám poskytne správne určenie N štádia u 94 % pacientov (16). Konsenzus pre optimálny počet odstránených lymfatických uzlín nemáme. Samotná elektívna panvová lymfadenektómia nezlepšuje výsledky onkologickej liečby vrátane prežívania (17), ale poskytuje dôležitú informáciu pre staging a prognózu, čo predstavuje hlavnú výhodu operácie oproti nechirurgickej liečbe karcinómu prostaty.

Plánovanie PNI

Klinická prax pri ohraničení klinického cieľového objemu (CTV) a rizikových orgánov pri PNI má dôsledne kopírovať všeobecne akceptované odporúčania, napríklad RTOG atlas pre panvové uzliny (18) alebo protokol štúdie PIVOTAL (19). Kraniaálne ohraničenie elektívneho

uzlinového CTV na prechode L5/S1 zahŕňa aj oblasť spoločných iliackych uzlín a často aj bifurkačných, ktoré už nie sú regionálne a ich postihnutie predstavuje M1a ochorenie.

Lem plánovacieho cieľového objemu závisí od zobrazenia použitého počas rádioterapie. Zvyčajne CTV expandujeme o 7 mm pri využití portálového zobrazenia a o 5 mm pri využití CT s kuželovým zväzkom (CBCT) s automatizovanými posunmi stola. Vo väčšine klinických štúdií bola dávka konvenčne frakcionovaná s predpisom celkovej dávky 44 – 46 Gy pre profylaktické ožiarenie, s doplnením dávky do 64 Gy v oblasti zjavnej metastatickej lymfadenopatie. V klinickej praxi VOÚ využívame mierne hypofrakcionovanú liečbu s predpisom dávky 40 Gy v 16 frakciách pre profylaktické ožiarenie a 50 – 52,8 Gy v 16 frakciách v zjavnom nádore.

Pridanie PNI k ožarovaniu prostaty alebo lôžka po prostatektómii môže zvýšiť toxicitu liečby. Okrem vyšších dávok v rekte a mechúre (obrázok 1) zasiahne kľučky tenkého čreva s istým, hoci nízkym rizikom radiačnej enteritídy.

Môžeme vyčleniť päť klinických situácií, v ktorých zvažujeme indikáciu PNI.

Rádioterapia po prostatektómii pri pN0

Do štúdií s adjuvantnou rádioterapiou boli zaradení pacienti s pN0

nálezom a pT3 alebo R1 resekciou (20, 21, 22). Vo všetkých prípadoch bolo pri adjuvantnej rádioterapii v klinickom cieľovom objeme zahrnuté len lôžko po prostatektómii.

Pre väčšinu pacientov s rizikovými faktormi volíme po operácii konzervatívny postup v zmysle sledovania PSA a pri biochemickej progresii včasnú záchrannú rádioterapiu zahrnujúcu lôžko po prostatektómii. Tento prístup podporujú výsledky štúdie RADICALS RT, v ktorej bola pri adjuvantnej, ako aj pri včasnej záchrannnej rádioterapii (PSA pri progresii < 0,5 ng/ml) zistená rovnaká dlhodobá biochemická kontrola ochorenia. Neskorá toxicita bola vyššia v adjuvantnom ramene, čo je očakávateľné, pretože ožarovaných bolo 93 % pacientov v adjuvantnom a len 33 % v záchrannom ramene (23). Rovnaké výsledky zaznamenala aj metaanalýza, ktorá zahrnula tri randomizované štúdie vrátane spomenutej (24). Pridanie ADT k ožiareniu lôžka zlepšuje prežívanie bez progresie (25) a celkové prežívanie u pacientov s PSA vyšším ako 0,7 ng/ml pri recidíve (26).

Vieme, že lokálna progresia nádorových buniek v operačnom lôžku po prostatektómii je zdrojom PSA progresie aspoň v 60 % prípadov a biochemickú kontrolu dosiahneme jeho ožiarovaním u polovice pacientov. Ďalším miestom progresie ochorenia môžu byť regionálne a vzdialené panvové uzliny. Štúdiá hodnotiaca miesto uzlinových recidív po operácii pomocou cholinového PET/CT zistila postihnutie uzlín v 43 % prípadov vo virtuálnom poli ožarovania panvy a v 60 % postihnutie uzlín pod bifurkáciou aorty, približne pod prechodom L4/L5 (27).

Štúdiá porovnávajúca retrospektívne údaje pacientov liečených ožarovaním samotného lôžka po prostatektómii alebo s pridaním PNI zistila vyššiu dlhodobú biochemickú kontrolu u pacientov s ožiarovaním panvy, ktorá bola 62 % oproti 49 % (HR 1,82 CI 95 % 1,44 – 2,31, $p < 0,001$), rozdiel v prežívaní bez vzdialených metastáz nebol zistený (28).

Pridanie PNI a krátkodobej ADT k ožarovaniu lôžka po operácii hodnotila štúdiá NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT (29). Randomizovaných bolo 1734 pacientov, z ktorých 30 % malo pNx

nález a u ostatných medián počtu vyšetrených uzlín bol 6. Tri ramená zahŕňali: ožarovanie samotného lôžka (rameno 1), ožarovanie samotného lôžka s krátkodobou ADT (rameno 2) a ožarovanie lôžka s PNI a krátkodobou ADT (rameno 3). Lôžko bolo ožarované konvenčnou frakcionáciou celkovou dávkou 68 Gy, panvové uzliny 45 Gy a krátkodobá ADT bola podávaná 4 – 6 mesiacov vo forme LHRH agonistu s antiandrogénom. Päťročná biochemická kontrola bola 71 %, 81 % a 87 % pri ožarovaní lôžka, lôžka s ADT a lôžka a PNI s ADT, pričom rozdiely medzi ramenami boli významné, každé prídanie intervencie znížilo riziko progresie ochorenia. Dlhodobá biochemická kontrola v ramene 3 bola vysoká, takmer 90 %, ale v post hoc analýze skupiny pacientov s hodnotou PSA pred recidívou nižšou ako medián (< 0,34 ng/ml) rovnaká ako v ramene 2 bez PNI. Prežívanie bez metastáz bolo najvyššie v ramene 3, pričom rozdiel oproti ramenu 2 nebol významný a bol lepší v porovnaní s ramenom 1 (HR 0,52 CI 97,5 % 0,3 – 0,92; $p = 0,014$). Nebol zistený žiadny rozdiel v celkovom prežívaní. Rozdiely v akútnej G3 genitourinárnej a gastrointestinálnej toxicite boli minimálne. Výsledky štúdie RTOG 0534 hodnotiacej modernú populáciu pacientov s ultrasenzitívnym sledovaním PSA a moderným plánovaním rádioterapie môžu ovplyvniť klinickú prax. Žiaľ, zostáva neznámy účinok samotnej PNI oproti ožarovaniu lôžka bez ADT, pretože takéto rameno nebolo hodnotené. Nie je zrejmý ani účinok rozšírenia cieľového objemu na panvové uzliny u pacientov s nízkym PSA (< 0,3 – 0,4 ng/ml). U ostatných prídanie krátkodobej ADT a PNI budú veľmi pravdepodobne predstavovať účinnejšiu liečbu ako samotné záchranné ožiarovanie lôžka. Výsledky štúdie RTOG 0534 s pooperačnou rádioterapiou nie je možné prenášať na situáciu s primárnou rádioterapiou cN0 karcinómu prostaty. Nevieme tiež, nakoľko je vhodné vyšetrenie PET/CT pri biochemickej progresii po prostatektómii. Väčšina pacientov má pravidelné PSA sledovanie, kedy PSA progresiu podchytíme včas a môžeme podať záchrannú liečbu pri ideálnej hodnote PSA do 0,5 ng/ml. Citlivosť PSMA PET/CT je pri PSA ≤ 0,5 ng/ml nedosta-

točná na identifikáciu miesta recidívy. Čakanie na ďalší vzostup PSA je neprijateľné u pacientov so zdvojnásobením časom PSA < 12 mesiacov (15) a štandardom je včasná záchranná rádioterapia bez zobrazovania.

Rádioterapia po prostatektómii pri pN1

Patologický N1 nález môžeme pozorovať u 5 až 15 % pacientov liečených radikálnou prostatektómiou (30), pričom nález metastáz v regionálnych uzlinách neindikuje prerušenie operácie. Štandardom adjuvantnej liečby pN1 ochorenia zostáva ADT na základe výsledkov malej randomizovanej štúdie s dramatickou, trojnásobne vyššou mortalitou na karcinóm prostaty pri odloženej supresii testosterónu pri klinickej progresii (31). Uvedená štúdiá, ktorá definovala včasnú ADT ako jedinou intervenciu s dôkazom na úrovni 1, stále ovplyvňuje klinickú prax napriek tomu, že PSA sledovanie nám poskytuje dvojročný predstih klinickou recidívou s možnosťou liečby progresie včasnejšie. Pacienti s malým objemom nádoru, zvyčajne pri metastáze v jednej lymfatickej uzline, môžu byť sledovaní bez liečby, pričom môžeme predpokladať 30 % 10-ročné prežívanie bez recidívy (32). Na druhej strane, môžeme zvážiť prídanie abiraterónu na základe analýzy podskupín v štúdiu Stampede v ramene hodnotiacom prídanie abiraterónu k štandardnej liečbe (odporúčanie na úrovni 2B), pričom zlepšenie prežívania bez recidívy a celkového prežívania bolo rovnaké ako u M1 pacientov (33).

Na indikáciu rádioterapie v pN1 situácii máme len retrospektívne údaje. Retrospektívne hodnotenie 364 pacientov s pN1 nálezom liečených samostatnou dlhodobou ADT alebo ADT s pooperačnou rádioterapiou poukázalo na lepšie celkové prežívanie po lokálnej liečbe. Významne rozdielne 10-ročné výsledky (74 % vs. 55 %) je potrebné interpretovať opatrne, najmä pre veľkú selekčnú predpojatost v prospech rádioterapie (34). V ďalšej retrospektívnej štúdií z troch centier bola porovnaná liečba ADT samostatne, PNI s ožiarovaním lôžka a len sledovanie (35). Selektná predpojatost pre rádioterapiu bola v tomto prípade negatívna. Analýza dlhodobých údajov nepreukázala zlep-

šenie celkového prežívania pri včasnom podaní ADT najmä pre vyššiu nenádorovú mortalitu pri ADT, pridanie rádioterapie však zlepšilo celkové prežívania s HR = 0,41 (0,27 – 0,64; $p < 0,0001$). Autori v závere odporúčajú individualizovaný výber intervencie, kedy je potrebné podať liečbu pri vyššom riziku. Niektorí pacienti môžu byť sledovaní, v tomto ramene 10-ročné prežívanie bez metastáz bolo 60 %, z čoho vyplýva, že N1 nález nemusí byť nevyhnutne nasledovaný vzdialenými metastázami.

Identifikácia vhodnej rizikovej skupiny na indikáciu rádioterapie bola cieľom retrospektívnej regresnej analýzy 1107 pacientov z dvoch centier, ktorí boli liečení ADT alebo ADT s rádioterapiou (30 % malo ožiarené lôžko a 70 % lôžko a panvu) (36). Štúdia identifikovala dve skupiny, u ktorých rádioterapia zlepšila prežívanie. V prvej bol počet pozitívnych uzlín ≤ 2 , GS 7 – 10, pT3b/pT4 alebo R1 (HR 0,30; $p = 0,002$) a v druhej skupine počet pozitívnych uzlín 3 alebo 4 (HR 0,21; $p = 0,02$). Výsledky štúdie boli následne potvrdené analýzou 5 498 pacientov z US National Cancer Database (37).

Pri nádoroch s uvedenými charakteristikami by sme mohli zvážiť pridanie rádioterapie k ADT. Pri nižšom riziku môžeme predpokladať malé absolútne zlepšenie adjuvantnou lokálnou liečbou a pri vyššom riziku je s vysokou pravdepodobnosťou priebeh choroby podmienený vzdialenými metastázami. Na základe analýzy stratifikovaných rizikových skupín (36) nevieme, či postačuje ožiarenie lôžka alebo je potrebná aj PNI. V klinickej praxi VOÚ uprednostňujeme väčší cieľový objem. Nemáme žiadne údaje podporujúce adjuvantnú rádioterapiu bez ADT v pN1 situácii.

Primárna rádioterapia pri cN0

Profylaktické ožarovanie panvových uzlín pri negatívnom zobrazení predstavuje často diskutovanú dilemu, ktorá stále čaká na argumenty podporované dôkazmi. Riziko postihnutia lymfatických uzlín môže byť pri nádoroch s vysokým rizikom významné, podobne ako pri iných malignitách. Vieme aj, že ožiareními strednou dávkou 45 – 50 Gy môžeme kontrolovať subklinické šírenie ochorenia s vysokou pravdepodobnosťou

Tabuľka 1. Retrospektívne štúdie hodnotiace lokálnu liečbu pri náleze cN1

Štúdie	n	Typ lokálnej liečby	Zlepšenie celkového prežívania lokálnou liečbou
Lin 2015 ⁴⁰	3 540	RT	HR 0,5 (0,37 – 0,67; $p < 0,001$)
Rusthoven 2014 ⁴¹	3 787	RT a operácia	45 % vs. 29 %; $p < 0,001$ pre RT
Tward 2013 ⁴²	1 100	RT	HR 0,66 (0,54 – 0,82; $p \leq 0,01$)
Seisen 2017 ⁴³	2 967	RT a operácia	HR 0,31 (0,13 – 0,74; $p = 0,007$)
Ventimiglia 2019 ⁴⁴	5 štúdií	RT a operácia	zlepšenie bez rozdielu medzi operáciou a RT
James 2016 ⁴⁵	177	RT	prežívanie bez progresie HR 0,48 (0,29 – 0,79)

ťou, u mnohých diagnóz profylaktické ožarovanie regionálnych uzlín zlepšuje kontrolu ochorenia a je súčasťou primárnej alebo pooperačnej rádioterapie. Navyše, vo väčšine štúdií hodnotiacich účinok pridania ADT k rádioterapii pri nádoroch s vysokým rizikom bola súčasťou cieľového objemu aj PNI.

Na druhej strane, nepoznáme niektoré okolnosti prirodzeného priebehu karcinómu prostaty, predovšetkým vzťah medzi vývojom N1 a M1 ochorenia. Nevieme, či metastázy v uzlinách vždy alebo aspoň vo väčšine prípadov predchádzajú vzdialeným metastázam alebo sa vyvíjajú synchronne. V prvej situácii môže PNI zabrániť ďalšej progresii, v druhom prípade môžeme očakávať len malý vplyv regionálnej rádioterapie na priebeh ochorenia. Z výsledkov štúdií s eskaláciou dávky žiarenia vyplýva, že dosiahnutie trvalej lokálnej kontroly je podstatne dôležitejšie ako eskalácia klinického cieľového objemu.

Dve moderné randomizované štúdie porovnávajúce ožarovanie prostaty s a bez PNI boli negatívne. V RTOG 9413 nebol zistený žiadny rozdiel v prežívaní bez progresie pri ožarovaní len samotnej prostaty a pri pridaní PNI (38). Rovnako, vo francúzskej štúdii GETUG 01, v ktorej bolo zaradených 446 pacientov s mediánom sledovania 11,4 roka, nebol zistený žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi ramenami a ani v jednotlivých skupinách s nízkym, so stredným a s vysokým rizikom stanoveným podľa Roachovho vzorca (39). Desiatročný významný rozdiel v prežívaní bez progresie (PFS) 71,7 % pri ožarovaní prostaty a PNI oproti 49,6 % pri ožarovaní len prostaty ($p = 0,012$) bol zistený pri nízkom riziku metastatického postihnutia panvových uzlín (< 15 %). Pri vysokom riziku (≥ 15 %) bolo PFS v neprospech pridania PNI (16,5 % oproti 26,1 %), pričom rozdiel bol nevýznamný.

Vzhľadom na to, že väčšina pracovísk indikuje PNI pri vysokom riziku, vyznieva výsledok štúdie paradoxne.

Medzi dôvody, prečo sa nepodarilo preukázať lepšie výsledky liečby pri PNI, patrí neistota vo výbere pacientov, možné suboptimálne definovanie CTV, jeho nedostatočné kraniálne ohraničenie, ktoré bolo často kritizované v komentároch ku GETUG 01 štúdii a aj možná suboptimálna dávka. Zdá sa, že možná lokálna perzistencia nádoru môže zastiť prínos PNI, pričom dlhodobá ADT, naopak, môže kontrolovať dlhodobu regionálne postihnutie aj bez rádioterapie.

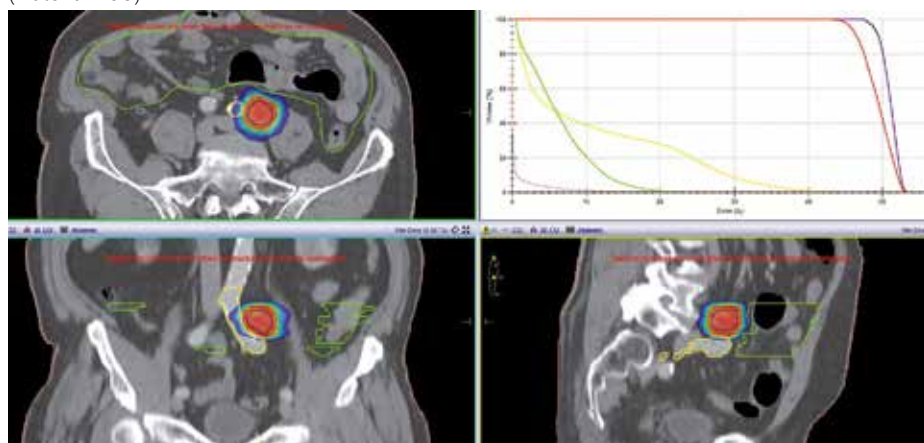
Odpoveď na otázku, či pomocou klinických faktorov môžeme selektovať pacientov pre PNI, nám pravdepodobne prinesie RTOG 09-24, ktorá zahrnula 2 588 pacientov s nepriaznivým stredným a priaznivým vysokým rizikom a PIVOTAL pre nádory s rizikom > 30 % postihnutia regionálnych uzlín.

Ak nemáme výsledky uvedených štúdií alebo sa v budúcnosti nepodarí špecifikovať genotyp vhodných pacientov, nemali by sme indikovať PNI elektívne na základe niektorých vybraných rizikových faktorov, ale zvažovať liečbu opatrne a selektívne u motivovaných pacientov s prihliadnutím na možné vyššie riziko toxicity rádioterapie.

Primárna rádioterapia pri cN1

Častejším využívaním PET/CT sa stretáme s cN1 nálezom u väčšieho podielu pacientov. Nemáme žiadnu randomizovanú štúdiu stanovujúcu úlohu rádioterapie pridanej k ADT v tejto situácii. Viaceré retrospektívne štúdie poukazujú na zlepšenie celkového prežívania, prežívania bez progresie a zníženie špecifickej mortality na karcinóm prostaty približne na polovicu pri podaní lokálnej a regionálnej liečby (tabuľka 1).

Obrázok 2. SBRT metastázy v jednej panvovej uzline liečenej 45 Gy v 6 frakciách, plánovanie v systéme Monaco, CBCT intrafrakcionačne, ožiarenie X 6MV FFF 2 koplanárnymi kyvmi Elekta Versa HD (materiál VOÚ)



Pri interpretácii retrospektívnych štúdií musíme mať na mysli nevyhnutnú selekčnú predpojatosť, kedy mladší pacienti v lepšom celkovom stave dostanú aj lokálnu liečbu, ktorá je zvyčajne indikovaná pri vyššom Gleasonovom skóre a nižšom PSA. Nebol zistený rozdiel vo výsledkoch chirurgickej liečby a rádioterapie.

Na základe štúdie Stampede môžeme očakávať lepšie prežívanie bez progresie pri pridaní abiraterónu s prednizónom k ADT u M0 skupiny s vysokým rizikom, kde pacienti s uzlinovým postihnutím tvorili približne 40 %. Keďže štatistické hodnotenie N1 skupiny nebolo predplánované, nebola ani samostatne vyhodnotená (33).

V retrospektívnom hodnotení 648 pacientov z Veteran Affairs databázy pridanie rádioterapie k ADT významne znížilo celkovú mortalitu v skupine pacientov s PSA ≤ 26 ng/ml, čo bol medián celej skupiny, ale pri PSA > 26 ng/ml lokálna liečba mortalitu neovplyvnila (46). Hodnota PSA bola stanovená náhodne, ale štúdia poukazuje na dôležitú skutočnosť, že pri vysokom PSA lokálna liečba nemusí byť prínosom pre prítomnosť vzdialených metastáz.

Oligorekurentné uzlinové metastázy

Recidíva karcinómu prostaty po úspešnej lokálnej liečbe môže byť obmedzená na regionálne alebo aj na vzdialené lymfatické uzliny v oblasti spoločných iliackych ciev alebo bifurkácie aorty. Podobne, ako pri identifikácii cN1 pred primárnou liečbou, môže

PET/CT vyšetrenie s vyššou citlivosťou ako konvenčné zobrazenie určiť postihnutie lymfatických uzlín pri biochemickej progresii. Rozumnú indikáciu 68Ga PSMA PET/CT predstavuje biochemická progresia s lokálne kontrolovaným ochorením, napríklad po rádioterapii alebo prostatektómii a záchranej rádioterapii s PSA hodnotou $> 0,5$ ng/ml. Štandardne indikovanou intervenciou pri zistení recidívy v lymfatických uzlinách je ADT. V prípade, ak je ochorenie oligorekurentné, zvyčajne pri počte uzlinových metastáz ≤ 5 môžeme zvážiť záchrannú lymfadenektómiu alebo rádioterapiu. Indikácia lokálnej liečby vyplýva z predpokladu dlhodobej kontroly ochorenia bez nutnosti ADT alebo len s jej krátkym podávaním. Rádioterapia môže byť zameraná buď len na zjavne postihnuté uzliny (obrázok 2), alebo profylakticky zahrnúť celú oblasť regionálnych lymfatických uzlín vrátane oblasti so zjavným postihnutím.

V analýze 158 pacientov vyšetrených 18F cholinovým PET/CT s oligorekurentným (≤ 5 uzlín) N1 alebo M1a nálezom pri mediáne PSA 3 ng/ml bolo 80 % N1 a 68 % M1a nálezov v štandardizovanom panvovom CTV s horným okrajom L5/S1 (47).

V retrospektívnom porovnaní ožarovania len zjavnej lymfadenopatie technikou SBRT (stereotactic body radiotherapy) s konvenčnou alebo mierne hypofrakcionovanou rádioterapiou s profylaktickým ožiarением panvových uzlín mali pacienti s postihnutím jednej uzliny lepšie prežívanie bez ďalšej metastázy HR 0,50 (95 % CI 0,30 – 0,85; $p = 0,009$) pri profylaktickom zahrnutí

celej panvy. Pri postihnutí ≥ 2 uzlín nebol zistený žiadny rozdiel v prežívaní bez ďalších metastáz. V celej skupine liečenej aj krátkou ADT bola 5-ročná biochemická kontrola približne 45 %, pričom toxicita liečby bola veľmi nízka (48).

Pri možnosti dosiahnutia dlhodobej kontroly ochorenia by sme mali zvažovať rádioterapiu oligorekurentného N1/M1a ochorenia s krátkou ADT u väčšiny pacientov. Veľmi krátky zdvojovací čas PSA môže znamenať rýchlu progresiu ochorenia, kedy lokálna liečba ovplyvní jeho priebeh len s malou pravdepodobnosťou. Problém môže predstavovať postihnutie uzlín v paraaortálnej oblasti, kde toxicita regionálneho ožarovania môže byť vysoká. Nemáme ani údaje o regionálnej liečbe pri oligoprogresii karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu.

Lokálna liečba pri mHSPC

Rádioterapia prostaty pri mHSPC

Význam radikálnej liečby primárneho nádoru pri zistených metastázach nie je celkom zrejmy. Zvyčajne kompletná resekcia alebo rádioterapia vysokou dávkou nie je indikovaná, najmä ak ochorenie nespôsobuje závažné lokálne ťažkosti. Podobne aj pri karcinóme prostaty, kde navyše máme účinnú hormonálnu liečbu a izolovanú lokálnu progresiu, pozorujeme zriedkavo, nie je celkom zrejmy, ktorých pacientov by sme mali vystaviť potenciálne toxickej lokálnej liečbe.

Viacero teoretických argumentov podporuje podanie len systémovej liečby. Zjavné metastázy zvyčajne predstavujú len viditeľnú časť ľadovca, pričom mutácie vedúce k šíreniu ochorenia a rezistencii na kastráciu prebiehajú aj v subklinických metastázach, z ktorých nádorové bunky môžu ďalej diseminovať. Výsledky retrospektívnych štúdií poukazujúcich na benefit lokálnej liečby prostaty sú skreslené výberom pacientov, u ktorých bola lokálna liečba indikovaná v lepšom celkovom stave a pri menej rozsiahlom ochorení.

Na druhej strane, radikálne ošetrenie prostaty môže zabrániť vzniku lokálnych, zvyčajne ťažko riešiteľných komplikácií. Skúmanie zvieracích

modelov svedčí pre možnosť zabránenia ďalšej diseminácie. Eliminácia významného objemu nádoru môže obmedziť aj rozvoj rezistencie, predovšetkým znížiť riziko mutácií vedúcich k vzniku rezistencie na kastráciu. Mnohé retrospektívne údaje svedčia o priaznivejšom priebehu metastatického ochorenia a pacientov, ktorí podstúpili radikálnu liečbu prostaty.

Horrad bola prvou randomizovanou štúdiou porovnávajúcou ADT samostatne s ADT a pridaním rádioterapie prostaty (70 Gy s konvenčnou frakcionáciou alebo 57,6 Gy v 19 frakciách) (49). Identický dizajn bol navrhnutý pre H rameno štúdie Stampede, pričom rádioterapia bola podaná v dávke 55 Gy v 20 frakciách alebo 36 Gy v 6 frakciách raz týždenne (50). Výsledky oboch štúdií sú vedené v tabuľke 2.

V oboch štúdiách nebol potvrdený benefit ožarovania prostaty pre celú skupinu pacientov a v štúdií Horrad ani v podskupine pacientov s malým objemom metastáz, pričom táto analýza bola vykonaná post hoc. V štúdií Stampede, kde pred štatistickou analýzou boli pacienti stratifikovaní do skupín s malou a veľkou metastatickou záťažou, bolo potvrdené zlepšenie prežívania bez progresie a zlepšenie celkového prežívania po rádioterapii prostaty pri malom objeme metastáz. Pozorovaný významný rozdiel s 3-ročným zlepšením o 8 % ovplyvnil klinickú prax.

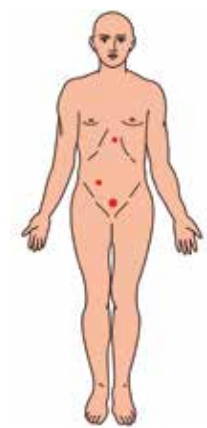
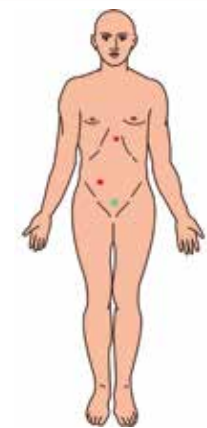
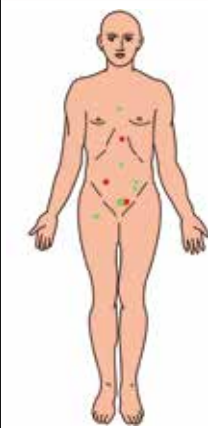
Rozdielne výsledky pozorované v oboch štúdiách súvisia s niektorými rozdielmi v ich protokoloch a vedení. Rozsah metastatického postihnutia bol pravdepodobne v štúdií Stampede menší, medián PSA bol v celej skupine 97, zatiaľ čo v štúdií Horrad to bolo 142 ng/ml, pričom pacienti s viscerálnymi metastázami tu neboli vylúčení. Rôzne bol definovaný aj objem metastáz, ochorenie s veľkým objemom v Horrad s ≥ 5 kostnými metastázami na skene kostí a v Stampede ≥ 4 kostnými metastázami na skene kostí a súčasne z nich ≥ 1 mimo chrbtice a panvy alebo s viscerálnymi metastázami, všetci ostatní boli zaradení do malého objemu metastáz.

Rozdiel v účinku pri M1 ochorení s malým a veľkým objemom môžeme pravdepodobne vysvetliť jeho rozdiel-

Tabuľka 2. Porovnanie randomizovaných štúdií hodnotiacich pridanie ožarovania prostaty k ADT pri M1

	N	N s nízkym objemom	Sledovanie v mesiacoch	Celkové prežitie	Celkové prežitie skupiny s malým objemom mts
Horrad ⁴⁹	432	160	37	HR 0,90 (0,7 – 1,14) p = 0,4	HR 0,68 (0,42 – 1,10)
Stampede ⁵⁰	2 061	819	47	HR 0,92 (0,8 – 1,06) p = 0,056	HR 0,68 (0,52 – 0,9) p = 0,007

Obrázok 3. Porovnanie oligometastického postihnutia v priebehu ochorenia

Oligometastázy	De novo	Oligorekurentné	Oligoprogredujúce
Lézia: ● nekontrolovaná ● kontrolovaná			
Primárny nádor	nekontrolovaný	kontrolovaný	nekontrolovaný/ kontrolovaný
Systémová liečba	žiadna	žiadna	rezistencia
Lokalizácia metastáz	N1 alebo M1	N1 alebo M1	N1 alebo M1

ným prirodzeným priebehom. Zdá sa, že pri malom objeme metastáz môže stále dominovať Pagetova „seed and soil“ teória metastázovania. Navyše, odstránenie významnej masy nádoru lokálnou liečbou, kde podľa Goldie-Coldmanovej hypotézy pravdepodobnosť vzniku rezistentných klonov je najvyššia, môžeme znížiť riziko progresie ochorenia. Metastatické populácie nádorových buniek môžu byť aspoň spočiatku monoklonové (51), čo môže oddialiť vznik rezistencie na kastráciu. Iný priebeh bude mať M1 postihnutie s veľkým objemom a polyklonovým metastatickým postihnutím, pri ktorom prebieha progresia nezávislá od primárneho nádoru. S vyššou pravdepodobnosťou tu dôjde k rozvoju rezistencie na ADT vyžadujúcej si viacpočetné konvergentné mutačné udalosti v rozdielnych metastázach, nezávisle od lokálnej liečby.

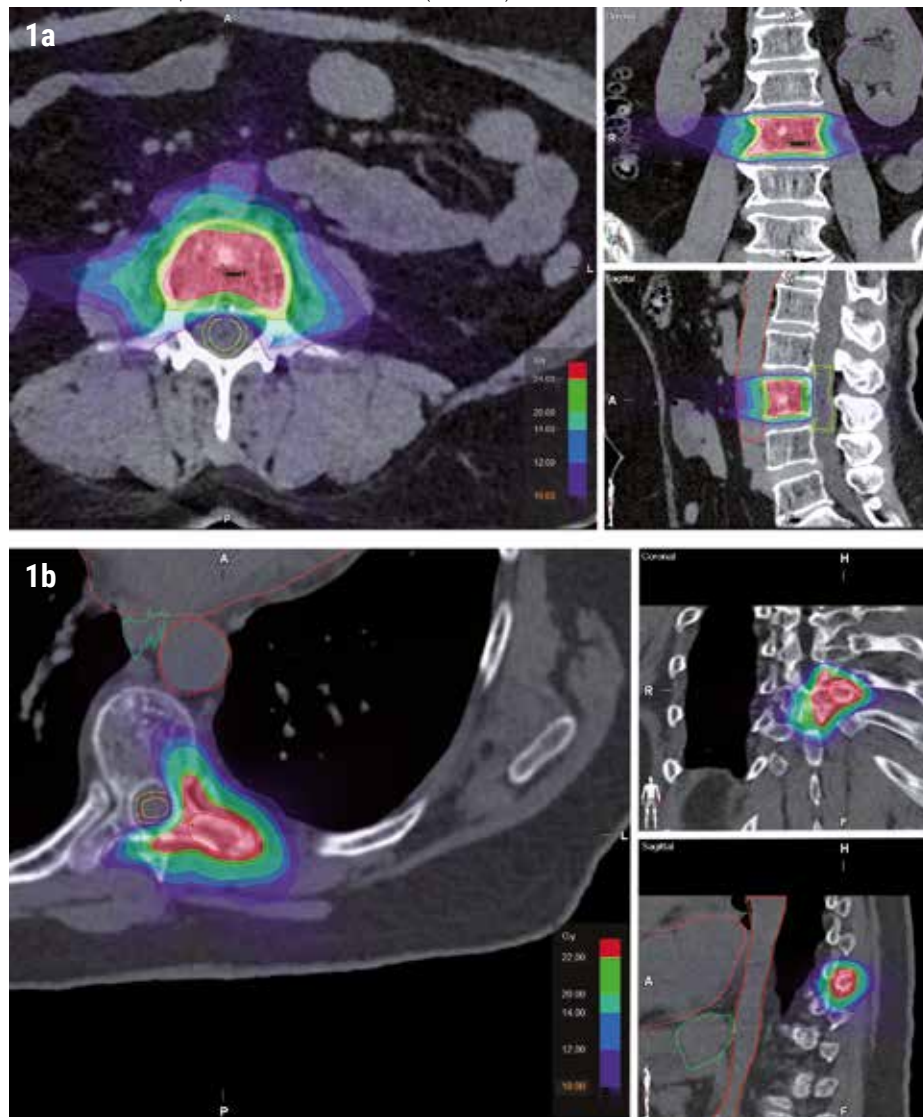
V klinickej praxi musíme venovať pozornosť výberu pacientov a pridrižovať sa CHARTED charakteristiky ochorenia s malým objemom metastáz (52) použitej v štúdií Stampede. Cieľový objem pre rádioterapiu predstavuje samotná prostata,

prícom liečba má byť hypofrakcionovaná bez eskalácie dávky alebo brachyterapie. Nevieme, či podobný účinok ako pri rádioterapii môžeme očakávať od chirurgickej liečby, musíme počkať na výsledky štúdií G RAMMP a TROMBONE. Môžeme len predpokladať, že účinok ožarovania prostaty bude aditívny k pridaniu abiraterónu k liečbe ochorenia citlivého na kastráciu, odpoveď by mala priniesť štúdia PEACE 1. Podobne, štúdia CORE PCS IX skúma potenciálny benefit pridaní liečby zameranej na zjavné oligometastázy k ADT a rádioterapii prostaty.

Liečba zameraná na metastázy pri oligorekurencii M1

V prípade, ak sa po lokálnej liečbe objavia metachrónne vzdialené metastázy (obrázok 3), spočiatku efektívna systémová liečba vedie nevyhnutne k rozvoju agresívnych klonov. Ak vieme metastázy radikálne liečiť chirurgicky alebo ožarovaním, mohli by sme spomaliť progresiu a ochorenie kontrolovať dlhšie aj bez systémovej liečby. Napriek tomu, že uvedený biologický predpoklad sa zdá

Obrázok 4. Spinálna rádiochirurgia oligorekurentných kostných metastáz identifikovaných PSMA PET/CT a) v tele stavca L3, b) v ľavom processus transversus Th 8. Pre plánovanie bol použitý spinálny modul Elements (Brainlab) umožňujúci deformovateľnú MR/CT fúziu a autosegmentáciu stavcov. Obe lézie boli ožiarené jednou frakciou 20 Gy dvomi koplanárnymi kyvmi s intrafrakcionálnou 2D – 2D stereoskopickou kontrolou ExacTrac (Brainlab)



logický, lokálna liečba metastáz uvádzaná pod termínom liečba zameraná na metastázu (MDT – metastasis directed therapy), zatiaľ predstavuje experimentálnu stratégiu. Viacero iniciatív sa snaží dosiahnuť konsenzus a presnú terminológiu, predovšetkým pre počet metastáz, ktoré by boli vhodné pre MDT a definovali ochorenie ako oligometastatické. Viaceré observačné štúdie považujú 3 alebo 5 za ich hraničný počet vhodný na lokálnu liečbu. Nemáme ani konsenzus, či na stanovenie uvedeného počtu postačuje konvenčné zobrazenie alebo je potrebné PET/CT vyšetrenie.

Na tomto mieste musíme opakovane zdôrazniť, že v prípade, ak nastane progresia PSA po radikálnej prostatektómii, nie je namieste 68Ga PSMA PET/

CT, ale záchranná rádioterapia ešte pri nízkom PSA medzi 0,2 – 0,5 ng/ml, kedy každé zobrazenie má len obmedzenú citlivosť. Napriek tomu, že časť pacientov má aj vzdialené metastázy, môžeme odložiť zobrazenie a ďalšiu liečbu na situáciu, kedy dôjde k progresii PSA po záchrannnej rádioterapii.

Často intuitívne indikované PET/CT prináša zvyšujúci sa podiel pacientov s včasnejšie zisteným, často oligometastatickým ochorením. Vyšetrenie PSMA PET/CT u 243 pacientov s biochemickou progresiou po radikálnej prostatektómii a prípadne aj pooperačnej rádioterapii s alebo bez ADT s mediánom PSA 1,1 – 2,9 ng/ml preukázalo metastázy v lymfatických uzlinách v 52,6 %, v kostiach u 17,9 % a žiadne viscerálne metastázy (53).

Analýza zhodných párov liečebných štandardnou liečbou bez alebo s MDT poukázala na lepšie prežívanie špecifické pre ochorenie pri lokálnej intervencii HR 0,33 (95 % CI: 0,17 – 0,64; $p = 0,005$) (54).

Dve prospektívne randomizované štúdie fázy 2 porovnali sledovanie s MDT, a to chirurgicky alebo SBRT v štúdiu STOMP ($n = 62$) (55) a SBRT v štúdiu ORIOLE ($n = 54$) (56). V oboch bol maximálny počet metastáz 3, ktoré boli identifikované cholinovým skenom v STOMP a konvenčným alebo PSMA zobrazením v ORIOLE. Obe štúdie zaznamenali významné predĺženie času do začatia ADT (STOMP) a prežívania bez biochemickej progresie (ORIOLE) po MDT oproti sledovaniu. Približne 40 % pacientov malo biochemickú kontrolu po 2 alebo 3 rokoch po MDT bez ADT, pričom toxicita liečby bola nízka.

Zatiaľ máme len nepriamy dôkaz poukazujúci na možné lepšie prežívanie po MDT pri oligometastatickom karcinóme prostaty. V randomizovanej štúdiu fázy II SABR –COMET bola porovnaná štandardná liečba so štandardnou liečbou a pridaním SBRT u 99 pacientov s kontrolovaným primárnym ochorením a 1 – 5 metastázami karcinómu prsníka, pľúc, kolorekta a prostaty so zastúpením v 18 %. Pri mediáne sledovania 51 mesiacov bolo celkové 5-ročné prežívanie 17,7 % pri štandardnej starostlivosti a 42,3 % pri pridaní SBRT. Traja pacienti zomreli na komplikácie krátko po SBRT, dvaja na pľúcne komplikácie a jeden po operácii pre gastrický vred spôsobený liečbou. Dlhodobé sledovanie neodhalilo žiadny ďalší výskyt neskorkej toxicity (57).

Máme zatiaľ len málo údajov podporujúcich indikáciu MDT pri oligorekurentnom karcinóme prostaty, navyše zaťažených silnou interpretačnou predpojatostou. Vo vybratých prípadoch u motivovaných pacientov intervenciu môžeme zvážiť. V prípade SBRT je pre úspešnú liečbu potrebná technológia a skúsenosť s ultrahypofrakcionovanou rádioterapiou (obrázok 4). Pozornosť je potrebné venovať interpretácii PET/CT zobrazenia, ktoré môže byť falošne pozitívne aj pri nenádorových afekciách. Nevieme dobre odhadnúť, aký prínos bude mať MDT v kombinácii so systémovou

liečbou. A máme len veľmi obmedzené údaje o MDT pri *de novo* ochorení a pri rezistencii na kastráciu.

Záver

Rozhodnutie o indikácii PNI pri vysokom riziku a lokálnej liečbe pri metastatickom ochorení môže byť často nejednoznačné a okrem dostupných medicínskych dôkazov ho ovplyvnia známe klinické rizikové faktory, celkový stav pacienta, jeho motivácia a dostupnosť technológií.

V klinickej praxi VOÚ sa rozhodujeme takto:

1. Rádioterapia po prostatektómii s pN0: zvažujeme PNI pri záchrannnej RT pri PSA vyššom ako 0,3 – 0,4 ng/ml, pri ISUP grade ≥ 3 indikujeme PNI u väčšiny pacientov.
2. Rádioterapia po prostatektómii s pN1: indikujeme PNI pri počte lymfatických uzlín 1 – 2 a prítomnosti ďalších rizikových faktorov, u všetkých s počtom pozitívnych uzlín 3 a 4 a opatrne pri ich vyššom počte.
3. Primárna rádioterapia pri cN0: indikujeme PNI len výnimočne, zvyčajne len ak je externá rádioterapia kombinovaná s brachyterapiou.
4. Primárna rádioterapia pri cN1: indikujeme PNI vždy, ak je ochorenie obmedzené len na regionálne uzliny, ktorých ožiarenie radikálnou dávkou je možné s prijateľnou toxicitou a úvodné PSA nie je veľmi vysoké, s hraničnou hodnotou približne 50 ng/ml.
5. Oligorekurentné N1/M1a: u vhodných pacientov preferujeme PNI so zvýšením dávky v zjavnom tumore, ak ochorenie je ohraničené pod bifurkáciou aorty a SBRT pri postihnutí v retroperitoneu.
6. Ožarovanie prostaty pri M1: zvažujeme u všetkých pacientov s malým objemom metastáz podľa CHARTEED kritérií, predpisujeme dávku a frakcionáciu podľa STAMPEDE.
7. MDT pri M1: zvažujeme SBRT opatrne u motivovaných pacientov s lokálne kontrolovaným primárnym nádorom a oligorecidívou citlivou na ADT s počtom metastáz do 3, pričom kriticky interpretujeme zobrazenia vrátane PSMA PET/CT.

Literatúra

1. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2491-2499.
2. Hovels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63(4):387-395.
3. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H, et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2122-2127.
4. Gabriele D, Collura D, Oderda M, et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol*. 2016;34(4):517-523.
5. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2014;273(1):125-135.
6. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2014;35(3):221-230.
7. Van den Bergh L, Lerut E, Hausermans K, et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol*. 2015;33(3):109. e23-31.
8. Heck MM, Souvatzoglu M, Retz M, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(4):694-701.
9. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol*. 2011;60(1):125-130.
10. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. 2016;13(4):226-235.
11. Perera M, Papa M, Christidis D, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(4):403-417.
12. van Kalmthout LWM, van Melick HHE, Lavalaye J, et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Primary Staging of Patients with Prostate Cancer. *J Urol*. 2020;203(3):537-545.
13. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):941-949.
14. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer (Version 2.2020). Dostupné na: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf>. Otvorené 10.6.2020.
15. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629.
16. Mattei A, Fuechsel FG, Dhar NB, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*. 2008;53:118.
17. Fossati N, Willemse PPM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(1):84-109.
18. RTOG atlases: Dostupné na: <<https://www.rtog.org/CoReLab/ContouringAtlases/ProstatePelvicLymphNodes.aspx>>.
19. Harris VA, Staffurth J, Naimsmith O, et al. Consensus Guidelines and Contouring Atlas for Pelvic Node Delineation in Prostate and Pelvic Node Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(4):874-883.
20. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-962.
21. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
22. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014;66(2):243-50.
23. Parker C, Clarke NW, Cook A, et al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): First results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047]. *Annals of Oncology*. 2019;30(Suppl. 5).
24. Vale CL, Brihoum M, Chabaud S, et al. Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2019;30(Suppl. 5).
25. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):747-756.
26. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:417-428.
27. Parker WP, Evans JD, Stish BJ, et al. Patterns of recurrence after postprostatectomy fossa radiation therapy identified by C-11 choline positron emission tomography/computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(3):526-535.
28. Ramey SJ, Agrawal S, Abramowitz MC, et al. Multi-institutional evaluation of elective nodal irradiation and/or androgen deprivation therapy with postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2018;74(1):99-106.
29. Pollack A, Karrison TG, Balogh Jr. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102:1605.
30. Abdollah F, Suardi N, Gallina A, et al. Extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer: a 20-year audit in a single center. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1459-66.
31. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):472-9.
32. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol*. 2014;65(1):20-5.
33. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-351.
34. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*. 2011;59(5):832-40.
35. Touijer KA, Karnes KJ, Passoni N, et al. Survival Outcomes of Men with Lymph Node-positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of Different Postoperative Management Strategies. *Eur Urol*. 2018;73(6):890-896.
36. Abdollah F, Karnes RF, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3939-47.
37. Abdollah F, Dalela D, Sood A, et al. Impact of adjuvant radiotherapy in node-positive prostate cancer patients: The importance of patient selection. *Eur Urol*. 2018;74(3):253-256.

38. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):646-55.
39. 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.
40. Lin CC, Gray PJ, Jemal J, et al. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7):2.
41. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1064.
42. Tward, JD, Kokeny E, Shrieve DC, et al. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(3):234-40.
43. Seisen, T, Vetterlein MW, Karabon P, et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol.* 2018;73(3):452-461.
44. Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(3):294.
45. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Non-metastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):348.
46. Bryant AK, Kader AK, McKay RR, et al. Definitive Radiation Therapy and Survival in Clinically Node-Positive Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(5):1188-1193.
47. De Bruycker A, De Bleser E, Decaestecker K, et al. Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: Anatomic Pattern of Possible Treatment Failure in Relation to Elective Surgical and Radiotherapy Treatment Templates. *Eur Urol.* 2019;75(5):826-833.
48. De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D, et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol.* 2019;76(6):732-739.
49. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410-418.
50. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353-2366.
51. Gudem G, van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature.* 2015;520(7547):353-357.
52. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-746.
53. Devos G, Witters M, Raskin Y, et al. Mapping of site-specific relapse in patients with biochemical recurrence following radical prostatectomy assessed by ⁶⁸Ga-PSMA-11 or ¹¹C-Choline PET/CT: Impact of postoperative androgen deprivation therapy and radiotherapy *European Urology Supplements.* 2019;18(1):e1035-e1036.
54. Steuber T, Jilg C, Tennstedt P, et al. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. *Eur Urol Focus.* 2019;5(6):1007-1013.
55. Ost P, Reynnders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl 6):10-10.
56. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):650-659.
57. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051-2058.

**Doc. MUDr. Pavol Dubinský,
PhD., MHA**

Oddelenie radiačnej onkológie
VOÚ, a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
dubinsky@vou.sk

