

Úloha pánevní lymfadenektomie v léčbě karcinomu prostaty

MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., FEBU, ml.¹, doc. MUDr. Zbyněk Tüdös, Ph.D.², MUDr. Zuzana Seifriedová¹, MUDr. Hana Študentová, Ph.D.³, Mgr. Dana Purová¹, prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.¹

¹Urologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

²Radiologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

³Onkologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

Pánevní lymfadenektomie (PLND) představuje standardní součást stagingu u lokalizovaného karcinomu prostaty (PCa). V současné době je dle doporučení indikována u středně a vysoce rizikového PCa. Využití PLND v poslední době narůstá díky provádění většího množství RP u agresivnějších nádorů. Onkologický význam PLND zůstává nejasný, někteří pacienti po radikální prostatektomii (RP) a PLND s nálezem pozitivních uzlin (pN1) zůstávají dlouhodobě v onkologické remisi, většina ale vyžaduje další adjuvantní nebo salvage léčbu. Přínos PLND musí být vyvážený k riziku perioperační morbidit. Komplikace zahrnují vážné stavy jako symptomatickou lymfokélu, hlubokou žilní trombózu (HŽT), plicní embolii, poranění obturatorního nervu a poranění velkých cév. Cílem tohoto článku je popsat současný pohled guidelines na PLND, doporučení týkající se rozsahu PLND, dále jaké komplikace se vyskytují při provedení PLND, které nomogramy lze použít při vypočítání rizika postižení uzlin a také současný pohled na biopsii sentinelové uzliny a salvage lymfadenektomii.

Klíčová slova: karcinom prostaty, radikální prostatektomie, pánevní lymfadenektomie, salvage lymfadenektomie.

The role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of prostate cancer

Pelvic lymph node dissection (PLND) represents an integral part of staging in prostate cancer (PCa). Guidelines recommend PLND in intermediate and high-risk PCa. The use of PLND has increased recently due to stage migration towards more aggressive PCa. The oncological significance of PLND remains unclear. Some patients after radical prostatectomy (RP) with PLND, remain in oncological remission for a long time, but most of those patients with positive nodes (pN1) require additional adjuvant or salvage treatment. The benefit of PLND must be balanced against the risk of perioperative morbidity. Complications include conditions such as symptomatic lymphocele, deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism, obturator nerve injury, and large vessel injury. The aim of this article is to describe the current view of the guidelines on PLND, recommendations regarding the extent of PLND, what complications occur when performing PLND, which nomograms can be used to calculate the risk of nodal involvement and what is the role of sentinel node biopsy and salvage lymph node dissection.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, pelvic lymph node dissection, salvage lymph node dissection.

Úvod

Pánevní lymfadenektomie (PLND) je nedílnou součástí stagingu karcinomu prostaty (PCa) (1). Míra využití PLND při provedení radikální prostatektomie (RP) se v čase měnila z provádění limitované PLND u většiny operovaných pacientů (2) po dnešních cca

10% (3) (ovšem s prováděním PLND ve větším rozsahu) v závislosti na studované populaci. Při provádění RP dnes můžeme ale opět pozorovat posun stadií k více agresivním PCa (4, 5), což opět vede k vyšší míře provádění PLND. V některých souborech se tak PLND provádí až u 50% pacientů, kteří podstoupí RP (6).

Význam provedení PLND na zlepšení celkového přežití nebo jen přežití do biochemické či klinické progrese oproti neprovedení žádné PLND nebyl dosud jasně prokázán (1). Cílem tohoto článku je popsat současný pohled guidelines na provádění PLND, doporučený rozsah PLND a rizika spojená s prováděním



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., FEBU, ml., vladimir.student2@fnol.cz

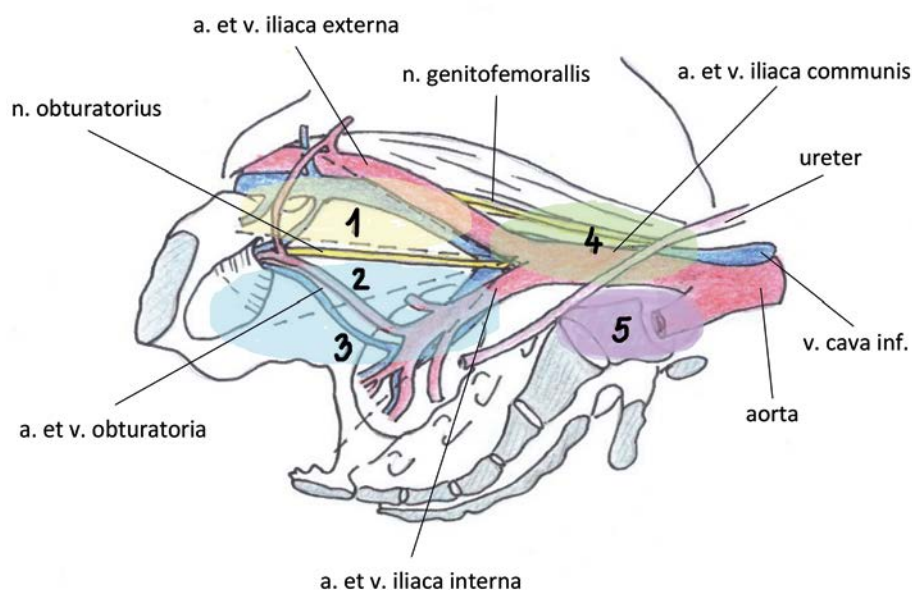
Urologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr. Urol. praxi 2021; 22(3): 133–138

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2021

Obr. 1. Anatomické rozdělení PLND na oblast 1 – limited PLND, oblast 1–3: standard PLND; oblast 1–4: rozšířenou (extended) PLND a oblast 1–5: superextended PLND



PLND, dále současné prognostické nomogramy odhadující předoperační riziko postižení lymfatických uzlin a roli biopsie sentinelové uzliny a salvage lymfadenektomie.

Anatomický rozsah pánevní lymfadenektomie

Obecně se spádové pánevní lymfatické uzliny dělí u PCa na obturatorní, zevní a vnitřní ilické a presakrální (7). Anatomické studie ukázaly, že lymfatická drenáž z prostaty vede nejprve do periprostatické subkapsulární sítě, ze které vychází několik drah. Tyto vedou z kraniální části prostaty do zevních ilických uzlin, z laterální části prostaty do vnitřních ilických (neboli tzv. hypogastrických) uzlin a z posterioří části prostaty vedou lymfatické do subaortických presakrálních uzlin lokalizovaných u promontoria (8). Původní studie na kadaverch ukázaly, že hlavním místem lymfatické drenáže jsou zevní ilické uzliny (9). Nicméně studie využívající intraprostaticky předoperačně aplikovaný Tc-99m nanocolloid a následnou lymfadenektomii k ověření histologie prokázaly, že primárním místem lymfatické drenáže jsou vnitřní ilické uzliny a také do jisté míry i uzliny presakrální (10, 11). Lymfatické drenáže se také různě kříží a nelze tak určit jednu jedinou sentinelovou uzlinu (12). Díky těmto studiím tak dnes víme, že musíme pracovat s konceptem tzv. rozšířené PLND, abychom adekvátně provedli řádný staging pánevních uzlin (7).

Nomenklatura popisující rozsah PLND se často velmi liší, což znesnadňuje porovnávání výsledků (7). Nejčastěji jsou dnes používány následující pojmy: 1. tzv. limited PLND (někdy také standardní), která spočívá v odstranění uzlin mezi zevními ilickými cévami a obturatorním nervem, 2. standardní PLND (někdy také extended, rozšířená), která je totožná s limited PLND a navíc zahrnuje uzliny pod nervem a směrem k vnitřním ilickým cévám, 3. rozšířená (extended – ePLND, některými též nazývaná super-extended), která k předchozí přidává oblast společných ilik (po křížení s močovodem) a nakonec 4. superextended PLND (sePLND), při které přidáme k předchozímu typu PLND i presakrální uzliny (7). Anatomický rozsah PLND ukazuje obr. 1. Provedením ePLND dosáhneme až dvojnásobného počtu odebraných uzlin oproti limited PLND (8), ale dodržení anatomického rozsahu se zdá být (vzhledem k rozdílu ve zpracování vzorků a rozdílu v anatomii) důležitější než absolutní počet odebraných uzlin (13). Provedením ePLND jsme tedy schopni provést správný staging u 94 % pacientů (10).

Indikace k PLND dle guidelines

Současné guidelines doporučují provedení PLND ke stagingu, tedy k detekci metastáz u klinicky nezvětšených uzlin, u tzv. intermediate a high risk PCa. Doporučení jednotlivých odborných společností se přitom do jisté míry liší. Společné guidelines European association of urology (EAU), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), EAU Section of Urological Research (ESUR) a International Society of Geriatric Oncology (SIOG) doporučují tzv. rozšířenou (extended) pánevní lymfadenektomii (ePLND) u high risk pacientů a intermediate risk pacientů s rizikem postižení uzlin více než 5 % dle Brigantiho nomogramu z roku 2012 (14, 15). Guidelines American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) a Society of Urologic Oncology (SUO) doporučují PLND pro všechny pacienty s intermediate a high risk PCa, ale PLND lze podle těchto doporučení nabídnout i low risk pacientům (16). Guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zase doporučují použít jako tzv. cut-off hodnotu větší než 2 % rizika postižení lymfatických uzlin dle nomogramů (17). Doporučení shrnuje tabulka 1.

Data z americké databáze National Cancer Database (NCDB) ukazují, že PLND byla v souboru 328 tisíc pacientů operovaných v letech 2004–2013 provedena u 43 % low risk, 75 % intermediate risk a 88 % high risk karcinomů (18). Je zde tedy patrný rozdíl v doporučeních a v samotném praktickém provádění PLND. Tato práce ukazuje na nedostatečné využití PLND u rizikových pacientů, a naopak nadužívání u nízké rizikových pacientů, což je v neprospěch obou skupin.

Role předoperačních nomogramů

Bylo publikováno několik nomogramů, které na základě klinických dat získaných před operací vypočítávají riziko postižení uzlin (N1) a riziko prorůstání nádoru přes prostatickou

Tab. 1. Doporučení k provedení stagingové PLND u vybraných skupin pacientů

Indikace k PLND			
Guidelines	Low risk	Intermediate risk	High risk
EAU-ESTRO-ESUR-SIOG (14)	Ne	> 5% riziko dle Brigantiho nomogramu z roku 2012	Ano, u všech
AUA-ASTRO-SUO (16)	Je možná	ano, u všech	Ano, u všech
NCCN (17)	Při riziku postižení uzlin > 2 % dle nomogramů		

Tab. 2. Záchyt uzlinových metastáz u jednotlivých zobrazovacích metod

Záchyt uzlinových metastáz			
	Senzitivita (%)	Specifická (%)	Senzitivita u lézí pod 5 mm (%)
CT (27)	42 %	82 %	-
MRI (27)	39 %	82 %	-
Cholinové PET-CT (29)	41 %	99,8 %	-
PSMA PET-CT (30)	64 %	95 %	27 % (31)

kapsulu (T3a) nebo do semenných váčků (T3b). První nomogramy vznikaly již v 90. letech 20. století. Partin et al. publikovali svoji práci v roce 1993 (19). Tento nomogram byl poté několikrát aktualizován v roce 2001 (20) a 2013 (21). Využívá PSA, Gleasonovo skóre a cT stadium PCa. Na stejném principu je postaven Brigantiho nomogram z roku 2012, který ovšem počítá s provedením ePLND (15). Brigantiho nomogram 2012 byl poté externě validován (22), a proto je doporučen EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines. Dalším často používaným nomogramem je Memorial Sloan Kettering Cancer Centre tzv. MSKCC nomogram, který počítá kromě PSA a věku klinické stadium (cT), primární a sekundární Gleasonovo skóre z biopsie a počet pozitivních vzorků vs. celkový počet odebraných vzorků při biopsii prostaty (23). Tento nomogram byl nedávno také externě validován (24). Je třeba podotknout, že cT je u všech těchto nomogramů určeno dle vyšetření prostaty per rectum, nikoliv pomocí magnetické rezonance (MRI). V roce 2017 publikovala skupina kolem Brigantiho další nomogram, který počítá také s počtem pozitivních bioptických vzorků s nejvyšším a nejnižším Gleasonovým grade (25). Poslední novinkou je nomogram Brigantiho skupiny z roku 2019, který počítá riziko postižení uzlin z dat získaných pomocí MRI cílené biopsie (3). Stadium cT není počítáno na základě per rectum vyšetření, ale podle MRI. Dále je hodnocen rozměr tumoru dle MRI a Gleasonovo skóre z MRI cílené biopsie. K tomu je připočten počet pozitivních vzorků ze systematické biopsie. U tohoto nomogramu je doporučený cut-off 7 %, tedy vypočítaná míra rizika, při jejíž aplikaci jen u 2 % pacientů se skutečně postiženými uzlinami nebude provedena PLND. Tento nomogram byl také nedávno externě validován ve spolupráci s několika evropskými centry (26). Dnes je tak možné využít více nomogramů dle konkrétní klinické situace, je nicméně důležité takto získané riziko postižení uzlin zvážit s riziky

provedení PLND a domluvit se na daném postupu s pacientem.

Zobrazovací metody a PLND

K doplnění nomogramů jsou studovány nové zobrazovací metody. Konvenční metody jako CT a MRI mají v této indikaci nízkou senzitivitu i specifitu k odhalení metastáz v lymfatických uzlinách (42 % a 82 % pro CT a 39 % a 82 % pro MRI) (27). **CT i MRI tak neodhalí více než 50 % uzlinových metastáz.** Doplnění nomogramů o MRI tak nepřináší prakticky žádný benefit pro staging (28). Cholinové PET-CT (11C – cholin) má k detekování pozitivních uzlin také nedostatečnou senzitivitu kolem 41 % (29). ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT mělo ve stejné indikaci senzitivitu 64 % a specifitu 95 % (30). Problémem obou zobrazovacích metod je malá senzitivita u metastáz v lymfatických uzlinách menších než 5 mm (30). ⁶⁸Ga PSMA-11 PET-CT v australské studii nenašlo žádnou z metastáz do vel. 2 mm a jen 27 % uzlinových metastáz vel. 2–4 mm (31). Tato skutečnost není tak překvapující, když si uvědomíme, že současné PET snímače mají rozlišovací schopnost 4–5 mm (32). Detekce lézí pod 5 mm by tak vyžadovala dost intenzivní PSMA signál, což je další problém, protože ne každé metastázy akumulují PSMA. Význam provedení PSMA PET-CT u metastáz větších než 5 mm je nejasný, protože ty by již mohly být zachyceny i na konvenčním CT. Záchyt uzlinových metastáz u jednotlivých zobrazovacích metod shrnuje tabulka 2.

V poslední době bylo studováno několik velice zajímavých nových zobrazovacích metod. Již první studie studující kombinaci MRI s vysokým rozlišením a ultra-small super paramagnetic iron oxide (USPIO) prokázala výrazně zvýšenou detekci uzlinových metastáz ve srovnání se samotným MRI z 28,5 % na 96,4 % u uzlin s průměrem 5–10 mm v krátké ose (33). Další výzkum stále probíhá a novější studie zatím přinesly velmi slibné výsledky (34). Hofman et al. v roce 2020 publikovali ran-

domizovanou multicentrickou studii proPSMA. Porovnávali předoperační staging u high risk pacientů pomocí ⁶⁸Ga PSMA-11 PET-CT a konvenčních metod (CT). PSMA PET-CT prokázalo senzitivitu 83 % a specifitu 99 % u uzlinových metastáz, což představovalo area under curve(AUC) 91 % u PSMA PET-CT vs. AUC 59 % pro konvenční CT (32 % absolutní rozdíl, 28–35) (35). Tyto metody by tak teoreticky mohly mít větší senzitivitu k detekci uzlinových metastáz než samotná PLND, srovnávací studie však dosud nebyly provedeny (36). Další zajímavý koncept představili v roce 2020 Hinsenveld et al., kteří provedli kombinaci stagingu uzlin pomocí ⁶⁸Ga (nebo ¹⁸F-DCFPyL) PSMA PET-CT a sentinelové uzliny s hybridní látkou kombinující indocyaninovou zeleň (ICG) s ^{99m}Tc-nanocolloidem (nebo obě tyto látky samostatně) (37). Sentinelová uzlina byla hledána v případě negativity PET-CT. K porovnání použili samostatnou ePLND. Samotné PET-CT odhalilo správně 17 z 23 (71 %) pN1 pacientů. Biopsie sentinelové uzliny přidala dalších šest (zejména malé metastázy velikosti kolem 2 mm). Kombinovaná senzitivita tak dosáhla 100%. Jedná se tak o koncept (PET-CT a sentinelová uzlina), který v budoucnosti (díky menší invazivitě) možná nahradí ePLND. Zajímavým vedlejším zjištěním bylo, že u 47 % pacientů s tzv. „true positive“ PET-CT byl histologicky prokázán větší rozsah postižení pánevních uzlin, než kolik bylo patrné z vlastního zobrazovacího vyšetření (37).

Přes tyto zajímavé výsledky však stále platí, že v současné době žádné dostupné zobrazovací vyšetření nemůže nahradit staging provedený pomocí ePLND. Navíc stejně jako u samotné ePLND je prognostický význam prokázaných metastáz v uzlinách pomocí zobrazovacích metod nejasný. Změna strategie léčby na základě positivity PET je také sporná. Např. ve studii Roach et al. sice na základě výsledku ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT změnili léčbu u 21 % pacientů, ale nevíme, jaký to má dopad na celkové přežití pacientů (38). Někteří pacienti, kteří na základě zjištění uzlinových metastáz budou léčeni pouze paliativně, mohou přijít o možnost rakovinu zcela vyléčit (viz dále).

Koncept sentinelové uzliny

Již zmíněné peroperační odstranění (biopsie) sentinelové uzliny (SLB) je dalším často

studovaným konceptem. Studie se potýkají se značnou heterogenitou v technice provedení (39). Wit et al. ve svém systematickém review prokázali, že se SLB vyrovná v diagnostické přesnosti ePLND (40). Medián senzitivity u porovnávaných 21 studií byl 95,2 % (81,8–100 %) a medián specifity byl 100 % (95,0–100 %) (40). Nicméně SLB samotná nepřináší oproti ePLND žádnou přidanou hodnotu, jen kombinace obou metod vede ke zvýšení počtu odebraných pozitivních uzlin (40). Také Harke et al., kteří provedli prospektivní randomizovanou studii s ICG a ePLND vs. ePLND bez ICG, zjistili větší počet pozitivních uzlin při PLND navigované pomocí ICG, i když samotné ICG nebylo dostatečně přesné (jen 27 z 62 postižených uzlin akumulovalo ICG). Míra biochemické recidivy (BCR) za 22,9 měsíců od operace byla v obou skupinách stejná (41).

Onkologický přínos stagingu pomocí SLB je tak zatím nejasný a metoda je považována za experimentální (14).

Onkologický přínos pánevní lymfadenektomie

Mnoho studií prokázalo, že provedením ePLND dosáhneme lepšího stagingu uzlinových metastáz ve srovnání se standardní nebo „limited“ PLND (42). Medián odebraných uzlin byl v randomizované prospektivní studii Lestingi et al. 17 u ePLND a 3 u „limited“ (jen obturatorní uzliny) PLND (42). Systematické review porovnávající 66 studií však nezjistilo žádný benefit PLND vs. neprovedení PLND nebo provedení různého stupně PLND na BCR, progresi do metastáz, nádorově specifické nebo celkové přežití (1). Ke stejnému závěru dospěli Chen et al. při analýze americké Surveillance, Epidemiology, and Results (SEER) database (43). Podobný závěr také učinili Preisser et al. u intermediate a high-risk pacientů léčených ve čtyřech evropských centrech (44). Také Lestingi et al., kteří v roce 2020 publikovali prospektivní randomizovanou studii, nezjistili onkologický benefit (přežití bez BCR) při provedení ePLND ve srovnání s limited PLND (obturatorní uzliny pouze) (45). Všechny studie však trpí na metodologické nedostatky a/nebo krátkou dobu sledování pacientů (36). Jediný benefit přinesla dnes již historická práce Joslyn et al. hodnotící data ze SEER database pacientů operovaných v letech 1988–1991. Pacienti,

u kterých byly odstraněny spolu s prostatou alespoň čtyři pánevní uzliny, měli lepší 10leté přežití specifické pro karcinom, než ti, kteří PLND nepodstoupili vůbec (46). Recentní systematické review publikovali Marra et al. v roce 2020. Hodnoceny byly onkologické výsledky z 26 studií u 12 537 pacientů po RP a PLND, kteří měli uzlinové metastázy (pN1). Desetileté přežití bez BCR bylo zjištěno ve 28–56 %, přežití specifické pro karcinom v 72–98 % a celkové přežití bylo 60–87,6 %. Někteří pacienti s pN1 tedy dosahují dlouhodobě dobrých onkologických výsledků a někteří jsou dokonce zcela vyléčení (47). Tato data nepřímo ukazují na fakt, že pro některé pacienty může být PLND i kurativní operací.

Komplikace pánevní lymfadenektomie

Nejčastějšími komplikacemi PLND jsou lymfokély, žilní trombóza, poranění obturatorního nervu a cévní poranění (48). Výskyt lymfokél je dle některých studií 22–54 %, nicméně většina je asymptomatických (36). Míra symptomatických lymfokél se udává v rozmezí 2–10 % (49). Častou komplikací lymfokély je bakteriální infekce, která klinicky způsobí bolest, horečku, ale i septický stav vyžadující kromě antibiotické léčby chirurgickou intervenci (punkční vydrénování nebo operační fenestraci) (50). Další komplikací představuje útlak okolních struktur, což může způsobit břišní dyskomfort. Nejčastěji dochází k útlaku ilických vén, což může způsobit otoky nohou a genitálu. Nejzávažnější komplikací je ale útlakem způsobená hluboká žilní trombóza (HŽT), která může vést k plicní embolii (50).

Symptomatická trombembolie se vyskytuje v 0,3–0,5 % případů, přičemž subklinických případů je pravděpodobně více (51). Doporučená je mechanická prevence v podobě elastických punčoch (36).

Léze nervus obturatorius není častá, vyskytuje se v méně než 1 % případů, přičemž proximální část nervu je místem nejčastějšího poranění (52). Tato vzácná komplikace může vést k poruše addukce stehna a senzorickým defektům ve stehně. Doporučeny jsou (kromě chirurgického sešití konců nervu při jeho transekcii) fyzioterapie a suplementace vitamínu B₆, přičemž dlouhodobé neurologické deficity nebyly zaznamenány (52).

Léze močovodu se vyskytuje u méně než 1 % operovaných, stejně jako poranění velkých cév (53, 54). Výskyt komplikací shrnuje tabulka 3.

Salvage lymfadenektomie (sLND)

sLND je v poslední době více využívanou metodou, zejména díky novým zobrazovacím metodám PET-CT, které umožní lépe detekovat recidivy PCa po primární léčbě. Odstraněním recidivy v uzlinách pomocí sLND můžeme sledovat několik onkologických cílů: prodloužení doby do zahájení androgen deprivace (ADT), oddálení progresu nádoru, zlepšení nádor specifického a celkového přežití (56). První studie (57, 58) přinesly povzbudivé výsledky stran proveditelnosti, komplikací a krátkodobých dopadů na BCR. Retrospektivní analýzy poté přinesly 5leté onkologické výsledky (48,1 % pacientů mělo BCR a přežití bez úmrtí na nádor bylo 71,1 %) (59) a 8leté výsledky (59,3 % pacientů dosáhlo PSA odpovědi, z nich 23 % bylo bez BCR, celkové přežití bez úmrtí na nádor bylo 81 %) (60). Bravi et al. ve své multicentrické prospektivní studii s desetiletým sledováním, do které bylo zahrnuto 189 pacientů, tyto slibné výsledky nepotvrdili, čímž poněkud „zchladili“ dosud rostoucí entuziasmus. Přežití bez BCR (10leté) bylo jen 11 %, 76,7 % pacientů začalo být v průměru 41 měsíců od sLND léčeno ADT, přežití bez úmrtí na nádor bylo 66 % a celkové přežití 64 %. V multivariabilní analýze bylo prediktorem lepšího přežití (bez úmrtí na nádor) pokles PSA (HR 0,45; p = 0,001) a zahájení ADT během 6 měsíců od sLND (HR 0,51; p = 0,01) (61).

Tab. 3. Výskyt komplikací při provádění PLND, upraveno podle Briganti et al. (48)

Výskyt komplikací při provádění PLND v %			
	ePLND	„limited“ PLND	p
Všechny komplikace (48)	19,8 %	8,2 %	< 0,001
Lymfokély (48)	10,3 %	4,6 %	0,01
Symptomatické lymfokély (55)	9,6 %	2 %	-
Tromboembolie (48)	0,8 %	0,5 %	0,6
Poranění n. obturatorius (54)	< 1–5,1 %	0,4–3,2 %	-
Poranění močovodu (54)	0,0–0,8 %	0,0–1,0 %	-
Poranění velkých cév (54)	0,0–1,0 %	0,0–2,9 %	-

Problémem se zdá být jak nedostatečná senzitivita zobrazovacích vyšetření, která jednoznačně podceňuje skutečný rozsah onemocnění (ve většině studií bylo histologicky zjištěno více pozitivních uzlin, než ukazovalo PET-CT), ale i nejasný rozsah, v jakém má být sLND provedena (jen pozitivní ložiska, nebo všechny uzliny v určitém anatomickém rozsahu – pánev, retroperitoneum). Přidání radioterapie by možná mohlo zlepšit onkologické výsledky. Rischke et al. provedli u 93 sLND s následnou RT u 47 pacientů. Přidání RT vedlo u 70,7% pacientů k 5letému přežití bez relapsu v porovnání s jen 26,3% pacientů bez RT ($p < 0,001$) (62).

Obecně se ale zdá, že samotná sLND (kromě ojedinělých případů) není schopna zajistit dlouhodobý onkologický benefit. Realitou je fakt, že systémové onemocnění se musí léčit zejména systémově. Jedním z důležitých zjištění vyplývajících ze studie Bravi et al. (61) je potřeba zahájit ADT během šesti měsíců od sLND (56).

Závěr

PLND je častým operačním výkonem u pacientů s PCa. Je indikován u intermediate a high-risk PCa. Měli bychom přitom využívat dostupné nomogramy k predikci patologické-

ho stadia onemocnění. PLND je také stále nej přesnější metodou stagingu pánevních uzlin, lepší než nové PET metody detekce. Její onkologický přínos není jednoznačný, i když PLND může pro některé pacienty přinést dlouhodobé přežití bez BCR. Komplikace jsou relativně méně časté, ale pacient by měl být o výhodách a rizicích operace správně informován. Biopsie sentinelové uzliny stále zůstává experimentální metodou. Salvage lymfadenektomie sama o sobě nezajistí lepší přežití pacientů s recidivou v lymfatických uzlinách, ale může být důležitou součástí multimodálního přístupu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

LITERATURA

- Fossati N, Willemse P-PM, 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. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.003.
- Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM, et al. Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology* 1995; 45(2): 270–274. doi: 10.1016/0090-4295(95)80017-4.
- Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol* 2019; 75(3): 506–514. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.012.
- Wilkins LJ, Tosoian JJ, Sundi D, et al. Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2020; 17(12): 679–690. doi: 10.1038/s41585-020-00384-7.
- van den Bergh R, Gandaglia G, Tilki D, et al. Trends in Radical Prostatectomy Risk Group Distribution in a European Multicenter Analysis of 28 572 Patients: Towards Tailored Treatment. *Eur Urol Focus* 2019; 5(2): 171–178. doi: 10.1016/j.euf.2017.07.003.
- Študent V, ml Študent V. Trendy ve využívání pánevní lymfadenektomie při roboticky asistované radikální prostatektomii. *Ces Urol* 2020; 24(Suppl.A): 28.
- Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, et al. Pelvic Lymph Node Dissection During Robot-assisted Radical Prostatectomy: Efficacy, Limitations, and Complications – a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2014; 65(1): 7–16. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.057.
- Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52(1): 29–37. doi: 10.1016/j.eururo.2007.04.020.
- Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical Basis for Pelvic Lymphadenectomy in Prostate Cancer: Results of an Autopsy Study and Implications for the Clinic. *J Urol* 1996; 156(6): 1969–1971. doi: 10.1016/S0022-5347(01)65406-5.
- Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, 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(1): 118–125. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.035.
- Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of Pelvic Lymph Node Metastases in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013; 63(3): 450–458. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.057.
- Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: Experience With More Than 1,000 Patients. *J Urol* 2007; 177(3): 916–920. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.074.
- Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167(4): 1681–1686. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>.
- Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Accessed March 13, 2021.
- Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: The essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012; 61(3): 480–487. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.044.
- Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol* 2018; 199(3): 683–690. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.095.
- Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019; 17(5): 479–505. doi: 10.6004/jnccn.2019.0023.
- Nocera L, Sood A, Dalela D, et al. Rate and Extent of Pelvic Lymph Node Dissection in the US Prostate Cancer Patients Treated With Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16(2): e451–e467. doi: 10.1016/j.clgc.2017.10.003.
- Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The Use of Prostate Specific Antigen, Clinical Stage and Gleason Score to Predict Pathological Stage in Men with Localized Prostate Cancer. *J Urol* 1993; 150(1): 110–114. doi: 10.1016/S0022-5347(17)35410-1.
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58(6): 843–848. doi: 10.1016/S0090-4295(01)01441-8.
- Eifler JB, Feng Z, Lin BM, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013; 111(1): 22–29. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11324.x.
- Hansen J, Rink M, Bianchi M, et al. External validation of the updated briganti nomogram to predict lymph node invasion in prostate cancer patients undergoing extended lymph node dissection. *Prostate* 2013; 73(2): 211–218. doi: 10.1002/pros.22559.
- Memorial Sloan Kettering Cancer Centre. Dynamic Prostate Cancer Nomogram. https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op. Accessed March 13, 2021.
- Soeterik TFW, Hueting TA, Israel B, et al. External validation of the MSKCC and Briganti Nomograms For Prediction of Lymph Node Involvement of Prostate Cancer Using Clinical Stage assessed by Magnetic Resonance Imaging. *BJU Int* February 2021; bju.15376. doi: 10.1111/bju.15376.
- Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 72(4): 632–640. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.049.
- Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol* 2020; 78(2): 138–142. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.023.
- Motterle G, Ahmed ME, Andrews JR, Karnes RJ. The Role of Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection in Clinically Node Positive Patients. *Front Oncol* 2019; 9. doi: 10.3389/fonc.2019.01395.
- Jansen BHE, Nieuwenhuijzen JA, Oprea-Lager DE, et al. Adding multiparametric MRI to the MSKCC and Partin nomograms for primary prostate cancer: Improving local tumor staging? *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2019; 37(3): 181.e1–181.e6. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.026.
- Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, et al. 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph-Node Staging in Intermediate-Risk and High-Risk Prostate Cancer: Comparison with Clinical Staging Nomograms. *Eur Urol* 2008; 54(2): 392–401. doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.030.
- van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int* 2017; 119(2): 209–215. doi: 10.1111/bju.13540.
- van Leeuwen PJ, Donswijk M, Nandurkar R, et al. Gallium-68-prostate-specific membrane antigen (68Ga-PSMA) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) predicts complete biochemical response from radical prostatectomy and lymph node dissection in intermediate – and high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2019; 124(1): 62–68. doi: 10.1111/bju.14506.
- Kolthammer JA, Su K-H, Grover A, Narayanan M, Jordan DW, Muzic RF. Performance evaluation of the Ingenuity TF PET/CT scanner with a focus on high count-rate conditions. *Phys Med Biol* 2014; 59(14): 3843–3859. doi: 10.1088/0031-9155/59/14/3843.
- Harisinghani MG, Barents 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. doi: 10.1056/NEJMoa022749.
- Zarzour JG, Galgano S, McConathy J, Thomas JV, Rais-Bahrami S. Lymph node imaging in initial staging of prostate

cancer: An overview and update. *World J Radiol.* 2017; 9(10): 389–399. doi: 10.4329/wjrv.9i10.389.

35. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020; 395(10231): 1208–1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.

36. Cheung DC, Flesher N, Sengupta S, Woon D. A narrative review of pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(6): 3049–3055. doi: 10.21037/tau-20-729.

37. Hinsenveld FJ, Wit EMK, van Leeuwen PJ, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT Combined with Sentinel Node Biopsy for Primary Lymph Node Staging in Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2020; 61(4): 540–545. doi: 10.2967/jnumed.119.232199.

38. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The Impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med.* 2018; 59(1): 82–88. doi: 10.2967/jnumed.117.197160.

39. van der Poel HG, Wit EM, Acar C, et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int.* 2017; 120(2): 204–211. doi: 10.1111/bju.13810.

40. Wit EMK, Acar C, Grivas N, et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol.* 2017; 71(4): 596–605. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.007.

41. Harke NN, Godes M, Wagner C, et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol.* 2018; 36(11): 1817–1823. doi: 10.1007/s00345-018-2330-7.

42. Lestingi JFP, Guglielmetti G, Pontes Jr J, et al. Extended versus limited pelvic lymphadenectomy during radical prostatectomy for intermediate – and high-risk prostate cancer: Early outcomes from a randomized controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(15_suppl): 5018–5018. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5018.

43. Chen J, Wang Z, Zhao J, et al. Pelvic lymph node dissection and its extent on survival benefit in prostate cancer patients with a risk of lymph node invasion >5%: a propensity score matching analysis from SEER database. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 17985. doi: 10.1038/s41598-019-54261-4.

44. Preisser F, van den Bergh RCN, Gandaglia G, et al. Effect of Extended Pelvic Lymph Node Dissection on Oncologic Outcomes in Patients with D'Amico Intermediate and High Risk

Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study. *J Urol.* 2020; 203(2): 338–343. doi: 10.1097/JU.0000000000000504.

45. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh Q-D, et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate – and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol.* December 2020. doi: 10.1016/j.eururo.2020.11.040.

46. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006; 68(1): 121–125. doi: 10.1016/j.urology.2006.01.055.

47. Marra G, Valerio M, Heidegger I, et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2020; 3(5): 565–581. doi: 10.1016/j.euo.2020.08.005.

48. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Complications and Other Surgical Outcomes Associated with Extended Pelvic Lymphadenectomy in Men with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2006; 50(5): 1006–1013. doi: 10.1016/j.eururo.2006.08.015.

49. Deutsch S, Hadaschik B, Lebentrau S, Ubrig B, Burger M, May M. Clinical Importance of a Peritoneal Interposition Flap to Prevent Symptomatic Lymphoceles after Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int.* February 2021; 1–7. doi: 10.1159/000512960.

50. Motterle G, Morlacco A, Zanovello N, et al. Surgical Strategies for Lymphocele Prevention in Minimally Invasive Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *J Endourol.* 2020; 34(2): 113–120. doi: 10.1089/end.2019.0716.

51. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, et al. Multi-institutional Study of Symptomatic Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Prostate Cancer Patients Undergoing Laparoscopic or Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2008; 53(1): 134–145. doi: 10.1016/j.eururo.2007.05.028.

52. Gözen AS, Aktoz T, Akin Y, Klein J, Rieker P, Rassweiler J. Is It Possible to Draw a Risk Map for Obturator Nerve Injury During Pelvic Lymph Node Dissection? The Heilbronn Experience and a Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2015; 25(10): 826–832. doi: 10.1089/lap.2015.0190.

53. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of Pelvic Lymphadenectomy in 1,380 Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy Between 1993 and 2006. *J Urol.* 2008; 179(3): 923–929. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.072.

54. Keegan KA, Cookson MS. Complications of Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2011; 12(3): 203–208. doi: 10.1007/s11934-011-0179-z.

55. Naselli A, Andreatta R, Introini C, Fontana V, Puppo P. Predictors of Symptomatic Lymphocele After Lymph Node Excision and Radical Prostatectomy. *Urology* 2010; 75(3): 630–635. doi: 10.1016/j.urology.2009.03.011.

56. Eastham JA. Salvage Pelvic Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence After Radical Prostatectomy Results in Minimal Clinical Benefit. *Eur Urol.* 2020; 78(5): 670. doi: 10.1016/j.eururo.2020.07.014.

57. Winter A, Uphoff J, Henke R-P, Wawroschek F. First Results of [11C]choline PET/CT-Guided Secondary Lymph Node Surgery in Patients with PSA Failure and Single Lymph Node Recurrence after Radical Retropubic Prostatectomy. *Urol Int.* 2010; 84(4): 418–423. doi: 10.1159/000296298.

58. Karnes RJ, Murphy CR, Bergstralh EJ, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer Nodal Recurrence Detected by 11 C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography. *J Urol.* 2015; 193(1): 111–116. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.082.

59. Tilki D, Mandel P, Seeliger F, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2015; 193(2): 484–490. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.096.

60. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with a Minimum Follow-up of 5 Years. *Eur Urol.* 2015; 67(2): 299–309. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.011.

61. Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol.* 2020; 78(5): 661–669. doi:10.1016/j.eururo.2020.06.043.

62. Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlentherapie und Onkol.* 2015; 191(4): 310–320. doi: 10.1007/s00066-014-0763-5.