



Praca poglądowa/Review paper

Aktywna obserwacja raka gruczołu krokowego w oparciu o doniesienia z konferencji ESTRO nr 35 w Turynie.

Active observation of prostate cancer based on reports from the ESTRO 35 conference in Turin

Wojciech Burchardt¹

¹Zakład Brachyterapii z Izbą Przyjęć, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Rak gruczołu krokowego (RGK) dotyczy coraz większej liczby mężczyzn w Polsce. Zwiększenie dostępności do badania stężenia antygenu sterczowego (PSA) i większa świadomość społeczeństwa doprowadziła do wykrywania choroby u pacjentów bezobjawowych we wczesnym stadium. Skutkiem wczesnego wykrycia RGK jest możliwość zastosowania wielu opcji terapeutycznych. Jednakże u części chorych z RGK wprowadzenie leczenia nie wydłuży życia i nie poprawi jego jakości, a nawet ją obniży ze względu na skutki uboczne. Grupa chorych o niskim zaawansowaniu największy zysk terapeutyczny odnosi z aktywnej obserwacji (AO).

AO to postępowanie oparte na monitorowaniu zaawansowania klinicznego, biochemicznego i histopatologicznego w celu uniknięcia leczenia lub jego odroczenia. Mimo wielu zalet i bezpieczeństwa, jest nadal bardzo rzadko stosowana w Polsce. Celem pracy jest przedstawienie doniesień z konferencji Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ESTRO) w Turynie w 2016 roku na temat AO. W trakcie konferencji omówiono postępowanie AO z punktu widzenia patologa, radiologa i onkologa.

Podsumowując, AO jest postępowaniem bezpiecznym, obciążonym niskim ryzykiem skutków ubocznych, a także ekonomicznie uzasadnionym u dobrze dobranych chorych.

Abstract

Prostate cancer (PC) is increasingly prevalent in Polish men. Better availability of prostate-specific antigen (PSA) screening and higher public awareness have led to early detection of the disease in symptomless patients. Early detection of PC enables many therapeutic options. However, in some PC patients, treatment will not prolong survival nor improve the quality of life, or will even make it worse due to side effects. Low-stage patients achieve the best therapeutic gain from active surveillance (AS).

Adres do korespondencji

Wojciech Burchardt

Zakład Brachyterapii z Izbą Przyjęć

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 618850817; Fax. +48 618850935

e-mail: wojciech.burchardt@wco.pl

AS is a procedure based on monitoring the clinical, biochemical and histopathological stage of the disease to avoid avoid or delay treatment. Despite many benefits and safety, that modality is still very rarely used in Poland. The aim of the study is to present reports on AS from the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) conference, Turin 2016. During the conference, AS was discussed from the pathologist's, radiologist's and oncologist's perspective.

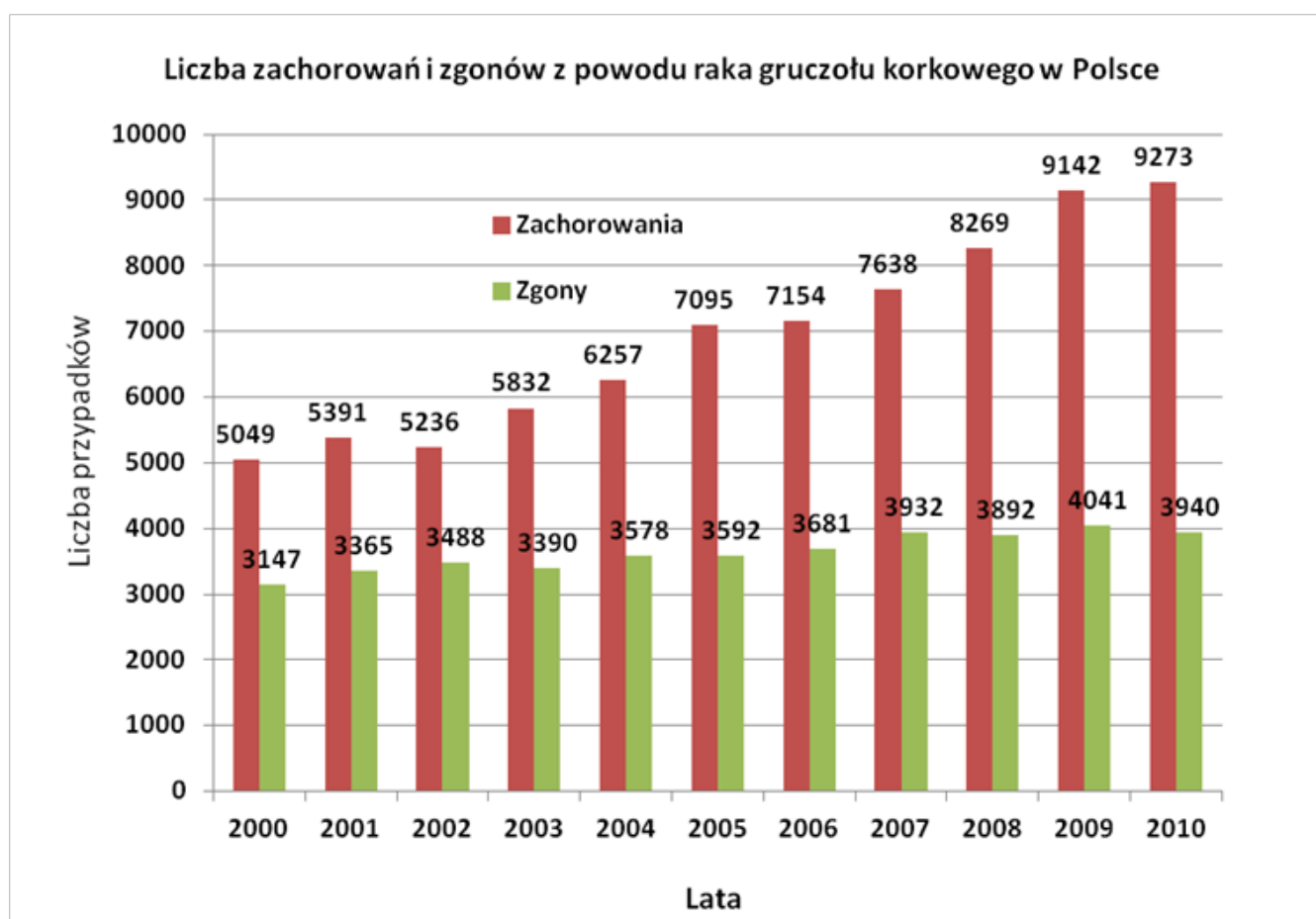
Concluding, AS is a safe procedure with low risk of side effects and it is also cost-effective in well selected patients.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, aktywna obserwacja

Keywords: prostate cancer, active surveillance

Wstęp

Rak gruczołu krokowego (RGK) jest w USA i w Europie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym (1, 2). W Polsce najczęstszym rakiem u mężczyzn jest rak płuca, a rak gruczołu krokowego jest drugim najczęstszym nowotworem rejestrowanym w Krajowym Rejestrze Nowotworów (3). Jego zachorowalność ciągle rośnie, co się wiąże z trendem obserwowanym w krajach Europy Zachodniej, lepszą wykrywalnością i wydłużeniem czasu życia w naszym kraju (rycina 1). RGK był drugą przyczyną zgonów z przyczyn onkologicznych w naszym kraju w 2010 r.



Rycina 1. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka prostaty w Polsce od 2000 -2010 roku na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (3).

Umieralność z powodu tego nowotworu w Polsce wzrasta, ale w znacznie wolniejszym tempie niż zachorowalność, która uległa niemal podwojeniu od 1999 do 2010 roku (rycina 1). Oznacza to, że RGK dotyka coraz większej liczby osób i staje się epidemiologicznym wyzwaniem dla służby zdrowia w naszym kraju. Wczesne wykrycie raka stercza w stadium choroby ograniczonej do narządu jest możliwe dzięki coraz większej świadomości społecznej, a przede wszystkim dostępności do badania poziomu stężenia PSA w surowicy krwi.

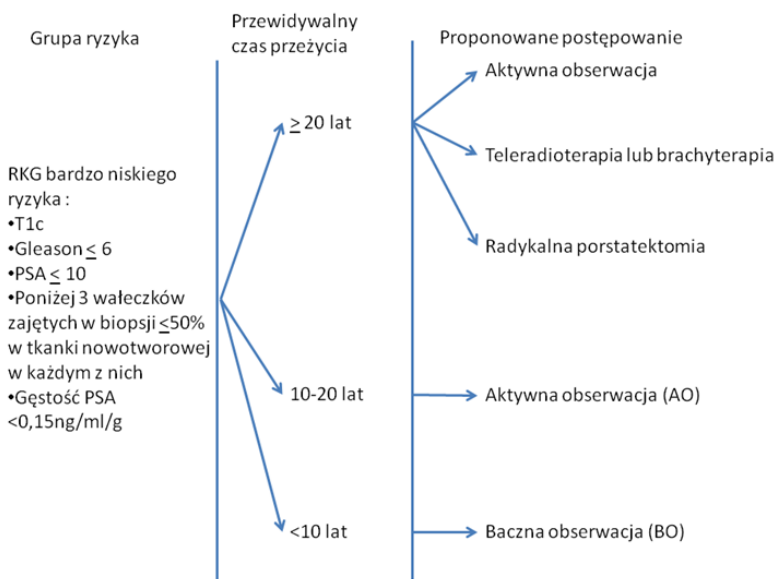
Metoda leczenia pacjenta z RGK różni w zależności od zaawansowania choroby (grupy ryzyka) i prognozowanego przeżycia chorego. Przynależność do grupy ryzyka ustala się na podstawie zaawansowanie w skali TNM, wyniku badania patomorfologicznego z oceną w skali Gleason'a i wartością poziomu PSA przed leczeniem. Obecnie wyróżnia się 5 grup ryzyka według klasyfikacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2017 roku: bardzo niskiego, niskiego, pośredniego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wznowy nowotworu (4).

W grupie bardzo niskiego, niskiego oraz pośredniego ryzyka RKG zgodnie z zaleceniami zastosowanie ma wiele metod terapeutycznych (3, 5). Leczeniem może stanowić zabieg chirurgiczny, teleradioterapia, brachyterapia, aktywna obserwacja (AO - z ang. active surveillance). U niektórych chorych baczna obserwacja (BO) jest zalecana, jeżeli przypuszczalny czas życia pacjenta wynosi mniej niż 10 lat. Powyższe postępowanie wynika z faktu, że u niektórych pacjentów z licznymi poważnymi chorobami towarzyszącymi leczenie raka prostaty może nie wypłynąć dodatnio na długość życia.

Na konferencji ESTRO w Turynie w 2016 roku całą sesję poświęcono postępowaniu metodą AO w ocenie patologa, radiologa oraz onkologa. Moim celem w tym doniesieniu jest przedstawienie cech wspólnych i różnic pomiędzy AO i BO oraz schematu ich prowadzenia u chorych z RGK, w oparciu o doniesienia na konferencji ESTRO 35.

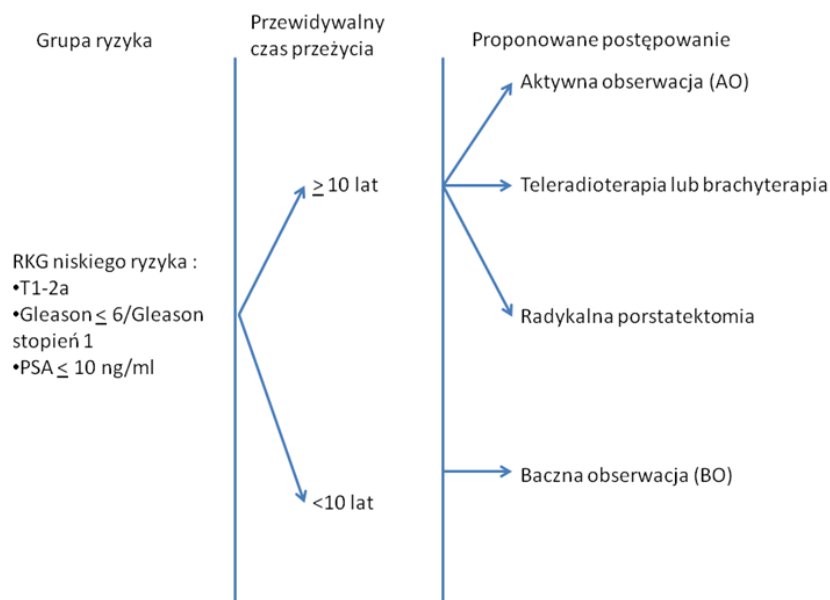
Aktywna obserwacja

RGK często postępuje bardzo wolno. Jest to związane z wolnym cyklem komórkowym RGK, a czas podwojenia tego nowotworu jest długi i waha się od 16 do 61 dni (6). Niektórzy pacjenci, a w szczególności starsi i obciążeni chorobami towarzyszącymi, mogą nigdy nie wymagać leczenia, a wyleczenie RGK nie wpłynie na ich długość życia. Jest to pojęcie RGK nieistotnego klinicznie (5). Leczenie RGK nieistotnego klinicznie może nie wydłużyć życia pacjenta, a jedynie narazić go na toksyczność przeprowadzonego leczenia. Pojęcie to dotyczy głównie chorych z bardzo niskiej (rysunek 2), niskiej i pośredniej grupy ryzyka (rysunek 3) wznowy według NCCN, u których można z powodzeniem zastosować AO lub BO (4).



Rycina 2. Postępowanie u chorych z rakiem gruczołu krokowego (RGK) bardzo niskiego ryzyka w oparciu o amerykańskie rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (4)

AO jest stosowana coraz częściej u chorych z RGK i zalecana w grupie niskiego i bardzo niskiego ryzyka z szacowanym czasem przeżycia powyżej 10 lat. Według schematu proponowanego przez amerykańskie towarzystwa polega na okresowym badaniu PSA (nie częściej niż co 6 miesięcy), badaniu przedobciążeniowym, biopsji powtarzanej co 12 miesięcy (tabela 2). Każde z powyższych badań może być przeprowadzone wcześniej, jeżeli zaistnieją objawy kliniczne. Wieloparametryczny rezonans magnetyczny (mpMR) prostaty można rozważyć, jeżeli pierwotnie zajęta była ściana przednia gruczołu krokowego, gdy istnieje podejrzenie bardziej agresywnej choroby lub gdy rośnie poziom stężenia PSA, a powtarzne biopsje są negatywne (4). Momentem włączenia leczenia jest wzrost PSA w ok. 40 % przypadków, wzrost zaawansowania



Rycina 2. Postępowanie u chorych z rakiem gruczołu krokowego (RGK) bardzo niskiego ryzyka w oparciu o amerykańskie rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (4)

histopatologicznego w ok. 40%. W ok. 20 % przypadków leczenie rozpoczęte jest mimo braku istotnego czynnika (tabela 2). Czynniki niesklasyfikowanymi mogą być: brak chęci chorego do bycia poddanym AO lub progresja kliniczna w badaniu DRE lub mpMR. W grupie chorych zakwalifikowany do AO tylko 1/3 zostanie poddana leczeniu. Brak aktywnego leczenia chorego skutkuje uniknięciem działań niepożądanych takiego leczenia, w związku z czym jakość życia chorych będzie znacznie lepsza. Ryzyko leczenia raka nieistotnego klinicznie jest znacznie zmniejszone. Największą wadą AO jest ryzyko (niewielkie) utraty okazji wyleczenia pacjenta (okienka terapeutycznego). 1/3 osób otrzyma leczenie ze znacznym opóźnieniem, ale obecnie brak danych dowodzących, że takie postępowanie obniża wyleczalność. W trakcie AO

konieczne są regularne biopsje prostaty, które są obarczone także pewnym ryzykiem skutków ubocznych (7).

Tabela 1. Porównanie bacznej obserwacji i aktywnej obserwacji w postępowaniu u chorych z rakiem gruczołu krokowego.

	Baczna Obserwacja	Aktywna Obserwacja
Cel	Uniknąć leczenia	Personalizacja leczenia
Kryteria	Szacowany krótki czas przeżycia/ zaawansowana choroba	Możliwe radykalne leczenie/ wczesne stadium choroby
Włączenie leczenia	Odroczone, gdy objawy	Wczesne (wzrost: stopnia złośliwości w biopsji i/lub PSA)
Rodzaj leczenia	Paliatywne	Radykalne

Baczna Obserwacja

BO jest postępowaniem mało inwazyjnym i dość biernym w odróżnieniu do AO. Jest zalecaną opcją terapeutyczną u osób z RGK grupy niskiego i bardzo niskiego ryzyka, gdy szacowany czas przeżycia wynosi poniżej 10 lat (rycina 2 i 3). BO polega na badaniu PSA nie częściej niż co 6 miesięcy. Celem BO jest włączenie paliatywnej hormonoterapii, gdy wystąpią objawy miejscowe lub odległe (przerzuty) RGK. Wzrost PSA > 100 ng/ml także powinien być momentem włączenia paliatywnej hormonoterapii (tabela 2). Największą zaletą BO jest możliwość uniknięcia efektów ubocznych niepotrzebnie wdrożonego leczenia, a także uniknięcie wczesnego włączenia leczenia hormonalnego lub bezzasadnej kontynuacji takiego leczenia. Dużą wadą takiego postępowania jest ryzyko zatrzymania moczu lub złamania patologicznego kręgosłupa w przebiegu RGK bez wcześniejszych objawów lub wzrostu PSA (4).

Tabela 2. Porównanie schematów aktywnej obserwacji i bacznej obserwacji.

Schemat aktywnej obserwacji	Schemat bacznej obserwacji.
<ul style="list-style-type: none"> • Badanie PSA nie częściej niż 6 miesięcy • Badanie przez odbytnicę nie częściej niż co 12 miesięcy • Powtórne biopsje prostaty nie częściej 12 miesięcy • Wieloparametryczny rezonans magnetyczny gdy naciek przedniej ściany gruczołu korkowego lub/i podejrzenie progresji choroby gdy rośnie PSA, a biopsje są negatywne • Zastosowanie radykalnego leczenia gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wzrost PSA ○ Wzrost złośliwości histopatologicznej ○ Progresja kliniczna 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie PSA nie częściej niż co 6 miesięcy • zastosowanie paliatywnej hormonoterapii gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ PSA > 100 ng/ml ○ objawy RGK (przerzuty, objawy miejscowe).

RGK – rak gruczołu krokowego

PSA – antygen sterczowy

Spojrzenie Patologa

W odniesieniu do AO nastąpiło wiele zmian wg oceny patologa. Najważniejsza zmiana dotyczy skali Gleason'a. Obecnie rozpoznanie RGK w skali Gleason'a 2-5 zniknęło z codziennej praktyki. Wynika to ze zmian w wprowadzonych na zjazdach Międzynarodowego Towarzystwa Patologów Urologicznych (ISUP) w latach 2005 i 2014 (8, 9). Dawniej część wyniku w skali Gleason'a 3 zawierała duże gruczoły durszlakowate - „cribriform” (obecnie jest to Gleason 4). Oznacza to, że dawniej Gleason (3+3) zawierał w tej samej grupie chorych z dobrym rokowaniem i tych, którzy mieli w sobie komórki o potencjale przerzutowym. Obecnie chorzy z Gleason (3+3) nie mają komórek zdolnych do dawania przerzutów (10). Skala oceny wyników patologicznych raka prostaty została zaktualizowana ponownie przez dr Jonathana Epsteina, który przeanalizował dane dotyczących 7869 chorych po radykalnej prostatektomii w szpitalu John's Hopkins (11). Jego sposób oceny wyników histopatologicznych został potwierdzony analizą na 20845 chorych z innych ośrodków akademickich (9). Epstein i wsp. oceniali ryzyko kontroli biochemicznej PSA po 5 latach od prostatektomii w skali 1-5 otrzymując odpowiednio wyniki 96%, 88%, 63%, 48%, 26% (Tabela 3). Wyniki te zostały potwierdzone także dla próbek z biopsji prostaty przeprowadzonej przed radioterapią lub prostatektomią w Szwecji (National Prostate Cancer Registry Sweden) (12). **Powyższe zmiany zostały zaakceptowane przez Światową Organizację Zdrowia w raporcie o patologii i genetyce guzów męskiego układu moczowo-płciowego z 2016 roku (13).**

Tabela 3. Skala histopatologiczna WHO w porównaniu do zmodyfikowanej skali Gleason, oraz wyniki po leczeniu radykalna prostatektomią.

Skala Epstein/WHO 2016	5yrBFF %	Odpowiednik w skali Gleason	Cech patologiczne
1	96%	3+3=6	Tylko pojedyncze dobrze wykształcone gruczoły
2	88%	3+4=7	Dominujący obraz dobrze wykształconych gruczołów z niewielką ilością słabo wykształconych/zlewających się/durszlakowatych

3	63%	4+3=7	Dominujący obraz gruczołów z niewielką ilością słabo wykształconych/zlewających się/ durszlakowatych i niewielką dobrze wykształconych gruczołów
4	48%	8	Tylko obraz gruczołów słabo wykształconych/zlewających się/ durszlakowatych lub obraz brakujących gruczołów z dobrze wykształconymi gruczołami
5	26%	9-10	Brak tworzenia gruczołów (martwica) z lub bez słabo wykształconymi /zlewającymi się/ durszlakowatymi gruczołami

WHO – World Health Organisation – Światowa Organizacja Zdrowia

5yrBFF – 5 years biochemical freedom from failure - 5 letnie kontrola biochemiczna po leczeniu radykalną prostatektomią

Spojrzenie Radiologa

Największe zastosowanie w postępowaniu metodą AO w badaniach obrazowych ma wieloparametryczna tomografia rezonansu magnetycznego (mpMR z ang multiparametric magnetic resonance imaging). MpMR daje możliwość wykrycia i monitorowania raka prostaty „in vivo”, podobnie jak biopsja (14). Obecnie główną rolą mpMR jest wykluczenie pacjentów z obserwacji metodą AO i zakwalifikowanie ich do innego leczenia. Zastosowanie mpMR jest szczególnie przydatne w przypadku, gdy pacjent z małym guzem o niskim stopniu złośliwości w rzeczywistości ma ognisko w wysokim stopniu złośliwości, które wykluczałoby go z AO. Takie ognisko można wykryć przy pomocy mpMR, a następnie pobrać wycinki za pomocą ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS) lub fuzji TRUS z rezonansem magnetycznym (MR).

MpMR ma bardzo wysoką wartość predykcyjną ujemną, w szczególności dla raków z pośredniej i wysokiej grupy ryzyka. Podsumowując - brak obecności zmian złośliwych w mpMR oznacza, że brak jest klinicznie istotnego raka u badanego pacjenta. Ponadto w badaniu mpMR widząc ognisko możemy prognozować jego złośliwość (15, 16). MpMR jest używany do prognozowania skali Gleason'a głównie przez ocenę dyfuzji i pozornego współczynnika dyfuzji (ADC ang. Apparent Diffusion Coefficient). Występuje odwrotna proporcjonalność między ADC a skalą Gleason'a. Jeżeli obserwuje się znaczne osłabienie dyfuzji w badanym ognisku, a wyniki biopsji w skali Gleason'a wskazują na raka o niskim stopniu złośliwości - powinno się rozważyć powtórzenie biopsji.

Mimo bardzo dużych możliwości zastosowania mpMR w schematach AO, ta forma obrazowania nie pojawia się jako obowiązkowa w schemacie tego postępowaniu, a jedynie jako opcja (tabela 2). Wiąże się to z brakiem dużych randomizowanych badań, które potwierdziłyby zastosowanie mpMR w AO. Wstępne dane wskazują, że mpMR ma bardzo duży wkład w biopsje kierowaną prostaty, która może wpływać znacząco na wybór odpowiednich kandydatów do AO. Zastosowanie mpMR przed kwalifikacją do AO może wykluczyć z niej aż 29% kandydatów (17). Konieczne są badania z dłuższym okresem obserwacji, aby jednoznacznie potwierdzić zastosowanie mpMR w postępowaniu AO.

Spojrzenie Onkologa

RGK jest chorobą o bardzo zróżnicowanym przebiegu i obrazie histopatologicznym. W odróżnieniu np. do raka piersi nie wprowadzono jeszcze do praktyki klinicznej podtypów molekularnych. Podtypy molekularne pozwoliłyby w lepszy sposób kwalifikować chorych do AO.

Obecnie stosowane w ocenie molekularnej RGK są głównie 4 testy: Oncotype DX, Genomic Prostate Score (GPS), Prolaris:Cell Cycle Progression (CCP), ProMark (tabela 4)

Test OncotpeDx: Genomic Prostate Score (Oncotype DX) bada ekspresję panelu 17 genów: 12 genów zaangażowanych w 4 różne szlaki związane z rozwojem nowotworu i 5 genów referencyjnych (tabela 4). Wynik ekspresji genów jest mierzony w skali od 0-100 (18). Wynik testu odczytuje się łącznie z danymi klinicznymi, aby oszacować szanse na korzystny wyniki histopatologiczny po prostatektomii. W badaniu

weryfikującym zastosowanie testu u 395 mężczyzn z rakiem niskiego i pośredniego ryzyka został on włączony jako przedoperacyjna ocena łącznie ze skalą CAPRA (z ang. Cancer of the Prostate Risk Assessment) i grupami ryzyka NCCN. W obu modelach, 20-jednostkowe zwiększenie wyniku wiązało się z niemal dwukrotnym wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnego wyniku histopatologicznego (19). Obecnie OncotypeDx jest oceniany u chorych w AO. **W pracy Badani i wsp. wykazano wzrost o 10% decyzji lekarzy o zastosowaniu AO u pacjentów, jeżeli uzyskano niski wynik testu Oncotype Dx (20).**

Test Prolaris: postępu cyklu komórkowego (Polaris Cell Cycle Progression) ocenia proliferację RGK przez ilościową ocenę 46 genów (31 genów cyklu komórkowego, 15 genów opiekuńczych). Wynik jest prezentowany w punktach <0, 0-1, 1-2, 2-3, >3 punktów (tabela 4). Test został oceniony u 349 mężczyzn. Podaje prawdopodobieństwa przeżycia 10 letniego - odpowiednio 19,3%, 19,8%, 21,1%

48,2% (21). W analizie wieloczynnikowej wynik test Prolaris CCP prognozował ryzyko śmierci z powodu RGK podobnie jak Gleason >7. U chorych z wynikiem w skali Gleason <7 nie miał zdolności predykcyjnej. Podobnie jak w z testem OncotypeDX GPS, wymaga dalszych badań.

Test ProMark bazuje na ilościowej reakcji immunohistochemicznej ekspresji białek. 12 białkowa matryca została utworzona po analizie próbek u chorych po prostatektomii z wysokim wynikiem w skali Gleason'a i z niskim wynikiem. (22). Wynik testu poniżej 0,33 dawał 90 % czułość na korzystny wynik histopatologiczny, a wynik powyżej 0,8 dawał 95 % specyficzność wyniku niekorzystnego (tabela 4). W analizie wieloczynnikowej wzrost wyniku o 0,25 był połączony z ponad trzykrotnym wzrostem ryzyka na niekorzystny wynik badania histopatologicznego.

Obecnie zastosowanie badania molekularne w podejmowaniu decyzji terapeutycznej w RGK jest trudne, ponieważ pobierając wycinki pobiera się także zdrową tkankę, możliwe jest też ominięcie ogniska o wyższym stopniu złośliwości, co może fałszować wyniki. Ponadto testy molekularne w RGK są dość kosztowne, a ich znacznie w odniesieniu do badań obrazowych i laboratoryjnych nie zostało do końca udowodnione. Konieczne jest przeprowadzanie dalszych badań w celu określenia przydatności tych testów w AO.

Tabela 4. Skala histopatologiczna WHO w porównaniu do zmodyfikowanej skali Gleason, oraz wyniki po leczeniu radykalną prostatektomią.

Skala Epstein/WHO 2016	5yrBFF %	Odpowiednik w skali Gleason	Cech patologiczne
1	96%	3+3=6	Tylko pojedyncze dobrze wykształcone gruczoły
2	88%	3+4=7	Dominujący obraz dobrze wykształconych gruczołów z niewielką ilością słabo wykształconych/zlewających się/durszlakowatych
3	63%	4+3=7	Dominujący obraz gruczołów z niewielką ilością słabo wykształconych/zlewających się/durszlakowatych i niewielką dobrze wykształconych gruczołów
4	48%	8	Tylko obraz gruczołów słabo wykształconych/zlewających się/durszlakowatych lub obraz brakujących gruczołów z dobrze wykształconymi gruczołami
5	26%	9-10	Brak tworzenia gruczołów (martwica) z lub bez słabo wykształconymi /zlewającymi się/durszlakowatymi gruczołami

WHO – World Health Organisation – Światowa Organizacja Zdrowia

5yrBFF – 5 years biochemical freedom from failure - 5 letnie kontrola biochemiczna po leczeniu radykalną prostatektomią

Podsumowanie

Ilość pacjentów podanych AO ciągle rośnie, gdyż jest to bezpieczna forma postępowania u chorych z RGK. AO minimalizuje ilość osób niepotrzebnie poddanych leczeniu, które nie odniosą z niego korzyści, a jedynie nabędą skutki uboczne (23). Mimo kryteriów doboru pacjentów i tak ponad 20 % z nich zakwalifikowany do AO ma RGK, którego trzeba leczyć inną metodą. Z drugiej strony część osób, które nie spełniają kryteriów AO, mają RGK, który jest nieistotny klinicznie. Istnieje wielka potrzeba wprowadzania bardziej dokładnych testów diagnostycznych i czynników prognostycznych, jak i predykcyjnych, np. molekularnych, które pozwolą wybrać chorych odpowiednich do leczenia i do AO.

W przedstawionym doniesieniu największe zmiany w diagnostyce RGK wystąpiły w ostatnich latach w ocenie histopatologicznej. W 2014 roku wprowadzono nową skalę stopni złośliwości histopatologicznej RGK w skali od 1 do 5 (tabela), która jest z pewnością znacznie łatwiejsza w interpretacji dla lekarza i pacjenta, niż obecnie stosowana skala Gleason'a z tradycyjnym wynikiem od 2 do 10. Ponadto w odniesieniu do AO bardzo istotne jest zalecenie raportowania w procentach od 1 do 50 % obecności stopnia Gleason'a 4 w wynikach histopatologicznych Gleason'a 7 (3+4). Mimo, że zastosowanie AO w grupie pośredniego ryzyka i wyższych grupach nie jest dobrze udokumentowane, zmiana ta pozwoli zróżnicować chorych z 1% Gleason'a 4 do tych z 50 %.

Obecnie jesteśmy w krytycznym punkcie dla schematów postępowania AO, które mogą ulec zmianie. Wyraźny jest duży wpływ na dobór pacjentów zaawansowanych technologii takich jak mpMR i testów molekularnych. Badania te bez wątpienia będą pomagać w codziennej praktyce klinicznej w monitorowaniu i diagnostyce, jednakże brak jeszcze ostatecznych schematów ich zastosowania. Ponadto RGK coraz częściej jest diagnozowany przy użyciu biopsji z zastosowaniem fuzji TRUS i MR, a brakuje ostatecznych dowodów, czy taka diagnoza odpowiada stosowanym grupom ryzyka RGK np. NCCN.

Podsumowując - obecnie kandydaci do AO mogą być bezpiecznie prowadzeni bazując na omówionych czynnikach takich jak: grupa ryzyka, szacowana długość życia, stan ogólny i potencjalne skutki uboczne leczenia. Moment przerwania AO i rozpoczęcia leczenia powinien się opierać na głównie na wzroście PSA, zmianie zaawansowania histopatologicznego lub progresji klinicznej w badaniu DRE lub mpMR.

Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje / None

Piśmiennictwo / References

- [1] Bracarda S, de Cobelli O, Greco C, Prayer-Galetti T, Valdagni R, Gatta G, et al. Cancer of the prostate. Critical reviews in oncology/hematology 2005 Dec;56(3):379-96.
- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
- [3] Nowotworów ZEiP. Krajowy Rejestr Nowotworów - Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Warszawa: Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie; 2013 [updated 19-11-2010; cited 2013 16-11-2013]; Available from: <http://85.128.14.124/krn/>.
- [4] Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer 2017 21-02-2017;2017(21-08-2017).
- [5] Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Onkologia w praktyce klinicznej 2013;9(supl. B).
- [6] Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H, Oyen R, Van de Voorde W, Begg AC, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics 1997 Mar 15;37(5):1067-70.
- [7] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010 Apr 01;362(13):1192-202.
- [8] Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological

- Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*2005 Sep;29(9):1228-42.
- [9] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology*2015 Mar;69(3):428-35.
- [10] Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol*2012 Sep;36(9):1346-52.
- [11] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU international*2013 May;111(5):753-60.
- [12] Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *European urology*2015 Jun;69(6):1135-41.
- [13] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European urology*2016 Jul;70(1):106-19.
- [14] Turkbey B, Brown AM, Sankineni S, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL. Multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the evaluation of prostate cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*2015 Jul;66(4):326-36.
- [15] Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*2015 Jan;33(1):17 e1- e7.
- [16] Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*2015 Jan 27;313(4):390-7.
- [17] Stamatakis L, Siddiqui MM, Nix JW, Logan J, Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in confirming eligibility for active surveillance for men with prostate cancer. *Cancer*2013 Sep 15;119(18):3359-66.
- [18] Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics*2013 Oct 08;14:690.
- [19] Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *European urology*2014 Sep;66(3):550-60.
- [20] Badani KK, Kemeter MJ, Febbo PG, Lawrence HJ, Denes BLS, Rothney MP, et al. The Impact of a Biopsy Based 17-Gene Genomic Prostate Score on Treatment Recommendations in Men with Newly Diagnosed Clinically Prostate Cancer Who are Candidates for Active Surveillance. *Urology Practice*2015 ;2(4):181-9.
- [21] Cuzick J, Berney DM, Fisher G, Mesher D, Moller H, Reid JE, et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer*2012 Mar 13;106(6):1095-9.
- [22] Shipitsin M, Small C, Giladi E, Siddiqui S, Choudhury S, Hussain S, et al. Automated quantitative multiplex immunofluorescence in situ imaging identifies phospho-S6 and phospho-PRAS40 as predictive protein biomarkers for prostate cancer lethality. *Proteome Sci*2014;12:40.
- [23] Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol*2016 Apr;13(4):205-15.

