

Hubert Kamecki, Roman Sosnowski, Tomasz Demkow

Kryteria kwalifikacji chorych z rakiem stercza do aktywnej obserwacji. Których pacjentów można, a których należy nią objąć?

STRESZCZENIE: W ostatnich latach aktywna obserwacja jako metoda postępowania u pacjentów z rakiem stercza tak zwanego niskiego ryzyka stała się coraz częściej wybieraną alternatywą wobec leczenia radykalnego. W niniejszym artykule, powstałym w oparciu o wytyczne wydane przez sześć towarzystw naukowych, w sposób systematyczny przedstawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów z rakiem stercza do aktywnej obserwacji.

Rak gruczołowy stercza stanowi jedną z najczęściej rozpoznawanych złośliwych chorób nowotworowych u mężczyzn, przy czym 80% z wykrytych przypadkowo raków stercza stwierdzanych jest na etapie choroby ograniczonej do narządu [1], a u ponad połowy pacjentów możemy mówić o chorobie tzw. niskiego ryzyka. Co za tym idzie, u dużej części chorych mężczyzn dopuszczalną, a często wręcz preferowaną metodą postępowania jest aktywna obserwacja, której założeniem jest odroczenie obciążonego znacznie pogarszającymi jakością życia powikłaniami leczenia radykalnego u pacjentów, u których w danej chwili ryzyko niekorzystnego rozwoju choroby jest bliskie zera, przy jednoczesnym prowadzeniu baczego nadzoru ukierunkowanego na wczesne wychwycenie ewentualnej progresji choroby do raka o wyższym złośliwym potencjale, kiedy to dalsze odraczanie leczenia radykalnego byłoby niewskazane.

Autorzy niniejszego artykułu, w celu systematycznego przedstawienia zalecanych kryteriów kwalifikacji chorych z rakiem stercza do aktywnej obserwacji, dokonali przeglądu aktualnych anglojęzycznych wytycznych wydanych przez towarzystwa naukowe, dotyczących aktywnej obserwacji w raku gruczołowym stercza. Uwzględniono zalecenia następujących towarzystw: National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Stany Zjednoczone) [2], Cancer Care Ontario (CCO, Kanada) [3], American Society of Clinical Oncology (ASCO, Stany Zjednoczone; towarzystwo to nie wydało własnych wytycznych, lecz wyraziło oficjalne poparcie dla zaleceń CCO) [4], National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Wielka Brytania) [5], European Association of Urology (EAU, Europa) [6], European Society for Medical Oncology (ESMO, Europa) [7].

Na wstępie należy zaznaczyć, iż aktywna obserwacja, jako że stanowi alternatywę wobec leczenia radykalnego, z definicji może być rozważana wyłącznie u mężczyzn, którzy do leczenia radykalnego, niezależnie od jego rodzaju, się kwalifikują. Jako podstawowe kryterium w tej kwestii wymieniana jest przewidywana dalsza długość życia przynajmniej 10 lat [2, 6].

Wymienione towarzystwa naukowe zasadniczo zgodne są co do tego, u których pacjentów z rakiem stercza aktywna obserwacja stanowi w pełni dopuszczalną metodę postępowania. Dla pełnego zrozumienia treści owych zaleceń kluczowe jest przytoczenie w tym miejscu definicji raka niskiego ryzyka. Otóż według wszystkich cytowanych w niniejszym artykule wytycznych należy mówić o chorobie niskiego ryzyka wtedy, kiedy: [1] zaawansowanie guza według klasyfikacji TNM [8] nie przekracza T2a, [2] PSA wynosi <10 ng/ml, oraz [3] określona na podstawie materiału z biopsji suma stopni złośliwości komórek nowotworowych według klasyfikacji Gleasona (*Gleason score*) jest nie większa niż 6. Dla mężczyzn z tak zdefiniowaną chorobą niskiego ryzyka wszystkie wymienione towarzystwa zalecają aktywną obserwację jako jeden z w pełni akceptowalnych sposobów postępowania.

Ponadto spośród mężczyzn z rakiem o niskim ryzyku w wytycznych NCCN wyodrębniona została dodatkowa grupa pacjentów z chorobą tzw. bardzo niskiego ryzyka, to znaczy spełniającą następujące kryteria (znane w literaturze pod nazwą kryteriów Epsteina [9]): guz T1c, PSA <10 ng/ml, *Gleason score* ≤6, rak w ≤2 wycinkach, ≤50% wycinka zajęte przez utkanie raka, PSAD <0,15 ng/ml [2]. Dla tych chorych NCCN zaleca aktywną obserwację jako preferowaną metodę postępowania, jeśli przewidywana dalsza długość życia wy-

nosi nie więcej niż 20 lat. Co ciekawe, badania wykazują, iż spełnienie bądź niespełnienie wspomnianych powyżej rygorystycznych kryteriów dotyczących wycinków najprawdopodobniej nie ma istotnego wpływu na postęp choroby nowotworowej [10].

Kontrowersje budzi natomiast kwestia stosowania aktywnej obserwacji u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka. NICE, EAU i ESMO definiują chorobę umiarkowanego ryzyka jako sytuację kliniczną, kiedy zaawansowanie guza opisywane jest jako T2b, *Gleason score* wynosi 7 lub PSA znajduje się w zakresie 10–20 ng/ml. Wytyczne NCCN dodatkowo włączają do grupy o umiarkowanym ryzyku również chorych z guzem o zaawansowaniu T2c. Natomiast CCO i popierające je ASCO nie podają jednoznacznych kryteriów raka umiarkowanego ryzyka, mówiąc w tym kontekście po prostu o chorobie ograniczonej do narządu i z *Gleason score* 7.

Wszystkie cytowane w niniejszym artykule towarzystwa w ograniczonym stopniu dopuszczają możliwość włączania do aktywnej obserwacji chorych o ryzyku umiarkowanym. EAU, używając zalecenia o słabej sile, zezwala na stosowanie aktywnej obserwacji u wyselekcjonowanych mężczyzn o ryzyku umiarkowanym, jeśli utkanie wzoru 4 wg Gleasona zajmuje mniej niż 10% tkanki nowotworowej, a pacjent akceptuje podwyższone ryzyko onkologiczne. CCO (oraz popierające je ASCO) wyodrębnia spośród pacjentów o ryzyku umiarkowanym grupę chorych, w domyśle o korzystniejszym profilu ryzyka, z rakiem o utkaniu wzoru 3+4 według Gleasona, u których wzór 4 nie zajmuje więcej niż 10% utkania nowotworowego, uznając, iż u tych mężczyzn można rozważyć aktywną obserwację jako metodę postępowania. NICE, nie wyodrębniając żadnej szczególnej podgrupy ryzyka, zaleca po prostu rozważyć aktywną obserwację u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka, którzy w obecnej chwili nie wyrażają chęci poddania się leczeniu radykalnemu. ESMO, choć w tekście swych wytycznych nie odnosi się do kwestii stosowania aktywnej obserwacji w przypadku ryzyka umiarkowanego, uwzględnia tę metodę postępowania jako jedną z opcji u chorych z ryzykiem umiarkowanym w załączonej do wytycznych tabeli. Natomiast NCCN zdecydowało się utworzyć dodatkową podgrupę ryzyka, określonego jako tzw. korzystne umiarkowane ryzyko (*favorable intermediate risk* – FIR), definiowane jako sytuacja kliniczna, kiedy chory spełnia wyłącznie jedno z trzech kryteriów choroby ryzyka umiarkowanego – a jeśli jest nim *Gleason score* 7, to jest to wzór 3+4 – oraz dodatkowo liczba zajętych wycinków z biopsji jest mniejsza niż połowa całości. U chorych spełniających te kryteria można, według NCCN, rozważyć aktywną obserwację.

Tabela 1 podsumowuje przytoczone powyżej informacje dotyczące podziału pacjentów z rakiem stercza na grupy ryzyka.

Tab. 1. Podział pacjentów z rakiem stercza na grupy ryzyka

	Gleason 3+3			Gleason 7		
	<10	10–20	>20	<10	10–20	>20
PSA [ng/ml]	<10	10–20	>20	<10	10–20	>20
T1/T2a	LR	FIR ^b / IR	HR	FIR ^{b,c}	IR	HR
T2b	FIR ^b / IR	IR	HR	IR	IR	HR
T2c	FIR ^b / IR ^a / HR	HR	HR	HR	HR	HR

LR (*low risk*) – niskie ryzyko; IR (*intermediate risk*) – umiarkowane ryzyko; FIR (*favorable intermediate risk*) – korzystne umiarkowane ryzyko, kategoria zdefiniowana tylko przez NCCN; HR (*high risk*) – wysokie ryzyko.

^a Dotyczy wyłącznie wytycznych NCCN.

^b Tylko wtedy, gdy rak w <50% liczby wycinków.

^c Tylko, jeśli Gleason 3+4.

Warto w tym miejscu zaznaczyć, iż zgodnie z wydawaną przez American Joint Committee on Cancer klasyfikacją TNM dotyczącą raka stercza [8], o zaawansowaniu guza T2c można mówić tylko wtedy, jeśli jest on w obu płatach uchwytany klinicznie (wyczuwalny palcem lub uwidoczniony w badaniach obrazowych). Stwierdzenie choroby zlokalizowanej w obu płatach wyłącznie na podstawie biopsji nie upoważnia do ustalenia zaawansowania guza T2c i tym samym dyskwalifikowanie z tego powodu pacjenta od aktywnej obserwacji mogłoby być błędem.

Należy również zwrócić uwagę, iż w celu ustalenia przynależności chorego z rakiem stercza do odpowiedniej grupy ryzyka wycinki pobrane podczas biopsji celowanej nie powinny być brane pod uwagę przy ustalaniu całkowitej liczby zajętych wycinków, pod warunkiem, iż w jednoczasowej biopsji systematycznej uwzględniony został obszar prostaty, w którym dokonano biopsji celowanej [16].

Tabela 2 streszcza przytoczone powyżej rekomendacje poszczególnych towarzystw dotyczące aktywnej obserwacji dla każdej grupy ryzyka.

Tab. 2. Rekomendacje poszczególnych towarzystw dotyczących aktywnej obserwacji dla każdej grupy ryzyka

Rak gruczołu krokowego	Ryzyko niskie (LR)	Ryzyko korzystne umiarkowane (FIR)	Ryzyko umiarkowane (IR)
EAU [6]	zalecana	nie dotyczy	można rozważyć ^b
NCCN [2]	zalecana/ preferowana ^a	można rozważyć	nie zalecana
CCO [3]/ASCO [4]	zalecana	nie dotyczy	można rozważyć ^b
NICE [5]	zalecana	nie dotyczy	można rozważyć ^c
ESMO [7]	zalecana	nie dotyczy	niejednoznaczne ^d

^a U chorych spełniających dodatkowe kryteria (kryteria Epsteina), wyszczególnione w tekście, i o przewidywanej dalszej długości życia nie większej niż 20 lat.

^b Tylko w razie utkania o sumie utkania według Gleason 3+4 oraz jeśli wzór Gleason 4 zajmuje ≤10% utkania całości nowotworu.

^c U osób, które obecnie nie wyrażają woli poddania się leczeniu radykalnemu.

^d Nieuwzględnione w tekście, ale uwzględnione w tabeli.

Aktywna obserwacja jest dzisiaj na świecie podstawową metodą leczenia raka stercza niskiego ryzyka. Zbiornicze statystyki z wielu ośrodków w USA wykazują, iż leczenie zachowawcze w latach 2010–2013 stosowane było u 40% chorych [11], co jest zbliżone z danymi z rejestrów ze stanów Michigan (2012–2013) i New Hampshire (2011), mówiących odpowiednio o 49% i 42% chorych z rakiem niskiego ryzyka poddanych aktywnej obserwacji [12, 13]. W Szwecji w latach 2007–2011 aktywną obserwację wybrano dla 59% chorych z rakiem bardzo niskiego ryzyka i dla 41% dla chorych z rakiem niskiego ryzyka [14], a w Niemczech odsetek mężczyzn z rakiem niskiego ryzyka poddawanych radykalnej prostatektomii w latach 2000–2011 z 60% do 27% [15]. Chociaż brak jest tego typu statystyk pochodzących z Polski, z własnych obserwacji autorów niniejszego tekstu wynika, iż odsetki te

w naszym kraju są znacznie niższe. Mając na względzie dobro pacjentów, autorzy wyrażają nadzieję, iż dzięki popularyzowaniu aktywnej obserwacji w środowisku polskich urologów być może uda się w najbliższych latach osiągnąć w tej kwestii wzorce pochodzące z krajów o wysokich nakładach na ochronę zdrowia. ■

lekarz **Hubert Kamecki**

Klinika Nowotworów Układu Moczowego
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

kierownik kliniki: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

dr n. med. **Roman Sosnowski**

Klinika Nowotworów Układu Moczowego
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

kierownik kliniki: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

Klinika Nowotworów Układu Moczowego
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

kierownik kliniki: prof. dr hab. n. med. **Tomasz Demkow**

Piśmiennictwo:

- Han M, Partin AW, Piantadosi S, et al.: Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 416–419.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. [online] [Cited: 07 03, 2018.] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf.
- Cancer Care Ontario. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer. [online] [Cited: 07 03, 2018.] <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/2286>.
- American Society of Clinical Oncology. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer Endorsement. [online] [Cited: 07 03, 2018.] <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/genitourinary-cancer#9336>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. [online] [Cited: 07 03, 2018.] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-Recommendations>.
- European Association of Urology. Guidelines. Prostate Cancer. [online] [Cited: 07 03, 2018.] <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>.
- Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: 69–77.
- American Joint Committee on Cancer. AJCC – Cancer Staging Manual. [online] [Cited: 07 31, 2018.] <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx>.
- Oon SF, Watson RW, O’Leary JJ, et al.: Epstein criteria for insignificant prostate cancer. *BJU Int* 2011; 108: 518–525.
- Audenet F, Vertosick EA, Fine SW, et al.: Biopsy Core Features are Poor Predictors of Adverse Pathology in Men with Grade Group 1 Prostate Cancer. *J Urol* 2018; 199: 961–968.
- Tosoian JT, Carter HB, Lepor A, et al.: Active Surveillance for Prostate Cancer: Contemporary State of Practice. *Nat Rev Uro* 2016; 13: 205–215.
- Womble PR, Montie JE, Ye Z, et al.: Contemporary Use of Initial Active Surveillance Among Men in Michigan with Low-risk Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 44–50.
- Ingimarsson JP, Celaya MO, Laviolette M, et al.: Trends in initial management of prostate cancer in New Hampshire. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 923–929.
- Loeb S, Berglund A, Stattin P: Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2013; 190: 1742–1749.
- Huland H, Graefen M: Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment? *Eur Urol* 2015; 68: 175–178.
- American Urological Association. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. [online] [Cited: 07 03, 2018] [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-\(2017\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-(2017)).