

Joanna Juszczynska<sup>1</sup>, Anna Brzozowska<sup>2</sup>,  
Maria Mazurkiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Radioterapii Centrum Onkologii  
Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Onkologii Uniwersytet  
Medyczny w Lublinie

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:

Joanna Juszczynska  
Zakład Radioterapii Centrum Onkologii  
Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli  
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
e-mail: joanna.juszczynska@gmail.com

Received: 29.05.2012

Accepted: 12.06.2012

Published: 30.09.2012

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 2873/1875

Tables Tabele 2

Figures Ryciny 1

References Piśmiennictwo 31

## Conservative management methods in low - risk prostate cancer

### Metody postępowania zachowawczego we wczesnym raku gruczołu krokowego o niskim ryzyku

Review article/Artykuł poglądowy

#### Summary

There are many controversies as regards the treatment of locally advanced prostatic cancer (PC) with a low progression risk. One of the approved therapeutic modalities is conservative management: watchful waiting - WW and active surveillance - AS. The proposal to introduce conservative treatment results from the profile of PC progression that at an early stage it is a disease that develops at a slow pace, usually over many years and without clinical symptoms.

The study draws on the results of the research Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4) as well as the study PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial), in which conservative treatment was subjected to the comparative analysis as against radical prostatectomy. What is still being sought are the biomarkers facilitating the isolation of the group of patients that are to undergo watchful waiting, thereby avoiding excessive treatment, the so-called. *Overtreatment*, and sustaining good quality of life without affecting its duration.

**Key words:** prostate cancer, low-risk, conservative management, watchful waiting, active surveillance, biomarkers

#### Streszczenie

Istnieje wiele kontrowersji dotyczących leczenia miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego (RGK) o niskim ryzyku progresji. Jedną z akceptowanych postaw jest postępowanie zachowawcze: baczna obserwacja (watchful waiting - WW) i aktywny nadzór (active surveillance - AS). Propozycja postępowania zachowawczego wynika z charakteru wzrostu RGK, który we wczesnym stadium jest chorobą o powolnym, często wieloletnim przebiegu, bez objawów klinicznych.

Przedstawiono rezultaty badania Skandynawskiej Grupy Badawczej Raka Stercza Nr 4 (Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4) oraz badania PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial), w których porównano postępowanie zachowawcze z radykalną prostatektomią. Nadal poszukiwane są też biomarkery umożliwiające wyodrębnienie grupy chorych, którą można poddać uważnej obserwacji, unikając w ten sposób nadmiernego leczenia tzw. *overtreatment* i utrzymując dobrą jakość życia bez wpływu na jego długość.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, niskiego ryzyka, postępowanie zachowawcze, baczna obserwacja, aktywny nadzór, biomarkery

## INTRODUCTION

The common availability of screening studies has contributed to a rise in the incidence of prostatic cancer (PC) over the last decade. Currently, it is the second most common malignant neoplasm among the men in Poland, and the estimated prevalence for 2009 amounted to 13,3 % [1].

The routinely applied evaluation of the clinical and histopathological advancement stage as well as the level of the prostate-specific antigen PSA allows for a relatively accurate determination of the progression risk PC. The subjects with a favorable neoplasm profile constitute a group for whom the choice of the optimal method is the most challenging and engenders the most controversies. A very low death risk in this group of patients and the probability of the development of numerous adverse effects of radical treatment, both in the wake of surgery and radiotherapy, leads to the consideration of the implementation of conservative management. Currently, it is ever more common to suggest to the patients with PC of low risk to delay radical treatment and remain under close observation.

In the study herein the most significant issues concerning conservative treatment in patients with PC have been detailed as has been a review of the most important biomarkers of prognostic relevance.

## STRATIFICATION OF PATIENTS IN TERMS OF PROGRESSION RISK

The classification that is in currency in clinical practice has been proposed by d'Amico and comprises three groups of the risk of: low, intermediate and high, distinguished on the grounds of the level of PSA, as well as the clinical stage and histopathological advancement grade [2, 3, 4]. In addition, the criteria devised by Epstein et al. allow for the determination of the subgroup of very low progression risk, with the level of PSA below <10 and histopathological advancement grade on the scale by Gleason < 6. In addition, the positive result of the core biopsy in less than 3 sections, while not exceeding 50% of its volume as well as density of PSA < 0,15 ng/mL/g (tab.1) [5, 6].

The results of statistical analyses available unequivocally indicate that a considerable percentage of PC cases do not progress, developing asymptotically and not contributing to the increase in risk of death [7]. As may be inferred from the analysis of the data in the data base Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) from the period 2004-2006, men with an assayed level of PSA < 4 ng/mL or lower constituted nearly 14% of the incident cases of prostatic cancer. Despite the diagnosis of the disease in half the patients from the group PC of low risk, almost 1 were subjected to radical surgical treatment or radiotherapy. Furthermore, as demonstrated by Shao et al., 41% of patients over 65 years of age with locally advanced PC received hormone therapy within 6 months of the detection of the disease despite the re-

## WSTĘP

Powszechna dostępność badań przesiewowych przyczyniła się do obserwowanego w ostatniej dekadzie wzrostu zachorowalności na raka gruczołu krokowego (RGK). Obecnie jest on drugim najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn w Polsce, a szacowana zachorowalność w 2009 roku wynosiła 13,3 % [1].

Stosowana rutynowo ocena stopnia zaawansowania klinicznego i histopatologicznego oraz poziomu swoistego antygenu sterczowego PSA pozwala na dość precyzyjne określanie ryzyka progresji RGK. Chorzy o korzystnym profilu nowotworu stanowią grupę dla której wybór optymalnego postępowania nastrocza najwięcej wątpliwości i kontrowersji. Bardzo niskie ryzyko zgonu w tej grupie pacjentów i możliwość wystąpienia licznych działań niepożądanych leczenia radykalnego, zarówno operacyjnego jak i radioterapii, skłania do rozważenia możliwości postępowania zachowawczego. Obecnie coraz częściej proponowane jest chorym na RGK niskiego ryzyka odroczenie leczenia radykalnego i pozostanie pod ścisłą obserwacją.

W pracy przedstawiono najistotniejsze zagadnienia związane z postępowaniem zachowawczym u chorych na RGK jak również przegląd najważniejszych biomarkerów mających znaczenie prognostyczne.

## STRATYFIKACJA CHORYCH POD WZGLĘDEM RYZYKA PROGRESJI

Powszechnie stosowana w praktyce klinicznej klasyfikacja zaproponowana przez d'Amico obejmuje trzy grupy ryzyka: niskie, pośrednie i wysokie, wyodrębnione w oparciu o poziom PSA, oraz stopień klinicznego i histopatologicznego zaawansowania [2, 3, 4]. Dodatkowo kryteria Epsteina i wsp. pozwalają na wyodrębnienie podgrupy bardzo niskiego ryzyka progresji, gdzie poza niskim poziomem PSA <10 i stopniem zaawansowania histopatologicznego Gleasona < 6, dodatkowo dodatni wynik biopsji rdzeniowej w mniej jak 3 wycinkach, nie przekraczający 50% jego objętości, oraz gęstość PSA < 0,15 ng/mL/g (tab.1) [5, 6].

Dostępne wyniki analiz statystycznych wskazują jednoznacznie, że znaczny odsetek RGK nie ulega progresji, przebiegając bezobjawowo i nie przyczyniając się do wzrostu ryzyka zgonu [7]. Jak wynika z analizy danych w bazie Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) w latach 2004-2006, mężczyźni z oznaczonym poziomem PSA < 4 ng/mL lub niższym, stanowili blisko 14% nowo rozpoznanych przypadków raka gruczołu krokowego. Pomimo rozpoznania u połowy chorych z powyższej grupy RGK niskiego ryzyka, blisko 1 z nich poddawanych było radykalnemu leczeniu operacyjnemu lub radioterapii. Ponadto jak wykazał Shao i wsp. 41% pacjentów powyżej 65 roku życia z miejscowo zaawansowanym RGK otrzymywało hormonoterapię w przeciągu 6 miesięcy od rozpoznania, mimo odstąpienia od leczenia operacyjnego bądź napromieniania. Częstość

jection of surgical treatment or radiotherapy. The prevalence of hormone therapy was compared across the groups of patients with the level of PSA over and below 4 ng/mL, respectively [6,8]. It was furthermore estimated that to avoid a single death from PC, 1410 men should undergo screening test and 48 – radical treatment 48 [9].

It is still underappreciated to observe patients in case of PB with a favorable profile and low progression risk. The biomarkers that would enable to isolate a group of patients who may undergo active surveillance safely are still sought. Apart from the medical aspect, there is also the psychological aspect that is related to the lack of the consent for future life affected by neoplastic disease. Many patients and physicians are still convinced that radical treatment could contribute to complete recovery that should further translate into longer and better quality of life.

The percentage of patients under active surveillance with prostate cancer of low progression risk has been determined with respect to the age of patients at 4 % within the range of age 64., at nearly 12 % in the range from 65 to 74 and above 20 % in the range above 75 years of age (Fig. 1) [10, 11].

## WATCHFUL WAITING – WW AND ACTIVE SURVEILLANCE – AS

The definitions of both therapeutic modalities have been derived from the guidelines of the European Association of Urology and are recommended by the Polish Society of Urology. Watchful waiting (WW) is also referred to as delayed treatment or symptom-oriented treatment. The term was established in an era of screening studies that preceded the PSA assay (before 1990) and referred to the conservative management of subjects suffering from PC until the development of a local or general disease pro-

stosowania hormonoterapii była porównywalna w grupach chorych z poziomem PSA poniżej i powyżej 4 ng/mL [6,8]. Oszacowano ponadto, iż w celu zapobiegnięcia jednemu zgonowi z powodu RGK należy objąć badaniami przesiewowymi 1410 mężczyzn i leczyć radykalnie 48 [9].

Wciąż niedocenianą opcją postępowania w przypadku rozpoznania RGK o korzystnym profilu i niskim ryzyku progresji pozostaje obserwacja chorych. Poszukiwane są czynniki prognostyczne w tym biomarkery, które w jednoznaczny sposób wyodrębniłyby grupę chorych, która w sposób bezpieczny może być poddana obserwacji. Poza aspektem medycznym istnieje również istotny aspekt psychologiczny związany z brakiem akceptacji świadomości życia z rozpoznaniem nowotworem. Wielu chorych i lekarzy jest nadal przekonanych, że poddanie się radykalnym metodom leczenia przyczyni się do wyleczenia, co przełoży się na wzrost długości i jakości życia.

Określono procentowy udział ścisłej obserwacji w leczeniu pacjentów z rakiem prostaty niskiego ryzyka progresji, który w zależności od wieku chorych stanowi od 4 % w przedziale do 64 r.ż., blisko 12 % między 65 a 74 r.ż. i powyżej 20 % po 75 r.ż. (ryc. 1) [10, 11].

## BACZNA OBSERWACJA (WATCHFUL WAITING – WW) I AKTYWNY NADZÓR (ACTIVE SURVEILLANCE – AS)

Definicje obu rodzajów postępowania zaczerpnięto z wytycznych European Association of Urology rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Baczna obserwacja (*watchful waiting* – WW) nazywana jest także leczeniem odroczone lub leczeniem ukierunkowanym na objawy. Termin ten powstał w erze badań przesiewowych przed wprowadzeniem oznaczania PSA (przed 1990 rokiem) i odnosił się do zachowawczego postępo-

Tab. 1. Profile of the progression risk of prostatic cancer

Risk profiles	Criteria
Very low	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T1c</li> <li>– Malignancy grade according to the scale by Gleason &lt; 6</li> <li>– PSA level &lt; 10</li> <li>– positive outcome in core biosy &lt; 3</li> <li>– &lt; 50 % of the section volume</li> <li>– PSA density &lt; 0,15 ng/mL/g</li> </ul>
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T1-T2a</li> <li>– Malignancy grade according to the scale by Gleason 2- 6</li> <li>– PSA level &lt; 10</li> </ul>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T2b-T2c lub</li> <li>– Malignancy grade according to the scale by Gleason 2- 6 Gleason = 7 or</li> <li>– PSA level 10-20 ng/mL</li> </ul>
High	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T3a or</li> <li>– Malignancy grade according to the scale by Gleason 8-10 or</li> <li>– PSA level &gt; 20</li> </ul>

Tab. 1. Profile ryzyka progresji raka gruczołu krokowego

Profil ryzyka	Kryteria
Bardzo niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T1c</li> <li>– stopień złośliwości wg Gleason &lt; 6</li> <li>– poziom PSA &lt; 10</li> <li>– dodatnie wycinki w biopsji rdzeniowej &lt; 3</li> <li>– &lt; 50 % objętości wycinka</li> <li>– gęstość PSA &lt; 0,15 ng/mL/g</li> </ul>
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T1-T2a</li> <li>– stopień złośliwości wg Gleason 2- 6</li> <li>– poziom PSA &lt; 10</li> </ul>
Pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T2b-T2c lub</li> <li>– stopień złośliwości wg Gleason = 7 lub</li> <li>– poziom PSA 10-20 ng/mL</li> </ul>
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T3a lub</li> <li>– stopień złośliwości wg Gleason 8-10 lub</li> <li>– poziom PSA &gt; 20</li> </ul>

gression. Only then the patient was to be subjected to palliative therapy involving transurethral electroresection of the prostate gland (TURP) or by means of other methods applied in the disorders of urine evacuation as well as hormone therapy and/or radiation therapy administered in case of metastases. Active surveillance (AS) also known as active observation (or active monitoring) is a novel term that was introduced in the past decade to stand for the conservative treatment of patients with prostatic cancer. It stands for the postponement of immediate treatment and close observation, followed by radical therapy upon the detection of the pre-specified threshold values defining the progression of the disease (e.g., the doubling of PSA level in a short time or the histopathological progression upon follow-up biopsy) [12].

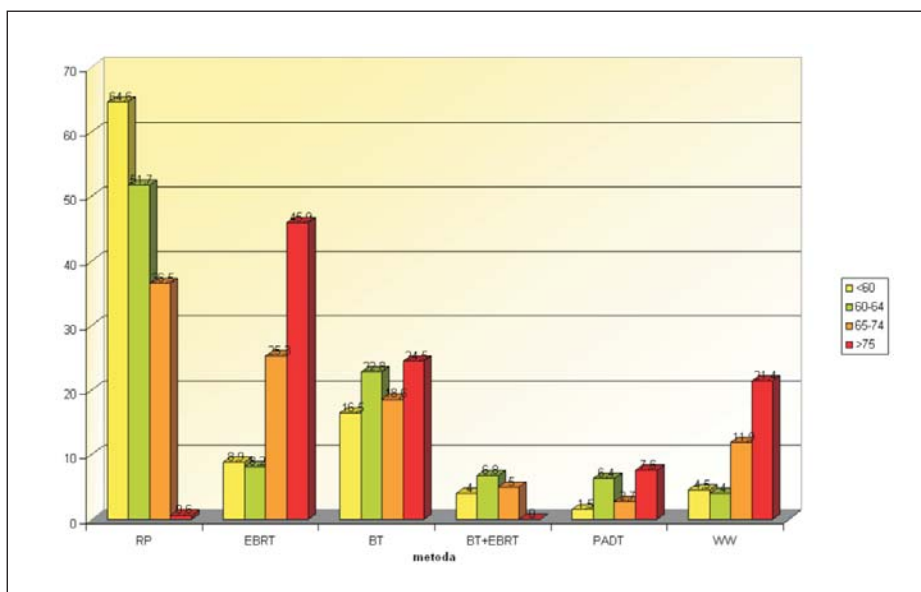
Available are the results of the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4 after 15 years of observation (median 12,8 years) contrasting active surveillance and radical prostatectomy. The examination was started in 1989 with the enrollment lasting until 1999, including 698 randomized men below with incident prostatic cancer at an early clinical advancement stage (T1-2), the level of PSA below 50 ng/mL as well as a negative outcome of bone scintigraphy that qualified for surgical treatment. In the last analysis of the study, a pronounced decline in mortality is upheld (the absolute death reduction factor of 6,6%), as is the death rate specific for PC (the absolute death reduction factor of 6,1%) as well as distant metastases (the absolute death reduction factor of 11,7%) for the entire group treated with surgery. There are no differences as regards mortality specific for prostatic cancer as well as in the time lapse since distant metastases among patients above 65 years of age with a low progression risk. It is to be borne in mind that the group at low risk in the study concerned differs from the one defined herein as only in 5% of patients the increase in the level of PSA served as the

wania z chorymi na RGK, aż do momentu rozwoju miejscowej lub uogólnionej progresji choroby. Dopiero wtedy pacjent byłby leczony paliatywnie metodą przezcewkowej elektroresekcji stercza (TURP) lub innymi metodami stosowanymi w zaburzeniu odpływu moczu, a także hormonalnie i/lub napromienianiem w przypadku stwierdzenia przerzutów. Aktywny nadzór (*active surveillance* – AS), znany także jako aktywna obserwacja (aktywne monitorowanie) jest nowym, wprowadzonym w poprzednim dziesięcioleciu terminem zachowawczego podejścia do pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Oznacza odroczenie natychmiastowego leczenia i prowadzenie dokładnej obserwacji a następnie radykalnej terapii przy stwierdzeniu uprzednio określonych wartości progowych, definiujących progresję choroby (np. podwojenie PSA w krótkim czasie czy progresję histopatologiczną w powtórnej biopsji) [12].

Znane są wyniki Skandynawskiej Grupy Badawczej Raka Stercza Nr 4 (Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4) po 15 latach obserwacji (mediana 12,8 lat) porównujące baczna obserwację i radykalną prostatektomię. Badanie rozpoczęto w 1989 roku z nabo-rem trwającym do 1999 roku, obejmując randomizacją 698 mężczyzn poniżej 75 roku życia z nowo rozpoznany-ym rakiem gruczołu krokowego we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania (T1-2), poziomem PSA poniżej 50 ng/mL oraz negatywnym wynikiem scyntygrafii kości, kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. W ostatniej analizie badania utrzymuje się wprawdzie istotne zmniejszenie śmiertelności (bezwzględny współczynnik redukcji ryzyka 6,6%), śmiertelności swoistej dla raka prostaty (bezwzględny współczynnik redukcji ryzyka 6,1%) oraz wystąpienia przerzutów odległych (bezwzględny współczynnik redukcji ryzyka 11,7%) dla całej grupy leczonej operacyjnie. Nie stwierdza się natomiast różnic w śmiertelności, w śmiertelności swoistej dla raka gruczołu krokowego oraz w czasie do wystąpienia

**Fig. 1.** Percentage of the cases of the use of a method of treatment depending on the age of the patients with prostatic cancer of low risk. RP – radical prostatectomy, EBRT – teloradiotherapy, BT – brachytherapy, EBRT+BT – brachytherapy combined with teloradiotherapy, PADT – primary androgen deprivation therapy, WW – watchful waiting

**Ryc. 1.** Procentowy udział metod leczenia w zależności od wieku pacjentów z rakiem prostaty niskiego ryzyka. RP – prostatektomia radykalna, EBRT – teloradioterapia, BT – brachyterapia, EBRT+BT – brachyterapia skojarzona z teloradioterapią, PADT – wczesna blokada androgenowa, WW – baczna obserwacja



grounds for the diagnostics and detection of prostatic cancer [13,14,15]. The results of this study suggest that the patients above 65 years of age with prostatic cancer and a low progression risk do not benefit from surgical treatment as opposed to watchful waiting.

At the congress American Society of Urology in May, 2011, the results of the long awaited study PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial) were presented, comparing radical prostatectomy with active surveillance in men with limited prostatic cancer. The randomization was applied to patients with PC below 75 years of age, inclusive, at the clinical advancement stage of T1-T2, histologically corroborated (all advancement grades histologically admissible) and level of PSA below or equal to 50 ng/mL, as well as a negative result of bone system scintigraphy that qualified for surgical treatment. The expected survival of the study participants amounted to over 10 years. The enrollment in the study lasted from November, 1994 to January, 2002. Over this period 13022 incident PCs were diagnosed, 5023 of which met the study inclusion criteria and 731 patients having expressed their consent to participate (364 of which were qualified for radical prostatectomy and 367 for surveillance). The median of surveillance duration at 10 years pointed to the absolute death reduction factor tantamount to 2.9% (47% deaths in the branch treated with radical prostatectomy vs. 49.9% in the branch under observation) with the relative risk factor 0,88 in favor of the group under observation, but not statistically significant. The examination manifested that in the subgroup of patients at low risk subjected to surveillance the absolute death reduction factor was by 2,4% higher than in the subgroup of patients who underwent surgery. In the subgroup of patients with the level of PSA lower than 10 ng/mL the absolute death reduction factor was higher by 2,7% as opposed to the group under observation. Whereas, the subgroup of intermediate risk, the patients undergoing radical prostatectomy evinced the absolute death reduction factor lower by 4,8% with respect to other patients. None of the results mentioned proved to be statistically significant, and the mortality due to cancer of the prostate gland reached below 10% over the period of 12 years' surveillance with 10% with a minor effect of age, overall condition or race. What had

przerzutów odległych wśród chorych powyżej 65 roku życia z niskim ryzykiem progresji. Należy zwrócić uwagę, że grupa niskiego ryzyka we wspomnianym badaniu różni się od obecnie definiowanej, bowiem tylko u 5% chorych podwyższenie poziomu PSA było podstawą do diagnostyki i rozpoznania raka gruczołu krokowego [13,14,15]. Wyniki tego badania sugerują, że chorzy powyżej 65 roku życia z rakiem gruczołu krokowego o niskim ryzyku progresji nie odnoszą istotnych korzyści z leczenia operacyjnego w porównaniu do prowadzonej bacznej obserwacji.

Na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego w maju 2011 roku zostały przedstawione długo oczekiwane rezultaty badania PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial), porównujące radykalną prostatektomię z uważną obserwacją u mężczyzn ze zlokalizowanym rakiem prostaty. Randomizacją objęto pacjentów z rakiem prostaty do 75 roku życia włącznie, w klinicznym stopniu zaawansowania T1-T2 potwierdzonym histologicznie (dopuszczalne wszystkie stopnie zaawansowania histologicznego) i poziomem PSA poniżej bądź równym 50 ng/mL, oraz ujemnym wynikiem scyntygrafii układu kostnego, kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Oczekiwana długość życia uczestników badania wynosiła powyżej 10 lat. Nabór do badania obejmował okres od listopada 1994 do stycznia 2002. W tym czasie zdiagnozowano 13022 nowe zachorowania na raka prostaty, z których 5023 spełniało kryteria badania, z tego 731 chorych wyraziło zgodę na uczestnictwo (364 z nich zakwalifikowano do radykalnej prostatektomii a 367 do obserwacji). Mediana czasu obserwacji 10 lat wykazała bezwzględną redukcję ryzyka zgonu wynoszącą 2.9% (47% zgonów w ramieniu leczonym radykalną prostatektomią vs. 49.9% w ramieniu z obserwacją) ze względnym współczynnikiem ryzyka 0,88 na korzyść grupy obserwowanej, który to wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Badanie wykazało, że w podgrupie chorych niskiego ryzyka poddanej obserwacji bezwzględny współczynnik redukcji zgonów był o 2,4% wyższy aniżeli w podgrupie chorych operowanych. W podgrupie chorych z poziomem PSA niższym aniżeli 10 ng/mL bezwzględny współczynnik redukcji zgonów był o 2,7% wyższy na korzyść grupy obserwowanej. Natomiast w podgrupie średniego ryzyka chorzy

Tab. 2. Algorithm of PC patient qualification for active surveillance

Age < 75 years of age	Age 50-60 years of age
- Expected survival >10 lat	- Expected survival >10 lat
- PSA level < 10 ng/mL	- PSA level < 10 ng/mL
- Malignancy grade according to the scale by Gleason < 6	- Malignancy grade according to the scale by Gleason < 6
- Clinical advancement stage T1c-T2a	- Clinical advancement stage T1c-T2a
	- positive outcome in core biopsy < 3
	- < 50 % of the section volume

Tab. 2. Algorytm kwalifikacji chorych z RGK do aktywnej obserwacji

Wiek < 75 r.ż.	Wiek 50-60 r.ż.
- Oczekiwana długość życia >10 lat	- Oczekiwana długość życia >10 lat
- Poziom PSA < 10 ng/mL	- Poziom PSA < 10 ng/mL
- Stopień złośliwości wg Gleason < 6	- Stopień złośliwości wg Gleason < 6
- Stopień klinicznego zaawansowania T1c-T2a	- Stopień klinicznego zaawansowania T1c-T2a
	- dodatnie wycinki w biopsji rdzeniowej < 3
	- < 50 % objętości wycinka

a marked impact on survival was the low clinical advancement stage, low level of PSA as well as low progression risk. In this group, the death rate related to prostatic cancer did not exceed 6% [16, 17, 18].

For the time being, active surveillance is an option considered with respect to patients who meet the criteria specified in tab.2 that belong, depending on their age, to the groups of low or very low progression risk. The schedule of surveillance encompasses: the evaluation of the level of PSA and examination *per rectum* (DRE) every 3 months for 2 years, then every half a year when the level of PSA is stable, 10-12 core biopsies over the first year and every 3-5 years until 80 years of age and, facultatively, transrectal ultrasound examination. The launch of treatment occurs at the point of the doubling of the level of PSA within 3 years (most commonly on the strength of 8 assays and pertinent to about 20% of patients) or the histopathological progression according to the Gleason scale greater than or equal to a 7 points (4+3, as seen in 5% of patients subjected to active surveillance) [19, 20].

The conception behind active surveillance is not widely approved. The critical stance towards the approach proposed bases on the doubts as to the accuracy of the clinical parameters such as the histopathological grade of malignancy, neoplastic volume and the rate of growth of the tempo level of PSA as well as the efficacy of the delayed treatment. One of the greatest challenges is the underestimation of the histopathological grade of malignancy, as in 25-30% of patients a higher histopathological advancement stage according to Gleason in the surgical material than in the biopsy material. Furthermore, in about 10%-20% of patients in whose biopsy material a minor volume of neoplasm was seen and in whose material a small volume of neoplasm was detected along with a low progression risk upon postoperative evaluation, extracapsular infiltration is diagnosed, as are positive margins or metastases to lymphatic nodes [19,21]. No statistically significant differences are seen as regards the histopathological assessment of surgical material between the subjects treated by means of immediate and delayed radical prostatectomy, with the level of PSA doubled [21].

## BIOMARKERS

It is expected for novel biomarkers of prognostic relevance to ensure an improved assessment of the risk of the disease development. The application of pertinent biomarkers in patients with early prostatic cancer would have the objective of better isolation of the group who benefit as well as the group under observation.

Currently, many cutting-edge biomarkers are analyzed such as the protein PCA3, antigen Ki-67, receptor HER2, enzyme COX2, protein kinase PKA, protein p16 as well as many others. Protein PCA3 (Prostate Cancer gene 3) shows overexpression only in the cells of the prostate gland. The median of mRNA growth for the PCA3 protein in neoplastic cells of the prostate gland

poddani radykalnej prostatektomii mieli z kolei bezwzględny współczynnik ryzyka zgonu niższy o 4,8% aniżeli pozostali chorzy. Żaden z przytoczonych wyników nie okazał się istotny statystycznie, a umieralność z powodu raka prostaty w ciągu 12 letniej obserwacji wyniosła poniżej 10% z niewielkim wpływem wieku, stanu ogólnego i rasy. Znaczący wpływ na czas przeżycia miał natomiast niski stopień zaawansowania klinicznego, niski poziom PSA oraz niskie ryzyko progresji. W tej grupie umieralność z powodu raka gruczołu krokowego nie przekroczyła 6% [16, 17, 18].

Obecnie aktywną obserwację proponuje się pacjentom spełniającym kryteria przedstawione w tab.2, należącym w zależności od wieku do grupy niskiego lub bardzo niskiego ryzyka progresji. Schemat prowadzenia obserwacji obejmuje: ocenę poziomu PSA i badanie *per rectum* (DRE) co 3 miesiące przez okres 2 lat, następnie co pół roku przy stabilnym poziomie PSA, wykonanie biopsji 10-12 rdzeniowej w pierwszym roku i co 3-5 lat do 80 r.ż., i opcjonalnie przezodbytnicze badanie ultrasonograficzne. Podjęcie leczenia następuje w momencie podwojenia poziomu PSA w okresie do 3 lat (najczęściej na podstawie 8 oznaczeń i dotyczy około 20% pacjentów) lub progresji histopatologicznej w skali Gleasona większej bądź równej 7 punktom (4+3, co ma miejsce u 5% aktywnie obserwowanych) [19, 20].

Koncepcja aktywnego nadzoru nie jest powszechnie akceptowana. Krytyczne podejście do proponowanego postępowania opiera się na wątpliwościach w ocenie dokładności parametrów klinicznych takich jak stopień histopatologicznej złośliwości, objętość nowotworu i tempo wzrostu poziomu PSA oraz efektywności odroczonego leczenia. Jednym z największych problemów pozostaje niedoszacowanie stopnia złośliwości histopatologicznej, bowiem u 25-30% pacjentów w materiale pooperacyjnym stwierdza się wyższy stopień zaawansowania histopatologicznego Gleasona w stosunku do materiału biopsyjnego. Ponadto u około 10%-20% pacjentów, u których w materiale z biopsji stwierdzono niewielką objętość nowotworu i niski stopień ryzyka progresji w ocenie pooperacyjnej rozpoznane zostaje naciekanie pozatorebkowe, dodatnie marginesy lub obecne przerzuty do węzłów chłonnych [19,21]. Nie obserwuje się jednak istotnych różnic w ocenie histopatologicznej materiału pooperacyjnego pomiędzy chorymi leczonymi za pomocą natychmiastowej radykalnej prostatektomii i odroczonej związanej z podwojeniem poziomu PSA [21].

## BIOMARKERY

Oczekuje się, że nowe biomarkery o istotnym znaczeniu prognostycznym zapewnią lepszą ocenę ryzyka rozwoju choroby. Zastosowanie właściwych biomarkerów u chorych z wczesnym rakiem gruczołu krokowego miałyby na celu lepsze wyodrębnienie grupy odnoszącej korzyść z terapii oraz grupy mogącej pozostać pod obserwacją.

Obecnie badanych jest wiele nowoczesnych biomarkerów takich jak białko PCA3, antygen Ki-67, receptor

rises from 34 to 66-fold as opposed to healthy tissue and mild overgrowth of the prostate. The level of PCA3 is independent of the volume of the prostate gland and correlates with the clinical advancement stage, malignancy grade on the Gleason scale as well as aggressiveness of the process [22, 23].

Of broader availability is also the assessment of the expression of proliferation antigen Ki-67 that is a non-histone protein present in all the phases of the cell cycle except for G0. It accounts for the stabilization of the cell membrane during the condensation of chromosomes and is part of the protein-ribonucleic complex. Protein Ki-67 is detected in the nuclei of the cells that are undergoing mitotic cycle, hence, exclusively in proliferating cells. The Ki-67 index determines the ratio of the number of cells evincing stain reaction with the anti-Ki67 antibody to the number of all neoplastic cells and allows for the determination of the size of the fraction of tumor growth. In clinical practice, the most commonly applied antibody is MIB-1 that reacts in tissues fixed in formaldehyde. The Ki-67 index is as of now an established prognostic factor of the survival of patients suffering from lymphomas, breast cancer and melanoma. The studies on the application of the Ki-67 index for the purpose of the assessment of the proliferative activity of the cells of the prostate gland are under way as they could provide a significant complement of the system of the histopathological assessment developed by Gleason that, in turn, fails to take into consideration the mitotic cell activity [24,25,26]. In the studies of the III phase RTOG 8610 and RTOG 9202 (The Radiation Therapy Oncology Group) the Ki-67 proliferative index (MIB-1) < 3,5% was associated with the risk of distant metastases higher with a statistical significance ( $p < 0,0001$ ), shorter survival specific for prostatic cancer ( $p < 0,0001$ ) and overall survival ( $p < 0,01$ ) [27]. Likewise, in the study Trans-Atlantic Prostate Group the Ki-67 index was also a significant prognostic factor of cancer specific survivals (HR=1.09, 95% CI=1.07–1.10,  $P < 0.001$ ) as well as overall survivals (HR=1.06, 95% CI=1.05–1.07,  $P < 0.001$ ) [25].

The protein HER-2 is a membrane receptor showing tyrosine kinase activity for the human growth factor. There is a significant correlation between the overexpression of HER-2 and Ki-67 index that may be traced back to the potential aggressiveness of the neoplasm stemming from the stimulation of proliferation activity. The overexpression of the receptor HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) as well as the amplification of the gene HER-2 show an established clinical role as a prognostic factor as well as predictive of the response to the treatment with trastuzumab in patients with breast or gastric cancer. Minner et al. analyzed the expression of protein HER-2 in the prostate gland. On immunohistochemical tests in approx. 20% of cases (22.5% with the antibody Novocastra and 17.2% with the antibody HercepTest) a low level of the expression of the receptor HER-2 was seen as well as a statistically significant correlation between positive staining for the presence of

HER2, enzym COX2, kinaza białkowa PKA, białko p16 oraz wiele innych. Białko PCA3 (Prostate Cancer gene 3) ulega nadekspresji wyłącznie w komórkach gruczołu krokowego. Mediana wzrostu mRNA dla białka PCA3 w komórkach nowotworowych w gruczole krokowym różnie od 34 do 66 razy w porównaniu z tkanką zdrową i łagodnym przerostem stercza. Stężenie PCA3 jest niezależne od objętości gruczołu krokowego i koreluje z klinicznym stopniem zaawansowania, stopniem złośliwości w skali Gleasona oraz agresywnością procesu [22, 23].

Wzrasta także dostępność oceny ekspresji antygenu proliferacji Ki-67 będącego niehistonowym białkiem występującym we wszystkich fazach cyklu komórkowego poza G0. Odpowiada ono za stabilizację błony komórkowej podczas kondensacji chromosomów wchodząc w skład kompleksu białkowo-rybonukleinowego. Białko Ki-67 wykrywa się w jądrach komórek będących w trakcie cyklu podziałowego, a więc wyłącznie w komórkach proliferujących. Indeks Ki-67 określa stosunek liczby komórek z reakcją barwną z przeciwciałem anti-Ki67 do liczby wszystkich komórek nowotworu i pozwala określić wielkość frakcji wzrostu guza. W praktyce klinicznej najczęściej stosowane jest przeciwciało MIB-1, które reaguje w tkankach utrwalonych formaliną. Dotychczas indeks Ki-67 jest uznany za czynnik prognostyczny czasu przeżycia chorych na chłoniaki, raka sutka i czerniaka. Trwają badania nad zastosowaniem indeksu Ki-67 do oceny aktywności proliferacyjnej komórek gruczołu krokowego, jako istotnego uzupełnienia systemu oceny histopatologicznej Gleasona, nieuwzględniającej aktywności mitotycznej komórek [24,25,26]. W badaniach III fazy RTOG 8610 i RTOG 9202 (The Radiation Therapy Oncology Group) indeks proliferacji Ki-67 (MIB-1) < 3,5% był związany z istotnym statystycznie wyższym ryzykiem przerzutów odległych ( $p < 0,0001$ ), krótszym przeżyciem specyficznym dla raka gruczołu krokowego ( $p < 0,0001$ ) i całkowitym ( $p < 0,01$ ) [27]. Podobnie w badaniu Trans-Atlantic Prostate Group indeks Ki-67 był także istotnym czynnikiem prognostycznym przeżyć swoistych dla raka (HR=1.09, 95% CI=1.07–1.10,  $P < 0.001$ ) oraz przeżyć całkowitych (HR=1.06, 95% CI=1.05–1.07,  $P < 0.001$ ) [25].

Białko HER-2 jest błonowym receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej dla ludzkiego czynnika wzrostu. Istnieje istotny związek między nadekspresją HER-2 i indeksem Ki-67, co można łączyć z potencjalną agresywnością nowotworu związaną ze stymulacją aktywności proliferacyjnej. Nadekspresja receptora HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) oraz amplifikacja genu HER-2 mają udowodnione znaczenie kliniczne jako czynnik prognostyczny oraz predykcyjny odpowiedzi na leczenie trastuzumabem u chorych na raka piersi czy raka żołądka. Minner i wsp. przeprowadzili analizę ekspresji białka HER-2 w raku gruczołu krokowego. W testach immunohistochemicznych w ok. 20% przypadków (22.5% z przeciwciałem Novocastra i 17.2% z przeciwciałem HercepTest) stwierdzono niski poziom ekspresji receptora HER-2 oraz istotną statystycznie

the protein HER-2 and a high histopathological malignancy grade on the Gleason scale, clinical advancement, proliferative activity of neoplastic cells as well as cancer recurrence [28].

Among the numerous biomarkers analysed in the studies RTOG of III phase, Ki-67, MDM2 COX2, p16 and PKA may emerge as significant as predictive factors of the failure of radiotherapy. The oncoprotein MDM2 accounts for the degradation of the protein p53 regulating the apoptosis of cells with damaged DNA. The concurrence of high Ki-67 index and the expression of MDM2 is associated with increased the risk of distant metastases [29]. COX2 (cyclooxygenase), in turn, is an enzyme involved in inflammatory reactions responsible for the conversion of arachidonic acid into prostaglandin PGE2. During the progression of prostatic cancer as a result of hypoxia, acidity and inflammation there develops to the transformation of hormone-dependent-parenchyma into hormone-resistant. Whereas, the examination of RTOG 9202 demonstrated that progressive overexpression of COX2 is strongly related to the drop in the sensitivity to radiotherapy, growth of the risk of distant metastases and biochemical recurrence [30]. Upon the study RTOG 8610 it was demonstrated that the loss of the expression of protein p16 (important cell cycle regulatory protein at phase G1) correlating with the growth in the risk of local failure ( $p < 0,01$ ), distant metastases ( $p < 0,03$ ) as well as the survival specific for prostatic cancer ( $p < 0,01$ ) [27]. In both RTOG studies it was proven, furthermore, that increased protein kinase activity A type I – PKA (belonging to the family of AMP-dependent proteins) accounts for the accelerated proliferation of neoplastic cells as well as the expression of androgen receptors. The activity of PKA is markedly associated with the risk of local failure ( $p < 0,05$ ), distant metastases ( $p < 0,01$ ) as well as biochemical recurrence ( $p < 0,01$ ) [31].

Despite numerous studies, still sought for are markers that could unequivocally differentiate between , neoplasms with a natural slow-paced course and the ones that require aggressive active treatment.

## SUMMARY

There are many controversies as regards the treatment of locally advanced prostatic cancer. (PC) with a low progression risk. As the most recent studies demonstrate, the optimal treatment in some patients, considering the character of this neoplasm, is watchful waiting. Despite the unwillingness of some of the patients and their family to accept this type of treatment, a large group of patients should benefit from the maintenance of a high quality of life without affecting its course. It will be of help in the selection of the optimal treatment in patients suffering from prostatic cancer of low risk to accurately define the dynamics of the neoplastic process in the future by means of a suitably selected panel of markers.

zależność pomiędzy dodatnim barwieniem na obecność białka HER-2, a wysokim stopniem złośliwości histopatologicznej w skali Gleasona, zaawansowaniem klinicznym, aktywnością proliferacyjną komórek nowotworowych oraz wystąpieniem wznowy raka [28].

Wśród licznych biomarkerów analizowanych w badaniach RTOG III fazy Ki-67, MDM2 COX2, p16 i PKA mogą okazać się istotne jako czynnik predykcje niepowodzenia radioterapii. Onkoproteina MDM2 jest odpowiedzialna za degradację białka p53 regulującego apoptozę komórek z uszkodzonym DNA. Współwystępowanie wysokiego indeksu Ki-67 i ekspresji MDM2 wiąże się z podwyższonym ryzykiem obecności przerzutów odległych [29]. COX2 (cykloksygenaza) z kolei jest enzymem biorącym udział w odczynach zapalnych odpowiadającym za przekształcenie kwasu arachidonowego do prostaglandyny PGE2. W trakcie progresji raka gruczołu krokowego dochodzi na skutek hipoksji, kwasicy i stanu zapalnego do przekształcenia hormonowrażliwego podścieliska w hormonooporne. Badanie RTOG 9202 z kolei wykazało że postępująca nadekspresja COX2 wiąże się w istotnym stopniu ze spadkiem wrażliwości na radioterapię, wzrostem ryzyka przerzutów odległych i wystąpienia wznowy biochemicznej [30]. W badaniu RTOG 8610 wykazano, że utrata ekspresji proteiny p16 (ważnego białka regulatorowego cyklu komórkowego w fazie G1) koreluje ze wzrostem ryzyka niepowodzeń miejscowych ( $p < 0,01$ ), przerzutów odległych ( $p < 0,03$ ) oraz przeżyć specyficznych dla raka gruczołu krokowego ( $p < 0,01$ ) [27]. W obu badaniach RTOG dowiedziono ponadto, że podwyższona aktywność kinazy białkowej A typu I – PKA (należącej do rodziny cyklin AMP-zależnych) odpowiada za przyspieszoną proliferację komórek nowotworowych oraz ekspresję receptorów androgenowych. Aktywność PKA w istotny sposób wiąże się z ryzykiem niepowodzeń miejscowych ( $p < 0,05$ ), przerzutów odległych ( $p < 0,01$ ) oraz wznowy biochemicznej ( $p < 0,01$ ) [31].

Pomimo przeprowadzonych wielu badań nadal poszukiwane są markery, które pozwoliłyby w sposób jednoznaczny rozróżnić nowotwór o naturalnym powolnym przebiegu od agresywnego, wymagającego aktywnego leczenia.

## PODSUMOWANIE

Istnieje nadal wiele kontrowersji dotyczących wyboru optymalnego sposobu postępowania u chorych z rakiem gruczołu krokowego. Jak potwierdzają wyniki najnowszych badań, uwzględniając charakter przebiegu tego nowotworu, u części chorych najbardziej optymalnym postępowaniem pozostaje nadal baczna obserwacja. Mimo trudności akceptacji takiego postępowania przez niektórych chorych i ich rodziny, istnieje duża grupa pacjentów dla których baczna obserwacja umożliwi utrzymanie wysokiej jakości życia bez wpływu na jego przebieg. W wyborze optymalnej metody postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego niskiego ryzyka niewątpliwą pomocą będzie też w przyszłości precyzyjne określenie dynamiki procesu nowotworowego za pomocą odpowiednio dobranego panelu markerów.



## References/Piśmiennictwo:

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Warszawa 2011
2. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer v.1.2012. [cytowany 12.03.2012] Dostępny pod adresem URL:[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf). Cited 22 February 2012
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i wsp.: American Joint Committee on Cancer (AJCC), cancer staging manual. Wyd. 7. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2009.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB i wsp.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969 – 74.
5. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M i wsp.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368 – 74.
6. Shao YH, Albertsen PC, Roberts CB i wsp.: Risk profiles and treatment patterns among men diagnosed as having prostate cancer and a prostate specific antigen level below 4.0 ng/ml. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1256 – 61.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, i wsp.: Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56: 106–130.
8. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF i wsp.: Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2008; 300: 173-181.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ i wsp.: ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1320-1328.
10. Hamilton AS, Albertsen PC, Johnson TK i wsp.: Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. *BJU Int*. 2011; 107: 576 – 84.
11. Carte HB: Management of low (favourable) - risk prostate cancer *BJU Int*. 2011; 108: 1684-95.
12. Heidenreich (chairman) A, Bolla M, Joniau S i wsp.: Guidelines on Prostate Cancer. European association of urology 2010. Wytczne postępowania u chorych na raka stercza opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Warszawa 2011, s. 43
13. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F i wsp.: Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 1144-54.
14. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M i wsp.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364:1708-1717.
15. Heidenreich (chairman) A, Bolla M, Joniau S i wsp.: Guidelines on Prostate Cancer. European association of urology 2010. [cytowany 12.03.2012] Dostępne pod adresem URL:<http://www.urotoday.com/prostate-cancer-1014/guidelines-1030.html>
16. Wilt TJ: The VA/NCI/AHRQ CSP #407: Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT): Main Results From a Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy to Watchful Waiting in Men With Clinically Localized Prostate Cancer. Plenary Session of the American Urological Association 2011 Annual Meeting [cytowany 12.03.2012] Dostępny pod adresem URL:<http://webcasts.prous.com/AUA2011/html/1-en/template.aspx?section=7&p=7,18082#>
17. Wilt TJ, Brawer MK: The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1994; 152: 1910-4.
18. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ i wsp.: The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial:VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials*. 2009; 30: 81-7.
19. Klotz L: Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol*. 2008; 26: 437–442.
20. Klotz L: Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4: 692–698.
21. van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A i wsp.: Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer* 2010; 116: 1281 – 90.
22. Marberger M, Barentsz J, Emberton M i wsp.: Novel approaches to improve prostate cancer diagnosis and management in early-stage disease *BJU Int*. 2012; 109: s2: 1–7.
23. Haese A, de la Taille A, van Poppel H i wsp.: Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men. *Eur Urol*. 2008; 54: 1081-8.
24. Berney DM.: Biomarkers for prostate cancer detection and progression: Beyond prostate-specific antigen. *Drug News Perspect*. 2010; 23: 185-94.
25. Berney DM, Gopalan A, Kudahetti S i wsp.: Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study. *Br J Cancer* 2009; 100: 888-93.
26. Ramshaw AL, Parums DV. Combined immunohistochemical and immunofluorescence method to determine the phenotype of proliferating cell populations. *J Clin Pathol*. 1992; 45: 591-593.
27. Bonkhoff H. Factors implicated in radiation therapy failure and radiosensitization of prostate cancer. *Prostate Cancer*. 2012; 2012: 593241.
28. Minner S, Jessen B, Stiedenroth L i wsp.: Low Level Her2 Overexpression Is Associated with Rapid Tumor Cell Proliferation and Poor Prognosis in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 1553–60.
29. Khor LY, Bae K, Paulus R i wsp.: MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3177–3184.
30. Khor LY, Bae K, Pollack A i wsp.: COX-2 expression predicts prostate-cancer outcome: analysis of data from the RTOG 92-02 trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 912–920.
31. XX. Pollack A, Bae K, Khor LY i wsp.: The importance of protein kinase A in prostate cancer: relationship to patient outcome in Radiation Therapy Oncology Group trial 92-02. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 5478–5484.