



# Prostat Kanserinde Aktif İzlem: Endikasyonlar Genişleyebilir mi?

## Active Surveillance in Prostate Cancer: Can We Expand the Indications?

Dr. Hacı Murat Akgül<sup>1</sup>, Dr. Asgar Garayev<sup>2</sup>, Dr. İlker Tinay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tuzla Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Prostat spesifik antijen taramalarının ve prostat biyopsilerinin yaygın kullanımını 'klinik olarak önemsiz prostat kanseri' tanısında artışı da beraberinde getirmiştir. Günümüzde 'düşük riskli lokalize prostat kanseri' tanısı alan hastalarda sıklıkla önerilen aktif izlem seçeneği, gereksiz ve fazla tedaviden kaçınmak adına önemli bir alternatif yaklaşımdır. Hastalara uygulanacak ideal aktif izlem protokolü için hasta dahil etme ve takip kriterleri ile ilgili kesin bir konsensus olmamakla beraber, farklı merkezlerde uygulanan ve kabul görmüş kriterlere sahip protokollerin kansere özgü sağkalım sonuçlarının küratif radikal tedaviler kadar başarılı olduğu bildirilmiştir. Prostat kanseri tanısında ve hastaların takibinde kullanılabilecek yeni görüntüleme yöntemleri ve biyo-/genomik-belirteçler ile ilgili çalışmalar ümit vericidir. Tüm bu olumlu gelişmeler 'prostat kanserinde aktif izlem endikasyonları genişleyebilir mi?' sorusunu akla getirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aktif izlem, prostat kanseri, prostat spesifik antijen

### Summary

Common usage of prostate-specific antigen screening and prostate biopsies increases diagnosis rate of "clinically insignificant prostate cancer". Nowadays, active surveillance is an alternative approach for overtreatment of patients diagnosed with "low-risk, localized prostate cancer". Although there is no consensus on ideal active surveillance protocol for patient-inclusion and follow-up, it was reported that protocols that are in use and accepted by various centers are as successful as curative radical therapies concerning survival of cancer. New screening methods for diagnoses of prostate cancer, the follow-up and studies on bio-/genomic markers are promising. These positive developments bring one question on mind: "Can we expand the indications for active surveillance in prostate cancer"?

**Keywords:** Active surveillance, prostate cancer, prostate-specific antigen

### Giriş

Erkeklerde ikinci en sık görülen kanser olan prostat kanseri (PK), mortalite oranlarına bakıldığı zaman kendine daha arka sıralarda yer bulmaktadır (1). Bunun sebebi PK doğal seyrinin diğer birçok organda görülen kanserlere oranla daha kabul edilebilir olmasıdır ve hatta belki de organın yaşlanma sürecinin bir sonucu olmasıdır. Yapılan otopsi çalışmalarında, 30-39 yaş arası erkeklerde %0,9-30,4 oranlarında eşlik eden gizli PK olduğu, 70-79 yaş aralığında ise bu oranın %21,2-50,5 oranlarına kadar çıktığı gösterilmiştir (2). Surveillance, Epidemiology and End Results veri tabanı kullanılarak yapılan çalışmada ise Gleason skorunun 2 ile 4 arasında olanların ölüm riskinin toplumun genelinden farklı olmadığı ortaya konulmuştur (3).

Prostat spesifik antijenin (PSA) kanser tarama amaçlı kullanılmaya başlandığı 1990'lı yıllardan sonra PK insidansı hızlı bir şekilde artış göstermekle birlikte PK bağlı ölüm oranlarında ise benzer şekilde düşüş gözlemlenmiştir (4). European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer olarak isimlendirilen çalışmada, 11 yıllık takip sonrası PK'ye bağlı tek 1 ölümün önlenmesi

için 1,055 erkeğe tarama yapılmasının ve 37 kanserli hastanın tedavi edilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır (5). Bu veriler önemli bir grup hastaya fazla tedavi uygulandığı şeklinde yorumlanmış ve düşük riskli hastalarda tedavisiz izlem seçeneklerinin tekrar sorgulanmasını sağlamıştır. PK'de tedavisiz izlem seçenekleri; "Aktif izlem (AI)" ve "Tetikte bekleme" olarak isimlendirilir. AI seçeneği düşük riskli PK hastalarının; belirli aralıklarla yapılan PSA ölçümleri, parmakla rektal muayene (PRM) ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilmesine dayanan ve böylece hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanarak küratif amaçlı tedavi uygulama şansının korunduğu bir yaklaşımdır. Tetikte bekleme seçeneği ise belirgin eşlik eden morbiditeleri olan ileri yaştaki PK hastalarında semptomlar ortaya çıkana kadar tedavinin ertelenmesi ve semptomlar ortaya çıktığında da hastaya palyatif tedavi seçeneklerinin önerilmesidir.

Tedavinin ertelendiği AI seçeneğinde, tetikte beklemekten farklı olarak hastalara gerektiğinde kesin küratif tedavilerin uygulanması mümkün olmaktadır (6). Bu yaklaşım kesin tedavi seçeneklerinden biri olmasa da sıkı takip ölçütleri ile donatılmış ve gerektiğinde radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi gibi kesin

tedavi seçeneklerine yönlendiren etkin bir yaklaşımdır ve klinik olarak önemsiz olduğu düşünülen PK hastalarının kesin tedavi yöntemlerinin olası morbidite, mortalite ve bozulmuş yaşam kalitesi gibi ciddi yan etkilerinden korunması amaçlanmaktadır (7).

### Aktif İzlem Yaklaşımı için Uygunluk Kriterleri

Bu yaklaşımında gerektiğinde küratif tedavi modalitelerine geçiş olacağından ve bu tedavilerin başarı oranlarını etkilememek için hasta seçimi son derece önemlidir. İdeal AI protokolündeki hasta uygunluk kriterleri günümüzde halen tartışmalı olup ortak bir görüş yoktur ancak genel olarak uygun görülen kriterler temel olarak D'amico risk sınıflandırmasındaki 'düşük risk grubu ölçütleri' (Gleason skoru $\leq$ 6, cT1c-T2a ve PSA $\leq$ 10 ng/mL) (8) ve bu değerlere Epstein ve ark.'nın (9) eklediği 'klinik olarak önemsiz kanser' (kor sayısının  $\leq$ 2 ve kanser saptanan korda kanser yüzdesinin  $\leq$ %50) tanımlaması ölçütlerinden oluşmaktadır. Literatürde önde gelen AI çalışmaları incelendiğinde, hasta dahil edilme ölçütlerinin merkezler arasında bazı küçük farklılıklar gösterdiği görülmektedir (Tablo 1) (10).

### Aktif İzlem Protokolüne Alınan Hastanın Takip ve Progresyon Kriterleri

Aktif izlem protokolünde hastalık progresyonunu takip edebilmek için hasta takibi ve uyumu son derece önemlidir. Bu amaçla periyodik olarak PSA kontrolü, PRM ve prostat biyopsisi yapılmaktadır. Tablo 2'de en sık kullanılan takip protokolleri özetlenmiştir.

Aktif izlem protokolünde progresyon tanımlamaları temel olarak biyokimyasal ve tümörün histolojik değişikliklerine göre yapılmaktadır. Biyokimyasal değişiklikler; PSA ya da türevlerinde değişiklikler (PSA katlanma zamanı), histolojik değişiklikler ise kontrol biyopsilerinde Gleason skorunda ya da tutulan kor sayı veya yüzdesindeki değişikliklerdir (Tablo 3). Aktif izlem protokolü için progresyon kriteri olarak tümör evresi ise (PRM ya da görüntülemelerdeki değişiklikler) nadiren rapor edilmiştir (17).

AI protokolü	Klinik evresi	PSA	Gleason	Pozitif kor	Tm yüzdesi
Tosoian ve ark. (11) (Johns Hopkins)	<T2a	-	$\leq$ 3+3	$\leq$ 2	$\leq$ 50
Klotz ve ark. (12) (University of Toronto)		$\leq$ 10	$\leq$ 3+3	-	-
Bul ve ark. (13) (PRIAS)	$\leq$ T2	$\leq$ 10	$\leq$ 3+3	$\leq$ 2	
Dall'Era et al. (14) (UCSF)	$\leq$ T2a	$\leq$ 10	$\leq$ 3+3	$\leq$ %33	$\leq$ 50
Berglund ve ark. (15) (MSKCC)	$\leq$ T2a	$\leq$ 10	$\leq$ 3+3	$\leq$ 3	$\leq$ 50
Roemeling ve ark. (17) (Royal Marsden)	$\leq$ T2a	$\leq$ 15	$\leq$ 3+3	$\leq$ %50	-
Soloway ve ark. (16) (Miami)	$\leq$ T2a	$\leq$ 10	$\leq$ 3+3	$\leq$ 2	$\leq$ 20

AI: Aktif izlem, PSA: Prostat spesifik antijen

### Aktif İzlem Yaklaşımının Sonuçları

Aktif izlem protokolünün sonuçları temel olarak gereksiz tedaviden kaçınılması aynı zamanda gerektiğinde kesin tedaviye geçilip, kesin tedavinin hemen uygulandığı durumlardaki benzer onkolojik başarıyı yakalama esasına dayanmaktadır. Bu konudaki önde gelen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, AI protokolüne dahil edilme kriterleri farklı olmasına rağmen bu serilerde özellikle PK'ye özgü sağkalım oranlarının %98-100 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 4).

Klotz ve ark.'nın (12) AI protokolüne aldıkları hastaların uzun dönem sonuçlarında, takibe aldıkları 993 hastanın 200'ünü 10 yıldan fazla, 50'sini de 15 yıldan fazla süre takip etmişlerdir. Ortanca 6,4 yıl sonra 726 (%73) hastanın AI protokolünde izlenmeye devam edildiği ve herhangi bir küratif tedaviye geçilmediği görülmüştür (5. yılda %75,7, 10.yılda %63,5 ve 15. yılda %55). Kansere özgü sağkalım ortanca 7,3 yıl sonra %98,5 olarak hesaplanmış ve takiplerdeki metastaz oranının ise %2,8 olduğu bildirilmiştir (12).

Hastaların büyük çoğunluğuna AI protokolünden küratif tedaviye genellikle ilk 3 yıl içinde tekrar evreleme yapıldıktan sonra geçilmiştir. Bunun sebebinin hastalığın progresyon göstermesinden ziyade ilk biyopside düşük evreleme yapılması sebebiyle olduğu düşünülmektedir (18). Üroonkoloji Derneğimiz bünyesinde yapılan ve 981 hastanın dahil edildiği çalışmada AI protokolüne uygun/aday olan düşük riskli PK'li Türk erkeklerinde RP patolojik sonuçları değerlendirilmiş ve RP patolojik T evresi ile preoperatif klinik T evresi karşılaştırıldığında hastaların %11,5'inin patolojik evrelemede 'evre yükselmesi' olduğu ve

AI protokolü	PRM	PSA	Biyopsi	Görüntüleme
Tosoian ve ark. (11) (Johns Hopkins)	Her 6 ayda bir	Her 6 ayda bir	Yılda 1 kez	
Klotz ve ark. (12) (University of Toronto)	Her 3 ayda bir (2 yıl), sonrasında her 6 ayda bir	Her 3 ayda bir (2 yıl), sonrasında her 6 ayda bir	6-12 ay arası konfirmasyon biyopsisi, sonrasında 2 yılda bir	MRG opsiyonel
Bul ve ark. (13) (PRIAS)	Her 3 ayda bir (2 yıl süreyle), sonrasında her 6 ayda bir		1, 4 ve 7. yıllar	
Dall'Era ve ark. (14) (UCSF)	Her 3 ayda bir	Her 3 ayda bir	1-2 yılda bir	TRUS (6-12 ay)
Berglund ve ark. (15) (MSKCC)	Her 6 ayda bir		3 ay sonra konfirmasyon biyopsisi, sonrasında yılda bir	Konfirmasyon biyopsisi öncesi MRG
Soloway ve ark. (16) (Miami)	Her 6 ayda bir	Her 3 ayda bir (2 yıl), sonrasında her 6 ayda bir	9-12 ay arası konfirmasyon biyopsisi, sonrasında yılda bir	

AI: Aktif izlem, PSA: Prostat spesifik antijen, PRM: Parmakla rektal muayene, TRUS: Transrektal ultrason, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

%30,6'sında da Gleason skorunda 'derece yükselmesi' olduğu görülmüştür (21).

### Aktif İzlemedeki Prostat Kanseri Tanı ve Takibinde Yeni Yaklaşımlar

Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) PK hastalarında kullanılmaya başlanması ve her geçen gün sayısı artan ve de kabul gören yeni biyo-belirteçler, PK tanı ve takibi ile ilgili yeni yaklaşımların ve protokollerin geliştirilmesine olanak vermektedir.

**Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemesi:** İnvaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olması ve PK tanı ve takibinde bildirilen olumlu sonuçlar nedeniyle günümüzde daha sık tercih edilmeye başlanmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, Aİ protokolündeki hastaların multiparametrik MRG (mpMRG) ile takibi ve MRG kılavuzluğunda yapılan biyopsi kontrollerinin, 'klinik olarak anlamlı hastalık' tanısı koymada önemli bir yöntem olduğunu görülmektedir (22). Bildirilen RP verileri, MRG pozitif hasta grubunun MRG negatif hasta grubuna göre derece yükselmesi (Gleason>3+3) durumu göstermede anlamlı derecede etkili olduğunu göstermiştir (%43'e karşı %27) (22). Günümüzde mpMRG'nin 'klinik olarak anlamlı hastalık' tanısı koymada standart prostat biyopsi protokolünün yerini alabileceği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Ancak MRG-transrektal ultrason (TRUS) füzyon biyopsilerinin standart TRUS biyopsilere göre iki kat daha etkili şekilde tümör tanısı koyduğu gösterilmiştir.

Aİ protokolü	Gleason	Pozitif kor	Kor tutulumu	PSADT
Tosoian ve ark. (11) (Johns Hopkins)	>6	>2	>50	-
Klotz ve ark. (12) (University of Toronto)	4+3	-	-	<3
Dall'Era ve ark. (14) (UCSF)	Artış	-	-	-
Soloway ve ark. (16) (Miami)	>3+3	>2	-	-
Thomsen ve ark. (18) (University of Copenhagen)	≥4+3	>3	-	<3/5

Aİ: Aktif izlem, PSADT: Prostat spesifik antijen katlanma zamanı

Aİ protokolü	Hasta sayısı	Ortanca takip (yıl)	Kansere özgü sağkalım
Tosoian ve ark. (11) (Johns Hopkins)	769	2,7	0
Bul ve ark. (13) (PRIAS)	2,494	1,6	0
Soloway ve ark. (16) (Miami)	230	2,6	0
Cooperberg ve ark. (19) (UCSF)	321	3,6	0
Selvadurai ve ark. (20) (Royal Marsden)	471	5,7	8. yılda %2

Aİ: Aktif izlem

Yüksek dereceli tümör tanısını koymadaki başarılı sonuçlar, MRG-TRUS füzyon biyopsilerinin Aİ protokollerinde gelecekte kendine yer bulabileceği düşünülmektedir (23). Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği 2012 yılında MRG'nin PK'sinde kullanımı ile ilgili kılavuz yayınlamıştır (24) ve günümüzde bazı merkezlerde Aİ takip protokolüne dahil edilmiştir. Ancak mpMRG'nin rutin Aİ takip protokollerinde kendine yer bulabilmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

**Biyo-Belirteçler:** AS protokolündeki hastalar ile ilgili yapılan çalışmalar, PSA3 ve benzeri belirteçlerin takipte önemli bilgiler verdiğini göstermiştir. Özellikle PSA3, tümör boyutu ve agresifliğini anlamada kullanışlı bir belirteçtir (25) ve PSA3 değerinin 20'nin altında olduğu hasta grubunda PK'nin ilerleyici olmadığı ve bu hastaların Aİ protokolüne daha uygun olabileceği bildirilmiştir (26). Yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada Aİ protokolündeki hastalar bir PSA izoformu olan [-2]proPSA (p2PSA) belirteci ile değerlendirilmiş ve sonuçlarda %p2PSA (p2PSA/serbest PSA oranı) ve phi'nin (prostate health index) 1. yıldıki patolojik sınıflandırmayı öngörmeye bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (27).

Yakın gelecekte, genomik ve proteomik biyobelirteçlerin PK agresifliğini anlamada ve Aİ protokollerinde rutin kullanımda kendine yer bulabileceği düşünülmektedir. Bu biyobelirteçler arasında Genomic Health'in geliştirdiği Oncotype Dx ve Myriad Genetic'in geliştirdiği Prolaris moleküler testleri öne çıkmaktadır. Oncotype Dx PK çalışmasında, prostat iğne biyopsisi ile elde edilen örneklerde 12 adet kanser ile ilişkili gen ekspresyonu ve 5 adet referans gen değerlendirilmektedir. Elde edilen sonuçlar ışığında 'çok düşük, düşük ve orta riskli' olmak üzere genomik prostat skoru oluşturulmuştur (28). Prolaris moleküler testinde ise 46 farklı gen ekspresyonu incelenmektedir ve bu genlerin ekspresyon oranları ne kadar fazla olursa, hastalığın progresyon riskinin de o kadar fazla olacağı gösterilmiştir (29).

**Orta Risk Prostat Kanserinde Aktif İzlem:** Orta risk grubunda sınıflandırılan hastalar için kriterler; PSA değerinin 10-20 ng/mL arasında olması ve/veya Gleason skorunun ≤7 olması ve/veya klinik T2b/2c hastalık varlığı şeklindedir. Son zamanlarda yapılan yayınlar orta riskin heterojen bir hasta grubunu tanımladığını ve alt grupların tedavi seçimi açısından gerekli olduğunu bildirmektedir. Özellikle üzerinde durulan bir konu da "olumlu hastalık özellikleri" olarak nitelendirilebilecek kriterlerine sahip hastalara en azından başlangıçta radikal küratif tedavilerin uygulanmayarak Aİ ile takiplerinin mümkün olup olmadığıdır. Zumsteg ve ark. (30) orta riskli alt grup sınıflamasına göre; primer Gleason derecesi <4 ve prostat biyopsisi kor yüzdesi <%50 ve de kriterlerden sadece birinin varlığı durumunda hastalara Aİ yaklaşımının uygun olabileceğini bildirmişlerdir (30). Ancak orta risk grubundaki hastalarda uygulanabilecek Aİ yaklaşımı için daha net görüşe sahip olmak için hali hazırda hasta kabulüne devam eden PREFERE çalışması ve benzeri çok merkezli randomize prospektif çalışmalarının sonuçlarının beklenmesi daha uygun olacaktır (31).

### Sonuç

Aktif izlem yaklaşımı, düşük riskli lokalize PK'de yapılan takip değerlendirmelerinde hastalığın progresyon göstermesi durumunda küratif tedaviye geçilmesine imkan veren bir takip protokolüdür. Çalışmalar bu yaklaşım ile kansere bağlı ölüm

oranlarını etkilenmeden, gereksiz küratif tedaviden kaçınıldığını göstermiştir ve bu yaklaşım küratif tedavilerin olası morbidite ve komplikasyonlarına maruz kalmak istemeyen hastalarda önemli bir seçenek olarak kendine yer bulmuştur. Aktif izlem protokolüne dahil edilme ve takip kriterleri günümüzde halen standardize edilememiştir ve farklı merkezlerde farklı uygulamalar söz konusudur. Yeni görüntüleme yöntemlerinin ve biyo-belirteçlerin günlük pratikte PK tanı ve takibinde daha sık olarak kullanıma girmesi ile AI yaklaşımında kullanılan kriterlerin ve de endikasyonların değiştirilmesi ve/veya genişletilebilmesi olasıdır.

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: İlker Tinay, Dizayn: İlker Tinay, Veri Toplama veya İşleme: Hacı Murat Akgül, Asgar Garayev, Analiz veya Yorumlama: İlker Tinay, Literatür Arama: Asgar Garayev, Yazan: Hacı Murat Akgül. Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir. Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079-1092.
- Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2015;137:2795-2802.
- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *Jama* 1995;274:626-631.
- Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011;(204):1-341.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-990.
- Tinay İ, Türkeri L. Lokalize prostat kanserinde aktif izlem seçeneği. *Üroonkoloji Bülteni* 2012;11:114-118.
- Özkan TA, Dillioğlugil Ö. Aktif İzlem: Lokalize prostat kanserinde hakkettiği ilgiyi bekleyen tedavi modalitesi. *Üroonkoloji Bülteni* 2014;13:41-45.
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163-2172.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-374.
- Garcia Gonzalez L, Romero Otero J, Sopena Sutil R, et al. Prospective Evaluation of the Early Impact of the Lhrh Analogues in the Treatment of Prostate Cancer in Sexual, Psycho-Cognitive, Emotional and Quality of Life Parameters. *Journal of Sexual Medicine* 2015;12:238-238.
- Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185-2190.
- Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277.
- Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603.
- Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664-2670.
- Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180:1964-1967.
- Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831-835.
- Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007;51:1244-1251.
- Thomsen FB, Røder MA, Hvarness H, et al. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60:4575.
- Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011;29:3669-3676.
- Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-987.
- Tinay I, Aslan G, Kural AR, et al. MP42-20 Pathologic Outcomes of Candidates for Active Surveillance Undergoing Radical Prostatectomy: Results From a Contemporary Turkish Patient Cohort. *The Journal of Urology* 2015;4(193):e517.
- Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2015;67:627-636.
- Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64:713-719.
- Iu PP. ESUR prostate MR guidelines. *Eur Radiol* 2013;23:2320-2321.
- Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010;183:534-538.
- van Poppel H, Haese A, Graefen M, et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109:360-366.
- Hirama H, Sugimoto M, Ito K, et al. The impact of baseline [-2] proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:257-263.
- Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* 2013;14:690.
- Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol* 2014;26:259-264.
- Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64:895-902.
- Wiegel T, Albers P, Bussar-Maatz R, et al. [PREFERE - the German prostatic cancer study: questions and claims surrounding study initiation in January 2013]. *Urologe A* 2013;52:576-579.