

# Düşük riskli prostat kanserinde aktif izlem

## Active surveillance in low risk prostate cancer

Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Ömer Demir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Amaç: Kanser taramalarında artışla birlikte prostat kanseri nedeni mortalite azalmaktadır; fakat sık görülen lokalize prostat kanseri insidansında ve buna bağlı olarak gereksiz fazla tanı ve tedavilerde de artış söz konusudur. Aktif izlem gereksiz fazla tanı ve tedavilerin ve bunlara bağlı istenmeyen etkilerin azaltılması açısından radikal tedavilere alternatif bir yöntemdir. Bu derlemede son yıllarda yayınlanmış olan aktif izlem serileri gözden geçirilecektir.

Yeni bulgular: Son seriler göz önüne alındığında aktif izlem yaklaşımının kısa dönemde hastalığa özgü ve genel sağkalım açısından güvenli olduğu söylenebilir. Takip protokolleri klinikler arasında az çok farklılıklar gösterse de bugün için en önemli parametreler PSA kinetikleri ve histolojik takiptir. Gecikmiş tedavinin uzun dönemde sağkalıma etkisini görmek açısından henüz eldeki bulgular yeterli değildir ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır.

Sonuç: Aktif izlem kısa dönemde mortalitede artışa neden olmadan gereksiz fazla tanı ve tedavilerin önüne geçmektedir. Yaygınlaşması ve uzun dönem sonuçların elde edilmesi için kliniklerde takip protokollerinin belirlenmesi ve hastalara bu konuda detaylı bilgilendirme yapılarak bir seçenek olarak sunulması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Prostat kanseri, aktif izlem

İletişim (✉): drdemir@gmail.com

**P**rostat kanseri gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık karşılaşılan ve en sık ölüme neden olan kanserlerden birisidir. Prostat spesifik antijen (PSA) testinin erken tanı ve tedavi için yaygın olarak kullanımı ile birlikte erkeklerin yaklaşık 1/6'sı (%18) hayatları boyunca prostat kanseri tanısı almaktadır; fakat prostat kanserinden ölüm riski yaklaşık %3 olarak hesaplanmaktadır (1). Hayatı tehdit eden hastalıkların erken dönemde tanı alması ve tedavisi bugün tüm uzmanlık alanları için önem arz etmektedir; fakat bu çabalar bazı hastalıklar için gereksiz fazla tanı (overdiagnosis) ve tedavi (overtreatment) kavramlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Normalde hayat boyunca açığa çıkmayacak ve bireyin sağlığını etkilemeyecek hastalıklar teşhis ve tedavi edilmeye başlanmıştır; prostat kanseri de yaygın tarama programlarının kullanılmaya başlanması ve hastalığın doğal yavaş seyri ile bu hastalıkların başında gelen durumlardan biridir. Çeşitli otopsi çalışmalarında farklı nedenlerden dolayı ölen yaşlı erkeklerin yaklaşık olarak %60-70'inde daha önceden tanı almamış histolojik prostat kanseri olduğu görülmüştür (2). Albertsen ve ark. düşük dereceli prostat kanserlerinde 20 yıllık takipte hastaların prostat kanseri nedeniyle ölme olasılıklarının çok

### ABSTRACT

Objective: Prostate cancer mortality decreases with widespread screening programs; however the controversy is increasing frequencies of overdiagnosis and overtreatment of localized prostate cancer. Active surveillance is an alternative to radical treatments in terms of decreasing overdiagnosis and overtreatment and also decreasing treatment related side effects. Recent and ongoing studies conducted for active surveillance are revised in this paper.

New findings: Considering the recently published series, active surveillance is safe in terms of cancer specific and overall survival for short term. Despite minimal differences in study protocols, the most important parameters for follow-up are PSA kinetics and histology. Effects of delayed intervention cannot be predicted in terms of survival with available data and long-term follow-up data are needed.

Conclusion: Active surveillance prevents overdiagnosis and overtreatment without increasing mortality in short term. Patients should be offered active surveillance in daily practice for providing widespread use and long-term data after defining strict follow-up protocols and counseling.

**Key words:** Prostate cancer, active surveillance

*“Lokalize prostat kanserinde farklı tedaviler (radikal cerrahi, radyoterapi vb.) uzun dönemde hastalar açısından hayat kalitesini bozacak seksüel ve üriner komplikasyonlara yol açabilmektedir; bunların önüne geçebilmek adına çeşitli risk sınıflandırmaları yapılarak (düşük, orta, yüksek risk) düşük risk gruplarında yakın gözlem (watchful waiting) veya aktif izlem (active surveillance) yapılarak hastaların hayatını tehdit etmeden yukarıdaki komplikasyonlardan korumak adına radikal tedavilerin ertelenmesi mümkündür.”*

**Tablo 1.** Lokalize prostat kanserinde D'Amico risk sınıflaması.

	<i>T evresi</i>	<i>Gleason</i>	<i>PSA</i>
Düşük riskli lokalize prostat kanseri	cT1-T2a	≤ 6	<10 ng/ml
Orta riskli lokalize prostat kanseri	cT2b-T2c	7	10-20 ng/ml
Yüksek riskli lokalize prostat kanseri	cT3a	8-10	>20 ng/ml

**Tablo 2.** Farklı merkezlerde lokalize prostat kanserinde aktif izlem serilerine dahil edilme kriterleri.

	<i>Klinik evre</i>	<i>PSA</i>	<i>Gleason skoru</i>	<i>Total pozitif kor sayısı</i>	<i>Korda kanser oranı</i>	<i>Diğer</i>
Johns Hopkins (6,7)	≤T2a	-	≤3+3	≤2	≤%50	dPSA≤0.15
Toronto (8)	NS	≤10	≤3+3	NR	NR	-
UCSF (9)	≤T2a	≤10	≤3+3	≤%33	≤%50	-
ERSPC (PRIAS criteria)(10)	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	NR	dPSA≤0.2
Royal Marsden (11)	≤T2a	≤15	≤3+4	≤%50	NR	-
MSKCC (12)	≤T2a	≤10	≤3+3	≤3	≤%50	-
Miami (13,14)	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	≤%20	-

**dPSA** = PSA dansitesi; **NS** = Belirtilmemiş; **NR** = Kayıt yok; **UCSF** = University of California, San Francisco; **MSKCC** = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; **ERSPC** = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; **PRIAS** = Prostate Cancer Research International: Active Surveillance

düşük olduğunu saptamışlardır (3). Bu saptamalar prostat kanseri açısından gereksiz fazla tanı ve tedavi kavramlarını gündeme getirmiştir. Lokalize prostat kanserinde farklı tedaviler (radikal cerrahi, radyoterapi vb.) uzun dönemde hastalar açısından hayat kalitesini bozacak seksüel ve üriner komplikasyonlara yol açabilmektedir; bunların önüne geçebilmek adına çeşitli risk sınıflandırmaları yapılarak (düşük, orta, yüksek risk) düşük risk gruplarında yakın gözlem (watchful waiting) veya aktif izlem (active surveillance) yapılarak hastaların hayatını tehdit etmeden yukarıdaki komplikasyonlardan korumak adına radikal tedavilerin ertelenmesi mümkündür. Bu iki kavram temelde birbirine yakın gibi görüne de aslında birbirinden oldukça farklıdır. Yakın gözlem PSA öncesi

dönemde uygulanan konservatif tedavi yaklaşımıdır; hastalarda lokal yada sistemik progresyon gözlenene kadar herhangi bir tedavi uygulanmaz, bu durumlarda ise paliyatif tedavi yöntemleri ile hastalar semptomatik olarak rahatlatılmaya çalışılır. Aktif izlem bugün için lokalize prostat kanserinin konservatif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Hastalar PSA ve tekrar biyopsilerle yakın takip edilir ve daha önceden belirlenen progresyon kriterlerine göre (kısa PSA ikilenme zamanı, tekrar biyopsilerde histopatolojik kötüleşme vb.) gerekirse radikal tedaviler uygulanır.

Bu derlemede düşük riskli lokalize prostat kanseri kavramı gözden geçirilerek farklı merkezlerde uygulanan aktif izlem kriterleri ve sonuçları tartışılacaktır.

### Düşük-riskli lokalize prostat kanserinin tanımlanması

Bugün için lokalize prostat kanserinin risk gruplarına göre sınıflamasında en çok kabul gören tanımlama D'Amico ve ark tarafından tanımlanan ve lokalize hastalığı düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayıran sınıflamadır (Tablo 1) (4). Epstein ve ark. düşük risk grubu kriterlerine ek olarak çok düşük-riskli prostat kanserini ise şu şekilde tanımlamışlardır; alınan biyopsi örneklerindeki kanserli kor sayısı ≤2, herhangi bir örnekteki kanser oranı <%50 ve PSA dansitesi <0.15 (5). Bu

tanımlama, çok düşük-riskli prostat kanseri kriterlerine sahip hastaların radikal prostatektomi spesimenleri incelendiğinde bunların içerdiği kanser hacminin büyük oranda <0.5 cc (klinik olarak önemsiz kanser) gözlemine dayanmaktadır.

### Aktif izleme alınma kriterleri

Şu anda global olarak kabul edilmiş katı kriterler bulunmamaktadır. Yayınlanan aktif izlem serilerinde az çok farklılıklar olsa da genel olarak düşük klinik evrede, düşük PSA değerine sahip ve iyi diferensiyasyonla tümörler ile tahmini tümör hacmi düşük olguların tercih edildiğini görmekteyiz (Tablo 2).

### Aktif izlemede biyopsinin rolü

Belirli zaman aralıklarıyla tekrarlanan prostat biyopsileri, aktif izlemin yakın gözlemden en önemli farklarından birisini oluşturmaktadır. Gleason skoru prostat kanserinde en önemli prognostik faktörlerdendir ve daha yüksek gleason skorunun saptanması tedavi sürecinde değişikliğe gidilmesine neden olabilir. Biyopsi şeması merkezler için farklılıklar gösterebilmektedir. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ilk 3 ayda erken dönemde doğrulama biyopsi stratejisi uygulamaktadır. Bu uygulamaya göre; 12 kor biyopsi tekrarı sonrasında hastaların %27'sinde aktif izlem açısından uyumsuz kriterler saptanmış, %26'sında negatif histoloji tespit edilmiştir (12). Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) 1., 4. ve 7. yıllarda biyopsi tekrarı önermektedir. PRIAS çalışmasında ortalama 1. yılda yapılan biyopsi tekrarı hastaların %78,5'i (%36,6'sında kanser yok, %41,9'unda gleason skorunda değişiklik yok) aktif izlem uygunluk kriterlerini taşımaya devam ettiği saptandı (15). Hastaların yaklaşık %9'unda gleason skorunda progresyon ve %17'sinde daha yüksek hacimli hastalık tespit edildi; yapılan analizler sonrasında tanı anında yüksek PSA dansitesi ve daha fazla pozitif kor varlığının tekrar biyopsilerdeki bu bulgular için sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Johns Hopkins grubu aktif izlem sırasında senelik biyopsi tekrarı önermektedir; kendi serilerinde ilk biyopsi zamanı ortalama 1,3 yıldır ve hastaların yaklaşık %14'ünde Gleason skorunda progresyon tespit etmişlerdir (7). Bu bulguların zaman içinde tümör progresyonuna bağlı olabileceği gibi ilk biyopside yetersiz örnekleme (undersampling) nedeniyle olabileceği ya da her iki durumun birlikte bulunabileceğini bilmemiz gerekir (16).

*“Yayımlanan aktif izlem serilerinde az çok farklılıklar olsa da genel olarak düşük klinik evrede, düşük PSA değerine sahip ve iyi diferensiyasyonla tümörler ile tahmini tümör hacmi düşük olguların tercih edildiğini görmekteyiz.”*

**Tablo 3.** Farklı merkezlerin ve çalışma gruplarının aktif izlem sonuçları.

	Yıl	Yaş (median)	n	İzlem (yıl)	Tedavi (%)	Tedavi zamanı (yıl)	Tedavi kriteri	2. yılda tedavi (%)	PKÖM (%)	GM (%)
Johns Hopkins (7)	2011	66	769	2,7	255 (33)	2,2	Histoloji	19	0	2
Toronto* (8)	2010	70,3	450	6,8	135 (30)	NR	PSA	16	1	21,4
UCSF* (22)	2011	61,9	649	3,9	113 (30)	3,5	Histoloji	-	0	3
ERSPC* (23)	2009	66	988	3,9	197 (32)	2,6	NR	22	0,2	11,2
Royal Marsden* (11)	2008	67	326	1,8	65 (20)	1,3	PSA	NR	0	2
MSKCC (12, 24)	2011	62	238	1,8	25 (11)	NR	Histoloji	NR	NR	NR
Miami (14, 25)	2011	64	272	2,9	67 (25)	2,6	Histoloji	NR	0	2
PRIAS (27)	2013	65,8	2494	1,6	527 (21)	1,2	Histoloji	22,7	0	0,7

**PKÖM** = Prostat kanserine özgü mortalite; **GM** = Genel mortalite ; **NR**=Kayıt yok; **UCSF** = University of California, San Francisco;

**ERSPC** = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; **MSKCC** = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;

**PRIAS** = Prostate Cancer Research International: Active Surveillance

\*Bazı olgularda Gleason skoru >3+3

## Aktif izlem ve PSA

Aktif izlem sırasında PSA kinetiğinin izlenmesinde iki parametre öne çıkmaktadır; PSA ikilenme zamanı (PSA DT) ve PSA velositesi (PSAV). PSA DT, PSA değerinin iki katına ulaştığı zamanı gösteren parametredir ve birçok seride üç ayda bir yapılan PSA ölçümüne göre saptanır. Klotz ve ark. serilerinde hastalara tedavi önermek için sınır değeri olarak PSA DT < 2 yıl ile başlamışlar ve bu sınırı son olarak PSA DT < 3 yıl olarak belirlemişlerdir ve buna göre hastaların %20'sine izlem sırasında definitif tedavi önerilmiştir (8). ERSPC çalışmasında aktif izleme alınan hastaların %44'ünde çok uzun PSA DT (negatif ya da >10 yıl) belirlenmiş, %7,3'ünde PSA DT < 2 yıl olarak tespit edilmiştir (17). Johns Hopkins grubunun aktif izlemede PSA'nın rolünü sorgulayan çalışmasında takip biyopsisi yada izlemede cerrahi tedaviye karar verilen hastaların patoloji sonuçlarının PSA DT ile korele olmadığı görülmüştür (18). Buna karşılık PRIAS çalışma kohortunda PSA DT < 3 yıl sınır değerinin takip biyopsi sonuçlarındaki progresyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (15). Royal Marsden grubunun PSA kinetiklerini değerlendirdiği başka bir çalışmada PSAV'nin PSA DT ile kıyaslandığında progresyonu öngörme açısından daha faydalı olduğu belirtilmiş ve PSAV >2 ng/ml/yıl sınır değerinin takip biyopside Gleason skorunda progresyon, tümör hacminde progresyon ve primer gleason  $\geq 4$  saptanması açısından anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür (19). Bu bulguları değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken farklı çalışmalarda farklı izlem ve girişim protokolleri olduğu. Genel anlamda PSA takibinde yükselme saptanan hastalara daha sıklıkla prostat biyopsisi önerilmektedir ve sadece PSA

kinetiklerini değerlendirerek aktif tedaviye geçişin pek uygulanmadığını görmekteyiz. Bununla birlikte PSA kinetiklerinde progresyon işaretlerine rağmen takip biyopside progresyon olmaması definitif tedaviye geçişi hızlandırabilir. PSA takip protokolü sırasında hastalara parmakla rektal muayene (PRM) incelemesini ihmal etmemek gerekir.

*“Aktif izlem uygulanmadan önce takip protokolleri sıkı bir şekilde belirlenmeli ve hastalar aktif izleme başlanmadan önce histolojik ve biyokimyasal takip açısından detaylı olarak bilgilendirilmelidir.”*

## Aktif izlemede görüntüleme

Lokalize prostat kanserinde özellikle düşük risk grubundaki hastaların çoğunda tanı anında ultrasonografik bulgular normaldir; dahası aktif izlem grubundaki hastalarda transrektal ultrasonografi ile takibin tümör karakterizasyonu ve hastalık progresyonu açısından pek yararı yoktur (9). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pelvik anatomiyi değerlendirmede diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha avantajlı olması nedeniyle aktif izlemede potansiyel rolü en çok araştırılan yöntemlerdendir. Örneğin aktif izlem sırasında MRG'de ekstrakapsüler hastalık bulgularının görüldüğü olgular normal MRG bulgularına sahip olgular ile

karşılaştırıldığında biyopsi bulgularında progresyonla karşılaşma oranı artmaktadır (12). Fradet ve ark. aktif izlem uygulanan 114 hastanın takibinde anatomik MRG ve MR spektroskopiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, anatomik MRG'de tanı anında kanser şüphesi uyandıran lezyonlara sahip olgularda herhangi bir bulgu görülmeyen olgulara göre tekrar biyopsilerde Gleason skorunda progresyon olasılığının arttığını saptamışlardır (20). Bir başka çalışmada düşük risk grubundaki hastalarda MRG'nin yüksek risk grubunun özelliklerini gösterebilme olasılığı araştırılmış, fakat öngörü açısından yetersiz kaldığı saptanmıştır (21). Yinede teknoloji ve görüntüleme yöntemleri geliştikçe aktif izleme alınan prostat kanseri hastalarının izlemi daha da önem kazanacak ve önemli bir araştırma alanı olacak gibi görünmektedir.

## Aktif izlem sonuçları

Literatürdeki birçok aktif izlem serisi retrospektif verilere dayanmakla birlikte çalışmaları yayınlayan merkezler genel olarak düşük risk grubundaki lokalize prostat kanseri olgularını dahil etmiş ve çalışma öncesi standartlarını belirlemişlerdir. Bu çalışmaların bir özetini Tablo 3'te görmekteyiz. En uzun takip süresi ortanca 6,8 yılla Toronto grubu tarafından sağlanmıştır (8). Diğer çalışmalara kıyasla hastaların daha yaşlı (70 yaş ve üzeri) olması daha yüksek genel mortalite oranından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bu grupta hem düşük hem de orta risk (hastaların %30'u) lokalize prostat kanseri hastaları çalışmaya alınmıştır, 5 ve 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %99,7 ve %97,2'dir. Johns Hopkins grubu 1995 yılında başladıkları

çalışmada Tablo 2'deki kriterler göz önüne alınarak düşük risk lokalize prostat kanseri hastalarını çalışmalarına dahil etmişlerdir. Median takip süresinin 2,7 yıl olduğu çalışmada metastaz ya da prostat kanserine bağlı ölüm gözlenmemiştir (7). Royal Marsden grubu çalışmalarında 2002'de başladıkları prospektif aktif izlem serilerinde 5,7 yıllık median takip süresi sonuçlarını paylaşmışlardır (26). Hastaların %88'i T1 evresinde ve %93'ü Gleason skoru  $\leq 3+3$  idi; 5 yıllık izlemde histolojik progresyonu %22 ve tedavisiz kalma olasılığı %70 olarak saptandı. Histolojik progresyonu öngörme kriterleri tanıda Gleason=7, PSAV > 1 ng/ml/yıl, düşük serbest/total PSA oranı ve pozitif biyopsi kor yüzdesi >%25

olarak bildirildi. 2006'da başlayan ve 17 farklı ülkeden 100'den fazla merkezin dahil olduğu PRIAS çalışmasında ortanca 1,6 yıllık takipte histolojik progresyon ve aktif tedaviye geçiş açısından en önemli öngörü parametrelerinin pozitif kor sayısı ve PSA dansitesi olduğunu saptamışlardır (27). Johns Hopkins grubu aktif izleme aldıkları hastalarda geç dönemde uygulanan radikal cerrahi ile tanı anında uygulanan radikal cerrahi hastalarını karşılaştırmışlar ve kür edilemeyecek prostat kanseri oranı açısından bir fark olmadığını saptamışlardır (28). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde bugün için kısa takip döneminde lokalize prostat kanserinin tedavisinde aktif izlemin güvenli olduğu söylenebilir.

## Sonuç

Prostat kanseri için toplumsal tarama programlarında artışla beraber aktif izlem, düşük riskli prostat kanserinde radikal tedavilere alternatif olarak ilgi çekmektedir. Kısa dönem takip sonuçları kür olasılığını etkilemeden gereksiz fazla tedavilerin önüne geçebileceğini göstermektedir fakat prostat kanserinin doğal yavaş seyri göz önüne alındığında sağkalım sonuçları açısından daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır. Aktif izlem uygulanmadan önce takip protokolleri sıkı bir şekilde belirlenmeli ve hastalar aktif izleme başlanmadan önce histolojik ve biyokimyasal takip açısından detaylı olarak bilgilendirilmelidir.

## Kaynaklar

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300
- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW ve ark. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1):3866-71.
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293(17): 2095-101.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB ve ark. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154:131-8.
- Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol* 2011;186:790-7.
- Carter HB, Kettermann A, Warlick C ve ark. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178:2359-65
- Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P ve ark. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185-90.
- Klotz L, Zhang L, Lam A ve ark. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28: 126-31.
- Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE ve ark. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664-70.
- van den Bergh RC, Vasarainen H, van der Poel HG ve ark. Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' study. *BJU Int* 2010;105: 956-62.
- van As NJ, Norman AR, Thomas K ve ark. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54:1297-305.
- Berglund RK, Masterson TA, Vora KC ve ark. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180:1964-8
- Soloway MS, Soloway CT, Williams S ve ark. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 2008;101:165-9.
- Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A ve ark. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831-5.
- Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A ve ark. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 2012;61:370-7
- Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol* 2001;166:1688-91.
- Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH ve ark. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007;51:1244-51
- Ross AE, Loeb S, Landis P ve ark. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-6
- Ng MK, Van As N, Thomas K ve ark. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. *BJU Int* 2009;103:872-6
- Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE ve ark. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2010;256:176-83
- Plossard G, Xylinas E, Durand X ve ark. Magnetic resonance imaging does not improve the prediction of misclassification of prostate cancer patients eligible for active surveillance when the most stringent selection criteria are based on the saturation biopsy scheme. *BJU Int* 2011;108:513-7.
- Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011;29:3669-76
- van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ ve ark. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009;55: 1-8.
- Adamy A, Yee DS, Matsushita K ve ark. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2011;185: 477-82.
- Soloway MS, Manoharan M, Rosenberg D, Kava B. Active surveillance for prostate cancer: an update of the Miami experience [abstract]. Presented at: 31st Congress of the Societe Internationale D'Urologie; October 16-20, 2011; Berlin, Germany
- Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K ve ark. Medium-term Outcomes of Active Surveillance for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013, yayımlanmamış bilgi
- Bul M, Zhu X, Valdagni R ve ark. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Eur Urol* 2013; 63: 597-603.
- Warlick C, Trock BJ, Landis P ve ark. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:355-7.