



Epstein Kriterlerine Uygun Hastaların Radikal Retropubik Prostatektomi Sonrası Onkolojik Sonuçları

Oncologic Outcomes after Radical Retropubic Prostatectomy in Patients Meeting the Epstein Criteria

Cüneyt Özden, Binhan Kağan Aktaş, Mehmet Murat Baykam, Süleyman Bulut, Güven Erbay, Süleyman Tağcı, Cevdet Serkan Gökkaya, Ali Memiş

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Epstein klinik önemsiz prostat kanseri kriterlerine göre, potansiyel olarak aktif izlem yapılabilecek lokalize prostat kanseri hastalarımızın radikal retropubik prostatektomi (RRP) operasyonu sonrası onkolojik sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve yorumlanması hedeflenmiştir.

Yöntemler: 2000-2014 yılları arasında klinik lokalize prostat kanseri nedeniyle RRP uyguladığımız 305 hastanın kayıtları incelendi. Bu hastaların Epstein kriterlerinin tümünü [biyopsi Gleason skoru (GS) <7, kanser pozitif biyopsi kor sayısı <3, pozitif korlarda tümör yüzdesi <%50, klinik T1c ve prostat spesifik antijen (PSA) dansitesi <0,15 ng/mL] karşılayan 18'i çalışmaya dahil edildi. Cerrahi spesmen GS'lerinde biyopsiye göre yükselme olan ya da tümörü organ dışına çıkan hastalarda klinik önemli hastalık olduğuna karar verildi. Ayrıca biyokimyasal rekürrens gelişimi açısından hastaların postoperatif izlemleri incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 61,6±6,01 yıl, serum PSA düzeyi 5,51±1,1 ng/mL ve prostat volümü 45,2±10,13 mL idi. Hastaların 5'inde (%27,8) ekstrakapsüler yayılım (EKY), 4'ünde (%22,5) GS'de yükselme, 1'inde (%5,5) hem EKY hem de GS'de yükselme tespit edildi. Toplam 8 hastada (%44,4) klinik önemli hastalık tespit edildi. Hastaların hiçbirinde seminal vezikül invazyonu veya lenf nodu tutulumu yoktu. RRP sonrası ortalama 48,7±31,2 aylık takipte hiçbir hastada biyokimyasal rekürrens saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları klinik önemsiz prostat kanserlerini öngörmemizi sağlayan Epstein kriterlerinin ciddi oranda yanılabilirliğini göstermiştir. (JAREM 2015; 5: 6-9)

Anahtar Sözcükler: İzlem, neoplazm derecelendirmesi, patoloji, prostate adenocarcinoma, prostat kanseri, retropubik prostatektomi

ABSTRACT

Objective: The Epstein criteria are used for the prediction of clinically insignificant prostate cancer and the determination of the patients who are suitable for avoiding or delaying active treatments that have many potential serious side-effects. In the present study, we aimed to retrospectively evaluate and interpret the oncologic outcomes of the patients who underwent radical retropubic prostatectomy (RRP) but were potentially eligible for active surveillance based on the Epstein criteria.

Methods: Records of 305 patients who underwent RRP in our clinic between the years 2000 and 2014 for clinically localized prostate cancer were analyzed. Of these patients, 18 who met all the conditions of the Epstein criteria [clinical T1c, biopsy Gleason score (GS) <7, the number of cancer positive biopsy cores <3, cancer involvement in any core <50%, and prostate specific antigen (PSA) density <0.15 ng/mL² were included. The patients with an increased surgical specimen GS compared with that of biopsy or those with non-organ-confined disease were considered to have clinically significant disease.

Results: The mean age, serum PSA level, and prostate volume of all the 305 patients were 62.8±6.1 years, 10.8±6.9 ng/mL, and 46.2±22.1 mL, respectively. Eighty-six patients (28.2%) were with extracapsular extension (ECE), 58 (19.0%) with positive surgical margin (PSM), 39 (12.8%) with seminal vesicle invasion (SVI), and 16 (5.2%) with lymph node involvement (LNI). Biochemical recurrence was detected in 55 of the 305 patients (20.9%) during the mean follow-up period of 71.2±37.3 months after RRP. Of the 305 patients who underwent RRP, 18 (5%) met the Epstein criteria. The mean age, serum PSA level, and prostate volume of these patients were 61.6±6.01 years, 5.51±1.1 ng/mL, and 45.2±10.13 mL, respectively. Five patients (27.8%) were with extracapsular extension (ECE), 4 (22.5%) with an increased GS, and 1 (5.5%) with both ECE and increased GS. A total of eight patients (44.4%) were detected to have clinically significant disease. None of the patients was with SVI or LNI. Biochemical recurrence was not detected in any of the patients during the mean follow-up period of 48.7±31.2 months after RRP.

Conclusion: Our results showed that the Epstein criteria may misguide us for the prediction of clinically insignificant prostate cancers. A notable proportion of our patients potentially eligible for active surveillance based on the Epstein criteria were postoperatively revealed to have clinically significant disease. If those patients had not undergone surgery, they may have lost their chance to undergo active treatment for their cancer. (JAREM 2015; 5: 6-9)

Keywords: Neoplasm grading, pathology, prostate adenocarcinoma, prostate cancer, retropubic prostatectomy, surveillance

Bu araştırma, 23. Ulusal Üroloji Kongresi, Kongre Program Kitabı, (Poster, P-217), s112, (16-19 Ekim 2014, Antalya, Türkiye) poster olarak sunulmuştur.
This study was accepted as an poster presentation at 23rd National Congress of Urology, Congress Program Book, p112, (Poster P-217), (16-19 October 2014, Antalya, Turkey).



Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Binhan Kağan Aktaş,
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 508 52 79 E-posta: kaanaktas73@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 24.11.2014 **Kabul Tarihi / Accepted Date:** 02.02.2015

© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine
www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2015.626

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ve akciğer kanserinin ardından en sık ölüme yol açan ikinci sıradaki kanserdir (1). Prostat spesifik antijen (PSA) taramasının yaygınlaşması, dünya nüfusunun yaşlanması, artan biyopsi kor sayısı ve biyopsi alan radyolog ya da ürologların tecrübe artışı prostat kanseri tanısı alan hasta sayısını arttırmıştır. Hasta sayısına paralel olarak klinik önemsiz prostat kanseri sayısı da artmış ve son yıllarda "prostat kanserli hastaları gereğinden fazla mı tedavi ediyoruz?" sorusu gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda 1 hastanın prostat kanserinden ölümünü engellemek için 48 hastanın tedavi edildiği ve son zamanlarda yaygın kabul gören izlem politikalarıyla bu sayının ancak 37'ye çekilebildiği saptanmıştır (2). Fazladan tedavi alan hasta sayısını azaltmak amacıyla Epstein ve ark. (3) 1994'de "klinik önemsiz prostat kanseri" kriterlerini tanımlamışlardır. Bu kriterler: klinik evre T1c, PSA dansitesi <0,15 ng/mL², Gleason skor (GS) <7, pozitif biyopsi kor sayısı <3 ve kor başına pozitif tümör varlığının %50'den az olmasıdır. Bunun ardından prostat kanserinde aktif izlem kavramı ortaya çıkmıştır ki burada amaç düşük riskli prostat kanserli hastaların seri PSA ölçümleri, parmakla rektal muayene ve prostat biyopsisi tekrarlarıyla takip edilmesi ve hastalıkla ilgili ilerlemelerin erken yakalanıp hastanın kür şansının korunmasıdır (4). Fakat Epstein kriterlerinin klinik önemsiz prostat kanseri saptamadaki yeterliliği halen tartışma altındadır (5, 6). Bu çalışmada klinik lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal retropubik prostatektomi (RRP) uygulanmış hastalardan Epstein kriterlerine uygun olanların onkolojik sonuçları değerlendirilmiştir.

YÖNTEMLER

Kliniğimizde 2000-2014 yılları arasında klinik lokalize prostat kanseri nedeniyle RRP uygulanmış 305 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve patolojik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik kurul onayı ve hasta onamları alınmamıştır. Prostat kanseri tanısı PSA yüksekliği (>4 ng/mL) ve/veya parmakla rektal muayenede saptanan nodül nedeniyle alınan biyopsi sonrasında konulmuştu. Biyopsiler Hitachi EUB-420 (Hitachi Medical Corp, Tokyo, Japonya) ultrasonografi cihazı yardımıyla 6,5 Mhz biplanar transrektal prob ve 18G biyopsi iğnesi kullanılarak en az 10 kor alınmıştır.

Radikal retropubik prostatektomi sonrası cerrahi spesmenlerin patolojik incelemesinde tümör hücrelerinin cerrahi sınırdan görülmesi cerrahi sınır pozitifliği (CSP), prostat kapsülünü aşması ekstrakapsüler yayılım (EKY), seminal vezikülün musküler duvarını infiltre etmesi seminal vezikül invazyonu (SVİ) olarak değerlendirilmiş, prostat kapsülü tutulumu olmayan hastalar ise organa sınırlı olarak rapor edilmişti. Klinik ve patolojik evrelemede 2002 TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi kullanılmıştı. Hastalar operasyon sonrası ilk yılda 3 ayda bir, 2-5 yıllar arasında 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra da yılda bir sıklıkta izlenmişti. RRP sonrası biyokimyasal rekürrens için serum PSA eşik değeri ≥0,2 ng/mL olarak alındı. Preoperatif Epstein kriterlerine uyan hastalardan RRP sonrası cerrahi spesmen GS'sinde biyopsidekine göre yükselme olan ya da tümörü organ dışına çıkan hastalar klinik önemli kanser olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın niceliksel verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Bu

Tablo 1. RRP uygulanan tüm hastaların klinik ve patolojik verileri

Yaş (yıl)		62,8±6,1
PSA (ng/mL)		10,8±6,9
Prostat volümü (mL)		46,2±22,1
PSA dansitesi (ng/mL ²)		0,26±0,18
Biyopsi GS		5,7±1,4
Biyopsi kor sayısı		9,4±1,8
Biyopside pozitif kor sayısı		3,6±2,4
Klinik evre	n	%
T1a	12	3,9
T1b	28	9,2
T1c	122	40,0
T2a	78	25,6
T2b	44	14,4
T2c	21	6,9
Patolojik evre	n	%
T0	2	0,7
T2a	92	30,2
T2b	83	27,2
T2c	20	6,6
T3a	65	21,3
T3b	43	14,1
RRP spesmeninde GS		6,2±1,4
Cerrahi sınır pozitifliği	n	%
	58	19
Lenf nodu tutulumu	n	%
	16	5,2
RRP: radikal retropubik prostatektomi; PSA: prostat spesifik antijen; GS: Gleason skoru		

amaçla Statistical Package for Social Sciences programının 13,0 versiyonundan (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yararlanılmıştır.

BULGULAR

Tüm hastaların (n=305) ortalama yaşı 62,8±6,1 yıl, serum PSA düzeyi 10,8±6,9 ng/mL ve prostat volümü 46,2±22,1 mL idi. Cerrahi spesmen patoloji raporlarında hastaların 86'sında (%28,2) EKY, 58'inde (%19,0) CSP, 39'unda (%12,8) SVİ ve 16'sında (%5,2) lenf nodu tutulumu (LNT) mevcuttu. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Ortalama 71,2±37,3 aylık takipte hastaların 55'inde (%20,9) biyokimyasal rekürrens tespit edildi.

Radikal retropubik prostatektomi uygulanan tüm hastaların 18'inin (%5) Epstein kriterlerine uyduğu tespit edildi. Bu hastaların ortalama yaşı 61,6±6,01 yıl, serum PSA düzeyi 5,51 ng/mL ve prostat volümü 45,2±10,13 mL idi. Hastaların 5'inde (%27,8)

Tablo 2. RRP uygulanan hastalardan Epstein kriterlerine uygun olanların klinik ve patolojik verileri

Yaş (yıl)	61,6±6,01	
PSA (ng/mL)	5,51±1,1	
Prostat volümü (mL)	45,2±10,13	
PSA dansitesi (ng/mL ²)	0,12±0,02	
Biyopsi GS	5,83±0,9	
Biyopsi kor sayısı	10,2±0,6	
Biyopside pozitif kor sayısı	1,4±0,5	
Klinik evre	n	%
T1c	18	100
Patolojik evre	n	%
T2a	3	16,7
T2b	9	50,0
T2c	1	5,6
T3a	5	28,8
RRP spesmeninde GS	5,9±0,6	

RRP: radikal retropubik prostatektomi; PSA: prostat spesifik antijen; GS: Gleason skoru

EKY, 4'ünde (%22,5) GS'de yükselme, 1'inde (%5,5) hem EKY hem de GS'de yükselme tespit edildi. Toplam 8 hastada (%44,4) klinik önemli kanser tespit bulundu. Hastaların hiçbirinde CSP, SVİ veya LNT yoktu. Bu hastaların klinik ve patolojik verileri ise Tablo 2'de gösterildi. RRP sonrası ortalama 48,7±31,2 aylık takipte bu hastaların hiçbirinde biyokimyasal rekürrens bulunmuyordu.

TARTIŞMA

Günümüzde PSA'nın klinik kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte erken evre prostat kanserinin tanısı artmış ve yapılan erken müdahalelerle prostat kanserine bağlı ölüm oranı önemli derecede azalmıştır (7). Ancak bu hastaların bir kısmının fazladan tedavi edildiği ile ilgili kaygılar mevcuttur (8). Potansiyel olarak zararsız bir hastalık için tanı ve tedavi maliyeti de ciddi bir problemdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Wilt ve ark. (9) radikal cerrahi uyguladıkları ve izlem yaptıkları prostat kanseri hastalarını kansere bağlı ölüm oranları açısından karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu nedenlerle başlangıçta klinik önemsiz prostat kanseri bulunan hastalarda metastaz ya da lokal ilerlemiş hastalık bulguları ortaya çıkana kadar hiçbir tedavi verilmeden gözleyerek bekleme (watchful waiting) kavramı ortaya çıkmıştır (10). Fakat sadece gözleyerek bekleme ile takip edilen hastaların kür şanslarının azaldığı yönündeki bulgular sonucunda günümüzde artık bu yöntem yaşı ve komorbiditesinden dolayı yaşam beklentisi 5 yıl veya daha az olan hastalara sınırlanmıştır (11). Gözleyerek bekleme yöntemi daha sonra aktif izlem kavramıyla desteklenmiş ve zamanla gözleyerek beklenen hasta sayısı azalırken aktif izlenenlerinki artmıştır. Aktif izlem; klinik önemsiz prostat kanserli hastalar için bir yandan gereksiz tedavilerden kaçınılması, yaşam kalitesinin sürdürülmesi ve tedavi maliyetlerinin azaltılması gibi avantajlar sunarken diğer yandan hastanın kanserinin ilerlemesi

ve kür şansının yitilmesi gibi dezavantajları da içerisinde barındırmaktadır (5, 6). Bu nedenle aktif izlem için uygun hasta seçimi kritik derecede önemlidir. Seçim kriterlerini belirlemek için çeşitli klinik nomogramlar tanımlanmış ve doğrulanmıştır (12). Bunların arasında Epstein kriterleri klinik önemsiz prostat kanserli hastaları tahmin etmede klinik kullanım açısından en pratik ve faydalı olanlarındandır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raporlarına göre de Epstein kriterleri klinik faydalı bilgi sağlamaktadır, ancak buna rağmen Epstein kriterlerini değerlendiren bazı çalışmaların sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Bu kriterlere göre belirlenen hastaların aktif izlem protokolü aralıklı parmakla rektal muayene, PSA ölçümü ve rebiyopsileri içermektedir. Bunların içerisinde anahtar rol oynayan ilk biyopsi sonrası 1 yıl içerisinde yapılan rebiyopsidir, çünkü başlangıç biyopsisi yüksek dereceli bir hastalığı atlayabilmektedir (13). Eğer ilk rebiyopsi sonucu kanser negatifse ya da başlangıç biyopsisinden farklı değilse biyopsiler arası süre 1-2 yıla çıkılabilir. Klinik önemsiz prostat kanserli hastaların takip biyopsilerinde %28-37 arasındaki oranlarda GS'de yükselme tespit edilmiştir (14-16). İlk 5 yıllık süre içerisinde aktif izlem protokolüne alınan hastaların ortalama %33'ünde, 10 yılda ise %55'inde definitif tedaviye geçilmektedir (17). Aktif izlem sonrası radikal cerrahi yapılan hastaların patoloji sonuçlarında cerrahi sonrası GS'de yükselme oranları %16-45,9 arasında bulunmuştur (6, 18-22). Daha sonra GS'de yükselme ile biyopsi kor sayısı arasındaki ilişki araştırılmış ve geniş bir veri analizinde 8 kordan fazla biyopsi alınmasıyla GS yükselmesinin ters orantılı olduğu rapor edilmiştir (23). Özellikle radyoterapi seçeneği olan GS 6 hastalardaki skor yükselmesinin daha fazla klinik öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Çünkü eğer bu hastaların GS 7 olduğu tedaviden önce tespit edilebilirse radyoterapi ya da hormon tedavisi alma şansı bulunmaktadır. Kanser tespitini arttırdığı için son on yıldır genişletilmiş biyopsi şemaları yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyopsi ve RRP sonrası GS arasındaki uyum biyopsi kor sayısına paralel olarak artmaktadır (24-26).

Aktif izlemdeki bir başka sıkıntı da radyolojik görüntüleme yetersizliktir. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi düşük volüm prostat kanserli hastalarda klinisyene yeterli bilgi vermemektedir. Ancak son zamanlarda multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp-MRG) ile umut verici sonuçlara ulaşılmıştır. Mp-MRG intraprostatik şüpheli lezyonlar hakkında detaylı anatomik bilgi sağlamaktadır. Ayrıca klinik önemsiz kabul edilen hastaların takibinde SVİ, EKY ve hatta pelvik LNT'yi dahi tatminkar oranlarda tespit edebilmektedir. Son serilerde sensitivitesi >%80, spesifitesi >%90 olarak raporlanmıştır (27-30). Ancak henüz mp-MRG sonuçları aktif izlem kriterlerinin veya karar verme algoritmasının kapsamına girmemiştir.

Bu çalışmanın biyopsiye göre radikal cerrahi sonrası GS'de yükselme ve EKY oranları literatürle uyumlu bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre, yaklaşık %25 gibi önemli bir orandaki hastamız aslında aktif izleme uygun değildir. Eğer Epstein kriterlerine sadık kalıp hastalarımıza radikal cerrahi yerine aktif izlem uygulaysaydık belki de onların küratif tedavi şanslarını kaybetmelerine yol açacaktık.

SONUÇ

Aktif izlem yapılacak klinik önemsiz prostat kanserli hastaları belirlemede Epstein kriterlerinin tek başına yetersiz kaldığı görülmektedir. Bu nedenle aktif izleme uygun hastaları seçmek için daha etkin yeni nomogramlara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı etik komite onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - C.Ö., C.S.G., B.K.A.; Tasarım - C.Ö., C.S.G., A.M.; Denetleme - C.Ö., B.K.A.; Kaynaklar - G.E., S.T., A.M.; Veri toplanması ve/veya işleme - M.M.B., G.E., S.T.; Analiz ve/veya yorum - S.B., S.T., A.M.; Literatür taraması - G.E., C.S.G.; Yazıyı yazan - S.B., M.M.B.; Eleştirel inceleme - B.K.A., S.B., M.M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Due to the retrospective design of the study, ethics committee approval was not taken.

Informed Consent: Due to the retrospective design of the study, informed consent was not taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - C.Ö., C.S.G., B.K.A.; Design - C.Ö., C.S.G., A.M.; Supervision - C.Ö., B.K.A.; Resource - G.E., S.T., A.M.; Data Collection and/or Processing - M.M.B., G.E., S.T.; Analysis and/or Interpretation - S.B., S.T., A.M.; Literature Search - G.E., C.S.G.; Writing - S.B., M.M.B.; Critical Reviews - B.K.A., S.B., M.M.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66. [\[CrossRef\]](#)
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981-90. [\[CrossRef\]](#)
3. Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC. Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *J Urol* 1994; 151: 1587-92.
4. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3669-76. [\[CrossRef\]](#)
5. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, Walz J, Suardi N, Capitanio U, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer* 2008; 113: 701-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Sundi D, Ross AE, Humphreys EB, Han M, Partin AW, Carter HB, et al. African American men with very low-risk prostate cancer exhibit adverse oncologic outcomes after radical prostatectomy: should active surveillance still be an option for them? *J Clin Oncol* 2013; 31: 2991-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3040-52. [\[CrossRef\]](#)
8. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujjsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868-78. [\[CrossRef\]](#)
9. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203-13. [\[CrossRef\]](#)
10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized pros-

- tate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1144-54. [\[CrossRef\]](#)
11. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14: 97-108. [\[CrossRef\]](#)
12. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009; 55: 1321-30. [\[CrossRef\]](#)
13. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al. 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. [\[CrossRef\]](#)
14. Bul M, Zhu X, Rannikko A, Staerman F, Valdagni R, Pickles T, et al. Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol* 2012; 62: 195-200. [\[CrossRef\]](#)
15. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008; 112: 2664-70. [\[CrossRef\]](#)
16. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 126-31. [\[CrossRef\]](#)
17. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer – a systematic review. *J Surg Oncol* 2014; 109: 830-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 2004; 101: 2001-5. [\[CrossRef\]](#)
19. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, et al. Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol* 2008; 54: 1306-13. [\[CrossRef\]](#)
20. Lee SE, Kim DS, Lee WK, Park HZ, Lee CJ, Doo SH, et al. Application of the Epstein criteria for prediction of clinically insignificant prostate cancer in Korean men. *BJU Int* 2010; 105: 1526-30. [\[CrossRef\]](#)
21. Mufarrij P, Sankin A, Godoy G, Lepor H. Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2010; 76: 689-92. [\[CrossRef\]](#)
22. Kane CJ, Im R, Amling CL, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, et al. Outcomes after radical prostatectomy among men who are candidates for active surveillance: results from the SEARCH database. *Urology* 2010; 76: 695-700. [\[CrossRef\]](#)
23. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC Jr. Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications. *Urology* 2007; 69: 495-9. [\[CrossRef\]](#)
24. King CR, McNeal JE, Gill H, Presti JC Jr. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 386-91. [\[CrossRef\]](#)
25. Makhlof AA, Krupski TL, Kunkle D, Theodorescu D. The effect of sampling more cores on the predictive accuracy of pathological grade and tumour distribution in the prostate biopsy. *BJU Int* 2004; 93: 271-4. [\[CrossRef\]](#)
26. Coogan CL, Latchamsetty KC, Greenfield J, Corman JM, Lynch B, Porter CR. Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score. *BJU Int* 2005; 96: 324-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Muller BG, van den Bos W, Pinto PA, de la Rosette JJ. Imaging modalities in focal therapy: patient selection, treatment guidance, and follow-up. *Curr Opin Urol* 2014; 24: 218-24. [\[CrossRef\]](#)
28. Lista F, Gimbernat H, Cáceres F, Rodríguez-Barbero JM, Castillo E, Angulo JC. Multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of extracapsular invasion and other staging parameters in patients with prostate cancer candidates for radical prostatectomy. *Actas Urol Esp* 2014; 38: 290-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Otto J, Thörmer G, Seiwerts M, Fuchs J, Garnov N, Franz T, et al. Value of endorectal magnetic resonance imaging at 3T for the local staging of prostate cancer. *Rofo* 2014; 186: 795-802. [\[CrossRef\]](#)
30. Raskolnikov D, George AK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Shakir NA, Okoro C, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and image-guided biopsy to detect seminal vesicle invasion by prostate cancer. *J Endourol* 2014; 28: 1283-9. [\[CrossRef\]](#)