



# Prostat Spesifik Antijen Dansitesinin Lokalize Prostat Kanserinde Radikal Tedavi Gerekliliğini Öngörmedeki Rolü

## Role of Prostate Specific Antigen Density for the Prediction of Radical Therapy Requirement in Localized Prostate Cancer

Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Kaan Çömez, Dr. Özgür Gürboğa, Dr. Ömer Demir, Dr. Güven Aslan, Dr. Adil Esen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Prostat spesifik antijen (PSA) PSA dansitesi (dPSA), PSA'nın etkinliğini artırmaya yönelik olarak kullanılan PSA türevidir. dPSA toplam PSA düzeyinin transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Bu çalışmada dPSA'nın lokalize prostat kanserinde radikal tedavi gerekliliğini öngörmedeki rolünü değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Kliğinimizde radikal prostatektomi yapılan 398 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların preoperatif verileri (demografik verileri, toplam PSA, prostat hacmi, dPSA ve biyopsideki tümör yüzdesi) retrospektif olarak değerlendirildi. Radikal prostatektomi patolojik evresine göre D'Amico risk sınıflaması yapıldı. Değerlendirilen parametreler aktif izlem adayı düşük risk grubu (Grup 1, n=29) ve radikal tedavi gereken orta-yüksek risk grubu (Grup 2, n=369) arasında karşılaştırıldı. Sonrasında ROC (receiver operator characteristics) curve analizi yardımı ile dPSA'nın radikal tedavi gerekecek hastaları belirlemesi için (orta-yüksek risk grubu) gerekli sınır değeri araştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grubun yaş ortalaması benzerdi (62,6±6,6 vs. 62,6±5,8, p=0,999). Grup 2, Grup 1 ile kıyaslandığında PSA (8,9±6,9 vs. 5,5±1,5; p<0,05), dPSA (0,19±0,1 vs. 0,08±0,03; p<0,05) ve tümör yüzdesi (40,8±32,6 vs. 10,7±11,7; p<0,05) anlamlı derecede yüksekti. ROC curve analiz sonucuna göre dPSA 0,10 değerinin üzerinde geldiğinde hastaların %71 sensitivite ve %86 spesifite (AUC=0,782) ile postoperatif D'Amico sınıflamasına göre orta-yüksek riskli olma olasılığı bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda dPSA≥0,1 olan hastaların önemli bir kesiminin postoperatif dönem patoloji sonuçlarına göre orta-yüksek risk grubunda ve radikal tedavinin gerekli olacağı grupta yer aldığı görülmüştür. dPSA'nın da içinde yer alacağı prediktif modellerin aktif izleme karar vermede daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, prostat spesifik antijen, prostat spesifik antijen dansitesi, radikal prostatektomi

### Summary

**Objective:** Prostate specific antigen (PSA) PSA density (dPSA) is a PSA derivative used for increasing the accuracy of PSA. dPSA is calculated by dividing the prostate volume measured with transrectal ultrasonography by the total PSA value. In this study, we evaluated the role of dPSA in the prediction of radical therapy requirement in localised prostate cancer.

**Materials and Methods:** A total of 398 patients, who underwent radical prostatectomy in our department, were included in the study. Preoperative data of the patients (demographic data, total PSA, prostate volume, dPSA and tumor percent IE on biopsy) were evaluated retrospectively. D'Amico risk stratification was performed according to the radical prostatectomy pathological examination. Evaluated parameters were compared between low-risk group (Group 1), who were candidates for active surveillance, and intermediate-high-risk group (Group 2) who were candidates for radical therapies. A dPSA cut-off value was investigated for the prediction of radical therapy requirement for patients with ROC curve analysis.

**Results:** Mean age of the patients was similar between the two groups (62.6±6.6 vs. 62.6±5.8; p=0.999). PSA (8.9±6.9 vs. 5.5±1.5; p<0.05), dPSA (0.19±0.1 vs. 0.08±0.03; p<0.05) and tumor percent on biopsy (40.8±32.6 vs. 10.7±11.7; p<0.05) were significantly higher in Group 2 when compared to Group 1. ROC curve analysis revealed that patients with a dPSA value higher than 0.10 were more likely to have intermediate-high-risk disease according to postoperative the D'Amico risk stratification with 71% sensitivity and 86% specificity (AUC=0.782).

**Conclusion:** As a result, it has been shown that a significant portion of patients with a dPSA level of ≥0.1 was included in the intermediate-high-risk group requiring radical therapies according to the postoperative pathological results. We suggest that predictive models including dPSA would better help decide for active surveillance.

**Keywords:** Prostate cancer, prostate specific antigen, prostate specific antigen density, radical prostatectomy

## Giriş

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık karşılaşılan ve en sık ölüme neden olan kanserlerden birisidir. Erkeklerin yaklaşık 1/6'sı (%18) hayatları boyunca prostat kanseri tanısı almaktadır; fakat prostat kanserinden ölüm riski yaklaşık %3 olarak hesaplanmaktadır (1).

İlk kez 1994 yılında Epstein (2) tarafından ortaya atılan klinik önemsiz prostat kanseri terimi, tarama testleri ile tanı konmuş fakat ömür boyu semptomatik olmayacak prostat kanserleri için kullanılacak terimdir. Prostat kanserinin erken tanınmasının ve tedavi edilmesinin kansere özgü sağkalımı artırdığı düşünülmekle beraber tarama esnasında klinik olarak önemsiz prostat kanserlerinin de tespit edilebileceği ve gereksiz tedavi ile morbiditenin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Aktif izlem ile klinik önemsiz lokal prostat kanseri olan hastaların tedaviye bağlı risk ve komplikasyonlardan korunmaları amaçlanmıştır (3). Avrupa Üroloji Derneği'nin prostat kanseri tanı ve tedavi kılavuzunda, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda biyopsi sonucu Gleason skoru <6, ≤2 kor biyopsi pozitif, ≤%50 kor yüzdesi, klinik T1/2 tümörlerde; yani düşük risk grubunda aktif izlem önerilmektedir (4).

Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi ile günümüzde yaşanan sorun biyopsi sonuçları ile radikal prostatektomi sonuçları karşılaştırıldığında biyopsilerde hastaların daha düşük gleason skoru ile evrenmesidir (5). Bu yüzden patoloji sonuçlarını tahmin etmek için çeşitli metotlar ileri sürülmüştür. Bunlar yaşa özgü prostat spesifik antijen (PSA) aralığı, PSA dansitesi (dPSA), serbest/toplam PSA oranı, PSA hızı ve PSA moleküler formlarıdır (6).

PSA'nın etkinliğini arttırmaya yönelik olarak 1992 yılında Benson ve ark. (7) dPSA kavramını ortaya atmışlardır (7). dPSA, serum toplam PSA düzeyinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. Bizde bu çalışmamızda dPSA'nın lokalize prostat kanserinde radikal tedavi gerekliliğini öngörmedeki rolünü araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2004 ile Haziran 2014 tarihleri arasında klinik lokalize prostat kanseri tanısı ile radikal retropubik prostatektomi uygulanan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait klinik ve patolojik veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların prostat kanseri tanısı parmakla rektal incelemede anormallik ve/veya serum PSA (≥2,5 ng/mL) yüksekliği nedeniyle alınan prostat iğne biyopsi materyallerin patolojik incelemesi ile konuldu. Hastaların prostat volümleri TRUS ile prostatın 3 boyutu ölçülerek elipsoid formülle hesaplandı (prostat volüm=yükseklik x genişlik x uzunluk x 0,52). dPSA, serum toplam PSA değerinin prostat volümüne oranlanmasıyla hesaplandı. Klinik evreleme hastalarda parmakla rektal muayene, bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi ile yapıldı. Hastaların klinik ve radyolojik incelemesinde metastaz ile uyumlu bulgu yoktu.

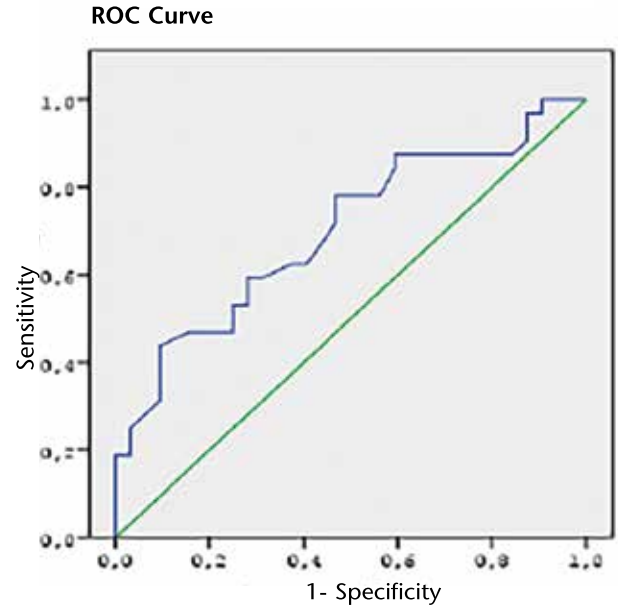
Hastaların demografik verileri, toplam PSA, prostat hacmi, dPSA, tümör yüzdesi ve radikal prostatektomi patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. 1998 yılında D'Amico ve ark. (8) prostat kanseri olan hastaları klinik tümör-nod-metastaz evresi, biyopsi Gleason skoru ve preoperatif PSA düzeyi durumlarına göre cerrahi sonrası biyokimyasal nüks açısından düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırmaya yarayan bir model önerdiler. Hastalar preoperatif PSA ve postoperatif radikal

prostatektomi spesmen patolojilerine göre yeniden D'Amico risk sınıflamasına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1'de preoperatif PSA düzeyi 10 ng/mL ve altında olan ve prostatektomi patolojisi Gleason skoru 6 veya altında olan düşük risk grubu hastalar; Grup 2'de preoperatif PSA düzeyi 10 ng/mL üstünde olan ve prostatektomi patolojisi Gleason skoru 7 veya üstünde olan orta ve yüksek risk grubu hastalar alındı. Değerlendirilen parametreler bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

Sonrasında ROC (receiver operator characteristics) curve analizi yardımı ile dPSA'nın aktif tedavi gereken hastaları belirlemesi için gerekli sınır değer araştırıldı.

## İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı aracılığı ile yapıldı. İki grup arasında demografik verileri, toplam PSA, prostat hacmi, dPSA, tümör yüzdesi ve radikal prostatektomi patoloji sonuçları karşılaştırılmasında t-test kullanıldı. Her iki grubun lojistik ve Cox regresyon analizi yapılarak gerekli sınır değer araştırması yapıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.



Şekil 1. Grup 1 ve Grup 2 hastaların prostat spesifik antijen dansitesine göre ROC analiz eğrisi, prostat spesifik antijen dansitesi ≥0,1 olan hastaların radikal tedavi gereksinimi olan orta-yüksek risk grubu olması için sensitivite %71 ve spesifite %86 (eğri altında kalan alan=0,782)

	Grup 1		p
	Düşük risk (n=29)	Orta-yüksek risk (n=369)	
Yaş	62,6±6,6	62,6±5,8	0,999
PSA	5,5±1,5	8,9±6,9	0,011
Prostat hacmi	67,3±20,6	51,6±21,4	<0,001
PSA dansitesi	0,08±0,03	0,19±0,1	0,001
Tümör yüzdesi	10,7±11,7	40,8±32,6	<0,001

PSA: Prostat spesifik antijen

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 398 hastanın preoperatif demografik ve klinik verileri (ortalama yaş, toplam PSA, dPSA, tümör yüzdesi, prostat hacmi) Tablo 1'de verildi. Preoperatif PSA düzeyi 10 ng/mL ve altında olan ve prostatektomi patolojisi Gleason skoru 6 veya altında olan 29 düşük riskli hasta Grup 1'de; preoperatif PSA düzeyi 10 ng/mL üstünde olan ve prostatektomi patolojisi Gleason skoru 7 veya üstünde olan 369 orta ve yüksek riskli hasta Grup 2'de değerlendirildi. Her iki grubun yaşları benzerdi. Her iki grup arasında toplam PSA, prostat hacmi, dPSA ve tümör yüzdelerinde anlamlı fark vardı.

Hastaların radikal prostatektomi patolojisi; Grup 1'de 23 hasta (%79) evre T2a, 6 hasta (%21) evre T2b. Grup 2'de 22 hasta (%6) evre T2a, 14 hasta (%4) evre T2b, 199 hasta (%54) evre T2c, 97 hasta (%26) evre T3a, 37 hasta (%10) evre T3b olarak geldi.

Grup 1 ve Grup 2 hastaların lojistik regresyon analiz sonucuna göre dPSA 0,10 değerinin üzerinde geldiğinde hastaların %71 sensitivite ve %86 spesifite [eğri altında kalan alan (AUC)=0,782] ile postoperatif D'Amico sınıflamasına göre orta-yüksek riskli olma olasılığı bulundu (Şekil 1).

## Tartışma

Prostat kanseri erkeklerde ikinci en sık tanı konulan kanser olmasına rağmen, kansere bağlı ölümlerde altıncı sıraya gerilemektedir (9). Bu gerilemenin nedeni olarak erken tanı ve tedavideki modalitelerin gelişmesi rol oynamaktadır. PSA ve prostat biyopsilerin erken tanı amacıyla giderek artan biçimde uygulanması sonucunda gereksiz fazla tanı (overdiagnosis) ve dolayısıyla gereksiz fazla tedavi (overtreatment) kavramları ortaya çıkmıştır (3). PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial) çalışmasında lokalize prostat kanser tanılı 731 hasta radikal prostatektomi yapılan ve gözlem grubu olarak iki grupta izlenmiş. Ortalama takip süresi 10 yıl olan çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarında her iki grup arasında fark saptanmamıştır (10). Günümüzde yeni tanı konmuş düşük riskli lokalize prostat kanseri hastalarında aktif izlem seçeneği alternatif tedavi yaklaşımı olarak giderek artan bir öneme sahiptir. Literatürdeki çalışmalarda, aktif izlem yaklaşımının prostat kanserine spesifik mortalitede %0-2 oranında etkili olduğu görülmüştür (11). Prostat kanseri tanısında ve aktif izlem kriterleri içinde yer alan prostat biyopsi sonuçları ile radikal prostatektomi sonuçları değerlendirildiğinde Gleason skorları arasında farklılıklar olduğu gözlenmiştir (12). Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada radikal prostatektomi uygulanan ve preoperatif değerlendirmede aktif izlem kriterlerine uyan 148 hastanın biyopsi ve prostatektomi sonuçları karşılaştırıldığında %37 hastada Gleason skorunun  $\geq 7$  olduğu gözlenmiştir (5). Tosoian ve ark. (13) aktif izlem grubundaki hastalardan kontrol biyopsisinde derece progresyonu saptanıp radikal prostatektomi uygulananların %23'ünde olumsuz patolojik bulgular nedeniyle cerrahiden sonraki 10 yıl içinde hastaliksız kalma şansının %75'ten az olduğu bildirilmiştir (13). Duffield ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada ise aktif izlem sonrası ortalama 29,5 ay sonrasında kontrol biyopsisinde progresyon nedeniyle radikal cerrahi uygulanan hastaların %65'inde organa sınırlı hastalık saptanmasına rağmen, kapsül dışı yayılım, Gleason skoru 4 ya da tümör hacminin 1 cc'den büyük olması gibi istenmeyen

patolojik özelliklerden en az birinin hastaların %71'inde var olduğu bildirilmiştir. Önemli bir hasta grubunun yanlış yada yetersiz evreleme nedeniyle aktif izleme uygun olmadığını ve belki de bu nedenle küratif tedavi şansını kaybedebilecekleri ve ek tedavilere gerek duyabileceklerini göstermektedir.

Bu yüzden birçok çalışmada aktif izlem sırasında biyopsi progresyonu öngörmek için PSA kinetikleri değerlendirilmiştir (15). Daha önce kliniğimizde PSA kinetikleri üzerine yapılan çalışmada klinik evresi T1-T2b olan ve radikal prostatektomi uygulanan 42 hasta değerlendirilmiştir. Patoloji sonuçlarına göre 18 hastada (%42,8) organa sınırlı ve 24 hastada (%57,2) ekstraprostatik yayılım mevcuttu. Sonuçlar değerlendirildiğinde organa sınırlı hastalık için PSA, serbest/toplam PSA oranı ve dPSA pozitif prediktif değerleri sırasıyla %54, %56 ve %70 saptandı. ROC eğri analizi değerlendirildiğinde ise organa sınırlı hastalık için en iyi öngörü dPSA ile sağlandı (AUC=0,716) (16). Ross ve ark. (17) Jonh Hopkins aktif izlem grubundaki hastalarda ortalama 2,9 yıllık izlemede %35 oranında re-biyopsilerde progresyon saptanmış. PSA hızı ve dPSA grupları karşılaştırdıklarında her ikisinde progresyonu göstermede önemli bir gösterge olmadığı görülmüş. Buna karşılık Venkitaraman ve ark. (18) dPSA ve kordaki tümör yüzdesinin histolojik olarak hastalığın ilerlemesinde (4 veya daha fazla  $>50$  pozitif kor sayısı veya Gleason skorunun  $\leq 6$ 'dan  $\geq 7$  ilerlemesi) önemli prediktör olduğunu ama PSA hızının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını vurgulamıştır. San Fransisco ve ark. (19) PSA hızı ile birlikte dPSA ve aile öyküsü progresyonu göstermede ( $\geq 3$  pozitif kor, Gleason  $\geq 7$  ve/veya  $>50$  fazla kor yüzdesi) prediktif olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda tanı anında dPSA 0,1 ng/mL/cc değerinin üzerinde olduğu hasta %71 sensitivite ve %86 spesifite ile hastaların patolojisinin Gleason skoru 7 veya üstünde olma olasılığı bulundu. Birçok çalışmada düşük riskli prostat kanseri nedeniyle aktif izleme alınan hastaların takibinde alınan seri biyopsilerde Gleason skorunda progresyonu göstermede en önemli prediktif faktör olarak dPSA gösterilmektedir (16,18,20,21,22,23,24,25,26,27). Dall'Éra ve ark. (21) tekrar biyopsiler tanı anında dPSA'nın  $>0,15$  ve artan Gleason skorunun sekonder tedavi gereksiniminde istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Barayan ve ark. (28) dPSA  $>0,15$  ng/mL/cc hastalığın progresyonu göstermede önemli bir prediktör faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. San Francisco ve ark. (19) ise ilk rebiyopsi zamanında dPSA  $>0,08$  ng/mL/cc olduğunda sonraki dönemde progresyonu göstermede önemli bir prediktör olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızın retrospektif özelliği ve düşük risk grubundaki hastaların orta-yüksek risk grubundaki hastalara göre daha az sayıda olması önemli kısıtlılıkları oluşturmakla birlikte günlük pratiği yansıtması açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. İleride geniş hasta grupları ile yapılacak prospektif çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı olabilir.

## Sonuç

Çalışmamızın sonuçları daha önceki çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde düşük riskli prostat kanserinin izleminde, progresyonu göstermede PSA kinetikleri içerisinde en önemli prediktif faktörün dPSA olduğu görülmektedir. Bu çalışmanın sonucunda da PSA dansitesinin  $\geq 0,1$  olan hastaların önemli bir kesiminin postoperatif dönem sonuçlarına göre

orta-yüksek risk grubunda ve radikal tedavinin gerekli olacağı grupta yer aldığı görülmüştür. Sonuç olarak dPSA'nın da içinde yer alacağı prediktif modellerin aktif izleme karar vermede ve takibinde daha faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif dosya taraması olduğundan etik kurul başvurusu yapılmamıştır, Hasta Onayı: Retrospektif dosya taraması olduğundan onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ömer Demir, Güven Aslan, Adil Esen, Konsept: Ozan Bozkurt, Kaan Çömez, Özgür Gürboğa, Ömer Demir, Dizayn: Ozan Bozkurt, Özgür Gürboğa, Veri Toplama veya İşleme: Kaan Çömez, Özgür Gürboğa, Analiz veya Yorumlama: Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Güven Aslan, Adil Esen, Literatür Arama: Kaan Çömez, Özgür Gürboğa, Yazan: Ozan Bozkurt, Kaan Çömez.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir. Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
2. 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.
3. Bozkurt O, Demir Ö. Düşük riskli prostat kanserinde aktif izlem. *Bulletin of Urooncology* 2013;12:76-79.
4. Mottet CN, Bastian PJ, Bellmunt RCN. (Patient Representative). Disease Management Active Surveillance. *Guidelines On Prostate Cancer* 2016:31.
5. Ongun S, Celik S, Niflioglu GG, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? *Actas Urol Esp* 2014;38:499-505.
6. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007;18:279-285.
7. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
9. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079-1092.
10. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213.
11. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda, JM et al. Active surveillance for prostate cancer. *Int J Urol* 2016;23:211-218.
12. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
13. Tosoian JJ, JohnBull E, Trock BJ, et al. Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: implications on the practice of active surveillance. *J Urol* 2013;190:1218-1222.
14. Duffield AS, Lee TK, Miyamoto H, et al. Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *J Urol* 2009;182:2274-2278.
15. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 2015;67:619-626.
16. Aslan G, Irer B, Kefi A, et al. The value of PSA, free-to-total PSA ratio and PSA density in the prediction of pathologic stage for clinically localized prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2005;37:511-514.
17. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-2816.
18. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisshah R, et al. Predictors of histological disease progression in untreated, localized prostate cancer. *J Urol* 2007;178:833-837.
19. San Francisco IF, Werner L, Regan MM, et al. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol* 2011;185:471-476.
20. 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.
21. 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.
22. Iremashvili V, Soloway MS, Rosenberg DL, Manoharan M. Clinical and demographic characteristics associated with prostate cancer progression in patients on active surveillance. *J Urol* 2012;187:1594-1599.
23. Tseng KS, Landis P, Epstein JI, et al. Risk stratification of men choosing surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2010;183:1779-1785.
24. Cary KC, Cowan JE, Sanford M, et al. Predictors of pathologic progression on biopsy among men on active surveillance for localized prostate cancer: the value of the pattern of surveillance biopsies. *Eur Urol* 2014;66:337-342.
25. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate* 2013;73:242-249.
26. Venkitaraman R, Norman A, Woode-Amisshah R, et al. Prostate-specific antigen velocity in untreated, localized prostate cancer. *BJU Int* 2008;101:161-164.
27. Jhavar S, Bartlett J, Kovacs G, et al. Biopsy tissue microarray study of Ki-67 expression in untreated, localized prostate cancer managed by active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:143-147.
28. Barayan GA, Brimo F, Bégin LR, et al. Factors influencing disease progression of prostate cancer under active surveillance: a McGill University Health Center cohort. *BJU Int* 2014;114:99-104.