ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vigilancia Activa: una alternativa de tratamiento para el Cáncer de Próstata de bajo riesgo

Active Surveillance: an effective treatment for low risk Prostate Cancer

Pablo A. Rojas R.[1a], Álvaro Zúñiga A.[1], Javier Domínguez C.[1], Ignacio F. San Francisco R[1§].

1. Departamento De Urología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. a. Becado de Investigación, División de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. §. Autor corresponsal: Ignacio F. San Francisco. Departamento de Urología. Facultad de Medicina, Pontifica Universidad Católica de Chile. Marcoleta 352, Santiago, Chile.

RESUMEN

Actualmente en Chile, el Cáncer de Próstata (CaP) es el cáncer con mayor incidencia en la población masculina, siendo diagnosticado en la mayor parte de los casos en etapas iniciales, debido a la utilización del Antígeno Prostático Específico (APE). Es en este contexto en el que la Vigilancia Activa (VA) cobra mayor importancia. La VA es una alternativa de tratamiento para pacientes con CaP de bajo riesgo candidatos a tratamiento curativo. La base de los criterios de selección para VA son las definiciones de CaP de bajo riesgo (APE< 10, Gleason Score ≤6, TR T1c-T2a) ó de CaP de muy bajo riesgo (Densidad APE≤0.15, Gleason Score ≤6, menos de 3 cilindros de la biopsia por aguja con cáncer, menos del 50% de un cilindro con cáncer). El seguimiento se realiza principalmente con APE cada 3 meses y biopsia transrectal con al menos 12 cilindros anualmente. No existe un consenso sobre los criterios de ingreso y progresión de los pacientes en VA, sin embargo, los criterios más estrictos de selección tendrían mejores resultados oncológicos. La evidencia muestra que pese al tercio de los pacientes que progresa durante su seguimiento, la mortalidad se mantiene baja (0-1%). Se deben realizar mayores estudios prospectivos, randomizados, para conocer el real impacto oncológico de esta alternativa de tratamiento.

Palabras clave: Vigilancia activa, Cáncer de próstata, Bajo riesgo.

ABSTRACT

Currently in Chile, Prostate Cancer (PCa) is the cancer with the highest incidence in the male population, being diagnosed in most cases in early stages, due to Prostate Specific Antigen (PSA). It is in this context that the Active Surveillance (AS) becomes a management of low risk PCa. The basis of the selection criteria are the definitions of low-risk PCa (PSA <10, Gleason Score ≤6, TR T1c-T2a) and very low-risk PCa (PSA density ≤0.15, Gleason Score ≤6, less than 3 cores with cancer, less than 50% of a cores with cancer). Monitoring is done primarily using PSA and Digital Rectal Examen (DRE) every 3 months and transrectal needle biopsy with at least 12 cores annually. There is no consensus on the criteria for inclusion and progression of patients on AS, however; strict selection criteria have better oncologic outcomes. Evidence shows that despite a third of patients during follow-up progresses, mortality is low (0-1%). Further prospective and randomized studies will demonstrate the real impact and safety of AS as a management for low risk PCa.

Keywords: Review, Active Surveillance, Low Risk, Prostate Cancer.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El Cáncer de Próstata (CaP) es uno de los cánceres más frecuentes en hombres. Más de novecientos mil hombres fueron diagnosticados en el mundo con CaP en el año 2008 (1) y sólo en Estados Unidos 1 de cada 6 hombres será diagnosticado con CaP a lo largo de su vida (2). En Chile es el cáncer más frecuente, con una tasa ajustada de incidencia de 50.6 por 100 mil hombres, con una tasa bruta de mortalidad en 2010 de 22.7 por 100 mil (3). Sin embargo, y gracias al advenimiento del Antígeno Prostático Específico (APE), la mortalidad por CaP ha bajado a nivel mundial entre un 20 y un 30% (2,4, 5).

VIGILANCIA ACTIVA

Actualmente, con la introducción del APE, el riesgo de diagnóstico de CaP durante la vida aumentó de 8% a 17% (6), siendo este riesgo 6 veces mayor que la probabilidad de morir por el mismo CaP (4). Estudios han mostrado que es necesario tratar a 48 pacientes con CaP localizado para evitar una muerte por cáncer, la que se producirá en pacientes de riesgo intermedio o alto, mientras que la mayoría de los hombres de bajo riesgo, probablemente nunca tendrán progresión de la enfermedad (6). Además, la Prostatectomía Radical (PR) no disminuiría de manera significativa la mortalidad general y específica en pacientes con CaP de bajo riesgo comparado con observación, a 10 años de seguimiento (7, 8). Por otra parte, la Radioterapia (RT), al igual que la PR; ambos tratamientos tradicionales del CaP, pueden producir incontinencia urinaria (1% para la RT [9] y 7-15% para la PR [10]) y disfunción eréctil (30-45% para RT [11], 29-100% para PR [12]), entre otras complicaciones. Incluso la PR presenta un riesgo de mortalidad de 0.5% a 30 días (13). Es en este contexto donde nace el concepto de Vigilancia Activa (VA), que surge como una alternativa de tratamiento para el CaP de bajo riesgo (Gleason < 7, APE < 10 ng/mL, estadío clínico T1c-T2a [14]), de tal modo que se evite el sobretratamiento de estos pacientes. Los ejes de la VA son 1. Elegir adecuadamente a los pacientes con riesgo favorable, 2. Seguimiento regular y riguroso del CaP mediante APE, Tacto Rectal (TR), biopsias y, eventualmente imágenes; y 3. Ofrecer tratamiento con intensión curativa ante cualquier evidencia clínica o histológica de progresión (6, 15).

De acuerdo a nuestros conocimientos, no existen estudios prospectivos randomizados entre VA y otras alternativas de tratamiento (PR o RT), sin embargo, actualmente la VA es reconocido por la NCCN (16) como una alternativa de tratamiento (13, 17). Así un 50% de los hombres diagnosticados con CaP en USA y un 30% en Europa cumplirían criterios de bajo riesgo o de cáncer indolente (15, 18). Sin embargo, sólo un 10% de los pacientes de bajo riesgo, y por lo tanto, candidatos a VA, son manejados con este tipo de tratamiento (13). Esto se debe principalmente al desconocimiento de esta alternativa de tratamiento por parte de médicos y pacientes (13). En este sentido, es importante diferenciar la VA del Watchfull Waiting (WW), ya que esta última alternativa no tiene intensión curativa, sino, dar tratamiento en caso de que aparezcan síntomas de enfermedad metastásica o de progresión local, en pacientes con expectativas de vida menor a 10-15 años (4, 13).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN VA

Existen diversos criterios de inclusión publicados en estudios de VA. La tabla 1 muestra algunos de los criterios de inclusión de los grupos más importantes en la literatura actual. La base de los criterios de selección son las definiciones de CaP de bajo riesgo de D'Amico (14) y de CaP de muy bajo riesgo de Epstein (Densidad APE≤ 0.15, Gleason Score ≤ 6, menos de 3 cilindros con cáncer, menos de 50% de cáncer en un cilindro [19]), criterios que en algunas cohortes han sido

Autor/Institución	Última Publicación (Ref)	N° pacientes	N° cores	TR	APE (ng/mL)	Score de Gleason	N° cilindros positivos	% de un cilindro positivo
Klotz/Universidad Toronto	2012 (34)	450	8-14	T1c	≤10	≤3+3	-	-
Patel/Memorial-Sloan Kettering	2011 (55)	238	10	<T2a	<10	≤3+3	≤3	≤50%
Carter/ Hospital Johns Hopkins	2011 (17)	769	12-14	<T2a	D-APE≤0.15	≤3+3	≤2	≤50%
San Francisco/ Beth Israel Deaconess Medical Center, Universidad de Harvard	2011 (31)	154	20	<T2c	-	≤3+3	<3	≤50%
Dall'era/Universidad de California -Davis Medical Center, Sacramento, CA	2011 (44)	640	12	<T2a	≤10	≤3+3	≤33%	≤50%
Bul/PRIAS (Prostate cancer Research	2012 (37)	2494	8-12	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	-
International Active Surveillance)								
Soloway/Universidad de Miami	2012 (35)	272	10-12	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	≤20%
Hardie/ Hospital Royal Marsden	2013 (38)	471	-	≤T2a	≤15	≤3+4	≤50%	-

VA: Vigilancia Activa. TR: Tacto Rectal. APE: Antígeno Prostático Específico. D-APE: Densidad APE.

Tabla 1: Criterios de inclusión en VA según autor.

modificados para una mejor selección de los pacientes con bajo riesgo. La utilidad de estos criterios fue inicialmente evaluada en muestras de pacientes sometidos a PR de manera inmediata, pero que cumplían criterios de VA antes de la cirugía, observándose porcentajes no despreciables de extensión extracapsular (entre17 y 20%), invasión de vesículas seminales (entre 1,5 y 9%) y compromiso de linfonodos de hasta 1% (20-22) resultados que llevaron a cuestionar la VA (23) pero que finalmente aportaron en definir que los pacientes sometidos a VA debían limitarse a pacientes con Gleason menor o igual a 6 (24) y, en general, debían ser elegidos con los criterios más estrictos, ya que presentaban menores porcentajes de compromiso de vesículas seminales y extensión extracapsular (22).

Uno de los temas en discusión respecto a los criterios de inclusión de la VA es el número de cilindros (o muestras aleatorizadas de la próstata) a obtener en la biopsia por aguja transrectal. Actualmente la mayoría de los estudios al respecto (Tabla 1) obtienen entre 8 y 14 cilindros en las biopsias por aguja de los pacientes incluidos en protocolos de VA. Sin embargo, recientes publicaciones muestran la utilidad de la biopsia por saturación en VA (21, 25), ya que el número de cilindros es un predictor independiente de CaP insignificante (de acuerdo a Epstein) (26) y además al obtener 20 cilindros se mejora la detección del CaP en 12%, con sólo 11.5% de falsos negativos (27). De acuerdo a nuestro conocimiento no existen estudios comparativos en VA que permitan corroborar esta información.

SEGUIMIENTO

Pese a que existen distintos criterios de inclusión a la VA, los protocolos de seguimiento son similares entre las distintas cohortes actuales. Diversos estudios han establecido ciertos parámetros que cualquier protocolo de VA debiera cumplir para asegurar un tratamiento definitivo en caso de progresión. El primer punto son las biopsias transrectales. La literatura ha demostrado que una biopsia al momento del diagnóstico es insuficiente para el ingreso a la VA (28) y por tanto al menos dentro de los primeros 12 meses desde el diagnóstico debe realizarse una nueva biopsia para encontrar CaP de mayor riesgo que pudiera no haber sido encontrado inicialmente (2, 4, 6, 29). Luego, debe realizarse una biopsia al año (o hasta cada 4 años) al menos con 12 cilindros (29), dependiendo de la cinética del APE, edad del paciente y del TR (2, 4). Cuando el hombre cumple el criterio de expectativa de vida para dejar de ser candidato a tratamiento curativo, las biopsias deben descontinuarse y se mantiene en WW (4).

Respecto al APE, se recomiende realizarlo cada 3 meses los

Autor/Institución	Criterios Progresión	Tiempo seguimiento (meses)	% con tto definitivo	Sobrevida Total (%)	Sobrevida específica por CaP (%)	Sobrevida libre de Recurrencia (%)
Klotz/Universidad Toronto	D-APE<3 años, upgrading ≥7, nódulo palpable en TR	80	30%	78.6	97.2	70
Patel/Memorial-Sloan Kettering	Upgrading, Velocidad APE>0.75 ng/mL por año, TR alterado, aumento de volume del CaP en la biopsia.	22	35%	-	-	-
Carter/ Hospital Johns Hopkins	Upgrading >6, Gl ≥4, >2 cilindros positivos, >50% de un cilindro positivo.	32	33.2%	98	100	54
San Francisco/ Beth Israel Deaconess	≥3 cilindros positivos, Gl ≥7, >50% de un solo	39	30%	-	-	-
Medical Center, Universidad de Harvard	cilindro.					
Dall'era/Universidad de California -Davis Medical Center, Sacramento, CA	Gl ≥7, aumento de volumen del CaP.	47		97	100	54
Bul/PRIAS (Prostate cancer Research International Active Surveillance)	>2 cilindros positivos, gl>6, D-APE<3 años.	19	21.1%	-	100	-
Soloway/Universidad de Miami	Gl>4, >2 cilindros positivos, >20% en un cilindro positivo	32	26%	100	100	86
Hardie/ Royal Marsden	V-APE>1 ng/dl por año, Gl ≥4+3, >50% de los cilindros positivos	65	31%	91	98	85

VA: Vigilancia Activa. CaP: Cáncer de Próstata. TR: Tacto Rectal. APE: Antígeno prostático Específico. D-APE: Densidad APE. V-APE: Velocidad APE. Gl: Score de Gleason

Tabla 2: Criterios de progresión de VA y resultados publicados según autor.

primeros 2 años de la VA y luego cada 6 meses indefinidamente (2, 4, 30).

CRITERIOS DE PROGRESIÓN EN VA

En la tabla 2 se presentan los distintos criterios de progresión de las cohortes seleccionadas, observándose que ésta depende principalmente de los cambios en las biopsias transrectales de seguimiento. Estos cambios pueden estar en relación al grado de diferenciación histológica, pasando de Gleason 6 a 7 o más (upgrading) y/o del aumento de volumen tumoral (≥3 cilindros o >50% de cáncer en un cilindro).

De acuerdo a las distintas series publicadas, el upgrading tendría frecuencias entre 8% y 35% de los pacientes que suspenden la VA por progresión (15, 31-35). Por su parte, el aumento del volumen del cáncer en la biopsia de seguimiento, sería responsable del 16% al 50% de las causas de progresión en la literatura (15, 31-33, 35). Destaca que en varias cohortes publicadas, entre 3% y 14% de los pacientes en VA deciden descontinuar el tratamiento para ser sometidos a tratamiento definitivo, pese a no cumplir criterios clínicos ni histológicos de progresión (15, 32-35).

Considerando los elementos clínicos e histológicos que se utilizan para la VA, se ha intentado definir marcadores de progresión, que permitan predecir qué pacientes progresarán durante su VA, y que por lo tanto, no son los candidatos ideales. Así, la densidad del APE mayor a 0.08 ng/mL/cc para San Francisco et al. (31) y mayor a 0.15 ng/mL2 para El Hajj et al. (21) sería predictor de progresión al momento de la biopsia de inclusión (p= 0.03 y p= 0.008, respectivamente). En relación con el APE también se ha descrito que un tiempo de doblaje menor a 3 años predeciría progresión (p=0.015) (32, 33). Pese a esta información, la cinética del APE, tanto la velocidad de aumento como el tiempo de doblaje, no deben ser usados como criterio de progresión por sí solos, por su baja especificidad, sino más bien como criterio de evaluación para una nueva biopsia (4, 29, 34, 36).

Otros elementos útiles para predecir progresión serían el número de cilindros: más de 1 cilindro positivo para CaP en la biopsia de inclusión (2 cilindros) (37) o más del 25% de cilindros positivos para cáncer en la biopsia inicial (38). Además se han descrito la raza negra (35), la historia familiar de CaP (31) y tener un menor volumen prostático como marcadores de progresión en VA (35). Recientemente, San Francisco et al. relacionó niveles bajos de testosterona libre al momento de la inclusión en el protocolo de VA con mayor riesgo de progresión de los pacientes durante sus biopsias de seguimiento (39).

RESULTADOS DE PACIENTES QUE PROGRESAN DURANTE LA VA

La tabla 2 presenta los resultados de algunos de los protocolos de VA descritos en la literatura. Observamos que pese a que existen distintas cohortes, en distintos centros del mundo, con distintos criterios de inclusión, seguimiento y progresión; los resultados son similares, con una progresión a tratamiento definitivo cercana al 30% y una sobrevida específica por CaP mayor al 97% (6, 29, 40).

Actualmente existen estudios que comparan los resultados de pacientes sometidos a PR luego de progresar en su VA versus los resultados de pacientes sometidos a PR de manera inmediata y que cumplirían criterios de inclusión para VA. La mayoría de las cohortes muestra que retardar la PR no empeora los resultados (5, 41), con cifras de CaP órgano-confinado entre 65% y 86% (2, 32, 42-44) y upgrading comparable con el de los pacientes sometidos a PR de manera inmediata (32, 44). Además no habría diferencias en la sobrevida libre de recurrencia entre ambos grupos (5, 35) y el porcentaje de CaP no tratable posterior al tratamiento retardado es bajo y no difiere con los resultados de la PR inmediata (29). Por lo tanto, la VA mostraría resultados satisfactorios en el mediano plazo (38).

De manera interesante, se puede encontrar que retardar la PR no comprometería el resultado oncológico, sin embargo, podría disminuir la probabilidad de realizar preservación de bandeletas al momento de la PR, con el consecuente daño en la función eréctil (45).

POTENCIALES MARCADORES DE PROGRESIÓN DE VA

Uno de los principales problemas de la VA es lograr definir qué pacientes están en riesgo de progresión ya que la biopsia por aguja no necesariamente refleja la real magnitud de la enfermedad. Esto ha llevado al desarrollo y estudio de potenciales marcadores de progresión para definir de mejor manera quienes podrían requerir tratamiento definitivo.

Se ha intentado establecer la utilidad del PCA3 (marcador en orina de CaP) en VA, concluyendo que PCA3 sería superior que el APE en determinar la necesidad de repetir la biopsia, sin embargo, no tiene asociación con progresión ni con resultados patológicos (46), es decir, es útil para detectar CaP pero no permite diferenciar cáncer de alto y bajo riesgo (4) y por tanto no sería útil para medir progresión en pacientes en VA (5).

Otros elementos evaluados para predecir progresión en VA son los polimorfismos (SNP) de diversos genes asociados con CaP. McGuire et al. (47), evaluó la asociación de 35 alelos de riesgo de CaP en pacientes candidatos a VA, encontrando que pacientes portadores de los SNP rs1447295 del cromosoma 8q24, rs1571801 del cromosoma 9q33.2 y el rs11228565 del cromosoma 11q13 presentan peores resultados patológicos en los especímenes de las PR pese a que cumplan criterios de VA, mientras que pacientes sin ninguno de estos 3 SNP tienen mejores resultados y por tanto son mejores candidatos para VA. Por su parte, Goh et al. (48) concluye que los datos son insuficientes para proponer que los SNP son factor pronósticos de progresión en VA, y por lo tanto, no debieran influir en la toma de decisiones en los protocolos de VA, sin embargo faltan estudios con mayor número de pacientes y en diversos centros. Así, la utilidad de estos marcadores depende del desarrollo de nuevas investigaciones en VA.

Uno de los elementos que más utilidad ha demostrado en el seguimiento de los pacientes en VA es la Resonancia

Magnética (RM), la que podría ser útil para definir si es necesario realizar una biopsia (49), o en casos en que la biopsia no presenta cambios respecto a la previa, pero el APE aumenta rápidamente (4). La RM multiparamétrica ha demostrado una alta especificidad (0.97) con una baja sensibilidad (0.19), asociada a un valor predictivo negativo de 81%, con un valor predictivo positivo de 83% (49, 50). Así, una RM con una lesión sugerente de CaP aumenta en 3 veces el riesgo de progresión, dando la posibilidad de tomar biopsias dirigidas (50), mientras una RM sin lesiones, con una biopsia previa favorable, permitiría espaciar las biopsias de seguimiento en algunos pacientes (49).

PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DEL CAP EN PACIENTES EN VA

La 5-alfa reductasa es un enzima presente en varios órganos, entre ellos en la próstata, en donde convierte la testosterona en dihidrotestosterona (51), que es el andrógeno más potente en el tejido prostático (52). Existen dos isoformas de la 5-alfa reductasa: la uno que se asocia principalmente con CaP y la dos que se asocia con Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) (52).

Entre la vitamina E, el selenio, la toremefina solamente los inhibidores de la 5-alfa reductasa han mostrado reducir la prevalencia de CaP (52). Actualmente existen dos bloqueadores de la 5-alfa reductasa: Finasteride que solo bloquea la isoforma tipo 2 y Dutasteride que bloquea ambas isoformas. Al bloquear ambas isoformas se reduce el tamaño de la próstata y el APE (51).

Por las propiedades descritas previamente, el Dutasteride podría ser útil para disminuir la progresión en VA. Fleshner et al., en el estudio conocido como REDEEM, publicaron el único estudio randomizado en pacientes en VA que existe al respecto (51), utilizando una dosis de Dutasteride de 0.5 mg día, comparado con placebo. En sus resultados muestran que un 38% del grupo Dutasteride progresó versus un 48% del grupo control (p=0.009), de tal modo que Dutasteride podría beneficiar a pacientes en VA. Además observaron que el grupo Dutasteride tiene menor ansiedad reportada que los pacientes controles. Así, Dutasteride mejoraría la calidad de vida de los pacientes en VA y disminuiría la ansiedad (52), siendo una buena opción por su bajo costo, bajo riesgo de efectos adversos y tratamiento de la probable HPB concomitante (36). Sin embargo, el estudio REDEEM ha sido criticado por su metodología y corto tiempo de seguimiento.

RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA VA

Uno de los principales riesgos de la VA son los posibles efectos adversos de las biopsias a repetición: las infecciones urinarias, incluso con sepsis por bacterias resistentes a antibióticos, el dolor y la disfunción eréctil (8, 46). Otro de los riesgos del VA es la ansiedad en los pacientes por tener un cáncer "sin tratamiento" y que se transforme en un cáncer más agresivo (46), sin embargo la evidencia avala que la VA mejora la calidad de vida sin efectos adversos psicológicos (4) y está asociada con mayor calidad de vida comparada con la PR, RT y braquiterapia; tratamientos habituales del CaP (37, 46). La VA mantendría libre de tratamiento por un promedio de 6.4 años comparados con PR inmediata, lo que se traduce en mayor calidad de vida para los pacientes (53) sumado a una importante reducción en los costos económicos del tratamiento (18). En este sentido y de manera global, la VA podría significar ahorros importantes comparados con tratamiento inmediato a 10 años (hasta 1.9 billones de dólares en una cohorte de 120 mil pacientes) (54)

Finalmente pese a que un tercio de los pacientes progresa, debería considerarse como un logro del VA los otros dos tercios de pacientes que evitan los efectos adversos de los tratamientos convencionales y que obtienen beneficios en calidad de vida (38).

CONCLUSIÓN

La VA es una buena alternativa de tratamiento para pacientes con CaP de bajo riesgo. La evidencia muestra que pese al tercio de los pacientes que progresa durante su seguimiento, la mortalidad se mantiene baja (0-1%). No existe un consenso sobre los criterios de ingreso y progresión de los pacientes en VA, sin embargo, los criterios más estrictos de selección tendrían mejores resultados oncológicos. Se deben realizar mayores estudios prospectivos, randomizados, con mayor número de pacientes para resolver las dudas que se encuentran pendientes respecto a esta alternativa de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
2. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: background, patient selection, triggers for intervention, and outcomes. Curr Urol Rep 2012; 13: 153-9.
3. Ministerio de Salud, 2012. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. [http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-de-cancer/]
4. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. Curr Treat Options Oncol 2013; 14: 97-108.
5. Bangma CH, Bul M, van der Kwast TH et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2013; 85: 295-302.
6. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. Arch Esp Urol 2011; 64: 806-14.
7. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012; 367: 203-13.
8. Van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A et al. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? Cancer 2010; 116: 1281-90.
9. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. J Clin Oncol 1998; 16: 275-83.
10. Prabhu V, Sivarajan G, Taksler GB, et al. Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Eur Urol 2014; 65: 52-7.

11. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol 2001; 19: 2517-26.
12. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. JAMA 2011; 306: 1205-14.
13. Ganz P, Barry JM, Burke W et al. National Institutes of health State-of-the-Science Conference: Role of Active Surveillance in the Management of Men With Localized Prostate Cancer. Ann Intern Med 2012; 156: 591-95.
14. 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: 969-74.
15. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. J Urol 2013; 189: S19-25.
16. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10: 1081-87.
17. 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: 2185-90.
18. Kim J, Ebertowski J, Janiga M et al. Many young men with prostate-specific antigen (PSA) screen-detected prostate cancers may be candidates for active surveillance. BJU Int 2013; 111: 934-40.
19. 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: 368-74.
20. Beauval JB, Ploussard G, Soulié M et al. Pathologic Findings in Radical Prostatectomy Specimens From Patients Eligible for Active Surveillance With Highly Selective Criteria: A Multicenter Study. Urology 2012; 80: 656-60.
21. El Hajj A, Ploussard G, de la Taille A et al. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). BJU Int 2013; 111: 53-9.
22. Conti SL, Dall'era M, Fradet V et al. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. J Urol 2009; 181: 1628-33.
23. Mufarrij P, Sankin A, Godoy G, Lepor H. Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. Urology 2010; 76: 689-92.
24. Thaxton CS, Loeb S, Roehl KA et al. Treatment outcomes of radical prostatectomy in potential candidates for 3 published active surveillance protocols. Urology 2010; 75: 414-18.
25. Maccagnano C, Gallina A, Roscigno M et al. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. Urol Int 2012; 89: 126-35.
26. Villa L, Capitanio U, Briganti A et al. The number of cores taken in patients diagnosed with a single microfocus at initial biopsy is a major predictor of insignificant prostate cancer. J Urol 2013; 189: 854-59.
27. Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, Scharfstein DO. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. Urology 2005; 66: 356-60.
28. Shapiro RH, Johnstone PA. Risk of Gleason grade inaccuracies in prostate cancer patients eligible for active surveillance. Urology 2012; 80: 661-66.
29. Dall'Era M, Albertsen PC, Bangma C et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol 2012; 62: 976-83.
30. Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM et al. Active Surveillance in Men With Localized Prostate Cancer. A Systematic Review. Ann Intern Med. 2012; 156: 582-90.
31. 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: 471-76.
32. Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A et al. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. Eur Urol 2012; 61: 370-77.
33. Bul M, Zhu X, Rannikko A 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.
34. Klotz L. Active surveillance: the Canadian experience. Curr Opin Urol 2012; 22: 222-30.
35. Iremashvili V, Manoharan M, Rosenberg DL et al. Pathological findings at radical prostatectomy in patients initially managed by active surveillance: a comparative analysis. Prostate 2012; 72: 1573-79.
36. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. J Clin Oncol 2011; 29: 3669-76.
37. 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.
38. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K et al. Medium-term Outcomes of Active Surveillance for Localised Prostate Cancer. Eur Urol 2013; 64:981-87.
39. San Francisco IF, Rojas PA, DeWolf WC, Morgentaler A. Low free testosterone predicts disease reclassification in men with prostate cancer undergoing active surveillance. BJU Int 21 Feb 2014. DOI: 10.1111/bju.12682
40. Klotz L, Zhang L, Lam A et al. Clinical Results of Long-Term Follow-Up of a Large, Active Surveillance Cohort With Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 126-31.
41. Satkunasivam R, Kulkarni GS, Zlotta AR et al. Pathologic, Oncologic and Functional Outcomes of Radical Prostatectomy Following Active Surveillance. J Urol. 2013; 190:91-95.
42. 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: 2274-78.
43. Seiler D, Randazzo M, Klotz L et al. Pathological stage distribution in patients treated with radical prostatectomy reflecting the need for protocol-based active surveillance: results from a contemporary European patient cohort. BJU Int 2012; 110: 195-200.

44. Dall'Era MA, Cowan JE, Simko J et al. Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. BJU Int 2011; 107: 1232-37.
45. Sooriakumaran P, Calaway A, Sagalovich D et al. The impact of multiple biopsies on outcomes of nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. Int J Impot Res 2012; 24: 161-4.
46. Glass AS, Cooperberg MR, Meng MV, Carroll PR. Role of active surveillance in the management of localized prostate cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2012; 2012: 202-6.
47. McGuire BB, Helfand BT, Kundu S et al. Association of prostate cancer risk alleles with unfavourable pathological characteristics in potential candidates for active surveillance. BJU Int 2012; 110: 338-43.
48. Goh CL, Saunders EJ, Leongamornlert DA et al. Clinical implications of family history of prostate cancer and genetic risk single nucleotide polymorphism (SNP) profiles in an active surveillance cohort. BJU Int 2013; 112: 666-73.
49. Mullins JK, Bonekamp D, Landis P et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. BJU Int 2013; 111: 1037-45.
50. Margel D, Yap SA, Lawrentschuk N et al. Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. J Urol 2012; 187: 1247-52.
51. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 379: 1103-11.
52. Al Edwan G, Fleshner N. 5-alpha reductase inhibitors in patients on active surveillance: do the benefits outweigh the risk? Curr Urol Rep 2013; 14: 223-26.
53. Xia J, Trock BJ, Cooperberg MR et al. Prostate cancer mortality following active surveillance versus immediate radical prostatectomy. Clin Cancer Res 2012; 18: 5471-78.
54. Keegan KA, Dall'Era MA, Durbin-Johnson B, Evans CP. Active surveillance for prostate cancer compared with immediate treatment: an economic analysis. Cancer 2012; 118: 3512-8.
55. Adamy A, Yee DS, Matsushita K 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.