국소 전립선암 환자에 대한 능동적 감시의 결과

강원대학교 의학전문대학원 비뇨기과학교실

박흥주 · 김정현

Outcomes of Active Surveillance in Localized Prostate Cancer

Hongzoo Park, Jeong Hyun Kim

Department of Urology, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Active surveillance (AS) is currently accepted as a good management option for men with low-risk prostate cancer (PCa). Moreover, given the grade migration following the 2005 International Society of Urologic Pathology consensus conference, AS may be appropriate for men presenting with favorable intermediate-risk PCa. Three contemporary experiences of AS for men with intermediate-risk features suggest that although these men are at higher risk for radical treatment, most of them are not significantly compromising chances for long-term cure. From the long-term randomized ProtecT trial, 10-year outcomes after active monitoring, surgery, or radiotherapy for localized PCa revealed that PCa specific mortality was low irrespective of the treatment assigned, with no significant difference among treatments. Multiparametric magnetic resonance imaging, molecular biomarkers, and new Gleason grading system could enhance diagnostic accuracy and decrease the demerits of current AS protocols. Particularly, uniform recording of the percentage pattern 4 in Gleason 7 cancers will enable better understanding of prognostic risks and consideration of careful expansion of AS to populations with minimal Gleason pattern 4 disease. (Korean J Urol Oncol 2017;15:93-102)

Key Words: Active surveillance · Gleason score · Prostate neoplasms

서 론

아직까지 전립선암의 자연사에 대해 완전한 이해가 이루어지지 않았지만, 전립선암은 다른 암종과는 달리 종종 무활동성(indolent)을 보이며 매우 천천히 진행되는 자연경과를 보인다. 미국에서 전립선암이 아닌 다른 질환으로 사망한 환자들의 부검 결과에 따르면 전립선암이 40대에서

37%, 50대에서 44%, 60대에서 65%, 그리고 70대에서 83%로 매우 흔하게 발견되고, 병리학적 기준으로 보았을 때 60세 이하에서는 임상적으로 무의미한 전립선암이 대부분이고 나이가 들면서 임상적으로 의미 있는 전립선암의 비율이 증가한다.¹ 또한, prostate-specific antigen (PSA)가 도입되어 광범위하게 screening이 시행되면서부터 치료하지 않아도 건강이나 생명에 큰 지장이 없는 임상적으로 무의미한 전립선암이 증가하고 있다. Etzioni 등²과 Johansson 등³의 보고에 의하면 PSA 검사가 도입되어 전립선암의 과잉진단율이 56% 정도까지 높아진 것으로 추정된다. PSA screening으로 전립선암의 조기 발견이 늘어나면서 저위험도(low-risk, LR) 전립선암의 빈도가 꾸준히 상승하여 현재는 LR 전립선암이 전체 전립선암의 절반 정도를 차지하는 소위 stage migration 현상을 보이고 있다.⁴ 임상적으로 무의미한 전립선암에 대한 여러 근치적 치료법들은 요실금, 발기부전과 같

Received November 16, 2017, Revised November 24, 2017,
Accepted November 27, 2017

Corresponding Author: Jeong Hyun Kim

Department of Urology, Kangwon National University School of Medicine, 1, Gangwondaehak-gil, Chuncheon 24341, Korea

E-mail: urodr348@kangwon.ac.kr

Tel: +82-33-258-2353, Fax: +82-33-251-0374

ORCID code: https://orcid.org/0000-0002-8942-0188

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2017 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

은 삶의 질을 저하시킬 수 있는 다양한 합병증을 유발해 불필요한 과잉치료의 가능성을 높일 수 있다. PSA screening 이 전립선암으로 인한 사망률에 미치는 영향을 알아보기 위한 대표적인 연구인 The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)에서도 PSA screening 이 전립선암으로 인한 사망률을 20% 정도 감소시키는 효과가 있기는 하지만 1명의 전립선암으로 인한 사망을 줄이는데 48명의 전립선암 환자에 대한 치료가 필요하다고 하며 과잉진단 및 과잉치료의 문제점을 지적하였다.⁵ 국소 전립선암에 대한 근치적 전립선절제술과 단순 관찰의 무작위 전향적 연구인 the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) study에서도 12년간의 추적 관찰 결과 근치적 전립선절제술이 단순 관찰에 비해 전체사망률과 전립선암 특이 사망률을 통계적으로 유의하게 줄이지는 못하였고, 특히 PSA가 10 ng/mL 이하인 환자와 LR 및 중등도 위험(intermediate-risk, IR) 전립선암 환자에서는 전체사망률과 전립선암 특이 사망률에서 거의 차이가 없었다.⁶

능동적 감시(active surveillance, AS)는 2002년 그 개념이 처음 도입된 이후 현재는 위에서 언급한 과잉치료의 문제를 해결할 수 있는 수단으로서 임상병기 T1-T2a, Gleason score (GS) 6 이하, PSA 10 ng/mL 미만인 LR 전립선암 환자에서 치료 수단 중 하나로 받아들여지고 있고, 2014년 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 지침에서도 임상병기 T1c, GS 6 이하, PSA 10 ng/mL 미만, 전립선 생검에서 양성 생검 개수 2개 이하, 양성 생검 비율 50% 미만, 그리고 PSA 밀도 0.15 ng/mL/g 미만인 소위 'Epstein criteria'에 해당하는 초저위험도(very low risk) 전립선암 환자에서 여명이 10년 이상 남아 있는 경우 1차 치료법으로 되어있다. AS는 이러한 LR 전립선암 환자들을 대상으로 세밀한 추적 관찰을 주기적으로 시행하면서 질병이 진행할 위험이 있는 경우 완치를 목표로 적극적인 근치적 치료를 시행한다는 점에서 대가요법과 차이가 있다. 하지만 AS에서 이러한 지연치료가 전립선암의 임상적, 병리학적 결과 및 예후에 어떠한 영향을 미칠지에 대한 의문이 있는 것도 사실이다. 이에 대해 Van den Bergh 등⁷이 LR 전립선암 환자들에서 즉각적인 근치적 전립선절제술을 시행한 환자군과 AS 도중 평균 2년 정도 후에 근치적 전립선절제술을 시행한 환자군을 대상으로 GS, 전립선 피막 침범, 절제면 양성, 및 종양 용적 등 술 후 병리학적 인자들을 비교해 보았을 때 양 군 간에 유의한 차이는 없었다. 또한, Warlick 등⁸이 저용적, GS 6 이하의 LR 전립선암 환자들을 대상으로 즉각 치료를 시행한 군과 평균 26.5개월의 지연치료를 시행한 군을 분석한 연구에서도 지연치료 군에서 즉각 치료군에 비해 noncurable cancer의 위험도가 증가하지 않는다고 하였다.

최근에 발표된 메타분석에서도 LR 전립선암의 경우 지연 치료의 시기가 수개월에서 심지어 수년이 지나더라도 병리학적 인자, 생화학적 재발률, 및 종양 특이 사망률과 같은 결과들에서 큰 차이가 없음을 보여주고 있다.⁹ 이런 연구 결과에 따라 현재 세계적으로 LR 전립선암 환자에 대해 첫 치료로 능동적 감시가 선택되는 비율이 40%-50%에 달한다는 보고가 있을 정도로 널리 시행되고 있다.¹⁰

IR 전립선암에 대해 AS를 치료 방법으로 선택해도 되는지에 대해서는 많은 논란과 함께 연구가 진행되고 있다. NCCN 지침에서 IR 전립선암은 T2b-T2c, GS 7, 또는 PSA가 10-20 ng/mL인 전립선암으로 정의하고 있는데, Zumsteg과 Zelefsky¹¹는 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic nomogram을 이용하여 IR 전립선암 중에서도 예후가 좋은 IR 전립선암을 favorable intermediate-risk (FIR) 전립선암으로 따로 분류하자는 주장을 하였다. 이들은 NCCN 지침에 따른 IR 전립선암 위험 인자 중 하나만 있고, GS 3+4 이하, 그리고 양성 생검 비율이 50% 이하인 IR 전립선암을 FIR 전립선암으로, NCCN 지침에 따른 IR 전립선암 위험 인자 중 둘 이상, 또는 GS 4+3, 또는 양성 생검 비율이 50% 이상인 IR 전립선암을 unfavorable intermediate-risk (UIR) 전립선암으로 정의하였다.¹¹ 같은 GS 7 전립선 암이라 하더라도 GS 4+3에 비해 GS 3+4 전립선암 환자의 예후가 더 좋다는 결과들이 많이 보고되었다.¹²⁻¹⁷ 또한, IR 전립선암 환자들의 방사선 치료 후 장기 성적에서 FIR 전립선암 환자들의 전립선암 특이 사망률이 UIR 전립선암 환자들에 비해 훨씬 낮음을 보여 주었다.¹⁸ Raldow 등¹⁹도 MSKCC 분류에 의한 FIR그룹과 LR 그룹 간의 근접 방사선 치료(brachytherapy) 시행 후 전립선암 사망률에 대한 전향적인 코호트 연구를 시행하였는데, 5,580명(LR: 3972명 vs. FIR: 1608명)을 대상으로 평균 7.69년 동안 연구하는 동안 양 군 간에 전립선암 특이 사망률이 큰 차이가 없음을 보고하였다. 최근 NCCN 지침도 FIR 전립선암 환자에 대하여 AS가 선택 가능한 치료 방법 중 하나로 인정되고 있다.²⁰

본문에서는 다양한 기관에서 각기 다른 대상 선정 기준을 가지고 진행하고 있는 국소 전립선암에 대한 AS치료의 결과를 위험군에 따라 정리하고, 국소 전립선암 환자에 대하여 적극적 관찰을 한 군과 수술이나 방사선 치료 같은 적극적 치료를 시행한 군으로 나누어 그 결과를 분석한 최초의 무작위 3상연구인 ProtecT trial의 연구 결과를 소개한다. 또한, 적절한 AS의 대상 환자를 선별하기 위해 요즘 연구되고 있는 전략들을 알아보았다.

LR 전립선암 환자들에 대한 AS 코호트 연구 결과

지금까지 발표된 대표적인 대규모 전향적 AS 코호트 연구 기관들의 임상성적을²¹⁻²⁹ Table 1로 정리하였다. 추적 관찰 기간은 Toronto 그룹이 평균 6.8년으로 가장 길고, 나머지 연구들은 5년-6년 정도의 추적 관찰 기간의 결과를 보여 주고 있다. 보고 기관마다 차이는 있지만, 대상 환자들의 25%-40% 정도가 AS 시행 후 5년에 적극적 치료로 전환하였다. 비록 아직 추적 관찰 기간이 짧지만 IR 전립선암 환자들이 상당수 포함된 Toronto 그룹을 제외하면 전이 확률이 0.5% 이하이고, 전립선암 특이 사망률도 0.5% 미만으로 현재까지 아주 좋은 성적을 보여주고 있다. Toronto 그룹에서 전체사망률이 높은 이유는 평균 연령이 70.3세로 다른 그룹보다 고령의 환자들이 많이 포함되었기 때문이고, 특히 이들 그룹에서는 70세 이상의 환자들의 경우 PSA가 15 ng/mL 이하 그리고 Gleason 점수 3+4인 환자들도 포함되었다.²² 근치적 치료를 시행한 환자들의 50%에서 생화학적 재발이 발생했고, PSA doubling time (PSA-DT)이 3년 이하인 경우가 3년 이상인 경우에 비해 근치적 치료 후 생화학적 재발에 8.5배 높은 위험 인자라고 하였다. 이들 연구에서 생화학적 재발이 상대적으로 많았던 이유는 IR 전립선암 환자(전체의 22%)가 상당수 포함되었기 때문으로 해석하였다. 하지만 이들 코호트에서도 역시 전립선암 특이 생존율은 5년과 10년에 각각 99.7%, 97.2%로 높음을 보고하였다.

현재까지 LR 전립선암 환자에 대한 가장 대규모의 전향적인 AS 연구는 Johns Hopkins 코호트에서 발표되었다.²¹ 총

1,298명의 LR 전립선암 환자들을 대상으로 하였고, 이들의 중간 나이는 66세, 중간 추적 관찰 기간은 5년(0.01-18.0년)이었다. LR 전립선암은 임상적 병기가 T2a 이하, PSA 가 10 ng/mL 미만, GS 6 이하로 정의하였다. 이 코호트의 결과를 보면 10년 전체 생존율, 전립선암 특이 생존율, 무전이 생존율은 각각 93%, 99.9%, 99.4%였고, 15년 전체 생존율, 전립선암 특이 생존율, 무전이 생존율은 각각 69%, 99.9%, 99.4%였다. 10년간 Grade reclassification은 26%에서 발생하였고, 15년째엔 31%였다. Grade reclassification은 나이가 한 살 늘어날 때마다 1.03배, PSA 밀도가 0.1 높아질수록 1.21배 그리고, 양성 생검 개수가 하나씩 늘어날 때마다 1.47배 증가한다고 하였다. 적극적 치료로 전환하는 비율은 10년 동안 50%, 15년째엔 57%에 이르렀고, 이들의 중간 적극적 치료 무생존율(active therapy free survival)은 8.5년 (0.01-18년)이었다. 이 비율과 의미 있는 관련이 있는 인자는 PSA 밀도와 양성 생검 개수였는데, 위험도는 PSA밀도가 0.1 높아질수록 1.38배, 양성 생검 개수가 하나씩 늘어날 때마다 1.35배씩 증가하였다.

다음은 유럽의 대규모 다기관 전향적 AS 코호트인 Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) 연구 결과이다.²⁷ 이 연구는 2006년 말에 시작이 되어 현재까지 18개국 100개 이상의 병원들이 참여하고 있고, 2016년까지 5,302명의 대상자가 포함되었으며, 5년 이상 추적 관찰된 환자가 622명, 7.5년 이상 추적 관찰된 환자들이 107명이었다. 모든 대상 환자에게 12군데 혹은 14군데의 전립선 생검을 시행한 Johns Hopkins 코호트와 달리 이들은 전립선 생검의 개수를 전립선 전체 용적에 따라 달리 하였

Table 1. Summarized clinical outcomes* from the largest published prospective AS series

Institution	Age (yr)	No.	Follow-up (yr)	Treated within 5yr (%)	Treated within 10 yr (%)	BCR after Tx (%)	PCSM (%)	10-Yr PCSM (%)	15-Yr PCSM (%)	Mets (%)
Johns Hopkins ²¹	66 (41-92)	1,298	5.0 (0.01-18.0)	37	50	8	0.15	0.1	0.1	0.4
Sunnybrook ²²	68 (41-89)	993	6.4 (0.2-19.8)	24	36	25 [†]	1.5	1.9	5.7	2.8
Göteborg ²³	65 (51-70)	439	6.0 (0.08-15.1)	39	55	9	0.2	NR	NR	0.5
UCSF ²⁴	62±7.9 [‡]	810	5.0 (3-7.6) [†]	40	NR	3 (1 yr) [§]	0	NR	NR	0.1
Royal Marsden ²⁵	66 (51-79)	471	5.7 (NR)	30	NR	7 (2 yr) [†]	0.4	NR	NR	NR
St. Vincent's ²⁶	63 (NR)	650	4.6 (0.5-21.0)	38	NR	NR	NR	NR	NR	NR
PRIAS ²⁷	66 (61-70)	2,494	1.6 (1.0-2.8) [†]	21	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Copenhagen University ²⁸	65 (51-73)	167	3.4 (1.1-9.5)	35	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Miami University ²⁹	64 (42-79)	230	3.7 (1.0-17.3)	14	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Values are presented as median (range) unless otherwise indicated.

AS: active surveillance, BCR: biochemical recurrence, Tx: treatment, PCSM: prostate cancer specific mortality, Mets: metastasis, NR: not reported, UCSF: University of California, San Francisco, PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance.

*Time-specific rates provided when available. Otherwise, values represent crude proportions which are dependent on follow-up. [†]5-year BCR: 23% (Sunnybrook), 15% (Royal Marsden). [‡]Interquartile range. [§]Radical prostatectomy treated patients only. ^{||}Mean±standard deviation.

는데, 용적이 40 cm^3 이하이면 8군데, $40\text{--}60\text{ cm}^3$ 이면 10군데, 60 cm^3 이상이면 12군데 생검을 시행하였다. 재조직검사에서 reclassification된 경우는 전체 22%–33%였고, 적극적 치료 후 생화학적 재발은 30명에서 있었고, 10명은 국소 재발, 8명은 원격전이가 있었고, 전립선암으로 인한 사망이 1명 있었다. 적극적 치료 무생존율은 5년과 10년에 각각 48%와 27%로 다른 AS코호트들보다 적극적 치료로 전환하는 경우가 높았다. 전체 생존율은 5년에 97%, 10년에 89%, 전립선암 특이 생존율은 5년, 10년째까지 99% 이상으로 전립선암으로 인한 사망은 매우 낮았다.

AS 시행 도중 근치적 전립선절제술로 전환하여 수술을 시행한 환자들에 대한 병리 결과들에 대한 보고는 아직 많지 않다. PRIAS 그룹의 보고³⁰에 의하면 결과 분석이 가능했던 총 167명의 근치적 전립선절제술 시행 환자들을 살펴 보았을 때, AS 시행 후 수술까지 평균 1.3년의 기간이 걸렸고, protocol (reclassification 또는 PSA-DT 3년 이하)에 따른 수술이 143명(75.7%), 불안감에 의한 경우 24명(12.7%), 기타 22명(11.6%)이었다. 전립선에 국한된 경우 134명(80.8%), 전립선 피막 침범이 있는 경우 32명(19.2%)이었으며, GS 6, 3+4, 4+3, 그리고 8이 각각 79명 (47.3%), 64명(38.3%), 21명 (12.6%), 그리고 3명(1.8%)이었다. Unfavorable disease (pT3–4 또는 GS 4+3 이상)는 49명 (29%)이었다. MSKCC 그룹도 비슷한 결과를 발표하였다.³¹ 이들은 원조직검사에서 AS의 대상이 되는 환자들에게 6개월 이내에 재조직검사

(confirmatory biopsy)를 시행하여 AS 범주에 해당하는 환자들을 AS 코호트에 포함시켰다. 총 67명의 근치적 전립선절제술 시행 환자를 대상으로 분석하였고, AS 시행 후 수술까지 평균 1.7년의 기간이 걸렸고, protocol (reclassification)에 따른 수술이 46명(68.7%), 불안감에 의한 경우 17명(25.3%), 영상 진단에 의한 경우 4명(6%)이었다. 전립선에 국한된 경우 55명(82.1%), 절제면 양성인 경우 2명(3%), 그리고 림프절 양성인 경우 3명(4.4%)이었으며, GS 4+3 이상이 9명(13.4%)이었다. Unfavorable disease (pT3–4 또는 GS 4+3 이상)는 19명(28.4%)으로 앞서 보여준 PRIAS 그룹의 결과와 비슷하였다. 한편, Johns Hopkins 그룹에서 AS후 근치적 전립선절제술을 시행한 군과 전립선암 진단 후 즉각적인 수술을 시행한 군 간의 병리학적 결과를 비교해 보았을 때, 양 군 간에 GS, 병리학적 병기, 절제면 양성, 특히나 adverse pathology에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보고하였다.³² 아직까지 결과는 제한적이지만, AS 시행 중 근치적 전립선절제술로 전환하였을 때 대부분의 경우에서 전립선에 국한된 양호한 Gleason grade의 병리학적 결과를 보여주고 있다.

IR 전립선암 환자들에 대한 AS코호트 연구 결과

다음은 현재까지 보고된 IR 전립선암 환자들에 대한 AS 연구들^{22,33–36} 중 대표적인 코호트들의 결과들을 소개한다

Table 2. Clinical outcomes of men with intermediate-risk prostate cancer in published active surveillance series

Variable	University of Toronto ²²	UCSF ³⁵	ERSPC ³⁶
Number	209	90	128
Age, median (range)	NR	65 (46–86)	67.4 (59.6–76.2)
Gleason grade			
3+3=6	0	61 (68)	99 (77.3)
3+4=7	132	27 (30)	25 (19.5)
4+3=7	0	2 (2)	4 (3.1)
Clinical stage			
T1	NR	56	104 (81.3)
T2	NR	34	24 (18.7)
PSA	NR	10.3 (3.14–37.91)	5.3 (4–7.6)
Progression/treatment	Time to treatment associated with GS >6, (OR, 1.72; p=0.05) 44% of men progressing to metastases were Gleason 7 at diagnosis	Progression-free survival 52% (low risk) vs. 61% (intermediate risk), p=0.013	10-Year treatment-free survival 49.7% (low risk) vs. 30.3% (high risk), p=0.005
Survival	OS associated with diagnostic Gleason grade >6 (HR, 1.7; 95% CI, 1.14–2.55; p=0.1)	NR	10-Year DSS 99.1% (low risk) vs. 96.1% (intermediate risk), p=0.44 10-year OS 79% (low risk) vs. 64.5%, p=0.003

UCSF: University of California, San Francisco, ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, PSA: prostate-specific antigen, NR: not reported, GS: Gleason score, OR: odds ratio, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, DSS: disease-specific survival, OS: overall survival.

(Table 2).

1. University of Toronto 코호트 연구

Klotz 등²²이 Toronto AS코호트의 대규모, 장기 추적 관찰 결과를 보고하였는데, 국소 전립선암으로 진단받고 능동적 감시 치료를 받았던 993명을 대상으로 하였고, 이 중 209명(21%)의 환자가 IR전립선암으로 분류되었다. IR전립선암은 PSA 10-20이거나 GS 3+4 이하로 정의되었고, GS 3+4는 132명이었다. 이 코호트에서 전립선암이 진행하여 적극적 치료를 받는 기준은 3년 이내의 PSA-DT, 조직검사에서 Gleason grade의 상승, 임상적인 진행의 조건 중 하나가 있을 때로 정하였다. 코호트의 중간 추적 관찰 기간은 6.4년(0.2-19.8년)이었다. 149명(15%)이 사망하였는데, 이 중 15명(1.5%)이 전립선암으로 사망하였다. 10년 및 15년 전립선암 특이 생존율은 각각 98.1%와 94.3%로 나타났다. 추적 관찰 기간 중 13명(1.3%)에서 전이 소견이 있었는데, 이 중 9명은 생존해 있고 4명은 전립선암이 아닌 다른 원인으로 사망하였다. 적극적 치료로 넘어가지 않고 AS를 지속적으로 받는 환자의 비율은 5, 10, 15년에 각각 75.7%, 63.5%, 55.0%였다. 전립선암이 아닌 원인으로 사망할 위험도가 전립선암으로 사망할 위험도의 9.2배였다. 진단 당시 GS 6이지만 PSA가 10 이상이기 때문에 IR 전립선암으로 분류된 환자들은 전이의 위험도가 의미 있게 상승하지 않았다.³³ 이 연구에서 사망률에 대한 GS 7의 위험도는 GS 6에 비하여 1.7 배(95 % confidence interval [CI], 1.14-2.55; p=0.1)로 나타났다. 저자들은 AS를 시행한 코호트의 사망률이 첫 치료로 적극적 치료를 받은 환자들과 차이가 없기 때문에 70세 이상 국소 전립선암 환자에 대하여 AS가 충분히 선택 가능한 치료법이라고 주장하였다.

Musunuru 등³⁴은 같은 Toronto AS 코호트에서 IR 전립선암군(213명)과 LR 전립선암군(732명)을 나누어 생존율을 비교 분석한 결과를 발표하였다. 이 연구에서 LR 전립선암군은 cT1-T2b, GS 6이면서 PSA ≤ 10 ng/mL으로 정의하였고, AS를 시행 받을 수 있는 IR 전립선암군은 70세 이상이면 cT2 이거나 PSA ≤ 15 ng/mL 혹은 GS ≤ 3+4 이하인 환자로 정의하였다. LR 전립선암군과 IR 전립선암군의 중간 나이와 추적 관찰 기간은 각각 67세(60.6-71.9세), 72세(63.7-76.8세)와 6.5년, 6.7년이었다. IR 전립선암군에서 GS 7은 60%였다. IR 전립선암군의 15년간 전체 생존율, 무전이 생존율, 암 특이 생존율, 무치료 생존율은 LR 전립선암군에 비하여 낮았다. 15년간 무전이 생존율을 좀 더 세분하여 분석해 보면 LR 전립선암군이 95%, IR 전립선암군이 82%이고, 위험도는 3.14 배(95% CI, 1.51-6.53; p=0.001)였다. 15년간 무전이 생존율을 좀 더 세분하여 분석해 보면 GS 6이고

PSA < 10 ng/mL인 군은 94%, GS 6이고 PSA가 10-20 ng/mL인 군은 94%, GS 3+4이고 PSA ≤ 20 ng/mL인 군은 84%, GS 4+3이고 PSA ≤ 20 ng/mL인 군은 63%로, GS 4+3 그룹에서 다른 그룹에 비해 전이위험도가 통계적으로 유의하게 높음을 알 수 있다.

2. University of California, San Francisco 코호트 연구

Cooperberg 등³⁵은 376명의 LR 전립선암군과 90 명의 IR 전립선암군을 비교한 결과를 발표하였다. 이 코호트는 위험군을 나누는 기준으로 Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) score를 사용하였는데 LR 전립선암군은 CAPRA score 0-2점, IR 전립선암군은 3-5점으로 정의하였다. IR 전립선암군은 LR 전립선암에 비하여 나이(64.9세 vs. 62.3세, p<0.01)가 많고, PSA (10.9 ng/mL vs. 5.1 ng/mL, p<0.01)가 높았으며, 양성 생검 비율(20.4% vs. 15.3%, p<0.01)이 높았다. 그러나 4년간 무진행 생존율은 두 군 간의 차이가 없었다(LR 30% vs. IR 35%, p=0.88).

3. ESRPC의 Rotterdam and Helsinki arms 코호트 연구

Bul 등³⁶도 381명의 LR 전립선암군과 128 명의 IR 전립선암군을 비교한 결과를 발표하였다. 이 연구는PRIAS 코호트 환자들을 IR 전립선암군(PSA 10-20 ng/mL, GS 7, 또는 조직검사에서 양성 코어의 수가 3개 이상)과 LR 전립선암군(임상적 병기 T1/T2, PSA ≤ 10 ng/mL, PSA 밀도 < 0.2 ng/mL, GS ≤ 6, 그리고 조직검사 양성 코어의 수가 2개 이하)으로 나누어 비교하였다. 중간 추적 관찰 7.4년 동안 첫 번째 조직검사 후 2.6년이 지나 226명(43.4%)이 적극적 치료를 받았다. 보정된 10년 전체 생존율은 IR 전립선암군이 낮았지만(LR 79.0% vs. IR 64.5%, p=0.003), 전립선암 특이 생존율은 두 전립선암군 간의 차이가 없었다(LR 99.1% vs. IR 96.1%, p=0.44).

PROSTATE TESTING FOR CANCER AND TREATMENT STUDY

Prostate testing for cancer and Treatment (ProtecT) study는 국소 전립선암 환자에게 대해서 능동적 감시 치료와 수술이나 방사선 치료 같은 적극적 치료를 무작위 배정하여 그 결과를 확인한 최초의 3상연구이다.³⁷ 영국의 9개 도시 337개 병원에서 1999년부터 2009년까지 50세부터 69세까지 PSA를 시행하여 그 중 국소 전립선암으로 진단받은 2,664명을 대상으로 이 연구에 참여를 동의한 1,643명에 대해 연구를 시행하였다. Active monitoring을 받은 그룹은 545명, 근치적 전립선절제술을 받은 그룹은 553명, 방사선 치료를

받은 그룹은 545명이었다. 세 그룹의 평균 나이는 62세였고, 중간 PSA 값은 active monitoring 그룹, 근치적 전립선절제술을 받은 그룹, 방사선 치료를 받은 그룹에서 각각 4.7, 4.9, 4.8 ng/mL로 유의한 차이가 없었다. GS의 분포도를 살펴보면 active monitoring 그룹에서 GS 6, 7, 8-10 의 비율은 각각 77%, 20%, 2%이고, 근치적 전립선절제술을 받은 그룹은 각각 76%, 22%, 2%, 방사선 치료를 받은 그룹은 각각 78%, 20%, 3%로 그룹 간의 유의한 차이는 없었다. 여기서 AS가 아닌 active monitoring이라고 한 것은 주로 PSA로만 추적 관찰하였고, 재조직검사나 전립선 magnetic resonance imaging (MRI) 같은 검사는 시행하지 않았으며, trigger 즉, 적극적 치료로의 전환도 PSA 변화로 결정하였기 때문이다. Active monitoring에 처음 배정되었던 545명 중 291명이 (54.8%; 95% CI, 50.4-59.3) 2015년 말까지 적극적 치료로 이행하였고, 그 중 절반이(142명, 49%) 근치적 전립선절제술을, 나머지는 방사선 치료(97명, 33%)나 brachytherapy (22명, 8%) 등을 시행받았다.

종양학적 결과를 보면, 전립선암에 의한 사망이 active monitoring 그룹에서 8명, 근치적 전립선절제술 그룹에서 5

명, 방사선 치료 그룹에서 4명 있었고, 1,000인년 당 전립선암 사망률이 Active monitoring 1.5, 근치적 전립선절제술 0.9, 방사선 치료 0.7로 세 군 간에 통계적인 차이가 없었다 ($p=0.48$). 하지만, 임상적인 진행이나 전이 발생률은 active monitoring 그룹에서 통계적으로 유의하게 높았다(Table 3). 그런데, active monitoring 그룹에는 GS 7이 111명(20%), GS 8도 13명(2%)이나 포함되어 있고, active monitoring 그룹에서 전립선암으로 사망한 환자들은 주로 GS 7이거나 양성 생검 개수가 3개 이상, 즉 high volume, high Grade cancer 환자들로 일반적인 AS 대상군에 포함될 수 없는 환자들이었다.

세 군 간의 functional outcome에서는³⁸ 요실금 항목은 근치적 전립선절제술군에서 제일 좋지 않았고, 배뇨는 근치적 전립선절제술군과 방사선 치료군보다 active monitoring 군에서 더 좋았다. 발기 항목은 근치적 전립선절제술군에서 가장 좋지 않았고 방사선 치료군은 처음에는 좋지 않다가 시간이 지나면서 active monitoring군과 비슷해지는 양상을 보였다. 장기능은 방사선 치료군이 다른 두 군에 비해 좋지 못한 결과를 보여주었고, 신체, 정신 건강 점수

Table 3. Reported outcomes of Prostate testing for cancer and Treatment (ProtecT) study

Variable	Active monitoring (n=545)	Surgery (n=553)	Radiotherapy (n=545)	p-value*
Prostate-cancer mortality				
Total person-yr in follow-up	5,395	5,422	5,339	
No. of deaths due to prostate cancer	8	5	4	
Prostate-cancer-specific survival % (95% CI) [†]				
At 5 yr	99.4 (98.3-99.8)	100	100	
At 10 yr	98.8 (97.4-99.5)	99.0 (97.2-99.6)	99.6 (98.4-99.9)	
Prostate-cancer deaths per 1,000 person-yr (95% CI)	1.5 (0.7-3.0)	0.9 (0.4-2.2)	0.7 (0.3-2.0)	0.48
Incidence of clinical progression				
Person-yr of follow-up free of clinical progression	4,893	5,174	5,138	
No. of men with clinical progression	112 (20.6)	46 (8.3)	46 (8.4)	
Clinical progression per 1,000 person-yr (95% CI)	22.9 (19.0-27.5)	8.9 (6.7-11.9)	9.0 (6.7-12.0)	<0.001
Incidence of metastatic disease [‡]				
Person-yr of follow-up free of metastatic disease	5,268	5,377	5,286	
No. of men with metastatic disease	33 (6.1)	13 (2.4)	16 (2.9)	
Metastatic disease per 1000 person-yr (95% CI)	6.3 (4.5-8.8)	2.4 (1.4-4.2)	3.0 (1.9-4.9)	0.004
All-cause mortality				
Total person-yr in follow-up	5,393	5,422	5,339	
No. of deaths due to any cause	59 (10.8)	55 (9.9)	55 (10.1)	
All-cause deaths per 1,000 person-yr (95% CI)	10.9 (8.5-14.1)	10.1 (7.8-13.2)	10.3 (7.9-13.4)	0.87

CI, confidence interval.

*p-values were calculated with the use of a log-rank test of the null hypothesis of no difference in effectiveness across the 3 treatments. The planned adjusted analysis was not possible owing to the low number of events. [†]Deaths due to prostate cancer were defined as deaths that were definitely or probably due to prostate cancer or its treatment, as determined by the independent cause-of-death evaluation committee. [‡]Disease progression was defined as death due to prostate cancer or its treatment; evidence of metastatic disease; long-term androgen-deprivation therapy; clinical T3 or T4 disease; and ureteric obstruction, rectal fistula, or the need for a permanent catheter when these are not considered to be a complication of treatment.

(physical, mental health score)나, 불안, 우울 항목에서는 세 군 간 차이가 없었다.

적절한 AS 대상을 선별하기 위한 전략

현재까지 보고된 대다수의 AS 코호트들의 결과에서 보듯이 AS를 시행한 환자들의 전립선암 특이 사망률은 매우 낮지만, AS 환자들의 대략 1/4에서 1/3정도가 진행으로의 고위험군으로 재분류되어 적극적 치료법으로 전환하고 있다. 역시 관건은 얼마나 효과적으로 진행으로의 위험성이 높은 환자군을 선별해 내고, 보다 많은 AS 대상 환자들을 포함시킬 수 있는가 하는 문제일 것이다. 그리고 무엇보다도 AS 대상 환자의 선정 및 추적 관찰에서 가장 중요한 역할을 하는 전립선 생검에서 misclassification 또는 underestimation을 얼마나 줄일 수 있는가 하는 문제와 이를 극복할 수 있는 다양한 방법들에 대한 연구 개발이 필요하다. AS 대상 환자의 선정 및 추적 관찰에서 가장 중요한 역할을 하는 전립선 생검에 관하여 몇몇 연구들^{39,41}에서는 21 코어 또는 그 이상 확장 생검이 표준 생검이나 12 코어 생검에 비해 진단율을 높이고, 중앙용적이나 예후 예측에 더 도움이 된다고 주장하였다. 하지만 Ukimura 등⁴²이 최근 5년간 전립선 생검 관련 연구들을 모두 분석해 본 결과, 생검 수를 12-14개 이상으로 늘리는 것이 양성 생검률을 늘리지 못할 뿐 아니라 임상적 유용성을 더 좋게 하지는 못한다고 하였다. European Association of Urology와 NCCN 가이드라인에서도 첫 번째 조직검사로 12 코어 생검과 필요 시 직장수지검사나 전립선 초음파에서 의심되는 부위에 대한 추가 생검을 권장했고, 전립선의 anterior 부위나 이행대를 포함한 확장 생검은 재조직검사 때 고려할 수 있지만, 첫 번째 조직검사 때는 불필요하다고 하였다. 무엇보다도 첫 번째 조직검사에서의 misclassification이 상당하므로 이른 시기에 전립선의 anterior 부위를 포함한 재조직검사(repeat biopsy)가 가장 중요하겠고, 이에 MSKCC 그룹처럼 AS 시작 전에 재조직검사(confirmatory or restaging biopsy)를 시행하여 sampling error를 줄이고 AS를 유지하는 환자들의 비율도 늘릴 수 있다는 주장도 있다.⁴³

최근에는 Multiparametric MRI (mpMRI)가 high-grade 전립선암에 대한 negative predictive value가 94%-97%로 높아⁴⁴ 그 역할이 기대가 되고 있고, 적절한 AS 대상자를 결정하는데 유용한 도구로 각광을 받고 있다. 아직까지 AS 코호트에서 mpMRI를 이용한 장기 연구 결과가 보고된 것은 없지만 예비 연구 결과를 보면 mpMRI와 magnetic resonance (MR) targeted biopsy가 적절하지 못한 AS 대상자를 29% 정도 감소시켜 AS 대상자를 결정하는데 추가적인 도움이 되는 것

으로 보고되고 있다.⁴⁵ 하지만, AS 모니터링에서의 유용성은 아직 확립되어지지 않았고, 추가적인 장기 연구 결과가 필요하다. 현재 Toronto 그룹과 PRIAS 그룹에서는 adverse PSA kinetics를 보이는 환자들에서 mpMRI를 보조 수단으로 사용하고 있다. 그리고, MRI에서 음성이거나 변화가 없는 경우는 재조직검사를 생략하는 protocol에 대해서도 장기 연구가 진행이 되고 있다.

여러 가지 molecular biomarker들을 AS protocol에 포함해서 사용하고 있는데, serum biomarker인 %p2PSA, prostate health index, 그리고 4-K score, 그리고 tissue biomarker인 Oncotype DX, Prolaris 등이 좋은 결과를 보여주고 있어 앞으로 유용할 것으로 기대가 된다.⁴⁶⁻⁵³

마지막으로 전립선 생검에서 Gleason grade가 절대적으로 중요한데, Epstein 등이 새로운 Gleason grading system을 제시하였는데, 전체 5 그룹이고, GS 6가 가장 낮은 score로 grade group 1, GS 7 (3+4)은 grade group 2, GS 7 (4+3)은 grade group 3, GS 8은 grade group 4, GS 9-10을 grade group 5로 정의하였다.⁵⁴ 새로운 grading system으로 5개 기관 2만여명의 근치적 전립선절제술을 시행한 환자들을 대상으로 검증을 해 보았을 때, BCR-free survival에 대한 예측률이 보다 더 정확함을 보여 주었다.⁵⁵ 또한 2014년 ISUP consensus meeting에서 새로 바뀐 내용들 중에 주목할 만한 것은 GS 7 전립선암에서 Gleason pattern 4의 percentage를 표기할 것을 권고하고 있다.⁵⁶ GS 3+4 전립선암의 예후가 Gleason pattern 4가 1%이나, 또는 50%이나에 따라 확실히 달라질 수 있다는 얘기이다. 또한, GS 7 전립선암에서 Gleason pattern 4의 percentage를 표기하는 것이 FIR 전립선암 환자들의 AS 대상자를 늘릴 수 있는 중요한 진단적 도구가 될 수 있을 것이다.

요 약

현재까지 보고된 AS 코호트들의 결과를 보면 LR 전립선암 환자들은 전이 발생률이나 전립선암 특이 사망률이 매우 낮았다. IR 전립선암 환자들에 대한 AS의 결과는 많지 않지만, 현재까지의 결과들을 보았을 때 결국엔 추가적인 치료를 받을 가능성이 높긴 하지만, 장기 치료의 관점에서 나쁘지 않은 결과를 보여주었다. 무작위 3상연구인 ProtecT study 결과 active monitoring 그룹에서 임상적 진행비율은 높았지만, active monitoring, 근치적 전립선절제술, 방사선 치료 세 그룹에서 전립선암 특이 사망률은 유의한 차이가 없이 낮았고, functional outcome에서는 active monitoring 그룹이 다른 그룹에 비해 불안, 우울 등 정신적, 육체적 삶의 질 저하 없이 더 좋은 결과를 보여주었다. 보다 더 효율적인

AS 대상 환자의 선별과 추적 관찰을 위해 현재 mpMRI 및 MR targeted biopsy, 그리고 다양한 molecular biomarker, 새로운 Gleason grading system들이 사용되고 있다. 또한, Gleason 7 cancer에서 Gleason pattern 4의 percentage를 포기하는 것이 적절한 AS 대상 환자를 선별하기 위해 필요해 보인다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자(들)은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866-71.
- Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981-90.
- Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-9.
- Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178(3 Pt 2):S14-9.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- 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.
- van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, Aus G, Pihl CG, Wolters T, 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.
- Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:355-7.
- van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH, Freedland SJ, Graefen M, Vickers A, et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2013;64:204-15.
- Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990-2013. *JAMA* 2015;314:80-2.
- Zumsteg ZS, Zelefsky MJ. Short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer undergoing dose-escalated radiotherapy: the standard of care? *Lancet Oncol* 2012;13:e259-69.
- Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:823-7.
- Kang DE, Fitzsimons NJ, Presti JC Jr, Kane CJ, Terris MK, Aronson WJ, et al. Risk stratification of men with Gleason score 7 to 10 tumors by primary and secondary Gleason score: results from the SEARCH database. *Urology* 2007;70:277-82.
- Khoddami SM, Shariat SF, Lotan Y, Saboorian H, McConnell JD, Sagalowsky AI, et al. Predictive value of primary Gleason pattern 4 in patients with Gleason score 7 tumours treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;94:42-6.
- Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TJ, Zincke H. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol* 2001;166:1692-7.
- Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, Delprado W, Turner JJ, Golovsky D, et al. Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer* 2003;98:2560-5.
- Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, Leibovich BC, Sebo TJ, Myers RP, et al. Trends in distribution and prognostic significance of Gleason grades on radical retropubic prostatectomy specimens between 1989 and 2001. *Cancer* 2006;106:2630-5.
- Serrano NA, Anscher MS. Favorable vs unfavorable intermediate-risk prostate cancer: a review of the new classification system and its impact on treatment recommendations. *Oncology (Williston Park)* 2016;30:229-36.
- Raldow AC, Zhang D, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Risk group and death from prostate cancer: implications for active surveillance in men with favorable intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:334-40.
- Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:19-30.
- Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379-85.
- Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-7.
- Godman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63:101-7.
- Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, Shinohara K, Perez N, Greene KL, et al. Extended followup and risk factors for dis-

- ease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. *J Urol* 2015;193:807-11.
25. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amissah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-7.
26. Thompson JE, Hayen A, Landau A, Haynes AM, Kalapara A, Ischia J, et al. Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. *BJU Int* 2015;115:884-91.
27. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603.
28. Thomsen FB, Røder MA, Hvarnæs H, Iversen P, Brasso K. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60:A4575.
29. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. 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.
30. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, et al. A decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016;70:954-60.
31. Hong SK, Sternberg IA, Keren Paz GE, Kim PH, Touijer KA, Scardino PT, et al. Definitive pathology at radical prostatectomy is commonly favorable in men following initial active surveillance. *Eur Urol* 2014;66:214-9.
32. Tosoian JJ, Sundi D, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Schaeffer EM, et al. Pathologic outcomes in favorable-risk prostate cancer: comparative analysis of men electing active surveillance and immediate surgery. *Eur Urol* 2016;69:576-81.
33. Yamamoto T, Musunuru B, Vesprini D, Zhang L, Ghanem G, Loblaw A, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. *J Urol* 2016;195:1409-14.
34. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the sunnybrook experience. *J Urol* 2016;196:1651-8.
35. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:228-34.
36. Bul M, van den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:1672-7.
37. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24.
38. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1425-37.
39. Numao N, Kawakami S, Yokoyama M, Yonese J, Arisawa C, Ishikawa Y, et al. Improved accuracy in predicting the presence of Gleason pattern 4/5 prostate cancer by three-dimensional 26-core systematic biopsy. *Eur Urol* 2007;52:1663-8.
40. Ploussard G, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. The role of biopsy core number in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2009;56:891-8.
41. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Vacherot F, Vordos D, et al. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol* 2014;65:154-61.
42. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 2013;63:214-30.
43. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2013;189(1 Suppl):S19-25.
44. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. *Eur J Radiol* 2011;77:340-5.
45. Stamatakis L, Siddiqui MM, Nix JW, Logan J, Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in confirming eligibility for active surveillance for men with prostate cancer. *Cancer* 2013;119:3359-66.
46. Isharwal S, Makarov DV, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program. *Urology* 2011;77:763.e1-6.
47. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, Elliot DJ, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1131-6.
48. Hiraoka H, Sugimoto M, Ito K, Shiraishi T, Kakehi Y. The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:257-63.
49. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade

- heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol* 2014;66:550-60.
50. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:123-31.
51. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, Mesher D, Møller H, Reid JE, et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2012;106:1095-9.
52. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, Tennstedt P, Reid J, Welbourn W, et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol* 2014;192:409-14.
53. Freedland SJ, Gerber L, Reid J, Welbourn W, Tikishvili E, Park J, et al. Prognostic utility of cell cycle progression score in men with prostate cancer after primary external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:848-53.
54. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013;111:753-60.
55. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016;69:428-35.
56. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-52.