임상적으로 무의미한 전립선암의 예측인자와 그 진단적 유용성

The Diagnostic Value of Predictive Factors for Clinically Insignificant Prostate Cancer

Hye Won Lee, Kyung Won Kwak, Hyun Moo Lee, Han Yong Choi

From the Department of Urology, Sungkyunkwan University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In the present study, we identified the pre-operative predictive factors of insignificant prostate cancer and we analyzed their diagnostic accuracy.

Material and Methods: Of a total 343 patients who had undergone radical prostatectomy, 33 patients (9.6%) were diagnosed with insignificant cancer that was characterized by a total cancer volume ≤0.5cc, a Gleason score (GS)≤6, a T stage≤2c and no positive surgical margin. We found the statistically significant factors after comparing of preoperative clinicopathological findings between two groups and determined the diagnostic accuracy of the identified predictors.

Results: Of several factors, prostate-specific antigen (PSA) level (p=0.04, odds ratio (OR)=4.3 3.589≤95%confidence interval (CI)≤5.692), PSA density (PSAD) (p=0.01, OR=6.6, 2.115≤95%CI≤278.826), biopsy GS (p=0.03, OR=4.6, 1.114≤95%CI≤12.568) and volume of the largest cancer (p=0.02, OR=5.6, 2.471≤95%CI≤9.725) were analyzed as independent predictors of insignificant cancer. The volume of the largest cancer was the most precise predictor (AUC=0.791), followed by the PSAD (AUC=0.748) and the PSA level (AUC=0.677) in the ROC (receiver operating characteristic) curve analysis. The sensitivity, specificity and positive predictive value for predicting insignificant cancer were 10.3%, 63.7% and 12.8% at a PSA level of 10ng/ml, and 44.8%, 16.8% and 26.3% at a PSAD of 0.15ng/ml/ml, and 13.8%, 53.8% and 14.2% at a volume of the largest cancer of 50%, respectively. Even with using a combination of these three factors as well as a biopsy GS≤6, only 53% of insignificant prostate cancer could be predicted preoperatively.

Conclusions: In our study, PSA level, PSAD, biopsy GS and volume of the largest cancer were identified as predictors of insignificant cancer in spite of their unsatisfactory diagnostic accuracy. **(Korean J Urol 2008;49: 398-403)**

Key Words: Prostate cancer, Prostatectomy, Insignificant, Predictive

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 5 호 2008

성균관대학교 의과대학
비뇨기과학교실

이혜원 · 곽경원 · 이현무 · 최한용

접수일자 : 2008년 1월 29일
채택일자 : 2008년 3월 20일

교신저자: 최한용
삼성서울병원 비뇨기과
서울특별시 강남구 일원동
50번지
㉾ 135-710
TEL: 02-3410-3551
FAX: 02-3410-3027
E-mail: hanyong.choi@samsung.com

서 론

임상적으로 무의미한 전립선암 (insignificant prostate cancer)은 부검 또는 방광암으로 방광전립선적출술 시 우연히 발견되면서 전이나 사망을 초래하지 않는 생물학적 무활동성 암으로, 기존의 여러 연구 결과를 토대로 일반적으로 고도로 분화된 전립선에 국한된 상태로 제시되어 왔다.[1,2] 전립선암 진단을 위한 혈중 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)치 측정방법이 1990년대 이후 광범위하게 도입되고 전립선 생검기술이 향상되면서, 임상적으로 환자들의 예후나 생존에 거의 영향을 미치지 않는 무의미한 전립선암의 과잉진단 및 치료문제가 제기되고 있다. 최근 PSA 선별검사로 발견되는 전립선암의 15-37%가 과잉진단된 경우이고,[3] 근치적 전립선적출술 시행 후 검체의 병리학적 분석에서 무의미한 전립선암으로 진단되는 비율이 8.3-30.7%

라고 발표된 바 있다.[2,4,5] 무의미한 전립선암의 경우 진단 즉시 근치적 전립선적출술을 비롯한 적극적인 치료를 시행할 경우 높은 완치율을 기대할 수 있으나 치료와 관련된 부작용은 삶의 질에 부정적인 영향을 초래할 수 있고, 특히 일정 부분의 환자에서는 치료 없이 주기적인 관찰요법만으로 양호한 생존율을 기대할 수 있다. 따라서 즉각적인 전립선암 치료가 어려운 다른 질환을 동반한 고령의 환자나 또는 근치적 치료에 따른 부작용을 원하지 않는 젊은 연령의 환자에 있어 무의미한 전립선암을 술 전 선별하여 과잉치료를 피할 수 있게 하는 예측 인자의 제시는 중요하다. Epstein 등[2]은 무의미한 전립선암의 예측인자로 PSA 밀도 (PSA density; PSAD) 0.15ng/ml/ml 미만, 글리손점수 (Gleason score; GS) 6 이하, 6 코어 생검 시 3 코어 미만에서 양성, 단일양성코어 최대종양부피 50% 이하를 제시하면서 이 기준을 만족할 경우 79%의 양성예측률을 보인다고 하였고, 다른 여러 연구에서도 전립선 생검소견과 PSA를 이용하여 정확성이 향상된 무의미한 전립선암의 예측모델을 제시하고자 하였다.[6-11] 그러나 Epstein 등[2]이 제시한 기준을 만족하는 경우도 8.5%는 전립선적출술 시행 후 병리소견에서 전립선에 국한되지 않은 유의한 암이었고, 전립선 생검에서의 GS와 종양부피가 술 후 최종적인 병리소견을 정확히 반영하지 못한다는 이전 연구 결과들이 보여주듯,[4,10,12] 현재까지는 술 전 인자들의 조합으로 무의미한 전립선암을 정확하게 예측하는 것은 한계가 있다. 본 연구에서 저자들은 근치적 전립선적출술 후 병리소견에서 무의미한 전립선암의 기준을 만족한 환자들의 술 전 임상 특성을 분석하여 무의미한 전립선암의 예측인자와 이들의 진단적 유용성을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

1995년부터 2007년까지 본원에서 회음부 또는 치골후 접근을 통한 근치적 전립선적출술을 시행 받은 환자 중 신보조호르몬요법이나 경요도전립선절제술을 시행 받은 환자를 제외한 후 수술 전후의 임상 정보가 명확한 총 343명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 무의미한 전립선암은 병리 소견에서 종양부피가 0.5ml 미만, GS 7 미만이면서, 전립선피막이나 정낭의 침범 그리고 절단면 양성소견이 없는 전립선에 국한된 상태로 정의하였다.[13] 이 기준으로 대상 환자들을 무의미한 전립선암군 (n=33, 9.6%)과 유의한 전립선암군 (n=310, 93.4%)으로 구분한 후, 술 전 혈중 PSA와 PSAD, 전립선생검 시 GS와 전체 중 양성코어비율, 단일양성코어 최대종양부피, 임상적 병기 등을 포함한 임상특성을 두 군 간 비교 분석하였다. 임상적 병기는 직장수지검사, 경직장초음파검사 (transrectal ultrasonography; TRUS), 컴퓨터단층촬영 (CT), 전립선 자기공명영상촬영 (MRI), 골주사촬영 결과를 참고하여 2002년 TNM 병기 분류에 따라 결정하였다. 유의한 예측인자 각각의 수신자수행특성 (receiver operating characteristic; ROC) 곡선을 작성하여 각 인자의 절단치를 결정하였고, 각 인자의 절단치에 따른 민감도, 특이도, 양성예측률을 구하여 그 진단적 정확성과 유용성을 분석하였다. 통계 분석은 chi-square test, Mann-Whitney U test, logistic regression을 이용하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 통계프로그램은

Table 1. Comparison of clinical tumor characteristics of the 343 patients and who are stratified by the pathological insignificance of their cancer

Tumor characteristics	Insignificant prostate cancer (n=33)	Significant prostate cancer (n=310)	p-value
Mean age±SD	61.3±5.6	63.9±6.0	0.011
Mean PSA±SD (ng/ml)	7.3±6.0	11.6±6.0	<0.001
Mean PSA density±SD (ng/ml/ml)	0.26±0.48	0.40±0.45	<0.001
No. of clinical stage (%): ≤T2c vs >T2c			0.041
≤T1c	15 (45.5%)	73 (23.9%)	
T2a/b/c	12 (36%)	122 (39.4%)	
≥T3	6 (18.5%)	115 (37.1%)	
No. of biopsy Gleason score (%):			<0.001
≤6 vs >6			
≤6	29 (87.9%)	144 (46.5%)	
7	4 (12.1%)	104 (33.5%)	
≥8	0	62 (20%)	
Mean percentage of cancer per biopsy set±SD (%)	18.8±16.0	35.1±22.1	<0.001
Mean tumor volume of largest cancer±SD (%)	16.2±20.4	43.6±30.1	<0.001

PSA: prostate-specific antigen

Table 2. The univariate and multivariate analyses of the pre-operative parameters for insignificant prostate cancer

Pre-operative parameter	Univariate		Multivariate	
	p-value	OR	95% CI	p-value
PSA	<0.001	4.252	3.589-5.692	0.039
PSAD	<0.001	6.561	2.115-278.826	0.010
Percentage of cancer per biopsy set	0.008	0.871	0.946-1.020	0.351
Tumor volume of largest cancer	<0.001	5.643	2.471-9.725	0.018
Biopsy GS (≤6 vs ≥7)	<0.001	4.558	1.114-12.568	0.033
Clinical staging	0.654	0.036	0.773-1.237	0.850

PSA: prostate-specific antigen, PSAD: prostate-specific antigen density, GS: Gleason score, OR: odds ratio, CI: confidence interval

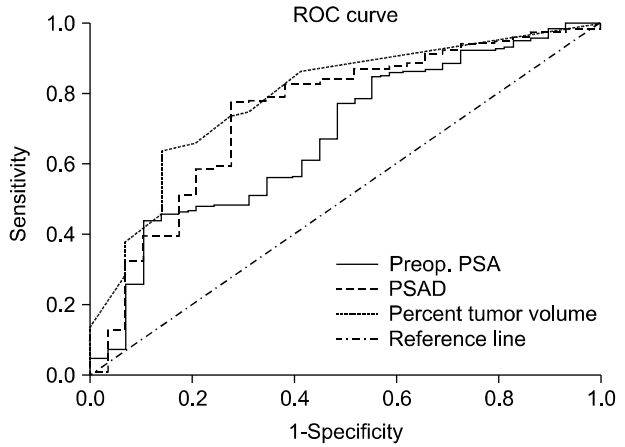


Fig. 1. The ROC curve analysis of the PSA, PSAD and the volume of the largest cancer for predicting insignificant prostate cancer is shown below. Area under curve: volume of the largest cancer; 0.791 PSAD; 0.748 PSA; 0.677. ROC: receiver operating characteristic, PSA: prostate-specific antigen, PSAD: prostate-specific antigen density, PPV: positive predictive value.

Table 3. The sensitivity, specificity and PPV of each parameter for predicting insignificant prostate cancer

Preoperative parameter	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV(%)	AUC
PSA (ng/ml)				0.677
5	55.2	18.8	22.3	
10	10.3	63.7	12.8	
20	6.9	87.7	10.0	
PSAD (ng/ml/ml)				0.748
0.10	72.4	6.2	30.3	
0.15	44.8	16.8	26.3	
0.20	27.6	28.4	19.2	
Tumor volume of the largest cancer (%)				0.791
10	41.4	13.7	26.6	
25	20.7	33.9	18.8	
50	13.8	53.8	14.2	

PSA: prostate-specific antigen, PSAD: prostate-specific antigen density, PPV: positive predictive value, AUC: area under curve

SPSS version 12.0을 이용하였다.

결 과

전체 343명 중 무의미한 전립선암군과 나머지군의 술 전 임상적 특성은 Table 1과 같다. 무의미한 전립선암군의 혈중 PSA치는 7.3±6.0ng/ml, PSAD는 0.26±0.48ng/ml/ml, 전체 코어 중 양성코어비율은 18.8±16.0%, 단일양성코어 최대종양부피는 16.2±20.4%이고, 생검 시 GS 6 이하가 29명 (87.9%), 7은 4명 (12.1%), 8 이상은 없었다. 두 군의 비교에서 진단 당시 연령, PSA와 PSAD, 생검 GS와 양성코어비율, 단일양성코어 최대종양부피, 임상적 병기 등을 포함한 모든 인자들이 유의한 차이를 보였다 (Table 1). 이 인자들 중 통계적으로 유의한 예측인자들은 (p-value, 95% CI) PSA (0.04, 3.589-5.692), PSAD (0.01, 2.115-278.826), 단일양성코어 최대종양부피 (0.02, 2.471-9.725), 생검 GS 6 이하 (0.33, 1.114-12.568)로 분석되었다 (Table 2). ROC 곡선을 작성하였을 때 단일양성코어 최대종양부피가 가장 정확한 예측 인자였고 (AUC=0.791) 다음으로 PSAD (AUC=0.748), PSA (AUC=0.677)의 순서였다 (Fig. 1). 단일양성코어 최대종양부피 50% 미만의 경우 민감도는 13.8%, 특이도 53.8%, 양성예측률은 14.2%, PSA가 10ng/ml 이하의 경우 민감도 10.3%, 특이도 63.7%, 양성예측률 12.8%였으며, PSAD가 0.15ng/ml/ml 이하의 경우 민감도 44.8%, 특이도 16.8%, 양성예측률 26.3%였고, GS 6 이하를 포함한 4가지 예측인자를 조합한 경우에도 양성예측률이 53%에 불과하여 이 예측인자들의 무의미한 전립선암에 대한 진단의 정확성은 저조한 것으로 분석되었다 (Table 3).

고 찰

PSA가 전립선암 선별검사로 도입되고 전립선 생검기술이 발달하면서 직장수지검사에서의 결절촉진(cT2)보다는 무증상의 PSA 상승(cT1)으로 진단되는 비율이 증가하였고,[14] 이와 함께 전립선암 진단 병기의 하향 변동이 동반되면서 무의미한 전립선암의 과잉진단 및 치료에 대한 우려가 제기되고 있다. 최근 근치적 전립선적출술을 시행받은 환자 중 5.8-26%가 무의미한 전립선암으로 진단되는데,[1,5,14] 본 연구 결과에서도 9.6%의 유사한 무의미한 전립선암 비율을 나타냈다. 임상적 병기 결정에서 국소적 전립선암으로 판단된 경우 근치적 전립선적출술이나 방사선치료 등의 즉각적인 치료나 조심스러운 관찰요법 등이 선택가능한 치료 방안이다. 이전까지는 치료 불가능한 상태로의 전립선암 진행가능성과 환자들의 암에 대한 불안감 때문에 대부분 즉각적이고 적극적인 치료를 선호하였으나, 기대여명이 길고 삶의 질이 중요하게 고려되는 젊은 연령의 환자나, 고령이면서 다른 동반질환을 가진 기대여명이 10년 이하인 환자에서 우연히 무의미한 전립선암이 발견되는 경우 조심스러운 관찰요법을 일차적으로 고려할 수 있다. 전립선암의 임상적 중요성에 대한 술 전 예측인자는 관찰요법에 적합한 환자의 선정기준을 마련하고 한편으로는 즉각적인 근치적 치료를 시행한 경우 높은 완치율을 기대할 수 있는 환자를 선별하는 데 필수적인 요소이므로, 높은 정확도를 갖는 무의미한 전립선암의 예측인자모델을 제시하는 것은 매우 중요한 과제이다.

전립선암의 종양부피는 GS, 림프절 전이여부, 종양의 진행 여부과 관련이 있기 때문에,[1] 여러 연구들에서는 주로 종양의 부피와 GS, 전립선에의 국한 여부를 무의미한 전립선암의 기준으로 제시해왔다.[1,2,15,16] 본 연구에서는 여러 연구에서 가장 많이 인용된 Ohori[15]의 종양부피 0.5ml 미만, GS 7 미만이면서 전립선에 국한된 상태 기준을 적용하였고, 그 결과 유의한 예측 인자로 PSA, PSAD, 단일양성코어 최대종양부피, 생검 시 GS가 제시되었다. 이전 연구에서 단일양성코어 종양길이 5% 미만과 글리손 등급 3 이하[17]나 GS 6 이하와 3mm 이하 길이의 단일코어양성 등[18]이 무의미한 전립선암의 술 전 예측인자로 보고되었듯, 무의미한 전립선암 환자군을 후향적으로 분석하여 전립선 생검소견과 PSA로 술 전에 이를 예측할 수 있는 여러 모델들이 발표되었다. 그러나, 각 연구에서의 표준화되지 못한 무의미한 전립선암의 진단기준과 생검부위나 개수 등의 생검기술, 전립선암 유병률을 포함한 연구대상의 다양한 특성, 생검소견/ 병리소견/ PSA와 질병특이 생존율과의 연관성 부족 등으로 기존에 제시된 예측 모델들의 민감도, 특이도, 양성예측율은 연구마다 다양하고 그 예측력도 만족스럽지 못한 것이 사실이다.[4,5,8] PSA와 전립선부피, 임상병기, GS 등을 이용한 노모그램은 45%의 저조한 양성예측률을 보이고[19] 본 연구에서도 PSA 10ng/ml 이하, PSAD가 0.15ng/ml/ml 이하, 단일양성코어 최대종양부피 50% 미만, GS 6 이하를 모두 만족하는 경우에도 47%는 술 후 유의한 전립선암으로 나타나 예측 인자만으로 관찰요법이 가능한 무의미한 전립선암 환자를 선별하기에는 적절하지 않음을 알 수 있었다.

PSA는 전립선암에 특이적이지 않고 종양의 크기가 작을 경우 PSA의 상승이 없을 수 있기 때문에 PSA나 PSAD의 무의미한 전립선암의 예측인자로서의 가능성과 가치에 대한 논란이 많다. 2mm 이하의 단일양성코어 종양길이와 PSAD 0.1ng/ml/ml 이하는 53%의 민감도와 75%의 양성예측률을 보인다는 보고가 있기는 하나[6] Augustin 등[5]은 PSAD＜0.15ng/ml/ml와 5% 이하의 단일양성코어 최대종양부피의 양성예측률은 27.2%에 불과하다고 하였고, Sohn 등[20]도 비정상 초음파, 직장수지검사를 보이는 PSA 4ng/ml 이하의 전립선암 환자에서 임상적으로 의미 있는 전립선암의 빈도가 63.2%로 높았다고 보고하였다. 또한 혈중 PSA가 3.0-4.0ng/ml인 환자군과 4.1-10.0ng/ml인 환자군을 비교하였을 때 전립선생검시 양성률이나 전립선적출술 후 병리결과에서 유의한 차이가 없었다.[21] PSA의 한계를 보완하기 위해 PSA 증가속도 (PSA velocity; PSAV)가 새로운 예측인자로 제시되었는데, PSAV＞2ng/ml/year의 86%에서 1ml 이상의 종양부피를 보이고,[22] 술 전 PSAV가 술 후 PSA doubling time과 연관이 있어[23] PSAV는 현재 종양부피와 함께 종양의 생물학적 공격성을 대변할 수 있는 독립적인 표지자로 대두되고 있다.

GS는 전립선암의 생물학적 공격성, 술 후 생화학적 또는 임상적 재발 위험성과 관련있는 강력한 인자이다. 전립선생검소견에서 종양의 부피측정 외에 정확한 GS 판정도 필수적인데[24] 6부위 생검의 경우에 약 33%에서 술 후 GS가 상향조정되고, 생검 부위를 8군데 이상으로 증가시킴으로써 술 후 상향조정가능성을 22%로 줄일 수 있다는 사실[25]은 전립선 생검 기술의 발달과 세심한 병리판독이 정확한 GS 결정에 중요함을 반영한다. 그러나 GS는 전립선암 사망률에 대한 예측의 정확성이 그리 높지 않고[22] 중등도 분화 중 일부는 저분화 단계로 역분화하여 빠른 질병진행속도와 불량한 예후를 보여주는 등 다양한 생물학적 특성을 갖는다. 현재 GS 8 이상이라는 기준을 제외하고는 전립선암의 생물학적 유의성에 대한 정보를 제공하는 임상적, 병리적, 방사선학적 표지자가 없기 때문에, 약 70% 이상이 GS 6 또는 7로 진단되는 현 시점에서 이들 간의 임상적 중요성을 구별

하여 치료 방침을 결정하는 데 도움이 될 수 있는 보완적인 생물학적 표지자의 개발이 필요하다.

본 연구에서는 전립선 생검에서 전립선암 양성코어비율은 유의한 예측인자로 분석되지 않았는데, 이는 Kim 등[23]이 12부위 확대 전립선 생검을 통하여 발견된 단일양성코어 전립선암의 대부분이 임상적으로 의미 있는 암이고, 이들 중 저등급의 GS를 보이는 경우에도 임상적으로 무의미한 암은 15.6%에 불과하다고 한 발표와 일치한다. 이들은 전립선 생검 시 발생되는 조직 채취의 오류 가능성과 분화도가 좋은 적은 용적의 전립선암에 대한 임상적 의의에 대한 규명이 정확히 이루어지지 않았기 때문에 이들에게 대기관찰요법을 적극적으로 권할 수 없다고 주장하였다. 전립선 생검의 종양 용적만으로 전체 전립선에서의 종양 용적을 예측할 수 없고,[4,8,10,12] 현재 종양의 부피를 정확히 측정할 수 있는 영상 검사가 존재하지 않는 상태에서 전립선 생검기술의 개선과 생검조직의 세심한 분석은 필수이다.

Hyun 등[26]은 전립선의 좌우 측외측에서 생검을 3개씩 추가로 시행하여 12개의 생검조직을 얻는 확대 생검법과 면역조직화학 염색법을 병용하여 임상적으로 무의미한 암종으로 분류된 59예 중에서 근치적 전립선적출술을 받은 37명 환자의 64.9%에서 술 후 임상적으로 의미있는 전립선암이었으며, 따라서 임상적으로 무의미한 암종을 줄이기 위해서 미세암종을 암종이 아니라고 판독하거나 ASAP 진단을 남발해서는 안 된다고 하였다.

본 연구는 단일센터의 환자만을 모집단으로 하여 선택적 교란의 가능성이 있고 분석에 포함된 환자수가 적어 통계적인 유의성이 떨어질 수 있다는 점, 모집단 환자 간에 생검기술이 표준화되지 못한 점, 전립선의 크기가 작은 동양인의 특성을 고려한 무의미한 전립선암의 새로운 기준을 적용하지 못한 점 등의 한계를 갖고 있다. 그리고 본 연구에서 무의미한 전립선암의 유의한 예측인자로 분석된 PSA, PSAD, 단일양성코어 최대종양부피, 생검 GS를 이용한 예측 모델은 조심스러운 관찰요법의 선정 기준이 될 정도의 정확성을 지니지 못하기 때문에 다양한 보완책이 모색되어야 할 것이다. 예를 들어 p53, Ki-67, Bcl-2를 포함한 분자생물학적 표지자나 종양의 부피를 술 전에 정확하게 측정할 수 있는 MRI나 MR spectroscopic imaging의 개발, 전립선 생검기술의 세련화, PSAV나 PSA doubling time과 같은 PSA kinetics의 고려 등이 그 예이다. 향후 다기관 대규모 환자군을 대상으로 동양인의 특성을 고려한 무의미한 전립선암의 새로운 정의를 마련하고, 이들의 질병 경과를 추적관찰하여 생화학적 재발이나 임상적 재발, 질병특이생존율 등 이들의 실제적인 임상적 유의성을 검증하는 과제가 추가되어야 할 것이다.

결 론

무의미한 전립선암을 종양 부피가 0.5ml 미만, GS 7 미만의 전립선에 국한된 상태로 정의하였을 때 술 전 이를 예측할 수 있는 유의한 인자는 PSA, PSAD, 단일양성코어 최대종양부피, 생검 시 GS로 분석되었다. 그러나 단일양성코어 최대종양부피 50% 미만, PSAD 15ng/ml/ml 이하, 혈중 PSA치 10ng/ml 이하, GS 6 이하의 4가지 조건을 모두 만족하는 경우에도 47%는 술 후 유의한 전립선암으로 진단되어 이들 인자만으로 조심스러운 관찰 등의 대기요법 시행을 결정하는 것은 무리가 있을 것으로 생각하며, 높은 진단적 정확성을 갖는 무의미한 전립선암 예측 모델 마련을 위해 향후 대규모 집단을 대상으로 추가적인 전향적 임상연구가 절실하게 요구된다.

REFERENCES

1. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. Cancer 1993;71(3 Suppl):933-8
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;271:368-74
3. Klein EA. What is 'insignificant' prostate carcinoma? Cancer 2004;101:1923-5
4. Anast JW, Andriole GL, Bismar TA, Yan Y, Humphrey PA. Relating biopsy and clinical variables to radical prostatectomy findings: can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? Urology 2004;64:544-50
5. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. Eur Urol 2003;43:455-60
6. Wang X, Brannigan RE, Rademaker AW, McVary KT, Oyasu R. One core positive prostate biopsy is a poor predictor of cancer volume in the radical prostatectomy specimen. J Urol 1997;158:1431-5
7. Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, Keetch DW, Humphrey PA. Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. Mod Pathol 1998;11:543-51
8. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Pathologic findings and prostate specific antigen outcome after radical prostatectomy for patients diagnosed on the basis of a single microscopic focus of prostate carcinoma with a gleason score </= 7. Cancer 2000;89:1810-7
9. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5

MM or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen density. J Urol 2003;170:370-2
10. Ravery V, Szabo J, Toublanc M, Boccon-Gibod LA, Billebaud T, Hermieu JF, et al. A single positive prostate biopsy in six does not predict a low-volume prostate tumour. Br J Urol 1996;77:724-8
11. Boccon-Gibod LM, Dumonceau O, Toublanc M, Ravery V, Boccon-Gibod LA. Micro-focal prostate cancer: a comparison of biopsy and radical prostatectomy specimen features. Eur Urol 2005;48:895-9
12. Lee AK, Doytchinova T, Chen MH, Renshaw AA, Weinstein M, Richie JP, et al. Can the core length involved with prostate cancer identify clinically insignificant disease in low risk patients diagnosed on the basis of a single positive core? Urol Oncol 2003;21:123-7
13. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. J Urol 1996;156:1059-63
14. Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? J Urol 1997;157:2212-8
15. Ohori M. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol 1994; 152:1714-30
16. Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1997;157:2206-9
17. Gardner TA, Lemer ML, Schlegel PN, Waldbaum RS, Vaughan ED Jr, Steckel J. Microfocal prostate cancer: biopsy cancer volume does not predict actual tumour volume. Br J Urol 1998;81:839-43
18. Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, McNeal JE, Stamey TA. Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. Urology 1995;45:75-80
19. Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. J Urol 1998;159:1431-6
20. Sohn DW, Byun SS, Lee SE. Predictive factors and characteristics of the prostate cancer in patients with serum PSA levels equal or less than 4.0ng/ml. Korean J Urol 2005; 46:565-8
21. Park HK, Hong SK, Byun SS, Lee SE. Comparison of the rate of detecting prostate cancer and the pathologic characteristics of the patients with a serum PSA level in the range of 3.0 to 4.0ng/ml and the patients with a serum PSA level in the range 4.1 to 10.0ng/ml. Korean J Urol 2006;47:358-61
22. Andren O, Fall K, Franzen L, Andersson SO, Johansson JE, Rubin MA. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. J Urol 2006;175:1337-40
23. Kim YJ, Lee SC, Chang IH, Gil MC, Hong SK, Byun SS, et al. Clinical significance of a single-core positive prostate cancers detected on extended prostate needle biopsy. Korean J Urol 2006;47:475-81
24. Klotz L. Active surveillance for favorable risk prostate cancer: rationale, risks, and results. Urol Oncol 2007;25:505-9
25. 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
26. Hyun CL, Lee HE, Kim H, Lee HS, Park SY, Chung JH, et al. Pathological analysis of 1,000 cases of transrectal ultrasoundguided systematic prostate biopsy: establishment of new sample processing method and diagnostic utility of immunohistochemistry. Korean J Pathol 2006;40:406-19