

Prostat Adenokarsinomlarında İğne Biyopsileri ve Radikal Prostatektomi Materyallerinin Gleason Skoru Açısından Karşılaştırılması

Comparison Between Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Samples in Assessing Gleason Score in Prostatic Adenocarcinomas

Tayfun ŞAHİNKANAT¹, Faruk KÜÇÜKDURMAZ¹, Erkan EFE¹, Eyüp KOLUŞ¹, Hasan Çetin EKERBİÇER², Muharrem BİTİREN³

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, SAKARYA

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Amaç: Prostat biyopsisi ile elde edilen Gleason skoru (GS), lokalize prostat kanseri olgularının tedavi kararında önem taşıdığı için radikal prostatektominin (RP) GS ile uyumu oldukça önemlidir. Ancak literatürde bu uyum % 24-50 arasında bildirilmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde yapılan prostat biyopsileri ile RP sonrası elde edilen patolojik bulguların uyumu değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: KSÜ Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde standart 12 kor transrektal biyopsi ile prostat kanseri tanısı konan ve sonraki sekiz haftada RP yapılan 24 hastanın patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Biyopsilerde GS, kanserli kor sayısı, kanserli korlardaki kanser yüzdesi değerlendirildi. Ayrıca yaş, prostat hacmi, PSA değerlerinin biyopsi ve RP GS'leri arasındaki uyuma etkisi araştırıldı. GS artışı ya da azalışı bir prognostik gruptan diğerine geçiş olarak tanımlandı. Prognostik gruplar GS 6; 7 ve 8≤ olarak kategorize edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 68 (58-79) yıl, ortalama PSA değeri 9,65 ng/ml (4.2-149) ve prostat hacmi 46.5 ml (27-70) idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde yalnızca bir olguda (%4.2) GS düşüşü saptandı. Biyopsisinde GS=6 olan olguların % 43.5' inde (n:7/16) RP GS'unda artış saptanırken, GS=7 olan 7 hastanın ise sadece birinde GS artışı izlendi. GS=8 olan bir hastanın RP GS, biyopsi GS'u ile aynıydı. Prostat biyopsi ve patolojik GS arasındaki genel uyum % 62,5 ve kappa değeri 0,31 (p=0,025) idi. GS artışı ile ileri yaş arasında k: 0.47 (p=0.01), PSA> 9 olan 14 vaka için k: 0.50 (p=0.021) ve prostat hacmi ≥30 cc olan olgularda k: 0.42 (p=0.014) olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda iğne biyopsi GS ile RP GS arasındaki uyum oranı literatürle uyumlu bulunmakla birlikte, verilerimiz biyopsi ile daha doğru derecelendirme için yeni teknik yaklaşımlara yönelmemiz gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyopsi, prostat kanseri, Gleason skoru, radikal prostatektomi

Abstract

Objective: Prostate biopsy Gleason score is important for treatment planning in patients with localized prostate cancer. Therefore, concordance between biopsy and radical prostatectomy (RP) pathologies is critically important. However, discordance rates between those two was reported as 24-50% in the literature. Aim of present study is to evaluate concordance rates between biopsy and RP results.

Material and Methods: A retrospective review of 24 patients, who underwent prostate biopsy (standart 12 cores) due to elevated PSA or abnormal digital rectal examination and diagnosed with localised prostate cancer was performed. All patients underwent radical prostatectomy within 8 weeks after biopsy. Associations between preoperative clinical factors and Gleason score upgrading were analyzed. Those factors include Gleason scores, percentage of positive cores, age, prostate volume and PSA value. Gleason upgrading or downgrading was defined as an increase or decrease from one prognostic group to another. Prognostic groups were categorised as GS 6; 7 and 8≤.

Results: Median age of patients was 68 (58-79) years and median PSA was 9,65 ng/ml (4.2-149). Median prostate volume was 46,5 ml (27-70). Overall, needle biopsies were under-graded in 1 (4.2%) cases, overgraded in 8 (33.3%), and correctly graded in 15 (62.5%) patients. While upgrading was identified in 7 out of 16 (43,5%) patients with GS 6 on needle biopsy, only one patient with GS=7 on biopsy was upgraded. Overall concordance between biopsy and pathological GS was 62.5% (p = 0.025) and kappa value was 0.31. Independent predictors of upgrading were age (k:0.47 [p=0.01]), PSA> 9 (k:0.50 [p=0.021]) and prostate volume ≥30 cc (k:0.42 [p=0.014]).

Conclusion: Although our results were consistent with the literature, new approaches are required to better grading with biopsy.

Key Words: Biopsy, prostate cancer, Gleason score, radical prostatectomy

GİRİŞ

Prostat kanseri 50 yaş üzeri erkeklerde en sık görülen malignite ve kanser kaynaklı ölümlerin akciğer kanserinden sonra en sık ikinci sebebidir (1). Prostat kanseri histolojik tanısı ultrason eşliğinde

transrektal veya transperineal yolla yapılan prostat biyopsileriyle konur. İki yöntem için de optimal örnek sayısı olarak minimum 10-12 kor biyopsi önerilmektedir (2). Prostatik adenokarsinomlarda en

İletişim: Doç. Dr. Tayfun ŞAHİNKANAT, KSÜ Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Tel : 0 542 435 27 57

E-Posta : tskanat@yahoo.com

Geliş Tarihi : 10.03.2016

Kabul Tarihi : 13.04.2016

DOI: DOI: 10.17517/ksutfd.205510

yaygın kullanılan derecelendirme sistemi, glandüler yapıların diferansiyasyon derecesinin 1 ile 5 arasında değerlendirildiği Gleason derecelendirme sistemidir. Gleason skoru da prostat kanserinin histolojik değerlendirilmesinde en yaygın (primer) ve ikinci en yaygın (sekonder) paternin derecelerinin toplanmasıyla hesaplanır (3, 4). Gleason skoru, prostat kanseri biyolojisinin ve agresifliğinin temel göstergesidir ve lokalize prostat kanseri tedavisinin planlanması ve prognozun belirlenmesi için hayati öneme sahiptir (5).

Prostat biyopsilerinin prostat kanserinin erken tanısı amacıyla giderek artan biçimde uygulanması sonucunda hastalar kaçınılmaz olarak fazla tanı (klinik önemsiz kanser) ve fazladan tedavi riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Lokalize prostat kanserinin tedavi seçenekleri arasında aktif izlem (Aİ), radyoterapi ve radikal prostatektomi (RP) gibi alternatifler yer almaktadır. Tedavi alternatiflerinden aktif izlem, düşük riskli lokalize prostat kanseri (GS=6, PSA>10 ng/ml, klinik evre>T1c/2a, kanserli örnek sayısı ≤ 2, kanserli örnekte kanser yüzdesi<%50)olan hastalarda definitif tedavi şansını koruyarak aşırı tedavinin risklerini ve yaşam kalitesindeki olası bozulmaları önlemek için ortaya çıkan bir yaklaşımdır. Aİ'in etkinliği için biyopsi patoloji verilerinin tümörün gerçek histolojisini doğru olarak yansıtması son derece önemlidir. Ancak hastaların Aİ kriterlerine uygunluğunun sorgulandığı bir çalışmada, transrektal biyopsi ile aktif izlem kriterlerine uyan 626 olguya direk RP uygulanmış ve RP materyallerinin patolojik verilerine göre olguların %45'inde (n:281) Gleason skorunda artış olduğu görülmüştür (6).

Prostat kanseri tedavisi biyopsi sonucuna göre planlanmakla birlikte literatürde biyopsi GS ile RP GS arasında ciddi uyumsuzluklar rapor edilmektedir. Yapılan çalışmalarda biyopsi GS'una göre radikal prostatektomi GS'unda artış oranı % 24-50 arasında bildirilmiştir (7-11). Böyle bir uyumsuzluk özellikle Aİ ile küratif tedavi arasında kalınan olgularda tedavi seçimi ve sonuçları üzerinde ciddi etki gösterecektir. Biyopsi ile RP GS'ları arasındaki genellikle artış şeklindeki uyumsuzluğun teknik nedenleri arasında patolojik değerlendirme ve örnekleme hataları yer almaktadır. Bunun dışında yaş, PSA değeri, prostat hacmi, alınan biyopsideki kanser pozitif kor sayısı ile patologun deneyiminin de bu artış ile ilişkili olabilecek parametreler içinde yer aldığını öne süren çalışmalar bulunmaktadır (12-14).

Bu çalışmada kliniğimizde yapılan transrektal ultrason eşliğinde (TRUS) prostat biyopsi GS'i ve RP GS' nin karşılaştırılması ve olası uyumsuzluğa etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

KSÜ Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde PSA yüksekliği (>2.5 ng/ml) veya anormal rektal muayene bulguları nedeniyle standart 12 kor TRUS biyopsi yapılarak prostat kanseri tanısı

konmuş ve sonraki sekiz hafta içinde RP yapılmış 24 hastanın patoloji sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Biyopsi preparatları hastanemizde 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) konsensusunu uygulayan patologlar tarafından değerlendirildi. İğne biyopsilerinin kanser içeren tüm korları değerlendirmeye alınmıştır; birden fazla odakta saptanan tümörlerde, tümörün kapsadığı toplam alanda derecelendirme yapılmıştır. Radikal prostatektomi materyallerinin ise tamamı örnekleme olmuş olup, histopatolojik olarak kanser içeren tüm kesitleri değerlendirmeye alınmıştır.

Gleason skoru primer (en yaygın olarak görülen patern) ve sekonder (ikinci en yaygın olarak görülen patern) dereceler toplanarak hesaplanmıştır. Biyopsi sonuçlarında patolojik veri olarak GS, kanserli kor sayısı, kanserli korlardaki kanser yüzdesi değerlendirildi.

Ayrıca hastaların yaşı, prostat hacimleri, PSA değerleri, ilaç kullanımlarının patolojik veriler arasındaki uyuma etkisi araştırıldı. daha önce antiandrojen tedavi yada radyoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara biyopsi sonrasında sekiz hafta içerisinde açık retropubik radikal prostatektomi operasyonu yapıldı. Patolojik olarak spesmenler 3 mm seri kesitlerle değerlendirildi. GS artış ya da azalışı bir prognostik gruptan diğerine geçiş olarak tanımlandı. Prognostik gruplar GS 6; 7 ve 8≤ olarak kategorize edildi.

İstatistiksel analiz:

Veriler ortalama ± standart, ortanca, minimum, maksimum veya sayı ve % olarak ifade edildi.

Çalışmamızda uyumu değerlendirmek için kappa istatistiği kullanıldı. Kappa istatistiğinde uyum, 0-0.20: zayıf, 0.21-0.40: vasat, 0.41-0.60: orta derecede, 0.61-0.80: güçlü/tatmin edici, 0.81-1:hemen hemen mükemmel olarak sınıflandırılmaktadır. (15)P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.Tüm analizler SPSS versiyon 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Preoperatif klinik ve postoperatif patolojik değerlendirme

TRUS biyopsi ile prostat kanseri tanısı konan ve açık retropubik radikal prostatektomi yapılan toplam 24 hastanın medikal kayıtları değerlendirildi. Hastaların ortanca yaşı 68 (58-79) yıl, preoperatif ortanca serum PSA değeri 9,65 ng/ml (4.2-149), ortanca prostat hacmi de 46.5 ml (27-70) olarak saptandı (Tablo 1). RP verilerine göre hastaların hepsi lokalize prostat kanseri idi. Hastaların iğne biyopsi ve RP patoloji verileri de Tablo 2'de karşılaştırılmıştır.

Biyopsi Gleason Skoru ile radikal prostatektomi Gleason Skoru uyumu

TRUS biyopsi GS ile RP GS arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir. Biyopsi ile doğru olarak

derecelendirilme GS=6 için 8 (%50), GS=7 için 6 (%86) ve GS=8 için bir olacak şekilde toplamda 15 (%62,5) olguda gerçekleşmiştir. TRUS biyopsi ile 1 olguda (%4.2) düşük, 8 olguda (%33.3) ise fazla derecelendirme yapılmıştır. Ayrıca TRUS biyopsi GS 6 olan hastalar arasında bir olguda RP GS=0 olarak rapor edildiği belirlendi.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Ortanca	Ortalama±SD	Min-maks
Yaş (yıl)	68	67,8750±6,2	58-79
Prostat hacmi (ml)	46.5	46,2500±13,7	27-70
PSA değeri (ng/ml)	9,65	20,4313±29,6	4,2-149
Kilo (kg)			

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonrası biyopsi GS-RPGS uyumu için Kappa değeri: 0.31 (p=0.025) olarak hesaplandı.

Çeşitli parametrelerin GS artışı üzerine etkileri tek tek araştırıldı. Sadece prostat hacmi ≥ 30 cc olan olgular dahil edildiğinde Kappa değeri 0.42 (p=0.014) bulundu diğer bir ifade ile yumun orta derecede olduğu belirlendi. Ayrıca Kappa değeri yaş > 60 olan 20 vaka için 0.47 (p=0.010), PSA > 8 ng/ml olan 19 için 0.44 (p=0.016), ve PSA > 9 olan 14 vaka için 0.50 (p=0.021) olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Gleason skoru prostatik adenokarsinomların prognozunda ve tedavi seçilmesinde etkili bir faktördür (16). Bu nedenle uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi için GS tam ve hatasız olarak tespit edilmelidir. Ancak TRUS biyopsi GS ile RP GS her zaman uyumlu değildir. İğne biyopsisi ve radikal prostatektomi materyalleri arasındaki GS'nun tutarlılığı çok sayıdaki çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda biyopsi ve RP GS uyumsuzluk oranları % 24-50 arasında bildirilmiştir (7-11). Bu uyumsuzluğun teknik sebepleri arasında patolojik yorum farklılıkları, ara dereceler ve örnekleme hataları yer almaktadır (17). Bunlara ek olarak uyumsuzluğa neden olabilecek çok sayıda faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında küçük prostat hacmi (18, 19), yüksek PSA değerleri (19-21), ileri yaş, tümörlü kor sayısı (11, 22), biyopsideki tümör hacminin büyük (22-24) olması sayılabilir. GS artış insidansı ve prediktif faktörlerin değerlendirildiği literatürdeki en geniş seride 7643 hastanın biyopsi ve RP GS değerleri karşılaştırılmış ve GS artış oranı %36.3 olarak bulunmuştur (17). Bu çalışmada GS artışını öngören faktörler arasında ileri yaş, yüksek PSA, düşük prostat hacmi sayılmıştır. Literatürde GS artışı ile ilgili bir derlemede 11.472 hastanın %35'inde GS artışı rapor edilmiştir (25-27). Yine

2. Biyopsi ve radikal prostatektomi patoloji verileri

hasta sayısının yüksek olduğu (n=1632) başka bir

seride biyopsiden RP'ye GS artış oranı %44.3 olarak

Biyopsi	Hasta sayısı
Gleason skoru	
- 6	16
- 7	7
- 8≤	1
Kanserli kor sayısı	
- 1/2	6
- 3/4	5
- 5/6	7
- 7/8	2
- 9/10	-
- 11/12	4
Kanserli kor %	
- ≤50	
- 50<	
Radikal prostatektomi	
Gleason skoru	
- Kanser yok	1
- 6	8
- 7	14
- 8≤	1
Kanser %	
- < %50	18
- %50 ≤	6

bildirilmiştir (12). TRUS ve RP GS karşılaştırması yapılan 362 hastanın yer aldığı diğer bir yayında GS artış oranı %40 olarak bildirilmiştir (28). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 321 hastanın TRUS biyopsi ve RP GS karşılaştırılmış ve GS artış oranı %40.8 olarak saptanmıştır (29). Başka bir çalışmada 85 hastanın yaklaşık %50'sinde GS artışı rapor edilmiştir (16). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da 24 hastanın 8'inde (%33.3) GS artışı olduğu saptanmıştır. İleri yaş, TRUS biyopsi ile RP GS arasındaki uyumsuzluğa etki eden faktörlerden birisidir. Yapılan çalışmaların hemen hepsinde ileri yaşın GS artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12, 17, 30). Bununla birlikte bizim çalışmamızda 60 yaş üzeri 20 olgu için uyumun orta derecede (kappa:0.47 [p=0.01]) olduğu tespit edilmiştir.

PSA ile GS artışı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bazı araştırmacılar yüksek PSA değeri ile GS artışı arasında anlamlı ilişki saptasa da (17, 20, 21) bunun aksini belirten yayınlar da bulunmaktadır (16, 31). Yaptığımız analizlerde mevcut çalışmada PSA>9 ng/ml olan 14 hasta için orta derecede uyum saptanmıştır (kappa:0.50 [p=0.021]).

GS artışı ile ilgili olabilecek bir diğer faktör de prostat hacmidir. Yapılan çalışmalarda prostat hacminin 20 cc ve altında olduğu vakalarda GS artış oranı 50 cc ve üzeri vakalara göre 5 kat fazla bulunmuştur (19). Aynı çalışmada küçük prostatlı olgularda tümörün daha yüksek dereceli ve agresif olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde founjaristos

Tablo 3: İğne biyopsi ve radikal prostatektomi Gleason skor uyum.

	Gleason Skoru	R P					Olgu sayısı
		6	7	8	9	10	
	6	8	7	-	-	-	15
İğne	7	-	6	-	1	-	7
Biyopsisi	8	-	-	1	-	-	1
	9	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-
Olgu sayısı	8	13	1	1	-	-	23

Biyopsisi GS=6 olan bir olgunun RP GS'ü benign idi, (toplam; 23+1=24). RP: radikal prostatektomi

ve ark. küçük prostat hacminin yüksek dereceli GS için bir belirteç olduğunu ileri sürmüşlerdir (32). Başka bir çalışmada da prostat hacmi 36.5 ml ve altında olan olgularda GS artış oranının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (16). Epstein ve ark. geniş serilerinde prostat hacmi 25 ml altında olan olgularda GS artış oranı %43.5 iken 75 ml üstü prostatlarda bu oran %22.5 olarak tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamızda hasta sayısının azlığından dolayı düşük prostat hacmi ile GS artışı arasında anlamlı ilişki ortaya konamamıştır.

İğne biyopsi ile RP GS uyumsuzluğunda rol oynayan bir diğer faktörde deneyimli üropatolog eksikliğine bağlı RP spesmenlerinin yorumlanmasındaki değişkenliklerdir (33). Yapılan çalışmalarda genel patoloğlarla kıyaslandığında üropatologların sonuçlarının daha uyumlu olduğu gösterilmiştir. Kuroiwa ve ark 1629 RP yapılmış hastanın verilerini toplamışlar ve iğne biyopsi ve RP spesmenlerini üropatologlara retrospektif olarak tekrar yorumlatmışlardır (23). Bu çalışmanın sonucuna göre Gleason 3 + 4 olgular için prostat kanseri açısından yoğun kliniklerde uyum oranı % 65 iken daha az yoğun kliniklerde bu oran % 53 olarak belirlenmiştir.

Prostat kanserinin heterojenitesi ve çok odaklı doğası iğne ile alınan dokunun yeri ve miktarına göre düşük veya yüksek derecelendirmeye neden olabilir (34). Literatürde uyumu artırmak için biyopsilerin daha lateralden alınması (35), kor sayısını artırmak (36), pikal biyopsiler (37) ve seçilmiş hastalarda transizyonel zon biyopsisi (38) gibi birçok teknik yaklaşımlar önerilmiştir. Capitanio ve ark. yaptıkları çalışmada 301 hastanın biyopsi ve RP sonuçlarını karşılaştırmış ve GS artış oranı 18 ve üzeri kor biyopsi alınan olgularda %23.5, 10-12 kor biyopsi alınanlarda ise %47.9 olarak rapor edilmiştir (39). Transrektal yöntem ile AI'e dahil edilme kriterlerine uygun bulunan 101 olgunun, transperineal yolla yapılan tekrar evrelendirilmesinde olguların %34' de anlam Pca olduğu, diğer bir ifade ile transrektal yolun bazı hastalarda düşük evrelemeye eden olduğu gösterilmiştir (40).

Prostat kanseri periferel zondan köken alır

ancak tümör sıklığı apekte %82'ye ulaşmaktadır (41).

TRUS biyopsi ile alınan korların yeri ile GS artışı arasındaki ilişki net olmasa da yapılan bir çalışmada lateralite ile GS arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve RP spesmenlerinde bilateral tümörü olduğu belirlenen hastaların % 46'sının TRUS biyopsilerinde tümörün unilateral olarak tanımladığı saptanmıştır (42). Bu sorunu aşmak adına ultrason eşliğinde transperineal biyopsilerin yapılması gündeme gelmiştir. Güncel bir çalışmada transperineal yolla yapılan biyopsilerde lateralitenin doğruluğu % 80, evre artış oranı ise yalnızca % 4 olarak rapor edilmiştir (43). Yine karşılaştırmalı bir çalışmada transperineal biyopsilerde kanser içeren biyopsi alanlarının sayısının transrektal yöntemden daha fazla olduğu gösterilmiştir (44).

Bizim verilerimiz / tecrübemizde biyopsi ve cerrahi GS arasındaki uyum üzerine yaş ve serum PSA değerlerinin orta derecede etki gösterdiğini görmekteyiz. Çalışmanın sonuçlarına göre kliniğimizde uygulanan transrektal biyopsi tekniğiyle GS ile RP GS arasında uyum orta derecededir. Uyum oranımız her ne kadar literatür değerleri ile uyumlu olsa da biyopsi kor sayısının artırılması ve transperineal biyopsi yönteminin kullanılması gibi geliştirilmesi gereken noktalar olduğu açıktır.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında hasta sayısının göreceli olarak az olması, çalışmanın retrospektif dizaynı, onkolojik takibin yetersiz oluşu ve buna bağlı olarak biyopsi sonuçları ile hasta takiplerinin korele edilememesi yer almaktadır.

SONUÇ

PSA çağında artmış fazladan tanı ve tedavi riski ile daha az invazif tedavi yöntemlerinin varlığı göz önüne alındığında biyopsi GS ile tümörün gerçek GS arasındaki uyum hala bir sorun olarak devam etmektedir. Kliniğimizde yapılan iğne biyopsi GS ile RP GS arasındaki uyum oranı literatür oranları içerisinde bulunmakla birlikte, verilerimiz biyopsi ile daha doğru derecelendirme için yeni teknik yaklaşımlara yönelmemiz gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hanno P, Malkowicz SB and Wein AJ (eds): Clinical Manual of Urology. 3rd edition. McGraw-Hill, New York, NY, pp 519, 2001.
2. Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al; ProtecT Study Group: Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. Health Technol Assess 2003; 7: 1-88

3. Bostwick DG. Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 38-56.
4. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens. A proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 563-569.
5. Rubin MA, Bismar TA, Curtis S, Montie JE. Prostate needle biopsy reporting: how are the surgical members of the Society of Urologic Oncology using pathology reports to guide treatment of prostate cancer patients? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 946-52.
6. 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.
7. Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 232-7.
8. Lim T, Park SC, Jeong YB, Kim HJ, Rim JS. Predictors of Gleason score upgrading after radical prostatectomy in low-risk prostate cancer. *Korean J Urol* 2009; 50: 1182-7.
9. Miyake H, Kurahashi T, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Improved accuracy for predicting the Gleason score of prostate cancer by increasing the number of transrectal biopsy cores. *Urol Int* 2007; 79: 302-6.
10. Hong SK, Han BK, Lee ST, et al. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi (4 or =12)-core prostate biopsy. *World J Urol* 2009; 27: 271-6.
11. Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Klein EA. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. *J Urol* 2008; 179: 896-900.
12. Fu Q, Moul JW, Banez LL, et al. Association between percentage of tumor involvement and Gleason score upgrading in low-risk prostate cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 3339-44.
13. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Prest JC. Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications. *Urology* 2007; 69: 495-9.
14. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, et al. Radical prostatectomy in men aged > or =70 years: effect of age on upgrading, upstaging and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int* 2008; 101: 541-6.
15. Landis, J.R.; Koch, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.
16. Moon SJ, Park SY, Lee TY. Predictive factors of Gleason score upgrading in localized and locally advanced prostate cancer diagnosed by prostate biopsy. *Korean J Urol* 2010; 51: 677-82.
17. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors using modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61:1019-24.
18. Kassouf W, Nakanishi H, Ochiai A, Babaian KN, Troncoso P, Babaian RJ. Effect of prostate volume on tumor grade in patients undergoing radical prostatectomy in the era of extended prostatic biopsies. *J Urol* 2007; 178: 111-114.
19. Turley RS, Hamilton RJ, Terris MK et al. Small transrectal ultrasound volume predicts clinically significant Gleason score upgrading after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol* 2008; 179: 523-527.
20. Tilki D, Schlenker B, John M, et al. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: results from a single institution series. *Urol Oncol* 2011; 29: 508-514.
21. Poulos CK, Daggy JK, Cheng L. Prostate needle biopsies: multiple variables are predictive of final tumor volume in radical prostatectomy specimens. *Cancer* 2004;101: 527-532.
22. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163:174-178.
23. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. *Urology* 2011; 77: 407-411.
24. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-75.
25. Budaus L, Graefen M, Salomon G, et al. The novel nomogram of Gleason sum upgrade: possible application for the eligible criteria of low dose rate brachytherapy. *Int J Urol* 2010;17: 862-868.
26. Colleselli D, Pelzer AE, Steiner E, et al. Upgrading of Gleason score 6 prostate cancers on biopsy after prostatectomy in the low and intermediate tPSA range. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13: 182-185.
27. Ruijter E, van Leenders G, Miller G, et al. Errors in histological grading by prostatic needle biopsy specimens: frequency and predisposing factors. *J Pathol* 2000;192: 229-233.
28. Chung PH, Darwish OM, Roehrborn CG, Kapur P, Lotan Y. Histologic upgrading in patients eligible for active surveillance on saturation biopsy. *Can J Urol* 2015; 22: 7656-60.
29. Sarici H, Telli O, Yigitbasi O, et al. Predictors of Gleason score upgrading in patients with

- prostate biopsy Gleason score ≤ 6 . *Can Urol Assoc J* 2014; 8: E342-6.
30. Lee F, Gottsch H, Ellis WJ, True LD, Lin DW, Wright JL. Differences in upgrading of prostate cancer in prostatectomies between community and academic practices. *Adv Urol* 2013; 2013: 471234.
 31. Nayyar R, Singh P, Gupta NP, et al. Upgrading of Gleason score o radical prostatectomy specimen compared to the pre-operative needle core biopsy: an Indian experience. *Indian J Urol* 2010; 26: 56-9.
 32. Sfoungaristos S, Perimenis P. Clinical and pathological variables that predict changes in tumour grade after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: E93-7.
 33. di Loreto C, Fitzpatrick B, Underhill S, et al. Correlation between visual clues, objective architectural features, and interobserver agreement in prostate cancer. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96: 70-5.
 34. Corcoran NM, Hovens CM, Hong MK, et al. Underestimation of Gleason score at prostate biopsy reflects sampling error in lower volume tumours. *BJU Int* 2012;109: 660-4.
 35. King CR, McNeal JE, Gill H, Presti JC Jr. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients nt *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 386-91.
 36. Divrik RT, Eroglu A, Sahin A, Zorlu F, Ozen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol.* 2007; 25: 376-82.
 37. Moussa AS, Meshref A, Schoenfield L, et al. Importance of additional “extreme” anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. *Urology.* 2010; 75: 1034-9.
 38. Abdel-Khalek M, Sheir KZ, El-Baz M, Ibrahiem el-H. Is transition zone biopsy valuable in benign prostatic hyperplasia patients with serum prostate-specific antigen >10 ng/ml and prior negative peripheral zone biopsy? *Scand J Urol Nephrol.* 2005; 39: 49-55.
 39. Capitanio U, Karakiewicz PI, Valiquette L, et al. Biopsy core number represents one of foremost predictors of clinically significant Gleason sum upgrading in patients with low-risk prostate cancer. *Urology* 2009; 73: 1087–91.
 40. Ayres BE, Montgomery BS, Barber NJ, et al. The role of transperineal template prostate biopsies in restaging men with prostate cancer managed by active surveillance. *BJU Int.* 2012; 109: 1170-6
 41. Takashima R, Egawa S, Kuwao S, Baba S. Anterior distribution of Stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology.* 2002; 59: 692-7.
 42. Pereira RA, Costa RS, Muglia VF, et al. Gleason score and tumor laterality in radical prostatectomy and transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a comparative study. *Asian J Androl.* 2015; 17: 815-20.
 43. Crawford ED, Rove KO, Barqawi AB, et al. Clinical-pathologic correlation between transperineal mapping biopsies of the prostate and three-dimensional reconstruction of prostatectomy specimens. *Prostate* 2013; 73: 778-87.
 44. Krughooff K, Eid K, Phillips J, et al. The accuracy of prostate cancer localization diagnosed on transrectal ultrasound- guided biopsy compared to 3-dimensional transperineal approach. *Adv Urol* 2013;2013: 249080.