

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROSTAT İĞNE BİYOPSİLERİ VE RADİKAL
PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNİN 2010 YILINDA
REVİZE EDİLEN MODİFİYE GLEASON DERECELENDİRME
SİSTEMİNE GÖRE HİSTOPATOLOJİK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma ALTINTAŞ GÜZEL

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Ayşe SERTÇELİK
Yrd. Doç. Dr. Saba KİREMİTCİ**

**ANKARA
2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROSTAT İĞNE BİYOPSİLERİ VE RADİKAL
PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNİN 2010 YILINDA
REVİZE EDİLEN MODİFİYE GLEASON DERECELENDİRME
SİSTEMİNE GÖRE HİSTOPATOLOJİK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma ALTINTAŞ GÜZEL

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Ayşe SERTÇELİK
Yrd. Doç. Dr. Saba KİREMİTCİ**

**ANKARA
2016**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

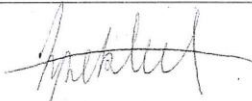
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Fatma ALTINTAŞ	Sınav tarihi: 02 /08 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Yrd.Doç.Dr.Saba KİREMİTÇİ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Prostat İğne Biyopsileri ve Radikal Prostatektomi Materyallerinin 2010 Yılında Revize Edilen Modifiye Gleason Derecelendirme Sistemine Göre Histopatolojik Karşılaştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	



Jüri Başkanı

Doç.Dr.İpek GÖNÜL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Duygu KANKAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

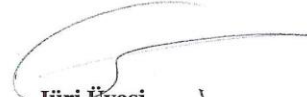


Jüri Üyesi

Yrd.Doç.Dr.Saba KİREMİTÇİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı



ÖNSÖZ

Tezime başladığımız günden itibaren desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ayşe SERTÇELİK’e, tezimin tüm aşamalarında desteğini, yardım ve bilgilerini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Saba KİREMİTÇİ’ye, beni patoloji ailesine kabul ederek, benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca, büyük bir ailenin ferdi olduğumu hissetmemi sağlayan anabilim dalı sekreterleri, rapor sekreterleri, bölüm görevlileri, arşiv ve kayıt memurları ve tüm patoloji, immünohistokimya, moleküler ve sitoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, önyargı ile geldiğim bir şehirde beni “tek çocuk” özelliklerimle kabul ederek benim için ayrı bir dünya oluşturan, varlıklarını her an hissettirerek iyi ki hayatımdalar dediğim, her konuda çok şey öğrendiğim, zor dönemlerimde yardımlarını hiçbir şekilde esirgemeyen öncelikle Seda ve Sonay’a, EK, BİA, SY, HÖ, AŞE, HK, MM, AFA, AY, EÖ, FGS, DA, TB, DKY’ye ve hayatımıza kattıkları güzelliklere çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında fiziksel ve ruhsal yardımlarına her zaman ihtiyaç duyduğum, desteklerini hep hissettiğim, varlıklarından güç aldığım eşim Emre GÜZEL başta olmak üzere tüm aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Fatma ALTINTAŞ GÜZEL

Haziran 2016

Ankara

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Histoloji.....	4
2.3. Prostat Kanseri	9
2.3.1. Prostat Asiner Adenokarsinomu	10
2.3.1.1. Epidemiyoloji	10
2.3.1.2. Etyoloji	11
2.3.1.3. Klinik özellikler.....	12
2.3.1.4. Tanı Yöntemleri.....	13
2.3.1.5. Klinik değerlendirme ve tedavi	15
2.3.1.5.1. Tedavi	16
2.3.1.5.2. Tümör yayılımı	19
2.3.1.6. Histopatoloji	19
2.3.1.7. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)	21
2.3.1.8. Histopatolojik varyantlar	22
2.3.1.8. Gradeleme.....	24
2.3.1.9. Evreleme.....	29
2.3.1.10. Prognostik ve prediktif faktörler	31
3. MATERYAL VE METOD.....	33
3.1. Histopatolojik İnceleme	33
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	34

4. BULGULAR	35
4.1. Klinik Veriler	35
4.2. İnce İğne Biyopsi Materyalleri - Bulgular	35
4.3. Radikal Prostatektomi Materyalleri -Bulgular	39
4.4. İnce iğne biyopsisi ve Radikal prostatektomi materyallerinin karşılaştırılması	41
4.5. Klinikopatolojik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR.	56
ÖZET.....	58
SUMMARY	60
KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR DİZİNİ

µm	: Mikrometre
AAH	: Atipik adenomatöz hiperplazi
ABCB1	: ATP-bağlama kaseti, Altailesi B
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AMACR	: α –metilaçıl koenzim A rasemaz
AUA	: Amerikan ürolojik birliği
BBA	: Büyük büyütme alanı
Bcl-2	: B hücreli lenfoma 2
BKR	: Biyokimyasal rekürrens
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BRCA	: Tümör supresör gen
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CK	: Sitokeratin
Cm	: Santimetre
c-Myc	: Regülatör gen
CS	: Cerrahi sınır
Dpas	: Diastazlıperiyodik Asit Shift
DRM	: Dijital rektal muayene
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EGFR	: Epitelyal büyüme faktörü reseptörü
EMA	: Epitelyal membran antijen
EPE	: Extraprostatic extension
EPY	: Ekstraprostatik yayılım
ERG	: v-ets eritroblastozis virüsü E26 onkogen homoloğu
ESR1	: Östrojen reseptör 1
ETS	: Eritroblast Transformasyon Spesifik gen
ETV	: ETS varyant
FNB	: Fine needle biopsy (İnce iğne biyopsisi)
GG	: Gleason grade

GGS	: Gleason gradeleme (derecelendirme)sistemi
Gr	: Gram
GS	: Gleason skor
GSTP1	: Glutasyon S-transferaz P 1
HE	: Hematoksilen & Eozin
HGPIN	: High grade prostat intraepitelyal neoplazi
hK2:	: Human kallikrein 2
HMWCK	: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
HOXB13G84E	: Homeobox B13 proteini, G84E varyantı
IGF-1	: İnsülin büyüme faktörü 1
ISUP	: The International Society of Urological Pathology
İHK	: immünohistokimya
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İİB	: İnce iğne byopsisi
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf nodülü
LVI	: Lenfovasküler invazyon
Maks.	: Maksimum
Min.	: Minimum
mL:	: Mililitre
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN	: Ulusal kapsamlı kanser ağı
Ng	: Nanogram,
PAP	: Prostat asit fosfataz
PCA3	: Prostat kanser antijen 3
PI3K	: Fosfoinositid üç kinaz
PIN	: Prostat intraepitelyal neoplazi
PK	: Prostat kanseri
PNİ	: Perinöral invazyon
Post-op	: Postoperatif
PPNB	: Periprostatik sinir blokajı
Pre-op	: Preoperatif

PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAP	: Prostat spesifik asit fosfataz
PSMA	: Prostat spesifik membran antijen
PTEN	: Fosfataz ve tensin homologu
RARB	: Retinoik asit reseptör beta
RAS	: Bir protoonkogen ailesinin adı
RASSF1	: Ras ilişkili domain-içeren protein 1
RP	: Radikal prostatektomi
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SMA	: Düz kas antikoru
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TKD	: Türkiye Kanser Dairesi
TKDB	: Türkiye Kanser Dairesi Başkanlığı
TMPRSS2	: Düzenleyici transmembran proteaz serin 2
TPBx	: Transperineal biyopsi
TRBx	: Transrektal biyopsi
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TTMB	: Transperineal şablon haritalama biyopsisi
TTY	: Toplam tümör yüzdesi:
TURP	: Prostat transüretral rezeksiyon
VSi	: Vezikulo seminalis invazyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Prostat anatomik lokalizasyonu	3
Şekil 2.	2016 DSÖ Prostat Kanseri Sınıflaması	10
Şekil 3.	Klinik olarak risk sınıflaması ve tedavi	15
Şekil 4.	Normal epitelden kansere geçiş	22
Şekil 5.	İlk Gleason gradeleme (1966)	24
Şekil 6.	2005 Modifiye Gleason Gradeleme Sistemi.....	25
Şekil 7.	2010 Revize Modifiye Gleason Gradeleme Sistemi ve bu sisteme göre değerlendirdiğimiz olgular	26
Şekil 8.	TNM	30
Şekil 9.	Radikal prostatektomi incelemesinde risk grubuna göre downgrade, değişmeyen ve upgrade olma değerlendirme şeması	43

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1.	Prostat ön ve arka yüzü görüntüleri.....	5
Resim 2.	Makroskobik olarak zonların görünümü	6
Resim 3.	Mikroskobik olarak zonların görünümü.....	7
Resim 4.	İmmünohistokimyasal olarak normal glandlarda bazal hücre varlığı, tümörde bazal hücre kaybı;.....	8
Resim 5.	RP örnekleme	18
Resim 6.	"Whole mounts" örnekleme	18
Resim 7.	Histopatolojik özellikler (a-g)	21
Resim 8.	Prostat asiner adenokasinomu varyantları.....	23
Resim 9.	a-e. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz olgular	26
Resim 10.	İnce iğne biyopsisi primer grade örnekleri.....	36
Resim 11.	Radikal prostatektomi primer gradeler.....	39
Resim 12.	a-e. Upgrade olgu örnekleri.....	44
Resim 13.	a-b. Değişmeyen olgu örnekleri	45
Resim 14.	a-b. Downgrade olgu örnekleri.....	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Genel bilgiler.....	33
Tablo 2.	Klinik veriler	35
Tablo 3.	İnce iğne biyopsilerinde primer, sekonder gradelerin dağılımı.....	36
Tablo 4.	İnce iğne biyopsilerinde Gleason skor - risk gruplarının ve risk gruplarına göre biyopsi tümör yüzdelerinin dağılımı.....	37
Tablo 5.	İnce iğne biyopsisinde izlenen primer gradelere göre klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 6.	Radikal prostatektomide primer grade ve sekonder grade dağılımı.....	39
Tablo 7.	Radikal prostatektomi materyallerinde Gleason skor - risk gruplarının ve risk gruplarına göre tümör yüzdelerinin dağılımı.....	40
Tablo 8.	Klinikopatolojik parametreler	41
Tablo 9.	İnce iğne biyopsisi primer grade ile radikal prostatektomi primer grade karşılaştırılması	42
Tablo 10.	İnce iğne biyopsisi sekonder grade ile radikal prostatektomi sekonder gradelerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 11.	İnce iğne biyopsisinde izlenen risk gruplarının, radikal prostatektomideki risk grupları ile karşılaştırılması.....	45
Tablo 12.	Tümörlerin downgrade, değişmeyen ve upgrade olma durumunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	46
Tablo 13.	Downgrade, değişmeyen ve upgrade olma durumunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	47
Tablo 14.	Downgrade, değişmeyen ve upgrade olma durumunun ince iğne biyopsisi ve radikal prostatektomide izlenen toplam tümör yüzdeleri ile ilişkisi	47
Tablo 15.	Preoperatif PSA değeri, postoperatif PSA değerinin kötü klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	48
Tablo 16.	Perinöral invazyon ile cerrahi sınır ve periprostatik yağ doku ilişkisi	49

Tablo 17. Literatür bilgilerine göre downgrade, değişmeyen ve upgrade olgu oranları	52
--	----



1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), dünyada erkeklerde en sık görülen 2. malign hastalık olarak izlenmekte ve kanserden ölüm nedenleri arasında ise 6. sırada bulunmaktadır.¹ Türkiye Kanser Dairesi Başkanlığı (TKDB)'nin 2006-2010 verilerine göre prostat kanseri erkeklerde, akciğer/trakea/bronş kanserlerinden sonra 2. sırada (%12.9) yer almaktadır. 50 yaş öncesi çok nadir görülürken, 50 yaş üzeri erkeklerde yaşla birlikte görülme sıklığı da artış göstermektedir.²

Prostat kanseri prognozunu belirleyen en önemli parametre tümörün histolojik derecesidir. Prostat adenokarsinomlarında derecelendirme ilk olarak Dr. Donald Gleason ve ark. tarafından 1966 yılında tümörün arkitektürel özellikleri temel alınarak tasarlanmış ve 1'den 5'e kadar 5 grade (patern) içerecek şekilde "Gleason derecelendirme sistemi" olarak tanımlanmıştır. Sistem yıllar içerisinde daha iyi klinik-prognostik korelasyon sağlamaya yönelik çeşitli modifikasyonlar geçirmiş, 2005 yılında ISUP tarafından modifiye edilmiştir.³ Tümör derecelendirmesinde paternler arası gözlemci farkını en aza indirmek ve daha iyi prognostik korelasyon sağlamak amacıyla 2010 yılında Gleason derecelendirme sistemi tekrar ele alınmış ve tartışmaların odak noktasını oluşturan kribriform patern gösteren glandüler yapıların değerlendirilmesinde değişiklikler yapılmıştır.⁴ Çeşitli çalışmalarda prostat adenokarsinomunun kribriform organizasyon göstermesinin yüksek ekstraprostatik yayılım (EPY) ve cerrahi sınır (CS) pozitifliği gibi olumsuz prognostik faktörler ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ve kribriform glandülerin hem Gleason grade 3 hem de grade 4 kriterleri içerisinde olması; kribriform arkitektürün yüksek ve tek bir patern altında değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla 2010 - revize Gleason decelendirme sisteminde, önceden Gleason grade 3'e dahil edilen düzgün sınırlı kribriform yapılar da şekil ve boyuta bakılmadan Gleason grade 4'e dahil edilmiş, böylelikle prostat adenokarsinomu kribriform organizasyon (nekroz içermediği durumda) Gleason grade 4 (GG 4) olarak yorumlanmaya başlanmıştır.⁴⁻⁶

Prostat kanseri birden fazla paterni birarada bulundurabilmektedir. Bu nedenle paternlerin bulunma sıklığı göz önüne alınarak 2 paterne yer verilmektedir. En sık görülen grade primer patern, ikinci yüksek oranda görülen grade sekonder

patern, üçüncü sıklıkta görülen ve yüksek dereceli gradetersiyer patern olarak tanımlanmaktadır. Gleason skor (GS), GG'i oluşturan primer ve sekonder paternlerin toplamı ile elde edilmektedir.⁷

GGs, prostat adenokarsinomu derecelendirmesi için sağlam ve dayanıklı bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır. Çalışmalarda sistemin tekrarlanabilirliği ve prognozu öngörme özelliği geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle Epstein ve ark. (2015) prostat kanseri biyolojisini daha iyi yansıtan, daha doğru tümör sınıflamasına olanak sağlayan histolojik olarak grade ve skora göre Grade grup 1 ($GS \leq 6$), Grade grup 2 ($GS 3+4=7$), Grade grup 3 ($GS 4+3=7$), Grade grup 4 ($GS 8$), Grade grup 5 ($GS 9-10$)'den oluşan risk grubu sınıflaması oluşturmuştur.⁸

Hasta takibi ve tedavi yönetimi; laboratuvar, klinik ve patolojik faktörlere bağlıdır. Risk sınıflaması için İİB ve RP materyallerindeki patolojik özelliklerin belirlenmesi gerekliliği patolojinin önemli rol oynadığını ortaya koymuşmaktadır.⁹

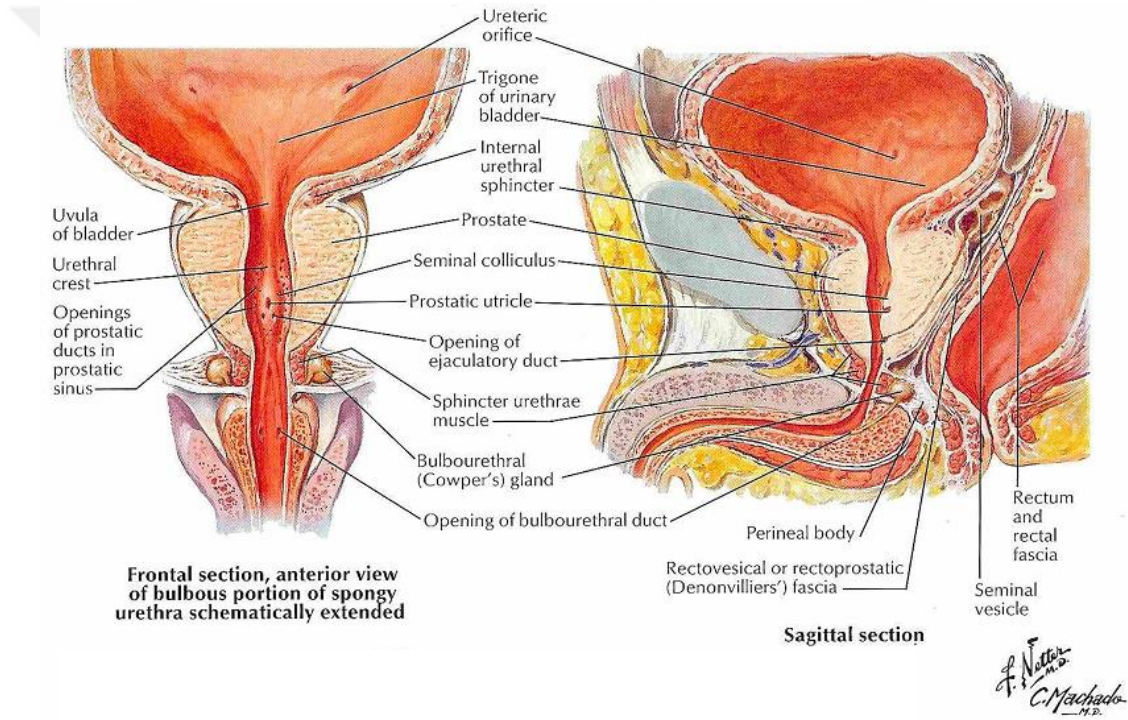
GGs'de yapılan revizyon ve risk grubu sınıflaması ile İİB ve RP arasındaki uyumun artacağı beklenmektedir.

GGs'de 2010 yılında yapılan revizyondan sonra ve Epstein ve ark.'nın önerdiği gruplama sistemi ile birlikte İİB ve RP arasındaki uyumun artacağı düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda 2010 - revize GGs'nde İİB ve RP uyumu ve klinikopatolojik (tümör yüzdesi, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon (LVI), EPY, serum PSA değerleri) parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Prostat; neonatal dönemde yaklaşık 1 cm, normal erişkinde yaklaşık yaklaşık 4 cm uzun çaplı ve 20-40 gr ağırlığında, kapsülsüz, retroperitoneal, koni şeklinde bir organdır. Tabanı mesanenin arkasında, apeksi ise ürogenital diaframın distalinde yer almaktadır. Prostatik üretra bezin santralinde bulunmaktadır. Arka yüzünde Denonvillier's fasyası ve ince bağ doku; prostat ve vezikülo seminalisleri rektumdan ayırmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Prostat anatomik lokalizasyonu¹⁰

Prostat internal iliak arterin dalları olan inferior vezikal arter, pudental internal arter, rektalis media tarafından beslenmektedir. Beslenmenin büyük kısmı pudental internal arter tarafından sağlanmaktadır. Venler direkt olarak prostatik pleksusa drene olmaktadır ve kapsülde köprüleşen ağ bulunmaktadır. Venöz drenaj internal iliak vene olmaktadır.¹¹ Lenfatikleri internal iliak lenf nodları, eksternal iliak ve sakral lenf nodlarına dökülmektedir.¹¹

Prostat posterolateralinde apekten tabana doğru uzanan nörovasküler demetler bulunmaktadır. Nörovasküler demetlerin yanında otonomik ganglion yuvaları bulunmaktadır. Sinir lifleri buradan kapsülü geçerek prostat içine dağılmaktadır. Kapsüler ganglionlar sıklıkla taban posterolateralinde görülmektedir.¹² Posterior kapsül ve periferik zon daha çok innerve olmaktadır ve yaşla birlikte innervasyon azalmaktadır.¹³

2.2. Histoloji

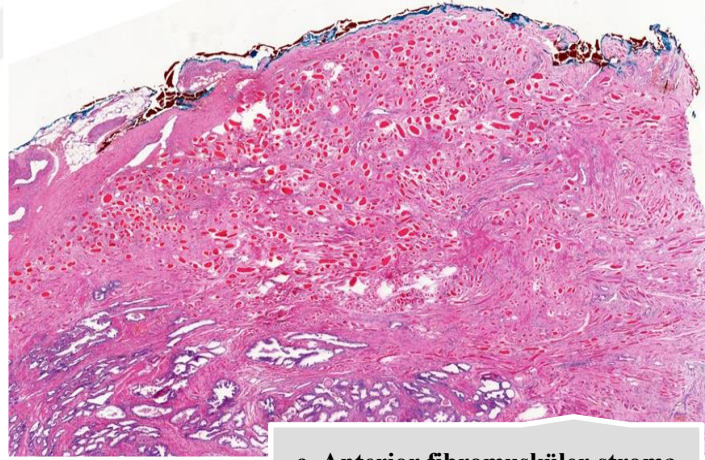
Prostat gerçek bir kapsül yapısına sahip değildir; içte düz kas tabakası ve dışta kollajen ile çevrili şekilde bulunmaktadır. Çevrede izlenen kas tabakası, lokalizasyonuna göre varyasyon göstermektedir. Örneğin apekte asiner elemanlar azalır, fibröz bağ doku, düz kas ve çizgili kas liflerinden oluşan kapsül sınırları düzensizleşir. İİB ve RP materyallerinde apeks ve mesane tabanında EPY'ı değerlendirmede bu nedenle zorluk yaşanabilmektedir (Resim 1a). Posteriorde, Denonvilliers fasyası ve prostat dış yüzeyi yapışıklık göstermektedir (Resim 1b). Lateralde kapsül ve pelvik fasya yapışık olmasına rağmen, yağ doku ile ayrıldığı görülebilmektedir. Anteriorda fibromusküler stromaya kapsülden geçişler gözlenmektedir (Resim 1c). Lateral pelvik fasya ve anterior fibromusküler stroma iç içe geçerek lateral ve anterior yüzeyi kapsamaktadır.



a. Prostat ön yüzü



b. Prostat arka yüzü fasya



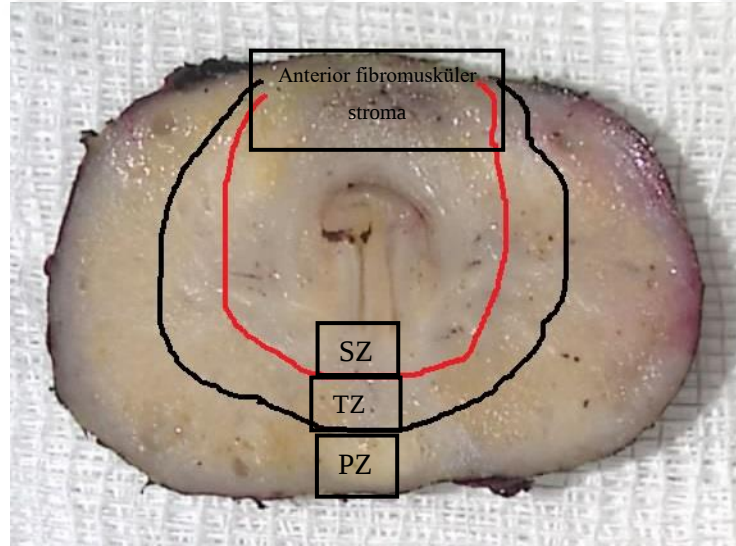
c. Anterior fibromusküler stroma

Resim 1. Prostat ön ve arka yüzü görüntüleri

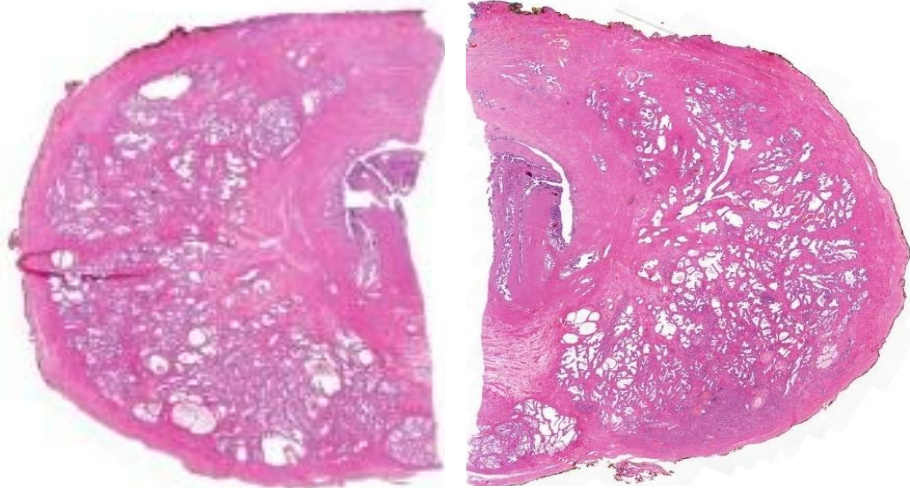
Prostat bezinin etrafında, değişik oranlarda bulunan yağ doku ekstraprostatik dokunun biopsilerdeki belirgin göstergesidir. Biyopside intraprostatik olarak birkaç adipositten oluşan yağ doku ekstraprostatik doku açısından karışıklık yaratabilir.

Erişkinde, prostatik parankim anatomik olarak iç ve dış olmak üzere 2 bölgeye; biyolojik olarak periferik, santral, transizyonel zon olmak üzere 3 zona ayrılmaktadır (Resim 4-5).

Periferal zon; prostat dokusunun %70'ini kapsayan, santral zonun distalinde, at nalı şeklinde, posterior, posterolateral, lateral ve anteriora uzanan, prostatın iç kısmını çevreleyen alandır. Prostat kanserinin sıklıkla gelişim gösterdiği (%75) zon periferel zondur. Burdan gelişen tümörler daha yüksek periprostatik doku invazyonu ve yüksek biyokimyasal rekürrens (BKR) göstererek daha agresif davranış sergilemektedirler. Santral zon; prostat dokusunun %25'ini kapsayan, apeksi verumentorumda, bazali mesane arkasında bulunan ejakülatuar duktusu çevreleyen koni şeklinde alanı kapsamaktadır. Santral zonda epitel-stroma oranı yüksektir. Stroma, kompakt düz kas liflerinden oluşmaktadır. Asinüsler büyük kompleks yapıda, intraluminal köprüler ve papiller uzantılar içermekte, epitelyal köprü ve kribriform glandlar PIN ile karışabilmektedir. Transizyonel zon; prostat dokusunun yaklaşık %5'ini kapsayan, benign prostat hiperplazisinde (BPH) masif büyüme gösteren alandır. Bezler basit, küçük, yuvarlak, periferel zona benzer özellikte ve aralarında kompakt stroma bulunmaktadır. Transizyonel zona ait tümörlerin genellikle yüksek PSA, düşük GS'a sahip, daha iyi BKR ve sağkalım gösterdiği saptanmıştır (Resim 2-3).^{11, 14-17}



Resim 2. Makroskobik olarak zonların görünümü



Resim 3. Mikroskopik olarak zonların görünümü

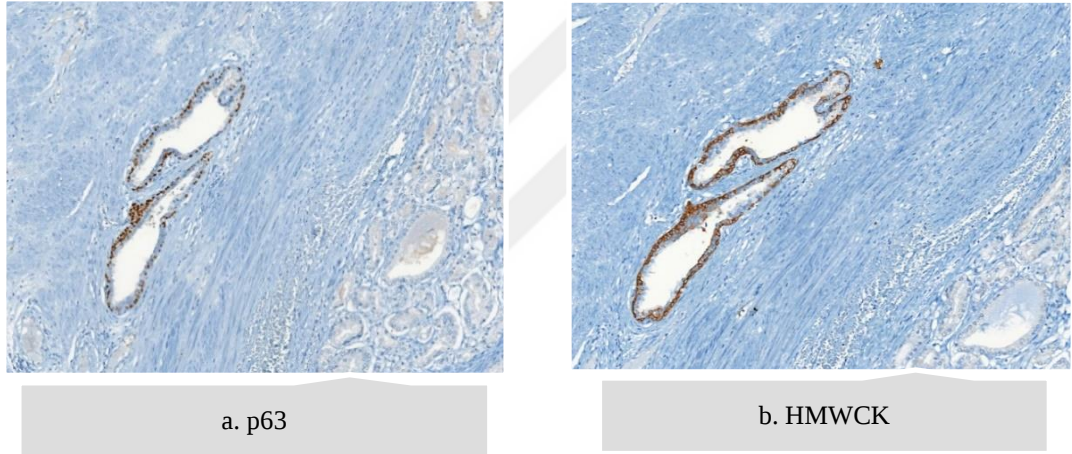
Periferal zon ve transizyonel zon arasında histomorfolojik olarak farklılık bulunmamaktadır. Stromal-epitelyal etkileşimler arasındaki gen ekspresyon farklılığı, başta kanser olmak üzere hastalıkların zonal farklılık göstermesine neden olmaktadır.^{18, 19} ERG ve ETV-1 genleri periferik zon bezlerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu genlerde görülen füzyonun, prostat kanserlerinin %20'sinde bulunması önemli bir bulgu olarak görülmektedir. Periferik zon stromal hücreleri kanser gelişmesinde ve ilerlemesinde, transizyonel zon stromal hücrelerinden daha fazla etkili olmaktadır.^{15, 20}

Prostat epitelyal ve stromal hücrelerden oluşmaktadır. Epitelyal hücreler, üretradan başlayan ve asinüste sonlanan, tübüloalveolar bezleri oluşturan duktusları döşeyen sekretuar, bazal, transizyonel ve nöroendokrin hücrelerdir. Prostat bezleri 2 sıralı hücre tabakasından oluşmakta; bazalde alçak küboidal hücreler ve üzerinde kolumnar sekretuar hücreler bulunmaktadır. Bezler fibromuskuler stroma ile birbirinden ayrılmaktadır.

Sekretuar hücreler; kolumnar ya da küboidal, küçük yuvarlak nükleuslu, nükleol içerebilen, ince kromatinli, soluk sitoplazmalıdır. Proliferatif aktivitesi düşüktür. Bu hücreler PSA, PSAP, androjen reseptörleri, asidik müsin, CK8/18 ile pozitif boyanırken, yüksek ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) ve p63 negatiftir.

Bazal hücreler sekretuar hücrelerin altında bulunmaktadır. Nükleuslar “cigar” şeklinde veya fibroblast benzeri görünümde ve bazal membrana paralel yerleşimlidir.

Proliferatif aktiviteleri yüksek olabilmektedir. Stem veya rezerv hücre görevi görmektedirler. Bazal hücreler sıklıkla, bezi çevreleyen fibroblastlar ile karışmaktadır. Bu durum, adenokarsinomlarda bazal hücreler bulunmadığı için önem taşımaktadır. Aynı zamanda bazal hücreler PIN ile karışacak şekilde nükleol belirginliği bulundurabilmekte, bu durumda ve atrofide bazal hücreler HMWCK (34βE12) ve p63 ile gösterilmektedir (Resim 4). Ayrıca bazal hücreler sekretuar epitelde immünreaktivite gösteren PSA, PSAP, androjen reseptörleri, CK8/18, SMA, S-100 ve müsin negatiftir. Bazal hücrelerde, sekretuar hücrelerde negatif olan ve büyümede rol oynayan EGFR pozitifdir. Normal prostatta sıklıkla bazal hücre proliferasyonu görülebilmektedir. Bu durum bazal hücre hiperplazisi ile karıştırılmamalıdır.²¹



Resim 4. İmmünohistokimyasal olarak normal glandlarda bazal hücre varlığı, tümörde bazal hücre kaybı

Stromada; çizgili ve düz kas, fibroblastlar, sinir hücreleri ve endotel hücreleri bulunmaktadır. Apikalinde ürogenital diyaframa ait çizgili kas demetleri prostat dokusuna uzanmaktadır.

Prostatik üretra anatomik çalışma için belirteçtir. Ortada proksimal ve distale neredeyse eşit mesafede 35 derecelik açılanma göstermektedir.

Sekretuar hücrelerin sitoplazmasında, lipofuskin ve melanin görülebilmektedir. Lipofuskin granülleri subnükleer ya da bazalde, altın kahverenkli, gri kahverenkli veya mavi görülmektedir. Masson Fontana ve dPAS, Kongo red,

Luxol fast blue ile pozitif boyanmaktadır. Benzer pigment vezikülo seminalis ve ejakulatuar duktus epitelinde, HGPIN ve adenokarsinomda görülebilmektedir. İğne biyopsilerinde karsinom komşuluğunda pigment görüldüğünde, vezikülo seminalis invazyonu olarak düşünülmemelidir. Bu pigment yaşlanmada da görülebilmektedir. Melanin benzeri pigment normal veya hiperplastik prostat epitelinde ya da stromada dağınık şekilde bulunabilmektedir. Mason-Fontana boyası ile pozitif boyanmaktadır.²¹

Benign prostat asinüs lümeninde; dejeneratif epitel kalıntıları, kristaloidler, proteinö debri, “corpora amylacea”, taş ve spermatozoa bulunmaktadır.²²

Müsin benign asinüslerde genellikle görülmez. Neoplastik asinüslerde nötral (dPAS pozitif) ve asidik müsin (alcian blue, pH 2.5’de pozitif) görülebilmektedir. Asidik müsin; müsinöz metaplazi, sklerozan adenozis, atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), HGPIN’de de görülmektedir.¹⁶

Vezikülo seminalisler, prostat distalinde, mesanenin ön tabanında, Denonvilliers fasyasının ve rektumun arkasında ve genellikle prostat kapsülü içinde bulunmaktadır. Mukoza genellikle sekretuar, siliyasız, psödostratifiye yüksek kolumnar epitel ile döşeli, kompleks papiller uzantılar ve kıvrıntılı lümen içermektedir. Epitelde mikroveziküler lipid birikintileri ve lipofuksin pigmenti bulunmaktadır. Muskuler tabaka, kalın düz kas tabasından oluşmaktadır ve kontraktıl fonksiyon sağladığı düşünülmektedir. Vezikülo seminalis kanalları, her iki taraftavas deferensler ile birleşerek ejakulatuar duktusları oluşturmaktadır.²¹

2.3. Prostat Kanseri

Prostat dokusundan kaynaklanan tümörler 2016 DSÖ sınıflaması şekli 2’de gösterilmiştir. Prostat kanserinin 2016 DSÖ sınıflamasına göre en sık görülen alt tipi asiner adenokarsinoma ve varyantlarıdır. Diğer alt tipleri nadir olarak görülmektedir.

Epithelial tumours		Acute myeloid leukaemia	9861/3
<i>Glandular neoplasms</i>		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9811/3
Acinar adenocarcinoma	8140/3	Miscellaneous tumours	
Atrophic		Cystadenoma	8440/0
Pseudohyperplastic		Nephroblastoma	8960/3
Microcystic		Rhabdoid tumour	8963/3
Foamy gland		Germ cell tumours	
Mucinous (colloid)	8480/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Signet ring-like cell	8490/3	Melanoma	8720/3
Pleomorphic giant cell		Paraganglioma	8693/1
Sarcomatoid	8572/3	Neuroblastoma	9500/3
Prostatic intraepithelial neoplasia, high-grade	8148/2	Metastatic tumours	
Intraductal carcinoma	8500/2		
Ductal adenocarcinoma	8500/3	<i>Tumours of the seminal vesicles</i>	
Cribiform	8201/3	Epithelial tumours	
Papillary	8260/3	Adenocarcinoma	8140/3
Solid	8230/3	Squamous cell carcinoma	8070/3
Urothelial carcinoma	8120/3	Mixed epithelial and stromal tumours	
<i>Squamous neoplasms</i>		Cystadenoma	8440/0
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Mesenchymal tumours	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Leiomyoma	8890/0
Basal cell carcinoma	8147/3	Schwannoma	9560/0
Neuroendocrine tumours		Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Gastrointestinal stromal tumour, NOS	8936/1
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3	Angiosarcoma	9120/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Liposarcoma	8850/3
Mesenchymal tumours		Solitary fibrous tumour	8815/1
Stromal tumour of uncertain malignant potential	8935/1	Haemangiopericytoma	9150/1
Stromal sarcoma	8935/3	Miscellaneous tumours	
Leiomyosarcoma	8890/3	Choriocarcinoma	9100/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Seminoma	9061/3
Leiomyoma	8890/0	Well-differentiated neuroendocrine tumour / carcinoid tumour	8240/3
Angiosarcoma	9120/3	Lymphomas	
Synovial sarcoma	9040/3	Ewing sarcoma	9364/3
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Metastatic tumours	
Osteosarcoma	9180/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8802/3		
Solitary fibrous tumour	8815/1		
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3		
Haemangioma	9120/0		
Granular cell tumour	9580/0		
Haematolymphoid tumours			
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3		
Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma	9823/3		
Follicular lymphoma	9690/3		
Mantle cell lymphoma	9673/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.

Şekil 2. 2016 DSÖ Prostat Kanseri Sınıflaması²³

2.3.1. Prostat Asiner Adenokarsinomu

2.3.1.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri, dünyada erkeklerde en sık görülen 2. malign hastalık olup, kanserden ölüm nedenleri arasında ise 6. sırada yer almaktadır.¹ TKDB'nın 2006-2010 verilerine göre Türkiye'de erkeklerde prostat kanseri, akciğer/trakea/bronş kanserlerinden sonra 2. sırada (%12.9) yer almaktadır ve 12.323 prostat kanseri olgusu bildirilmiştir.² "The American Cancer Society"nin prostat kanseri 2015 yılı için ABD verileri; yaklaşık 220.800 yeni olgu, yaklaşık 27.540 ölüm olgusu açıklanmıştır.²⁴ Genel olarak yıllık insidans hızı 100.000 erkekte 152 olmakla birlikte, insidansı farklı ırk ve etnik kategoriler arasında değişmektedir.²⁵

“National Cancer Institute” tarafından 2012’de açıklanan SEER programı verilerine göre, prostat kanseri %80 oranında lokalize, %12 bölgesel ve %4 oranında uzak metastaz ile ortaya çıkmaktadır. 5 yıllık sağkalım lokalize ve bölgesel prostat kanseri olguları için %100, uzak metastaz ile ortaya çıkan olgularda %28.2 iken, evresi belirlenemeyen grupta %77.3 olarak saptanmıştır. Ölüm oranı ileri evre ve ileri yaşta (74-84) tanı alanlarda daha yüksek bildirilmektedir. 2008-2012 yılları arasındaki verilere göre 100.000/yıl’da 21.4 oranında ölüm olgusu gözlenmiş, ortalama ölüm yaşı 80 olarak saptanmıştır.²⁵

2.3.1.2. Etyoloji

Prostat kanseri etyolojisinde hormonlar, yaş, ırk, coğrafya, ailesel ve genetik faktörler, beslenme, fiziksel aktivite, sigara ve üriner enfeksiyon gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır.

Hormon düzeyleri, genetik gibi endojen faktörler ve hormonal aktiviteyi etkileyen çevresel kimyasallara maruziyet sonrası etkilenmektedir. Testosteron ve metaboliti dihidrotestosteron konsantrasyonunda yükselme, sonuçları net olmamakla birlikte prostat kanser riskinde artışa neden olmaktadır.²⁶

Yaş, modifiye edilemeyen en önemli faktördür. 7. dekatta insidansında hızlı bir şekilde artış görülmektedir.²⁷ 40 yaş öncesi nadir görülmektedir.²⁴ Olguların yaklaşık %60’ı 65 yaş üzeri görülmektedir.²⁵

Birinci derece akrabalarda prostat kanseri olması, prostat kanser riskinde artışla ilişkilendirilmektedir.²⁸

Obezite ve metabolik sendrom, prostat kanseri ve yönetimi için önemli risk faktörüdür.²⁹

Sigara kullanımı ile prostat kanseri ve kanserden ölüm arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda sigara kullanımının agresif tümör fenotipi, serum östrojen metabolitlerinde artış, dolaşımdaki androjen seviyelerinde artış, tümör supresör gen olan p53 mutasyonu ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁰⁻³²

Üriner trakt enfeksiyonu, kronik intraprostatik inflamasyona neden olarak prostat kanseri riskini arttırabilir, fakat bu durum kesinlik kazanmamıştır.³³⁻³⁵

Prostat kanseri, çok yönlü ve biyolojik olarak heterojen bir hastalıktır.³⁶ Prostat kanserlerinin %80’inden fazlasında ikiden fazla tümör odağı bulunmakta ve

bu durum moleküler heterojeniteyi düşündürmektedir. Tümör odakları farklı oranlarda olabileceği gibi, farklı genetik değişiklikler ve biyolojik davranışlar da gösterebilmektedir.³⁷ Lokalize prostat kanserleri için moleküler subtipler, prognozun değişkenliği nedeni ile önemlidir.³⁶ Genetik mutasyonlar ailesel ya da irksal nedenler ile olabileceği gibi çeşitli ajanlar sonucu da oluşabilmektedir.²⁶

Prostat kanserlerinde en sık gözlenen gen füzyonu androjen düzenleyici transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ile ETS ailesinden ERG ve ETV1 arasındadır.³⁸⁻⁴⁰ ETV1 pozitif tümörler kötü prognoza sahiptir.⁴¹ ETV4 tümör büyümesine etki etmemekte, fakat PI3K yolağını aktive ederek metastazda rol almaktadır. Prostat kanserinde ETV4 overekspresyonu, PI3K aktivasyonu ve RAS sinyali ile korelasyon göstermektedir.⁴²

PI3K aktivasyonu, sıklıkla PTEN kopya kaybıyla ve PIN'de erken bir değişiklik olarak görülmektedir. Homozigot PTEN kaybının, agresif metastatik fenotipe progresyonda ve kastrasyon direncinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁴³

Prostat kanserinde, DNA metilasyon çalışmaları karmaşık epigenetik profilleri ortaya çıkarmıştır. CpG zengin düzenleyici bölgede oluşan aberran metilasyon tümör supresör genleri baskılamakta ve tümör gelişimini uyarmaktadır.⁴⁴ En sık görülen metilasyon GSTP1, RASSF1, RARB, ABCB1 ve ESR1 genlerinde gözlenmiştir.⁴⁵

BRCA2 germline mutasyonu taşıyıcısı olan prostat kanseri olgularında kötü sağkalım gözlenmiştir.⁴⁶ HOXB13G84E mutasyonu bulunmasının prostat kanser riskini 2-3 kat arttığı saptanmıştır.²⁷

EGFR inaktif formunun, prostat tümörlerinin agresif davranışları üzerinde prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Adrenomedullin ve Bcl-2 overekspresyonları ile prostat kanseri arasında ilişki olduğu saptanmıştır.⁴⁸

2.3.1.3. Klinik özellikler

Prostat kanserleri sıklıkla 40 yaşın üzerinde görülmekte ve sessiz bir klinik sergilemektedir. Çoğunluğu periferik zondan gelişim gösterdiği için DRM sırasında bulgu vermektedir. Transizyonel zondan gelişen ya da periferik zondan gelişip transizyonel zon ve mesane boynunu infiltre eden tümörlerde üriner obstrüksiyon bulguları görülebilmektedir. Lokal agresif prostat kanserleri mesane ve rektuma infiltre olarak hematüri, rektal kanama ya da obstrüksiyona neden olabilmektedir. Nadir olarak, kemik, lenf nodu, akciğer veya beyine metastaz yapan tümörler, bu lokalizasyonlara ait bulgular ortaya çıkmaktadır.

Aşağıdaki klinik durumlarda tanı için adım atılmaktadır:

- 40 yaşın üzerinde rutin kontrollerde DRM’de nodüler ya da diffüz büyümüş prostat (klinik evre T2,T3 veya T4), veya serum PSA düzeyinin 2.0, 2.5 ya da 4 ng/mL’den yüksek olması (klinik evre T1c), veya TRUS ve biopsilerde malignite pozitif olması
- Transüretral rezeksiyon (TUR) materyalinde insidental olarak karsinom varlığı (klinik evre T1a ve T1b karsinoma)
- Primeri bilinmeyen metastatik adenokarsinoma varlığı
- Rektal kitle olarak ortaya çıkan prostat adenokarsinomu (çok nadir)^{49, 50}

2.3.1.4. Tanı Yöntemleri

Prostat kanseri tanısı çeşitli aşamalardan oluşmaktadır. DRM, prostat ilk değerlendirmesinde önemlidir⁵¹ ve tedavinin belirlenmesinde de yarar sağlamaktadır.⁵² DRM’den sonra tanıda laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi önem taşımaktadır.

Prostat kanserinde önemli belirteçlerden birisi serum PSA değeridir. PSA, prostat duktus ve asinüs epitel hücreleri tarafından sekrete edilen bir serin proteazdır. Benign ve malign prostat dokusu tarafından üretilmektedir. Serumda az bir kısmı serbest bulunurken, çoğunluğu α -1-antikimotripsin ve α -2-makroglobulin ile kompleks halde bulunmaktadır.⁵³

Total PSA değerinin artan yaş ile korele olduğu gözlenmiştir. Yaş ilişkili değerler, PSA ilişkili tanısız yaklaşım için normal üst limiti belirlemektedir.⁵⁴ PSA için 4 ng/mL sınır kabul edilip, bu değer üstünde iğne biyopsisi yapılmaktadır. Serum PSA değerinin 10 ng/mL’den yüksek olması pozitif prediktif değer olarak görülmektedir. BPH, inflamasyon, enfarktüs, müdahalede bulunmak ve ejakülasyon gibi durumlar da serum PSA değeri yükselebilmektedir. “American Urologic Association” (AUA) klavuzunda, kişinin prostat kanseri riskini tahmin etmek için, PSA birçok faktörden biri olarak görülmektedir.

PSA testi, prostat kanseri patolojik ve klinik özelliklerinden etkilenmektedir. Patolojik evre, sınırlı hastalık, EPY, vezikülo seminalis invazyonu (VSİ), lenf nodu metastazı ve tedavi sonrası rekürrens olasılığını belirlemek amacıyla, genellikle preoperatif PSA değeri, iğne biyopsisindeki GS ve klinik evre birlikte değerlendirilmelidir.

PSA düzeyleri, tedaviye cevabı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Prostatektomiden sonra PSA seviyesi belirgin derecede düşmesi gerekmektedir, düşmemesi rekürrens ya da rezidü hastalık belirtisi olarak görülmektedir.⁵³

Prostat kanserinde kullanılan diğer belirteçlerden biri olan prostatik asit fosfataz (PAP), prostat duktus ve asinüs epitelinden üretilmekte ve direkt olarak prostatik duktal sisteme sekrete edilmektedir. Prostat kanseri için ilk serum belirtecidir. Tarama testi olarak sensitivite ve spesifitesi oldukça düşük olduğu için rutin uygulamada kullanılmamaktadır. Prostat kanseri için diğer belirteçler “Human glandular kallikrein 2” (hK2) ve prostat spesifik membran antijen (PSMA)’dır.⁵⁴

DRM ve serum belirteçlerinden sonra, prostat kanseri varlığını değerlendirmek için TRUS klavuzluğunda biyopsi yapılmaktadır. TRUS, prostat problemlerini, gland hacmini ve fokal lezyon boyutunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Primer kullanımı prostat biyopsisinde klavuzluktur.

TRUS klavuzluğunda biyopsi ilk olarak 1989 yılında Hodge ve ark. tarafından uygulanmıştır.^{55,56} Transperineal (TPBx) ve transrektal (TRBx) olmak üzere iki farklı şekilde uygulama yapılabilmektedir.⁵⁵

Sistematik olarak örnekler apeks, orta ve taban bölgelerinin medial ve lateralinden alınmaktadır. Yapılan modifikasyonlarla, standart olarak, periferik zonun daha çok lateralini içeren 10-12’li biyopsi örnekleri alınmaktadır. Negatif sonuç olsa bile kanser şüphesi varsa transizyonel zonu da içeren 15’li biyopsi uygulanmaktadır.^{57,58} Djavan B ve ark.’ları, ilk biyopsileri negatif olan hastalarda yaptıkları çalışmada, 2. TRUS klavuzluğunda biyopside kanser oranını %10-20, sonraki biyopsilerde ise %10’nun altında bulmuştur.⁵⁹

TRUS-İİB ve PSA’nın birlikte kullanılması, prostat kanseri erken tanısında devrim olarak görülmektedir. Bu iki yöntemin birlikte kullanılması, DRM ve yüksek kalibreli transperineal iğnelerin önüne geçmiştir. Günümüzde PSA ve çoklu biyopsi olmadan ürolojik ve üropatolojik değerlendirme uygulamasını hayal etmek zor görülmektedir. Şuanda daha fazla sayıda biyopsi yapılmakta, bu durum patologlar için daha fazla yük yaratmaktadır.

Bu yükün artması, prostat değerlendirme gücüyle birleşmektedir:

- Klinik olarak kanser bulgusu olmayan ve PSA yüksekliği bulunan hastalarda, çok sayıda elde edilen biyopsiler sonucunda, sadece küçük bir şüpheli odak gözlenmektedir.

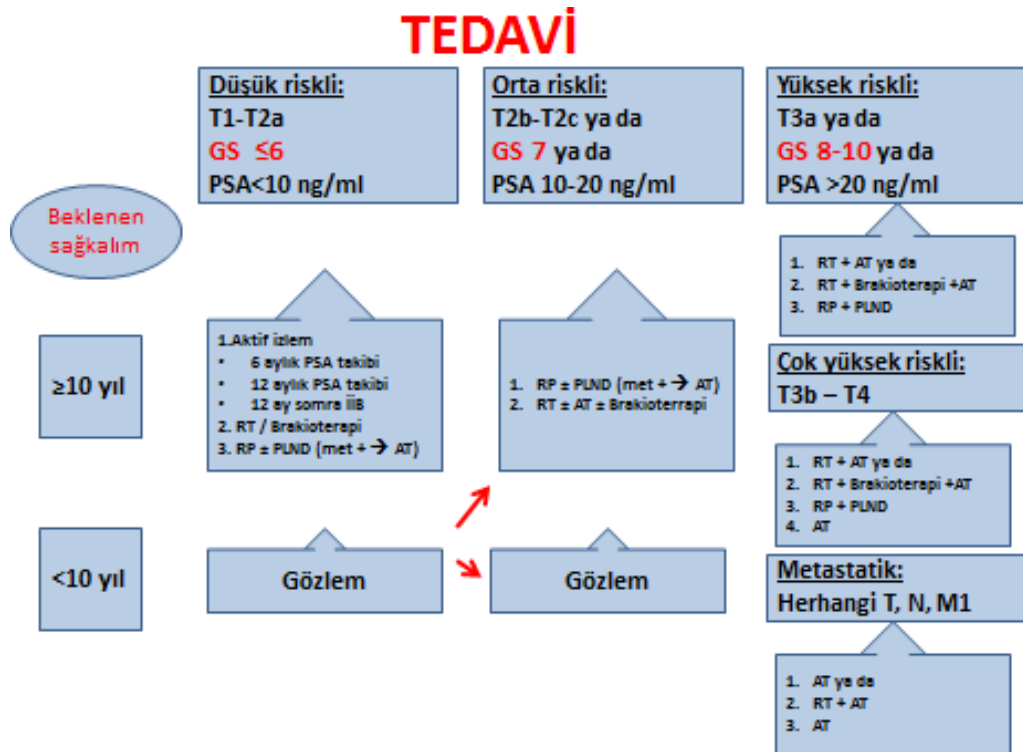
- Prostat kanserini taklit eden durumlar tanısız yanlıgı oluşturabilmektedir.⁵⁷

TRBx ve TPBx yöntemleri prostat kanseri tanısında benzer yarar sağlasa da, her iki yöntemin de avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.⁶⁰ Çalışmalarda transperineal biyopsinin anterior zonda lokalize tümörlerde daha yararlı olduğu gösterilmiştir.⁵⁸ Transizyonel zon DRM’de tanınamaz, bu nedenle transperineal biyopsi ile daha yüksek oranda tanı almaktadır.⁶¹

Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması, primer prostat kanseri tanısında belirgin bir rol oynamamaktadır. Prostat kanseri ve non-kanseröz doku ayrımı; konvansiyonel ve fonksiyonel MRI teknikleri, PSA değeri yüksek ve TRUS klavuzluğunda yapılan biyopsinin negatif olması durumunda MRI eşliğinde iğne biyopsisi kullanılarak yapılabilir.⁵⁴

2.3.1.5. Klinik değeriendirme ve tedavi

“National Comprehensive Cancer Network Guidelines-2014” (NCCN) klavuzuna göre prostat kanseri klinik olarak düşük riskli (T1-T2a, GS ≤6, PSA<10ng/ml), orta riskli (T2b-T2c ya da GS 7 ya da PSA=10-20ng/ml) ve yüksek riskli (T3 ya da GS 8-10 ya da PSA>20ng/ml) olarak sınıflandırılmaktadır.⁶² Buna göre hastaların tedavi protokolleri belirlenmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Klinik olarak risk sınıflaması ve tedavi⁶²

2.3.1.5.1. Tedavi

Tedavi; pre-op PSA değeri, biyopsi GS, biyopside izlenen toplam tümör yüzdesi, klinik evre, hasta yaşı, hastanın genel durumu ve sağkalım beklentisine göre karar verilerek uygulanmaktadır.

Transüretral prostat rezeksiyon (TURP) materyalleri; transizyonel zon, üretra, periüretral alan, mesane boynu ve ön fibromusküler stromayı içermektedir. TURP, üriner semptomların azaltılmasındaki rolü nedeni ile, diğer tedavilerin önüne geçmiştir. Transizyonel zon kanserlerinde ve periferik zondan gelişip transizyonel zona da invaze olan geniş hacimli tümörlerde tercih edilmektedir.⁶³

Radikal prostatektomi (RP), lokalize prostat kanseri tedavisinde ilk olarak 1905 yılında Young ve ark. tarafından kullanılmıştır.⁶⁴ RP'de iki yaklaşım bulunmaktadır. İlki, frozen kesitler ile lenf nodu değerlendirilmesine imkan sağlayan, popüler bir yaklaşım olan retropubik prostatektomi; diğeri ise, ameliyat sırasında anatomik durumundan dolayı lenf nodu örneklemesine olanak sağlamayan perineal prostatektomidir.⁶⁵ Sinir koruyucu prostatektomi, laparoskopik prostatektomi ve robotik prostatektomi son yıllarda geliştirilen ameliyat teknikleridir.⁶⁶

Prostatektomi materyallerinin, tüm olarak patolojik incelenmesi patolojik evre, EPY ve VSİ değerlendirmede önem taşımaktadır.^{65, 67, 68} Özellikle palpe edilemeyen tümörlerde ve transizyonel zon yerleşimli tümörlerin tespitinde total olarak örnekleme gerekmektedir. Bu şekilde biyopsi materyalindeki GS da yükselebilmektedir.⁶⁹

RP materyaline genel olarak 24 saat fiksasyon süresi uygulanmaktadır, fakat ideal bir süre belirlenememiştir. Uzun süreli fiksasyonda ise antijen maskelenmesi görülebilir, tümör volümü ve ışık mikroskopi özellikleri etkilenmese de DNA kalitesi etkilenebilmektedir.

RP materyali prostat dokusuyla birlikte bilateral vezikülo seminalis ve duktus deferensleri de içermektedir. Prostat bezi ve vezikülo seminalisler farklı organlardır ve farklı boyut ve ağırlıklara sahiptirler. Bu nedenle prostat bezinin ağırlığı, vezikülo seminalisler ayrıldıktan sonra belirlenmelidir. Fakat bu konuda

kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Prostat bezi için, apikal-taban, sağ-sol ve anterior-posterior olmak üzere 3 boyutlu ölçüm yapılmalıdır.

Cerrahi sınırların bloklama sırasında ve kesitler alınırken oluşacak artefaktlar nedeni ile değerlendirilmesini kolaylaştırmak ve doğru cerrahi sınır değerlendirmesi yapmak için materyalin çevresinin boyanması gerekmektedir. İdeal olan iki boya kullanılmasıdır. Anterior ve posterior mikroskopik olarak belirlenebilmektedir, bu nedenle sağ ve sol ayrımı için iki boya kullanmak gerekmektedir.

Prostatik apeks (inferior); EPY ve pozitif CS açısından önem taşımaktadır. Apeksin, dilim çıkarıldıktan sonra rektal yüzeye paralel yapılan kesiler ile incelenmesi gerekmektedir (Resim 5). Bu bölgede rezeksiyon sınırı prostat inferiorunu içermektedir. Boya bulunan sınırdaki tümör bulunmaması durumunda cerrahi sınır negatif kabul edilir.

Mesane tabanı pozitifliği önemli bir prognostik faktördür. “En face” bloklama traşlama sırasında cerrahi sınır boyasının kaybolmasına neden olabilir. Taban dilimi de, apeks gibi, vücuda paralel dilimler şeklinde kesilerek bloklanmalıdır (Resim 5).

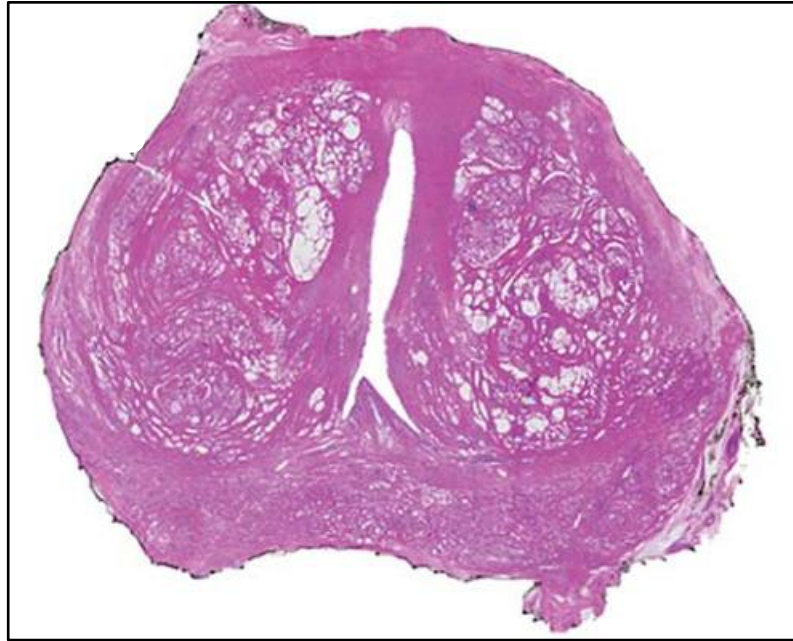
RP materyalinin total olarak örneklenmesi, özellikle büyük hacimli prostat dokularında, maliyet artışı, fazla zaman alması ve laboratuvar açısından yük oluşturmaktadır. Materyal incelenirken makroskopik hacim yanında prognostik riskler de değerlendirilerek yaklaşılması gerekmektedir.

Parsiyel örnekleme makroskopik olarak görünen tümörler için kullanılabilir. Fakat alınan örneklerin GS, EPY, CS durumu ve vezikülo seminalisler hakkında azami bilgiyi vermesi gerekmektedir. Bu yöntem için önerilen, biyopside izlenen tümör lokalizasyonunun total örneklenmesi olabilir (Resim 5).



Resim 5. RP örnekleme

“Whole mounts” bloklama avantajı, prostat yapısını ve tümör nodülünün lokasyonunu tam olarak göstermesidir. Fakat büyük bloklardan eşit kalınlıkta kesit almada zorluklar yaşanmaktadır⁷⁰ (Resim 6).



Resim 6. "Whole mounts" örnekleme⁷⁰

2.3.1.5.2. Tümör yayılımı

Prostat kanseri yayılımı, lokal olarak komşu dokulara ve lenfatik ve damarlar aracılığı ile metastaz şeklinde olmaktadır.

Periprostatik yağ doku yayılımı, desmoplastik stroma, prostat bezi gland sınırının ya da kondanse prostat düz kaslarının dışında tümör varlığı olarak tanımlanır ve EPY olarak gösterilmektedir. Periprostatik yayılım, PNİ şeklinde de görülebilmektedir.

Direk komşuluk yolu ile vezikülo seminalis ve duktus deferens invazyonu görülmektedir. Vezikülo seminalis invazyonu (VSI) demek için prostat dokusunun olmadığı, ayrıca örneklenen vezikülo seminalis musküler duvarında tümör invazyonu görülmesi gerekmektedir.

Direk komşuluk yolu ile rektum invazyonu, kalın retroprostatik fasya nedeni ile nadir olarak görülmektedir. Prostat kanserinde sıklıkla lenf nodları ve kemik metastazı görülmektedir.

Lenfatik yol ile sıklıkla eksternal iliak, obturator ve internal iliak lenf nodlarına metastaz izlenmektedir. Nadir olarak periprostatik mikroskobik lenf nodüllerine de metastaz izlenmektedir.

İleri evre hastalarda metastaz sıklıkla kemik, uzak lenf nodülleri, karaciğer, akciğer ve beyin lokalizasyonlarında görülmektedir.²³

2.3.1.6. Histopatoloji

Prostat adenokarsinomu, bazal tabaka içermeyen tek sıralı epitel ile döşeli glandlardan oluşan iyi diferansiyeden, az differansiyeye doğru değişen özellikler içermektedir. HE ile bazal hücreleri net olarak değerlendirmek her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bazal hücreleri seçemediğimiz benign durumları ve kanser histopatolojisini ayırmak için arkitektürel, nükleer, sitoplazmik ve intraluminal özelliklerin değerlendirilmesi gerekmektedir.⁵⁴

Şüpheli asinuslar; daha kalabalık, değişik boyut ve şekilde, düz kas liflerinin ayırması ile benign glandlar arasında gelişen güzel dağılırarak veya bunları kuşatarak infiltratif büyüme göstermektedir. Stromada açık eozinofilik görünümde genç kollajen ve desmoplazi belirgin olarak izlenmektedir (Resim 7a).

Az differansiye prostat kanserlerinde glandüler differansiasyon ve kribriform yapılar azalmakta; gland füzyonu, solid tabakalar, hücre kordonları veya tek tek

hücre şeklinde organizasyon görülmektedir. Bu yapısal özellikler tümörün gradelenmesinde kullanılmaktadır.^{7, 14} (Resim 7b)

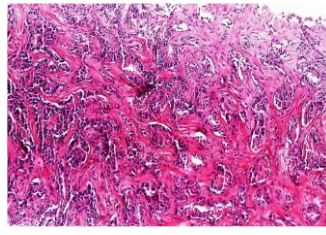
Nükleer atipi arkitektürel diferansiasyon derecesi ile korelasyon göstermektedir. Kanser hücreleri büyük nükleus ve belirgin nükleol içermektedir (Resim 7c). Bazı neoplastik nükleuslar büyük hiperkromatik nükleuslu olduğu halde nükleol içermeyebilmektedir. Özellikle yüksek dereceli tümörlerde mitoz ve apopitotik cisim sık görülmektedir.⁷

Neoplastik glandlarda hücrelerin sitoplazmaları amfofilik veya koyu görünümündedir. Düşük gradeli kanserlerde soluk şeffaf sitoplazma görülebilmektedir.⁷

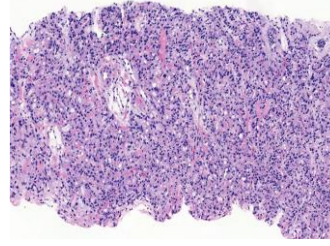
Prostat kanserinde intraluminal birikimler de izlenmektedir. Kristaloidler, yoğun eozinofilik, kristal benzeri, değişik geometrik şekillerde lümen içinde bulunan yapılardır. Karsinoma için tanısal olamamasına rağmen sıklıkla eşlik etmektedir.^{7, 14} Prostatik epitel PAS pozitif nötral müsin içermesine karşılık, prostat kanserinde izlenen müsin Alcian Blue ile en iyi pH 2.5'te boyanmaktadır (Resim 7d). Luminal proteinöz sekresyonlar, açık pembe ve eozinofilik görünümündedir. Kollajenöz mikronodüller (Resim 7e), eozinofilik fibriler mikroskobik nodüller şeklinde görülmektedir.

Perinöral invazyon, prostatta kanser yayılımının majör göstergesidir. Bu bulgu güçlü bir kanser destekleyicisi olarak görülmektedir. Komple siniri çevreleme, intranöral invazyon ve ganglionik invazyon sadece kanserde görülmektedir (Resim 7f). PNİ varlığı ve PSA seviyesinin yüksek olması kötü prognostik faktör olarak görülmektedir.⁷

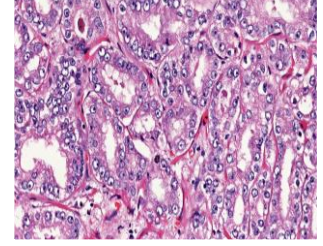
Lenfovasküler invazyon; EPY ve lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmektedir. Histolojik grade ve evre ile korele olduğu gözlenmiş, mikrovasküler invazyon bulunması, tümör progresyonu ile ilişkili bulunmuştur⁷ (Resim 7g).



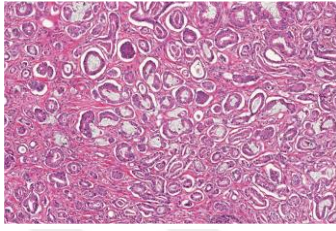
a. Stromal desmoplazi



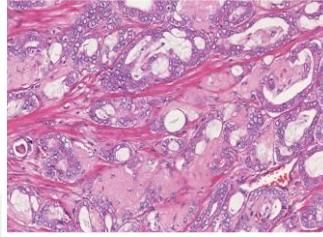
b. Az differansiye tümör



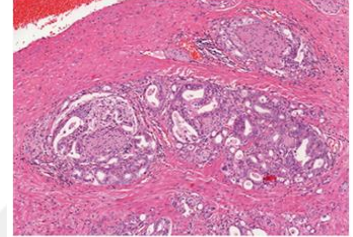
c. Nükleol belirginliği



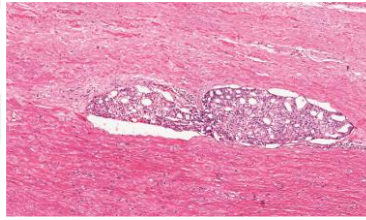
d. İntralüminal müsin



e. Kollajenöz mikronodüller



f. Perinöral invazyon

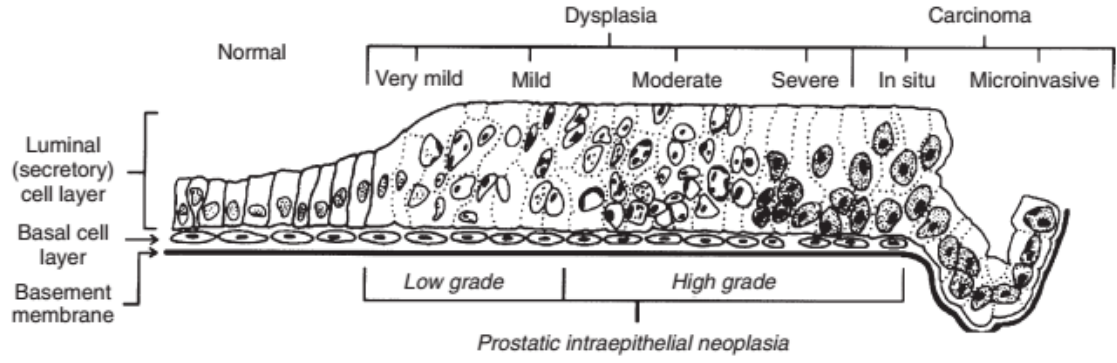


g. Lenfovasküler invazyon

Resim 7. Histopatolojik özellikler (a-g)

2.3.1.7. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)

PIN; ilk olarak 1986'da McNeal and Bostwick tarafından, prostat adenokarsinomu prekürsörü olarak, stromal invazyon göstermeyen neoplastik hücresel proliferasyon olarak tanımlanmıştır (Şekil 4). Genellikle yüksek dereceli olarak bulunmaktadır.^{71, 72} İnsidansı ve yaygınlığı yaş ile birlikte artmakla birlikte, ırk ve coğrafi konuma göre defarklılıklar görülmektedir.^{73, 74} Grade ve hacmi yaşla birlikte artmaktadır.⁷⁵



Şekil 4. Normal epitelden kansere geçiş⁷

PIN; duktus ve asinüsları kapsar, sitolojik özellikleri ile kanseri taklit edebilmektedir.⁷⁶ Lümeninde kompleks yapı, epitelde kalabalıklaşma ve psödostratifikasyon, nükleer düzensizlik, nükleomegali, hiperkromazi, nükleol belirginliği görülür. Bezlerin çevresinde bazal hücreler bulunmaktadır. Mikropapiller, “tufting”, kribriform, flat olmak üzere 4 patern gözlenmektedir, fakat klinik olarak önemleri bilinmemektedir.⁷⁷

PIN, prostat adenokarsinom gelişiminde majör prekürsör lezyon olarak kabul edilmektedir.⁷⁸ Prostat adenokarsinomuna HG PIN eşlik etmesi; kötü diferansiasyon, yüksek GG, ileri evre gibi kötü prognoz kriterlerinin de görülmesine neden olmaktadır.⁷⁹ PIN ve kanser ayırımında, 34βE12 ve p63 ile bazal hücrelerin intakt olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Bazı olgularda kesintili boyanma da görülebilmektedir.⁸⁰

2.3.1.8. Histopatolojik varyantlar

Prostat kanserleri içinde en sık görülen tip asiner adenokarsinomadır. Histolojik varyantlar prognostik olarak “usual” asiner adenokarsinomdan farklılık göstermektedir. Taşlı yüzük benzeri, pleomorfik dev hücreli ve sarkomatoid varyantlar usual asiner adenokarsinomadan daha kötü prognozludur.

Atrofik varyant, sporadik ya da radyasyon/hormonal tedavi sonrası görülebilmektedir. Genellikle “usual” asiner adenokarsinoma ile birlikte izlenmektedir. Tümör makronükleol, nükleomegali, stoplazmasını kaybetmiş hücrelerin oluşturduğu, infiltratif paternde, tek tek ve ayrı duran glandlardan oluşmaktadır. Genellikle patern 3 şeklinde izlenmektedir.

Psödohiperplastik adenokarsinoma, epitelyal hiperplazi gibi görülmektedir. Arkitektürel olarak papiller tomurcuklar, lüminal dalgalanma ve dallanmalar şeklinde

izlenmektedir. Nodüler şekilde görülmektedir. Az olguda infiltrasyon bildirilmiştir. Gleason patern 3 özelliğindedir. Prognozu oldukça iyidir.

Mikrokistik varyant Gleason patern 3 özellikler gösteren varyanttır.

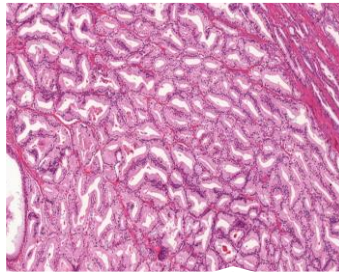
Foamy varyant, genellikle asiner adenokarsinoma komponenti olarak bulunur, çok çok nadir olarak pür varyant şeklinde görülebilmektedir. Prognozu non-foamy gland karsinomu ile benzer bulunmuştur (Resim 8a).

Müsinöz (Kolloid) varyantta, tümörün en az %25 ekstrasellüler müsin içermesi gerekmektedir. Bu nedenle tanı radikal prostatektomi sonrasında verilmektedir. GG, müsin yok sayılarak arkitektüre göre değerlendirilmektedir (Resim 8b).

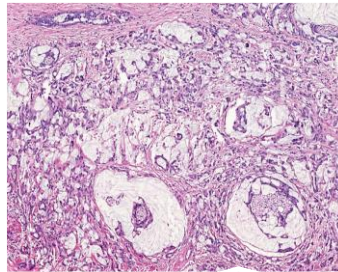
Taşlı yüzük hücresi benzeri varyant, tek tek hücreler şeklinde görülür, sitoplazma intrasellüler müsin içermeyen boş vakuollü özelliktedir. Tanı için en tümörün en az %25 bu hücrelerden oluşması gerekmektedir. Oldukça agresif davranmaktadır. En önemli ayırıcı tanı metastatik kanserlerdir. Patern 5 olarak değerlendirilmektedir (Resim 8c).

Pleomorfik dev hücreli varyant, büyük, bizaar, anaplastik hücrelerden oluşmaktadır. Atipik mitoz görülmektedir. Skor genellikle GS 9'dur.

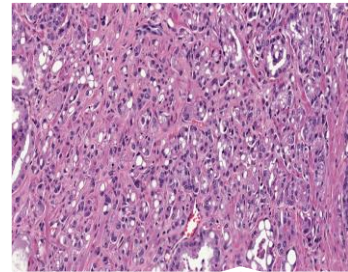
Sarkomatoid varyant, epitelyal ve mezenşimal differansiasyon gösteren bifazik tümördür. Zeminde adenokarsinoma nedeni ile radyasyon ve/veya hormonal tedavi almış durumlarda görülmektedir. Epitelyal komponent genellikle yüksek GS'a sahip adenokarsinomdur. Mezenşimal komponent osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, anjiosarkom ve multiple heterolog differansiasyon izlenebilmektedir. Prognoz sarkomatoid komponent ile ilişkilidir ve genellikle kötü olarak görülmektedir.²³



a. Foamy varyant



b. Müsinöz (Kolloid) varyant

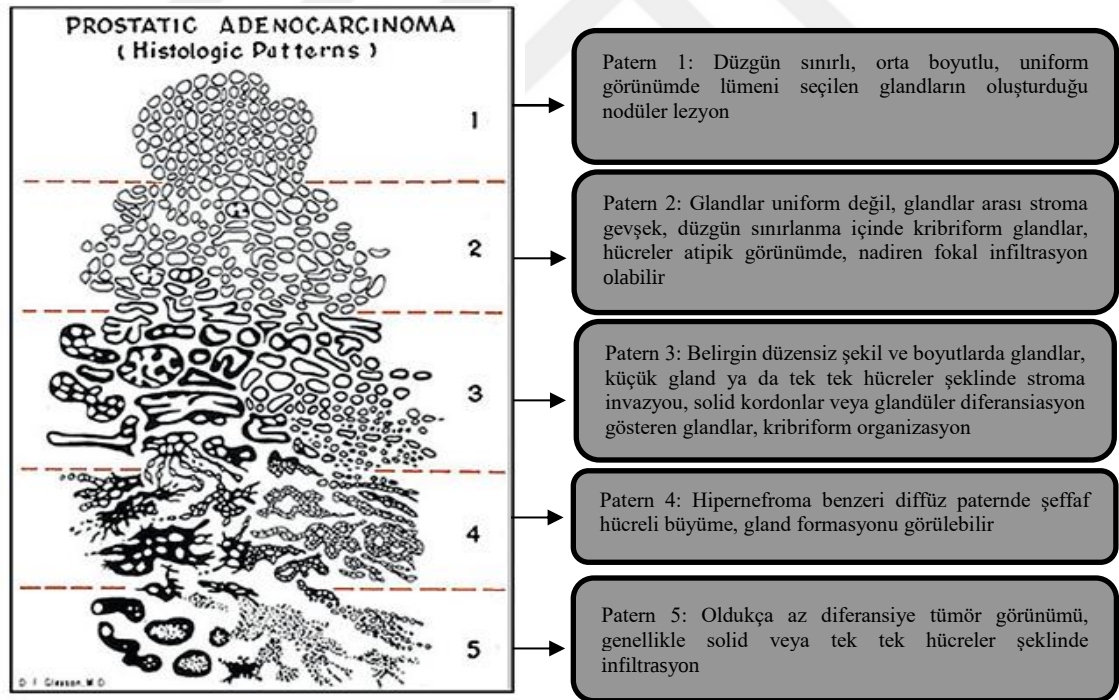


c. Taşlı yüzük hücresi benzeri varyant

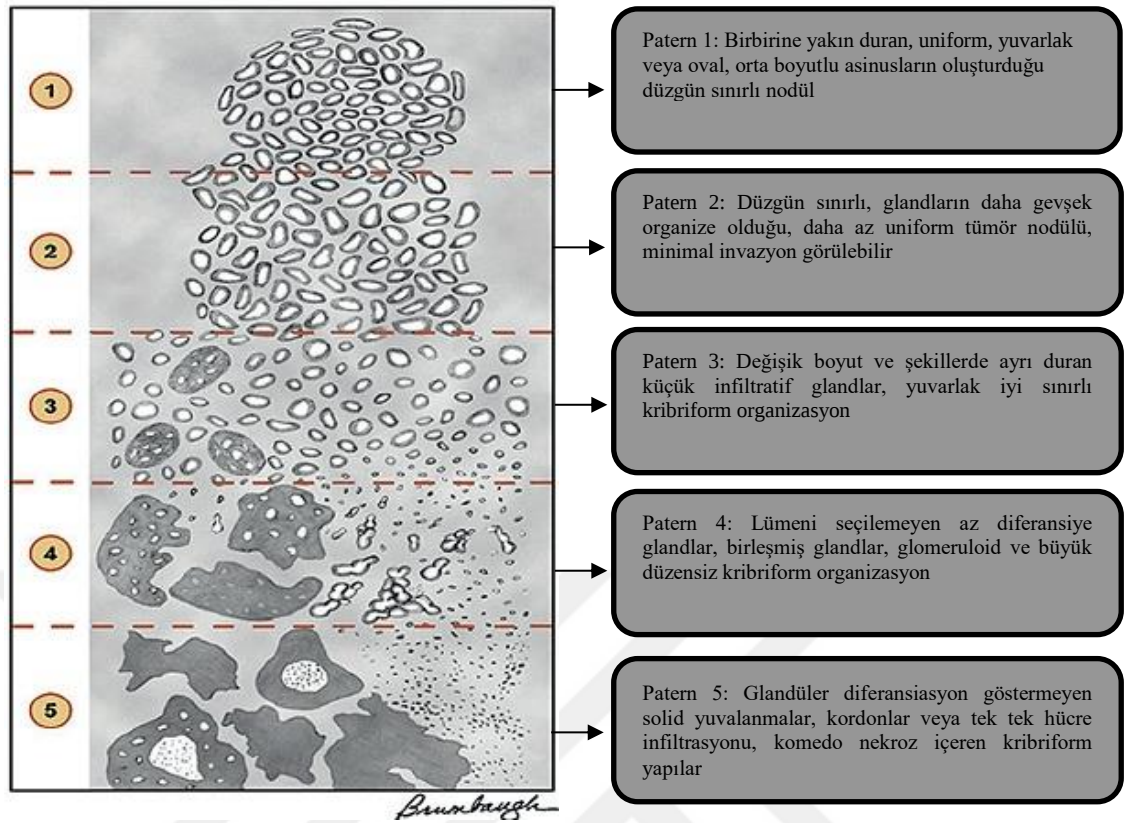
Resim 8. Prostat asiner adenokasinomu varyantları;

2.3.1.8. Gradeleme

Prostat kanseri prognozunu belirleyen en önemli parametre tümörün histolojik derecesidir. Prostat kanseri derecelendirme sistemi ilk olarak 1966'da Dr. Donald Gleason ve ark. tarafından, tümör hücrelerinin sitolojik özelliklere bakılmaksızın sadece arkitektürel özelliklere dayanılarak tasarlanmış 1'den 5'e kadar, 5 patern içerecek şekilde "Gleason derecelendirme sistemi" (GGS) olarak tanımlanmıştır.⁸¹ Klinik olarak prognoza etkilerinde izlenen değişiklikler nedeni ile Dr. Gleason ve ark. tarafından 1974 yılında⁸², Mellinger ve ark. tarafından 1977 yılında GG tanımlanması genişletilmiştir (Şekil 5).⁸³ Sistem yıllar içerisinde daha iyi klinik-prognostik korelasyon sağlamaya yönelik çeşitli modifikasyonlar geçirmiş, tanı ve tedavi yaklaşımlarının (ultrason eşliğinde İİB yöntemleri, RP uygulaması, İHK uygulaması) gelişmesi ve İİB ile RP arasındaki uyumun düşük olması ile 2005 yılında ISUP tarafından Gleason derecelendirme sistemi modifiye edilmiştir (Şekil 6).³



Şekil 5. İlk Gleason gradeleme (1966)⁸¹

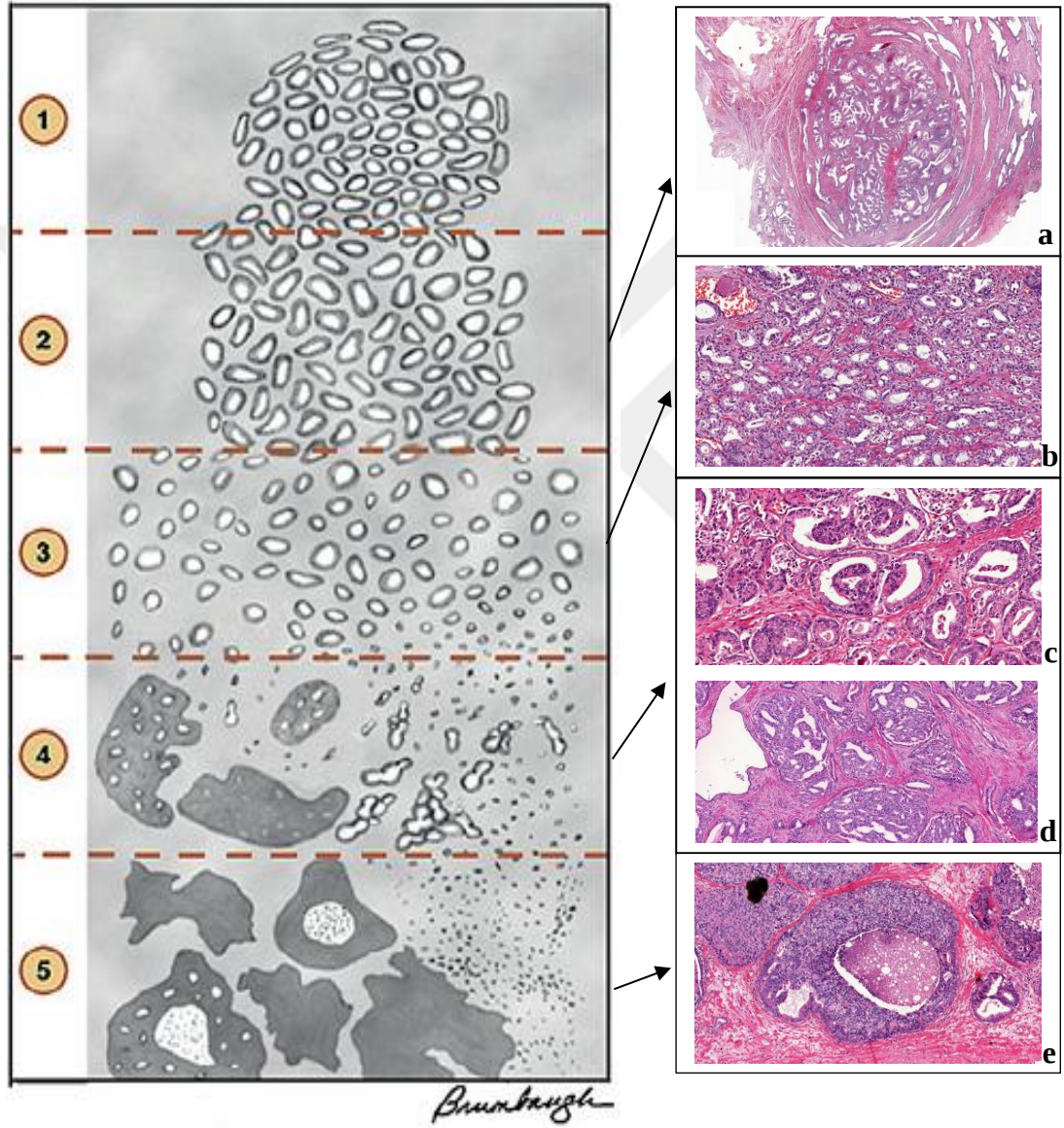


Şekil 6. 2005 Modifiye Gleason Gradeleme Sistemi³

Modifiye GGS, son yıllarda (özellikle 2010 ve sonrası) tekrar ele alınmış ve paternler arası gözlemci farkını en aza indirmek için ve tartışmaların odak noktasını oluşturan kribriform patern gösteren glandüler yapıların değerlendirilmesinde değişiklikler yapılmıştır. Çeşitli çalışmalarda prostat adenokarsinomunun kribriform organizasyon göstermesinin yüksek EPY ve CS pozitifliği gibi olumsuz prognostik faktörler ile ilişkili olduğunun gösterilmiş olması, kribriform glandların kesin sınırlar ile ayrılamayan kriterlere göre GG 3 veya GG 4'e uyarlanmış olması kribriform arktektürün yüksek ve tek bir patern altında değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla 2010 revize – Gleason decelendirme sisteminde önceden GG 3'e dahil edilen düzgün sınırlı kribriform yapılar da şekil ve boyuta bakılmadan GG 4'e dahil edilmiş, böylelikle prostat adenokarsinomu kribriform organizasyon (nekroz içermediği durumda) GG 4 olarak yorumlanmaya başlanmıştır (Şekil 7) (Resim 9a-e).^{4, 5}

- Patern 1 ve 2 aynı şekilde kalmış
- Patern 3: Kribriform organizasyon bu paternden çıkarılmış

- Patern 4: Kribriform glandlar, birleşen mikroasiner glandlar, lümeni seçilemeyen gland yapıları, glomeruloid/hipernefroid glandlar
- Patern 5: Glandüler diferansiasyon göstermeyen, solid adalar, kordonlar veya tek tek hücre şeklinde infiltrasyon, komedo nekroz içeren kribriform organizasyon^{5,6}



Şekil 7. 2010 Revize Modifiye Gleason Gradeleme Sistemi⁴ ve bu sisteme göre değerlendirdiğimiz olgular

a. Patern 2, b. Patern 3, c. Patern 4-Glomeruloid yapı, d. Patern 4-Kribriform yapı, e. Patern 5-Komedo nekroz

Prostat kanseri birden fazla paterni birarada bulundurabilmektedir. Bu nedenle paternlerin bulunma sıklığı göz önüne alınarak gradelemede 2 paterne yer verilir. En sık görülen grade primer patern, ikinci yüksek oranda görülen grade sekonder patern, üçüncü sıklıkta görülen ve yüksek dereceli grade tersiyer patern olarak tanımlanmaktadır. GS, GG'i oluşturan primer ve sekonder paternlerin toplamı ile elde edilir. İİB ve RP'de yüksek grade ve düşük grade varlığında, düşük grade <%5 ise görmezden gelinir.⁷

Tersiyer paternin varlığında İİB ve RP'de uygulamada farklılıklar bulunmaktadır. İİB materyalinde izlenen gradeler içinde, tersiyer patern diğer paternlerden yüksek derecede ise sekonder patern olarak GS'a eklenir. Bu şekilde İİB'inde GG'de dominant patern ve yüksek dereceli patern yer almaktadır.⁵ RP materyallerinde yüksek dereceli izlenen tersiyer patern %5'in üzerinde bulunuyor ise GS'a eklenir, %5'in altında ise GS'a dahil edilmemekte ve yorum olarak raporda yer almaktadır.⁴

İİB materyallerinde de korlar farklı GG ve GS'lara sahip olabilir. Bu konuda farklı uygulamalar bulunmaktadır. Korların sahip olduğu GG'lerin ortalaması ile son GG ve GS bulunabilir. Genel olarak uygulanan her bir kora ayrı GG ve GS vererek raporlamaktır.^{4,6,23}

GS, 2(1+1)-10(5+5) arasında değerlerden oluşmaktadır. GS 2 (1+1) adenozis olarak kabul edilmektedir. Gleason skor 2-5, biyopsi materyali tümörü tümüyle temsil etmediğinden, patoloğlar arası uyumun az olması, biyopsi ve radikal prostatektomi materyali arası korelasyonun çok düşük olması, klinisyeni yanlış yönlendirebileceği için İİB'de tanıda neredeyse hiç kullanılmamaktadır, cerrahi operasyon materyallerinde dahi nadir olarak tanıda yer almaktadır.^{6, 23} Modifiye GGS'nde, İİB ve RP materyallerinde GS 2-5 elimine edilmiş görünümündedir.⁴ Her iki durumda da en az skor genellikle 6 olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyopsilerde gradeleme 3, skor ise 6'dan başlamaktadır.

GS 6 adenokarsinomlar homojen tümör grubundan oluşur ve prognozu oldukça iyi beklenmektedir. Pür GS 6 olan olgularda mükemmel sağkalım beklenmesine rağmen çalışmalarda 2 yıl hastalıksız sağkalımın %97.1-98.8 oranında bulunması, EPY, serum PSA değeri, CS durumu gibi değişkenlerin sağkalımı

etkilediğini göstermektedir. İİB’nde GS 6 olan olguların, RP’de GS 7 olarak saptanmasına rağmen iyi bir prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.⁸⁴

2005 modifiye GGS’e göre; GS(3+4=7), GS (4+3=7)’den daha kötü patolojik evre ve BKR gösterdiği bulunmuştur. Böylece GS 7 iki prognostik gruba ayrılmış, GS 4+3=7 olan tümörlerin GS 8’e daha yakın davranış gösterdiği gözlenmiştir.⁸⁴

GS 8-10 adenokarsinomlar genellikle yüksek gradeli, non-homojen ve kötü prognoza sahip tümörlerdir.⁶ GS 8’in prognozu kötü olsa da, GS 9-10 kadar kötü olmadığı görülmüştür. Pierorazio ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada GS 9-10’nun, GS 8’den 2 kat daha progresif olduğu, İİB ve RP’de GS 8 olan erkeklerde 2 yıllık BKR’siz sağkalımın sırası ile %70.9 ve %73.7 olduğu, GS 9-10 olan erkeklerde sırası ile %66.7 ve %58.5’e düştüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada tersiyer paternin BKR ile ilişkili olduğu bulunmuştur. GS (3+3=6) ve tersiyer paterni 4 olan olgularda rekürrens riski, tersiyer paterni 4 olmayan GS (3+3=6) olan ve GS (3+4=7) olan olguların arasında saptanmıştır. GS (3+4=7) ve tersiyer paterni 5 olan olguların prognozu, tersiyer paterni 5 olmayan GS (3+4=7) olan ve GS (4+3=7) olan olguların arasında saptanmıştır. Tersiyer paterni 5 olan GS (4+3=7) olan olguların prognozunun ise GS 8 olan olgular ile benzer olduğu görülmüştür.⁸⁴

Türker ve ark. yaptığı başka bir çalışmada GS 6 olan ve tersiyer paterni yüksek olan olguların, GS (3+4=7) ile benzer, GS (3+4=7) veya GS (4+3=7) ve tersiyer paterni 5 olan olguların GS 8-10 olan olgular ile benzer prognoz gösterdiği ortaya koyulmuştur.⁸⁵ Whittemore ve ark., tersiyer paterni 5 olan GS 7 olguların prognozunun düştüğünü saptamış, yüksek tersiyer paternin yüksek patolojik evre ve BKR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle tersiyer paternin, prognozu öngörmek için patoloji raporlarında belirtilmesi gerekliliği ortaya koyulmuştur.⁸⁶

GGs’nin, prostat adenokarsinomu derecelendirmesi için sağlam ve dayanıklı bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalarla da kanıtlamış ve sistemin tekrarlanabilirliği geliştirilmeye çalışılmıştır.^{3, 4} GGS’nde patoloğlar, ürologlar ve hastalar arasında anlam karışıklığına neden olan durum GS 6’dır. GS 6, skorlama sisteminde 2-10 arasında değerdir. Bu şekilde orta derecede agresif davranması beklenmektedir. Hastaları gereksiz endişeye düşürmesine rağmen, GS 6 prognozu oldukça iyi ve en az agresif tümördür.⁸⁴ Bu nedenle Epstein ve ark. skorları daha doğru ifade edebilecek bir şekilde gruplama önermiş, histolojik olarak grade ve skora göre risk grubu sınıflaması oluşturmuştur;

- Grade grup 1 (GS ≤ 6): Tek tek duran iyi sınırlı gland yapıları
- Grade grup 2 (GS 3+4=7): Baskın olarak iyi sınırlı gland yapıları ile birlikte, lümeni seçilemeyen, füzyon/kribriform şeklinde gland yapıları
- Grade grup 3 (GS 4+3=7): Baskın olarak lümeni seçilemeyen, füzyon/kribriform şeklinde gland yapıları ile birlikte iyi sınırlı gland yapıları
- Grade grup 4 (GS 8):
 - Sadece lümeni seçilemeyen, füzyon/kribriform şekilde gland yapıları
 - Baskın olarak iyi sınırlı gland yapıları yanında gland oluşturmeyen komponent varlığı
 - Baskın olarak gland oluşturmeyen komponent yanında iyi sınırlı gland yapıları
- Grade grup 5 (GS 9-10): Gland yapısı içermeyen (nekrozlu veya nekrozsuz) ve/veya lümeni seçilemeyen, füzyon/kribriform şeklinde gland yapıları⁸

2.3.1.9. Evreleme

RP materyallerinde, derecelendirmeden sonra patolojik evreleme rekürrens ve mortalite açısından prognostik olarak önem taşımaktadır. Prostat kanserleri için 2010 yılında “AJCC”nin tanımladığı evreleme sistemi kullanılmaktadır (Şekil 8).

Erken prostat kanserlerinde hastalar palpable tümörler ve non-palpable tümörler olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. DRM’de palpasyon ile tümör belirlenmesi, organ evreleme sistemleri içerisinde tek uygulamadır.

Patolojik evreleme tedavi yöntemleri için de önemlidir. Patolojik sınıflamada pT1 bulunmamaktadır. RP ile birlikte evreleme pT2a, pT2b, pT2c, pT3a ve pT3b’yi içermektedir.

Organ sınırlı kanser evre pT2’dir. Bu evre 3 alt gruba ayrılmaktadır; pT2a unilateral ve $\leq 50\%$ tümör bulunması, pT2b unilateral ve $>50\%$ tümör bulunması, pT2c iki lobta tümör bulunmasıdır. Bu alt gruplar arasında klinik olarak sağkalımlar benzer bulunmuştur. Evre pT3 (organ sınırlı olmayan) 2 alt gruba ayrılmaktadır; pT3a herhangi bir lokalizasyondan EPY varlığı ya da mesane boynuna mikroskobik invazyon varlığı; pT3b EPY olsun veya olmasın VSİ bulunmasıdır. Posterior ve posterolateralde alanda yağ doku ve mesane boynuna direk invazyon görülmediği durumda, tümör prostat ve/veya kondanse stroma düz kas sınırlarını geçmesi EPY

olarak kabul edilmektedir. Posterolateralde sıklıkla sinir invazyonu sonucu kalın sinir lifleri etrafında EPY görülmektedir. Apekte prostat dokusu sınırlarını belirlemek zor olduğu için EPY değerlendirmesi doğru bir değerlendirme olmamaktadır. Anteriorda EPY demek için, tümör yağ dokuda görülmesi veya prostat gland sınırını geçmesi gerekmektedir. Bu prostat doku sınırı düzensizliğinden dolayı patoloğlar arası EPY'ı değerlendirme açısından uyumun az olduğu görülmüştür. VSİ, ekstraprostatik vezikülo seminalis duvarındaki kas tabakasında tümör görülmesi olarak tanımlamaktadır.

Tümörün prostat sınırlarını aşması, prostatektomi sonrası yüksek rekürrens riski ile ilişkili bulunmuştur. EPY'ı değerlendirmek için Epstein'ın tanımı fokal (prostat dışına birkaç glandın çıkması) ve non- fokal yayılım (prostat dışına birkaç glandtan fazla glandın çıkması), Wheeler'ın tanımı fokal (<1 BBA, ≤2 ayrı kesitte EPY görülmesi) ve non-fokal (fokal yayılımdan geniş EPY olması) ve radial uzaklık metodu kullanılmaktadır. Fakat genel olarak bu yöntemler patoloğlar tarafından tercih edilmemektedir.^{23, 87, 88}

Primary tumor (T)
TX: Primary tumor cannot be assessed
T0: No evidence of primary tumor
T1: Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
T1a: Tumor incidental histologic finding in ≤5% of tissue resected
T1b: Tumor incidental histologic finding in >5% of tissue resected
T1c: Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated prostate-specific antigen)
T2: Tumor confined within prostate*
T2a: Tumor involves ≤50% of one lobe or less
T2b: Tumor involves >50% of one lobe but not both lobes
T2c: Tumor involves both lobes
T3: Tumor extends through the prostate capsule†
T3a: Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b: Tumor invades seminal vesicle(s)
T4: Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
Regional lymph nodes (N)
Clinical
NX: Regional lymph nodes were not assessed
N0: No regional lymph node metastasis
N1: Metastasis in regional lymph node(s)
Pathologic
pNX: Regional nodes not sampled
pN0: No positive regional nodes
pN1: Metastases in regional node(s)
Distant metastasis (M)*
M0: No distant metastasis
M1: Distant metastasis
M1a: Nonregional lymph node(s)
M1b: Bone(s)
M1c: Other site(s) with or without bone disease

Şekil 8. TNM⁷

2.3.1.10. Prognostik ve prediktif faktörler

İİB'de histolojik tip, tümör içeren kor sayısı, toplam kor sayısı, prostat dokusunda izlenen tümör yaygınlığı, GG, GS, EPY ve VSİ belirtilmelidir.⁸⁹ En önemli prediktif ve prognostik faktör GG'dir. Biyopside izlenen GS, RP'deki GS, postoperatif evre, tümör yaygınlığını öngörme ve tedavi planlama aşamasında önem taşımaktadır.

Tümör içeren kor sayısı ve tümör oranı gibi değişkenlerin prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.⁸⁹ Aktif izlemi belirlemede genellikle tümörlü kor sayısı, tümör yüzdesi, tek kordaki tümör miktarı gibi kriterler kullanılmaktadır.⁹⁰

İİB'de izlenen PNI'un, RP'deki patolojik evre ile korele olduğu ve sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁹¹

İİB'de EPY, yağ doku invazyonu görüldüğünde söz konusu olmaktadır. Fakat biyopside yağ doku invazyonu değerlendirirken, 2-3 adipositten oluşan grupların prostat dokusu içinde de yer alabileceği unutulmamalıdır. İİB'de ince kas liflerinin bulunması EPY açısından yanıltıcı olabilir. İİB'de nadiren vezikülo seminalis bulunmaktadır. Muskuler duvarında tümör bulunması invazyonu düşündürmektedir. İİB'de LVİ nadir olarak görülmektedir.²³

Prostat asiner adenokarsinomunda aktif izlem, düşük ve çok düşük riskli hasta gruplarında tercih edilmektedir. Hasta seçimi yapılırken; serum PSA seviyesi, GS, tümörlü kor sayısı, korlarda izlenen tümör miktarına göre yapılmaktadır.⁹⁰ Aktif izlem ilk tanıdan 6-12 ay ara ile ve 10 yıla kadar devam eden süre içinde, serum PSA değeri, DRM ve İİB tekrarı şeklinde olmaktadır. Biyopside GS veya tümör miktarının artması progresyon olarak kabul edilmektedir.⁹⁰ Bu şekilde patologlar raporda verdikleri prognostik ve prediktif bilgiler ile aktif izlemin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır.²³

RP'de gradelemeden sonra patolojik evre, rekürrens ve prostat kanseri spesifik mortalite açısından en önemli prognostik faktördür.²³

Prostat kanserinin, prostat glandlarının prostat sınırını geçmesi (EPY), RP sonrası yüksek rekürrens ile ilişkili bulunmuştur.⁹²

VSİ, RP sonrası prostat kanseri spesifik sağkalımı için, grade ile birlikte önemli belirleyici ve kötü prognostik faktördür.²³

CS pozitifliği, materyal üzerindeki boya ile devamlılık halinde tümör izlenmesidir. CS prostat dokusu ile devamlılık halinde ve burda tümör izlenmesi durumunda intraprostatik (kapsüler) insizyon terimi kullanılmaktadır.⁹³ CS pozitifliği ve kapsüler insizyon hattında tümör devamlılığı BKR için prediktif bir faktör olarak izlenmiştir.⁹⁴ CS izlenen GG veya GS rekürrens için bağımsız prediktif faktör olarak saptanmıştır.²³

RP'deki tümör boyutu prognostik belirteçtir fakat sağkalım için bağımsız prediktif faktör olarak görülmemektedir.²³

RP'de izlenen PNI sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır.⁹⁵ LVI sağkalım için bağımsız prediktif faktör, BKR için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.⁹⁶

BKR, RP sonrası hasta izleminde PSA değerinin 0.2 ng/ml'nin üzerine çıkması olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle hastaların 6-12 ay arayla, 5 yıl takip edilmeleri önerilmektedir. Rekürrens hastalık varlığında radyoterapi (RT), androjen yoksunluk tedavisi, sistemik kemoterapi (KT) ya da kombine tedavi uygulanmaktadır. Sıklıkla kullanılan tedavi RT'dir.⁹⁷

RP sonrası sıklıkla lokal rekürrens, pelvik ve retroperitoneal lenf nodülü metastazı, iskelet sistemi metastazı izlenmektedir.⁹⁸ PSA artışı metastaz takip etmede önemli rol oynamaktadır. PSA artışının hafif olması lokal rekürrensi düşündürürken, ikiye katlanma süresinin 6 aydan kısa olması uzak metastazı akla getirmektedir.⁹⁹ Metastaz histolojisi prognoz ile korele izlenmiş, lenf nodlarında gland formasyonu oluşturmayan metastaz varlığı kötü prognoz ile korele bulunmuştur.²³

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 2005-2010 yılları arasında preoperatif ince iğne biyopsi ve radikal prostatektomi materyali Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş ve prostat adenokarsinomu tanısı almış 190 olgu dahil edilmiştir. Olguların 7'sinin İİB materyali konsültasyon özelliğindedir. İİB materyallerinde örnekleme sayısı tek lokalizasyonu içeren tekli biyopsi ile transizyonel zon da içeren 15'li biyopsiler arasında değişmektedir. Hastalara ait klinik veriler (yaş, İİB öncesi serum PSA düzeyi, postoperatif PSA düzeyi) "Avicenna" hasta kayıt sisteminden elde edilmiştir. Olguların 108'i lenf nodülü diseksiyonu içermektedir. Materyal özellikleri ve klinik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Genel bilgiler

Materyal Özellikleri	İnce İğne Biyopsisi	Radikal Prostatektomi
Olgu sayısı	190	190
• Konsültasyon	7 (%3.7)	
İİB'lerinde örnekleme çeşitliliği	n (%)	
15'li biyopsi	2	
14'lü biyopsi	18	
12'li biyopsi	162 (%85.3)	
10'lu biyopsi	1	
8'li biyopsi	2	
6'lı biyopsi	1	
5'li biyopsi	1	
4'lü biyopsi	2	
Tekli biyopsi	1	
Tümörlü lokalizasyon sayısı (Ort., Min-Maks)	3.63 (1-12)	
LN diseksiyonu		
Var		108 (%56.8)
Yok		82 (%43.2)

3.1. Histopatolojik İnceleme

İİB ve RP materyallerine ait tüm kesitler çok başlı mikroskopta, üç patolog (AS, SK, FA) tarafından incelenmiştir. Prostat dokuları tümör özellikleri ve tümöre eşlik eden diğer bulgular açısından değerlendirilmiştir. Tümör derecelendirmesi 2010 revize Gleason derecelendirme sistemine (GGS) göre yapılmıştır.⁴

İİB materyallerinde tümör bulunduran her bir lokalizasyon için Gleason Grade (GG), Gleason skor (GS) belirlenmiştir; primer ve sekonder grade yüzdeleri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Her olgu için ortalama tümörlü lokalizasyon sayısı ve toplam tümör yüzdesi (örneklenen dokunun ne kadarının tümör olduğu), primer grade ve sekonder grade yüzdeleri hesaplanmıştır. PNI, EPY ve HGPIN varlığı değerlendirilmiştir.

RP materyallerinde toplam tümör yüzdesi, GG, GS, varsa tersiyer grade belirlenmiştir. LVI, PNI, EPY ve HGPIN varlığı-yaygınlığı araştırılmıştır. Non-tümöral prostat dokusunda inflamasyon varlığı değerlendirilmiştir.

GG ve GS verilerine göre risk grupları oluşturulmuştur. Risk gruplarının belirlenmesinde Epstein ve ark.larının önerdiği gruplama sistemi kullanılmıştır⁸: risk grup 1 (GS ≤ 6); risk grup 2 (GS 3+4=7); risk grup 3 (GS 4+3=7); risk grup 4 (GS 8); risk grup 5 (GS 9-10).

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise olgu sayısı (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

İki yöntemin sınıflanmış değerleri arasındaki uyumu araştırırken kappa uyum katsayısı ve anlamlılığı test edilmiştir. İki sürekli değişken arasındaki uyumu araştırırken ICC uyum katsayısı ve anlamlılığı hesaplanmıştır.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Veriler

Çalışmamızda prostat adenokarsinomu tanısı almış 190 olgunun İİB ve RP materyalleri incelenmiştir. Olguların yaşı 48 ile 76 arasında değişmektedir. Olguların 182'sinde İİB öncesi PSA, 171'inde postoperatif PSA değerlerine ulaşılabilmektedir. Postoperatif PSA değerleri 10. gün ve 257. gün arasındaki değerleri içermektedir. Olgulara ait klinik veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Klinik veriler

Klinik veriler	Ortalama (ortanca $\pm$ SD) (min-maks)
Yaş	62.24 (62 $\pm$ 4.68) (48-76)
İİB öncesi PSA (ng/mL) (n=182)	8.835 (7.19 $\pm$ 5.649) (0.25-49.45)
Post-op PSA (ng/mL) (n=171)	0.168 (0.01 $\pm$ 1.036)(0.001-13.01)
Post-op PSA (gün)	58.95(42 $\pm$ 42.56)(10-257)

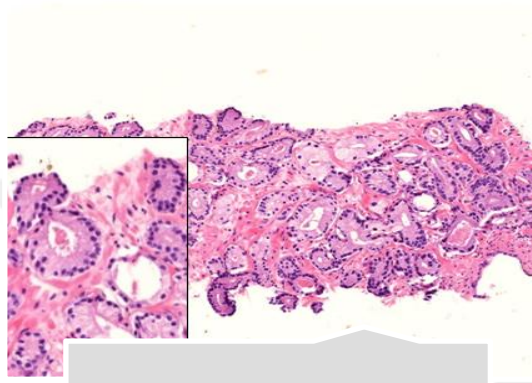
4.2. İnce İğne Biyopsi Materyalleri - Bulgular

Olgulara ait İİB materyallerinin incelenmesinde 3 olgunun İİB materyalinde tümör izlenmemiş, bunlardan birinde HGPIN saptanmıştır. Diğer iki olgu prostatit bulguları içermektedir. İİB materyallerinin 25'inde (%13.2) HGPIN izlenmiş, HGPIN 12'li ve üzeri biyopsilerde tespit edilmiştir. Tümörlerin 27'sine PNİ eşlik etmektedir.

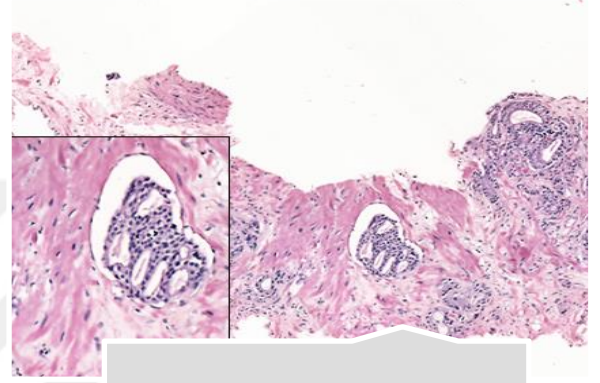
Tümör değerlendirmesi 2010 - revize GGS'e göre yapılmıştır.⁴ Tümör gradelerinin belirlenmesinde en sık izlenen primer ve sekonder grade GG 3 olarak belirlenmiş, 86 olguda tek grade izlenmiştir. Olguların İİB materyallerinde belirlenen primer ve sekonder grade dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. İİB materyallerinde primer grade örnekleri Resim 9'da gösterilmiştir.

Tablo 3. İnce iğne biyopsilerinde primer, sekonder gradelerin dağılımı

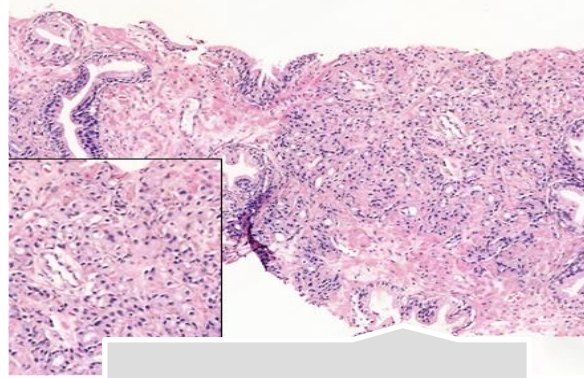
İnce İğne Biyopsileri Gleason grade	Primer grade n (%)	Sekonder grade n (%)
3	116 (62)	103 (55.1)
4	65 (34.8)	74 (39.6)
5	6 (3.2)	10 (5.3)



a. Primer grade 3



b. Primer grade 4



c. Primer grade 5

Resim 9. İnce iğne biyopsisi primer grade örnekleri

Olgular primer grade ve sekonder grade toplamı ile elde edilen GS değerlerine göre risk gruplarına ayrılmıştır. İİB materyallerinden elde edilen GS değerleri ve buna göre yapılan risk grup dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. En sık GS 7 (3+4 ya da 4+3, %47.6), ikinci sıklıkta GS 6 (%35.3) saptanmıştır. Olguların en sık risk grubu 1'e (%35.3) dahil oldukları görülmüştür. İİB materyallerindeki tümör yüzdelерinin risk gruplarına göre dağılımı incelendiğinde risk grubu 3 olgularda tümör yüzdesi (ortanca:14.45, min-maks: 0.38-48.46) en yüksek bulunmuştur (Tablo 4). İİB'lerinde HGPIN görülme sıklığı risk gruplarına göre değerlendirildiğinde en sık risk grubu 2 (n=9, %37.5) ve risk grubu 1 (n=8, %33.3) tümörlerde izlenmiştir.

Tablo 4. İnce iğne biyopsilerinde Gleason skor - risk gruplarının ve risk gruplarına göre biyopsi tümör yüzdelерinin dağılımı

İİB- Risk grupları Gleason skor	n (%)	İİB tümör % Ortalama, Ortanca±SD, Min-Maks
Risk grup 1 GS ≤6	66 (35.3)	3.65, 1.77±6.06, 0.07-42.96
Risk grup 2 GS (3+4=7)	52 (27.8)	14.77, 9.41±14.05, 0.79-75.0
Risk grup 3 GS (4+3=7)	37 (19.8)	18.15, 14.45±12.50, 0.38-48.46
Risk grup 4 GS 8	18 (9.5)	15.33, 12.13±14.88, 0.49-57.0
Risk grup 5 GS 9 GS 10	12 (6.4) 2 (1.1)	16.76, 14.65±14.86, 2.12-49.78
Toplam	187	11.72, 6.54±13.04, 0.07-75.0

İİB'lerinde tümör primer grade ile periprostatik yağ doku invazyonu, PNI, VSI, LVI, lenf nodülü metastazı, CS pozitifliği ve pre-op PSA değerlerini içeren klinikopatolojik parametreler karşılaştırılmıştır (Tablo 5). Buna göre; primer grade yükseldikçe istatistiksel olarak anlamlı derecede periprostatik yağ doku invazyonu, PNI, VSI, LVI ve lenf nodülü metastazı görülme sıklığı da artmıştır (p değerleri sırasıyla; 0.001, 0.001, 0.001, 0.001 ve 0.002). Primer grade ile CS pozitifliği ve pre-op PSA değeri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (p değerleri sırasıyla; 0.317 ve 0.417). Pre-op PSA düzeyinin ≤ 9 ng/mL, 10-20 ng/mL ve >20 ng/mL değerlerine göre gruplandırılması ile primer grade karşılaştırılmasında, PSA değeri >20 ng/mL olan tümörlerin hepsinin primer grade 4 olan vakalar olduğu görülmüştür (p=0.007).

Tablo 5. İnce iğne biyopsisinde izlenen primer gradelere göre klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması

Klinikopatolojik parametreler	İnce iğne biyopsisi primer gradeler n (%)			
	GG 3	GG4	GG5	p değeri Ki kare*
Cerrahi sınır pozitifliği	52 (44.8)	37 (56.9)	3 (50)	0.317*
Periprostatik yağ doku invazyonu	19 (16.4)	24 (36.9)	5 (83.3)	0.001*
Perinöral invazyon	86 (82.3)	63 (96.9)	6 (100)	0.001*
Vezikülo seminalis invazyonu	5 (4.3)	4 (6.2)	4 (66.7)	0.001*
Lenfovasküler invazyon	5 (4.3)	15 (23.1)	3 (50)	0.001*
Lenf nodülümetastaz	0	6 (9.2)	1 (16.7)	0.002*
Pre-op PSA (ng/mL)				0.007*
≤ 9	74 (76.3)	35 (67.3)	2 (50)	
10-20	23 (23.7)	11 (21.2)	2 (50)	
>20	0	6 (11.5)	0	

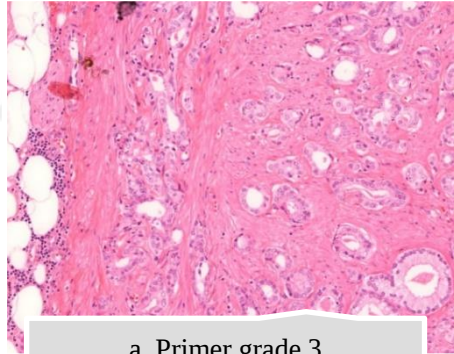
İİB toplam tümör yüzdesi ile periprostatik yağ doku invazyonu karşılaştırıldığında; periprostatik yağ doku invazyonu izlenen olguların İİB toplam tümör yüzdesi (%18.67), invazyon izlenmeyen olgulara (%9.12) göre yüksek bulunmuş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir (p=0.001).

4.3. Radikal Prostatektomi Materyalleri -Bulgular

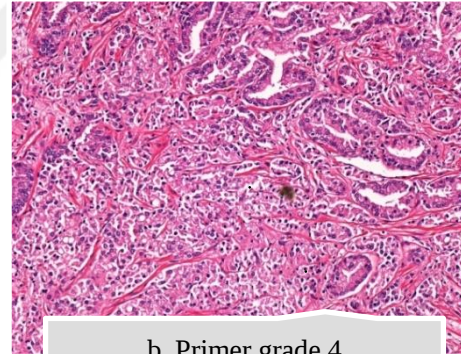
RP materyallerinin değerlendirilmesinde 190 olgunun 187'sinde tümör izlenmiştir. Tümör izlenmeyen 3 olgu, İİB materyallerinde tek lokalizasyonda ve GG (3,3) özelliğinde tümör bulunduran olgulardır. RP materyallerinde olguların 182'sinde tümöre HGPIN eşlik etmektedir. Tümör değerlendirmesi 2010 - revize GGS'ne göre yapılmıştır.⁴ Buna göre belirlenen primer grade ve sekonder grade dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir. RP materyallerinde primer grade örnekleri Resim 10'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Radikal prostatektomide primer grade ve sekonder grade dağılımı

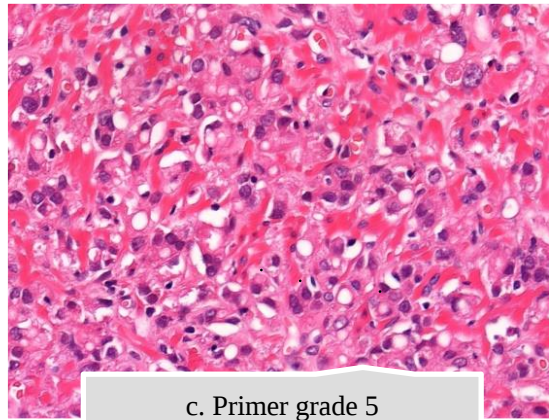
Radikal prostatektomi Gleason grade	Primer grade n (%)	Sekonder grade n (%)
2	2 (1.1)	2 (1.1)
3	71 (38)	58 (31)
4	101 (54)	100 (53.5)
5	13 (7)	27 (14.4)



a. Primer grade 3



b. Primer grade 4



c. Primer grade 5

Resim 10. Radikal prostatektomi primer gradeler

RP materyallerinden elde edilen GS verileri, buna göre yapılan risk grup dağılımı ve risk gruplarına göre tümör yüzdesi dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir. Tümörler en sık GS7 (n=68, %36.3), ikinci sıklıkta GS8 (n=53, %28.3) özelliğinde belirlenmiştir. Olgular en çok risk grubu 4’e (n=53, %28.3) dahil olmuştur. Olguların dahil oldukları risk grubu yükseldikçe, RP materyalindeki toplam tümör yüzdesi yükselmiş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001, Kruskal Wallis testi) (Tablo 7).

Tablo 7. Radikal prostatektomi materyallerinde Gleason skor - risk gruplarının ve risk gruplarına göre tümör yüzdelerinin dağılımı

RP- Risk grupları Gleason skor	n (%)	RP tümör % ortalama, ortanca±SD, min-maks
Risk grup 1 (GS≤6)		6.41, 4.0±8.38, 1.0-40.0
GS 4	2 (1.1)	
GS 5	0	
GS 6	29 (15.5)	
Risk grup 2		15.17, 10.0±12.25, 1.0-40.0
GS (3+4=7)	41 (21.9)	
Risk grup 3		20.51, 25.0±12.85, 3.0-50.0
GS (4+3=7)	27 (14.4)	
Risk grup 4		22.60, 25.0±10.94, 4.0-50.0
GS 8	53 (28.3)	
Risk grup 5		28.45, 30.0±17.19, 3.0-60.0
GS 9	33 (17.6)	
GS 10	2 (1.1)	
Toplam	187	19.08, 15.0±14.3, 1.0-60.0

RP materyallerinde tümör lokalizasyonu değerlendirilmesinde; tümörlerin sıklıkla perifer (n=148, %79.1) yerleşimli oldukları görülmüş, daha az oranda perifer ve santral lokalizasyon birlikte (n=35, %18.7) izlenmiş, sadece santral lokalizasyon (n=4, %2.1) çok nadir izlenmiştir.

RP materyallerinin patolojik incelemesi ile elde edilen klinikopatolojik verilerin dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir. CS pozitifliği 94 (%50.2) olguda izlenmiş ve en sık arka duvarda (n=45, %47.9) olduğu görülmüştür. CS pozitifliği 20 olguda birden fazla lokalizasyonda saptanmıştır. Periprostatik yağ doku invazyonu 48 olguda (%25.6) izlenmiş, bunların 5’inde (%10.4) periprostatik yumuşak doku cerrahi sınırında tümöre rastlanmıştır. PNİ 157 olguda (%83.9), LVİ 23 olguda (%12.2), VSİ 13 olguda (%6.9) ve DDİ 1 olguda (%0.5) saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Klinikopatolojik parametreler

Klinikopatolojik parametreler	n (%)
Cerrahi sınır pozitifliği	
Apeks	26 (27.7)
Taban	5 (5.3)
Ön	29 (30.9)
Arka	45 (47.9)
Periprostatik yağ doku invazyonu	48 (26)
Perinöral invazyon	157 (84)
Lenfovasküler invazyon	23 (12.3)
Vezikülo seminalis invazyonu	13 (7)
Duktus defereres invazyonu	1 (0.5)

4.4. İnce iğne biyopsisi ve Radikal prostatektomi materyallerinin karşılaştırılması

Olguların İİB ve RP bulguları birbiri ile karşılaştırılarak uyum araştırılmıştır. İİB’nde belirlenen GG ile RP materyalinde belirlenen GG karşılaştırması primer ve sekonder grade açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 9, Tablo 10). Hem primer grade hem de sekonder grade açısından İİB ile RP arasında istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde kötü uyum tespit edilmiş; uyum katsayıları (Kappa) primer grade için 0.386, sekonder grade için 0.170 olarak belirlenmiştir (p değeri sırası ile 0.001 ve 0.002).

Tablo 9. İnce iğne biyopsisi primer grade ile radikal prostatektomi primer grade karşılaştırılması

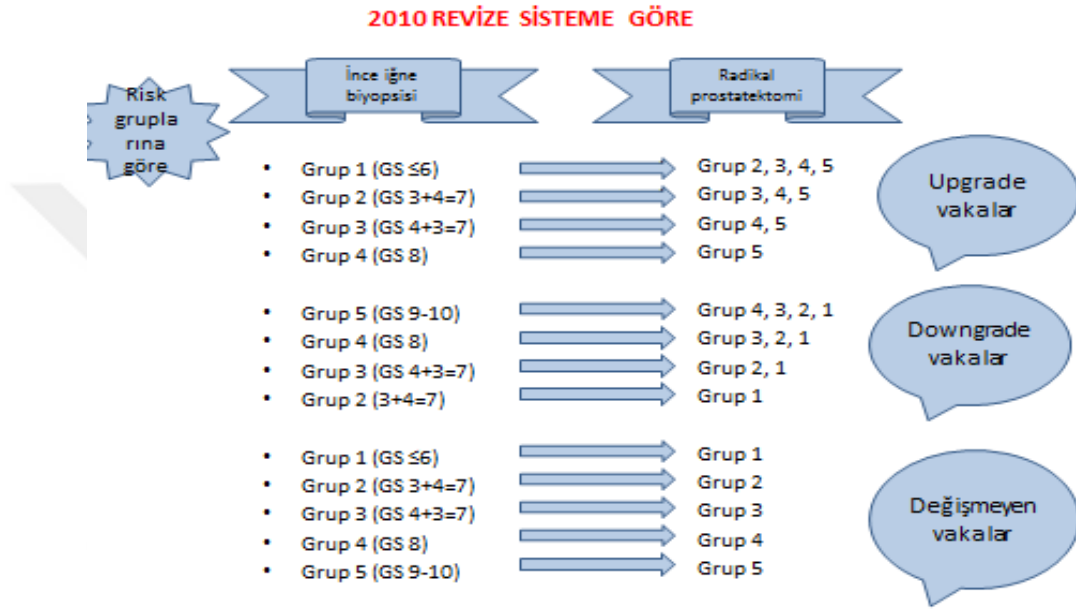
İnce iğne biyopsisi primer grade n (%)	Radikal prostatektomi primer grade n (%)					p=0.001 Kappa: 0.386 Kötü korelasyon
	Primer grade 2	Primer grade 3	Primer grade 4	Primer grade 5	Toplam	
Primer grade 3	2 (1.8)	62 (54.9)	47 (41.6)	2 (1.8)	113	
Primer grade 4	0	7 (10.8)	52 (80)	6(9.2)	65	
Primer grade 5	0	0	1 (16.7)	15(83.3)	6	
Toplam	2	69	100	13	184	

Tablo 10. İnce iğne biyopsisi sekonder grade ile radikal prostatektomi sekonder gradelerinin karşılaştırılması

İnce iğne biyopsisi sekonder grade n (%)	Radikal prostatektomi sekonder grade n (%)					p=0.002 Kappa: 0.170 Kötü korelasyon
	Sekonder grade 2	Sekonder grade 3	Sekonder grade 4	Sekonder grade 5	Toplam	
Sekonder grade 3	2 (2)	39 (39)	49 (49)	10 (10)	100	
Sekonder grade 4	0	19 (25.7)	45 (60.8)	10 (13.5)	74	
Sekonder grade 5	0	0	3 (30)	7 (70)	10	
Toplam	2	58	97	27	184	

Olguların dahil oldukları risk grupları açısından İİB ve RP arasındaki uyum araştırılmış, bu değerlendirmede; İİB’nde belirlenen risk grubunun RP’de yükselmesi “upgrade”, düşmesi “downgrade” ve aynı kalması “değişmeyen” olgular olarak gruplandırılmıştır. Risk gruplarının değerlendirme şeması Şekil 9’da, gruplar arasındaki geçişlerin detayı Tablo 11’de gösterilmiştir. Buna göre; 66 (%35.9) olgunun risk grubunun değişmediği, 107 (%58.1) olgunun upgrade, 11 (%6) olgunun ise

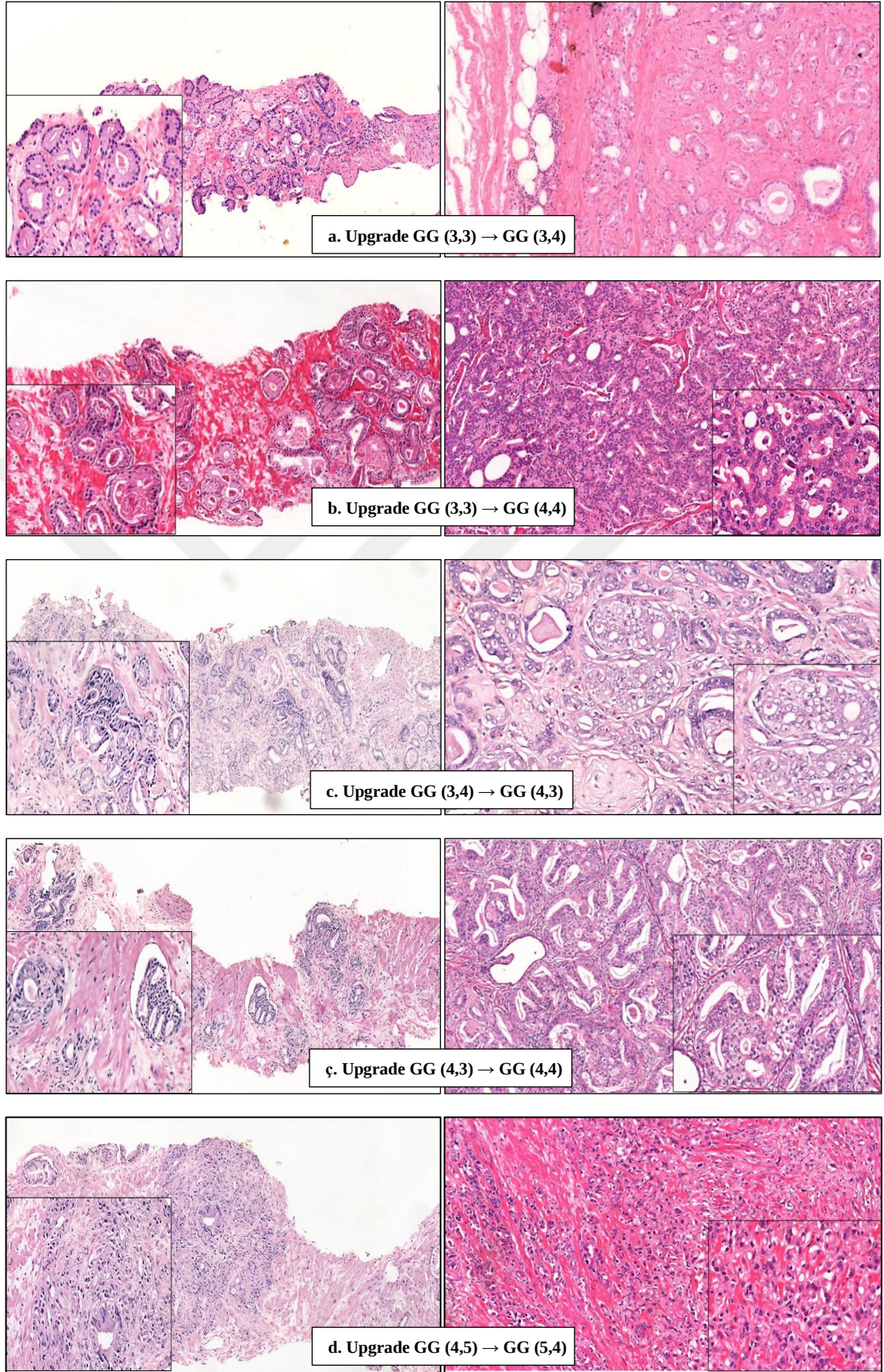
downgrade olduğu belirlenmiştir. İİB’lerinde en sık Grup 3 (n=29, %78.4) olguların risk grubunun değiştiği ve RP’de upgrade olduğu görülmüştür. En sık alt gruba geçerek downgrade olan risk grubu Grup 4 (n=4, %22.3) olarak izlenmiştir. Bu karşılaştırma sonucunda İİB ve RP arasında risk grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uyumun kötü olduğu belirlenmiştir (Kappa = 0.209, p=0.001) (Tablo 11). Upgrade, değişmeyen ve downgrade olgular Resim 11-13’de gösterilmiştir.



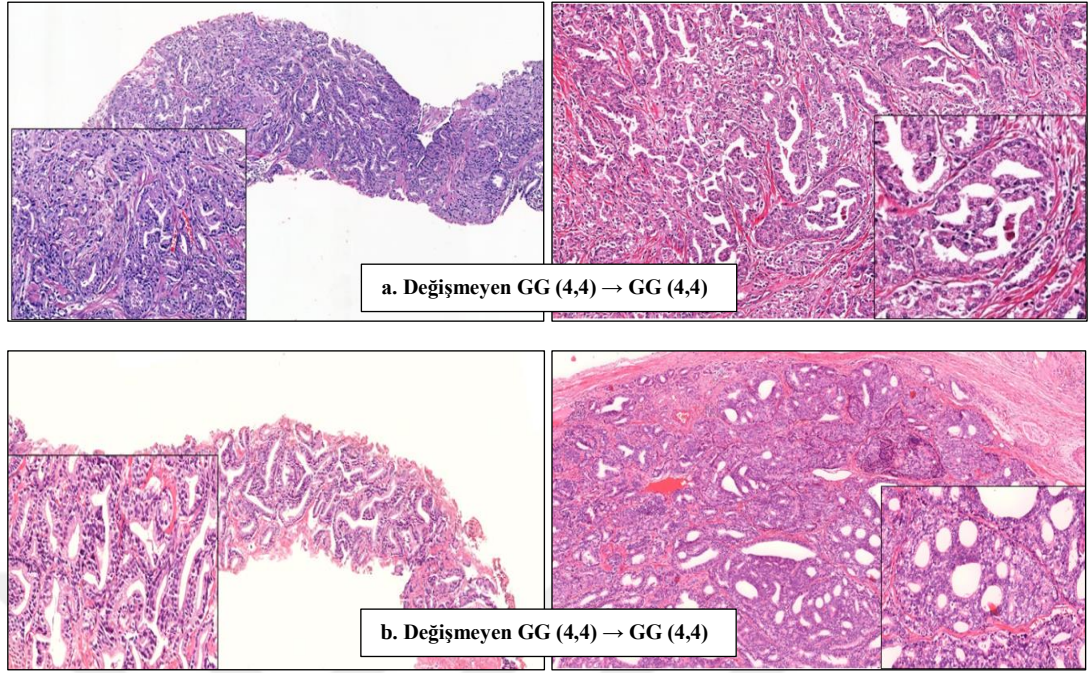
Şekil 9. Radikal prostatektomi incelemesinde risk grubuna göre downgrade, değişmeyen ve upgrade olma değerlendirme şeması

Tablo 11. İnce iğne biyopsisinde izlenen risk gruplarının, radikal prostatektomideki risk grupları ile karşılaştırılması

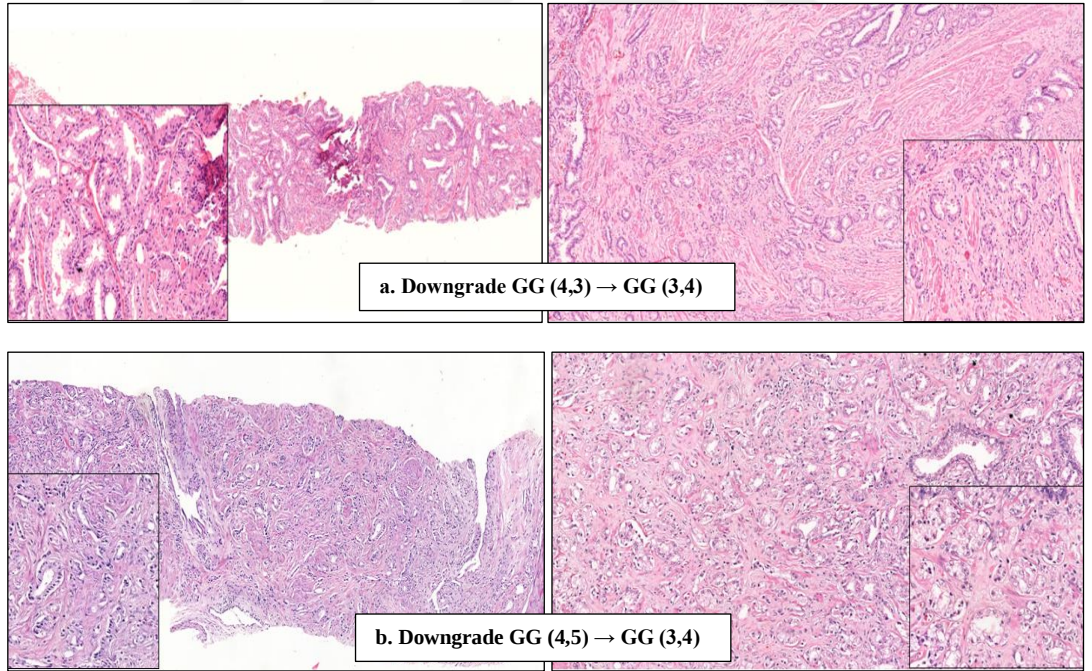
İİB risk grupları n (%)	Radikal prostatektomi risk grupları n (%)						
	Tümör izlenmeyen	Grup 1 (GS ≤6)	Grup 2 (GS 3+4=7)	Grup 3 (GS 4+3=7)	Grup 4 (GS 8)	Grup 5 (GS 9-10)	Toplam
Tümör izlenmeyen	0	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3
Grup 1 (GS ≤6)	3 (4.5)	26 (39.4)	22 (33.3)	7 (10.6)	6 (9.1)	2 (3)	66
Grup 2 (GS 3+4=7)	0	3 (5.8)	13 (25)	14 (26.9)	18 (34.5)	4 (7.7)	52
Grup 3 (GS 4+3=7)	0	1 (2.7)	3 (8.1)	4 (10.8)	19 (51.4)	10 (27)	37
Grup 4 (GS 8)	0	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.1)	9 (50)	5 (27.8)	18
Grup 5 (GS 9-10)	0	0	0	0	0	14 (100)	14
Toplam	3	31	41	27	53	35	190



Resim 11. a-d. Upgrade olgu örnekleri



Resim 12. a-b. Değişmeyen olgu örnekleri



Resim 13. a-b. Downgrade olgu örnekleri

Olguların radikal prostatektomide risk grubu açısından upgrade, değişmeyen ve downgrade olmasının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır (Tablo 12, Tablo 13).

Tümör yüzdesi açısından değerlendirildiğinde upgrade olan olguların İİB'lerinde tespit edilen tümör yüzdesi (%13.29) downgrade olan (%9.18) ve değişmeyen gruba (%10.1) göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.027$) (Tablo 11). Pre-op PSA değeri >20 ng/mL olan olguların tamamına yakını upgrade olan grupta izlenmiştir ($p=0.001$).

Tümörlerin değişmeyen / upgrade / downgrade olma durumu pre-op PSA değerleri (≤ 9 ng/mL, 10-20 ng/mL, >20 ng/mL) ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken ($p=0.291$), postoperatif PSA değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.001$). Ortalama tümörlü lokalizasyon sayısı upgrade grupta, diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tümörlerin downgrade, değişmeyen ve upgrade olma durumunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

	İİB tümör	RP tümör	Pre-op PSA (ng/mL)			Postoperatif	İİB tümörlü
	% Ortalama Ortanca±SD Min-Maks	% Ortalama Ortanca±SD Min-Maks	≤ 9 n (%)	10-20 n (%)	>20 n (%)	PSA değeri (ng/mL) Ortalama Ortanca±SD Min-Maks	lokalizasyon sayısı Ortalama Ortanca±SD Min-Maks
Downgrade	9.18 6.37±10.28 0.49-36.13	10.0 5.0±10.13 1.0-35.0	8 (5.2)	1 (0.7)	0	0.118 0.01±0.34 0.003-1.09	3.27 3.0±2.195 1-7
Değişmeyen	10.10 3.61±13.63 0.07-75.0	13.53 7.0±12.88 1.0-50.0	35 (22.9)	17 (11.1)	1 (0.7)	0.295 0.01±1.69 0.003-13.01	2.86 2.0±2.097 1-9
Upgrade	13.29 8.77±12.88 0.14-57.0	23.61 25.0±14.01 1.0-60.0	68 (44.4)	18 (11.8)	5 (3.3)	0.098 0.01±0.34 0.001-3.0	4.21 4.0±2.391 1-12
p değeri	0.027	0.001	0.291			0.001	0.001

CS pozitifliği ve PNI, upgrade olan olgularda (sırasıyla n=65, %60.7; n=98, %91.5) downgrade olanlara (sırasıyla n=3, %20; n=12, %80) ve değişmeyenlere (sırasıyla n=24, %38.7; n=45, %72.6) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur (sırasıyla, p=0.001, 0.004) (Tablo 13). Periprostatik yağ doku invazyonu, VSİ, LVİ ve lenf nodülü metastazı gösteren olguların büyük oranda upgrade olgular olduğu görülmüş, ancak pozitif vaka sayısının az olmasından dolayı fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.055, 0.295, 0.079, 0.275). Tümöre eşlik eden HGPIN açısından da gruplar arasında fark izlenmemiştir (p=0.137). İİB’inde PNI izlenen olguların büyük çoğunluğu upgrade grupta yer almaktadır (0.001) (Tablo 13).

İİB toplam tümör yüzdesi ve RP toplam tümör yüzdesi karşılaştırıldığında, değişmeyen ve downgrade olgularda anlamlı fark izlenmezken, upgrade olgularda radikal prostatektomide tümör yüzdesinin belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.001) (Tablo 14).

Tablo 13. Downgrade, değişmeyen ve upgrade olma durumunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

Klinikopatolojik parametreler	Downgrade n (%)	Değişmeyen n (%)	Upgrade n (%)	p değeri Ki kare*
Cerrahi sınır pozitifliği	3 (20)	24 (38.7)	65 (60.7)	0.001*
İİB Perinöral invazyon	3 (27)	8 (12)	16 (16)	0.001*
RP Perinöral invazyon	12 (80)	45 (72.6)	98 (91.5)	0.004*
Periprostatik yağ doku invazyonu	3 (20)	10 (16.2)	35 (32.7)	0.052*
Vezikülo seminalis invazyonu	1 (6.7)	2 (3.2)	10 (9.3)	0.295*
Lenfovasküler invazyon	0	5 (8.1)	18 (16.8)	0.079*
Lenf nodülü metastazı	0	0	7 (6.5)	0.275*

Tablo 14. Downgrade, değişmeyen ve upgrade olma durumunun ince iğne biyopsisi ve radikal prostatektomide izlenen toplam tümör yüzdeleri ile ilişkisi

Klinikopatolojik parametreler	Downgrade %	Değişmeyen %	Upgrade %	
İnce iğne biyopsileri tümör %	7.5813	10.8602	13.1174	p=0.001
Radikal prostatektomi tümör %	9.800	13.4839	23.7944	Wilcoxon

4.5. Klinikopatolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

PSA düzeylerinin klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır. Buna göre pre-oportalama PSA düzeyi; periprostatik yağ doku invazyonu, LVİ ve lenf nodülü metastazı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir (sırasıyla p değerleri 0.010, 0.014, 0.005). CS pozitifliği ile anlamlı ilişki izlenmemiştir (p=0.576). Post-op PSA düzeyi, CS durumu ve PNI ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.084, p=0.701). Ancak CS pozitifliği izlenen olguların ortalama post-op PSA düzeyi (0.311), CS negatif (0.033) olan olgulardan yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 15). Post-op ortalama PSA düzeyi ile İİB TTY ve RP TTY arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile incelenmiş; istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon gözlenmemiştir (sırasıyla p=0.863, 0.049). PNI ile CS pozitifliği ve periprostatik yağ doku invazyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmış (p=0.001), buna göre CS pozitif tümörlerin %93.6, periprostatik yağ doku invazyonlu tümörlerin ise %100 oranında PNI gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 16).

Tablo 15. Preoperatif PSA değeri, postoperatif PSA değerinin kötü klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

	Pre-op PSA ng/mL	p değeri Mann whitney	Post-op PSA ng/mL	p değeri Mannwhitney
Perinöral invazyon		0.841		0.701
Var	8.8521		0.192	
Yok	8.7631		0.056	
Cerrahi sınır		0.576		0.084
Pozitif	8.8995		0.311	
Negatif	8.7799		0.033	
Periprostatik yağ doku invazyonu		0.010		
Var	10.6545			
Yok	8.2063			
Lenfovasküler invazyon		0.014		
Var	11.9331			
Yok	8.4362			
Lenf nodülü metastazı		0.005		
Var	14.7597			
Yok	9.1853			

Tablo 16. Perinöral invazyon ile cerrahi sınır ve periprostatik yağ doku ilişkisi

	PNİ n (%)		
	-	+	p=0.001 Ki kare
Cerrahi sınır pozitifliği	6 (6.4)	88 (93.6)	94
Periprostatik yağ doku invazyonu	0	48 (100)	48
TOPLAM	33	150	7

İİB’inde izlenen tümörlü lokalizasyon sayısı ile periprostatik yağ doku invazyonu ve CS pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Buna göre; biyopside izlenen tümörlü lokalizasyon sayısı arttıkça periprostatik yağ doku invazyonu ve CS pozitifliği oranının arttığı görülmüştür (sırasıyla p=0.001, p=0.004). İİB’inde izlenen tümörlü lokalizasyon sayısı ile RP’de izlenen toplam tümör yüzdesi arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0.526).

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri, hem dünyada hem de TKDB'nın 2006-2010 verilerine göre ülkemizde erkeklerde en sık görülen 2. malign hastalıktır. 50 yaş üzeri erkeklerde yaşla birlikte görülme sıklığı artış göstermektedir ve ciddi bir hastalık olarak görülmesine rağmen, hasta yaşam süresi prostat kanserinden etkilenmemektedir.^{2, 24}

Prostat kanseri prognozunu belirleyen en önemli parametre tümörün histolojik derecesidir. Prostat adenokarsinomlarında derecelendirme ilk olarak Dr. Donald Gleason ve ark. tarafından 1966 yılında tümörün arkitektürel özellikleri temel alınarak tasarlanmış ve 1'den 5'e kadar 5 grade (patern) içerecek şekilde "Gleason derecelendirme sistemi" (GGS) olarak tanımlanmıştır. Sistem yıllar içerisinde daha iyi klinik-prognostik korelasyon sağlamaya yönelik çeşitli modifikasyonlar geçirmiş, 2005 yılında ISUP tarafından modifiye edilmiştir.³ Tümör derecelendirmesinde paternler arası gözlemci farkını en aza indirmek ve daha iyi prognostik korelasyon sağlamak amacıyla 2010 yılında Gleason derecelendirme sistemi tekrar ele alınmış ve tartışmaların odak noktasını oluşturan kribriform patern gösteren glandüler yapıların değerlendirilmesinde değişiklikler yapılmıştır.⁴ Çeşitli çalışmalarda prostat adenokarsinomunun kribriform organizasyon göstermesinin yüksek ekstraprostatik yayılım ve cerrahi sınır pozitifliği gibi olumsuz prognostik faktörler ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ve kribriform glandülerin hem Gleason grade 3 hem de Gleason grade 4 kriterleri içerisinde olması; kribriform arkitektürün yüksek ve tek bir patern altında değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla 2010 - revize Gleason decelendirme sisteminde önceden Gleason grade 3'e dahil edilen düzgün sınırlı kribriform yapılar da şekil ve boyuta bakılmadan Gleason grade 4'e dahil edilmiş, böylelikle prostat adenokarsinomu kribriform organizasyon (nekroz içermediği durumda) Gleason grade 4 olarak yorumlanmaya başlanmıştır.⁴⁻⁶ Gleason derecelendirme sisteminin, prostat adenokarsinomu gradelemesi için sağlam ve dayanıklı bir yöntem olduğu kanıtlanmış, sistemin tekrarlanabilirliği geliştirilmeye çalışılmıştır.^{3, 4}

Prostat adenokarsinomunda kribriform glandüler patern olmasının olumsuz prognostik faktörler ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar^{5, 100-103} ile uyumlu olacak şekilde çalışmamızda İİB'nde primer grade 4 olan olguların primer grade 3 olanlara göre daha yüksek oranda periprostatik yağ doku invazyonu, PNI, VSI, LVI ve LN

metastazı oluşturdıkları belirlenmiştir. Bu olguların ayrıca yüksek düzeylerde pre-op PSA düzeyine (>20 ng/mL) sahip oldukları izlenmiştir ($p=0.007$). Kır ve ark.¹⁰⁴ İİB’nde GG 4 görülmesinin kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu, Miyake ve ark.¹⁰⁵ GS (4+3=7) olguların, GS (3+4=7) olgulara göre yüksek biyokimyasal rekürrens gösterdiğini ve primer gradein GG 4 olmasının PNİ, LVİ, yüksek patolojik evre gibi olumsuz özellikler ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. İİB ile RP arasında primer ve sekonder grade uyumu açısından bakıldığında yapılan çalışmalar özellikle primer grade uyumunun kötü olduğunu ortaya koymuş¹⁰⁶, bizim çalışmamızın sonuçları da bunu desteklemiştir. Çalışmamızda İİB ve RP arasında primer ve sekonder grade uyumu düşük tespit edilmiştir (sırasıyla Kappa: 0.386 ve 0.170). İİB’nde primer grade GG 3 olan olguların %43.4’ünün RP’de derecesi yükselirken, primer grade GG 4 olan olguların yüksek oranda (%80) aynı kaldığı görülmüştür. Bu bulgular uyumun en iyi primer grade 4 olan tümörlerde olduğunu göstermiş, İİB’nde GG 4 görülmesinin olumsuz bir parametre olduğu ve RP tümörü iyi temsil ettiği düşünülmüştür.

Prostat adenokarsinomlarının değerlendirilmesinde patolog, ürolog ve hasta arasında tanı, takip ve tedavi açısından oryantasyon sorunları yaşanmakta ve bu durum esas olarak GG (3,3), GS 6 olan olguların tedavi yönetiminde dikkati çekmektedir. GS 6 olan tümörler prognozu oldukça iyi olan ve aktif takip ile de tedavi yönetimi sağlanabilen tümörler olmasına rağmen hastalarda endişe uyandırabilmektedir.⁸⁴ En güncel uyarılama Epstein ve ark. tarafından, 2015 yılında önerilen risk grupları sınıflaması olmuş; tümörlerin risk gruplarına ayrılmasının prostat kanseri biyolojisini daha iyi yansıtacağı savunulmuştur. Epstein ve ark. risk gruplarını tümör grade ve GS değerine göre tasarlamış; risk grup1’den risk grup5’e kadar 5 ayrı grupta tanımlamıştır.⁸ Epstein ve ark.’larının önerdiği risk sınıflamasının kullanılması ile birlikte İİB ve RP arasındaki uyumun artacağı düşünülmüştür.^{4, 8} Çalışmamızda, önerilen risk sınıflamasına göre tümörlerin İİB ve RP risk grubu karşılaştırmasında %35.9 (n=66) tümörün risk grubunun değişmediği, %58.1 (n=107) tümörün upgrade, %6 (n=11) tümörün ise downgrade olduğu saptanmış, İİB ile RP uyumunun kötü olduğu belirlenmiştir (Kappa değeri = 0.209, $p=0.001$). Literatürdeki diğer çalışmalarda risk grubu değişmeyen olguların oranı %31.2-70.3, upgrade olma oranı %26.2-57.4, downgrade olma oranı %5.7-29.9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.¹⁰⁶⁻¹¹⁸

Moussa ve ark. bir çalışmalarında upgrade olan tümörlerin en yüksek oranda GS (3+4=7)'den GS (4+3=7) ve GS 8'e geçiş gösterdiğini,¹⁰⁷ diğer bir çalışmalarında da biyopside GS 7 olan tümörler içinde GS (4+3=7)'nin GS (3+4=7)'ye göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu saptamışlardır.¹⁰⁸ Bizim çalışmamızda en yüksek oranda risk grubu 3 (GS 4+3=7), ikinci sıklıkta risk grubu 2 (GS 3+4=7) olguların upgrade olduğu (upgrade olma oranı; sırasıyla %78.4, %69.1), değişimin esas olarak GG 3'ün yerini GG4'ün alması ile gerçekleştiği görülmüştür. Bu bulgularla İİB ve RP materyalleri arasındaki uyumun hala düşük olduğu görülmekte, ancak upgrade olan tümörlerin İİB'nde primer veya sekonder grade olarak GG 4 bulundurduğu ve GG 4 varlığının tümörleri RP'de üst risk grubuna taşıdığı anlaşılmaktadır. İİB ve RP materyallerinde GS ve risk gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda tümörlerin upgrade, değişmeyen ve downgrade olma oranları Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Literatür bilgilerine göre downgrade, değişmeyen ve upgrade olgu oranları

	Downgrade	Değişmeyen	Upgrade
Keefe ve ark, 2015¹¹⁸			%26.9
Hwang ve ark, 2015¹¹⁷		%56.2	%43.8
D'elia ve ark, 2014¹¹⁶	%29.9		%52
Treurniet ve ark, 2014¹¹⁵	%8.9		
Epstein ve ark, 2012¹¹⁴	%12		%36.3
Nayyar ve ark, 2010¹⁰⁶	%10.7	%34.4	%54.9
Milonas ve ark, 2010¹¹³	-		%38.2
Jin Moon ve ark, 2010¹¹²			%50.0
Moussa ve ark, 2010¹⁰⁸	%5.7	%61.3	%33
Tilki ve ark, 2009¹¹¹		%70.3	%29.7
Moussa ve ark, 2009¹⁰⁷	%18.6	%55.2	%26.2
Kahl ve arl, 2008¹⁰⁹	%29.3		%56.7
Dong ve ark, 2008¹¹⁰			%50.0
Bizim çalışmamız	%6	%35.9	%58.1

Çalışmamızda risk grubu açısından upgrade, değişmeyen ve downgrade olan tümörlerin klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi de araştırılmıştır. Upgrade olan tümörler aynı kalan ve downgrade olan tümörlere göre daha yüksek İİB tümörlü

lokalizasyon sayısı, İİB toplam tümör yüzdesi (%13.29, $p=0.027$), post-op PSA düzeyi, CS pozitifliği ve PNİ göstermiş, periprostatik yağ doku invazyonu, VSİ, LVİ ve lenf nodülü metastazı gösteren ve pre-op PSA değeri >20 ng/mL olan tümörlerin büyük oranda upgrade grupta olduğu görülmüştür. Tümörlerin upgrade / downgrade olması ile ilgili yapılan çalışmaların büyük kısmında bizim bulgularımızla uyumlu sonuçlar bildirilmekle birlikte;^{84,106,107,113,116,117,119} pre-op PSA değeri ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^{106, 113} Tümörlerin upgrade olması, klinik evre, tedavi planı ve sağkalım için önemli bir konuyu oluşturmaktadır. Optimal tedavi planı için, upgrade olabilecek hastaları öngörmek amaçlanmaktadır.

Upgrade tümörlerin kötü klinikopatolojik parametreler ile ilişkili olduğu bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda gösterilmiştir.^{84,106,107,113,116,117,119} Tümörlerin upgrade veya downgrade olma olasılığının öngörülmesi hastanın prognozunu belirlemek ve tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalarda tümörlerin preoperatif olarak upgrade ve downgrade olma olasılığını öngören faktörler araştırılmıştır; tümörlerin upgrade olasılığını öngörmeye yüksek pre-op PSA düzeyi, yüksek İİB toplam tümör yüzdesi, PNİ varlığı ve tümör içeren biyopsi sayısının yüksek olması gibi parametreler vurgulanmıştır.^{107, 108, 111, 114, 117, 120, 121} Tümör içeren biyopsi sayısı İİB örnekleme genişliği ile ilişkili bir parametredir. Standart 12'li İİB örneklemesinin tümör şüphesi içeren odakları da içerecek şekilde genişletilmesi önerilmektedir.^{106,114,120} Çalışmalar; 12'li ve daha az lokalizasyonlu biyopsilerde RP'de upgrade olma oranının yüksek olduğunu, 12'den fazla lokalizasyonlu biyopsilerde ise upgrade olma oranının azaldığını, İİB ve RP arası uyumun arttığını göstermiştir.^{109,120,122} Çalışmamızda olguların çok büyük bir kısmı (%.85.3) 12'li biyopsilerden oluştuğu için upgrade olasılığını öngörmeye biyopsi lokalizasyon sayısı değerlendirilememiş, ancak tümörlü lokalizasyon sayısı upgrade olgularda daha yüksek izlenmiştir. Upgrade tümörler, değişmeyen tümörlere göre İİB örneklemesinde yaklaşık iki katı daha fazla lokalizasyonda pozitiflik göstermiştir. Literatürdeki bazı çalışmalar^{123, 124} ile uyumlu olacak şekilde tümörlü lokalizasyon sayısı RP'deki toplam tümör yüzdesi ile orta derecede pozitif korelasyon göstermiş, periprostatik yağ doku invazyonu ve CS pozitifliği de tümörlü lokalizasyon sayısı yüksek olan tümörlerde daha sık görülmüştür. Bu bulgular İİB'nde tümörlü lokalizasyon sayısının upgrade olasılığını öngörmeye yararlı bir parametre olduğunu desteklemektedir.

Upgrade olasılığını öngörmeye pre-op PSA değerini araştıran çalışmaların çoğu pre-op PSA düzeyinin upgrade ile ilişkili olduğunu göstermekte ve farklı cut off değerleri bildirilmektedir. Dong ve ark.¹¹⁰ PSA>5.00 ng/mL, Moussa ve ark.¹⁰⁷ PSA>8.1 ng/mL, Tilki ve ark.¹¹¹ PSA>8.9 ng/mL, Pierorazio ve ark.¹²¹ PSA >20 ng/mL olmasını anlamlı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da Pierorazio ve ark.'nın bulguları ile uyumlu olacak şekilde daha yüksek PSA seviyeleri anlamlı bulunmuş, pre-op PSA değeri >20 ng/mL olan tümörlerin tamamının upgrade olduğu görülmüştür. Buna karşılık pre-op PSA değerinin upgrade ile ilişkili olmadığını savunan çalışmalar da bildirilmektedir.^{106,112,113,118,123} Çalışmamızda yüksek pre-op PSA düzeyinin olumsuz prognostik parametreler olan periprostatik yağ doku invazyonu, LVİ ve LN metastazı ile de ilişkili bulunması, upgrade olasılığını öngörmeye pre-op PSA düzeyinin >20 ng/mL olmasının kuvvetli bir parametre olabileceğini destekler niteliktedir.

İİB'nde tespit edilen tümör miktarı çeşitli çalışmalarda upgrade olma olasılığını öngörmeye yararlı bir parametre olarak vurgulanmaktadır. Athanazio ve ark. İİB'lerinde primer grade ≥ 4 olan tümörlerin İİB toplam tümör yüzdelерinin de yüksek olduğunu, Epstein ve ark. İİB'lerinde korlarda izlenen maksimum tümör yüzdesinin, RP'de yüksek toplam tümör yüzdesi ile korele olduğunu göstermişlerdir.^{114, 125} Çalışmamızda, upgrade olan tümörlerde değişmeyen veya downgrade olan tümörlere göre İİB toplam tümör yüzdesi ve RP'deki toplam tümör miktarı daha yüksek belirlenmiştir ve bu tümörler yaygın PNI ve cerrahi sınır pozitifliği göstermiştir. Nüksü işaret eden post-op PSA yüksekliği de İİB ve RP tümör miktarı ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular yüksek İİB toplam tümör yüzdesinin upgrade olma olasılığını öngörmeye faydalı bir parametre olduğunu desteklemektedir.

İİB'lerinde perinöral invazyon görülmesinin yüksek GS, CS pozitifliği, periprostatik yağ doku invazyonu, VSİ ve upgrade olma durumu ile ilişkili olduğu çalışmalarda vurgulanmaktadır.^{107, 108, 119, 121, 124} Bizim çalışmamızda da CS pozitif tümörlerin %93.6'sının, periprostatik yağ doku invazyonlu tümörlerin ise tamamının PNI gösterdiği ve bu tümörlerin yüksek oranda upgrade tümörler olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular PNI varlığının da upgrade olasılığını öngörmeye etkili olabileceğini desteklemektedir.

Tedavi planlamasında tümörlerin upgrade olması yanı sıra downgrade olma durumu da önem taşımaktadır. İİB’nde yüksek Gleason skor belirlenen ve RP’de daha düşük grade ve skor gösteren tümörleri hedef alan çalışmalar; bu durumu öngörmede büyük prostat hacmi, düşük İİB toplam tümör yüzdesi, ezilme artefaktı, biyopsi kesitlerinde lümeni seçilemeyen glandların RP’de lümeni açılmış olarak görülmesi, biyopside yüksek dereceli gradein çok düşük miktarda (%5’in altında) olması parametrelerini ön plana çıkarmaktadır.^{106,107,112,114,115}

Epstein ve ark. GG 3 - GG 4 arasındaki borderline gland yapıları ve GG 4 – GG 5 arasındaki az diferansiye gland yapılarının biyopside gradelemeyi zorlaştırdığını tartışmaktadırlar.¹¹⁴ Bizim çalışmamızda en sık risk grubu 4 (GS 8) tümörlerin downgrade olduğu (%22.3) görülmüştür. İİB’nde GG 4 içeren GS 7 ve/veya GS 8 tümörlerin %5’i (5/108) GS 6’ya downgrade olmuştur. Bu durum biyopsilerde seri kesitler ile glandüler arkitektürün takibinin bütün vakalarda yapılamaması ile ilişkili olabileceği gibi, yüksek grade tümör komponentinin RP’deki tümörün çok az bir komponentini oluşturması ve bloklarda kesilmeyen derin kısımlarda kalması nedenlerine bağlanabilir. Epstein ve ark bir çalışmalarında benzer şekilde İİB’nde en sık GS 8 (risk grubu 4) olguların RP’de downgrade (%51.3) olduğunu gözlemlemişlerdir.¹¹⁴ Çalışmamızda ayrıca downgrade tümörlerde İİB toplam tümör yüzdesinin düşük olması da downgrade olmayı öngörmede yararlı olabileceğini desteklemektedir.

Olguların upgrade ve downgrade olmasının nedenlerinin arasında yer alan gözlemci farklılığı,^{112,115} çalışmamızda İİB leri ve RP incelemesi aynı patologlar tarafından yapıldığı için etkili bir faktör olarak görülmemiştir.

Gleason derecelendirme sisteminde güncellemelere rağmen, İİB ve RP arasında GG ve GS uyumsuzluğu önemli bir konu olmaya devam etmektedir. Hasta yönetimi ve prognoz tayin açısından, tümörlerin upgrade ve downgrade olma olasılığını ön gören parametrelerin belirlenmesi önem taşımaktadır. İğne biyopsilerinde GG 4 tümöre upgrade olasılığını detekleyen klinikopatolojik parametrelerin eşlik etmesi RP materyalinde daha yüksek dereceli bir tümörü işaret etmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda prostat adenokarsinomu tanısı almış 190 olgunun İİB ve RP materyalleri, 2010 yılında revize edilen modifiye GGS'e göre tekrar değerlendirilerek risk grupları belirlenmiştir. İnce iğne biyopsi tümör verileri ile radikal prostatektomi tümör verilerinin birbiri ile uyumu ve risk grupları açısından klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır.
- İnce iğne biyopsisinde primer grade 4 olan tümörler yüksek düzeylerde pre-op PSA düzeyi (>20 ng/mL) göstermekte ve bu tümörlerde periprostatik yağ doku invazyonu, perinöral invazyon, veziküloseminalis invazyonu, lenfovasküler invazyon ve lenf nodülü metastazını içeren olumsuz prognostik faktörler daha sık izlenmektedir.
- İnce iğne biyopsisinde primer grade 4 olan tümörlerin radikal prostatektomi uyumu daha iyidir.
- Olgular Epstein ve ark. önerdiği tümör risk gruplarına göre değerlendirildiğinde ince iğne biyopsi ve radikal prostatektomi arasında düşük uyum mevcuttur. Tümörlerin %35.9'nda risk grubu aynı kalırken, %58.1'i upgrade, %6'sı downgrade olmuştur.
- Upgrade olan tümörler ince iğne biyopsisinde primer veya sekonder grade olarak GG 4 içermektedir ve ince iğne biyopsisinde GG 4 varlığı radikal prostatektomide yüksek dereceli bir tümörü işaret etmektedir.
- Upgrade olan tümörler ince iğne biyopsisinde yüksek toplam tümör yüzdesi ve yüksek pre-op PSA düzeyi (>20 ng/mL) gösterebilmektedir. Bu tümörlerde perinöral invazyon, periprostatik yağ doku invazyonu, vezikülo seminalis invazyonu, lenfovasküler invazyon ve cerrahi sınır pozitifliği daha sık ortaya çıkmaktadır.
- Upgrade olma olasılığının ince iğne biyopsilerinde öngörülebilmesi tedavi planlaması ve prognoz tayini açısından önemlidir. Tümör risk grubu sınıflaması bu açıdan etkili bir faktör olarak gösterilememiştir. Tümörlerin upgrade olma olasılığını öngörmeye yüksek pre-op PSA düzeyi, yüksek ince iğne biyopsisi toplam tümör yüzdesi, perinöral

invazyon ve tümör içeren biyopsi sayısının yüksek olması yararlı parametreler olarak ön plana çıkmıştır. Pre-op PSA düzeyinin özellikle >20 ng/mL olması upgrade olasılığını destekleyen kuvvetli bir parametre olarak değerlendirilmiştir.

- Gleason derecelendirme sistemi günümüzde halen prostat adenokarsinomu tedavi yönetiminde ve prognoz tayininde en önemli kriterdir. 2010 - revize Gleason Derecelendirme sisteminin klinikopatolojik korelasyonu yüksek olmakla birlikte ince iğne biyopsi ile radikal prostatektomi verilerinin uyumsuzluğu revize derecelendirme sisteminde de devam etmektedir.



ÖZET

Amaç: Prostat adenokarsinomu derecelendirme sistemi 1066'dan beri kullanılmaktadır. Prostat kanseri derecelendirmesinde patenler arası gözlemci farkını en aza indirmek ve daha iyi prognostik korelasyon sağlamak amacıyla 2010 yılında Gleason derecelendirme sistemi revize edilmiş, önceden Gleason grade 3'e dahil edilen düzgün sınırlı kribriform yapılar şekil ve boyuta bakılmadan Gleason grade 4 olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Çalışmamızda 2010 revize Gleason derecelendirme sistemine göre ince iğne biyopsisinde tespit edilen tümör özellikleri ile radikal prostatektomideki total tümörün uyumunu araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 2005-2010 yılları arasında ince iğne biyopsi ve radikal prostatektomi materyali Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş ve prostat adenokarsinomu tanısı almış 190 olgu dahil edilmiştir. Tümörler 2010 revize Gleason Derecelendirme sistemine göre 3 patolog (AS, SK, FA) tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Gleason grade, Gleason skor ve tümör miktarını içeren tümör özellikleri ile tümör risk grupları açısından iğne biyopsileri ile radikal prostatektomi materyalleri karşılaştırılmış, aradaki uyum araştırılmıştır. Pre-op PSA düzeyi, radikal prostatektomide elde edilen cerrahi sınır ve ekstraprostatik yayılım bulguları ayrıca değerlendirilmiştir.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapılmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: İnce iğne biyopsisinde primer grade 4 olan tümörler yüksek düzeylerde pre-op PSA düzeyi (>20 Ng/ml), yüksek oranda periprostatik yağ doku invazyonu (%36.9), perinöral invazyon (%96.9), veziküloseminalis invazyonu (%6.2), lenfovasküler invazyon (%23.1) ve lenf nodülü metastazı (%9.2) göstermiştir. Tümör risk gruplarına göre değerlendirildiğinde ince iğne biyopsi ve radikal prostatektomi arasında uyum düşük bulunmuş, tümörlerin %35.9'nda risk grubu aynı kalırken, %58.1'i upgrade, %6'sı downgrade olmuştur ($p=0.001$). Upgrade olan tümörlerin ince iğne biyopsisinde primer veya sekonder grade olarak GG4 içerdiği ve yüksek toplam tümör yüzdesi ve yüksek pre-op PSA düzeyi (>20 ng/mL) gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca perinöral invazyon, periprostatik yağ doku invazyonu, veziküloseminalis invazyonu, lenfovasküler invazyon ve cerrahi

sınır pozitifliği bu tümörlerde daha sık gözlenmiştir. Upgrade olasılığını öngörme açısından; yüksek pre-op PSA düzeyi, yüksek İİB toplam tümör yüzdesi, perinöral invazyon ve tümör içeren biyopsi sayısının yüksek olması anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Gleason derecelendirme sisteminde güncellemelere rağmen, İİB ve RP arasında Gleason grade ve gleason skor uyumsuzluğu önemli bir konu olmaya devam etmektedir. Hasta yönetimi ve prognoz tayini açısından tümörlerin upgrade ve downgrade olma olasılığını ön gören parametrelerin belirlenmesi önem taşımaktadır. İğne biyopsilerinde GG 4 tümöre upgrade olasılığını destekleyen klinikopatolojik parametrelerin de eşlik etmesi radikal prostatektomi materyalinde daha yüksek dereceli bir tümörü işaret etmektedir.

Despite the Gleason grading system updates, Gleason grade and Gleason score discordance between fine needle biopsies and radical prostatectomy materials continues to be an important issue. To detect the patients management and prognosis, determining the parameters to estimate the possibility of upgrade and downgrade of the tumors is important. GG 4 tumors in needle biopsy and clinicopathological parameters to support the possibilities of upgrade, indicate high grade tumors in radical prostatectomy materials together.

Anahtar Kelimeler: Prostataadenokarsinomu, Gleason grade, Gleason skor, Upgrade, Klinikopatolojik parametreler

SUMMARY

Aim: Prostate adenocarcinomas are used to be graded by Gleason grading system since 1966. The system had to be modified for several times and recently it was revised and updated in 2010 in order to minimize the interobserver discordance and to provide a better clinicopathologic correlation. The major modification was based on the cribriform glands that all cribriform patterns were considered as Gleason grade 4. In our study we aimed to compare the tumor findings between the needle biopsies and radical prostatectomy materials according to the revised 2010 Gleason grading system.

Materials and Methods: 190 prostate adenocarcinoma patients whose needle biopsies and radical prostatectomy materials were examined in Pathology Department of Ankara University Medical Faculty between 2005 and 2010 were included in the study. Tumors were reviewed by 3 pathologists (AS, SK, FA) according to the revised 2010 Gleason grading system. Tumor findings as gleason grade, gleason score and tumor quantity and tumor risk groups were checked between needle biopsies and radical prostatectomy materials to analyse the concordance of the materials. Pre-op PSA levels and the clinicopathologic findings of radical prostatectomy as extraprostatic dissemination and surgical margin positivity of the tumors were also evaluated.

SPSS for Windows 11,5 programme was used for statistic analyses and p value <0,05 was considered significant.

Results: Primary grade 4 tumors in fine needle biopsy showed high pre-operative PSA level (> 20 ng / mL), a high rate of peri-prostatic fat invasion (36.9%), perineural invasion (96.9%), seminal vesicles invasion (6.2%), lymphovascular invasion (23.1%) and lymph node metastasis (9.2%). When tumors were analyzed according to risk groups, the concordance were lower between fine needle biopsy and radical prostatectomy; while 35.9%of the tumors were unchanged, 58.1%has been upgrade and 6%of the tumors has been downgrade (p = 0.001). Fine needle biopsy of upgrade tumors showed GG 4 as primary or secondary grade and demonstrated high total tumor percentage and high pre-operative PSA level (> 20 ng / ml). Perineural invasion, peri-prostatic fat tissue invasion, seminal vesicles

invasion, lymphovascular invasion and positive surgical margins were also observed more frequently in these tumors. In terms of predicting of upgrade; high pre-operative PSA level, high fine needle biopsy total tumor percentage, perineural invasion and high biopsy numbers with tumor was found to be significant.

Discussion / Comments: Despite the Gleason grading system updates, Gleason grade and Gleason score discordance between fine needle biopsies and radical prostatectomy materials continues to be an important issue. To detect the patients management and prognosis, determining the parameters to estimate the possibility of upgrade and downgrade of the tumors is important. GG 4 tumors in needle biopsy and clinicopathological parameters to support the possibilities of upgrade, indicate high grade tumors in radical prostatectomy materials together.

Keywords: Prostate adenocarcinoma, Gleason grade, Gleason score, Upgrade, Clinicopathological parameters

KAYNAKLAR

- [1] M Z, C M-G: Prostate Carcinoma; Prevalance. GENITOURINARY PATHOLOGY, SECOND EDITION. Edited by I. Zhou M, Magi-Galluzzi C, pathology SFid. 1600 JohnF. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899 2015. p. 76., 2015. p. 76.
- [2] TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ
- [3] Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. The American journal of surgical pathology 2005, 29:1228-42.
- [4] Epstein JI: An update of the Gleason grading system. The Journal of urology 2010, 183:433-40.
- [5] Osunkoya AO: Update on prostate pathology. Pathology 2012, 44:391-406.
- [6] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA: 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. The American journal of surgical pathology 2016, 40:244-52.
- [7] DG B, L C, I M: Neoplasms of the prostate; Adenocarcinoma. Urologic Surgical Pathology Edited by DG B, L C. 1600 John F. Kennedy Blvd.Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899, 2014. pp. 442-516.
- [8] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA: A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. European urology 2016, 69:428-35.
- [9] Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Stief C: A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. European urology 2012, 62:20-39.

- [10] Netter FH: Prostate and Seminal Vesicles. Atlas of Human Anatomy. Edited by Netter FH. 2006. p. 384.
- [11] Fine SsW, McKenney JeK: Prostate. HISTOLOGY for PATHOLOGISTS. Edited by Stacey E. Mills M. Two Commerce Square 2001 Market Street Philadelphia, PA 19103 USA LWW.com, 2012. pp. 987-1002.
- [12] Sakamoto N, Hasegawa Y, Koga H, Kotoh S, Kuroiwa K, Naito S: Presence of ganglia within the prostatic capsule: ganglion involvement in prostatic cancer. The Prostate 1999, 40:167-71.
- [13] Powell MS, Li R, Dai H, Sayeeduddin M, Wheeler TM, Ayala GE: Neuroanatomy of the normal prostate. The Prostate 2005, 65:52-7.
- [14] Zhou M, Magi-Galluzzi: Prostate Carcinoma; Pathologic Features. GENITOURINARY PATHOLOGY, SECOND EDITION. Edited by I. Zhou M, Magi-Galluzzi C, pathology SFid. 1600 JohnF. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899 2015. p. 76., 2015. pp. 78-9.
- [15] Shaikhibrahim Z, Lindstrot A, Ellinger J, Rogenhofer S, Buettner R, Perner S, Wernert N: The peripheral zone of the prostate is more prone to tumor development than the transitional zone: is the ETS family the key? Mol Med Rep 2012, 5:313-6.
- [16] Steuber T, Karakiewicz PI, Augustin H, Erbersdobler A, Lange I, Haese A, Chun KH, Walz J, Graefen M, Huland H: Transition zone cancers undermine the predictive accuracy of Partin table stage predictions. The Journal of urology 2005, 173:737-41.
- [17] Iremashvili V, Pelaez L, Jorda M, Manoharan M, Rosenberg DL, Soloway MS: Prostate cancers of different zonal origin: clinicopathological characteristics and biochemical outcome after radical prostatectomy. Urology 2012, 80:1063-9.
- [18] Zhao H, Ramos CF, Brooks JD, Peehl DM: Distinctive gene expression of prostatic stromal cells cultured from diseased versus normal tissues. J Cell Physiol 2007, 210:111-21.
- [19] van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Hendriksen PJ, van der Kwast TH, Jenster G: Gene expression profiling of the human prostate zones. BJU international 2006, 98:886-97.

- [20] Jiang Q, Han BM, Zhao FJ, Hong Y, Xia SJ: The differential effects of prostate stromal cells derived from different zones on prostate cancer epithelial cells under the action of sex hormones. *Asian journal of andrology* 2011, 13:798-805.
- [21] Bostwick DG, Hull D, Ma J, Hossain D: Nonneoplastic diseases of the prostate. *Urologic Surgical Pathology*. Edited by Bostwick DG, Cheng L. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899, 2014. pp. 453-524.
- [22] Untergasser G, Madersbacher S, Berger P: Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol* 2005, 40:121-8.
- [23] Humphrey PA, Amin MB, Barney DM, Billis A, Cao D, Cheng L, Delahunt B, Egevad L, Epstein JI, Fine SW, Grignon DJ, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Netto GJ, Rubin MA, Samaratunga H, Srigley JR, True LD, Tsuzuki T, Van der Kwast T: Tumors of prostate. *WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Edited by Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. International Agency for Research on Cancer (IARC) 69372 Lyon Cedex 08, France, 2016. pp. 135-83.
- [24] Prostate cancer. American Cancer Society Web site (<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/index>): American Cancer Society, 2014.
- [25] Howlader N MA, Krapcho M, et al.: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2010. National Cancer Institute Web site (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/), 2010.
- [26] Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B: Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004, 101:2371-490.
- [27] Karlsson R, Aly M, Clements M, Zheng L, Adolfsson J, Xu J, Gronberg H, Wiklund F: A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *European urology* 2014, 65:169-76.
- [28] Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89:3367-71.
- [29] Patel VH: Nutrition and prostate cancer: an overview. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014, 14:1295-304.

- [30] Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC: Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8:277-82.
- [31] Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B: Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010, 100:693-701.
- [32] Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS: Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology* 1990, 1:107-15.
- [33] Sutcliffe S, Platz EA: Inflammation and prostate cancer: a focus on infections. *Curr Urol Rep* 2008, 9:243-9.
- [34] De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG: Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007, 7:256-69.
- [35] Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, Eeles RA, Ford LG, Hamdy FC, Holmberg L, Ilic D, Key TJ, La Vecchia C, Lilja H, Marberger M, Meyskens FL, Minasian LM, Parker C, Parnes HL, Perner S, Rittenhouse H, Schalken J, Schmid HP, Schmitz-Drager BJ, Schroder FH, Stenzl A, Tombal B, Wilt TJ, Wolk A: Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2014, 15:e484-92.
- [36] Shtivelman E, Beer TM, Evans CP: Molecular pathways and targets in prostate cancer. *Oncotarget* 2014, 5:7217-59.
- [37] Andreoiu M, Cheng L: Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Human pathology* 2010, 41:781-93.
- [38] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005, 310:644-8.
- [39] Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, Hofer MD, Paris PL, Simko J, Collins C, Bismar TA, Chinnaiyan AM, De Marzo AM, Rubin MA: TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *The American journal of surgical pathology* 2007, 31:882-8.

- [40] Carver BS, Tran J, Gopalan A, Chen Z, Shaikh S, Carracedo A, Alimonti A, Nardella C, Varmeh S, Scardino PT, Cordon-Cardo C, Gerald W, Pandolfi PP: Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet* 2009, 41:619-24.
- [41] Baena E, Shao Z, Linn DE, Glass K, Hamblen MJ, Fujiwara Y, Kim J, Nguyen M, Zhang X, Godinho FJ, Bronson RT, Mucci LA, Loda M, Yuan GC, Orkin SH, Li Z: ETV1 directs androgen metabolism and confers aggressive prostate cancer in targeted mice and patients. *Genes Dev* 2013, 27:683-98.
- [42] Aytes A, Mitrofanova A, Kinkade CW, Lefebvre C, Lei M, Phelan V, LeKaye HC, Koutcher JA, Cardiff RD, Califano A, Shen MM, Abate-Shen C: ETV4 promotes metastasis in response to activation of PI3-kinase and Ras signaling in a mouse model of advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110:E3506-15.
- [43] Jiao J, Wang S, Qiao R, Vivanco I, Watson PA, Sawyers CL, Wu H: Murine cell lines derived from Pten null prostate cancer show the critical role of PTEN in hormone refractory prostate cancer development. *Cancer Res* 2007, 67:6083-91.
- [44] Shen H, Laird PW: Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell* 2013, 153:38-55.
- [45] Delgado-Cruzata L, Hruby GW, Gonzalez K, McKiernan J, Benson MC, Santella RM, Shen J: DNA methylation changes correlate with Gleason score and tumor stage in prostate cancer. *DNA Cell Biol* 2012, 31:187-92.
- [46] Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, Rafnar T, Thorlacius S, Jonsson E, Eyfjord JE, Tulinius H: Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:929-35.
- [47] Hammarsten P, Karalija A, Josefsson A, Rudolfsson SH, Wikstrom P, Egevad L, Granfors T, Stattin P, Bergh A: Low levels of phosphorylated epidermal growth factor receptor in nonmalignant and malignant prostate tissue predict favorable outcome in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010, 16:1245-55.

- [48] Abasolo I, Montuenga LM, Calvo A: Adrenomedullin prevents apoptosis in prostate cancer cells. *Regul Pept* 2006, 133:115-22.
- [49] Bostwick DG, Cheng L, Meiers I: Neoplasms of the prostate; Signs and symptoms. *Urologic Surgical Pathology*. Edited by Bostwick DG, Cheng L. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899, 2014. pp. 444-5.
- [50] Zhou M, Magi-Galluzzi C: Prostate Carcinoma; Clinic signs and symptom. *GENITOURINARY PATHOLOGY, SECOND EDITION*. Edited by I. Zhou M, Magi-Galluzzi C, pathology SFid. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899, 2015. p. 77.
- [51] Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, Hanson KA, Collins GN, Sech SM, Jacobsen SJ, Garraway WM, Lieber MM: Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 1997, 49:548-57.
- [52] Kurita Y, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K, Kawabe K: Transition zone ratio and prostate-specific antigen density: the index of response of benign prostatic hypertrophy to an alpha blocker. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 1996, 3:361-6.
- [53] Zhou M, Magi-Galluzzi C: Prostate Carcinoma; Diagnosis; Prostate-Specific Antigen. *GENITOURINARY PATHOLOGY, SECOND EDITION*. Edited by I. Zhou M, Magi-Galluzzi C, pathology SFid. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899, 2015. pp. 77-8.
- [54] Epstein JI, Algaba F, Jr. WCA, Bastacky S, Boccon-Gibod L, Marzo AMD, Egevad L, Furusato M, Hamper UM, Helpap B, Humphrey PA, Iczkowski KA, Lopez-Beltran A, Montironi R, Rubin MA, Sakr WA, Samaratunga H, Parkin DM: WHO; Tumours of the Prostate; Acinar adenocarcinoma Lyon, France: IARCPress International Agency for Research on Cancer (IARC) 69008 Lyon, France, 2004.
- [55] Guo LH, Wu R, Xu HX, Xu JM, Wu J, Wang S, Bo XW, Liu BJ: Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Sci Rep* 2015, 5:16089.

- [56] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology* 1989, 142:71-4; discussion 4-5.
- [57] Bostwick DG, Cheng L, Meiers I: Neoplasms of the prostate; Tissue methods of detection; Needle core biopsy. *Urologic Surgical Pathology*. Edited by Bostwick DG, Cheng L. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899, 2014. pp. 445-7.
- [58] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, Butler WM, Adamovich E, Wallner KE: Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010, 13:71-7.
- [59] Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M: Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *The Journal of urology* 2001, 166:1679-83.
- [60] Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, Ishikawa Y, Kihara K, Fukui I: Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2007, 14:719-24.
- [61] Patel V, Merrick GS, Allen ZA, Andreini H, Taubenslag W, Singh S, Butler WM, Adamovich E, Bittner N: The incidence of transition zone prostate cancer diagnosed by transperineal template-guided mapping biopsy: implications for treatment planning. *Urology* 2011, 77:1148-52.
- [62] Kawamorita N, Saito S, Ishidoya S, Ito A, Saito H, Kato M, Arai Y: Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: biochemical outcome. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2009, 16:733-8.
- [63] Bostwick DG, Cheng L, Meiers I: Neoplasms of the prostate; Tissue methods of detection; Transurethral resection. *Urologic Surgical Pathology*. Edited by Bostwick DG, Cheng L. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899, 2014. p. 448.

- [64] Young HH: VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg* 1905, 41:549-57.
- [65] Bostwick DG, Cheng L, Meiers I: Neoplasms of the prostate; Tissue methods of detection; Radical Prostatectomy. *Urologic Surgical Pathology*. Edited by Bostwick DG, Cheng L. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899, 2014. p. 448.
- [66] Cathcart P, Murphy DG, Moon D, Costello AJ, Frydenberg M: Perioperative, functional and oncological outcomes after open and minimally invasive prostate cancer surgery: experience from Australasia. *BJU international* 2011, 107 Suppl 3:11-9.
- [67] Haggman M, Norberg M, de la Torre M, Fritjofsson A, Busch C: Characterization of localized prostatic cancer: distribution, grading and pT-staging in radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 1993, 27:7-13.
- [68] Desai SB, Borges AM: The prevalence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in surgical resection specimens: an Indian experience. *Cancer* 2002, 94:2350-2.
- [69] Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI: Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Human pathology* 2001, 32:494-9.
- [70] Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Wheeler TM, Srigley JR, Delahunt B, Egevad L: International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011, 24:6-15.
- [71] McNeal JE, Bostwick DG: Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Human pathology* 1986, 17:64-71.
- [72] Clouston D, Bolton D: In situ and intraductal epithelial proliferations of prostate: definitions and treatment implications. Part 1: Prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU Int* 2012, 109 Suppl 3:22-6.

- [73] Qian J, Wollan P, Bostwick DG: The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Human pathology* 1997, 28:143-8.
- [74] Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, Sofras F: Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. *The Prostate* 2006, 66:1319-28.
- [75] Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP: High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994, 8:439-43.
- [76] Bostwick DG, Qian J: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2004, 17:360-79.
- [77] Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS: Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human pathology* 1993, 24:298-310.
- [78] Zynger DL, Yang X: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia of the prostate: the precursor lesion of prostate cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2009, 2:327-38.
- [79] Auskalnis S, Milonas D, Jievaltas M, Vaiciunas K, Mickevicius A, Gudnaviciene I: The role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia for biochemical relapse of prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Medicina (Kaunas)* 2010, 46:604-10.
- [80] Zhou M, Shah R, Shen R, Rubin MA: Basal cell cocktail (34betaE12 + p63) improves the detection of prostate basal cells. *The American journal of surgical pathology* 2003, 27:365-71.
- [81] Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports Part 1* 1966, 50:125-8.
- [82] Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology* 1974, 111:58-64.

- [83] Mellinger GT, Gleason D, Bailer J, 3rd: The histology and prognosis of prostatic cancer. *The Journal of urology* 1967, 97:331-7.
- [84] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI: Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU international* 2013, 111:753-60.
- [85] Turker P, Bas E, Bozkurt S, Gunlusoy B, Sezgin A, Postaci H, Turkeri L: Presence of high grade tertiary Gleason pattern upgrades the Gleason sum score and is inversely associated with biochemical recurrence-free survival. *Urologic oncology* 2013, 31:93-8.
- [86] Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR, Moul JW, Miranda-Sousa AJ, Sexton WJ: Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology* 2008, 179:516-22; discussion 22.
- [87] Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad LL, Humphrey PA: International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011, 24:26-38.
- [88] Wheeler TM, Dillioglulil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT: Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Human pathology* 1998, 29:856-62.
- [89] Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, McKiernan JM, Montironi R, Renshaw AA, Reuter VE, Wheeler TM: Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2009, 133:1568-76.

- [90] Amin MB, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, Rubin M, Nacey J, Carter HB, Klotz L, Sandler H, Zietman AL, Holden S, Montironi R, Humphrey PA, Evans AJ, Epstein JI, Delahunt B, McKenney JK, Berney D, Wheeler TM, Chinnaiyan AM, True L, Knudsen B, Hammond ME: The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2014, 138:1387-405.
- [91] Cohn JA, Dangle PP, Wang CE, Brendler CB, Novakovic KR, McGuire MS, Helfand BT: The prognostic significance of perineural invasion and race in men considering active surveillance. *BJU international* 2014, 114:75-80.
- [92] Mikel Hubanks J, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Houston Thompson R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Jeffrey Karnes R: The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. *Urologic oncology* 2014, 32:26.e1-7.
- [93] Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Delahunt B, Egevad L, Epstein JI: International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011, 24:48-57.
- [94] Chuang AY, Epstein JI: Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *The American journal of surgical pathology* 2008, 32:1201-6.
- [95] Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL, Robinson RG, Delahunt B: Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2008, 21:1095-100.

- [96] Ng J, Mahmud A, Bass B, Brundage M: Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU international* 2012, 110:1507-14.
- [97] May EJ, Viers LD, Viers BR, Kawashima A, Kwon ED, Karnes RJ, Froemming AT: Prostate cancer post-treatment follow-up and recurrence evaluation. *Abdominal radiology (New York)* 2016, 41:862-76.
- [98] Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A: Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 2014, 55:223-32.
- [99] Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC: Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994, 43:649-59.
- [100] Latour M, Amin MB, Billis A, Egevad L, Grignon DJ, Humphrey PA, Reuter VE, Sakr WA, Srigley JR, Wheeler TM, Yang XJ, Epstein JI: Grading of invasive cribriform carcinoma on prostate needle biopsy: an interobserver study among experts in genitourinary pathology. *The American journal of surgical pathology* 2008, 32:1532-9.
- [101] Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Trock BJ, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI: Natural history of pathologically organ-confined (pT2), Gleason score 6 or less, prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology* 2008, 72:172-6.
- [102] Miyamoto H, Hernandez DJ, Epstein JI: A pathological reassessment of organ-confined, Gleason score 6 prostatic adenocarcinomas that progress after radical prostatectomy. *Human pathology* 2009, 40:1693-8.
- [103] Dong F, Wang C, Farris AB, Wu S, Lee H, Olumi AF, McDougal WS, Young RH, Wu CL: Impact on the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 international society of urological pathology modified Gleason grading system. *The American journal of surgical pathology* 2012, 36:838-43.

- [104] Kir G, Seneldir H, Gumus E: Outcomes of Gleason score 3 + 4 = 7 prostate cancer with minimal amounts (<6%) vs ≥6% of Gleason pattern 4 tissue in needle biopsy specimens. *Annals of diagnostic pathology* 2016, 20:48-51.
- [105] Miyake H, Muramaki M, Furukawa J, Tanaka H, Inoue TA, Fujisawa M: Prognostic significance of primary Gleason pattern in Japanese men with Gleason score 7 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Urologic oncology* 2013, 31:1511-6.
- [106] Nayyar R, Singh P, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Kumar R: Upgrading of Gleason score on radical prostatectomy specimen compared to the pre-operative needle core biopsy: an Indian experience. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India* 2010, 26:56-9.
- [107] Moussa AS, Li J, Soriano M, Klein EA, Dong F, Jones JS: Prostate biopsy clinical and pathological variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. *BJU international* 2009, 103:43-8.
- [108] Moussa AS, Kattan MW, Berglund R, Yu C, Fareed K, Jones JS: A nomogram for predicting upgrading in patients with low- and intermediate-grade prostate cancer in the era of extended prostate sampling. *BJU international* 2010, 105:352-8.
- [109] Kahl P, Wolf S, Adam A, Heukamp LC, Ellinger J, Vorreuther R, Solleder G, Buettner R: Saturation biopsy improves preoperative Gleason scoring of prostate cancer. *Pathology, research and practice* 2009, 205:259-64.
- [110] Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Klein EA: Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. *The Journal of urology* 2008, 179:896-900; discussion
- [111] Tilki D, Schlenker B, John M, Buchner A, Stanislaus P, Gratzke C, Karl A, Tan GY, Ergun S, Tewari AK, Stief CG, Seitz M, Reich O: Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: results from a single institution series. *Urologic oncology* 2011, 29:508-14.
- [112] Moon SJ, Park SY, Lee TY: Predictive factors of Gleason score upgrading in localized and locally advanced prostate cancer diagnosed by prostate biopsy. *Korean journal of urology* 2010, 51:677-82.

- [113] Milonas D, Grybas A, Auskalnis S, Gudinašviciene I, Baltrimavicius R, Kincius M, Jievaltas M: Factors predicting Gleason score 6 upgrading after radical prostatectomy. *Central European journal of urology* 2011, 64:205-8.
- [114] Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM: Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *European urology* 2012, 61:1019-24.
- [115] Treurniet KM, Trudel D, Sykes J, Evans AJ, Finelli A, Van der Kwast TH: Downgrading of biopsy based Gleason score in prostatectomy specimens. *Journal of clinical pathology* 2014, 67:313-8.
- [116] D'Elia C, Cerruto MA, Cioffi A, Novella G, Cavalleri S, Artibani W: Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Molecular and clinical oncology* 2014, 2:1145-9.
- [117] Hwang I, Lim D, Jeong YB, Park SC, Noh JH, Kwon DD, Kang TW: Upgrading and upstaging of low-risk prostate cancer among Korean patients: a multicenter study. *Asian journal of andrology* 2015, 17:811-4.
- [118] Keefe DT, Schieda N, El Hallani S, Breau RH, Morash C, Robertson SJ, Mai KT, Belanger EC, Flood TA: Cribriform morphology predicts upstaging after radical prostatectomy in patients with Gleason score 3 + 4 = 7 prostate cancer at transrectal ultrasound (TRUS)-guided needle biopsy. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2015, 467:437-42.
- [119] Kryvenko ON, Diaz M, Meier FA, Ramineni M, Menon M, Gupta NS: Findings in 12-core transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy that predict more advanced cancer at prostatectomy: analysis of 388 biopsy-prostatectomy pairs. *American journal of clinical pathology* 2012, 137:739-46.
- [120] Capitanio U, Karakiewicz PI, Valiquette L, Perrotte P, Jeldres C, Briganti A, Gallina A, Suardi N, Cestari A, Guazzoni G, Salonia A, Montorsi F: 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.

- [121] Pierorazio PM, Lin BM, Mullins JK, Hyndman ME, Schaeffer EM, Han M, Partin AW, Pavlovich CP: Preoperative characteristics of men with unfavorable high-Gleason prostate cancer at radical prostatectomy. *Urologic oncology* 2013, 31:589-94.
- [122] Qayyum T, Willder JM, Horgan PG, Edwards J, Underwood MA: Pathological Correlation between Number of Biopsies and Radical Surgery: Does It Make a Difference to Final Pathology? *Current urology* 2013, 7:24-7.
- [123] Ishizaki F, Hara N, Koike H, Kawaguchi M, Tadokoro A, Takizawa I, Nishiyama T, Takahashi K, Hohenfellner R: Prediction of pathological and oncological outcomes based on extended prostate biopsy results in patients with prostate cancer receiving radical prostatectomy: a single institution study. *Diagnostic pathology* 2012, 7:68.
- [124] Kang M, Oh JJ, Lee S, Hong SK, Lee SE, Byun SS: Perineural Invasion and Lymphovascular Invasion are Associated with Increased Risk of Biochemical Recurrence in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Annals of surgical oncology* 2016, 23:2699-706.
- [125] Athanazio PR, dos Santos AC, de Freitas LA, Athanazio DA: A modified point count method as a practical approach to assess the tumor volume and the percent gland involvement by prostate carcinoma. *Pathology, research and practice* 2014, 210:312-7.