

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens ile cerrahi sınır pozitifliği ve prostat iğne biopsisi spesmenlerinin evresi arasındaki ilişki

The relation between biochemical recurrence and surgical border positiveness and grading of prostate needle biopsy specimen following radical prostatectomy

Osman Ergün, Taylan Oksay, Abdullah Armağan, Sedat Soyupek, Alim Koşar, Hakkı Perk

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

Özet

Amaç: Bu çalışmada klinik olarak lokal evre prostat kanseri tanısıyla radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan hastalarda ameliyat öncesi klinik parametrelerin, cerrahi sınırdaki tümör pozitifliğinin, tanısal prostat iğne biyopsisi (PİB) ve RRP örneklerinde belirlenen Gleason skorlarının (GS) birbirleriyle uyumu ve PİB GS'nin klinik seyri öngörmedeki değerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı'nda 2002-2008 yılları arasında prostat adenokarsinomu tanısı alan ve RRP operasyonu uygulanan 76 hastanın, 12 kadran PİB'leri ve RRP materyallerine ait spesmen patolojileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Gleason skoru 2-4 (iyi diferansiyasyon), 5-7 (orta diferansiyasyon) ve 8-10 (az diferansiyasyon) olacak şekilde sınıflandı.

Bulgular: RRP spesmen örneklerinde en sık gözlenen GS sırasıyla GS7 (27/76, %35.5) ve GS6 (26/76, %34.2) idi. Toplamda, 22 hastada (%28.9) daha yüksek evreleme ve 9 hastada (%11.8) daha düşük evreleme tespit edildi ve 45 (%59.21) hastada ise PİB ve RRP GS toplamları aynı idi. Yüksek evreleme hatası yapılan hastalar ile pozitif cerrahi sınır, ekstra kapsüller yayılım ve nüks arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.05$). Prostat büyüklüğü ile pozitif cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Patolojik evre ile GS arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.586$).

Sonuç: Prostat kanserli hastalarda gelişebilecek rekürrens önceden öngörebilmek için yeni belirteçlere ihtiyaç olmakla birlikte klinik ve patolojik verileri değerlendirmek şu an için en kolay ve ucuz yöntemdir.

Anahtar sözcükler: Biyokimyasal rekürrens; cerrahi sınır pozitifliği; Gleason skoru; iğne biyopsisi; prostat adenokarsinomu.

Abstract

Objective: We aimed to investigate the concordance among preoperative clinical parameters, tumor positiveness at the surgical borders and Gleason scores (GS) determined at diagnostic prostate needle biopsy (PNB) and radical retropubic prostatectomy (RRP) specimens in patients that had undergone RRP for clinically local stage prostate cancer, and to determine the value of GS in predicting the clinical course of PNB.

Materials and methods: The 12 quadrant PNB and RRP specimens of 76 patients who were diagnosed with prostate adenocarcinoma and undergone RRP between 2002 and 2008 at the Urology Department of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine were retrospectively evaluated. GS was classified as 2-4 (well differentiated), 5-7 (moderately differentiated), and 8-10 (poorly differentiated).

Results: The most frequently observed GS in RRP specimens was GS7 (27/76, 35.5%) and GS6 (26/76, 34.2%). Totally, lower grading was detected in 22 patients (28.9%) and higher grading was detected in 9 patients (11.8%), and the PNB and RRP GS sums were same in 45 (59.21%) patients. A statistically significant relation was found between higher grading mistake and positive surgical border, extracapsular spreading, and recurrence ($p<0.05$). No statistically significant relation was detected between prostate size and positive surgical border ($p>0.05$). There was a strong positive correlation between pathologic stage and GS ($r=0.586$).

Conclusion: Although there is a need for new markers for predicting recurrence in prostate cancer patients, the evaluation of clinical and pathological parameters is the most convenient and economical approach at present.

Key words: Biochemical recurrence; Gleason score; needle biopsy; prostate adenocarcinoma; surgical border positiveness.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ve ölüme neden olan malignitelerden birisidir. Hastalığın erken evrede tespiti tam tedavi sağlayabilirse de hastalığın klinik olarak gerçek evresinin ve cerrahi öncesi prognozunun saptanmasındaki belirsizlikler sürmektedir. Prostat kanseri, prostat iğne biyopsisi (PİB) ya da transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ile elde edilen doku örneklerinden tanınır ve evrelenir. Radikal retropubik prostatektomi (RRP) materyalindeki tümör evresi hastalığın lokal ilerleme ya da metastaz yapma potansiyelinin öngörüsünde etkin bir belirteçtir ve PİB'de saptanan tümör evresinin RRP materyaliyle aynı olması beklenir.^[1,2] Prostat kanserinde en yaygın kullanılan evrelendirme sistemi; glandüler yapıların diferansiyasyon evresine dayanan Gleason evrelendirme sistemidir. Gleason skoru (GS), prostat kanserinin histolojik değerlendirilmesinde primer ve sekonder evrelerin toplanarak hesaplandığı yaygın olarak kullanılan bir sistemdir.^[3-5] PİB ve RRP GS'leri vakaların sadece %45'inde uymaktadır.^[6-8] PİB'de belirlenen tümör evresi uygulanacak tedavi yönteminin seçilmesinde yol gösterici olduğu için önemlidir. PİB ve RRP spesmeni GS'leri arasındaki uyumsuzluk hastalara yanlış tedavi yöntemlerinin uygulanmasına neden olabilir. Gelişmiş radyodiyagnostik yöntemlere rağmen prostat kanserinin klinik evrelemesi yüksek hata payıyla yapılabilmektedir.^[9] RRP ile tedavi edilen T1-T2 prostat kanserli hastalarda 5 yıl için yaklaşık %80, 10 yıl içinde ise yaklaşık %70 oranında biyokimyasal nüksüz takip oranları bildirilmektedir.^[10] RRP sonrası nüksün en sık ameliyat sonrası birinci yıl içinde gerçekleştiği, bunun da olası nedeninin hastaların klinik olarak düşük evrelenmeleri olduğu bildirilmiştir.^[11] Çalışmamızda klinik olarak lokal evre prostat kanseri tanısıyla RRP operasyonu uygulanan hastalarda ameliyat öncesi klinik parametrelerin, cerrahi sınırdaki tümör (CST) pozitifliğinin, tanısız PİB ve RRP örneklerinde belirlenen GS'lerin birbirleriyle uyumunun ve PİB GS'nin klinik seyri öngörmedeki değerlerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı'nda 2002-2008 yılları arasında prostat adenokarsinomu tanısı alan ve RRP operasyonu uygulanan 76 hastanın, 12 kadın PİB ve RRP materyallerine ait spesmen patolojileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalarda anormal dijital rektal muayene, serum prostat spesifik antijen (PSA) değerinde artış gibi prostat malignitesini düşündürecek bulgulardan en az birisinin nedeninin araştırıl-

ması sonucunda transrektal ultrason eşliğinde alınan PİB'ler ile tanı konuldu. Preoperatif olarak androjen tedavisi veya radyoterapi alan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Biyokimyasal progresyon; 0.2 ng/mL'den fazla ölçülen tek bir PSA değeri, iki kez ölçülen 0.2 ng/mL değeri veya postoperatif yüksek PSA değeri için sekonder bir tedavi uygulanması olarak tanımlanmıştır.^[12] Hastaların tümör evreleri, GS'ye göre; skor 2-4 (iyi diferansiye), skor 5-7 (orta diferansiye) ve skor 8-10 (az diferansiye) olarak üç gruba ayrıldı. Yüksek evreleme PİB'e göre RRP evresinin daha yüksek bir kategoride yer alması, düşük evreleme ise RRP evresinin PİB'ye göre daha düşük bir grupta yer alması olarak belirlendi. Çalışmada SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede parametrik testler, korelasyon ve regresyon analizleri uygulandı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Değerlendirmeye alınan 76 hastanın yaş ortalamaları 63±7.35, ortalama takip süreleri 28 aydı. Preoperatif PSA ortalama 11.72±8.47 ng/mL idi. Ortalama prostat ağırlığı 52.4±36.8 olarak ölçüldü. RRP spesmen örneklerinde en sık gözlenen GS, sırasıyla GS7 (27/76, %35.5) ve GS6 (26/76, %34.2) olarak saptandı. Hastaların operasyon sonrası lokal patolojik evreleri ise şu şekilde belirlendi; 14 hasta (%18.4) T2b, 23 hasta (%30.3) T2c, 15 hasta (%19.7) T3a, 14 hasta (%18.4) T3b, 7 hasta (%8.2) T3c, 3 hasta (%3.9) ise T4a. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Patolojik evre ile preoperatif PSA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0.05). Hastaların %21'inde (16/76) pozitif cerrahi sınır, %28.9'unda (22/76) ekstrakapsüler yayılım tespit edildi. Fokal cerrahi sınır pozitifliği ile yaygın cerrahi sınır pozitifliği nüks açısından karşılaştırıldığında yaygın cerrahi sınır pozitifliği ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü (r=0.62, p<0.05). Prostat büyüklüğü ile pozitif cerrahi sınır arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05). Yetmişaltı erkekte, 22'sinde (%28.94) kanser yüksek evrelenmiş ve 9'unda (%11.8) düşük evrelenmişti ve 45 (%59.21) hastanın PİB ve RRP GS'leri aynı idi (Tablo 2). Düşük evreleme oranı PİB GS düşük olanlarda fazla iken bu oran artan skorlarda azalmaktaydı. Yüksek evreleme oranı PİB GS'si yüksek olanlarda fazla iken GS'deki düşüş ile bu oran da azalmaktaydı.

Hastaların 13'ünde (%17.1) biyokimyasal progresyon vardı. Nüks saptananların yaş ortalamaları 64 ± 8.29 , preoperatif PSA ortalamaları 10.6 ± 87.6 ng/mL, PİB GS ortalamaları 6.4 ± 0.56 , RRP patoloji spesmen GS ortalamaları 6.9 ± 1.4 idi. Nüks gözlenen tüm hastaların PİB ve RRP spesmen GS ortalamalarının 6 ve üzerinde olduğu tespit edildi. İzlem esnasında nüks oranları iyi diferansiye grupta %0 (2), orta diferansiye grupta %15.15 (66), az diferansiye grupta %37.5 (8) olarak bulundu (Tablo 2). PİB patolojisindeki ortalama pozitif odak 3.4 (dağılım 1-12) idi. Pozitif odak sayısı ile RRP spesmen GS arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.687$). Pozitif odak sayısı ile nüks arasında orta derecede pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.398$). Yüksek evreleme hatası ile pozitif cerrahi sınır, ekstra kapsüler yayılım ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu

Tablo 1. Radikal prostatektomi yapılan hastalardaki klinik ve patolojik özellikler [ortalama±standart sapma, ortalama (dağılım) ya da % (n/toplam n)]

Hasta sayısı	76
Yaş	63 ± 7.35
Preoperatif PSA	11.72 ± 88.47
Biyopsi Gleason skoru	6.21 ± 0.7
Patolojik Gleason skoru	6.73 ± 1.3
Patolojik Gleason skoru	
	2-4 %7.9 (6/76)
	5 %15.8 (12/76)
	6 %34.2 (26/76)
	7 %35.5 (27/76)
	8-10 %6.6 (5/76)
Yüksek evreleme	%28.94 (22/76)
Düşük evreleme	%11.8 (9/76)
Pozitif odaklar	3.4 (1-12)
Klinik evre	
	T2b %18.4 (14/76)
	T2c %30.3 (23/76)
	T3a %19.7 (15/76)
	T3b %18.4 (14/76)
	T3c %8.2 (7/76)
	T4a %3.9 (3/76)
Pozitif cerrahi sınır	%21 (16/76)
	Fokal %7.9 (6/76)
	Yaygın %13.2 (10/76)
Ekstrakapsüler yayılım	%28.9 (22/76)
Biyokimyasal nüks	%17.1 (13/76)
Nüks oranı	
	İyi diferansiye (2-4) %0
	Orta diferansiye (5-7) %15.15 (10/66)
	Kötü diferansiye (8-10) %37.5 (3/8)

PSA: Prostat spesifik antijen.

(Pozitif cerrahi sınır için $r=0.53$, ekstra kapsüler yayılım için $r=0.28$, nüks için $r=0.32$, $p<0.05$). Patolojik evre ile GS arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.586$).

Tartışma

Gleason sistemi mükemmel olmamakla beraber prostat kanserinin doğal seyrini belirlemede değerli bir araçtır.^[13] Bu yöntemle tümörün birinci ve ikinci en sık görülen glandüler yapıları nümerik olarak değerlendirilir ve bu değerler toplanarak GS elde edilir.^[14,15] Gleason evreleme sistemi, prostatik adenokarsinomlarda uygun tedavi seçimi ve prognoz tahmininde çok önemli bir faktör olarak yaygın kabul görmektedir.^[3,16,17] PİB'ler ile RRP materyalleri arasında GS'nin tutarlılığı çok sayıdaki çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, RRP ve PİB örnekleri arasındaki GS'nin tutarlılığı %29-68 arasında bulunmuştur.^[7,18,19] Çalışmamızda, PİB ve RRP örnekleri arasındaki tutarlılık GS için %59.21 olarak saptanmıştır. PİB ve RRP materyalleri arasında incelenen doku miktarının belirgin olarak farklı olması prostat kanser hücrelerinin heterojenitesi de dikkate alındığında tutarsızlığı kaçınılmaz hale getirmektedir.^[13,20] Steinberg ve ark.^[7] PİB'lerde düşük evre verilen tümörlerin RRP materyalleri ile skor uyumsuzluklarının başlıca nedeni olarak örnekleme hatalarını göstermiş ve yüksek evreli komponentin RRP materyallerinde sık olarak bulunduğunu belirtmiştir. Ayrıca 10 ya da daha fazla sayıda kadrandan yapılan PİB'lerdeki GS sonuçlarının, daha düşük sayıda kadran içeren PİB'lerdeki GS sonuçlarına göre, prostat kanserli hastalara uygun tedavi seçiminde daha yararlı olduğu da gösterilmiştir.^[21] Yapılmış olan çalışmalarda daha fazla odaktan biyopsi almanın PİB ve RRP GS'leri arasındaki uyumu artıracakını ortaya konmuştur.^[8,22,23] Çalışmamızdaki tüm PİB'ler 12 kadran olarak alındı ve yüksek evreleme riskinin literatür ile karşılaştırıldığında azaldığı tespit edildi. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, PİB alınan hastalarda pozitif odak yüzdesinin RRP sonrası biyokimyasal nüksü göstermede önemli bir belirteç olduğu belirtilmektedir.^[24,25] Bizim serimizdeki hasta sayısı bu çalışmalardan az olsa da aynı sonuca ulaştık. Freedland ve ark.^[12] ile Sved ve ark.^[26] çalışmalarında yüksek evrelemenin özellikle PİB GS 6 olup radyoterapiyi tercih eden hastalar için önemli olduğunu bildirmişlerdir.^[13,26] Tedavi öncesi GS'nin 7 olduğunun bilinmesi bu radyoterapinin tipini ve/veya lokalizasyonunu ve beraberinde olabilecek olası hormonal tedaviyi etkileyebilir. Yüksek evreli has-

Tablo 2. Olguların iğne biyopsisi ve radikal prostatektomi materyalleri Gleason skoruna göre dağılımı

		Radikal prostatektomi Gleason skoru					Toplam
		2-4	5	6	7	8-10	
İğne biyopsisi	2-4	3	1	1	1	-	6
Gleason skoru	5	1	8	6	2	-	17
	6	2	2	16	6	3	29
	7	-	1	3	18	2	24
	8-10	-	-	-	-	-	0
	Toplam	6	12	26	27	5	76

talığı olan erkeklerde kötü patolojik özellikler ve biyokimyasal progresyon olması olasılığı daha fazladır, bu da yüksek evreli kanserlerin daha agresif olan doğasını desteklemektedir. Biz de çalışmamızda yüksek evreleme ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik. Ameliyat öncesi klinik ölçütler ve biyopsi bulgularının kullanımı ile cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği öngörüsü için ideal algoritmanın geliştirilebilmesi için çabalar sürmektedir.^[27] Sofer ve ark.^[28] birden fazla pozitif cerrahi sınır varsa nüks şansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Geniş serilerde bu bulgu doğrulanmamış olsa da tek bir cerrahi sınır pozitifliğinin kendisi hastalık nüksü açısından istenmeyen bir sonuçtur.^[29,30] Biz de çalışmamızda bu çalışmalar ile benzer sonuçlara ulaştık ancak serimizdeki hasta sayımız kısıtlıdır. Cerrahi sınırın durumu hastalık nüksünden bağımsız olarak tedavi modellerine etki edebilir. Grossfeld ve ark.^[30] CaPSURE veri tabanındaki hastalarda cerrahi sınır pozitif olanların sekonder tedaviye daha çok ihtiyaç duyduklarını ortaya koymuştur. Cerrahi sınır pozitifliği cerrahi deneyim arttıkça azalmaktadır.^[31,32] Bizim serimizdeki olgular çeşitli öğretim üyeleri tarafından yapılmış veya yaptırılmış olduğu için deneyimle cerrahi sınır pozitifliği oranında azalma olup olmadığı yönünde bir araştırma yapılmamıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak patolojik evre arttıkça cerrahi sınır pozitifliğinde arttığını tespit ettik.^[31,32] Pozitif cerrahi sınırın tedavi başarısızlık oranını anlamlı şekilde arttıran kötü bir prognostik belirteç olduğu konusunda bir fikir birliği olsa da bunun gibi hastalar için belirlenmiş standart bir tedavi yöntemi yoktur ve hastaların hepsinde klinik progresyon görülmeyeceği açıktır.^[33,34] Hastanın sağlığı, tümör özelliği ve fonksiyonel sonuçlara bağlı olarak periyodik PSA ölçümleri ile takip, radyoterapi ile adjuvan tedavi ve/veya hormonal deprivasyon tedavisi veya relaps görülen hastalar için salvage tedavi bu hasta grubundaki tedavi seçenekleridir. Yakın zamanda çeşitli nomogramlar geliştirilmiştir. Bu nomogram-

larda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası klinik evre, serum total PSA düzeyi, PİB Gleason toplamı, ameliyat Gleason toplamı, patolojik evre ve cerrahi sınır durumu kullanılmış ve ameliyat sonrası total PSA nüksü konusunda öngöründe bulunulmuştur. Klinik ve histopatolojik değerlendirmeler ve bu nomogramların kullanılması ile cerrahi sınır pozitifliğinden mümkün olduğunca kaçınmak mümkün olacaktır. Bu etkenlerden sadece cerrahi sınır durumu cerrahi teknik ile ilgilidir.^[10] Biz genellikle seçilmiş olgular hariç çevre dokulara geniş cerrahi rezeksiyon ile RRP yapıyoruz. Özellikle apikal bölge diseksiyonunu dikkatli yapıyoruz, çünkü cerrahi sınır pozitifliği bu bölgede daha fazla görülüyor.^[35] Verilerimiz, RRP ile tedavi edilmiş erkeklerin, RRP spesmenlerindeki cerrahi sınır tümör pozitifliğinin önemli bir kötü prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur. Bu etki daha önce birçok makalede belgelenmiştir ve bazılarında reddedilmiştir.^[36-39] Patolojik evre, prostat kanserli olgularda prognozu etkileyen en önemli belirteçlerden birisidir.^[13,40] Ancak prostat kanserli olguların klinik olarak doğru evrelenmesi günümüzde halen çözüm bekleyen ciddi bir sorundur. Birçok çalışmada prostat kanserinin klinik evrelendirmesindeki hata payının %7-56 arasında değiştiği gösterilmiştir.^[9,41] Klinik evrelendirmede yapılan yüksek hata oranı nedeniyle hastalar organ sınırlı hastalık ön tanısıyla opere edilmekte fakat cerrahi sonrasında ek tedavi kullanmak zorunda kalmaktadır. Bu çalışmada, PİB ve RRP GS'leri vakaların %59.21'inde aynı idi. Yüksek evreli hastalığı olan erkeklerde ilerlemiş hastalık bulunma olasılığı ve biyokimyasal progresyon riski daha fazlaydı. Daha fazla odaktan biyopsi alınması RRP'de patolojik GS'yi tahmin etmede PİB GS'nin doğruluk oranını arttırmaktadır.

Sonuç olarak, prostat kanserli hastalarda gelişebilecek rekürrensi önceden öngörebilmek için yeni belirteçlere ihtiyaç olmakla birlikte klinik ve patolojik verileri kullanmak şu an için çok daha kolay ve ucuz bir yöntemdir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Fowler JE Jr, Milss SE. Operable prostatic carcinoma: correlations among clinical stage, pathological stage, Gleason histological score and early disease free survival. *J Urol* 1985;133:49-52.
2. Gleason DF, Mellinger GT, The Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group. The prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
3. Bostwick DG. Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994;102:38-56.
4. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens. A proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24:563-9.
5. Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, Sundelin B, Nilsson B, Egeward L. Interobserver reproducibility of modified Gleason score in radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2004;445:17-21.
6. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994;18:796-803.
7. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997;21:566-76.
8. King CR, McNeal JE, Gill H, Presti JC Jr. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:386-91.
9. Walsh PC, Jevvett HJ. Radical surgery for prostate cancer. *Cancer* 1980;45:1906-11.
10. Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy. In: Walsh PC, Retig AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2005. p. 3080-102.
11. Dilliogluligil O, Leibman BD, Kattan MW, Seale-Hawkins C, Wheeler TM, Scardino PT. Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1997;50:93-9.
12. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC Jr. Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications. *Urology* 2007;69:495-9.
13. Garnett JE, Oyasu R, Grayhack JT. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1984;131:690-3.
14. Montie J. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 1996;78:341-4.
15. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-9.
16. Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (A)* 1985;93:67-71.
17. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004;17:292-306.
18. Mikami Y, Manabe T, Epstein JI, Shiraishi T, Furusato M, Tsuzuki T, et al. Accuracy of Gleason grading by practicing pathologists and the impact of education on improving agreement. *Hum Pathol* 2003;34:658-65.
19. Renshaw AA, Schultz D, Cote K, Loffredo M, Ziemba DE, D'Amico AV. Accurate Gleason grading of prostatic adenocarcinoma in prostate needle biopsies by general pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1007-8.
20. Mills SE, Fovvler JE. Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. *Cancer* 1986;57:346-9.
21. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169:136-40.
22. Makhlof AA, Krupski TL, Kunkle D, Theodorescu D. The effect of sampling more cores on the predictive accuracy of pathological grade and tumour distribution in the prostate biopsy. *BJU Int* 2004;93:271-4.
23. Coogan CL, Latchamsetty KC, Greenfield J, Corman JM, Lynch B, Porter CR. Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score. *BJU Int* 2005;96:324-7.
24. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Dorey F, et al. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is a significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from the search database. *J Urol* 2003;169:2136-41.
25. Freedland SJ, Aronson WJ, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al. Comparison of percentage of total prostate needle biopsy tissue with cancer to percentage of cores with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy: Results from the search database. *Urology* 2003;4:742-7.
26. Sved PD, Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol* 2004;172:98-102.
27. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1844-9.
28. Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol* 2002;167:2453-6.

29. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, Leibovich BC, Bergstralh EJ, Slezak J, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;95:1215-9.
30. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol* 2000;163:1171-7.
31. Orvieto MA, Alsikafi NF, Shalhav AL, Laven BA, Steinberg GD, Zagaja GP, et al. Impact of surgical margin status on long-term cancer control after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;98:1199-203.
32. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174:903-7.
33. Ohori M, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT, Lerner SP. Pathological features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. *J Urol* 1999;161:500-4.
34. Simon MA, Kim S, Soloway M. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 2006;175:140-5.
35. Khan MA, Partin AW. Surgical margin status after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2005;95:281-4.
36. Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention, and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998;160:299-315.
37. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154:1818-24.
38. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto C, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1395-400.
39. Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U, Haese A, Hammerer P, Fernandez S, et al. Early prostatespecific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics. *Eur Urol* 1999;36:21-30.
40. Epstein JI. The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 1996;78:350-6.
41. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathological features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer* 1972;30:5-13.

Yazışma (Correspondence): Doç. Dr. Abdullah Armağan.
Kurtuluş Mah. 119. Cad. Önder Sok. No: 24/6 32040
Isparta, Türkiye.
Tel: 0246 211 24 05 e-posta: osmanergun77@mynet.com