

Klinik Çalışma

GLEASON SKORUNA ETKİ EDEN PARAMETRELER KULLANILARAK TRANSREKTAL PROSTAT BİOPSİ SONUÇLARI İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNİN UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özgür Haki YÜKSEL¹, Aytaç ŞAHİN¹, Ahmet ÜRKMEZ², Ayhan VERİT¹

ÖZET:

Amaç: Prostat kanserine yönelik olarak tedavi planının oluşturulmasında en önemli parametrenin Gleason skoru olduğunu bilmekteyiz. Çalışmamızın amacı Gleason skoruna etki eden parametreleri gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza, Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde 2008 ve 2016 yılları arasında transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde ince iğne prostat biyopsisi ile prostat kanseri tanısı alıp, radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan toplam 114 erkek hasta dahil edildi. Hastaların yaş, biyopsi öncesi prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri, biyopsi öncesi vücut kitle indeksi (VKİ), biyopsi işlemine başlamadan TRUS ile ölçülen prostat volümleri ile TRUS eşliğinde yapılmış olan prostat biyopsileri sonucu elde edilmiş patoloji sonuçları ve cerrahi işlem sonrası patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. Karşılıklı uyumun değerlendirilmesinde kappa katsayısı kullanıldı.

Bulgular: Tüm olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında orta düzeyli (%38.3) uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı: 0.383; p:0.001; p<0.01). Toplamda olguların %66.7'sinde (76/114) sonuçlar uyumlu bulunmuştur. PSA, prostat volümü, yaş ve VKİ ayrı ayrı değerlendirildiğinde de bu uyumun buna paralel olarak %60 ile %70 arasında değiştiği gözlenmiştir.

Sonuç: Literatürde bu uyuma yönelik çok sayıda çalışma ve buna paralel olarak çok geniş aralıkta oranlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da litera-

türle uyumlu sonuçlar mevcuttur. Ancak Gleason skoruna etki eden parametreler ayrı ayrı değerlendirildiğinde benzer uyum oranları gözlense de tek değişkenli analizler ile nomogramlara eklenebilecek yeni parametrelerin bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri; Gleason skoru uyumu; vücut kitle indeksi; nomogram; prostat spesifik antijen

EVALUATION OF THE AGREEMENT BETWEEN HISTOPATHOLOGY RESULTS OF TRANSRECTAL BIOPSY, AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS USING PARAMETERS EFFECTING GLEASON SCORES ABSTRACT:

Objective: We know that Gleason score is the most important parameter in the decision-making process for the construction of a treatment plan for prostate cancer. The objective of our study is to review the parameters effecting Gleason score.

Material and Methods: A total of 114 male patients who had undergone radical retropubic prostatectomy (RRP) in the Urology Clinics of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between the years 2008, and 2016 with the diagnosis of prostate cancer based on the histopathology results of transrectal ultrasound-guided (TRUS) fine-needle transrectal biopsy specimens were included in the study. Age, pre-biopsy prostate specific antigen (PSA) levels,

1. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

2. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

body mass indices (BMIs), and prostate volumes of the patients measured with the help of TRUS, histopathology results of prostate biopsy, and RRP specimens were retrospectively analyzed. For the evaluation of mutual agreement kappa coefficient was used.

Results: In all cases, a moderate level (38.3 %) of agreement was seen between biopsy, and surgical specimens (kappa coefficient of agreement: 0.383; p:0.001; p<0.01). Overall, in 66.7 % (76/114) of the cases the results were in agreement. When PSA, prostate volume, age, and BMI were evaluated separately, this rate of agreement changed between 60, and 70 %, in parallel with these results.

Conclusion: In the literature, sample number of studies on the agreement between these parameters with agreement rates varying within a wide spectrum. In our study we also obtained results consistent with those cited in the literature. Although when parameters effective on Gleason score were evaluated separately similar rates of agreement have been observed, we think that new parameters, which can be included in univariate analyses, and nomograms will be identified in the near future.

Key words: Prostate cancer; Gleason score; body mass index; nomograms; prostate specific antigen

GİRİŞ

Prostat kanserinde güncel tanı yöntemleri; parmakla rektal muayene (PRM), serum prostat spesifik antijen (PSA)'i ve sistematik ince iğne biyopsi ile birlikte yapılan transrektal ultrason (TRUS) kombinasyonunun etkin kullanımını içerir. Günümüzde prostat kanserinin histopatolojik derecelendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan sistem Gleason derecelendirme sistemidir. Bu sistemde, incelenen spesimde sıklıkla görülen glandüler şekle 'primer grade' ve en sık görülen ikinci glandüler şekile ise 'sekonder grade' denir. Primer ve sekonder grade toplanarak 'Gleason skoru' (GS) elde edilir. Prostat kanserinin GS' si kanserin biyolojik davranışı hakkında bilgi veren en önemli veridir. Gleason skorunun yüksek olması kanserin agresifliğinin göstergesidir. Pros-

tatektomi spesmeninden elde edilen Gleason skorunun, hastalığın prognozunu tahmininde güvenilir bir veri olduğu kanıtlanmıştır. İğne biyopsilerinden elde edilen biyopsi materyalinin histolojik Gleason skoru ise hastalığın prognozunu klinik olarak belirlenmesinde ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir veridir. Son yıllardaki yayınlarda, biyopsi ve radikal prostatektomi spesmenleri arasındaki Gleason skoru uyumsuzluğunun azalarak devam ettiği bildirilmektedir. Biyopside, GS 2-4 tanısının konulamaması ve GS 9-10 tanısının da oldukça nadir görülmesi sonucu Gleason skorunun 6-8 gibi daha dar bir skor aralığında tanımlanabilmesi ve özellikle oldukça küçük alınmış biyopsi örneklerinde patolojiler arasında farklı histopatolojik değerlendirmenin yapılabilmesi, bu uyumsuzluğun oluşmasında en önemli nedenlerdir^{1,2}. Diğer yandan, prostat kanserlerinin çok odaklı ve heterojen yapıda olması da bu duruma katkıda bulunmaktadır^{3,4}. Ancak Gleason skoruna etki eden parametrelere ilişkin çalışmalar buna kıyasla oldukça azdır.

Çalışmamızda, Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde TRUS eşliğinde ince iğne prostat biyopsisi ile prostat kanseri tanısı alıp radikal prostatektomi yapılan hastaları yaş, PSA değeri, prostat volümü ve vücut kitle indeksi (VKİ) olmak üzere 4 farklı parametre eşliğinde ince iğne biyopsi spesmenlerinin Gleason skorları ile prostatektomi spesmenlerinin Gleason skorları arasındaki uyumu araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde 2008 ve 2016 yılları arasında transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde ince iğne prostat biyopsisi ile prostat kanseri tanısı alıp, radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan toplam 114 erkek hasta dahil edildi. Hastaların yaş, biyopsi öncesi PSA düzeyleri, biyopsi öncesi VKİ'leri, biyopsi işlemine başlanmadan TRUS ile ölçülen prostat volümleri ile TRUS eşliğinde yapılmış olan prostat biyopsileri sonucu elde edilmiş patoloji sonuçları ve cerrahi işlem sonrası patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Biyopsi ve cerrahi spesmenlerinin histopatolojik incelemeleri Gleason skoru sonuçlarına göre 6 gruba bölünerek 0,1,2,3,4 ve 5 olmak üzere numaralandırıldı. Grup 0: Gleason 2+3=5, grup 1: Gleason 3+2=5, grup 2: Gleason 3+3=6, grup 3: Gleason 3+4=7, grup 4: Gleason 4+3=7, grup 5: Gleason 4+4=8 ve üzeri olarak ifade edildi.

Biyopsi ve cerrahi spesmenlerinin histopatolojik incelemelerinden elde edilen Gleason skorlarını; yaş, PSA değeri, prostat volümü ve hastaların VKİ'leri gözetilerek oluşturduğumuz hasta grupları içinde karşılaştırdık.

İstatistiksel İncelemeler: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Kappa istatistiği kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

2008 – 2016 yılları arasında prostat kanseri tanısıyla RRP operasyonu yapılan 114 hastanın kayıtlarına ulaşıldı. Bu hastaların prostat biyopsileri 12 kadran olarak yapılmıştır. Hastaların biyopsi spesmenlerinin Gleason skorları incelendiğinde 10 hastanın Gleason skoru 5, 82 hastanın Gleason skoru 6, 21 hastanın Gleason skoru 7 ve 1 hastanın Gleason skoru 8 olarak değerlendirilmiştir. RRP spesmenlerinin Gleason skorları incelendiğinde ise 6 hastanın Gleason skoru 5, 65 hastanın Gleason skoru 6, 41 hastanın Gleason skoru 7 ve 2 hastanın Gleason skoru 8 olarak değerlendirilmiştir. Çalışma parametrelerinin dağılımları Tablo 1' de görülmektedir.

Tüm olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında orta düzeyli (%38.3) uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı: 0.383; $p:0.001$; $p < 0.01$). Toplamda olguların %66.7'sinde (76/114) sonuçlar uyumlu bulunmuştur (Şekil 1).

65 yaş altı olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında orta düzeyli (%34.4) bir uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı: 0.344; $p:0.001$; $p < 0.01$).

65 yaş ve üzeri olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında ekseriyetle (%41.3) bir uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı: 0.413; $p:0.001$; $p < 0.01$).

Vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 'nin altında olan ol-

gularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında orta düzeyli (%38) bir uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı: 0.380; $p:0.001$; $p < 0.01$). Toplamda olguların %65.5'inde sonuçlar uyumlu bulunmuştur.

Vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 ve üzerinde olan olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında orta düzeyli (%38.5) bir uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı:0.385; $p:0.001$; $p < 0.01$). Toplamda olguların %67.4'ünde sonuçlar uyumlu bulunmuştur.

PVO düzeyi 80'nin altında olan olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında orta düzeyli (%37.8) bir uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı:0.378; $p:0.001$; $p < 0.01$). Toplamda olguların %66.2'sinde sonuçlar uyumlu bulunmuştur.

PVO düzeyi 80 ve üzerinde olan olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında ekseriyetle (%43.4) uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı:0.434; $p:0.001$; $p < 0.01$). Toplamda olguların %70.8'inde sonuçlar uyumlu bulunmuştur.

PSA düzeyi 10'uin altında olan olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında orta düzeyli (%38.9) bir uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı:0.389; $p:0.001$; $p < 0.01$). Toplamda olguların %68.2'sinde sonuçlar uyumlu bulunmuştur.

PSA düzeyi 10 ve üzerinde olan olgularda biyopsi ve cerrahi spesmenleri arasında orta düzeyli (%35.8) bir uyum görülmektedir (Kappa uyum katsayısı:0.358; $p:0.001$; $p < 0.01$). Toplamda olguların %62.1'inde sonuçlar uyumlu bulunmuştur (Tablo 2).

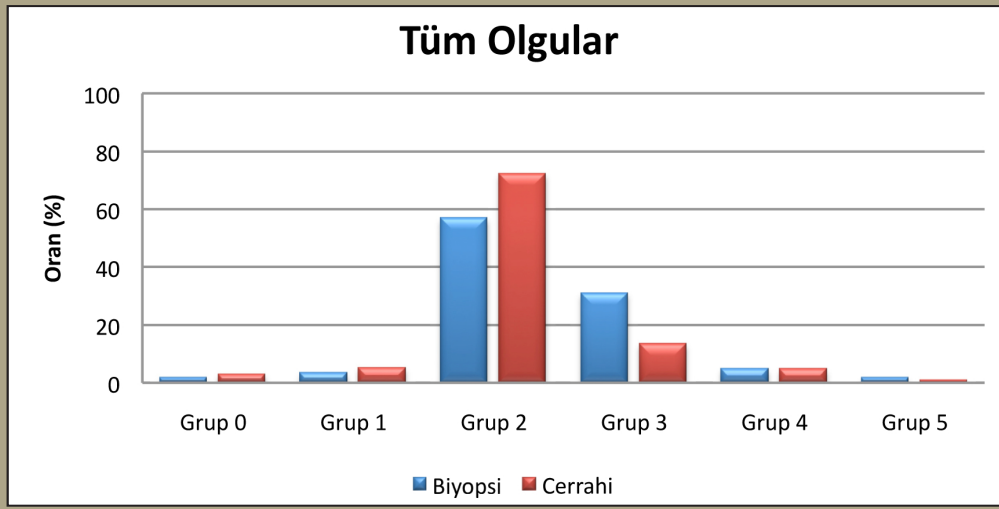
TARTIŞMA

Gleason skoru, ilk kez Gleason ve Mellinger tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır. Prognoz tayininde dünyada en yaygın kullanılan parametredir⁵. Son yıllarda prostat kanserine yönelik yeni tedavi stratejilerinin gelişmesi ve özellikle robotik cerrahinin getirdiği çeşitli kolaylıklar nedeniyle ileri merkezlerde prostat kanserine yönelik cerrahi kararının nispeten zor olgularda dahi daha kolaylıkla verilebileceği göz önünde bulundurulursa biyopsi sonrası prognostik tayininin daha bir önem kazandığı söylenebilir. Prostat kanserinin seyrini öngörmek için tümör evresi, Gleason histolojik skoru ve serum PSA düzeyi gibi prognostik faktörlerin iyi bilinmesi gerekmektedir. Kanserin histolojik derecesi hastalığın agresifliği ve biyo-

lojik progresyonu hakkında bilgi verir ve prognoz tahmininde kullanılan kriterlerden biridir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki iğne biyopsisi ve radikal prostatektomi spesmenleri arasındaki uyumda iğne biyopsisinde %18-60 “down-grade” %6-25 inde ise “up-grade” olarak raporlandığı gözlenmiştir^{6,7}. 1116 erkek arasında yapılan bir çalışmada korelasyon %53 olarak bulunmuş

ancak %38 “down-grade” ve %9 da “up-grade” olarak raporlandığı gözlenmiştir⁸. Arrabal-Polo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da buna benzer sonuçlar bulunmuştur⁹. Amerika birleşik devletlerinden yapılan bir çalışmada iğne biyopsilerindeki downgrade’ in daha çok GS 6’ nın altında olan olgularda upgrade’ in ise daha çok GS 8’ in üzerinde olan olgularda olduğu gözlemlen-

Şekil 1:



Tablo 1: Çalışma parametrelerinin dağılımları

Yaş (yıl)	47-76	63,69±5,67	
VKİ (kg/m ²)	19-35	25,54±3,24	
Pvol(cc)	12-171	49,76±24,27	
PSA	1,07-47	8,47±5,81	
	n	%	
Yaş	<65	57	50,0
	≥65	57	50,0
VKİ	<25	43	37,7
	≥25	71	62,3
Pvol	<80	102	89,5
	≥80	12	10,5
PSA	<10	85	74,6
	≥10	29	25,4

Tablo 2: Grupların ayrı ayrı biyopsi ve cerrahi spesmenlerinin Gleason skorlamasındaki uyum düzeylerinin değerlendirilmesi

		Gleason Sınıflaması					
Yaş		Grup 0	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<65	Biyopsi	3 (%5,2)	2 (%3,5)	44 (%77,1)	5 (%8,7)	2 (%3,5)	1 (%1,7)
	Cerrahi	1 (%1,7)	1 (%1,7)	34 (%59,6)	17 (%29,8)	3 (%5,2)	1 (%1,7)
≥65	Biyopsi	1 (%1,7)	5 (%8,7)	39 (%68,4)	8 (%14)	4 (%7)	0 (%0)
	Cerrahi	1 (%1,7)	3 (%5,2)	31 (%54,3)	19 (%33,3)	2 (%3,5)	1 (%1,7)
		Gleason Sınıflaması					
BMI		Grup 0	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<25	Biyopsi	2 (%4,5)	3 (%6,8)	31 (%70,4)	5 (%11,3)	2 (%4,5)	1 (%2,2)
	Cerrahi	2 (%4,5)	2 (%4,5)	24 (%54,5)	14 (%31,8)	1 (%2,2)	1 (%2,2)
≥25	Biyopsi	2 (%2,8)	3 (%4,2)	51 (%72,8)	10 (%14,2)	3 (%4,2)	1 (%1,4)
	Cerrahi	1 (%1,4)	2 (%2,8)	41 (%58,5)	21 (%30)	4 (%5,7)	1 (%1,4)
		Gleason Sınıflaması					
PVO		Grup 0	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<80	Biyopsi	3 (%2,9)	6 (%5,9)	74 (%72,5)	14 (%13,7)	4 (%3,9)	1 (%1,0)
	Cerrahi	2 (%1,9)	4 (%3,9)	57 (%55,8)	32 (%31,3)	5 (%4,9)	2 (%1,9)
≥80	Biyopsi	1 (%8,3)	0 (%0)	8 (%66,6)	2 (%16,6)	1 (%8,3)	0 (%0)
	Cerrahi	0 (%0)	0 (%0)	7 (%58,3,5)	4 (%33,3)	0 (%0)	1 (%8,3)
		Gleason Sınıflaması					
PSA		Grup 0	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<10	Biyopsi	2 (%2,3)	5 (%5,9)	62 (%73,8)	12 (%14,2)	2 (%2,3)	1 (%1,1)
	Cerrahi	2 (%2,3)	3 (%3,5)	53 (%63)	23 (%27,3)	2 (%2,3)	1 (%1,1)
≥10	Biyopsi	2 (%6,6)	1 (%3,3)	19 (%63,3)	4 (%13,3)	3 (%10)	1 (%3,3)
	Cerrahi	0 (%0)	0 (%0)	15 (%50)	11 (%36,6)	3 (%10)	1 (%3,3)

miştir¹⁰. Biyopsi ve prostatektomi GS uyumunun değişimini araştıran yakın zamanda yayınlanmış 14 yılı kapsayan bir çalışmada, 1363 olguda uyumun %59 olduğu, biyopside %32 oranında düşük ve %9 oranında yüksek derecelendirme yapıldığı bildirilmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda toplamda olguların %66.7'sinde (76/114) sonuçlar uyumlu bulunmuştur ve literatürle uyumludur.

Gleason skorlamasında örnekleme hataları, gözlemciler arası uyumsuzluk¹² ve prostat kanserinin sıklıkla multifokal olması¹³⁻¹⁶ gibi nedenler biyopsi ve radikal prostatektomi Gleason skorları arasında tanısız uyumsuzluk yaşanmasının en önemli nedenleridir. Gleason skor uyumsuzluğu azaltmak üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Epstein ve arkadaşlarının, son yıllarda Gleason skorlama

sisteminde yapmış olduğu modernizasyonun, uyumsuzluk riskinin azaltılmasına katkıda bulunmakla birlikte hala yeterli uyumun sağlanamadığı görülmektedir¹⁷.

Gleason skor korelasyon uyumsuzluğunu açıklayacak parametrelerden bir diğeri de radikal prostatektomi ile biyopsi arasında geçen zaman olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların birisinde, bu uyumsuzluğun daha ziyade düşük evrelenenler hastalar için olduğu gösterilmiştir¹⁸. Yine bu uyumsuzluğu açıklayacak kor sayısı ve biyopsi kor uzunluğu, yaş ve gland sayısı ile ilişkin çalışmalar da mevcuttur¹⁹.

Çalışmamızın kısıtlayıcı unsurları retrospektif olması ve gruplar arasında “down-grade” ve “up-grade” saptayabilecek örneklem küçüklüğü olması sayılabilir. Bizim bu çalışmayı dizayn etmedeki amacımız yukarıda sayılan bir çok parametreye ilişkin bilgileri derlemenin yanı sıra çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak VKİ gibi parametrelere yer vermek ve bu parametreleri tek başına irdelemenin prognoz tayininde Gleason skorunun etki gücünü arttırmaya dair fayda sağlayabileceğini belirtmektir.

KAYNAKLAR:

1. Epstein JI. Gleason score 2-4 Adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. A diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:477- 8.
2. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, et al. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:566- 76.
3. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999; 281:1395-400.
4. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol*. 1992; 23:258- 66.
5. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010; 183:433-40.
6. Pérez, José Llanos, Eduardo Tejera Puente, Elena Izquierdo Kulich, Juvencio A. Betancourt MAr, Manuel Nistal, Pilar Gonzalez Peramato, Mar RoyuelaGarcía, José Manuel Nieto Villar, and María De Miguel. “Relationship between tumor grade and geometrical complexity in prostate cancer.” *bioRxiv* 2015: 015016.
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. Kvåle R, Møller B, Wahlqvist R, Fosså SD, Berner A, Busch C, Kyrdaalen AE, Svindland A, Viset T, Halvorsen OJ. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int*. 2009; 103:1647-54.
9. Arrabal-Polo MA, Jiménez-Pacheco A, Mijan-Ortiz JL, Arrabal-Martín M, Valle-Díaz de la Guardia F, López-Carmona Pintado F, López-León VM, Merino-Salas S, Tinaut-Ranera J, Zuluaga-Gómez A. Relationship between biopsy Gleason score and radical prostatectomy specimen Gleason score in patients undergoing sextant vs 12 core biopsies. *Arch Esp Urol*. 2010; 63:791-6.
10. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*. 2008; 72:177-82.
11. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, et al. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology* 2008; 72:177-82.
12. Müntener M, Epstein JI, Hernandez DJ, et al. Prognostic Significance of Gleason Score Discrepancies between Needle Biopsy and Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2008; 53:767-76.
13. Gonzalgo ML, Bastian PJ, Mangold LA, et al. Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2006; 67:115-9.
14. Chun FK-H, Steuber T, Erbersdobler A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol*. 2006; 49:820-6.
15. King CR, Patel DA, Terris MK. Prostate biopsy volume indices do not predict for significant Gleason upgrading. *Am J Clin Oncol*. 2005; 28:125-9.
16. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology*. 2006; 67:379-83.
17. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:1228-42.
18. Divrik RT, Eroglu A, Sahin A, Zorlu F, Ozen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol*. 2007; 25:376-82.
19. Reis LO, Sanches BC, de Mendonça GB, Silva DM, Aguiar T, Menezes OP, Billis A. Gleason underestimation is predicted by prostate biopsy core length. *World J Urol*. 2015; 33:821-6.