



OPEN ACCESS

# Biyopsiden Radikal Prostatektomiye Prostat Kanserinin Derece Yükselmesi ve Düşmesini Predikte Eden Faktörler: Bildiklerimiz Değişti mi?

## Factors Predicting the Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Has What We Know Changed?

① Batuhan Ergani<sup>1</sup>, ② Mehmet Yiğit Yalçın<sup>2</sup>, ③ Mert Hamza Özbilen<sup>2</sup>, ④ Hayal Boyacıoğlu<sup>3</sup>, ⑤ Yusuf Özlem İlbey<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atıf:** Ergani B, Yalçın MY, Özbilen MH, Boyacıoğlu H, İlbey YÖ. Factors Predicting the Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer From Biopsy to Radical Prostatectomy: Has What We Know Changed? J Tepecik Educ Res Hosp 2022;32(2):186-94

### Öz

**Amaç:** Gleason skor (GS), prostat kanserinin agresifliği ve progresyonu ile yüksek oranda ilişkilidir. Literatür verilerine göre biyopsi GS'si ile radikal prostatektomi (RP) GS'si arasındaki korelasyon ilginç bir şekilde, çok düşük olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, prostat kanserli hastalarda ameliyat öncesi klinik ve patolojik değişkenlerin biyopsi ve RP arasında tümör derecesi değişikliklerinin ve korelasyonunun öngörülmesindeki etkisini değerlendirmek ve eski literatür verileri ile yeni sonuçlarımızı karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** Kliniğimizde Ocak 2017 ile Mart 2020 tarihleri arasında prostat biyopsisi yapıp ardından RP uygulanan 229 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Derece yükselmesi ve düşmesi olan gruptaki hastaların demografik verileri, derece yükselmesi ve düşmesini predikte eden preoperatif ve postoperatif değişkenler; derece yükselmesi olmayan kontrol grubunun verileri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalarımızın 123'ünde (%53,7) prostat biyopsisi ile RP spesmen patolojileri arasında GS yönünden korelasyon saptanırken; 72 (%31,4) hastada derece yükselmesi ve 34 (%14,8) hastada ise derece düşmesi olduğu görüldü. Derece yükselmesini predikte edebilecek faktörlerden RP'deki prostat ağırlığı, cerrahi sınır pozitifliği, ekstrapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonunun; derece düşmesini predikte edebilecek faktörlerden ise preoperatif total PSA değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

**Sonuç:** Biyopsi GS'sinin gerçek hastalık derecesini tahmin etmedeki genel doğruluğu ciddi şekilde sınırlıdır. Nitekim biyopsi ile RP GS'si arasındaki uyumsuzluk nedeniyle neredeyse prostat kanserinin gerçek evresinin yarısının tahmin edilemediği bir hastalık olduğu sonucuna biz de ulaştık. Sonuçlarımızın literatürle paralel oluşu bildiklerimizin henüz değişmediğini göstermektedir. Mevcut standart klinik ve patolojik değişkenler, klinik kullanım için yeterince öngörücü olmadığından, derece yükselme ve düşmeyi daha iyi tahmin etmek için ek araçlara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Derece düşmesi, derece yükselmesi, prostat biyopsisi, prostat kanseri, radikal prostatektomi



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Batuhan Ergani, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Konya, Türkiye  
**Tel.:** +90 531 505 80 35 **E-posta:** batuhan-133@hotmail.com  
**ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4667-855X

**Geliş tarihi/Received:** 09.08.2020

**Kabul tarihi/Accepted:** 01.10.2020

## Abstract

**Objective:** Gleason score (GS) is highly correlated with the aggressiveness and progression of prostate cancer. According to literature data, the correlation between biopsy GS and radical prostatectomy (RP) GS is reported to be very low interestingly. Aim of this study is to evaluate effect of preoperative clinical and pathological variables on predicting tumor grade changes and correlation between biopsy and RP in patients with prostate cancer and to compare old literature data with our new results.

**Methods:** Between January 2017 and March 2020; 229 patients who underwent prostate biopsy and then underwent RP were included in the study. Medical records of these patients were reviewed retrospectively. Demographic data of patients in group with upgrade and downgrade, preoperative and postoperative variables predicting upgrading and downgrading; it was compared with the data of the control group without upgrade or downgrade.

**Results:** In 123 of our patients (53.7%), there was a correlation between prostate biopsy and RP specimen pathologies in terms of GS; upgrading was observed in 72 (31.4%) patients and downgrading in 34 (14.8%) patients. Prostate weight in RP, positivity of surgical margins, extracapsular extension and seminal vesicle invasion were found to be among the factors that could predict the upgrading and preoperative total PSA value was found to be among the factors that could predict the downgrading with statistically significant effect.

**Conclusion:** Overall accuracy of biopsy GS in predicting true disease grade is severely limited. As a matter of fact, we came to the conclusion that almost half of true stage of prostate cancer is an unpredictable disease due to the incompatibility between biopsy and RP GS. Fact that our results are in line with the literature shows that what we know has not changed yet. Since current standard clinical and pathological variables are not sufficiently predictive for clinical use, additional tools are needed to better predict upgrading and downgrading.

**Keywords:** Downgrading, upgrading, prostate biopsy, prostate cancer, radical prostatectomy,

## Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir ve akciğer kanserinden sonra kansere bağlı mortalitenin ikinci en sık nedenidir<sup>(1)</sup>. Prostat kanseri tanısı esas olarak parmakla rektal muayene (PRM), serum prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü ve transrektal veya transperineal ultrason kılavuzluğunda biyopsilerle yapılır<sup>(2)</sup>. Gleason derecelendirme sistemi prostat adenokarsinom derecesini değerlendirmek için yaygın olarak kabul edilmektedir<sup>(3)</sup>. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grubu biyopsi örneklerinin değerlendirmesinde tekrarlanabilirliği ve güvenilirliğini artırmak için Gleason derecelendirmesini güncelledi<sup>(4)</sup>. Çünkü prostat kanserinin prognostik ve terapötik tedavisi açısından Gleason skorunun (GS) doğru bir şekilde belirlenmesi çok önemlidir.

Birkaç çalışma ISUP konferansının Gleason modelinin uyumu ve prognostik grubun olası değişimi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Billis ve ark.<sup>(5)</sup> prostat iğne biyopsisi ve ardından radikal prostatektomi (RP) uygulanan 172 hastayı değerlendirmiş ve ISUP konferans değişikliklerinin Gleason paternlerinin değerlendirilmesi ve bunun sonucunda prognostik grupta meydana gelen değişiklik üzerinde anlamlı bir etki tanımlamıştır. Örneklerin yeniden değerlendirilmesinden sonra, olguların sırasıyla %16,8 ve %0,6'sında 1 veya hatta 2 puanlık bir artış gözlenmiştir.

Prostat biyopsisi ile alınan kor örneklemelerinin histolojik incelemesi ile elde edilen GS, progresyon için bağımsız

bir prognostik faktördür<sup>(6)</sup>. Uygun tedavi seçimi veya standart RP tekniğinin (lenf nodu ve/veya sinir koruyucu) cerrahi modifikasyonlarının uygulanması hakkında karar verdiğimizde GS oldukça dikkate alınır. Ayrıca postoperatif evre ve advers patolojinin varlığı ile büyük ölçüde ilişkilidir<sup>(7,8)</sup>. GS, prostat kanserinin agresifliği ve progresyonu ile yüksek oranda ilişkili olduğundan, doğru belirlenmesi, her hasta için en iyi tedaviye (aktif izlem, bekle-gör, radikal cerrahi, hormon tedavisi) karar vermede çok önemli olan kritik bir noktada yer almaktadır<sup>(9,10)</sup>.

Biyopsi sonrası elde edilen GS son yıllarda RP dışında radyoterapi veya sadece iğne biyopsileri ile takip edilen aktif izlem gibi tedavi gören erkeklerde nispi bir artışla daha büyük önem kazanmıştır. Prostat iğne biyopsisinde sadece düşük derecelendirmeden kaynaklanan yetersiz tedavi potansiyeli yoktur, aynı zamanda biyopsileri aşırı derecelendirilmiş erkekler için aşırı tedavi (yani ek radyoterapi, hormonoterapi gibi), endişe kaynağı olmaya devam etmektedir<sup>(11)</sup>. Bazı araştırmacılar biyopsi GS'si ile RP'den elde edilen spesimenin patolojik incelemesi sonucu elde edilen GS arasındaki korelasyonu incelemişler. İlginç bir şekilde, çok düşük bir pozitif korelasyon bildirilmiştir (bazı çalışmalar %25 pozitif korelasyon elde etmektedir)<sup>(12,13)</sup>. Bazı çalışmalara göre de biyopsi ve RP GS'leri olguların sadece %45'inde eşleşmektedir<sup>(14-16)</sup>. Bu muhtemelen GS derecelendirmesindeki gözlemcinin kendisindeki ve gözlemciler arası değişkenlikten ve biyopsi örnekleme hatasından kaynaklanmaktadır<sup>(17)</sup>. Derece yükseltme ve

düşürmeyi öngören faktörler tanımlanabilirse, bu faktörler biyopsi GS'sinin kanserin biyolojik potansiyelini tahmin etmede ne kadar güvenilir olduğunu belirlemeye yardımcı olmak için kullanılabilir.

Bu çalışmanın amacı, prostat kanserli hastalarda ameliyat öncesi klinik ve patolojik değişkenlerin biyopsi ve RP arasında tümör derecesi değişikliklerinin ve korelasyonunun öngörülmesindeki etkisini değerlendirmek ve eski literatür verileri ile yeni sonuçlarımızı karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2017 ile Mart 2020 tarihleri arasında prostat biyopsisi yapıp sonucunda lokalize/lokal ileri prostat kanseri saptanan ve ardından retropubik RP veya Robot Yardımlı Laparoskopik RP (RALP) uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Prostat kanseri için ameliyat öncesi tedavi alan (radyoterapi ve/veya hormonoterapi), tıbbi kayıtları eksik olan, daha önce benign prostat obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edilen ve transüretal prostat rezeksiyonu (evre T1a ve T1b) sonrası prostat kanseri teşhisi konan hastalar prostat hacmindeki değişiklik, PSA değişikliği ve PSA dansitesi hesaplaması nedeniyle herhangi bir etkiden uzak tutmak amacıyla çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta toplam 229 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, aktif izlem varlığı, cerrahi türü, biyopsi ile operasyon arası geçen süre, preoperatif serbest ve total PSA değerleri ile bunların birbirine oranları, transabdominal ultrasonografi ile hesaplanan prostat hacmi, preoperatif PSA dansitesi, preoperatif birinci ve ikinci GS'si, perinöral invazyon varlığı, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi varlığı, prostat enflamasyonu varlığı, alınan biyopsi kor sayısı, pozitif biyopsi kor sayısı ve yüzdesi, postoperatif tümör GS'si, operasyondaki prostat ağırlığı ve tümör hacmi, cerrahi sınır durumu, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu, patolojik lenf nodu tutulumu ve sayısı gibi değişkenler incelendi.

Çalışmaya alınan hastalar prostat biyopsisindeki GS'nin RP'deki GS'ye göre derece yükselmesi olanlar, derece düşmesi olanlar ve biyopsi GS ile operasyonel GS'si korele olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışma yukarıda belirtilen değişkenlerin derece yükselmesi olan ve derece düşmesi olan grup verilerinin derece değişimi olmayan grup (kontrol grubu) verileri arasında karşılaştırılacak şekilde dizayn edildi. Bu çalışmada amaçlanan, kontrol grubu ile derece düşmesi olan grubu ve kontrol grubu ile

derece yükselmesi olan grubu ayrı ayrı karşılaştırmaktır. Ancak bu şekilde derece yükselmesi ve düşmesini predikte edebilecek faktörler bulunabilirdi. Bu sebeple üç grup arasında karşılaştırma yapılması planlanmamış olup iki grup karşılaştırmalarında bağımsız iki örnek testleri ile istatistiksel analizler yapılmıştır.

Preoperatif serbest ve total PSA; PRM, transrektal ultrason veya biyopsi öncesi ölçüldü. Tüm hastalara uygulanan biyopsi transrektal yolla yapıldı. PSA dansitesi preoperatif total PSA değerinin ve prostat hacmine bölünmesiyle hesaplandı. Operasyonlar 2 şekilde; açık retropubik RP veya posterior yaklaşımlı transperitoneal RALP [da Vinci S® robot sistemi (Sunnyvale, CA, ABD)] şeklinde gerçekleştirildi. Pelvik lenfadenektomi ve/veya sinir koruyucu cerrahi, Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu'nun endikasyonlarına uygun olarak yapıldı<sup>(18)</sup>. Postoperatif tüm spesimen bütünüyle histolojik inceleme için patolojiye gönderildi ve histolojik rapor 2009 Tümör - Nod - Metastaz'a göre işlenerek tümör karakteristikleri elde edildi. Genel biyopsi GS, en yüksek GS'ye sahip kora; multifokal hastalığı olan RP olgularında ise genel GS en yüksek GS'ye sahip nodüle dayanıyordu. Hastalar tüm işlemler öncesinde sözel olarak bilgilendirildikten sonra yazılı olarak onam formları alındı.

Prognostik GS grupları 6, 3+4=7, 4+3=7, 8 ve 9-10 idi. Bu gruplama ISUP sınıflamasına dayanarak belirlendi. Bu sınıflamada GS toplamına göre 1 en iyi 5 en kötü prognostik sınıf olacak şekilde 5 kategoriye ayrıldı. Derece Grup 1 olgularda GS 6 veya altında; GS 7 olan kanserler farklı prognozlarını yansıtmak adına 2 ayrı gruba ayrılarak derece Grup 2, GS 3+4=7 olan olgulardan; derece Grup 3, GS 4+3=7 olan olgulardan oluşur. Derece Grup 4 en heterojendir ve GS 8 olan tüm olgulardan oluşur (3+5=8, 5+3=8 veya 4+4=8). Son olarak, derece Grup 5, GS 9 veya büyük olan olgulardan oluşur (4+5=9, 5+4=9 veya 5+5=10)<sup>(19)</sup>. Prostatektomi örneğindeki GS'nin biyopsi GS'sinden daha büyük olduğu tespit edildiğinde, derece yükselme olarak tanımlanırken, düşüş ise bunun tam tersi olarak tanımlandı. Biyopside GS 3+4=7 saptanan fakat RP GS'si 4+3=7 olan hastalar da derecede yükselme olan hastalar grubunda değerlendirildi. Bunun tam tersi olan durum ise yani; biyopside GS 4+3=7 saptanan fakat RP GS'si 3+4=7 olan hastalar da derecede düşme olan hastalar grubunda olacak şekilde değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin ilk olarak tanımlayıcı istatistikleri (aritmetik ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum vb.) hesaplanmıştır. Shapiro-Wilk

testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu durumunda gruplar arası karşılaştırmalarda Independent Sample t-testi, normallik varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi ile analizler yapılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde, oranların karşılaştırılmasında Z testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan parametrelerde, independent sample t-testi, Z testi, normal dağılıma uymayan parametrelerde Mann-Whitney U testi ile istatistiksel analizler yapılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, US) ve Minitab 17.0 paket programı kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastalardan 12'si hariç tutulma kriterlerine sahip olduklarından dolayı çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan toplam 229 hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Bu hastaların preoperatif karakteristikleri ve operasyonel sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Bulgularımıza göre 123 (%53,7) hastanın prostat biyopsisi ile RP spesmen patolojisi arasında GS yönünden korelasyon saptanırken; 72 (%31,4) hastada derece yükselmesi ve 34 (%14,8) hastada ise derece düşmesi olduğu görüldü. Derecelerin ISUP sınıflamasına göre belirlendiği prostat biyopsisi ile RP spesmen patolojilerinin GS özelindeki analizi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3'te prostat biyopsisine göre RP GS'de yukarıda belirtilen derece yükselme kriterlerini taşıyan hastaların sonuçları mevcuttur. Bu sonuçlara göre derece yükselmesini predikte edebilecek faktörlerden preoperatif verilerde bir farklılık saptanmazken RP'deki prostat ağırlığı, cerrahi sınır pozitifliği, ekstrakapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu sonuçlara göre RP'deki düşük prostat ağırlığı, cerrahi sınırdaki pozitiflik, ekstrakapsüler yayılımın olması ve seminal vezikül tutulumunun derece yükselmesinde etkili prediktörler olduğu söylenebilir.

Tablo 4'te prostat biyopsisine göre RP GS'de yukarıda belirtilen derece düşme kriterlerini taşıyan hastaların sonuçları mevcuttur. Bu sonuçlara göre derece düşmesini predikte edebilecek faktörlerden postoperatif verilerde bir farklılık saptanmazken preoperatif total PSA değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuca göre yüksek preoperatif total PSA değerinin derece düşmesinde etkili bir prediktör olduğu söylenebilir.

**Tablo 1. Hasta karakteristikleri**

Yaş (yıl)	
- Ortalama±SS	63,56±6,33
- Medyan	64
- Min.-maks.	45-78
Biyopsi ile operasyon arası geçen süre (gün)	
- Ortalama±SS	147,07±137,51
- Medyan	105
- Min.-maks.	15-1400
Serbest PSA (ng/mL)	
- Ortalama±SS	1,18±0,64
- Medyan	1,04
- Min.-maks.	0,14-2,82
Total PSA (ng/mL)	
- Ortalama±SS	9,62±6,74
- Medyan	7,9
- Min.-maks.	0,83±63,70
Serbest/Total PSA (%)	
- Ortalama±SS	0,1423±0,068
- Medyan	0,132
- Min.-maks.	0,029-0,343
Prostat hacmi (mL)	
- Ortalama±SS	44,59±20,90
- Medyan	41
- Min.-maks.	18-120
PSA dansitesi (ng/mL <sup>2</sup> )	
- Ortalama±SS	0,25±0,19
- Medyan	0,19
- Min.-maks.	0,056-0,893
Pozitif biyopsi kor sayısı (n)	
- Ortalama±SS	4,58±2,94
- Medyan	4
- Min.-maks.	1-14
Biyopsi kor sayısı (n)	
- Ortalama±SS	12,65±3,48
- Medyan	12
- Min.-maks.	8-24
Pozitif biyopsi kor yüzdesi (%)	
- Ortalama±SS	52,22±28,79
- Medyan	50
- Min.-maks.	3-100
Biyopside;	
- HGPI (n, %)	42 (%18)
- PNI (n, %)	50 (%22)
- Enflamasyon (n, %)	49 (%21)

**Tablo 1. Devamı**

Biyopsi GS (n,%)	
- 3+3	139 (%60)
- 3+4	48 (%20)
- 4+3	20 (%8)
- 4+4, 3+5, 5+3	15 (%6)
- 4+5, 5+4, 5+5	7 (%3)
RP'deki prostat ağırlığı (gr)	
- Ortalama±SD	52,13±24,78
- Medyan	48
- Min.-maks.	18-249
RP'deki tümör hacmi (mL)	
- Ortalama±SD	15,76±15,16
- Medyan	10
- Min.-maks.	0-90
RP GS (n,%)	
- 3+3	94 (%41)
- 3+4	83 (%36)
- 4+3	20 (%8)
- 4+4, 3+5, 5+3	16 (%6)
- 4+5, 5+4, 5+5	13 (%5)
- Enflamasyon, HGPIN	2,1 (%1)
Lenf nodu tutulumu (n)	7 (%3)
Pozitif cerrahi sınır (n)	104 (%45)
Ekstrakapsüler yayılım (n)	80 (%35)
Seminal vezikül invazyonu (n)	19 (%8)
SS: Standart sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, PSA: Prostat spesifik antijen, GS: Gleason skor, HGPIN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, PNI: Perinöral invazyon, RP: Radikal prostatektomi	

## Tartışma

Preoperatif klinik evre, PSA ve GS, lokalize prostat kanseri olan ve 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olan hastalarda tedaviye karar vermede temel taşlardır<sup>(9)</sup>. GS, yüksek dereceli prostat kanseri olan hastaların fazlaca progresyon riski taşımaları nedeniyle prognoz açısından en önemli prediktör olarak kabul edilir<sup>(10,20)</sup>. Ayrıca, bu hastalar definitif tedavilerden sonra yüksek biyokimyasal rekürrens ile düşük kansersiz hayatta kalma riski taşırlar. Bu nedenle, bu hastalardaki tedavi modaliteleri daha agresif olmalıdır. Derece yükselmesi olan hastalar, RP'den sonra daha yüksek olumsuz patolojik risk altındadırlar<sup>(21)</sup>. Bu agresif yapı ve kötü prognoz yüksek dereceli prostat kanseri ve derece yükselmesi olan hastalığın bir sonucudur.

Son yıllarda PSA taraması nedeniyle önemsiz (küçük, lokalize, iyi diferansiyel) prostat kanseri görülme sıklığı artarken, hastalık mortalitesi azalmıştır. Bahsedilen hasta

grubunda konservatif tedavi protokollerinden (aktif izlem, bekle-gör gibi) fayda görebilecek hastalarda aşırı tedaviden kaçınılmalıdır. Klinik evre  $\leq$ T2a, PSA <10 ng/mL ve biyopsi GS  $\leq$ 6 olan hastalar bu tedavi protokollerine başlamak için temel adaylardır. Ancak, ilerlemiş hastalık ve hızlı progresyon riski nedeniyle GS  $\geq$ 7'li hastalarda daha agresif bir tedavi seçilmelidir<sup>(9)</sup>. Bu nedenle, uygun tedaviye karar vermek için hem biyopside hem de RP patoloji sonucu ile doğru derecelendirme gereklidir<sup>(10)</sup>.

Biyopsi ve RP GS'si arasındaki uyumsuzluk, son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada ortaya çıkarılmıştır. Preoperatif ve postoperatif GS arasındaki farkın, büyük bir veri incelemesi ile teyit edildiği üzere %28 ila %58 arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>(22)</sup>. Bizim çalışmamızda bu oran %46,3 olarak literatürle uyumlu saptanmıştır. Ancak definitif olmayan tedavi düşünülen hastalar için yüksek uyumsuzluk oranları özellikle önemlidir. Bu nedenle, GS derece yükselmesini öngörebilecek prostat kanserinin patolojik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi çok kritiktir. Ayrıca, derece azalması ile ilişkili olabilecek prognostik faktörlerin değerlendirilmesi, önemsiz prostat kanseri olan bazı hastalarda aşırı tedavinin önüne geçecektir.

Literatür verileri incelendiğinde biyopsi ve RP GS arasında derece yükselmesi insidansının incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Sonuçlara göre derece yükselme insidansının %14-51 arasında değiştiği belirtilmektedir<sup>(11)</sup>. Çalışmamızın sonuçlarına göre ise bu oran %31,4 gibi literatür verilerine ortalama değerlerde sonuçlanmıştır. Derece düşme insidansının incelendiği çalışma sayısı ise nispeten daha azdır. Üç çalışmada GS 8-10'dan  $\leq$ 7'ye düşme insidansı üzerine çalışılmış ve sonuçta %29, %40 ve %56 gibi geniş bir aralıkta derece düşme oranlarına ulaşılmıştır<sup>(10,23,24)</sup>. Bizim çalışmamızda ise bu oran %14,8 olup literatür verilerine göre oldukça düşük bir sonuçta saptanmıştır.

Preoperatif yüksek PSA seviyeleri ile derece yükselmesi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, yüksek PSA seviyelerinin biyopsi ile RP GS arasında zayıf bir korelasyonla ilişkili olduğunu bulmuştur<sup>(25,26)</sup>. Hastalar biyopsi GS  $\leq$ 7 veya  $\leq$ 6 aldıklarında da aynı sonuçlar not edildi<sup>(10,27)</sup>. Bunun aksine, son iki çalışmada hiçbir korelasyon bulunmadı<sup>(28,29)</sup>. Bu tartışmalı bilgiler ışığında, çalışmamızda derece yükselmesi olan grupta preoperatif total PSA değerinin etkili olmadığı sonucuna ulaşıldı. Ancak derece düşmesi olan grupta bu verinin anlamlı olarak etkili olduğu sonucuna ulaşıldı. İlginç bir şekilde derece düşmesi olan grubun preoperatif total PSA değerinin kontrol grubuna göre yaklaşık 1 ng/mL kadar

**Tablo 2. Biyopsi ve RP arasındaki GS ilişkisi**

<b>Biyopsi GS (n)</b>						
RP GS (n)	3+3	3+4	4+3	4+4, 3+5, 5+3	4+5, 5+4, 5+5	Toplam
3+3	80	12	1	1	0	94
3+4	43	28	6	6	0	83
4+3	7	3	7	3	0	20
4+4, 3+5, 5+3	6	3	3	2	2	16
4+5, 5+4, 5+5	0	2	3	3	5	13
Diğer (Enflamasyon) (HGPIİN)	3 (2) (1)	0	0	0	0	3
Toplam	139	48	20	15	7	229

GS: Gleason skor, HGPIİN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, RP: Radikal prostatektomi

**Tablo 3. Derece yükselmesini predikte eden faktörler**

	Derece yükselmesi olan grup (n=72)	Kontrol grup (n=123)	p-değeri
Yaş (yıl) (ort±SS)	63,28±5,97	63,37±6,65	0,926 <sup>1</sup>
Aktif izlem öyküsü (n,%)	8 (%11)	14 (%11,5)	0,954 <sup>3</sup>
Cerrahi türü (n,%)			
RP	15 (%20)	33 (%27)	0,336 <sup>3</sup>
RALP	57 (%80)	90 (%73)	
Biyopsi ile operasyon arası geçen süre (gün) (ort±SS)	150,59±111,048	152,24±159,76	0,49 <sup>2</sup>
Preoperatif serbest PSA (ng/mL) (ort±SS)	1,07±0,54	1,28±0,66	0,261 <sup>2</sup>
Preoperatif total PSA (ng/mL) (ort±SS)	10,11±7,93	9,15±6,46	0,181 <sup>2</sup>
Serbest/total PSA (%) (ort±SS)	0,135±0,066	0,149±0,069	0,454 <sup>1</sup>
Prostat hacmi (mL) (ort±SS)	41,58±20,61	46,44±21,91	0,305 <sup>2</sup>
PSA dansitesi (ng/mL <sup>2</sup> ) (ort±SS)	0,28±0,197	0,22±0,18	0,143 <sup>2</sup>
Biyopside HGPIİN varlığı (n,%)	10 (%13,9)	25 (%20,8)	0,208 <sup>3</sup>
Biyopside PNI varlığı (n,%)	20 (%27,8)	22 (%18,3)	0,137 <sup>3</sup>
Biyopside enflamasyon varlığı (n,%)	12 (%18,7)	25 (%20,8)	0,468 <sup>3</sup>
Pozitif biyopsi kor sayısı (n) (ort±SS)	4,89±2,79	4,23±2,97	0,127 <sup>1</sup>
Biyopsi kor sayısı (n) (ort±SS)	12,25±3,09	12,85±3,66	0,182 <sup>2</sup>
Pozitif biyopsi kor yüzdesi (%) (ort±SS)	56,94±26,45	49,29±29,51	0,072 <sup>1</sup>
RP'deki prostat ağırlığı (gr) (ort±SS)	47,74±19,60	54,68±29,05	<b>0,046<sup>2</sup></b>
RP'deki tümör hacmi (mL) (ort±SS)	18,00±16,13	13,84±12,76	0,077 <sup>2</sup>
Pozitif cerrahi sınır (n) (%)	49 (%68,1)	41 (%33,6)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Ekstrakapsüler yayılım (n) (%)	38 (%52,8)	30 (%24,6)	<b>0,000<sup>3</sup></b>
Seminal vezikül invazyonu (n) (%)	12 (%16,6)	7 (%5,7)	<b>0,025<sup>3</sup></b>
Lenf nodu tutulumu (n) (%)	2 (%2,8)	3 (%2,5)	1,00 <sup>3</sup>
Pozitif lenf nodu sayısı (ort±SS)	1±0,00	1,33±0,58	0,414 <sup>2</sup>

ort: Ortalama, SS: Standart sapma, PSA: Prostat spesifik antijen, HGPIİN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, PNI: Perinöral invazyon, RP: Radikal prostatektomi, RALP: Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi

<sup>1</sup>Independent t-testi, <sup>2</sup>Mann-Whitney U testi, <sup>3</sup>iki oran Z testi

**Tablo 4. Derece düşmesini predikte eden faktörler**

	Derece düşmesi olan grup (n=34)	Kontrol grup (n=123)	p-değeri
Yaş (yıl) (ort±SD)	63,88±5,85	63,37±6,65	0,23 <sup>1</sup>
Aktif izlem öyküsü (n,%)	5 (%14,7)	14 (%11,5)	0,621 <sup>3</sup>
Cerrahi türü (n,%)			
RP	13 (%38)	33 (%27)	0,217 <sup>3</sup>
RALP	21 (%61)	90 (%73)	
Biyopsi ile operasyon arası geçen süre (gün) (ort±SD)	120,88±94,40	152,24±159,76	0,17 <sup>2</sup>
Preoperatif serbest PSA (ng/mL) (ort±SD)	1,12±0,86	1,28±0,66	0,50 <sup>2</sup>
Preoperatif total PSA (ng/mL) (ort±SD)	10,29±4,72	9,15±6,46	<b>0,016<sup>2</sup></b>
Serbest/total PSA (%) (ort±SD)	0,135±0,066	0,149±0,069	0,601 <sup>1</sup>
Prostat hacmi (mL) (ort±SD)	45,24±19,22	46,44±21,91	0,955 <sup>2</sup>
PSA dansitesi (ng/mL <sup>2</sup> ) (ort±SD)	0,31±0,19	0,22±0,18	0,057 <sup>2</sup>
Biyopside HGPIÑ varlığı (n,%)	7 (%20,8)	25 (%20,8)	0,975 <sup>3</sup>
Biyopside PNI varlığı (n,%)	8 (%23,5)	22 (%18,3)	0,521 <sup>3</sup>
Biyopside enflamasyon varlığı (n,%)	12 (%35,3)	25 (%20,8)	0,108 <sup>3</sup>
Biyopsi kor sayısı (n) (ort±SD)	12,76±3,62	12,85±3,66	0,703 <sup>2</sup>
Pozitif biyopsi kor sayısı (n) (ort±SD)	56,94±26,45	49,29±29,51	0,072 <sup>1</sup>
Pozitif biyopsi kor yüzdesi (%) (ort±SD)	52,52±30,54	49,29±29,51	0,582 <sup>1</sup>
RP'deki prostat ağırlığı (gr) (ort±SD)	52,27±15,62	54,68±29,05	0,609 <sup>2</sup>
RP'deki tümör hacmi (mL) (ort±SD)	17,78±19,77	13,84±12,76	0,551 <sup>2</sup>
Pozitif cerrahi sınır (n) (%)	14 (%41,2)	41 (%33,6)	0,424 <sup>3</sup>
Ekstrakapsüler yayılım (n) (%)	12 (%35,3)	30 (%24,6)	0,238 <sup>3</sup>
Seminal vezikül invazyonu (n) (%)	0 (%0,0)	7 (%5,7)	0,348 <sup>3</sup>
Lenf nodu tutulumu (n) (%)	2 (%5,9)	3 (%2,5)	0,299 <sup>3</sup>
Pozitif lenf nodu sayısı (ort±SD)	2,5±2,12	1,33±0,58	0,519 <sup>2</sup>

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, PSA: Prostat spesifik antijen, HGPIÑ: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, PNI: Perinöral invazyon, RP: Radikal prostatektomi, RALP: Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi

<sup>1</sup>: Independent Sample t-testi, <sup>2</sup>: Mann-Whitney U testi, <sup>3</sup>: İki oran Z testi

yüksek olduğu; hatta bu değerlerin evre yükselmesine neden olacak şekilde eşik sınırdaki olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Büyüyen prostat boyutu, bu konudaki yayınların yaklaşık %70'inde daha az derece yükselmesi ile ilişkilendirilmiştir. Epstein ve ark.'nın<sup>(11)</sup> bir çalışmasında; 75 grama kadar artan prostat boyutu ile giderek daha az derece yükselme olmasına rağmen, derece yükselmesindeki en dramatik düşüş çok büyük prostatlarda (>75 gr) görülmüştür. Bizim çalışmamızda RP'deki prostat ağırlığının anlamlı derecede, derece yükselmesinde etkili olduğu görüldü. Sonuçlarımıza göre literatür parametrelerine paralel olarak derece yükselmesi olan gruptaki prostat ağırlığı yaklaşık 47 gr olarak saptandı ve prostat ağırlığının derece artışı olmayan gruplarda daha yüksek olduğu (52-54 gr) sonuçlarına ulaşıldı.

Serkin ve ark.<sup>(30)</sup> RP uygulanan 2.884 hastayı retrospektif olarak değerlendirdi ve biyopsi GS 6'ya sahip hastaların %36,8'inde derece yükselmesi olduğunu belirtti. Ayrıca bu çalışmanın yazarları bu hastalarda cerrahi sınır pozitifliği, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu tutulumunun anlamlı derecede derece yükselmesinde etkili olduğu sonucuna ulaştılar. Bizim çalışmamızda da derece yükselmesi insidansının paralel olmasıyla birlikte bu grubun literatür verileri ile uyumlu olarak cerrahi sınır pozitifliği, ekstrakapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonunun derece yükselmesinde etkili olan faktörler olduğu sonucuna ulaştık.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Öncelikle retrospektif yapıda oluşu, biyopsinin sadece transrektal yolla yapılmış olması, postoperatif onkolojik sonuçların irdelenmemesi çalışmamızın diğer limitasyonlarını oluşturmaktadır.

## Sonuç

Biyopsi GS'sinin gerçek hastalık derecesini tahmin etmedeki genel doğruluğu ciddi şekilde sınırlıdır. Nitekim biyopsi ile RP GS'si arasındaki uyumsuzluk nedeniyle neredeyse prostat kanserinin gerçek evresinin yarısının tahmin edilemediği bir hastalık olduğu sonucuna biz de ulaştık. Sonuçlarımızın literatürle paralel oluşu bildiklerimizin henüz değişmediğini göstermektedir. Mevcut standart klinik ve patolojik değişkenler, klinik kullanım için yeterince öngörücü olmadığından, derece yükselme ve düşmeyi daha iyi tahmin etmek için ek araçlara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Etik Kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/13-3 karar numarası ve 16.11.2020 tarihi ile alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.E., M.Y.Y., Y.Ö.İ., Konsept: B.E., M.H.Ö., Dizayn: B.E., Y.Ö.İ., Veri Toplama veya İşleme: B.E., M.Y.Y., M.H.Ö., H.B., Analiz veya Yorumlama: B.E., H.B., Y.Ö.İ., Literatür Arama: B.E., M.Y.Y., M.H.Ö., Yazan: B.E.

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar olarak çalışmamız ile ilgili herhangi bir kurum ya da kişi ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

- Hanno P, Malkowicz SB, Wein AJ. Clinical Manual of Urology. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, NY. 2001. p.519.
- Maccagnano C, Scattoni V, Roscigno M, et al. Anaesthesia in transrectal prostate biopsy: which is the most effective technique? Urol Int 2011;87:1-13.
- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58-64.

- Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. Curr Opin Urol 2009;19:232-7.
- Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. J Urol 2008;180:548-53.
- Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002;167:528-34.
- Rubin MA, Bismar TA, Curtis S, Montie JE. Prostate needle biopsy reporting: how are the surgical members of the Society of Urologic Oncology using pathology reports to guide treatment of prostate cancer patients? Am J Surg Pathol 2004;28:946-52.
- Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology 2007;69:1095-101.
- Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 1996;20:286-92.
- 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 Int 2009;103:43-8.
- 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. Eur Urol 2012;61:1019-24.
- Miyake H, Kurahashi T, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Improved accuracy for predicting the Gleason score of prostate cancer by increasing the number of transrectal biopsy cores. Urol Int 2007;9:302-6.
- Hong SK, Han BK, Lee ST, et al. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via mult (> or =12)-core prostate biopsy. World J Urol 2009;27:271-6.
- Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies. Am J Surg Pathol 1994;18:796-803.
- 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.
- 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.
- Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, Atilla MK, Kandemir B, Yildiz S. Intraobserver and inter-observer reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. Int Urol Nephrol 1996;28:73-7.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 2011;59:61-71.
- Braunhut BL, Punnen S, Kryvenko ON. Updates on Grading and Staging of Prostate Cancer. Surg Pathol Clin 2018;11:759-74.
- Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW Jr, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1987;138:92-8.



21. 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.
22. King CR, Long JP. Prostate biopsy grading errors: a sampling problem? *Int J Cancer* 2000;90:326-30.
23. Ruijter E, van Leenders G, Miller G, Debruyne F, van de Kaa C. Errors in histological grading by prostatic needle biopsy specimens: frequency and predisposing factors. *J Pathol* 2000;192:229-33.
24. Imamoto T, Suzuki H, Utsumi T, et al. External validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology among Japanese patients. *Urology* 2010;76:404-10.
25. Carlson GD, Calvanese CB, Kahane H, Epstein JI. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology* 1998;51:525-9.
26. Kojima M, Troncoso P, Babaian RJ. Use of prostate-specific antigen and tumour volume in predicting needle biopsy grading error. *Urology* 1995;45:807-12.
27. Dong F, Jones JS, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Klein EA. Prostate cancer volume at biopsy predicts clinically significant upgrading. *J Urol* 2008;179:896-900.
28. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006;67:379-83.
29. Nayyar R, Singh P, Gupta NP, et al. Upgrading of Gleason score on radical prostatectomy specimen compared to the pre-operative needle core biopsy: An Indian experience. *Indian J Urol* 2010;26:56-9.
30. Serkin FB, Soderdahl DW, Cullen J, Chen Y, Hernandez J. Patient risk stratification using Gleason score concordance and upgrading among men with prostate biopsy Gleason score 6 or 7. *Urol Oncol* 2010;28:302-7.