

Prostat kanserinde tersiyer gleason paterninin klinik önemi

The significance of tertiary Gleason pattern in prostate cancer

Dr. H. Hüseyin Tavukçu, Dr. Polat Türker

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

ÖZET

Amaç: Heterojen bir yapıya sahip olan prostat kanserinde daha iyi prognostik veri elde etmek adına Gleason evreleme sistemi içinde 'tersiyer Gleason paterni'nin (TGP) prognostik önemi gündeme gelmiştir. Tersiyer patern 4 veya 5 prognostik açıdan önemli olduğu kabul görse de halen her merkezde patoloji raporlarında rutin olarak belirtilmemekte ve prediktif nomogramlarda ya da hasta prognozunu değerlendirmede kullanımı halen pratiğe yansımamaktadır. Bu derlemede tersiyer Gleason paterninin tanımı ve prognostik önemi özetlenmeye çalışılmıştır.

Yeni Bulgular: Literatürde radikal prostatektomi (RP) patolojilerinde TGP görülme oranı %20-30 civarında belirtilmektedir. TGP görülme olasılığı, toplam Gleason skoru arttıkça artmaktadır. RP hastalarında TGP varlığı prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği gibi patolojik prognostik faktörler üzerinde negatif etkiye sahiptir. Biyokimyasal nüक्सüz sağkalım açısından bağımsız bir faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Sonuç: RP sonrası prognoz yorumu açısından TGP'nin prognostik etkisi önemlidir ve patoloji sonuçlarında rutin olarak rapor edilmelidir. TGP total Gleason skorunu artırmaktadır ve klinikte karar verilirken TGP varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. TGP'nin Gleason sistemi içerisindeki yerinin netleşmesi, prediktif nomogramlarda kullanılabilmesi ve karar aşamasında daha faydalı olabilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri patolojisi, tersiyer gleason, sağkalım

İletişim (✉): polatturker@gmail.com

Prostat kanseri (PCa) ülkemizde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir (1). PCa hem heterojen hem de çok odaklı bir kanser olup, PCa gelişmesi sırasında çoğunlukla serumda prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonunda yükselme görülmektedir. Taramada PSA kullanılması ve yapılan çok odaklı prostat iğne biyopsileri neticesinde erken dönem PCa ve/veya klinik önemsiz PCa vaka sayıları da artmaktadır. Bu olguların bir kısmına hiçbir tedavi uygulamadan takip etmek yeterli iken diğer grup PCa ilerleme gösterip hastaların ölümüne neden olacaktır. PCa takip ve tedavisinde temel problem bu agresif türleri belirleyecek yöntem geliştirmektir.

ABSTRACT

Aim: Prostate cancer has a heterogenous nature and to have better prognostic prediction the prognostic importance of tertiary Gleason pattern (TGP) is debated today. Although the prognostic significance of TGP is accepted by the urology era, it is still not routinely included in pathological reports at most centers and it is not practically viable in predictive nomograms and patient counselling. The description of TGP and its prognostic affect is tried to be summarised in this article.

New Findings: At radical prostatectomy (RP) specimens a frequency of 20 to 30% was reported in literature for TGP. As the Gleason score increases there is increased risk of having TGP. In RP patients the presence of a TGP has a negative impact on pathological prognostic factors like extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, lymph node invasion and surgical margin positivity. TGP has been shown to be an independent factor for biochemical free survival in lots of studies.

Conclusion: TGP has a strong impact on prognostic prediction after RP and must be reported routinely in pathology results. It increases the total Gleason score and clinical decisions must be refined in the case of TGP presence. Further studies are required for the understanding of TGP in Gleason system and for its viability in predictive nomograms and utilisation in clinical decision making.

Keywords: prostate cancer pathology, tertiary gleason, survival

PCa agresifliğini derecelleyen histopatolojik metod Donald F. Gleason tarafından geliştirildi. Gleason skora sistemi 1960 ve 1975 yıllarındaki 4000' den fazla PCa hastasının **biyopsi ve rezeksiyon örneklerinin** histopatolojik incelemesi sonrası oluşturuldu (2,3,4). Bu sistem, diğer tümör patolojik evreleme sistemlerinden farklı olarak tümörün sitolojik özellikleri yerine prostat dokusu içinde 'tümöre ait yapıların mikroskopik incelemesinde, düşük ve orta büyütmadaki yapısal düzeni'ni temel almıştır. Tümör farklılaşması en iyiden en kötüye doğru ve 1' den 5' e kadar derecelenmiştir. Yapısal düzenlenmeye dayalı dereceleme göre kendi içinde histolojik farklılıklar gösteren tümörlerde baskın ya da primer patern yanında ikinci sık görülen patern de kaydedilmektedir. Eğer tek patern izleniyorsa izlenen

“2005 yılında Uluslararası Üropatologlar Derneği Konferansında (ISUP 2005), küçük hacimlerde izlenen kötü differansiye (yüksek dereceli) TGP varlığının prostat kanseri biyopsi örneklerinde belirlenerek mevcut Gleason raporlama sisteminin değiştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (10). Modifiye şemada en çok görülen primer derece ile en yüksek derecenin toplanması önerilmiştir. Örnek olarak primer patern 3, sekonder patern 4 ve tersiyer patern 5 gösteren bir tümör gleason (3+5=8) olarak sınıflanmalıdır.”

patern kendisi ile toplanmaktadır. Birinci ve ikinci patern sağkalım üzerine tek başlarına benzer korelasyon göstermekteyken iki paternin toplamı olan Gleason skoru sağkalım ile en güçlü korelasyonu göstermektedir (5). Günümüzde prostat kanseri seyri öngörmede en fazla kabul gören ölçüt Gleason derecesidir ve güvenilir bir evreleme sistemi olduğunu kanıtlamıştır (6,7).

Tersiyer Gleason Pattern Tanımı

Orijinal tanımında Gleason skoru patolojik incelemede en sık izlenen iki paternin toplanması ile elde edilirken (2,3), günümüzde daha iyi bir prognostik veri elde edebilmek için 3. sıklıkta izlenen paternin önemi gündeme gelmiştir.

Tersiyer Gleason patern (TGP) hakkında ilk ifade; Gleason skorlaması oluşturulurken 'bazı küçük alanlarda üçüncü patern izlenmiştir' şeklinde olmuştur (4). İzleyen zamanda Gleason, yapılan bazı çalışmalarda tümörlerin tersiyer patern içerdiğini ancak bunların biyolojik davranışlarını değerlendirmek için çok kısıtlı sayıda olduğunu bildirmiştir (8). TGP'in tespit edilme oranı ve klinik önemi yıllar geçtikçe artmaya başlamıştır. Bunun en önemli nedeni ise ilk yıllardaki

histolojik değerlendirmelerin prostat biyopsisi ve transüretal rezeksiyonlarla yapılması ve prostat dokusunun bir bölümü incelenildiği için tersiyer paterni tespit etme oranının nispeten daha az olmasıdır. İlerleyen zamanda radikal prostatektomi (RP) yönteminin yaygınlaşması sayesinde histopatolojik incelemeler tüm organı kapsamış, bu sayede daha heterojen ve çok odaklı tümörlerin tespit imkanı artmıştır.

TGP önemini vurgulayan ilk çalışma 2000 yılında yayınlanmıştır (9). Pan ve ark. çalışmasına göre TGP varlığı ve yüksek dereceli (Gleason patern 4 veya 5) olmasının daha yüksek patolojik evre ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiş ve TGP'nin RP patoloji raporlarında yer alması önerilmiştir. 2005 yılında Uluslararası Üropatologlar Derneği Konferansında (ISUP 2005), küçük hacimlerde izlenen kötü differansiye (yüksek dereceli) TGP varlığının prostat kanseri **biyopsi örneklerinde** belirlenerek mevcut Gleason raporlama sisteminin değiştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (10). Modifiye şemada en çok görülen primer derece ile en yüksek derecenin toplanması önerilmiştir. Örnek olarak primer patern 3, sekonder patern 4 ve tersiyer patern 5 gösteren bir tümör gleason (3+5=8) olarak sınıflanmalıdır. Bu gerekliliğin en önemli nedeni, klinikte kullanılan preoperatif nomogramlardan hiçbirinin TGP'i değerlendirmeye almaması ve bu yüzden göz ardı edilme ihtimalinin yüksek olmasıdır. Ayrıca biyopsi ile tüm prostat dokusu incelenemediği için tespit edilen bir odağın, toplam tümörün ne kadarlık bir kısmını temsil ettiği net olarak bilinmemektedir.

RP örneklerinde ise kanser odağının ve prostat dokusunun tamamı incelenebileceği için durum daha farklıdır. Gleason skoru(GS) 4+3=7 ve TGP 5 olan bir hastanın prognozu, TGP göstermeyen 4+3 GS'li bir olgudan daha kötü iken, GS 4+5=9 olan tümörlerden daha iyi olup, daha az oranda seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu metastazı göstermektedir (10). Bu yüzden GS hesaplarken en sık ve en yüksek izlenen paternlerin toplamını almanın doğru olmayacağı, bunun yerine eskisi gibi en sık gözlenen iki paternin toplamının Gleason skorunu belirlemesi gerektiği ve tersiyer patern varlığının da belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bazı örnekler, TGP'i primer ve sekonder paternden sonra en fazla ve %5'den daha az görülen patern olarak tanımlamıştır (9,11,12,13,14). Aynı örnekler TGP paterni %5'den fazla görüldüğünde bunu sekonder patern olarak belirtir; ancak bu görüş herkes tarafından kabul edilmemekte olup diğerleri TGP görülme

miktarını önemsemeden yalnızca görülme sıklık sırasına göre belirtmektedirler. (15,16)

Tersiyer Gleason Skoru Görülme Sıklığı

TGP, RP serilerinde nadir bir bulgu değildir. Gleason, 1992'de incelemelerinin yaklaşık yarısında iki veya daha fazla patern gördüğünü bildirmiştir (17). McGowan ve ark. prostatın transüretal rezeksiyonlarının %28'inde ve iğne biyopsisi olgularının %4'ünde üç veya daha fazla Gleason paterni izlediklerini belirtmişlerdir (20). Isbarn ve ark. RP serilerinde TGP sıklığını %22,5 olarak belirtmişlerdir (18). Aihara ve ark., tamamı incelemeye alınmış 101 RP patoloji preparatlarında ortalama 2.7 farklı grade (grade1-5) izlendiğini bildirmiştir (19). Aynı çalışmada örneklerin yarısından fazlasında en az üç farklı patern görüldüğü belirtilmektedir.

Literatürde ISUP 2005 modifiye Gleason skorlanması tanımlanması öncesi (10) tersiyer Gleason paterninin prognostik etkisini araştıran çalışmalar retrospektif olduğu ve geçmişte tersiyer Gleason paterninin bildirilmesi zorunlu olmadığı için bu çalışmalarda tersiyer patern izlenmesine rağmen rapor edilmiş hastalar olması olasıdır. Bunun yanında bazı çalışmalarda tersiyer patern ancak primer ve sekonder paternlerden yüksekse belirtilmiş (9, 21), bazılarında ise sadece en büyük (indeks) tümör değerlendirilip küçük odaklar yok sayılmıştır. Değerlendirmelerdeki tüm bu eksiklikler tersiyer Gleason derecesinin gerçek sıklığını göstermede ve etkisini irdelemede engel teşkil etmektedir.

Yakın zamanda Trock ve ark tarafından yayınlanan bir çalışmada TGP görülme oranı %10.3 olarak belirtilmektedir (22). Yine John Hopkins'den yayınlanan 2012 tarihli yeni bir çalışmada ise bu oran %20 olarak belirtilmiştir (23). Ülkemizde yapılmış olan bu konu ile ilgili tek çalışmada ise TGP (patern 4 veya 5) oranı %23 olarak belirtilmiştir (24).

Harden ve ark tarafından 2007 tarihli meta-analizde, çoğunluğu RP olgularından oluşan ve TGP içeren ve içermeyen tümörlerin karşılaştırıldığı 7 farklı çalışma incelenmiştir (5). Bu çalışmalardan ikisi primer patern 4 olan Gleason 7 tümörlerde neredeyse 4 kat fazla TGP 5 görüldüğünü bildirmişlerdir (21,26). Çalışmaların neredeyse tamamı retrospektif olup; bu çalışmalarda yalnızca birisinde prostatın tamamının histolojik olarak incelendiğinin açık bir şekilde belirtildiği göz önünde bulundurulmalıdır (26). Beş çalışma TGP varlığını eğer primer ve sekonder paternden daha yüksek dereceli 3. bir patern mevcutsa, kabul etmiştir (9,21, 25,26,27). Pan ve

Tablo 1. Değişik çalışmalarda RP uygulanmış olgularda TGP varlığının biyokimyasal nüks üzerindeki etkileri.

Çalışma	İstatistik analiz	PSA nüksü	Anlamlılık
Pan ⁹	Kaplan-Meier;log rank	GS 5-6:TG 5=artmış nüks GS 7:TG 5=artmış nüks GS 8:TG 5=nükse etkisi yok	p<0.0001 p=0.0003 anlamlı değil
van Oort ¹³	Kaplan-Meier;log rank	Herhangi TG=artmış nüks	p=0.0002
Rasihah ²⁶	KaplanMeier; log rank	TG 5=Azalmış nükse kadar geçen süre	p<0.0001
Hattab ²¹	Cox regresyon	TG 5=artmış nüks için prediktif	p=0.006
Leite ²⁷	Mann-Whitney Çoklu regresyon	TG 4=artmış nüks TG 4=nükse etkisi yok	p=0.046 anlamlı değil
Servoll ³⁰	Kaplan Meier; log rank Çoklu regresyon	GS 7:TG 5=artmış nüks GS<7: TG 4 veya 5= nükse etki yok GS>7:TG 5=nükse etki yok GS 3+4:TG 5=artmış nüks için prediktif GS 4+3:TG 5=artmış nüks	p=0.006 anlamlı değil anlamlı değil p=0.003 p=0.189
Türker ²⁴	Kaplan-Meier;log rank Cox regresyon	GS<7: TG 4 veya 5= artmış nüks GS 3+4:TG 5=artmış nüks GS4+3:TG 5=artmış nüks TG varlığı=artmış nüks	p<0.0001 p=0.001 p=0.004 p=0.003
Trock ²²	Kaplan Meier Çok değişkenli analiz	GS=6: TG 4 veya 5= artmış nüks GS 3+4:TG 5=artmış nüks GS4+3:TG 5=artmış nüks GS 8: TG 5=artmış nüks TG varlığı=artmış nüks	p<0.0001 p<0.0001 anlamlı değil p=0.0003 p=0.02

ark küçük odaklı tümörleri göz ardı ettiklerini belirtmişlerdir (9). İki çalışma %5'den fazla miktardaki Gleason 5 tersiyer paterni sekonder patern olarak kabul etmiştir (9,14). Harnden bu şekilde raporlamanın TGP sıklığını azaltarak gereken önemin verilemeyeceğini belirtmiştir (5). Görüldüğü gibi tersiyer Gleason sisteminin kullanımı hakkında üropatologlar arasında tam bir uyum sağlanmış durumda değildir.

Tersiyer Gleason Paterninin Prognostik Etkisi

Geçmişte yapılmış birçok çalışmada radikal prostatektomi ameliyatı sonrası nüks riski yüksek hastalar belirlenmeye çalışılmış, bir kısmında adjuvan tedavi alacak hastaları belirleyen modeller oluşturulmuştur (28,29). Bu çalışmalarda biyokimyasal nüksü belirleyen bağımsız faktörler; serum PSA değeri, radikal prostatektomi Gleason skoru, cerrahi sınır durumu ve kapsül invazyonu olarak saptanmıştır. Kattan ve ark. 5 veya 7 yıllık hastalık progresyon olasılığını öngörebilmek için birçok perioperatif değişkeni kullanarak nomogramlar geliştirmiş, aynı şekilde Partin ve ark. da bu amaca yönelik 2494 hastalık serileri ile risk modelleri oluşturmuştur. Fakat bu yüksek hasta sayılı çalışmaların hiçbirisinde TGP'nin prognostik etkisi araştırılmamıştır.

Literatürde TGP'nin prognostik etkisini araştıran çalışmalar, TGP'nin prostat dışı yayılım,

seminal vezikül invazyonu, lenf nodu invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği gibi patolojik prognostik faktörler üzerindeki etkisini, biyokimyasal nüks ve sağkalım üzerine olan etkilerini incelemişlerdir.(Tablo 1)

Pan ve ark. Gleason skoru 5-6 ve TGP gösteren (patern 4 veya 5) olgularda TGP izlenmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek patolojik evre izlendiğini, tipik Gleason 7 (4+3 veya 3+4) tümörlere göre ise daha düşük patolojik evre gösterdiklerini bildirmişlerdir (9). Gleason 7 ve TGP gösterenlerin göstermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek patolojik evre gösterdiğini, tipik Gleason 8 (4+4) tümörlerle ise istatistiksel farklılık göstermediklerini vurgulamışlardır. TGP gösteren Gleason 5-6 ve 7 tümörlerin göstermeyenlere göre istatistiksel olarak daha yüksek biyokimyasal progresyon oranları gösterdikleri belirtilmiştir. Aynı çalışmada TGP izlenen olgular izlenmeyenlerle karşılaştırıldıklarında Gleason toplamı 5-6 ve 7 tümörlerde anlamlı olarak geniş alanlı prostat dışı yayılım izlenmiş; Gleason 8 tümörlerde ise bu durum görülmemiştir. Ayrıca seminal vezikül invazyonu gösteren Gleason 5-6 tümörlerde daha sıklıkla TGP görüldüğü (%12 ve %3) bildirilmiştir (9).

Mosse ve ark., Gleason 3+4+TGP 5 tümörlerin TGP göstermeyenlere kıyasla daha yüksek patolojik evre, Gleason 3+5 tümörlerle

ise aynı evreyi gösterdiğine dair bulgular sunmuşlardır (14). Gleason 4+3+TGP 5 gösteren tümörlerin TGP göstermeyenlere oranla daha az organa sınırlı oldukları ancak tipik Gleason 4+4 tümörlere göre daha az lenf nodu tutulumu gösterdikleri belirtilmiştir. Gleason 4+4 tümörlerde TGP 5 olmasının patolojik olarak fark göstermediği ayrıca bildirilmiştir. Gleason 3+4 ve 4+3 yüksek TGP gösteren tümörlerde TGP göstermeyenlere göre prostat dışı yayılımla anlamlı ilişki bulunmuşken Gleason 4+4 ile fark saptanmamıştır (14).

van Oort ve ark.'nin çalışmasında ise, diğer çalışmalardan farklı olarak sadece yüksek evreli TGP (Gleason patern 4 veya 5) değil, düşük evreli TGP'nin de prognostik etkisi araştırılmıştır (13). Yazarlar, herhangi bir TGP gösteren RP hastalarında %37.3 progresyon riski izlenirken TGP göstermeyenlerde %12.6 olarak rapor etmiştir. Daha düşük ya da daha yüksek TGP görülmesi arasında fark saptadıklarını vurgulamışlar burada prognozu etkileyen temel etkenin tümör multifokalitesi olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada TGP içeren hastaların (%77) içermeyen hastalara (%32) göre daha fazla prostat dışı yayılım gösterdiklerini belirtmişlerdir. Tüm GS'lerinde TGP gösterenlerde daha sık seminal vezikül invazyonu (%69 ve %45) saptadıklarını bildirmişlerdir (13).

Yukarıdaki iki çalışmada da TGP varlığında neredeyse iki kat fazla oranda *pozitif cerrahi sınır* rapor edilmiştir (13,14). GS 3+4 ve TGP varlığında neredeyse GS 3+5 kadar; GS 4+3 ve TGP varlığında neredeyse GS 4+5 kadar pozitif cerrahi sınır oranları gösterilmiştir. Zaten yüksek evreli olan GS 4+4 tümörlerde ise TGP olup olmaması pozitif cerrahi sınır oranında fark yaratmamıştır (14).

RP sonrası PSA rekürrensi ile TGP grade arasındaki ilişki Harnden' in metaanalizinde değerlendirilmiş ve TGP içeren hastaların içermeyenlere göre **2.5** kat daha fazla *biyokimyasal nüks* gösterdiği bildirilmiştir(5). Bu çalışmaya göre TGP' nin PSA nüksü üzerine etkisi ilk GS' ndan bağımsız olarak izlenmiştir.

Servoll ve ark. çalışmalarında TGP 4 veya 5 içeren RP olgularında (%58) içermeyenlere (%31) göre daha fazla biyokimyasal nüks izlendiğini ve TGP varlığının biyokimyasal nüks için bağımsız bir değişken olduğunu rapor etmişlerdir (30). Aynı grubun yakın zamandaki diğer çalışmasında ise GS <7 ve >7 tümörlerde TGP 4 veya 5' in artmış nüks oranlarına etkisi gösterilememiştir (31). Çok değişkenli analizde GS 7 hastalarında TGP bulunması istatistiksel olarak klinik başarısızlıkta anlamlı en önemli öngörücülerden biri olarak saptanmıştır. Aynı çalışmanın alt grup analizinde GS 3+4 ve TGP 5 bulunması istatistiksel olarak anlamlı klinik progresyon oranları ile ilişkili bulunmuş (p=0.03); GS 4+3 ve TGP 5 bulunması ise daha yüksek klinik nüks oranı gösterse de bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0.18).

Ülkemizde, Türker ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise TGP görülme oranı yüksek GS'a sahip PCa hastalarında artmaktadır; GS ≤6 %21, GS 3+4 %23, GS 4+3 %58 (24). Patolojik prognostik faktörler ve biyokimyasal nüks açısından GS ≤6+TGP gösteren tümörler GS 7 (3+4 ve GS 4+3) tümörler

“Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, retrospektif olmakla beraber RP sonrası tümörde yüksek TGP varlığının daha kötü patolojik prognostik bulgular ve daha kısa biyokimyasal nüksüz sağkalım ile birebir ilişkili olduğunu göstermektedir. Patoloji raporlarında tersiyer Gleason varlığı ve derecesi mutlaka belirtilmelidir ve klinikte hastalık ile ilgili karar aşamasında TGP varlığı gözönünde bulundurulmalıdır.”

arasında fark saptanmamış, bunun yanında GS 7+TGP (GS 3+4+TGP ve GS 4+3+TGP) ve GS ≥8 tümörler de benzer özellikler göstermişlerdir. Çok değişkenli analizde biyokimyasal nüksü etkileyen en önemli faktörler; GS ≥8 (HR=3.61), TGP varlığı (HR=2.63) ve cerrahi sınır pozitifliği (HR=2.28) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre PCa olguları GS'larına dayanarak 3 prognostik gruba ayrılmıştır. GS ≤6 tümörler iyi prognostik grup; GS ≤6+TGP, GS 7 tümörler orta prognostik grup ve GS 7+TGP, GS ≥8 kötü prognostik grup olarak belirtilmiştir (24).

RP patoloji raporlarında TGP belirtilmeye başlansa da prediktif nomogramlarda kullanımı halen gerçekleştirilmemiştir. Trock ve ark. John Hopkins kaynaklı çalışmalarında,

RP sonrası Gleason skorlama sistemine TGP dahil ederek modifiye bir Gleason skorlama sistemi önermişlerdir (22). Bu çalışmada 3230 RP hastası incelenmiş ve TGP nüks açısından bağımsız bir faktör (HR=1.45) olarak tespit edilmiştir. Biyokimyasal nüksüz sağkalım eğrileri TGP içeren bir tümör için TGP içermeyen aynı GS tümörlerle, bir üst GS arasında olduğu saptanmıştır. Önerdikleri yeni sistemde; GS 6, GS 6.5 (GS 6+TG), GS 7(GS 3+4=7), GS 7.25(GS 3+4+TG), GS 7.5(GS 4+3+TG), GS 8(GS 4+3+TG veya GS 4+4), GS 9(GS 4+5 veya GS 5+4) ve GS 10 şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu grup günlük uygulamada hastalarına bu sınıflama üzerinden tavsiyelerde ve yaklaşımda bulduklarını bildirmişlerdir. Önümüzdeki günlerde bu sınıflamanın prospektif verileri ve yeni çalışmalarla daha güçlü kanıtlarını görebilmek mümkün olacaktır.

Sonuç

RP sonrası hastaların prognozunu öngörmeye daha güçlü verilere ihtiyaç vardır. Bu açıdan patolojik örneklerinde TGP varlığının önemi giderek artmakta ve rapor edilme oranları üropatologlar arasında giderek yaygınlaşmaktadır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, retrospektif olmakla beraber RP sonrası tümörde yüksek TGP varlığının daha kötü patolojik prognostik bulgular ve daha kısa biyokimyasal nüksüz sağkalım ile birebir ilişkili olduğunu göstermektedir. Patoloji raporlarında tersiyer Gleason varlığı ve derecesi mutlaka belirtilmelidir ve klinikte hastalık ile ilgili karar aşamasında TGP varlığı gözönünde bulundurulmalıdır. Buradaki yorumu daha iyi yapabilmek için TGP varlığının klinik nomogramlarda kullanılabilir olması gerekmektedir ve bunun için de prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf>.
2. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 1966; 50: 125–28.
3. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974; 11: 58–64.
4. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J 3rd. The histology and prognosis of prostatic cancer. J Urol 1967; 97: 331–37.
5. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2007 May;8(5):411-9.
6. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. 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.
7. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445–51.
8. Gleason D. Histological grading of prostatic carcinoma. In: Dg B, ed. Pathology of the Prostate. New York: Churchill Livingstone, 1990; 83–93.
9. 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 Apr;24(4):563-9.
10. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1228–42.
11. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. J Urol. 2010 Feb;183(2):433-40.
12. Deshmukh N and Foster CS: Grading prostate cancer. In: Pathology of the Prostate. Edited by CS Foster and DG Bostwick. Philadelphia: WB Saunders 1998; pp 191–227.
13. van Oort IM, Schout BM, Kiemeneij LA et al: Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? Eur Urol 2005; 48: 572.

14. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T et al: The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 394.
15. Sim HG, Telesca D, Culp SH et al: Tertiary Gleason pattern 5 in Gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. *J Urol* 2008; 179: 1775.
16. Whittimore DE, Hick EJ, Carter MR et al: Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008; 179: 516.
17. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23: 273–79.
18. Isbarn H, Ahyai SA, Chun FK, et al. Prevalence of a tertiary Gleason grade and its impact on adverse histopathologic parameters in a contemporary radical prostatectomy series. *Eur Urol* 2008; 55:394–401.
19. Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 1994;43: 60–66.
20. McGowan DG, Bain GO, Hanson J., Evaluation of histological grading (Gleason) in carcinoma of the prostate: adverse influence of highest grade. *Prostate* 1983;4:111-8.
21. Hattab EM, Koch MO, Eble JN, Lin H, Cheng L. Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2006;175: 1695–99.
22. Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML et al: Tertiary Gleason patterns and biochemical recurrence after radical prostatectomy: proposal for a modified Gleason scoring system. *J Urol* 2009; 182: 1364.
23. 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 May;61(5):1019-24. Epub 2012 Feb 8.
24. Turker P, Bas E, Bozkurt S, Günlüsoy B, Sezgin A, Postacı H, Turkeri L. Presence of high grade tertiary Gleason pattern upgrades the Gleason sum score and is inversely associated with biochemical recurrence-free survival. *Urol Oncol*. 2011 Feb 11. [Epub ahead of print]
25. Ruijter ET, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Ruiters DJ. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol* 1996; 180: 295–99.
26. Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, et al. Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2560–65.
27. Leite KR, Srougi M, Kauffmann JR, et al. O Padrão de Gleason e o Volume Tumoral No Prognóstico do Carcinoma da Prostata. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51: 329–33.
28. Roberts WW, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Carducci M, Han M: Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer. *Urology*. 2001 Jun;57(6):1033-7.
29. Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, Epstein JI, Marshall FF, Mohler JL, Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology*, 1995; 45:831.
30. Servoll E, Saeter T, Vlatkovic L, Nesland J, Waaler G, Beisland HO. Does a tertiary Gleason pattern 4 or 5 influence the risk of biochemical relapse after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer? *Scand J Urol Nephrol*. 2010 Sep;44(4):217-22.
31. Servoll E, Saeter T, Vlatkovic L, Lund T, Nesland J, Waaler G, Axcróna K, Beisland HO. Impact of a tertiary Gleason pattern 4 or 5 on clinical failure and mortality after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2011 Sep 20. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10583.x. [Epub ahead of print]