

NOMOGRAM PREDIKCE UP-GRADINGU GLEASONOVA SKÓRE V BIOPSII PROSTATY

M. Král, V. Študent, A. Vidlář, M. Hrabec, D. Marek

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Souhrn

Úvod: Tématem naší práce bylo srovnání Gleasonova skóre v biopsii a po radikální prostatektomii za účelem sestavení matematického modelu pro přesnější predikci grádingu karcinomu po prostatektomii již z úvodní biopsie. Materiál a metody: soubor zahrnoval 159 pacientů odoperovaných na našem pracovišti. Provedli jsme přehodnocení biopsií i pooperačních preparátů podle aktuálních doporučení patologů. Výsledky: V biopsii bylo 46,4% preparátů zařazeno mezi středně diferencované a 53,5% mezi níže diferencované karcinomy, zatímco pooperačně bylo středně diferencovaných karcinomů pouze 21,3% oproti 78,6% níže diferencovaných karcinomů. Z výsledků posunu Gleasonova skóre mezi biopsií a pooperačním nálezem jsme sestavili predikční tabulku. Závěr: prokázali jsme zcela evidentní zlepšení histologického hodnocení preparátů a vyšší korelaci mezi biopsií a pooperačním nálezem. Pomocí korelačních tabulek tak lze predikovat očekávané Gleasonovo skóre již z biopsie a nález tak zakomponovat do rozhodovacího algoritmu v terapii karcinomu prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, Gleasonovo skóre, korelace, nomogram, biopsie, radikální prostatektomie.

PREDICTIVE NOMOGRAM FOR GLEASON SCORE UP-GRADING AFTER PROSTATE BIOPSY

Summary

Introduction: The aim of our study was to compare Gleason score in biopsy and after radical prostatectomy to form a mathematical model for more accurate prediction of carcinoma grading after prostatectomy already from initial biopsy. Material and methods: our group included 159 patients after radical prostatectomy at our institution. We perform reevaluation of bioptic and postoperative specimens according to new recommendation of pathologists. Results: in biopsies there were 46,4% specimens included into intermediate grade and 53,5% specimens included into high grade cancers while after prostatectomy there were only 21,3% intermediate grade and 78,6% high grade cancers. From these Gleason scores shifts afterward we formed a predictive table. Conclusion: we approved quite evident histologic evaluation improvement and higher correlation between bioptic and postoperative findings. Thus we can predict expectable Gleason score already from biopsy and incorporate this finding into decision making algorithm in prostate cancer therapy.

Key words: prostate cancer, Gleason score, correlation, nomogram, biopsy, radical prostatectomy.

Česká urologie 2007; 11(3):

Úvod

V globálním měřítku je řazen karcinom prostaty (Ca P) na druhé místo v četnosti solidních nádorových nemocí s tendencí k pozvolnému vzestupu. V Evropě se pohybuje incidence v rozmezí 14–39/100 000 obyvatel, přičemž je zřejmá závislost na rase a původu. Nejvyšší incidence pak dosahuje USA (119,9/100 000 obyvatel). Celosvětově bylo dle údajů z r. 2002 diagnostikováno téměř 700 000 nových případů Ca P, přičemž mortalita činila 3%. I mortalita má však oblastně odlišné hodnoty (nejvyšších dosahují muži ve skandinávských zemích – přes 20%) (1–3). Pravděpodobnost, že bude u pacienta stanovena diagnóza karcinomu prostaty, je přibližně 10%, což je hodnota, jež se v posledních 30 letech téměř ztrojnásobila. Vlastní diagnostika a další vedení léčby je pak otázkou komplexní péče, zejména na však urologa, onkologa, v první linii však i patologa.

Klinická signifikantnost karcinomu prostaty

V materiálech prostat z autopsií bylo zjištěno, že u 50–70% mužů byl post mortem diagnostikován Ca P,

přičemž četnost nálezů koreluje s věkem. Velká část těchto karcinomů v průběhu dalšího života vůbec neprogreduje, a tudíž se nestane klinicky signifikantní, natož aby vedla k úmrtí na karcinom (4). Skutečnost, že se pouze nepatrný zlomek všech „nositelů“ karcinomu prostaty podílí na karcinom specifické mortalitě, vedla ke vzniku pojmu klinicky signifikantní a nesignifikantní karcinom prostaty. V současné době za nesignifikantní karcinom označujeme nádor o objemu nižším než 0,2 ml, s PSA denzitou $\leq 0,15$ ng/ml, s GS ≤ 6 , s maximálně 2 pozitivními biotickými válečky a méně než 50% karcinomu v každém z nich (5–7). Právě exaktní stanovení GS má význam pro další terapeutický postup.

Histologie karcinomu prostaty

V průběhu několika desetiletí bylo vytvořeno několik grádingových systémů hodnotících biologický charakter karcinomu prostaty, přičemž nejčastěji užívaným je systém Gleasonův (9). Tento byl prvně prezentován v r. 1966 a od svého uvedení prodělal několik modifikací, k jedné z nejvýznamnějších modifikací došlo na The 2005

International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma v San Antoniu, TX, USA (10). Vlastní grading karcinomu prostaty hraje klíčovou roli při volbě léčebné modality. Jde o prognostický faktor předpovídající chování karcinomu po léčbě s kurativním (RP, RT) či paliativním záměrem, umožňuje odhalit riziko biochemického selhání, lokální či vzdálené recidivy. Gleasonovo skóre také koreluje s dalšími parametry jako jsou: objem tumoru, stav okrajů po radikální prostatektomii či pooperační PSA. Způsob histologického hodnocení vzorků prostaty je všeobecně známý. Opírá se o architektonické uspořádání nádorových žlázek prostaty na stupnici od 1–5 (kde 1 znamená nejlépe a 5 nejméně diferencovaný typ nádoru), je dáno hodnocením nejčastějšího a 2. nejčastějšího histologického obrazu zachyceného při malém zvětšení. Ačkoli jsou zpravidla přítomny 2 predominantní typy, může být současně přítomen i terciární (případně i kvartérní) vzorek. Podrobně o aktuálním stavu histologického hodnocení a změnách z ISUP 2005 viz (11). Již výše bylo zmíněno, že volba terapie se mj. opírá zejména o exaktní stanovení gradingu karcinomu. Tato skutečnost s sebou přináší problém, jak určit Gleasonovo skóre z biopsie, tj. z nejčastěji odebíraného biologického materiálu z prostaty, aby se co nejvíce blížilo skóre po radikální prostatektomii. V celé řadě studií bylo prokázáno, že korelace mezi vstupní biopsií a pooperačním preparátem je často malá (dle některých zdrojů pouze 35–45%, dle jiných však až 72%). Diskrepance ve výsledném nálezu není záležitostí pouze interindividuální, ale je v četných studiích doložená i variabilita intraindividuální (12–18). S čím se urolog nejčastěji setkává a co je současně nejzávažnější, je down-grading bioptických preparátů; z praktického hlediska to má význam zejména při stanovení GS nižšího než 5, tedy low-grade. Epstein se svým týmem urologů v John Hopkins Hospital (Baltimore, USA) přehodnotil soubor 87 jehlových biopsií prostat označených spádovými patologiemi jako GS 2–4 a zjistil, že drtivá většina preparátů byla podhodnocena (19). Navíc je u preparátů s nízkým GS špatná reprodukovatelnost a nízká interindividuální shoda. Dilema v klinické praxi nastává v okamžiku, kdy chceme pacientovi nabídnout kromě standardní (časné) kurativní léčby (tedy radikální prostatektomie či RT) alternativu ve smyslu aktivního monitoringu (active surveillance). Tato léčba má totiž striktně daná inkluzní kritéria stanovená na Canadian Consensus Conference on Prostate Cancer, která zahrnují klinické stadium T1c-T2a, Gleasonovo

skóre ≤ 6 (bez přítomnosti Gleasonova typu 4 a 5) a PSA ≤ 10 ng/ml (19).

Poměrně neuspokojivé výsledky srovnávající shodu před- a pooperačních histologických materiálů prostaty nás vedly k vyhodnocení vlastního souboru pacientů s karcinomem prostaty, kteří byli léčeni radikální prostatektomií na našem pracovišti. Hodnotili jsme míru shody vzorků prostat z biopsií a po RP, na závěr jsme se pokusili vytvořit nomogram, který by byl schopen predikovat pravděpodobnost upgradu Gleasonova skóre již z bioptických preparátů.

Materiál a metody

Na Urologické klinice FNO jsme provedli v období r. 1997 – červen 2006 celkem 472 radikální prostatektomií, vzhledem k časovým a provozním možnostem však studie probíhala pouze u pacientů odoperovaných v letech 2003 – červen 2006; ze všech pacientů (261) jsme do výzkumu zahrnuli 159 pacientů. Kritériem zařazení bylo, aby byl dostupný vzorek ze vstupní pozitivní biopsie (tzn. z vlastního archivu Ústavu patologické anatomie FNO, či byl doručen ze spádových patologických pracovišť). Histologické přehodnocení bylo provedeno jediným členem Ústavu patologické anatomie FN Olomouc k minimalizaci interindividuální variability hodnocení preparátů. Počet odebíraných vzorků při biopsiích se řídil zvyklostmi pracovišť, a tudíž nebyl vždy standardizovaný (týkalo se biopsií provedených na spádových pracovištích, kde byly často prováděny odběry pouhých 4–6 vzorků); na Urologické klinice FNO využíváme tzv. vídeňský nomogram, zohledňující při stanovení počtu bioptických vzorků věk pacienta a objem prostaty (20). Gleasonův grading byl stanoven podle dříve užívaného, konvenčního, klasifikačního systému, a poté dle systému nového, modifikovaného, tj. upraveného dle ISUP 2005. Cílem naší studie bylo zjistit, nakolik se shoduje Gleasonovo skóre ve vzorcích z biopsií (BX) se vzorky z radikálních prostatektomií, a to jednak dle konvenčního hodnotícího systému a jednak dle modifikovaného způsobu hodnocení. Pacienti byli rozděleni do skupin dle diferenciace karcinomu, tj. dle GS (dobře – GS 2-4, středně – GS 5-6 a nízké diferencované karcinomy – GS 7–10). Srovnávali jsme míru shody pro jednotlivá rizika a zvláště pro biopsii a definitivní preparát přičemž vyhodnocení bylo provedeno jedno- a oboustranným t-testem.

Srovnání spočívalo v tom, že jsme nejprve zjistili, zda je přítomen signifikantní rozdíl mezi metodami (oboustranný t-test) a následně,

zda je modifikované hodnocení lepší než konvenční (jednostranný *t-test*). Po praktické stránce bylo srovnání provedeno tak, že se srovnalo bioptické a pooperační GS dle konvenčního hodnocení a to stejné dle hodnocení modifikovaného a následně jsme vyhodnotili rozdíl mezi metodami – byla tak zamítnuta hypotéza, že střední hodnota míry shody je u obou typů hodnocení stejná. Obdobně byla zamítnuta hypotéza, že modifikované hodnocení má nižší střední hodnotu míry shody než konvenční hodnocení.

Na závěr jsme sestavili predikční tabulku pro předpověď rizika pooperačního upgradu z rozdílů v bioptickém a pooperačním GS pomocí matematického modelu.

Výsledky

Průměrný věk pacientů v době stanovení diagnózy byl 62,5 roků – tento věk prakticky odpovídá věku v době provedení radikální prostatektomie, neboť výkony provádíme standardně do 1-2 měsíců od stanovení diagnózy (vzhledem k biologickému stavu totiž nehrozí v tomto období riziko z prodlení). Z těchto 159 pacientů bylo předoperačně 155 pacientů, tedy 97 %, lokalizovaných. U zbylých 4 pacientů nebylo možno již vstupně jednoznačně vyloučit extrakapsulární propagaci tumoru (vstupní klasifikace byla T2–T3a). V klinické praxi však víme, že palpační dojem může být zkreslen postbiptickou fibrózou prostatické tkáně při multiplikovaných a opakovaných biopsiích. U 3 z těchto 4 pacientů se dle histologie po prostatektomii opravdu prokázal karcinom jako lokálně pokročilý – pT3b, u 1 byl nálezn překlasifikován jako pT2b. Rozdělení do skupin dle klinického a patologického stadiu viz tabulka 1 a 2. Ve shodě se současnými studiemi bylo nejčastější klinické stadium T1c se 60,4 %.

Další demografická data jsou uvedena v tabulce 2 uvádějící distribuci dle skupin PSA. Vzhledem k tomu, že řada pacientů byla biopticky vyšetřena po prvním odběru PSA, nemáme k dispozici PSA velocitu, a také řada biochemických laboratoří neprovádí standardně vyšetření volné frakce PSA, tudíž nejsou uvedeny.

Rozdělení pacientů dle stupně diferenciace karcinomu prostaty: dobře (GS < 5), středně (GS 5–6) a nízké (GS ≥ 7). Již toto vyhodnocení naznačilo, k jak výrazným změnám došlo při hodnocení modifikovaným způsobem. Zcela vymizely karcinomy dobře diferencované, četnost nízké diferencovaných karcinomů se více jak zdvojnásobila. Rozdílnost četností v biopsiích je jednoznačná, což ovšem neplatí pro preparáty po prostatektomii, kdy je zastoupení v jednotlivých skupinách

Tabulka 1. Počty pacientů (předoperační a pooperační stadium)

předoperační klinická klasifikace	počet pacientů	%
T1a–b	5	3,1
T1c	96	60,4
T2a–c	54	34
T3a	4	2,5
T3b	0	0
	159	100
pooperační patologická klasifikace	počet pacientů	%
pT2a	26	16,4
pT2b	80	50,3
pT2c	9	5,7
pT3a	16	10,1
pT3b	22	13,8
pT4	6	3,7
	159	100

Tabulka 2. Rozdělení pacientů dle hodnot PSA

PSA	počet	%
0–2,5	7	4,4
2,6–4	17	10,7
4,1–6	54	34
6,1–10	33	20,7
10,1–20	34	21,4
20,1–	14	8,8
	159	100

Tabulka 3. Pacienti rozdělení dle gradingu karcinomů v biopsii

diferenciace karcinomu	konvenční hodnocení		modifikované hodnocení	
	počet	%	počet	%
dobře (GS < 5)	22	13,8	0	0
středně (GS 5–6)	97	61	74	46,5
nízké (GS ≥ 7)	40	25,2	85	53,5
celkem	159	100	159	100

Tabulka 4. Pacienti rozdělení dle gradingu karcinomů po RP

diferenciace karcinomu	konvenční hodnocení		modifikované hodnocení	
	počet	%	počet	%
dobře (GS < 5)	0	0	0	0
středně (GS 5–6)	46	28,9	34	21,4
nízké (GS ≥ 7)	113	71,1	125	78,6
celkem	159	100	159	100

Tabulka 5. Míra shody dle před- a pooperačních preparátů prostat

	konvenční		modifikované	
	počet	%	počet	%
shoda	55	34,6	95	59,7
podhodnoceno	99	62,3	45	28,3
nadhodnoceno	5	3,1	19	12
součet	159	100	159	100

výrazně shodnější (odlišnosti se týkaly zejména interpretací nálezů Gleason 3 a 4 a v doplňující informaci týkající se terciárního vzorku), (tabulka 3 a 4).

Díváme-li se na důsledky změn plynoucích z ISUP 2005, je zcela evidentní, k jakému posunu a zdokonalení došlo při modifikovaném hodnocení preparátů (tabulka 5). Pokud bychom hodnotili shodu zvlášť pro jednotlivá skóre či stupně diferenciace (data nevložena), vychází nám, že

Tabulka 6. Statistické vyhodnocení rozdílu v hodnocení konvenčním a modifikovaném

	p	CI (95%)
Oboustranný t-test	< 0,000 01	0,865 0–1,247 5
Jednostranný t-test	< 0,000 01	0,896 1 – nekonečno

Tabulka 7. Nomogram v procentech

		GS v preparátu po RP					součet
		5	6	7	8	9	
GS v biopsii	5	64,7	0	29,4	0	5,9	100
	6	12,3	35,1	49,1	0	3,5	100
	7	1,4	7,1	78,6	0	12,9	100
	8	0	11,1	55,6	33,3	0	100
	9	0	0	0	0	100	100

Vysvětlivky k nomogramu: Na vertikální ose je uveden součet GS v biopsii, na horizontální ose pak součet skóre v preparátu po prostatektomii. Vezmeme-li příkladně GS z biopsie 2 + 3, součet 5, pravděpodobnost, že v konečném preparátu po RP bude histologicky GS 5, je 64,7%. Ale již pro GS 3 + 3, tedy 6, je pouze 12,3% pravděpodobnost ještě nižšího rizika i pooperačně, stejné riziko pak lze očekávat v 35,5% a ve více jak 50% je pravděpodobné, že bude mít pacient GS ≥ 7 , což má klinicky mimořádný význam. Tento matematický model vychází pouze z dodaných dat z biopsií a preparátů po RP; je dán množstvím vstupních dat. Původně jsme měli v úmyslu zakomponovat do nomogramu další parametry (klinické stadium, PSA); to jsme nakonec v rámci výzkumu skutečně provedli. I přes poměrně rozsáhlý počet pacientů v souboru jsme však od tohoto posléze ustoupili a ponechali nomogram ve výše uvedené verzi, protože by v některých kategoriích bylo zastoupeno jen malé množství pacientů, a tedy by závěry nemusely být validní. Většina dosud užívaných nomogramů pro karcinom prostaty vychází z mnoha stovek či tisícových souborů (Kattan, Partin, Han); přestože je sestaven tento nomogram na podkladě údajů od cca 160 pacientů, má poměrně přesnou výpovědní hodnotu. S ohledem na výše uvedená data (konkrétně na míru shody pro jednotlivé rizikové skupiny a jednotlivá skóre v biopsii a preparátu po RP), lze říci, že by byla klinicky mnohem vyšší výtěžnost takto sestaveného nomogramu pro konvenční hodnocení.

Tabulka 8. Srovnání konkordance GS v biopsii a po radikální prostatektomii dle modifikovaného hodnocení (údaje v procentech)

	shoda	upgrading	downgrading
Chun (2006)	53,7	32,6	13,4
Helpap (2006)	88,5	x	x
Král (2007)	59,7	28,3	11,9

nejvyšší přesnosti (shody) dosahujeme pro nízké diferencované karcinomy, výrazně nižší přesnosti pak ve skupině středně diferencovaných tumorů. Pro klinickou praxi, jak již bylo uvedeno výše, má největší význam stanovení karcinomu prostaty s GS ≤ 6 , protože pacienti právě s těmito karcinomy mohou profitovat z alespoň dočasně odložené kurativní léčby. Zatímco ve skupině biopticky vyšetřených vzorků bylo nejčastěji zastiženo GS 3 + 3 (39%), v definitivním preparátu pak GS 3 + 4 (47,2%), při užití modifikovaného hodnocení bylo v biopsii nejčastěji zastoupeno GS 3 + 4 (38,9%), které bylo následně stanoveno i po prostatektomii (s četností 48,4%).

Srovnáním a statistickým vyhodnocením rozdílů v obou způsobech vyšetření (konvenční vz. modifikovaný) jsme pomocí oboustranného i jednostranného t-testu dospěli k závěrům potvrzujícím jednoznačnou klinickou signifikantnost rozdílů obou typů vyšetření ve prospěch modifikovaného hodnocení (tabulka 6).

Ve spolupráci s kolegy z Katedry matematiky Přírodovědecké fakulty UP v Olomouci jsme následně sestavili nomogram, který napomáhá predikovat s jakou pravdě-

podobností lze očekávat při daném Gleasonově skóre z biopsie skóre po prostatektomii stejné, vyšší či nižší (tabulka 7).

Diskuze

Modifikovaný systém hodnocení preparátů prostaty vede ve srovnání s konvenčním ke zhoršení výsledných GS v biopsiích, což v řadě případů vyústí k indikaci aktivní léčby místo léčby vyčkávací. Na druhou stranu, je-li po provedené multiplikované biopsii modifikovaným hodnocením stanoveno GS ≤ 6 , validita takového výsledku je výrazně vyšší než takto stanovené GS dle konvenčního hodnocení. Celosvětově bylo sice provedeno několik studií srovnávající biopticky stanovené GS s hodnotou po prostatektomii, až na výjimky však vycházely z předchozího hodnotícího systému, proto se řadí námi vedená studie k ojedinělým provedeným. Následně vytvořený nomogram podporuje naše závěry a napomáhá tak optimalizovat volbu léčby s ohledem na možný up-grading karcinomu (se zaměřením se na cílovou populaci českých mužů). Použijeme-li data získaná z nomogramu s daty vyplývajícími z Partinových tabulek, dostáváme tak do rukou velmi dobrou pomůcku zpřesňující predikci očekávatelného chování karcinomu. Na téma pravděpodobnosti možného up-gradu v biopsii byl před nedávnem v literatuře zpracován podobný nomogram (22). Tento vycházel ze stejných klinických parametrů jako náš uváděný, vzhledem k výrazně většímu souboru pacientů však do něj byly zahrnuty i další parametry než jen samostatné Gleasonovo skóre, a to PSA a staging nádoru. Srovnání výsledků 3 podobně konstruovaných studií viz tabulka 8.

Závěr

Předkládané závěry našeho výzkumu svědčí o výrazném zlepšení interpretace histologického nálezu v preparátu prostaty. Ačkoli jsme dosahovali celkové shody před- a pooperačního hodnocení 59,7% (a pro nízké diferencované karcinomy až 72%), riziko možného podhodnocení nás vedlo k sestavení nomogramu, který pomáhá stanovit míru tohoto rizika. Jsou to právě zkušenosti patologa, správně provedená systematická multiplikovaná biopsie prostaty, které nejvýznamněji ovlivňují histologický závěr a stanovení GS v biopsii a po prostatektomii. Naším úkolem je zredukovat četnost podhodnocených biopsií, ačkoli z logiky věci vyplývá, že za předpokladu exaktního patologického popisu nálezu je downgrading v biopsii dán spíše nezastižením agresivnějších nádorových uzlů

při biopsii prostaty. Vzhledem k tomu, že řada pacientů nemusí započít léčbu ihned či vůbec, ať už z důvodu inkurability onemocnění při pokročilém stadiu, či z důvodu žádosti o oddálení případných vedlejších účinků léčby, zejména u těchto je pak nezbytné přesné stanovení GS již z biopsie, protože v případě prokázání vysokého rizika by pak vyčkávací strategie nebyly ospravedlnitelné. Lze tedy uzavřít, že při srovnání GS v biopsii a po RP je korelace mnohem vyšší, než byla v době užívání konvenčního hodnocení (59,7% vs. 34,6%), což chápeme jako zpřes-

nění výstupní hodnoty GS v biopsii. Statistická výtěžnost účinnosti nomogramu bude předmětem zkoumání na dalším souboru pacientů z naší kliniky.

Zasláno redakci

14. 9. 2007

Akceptováno

22. 10. 2007

MUDr. Milan Král

Urologická klinika LF UP a FN

I. P. Pavlova 6, 775 200 Olomouc

e-mail: kralm@fnol.cz

Literatura

1. Študent V, Fiala R. První výsledky studie Kapros v Olomouckém kraji. *Čes Urol* 2006; 1: 19–22.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55: 74–108.
3. Jemal A, Thomas A et al. Cancer statistics, 2002. *Ca Cancer J Clin*, 2002; 52, 23–47.
4. Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In Campbell's Urology – Walsh, Retic, Vaughan; New York – Elsevier, 2002.
5. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993, suppl., 71: 933–938.
6. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*. 1998; 160(6 Pt 2): 2407–2411.
7. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI et al. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. 2004 Nov 1; 101(9): 2001–2005.
8. Gleason DF, Mellinger GT. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: prediction of prognosis for prostatic carcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111 : 58–64
9. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, and The ISUP Grading Committee (2005a) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228–1242.
10. Král M, Študent V, Soukeníková D et al. GS v biopsii a po RP ve světle změn ISUP 2005 – význam pro urologa. *Urolog. pro Praxi*, 2007; 4: 173–178.
11. Bonkhoff H. Gleason grading: diagnostic criteria and clinical implications. *Pathologe* 26: 422–432.
12. Cecchi M, Minervini R, Sepich CA et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy tissue. *Int Urol Nephrol* 1998; 30: 575–580
13. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM et al. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: Results from the Cancer Of The Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Database. *J Urol* 2001; 165 : 851–856.
14. Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU International* (2002); 90, 694–699.
15. Montironi R, Navarrete RV, Lopez-Beltran A et al. Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update; *Virchows Arch* (2006) 449: 1–13.
16. Oyama et al. A Comparison of Interobserver Reproducibility of Gleason Grading of Prostatic Carcinoma in Japan and the United States – *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129: 1004–1010.
17. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimen. *Virchows Arch* (2006) 449: 622–627.
18. 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: 477–478.
19. Klotz LH, Nam RK. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and a 'number needed to treat' analysis. *Can J Urol*. 2006 Feb;13 Suppl 1: 48–55. Review.
20. Remzi M, Fong YK et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 2005 Oct; 174(4 Pt 1): 1256–1260.
21. Chun FK, Briganti A, Shariat SF et al. Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation. *BJU Int*. 2006 Aug; 98(2): 329–334.