

Третичный показатель Глисона и сверхмалые значения простатспецифического антигена как факторы прогноза рецидива рака предстательной железы

И.Н. Огнерубова

Кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Контакты: Ирина Николаевна Огнерубова ognerubova-irina@mail.ru

В литературе, посвященной изучению факторов прогноза биохимического рецидива, значительное место отводится обсуждению ультрачувствительных методов количественного определения сывороточного простатического специфического антигена (ПСА). Несколько исследований показали, что главной ценностью сверхмалых значений ПСА могут быть выделение пациентов группы высокого риска прогрессирования и, как следствие, раннее выявление рецидива заболевания. Кроме этого, предметом специального изучения является присутствие и определение третичного показателя Глисона в образцах опухоли предстательной железы, полученных после радикальной простатэктомии. В литературе появляется все больше данных о том, что третичный показатель связан с неблагоприятными патоморфологическими характеристиками и более высоким риском биохимического рецидива.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, ультрачувствительные методы определения простатического специфического антигена, третичный показатель Глисона

Tertiary Gleason grade and ultrasensitive prostate-specific antigen levels as prognostic factor of prostate cancer recurrence

I.N. Ognerubova

Chair of Oncology, Russian Medical Academy for Postgraduate Training, Moscow

In the literature devoted to studying of prognostic factors of biochemical recurrence, the important place is taken away to discussion of ultrasensitive PSA assays. Some researches have shown that the main value of ultrasensitive prostate-specific antigen (USPSA) level can be identification the patients of high risk group for progression and, as consequence, early revealing of disease recurrence. Subject of special studying is presence and definition of a tertiary Gleason grade (TGG) pattern in radical prostatectomy specimens. In the literature appears more and more the data that the TGG is associated with adverse pathology characteristics and a higher risk of biochemical recurrence.

Keywords: radical prostatectomy, biochemical recurrence, ultrasensitive prostate-specific antigen assay, tertiary Gleason grade

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире регистрируется 903 500 новых случаев РПЖ и 258 400 смертей от данного заболевания. Эта патология занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости в различных странах и регионах мира [1].

Благодаря ранней диагностике РПЖ за последние два десятилетия, прежде всего за счет широкого внедрения в практику определения уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) в качестве скринингового инструмента и трансректальной мультифокальной биопсии под контролем ультразвукового исследования, РПЖ диагностируется на стадии локализованных форм, частота которых достигает 75 % [2–4].

Общепризнанным вариантом лечения РПЖ на протяжении последних 15 лет является позадилоная радикальная простатэктомия (РПЭ), которая позволяет достичь высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости. Широкое распространение

она получила вследствие того, что предполагает радикальность, возможное сохранение дооперационного качества жизни и небольшую частоту ранних и поздних осложнений [5]. Обобщенные данные свидетельствуют, что биохимический контроль над опухолью в течение 5 и 10 лет наблюдения достигается у 59–84 % и 47–75 % пациентов соответственно [6–10].

Вместе с тем, по данным разных авторов, примерно у 22–50 % пациентов с локализованным РПЖ после РПЭ выявляют распространение опухолевого процесса за пределы органа, и в последующем примерно у 15–44 % пациентов развивается рецидив заболевания [11–18].

Несмотря на клинические случаи метастазирования опухолевого процесса в отсутствие повышения содержания ПСА после РПЭ [19], определяемый и увеличивающийся уровень антигена почти всегда предшествует прогрессированию и развитию клинических признаков местного рецидива или отдаленных метастазов. Поэтому изолированное повышение этого маркера в отсутствие клинической картины заболевания стали расценивать как биохимический рецидив (БР).

Клиническое значение последнего неоднозначно, но его присутствие и своевременное выявление является благоприятным для определения группы пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

Сложной задачей остается оценка факторов риска развития БР. Появляется большое количество работ, посвященных новым прогностическим факторам рецидива у больных РПЖ после РПЭ, которые позволили бы в клинической практике более точно выделить группу пациентов высокого риска.

В литературе значительное место отводится обсуждению ультрачувствительных методов количественного определения сывороточного ПСА. Указанные методы впервые стали использовать в 1993 г., когда технические достижения позволили увеличить предел чувствительности способов измерения до величин, равных или менее 0,1 нг/мл [20,21]. В настоящее время в клинко-лабораторной практике широкодоступны методы с пороговой чувствительностью, равной 0,001 нг/мл [22].

По наблюдениям специалистов главной потенциальной ценностью сверхмалых значений ПСА может являться раннее выявление рецидива заболевания. Так, в исследовании Т. Stamey (1993) вышеописанный метод с порогом чувствительности 0,07 нг/мл применен к 22 пациентам, у которых при последующем наблюдении выявлен БР. Как показали исследования, рецидив был выявлен в среднем на 310 дней раньше по сравнению с традиционными диагностическими способами [21]. Сходные данные были получены в других работах, где сроки опережения выявления БР составляли 22 мес [23].

Роль ультрачувствительных методов определения ПСА оценили А. Doherty и соавт. Из 134 пациентов у 73 (1-я группа) минимальное достигнутое значение ПСА составило $\leq 0,01$ нг/мл, у 61 $> 0,01$ нг/мл (2-я группа). В 1-й группе только у 2 (3 %) пациентов в последующем развился БР, в то время как во 2-й группе БР зарегистрирован у 47 пациентов, что составило 76 %. Показатели 2-летней выживаемости без БР были 94,8 % и 26,4 % соответственно [24].

И. Sakai и соавт. (2006), изучив минимальные достигнутые значения ПСА у 127 пациентов, перенесших позадилодную РПЭ, выделили 3 группы: группа А ($n = 99$) — с уровнем ПСА $\leq 0,01$ нг/мл; группа В ($n = 16$) — с уровнем ПСА 0,01–0,05 нг/мл и группа С ($n = 12$) — с уровнем ПСА $\geq 0,05$ нг/мл. Медиана времени наблюдения составила 31 мес. БР зарегистрирован у 16 больных: 1 (6,3 %) пациент — в группе А, 4 (25,0 %) — в группе В и 11 (91,7 %) — в группе С. В результате проведенного многофакторного анализа отчетливой корреляции минимального достигнутого значения ПСА с традиционными клинко-морфологическими факторами прогноза не было выявлено. Однако высказывается предположение, что сверхма-

лые значения ПСА могут являться независимым предиктором БР после РПЭ [25].

Аналогичные выводы сделаны в работе S. Shen и соавт. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 3,1 года. При этом у 54 (9,9 %) из 545 пациентов развился БР через 25,2 мес. Частота рецидива у мужчин с минимальным достигнутым уровнем ПСА $< 0,01$ ($n = 423$), 0,01 ($n = 75$), 0,02 ($n = 19$) и 0,04 нг/мл или более ($n = 28$) составила 4, 12, 16 и 89 % соответственно. У больных с минимальным достигнутым уровнем ПСА $< 0,01$ нг/мл показатель рецидива был значительно ниже, чем у мужчин с минимальным достигнутым значением 0,01 ($p < 0,01$), 0,02 ($p < 0,025$) или 0,04 нг/мл и более ($p < 0,01$) [26].

S. Vesely и соавт. проанализировали 243 клинических случая, в которых проводили исследование ПСА с помощью ультрачувствительного метода через 2 нед, 1, 2 и 3 мес после РПЭ, а в последующем — с интервалом 3 мес. Средний период наблюдения составил 25,1 мес. Постоянный рост уровня ПСА $\geq 0,2$ нг/мл расценивали как БР, который был зарегистрирован у 87 (35 %) пациентов. Показатели частоты развития БР в группе с минимальным достигнутым уровнем ПСА $\leq 0,01$ нг/мл ($n = 115$) и в группе с минимальным достигнутым уровнем ПСА $> 0,01$ нг/мл ($n = 128$) были 14 % и 60 % соответственно ($p < 0,001$). У 173 пациентов, которые достигали минимального уровня ПСА в течение первых 3 мес после операции, БР развивался в 42,7 % случаев, тогда как у 70 пациентов, достигших минимального уровня ПСА в более поздние сроки, рецидив был выявлен в 16,6 % случаев ($p < 0,001$). Таким образом, было показано, что минимальный достигнутый уровень ПСА $\leq 0,01$ нг/мл и период времени до его достижения более 3 мес являлись независимыми факторами прогноза рецидива заболевания наряду с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) и предоперационным уровнем ПСА [27].

В исследовании R. Malik и соавт. (2011) популяция больных была распределена на 2 группы в зависимости от сверхмалых уровней ПСА, полученных в течение 3 лет после хирургического лечения: в 1-ю группу входили мужчины с уровнем ПСА $\leq 0,04$ нг/мл ($n = 765$), во 2-ю группу — мужчины с уровнем ПСА $> 0,04$ нг/мл, но $< 0,1$ нг/мл ($n = 36$). Средний период наблюдения после РПЭ в обеих группах составил 4,98 и 5,06 года. Показатель кумулятивной выживаемости без БР в течение 7 лет для 1-й и 2-й групп составил 0,957 и 0,654 соответственно. Риск развития БР был значительно ниже в 1-й группе ($p \leq 0,01$). Среди таких прогностических факторов, как возраст, предоперационный уровень ПСА, индекс Глисона, клиническая стадия (сТ), патологоанатомическая стадия (рТ), процент опухолевых клеток в образце, их наличие по краю резекции, — уровень ПСА был единственным независимым фактором прогноза БР ($p < 0,001$) [28].

Предметом специального изучения является присутствие и определение третичного показателя Глисона в образцах опухоли предстательной железы (ПЖ), полученных после РПЭ, и его роль в прогнозе безрецидивной выживаемости. В своем докладе D. Gleason еще в 1992 г. сообщил, что более чем в половине случаев в препаратах ПЖ встречается более двух градаций степени дифференцировки железистых структур опухоли. Тем не менее только спустя несколько лет о потенциальном неблагоприятном влиянии третичного показателя на результаты лечения сообщили С. Рап и соавт. Было показано, что больные с индексом Глисона 5–6 и наименее дифференцированным третичным компонентом имели существенно более высокие показатели развития БР в сравнении с пациентами, у которых индекс Глисона также составлял 5–6, однако третичный компонент отсутствовал [29].

В 2005 г. Международным обществом урологической патологии рассмотрены и внесены изменения в систему оценки степени дифференцировки опухоли по Глисону [30]. Введены поправки, касающиеся различных вариантов градаций Глисона, определения первичного и вторичного компонента Глисона. Кроме этого, затронут вопрос о присутствии и роли третичного показателя Глисона.

В образцах ПЖ после РПЭ опухолевый узел может содержать более двух показателей Глисона. Показатель, являющийся 3-м по распространенности (т. е. занимающий 3-ю по величине область в опухолевом узле), упоминается как третичный показатель [29]. В том случае, если в образце опухоли третичный показатель выше первичного или вторичного (обычно градация 5 или 4), его необходимо указать [30].

В литературе появляется все больше данных о том, что небольшой объем третичного показателя 5 (и в меньшей степени третичного показателя 4) связан с агрессивными патологическими характеристиками и более высоким риском БР [31–37]. В более ранних исследованиях было подтверждено, что около 16 % всех опухолей ПЖ состоят из трех и более различных градаций [38].

Показатели 5-летней выживаемости без рецидива для пациентов с третичным компонентом Глисона колебались от 19 до 63 % (в среднем 40 %) по сравнению с 59–95 % (в среднем 74 %) для больных без третичного показателя Глисона [39].

В дальнейшем при исследовании этой проблемы была подтверждена взаимосвязь третичного показателя Глисона со степенью распространенности патологического процесса и частотой возникновения рецидива после РПЭ. E. Nattab и соавт. наблюдали 228 пациентов с индексом Глисона 7 (3+4 или 4+3) и третичным компонентом Глисона 5, занимающим менее 5 % всего объема опухоли. Авторами было установлено, что присутствие третичного показателя Гли-

сона коррелировало с коротким временем до возникновения БР [34].

A. Abhijt и соавт. сравнивали время до прогрессирования у пациентов с индексом Глисона 7 и третичным показателем 5 со случаями, когда наличие третичного показателя не было выявлено. Среднее время до БР составило 5,0 и 6,7 года соответственно [40].

Изучив 331 образец после РПЭ, P. Turker и соавт. показали, что третичный показатель Глисона часто встречался в опухоли с высоким индексом Глисона (в 21 % случаев при индексе Глисона < 7, в 23 % — при 3+4 и в 58 % — при 4+3). С точки зрения прогностически неблагоприятных патологических факторов в отношении выживаемости без БР опухоль с индексом Глисона < 7 и третичным показателем Глисона была значительно агрессивнее, чем опухоль с индексом Глисона < 7, но без третичного показателя, со свойствами, подобными опухоли с индексом Глисона 3 + 4. Опухоли с индексом Глисона 3 + 4 и 4 + 3 без третичного показателя характеризовались сходными статистическими параметрами и имели более благоприятное течение, чем опухоли с соответствующими характеристиками и наличием третичного показателя. Кроме того, опухоли с индексом Глисона 7 и третичным показателем обладали чертами, подобными опухолям с индексом Глисона 8–10. В ходе последующего наблюдения у 73 (22 %) пациентов развился БР. В результате проведенного регрессионного анализа третичный показатель Глисона являлся независимым предиктором выживаемости без БР. Согласно проведенному исследованию наблюдались 3 различных прогностических группы: благоприятного прогноза — при индексе Глисона < 7; менее благоприятного — при индексе < 7 с третичным показателем Глисона, индексе 3 + 4 и 4 + 3; неблагоприятного прогноза — при индексе 3 + 4 плюс третичный показатель Глисона, индексе 4 + 3 плюс третичный показатель Глисона, индексе > 7 [41].

Третичная градация Глисона 5 присутствовала в 24,2 % (89 образцов) из 368 опухолевых образцов с индексом Глисона < 9; в 12,2 % с индексом Глисона 3 + 4 и 45,9 % с индексом Глисона 4 + 3. Показатели 5- и 10-летней выживаемости без БР в группе с индексом Глисона 7 и третичным компонентом 5 составили 78,4 % и 75,0 %, в случае присутствия третичного компонента 5 — 75,4 % и 75,4 % соответственно. У пациентов с индексом Глисона 8 без третичного показателя 5-летняя выживаемость без БР составила 65,1 % по сравнению с 44 % при наличии третичного показателя. Однако различия были статистически незначимыми. Доля занимаемого третичным показателем объема опухоли колебалась у большинства пациентов в пределах 5–25 %. Размер опухоли, уровень ПСА были значительно выше в группе пациентов с третичным

показателем Глисона 5. Как ожидалось, индекс Глисона, наличие опухоли по краю резекции и частота выявления метастазов в лимфатические узлы (pN1) были выше в случае присутствия третичного компонента 5. Тем не менее третичная градация Глисона 5 являлась косвенным, но не независимым фактором прогноза в группах пациентов с pT2 и pT3N0 стадией заболевания [42].

Н. Isbarn и соавт., изучив образцы ПЖ от 800 пациентов, которым была выполнена позадилоная РПЭ, установили, что у 180 (22,5 %) больных присутствует третичный показатель Глисона. В случае, когда последний занимал 5 % или более всего объема опухоли, выявлялась значительная корреляция с такими параметрами, как экстракапсулярное распространение опухоли, инвазия семенных пузырьков, наличие опу-

холевых клеток по краю резекции, выявление метастазов в лимфатических узлах [43].

В ходе исследования Oort I.M. и соавт. у 106 (48 %) из 223 пациентов выявлен третичный показатель Глисона, который занимал около 7 % объема опухоли. Для пациентов с третичным показателем 5-летний риск БР составлял 37,3 % по сравнению с 12,6 % в случае отсутствия данного показателя [44].

Таким образом, можно сделать вывод, что существует необходимость дальнейшего изучения клинической значимости сверхмалых значений ПСА и третичного показателя Глисона, а также их комплексной оценки как факторов прогноза развития раннего БР. Это, в свою очередь, позволит определить избирательный подход назначения адъювантной терапии пациентам с высоким риском БР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.В. Рак предстательной железы: эволюция взглядов. *Вопр онкол* 2009;55(2):241–9.
2. Han M., Partin A.W., Chan D.Y. et al. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol* 2004;171:23–6.
3. Ahyai S.A., Zacharias M., Isbarn H. et al. Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer. *BJU International* 2010;106(4):478–83.
4. Graefen M., Walz J., Huland H. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49:38–48.
5. Велиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2003. 348 с.
6. Zincke H., Oesterling J.E., Blute M.L. et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1850–7.
7. Liu L., Coker A.L., Du X.L. et al. Long-term survival after radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:583–91.
8. Krongrad A., Lai H., Lai S. Survival after radical prostatectomy. *JAMA* 1997;278(1):44–6.
9. Kupelian P.A., Katcher J., Levin H.S. et al. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1043–52.
10. Catalona W.J., Smith D.S. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837–42.
11. Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.I. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152 (5):1831–6.
12. Frazier H.A., Robertson J.E., Humphrey P.A. et al. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol* 1993;149(3):516–8.
13. Hull G.W., Rabbani F., Abbas F. et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528–34.
14. Grossfeld G.D., Chang J.J., Broering J.M. et al. Does the completeness of prostate sampling predict outcome for patients undergoing radical prostatectomy: data from the CAPSURE database. *Urology* 2000;56(3):430–5.
15. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169(2):517–23.
16. Amling C.L., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164(2):101–5.
17. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910–4.
18. Porter C.R., Gallina A., Kodama K. et al. Prostate cancer-specific survival in men treated with hormonal therapy after failure of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52 (2):446–52.
19. Oefelein M.G., Smith N., Carter M. et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995;154(6):2128–31.
20. Vessella R.L. Trends in immunoassays of prostate-specific antigen: serum complexes and ultrasensitivity. *Clin Chem* 1993;39(10):2035–9.
21. Stamey T.A., Graves H.C., Wehner N. et al. Early detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy by an ultrasensitive assay for prostate specific antigen. *J Urol* 1993;149(4):787–92.
22. Ferguson R.A., Yu H., Kalyvas M. et al. Ultrasensitive detection of prostate-specific antigen by a time-resolved immunofluorometric assay and the Immulite immunochemiluminescent third-generation assay: potential applications in prostate and breast cancers. *Clin Chem* 1996;42(5):675–84.
23. Ellis W.J., Vessella R.L., Noteboom J.L. et al. Early detection of recurrent prostate cancer with an ultrasensitive hemiluminescent prostate-specific antigen assay. *Urology* 1997;50(4):573–9.
24. Doherty A.P., Bower M., Smitphetal G.L. Undetectable ultrasensitive PSA after radical prostatectomy for prostate cancer predicts relapse-free survival. *Br J Cancer* 2000;83(11):1432–6.
25. Sakai I., Harada K., Kurahashi T. et al. Usefulness of the nadir value of serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay as a predictor of biochemical recurrence after radical

- prostatectomy for clinically localized Prostate Cancer. *UrolInt* 2006;76(3):227–31.
26. Shen S., Lepor H., Yaffee R. et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:777–80.
27. Vesely S., Jarolim L., Babjuk M. et al. Ultrasensitive prostate-specific antigen nadir and time to nadir as independent predictors of biochemical recurrence in patients after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2010;10 (2):274.
28. Malik R.D., Goldberg J.D., Hochman T. et al. Three-year postoperative ultrasensitive prostate-specific antigen following open radical retropubic prostatectomy is a predictor for delayed biochemical recurrence. *Eur Urol* 2011;60(3):19–28.
29. Pan C.C., Potter S.R., Partin A.W. et al. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24:563–9.
30. Epstein J.I., Allsbrook W.C., Amin M.B. et al. 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.
31. Egevad L., Granfors T., Karlberg L. et al. Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at trans-urethral resection. *J Urol* 2002;168:509–13.
32. Rasiah K.K., Stricker P.D., Haynes A.M. et al. Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer* 2003;98:2560–5.
33. Mosse C.A., Magi-Galluzzi C., Tsuzuki T. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28:394–8.
34. Hattab E.M., Koch M.O., Eble J.N. et al. Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2006;175:1695–9.
35. Harnden P., Shelley M.D., Coles B. et al. 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;8:411–9.
36. Sim H.G., Telesca D., Culp S.H. et al. Tertiary Gleason pattern 5 in Gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. *J Urol* 2008;179:1775–9.
37. Whittemore D.E., Hick E.J., Carter M.R. et al. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008;179:516–22.
38. Ruijter E.T., van de Kaa C.A., Schalken J.A. et al. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol* 1996;180:295–9.
39. Harnden P., Shelley M.D., Coles B. et al. 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;8(5):411–9.
40. Patel A.A., Chen M.H., Renshaw A.A. et al. PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA* 2007;298(13):1533–8.
41. Turker P., Bas E., Bozkurt S. et al. Presence of high grade tertiary Gleason pattern upgrades the Gleason sum score and is inversely associated with biochemical recurrence-free survival. *Urol Oncol* 2011 [Epub ahead of print].
42. Hashine K., Yuasa A., Shinomori K. et al. Tertiary Gleason pattern 5 and oncological outcomes after radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41 (4):571–6.
43. Isbarn H., Ahyai S.A., Chun F.K. et al. Prevalence of a tertiary Gleason grade and its impact on adverse histopathologic parameters in a contemporary radical prostatectomy series. *Eur Urol* 2009;55(2):394–401.
44. Oort I.M., Schout B.M., Kiemeny L.A. L.M. et al. Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? *Eur Urology* 2005;48(4):572–6.