

©Borgis

*Łukasz Nyk¹, Tomasz Dzik², Maciej Wysocki³, Elza Modzelewska⁴, Jakub Dobruch¹,
Piotr L. Chłosta^{1,5}, Andrzej Borówka¹

Badanie stopnia rozbieżności między pierwszą i powtórą oceną złośliwości raka stercza wyrażoną w skali Gleasona dokonaną przez dwóch niezależnych patomorfologów

Study on intra and interobserver variability of prostate cancer grading

¹I. Zespół Dydaktyki Urologicznej Kliniki Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Oddział Urologii Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku

Kierownik Zespołu: prof. dr hab. med. Andrzej Borówka

²Zakład Patomorfologii Międzyzleskiego Szpitala Specjalistycznego

Kierownik Zakładu: dr med. Tomasz Dzik

³Zakład Patomorfologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański

Kierownik Zakładu: doc. dr hab. med. Konrad Ptaszyński

⁴Pracownia Ultrasonografii, Oddział Urologiczny Międzyzleskiego Szpitala Specjalistycznego

Kierownik Pracowni: dr Elza Modzelewska

⁵Kliniczny Dział Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Działu: prof. dr hab. med. Piotr L. Chłosta

Streszczenie

Wstęp. Rak gruczołu krokowego (PCa) należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn. Wybór metody leczenia chorych na PCa zależy głównie od stopnia klinicznego zaawansowania oraz złośliwości raka określonej według skali Gleasona (Gl.s.). Ocena Gl.s. obarczona jest subiektywizmem, co powoduje występowanie różnic między oceną dokonaną pierwotnie i po raz wtóry przez tego samego patologa (*intraobserver variability*) oraz między ocenami dokonanymi przez różnych patologów (*interobserver variability*).

Materiał i metody. Analizą objęto preparaty histologiczne wybrane losowo spośród preparatów pochodzących od chorych na PCa leczonych z jego powodu w latach 2001-2008. Sporządzono je z rdzeni tkankowych po ^{TRUS}coreBx oraz ze specymenów pooperacyjnych. Preparaty ocenione zostały ponownie przez doświadczonego uropatologa, który badał je pierwotnie (UP-1), a także niezależnie przez drugiego doświadczonego uropatologa (UP-2).

Wyniki. Brak zgodności między pierwszą i ponowną oceną Gl.s. określoną przez tego samego patologa w preparatach z biopsji wystąpił aż w 83 (80,5%) preparatach zaś w specymenach pooperacyjnych w 72 (69,1%). Niezgodność między ponowną oceną Gl.s. pierwszego patologa, a oceną drugiego patologa w tych samych preparatach z biopsji stercza stwierdzono w przypadku 57 (58,3%) ocen zaś w specymenach pooperacyjnych w 62 (63,4%) ocenach.

Wnioski. Różnice dotyczące ocen złośliwości raka stercza dokonanych w różnym czasie przez jednego uropatologa (*intraobserver variability*), a także dokonanych przez różnych uropatologów (*interobserver variability*) są duże. Urolodzy, dążąc do uzyskania ocen możliwie jak najpewniejszych, powinni ściśle współpracować z uropatologiem. Ustalając stopień ryzyka PCa, powinni być świadomi trudności, z jakimi mają do czynienia uropatolodzy w jej określeniu i powinni poznać zakres odmienności ocen dokonywanych przez uropatologa, z którym współpracują.

Słowa kluczowe: rak stercza, uropatologia, odmiennosc ocen patomorfologicznych

Summary

Introduction. Adenocarcinoma of the prostate is one of the most frequent cancer in man. Clinical stage and grade based on Gleason score scale are main circumstances according to which a method of treatment is chosen. Gleason score grading remains subjective and is a reason for intra and interobserver variability.

Material and methods. Accidentally chosen histopathological material of patients treated with prostate cancer (^{TRUS}coreBx and specimens after RP) between 2001 and 2008 was analyzed by two independent and experienced uropathologists.

Results. Lack of agreement in Gl.s. between first and second estimation of the same pathologist was found in 83 (80.5%) of core biopsies and in 72 (69.1%) postoperative specimens. In comparison between second estimation of first pathologist and second pathologist disagreement was found in 57 (58.35) core biopsies and in 62 (63.4%) specimens after surgery.

Conclusions. Intra and interobserver variability in Gleason score grading of prostate cancer are high. To reach the most precise diagnosis urologist should closely cooperate with pathologists. Having in mind discrepancies in Gleason score grading should know intraobserver variability of pathologist they cooperate with.

Key words: prostate cancer, uropathology, interobserver variability, intraobserver variability

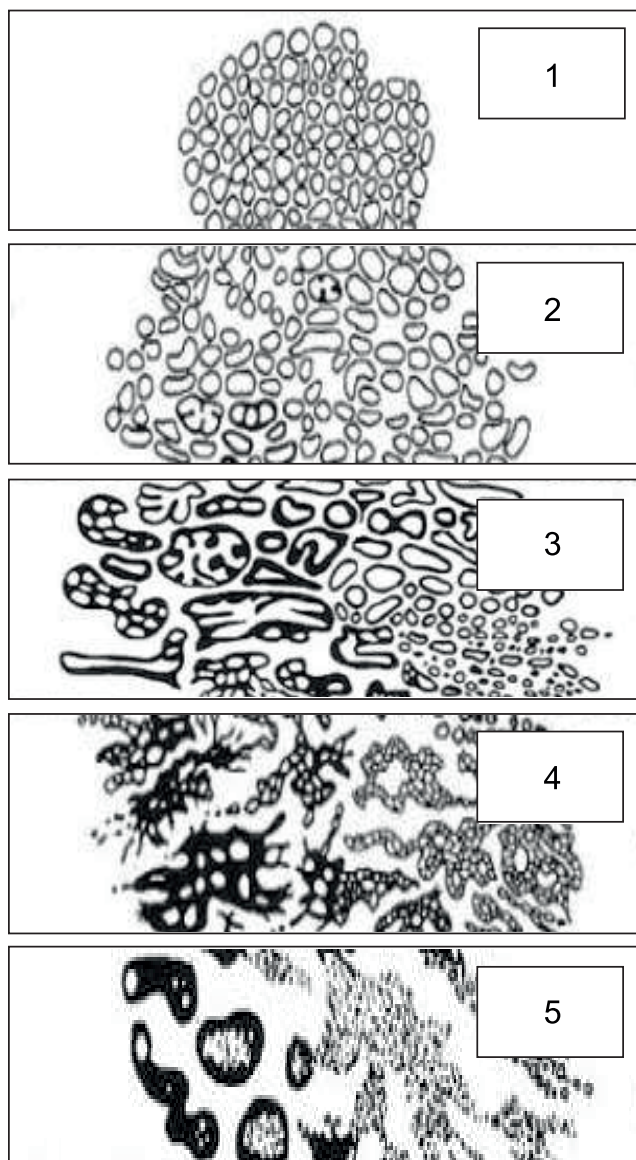
WSTĘP

Rak gruczołu krokowego (PCa – prostate cancer) należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn. Liczba nowych rozpoznań tego nowotworu na świecie wynosi około 500 tys. rocznie i stanowi około 10% wszystkich nowych rozpoznań nowotworów złośliwych u mężczyzn. W Polsce w 2008 roku odnotowano 8268 nowych rozpoznań PCa, co powoduje że pod względem zachorowalności nowotwór ten jest na drugim miejscu po raku płuca. W tym samym roku w Polsce odnotowano 3892 zgony z powodu raka stercza, co powoduje, że i w tej statystyce nowotwór ten jest na drugim miejscu, również po raku płuca. Tempo wzrostu zapadalności na ten nowotwór ocenia się na około 3% rocznie (1-3).

Wybór metody leczenia chorych na PCa zależy od szeregu cech zarówno chorego, jak i nowotworu. Główną spośród nich jest stopień klinicznego zaawansowania (cTNM) oraz stopień złośliwości nowotworu. Zaawansowanie miejscowe guza ocenia się na podstawie wyniku badania stercza palcem przez odbytnicę (DRE – *digital rectal examination*), obrazu stercza uwidocznionego przez ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS – *transrectal ultrasound*) oraz wyniku badania histopatologicznego (H-P) rdzeni tkankowych pochodzących z wielomiejscowej biopsji rdzeniowej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS (^{TRUS}coreBx), a także u niektórych chorych na podstawie wyniku tomografii komputerowej (TK) lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego z użyciem cewki doodbytniczej. Jakkolwiek, zasadnicze znaczenie dla oceny zarówno cT, jak i złośliwości PCa ma wynik ^{TRUS}coreBx.

Złośliwość PCa definiuje się na podstawie powszechnie stosowanej, 10-stopniowej skali opracowanej przez Donalda Gleasona w 1966 roku i przyjętej w 1978 roku przez American Cancer Society oraz Światową Organizację Zdrowia (WHO) (4, 5). Istotą skali Gleasona jest podział złośliwości PCa na 5 kategorii (*Gleason patterns*) od 1 (złośliwość najmniejsza) do 5 (złośliwość największa) różniących się między sobą głównie architekturą i – w mniejszym stopniu – wyglądem komórek nowotworowych (ryc. 1).

Patolog, określając stopień złośliwości (*grade*) guza, identyfikuje kategorię dominującą w danym guzie oraz kategorię występującą w nim w drugiej kolejności. Suma liczb (*Gleason numbers*) przypisanych tym kategoriom odzwierciedla globalną złośliwość raka określaną mianem sumy lub współczynnika Gleasona (Gl.s. – *Gleason sum*, *Gleason score*).



Ryc. 1. Schemat 5-stopniowy klasyfikacji złośliwości raka stercza (6).

Np. Gl.s 5 = 3 + 2 (Gl.s 7 = 4 + 3) świadczy o tym, że dominującą złośliwością histologiczną określoną przez patologa jest 3, a w drugiej kolejności 2 według skali Gleasona.

Ocena złośliwości PCa na podstawie systemu Gleasona oraz ocena stopnia klinicznego zaawansowania guza, decydujące o wyborze sposobu postępowania terapeutycznego nie są doskonałe, o czym choćby

świadczą różnice między zarówno złośliwością, jak i rozległością guza określoną na podstawie ^{TRUS}coreBx przed radykalnym wycięciem stercza i na podstawie badania preparatu pochodzącego z operacji (7, 8).

Niezależnie od tego, występują różnice między ocenami Gl.s. dokonanymi przez doświadczonych uropatologów i przez patologów, dla których badanie H-P raka stercza nie jest głównym nurtem zainteresowań (9, 10).

W toku wieloletniej pracy na polu uroonkologii, a zwłaszcza w dziedzinie PCa zaobserwowaliśmy, że oceny tych samych preparatów dokonywanych przez różnych patologów bywają odmienne. Dlatego przedmiotem tego opracowania jest określenie, jaki jest stopień tych różnic zarówno w odniesieniu do ocen dokonanych w różnym czasie przez tego samego uropatologa (*intraobserver variability*), jak i przez dwóch różnych uropatologów (*interobserver variability*).

CEL PRACY

Celem niniejszego opracowania jest zbadanie, czy występują różnice między ocenami złośliwości raka stercza dokonanymi dwukrotnie przez tego samego patologa (*intraobserver variability*) oraz między ocenami dokonanymi przez dwóch różnych uropatologów (*interobserver variability*).

MATERIAŁ I METODY

Materiał stanowią preparaty histologiczne wybrane losowo spośród preparatów sporządzonych z materiału tkankowego pochodzącego od chorych na PCa leczonych w I. Zespole Dydaktyki Urologicznej Kliniki Urologii CMKP, w tym preparaty sporządzone z rdzeni tkankowych uzyskanych w ramach ^{TRUS}coreBx wykonanej u 103 mężczyzn w latach 2001-2008 oraz preparaty sporządzone z materiału tkankowego (specymenów) pochodzących od 104 chorych poddanych prostatektomii radykalnej w latach 2001-2008. Preparaty, przygotowane w sposób powszechnie przyjęty i zabarwione hematoksyliną i eozyną, ocenione zostały ponownie przez doświadczonego uropatologa, który badał je pierwotnie (UP-1), a także niezależnie przez drugiego doświadczonego uropatologa (UP-2). UP-1 dokonał ponownej oceny nie znając wyników własnej oceny pierwotnej, a UP-2 nie znał ocen UP-1. Odstęp między pierwotną i ponowną oceną dokonaną przez UP-1 wynosił od 1 roku do 9 lat. Porównanie wyników badań H-P przeprowadzonych przez dwóch uropatologów (UP-1 vs UP-2) dotyczyło ocen dokonanych przez nich w prawie tym samym czasie. Zasadniczym przedmiotem porównań była złośliwość PCa określona w skali Gleasona. Dla określenia stopnia zbieżności/rozbieżności ocen zastosowano test na zgodność rozkładów brzegowych (Stuart-Maxwell).

WYNIKI

W kolejnych częściach tego artykułu przedstawiono najpierw wyniki ocen złośliwości PCa doko-

nanych na podstawie badania rdzeni tkankowych pochodzących z wielomiejscowej biopsji stercza (^{TRUS}coreBx), a następnie wyniki ocen złośliwości dokonanych na podstawie badania preparatów (specymenów) operacyjnych.

Złośliwość PCa oceniona na podstawie badania rdzeni tkankowych

Kolejne tabele przedstawiają wyniki ocen złośliwości PCa dokonanych dwukrotnie przez tego samego uropatologa (UP-1): w tabelach 1 i 2 ujęto wyniki ocen pierwszej i drugiej liczby Gleasona (*primary and secondary Gleason pattern*), w tabeli 3 ujęto wyniki ocen sumy Gleasona (*Gleason sum*).

Tabela 1. Porównanie ocen złośliwości raka stercza dotyczących pierwszej liczby skali Gleasona (Gl.n.1) – Gl.n.1¹ oznacza liczbę ocenioną pierwotnie, a Gl.n.1² oznacza liczbę ocenioną wtórnie przez tego samego uropatologa na podstawie badania rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji stercza – dane stanowią liczby chorych; tłem szarym zaznaczono liczby chorych, u których obie oceny były zgodne.

Gl.n.1 ¹	Gl.n.1 ²					Razem
	1	2	3	4	5	
1	0	4	1	0	0	5
2	0	10	37	6	0	53
3	0	2	18	8	0	28
4	0	0	8	9	0	17
5	0	0	0	0	0	0
Razem	0	16	64	23	0	103

Test na zgodność rozkładów brzegowych (Stuart-Maxwell) dał wynik istotny statystycznie, $p < 0,00001$ oznacza, że wykazano brak zgodności pomiędzy oceną Gl.n.1¹ a Gl.n.1². Kappa = 0,1029 wskazuje na słabą zgodność która wynosi 35,92%.

Tabela 2. Porównanie ocen złośliwości raka stercza dotyczących drugiej liczby skali Gleasona (Gl.n.2) – Gl.n.2¹ oznacza liczbę ocenioną pierwotnie, a Gl.n.2² oznacza liczbę ocenioną wtórnie przez tego samego uropatologa na podstawie badania rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji stercza – dane stanowią liczby chorych; tłem szarym zaznaczono liczby chorych, u których obie oceny były zgodne.

Gl.n.2 ¹	Gl.n.2 ²					Razem
	1	2	3	4	5	
1	0	0	1	0	0	1
2	0	6	22	6	0	34
3	0	1	22	22	0	45
4	0	0	9	11	2	22
5	0	0	0	1	0	1
Razem	0	7	54	40	2	103

Test na zgodność rozkładów brzegowych (Stuart-Maxwell) dał wynik istotny statystycznie, $p < 0,0000$ oznacza, że wykazano brak zgodności pomiędzy oceną Gl.n.2¹ a Gl.n.2². Kappa = 0,0662 wskazuje na słabą zgodność, która wynosi 37,86%.

Tabela 3. Poszczególne stopnie złośliwości (Gl.s.) raka stercza ocenione przez tego samego uropatologa pierwotnie (Gl.s.¹) i ponownie (Gl.s.²) – dane stanowią liczby chorych; tłem szarym zaznaczono liczby chorych, u których obie oceny były zgodne.

Gl.s. ¹	Gl.s. ²									Razem
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
3	0	0	2	2	0	0	0	0	0	4
4	0	0	2	5	16	3	1	0	0	27
5	0	0	2	2	13	7	2	0	0	26
6	0	0	0	0	3	11	2	0	0	16
7	0	0	0	0	4	11	4	1	0	20
8	0	0	0	0	1	4	2	1	0	8
9	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Razem	0	0	6	10	37	36	12	2	0	103

Test na zgodność rozkładów brzegowych (Stuart-Maxwell) dał wynik istotny statystycznie, $p < 0,0000$ oznacza, że wykazano brak zgodności pomiędzy oceną Gl.s.¹ a Gl.s.². Kappa = 0,026 wskazuje na bardzo słabą zgodność, która wynosi 19,4%.

Zestawienie zbiorcze ocen złośliwości (Gl.s.) raka stercza dokonanych przez tego samego uropatologa w różnym czasie na podstawie badania rdzeni tkankowych pochodzących z wielomejskowej biopsji rdzeniowej stercza przedstawia tabela 4.

Tabela 4. Zestawienie ocen złośliwości (Gl.s.) raka stercza dokonanych przez tego samego uropatologa w różnym czasie na podstawie badania rdzeni tkankowych pochodzących z wielomejskowej biopsji rdzeniowej stercza.

Stopień złośliwości (Gl.s.)	Liczba (odsetek) chorych			
	Gl.s.1		Gl.s.2	
≤ 6	74	71,84%	53	51,46%
7	20	19,42%	36	34,95%
8-10	9	8,74%	14	13,59%
Razem	103			
Gl.s.1 = ocena pierwotna; Gl.s. 2 = ocena ponowna				

Dane przedstawione w tabelach 1-3 oraz w tabeli 4 obejmujące oceny dokonane przez pierwszego uropatologa na podstawie badania rdzeni tkankowych świadczą, że złośliwość PCa oceniono najczęściej jako niewielką (Gl.s. ≤ 6), zaś złośliwość dużą (Gl.s. > 7) stwierdzono u około 10% chorych.

Odpowiednie dane dotyczące ocen złośliwości PCa dokonanych przez drugiego uropatologa (UP-2) – ocena jednokrotna – na podstawie badania rdzeni tkankowych ujęte są w tabelach 5 i 6.

Porównanie ocen złośliwości PCa ujętych w postaci sumy Gleasona (Gl.s.), dokonanych przez dwóch uropatologów (UP-1 – ocena powtórna, UP-2 – ocena jedyna) przedstawia tabela 7.

Złośliwość PCa oceniona na podstawie badania specymenów chirurgicznych

Kolejne tabele przedstawiają wyniki ocen złośliwości PCa dokonanych dwukrotnie przez tego samego uropatologa (UP-1): w tabelach 8 i 9 ujęto wyniki ocen pierwszej i drugiej liczby Gleasona (*primary and secondary Gleason pattern*), w tabeli 10 ujęto wyniki ocen sumy Gleasona (*Gleason sum*).

Tabela 5. Oceny złośliwości raka stercza dokonane przez drugiego uropatologa na podstawie badania rdzeni tkankowych, obejmujące osobno pierwszą (Gl.n.1) i drugą (Gl.n.2) liczbę Gleasona.

Liczba Gleasona	Liczby (odsetki) chorych					Razem
	1	2	3	4	5	
Gl.n.1	0 (0%)	8 (7,76%)	65 (63,1%)	25 (24,27%)	5 (4,85%)	103
Gl.n.2	0 (0%)	0 (0%)	59 (57,28%)	39 (37,86%)	5 (4,85%)	103

Tabela 6. Oceny złośliwości raka stercza dokonane przez drugiego uropatologa na podstawie badania rdzeni tkankowych, ujęte w postaci sumy Gleasona (Gl.s.) – złośliwość małą przedstawiono na tle białym, umiarkowaną na tle jasnoszarym, dużą na tle ciemnoszarym.

Gl.s.	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Liczby (odsetki) chorych	0	0	0	8	39	37	13	3	3
	0%	0%	0%	7,76%	37,86%	35,92%	12,62%	2,91%	2,91%
	47 (45,63%)						19 (18,44%)		
Razem	103 (100%)								

Tabela 7. Porównanie ocen złośliwości raka stercza (Gl.s.) dokonanych na podstawie badania rdzeni tkankowych przez pierwszego uropatologa (Gl.s. UP-1) z ocenami dokonanymi przez drugiego uropatologa (Gl.s. UP-2) – dane stanowią liczby chorych; tłem szarym zaznaczono liczby chorych, u których oceny obydwu uropatologów były zgodne.

Gl.s. UP-1	Gl.s. UP-2									Razem
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
3	0	0	0	1	2	1	0	0	0	2
4	0	0	0	4	13	6	4	0	0	27
5	0	0	0	2	12	10	1	1	0	26
6	0	0	0	1	5	7	2	0	1	16
7	0	0	0	0	5	10	5	0	0	20
8	0	0	0	0	1	3	1	2	1	8
9	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Razem	0	0	0	8	39	37	13	3	3	103

Tabela 8. Porównanie ocen złośliwości raka stercza dotyczących pierwszej liczby skali Gleasona (Gl.n.1) – Gl.n.1¹ oznacza liczbę ocenioną pierwotnie, a Gl.n.1² oznacza liczbę ocenioną wtórnie przez tego samego uropatologa na podstawie badania specymenów chirurgicznych – dane stanowią liczby chorych; tłem szarym zaznaczono liczby chorych, u których obie oceny były zgodne.

Gl.n.1 ¹	Gl.n.1 ²					Razem
	1	2	3	4	5	
1	0	0	0	0	0	0
2	0	7	23	1	0	31
3	0	3	25	19	0	47
4	0	0	7	19	0	26
5	0	0	0	0	0	0
Razem	0	10	55	39	0	104

Test na zgodność rozkładów brzegowych (Stuart-Maxwell) dał wynik istotny statystycznie, $p < 0,0000$ oznacza, że wykazano brak zgodności pomiędzy oceną Gl.n.1¹ a Gl.n.1². Kappa = 0,202 wskazuje na zgodność, która wynosi 49,04%.

Tabela 9. Porównanie ocen złośliwości raka stercza dotyczących drugiej liczby skali Gleasona (Gl.n.2) – Gl.n.2¹ oznacza liczbę ocenioną pierwotnie, a Gl.n.2² oznacza liczbę ocenioną wtórnie przez tego samego uropatologa na podstawie badania specymenów chirurgicznych – dane stanowią liczby chorych; tłem szarym zaznaczono liczby chorych, u których obie oceny były zgodne.

Gl.n.2 ¹	Gl.n.2 ²					Razem
	1	2	3	4	5	
1	0	2	0	0	0	2
2	0	1	5	7	0	13
3	0	0	22	17	0	39
4	0	0	16	29	2	47
5	0	0	1	2	0	3
Razem	0	3	44	55	2	104

Test na zgodność rozkładów brzegowych (Stuart-Maxwell) dał wynik istotny statystycznie, $p = 0,0067$ oznacza, że wykazano brak zgodności pomiędzy oceną Gl.n.2¹ a Gl.n.2². Kappa = 0,164 wskazuje na zgodność, która wynosi 50%.

Tabela 10. Poszczególne stopnie złośliwości (Gl.s.) raka stercza ocenione przez tego samego uropatologa pierwotnie (Gl.s.¹) i ponownie (Gl.s.²) na podstawie badania specymenów chirurgicznych – dane stanowią liczby chorych; tłem szarym zaznaczono liczby chorych, u których obie oceny były zgodne.

Gl.s. ¹	Gl.s. ²									Razem
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
4	0	0	1	0	2	2	0	0	0	5
5	0	0	0	3	10	12	0	0	0	25
6	0	0	0	1	2	9	2	0	0	14
7	0	0	0	3	5	24	14	1	0	47
8	0	0	0	0	1	4	2	1	0	8
9	0	0	0	0	0	1	2	0	0	3
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Razem	0	0	3	7	20	52	20	2	0	104

Test na zgodność rozkładów brzegowych (Stuart-Maxwell) dał wynik istotny statystycznie, $p = 0.0004$ oznacza, że wykazano brak zgodności pomiędzy oceną Gl.s.¹ a Gl.s.². Kappa = 0,0321 wskazuje na słabą zgodność, która wynosi 30,77%.

Zestawienie zbiorcze ocen złośliwości (Gl.s.) raka stercza dokonanych przez tego samego uropatologa w różnym czasie na podstawie badania specyminów chirurgicznych przedstawia tabela 11.

Tabela 11. Zestawienie ocen złośliwości (Gl.s.) raka stercza dokonanych przez tego samego uropatologa w różnym czasie na podstawie badania specyminów chirurgicznych (ocena pierwotna – Gl.s.1, ocena ponowna – Gl.s.2).

Stopień złośliwości (Gl.s.)	Liczba (odsetek) chorych			
	Gl.s.1		Gl.s.2	
≤ 6	46	44,2%	30	28,8%
7	47	45,2%	52	50,0%
8-10	11	10,6%	22	21,2%
Razem	104			
Gl.s.1 = ocena pierwotna; Gl.s.2 = ocena ponowna				

Odpowiednie dane dotyczące ocen złośliwości PCa dokonanych przez drugiego uropatologa (UP-2) – ocena jednokrotna – na podstawie badania specyminów chirurgicznych przedstawiają tabele 12 i 13.

Porównanie ocen złośliwości PCa ujętych w postaci sumy Gleasona (Gl.s.), dokonanych przez dwóch uropatologów (UP-1 – ocena powtórna, UP-2 – ocena jednokrotna) przedstawia tabela 14.

Test na zgodność rozkładów brzegowych (Stuart-Maxwell) dał wynik istotny statystycznie, $p=0.00001$ co oznacza, że wykazano brak zgodności pomiędzy oceną Gl.s. UP-1 (ocena powtórna) a Gl.s. UP-2. Kappa = 0.0492 wskazuje na słabą zgodność, która wynosi 36,54%.

Dane zawarte w tabeli 4 i 9, dotyczące ocen złośliwości PCa dokonanych na podstawie badania specyminów chirurgicznych wykazują, że udział raków o złośliwości umiarkowanej (Gl.s. 7) oraz o złośliwości dużej był większy zarówno w ocenie pierwotnej, jak i powtórnej (odpowiednio 55,8% i 71,2%) od takich złośliwości określonych na podstawie badania rdzeni tkankowych (odpowiednio 28,1% i 48,5%).

Tabela 12. Oceny złośliwości raka stercza dokonane przez drugiego uropatologa na podstawie badania specyminów chirurgicznych, obejmujące osobno pierwszą (Gl.n.1) i drugą (Gl.n.2) liczbę Gleasona.

Liczba Gleasona	Liczby (odsetki) chorych					Razem
	1	2	3	4	5	
Gl.n.1	0 (0%)	3 (2,88%)	56 (53,84%)	30 (28,84%)	15 (14,42%)	104
Gl.n.2	0 (0%)	0 (0%)	24 (23,07%)	53 (50,96%)	27 (25,96%)	104

Tabela 13. Oceny złośliwości raka stercza dokonane przez drugiego uropatologa na podstawie badania specyminów chirurgicznych, ujęte w postaci sumy Gleasona (Gl.s.) – złośliwość małą przedstawiono na tle białym, umiarkowaną na tle jasnoszarym, dużą na tle ciemnoszarym.

Gl.s.	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Liczby (odsetki) chorych	0	0	0	2	12	47	17	20	6
	0%	0%	0%	1,92%	11,54%	45,19%	16,35%	19,23%	5,77%
	14 (13,46%)					43 (41,34%)			
Razem	104 (100%)								

Tabela 14. Porównanie ocen złośliwości raka stercza (Gl.s.) dokonanych na podstawie badania specyminów chirurgicznych przez pierwszego uropatologa (Gl.s. UP-1 – ocena powtórna) z ocenami dokonanych przez drugiego uropatologa (Gl.s. UP-2) – dane stanowią liczby chorych; tłem szarym zaznaczono liczby chorych, u których oceny obydwu uropatologów były zgodne.

Gl.s. UP-1	Gl.s. UP-2									Razem
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	2	1	0	0	0	3
5	0	0	0	1	2	2	2	0	0	7
6	0	0	0	1	4	12	2	1	0	20
7	0	0	0	0	4	28	8	10	2	52
8	0	0	0	0	0	4	4	8	4	20
9	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Razem	0	0	0	2	12	47	17	20	6	104

Porównanie ocen złośliwości PCa dokonanych na podstawie badań rdzeni tkankowych i specymenów chirurgicznych

Porównanie dwóch ocen złośliwości dokonanych przez tego samego uropatologa na podstawie badania rdzeni tkankowych oraz na podstawie badania specymenów chirurgicznych przedstawia tabela 15.

Porównanie dwóch ocen złośliwości dokonanych przez dwóch uropatologów (UP-1 – ocena powtórna, UP-2 – ocena jedyna) na podstawie badania rdzeni tkankowych oraz na podstawie badania specymenów chirurgicznych przedstawia tabela 16.

Analiza ocen tego samego materiału dokonanych dwukrotnie przez tego samego uropatologa wykazuje, że brak zgodności między pierwszą i ponowną oceną Gl.s. dokonaną na podstawie badania H-P rdzeni tkankowych pochodzących z ^{TRUS}coreBx wystąpił aż u 83 (80,5%) spośród 103 chorych – u 71 (85,5%) z nich ocena pierwsza wykazała złośliwość mniejszą niż ocena druga, u pozostałych 12 (14,5%) złośliwość określona pierwotnie była większa od złośliwości określonej na podstawie badania ponownego.

Brak zgodności między pierwszą i ponowną oceną Gl.s. dokonaną na podstawie badania H-P usuniętego stercza wystąpił u 72 (69,1%) spośród 104 chorych – u 55 (76,4%) z nich ocena pierwsza była korzystniejsza od późniejszej ($Gl.s.^1 < Gl.s.^2$), a u 17 (15,6%) stwierdzono odmienną odwrotną ($Gl.s.^1 > Gl.s.^2$).

Porównanie dwóch serii ocen złośliwości PCa określonych na podstawie badania H-P rdzeni tkankowych – serii opartej na badaniach przeprowadzonych powtórnie przez pierwszego uropatologa (UP-1) i serii opartej na badaniach przeprowadzonych przez drugiego uropatologa (UP-2) – wykazuje, że brak zgodności dotyczy 57 (58,3%) ocen. Oceny dokonane przez pierwszego uropatologa były bardziej korzystne ($Gl.s.^{UP-1} < Gl.s.^{UP-2}$) od ocen dokonanych przez drugiego uropatologa w odniesieniu do 35 (31%) preparatów. Pierwszy uropatolog określał złośliwość jako $Gl.s. \leq 6$ częściej (51,4%) niż drugi uropatolog (45,6%). Natomiast w ocenach drugiego patologa częściej występowała złośliwość 7 i 8-10 niż w ocenach pierwszego uropatologa (odpowiednio 35,9 i 18,4% vs 34,9 i 13,6%).

Porównanie ocen złośliwości PCa dokonanych na podstawie badan specymenów chirurgicznych wykazuje podobne rozbieżności: niezgodność dotyczyła 62 (63,4%) ocen. Złośliwość określona przez pierwszego uropatologa była mniejsza od określonej przez drugiego uropatologa w 52 (53,8%) przypadkach. Pierwszy uropatolog znacznie częściej określał złośliwość jako $Gl.s. \leq 6$ niż drugi uropatolog (28,8 vs 13,5%), zaś drugi uropatolog znacznie częściej określał ją jako $Gl.s. 8-10$ (21,1 vs 41,3%).

DYSKUSJA

Przed wieloma laty wprowadziliśmy do naszej pracy zasadę wspólnego – wraz z uropatologiem – analizowania badań histopatologicznych dotyczących nowotworów, w tym głównie raka stercza, u leczonych przez nas chorych. Dzięki temu poznaliśmy szereg cech, na podstawie których ocenia się złośliwość tych guzów, a także przekonaaliśmy się, że proces dokonywania ocen przez uropatologów nie zawsze jest prosty. W odniesieniu do chorych na raka stercza kwalifikowanych przez nas wstępnie do leczenia radykalnego przestrzegamy reguły, aby preparaty histopatologiczne pochodzące z biopsji stercza wykonanych i ocenione pierwotnie poza naszym ośrodkiem, analizował uropatolog współpracujący z nami. Porównania ocen dokonanych poza naszym ośrodkiem z ocenami uropatologa związanego z nami przekonały nas, że niekiedy występują pewne rozbieżności między tymi ocenami. Ta konstatacja nie budzi emocji, rozumiemy bowiem, co podkreślane jest w piśmiennictwie, że określenie złośliwości raka stercza w dość skomplikowanej skali Gleasona musi

Tabela 15. Porównanie złośliwości (Gl.s.) raka stercza ocenionej przez tego samego uropatologa po raz pierwszy $Gl.s.^1$ i po raz wtóry $Gl.s.^2$.

	Liczba (odsetek)			Razem
	$Gl.s.^1 = Gl.s.^2$	$Gl.s.^1 < Gl.s.^2$	$Gl.s.^1 > Gl.s.^2$	
Rdzenie tkankowe	20 (19,4%)	71 (68,9%)	12 (11,6%)	103
Usunięty stercz	32 (30,7%)	55 (52,8%)	17 (16,3%)	104

oceny zgodne: $Gl.s.^1 = Gl.s.^2$;
oceny niezgodne: $Gl.s.^1 < Gl.s.^2$ (złośliwość oceniona pierwotnie jest mniejsza od ocenionej w badaniu kolejnym);
 $Gl.s.^1 > Gl.s.^2$ (złośliwość oceniona pierwotnie jest większa od ocenionej w badaniu kolejnym)

Tabela 16. Porównanie złośliwości (Gl.s.) raka stercza ocenionej przez tego samego uropatologa powtórnie (UP-1 ocena powtórna) i przez drugiego uropatologa (UP-2).

	Liczba (odsetek)			Razem
	$Gl.s.^{UP-1} = Gl.s.^{UP-2}$	$Gl.s.^{UP-1} < Gl.s.^{UP-2}$	$Gl.s.^{UP-1} > Gl.s.^{UP-2}$	
Rdzenie tkankowe	43 (41,75%)	35 (31%)	22 (27,3%)	103
Usunięty stercz	38 (36,5%)	52 (53,8%)	10 (9,6%)	104

oceny zgodne: $Gl.s.^{UP-1} = Gl.s.^{UP-2}$; o
ceny niezgodne: $Gl.s.^{UP-1} < Gl.s.^{UP-2}$ (złośliwość oceniona przez pierwszego patologa powtórnie jest mniejsza od ocenionej przez drugiego patologa);
 $Gl.s.^{UP-1} > Gl.s.^{UP-2}$ (złośliwość oceniona przez pierwszego patologa jest większa od ocenionej przez drugiego patologa)

być obarczone subiektywizmem (11). Niemniej, mając świadomość, że złośliwość i stopień zaawansowania PCa są najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na ten nowotwór i są najistotniejszymi cechami, na podstawie których dokonuje się wyboru metody leczenia (12, 13), postanowiliśmy zbadać wspólnie z uropatologiem współpracującym z nami stale (UP-1), jaki jest stopień zgodności ocen dokonywanych przez dwukrotnie. Dla określenia tego stopnia porównaliśmy oceny oparte na badaniach histopatologicznych (H-P) rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji stercza oraz stercza usuniętego metodą prostatektomii radykalnej z ocenami tych samych preparatów dokonanymi ponownie. Jest przy tym oczywiste, że czynnik czasu – odstęp między oceną pierwotną i oceną wtórną (ryc. 2) – i związane z nim coraz bogatsze doświadczenie UP-1, może wywierać niemały wpływ na badaną przez nas zgodność. Aby zobiektywizować określenie zgodności ocen Gl.s., porównaliśmy oceny wtórne dokonane przez UP-1 z ocenami drugiego uropatologa (UP-2), przy czym oceny obydwu uropatologów dokonane były w mniej więcej tym samym czasie.

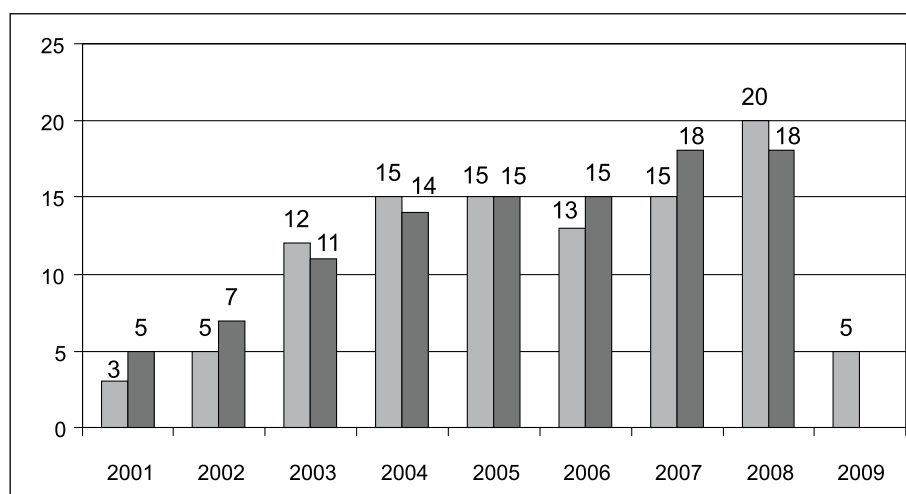
Przedstawione wyniki świadczą, że w naszych warunkach występują istotne różnice ocen złośliwości PCa dokonanych w różnym czasie przez jednego uropatologa (*intraobserver variability*), a także dokonanych w mniej więcej takim samym czasie przez dwóch różnych uropatologów (*interobserver variability*), przy czym odsetki ocen zgodnych okazały się zaskakująco małe (tab. 17).

Porównanie wyników tego testu przekonuje, że rozbieżności największe dotyczą porównania Gl.s., ocenionej na podstawie badania rdzeni tkankowych oraz usuniętego stercza, tego samego uropatologa pierwotnie w zestawieniu z aktualną oceną drugiego patologa. Natomiast największą zgodność stwierdziliśmy w porównaniach Gl.s. ocenionej przez pierwszego patologa powtórnie w zestawieniu z oceną drugiego patologa.

Tabela 17. Stopień zgodności/rozbieżności ocen złośliwości (Gl.s.) raka stercza dokonanych dwukrotnie przez jednego uropatologa (UP-1, UP-1²) i jednokrotnie przez drugiego uropatologa (UP-2).

	Zgodność %/współczynnik Kappa	
	Rdzenie tkankowe	Specymeny chirurgiczne
UP-1 vs UP-1 ²	19,4 (K – 0,026)	30,77 (K – 0,0321)
UP-1 vs UP-2	17,4 (K – 0,0196)	22,12 (K – 0,0282)
UP-1 ² vs UP-2	41,75 (K – 0,186)	36,54 (K – 0,0492)

Warto zatem zastanowić się, dlaczego przedstawione różnice są aż tak duże. Można je tłumaczyć kilkoma czynnikami. Jeden z nich – czynnik czasu upływającego między oceną pierwotną i wtórną dokonaną przez UP-1 – został omówiony wyżej. Drugim, i chyba najistotniejszym, zaznaczonym szczególnie wyraźnie, jeśli porównuje się oceny dokonane przez UP-1 i przez UP-2, jest subiektywizm i niekiedy duża trudność określania Gl.s., zwłaszcza na podstawie badania rdzeni tkankowych, głównie dlatego, że materiał tkankowy uzyskany w wyniku biopsji stercza jest dość skąpy. Nie ulega przy tym wątpliwości, że system oceny złośliwości opracowany przez Gleasona jest skomplikowany, a interpretacja podanych w nim definicji poszczególnych kategorii złośliwości (*Gleason patterns – Gleason numbers*) i ich odniesienie do konkretnych obrazów histopatologicznych bywa niekiedy niełatwa. Ponadto, należy odnieść się do różnic dotyczących ocen złośliwości opartych na badaniu rdzeni tkankowych i usuniętego stercza. Niezależnie od czynników omówionych wcześniej, źródłem tych różnic jest objętość materiału tkankowego badanego przez uropatologa – objętość tkanki stanowiącej rdzenie tkankowe jest tylko niewielkim ułamkiem objętości całego stercza. Wobec tego rdzenie tkankowe mogą nie zawierać obszarów gruczolu krokowego, których zbadanie po



Ryc. 2. Liczby pierwotnych ocen złośliwości (Gl.s.) raka stercza dokonanych przez pierwszego uropatologa (UP-1) w kolejnych latach oraz okres, w którym pierwszy uropatolog ocenił tę cechę nowotworu po raz wtóry, a drugi uropatolog (UP-2) dokonał jedynej oceny tej cechy.

prostataktomii radykalnej wskazuje, że w sterczu występują obszary o większej złośliwości od tych, które były miejscem pobrania rdzeni biopsyjnych.

Dotychczas nie opublikowano w Polsce badania podobnego do przeprowadzonego przez nas – doniesienia dostępne w piśmiennictwie rodzimym oparte są na naszych badaniach (14-17).

Nasze spostrzeżenia są zbieżne ze spostrzeżeniami innych autorów, opublikowanymi w literaturze światowej. W Wielkiej Brytanii w 2006 roku przeprowadzono badania, mające na celu określenie różnic w ocenach stopnia złośliwości PCa, dokonanych przez dziewięciu uropatologów na podstawie analizy preparatów, pochodzących z biopsji wykonanych u 81 chorych (18). Każdy z uczestników badania podczas jednej sesji oceniał nawet kilkakrotnie te same preparaty. Zgodność ocen dokonanych przez różnych uropatologów (*interobserver variability*) wyniosła 69%, a zgodność ocen tego samego patologa (*intraobserver variability*) 77%. W innym badaniu porównano różnice ocen dokonanych przez uropatologów stanowiących „panel ekspertów” (patolodzy zajmujący się wyłącznie lub prawie wyłącznie uropatologią – grupa I) a grupą 24 patologów, dla których uropatologia stanowi nie więcej niż 20% w ich codziennej pracy (grupa II) – ta grupa była objęta szkoleniem w dziedzinie uropatologii. Zgodność ocen dokonanych przez specjalistów z grupy I i przez patologów z grupy II przed szkoleniem wyniosła 46%, a po szkoleniu (w tym samym dniu) wzrosła do 52% (19). W badaniu pochodzącym z USA porównano różnice między ocenami złośliwości PCa dokonanymi przez 41 patologów na podstawie analizy rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji stercza wykonanych u 38 chorych (20). Zgodność ocen pierwszej składowej sumy Gleasona wyniosła 70%, a drugiej 20%. Inne badania przeprowadzone w USA (21, 22) wykazały, że zgodność ocen tych samych cech złośliwości (*primary and secondary Gleason pattern*) dokonanych przez dwóch patologów wyniosła odpowiednio 36 i 70%. Inne badanie, dotyczące porównania ocen Gl.s. dokonanych przez trzech patologów wykazało, że odsetek ocen całkowicie zgodnych nie przewyższył 10%, a odsetek ocen całkowicie niezgodnych 27% (23). Odsetek ocen całkowicie niezgodnych określony na podstawie jeszcze innego badania (24) przeprowadzonego również z udziałem trzech patologów osiągnął 46%. Zgodność w badaniu z udziałem 7 patologów stwierdzono w 47% (25). Badania dotyczące oceny zgodności ocen dokonanych dwukrotnie w różnym czasie przez tego samego patologa ujawniły, że jest ona bardzo różna i wynosi od 42 do 71% (26, 27). Donald Gleason, twórca skali złośliwości PCa również zbadał powtarzalność własnych ocen Gl.s. – odsetek ocen dokonanych pierwotnie i powtórnie osiągnął tylko 50% (28).

Na zakończenie trzeba zaznaczyć, że wszyscy badacze uważają, że skala Gleasona, pomimo swoich

ram i zasad, jest obciążona niedoskonałością, a posługiwanie się nią – subiektywizmem. Trzeba także podkreślić, że w 2005 roku odbyła się ważna „konferencja uzgodnieniowa” *International Society of Urological Pathology* (ISUP) wiodącego na świecie gremium patologów, podczas której ustalono i wytyczono nowe standardy dotyczące oceny materiału tkankowego pochodzącego ze stercza (29). Jej pokłosiem jest wydanie następujących zaleceń w odniesieniu do PCa: nie określać złośliwości Gl.s 2 (1+1) zarówno na podstawie badania rdzeni tkankowych, jak i specymenów chirurgicznych; złośliwość określana na podstawie badania rdzeni tkankowych nie powinna obejmować Gl.s 2-4; w przypadku rozpoznania raka o dużej złośliwości, o której świadczy pierwsza liczba Gleasona (Gl.n.¹) 4 lub 5, należy zignorować drugą liczbę Gleasona, jeśli określa ona mniejszą złośliwość (Gl.n.² ≤ 3) i jest zdefiniowana w odniesieniu do materiału tkankowego stanowiącego < 5% całej objętości PCa; jeśli obszary nowotworu o największej złośliwości (Gl.n. > 3) nie zajmują ilościowo pierwszego i drugiego miejsca, to złośliwość je określającą należy wpisać jaką drugą liczbę Gleasona; jeśli liczba Gleasona wydaje się umiarkowana (Gl.n. 3), należy ją uznać za Gl.n. 4 (co w większości przypadków spowoduje zmianę Gl.s. 6 na Gl.s. 7; złośliwość raka przewodowego (*ductal adenocarcinoma*) należy oceniać jako Gl.s 8 (4+4). W pracy opublikowanej w 2008 roku (30) określono wpływ ustaleń ISUP na ocenę złośliwości raka stercza. Patomorfolog, który w latach 1997-2003 badał preparaty sporządzone z rdzeni tkankowych ocenił ponownie 172 z nich w 2008 roku: odsetki zgodnych ocen Gl.n.¹ Gl.n.² oraz Gl.s. wyniosły odpowiednio 83,1, 63,3 i 68%. Różności w ocenach spowodowały zmianę grupy ryzyka PCa w przypadku 29,1% badań, przy czym aż 26,7% tych zmian dotyczyły zwiększenia, a tylko 2,3% zmniejszenia grupy ryzyka. Można domniemywać, że na określenie złośliwości PCa przez pierwszego z dwóch patologów, których badania wykorzystaliśmy do niniejszego opracowania, wpłynęły także na różnice, które dotyczyły jego ocen.

WNIOSKI

Różnice dotyczące ocen złośliwości raka stercza dokonanych w różnym czasie przez jednego uropatologa (*intraobserver variability*), a także dokonanych przez różnych uropatologów (*interobserver variability*) są duże.

Urolodzy, dążąc do uzyskania ocen możliwie jak najpewniejszych, powinni ściśle współpracować z uropatologiem.

Urolodzy, ustalając stopień ryzyka raka stercza określany głównie na podstawie złośliwości nowotworu, powinni być świadomi trudności, z jakimi mają do czynienia uropatolodzy w jej określeniu i powinni poznać zakres odmienności (*intraobserver variability*) ocen dokonywanych przez uropatologa, z którym współpracują.

PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2008.
2. Borówka A: Epidemiology of the prostate carcinoma in Poland. *Urol Pol* 1999; 52, 3A, 1-6.
3. Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz AA, Chłosta P: Epidemiologia raka gruczołu krokowego: zmiany obserwowane w Polsce w latach 1991-2000. *Urol Pol (Pol J Urol)* 2005; 58 (1): 26-30.
4. Schmidt C: Gleason Scoring system Faces Change and Debate. *Journal of the National Cancer Institute Advance Access* 2009; 101, 9.
5. Philips JL, Akhouri AS: Patterns, Art, and Context: Donald Floyd Gleason and the Development of the Gleason Grading System. *J Urol* 2009; 1-7.
6. Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.
7. Epstein JI: Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17: 307-315.
8. Fine SW, Epstein JI: A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy gleason score. *J Urol* 2008; 179:1335-1338.discussion 1338-9.
9. Allsbrook Jr WC, Mangold KA, Johnson MH et al.: Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Hum Pathol* 2001; 32: 81-8.
10. Allsbrook Jr WC, Mangold KA, Johnson MH et al.: Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001; 32: 74-80.
11. Ghani KR, Grigor K, Tulloch DN, et al: Trends in reporting Gleason score 1991 to 2001: changes in the pathologist's practice. *Eur Urol* 2005; 47:196-201
12. Dobruch J, Modzelewska E, Popiel M et al.: Stopień klinicznego zaawansowania raka stercza w momencie rozpoznania. *Urol Pol (Pol J Urol)* 2006; 59 (4): 269-274.
13. Dobruch J, Borówka A, Grotthuss G et al.: Porównanie stopnia zaawansowania i stopnia złośliwości raka stercza określonych przed i po prostatektomii radykalnej. *Urol Pol (PJU)* 2007; 60 (1): 30-37.
14. Nyk Ł, Dzik T, Dobruch J et al.: Badanie stopnia rozbieżności między pierwszą i powtórzną oceną cech onkologicznych raka stercza dokonaną przez tego samego patomorfologa. Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Wisła 2008.
15. Nyk Ł, Dzik T, Dobruch J et al.: Study on intraobserver variability of prostate cancer. EAU North Eastern European Meeting. Litwa 2008.
16. Nyk Ł, Dzik T, Wysocki J et al.: Badanie stopnia rozbieżności ocen złośliwości raka stercza dokonanych przez dwóch niezależnych patomorfologów. Kongres Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Bydgoszcz 2010.
17. Nyk Ł, Dzik T, Wysocki J et al.: Study on interobserver variability of prostate cancer grading. EAU Central European Meeting. Bratysława 2010.
18. Melia J, Moseley R, Ball RY et al.: A UK based investigation of inter- and intra- observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. brak danych
19. Griffiths DFR, Melia J, McWilliam LJU et al.: A study of Gleason score interpretation in different groups of UK pathologists; techniques for improving reproducibility. *Histopathology* 2006; 48, 655-662.
20. William C, Allsbrook WC Jr, Johnson MH et al.: Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologists. *Hum Pathol* 2001; 32 81-88.
21. Svanholm H, Mygind H: Prostatic carcinoma. Reproducibility of histologic grading. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1985; 93: 67-71.
22. Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L et al.: Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading system in prostatic adenocarcinomas. *Int Urol Nephrol* 1996; 28: 73-77, reproducibility of WHO.
23. McLean M, Srigley J, Banerjee D et al.: Interobserver variation in prostate cancer scoring: are there implications for the design of clinical trials and treatment strategies? *Clin Oncol* 1997; 9: 222-225.
24. di Loreto C, Fitzpatrick B, Underhill S et al.: Correlation between visual clues, objective histologic features, and interobserver agreement in prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 70-75.
25. Bain GO, Koch M, Hanson J: Feasibility of grading carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 265-267.
26. Svanholm H, Mygind H: Prostatic carcinoma. Reproducibility of histologic grading. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1985; 93: 67-71.
27. de las Morenas A, Siroky MB, Merriam J et al.: Prostatic adenocarcinoma: Reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. *Hum Pathol* 1988; 19: 595-597.
28. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992; 23: 273-279.
29. Montironi R, Vela-Navarrete R, Lopez-Beltran A: 2005 update on pathology of prostate cancer; *EU* 2006; 49: 441-447.
30. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LLL et al.: The Impact of the 2005 International Society of Urological Pathology Consensus Conference on Standard Gleason Grading of Prostatic Carcinoma on Needle Biopsies. *10.1016/J. Urol. 2008.04.018*; 548-553.

otrzymano/received: 25.01.2012

zaakceptowano/accepted: 29.02.2012

Adres/address:

*Łukasz Nyk

I. Zespół Dydaktyki Urologicznej Kliniki Urologii CMKP

Oddział Urologii ECZ

ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock

tel.: +48 507-156-509

e-mail: ukinyk@poczta.fm