

Alcance

Este conjunto de datos se ha desarrollado para el examen de biopsias de la próstata con aguja gruesa. Los elementos y comentarios asociados se aplican a los carcinomas invasores de la glándula prostática. Los carcinomas uroteliales que se originan en la vejiga urinaria o la uretra se tratan en otro conjunto de datos, pero los carcinomas uroteliales originarios de la próstata están incluidos en este conjunto de datos.

Nota 1 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La gran mayoría (>95%) de los cánceres de próstata son adenocarcinomas acinares.¹ Aunque otros tipos de carcinomas son mucho menos frecuentes, deben registrarse si se presentan pues el pronóstico de algunas variantes, como el adenocarcinoma ductal, el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma sarcomatoide y el adenocarcinoma de tipo urotelial, es considerablemente peor.¹⁻⁶ El tipo tumoral debe asignarse según la clasificación de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y deben indicarse las mezclas de diferentes tipos.¹ Los subtipos de carcinomas de próstata a menudo se identifican en combinación con el carcinoma de tipo acinar, y en esos casos el tipo de tumor debe clasificarse según el subtipo.

Clasificación de la OMS de los tumores de próstata^{a1}

Descriptor	Códigos CIE-O
Tumores epiteliales	
<i>Neoplasias glandulares</i>	
Adenocarcinoma acinar	8140/3
Atrófico	
Pseudohiperplásico	
Microquístico	
Glándulas espumosas	
Mucinoso (coloide)	8480/3
Células en anillo de sello	8490/3
Células gigantes pleomórfico	
Sarcomatoide	8572/3
Neoplasia intraepitelial prostática, grado alto	8148/2
Carcinoma intraductal	8500/2
Adenocarcinoma ductal	8500/3
Cribiforme	8201/3
Papilar	8260/3
Sólido	8230/3
Carcinoma urotelial	8120/3
<i>Neoplasias escamosas</i>	
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma escamoso	8070/3
Carcinoma de células basales	8147/3
Tumores neuroendocrinos	
Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina	8574/3
Tumor neuroendocrino bien diferenciado	8240/3
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	8041/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3

^a Los códigos de la morfología pertenecen a la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O). El comportamiento se codifica de la siguiente forma: /0 para tumores benignos; /1 para los no especificados, los «borderline» o de comportamiento incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos.

© OMS/Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC). Reproducido con autorización

Los carcinomas uroteliales que se originan en la vejiga urinaria o en la uretra se tratan en otro conjunto de datos. Sin embargo, este conjunto de datos incluye a aquellos carcinomas uroteliales muy infrecuentes que se originan en la próstata. La información sobre el tipo histológico del tumor puede registrarse «por muestras» o «por caso», según la práctica de cada institución. Una respuesta del tipo «Sin evidencia de tumor primario» solo debe utilizarse si se redacta un informe por muestras.

 [Regresar](#)

Nota 2 - Grado histológico (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

El sistema de gradación de Gleason constituye el pilar de la gradación de los adenocarcinomas de próstata. La puntuación de Gleason se obtiene tradicionalmente sumando los dos patrones de Gleason predominantes o duplicando el patrón en los casos con grado uniforme. Este método se modificó en la revisión de 2005 de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP, International Society of Urological Pathology) de modo de incluir siempre el grado más alto en la puntuación de Gleason en las biopsias con aguja, con independencia de su valor.⁷ En una posterior conferencia de consenso de la ISUP en 2014, el sistema de Gleason sufrió otra modificación y muchas de las decisiones de esa reunión han sido incluidas en la 4.ª edición de la clasificación de la OMS. Se decidió que el patrón 4 de Gleason debe incluir las glándulas fusionadas o escasamente formadas, las glomerulaciones y todos los patrones cribiformes del adenocarcinoma acinar. Se propuso agrupar las puntuaciones de Gleason en 5 categorías de grados, y esto fue avalado por la Junta de la ISUP (marzo de 2015). En las últimas décadas se han utilizado cada vez menos las puntuaciones de Gleason inferiores a 6, especialmente en el caso de las biopsias con aguja. También hay acuerdo en que los tumores con puntuación 7 de Gleason tienen peor pronóstico si predomina el patrón 4 (4+3) que si predomina el patrón 3 (3+4).

Por claridad, siempre deben informarse tanto la puntuación de Gleason como el grado de la ISUP (grupo de grado).

La conferencia de consenso de la ISUP también recomendó informar el porcentaje del patrón 4 de Gleason en los casos de grados 2 o 3 de la ISUP. El fundamento de esa recomendación es indicar si el tumor es limítrofe en los extremos inferior o superior de la puntuación 7 de Gleason. En algunas jurisdicciones, se considera la vigilancia activa de los pacientes en los que el tumor tiene puntuación 7 de Gleason y $\leq 10\%$ de patrón 4.⁸ Algunos anatomopatólogos informan el porcentaje de los patrones 4 y 5 de Gleason⁹ aunque esto no ha sido refrendado por el grupo de trabajo de la clasificación de la OMS. En consecuencia, este elemento es optativo.

Según cuál sea la práctica local, los distintos elementos de datos para la gradación pueden informarse por cilindro/muestra o como un grado global (combinado) basado en todo el cáncer presente en los cilindros de biopsia, o bien en una combinación de ambos métodos.

Los grupos de grado y las definiciones asociadas se describen en la tabla 1.

Por claridad, siempre deben informarse tanto la puntuación de Gleason como el grado de la ISUP (grupo de grado).

Tabla 1: Sistema de gradación de la ISUP, muestras de biopsia por punción (cilindros) y de resección transuretral de próstata (RTU)

Grado de la ISUP (grupo de grado)	Puntuación de Gleason	Definición
Grado 1	2-6	Solo glándulas individuales discretas y bien formadas
Grado 2	3+4=7	Predominio de glándulas bien formadas con componente menor (*) de glándulas escasamente formadas, fusionadas o cribiformes
Grado 3	4+3=7	Predominio de glándulas escasamente formadas, fusionadas o cribiformes con componente menor (**) de glándulas bien formadas
Grado 4	4+4=8	Solo glándulas escasamente formadas, fusionadas o cribiformes
	3+5=8	Predominio de glándulas bien formadas y componente menor (*) sin glándulas (o con necrosis)
	5+3=8	Predominio de ausencia de glándulas (o con necrosis) y componente menor (**) de glándulas bien formadas
Grado 5	9-10	Ausencia de formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas escasamente formadas, fusionadas o cribiformes

* Se incluye en el grado cualquier componente del patrón de grado mayor (incluso si es inferior al 5%).

** El patrón de grado bajo de incluye en el grado solo si es por lo menos del 5%.

↑ Regresar

Nota 3 – Extensión del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

El número de cilindros positivos para cáncer y la extensión lineal del cáncer en los cilindros se correlacionan con el volumen del tumor, el estadio posoperatorio y la evolución clínica.¹⁰⁻¹⁴ El número de cilindros positivos debe informarse, aunque determinar ese valor podría ser problemático a causa de la fragmentación de los cilindros cuando se remiten múltiples cilindros juntos. El número de cilindros positivos no debe ser mayor que el número de cilindros que se obtuvieron (como se especifica en la «Información Clínica»). La remisión de cilindros individuales, acompañados de la localización específica de la que fueron obtenidos facilita la evaluación de la extensión del cáncer.¹⁵ La extensión lineal puede registrarse en milímetros de longitud de cáncer o en % de cáncer en cada cilindro, o como una medida global combinada del compromiso neoplásico en todos los cilindros.¹⁶ Los métodos para informar un cáncer físicamente discontinuo siguen siendo motivo de debate. La suma o la resta del tejido benigno intermedio, cuando se mide la extensión tumoral, puede determinar la elegibilidad para la vigilancia activa. Un paciente con cáncer grado 1 de la ISUP (puntuación de Gleason 3+3=6) en no más de 3 cilindros puede ser candidato a la vigilancia activa. En algunos protocolos, si el compromiso tumoral en un cilindro positivo supera el 50%, el paciente no sería elegible para vigilancia activa.¹⁷ En tal caso, la recomendación es que se debe informar la extensión de un tumor discontinuo, tanto con la suma como con la resta del tejido benigno intermedio; por ejemplo, un cilindro de 20 mm tiene focos discontinuos de cáncer grado 1 de la ISUP que abarcan una distancia de 12 mm (60% de extensión lineal) y que miden 1+1 mm (10% de extensión lineal).¹⁷

↑ Regresar

Nota 4 - Invasión perineural (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Se desconoce la importancia de la invasión perineural en las muestras de biopsias de próstata con aguja gruesa. Algunos estudios muestran una correlación con la extensión extraprostática (EEP) en las correspondientes muestras de prostatectomía radical o una asociación con resultados adversos en pacientes tratados con prostatectomía radical o radiación externa.^{18-20,21-23} Otros investigadores, mediante el uso de análisis univariantes o multivariantes, han cuestionado el valor pronóstico de las biopsias con invasión perineural.²⁴⁻²⁷ Una revisión sistemática de la literatura concluyó que los datos, considerados en conjunto, sugerían que en la enfermedad clínicamente localizada la invasión perineural era un factor pronóstico significativo para EEP y posterior recidiva local.²⁸ En la enfermedad avanzada la invasión perineural es común y probablemente no tenga importancia pronóstica. También es preciso señalar que no necesariamente la biopsia contendrá tejido nervioso y, por lo tanto, no siempre será posible evaluar la posibilidad de invasión perineural.

 [Regresar](#)

Nota 5 - Invasión de las vesículas seminales/conducto eyaculador (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Rara vez se identifica invasión de las vesículas seminales (IVS) en los cilindros de biopsias con aguja gruesa, por lo que no es necesario informar explícitamente su ausencia. A la inversa, si se presenta invasión de las vesículas seminales/conducto eyaculador, esta debe registrarse, y se tendrán en cuenta los siguientes comentarios.

Se define IVS como el compromiso de la pared muscular de la porción extraprostática de la vesícula seminal.²⁹ Si en la muestra hubiera posible tejido de la vesícula seminal (ya sea como hallazgo accidental o como resultado intencional de una biopsia dirigida) afectado por carcinoma, esto puede tener importancia ya que indica que el tumor podría ser pT3b en el sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC)/Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC).^{30,31} Sin embargo, evaluar la IVS en las muestras de biopsias con aguja es problemático porque es imposible distinguir de manera fiable entre el tejido de la vesícula seminal extraprostático y el tejido de la vesícula seminal o conducto eyaculador intraprostático; por lo tanto, es importante no sobreinterpretar como IVS la invasión de las dos estructuras mencionadas, ya que su compromiso tumoral no constituye enfermedad pT3b. Cuando la biopsia no sea específicamente de tejido de la vesícula seminal, se recomienda que en el informe para biopsias con aguja gruesa se describa el compromiso tumoral de las estructuras mencionadas como «invasión de las vesículas seminales/conducto eyaculador» y no como IVS.

 [Regresar](#)

Nota 6 - Invasión linfovascular (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Rara vez se identifica invasión linfovascular (ILV) en los cilindros de biopsias con aguja gruesa, por lo que no es necesario informar explícitamente su ausencia. Sin embargo, si se presenta ILV, esta debe registrarse, y se tendrán en cuenta los siguientes comentarios.

Es infrecuente que en las biopsias con aguja gruesa se identifique invasión de vasos linfáticos o sanguíneos (es decir, espacios con paredes delgadas y revestidos por endotelio), y hay muy pocos datos publicados sobre la importancia de la ILV específicamente en las biopsias de próstata con aguja gruesa. Sin embargo, hay claras evidencias de la importancia de la ILV como indicador pronóstico independiente del aumento del riesgo de recidiva tras la prostatectomía radical;³²⁻³⁵ por consiguiente, si se identifica ILV en una biopsia con aguja gruesa, puede tener importancia y debe registrarse. La presencia de ILV no influye en la asignación de la categoría T del AJCC/UICC.

↑ Regresar

Nota 7 - Extensión extraprostática (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

La terminología «extensión extraprostática» (EEP) fue aceptada en una conferencia de consenso de 1996, y sustituye a otros términos ambiguos anteriores, como «penetración capsular», «perforación capsular» o «invasión capsular».³⁶ En las muestras de prostatectomía radical, la EEP es un indicador pronóstico independiente de aumento del riesgo de recidiva tras la prostatectomía radical y es importante para la asignación de la categoría T del AJCC/UICC.^{37,38} Se dispone de pocos datos sobre la significancia específica de la EEP en las biopsias con aguja gruesa, porque es relativamente infrecuente su identificación en estas biopsias; sin embargo, podría observarse ocasionalmente, y su presencia debe informarse pues indica que la categoría del tumor es por lo menos pT3a en el sistema TNM.³⁰ En las biopsias con aguja gruesa, se define como tumor entremezclado con adipocitos, usualmente en el extremo del cilindro de la biopsia.

Se recomienda registrar la localización de cualquier EEP presente, ya que esta información es útil para la correlación con los resultados de los estudios de resonancia magnética (RM) y pueden ayudar al urólogo o al radiooncólogo en los aspectos técnicos de la planificación del tratamiento.

↑ Regresar

Nota 8 - Carcinoma intraductal prostático (recomendado)

Razón/datos de respaldo

El carcinoma intraductal de la próstata (CIDP) es un hallazgo poco frecuente en los cilindros de biopsias con aguja gruesa, por lo que no es necesario informar explícitamente su ausencia. Sin embargo, si se presenta CIDP, debe registrarse, y se tendrán en cuenta los siguientes comentarios.

El CIDP suele asociarse con cáncer invasor de la próstata; sin embargo, podría ocasionalmente encontrarse CIDP aislado sin carcinoma invasor, pero esto es muy infrecuente y no se incluye en

este conjunto de datos.

Las características histológicas y moleculares del CIDP han sido bien estudiadas en la última década, y hoy se comprende mejor su importancia clínica.³⁹ El diagnóstico de CIDP se basa en criterios morfológicos, y los principales son: 1) glándulas de gran calibre, cuyo diámetro supera en más del doble al de las glándulas periféricas normales no neoplásicas; 2) células basales conservadas (al menos focalmente) identificadas con tinción de hematoxilina y eosina (o con marcadores de células basales, como p63, citoqueratina 34βE12 y citoqueratina 5/6, aunque el uso de inmunohistoquímica para identificar las células basales es optativo, no obligatorio, para el diagnóstico de CIDP); 3) atipia nuclear importante, con agrandamiento y anisonucleosis; y 4) comedonecrosis, presente con frecuencia pero no siempre.^{40,41} Es importante distinguir el CIDP de la neoplasia intraepitelial prostática de grado alto (NIPGA): comparada con el CIDP, la NIPGA presenta menor grado de distorsión arquitectural y de atipia citológica, y la NIPGA cribriforme es muy infrecuente.

Hay una fuerte asociación entre CIDP y carcinoma prostático invasor, voluminoso, de grado alto y enfermedad metastásica, por lo que la presencia de CIDP en una muestra de biopsia, incluso si no puede identificarse un carcinoma invasor, obliga a repetir inmediatamente la biopsia o a administrar un tratamiento definitivo (según el cuadro clínico).⁴²⁻⁴⁵ En una cohorte tratada con radiación +/- tratamiento de deprivación androgénica, la presencia de CIDP en la biopsia con aguja gruesa fue un predictor independiente de recidiva bioquímica y metástasis tempranas.⁴⁶

En la reciente reunión de consenso de la ISUP (Chicago, 2014) hubo un consenso firme (82%) de que no se debe asignar un grado de la ISUP o de Gleason al CIDP.⁴⁷

 [Regresar](#)

Nota 9 - Patología coexistente (recomendado)

Razón/datos de respaldo

A veces, el conocimiento de la patología coexistente podría ayudar en las decisiones de manejo clínico, como en el caso de una NIPGA, atipia glandular sospechosa de malignidad (proliferación acinar atípica pequeña), prostatitis granulomatosa, etc.

En general, si hay carcinoma presente, la presencia de NIPGA no es importante, excepto tal vez ocasionalmente cuando el carcinoma es de extensión muy limitada. Pero incluso si no hubiera cáncer en la muestra, la importancia de la presencia de NIPGA en una biopsia con aguja es discutible: algunos estudios mostraron un aumento del riesgo de detección de adenocarcinoma prostático en biopsias subsecuentes, mientras que otros no.^{48,49} En estudios recientes, entre ellos uno que analizó datos de una cohorte de gran tamaño de Canadá, se encontró que dicho riesgo se relacionaba con la extensión de la NIPGA, es decir, con el número de focos neoplásicos en la NIPGA, ya que únicamente los pacientes con NIPGA multifocal presentaron un riesgo más alto de cáncer de próstata.⁵⁰⁻⁵² La neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de grado bajo no debe incluirse en el informe.

Análogamente, si hay carcinoma en una muestra, la presencia de atipia glandular sospechosa de malignidad (proliferación acinar atípica pequeña) no es importante en general, salvo tal vez ocasionalmente en la situación en la que el carcinoma sea de muy poca extensión. En muestras en las que no se identifica cáncer, pero hay presencia de atipia glandular, el riesgo de encontrar

carcinoma en biopsias posteriores es de aproximadamente el 50%.⁵³⁻⁵⁶

Si bien la prostatitis activa y la prostatitis granulomatosa pueden provocar una elevación del antígeno prostático específico (PSA), debe advertirse que las lesiones inflamatorias pueden coexistir con un carcinoma, razón por la cual es importante no dar por descontado que la presencia de lesiones inflamatorias es siempre la causa de los aumentos del PSA sin explicación en un paciente.

↑ Regresar

Referencias

- 1 World Health Organization (2016). *World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs*. Humphrey PA, Moch H, Reuter VE, Ulbright TM, editors. IARC Press, Lyon, France.
- 2 Christensen WN, Steinberg G, Walsh PC and Epstein JI (1991). Prostatic duct adenocarcinoma. Findings at radical prostatectomy. *Cancer* 67:2118-2124.
- 3 Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM, Dauphin J, Salenius SA, Dosoretz DE and Blitzer PH (1997). Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. *Am J Clin Oncol* 20:376-380.
- 4 Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM and Bostwick DG (1995). Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 76:1035-1042.
- 5 Osunkoya AO and Epstein JI (2007). Primary mucin-producing urothelial-type adenocarcinoma of prostate: report of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 31:1323-1329.
- 6 Curtis MW, Evans AJ and Srigley J (2005). Mucin-producing urothelial-type adenocarcinoma of prostate: report of two cases of a rare and diagnostically challenging entity. *Mod Pathol* 18:585-590.
- 7 Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB and Egevad LL (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29(9):1228-1242.
- 8 Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J and Evans A (2015). Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* 9(5-6):171-178.
- 9 Egevad L, Delahunt B, Samarasinghe H and Srigley JR (2016). Utility of Reporting the Percentage of High-grade Prostate Cancer. *Eur Urol* 69(4):599-600.
- 10 Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM and Scardino PT (1997). Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 79(3):528-537.

- 11 Harnden P, Shelley MD, Naylor B, Coles B and Mason MD (2008). Does the extent of carcinoma in prostatic biopsies predict prostate-specific antigen recurrence? A systematic review. *Eur Urol* 54(4):728-739.
- 12 Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM and Scardino PT (1998). A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 90(10):766-771.
- 13 Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, Fearn PA and Kattan MW (2006). Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 98(10):715-717.
- 14 D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D and Chen MH (2003). Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 21(11):2163-2172.
- 15 Srigley JR, Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H and Evans AJ (2014). Optimising pre-analytical factors affecting quality of prostate biopsies: the case for site specific labelling and single core submission. *Pathology* 46(7):579-580.
- 16 Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, McKiernan JM, Montironi R, Renshaw AA, Reuter VE and Wheeler TM (2009). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 133(10):1568-1576.
- 17 Amin MB, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, Rubin M, Nacey J, Carter HB, Klotz L, Sandler H, Zietman AL, Holden S, Montironi R, Humphrey PA, Evans AJ, Epstein JI, Delahunt B, McKenney JK, Berney D, Wheeler TM, Chinnaiyan AM, True L, Knudsen B and Hammond ME (2014). The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med* 138(10):1387-1405.
- 18 Vargas SO, Jiroutek M and Welch WR et al (1999). Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens: correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 111:223-228.
- 19 de la Taille A, Rubin MA, Bagiella E, Olsson CA, Buttyan R, Burchardt T, Knight C, O'Toole KM and Katz AE (1999). Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? *J Urol* 162(1):103-106.
- 20 Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML and Zincke H (2002). Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to Gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 26(4):431-439.
- 21 Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB and Walsh PC (2010). Does perineural invasion on prostate

biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int* 105:1510-1513.

- 22 Quinn DI, Henshall SM and Brenner PC et al (2003). Prognostic significance of preoperative factors in localised prostate cancer treated with radical prostatectomy; importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 97:1884-1893.
- 23 Yu HH, Song DY and Tsai YY et al (2007). Perineural invasion affects biochemical recurrence-free survival in patients with prostate cancer treated with definitive external beam radiotherapy. *Urology* 70:111-116.
- 24 Egan AJ and Bostwick DG (1997). Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol* 21:1496-1500.
- 25 O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI and Partin AW (2002). Influence of biopsy perineural on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology* 59:85-90.
- 26 Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT and Humphrey PA (2003). Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 27:432-440.
- 27 Elharram M, Margel D, Finelli A, Trachtenberg J, Evans A, van der Kwast TH, Sweet JM and Fleshner N (2012). Perineural invasion on prostate biopsy does not predict adverse pathological outcome. *Can J Urol* 19(6):6567-6572.
- 28 Harnden P, Shelley MD and Clements H et al (2007). The prognostic significance of perineural invasion in prostate cancer biopsies. A systemic review. *Cancer* 109:13-24.
- 29 Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Montironi R, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR and ISUP Prostate Cancer Group (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol* 24:39-47.
- 30 Amin M.B., Edge, S., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershengwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* Springer, New York.
- 31 Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition.* Wiley-Blackwell.
- 32 Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT and Wheeler TM (2000). Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 24(6):859-863.

- 33 Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD and Koch MO (2005). Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 174(6):2181–2185.
- 34 Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT, Maschino AC, Savage CJ, Cronin AM, Scardino PT and Eastham JA (2011). Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 108:502-507.
- 35 May M, Kaufmann O, Hammermann F and Siegsmund M (2007). Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 99:539-544.
- 36 Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, Bodo M, Calle-Rodrigue R, Henson DE, Mostofi FK, Seiffert J, Wojno K and Zincke H (1996). Staging and reporting of prostate cancer-sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 78(2):366–368.
- 37 Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M and Scardino PT (1998). Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 29(8):856–862.
- 38 Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J and Walsh PC (1996). Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 20(3):286–292.
- 39 Zhou M (2013). Intraductal carcinoma of the prostate: the whole story. *Pathology*. 45(6):533-539.
- 40 Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H and Rubin MA (2007). A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 131(7):1103-1109.
- 41 Guo CC and Epstein JI (2006). Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*. 19(12):1528-1535.
- 42 Kovi J, Jackson MA and Heshmat MY (1985). Ductal spread in prostatic carcinoma. *Cancer* 56(7):1566-1573.
- 43 McNeal JE and Yemoto CE (1996). Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 20(7):802-814.
- 44 Robinson BD and Epstein JI (2010). Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol* 184(4):1328-1333.
- 45 Zhao T, Liao B, Yao J, Liu J, Huang R, Shen P, Peng Z, Gui H, Chen X, Zhang P, Zhu Y, Li X, Wei Q, Zhou Q, Zeng H and Chen N (2015). Is there any prognostic impact of intraductal carcinoma of prostate in initial diagnosed aggressively metastatic prostate cancer? *Prostate* 75(3):225-232.

- 46 Van der Kwast T, Al Daoud N, Collette L, Sykes J, Thoms J, Milosevic M, Bristow RG, Van Tienhoven G, Warde P, Mirimanoff RO and Bolla M (2012). Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur J Cancer* 48(9):1318-1325.
- 47 Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR and Humphrey PA (2015). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 40(2):244-52.
- 48 Epstein JI and Herawi M (2006). Prostatic needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 175:820-834.
- 49 Schlesinger C, Bostwick DG and Iczkowski KA (2005). High-grade intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 29:1201-1207.
- 50 Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR and Srigley JR (2009). Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic carcinoma. *J. Urology* 182:485-490.
- 51 Merrimen JL, Jones G and Srigley JR (2010). Is high grade prostatic intraepithelial neoplasia still a risk factor for adenocarcinoma in the era of extended biopsy sampling? *Pathology* 42:325-329.
- 52 Akhavan A, Keith JD and al Be (2007). The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended pattern needle biopsy is significantly associated with prostatic cancer on site directed repeat biopsy. *BJU Int* 99:765-769.
- 53 Iczkowski KA, MacLennan GT and Bostwick DG (1997). Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 21(12):1489-1495.
- 54 Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ and Beach RA (2002). Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology* 60(5):851-854.
- 55 Mancuso PA, Chabert C, Chin P, Kovac P, Skyring T, Watt WH and Napaki S (2007). Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. *BJU Int* 99(1):49-52.
- 56 Cheville JC, Reznicek MJ and Bostwick DG (1997). The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol* 108(6):633-640.