

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour l'examen des biopsies au trocart de la prostate. Les éléments et les commentaires associés s'appliquent aux carcinomes invasifs de la glande prostatique. Les carcinomes urothéliaux survenant dans la vessie ou l'urètre sont traités dans des ensembles de données distincts, tandis que les carcinomes urothéliaux survenant dans la prostate sont inclus dans cet ensemble de données.

Remarque 1 – Type histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La grande majorité (> 95 %) des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes acineux¹. D'autres types de cancers sont plus rares mais doivent être consignés si présents, étant donné que certaines variantes, comme l'adénocarcinome canalaire, le carcinome à petites cellules, le carcinome sarcomatoïde et l'adénocarcinome de type urothélial, ont un pronostic sensiblement moins favorable¹⁻⁶. Le type de tumeur doit être attribué conformément à la classification 2016 de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et les mélanges de différents types doivent être indiqués¹. Les sous-types du cancer de la prostate sont souvent identifiés en combinaison avec le carcinome de type acineux et, dans ce cas, le type de la tumeur doit être classé selon le sous-type.

Classification OMS des tumeurs de la prostate^{a1}

Descripteur	Codes CIM-O
Tumeurs épithéliales	
<i>Tumeurs glandulaires</i>	
Adénocarcinome acineux	8140/3
Atrophique	
Pseudohyperplasique	
Microkystique	
Glande à cellules spumeuses	
Mucineux (colloïde)	8480/3
À cellules en bague à chaton	8490/3
À cellules géantes pléomorphes	
Sarcomatoïde	8572/3
Néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade	8148/2
Carcinome intracanaire	8500/2
Adénocarcinome canalaire	8500/3
Cribriforme	8201/3
Papillaire	8260/3
Solide	8230/3
Carcinome urothélial	8120/3
<i>Tumeurs épidermoïdes</i>	
Carcinome adénoquameux	8560/3
Carcinome épidermoïde	8070/3
Carcinome basocellulaire	8147/3
Tumeurs neuroendocrines	
Adénocarcinome à différenciation neuroendocrine	8574/3
Tumeur neuroendocrine bien différenciée	8240/3
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	8041/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3

a Les codes de morphologie proviennent de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O). Le comportement est codé /0 pour les tumeurs bénignes, /1 pour les comportements non spécifiés, à la limite de la malignité ou incertains, /2 pour les carcinomes in situ et les néoplasies intraépithéliales de grade III et /3 pour les tumeurs malignes.

© OMS/Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC). Reproduit avec permission.

Les carcinomes urothéliaux survenant dans la vessie ou l'urètre sont traités dans des ensembles de données distincts ; toutefois, les rares carcinomes urothéliaux survenant dans la prostate sont inclus dans cet ensemble de données. Les informations concernant le type histologique de la tumeur peuvent être enregistrées au niveau des spécimens ou au niveau du cas, selon les pratiques locales. La réponse « Aucun signe de tumeur primitive » ne doit être utilisée que si le système de rapport au niveau des spécimens est utilisé.

 **Retour**

Remarque 2 – Grade histologique (requis et recommandé)

Justification/preuves

Le système de détermination du grade de Gleason est le fondement de la classification des adénocarcinomes de la prostate. Le score de Gleason est traditionnellement obtenu en ajoutant les deux principaux grades de Gleason ou en doublant le grade dans les cas où l'architecture est uniforme. Ce système a été modifié par la révision de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) de 2005 pour toujours inclure le grade le plus élevé dans le score de Gleason des biopsies au trocart, quelle que soit son étendue⁷. Lors de la nouvelle conférence de consensus de l'ISUP en 2014, le système de Gleason a encore été modifié et plusieurs des décisions prises lors de cette réunion ont été incluses dans la 4^e édition de la classification OMS. Il a été décidé que le grade de Gleason 4 devait inclure les glandes fusionnées ou mal formées, les glomérulations et toutes les architectures cribriformes de l'adénocarcinome acineux. Un regroupement des scores de Gleason en 5 catégories de grades a été proposé et approuvé par le Conseil de l'ISUP en mars 2015. Au cours des dernières décennies, les scores de Gleason de moins de 6 sont devenus moins couramment utilisés, en particulier sur les biopsies au trocart. Il y a aussi un consensus sur le fait que les tumeurs de score de Gleason 7 ont un plus mauvais pronostic si la composante de grade 4 est dominante (4 + 3) que si la composante de grade 3 est dominante (3 + 4).

Le score de Gleason et le grade ISUP (groupe de grades) doivent toujours être signalés pour des raisons de clarté.

La conférence de consensus de l'ISUP a aussi recommandé de mentionner le pourcentage des zones de grade Gleason 4 dans les cas présentant un grade ISUP 2 ou 3. La raison pour cela est d'indiquer si la tumeur est classée à l'extrémité inférieure ou supérieure du score de Gleason 7. Dans certaines juridictions, les tumeurs de score de Gleason 7 présentant ≤ 10 % d'architecture de grade 4 sont considérées comme justifiant une surveillance active⁸. Le pourcentage de grade de Gleason 4 et 5 est signalé par certains pathologistes⁹, mais cette pratique n'a pas été approuvée par le groupe de travail de la classification OMS. Cet élément est donc facultatif.

Selon les pratiques locales, les différents éléments de données du grade peuvent être déclarés au niveau de la biopsie ou du spécimen ou comme un grade composite (global) basé sur tous les types

de cancers présents dans les carottes de biopsie, ou une combinaison des deux.
Les groupes de grades et les définitions associées sont présentés dans le tableau 1.

Le score de Gleason et le grade ISUP (groupe de grades) doivent toujours être signalés pour des raisons de clarté.

Tableau 1 : Système de grade ISUP, spécimens de biopsies au trocart/à l'aiguille et de résection transurétrale de la prostate (RTUP)

Grade ISUP (groupe de grades)	Score de Gleason	Définition
Grade 1	2-6	Glandes discrètes bien formées individuelles uniquement
Grade 2	3 +4 = 7	Glandes principalement bien formées avec une composante mineure (*) de glandes mal formées/fusionnées/cribriformes
Grade 3	4 +3 = 7	Glandes principalement mal formées/fusionnées/cribriformes avec une composante mineure (**) de glandes bien formées
Grade 4	4 +4 = 8	Glandes mal formées/fusionnées/cribriformes uniquement
	3 +5 = 8	Glandes principalement bien formées avec une composante mineure (*) sans glandes (ou présentant une nécrose)
	5 +3 = 8	Zone principalement sans glandes (ou présentant une nécrose) avec une composante mineure (**) de glandes bien formées
Grade 5	9-10	Aucune formation de glandes (ou présence d'une nécrose) avec ou sans glandes mal formées/fusionnées/cribriformes

* Tout élément d'architecture de haut grade (c.-à-d. même si moins de 5 %) est inclus dans le grade.

** La zone architecturale de bas grade est incluse dans le grade uniquement si elle représente au moins 5 %.

↑ Retour

Remarque 3 – Étendue de la tumeur (requis)

Justification/preuves

Le nombre de carottes de biopsie positives pour le cancer et l'étendue linéaire du cancer dans les carottes sont en corrélation avec le volume de la tumeur, le stade postopératoire et les résultats cliniques¹⁰⁻¹⁴. Le nombre de carottes positives doit être signalé, mais il peut être difficile à déterminer en cas de fragmentation lorsque plusieurs carottes ont été soumises ensemble. Le nombre de carottes positives ne peut pas être supérieur au nombre de carottes prélevées (tel que spécifié dans « Informations cliniques »). L'étiquetage spécifique au site et la soumission séparée des carottes individuelles facilitent l'évaluation de l'étendue du cancer¹⁵. L'étendue linéaire doit

être indiquée et peut être consignée soit en longueur de cancer en millimètres soit en pourcentage de cancer dans chaque carotte, ou encore comme une mesure composite de l'atteinte cancéreuse dans toutes les carottes¹⁶. Les méthodes d'établissement de rapports des cancers non continus demeurent controversées. Le fait d'inclure ou de soustraire les tissus bénins situés entre les tissus tumoraux dans les mesures d'étendue de la tumeur peut déterminer si le patient est éligible ou non à la surveillance active. Un patient pour lequel un cancer de grade ISUP 1 (score de Gleason 3 + 3 = 6) est détecté dans 3 carottes au maximum peut être candidat pour une surveillance active. Dans certains protocoles, si une carotte de biopsie positive est atteinte par la tumeur à plus de 50 %, le patient n'est pas éligible à une surveillance active¹⁷. Dans un tel cas, il est recommandé de signaler l'étendue de la tumeur pour un cancer non continu à la fois en incluant et en soustrayant les tissus bénins intervenant entre les foyers tumoraux. Par exemple, dans une carotte de 20 mm, il y a des foyers non continus de cancer de grade ISUP 1 s'étendant sur une distance de 12 mm (étendue linéaire de 60 %) et mesurant 1 + 1 mm (étendue linéaire de 10 %)¹⁷.

↑ Retour

Remarque 4 – Invasion périneurale (recommandé)

Justification/preuves

L'importance de l'invasion périneurale dans les spécimens de biopsie au trocart de la prostate est mal connue. Certaines études montrent qu'il existe une corrélation avec l'extension extraprostatique (EEP) dans les échantillons de prostatectomie radicale ou une association avec un pronostic défavorable chez les patients traités par prostatectomie radicale ou par radiothérapie externe^{18-20,21-23}. D'autres chercheurs ont mis en doute la valeur pronostique de l'invasion périneurale dans les biopsies dans le cadre d'analyses univariées ou multivariées²⁴⁻²⁷. Une revue systématique de la littérature a conclu que la force probante des données suggère que, dans le cas d'une maladie localisée sur le plan clinique, l'invasion périneurale est un facteur pronostique significatif d'EEP et de récurrence locale ultérieure²⁸. Dans un cancer avancé, l'invasion périneurale est fréquemment observée et n'a probablement pas de valeur pronostique. Il convient également de noter que les nerfs ne sont pas nécessairement présents dans la biopsie, et qu'il n'est donc pas toujours possible d'évaluer la possibilité d'une invasion périneurale.

↑ Retour

Remarque 5 – Invasion des vésicules séminales/du canal éjaculateur (requis)

Justification/preuves

L'invasion des vésicules séminales (ISV) est rarement identifiée dans les carottes de biopsie au trocart, ce qui fait que son absence n'a pas besoin d'être explicitement indiquée. Toutefois, si une invasion des vésicules séminales/du canal éjaculateur est présente, cela doit être consigné et les commentaires qui suivent s'appliquent.

L'ISV est définie comme une atteinte de la paroi musculaire de la partie extraprostatique de la vésicule séminale²⁹. Si du tissu de vésicules séminales est présent (involontairement ou intentionnellement, comme dans le cas d'une biopsie ciblée) et atteint par un carcinome, cela peut être important, car cela indique que la tumeur pourrait être de grade pT3b selon le système de

stadification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)/de l'Union internationale contre le cancer (UICC)^{30,31}. Toutefois, l'évaluation de l'IVS est problématique dans les spécimens de biopsie au trocart, puisqu'il est impossible de distinguer de manière fiable entre les tissus des vésicules séminales ou du canal éjaculateur extraprostatiques et intraprostatiques. Il est donc important de ne pas sur-interpréter l'invasion de ces deux structures comme une IVS, car la présence de tumeur dans ces structures ne constitue pas une maladie de stade pT3b. À moins que l'on ait affaire à une biopsie ciblée des vésicules séminales, il est recommandé de signaler la présence de tumeurs dans ces structures dans une biopsie au trocart comme « invasion des vésicules séminales/du canal éjaculateur » plutôt que comme une IVS.

 [Retour](#)

Remarque 6 – Invasion lymphovasculaire (recommandé)

Justification/preuves

L'invasion lymphovasculaire (ILV) est rarement identifiée dans les carottes de biopsie au trocart, ce qui fait que son absence n'a pas besoin d'être explicitement indiquée. Toutefois, si une ILV est présente, cela doit être noté et les commentaires qui suivent s'appliquent.

L'invasion de vaisseaux lymphatiques ou sanguins (c.-à-d. des espaces bordés de cellules endothéliales à parois minces) est rarement identifiée dans les spécimens de biopsie au trocart, et il y a peu de données publiées concernant l'importance de l'ILV qui portent spécifiquement sur les biopsies au trocart de la prostate. Cependant, des données probantes montrent que l'ILV est un indicateur pronostique indépendant et significatif de risque accru de récurrence post-prostatectomie radicale³²⁻³⁵. Par conséquent, si une ILV est identifiée dans une carotte de biopsie, elle pourrait être importante et sa présence doit être notée. La présence d'une ILV n'a pas d'impact sur l'attribution d'une catégorie T selon l'AJCC/UICC.

 [Retour](#)

Remarque 7 – Extension extraprostatique (requis et recommandé)

Justification/preuves

Le terme « extension extraprostatique » (EEP) a été accepté lors d'une conférence de consensus en 1996 et remplace les termes ambigus tels que pénétration, perforation ou invasion capsulaire³⁶. Dans les échantillons de prostatectomie radicale, l'EEP est un indicateur pronostique indépendant de risque accru de récurrence post-prostatectomie radicale et est importante pour l'attribution d'une catégorie T selon l'AJCC/UICC^{37,38}. Il y a peu de données portant spécifiquement sur l'importance de l'EEP dans les biopsies au trocart, étant donné qu'elle est relativement peu souvent observée. Toutefois, elle doit être déclarée lorsque présente, car elle indique que la tumeur est au moins de stade pT3a dans le système TNM³⁰. Dans les carottes de biopsie, l'EEP est définie comme une tumeur mélangée avec des adipocytes, habituellement à l'extrémité distale de la carotte.

Il est recommandé de consigner le site d'une EEP, si présente, car cette information est utile pour la corrélation avec les résultats d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et peut aider l'urologue ou le radio-oncologue en ce qui concerne les aspects techniques de la planification du traitement.

 [Retour](#)

Remarque 8 – Carcinome intracanalair de la prostate (recommandé)

Justification/preuves

Le carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P) s'observe peu souvent dans les carottes de biopsie au trocart, ce qui fait que son absence n'a pas besoin d'être explicitement indiquée.

Toutefois, si l'IDC-P est présent, cela doit être noté et les commentaires qui suivent s'appliquent.

Le carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P) est généralement lié à un cancer de la prostate invasif. Cependant, un IDC-P isolé est parfois observé en l'absence de carcinome invasif ; ce dernier cas est très rare et au-delà de la portée de cet ensemble de données. Le carcinome intracanalair de la prostate a été bien caractérisé au niveau histologique et moléculaire au cours de la dernière décennie et sa signification clinique est maintenant mieux comprise³⁹. Le diagnostic de l'IDC-P est basé sur la morphologie et les critères clés comprennent : 1) des glandes de gros calibre dont le diamètre est plus du double de la normale pour les glandes périphériques non néoplasiques ; 2) la présence de cellules basales conservées (au moins focalement) identifiées par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (ou avec des marqueurs des cellules basales, tels que p63, kératine 34βE12 et kératine 5/6 ; cependant, l'utilisation de l'immunohistochimie pour identifier les cellules basales est facultative, plutôt qu'obligatoire, pour le diagnostic de l'IDC-P) ; 3) une atypie nucléaire marquée avec élargissement et anisocaryose ; et 4) une comédonécrose, qui est souvent mais pas toujours présente^{40,41}. Il est important de distinguer l'IDC-P de la néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade (HGPIIN) : par rapport à l'IDC-P, l'HGPIIN a moins d'atypie architecturale et cytologique, et l'HGPIIN cribriforme est rare.

L'IDC-P étant fortement associé à un carcinome invasif de large volume, de haut grade et métastatique, sa présence dans une biopsie, même si le carcinome invasif ne peut être identifié, justifie une biopsie répétée immédiate ou un traitement définitif (en fonction de la situation clinique)⁴²⁻⁴⁵. Dans une cohorte traitée par radiothérapie +/- traitement antiandrogénique, la présence d'IDC-P dans la carotte de biopsie était un facteur prédictif indépendant de récurrence biochimique et de métastase⁴⁶.

Lors de la récente réunion de consensus de l'ISUP (Chicago 2014), il y avait un fort consensus (82 %) sur le fait qu'un grade ISUP ou de Gleason ne devait pas être attribué à l'IDC-P⁴⁷.

 [Retour](#)

Remarque 9 – Pathologies concomitantes (recommandé)

Justification/preuves

Dans certains cas, les décisions de prise en charge clinique peuvent être facilitées par la connaissance de pathologies concomitantes, telles qu'une HGPIIN de haut grade, une atypie glandulaire potentiellement maligne (petite prolifération acineuse atypique), une prostatite granulomateuse, etc.

Si un carcinome est présent, la présence d'une HGPIIN n'est généralement pas significative, sauf peut-être lorsque l'étendue du cancer est très limitée. Même si aucun cancer n'est identifié dans

l'échantillon, l'importance de la présence d'une HGPIN dans une carotte de biopsie a été controversée : quelques études ont suggéré qu'il existe un risque accru de détecter un adénocarcinome prostatique dans les biopsies ultérieures, contrairement à d'autres^{48,49}. Des études récentes, dont une analyse de données provenant d'une grande cohorte canadienne, ont conclu que ce risque était lié à l'étendue de la HGPIN, c.-à-d. au nombre de sites atteints ; seuls les patients avec une HGPIN multifocale présentaient un risque significativement accru de cancer de la prostate⁵⁰⁻⁵². Les néoplasies intraépithéliales prostatiques (PIN) de bas grade ne doivent pas être signalées.

De même, si un carcinome est présent dans un spécimen, la présence d'une atypie glandulaire potentiellement maligne (petite prolifération acineuse atypique) n'est généralement pas significative, sauf peut-être lorsque l'étendue du cancer est très limitée. Pour les spécimens où aucun cancer n'a été identifié qui présentent une atypie glandulaire, le risque de détecter un carcinome dans les biopsies ultérieures est d'environ 50 %⁵³⁻⁵⁶.

Une prostatite active et une prostatite granulomateuse peuvent causer une augmentation du taux sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA). Cependant, des lésions inflammatoires peuvent coexister avec un carcinome, et il est donc important de ne pas présumer que leur présence est toujours responsable d'une augmentation inexplicée du taux de PSA du patient.

Références

- 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, Chevillat 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, Samaratunga 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* 98(10):715-717.
- 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, Chevillie 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., Gershenwald, 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 Siegsmond 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.