

Âmbito

O conjunto de dados foi desenvolvido para o exame de biopsias da próstata por agulha grossa. Os elementos e os comentários associados aplicam-se aos carcinomas invasivos da glândula prostática. Os carcinomas uroteliais que surgem na bexiga ou na uretra são abordados num conjunto de dados separado, enquanto os carcinomas uroteliais com origem na próstata são incluídos neste conjunto de dados

Nota 1 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A vasta maioria (> 95%) dos cancros da próstata são adenocarcinomas acinares.¹ Outros tipos de carcinomas são mais raros, mas têm de ser registados se estiverem presentes porque algumas variantes, como o adenocarcinoma ductal, o carcinoma de pequenas células, o carcinoma sarcomatoide e o adenocarcinoma de tipo urotelial, têm um prognóstico significativamente pior.¹⁻⁶ O tipo de tumor deve ser atribuído de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016, com indicação de misturas de diferentes tipos.¹ Os subtipos de carcinoma da próstata são muitas vezes identificados em combinação com carcinoma de tipo acinar, devendo, nesse caso, o tipo de tumor ser classificado de acordo com o subtipo.

Classificação da OMS para tumores da próstata^{a1}

| Descritor | Códigos ICD-0 |
|--|---------------|
| Tumores epiteliais | |
| <i>Neoplasias glandulares</i> | |
| Adenocarcinoma acinar | 8140/3 |
| Atrófico | |
| Pseudo-hiperplásico | |
| Microquístico | |
| Glândula espumosa | |
| Mucinoso (coloide) | 8480/3 |
| Células em anel de sinete | 8490/3 |
| Células gigantes pleomórficas | |
| Sarcomatoide | 8572/3 |
| Neoplasia intraepitelial prostática, alto grau | 8148/2 |
| Carcinoma intraductal | 8500/2 |
| Adenocarcinoma ductal | 8500/3 |
| Cribriforme | 8201/3 |
| Papilar | 8260/3 |
| Sólido | 8230/3 |
| Carcinoma urotelial | 8120/3 |
| <i>Neoplasias escamosas</i> | |
| Carcinoma adenoescamoso | 8560/3 |
| Carcinoma de células escamosas | 8070/3 |

| | |
|---|--------|
| Carcinoma de células basais | 8147/3 |
| Tumores neuroendócrinos | |
| Adenocarcinoma com diferenciação neuroendócrina | 8574/3 |
| Tumor neuroendócrino bem diferenciado | 8240/3 |
| Carcinoma neuroendócrino de pequenas células | 8041/3 |
| Carcinoma neuroendócrino de grandes células | 8013/3 |

a Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado como /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma in situ e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

© WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC) (OMS/Agência Internacional para a Investigação do Cancro). Reproduzido com permissão

Os carcinomas uroteliais que surgem na bexiga ou na uretra são abordados em conjuntos de dados separados, enquanto os carcinomas uroteliais com origem na próstata são incluídos neste conjunto de dados. As informações sobre o tipo histológico do tumor podem ser registadas ao nível da amostra ou ao nível do caso, dependendo da prática local. O tipo de resposta “Sem evidências de tumor primário” só deve ser utilizado se for utilizado o relatório ao nível da amostra.

↑ Retroceder

Nota 2 — Grau histológico (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O sistema de classificação de Gleason é a base da classificação do adenocarcinoma prostático. A pontuação de Gleason é obtida tradicionalmente adicionando os dois padrões de Gleason predominantes ou duplicando o padrão em casos com grau uniforme. Isto foi modificado na revisão de 2005 da International Society of Urological Pathology (ISUP — Sociedade Internacional de Patologia Urológica) ao passar a incluir sempre o grau mais elevado na pontuação de Gleason para biopsias por agulha, independentemente da sua quantidade.⁷ Numa conferência de consenso da ISUP posterior, em 2014, o sistema de Gleason sofreu modificações adicionais e muitas das decisões tomadas nesta reunião foram incluídas na 4.^a edição da classificação da OMS. Foi decidido que o padrão de Gleason 4 deve incluir glândulas fundidas ou mal formadas, glomerulações e todos os padrões cribriformes do adenocarcinoma acinar. Foi proposto o agrupamento das pontuações de Gleason em 5 categorias de graus, o que foi aprovado pelo Conselho da ISUP (março de 2015). Nas últimas décadas, as pontuações de Gleason abaixo de 6 foram sendo usadas cada vez com menos frequência, sobretudo em biopsias por agulha. É também sabido que os tumores com a pontuação de 7 na escala de Gleason têm um pior prognóstico se houver um padrão predominante 4 (4+3) do que se o padrão 3 dominar (3+4).

Tanto a pontuação de Gleason como o grau ISUP (grupo de graus) devem ser sempre indicados no relatório, para maior clareza.

A conferência de consenso da ISUP também recomendou que a percentagem do padrão 4 de Gleason seja notificada em casos com graus ISUP 2 ou 3. Os fundamentos para esta recomendação

consistem em indicar se o tumor está perto dos limites inferior ou superior da pontuação 7 de Gleason. Em algumas zonas, os tumores com pontuação 7 de Gleason com $\leq 10\%$ do padrão 4 são considerados para vigilância ativa.⁸ A percentagem dos padrões 4 e 5 da escala de Gleason é comunicada por alguns patologistas⁹, mas não foi aprovada pelo grupo de trabalho da classificação da OMS. Por conseguinte, este elemento é opcional.

Dependendo da prática local, podem ser indicados em relatório diferentes elementos dos dados dos graus ao nível de fragmentos de biopsia ou de amostras ou como um grau composto (global) baseado em todo o cancro presente nos fragmentos de biopsia ou numa combinação de ambos. Os grupos de graus e as definições associadas são descritos na tabela 1.

Tanto a pontuação de Gleason como o grau ISUP (grupo de graus) devem ser sempre indicados no relatório, para maior clareza.

Tabela 1: Sistema de classificação da ISUP, biopsias por punção com agulha grossa/fina e ressecção transuretral de amostras da próstata (TURP — transurethral resection of the prostate)

| Grau ISUP (grupo de graus) | Pontuação de Gleason | Definição |
|----------------------------|----------------------|--|
| Grau 1 | 2–6 | Apenas glândulas bem formadas, independentes e individuais |
| Grau 2 | 3+4=7 | Predominantemente glândulas bem formadas com componente menor (*) de glândulas mal formadas/fundidas/cribriformes |
| Grau 3 | 4+3=7 | Predominantemente glândulas mal formadas/fundidas/cribriformes com componente menor (**) de glândulas bem formadas |
| Grau 4 | 4+4=8 | Apenas glândulas mal formadas/fundidas/cribriformes |
| | 3+5=8 | Predominantemente glândulas bem formadas e componente menor (*) de glândulas em falta (ou com necrose) |
| | 5+3=8 | Predominantemente glândulas em falta (ou com necrose) e componente menor (**) de glândulas bem formadas |
| Grau 5 | 9-10 | Falta de formação de glândula (ou com necrose) com ou sem glândulas mal formadas/fundidas/cribriformes |

* Qualquer componente do padrão de alto grau (ou seja, mesmo se inferior a 5%) é incluído no grau.

** O padrão de baixo grau é incluído no grau apenas se for pelo menos de 5%.

 **Retroceder**

Nota 3 — Extensão do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O número de fragmentos de biopsia positivos para cancro e a extensão linear do cancro nesses fragmentos estão correlacionados com o volume do tumor, o estágio pós-operatório e o desfecho.¹⁰⁻¹⁴ O número de fragmentos de biopsia positivos deve ser indicado, mas isto pode ser difícil de determinar devido à fragmentação quando múltiplos fragmentos tiverem sido submetidos em conjunto. O número de fragmentos de biopsia positivos não deve ser superior ao número de fragmentos colhidos (tal como especificado em “Informações clínicas”). A identificação específica do local e a submissão de um único fragmento de biopsia facilita a avaliação da extensão do cancro.¹⁵ Deve indicar-se a extensão linear que pode ser registada como milímetros do comprimento do cancro, percentagem de cancro em cada fragmento de biopsia ou como medida composta do envolvimento do cancro em todos os fragmentos de biopsia.¹⁶ Os métodos de apresentação em relatório de cancro descontínuo continuam a ser controversos. O facto de o tecido benigno interposto ser incluído ou subtraído da medição da extensão pode determinar a elegibilidade para vigilância ativa. Um doente com cancro ISUP grau 1 (pontuação de Gleason 3+3=6) em não mais de 3 fragmentos de biopsia pode ser um candidato para vigilância ativa. Em alguns protocolos, se um fragmento de biopsia positivo tiver mais de 50% de envolvimento por tumor, o doente não seria elegível para vigilância ativa.¹⁷ Nesse caso, recomenda-se que a extensão tumoral de um cancro descontínuo seja indicada tanto através da inclusão como da subtração do tecido benigno interposto. Por exemplo, num fragmento de biopsia de 20 mm, existem focos descontínuos de cancro ISUP grau 1 que abrangem uma distância de 12 mm (60% de extensão linear) e que medem 1+1 mm (10% de extensão linear).¹⁷

↑ Retroceder

Nota 4 — Invasão perineural (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O significado da invasão perineural em amostras de biopsia da próstata por punção com agulha grossa é incerto. Alguns estudos demonstram uma correlação com a extensão extraprostática (EPE — extraprostatic extension) em amostras de prostatectomia radical correspondentes ou uma associação com resultado adverso em doentes tratados com prostatectomia radical ou radiação de feixe externo.^{18-20,21-23} O valor prognóstico da invasão perineural em biopsia foi questionado por outros investigadores em análises univariáveis ou multivariáveis.²⁴⁻²⁷ Uma análise sistemática da literatura concluiu que o peso das evidências sugeriu que a invasão perineural de doença clinicamente localizada foi um fator de prognóstico importante para a EPE e para a recorrência local subsequente.²⁸ Na doença avançada, a invasão perineural é frequente e não tem provavelmente importância para o prognóstico. Deve também ser realçado que no material de biopsia não estão necessariamente presentes nervos, pelo que nem sempre é possível avaliar a possibilidade de invasão perineural.

↑ Retroceder

Nota 5 — Invasão da vesícula seminal/canal ejaculador (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A invasão da vesícula seminal (SVI — seminal vesicle invasion) é raramente identificada em amostras de biopsia por agulha grossa, pelo que a sua ausência não tem de ser indicada explicitamente. Contudo, se a invasão da vesícula seminal/canal ejaculador estiver presente, deve ser registada, aplicando-se os seguintes comentários.

A SVI é definida como o envolvimento da parede muscular da porção extraprostática da vesícula seminal.²⁹ Se estiver presente tecido da vesícula seminal (não intencional ou intencional, como numa biopsia direcionada) e envolvimento por carcinoma, isto pode ser importante, uma vez que indica que o tumor pode ser classificado como pT3b no sistema de estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro)/Union for International Cancer Control (UICC — União Internacional para o Controlo do Cancro).^{30,31} Porém, a avaliação da SVI é problemática porque é impossível distinguir com fiabilidade entre os tecidos da vesícula seminal extraprostática e intraprostática e do canal ejaculador, pelo que é importante não interpretar a invasão das últimas duas estruturas como SVI, uma vez que o seu envolvimento por tumor não constitui doença pT3b. A não ser que se esteja a lidar com uma biopsia direcionada para a vesícula seminal, recomenda-se que o envolvimento tumoral de tais estruturas numa biopsia por punção com agulha grossa seja indicado como “invasão da vesícula seminal/canal ejaculador” em vez de SVI.

↑ Retroceder

Nota 6 — Invasão linfovascular (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A invasão linfovascular (LVI — lymphovascular invasion) é raramente identificada em amostras de biopsia por agulha grossa, pelo que a sua ausência não tem de ser indicada explicitamente. Contudo, se a LVI estiver presente, deve ser registada, aplicando-se os seguintes comentários.

A invasão dos vasos linfáticos ou sanguíneos (ou seja, espaços de parede fina com revestimento endotelial) não é frequentemente identificada em amostras de biopsia por punção com agulha grossa e existe um reduzido número de dados publicados sobre a importância da LVI relacionada especificamente com as biopsias da próstata por punção com agulha grossa. No entanto, existem evidências consistentes de que a LVI é um indicador de prognóstico independente importante do risco aumentado de recorrência após prostatectomia radical;³²⁻³⁵ por conseguinte, se a LVI for identificada numa punção por agulha grossa, poderá ser significativa e a sua presença deve ser registada. A presença de LVI não afeta a atribuição da categoria “T” AJCC/UICC.

↑ Retroceder

Nota 7 — Extensão extraprostática (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A extensão extraprostática (EPE — extraprostatic extension) tornou-se uma terminologia aceita numa conferência de consenso em 1996 e substituiu termos ambíguos anteriores, como penetração, perfuração ou invasão capsular.³⁶ Em amostras de prostatectomia radical, a EPE é um indicador de prognóstico independente do risco aumentado de recorrência após prostatectomia radical e é importante na atribuição da categoria “T” da AJCC/UICC.^{37,38} Existem dados limitados especificamente sobre o significado da EPE em biopsias de punção por agulha grossa, dado que é identificada relativamente com pouca frequência; porém, pode ser ocasionalmente observada quando presente, uma vez que indica que o tumor tem uma classificação de pelo menos pT3a no sistema TNM.³⁰ Em punções por agulha grossa, é definida como tumor misturado com adipócitos, normalmente no fim de um fragmento de biopsia.

Recomenda-se que o local de qualquer EPE seja registado, uma vez que esta informação é útil para a correlação com os resultados da ressonância magnética (RM) e pode ajudar o urologista ou o oncologista responsável pela radioterapia com os aspetos técnicos de planeamento do tratamento.

 **Retroceder**

Nota 8 — Carcinoma intraductal da próstata (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O carcinoma intraductal da próstata (IDC-P — intraductal carcinoma of the prostate) é raramente identificado em fragmentos de biopsia por agulha grossa, pelo que a sua ausência não tem de ser indicada explicitamente. Contudo, se o IDC-P estiver presente, deve ser registado, aplicando-se os seguintes comentários.

O IDC-P está normalmente associado ao cancro da próstata invasivo, contudo, pode encontrar-se ocasionalmente IDC-P isolado sem carcinoma invasivo; esta situação é rara e vai para além do âmbito deste conjunto de dados.

Na última década, o IDC-P foi bem caracterizado aos níveis histológico e molecular e a sua importância clínica é agora também melhor compreendida.³⁹ O diagnóstico do IDC-P baseia-se na morfologia e os principais critérios incluem: 1) glândulas de grande calibre que tenham mais do que o dobro do diâmetro de glândulas periféricas não neoplásicas normais; 2) células basais preservadas (pelo menos focalmente) identificadas em coloração com hematoxilina/eosina (ou com marcadores de células basais, como p63, queratina 34βE12 e queratina 5/6; contudo, a utilização de imuno-histoquímica para identificar as células basais é opcional, ao invés de obrigatória, para o diagnóstico de IDC-P); 3) atipia nuclear significativa incluindo aumento de volume e anisonucleose e 4) comedonecrose, que está muitas vezes, mas nem sempre, presente.^{40,41} É importante distinguir o IDC-P da neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (HGPIIN — high grade prostatic intraepithelial neoplasia): comparada com o IDC-P, a HGPIIN tem menos atipia arquitetural e citológica, e a HGPIIN cribriforme é rara.

O IDC-P está fortemente associado ao carcinoma da próstata invasivo de alto volume e alto grau e a doença metastática, pelo que a presença de IDC-P numa biopsia, mesmo caso o carcinoma invasivo não tenha sido identificado, obriga à repetição imediata da biopsia ou a terapêutica definitiva (dependendo da situação clínica).⁴²⁻⁴⁵ Numa coorte tratada com radioterapia +/- terapêutica de privação androgénica, a presença de IDC-P na biopsia por agulha foi um fator preditivo independente de recorrência bioquímica precoce e de metástases.⁴⁶

Na recente reunião de consenso da ISUP (Chigago 2014), houve um forte consenso (82%) de que não se deveria atribuir um grau ISUP ou de Gleason ao IDC-P.⁴⁷

↑ Retroceder

Nota 9 — Patologia coexistente (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Em alguns casos, as decisões sobre a gestão clínica podem ser ajudadas pelo conhecimento de patologia coexistente, como HGPIIN de alto grau, atipia glandular suspeita de malignidade (proliferação atípica de pequenos ácinos), prostatite granulomatosa, etc.

Se um carcinoma estiver presente, a presença de HGPIIN não é, em geral, significativa, exceto ocasionalmente em situações em que o carcinoma tenha uma extensão muito limitada. Mesmo se não tiver sido identificado cancro na amostra, o significado do achado HGPIIN em biopsias por punção com agulha grossa tem sido controverso, com alguns estudos a considerar que existe um risco aumentado da deteção de adenocarcinoma prostático em biopsias subsequentes, enquanto outros não.^{48,49} Em estudos recentes, que incluíram dados de análise de uma coorte canadiana de grande dimensão, verificou-se que este risco estava relacionado com a extensão da HGPIIN, ou seja, o número de locais envolvidos; apenas os doentes com HGPIIN multifocal tinham um risco significativamente aumentado de cancro da próstata.⁵⁰⁻⁵² A neoplasia intraepitelial prostática (PIN — prostatic intraepithelial neoplasia) de baixo grau não deve ser indicada no relatório.

De igual modo, se um carcinoma estiver presente numa amostra, a presença de atipia glandular suspeita de malignidade (proliferação atípica de pequenos ácinos) não é, em geral, significativa, exceto talvez ocasionalmente em situações em que o carcinoma tenha uma extensão muito limitada. Em amostras onde não tenha sido identificado cancro, mas exista atipia glandular, o risco de carcinoma presente em biopsias subsequentes é de aproximadamente 50%.⁵³⁻⁵⁶

A prostatite ativa e a prostatite granulomatosa podem causar um aumento do nível sérico do antigénio específico da próstata (PSA), apesar de lesões inflamatórias poderem coexistir com carcinoma e ser importante não presumir que a sua presença contribui sempre para um aumento inexplicado do PSA de um doente.

↑ Retroceder

Referências

- 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, 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* 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.