

Alcance

Este conjunto de datos ha sido desarrollado para las muestras de prostatectomía radical en el carcinoma de próstata. Las muestras de biopsias con aguja gruesa, resección transuretral de próstata (RTU) y enucleación (prostatectomía subtotal) se tratan en otros conjuntos de datos.

Nota 1 - Información clínica (recomendado)

Razón/datos de respaldo

El médico solicitante del examen anatomopatológico de una muestra es responsable de proporcionar información de importancia para el proceso de diagnóstico o su interpretación. Se recomienda enfáticamente el uso de un formulario normalizado para petición/solicitud del análisis de anatomía patológica, que incluya una lista de comprobación de la información clínica importante, ya que esto contribuirá a que el médico proporcione, junto con las muestras, los datos clínicos pertinentes. La información sobre las biopsias o los tratamientos anteriores facilita la interpretación de los hallazgos microscópicos y contribuye a la precisión del diagnóstico anatomopatológico. La radiación y los tratamientos hormonales para el cáncer de próstata tienen un efecto muy marcado sobre la morfología del tejido prostático normal y canceroso. Por ello es importante contar con información sobre los tratamientos anteriores, ya que esto redundará en una mayor precisión del análisis de las muestras de prostatectomía radical.

Tras la administración de radiación, el epitelio acinar benigno muestra agrandamiento nuclear y prominencia nucleolar,¹ mientras que las células basales pueden presentar atipia citológica, agrandamiento nuclear y difuminación nuclear.² También podría haber una mayor fibrosis del estroma, que puede asemejarse a un fenómeno desmoplásico inducido por el tumor. Estos cambios pueden persistir durante largo tiempo, con períodos informados de hasta 72 meses después del tratamiento, y son más notables en pacientes que han recibido braquiterapia comparados con los que han recibido radioterapia externa.^{2,3} Es importante documentar cualquier tratamiento previo con radiación para ayudar al anatomatólogo a interpretar con exactitud los cambios. En las muestras de prostatectomía, la radiación puede asociarse con una aparente elevación del grado del cáncer prostático.⁴

Asimismo, el tratamiento de privación androgénica (TPA) neoadyuvante puede inducir cambios morfológicos en el tejido prostático benigno y maligno. El bloqueo androgénico induce hiperplasia y vacuolación citoplásmica en las células basales del tejido prostático benigno, aunque es improbable que estas reacciones puedan confundirse con malignidad.⁵ Desde el punto de vista diagnóstico, es más importante señalar que la TPA neoadyuvante puede aumentar el riesgo de que un adenocarcinoma acinar pase inadvertido en el examen microscópico con bajo aumento debido al colapso de la luz glandular, palidez citoplásmica y contracción de los núcleos.⁶⁻⁸ El efecto del bloqueo androgénico sobre el cáncer prostático es variable, y varios estudios han comunicado un aumento aparente del grado del cáncer.^{4,5} En consecuencia, se ha sugerido que tras la administración de radioterapia o tratamiento de privación androgénica no debe realizarse en la pieza de resección la gradación de los tumores en los cuales el tratamiento haya ejercido efectos marcados.⁹

El médico también debe informar el grado y puntuación de Gleason de toda muestra que haya

remitido anteriormente, ya que esto permite la evaluación de cualquier progresión del tumor hacia un grado mayor/estado más indiferenciado, que podría tener en sí misma significancia pronóstica.

 [Regresar](#)

Nota 2 - PSA sérico antes de la biopsia (recomendado)

Razón/datos de respaldo

El médico solicitante del examen anatomopatológico debe proporcionar información sobre la concentración sérica del antígeno prostático específico (PSA) previa a la biopsia. Se recomienda enfáticamente el uso de un formulario normalizado para petición/solicitud del análisis de anatomía patológica, que incluya una lista de comprobación de la información clínica importante, ya que esto contribuirá a que el médico proporcione, junto con las muestras, los datos clínicos pertinentes. A pesar de las críticas sobre la utilidad de las prácticas de detección del cáncer prostático basadas en el PSA, en la mayoría de los casos el cáncer se detecta en individuos asintomáticos gracias al análisis del PSA. Si bien las concentraciones de PSA dan cierto indicio sobre la probabilidad de encontrar cáncer en una biopsia de próstata, el diagnóstico de neoplasia maligna debe basarse en los hallazgos histológicos y las concentraciones del PSA no deben tener influencia.

La concentración sérica del PSA antes de la biopsia es un parámetro clave en algunos nomogramas de uso generalizado para estimar el riesgo de recidiva tras la cirugía y orientar las decisiones clínicas sobre la administración de tratamiento adyuvante.¹⁰⁻¹²

Si el paciente está recibiendo medicamentos inhibidores de la 5-alfa reductasa, como finasterida o dutasterida, esto debe registrarse ya que puede disminuir el PSA sérico y afectar la interpretación de los valores séricos del PSA en la detección del cáncer prostático.¹³⁻¹⁶

 [Regresar](#)

Nota 3 - Peso de la muestra (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La glándula prostática se debe pesar sin las vesículas seminales porque estas varían mucho en tamaño. Por consiguiente, si solo se registra el peso combinado, se introducirán errores en el peso de la próstata, lo que entorpecerá las comparaciones con el peso estimado radiológicamente. En consecuencia, un grupo de trabajo en la Conferencia de Consenso de 2009 en Boston de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) recomendó pesar la próstata después de eliminar las vesículas seminales.¹⁷

 [Regresar](#)

Nota 4 - Dimensiones de la muestra (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Aunque la extirpación de la próstata de la pelvis causa algún cambio en su geometría, la medición del tamaño de la muestra se considera en general un componente integral del informe estándar de anatomía patológica. Además, la medición de las dimensiones vértice-base, derecha-izquierda y anteroposterior permite la comparación con las estimaciones clínica y radiológica del volumen.

 [Regresar](#)

Nota 5 - Vesículas seminales (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

El registro de todos los órganos/tejidos recibidos es un componente normal del informe macroscópico de anatomía patológica.

 [Regresar](#)

Nota 6 - Ganglios linfáticos (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

El registro de todos los órganos/tejidos recibidos es un componente normal del informe macroscópico de anatomía patológica. Si se reciben ganglios linfáticos, su lateralidad puede registrarse como «izquierda», «derecha» o «bilateral».

 [Regresar](#)

Nota 7 - Clave de identificación de los bloques (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Debe registrarse el origen/designación de todos los bloques de tejido, y es recomendable documentar esta información en el informe anatomopatológico final, ya que será de suma utilidad en la revisión del caso por otro anatomopatólogo. Si esta información no se incluye en el informe anatomopatológico final, deberá estar disponible en el sistema informático del laboratorio y ser remitida al anatomopatólogo a cargo de la revisión.¹⁸

El registro del origen/designación de los bloques de tejido también facilita la recuperación de los bloques, por ejemplo para un posterior análisis inmunohistoquímico o molecular, para estudios de investigación o ensayos clínicos.

 [Regresar](#)

Nota 8 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La gran mayoría (>95%) de los cánceres de próstata son adenocarcinomas acinares.¹⁹ Otros tipos de carcinomas son muy poco frecuentes pero deben registrarse en caso de estar presentes, pues el pronóstico de algunas variantes es significativamente peor, como por ejemplo el adenocarcinoma ductal, el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma sarcomatoide y el adenocarcinoma de tipo urotelial.¹⁹⁻²⁵ El tipo tumoral debe asignarse según la clasificación de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y deben indicarse los tipos mixtos.¹⁹ Los subtipos de carcinomas de próstata a menudo están presentes junto con el tipo acinar, en cuyo caso el tipo de tumor se clasificará según el subtipo.

Clasificación de la OMS de los tumores de la próstata^{a19}

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.

© Organización Mundial de la Salud/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.

 [Regresar](#)

Nota 9 - Grado histológico (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

La puntuación de Gleason en las muestras de prostatectomía radical normalmente se obtiene sumando los dos patrones/grados de Gleason predominantes o duplicando el patrón en los casos con grado uniforme. En la revisión de 2005 de la ISUP se recomendó realizar ese procedimiento con cada uno de los nódulos tumorales dominantes.²⁶ Su fundamento es que no es previsible que los tumores de menor grado (por ejemplo, cánceres en la zona de transición) reduzcan el impacto del tumor principal en el pronóstico y, por consiguiente, sus grados no deben incluirse en la puntuación de Gleason global. Sin embargo, en la práctica, el informe basado en la ponderación de tumores individuales podría ser difícil, por ejemplo si la inclusión de la muestra de prostatectomía no es completa y los nódulos de un tumor multifocal se fusionaran en una sola masa tumoral más grande.

La gradación de Gleason de la ISUP 2005 modificó las definiciones de las puntuaciones de Gleason para biopsias con aguja de modo de incluir siempre el grado más alto del tumor, cualquiera sea su contribución porcentual. Se recomendó incluir en la puntuación de Gleason de las muestras biópsicas los patrones minoritarios (< 5%) secundarios o terciarios de grados más altos cuando se observan 2 o 3 patrones diferentes, respectivamente. Esta recomendación se basa en que las muestras de biopsias representan una fracción muy pequeña del tumor, con lo cual el informe de los componentes pequeños de mayor grado indicaría al médico la posibilidad de un compromiso más extenso con neoplasia de grado alto en otra parte del tumor. La cuestión de cómo proceder con un patrón secundario minoritario (< 5%) de grado más alto en las muestras de prostatectomía radical no se trató específicamente en la conferencia de consenso de 2005. No obstante, se acordó que en las muestras de prostatectomía radical, cuando la puntuación de Gleason estuviera compuesta por dos de los grados más predominantes, la presencia de un grado terciario minoritario (< 5%) debe mencionarse por separado en el informe. En la práctica actual, los procedimientos de gradación para las muestras de prostatectomía radical varían, y algunos anatomopatólogos incluirían en la puntuación de Gleason un componente terciario de patrón 5 de Gleason si su contribución es por lo menos del 5%.

En la reunión de consulta de expertos de la ISUP de 2014 sobre la gradación de Gleason, se propuso un agrupamiento de las puntuaciones de Gleason en 5 categorías de grados. 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. Además se ha llegado a comprender que los tumores con puntuación 7 de Gleason implican una evolución menos favorable si predomina el patrón 4 (4+3) por sobre el patrón 3 (3+4). En sintonía con esto, se recomienda informar el porcentaje del patrón 4 de Gleason en los casos con puntuación 7 de Gleason (grados 2 o 3 de la ISUP). Algunos anatomopatólogos también informan el porcentaje del patrón 4/5 de Gleason.

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).

En la reunión de consulta de expertos de la ISUP de 2014 no se llegó a una decisión sobre cómo deben informarse los patrones terciarios de grado más alto en las muestras de prostatectomía radical cuando se aplica la gradación ISUP. Esta información se incluye al informar la puntuación

de Gleason y los patrones terciarios de Gleason de mayor grado.

Tabla 1: Sistema de gradación ISUP para muestras de prostatectomía radical

Grado 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
	5+3=8	Predominio de ausencia de glándulas 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

* En el grado se incluye un patrón de grado alto solo si es por lo menos del 5%. Si es inferior al 5%, debe mencionarse separadamente en el informe.

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

 [Regresar](#)

Nota 10 - Extensión intraglandular (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Típicamente, en los informes de histopatología se proporciona alguna medición del tamaño o extensión del tumor para la mayoría de los órganos o tejidos de origen de las neoplasias, y este parámetro forma parte del conjunto de datos genéricos de la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) para todos los tipos de tumores. En la próstata, sin embargo, aunque el volumen del tumor es un factor pronóstico en el análisis univariante, también tiene una importante correlación con otros parámetros clinicopatológicos, como la puntuación de Gleason, la extensión extraprostática (EEP), el estado de los márgenes y el estadio patológico TNM, y la mayoría de los estudios no han demostrado que tenga significancia pronóstica independiente al ser valorado con

un análisis multivariante.²⁷⁻³² Por consiguiente, el panel de expertos de la ICCR dio a este factor la categoría de recomendación (no esencial), no de elemento obligatorio.

La distribución irregular y la frecuente multifocalidad del cáncer de próstata representan un reto para el anatomopatólogo a la hora del cálculo preciso del volumen tumoral en el entorno habitual del diagnóstico, en el que la planimetría computarizada o el análisis de imágenes insumen demasiado tiempo o trabajo como para ser prácticos. No obstante, en la conferencia de 2009 de la ISUP hubo consenso respecto de que es necesario informar alguna medida cuantitativa de la extensión del tumor en las muestras de prostatectomía. Esto puede efectuarse mediante la estimación visual del porcentaje de cáncer intraglandular^{33,34} o con la medición de la dimensión máxima del nódulo tumoral dominante.^{35,36} Se demostró que esto último se correlaciona con el volumen tumoral y en algunos estudios y protocolos también se lo ha recomendado como parámetro indirecto fácilmente evaluable del volumen tumoral.^{32,35,36}

 [Regresar](#)

Nota 11 - Extensión extraprostática (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

La EEP, definida como el compromiso tumoral del tejido blando periprostático fuera de los límites de la glándula, es un elemento obligatorio (esencial) del conjunto de datos de la ICCR, debido a que es un predictor significativo de recidiva en los pacientes con ganglios linfáticos negativos.^{27,37} En una reunión de consenso de 1996, la denominación «EEP» reemplazó a términos anteriores de definición menos clara, como «penetración capsular», «perforación capsular» o «invasión capsular».³⁸ La evaluación de la EEP puede ser problemática porque la próstata no está envuelta en una cápsula fibrosa discreta bien definida,³⁹ sino que la rodea una banda de tejido fibromuscular de disposición concéntrica que forma parte inseparable del estroma prostático.⁴⁰ Puede reconocerse EEP en varios contextos: (1) presencia de glándulas neoplásicas contiguas a la grasa periprostática o dentro de la grasa periprostática o más allá del plano adiposo adyacente en las situaciones en las que no haya tejido adiposo presente en el área inmediata de interés (tiene máxima utilidad en las caras lateral, posterolateral y posterior de la próstata); (2) glándulas neoplásicas que rodean nervios en el paquete neurovascular (en localización posterolateral) fuera del límite del tejido glandular prostático; (3) presencia de una extensión nodular de tumor que sobresale de la periferia de la próstata o del estroma fibromuscular prostático comprimido en el borde externo de la glándula; puesto que es común que haya una reacción desmoplásica en la vecindad de la EEP, las glándulas neoplásicas extraprostáticas pueden por lo tanto observarse en el tejido fibroso, no en la grasa.^{40,41} El tumor extraprostático en el tejido fibroso inicialmente se identifica mejor utilizando bajo aumento, pero luego debe confirmarse con gran aumento para verificar que las glándulas neoplásicas se encuentran en el estroma de tipo fibroso y más allá del músculo liso condensado de la próstata.^{27,41} Un indicador útil de EEP es la presencia de cáncer en el estroma fibroso situado en el mismo plano anatómico que el tejido adiposo, en cualquiera de los lados.

El límite anatómico de la próstata no es fácil de identificar en la base, vértice o cara anterior. Más aún, en el vértice, las glándulas benignas a menudo aparecen intercaladas con el músculo

esquelético, y la presencia de glándulas neoplásicas en el músculo esquelético no necesariamente constituye EEP. Por lo tanto, tiene especial importancia evaluar con exactitud en esta región que la resección quirúrgica haya sido completa. También en la cara anterior de la próstata puede ser difícil evaluar la EEP, porque el estroma prostático se combina con el tejido muscular extraprostático; sin embargo, la EEP en esta zona puede diagnosticarse (de la manera descrita en el párrafo previo) cuando el carcinoma parece sobresalir del límite de la glándula prostática normal.^{41,42}

Amplitud de la EEP

La categorización de la amplitud de la EEP como focal o no focal (también conocida como «extensa» o «establecida») es un elemento obligatorio (esencial) en el conjunto de datos de la ICCR. Originalmente, la EEP focal se definió como no más de «unas pocas» glándulas neoplásicas apenas por fuera de la próstata; luego de modo más semicuantitativo como glándulas extraprostáticas que ocupan no más de un campo de gran aumento en no más de dos cortes de tejido y, si superaba este límite, se consideraba EEP extensa.²⁷ Algunos investigadores han propuesto una cuantificación más rigurosa de la amplitud de la EEP basado en la medición de la distancia máxima de protrusión radial del tumor respecto del borde externo del estroma fibromuscular prostático.⁴³ Sin embargo, la utilidad práctica de esos parámetros se ve limitada por la dificultad que supone definir con precisión el límite externo de la próstata, especialmente cuando el tumor está acompañado de una reacción desmoplásica. Cualquiera sea la amplitud de la EEP, su identificación es importante porque cualquiera de sus tipos, focal o no focal, se asocia con un riesgo significativamente mayor de recidiva a los 5 años y a los 10 años.^{27,37} Tras la prostatectomía radical, la probabilidad de supervivencia sin progresión a los 10 años en los pacientes con enfermedad limitada al órgano, sin compromiso ganglionar ni de las vesículas seminales, es del 85–89%, valores que descienden al 67–69% para la EEP focal y al 36–58% para la EEP extensa.^{27,37}

Localización de la EEP

Puesto que la EEP se ha considerado un componente genérico de un informe integral de anatomía patológica, la localización de la EEP, de cualquier amplitud, se incluyó como elemento recomendado (no esencial) en el conjunto de datos, a pesar de que no hay evidencia publicada sobre su influencia en la estadificación, pronóstico o tratamiento.⁴¹ Ofrece al urólogo información de posible utilidad ya que permite la correlación con la información clínica y los estudios de imágenes preoperatorios que puedan haberse realizado.

 [Regresar](#)

Nota 12 - Invasión de las vesículas seminales (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

El panel de expertos incluyó la invasión de las vesículas seminales (IVS) como elemento obligatorio (esencial) del conjunto de datos de la ICCR por su papel bien comprobado como factor pronóstico adverso independiente^{42,44,45} y por ser un componente de los nomogramas y tablas de uso común para la predicción del riesgo de recidiva del cáncer después de la prostatectomía.¹⁰⁻¹² La presencia de IVS en el momento de la prostatectomía radical se asocia con un aumento significativo del

riesgo de recidiva del PSA⁴⁴⁻⁴⁶ y, además, la presencia de IVS y márgenes quirúrgicos positivos también pueden influir en la respuesta a la radioterapia adyuvante.^{47,48} La bilateralidad y extensión de la IVS extraprostática no son factores predictivos independientes del pronóstico y no se incluyeron ni como elementos obligatorios ni como recomendados en el conjunto de datos de la ICCR.⁴⁹

El uso de diferentes definiciones de IVS a lo largo de los años dificultó la comparación de los análisis de supervivencia publicados.^{47,50} Las primeras definiciones, que comprenden el compromiso del tejido adiposo o de la adventicia alrededor de la vesícula seminal, son problemáticas con respecto a la distinción entre IVS y EEP; en otros estudios, no siempre se diferenció la invasión de las vesículas seminales intraprostática de la extraprostática, lo que impidió la comparación entre series.^{51,52} En la reunión de la ISUP de 2009, se aprobó la propuesta de que la IVS debe definirse como invasión carcinomatosa de la pared muscular de la vesícula seminal externa a la próstata.⁵⁰ Solamente la vesícula seminal extraprostática está incluida en esta definición de IVS, debido a que es difícil diferenciar la invasión de las vesículas seminales intraprostática de la invasión del conducto eyaculatorio porque estas estructuras se unen sin un límite histológico claro.⁵³ Se concluyó que las definiciones antiguas que incluyen la invasión del tejido adiposo que rodea las vesículas seminales son imprecisas y deben desecharse.^{47,50}

↑ Regresar

Nota 13 - Invasión del cuello de la vejiga urinaria (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Microscópicamente, puede determinarse una invasión del cuello vesical cuando hay glándulas neoplásicas presentes en el interior de los haces de músculo liso del cuello vesical en los cortes histológicos de la base de la próstata, sin presencia de tejido glandular prostático benigno asociado.⁵⁴ El compromiso microscópico del cuello vesical es un predictor significativo de recidiva del PSA en el análisis univariante, pero no en los modelos multivariantes en la mayoría de los estudios.⁵⁵⁻⁵⁷ La presencia de elementos glandulares neoplásicos entremezclados con elementos glandulares benignos en el margen del cuello vesical indica que se ha efectuado una incisión capsular, no que haya una invasión del cuello vesical auténtica.^{55,58,59} En las 7.^a y 8.^a ediciones del Manual de Estadificación del Cáncer publicadas por el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC)/Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) la invasión microscópica del cuello vesical se clasifica como enfermedad en estadio pT3a, porque se asocia a una supervivencia sin recidiva bioquímica y una supervivencia específica del cáncer similares a las observadas en los pacientes con IVS o EEP.^{54,60-63}

↑ Regresar

Nota 14 - Carcinoma intraductal prostático (recomendado)

En aproximadamente el 17% de las muestras de prostatectomía radical se observa carcinoma intraductal de la próstata (CIDP), que suele asociarse con un carcinoma prostático invasor.⁶⁴ Sin

embargo, ocasionalmente es posible encontrar un CIDP aislado, sin carcinoma invasor, lo cual es extremadamente infrecuente y no se incluye en este conjunto de datos.

El CIDP ha sido bien caracterizado histológica y molecularmente en la última década, y hoy se comprende mejor su importancia clínica.⁶⁵ El diagnóstico de CIDP se basa en la morfología, y los criterios principales son: 1) glándulas de gran calibre, de más del doble de diámetro que las glándulas periféricas normales; 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 considerable, con agrandamiento y anisonucleosis; y 4) comedonecrosis, frecuente pero no siempre presente.^{66,67} Es importante distinguir el CIDP de la neoplasia intraepitelial prostática de grado alto (NIPGA): comparada al CIDP, la NIPGA presenta menos atipia arquitectural y celular, y la NIPGA cribriforme es muy infrecuente.

Cuando el CIDP aparece junto con un carcinoma invasor en las piezas de prostatectomía radical, presenta una fuerte asociación con carcinomas voluminosos de grado y estadio altos (positivos para EEP o IVS).⁶⁸

Además, el CIDP se asocia, de forma independiente, con recidiva bioquímica, metástasis ganglionares regionales y supervivencia específicamente relacionada con el cáncer.^{64,69,70} Por consiguiente, en las muestras de prostatectomía radical debe registrarse la presencia de CIDP asociado con carcinoma invasor.

En la reciente reunión de consenso de la ISUP (Chicago, 2014) hubo amplio acuerdo (82%) de que no debe asignarse al CIDP un grado ISUP o de Gleason.⁷¹ Tampoco es necesario medir la extensión del CIDP.

 [Regresar](#)

Nota 15 - Estado de los márgenes (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

Los análisis multivariantes indican que, después de la prostatectomía radical, la presencia de márgenes quirúrgicos positivos (MQP) reduce significativamente la probabilidad de supervivencia sin progresión, incluidas la supervivencia sin recidiva del PSA y la supervivencia sin recidiva local, y es un predictor adverso de la aparición de metástasis.^{42,72-76} Además, los márgenes positivos se asocian con un aumento de 2,6 veces del riesgo de mortalidad específica por cáncer de próstata.⁷⁷ La marcación cuidadosa con tinta de la superficie externa de la muestra de prostatectomía radical antes de la disección macroscópica facilita enormemente la determinación del estado de los márgenes. Puede entonces definirse MQP como la presencia de cáncer en la superficie pintada de la muestra, lo que indica un lugar donde el urólogo seccionó el tejido a través del cáncer.^{42,78} Se ha informado la presencia de MQP positivos en el 10-48% de los pacientes tratados con prostatectomía radical para el cáncer de próstata tanto limitado como no limitado al órgano, y en general los valores más bajos del rango mencionado se dan en cohortes más modernas.^{76,79-81}

La presencia de carcinoma prostático cerca del margen entintado pero sin llegar a tocarlo no debe calificarse como MQP, ya que se demostró que esta situación tiene poca o ninguna significancia pronóstica.⁸²⁻⁸⁴ Es más común observar márgenes quirúrgicos estrechos en localización posterolateral en los casos en los que la conservación del paquete neurovascular no deja prácticamente ningún tejido extraprostático. Los estudios de estos casos con conservación neural han mostrado que el tejido adicional resecado de estas localizaciones no contenía carcinoma y que los márgenes estrechos no tuvieron peor pronóstico.^{82,84}

Especificar la localización de un MQP es útil para el urólogo, ya que podrá utilizar esta información para perfeccionar el procedimiento quirúrgico para evitar la presencia de márgenes positivos iatrogénicos y mejorar la probabilidad de una cirugía curativa. Se ha demostrado que la localización y número de MQP influyen en la recidiva bioquímica y en el riesgo de progresión. Por ejemplo, un margen que afecte el cuello vesical o la superficie posterolateral de la próstata tiene un impacto adverso significativamente mayor en el pronóstico que el compromiso del margen apical o anterior.^{81,85}

Tipo de positividad del margen

La incisión intraprostática (IIP) (también llamada incisión capsular) con márgenes intraprostáticos positivos es consecuencia de la creación no intencionada por el urólogo de un margen de resección en el plano de la próstata y no por fuera de la cápsula prostática. Se diagnostica IIP con márgenes quirúrgicos positivos cuando el corte quirúrgico atraviesa glándulas malignas adyacentes a glándulas prostáticas benignas.⁴⁰ En estos casos, en la región intervenida, el borde de la próstata queda en el paciente. Los datos sobre la importancia pronóstica de la IIP difieren entre los estudios.⁸⁶⁻⁸⁸ Según la serie más grande publicada, se observa una tasa de recidiva significativamente más alta en los pacientes con IIP/márgenes intraprostáticos positivos que en los pacientes con neoplasia limitada al órgano con márgenes negativos, o con EEP focal con márgenes negativos, aunque la evolución es significativamente mejor en los casos de IIP que en aquellos con EEP no focal y márgenes positivos.⁸⁹

Se diagnostica márgenes positivos asociados con la EEP cuando el margen de resección atraviesa las glándulas malignas en el tejido extraprostático. En algunos casos puede ser difícil distinguir entre esta situación y la incisión intraprostática (capsular), sobre todo en las localizaciones posterior y posterolateral si hay reacción desmoplásica. La presencia de compromiso canceroso de un margen ubicado fuera del contorno normal de la próstata, o más allá del estroma prostático fibromuscular comprimido en el borde externo de la próstata, puede diagnosticarse como margen quirúrgico positivo con EEP, de manera similar al compromiso canceroso del margen en presencia de neoplasia en el tejido adiposo.⁸⁷ En el vértice de la próstata, los límites histológicos de la glándula pueden ser difíciles de definir y, como ya se mencionó, la EEP con márgenes positivos puede ser difícil de diferenciar de la IIP/márgenes intraprostáticos positivos. Por consiguiente, algunos autores consideran márgenes positivos en un área de EEP a la presencia de carcinoma en un margen pintado en el vértice, cuando no se han seccionado glándulas benignas.^{42,87} En contraste, otros autores, y la mayoría de los encuestados en la Conferencia de Consenso de 2009 de la ISUP, consideran que no hay un método fiable para el diagnóstico de EEP en las secciones del vértice de la próstata.⁴¹

Extensión (total) del compromiso de los márgenes

A pesar del importante impacto adverso de un MQP sobre la probabilidad global de supervivencia sin progresión, en la mayoría de las series publicadas solamente un tercio de los pacientes con MQP presentarán recidiva bioquímica.^{72,73,79,90} El panel de expertos consideró que no hay suficientes

evidencias para incluir la medición de la longitud del margen afectado por carcinoma como elemento del conjunto de datos de la ICCR.^{49,82,84,89-93} En particular, el riesgo de recidiva del PSA a los 5 años parece ser significativamente mayor cuando la longitud del margen comprometido es de 3 mm o más (53% frente al 14%).^{49,89,94-96} Sin embargo, en una serie de casos, Cao et al.⁹² encontraron que la longitud lineal de un margen positivo fue un factor pronóstico independiente para los tumores limitados al órgano solamente, es decir pT2, no pT3, mientras que otra investigación encontró que la influencia de un margen quirúrgico positivo tras la prostatectomía radical era mayor en los grupos de riesgo intermedio y alto (según la puntuación de Gleason y el PSA anterior a la biopsia) que en los pacientes con bajo riesgo.⁷⁵ Se necesitan más investigaciones sobre estos factores de posible influencia sobre el impacto del MQP antes de que las evidencias se consideren suficientes para su inclusión como elementos obligatorios (esenciales). No existe en la actualidad un método óptimo para evaluar la extensión del compromiso del margen cuando hay varios márgenes positivos, pero, mientras se acumulan evidencias, se sugiere medir esta extensión como la longitud lineal acumulada de todos los márgenes positivos.⁹⁷

Patrón de Gleason en el margen

Cuatro artículos publicados recientemente han encontrado que el patrón/grado o la puntuación de Gleason del tumor en un margen quirúrgico positivo es un predictor independiente de recidiva bioquímica y puede ayudar a la selección óptima de pacientes para el tratamiento adyuvante.^{90,98-100} En uno de estos estudios, los pacientes con carcinoma con patrón 4 o 5 de Gleason (puntuación de Gleason 3+4, 4+3, 4+4 o 4+5) en el MQP presentaron el doble de riesgo de recidiva del PSA en comparación con los pacientes que solo tenían grado 3 de Gleason (puntuación 3+3) en el margen. Además, los pacientes con patrón/grado 3 de Gleason en el MQP tuvieron una tasa de supervivencia sin recidiva bioquímica a los 5 años similar al de los pacientes con márgenes negativos.⁹⁰ Otro estudio, limitado a hombres con nódulo dominante de grado 7 de Gleason y EEP no focal, también encontró que el grado del cáncer localizado en el MQP se asoció con recidiva bioquímica.⁹⁸ La serie más grande de casos (n=405) con MQP confirmó que una puntuación más baja de Gleason en el margen se asocia con un menor riesgo de recidiva bioquímica temprana.¹⁰⁰

En cada uno de los estudios publicados, se consideró el posible problema de un artefacto de cauterización/térmico. Cada grupo observó que en los preparados histológicos donde el cáncer en el margen habría sufrido distorsión por un artefacto de cauterización/térmico o aplastamiento y no podía ser evaluado de forma fiable, se designó como patrón, o puntuación, del margen aquel del carcinoma bien conservado más cercano, en continuidad directa con las glándulas neoplásicas distorsionadas.^{90,98-100} Limitar la evaluación solamente al patrón más alto presente en el MQP puede simplificar la medición de este parámetro, pero debe señalarse que en la mayor parte de los estudios publicados se pudo informar la puntuación de Gleason.⁹⁸⁻¹⁰⁰ En el caso de varios márgenes positivos afectados por cáncer de diferentes puntuaciones, debe registrarse el patrón o puntuación más alto.

↑ Regresar

Nota 16 - Invasión linfovascular (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La invasión linfovascular (ILV) se define como la presencia inequívoca de células tumorales en el interior de espacios revestidos con endotelio, que no tienen paredes musculares o estas son muy delgadas.^{101,102} La invasión linfática y venosa deben evaluarse juntas debido a la dificultad de distinguirlas mediante la microscopía de luz convencional, y es importante excluir los artefactos, como por ejemplo la retracción o el desplazamiento mecánico de células tumorales hacia el interior de los vasos. La inmunohistoquímica para marcadores endoteliales, por ejemplo CD31, CD34 o D2-40, puede ser útil para la evaluación de casos confusos, pero no se recomienda un uso de rutina en el presente.

Se ha comunicado que la ILV se asocia con acortamiento del tiempo hasta la progresión bioquímica, con metástasis a distancia y con la supervivencia global después de la prostatectomía radical.¹⁰¹⁻¹⁰⁶ En algunos estudios de análisis multivariante que prevé el control de variables patológicas adicionales con efecto sobre el resultado clínico, se mostró que la ILV es un predictor independiente de la recidiva de la enfermedad.^{101,102,104,106,107} Sin embargo, el valor pronóstico independiente de la ILV es dudoso porque los distintos estudios utilizaron definiciones diferentes de ILV y la mayoría de ellos incluyó un número importante de pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos o IVS, sin estratificar a los pacientes en categorías que tengan un significado clínico. Es necesario realizar nuevos estudios con definiciones normalizadas para confirmar la significancia pronóstica independiente de la ILV.

 [Regresar](#)

Nota 17 - Estado de los ganglios linfáticos (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

El compromiso de los ganglios linfáticos es un factor independiente de pronóstico adverso bien establecido^{42,50} y es parte integral de los nomogramas de uso común que predicen el riesgo de recidiva de la enfermedad después de la prostatectomía.¹⁰ Hay escasos datos publicados sobre la significancia pronóstica de las células tumorales aisladas (cúmulos de menos de 200 μm en su dimensión más grande) en el cáncer de próstata y no hay suficientes pruebas en el presente para respaldar el uso rutinario de la inmunohistoquímica como técnica auxiliar para la identificación del compromiso de los ganglios linfáticos.

Dimensión máxima del depósito más grande

El diámetro del depósito metastásico más grande se correlaciona con las metástasis a distancia y la supervivencia específica para el cáncer en dos estudios pero no en otro,¹⁰⁸⁻¹¹⁰ y este factor ha sido incluido como elemento recomendado (no esencial) en el conjunto de datos, y no como elemento obligatorio (esencial). En la Conferencia de 2009 de la ISUP hubo consenso (81% de respuestas) en que el diámetro de la metástasis ganglionar más grande debe incluirse en los informes de anatomía patológica en relación con las muestras de prostatectomía radical.⁵⁰

 [Regresar](#)

Nota 18 - Estadificación anatomopatológica (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

Las categorías anatomopatológicas tumor primario (T), ganglios linfáticos regionales (N) y metástasis a distancia (M) se consideran como elementos genéricos obligatorios (esenciales) en todos los conjuntos de datos de la ICCR para el cáncer. La estadificación debe evaluarse según la edición más reciente (8.ª edición) del Manual de Estadificación del AJCC.⁶¹ Debe señalarse, no obstante, que la implementación de la 8.ª edición del AJCC se ha diferido hasta enero de 2018 en algunas jurisdicciones. Mientras tanto, puede utilizarse la 7.ª edición de la UICC o del AJCC. Si se usa la 7.ª del sistema TNM, la subcategorización pT2 debe considerarse optativa, en conformidad con las recomendaciones de la ISUP, puesto que carece de significancia pronóstica adicional.¹¹¹

También debe notarse que la agrupación en estadios de la 8.ª edición de la UICC difiere de los grupos de estadios y pronóstico del AJCC.^{61,62}

El documento de referencia «TNM Supplement: A commentary on uniform use, 4th Edition (C. Wittekind, editor) puede ser útil para realizar la estadificación.¹¹²

↑ Regresar

Referencias

- 1 Cheng L, Cheville JC and Bostwick DG (1999). Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy. *Am J Surg Pathol* 23(10):1173–1183.
- 2 Magi-Galluzzi C, Sanderson HBS and Epstein JI (2003). Atypia in non-neoplastic prostate glands after radiotherapy for prostate cancer: duration of atypia and relation to type of radiotherapy. *Am J Surg Pathol* 27:206–212.
- 3 Herr HW and Whitmore WF, Jr (1982). Significance of prostatic biopsies after radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Prostate* 3(4):339–350.
- 4 Grignon DJ and Sakr WA (1995). Histologic effects of radiation therapy and total androgen blockade on prostate cancer. *Cancer* 75:1837–1841.
- 5 Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Candas B and Labrie F (1996). Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. *Am J Surg Pathol* 20(1):86-93.
- 6 Montironi R, Magi-Galluzzi C, Muzzonigro G, Prete E, Polito M and Fabris G (1994). Effects of combination endocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 47(10):906-913.
- 7 Civantos F, Marcial MA, Banks ER, Ho CK, Speights VO, Drew PA, Murphy WM and Soloway

- MS (1995). Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer* 75(7):1634-1641.
- 8 Bostwick DG and Meiers I (2007). Diagnosis of prostatic carcinoma after therapy. *Arch Pathol Lab Med* 131(3):360-371.
- 9 Epstein JI and Yang XJ (2002). Benign and malignant prostate following treatment. In: *Prostate Biopsy Interpretation*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 209–225.
- 10 Kattan MW, Wheeler TM and Scardino PT (1999). Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 17(5):1499-1507.
- 11 Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, Epstein JI, Marshall FF, Mohler JL, Brendler CB, Walsh PC and Simons JW (1995). Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology* 45(5):831-838.
- 12 Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI and Walsh PC (2003). Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer. *J Urol* 169:517-523.
- 13 Guess HA, Gormley GJ, Stoner E and Oesterling JE (1996). The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* 155(1):3-9.
- 14 Oesterling JE, Roy J, Agha A, Shown T, Krarup T, Johansen T, Lagerkvist M, Gormley G, Bach M and Waldstreicher J (1997). Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: effects of finasteride. The Finasteride PSA Study Group. *Urology* 50(1):13-18.
- 15 Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL, Emberton M, Pettaway C, Montorsi F, Teloken C, Rittmaster RS, Somerville MC and Castro R (2012). Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int* 109(8):1162-1169.
- 16 Andriole GL, Humphrey P, Ray P, Gleave ME, Trachtenberg J, Thomas LN, Lazier CB and Rittmaster RS (2004). Effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *J Urol* 172(3):915-919.
- 17 Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Wheeler TM, Srigley JR, Delahunt B, Egevad L and The ISUP Prostate Cancer Group (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 24:6-15.
- 18 ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) (2017). Guidelines for the

development of ICCR datasets. Available from: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/dataset-development> (Accessed 1st March 2017).

- 19 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.
- 20 Christensen WN, Steinberg G, Walsh PC and Epstein JI (1991). Prostatic duct adenocarcinoma. Findings at radical prostatectomy. *Cancer* 67(8):2118-2124.
- 21 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.
- 22 Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM and Bostwick DG (1995). Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 76:1035-1042.
- 23 Hansel DE and Epstein JI (2006). Sarcomatoid carcinoma of the prostate. A study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1316-1321.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 Epstein JI, Carmichael M, Partin AW and Walsh PC (1993). Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 149(6):1478–1481.
- 29 Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM and Ohori M (2004). Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 172:508-511.
- 30 Van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeny LALM and Hulsbergen-vandeKaa CA (2008).

Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localised prostate cancer. *World J Urol* 26:237-241.

- 31 Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, Schröder FH and van der Kwast TH (2010). Should pathologist routinely report prostate tumor volume? The prognostic value of tumor volume in prostate cancer. *Eur Urol* 57(5):735-920.
- 32 Dvorak T, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Richie JP and D'Amico AV (2005). Maximal tumor diameter and the risk of PSA failure in men with specimen-confined prostate cancer. *Urology* 66:1024-1028.
- 33 Epstein JI, Oesterling JE and Walsh PC (1988). Tumor volume versus percentage of specimen involved by tumor correlated with progression in stage A prostatic cancer. *J Urol* 139:980-984.
- 34 Partin AW, Epstein JI, Cho KR, Gittelsohn AM and Walsh PC (1989). Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *J Urol* 141:341-345.
- 35 Wise AM, Stamey TA, McNeal JE and Clayton JL (2002). Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 60(2):264–269.
- 36 Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jiroutek M, Chung A and D'Amico AV (1999). Maximum diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independent predictor of prostate-specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. Validation in a cohort of 434 patients. *Am J Clin Pathol* 111(5):641–644.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P and Grignon DJ (1989). The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 13:21-27.
- 40 Chuang AY and Epstein JI (2008). Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 32(8):1201–1206.
- 41 Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, Montironi R,

- Wheeler TM, Srigley JR, Egevad LL, Humphrey PA and ISUP Prostate Cancer Group (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 24:26-38.
- 42 Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM and Montironi R (2005). Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 216:34–63.
- 43 Sung MT, Lin H, Koch MO, Davidson DD and Cheng L (2007). Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate specific antigen recurrence: a new protocol for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 31:311-318.
- 44 Debras B, Guillonneau B, Bougaran J, Chambon E and Vallancien G (1998). Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicle biopsies. *Eur Urol* 33(3):271–277.
- 45 Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Banerjee M, Sakr W, Grignon DJ, Pontes JE and Wood Jr DP (1998). Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 160(3):802–806.
- 46 Epstein JI, Partin AW, Potter SR and Walsh PC (2000). Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 56(2):283–288.
- 47 Potter SR, Epstein JI and Partin AW (2000). Seminal vesicle invasion by prostate cancer: prognostic significance and therapeutic implications. *Rev Urol* 2(3):190–195.
- 48 Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM and Crawford ED (2008). The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol* 180(6):2453–2457.
- 49 Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA and Johnston DA (2001). Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer* 91:1414-1422.
- 50 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.
- 51 Jewett HJ, Eggleston JC and Yawn DH (1972). Radical prostatectomy in the management of

- carcinoma of the prostate: probable causes of some therapeutic failures. *J Urol* 107:1034-1040.
- 52 Soh S, Arakawa A and Suyama K et al (1998). The prognosis of patients with seminal vesicle involvement depends upon the level of extraprostatic extension. *J Urol* 159:296A.
- 53 Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J and Wheeler TM (1993). The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 17:1252-1261.
- 54 Pierorazio PM, Epstein JI, Humphreys E, Han M, Walsh PC and Partin AW (2010). The significance of a positive bladder neck margin after radical prostatectomy: the American Joint Committee on Cancer Pathological Stage T4 designation is not warranted. *J Urol* 183:151-157.
- 55 Zhou M, Reuther AM, Levin HS, Falzarano SM, Kodjoe E, Myles J, Klein E and Magi-Galluzzi C (2009). Microscopic bladder neck involvement by prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens is not a significant independent prognostic factor. *Mod Pathol* 22(3):385–392.
- 56 Dash A, Sanda MG, Yu M, Taylor JM, Fecko A and Rubin MA (2002). Prostate cancer involving the bladder neck: recurrence-free survival and implications for AJCC staging modification. American Joint Committee on Cancer. *Urology* 60(2):276–280.
- 57 Yossepowitch O, Engelstein D, Konichezky M, Sella A, Livne PM and Baniel J (2000). Bladder neck involvement at radical prostatectomy: positive margins or advanced T4 disease? *Urology* 56(3):448–452.
- 58 Poulos CK, Koch MO, Eble JN, Daggy JK and Cheng L (2004). Bladder neck invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Cancer* 101(7):1563–1568.
- 59 Rodriguez-Covarrubias F, Larre S, Dahan M, De La Taille A, Allory Y, Yiou R, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC and Salomon L (2009). Prognostic significance of microscopic bladder neck invasion in prostate cancer. *BJU Int* 103(6):758–761.
- 60 Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (eds) (2010). *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.*, New York, NY.: Springer.
- 61 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.
- 62 Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, Wiley-Blackwell.

- 63 International Union against Cancer (UICC) (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours (7th edition)*. Sobin L, Gospodarowicz M and Wittekind C (Eds). Wiley-Blackwell, Chichester, UK and Hoboken, New Jersey.
- 64 Miyai K, Divatia MK, Shen SS, Miles BJ, Ayala AG and Ro JY (2014). Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate: a comparison between "precursor-like" and "regular type" lesions. *Int J Clin Exp Pathol* 7(5):2518-2526.
- 65 Zhou M (2013). Intraductal carcinoma of the prostate: the whole story. *Pathology* 45(6):533-539.
- 66 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.
- 67 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.
- 68 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.
- 69 Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, Saito AM, Sassa N, Ishida R, Hirabayashi H, Yoshino Y, Hattori R and Gotoh M (2014). Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 74(6):680-687.
- 70 Kryvenko ON, Gupta NS, Virani N, Schultz D, Gomez J, Amin A, Lane Z and Epstein JI (2013). Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate with lymph node metastases: analysis of 184 radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 137(5):610-617.
- 71 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.
- 72 Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Martin SK, Amling CL and Zincke H (1997). Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 50:733-739.
- 73 Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K and Scardino PT (2005). Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 174(3):903–907.
- 74 Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S and Hohenfellner M (2008).

Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 102(10):1413–1418.

- 75 Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, Nesbitt M, Lockwood G and Trachtenberg J (2010). Impact of a positive surgical margin after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol* 183:145-150.
- 76 Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, Allory Y, Mouracade P, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A and Salomon L (2011). Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int* 107:1748-1754.
- 77 Wright JL, Dalkin BL, True LD, Ellis WJ, Stanford JL, Lange PH and Lin DW (2010). Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* 183:2213-2218.
- 78 Tan PH, Cheng L, Srigley JRS, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast, Montironi R, Wheeler TM, Delahunt B, Egevad L, Epstein JI and ISUP Prostate Cancer Group (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 24:48-57.
- 79 Simon MA, Kim S and Soloway MS (2006). Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 175:140-145.
- 80 Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V and Scardino PT (2003). Variation among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 170:2292-2295.
- 81 Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, Vickers AJ, Slawin KM, Wheeler TM, Reuter VE and Scardino PT (2007). Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology* 70(5):965–969.
- 82 Epstein JI and Sauvageot J (1997). Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol* 157(1):241–243.
- 83 Emerson RE, Koch MO, Daggy JK and Cheng L (2005). Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 29(2):225–229.
- 84 Epstein JI (1990). Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am J Surg Pathol* 14(7):626–632.
- 85 Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D and Soloway MS (1999). Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis

- and impact on prognosis. *Urology* 4(54):682–688.
- 86 Barocas DA, Han M, Epstein JI, Chan DY, Trock BJ, Walsh PC and Partin AW (2001). Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer? *Urology* 58(5):746–751.
- 87 Kumano M, Miyake H, Muramaki M, Kurahashi T, Takenaka A and Fujisawa M (2009). Adverse prognostic impact of capsular incision at radical prostatectomy for Japanese men with clinically localized prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 41(3):581–586.
- 88 Shuford MD, Cookson MS, Chang SS, Shintani AK, Tsiatis A, Smith JA, Jr. and Shappell SB (2004). Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 172(1):119–123.
- 89 Chuang AY, Nielsen ME, Hernandez DJ, Walsh PC and Epstein JI (2007). The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol* 178(4 pt. 1):1306–1310.
- 90 Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiyah KK, Haynes AM, Chatfield M, Stricker PD, Turner JJ, Delprado W, Henshall SM, Sutherland RL and Kench JG (2012). High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int* 109:1794-1800.
- 91 Watson RB, Civantos F and Soloway MS (1996). Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 48(1):80–90.
- 92 Cao D, Humphrey PA, Gao F, Tao Y and Kibel AS (2011). Ability of length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology* 77:1409-1414.
- 93 Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE and Cheng L (2007). The relationship between the extent of the surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 38:1207-1211.
- 94 Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, Zagaja G, Shalhav A and Eggener S (2009). Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 182(1):139-144.
- 95 Dev HS, Wiklund P, Patel V, Parashar D, Palmer K, Nyberg T, Skarecky D, Neal DE, Ahlering T and Sooriakumaran P (2015). Surgical margin length and location affect recurrence rates after robotic prostatectomy. *Urol Oncol* 33(3):109.e107-113.
- 96 Sooriakumaran P, Ploumidis A, Nyberg T, Olsson M, Akre O, Haendler L, Egevad L, Nilsson A, Carlsson S, Jonsson M, Adding C, Hosseini A, Steineck G and Wiklund P (2015). The impact of length and location of positive margins in predicting biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy with a minimum follow-up of 5 years. *BJU Int* 115(1):106-113.

- 97 van Oort IM, Bruins HM, Kiemeney LA, Knipscheer BC, Witjes JA and Hulsbergen-van de Kaa CA (2010). The length of positive surgical margins correlates with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology* 56:464-471.
- 98 Brimo F, Partin AW and Epstein JI (2010). Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology* 76:1206-1209.
- 99 Cao D, Kibel AS, Gao F, Tao Y and Humphrey PA (2010). The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy specimens is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol* 34:994-1001.
- 100 Kates M, Sopko NA, Han M, Partin AW and Epstein JI (2015). Importance of Reporting The Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: An Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *J Urol* 195(2):337-42.
- 101 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.
- 102 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.
- 103 van den Ouden D, Hop WCJ, Kranse R and Schroder FH (1997). Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Brit J Urol* 79:203-211.
- 104 Van den Ouden D, Kranse R, Hop WC, van der Kwast TH and Schroder FH (1998). Microvascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma. *Urol Int* 60:17-24.
- 105 Loeb S, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Han M, Gashti SN, Yang XJ and Catalona WJ (2006). Lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens: prediction of adverse prognostic features and biochemical progression. *Urology* 68:99-103.
- 106 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.
- 107 May M, Kaufmann O, Hammermann F and Siegsmond M (2007). Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 99:539-544.
- 108 Cheng L, Bergstralh EJ, Chevillie JC, Slezak J, Corica FA, Zincke H, Blute ML and Bostwick DG (1998). Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer.

Am J Surg Pathol 22(12):1491-1500.

- 109 Boormans JL, Wildhagen MF, Bangma CH, Verhagen PC and van Leenders GJ (2008). Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU Int* 102:1589-1593.
- 110 Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, Steiner MS and Epstein JI (1994). Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol* 152:1077-1081.
- 111 Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad L, Delahunt B and ISUP Prostate Cancer Group (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 24:16-25.
- 112 Wittekind C (ed) (2012). *TNM Supplement : A Commentary on Uniform Use*, The Union for International Cancer Control (UICC), Wiley-Blackwell.