

## Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour les spécimens de prostatectomie radicale dans le carcinome de la prostate. Les spécimens de microbiopsie, de résection transurétrale de la prostate (RTU) et d'énucléation sont pris en charge dans d'autres ensembles de données.

## Remarque 1 – Informations cliniques (recommandé)

### Justification/preuves

Il appartient au clinicien demandant l'examen pathologique d'un échantillon de fournir les informations pouvant avoir un impact sur la démarche diagnostique ou sur son interprétation. L'utilisation d'un formulaire de demande d'examen pathologique standard comportant une liste de contrôle des informations cliniques importantes est vivement encouragée pour s'assurer que les données cliniques pertinentes sont fournies par les cliniciens avec l'échantillon. Les informations sur les biopsies ou traitements antérieurs aident à interpréter les observations microscopiques et à poser un diagnostic pathologique exact. La radiothérapie et/ou l'hormonothérapie du cancer de la prostate ont un effet profond sur la morphologie du cancer et du tissu prostatique bénin. Par conséquent, les informations concernant toute thérapie antérieure sont importantes pour l'évaluation précise des spécimens de prostatectomie radicale.

Après l'exposition aux rayonnements, l'épithélium acineux bénin présente un élargissement des noyaux et des nucléoles proéminents<sup>1</sup>, tandis que les cellules basales peuvent présenter une atypie cytologique, un élargissement des noyaux et un maculage de ceux-ci<sup>2</sup>. On peut également observer une fibrose stromale accrue, qui peut ressembler à une desmoplasie induite par la tumeur. Ces changements peuvent persister pendant une période considérable (ils ont été signalés jusqu'à 72 mois après le traitement) et sont plus prononcés chez les patients qui ont subi une curiethérapie par rapport à ceux qui ont reçu une radiothérapie externe<sup>2,3</sup>. Il est important de documenter toute radiothérapie antérieure pour aider le pathologiste à interpréter correctement les changements morphologiques. Les rayonnements peuvent être associés à une classification apparente plus élevée du cancer de la prostate dans les spécimens de prostatectomie<sup>4</sup>.

De même, le traitement antiandrogénique (TAA) néoadjuvant peut induire des changements morphologiques tant dans le cancer de la prostate que dans les tissus bénins. Le blocage androgénique induit une hyperplasie des cellules basales et une vacuolisation cytoplasmique dans le tissu prostatique bénin, mais cela n'est pas susceptible d'être confondu avec une tumeur maligne<sup>5</sup>. De façon plus significative du point de vue du diagnostic, le TAA néoadjuvant peut augmenter le risque de manquer un adénocarcinome acineux sur examen microscopique à faible grossissement en raison de l'effondrement des lumières glandulaires, de la pâleur cytoplasmique et de la rétraction des noyaux<sup>6-8</sup>. L'effet du blocage androgénique sur le cancer de la prostate est variable et une classification apparente plus élevée du cancer de la prostate a été rapportée dans un certain nombre d'études<sup>4,5</sup>. Par conséquent, il a été suggéré que le grade des tumeurs qui présentent des effets significatifs dans les glandes prostatiques réséquées suite à une radiothérapie ou à un traitement antiandrogénique ne doit pas être déterminé<sup>9</sup>.

Le grade et le score de Gleason du cancer de la prostate dans les spécimens éventuels soumis précédemment doivent également être fournis par le clinicien, car cela permet d'évaluer la progression de la tumeur vers un grade supérieur/un état moins différencié, qui lui-même peut être de valeur pronostique.

↑ Retour

## **Remarque 2 – Taux sérique de PSA avant la biopsie (recommandé)**

### **Justification/preuves**

Le clinicien demandant l'examen pathologique d'un échantillon doit fournir des informations sur le taux sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) avant la biopsie. L'utilisation d'un formulaire de demande d'examen pathologique standard comportant une liste de contrôle des informations cliniques importantes est vivement encouragée pour s'assurer que les données cliniques pertinentes sont fournies par les cliniciens avec l'échantillon. Quoique l'utilité du dépistage du cancer de la prostate reposant sur le PSA soit critiquée, la plupart des cancers de la prostate sont détectés chez des hommes asymptomatiques sur la base du test de PSA. Bien que les taux de PSA donnent une idée de la probabilité de découvrir un cancer dans une biopsie de la prostate, un diagnostic de malignité doit être fondé sur les résultats histologiques et ne doit pas être influencé par les taux de PSA.

Le taux sérique de PSA avant la biopsie est un paramètre clé dans certains nomogrammes largement utilisés pour estimer le risque de récurrence postopératoire et guider la prise de décisions cliniques sur le traitement adjuvant<sup>10-12</sup>.

Si le patient reçoit un inhibiteur de la 5-alpha-réductase, tel que la finastéride ou la dutastéride, cela doit être noté, car ce traitement peut réduire les taux sériques de PSA et affecter leur interprétation dans la détection du cancer de la prostate<sup>13-16</sup>.

↑ Retour

## **Remarque 3 – Poids du spécimen (requis)**

### **Justification/preuves**

La glande prostatique doit être pesée sans les vésicules séminales, car celles-ci peuvent varier considérablement en taille. Par conséquent, si seul un poids combiné est enregistré, cela va introduire une erreur dans la mesure du poids de la glande prostatique et fausser les comparaisons avec le poids estimé par des moyens radiologiques. Compte tenu de cela, un groupe de travail a recommandé lors de la conférence de consensus de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) de 2009 à Boston de peser la prostate après avoir retiré les vésicules séminales<sup>17</sup>.

↑ Retour

## **Remarque 4 – Dimensions du spécimen (recommandé)**

### **Justification/preuves**

Bien que la forme de la prostate change quelque peu une fois la glande retirée du bassin, les mesures de la taille du spécimen sont généralement considérées comme faisant partie d'un rapport de pathologie standard. En outre, les mesures de l'apex à la base, de droite à gauche et antéro-postérieures permettent la comparaison avec les estimations du volume cliniques et par imagerie.

**↑ Retour**

## **Remarque 5 – Vésicules séminales (requis)**

### **Justification/preuves**

Un enregistrement de tous les organes/tissus reçus est typiquement un élément standard dans les rapports de pathologie macroscopique.

**↑ Retour**

## **Remarque 6 – Ganglions lymphatiques (requis et recommandé)**

### **Justification/preuves**

Un enregistrement de tous les organes/tissus reçus est typiquement un élément standard dans les rapports de pathologie macroscopique. Si des ganglions lymphatiques ont été soumis, leur latéralité peut être consignée (gauche, droite ou bilatérale).

**↑ Retour**

## **Remarque 7 – Clé d'identification des blocs (recommandé)**

### **Justification/preuves**

L'origine/la désignation de tous les blocs de tissus doit être consignée et il est préférable que cette information soit documentée dans le rapport de pathologie final. Elle facilite grandement l'examen des observations du cas par un autre pathologiste. Si cette information n'est pas incluse dans le rapport de pathologie final, elle doit être disponible dans le système informatique du laboratoire et transmise au pathologiste réalisant l'examen<sup>18</sup>.

Consigner l'origine/la désignation des blocs de tissus facilite en outre la récupération des blocs, par exemple pour réaliser d'autres analyses immunohistochimiques ou moléculaires, des études de recherche ou des essais cliniques.

**↑ Retour**

## Remarque 8 – Type histologique de la tumeur (requis)

### Justification/preuves

La grande majorité (> 95 %) des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes acineux<sup>19</sup>. D'autres types de cancer sont plus rares mais doivent être consignés si présents, étant donné que certaines variantes, comme l'adénocarcinome canalaire, le carcinome à petites cellules, le carcinome sarcomatoïde et l'adénocarcinome de type urothélial, ont un pronostic sensiblement moins favorable<sup>19-25</sup>. Le type de tumeur doit être attribué conformément à la classification 2016 de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et les mélanges de différents types doivent être indiqués<sup>19</sup>. Les sous-types du cancer de la prostate sont souvent identifiés en combinaison avec le type acineux et, dans ce cas, le type de la tumeur doit être classé selon le sous-type.

### Classification OMS des tumeurs de la prostate<sup>a19</sup>

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

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

© Organisation mondiale de la santé/Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Reproduit avec permission.

Les carcinomes urothéliaux survenant dans la vessie ou l'urètre sont traités dans des ensembles de données distincts ; toutefois, les rares carcinomes urothéliaux survenant dans la prostate sont inclus dans cet ensemble de données.

 [Retour](#)

## **Remarque 9 – Grade histologique (requis et recommandé)**

### **Justification/preuves**

Le score de Gleason des spécimens de prostatectomie radicale est habituellement obtenu en ajoutant les deux principaux grades de Gleason ou en doublant le grade dans les cas où l'architecture est uniforme. Dans la révision 2005 de l'ISUP, il a été recommandé d'effectuer cette opération pour chaque nodule tumoral dominant<sup>26</sup>. La justification était que d'autres tumeurs distinctes de grade inférieur (p. ex. cancers de la zone de transition) ne devraient pas être de nature à atténuer l'impact pronostique de la tumeur principale et, par conséquent, leurs grades ne doivent pas être inclus dans le score de Gleason global. Le signalement des tumeurs distinctes peut toutefois être difficile en pratique si le spécimen de prostatectomie n'est pas totalement incorporé et que des nodules tumoraux multifocaux fusionnent en une seule grande masse tumorale.

Le système de grade de Gleason 2005 de l'ISUP a modifié les définitions du score de Gleason pour les biopsies au trocart de façon à toujours inclure le grade le plus élevé, quelle que soit son étendue. Il a été recommandé d'inclure les zones architecturales mineures (< 5 %) secondaires ou tertiaires de grade supérieur dans le score de Gleason des spécimens de biopsie où il y a 2 ou 3 zones architecturales différentes, respectivement. La justification de cette recommandation était que les biopsies échantillonnent seulement une faible fraction de la tumeur et que le fait de signaler des petits éléments de grade plus élevé avertit le clinicien qu'il pourrait y avoir une maladie de haut grade plus étendue ailleurs dans la tumeur. La question de savoir comment traiter une zone secondaire mineure (< 5 %) de grade plus élevé dans des spécimens de prostatectomie radicale n'a pas été spécifiquement abordée au cours de la conférence de consensus de 2005. Toutefois, il a été convenu que dans les spécimens de prostatectomie radicale où le score de Gleason était composé de deux grades prédominants, une zone de grade tertiaire mineure (< 5 %) doit être mentionnée séparément dans le rapport. Les pratiques de détermination du grade pour les spécimens de prostatectomie radicale varient actuellement et certains pathologistes incluent une composante tertiaire de grade Gleason 5 dans le score de Gleason, du moins si elle représente plus de 5 %.

Lors de la réunion ISUP 2014 de consultation d'experts sur le système de Gleason, un regroupement des scores de Gleason en 5 catégories de grades a été proposé. Au cours des dernières décennies, les scores de Gleason de moins de 6 sont devenus moins couramment utilisés, en particulier sur les biopsies au trocart. Il y a aussi un consensus sur le fait que les tumeurs de

score de Gleason 7 ont un plus mauvais pronostic si la composante de grade 4 est dominante (4 + 3) que si la composante de grade 3 est dominante (3 + 4). En conséquence, il est maintenant recommandé d'indiquer le pourcentage des zones de grade Gleason 4 dans les cas présentant un score de Gleason de 7 (grades 2 ou 3 de l'ISUP). Certains pathologistes signalent également le pourcentage des zones de grade Gleason 4/5.

Les groupes de grades et les définitions associées sont présentés dans le tableau 1.

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

Lors de la réunion ISUP 2014 de consultation d'experts, aucune décision n'a été prise concernant le signalement des zones tertiaires de grade plus élevé dans les rapports sur les spécimens de prostatectomie radicale lorsque le système de grade ISUP est appliqué. En signalant également le score de Gleason et les zones tertiaires de grade Gleason plus élevé, ces informations sont incluses.

**Tableau 1 : Système de grade ISUP, spécimens de prostatectomie radicale**

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

\* Une zone architecturale de haut grade est incluse dans le grade uniquement si elle représente au moins 5 %. Si elle est inférieure à 5 %, elle doit être mentionnée séparément dans le rapport.

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

## Remarque 10 – Étendue intraglandulaire (recommandé)

### Justification/preuves

Une mesure de la taille ou de l'étendue de la tumeur est généralement fournie dans les rapports d'histopathologie pour la plupart des sites. Ce paramètre fait partie de l'ensemble de données de l'ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) pour tous les types de tumeurs. Cependant, dans le cancer de la prostate, bien que le volume tumoral soit un facteur pronostique dans l'analyse univariée, il est significativement corrélé avec d'autres caractéristiques clinicopathologiques, y compris le score de Gleason, l'extension extraprostatique (EEP), l'état des marges chirurgicales et le stade TNM pathologique, et la majorité des études n'ont pas démontré d'importance pronostique indépendante dans l'analyse multivariée<sup>27-32</sup>. Par conséquent, le groupe d'experts de l'ICCR a considéré ce facteur comme un élément recommandé (non essentiel) plutôt que requis.

La répartition irrégulière et la nature souvent multifocale du cancer de la prostate compliquent le calcul précis du volume de la tumeur pour le pathologiste dans la pratique diagnostique de routine, une situation dans laquelle les méthodes précises, telles que l'analyse des images ou la planimétrie informatisée, nécessitent trop de temps et de travail. Cependant, le consensus à la conférence 2009 de l'ISUP était que certaines mesures quantitatives de l'étendue de la tumeur dans un spécimen de prostatectomie doivent être consignées. Cela peut se faire soit en estimant visuellement le pourcentage intraglandulaire du cancer<sup>33,34</sup> soit en mesurant la taille maximale des nodules tumoraux dominants<sup>35,36</sup>. Cette dernière mesure est en corrélation avec le volume de la tumeur et a aussi été proposée comme méthode de substitution pour évaluer facilement le volume tumoral dans certaines études et certains protocoles<sup>32,35,36</sup>.

 [Retour](#)

## Remarque 11 – Extension extraprostatique (requis et recommandé)

### Justification/preuves

L'extension extraprostatique (EEP), définie comme l'extension de la tumeur au-delà des limites de la glande dans le tissu mou péri-prostatique, est un élément nécessaire (essentiel) de l'ensemble de données ICCR, car c'est un facteur prédictif significatif de récurrence chez les patients sans atteinte ganglionnaire<sup>27,37</sup>. L'EEP remplace les termes antérieurs, moins clairement définis, comme pénétration, perforation ou invasion capsulaire, à la suite d'une conférence de consensus en 1996<sup>38</sup>. L'évaluation de l'EEP peut être difficile, car la prostate n'est pas entourée par une capsule fibreuse, bien définie<sup>39</sup> mais plutôt par une bande de tissu fibromusculaire placée de manière concentrique qui est une composante inséparable du stroma prostatique<sup>40</sup>. L'EEP peut être reconnue dans plusieurs contextes différents : (1) la présence de glandes néoplasiques contiguës ou à l'intérieur du tissu adipeux péri-prostatique ou au-delà du plan graisseux adjacent dans des situations où aucune graisse n'est présente dans la région d'intérêt immédiate (plus utile dans la partie latérale, postéro-latérale et postérieure de la prostate) ; (2) des glandes néoplasiques entourant les nerfs du paquet vasculonerveux (postéro-latéralement) au-delà de la limite du tissu glandulaire prostatique normal ; (3) la présence d'une extension nodulaire de la tumeur saillant au-delà de la périphérie de la

prostate ou au-delà du stroma fibromusculaire comprimé sur le bord extérieur de la glande (car il y a souvent une réaction desmoplastique dans le voisinage d'une EEP et les glandes néoplasiques extraprostatiques peuvent alors être observées dans le tissu fibreux, plutôt qu'adipeux)<sup>40,41</sup>. Initialement, la tumeur extraprostatique dans le tissu fibreux s'identifie mieux à faible grossissement, mais elle doit ensuite être confirmée par examen à fort grossissement pour vérifier que les glandes néoplasiques sont dans le stroma fibreux et au-delà du muscle lisse condensé de la prostate<sup>27,41</sup>. La présence de cancer dans le stroma fibreux situé dans le même plan que les tissus adipeux de part et d'autre est un indicateur utile d'EEP.

Les limites de la glande prostatique ne peuvent être facilement identifiées au niveau antérieur et à la base ou à l'apex de la prostate. En outre, à l'apex, des glandes bénignes sont souvent mélangées avec du muscle squelettique et la présence de glandes néoplasiques dans le muscle squelettique ne constitue pas nécessairement une EEP. Par conséquent, il est plus important d'évaluer avec précision l'intégralité de la résection chirurgicale dans cette région. De même, l'évaluation de l'EEP au niveau de l'aspect antérieur de la prostate peut être difficile, car le stroma prostatique se fond dans le tissu fibromusculaire extraprostatique, mais à cet endroit l'EEP peut être diagnostiquée (comme décrit dans le paragraphe précédent) lorsque le cancer semble saillir au-delà de la limite de la prostate normale<sup>41,42</sup>.

### **Étendue de l'EEP**

La catégorisation de l'étendue de l'EEP comme focale ou non focale (également appelée « extensive » ou « établie ») est un élément obligatoire (essentiel) de l'ensemble de données ICCR. L'EEP focale a été définie à l'origine comme pas plus de « quelques » glandes néoplasiques juste en dehors de la prostate, puis par la suite, d'une manière semi-quantitative, comme des glandes extraprostatiques qui n'occupent pas plus d'un tiers du champ à fort grossissement dans un maximum de deux sections, l'EEP extensive représentant toute étendue plus importante<sup>27</sup>. Une quantification plus rigoureuse de l'étendue de l'EEP en mesurant la distance radiale maximale de saillie de la tumeur au-delà de la limite extérieure du stroma fibromusculaire prostatique a été proposée par certains chercheurs<sup>43</sup>. Toutefois, l'aspect pratique de ces paramètres est limité par la difficulté de définir précisément la limite extérieure de la glande prostatique, en particulier lorsque la tumeur est associée à une réaction desmoplastique. Il est important d'identifier la présence de toute EEP, car l'EEP focale ou non est associée à un risque significativement plus élevé de récurrence à 5 et 10 ans<sup>27,37</sup>. Après une prostatectomie radicale, la survie sans progression à 10 ans chez les patients à ganglions lymphatiques négatifs et à vésicules séminales non atteintes est de 85-89 % pour une tumeur limitée à l'organe, mais chute à 67-69 % en cas d'EEP focale et à 36-58 % en cas d'EEP extensive<sup>27,37</sup>.

### **Emplacement de l'EEP**

Comme l'EEP a été considérée comme un élément générique faisant partie d'un rapport de pathologie complet, l'emplacement de l'EEP, si présente, a été inclus dans l'ensemble de données recommandées (non essentielles), malgré le manque de données publiées concernant son impact sur le stade, le pronostic ou le traitement<sup>41</sup>. Il fournit des informations potentiellement utiles à l'urologue, permettant de réaliser une corrélation avec les résultats cliniques et les études d'imagerie préopératoires.

**↑ Retour**

## Remarque 12 – Invasion des vésicules séminales (requis)

### Justification/preuves

Le groupe d'experts a inclus l'invasion des vésicules séminales (IVS) comme élément obligatoire (essentiel) de l'ensemble de données ICCR, car l'IVS est un facteur pronostique défavorable indépendant bien établi<sup>42,44,45</sup> et fait partie intégrante des nomogrammes et des tableaux couramment utilisés qui permettent de prédire le risque de récurrence du cancer après une prostatectomie<sup>10-12</sup>. La présence d'IVS au moment de la prostatectomie radicale est associée à une augmentation significative du risque de récurrence biochimique (taux de PSA)<sup>44-46</sup> et la présence d'IVS et d'une marge chirurgicale positive peut également influencer la réponse à la radiothérapie adjuvante<sup>47,48</sup>. La bilatéralité et l'étendue de l'IVS extraprostatique ne sont pas des facteurs prédictifs indépendants du pronostic et n'ont pas été inclus comme éléments requis ou recommandés dans l'ensemble de données ICCR<sup>49</sup>.

Différentes définitions de l'invasion des vésicules séminales ont été utilisées au fil des ans, ce qui complique la comparaison des analyses de survie publiées<sup>47,50</sup>. Les anciennes définitions qui incluent l'atteinte du tissu adipeux ou de l'adventice autour des vésicules séminales sont problématiques en ce qui concerne la distinction de l'EEP ; tandis que dans d'autres études, une distinction entre l'invasion des vésicules séminales intraprostatiques et extraprostatiques n'a pas toujours été faite, empêchant les comparaisons entre les séries<sup>51,52</sup>. Lors de la réunion ISUP 2009, la proposition de définir l'IVS comme une invasion de la paroi musculaire des vésicules séminales à l'extérieur de la prostate par le carcinome a été approuvée<sup>50</sup>. Seule la vésicule séminale extraprostatique est incluse dans cette définition de l'IVS, puisqu'il est difficile de différencier entre l'invasion de la vésicule séminale intraprostatique et l'invasion du canal éjaculateur, car ces structures se jouxtent sans démarcation histologique claire<sup>53</sup>. Il a été conclu que les anciennes définitions qui incluent l'invasion des tissus adipeux autour de la vésicule séminale sont imprécises et ne doivent pas être utilisées<sup>47,50</sup>.

↑ Retour

## Remarque 13 – Invasion du col vésical (requis)

### Justification/preuves

Au microscope, l'invasion du col de la vessie peut être identifiée lorsqu'il y a des glandes néoplasiques dans les faisceaux musculaires lisses épais du col vésical dans les sections à la base de la prostate en l'absence de tissu glandulaire prostatique bénin associé<sup>54</sup>. L'atteinte microscopique du col vésical est un facteur de prédiction significatif de récurrence biochimique (PSA) dans la plupart des études utilisant une analyse univariée, mais pas une modélisation multivariée<sup>55-57</sup>. Les glandes néoplasiques entremêlées de glandes bénignes situées à la marge du col vésical sont équivalentes à une incision capsulaire plutôt qu'à une véritable invasion du col vésical<sup>55,58,59</sup>. Dans les 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> éditions du manuel de stadification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'Union internationale contre le cancer (UICC), l'invasion microscopique du col vésical est classée comme une

maladie de stade pT3a, puisqu'elle présente une survie sans récurrence biochimique et une survie spécifique au cancer comparables à celles des patients présentant une IVS ou une EEP<sup>54,60-63</sup>.

↑ Retour

## Remarque 14 – Carcinome intracanalair de la prostate (recommandé)

Le carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P) est présent dans environ 17 % des échantillons de prostatectomie radicale et est généralement lié à un cancer de la prostate invasif<sup>64</sup>. Cependant, un carcinome intracanalair isolé est parfois observé en l'absence de carcinome invasif ; ce dernier cas est très rare et au-delà de la portée de cet ensemble de données.

Le carcinome intracanalair de la prostate a été bien caractérisé au niveau histologique et moléculaire au cours de la dernière décennie et sa signification clinique est maintenant mieux comprise<sup>65</sup>. Le diagnostic de l'IDC-P est basé sur la morphologie et les critères clés comprennent : 1) des glandes de gros calibre dont le diamètre est plus du double de la normale pour les glandes périphériques non néoplasiques ; 2) la présence de cellules basales conservées (au moins focalement) identifiées par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (ou avec des marqueurs des cellules basales, tels que p63, kératine 34βE12 et kératine 5/6 ; cependant, l'utilisation de l'immunohistochimie pour identifier les cellules basales est facultative, plutôt qu'obligatoire, pour le diagnostic de l'IDC-P) ; 3) une atypie nucléaire marquée avec élargissement et anisocaryose ; et 4) une comédonécrose, qui est souvent mais pas toujours présente<sup>66,67</sup>. Il est important de distinguer l'IDC-P de la néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade (HGPIIN) : par rapport à l'IDC-P, l'HGPIIN a moins d'atypie architecturale et cytologique, et l'HGPIIN cribriforme est rare.

Lorsqu'il est présent en combinaison avec un carcinome invasif dans les spécimens de prostatectomie radicale, l'IDC-P est fortement associé à un carcinome de large volume, de haut grade et de haut stade (positif pour l'EEP ou l'IVS)<sup>68</sup>.

En outre, la présence d'IDC-P est indépendamment associée à la récurrence biochimique, à la métastase des ganglions régionaux et à la survie spécifique au cancer<sup>64,69,70</sup>. Ainsi, dans les spécimens de prostatectomie radicale, la présence d'IDC-P en association avec le carcinome invasif doit être consignée.

Lors de la récente réunion de consensus de l'ISUP (Chicago 2014), il y avait un fort consensus (82 %) sur le fait qu'un grade ISUP ou de Gleason ne devait pas être attribué à l'IDC-P<sup>71</sup>. Il est également inutile de mesurer l'étendue de l'IDC-P.

↑ Retour

## Remarque 15 – État des marges (requis et recommandé)

### Justification/preuves

Une marge chirurgicale positive (MCP) réduit significativement la probabilité de survie sans progression (y compris survie sans récurrence biochimique, survie sans récurrence locale et formation de métastases) après une prostatectomie radicale dans une analyse multivariée<sup>42,72-76</sup>. En outre, les marges positives sont associées à un taux de mortalité spécifique au cancer de la prostate 2,6 fois plus élevé<sup>77</sup>. Un encrage soigneux de la surface extérieure du spécimen de prostatectomie radicale avant la dissection macroscopique facilite grandement la détermination de l'état des marges. Une MCP peut alors être définie comme un cancer qui s'étend jusqu'à la surface encrée du spécimen, représentant un site où l'urologue a coupé à travers le cancer<sup>42,78</sup>. Des MCP sont signalées chez 10 à 48 % des patients traités par prostatectomie radicale pour un cancer de la prostate limité ou non à l'organe, et les cohortes les plus récentes présentent généralement des taux situés dans la tranche inférieure de cette plage<sup>76,79-81</sup>.

La présence d'un carcinome prostatique à proximité de la marge encrée, mais ne la touchant pas, ne doit pas être signalée comme MCP, car cette observation ne revêt que peu ou pas de signification pronostique<sup>82-84</sup>. Des marges chirurgicales étroites sont le plus souvent observées au niveau postéro-latéral dans les cas où la conservation du paquet vasculonerveux ne laisse pratiquement aucun tissu extraprostatique. Des études sur de tels cas épargnant les nerfs ont montré que d'autres tissus prélevés dans ces sites ne contiennent aucun carcinome et qu'une marge étroite n'était pas associée à un pronostic plus défavorable<sup>82,84</sup>.

Indiquer l'emplacement de la MCP donne des informations utiles pour l'urologue, qui peut ensuite modifier les opérations ultérieures afin d'éviter des marges positives iatrogènes et d'augmenter la probabilité d'une chirurgie curative. Des études ont montré que le site de la MCP et le nombre de marges positives ont un impact sur la récurrence biochimique et le risque de progression. Par exemple, une marge impliquant le col vésical ou la surface postéro-latérale de la prostate a un impact négatif plus important sur le pronostic qu'une atteinte de la marge apicale ou antérieure<sup>81,85</sup>.

### Type de positivité de la marge

Une atteinte de la marge intraprostatique ou une incision capsulaire (IC) se produit lorsque l'urologue développe par inadvertance les marges de résection dans le plan de la prostate plutôt qu'à l'extérieur de la capsule. Une IC avec une marge chirurgicale positive est diagnostiquée lorsque les glandes malignes sont réséquées à proximité d'une hypertrophie bénigne de la glande<sup>40</sup>. Dans ces cas, l'extrémité de la prostate dans cette région est laissée dans le patient. Les données sur la signification pronostique de l'IC varient selon les études<sup>86-88</sup>. Selon la plus grande série publiée, le taux de récurrence est significativement plus élevé chez les patients présentant une IC/des marges positives intraprostatiques que chez les patients dont la tumeur est confinée à l'organe et présente des marges négatives, ou une EEP focale et des marges négatives, bien que le pronostic de l'IC soit nettement meilleur que celui lié à une EEP non focale et à des marges positives<sup>89</sup>.

Une atteinte des marges associée à une EEP est diagnostiquée lorsque les glandes malignes du tissu extraprostatique sont sectionnées par la marge de résection. Dans certains cas, cela peut être difficile à distinguer de l'incision capsulaire, surtout dans la partie postérieure et postéro-latérale s'il

Il y a une réaction desmoplastique. L'extension du cancer à une marge située au-delà du contour normal de la prostate ou au-delà du stroma prostatique fibromusculaire comprimé à la limite extérieure de la prostate, peut être diagnostiquée comme une marge chirurgicale positive avec EEP, comparable à la marge positive en présence de cancer dans le tissu adipeux<sup>87</sup>. Au niveau de l'apex, les limites histologiques de la glande prostatique peuvent être difficiles à définir et l'EEP avec des marges positives peut être difficile à différencier d'une IC/des marges positives intraprostatiques. Par conséquent, si un carcinome s'étend jusqu'à la marge encrée à l'apex où les glandes bénignes ne sont pas sectionnées, cela est considéré comme une marge positive dans une zone d'EEP par certains auteurs<sup>42,87</sup>. En revanche, d'autres auteurs, et la majorité des participants au sondage mené lors de la conférence de consensus de l'ISUP 2009, estiment qu'il n'y a pas de méthode fiable pour diagnostiquer l'EEP dans les sections au niveau de l'apex prostatique<sup>41</sup>.

### **Étendue (totale) de l'atteinte des marges**

Bien qu'une marge chirurgicale positive (MCP) ait un impact négatif significatif sur la probabilité de survie sans progression, dans la plupart des séries publiées, seul un tiers environ des patients présentant une MCP connaîtra une récurrence biochimique<sup>72,73,79,90</sup>. Le groupe d'experts a considéré qu'il y avait suffisamment de preuves pour inclure la mesure de la longueur de la marge affectée par le cancer en tant qu'élément dans l'ensemble de données ICCR<sup>49,82,84,89-93</sup>. En particulier, le risque de récurrence biochimique à 5 ans semble être beaucoup plus important si la longueur de la marge est de 3 mm ou plus (53 % contre 14 %)<sup>49,89,94-96</sup>. Cependant, dans une série, Cao et coll.<sup>92</sup> ont constaté que la longueur linéaire d'une marge positive était un facteur pronostique indépendant pour les tumeurs limitées à l'organe uniquement, à savoir les tumeurs pT2 mais pas pT3, alors qu'une autre étude a révélé que l'impact d'une marge chirurgicale positive après prostatectomie radicale était plus important dans les groupes à risque intermédiaire et élevé (sur la base du score de Gleason et du PSA pré-biopsie) que chez les patients à faible risque<sup>75</sup>. D'autres études de facteurs pouvant affecter l'impact des MCP sont nécessaires avant qu'il y ait des preuves suffisantes justifiant leur inclusion comme des éléments de données requis (essentiels). La meilleure méthode pour évaluer l'étendue de l'atteinte des marges lorsque plusieurs marges positives sont présentes est actuellement peu claire. Toutefois, jusqu'à ce que plus de données soient disponibles, il est suggéré de mesurer l'étendue comme la longueur linéaire cumulée de l'ensemble des marges positives<sup>97</sup>.

### **Grade de Gleason à la marge**

Quatre études récemment publiées ont montré que l'architecture/le grade ou le score de Gleason de la tumeur à la marge chirurgicale positive est un facteur prédictif indépendant de récurrence biochimique et pourrait aider à la sélection optimale des patients pour le traitement adjuvant<sup>90,98-100</sup>. Dans l'une de ces études, les patients présentant un grade de Gleason de 4 ou 5 (score de Gleason 3 + 4, 4 + 3, 4 + 4 ou 4 + 5) au niveau d'une MCP ont un risque de rechute biochimique double par rapport aux patients présentant un grade de Gleason de 3 (score 3 + 3) à la marge. En outre, les patients présentant un grade de Gleason de 3 à la MCP ont le même taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans que ceux ayant des marges négatives<sup>90</sup>. Une autre étude, limitée à des hommes avec un score de Gleason de 7 du nodule dominant et une EEP non focale, a également constaté que le grade du cancer à l'emplacement d'une MCP était associé à la récurrence biochimique<sup>98</sup>. La plus grande série, comportant 405 cas avec des MCP, a confirmé qu'un score de Gleason plus bas à la marge était indépendamment associé à une diminution du risque de récurrence biochimique précoce<sup>100</sup>.

Dans chacune des études publiées, le problème potentiel d'un artéfact thermique/de cautérisation a été pris en compte. Chaque groupe a noté que dans les sections où le cancer à la marge était déformé par un artéfact thermique/ de cautérisation ou de compression et n'a pas pu être évalué de façon fiable, l'architecture ou le score à la marge a été désigné comme celui du carcinome bien préservé le plus proche en continuité directe avec les glandes néoplasiques déformées<sup>90,98-100</sup>. Limiter l'évaluation au grade le plus élevé présent à la MCP pourrait simplifier la mesure de ce paramètre ; toutefois, il convient de noter que, dans la plupart des études publiées, le score de Gleason a pu être signalé<sup>98-100</sup>. Dans le cas où il existe plusieurs marges positives avec des cancers de scores différents, le plus haut score ou grade doit être consigné.

↑ Retour

## Remarque 16 – Invasion lymphovasculaire (recommandé)

### Justification/preuves

L'invasion lymphovasculaire (ILV) est définie comme la présence évidente de cellules tumorales dans les espaces bordés de cellules endothéliales sans parois musculaires sous-jacentes ou à parois minces uniquement<sup>101,102</sup>. L'invasion lymphatique et l'invasion veineuse doivent être évaluées ensemble, en raison de la difficulté de distinguer entre les deux par microscopie optique de routine, et il est important d'exclure les artéfacts tels que la rétraction ou le déplacement mécanique des cellules tumorales dans les vaisseaux. L'immunohistochimie pour les marqueurs de l'endothélium, par exemple CD31, CD34 ou D2-40, peut aider à l'évaluation des cas équivoques, mais son utilisation systématique n'est pas recommandée à l'heure actuelle.

On a signalé l'ILV comme étant associée à une diminution du délai avant progression biochimique, à des métastases à distance et à une baisse de la survie globale après une prostatectomie radicale<sup>101-106</sup>. L'analyse multivariée, tenant compte d'autres variables pathologiques connues pour affecter le résultat clinique, a montré que l'ILV est un facteur prédictif indépendant de récurrence de la maladie dans certaines études<sup>101,102,104,106,107</sup>. Cependant, la valeur pronostique indépendante de l'ILV est peu claire, car les définitions de l'ILV diffèrent entre les études et la plupart ont inclus un nombre important de patients présentant des métastases ganglionnaires ou une invasion des vésicules séminales, et par conséquent les patients n'étaient pas stratifiés dans des catégories significatives sur le plan clinique. D'autres études bien conçues avec des définitions standardisées sont nécessaires pour confirmer la signification pronostique indépendante de l'ILV.

↑ Retour

## Remarque 17 – Statut ganglionnaire (requis et recommandé)

### Justification/preuves

L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant défavorable bien établi<sup>42,50</sup> et est un élément à part entière des nomogrammes couramment utilisés qui permettent de prédire le risque de récurrence après une prostatectomie<sup>10</sup>. Il y a peu de données publiées sur la valeur pronostique des cellules tumorales isolées (groupes de moins de 200 µm dans leur plus grande

dimension) dans le cancer de la prostate et à l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de preuves pour étayer l'utilisation systématique de l'immunohistochimie comme technique connexe dans l'identification de l'atteinte ganglionnaire.

### **Dimension maximale du plus grand dépôt tumoral**

Le diamètre du plus grand dépôt métastatique était en corrélation avec les métastases à distance et la survie au cancer dans deux études, mais pas dans une autre<sup>108-110</sup>, et ce facteur a été inclus dans l'ensemble de données recommandé (non essentiel) plutôt que requis (essentiel). Il y a eu un consensus (81 % des répondants) à la conférence 2009 de l'ISUP sur le fait que le diamètre de la plus grande métastase ganglionnaire devait être inclus dans le rapport de pathologie des spécimens de prostatectomie radicale<sup>50</sup>.

**↑ Retour**

## **Remarque 18 – Détermination du stade pathologique (requis et recommandé)**

### **Justification/preuves**

Les catégories génériques de la tumeur primitive pathologique (T), des ganglions régionaux (N) et des métastases à distance (M) sont considérées comme des éléments requis (principaux) pour tous les ensembles de données du cancer de l'ICCR. Les données concernant le stade doivent être évaluées conformément à la plus récente édition du manuel de stadification du cancer de l'AJCC (8<sup>e</sup> édition)<sup>61</sup>. Toutefois, il convient de noter que la mise en œuvre de la 8<sup>e</sup> édition du manuel TNM de l'AJCC a été reportée jusqu'à janvier 2018 dans certaines juridictions. Dans l'intervalle, la 7<sup>e</sup> édition de l'UICC ou de l'AJCC7 peut être utile. Si la 7<sup>e</sup> édition du TNM est utilisée, la sous-catégorie pT2 doit être considérée comme facultative, conformément aux recommandations de l'ISUP, car elle n'apporte pas de valeur pronostique supplémentaire<sup>111</sup>.

Il convient également de noter que le regroupement des stades de la 8<sup>e</sup> édition du manuel de l'UICC diffère des groupes de stades pronostiques de l'AJCC<sup>61,62</sup>.

Le document de référence *TNM Supplement: A commentary on uniform use, 4th Edition* (C. Wittekind) peut être utile lors de la détermination du stade<sup>112</sup>.

**↑ Retour**

### **Références**

- 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 1<sup>st</sup> 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 Otori 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 Pfizenmaier 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, Rasiah 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 Siegsmund M (2007). Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 99:539-544.

- 108 Cheng L, Bergstralh EJ, Cheville 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.