

Âmbito

Este conjunto de dados foi desenvolvido para amostras de prostatectomia radical devido a carcinoma da próstata. As amostras de biopsias por agulha grossa, ressecção transuretral (TUR — transurethral resection) e enucleação são abordadas em conjunto de dados separados.

Nota 1 — Informações clínicas (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O fornecimento de informações que tenham influência no processo de diagnóstico ou que afetem a sua interpretação é da responsabilidade do médico que solicita o exame patológico de uma amostra. A utilização de um formulário de requisição/pedido de patologia padrão, que inclua uma lista de verificação de informações clínicas importantes, é fortemente encorajada para ajudar a garantir que os dados clínicos importantes são fornecidos pelos médicos com a amostra. As informações acerca de biopsias ou tratamentos anteriores ajudam na interpretação dos achados microscópicos e no diagnóstico patológico exato. A radioterapia e/ou a terapêutica endócrina para o cancro da próstata têm um efeito profundo na morfologia do cancro e também do tecido prostático benigno. Por este motivo, as informações acerca de qualquer terapêutica anterior são importantes para a avaliação exata de amostras de prostatectomia radicais.

Após a irradiação, o epitélio acinar benigno mostra aumento nuclear e proeminência nucleolar¹, enquanto as células basais podem mostrar atipia citológica, aumento nuclear e manchas nucleares (“smudging”).² Poderá ocorrer um aumento de fibrose do estroma, que pode assemelhar-se a desmoplasia induzida por tumor. Estas alterações podem persistir por um período considerável, tendo sido comunicadas até 72 meses após o tratamento, e são mais acentuadas em doentes que tenham sido submetidos a braquiterapia em comparação com doentes que tenham recebido radioterapia com feixe externo.^{2,3} É importante documentar qualquer radioterapia anterior para ajudar o patologista a interpretar as alterações com exatidão. A radiação pode estar associada à aparente melhoria do cancro da próstata em amostras de prostatectomia.⁴

De igual modo, a terapêutica de privação androgénica (ADT — androgen deprivation therapy) neoadjuvante pode induzir alterações morfológicas tanto no cancro da próstata como no tecido benigno. O bloqueio de androgénios induz hiperplasia das células basais e vacuolização citoplasmática no tecido prostático benigno, apesar de ser improvável que estas características sejam confundidas com tumor maligno.⁵ Mais significativo do ponto de vista do diagnóstico, a ADT neoadjuvante pode aumentar o risco de se ignorar adenocarcinoma acinar sob exame microscópico de baixa potência devido ao colapso dos lúmenes glandulares, à palidez citoplasmática e à diminuição do volume dos núcleos.⁶⁻⁸ O efeito do bloqueio de androgénios no cancro da próstata é variável, tendo uma melhoria aparente do cancro sido descrita em vários estudos.^{4,5} Por conseguinte, foi sugerido que em biopsias realizadas após radioterapia ou terapêutica de privação androgénica, os tumores que mostrem um efeito significativo do tratamento não sejam classificados.⁹

O grau de Gleason e a classificação do cancro da próstata em qualquer amostra anteriormente submetida devem ser igualmente fornecidos pelo médico, uma vez que permitirão avaliar qualquer progressão do tumor para um grau mais alto/estado mais indiferenciado, o que, por si só, pode ser importante para o prognóstico.

Nota 2 — PSA sérico pré-biopsia (recomendada)

Razão/suporte baseado em evidências

O médico que solicitou o exame patológico deve fornecer informações sobre o nível de antigénio específico da próstata (PSA — prostate-specific antigen) sérico pré-biopsia. A utilização de um formulário de requisição/pedido de patologia padrão, que inclua uma lista de verificação de informações clínicas importantes, é fortemente encorajada para ajudar a garantir que os dados clínicos importantes são fornecidos pelos médicos com a amostra. Apesar das críticas sobre a utilidade do rastreio do cancro da próstata baseado no PSA, a maioria dos cancros da próstata é detetada em homens assintomáticos com base no teste de PSA. Apesar de os níveis de PSA fornecerem alguma indicação sobre a probabilidade de se descobrir cancro numa biopsia da próstata, um diagnóstico de tumor maligno deve basear-se nos achados histológicos e não deve ser influenciado pelos níveis de PSA.

O PSA sérico pré-biopsia é um parâmetro fundamental em alguns nomogramas amplamente utilizado para calcular o risco de recorrência pós-operatória e guiar a tomada de decisões clínicas no que fiz respeito à terapêutica adjuvante.¹⁰⁻¹²

Se o doente estiver a ser medicado com inibidores da 5-alfa-redutase, como finasterida ou dutasterida, isto deve ser registado, uma vez que estes medicamentos podem baixar os níveis de PSA séricos e afetar a interpretação dos valores de PSA séricos para deteção do cancro da próstata.¹³⁻¹⁶

↑ Retroceder

Nota 3 — Peso da amostra (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A glândula prostática deve ser pesada sem as vesículas seminais, uma vez que as vesículas seminais podem ter uma variação acentuada de tamanho; por este motivo, se for registado apenas o peso combinado, isto introduziria um erro na medição do peso da glândula prostática e distorceria as comparações com o peso estimado radiologicamente. Considerando estes fatores, um grupo de trabalho na 2009 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference (Conferência de Consenso de 2009 da Sociedade Internacional de Patologia Urológica [ISUP]), realizada em Boston, recomendou que a próstata deve ser pesada após a remoção das vesículas seminais.¹⁷

↑ Retroceder

Nota 4 — Dimensões da amostra (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Apesar de a forma da próstata sofrer algum tipo de alteração depois de removida da pélvis, as medições do tamanho da amostra são geralmente consideradas como parte de um relatório

patológico padrão. Além disso, as medições do ápex à base, da direita para a esquerda e anterior para posterior permitem a comparação com as estimativas clínicas e imagiológicas do volume.

↑ Retroceder

Nota 5 — Vesículas seminais (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Um registo de todos os órgãos/tecidos recebidos é tipicamente um item padrão em relatórios patológicos macroscópicos.

↑ Retroceder

Nota 6 — Gânglios linfáticos (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Um registo de todos os órgãos/tecidos recebidos é tipicamente um item padrão em relatórios patológicos macroscópicos. Se presentes, a lateralidade dos gânglios linfáticos submetidos pode ser registada como esquerdos, direitos ou bilaterais.

↑ Retroceder

Nota 7 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registada, sendo preferível documentar estas informações no relatório patológico final. Esta informação ajuda bastante na análise de conclusões de casos por outro patologista. Se esta informação não estiver incluída no relatório patológico final, deverá estar disponível no sistema informático do laboratório e ser transmitida ao patologista responsável pela análise.¹⁸

O registo da origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para, por exemplo, mais testes imuno-histoquímicos ou análise molecular, estudos de investigação ou ensaios clínicos.

↑ Retroceder

Nota 8 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A vasta maioria (> 95%) dos cancros da próstata são adenocarcinomas acinares.¹⁹ Outros tipos de carcinomas são mais raros, mas têm de ser registados se estiverem presentes porque algumas variantes, como o adenocarcinoma ductal, o carcinoma de células pequenas, o carcinoma sarcomatoide e o adenocarcinoma de tipo urotelial, têm um prognóstico significativamente pior.¹⁹⁻²⁵ O tipo de tumor deve ser atribuído de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016, devendo ser indicadas misturas de diferentes tipos.¹⁹ Os subtipos de carcinoma da próstata são muitas vezes identificados em combinação com carcinoma de tipo acinar, devendo,

nesse caso, o tipo de tumor ser classificado de acordo com o subtipo.

Classificação da OMS para tumores da próstata^{a19}

Descritor	Códigos ICD-0
Tumores epiteliais	
<i>Neoplasias glandulares</i>	
Adenocarcinoma acinar	8140/3
Atrófico	
Pseudo-hiperplásico	
Microquístico	
Glândula espumosa	
Mucinoso (coloide)	8480/3
Células em anel de sinete	8490/3
Células gigantes pleomórficas	
Sarcomatoide	8572/3
Neoplasia intraepitelial prostática, alto grau	8148/2
Carcinoma intraductal	8500/2
Adenocarcinoma ductal	8500/3
Cribriforme	8201/3
Papilar	8260/3
Sólido	8230/3
Carcinoma urotelial	8120/3
<i>Neoplasias escamosas</i>	
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma de células basais	8147/3
Tumores neuroendócrinos	
Adenocarcinoma com diferenciação neuroendócrina	8574/3
Tumor neuroendócrino bem diferenciado	8240/3
Carcinoma neuroendócrino de pequenas células	8041/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	8013/3

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

© World Health Organisation/International Agency for Research on Cancer (IARC). (Organização Mundial de Saúde/Agência Internacional para a Investigação do Cancro) Reproduzido com permissão

Os carcinomas uroteliais que surgem na bexiga ou na uretra são abordados em conjuntos de dados separados, enquanto os carcinomas uroteliais com origem na próstata são incluídos neste conjunto de dados.

↑ Retroceder

Nota 9 — Grau histológico (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A pontuação de Gleason de amostras de prostatectomia radical é habitualmente obtida adicionando os dois padrões/ graus de Gleason predominantes ou duplicando o padrão em casos com grau uniforme. Na revisão da ISUP de 2005, foi recomendado que isto seja feito para cada nódulo tumoral dominante.²⁶ Os fundamentos foram de que não se esperaria que tumores independentes adicionais de baixo grau (p. ex., cancros da zona de transição) atenuassem o impacto do prognóstico do tumor principal não devendo, por isso, os seus graus ser incluídos na pontuação global de Gleason. A indicação de tumores independentes no relatório pode, contudo, ser difícil na prática, se a amostra de prostatectomia não estiver totalmente impregnada, podendo, além disso, os nódulos tumorais multifocais fundirem-se numa massa tumoral grande única.

A classificação de Gleason da ISUP de 2005 modificou as definições da classificação de Gleason de biopsias por agulha, de modo a incluir sempre o grau mais alto, independentemente da sua quantidade. Foi recomendado que padrões secundários ou terciários menores (< 5%) de grau mais alto sejam incluídos nas pontuações de Gleason de amostras de biopsia onde existam 2 ou 3 padrões diferentes, respetivamente. Os fundamentos por detrás desta recomendação basearam-se no facto de que as biopsias apenas colhem uma pequena fração do tumor e a apresentação em relatório de pequenos componentes de alto grau indicaria ao médico a possibilidade de envolvimento mais extenso de doença de alto grau noutra local do tumor. A questão de como lidar com um padrão secundário reduzido (< 5%) de grau mais alto em amostras de prostatectomia radical não foi especificamente abordada na conferência de consenso de 2005. Contudo, foi acordado que em amostras de prostatectomia radical em que a pontuação de Gleason seja composta por dois graus mais predominantes, um grau terciário menor (< 5%) deve ser mencionado em separado no relatório. As práticas de classificação de amostras de prostatectomia radical variam atualmente e alguns patologistas incluíam um componente terciário do padrão Gleason 5 na pontuação de Gleason, pelo menos se for superior a 5%.

Na reunião de consulta com peritos da ISUP de 2014 sobre a classificação de Gleason, foi proposto um agrupamento das pontuações de Gleason em 5 categorias de graus. Nas últimas décadas, as pontuações de Gleason abaixo de 6 foram sendo usadas cada vez com menos frequência, sobretudo em biopsias por agulha. É também sabido que os tumores com a pontuação de 7 na escala de Gleason têm um pior desfecho se houver um padrão predominante 4 (4+3) do que se o padrão 3 dominar (3+4). Em linha com esta proposta, foi emitida uma recomendação para se apresentar em relatório a percentagem do padrão 4 de Gleason em casos com uma pontuação 7 de Gleason (graus ISUP 2 ou 3). Alguns patologistas também comunicam a percentagem do padrão 4/5 de Gleason.

Os grupos de graus e as definições associadas são descritos na tabela 1.

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

Na reunião de consulta com peritos da ISUP de 2014, não foi decidido como os padrões terciários de grau mais alto seriam apresentados em relatórios de amostras de prostatectomia radical quando se aplicava a classificação da ISUP. Ao apresentar em relatório a pontuação de Gleason e os padrões de Gleason terciários de grau mais elevado, estas informações são incluídas.

Tabela 1: Sistema de classificação da ISUP, amostras de prostatectomia radical

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

* Um padrão de alto grau é incluído no grau apenas se for pelo menos de 5%. Se for inferior a 5%, deve ser mencionado em separado no relatório.

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

 **Retroceder**

Nota 10 — Extensão intraglandular (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Na maioria dos locais, é tipicamente indicada nos relatórios histopatológicos alguma medição do tamanho ou da extensão do tumor e é um parâmetro que faz parte do conjunto de dados da Colaboração Internacional sobre a Elaboração de Relatório de Cancro (ICCR — International Collaboration on Cancer Reporting) para todos os tipos de tumores. Contudo, na próstata, embora o volume do cancro seja um fator de prognóstico na análise univariável, está significativamente correlacionado com outras características clínico-patológicas, incluindo a pontuação de Gleason, a extensão extraprostática (EPE), as margens cirúrgicas e o estágio patológico TNM, não tendo a maioria dos estudos demonstrado uma importância independente para o prognóstico em análise multivariável.²⁷⁻³² Por este motivo, o painel de peritos da ICCR considerou este fator como recomendado (não essencial), ao invés de obrigatório.

A distribuição irregular e muitas vezes multifocal do cancro da próstata torna o cálculo exato do volume do tumor difícil para o patologista na prática de rotina de diagnóstico; uma situação em que métodos precisos, como a planimetria ou a análise de imagem computadorizada, são demasiado morosos e trabalhosos para que sejam praticáveis. Contudo, houve consenso na conferência da ISUP de 2009 de que se deveria registar alguma medida quantitativa da extensão do tumor numa amostra de prostatectomia. Isto pode ser feito como uma estimativa visual da percentagem de cancro intraglandular^{33,34} ou por medição do tamanho máximo do nódulo tumoral dominante.^{35,36} Foi demonstrado que esta última opção se correlaciona com o volume do tumor e que deveria ser um substituto facilmente avaliado do volume do tumor em alguns estudos e protocolos.^{32,35,36}

↑ Retroceder

Nota 11 — Extensão extraprostática (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A EPE, definida como a extensão do tumor além dos limites da glândula para o tecido mole periprostático, é um elemento obrigatório (essencial) do conjunto de dados ICCR, uma vez que é um fator de previsão significativo em doentes com gânglios linfáticos negativos.^{27,37} Após uma conferência de consenso em 1996, a EPE substituiu termos anteriores menos claros, como penetração, perfuração ou invasão capsular.³⁸ A avaliação da EPE pode ser difícil, uma vez que a próstata não está rodeada por uma cápsula fibrosa separada bem definida³⁹, mas por uma banda de tecido fibromuscular disposta concêntrica que é um componente inseparável do estroma prostático.⁴⁰ A EPE pode ser reconhecida em vários contextos diferentes: (1) presença de glândulas neoplásicas encostadas ou dentro da gordura periprostática ou além do plano adiposo adjacente em situações onde não existe gordura na área de interesse imediata (mais útil nas faces lateral, posterolateral e posterior da próstata); (2) glândulas neoplásicas que rodeiam o feixe neurovascular (posterolateralmente) além do limite do tecido glandular prostático normal; (3) presença de extensão nodular do tumor saliente além do bordo da próstata ou do estroma prostático fibromuscular comprimido no bordo externo da glândula — dado que esta é frequentemente uma reação desmoplásica na vizinhança da EPE e as glândulas extraprostáticas neoplásicas podem depois ser observadas em tecido fibroso, em vez de adiposo.^{40,41} A presença de tumor extraprostático no tecido fibroso é melhor identificada inicialmente em fraca ampliação, devendo depois ser confirmada por exame com ampliação elevada para se verificar se as glândulas neoplásicas estão no estroma fibroso e além do músculo liso condensado da próstata.^{27,41} A presença de cancro no interior do estroma fibroso que se encontra no mesmo plano tecidual que o tecido adiposo em qualquer um dos lados é um indicador útil de EPE.

O limite da glândula prostática não pode ser facilmente identificado na parte anterior e na base ou ápex da próstata. Além disso, no ápex, existem frequentemente glândulas benignas misturadas com músculo esquelético, pelo que a presença de glândulas neoplásicas dentro do músculo esquelético não constitui EPE. Assim, nesta região, é mais importante avaliar com exatidão a integridade da ressecção cirúrgica. De igual modo, a avaliação da EPE na face anterior da próstata pode ser difícil porque o estroma prostático mistura-se com o tecido fibromuscular extraprostático, mas nesta localização a EPE pode ser diagnosticada (da forma descrita no parágrafo anterior) quando o carcinoma parecer ficar saliente além do bordo da glândula prostática normal.^{41,42}

Extensão da EPE

A categorização da extensão da EPE como focal ou não focal (também designada por “extensiva” ou “estabelecida”) é um item obrigatório (essencial) no conjunto de dados ICCR. A EPE focal foi originalmente definida como não mais do que “algumas” glândulas neoplásicas na zona externa imediata da próstata e, posteriormente, numa forma mais semiquantificada, como glândulas extraprostáticas que não ocupam mais do que um campo de alta potência em não mais do que duas secções, com a EPE extensiva a representar qualquer coisa mais do que isto.²⁷ A quantificação mais rigorosa da extensão da EPE, por medição da distância máxima que o tumor fica saliente além do bordo externo do estroma prostático fibromuscular radialmente, foi proposta por alguns investigadores.⁴³ Contudo, o valor prático de tais parâmetros é limitado pela dificuldade em definir com precisão o limite externo da glândula prostática, sobretudo quando o tumor está associado a uma reação desmoplásica. A identificação de qualquer EPE é importante, uma vez que tanto a EPE focal como não focal estão associadas a um risco significativamente mais elevado de recorrência aos 5 e aos 10 anos.^{27,37} Após prostatectomia radical, a probabilidade livre de progressão para doentes com gânglios linfáticos negativos e sem envolvimento das vesículas seminais aos 10 anos para doença confinada ao órgão é de 85%–89%, descendo para 67%–69% no caso da EPE focal e para 36%–58% no caso da EPE extensiva.^{27,37}

Localização da EPE

Como foi considerado um elemento genérico que faz parte de um relatório patológico abrangente, a localização de qualquer EPE presente foi incluída no conjunto de dados recomendado (não essencial) apesar da falta de evidências publicadas acerca da sua influência no estadiamento, no prognóstico e no tratamento.⁴¹ Fornece informação potencialmente útil para o urologista, permitindo a correlação com achados clínicos e com quaisquer exames imagiológicos pré-operatórios realizados.

↑ Retroceder

Nota 12 — Invasão da vesícula seminal (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O painel de peritos incluiu a invasão da vesícula seminal (SVI — seminal vesicle invasion) como um elemento obrigatório (essencial) do conjunto de dados ICCR, porque a SVI é um fator de prognóstico adverso, independente e bem estabelecido^{42,44,45} e um componente integral dos nomogramas e tabelas frequentemente utilizados para previsão do risco de recorrência do cancro após prostatectomia.¹⁰⁻¹² A deteção de SVI no momento da prostatectomia radical está associada a um risco significativamente aumentado de recorrência do PSA⁴⁴⁻⁴⁶, podendo igualmente a presença de SVI e de uma margem cirúrgica positiva influenciar a resposta à radioterapia adjuvante.^{47,48} A bilateralidade e a extensão da SVI extraprostática não são fatores independentes preditivos do prognóstico e não foram incluídas como itens recomendados no conjunto de dados ICCR.⁴⁹

Ao longo dos anos, foram utilizadas diferentes definições de invasão da vesícula seminal, o que complica a comparação das análises de sobrevivência publicadas.^{47,50} Definições mais antigas, que incluem o envolvimento do tecido adiposo ou da camada adventícia em volta da vesícula seminal, são problemáticas em relação à distinção de EPE, enquanto em outros estudos uma distinção entre a invasão da vesícula seminal intraprostática e extraprostática nem sempre foi feita, impedindo as comparações entre séries.^{51,52} Na reunião da ISUP de 2009, foi apoiada a proposta de que a SVI deveria ser definida como invasão carcinomatosa da parede muscular do exterior da vesícula seminal à próstata.⁵⁰ Nesta definição da SVI, apenas a vesícula seminal extraprostática está incluída,

uma vez que é difícil diferenciar entre a invasão da vesícula seminal intraprostática e o canal ejaculador, porque estas estruturas fundem-se sem um limite histológico claro.⁵³ Concluiu-se que definições mais antigas que incluem a invasão do tecido adiposo em volta da vesícula seminal são imprecisas e devem ser rejeitadas.^{47,50}

 **Retroceder**

Nota 13 — Invasão do colo da bexiga (obrigatória)

Razão/suporte baseado em evidências

Microscopicamente, a invasão do colo da bexiga pode ser identificada quando existem glândulas neoplásicas dentro dos feixes de músculo liso espesso do colo da bexiga em cortes de tecido da base da próstata na ausência de tecido glandular prostático benigno associado.⁵⁴ O envolvimento microscópico do colo da bexiga é um fator preditivo importante da recorrência do PSA em análise univariável apesar de, na maioria dos estudos, não o ser em modelagem multivariável.⁵⁵⁻⁵⁷ Glândulas neoplásicas misturadas com glândulas prostáticas benignas na margem do colo da bexiga são equivalentes a incisão capsular, em vez de verdadeira invasão do colo da bexiga.^{55,58,59} Nas 7.^a e 8.^a edições do Cancer Staging Manual (Manual de estadiamento do cancro) da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro)/Union for International Cancer Control (UICC — União Internacional para o Controlo do Cancro), a invasão microscópica do colo da bexiga é classificada como doença no estágio pT3a, uma vez que tem uma sobrevivência livre de recorrência bioquímica e sobrevivência específica do cancro similares às de doentes com SVI ou EPE.^{54,60-63}

 **Retroceder**

Nota 14 — Carcinoma intraductal da próstata (recomendado)

O carcinoma intraductal da próstata (IDC-P — intraductal carcinoma of the prostate) é encontrado em aproximadamente 17% das amostras de prostatectomia radical e está normalmente associado ao cancro da próstata invasivo.⁶⁴ Contudo, pode encontrar-se ocasionalmente IDC-P isolado sem carcinoma invasivo; esta situação é rara e vai para além do âmbito deste conjunto de dados.

Na última década, o IDC-P foi bem caracterizado aos níveis histológico e molecular e a sua importância clínica é agora também melhor compreendida.⁶⁵ O diagnóstico do IDC-P baseia-se na morfologia e os principais critérios incluem: 1) glândulas de grande calibre que tenham mais do que o dobro do diâmetro de glândulas periféricas não neoplásicas normais; 2) células basais preservadas (pelo menos focalmente) identificadas em coloração com hematoxilina/eosina (ou com marcadores de células basais, como p63, queratina 34βE12 e queratina 5/6; contudo, a utilização de imuno-histoquímica para identificar as células basais é opcional, ao invés de obrigatória, para o diagnóstico de IDC-P); 3) atipia nuclear significativa incluindo aumento de volume e anisonucleose e 4) comedonecrose, que está muitas vezes, mas nem sempre, presente.^{66,67} É importante distinguir o IDC-P da neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (HGPIIN — high grade prostatic intraepithelial neoplasia): comparada com o IDC-P, a HGPIIN tem menos atipia arquitetural e citológica, e a HGPIIN cribriforme é rara.

Quando presente em combinação com carcinoma invasivo em amostras de prostatectomia radical, o IDC-P está fortemente associado a carcinoma de elevado volume, alto grau e estágio (EPE ou SVI positivo).⁶⁸

Além disso, a presença de IDC-P está associada de forma independente à recorrência bioquímica, a metástases em gânglios linfáticos regionais e à sobrevivência específica do cancro.^{64,69,70} Por isso, em amostras de prostatectomia radical, a presença de IDC-P associada a carcinoma invasivo deve ser registada.

Na recente reunião de consenso da ISUP (Chigago 2014), houve um forte consenso (82%) de que não se deveria atribuir um grau ISUP ou de Gleason ao IDC-P.⁷¹ É igualmente desnecessário medir a extensão do IDC-P.

↑ Retroceder

Nota 15 — Estado das margens (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Uma margem cirúrgica positiva (PSM — positive surgical margin) reduz significativamente a probabilidade de sobrevivência livre de progressão, incluindo sobrevivência livre de recorrência de PSA, sobrevivência livre de recorrência local e desenvolvimento de metástases após prostatectomia radical em análises multivariáveis.^{42,72-76} As margens positivas estão também associadas a um aumento do risco de 2,6 vezes da mortalidade específica do cancro da próstata.⁷⁷ A marcação cuidadosa com corante da superfície externa da amostra de prostatectomia radical antes da dissecação macroscópica facilita bastante a determinação do estado da margem. Uma PSM pode então ser definida como a extensão do cancro para a superfície da amostra marcada com corante, representando um local onde o urologista cortou através do cancro.^{42,78} As PSM são descritas entre 10% e 48% dos doentes tratados por prostatectomia radical, tanto para cancro da próstata confinado ao órgão como não confinado, sendo que as taxas na parte mais baixa do intervalo são tipicamente encontradas em coortes mais modernas.^{76,79-81}

A presença de carcinoma da próstata próximo de, mas sem tocar a margem corada, não deve ser identificada como PSM, uma vez que este achado demonstrou ter pouca, se é que alguma, importância para o prognóstico.⁸²⁻⁸⁴ Margens cirúrgicas próximas são mais frequentemente observadas posterolateralmente em casos em que a preservação do feixe neurovascular não deixa praticamente nenhum tecido extraprostático. Estudos sobre esta preservação de nervos demonstraram que tecido adicional removido destes locais não continha qualquer carcinoma e que uma margem próxima não estava associada a um pior prognóstico.^{82,84}

A indicação da localização da PSM é informação útil para o urologista que pode depois modificar operações futuras para evitar a positividade da margem iatrogénica e aumentar a probabilidade de cirurgia curativa. Foi demonstrado que o local da PSM e o número de margens positivas influencia a recorrência bioquímica e o risco de progressão. Por exemplo, uma margem que envolva o colo da bexiga ou a superfície posterolateral da próstata tem um impacto adverso mais significativo no prognóstico do que uma margem apical ou anterior envolvida.^{81,85}

Tipo de positividade da margem

O envolvimento da margem intraprostática ou a incisão capsular (CI — capsular incision) ocorrem quando o urologista efetua acidentalmente a margem de ressecção dentro do plano da próstata, em vez de fora da cápsula. A CI com uma margem cirúrgica positiva é diagnosticada quando glândulas malignas são cortadas adjacentes a glândulas prostáticas benignas.⁴⁰ Nestes casos, o bordo da próstata nesta região é deixado no doente. Os dados sobre a importância para o prognóstico da CI

variam entre estudos.⁸⁶⁻⁸⁸ De acordo com a maior série publicada, foi encontrada uma taxa de recorrência significativamente mais alta em doentes com CI/envolvimento da margem intraprostática do que em doentes com doença confinada ao órgão com margens negativas, ou EPE focal com margens negativas, apesar de a CI ter um desfecho significativamente melhor do que o associado a EPE não-focal e margens positivas.⁸⁹

O envolvimento da margem associado a EPE é diagnosticado quando glândulas malignas no tecido extraprostático são cortadas pela margem de ressecção. Isto pode ser difícil de distinguir da incisão capsular em alguns casos, sobretudo a nível posterior e posterolateral se existir uma reação desmoplásica. A extensão do cancro para uma margem que se encontre para além do contorno normal da glândula prostática ou além do estroma prostático fibromuscular comprimido no bordo externo da próstata pode ser diagnosticada como uma margem cirúrgica positiva com EPE, de forma idêntica ao envolvimento da margem quando existe cancro no tecido adiposo.⁸⁷ No ápex, os limites histológicos da glândula prostática podem ser difíceis de definir e, novamente, a EPE com uma margem positiva pode ser difícil de diferenciar de CI/envolvimento da margem intraprostática. Por este motivo, se o carcinoma se estender além da margem marcada com corante no ápex onde as glândulas benignas não são cortadas, isto é considerado por alguns autores como uma margem positiva numa área de EPE.^{42,87} Pelo contrário, outros autores e a maioria dos participantes num inquérito na conferência de consenso da ISUP de 2009, creem que não existe um método fiável para diagnosticar a EPE em cortes do ápex prostático.⁴¹

Extensão (total) do envolvimento da margem

Apesar de uma margem cirúrgica positiva (PSM) ter um importante impacto adverso na probabilidade global de sobrevivência livre de doença, na maioria das séries publicadas apenas cerca de um terço dos doentes com uma PSM apresentarão recorrência bioquímica.^{72,73,79,90} O painel de peritos considerou que existem evidências suficientes para incluir a medição da extensão da margem envolvida pelo carcinoma como um elemento no conjunto de dados ICCR.^{49,82,84,89-93} Em particular, o risco de recorrência de PSA aos 5 anos parece ser significativamente superior quando o comprimento da margem envolvida é de 3 mm ou mais (53% versus 14%).^{49,89,94-96} Contudo, numa série, Cao et al⁹² verificaram que o comprimento linear de uma margem positiva foi um fator de prognóstico independente apenas para tumores confinados ao órgão, ou seja, pT2 não pT3, enquanto noutra investigação se verificou que o impacto de uma margem cirúrgica positiva após prostatectomia radical era superior em grupos de risco intermédio e alto (baseado na pontuação de Gleason e no PSA pré-biopsia) do que em doentes de baixo risco.⁷⁵ São necessários mais estudos de tais fatores que podem afetar o impacto das PSM antes de existirem evidências suficientes que justifiquem a sua inclusão como elementos de dados obrigatórios (essenciais). O método ideal de avaliação da extensão do envolvimento das margens quando estão presentes várias margens positivas é atualmente incerto, mas, até estarem disponíveis mais evidências, sugere-se que a extensão seja medida como o comprimento linear cumulativo de todas as margens positivas.⁹⁷

Padrão de Gleason na margem

Quatro documentos recentemente publicados descobriram que o padrão/grau de Gleason ou pontuação do tumor na margem cirúrgica positiva é um fator preditivo independente da recorrência bioquímica e pode ajudar na seleção ideal de doentes para terapêutica adjuvante.^{90,98-100} Num destes estudos, os doentes com carcinoma padrão 4 ou 5 de Gleason (pontuação de Gleason 3+4, 4+3, 4+4 ou 4+5) numa PSM tinham duplicado o risco de recaída do PSA em comparação com os doentes com uma classificação de apenas grau 3 de Gleason (pontuação 3+3) na margem. Além disso, homens com padrão/grau 3 de Gleason na PSM tiveram uma taxa de sobrevivência livre de recaída bioquímica aos 5 anos similar à de doentes com margens negativas.⁹⁰ Noutro estudo, restrito a homens com pontuação 7 de Gleason e EPE não-focal, também se verificou que o grau de cancro no

local de uma PSM estava associado a recorrência bioquímica.⁹⁸ A série maior, que incluiu 405 casos com um PSM, confirmou que uma pontuação de Gleason inferior na margem foi associada de forma independente a uma diminuição do risco de recorrência bioquímica precoce.¹⁰⁰

Em cada um dos estudos publicados, o potencial problema de artefactos de cauterização/térmicos dos estudos publicados foi considerado — cada grupo anotou esse facto quando o cancro na margem estava distorcido por artefactos de cauterização/térmicos ou por esmagamento, impossibilitando a avaliação fiável, tendo o padrão ou pontuação da margem sido designado como o do carcinoma bem preservado mais próximo em continuidade direta com as glândulas neoplásicas distorcidas.^{90,98-100} A limitação da avaliação a apenas o padrão mais elevado presente na PSM pode simplificar a medição deste parâmetro; contudo, deve notar-se que na maioria dos estudos publicados foi possível apresentar a pontuação de Gleason.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Em caso de múltiplas margens positivas com cancros com pontuações diferentes, deve registar-se o padrão ou pontuação mais altos.

↑ Retroceder

Nota 16 — Invasão linfovascular (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A invasão linfovascular (LVI — lymphovascular invasion) é definida como a presença inequívoca de células tumorais dentro de espaços com revestimento endotelial sem ou com paredes musculares subjacentes delgadas.^{101,102} A invasão linfática e venosa deve ser avaliada em conjunto devido às dificuldades na distinção entre as duas por microscopia ótica de rotina, sendo também importante a exclusão de artefactos, como a retração ou deslocamento mecânico de células tumorais para dentro de vasos. A imuno-histoquímica para marcadores endoteliais, como, por exemplo, CD31, CD34 ou D2-40, pode ajudar na avaliação de casos ambíguos, mas de momento não é recomendada para utilização de rotina.

Foi descrito que a LVI estava associada a diminuição do tempo até à progressão bioquímica, metástases distantes e sobrevivência global após prostatectomia radical.¹⁰¹⁻¹⁰⁶ A análise multivariável, com controlo de outras variáveis patológicas conhecidas como afetando o resultado clínico, demonstrou que, em alguns estudos, a LVI é um fator preditivo independente da recorrência da doença.^{101,102,104,106,107} Porém, o valor de prognóstico independente da LVI não é certo, uma vez que as definições de LVI variaram entre estudos e a maioria incluiu um número substancial de doentes com metástases nos gânglios linfáticos ou SVI, não conseguindo estratificar os doentes em categorias clinicamente significativas. Além disso, são necessários estudos bem desenhados com definições padronizadas para confirmar a importância para o prognóstico da LVI como fator independente.

↑ Retroceder

Nota 17 — Estado dos gânglios linfáticos (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O envolvimento dos gânglios linfáticos é um fator independente adverso para o prognóstico bem estabelecido^{42,50} que é um componente integrante dos nomogramas habitualmente usados para previsão do risco de recorrência da doença após prostatectomia.¹⁰ Existem poucos dados publicados

sobre a importância para o prognóstico de células tumorais isoladas (“clusters” inferiores a < 200 µm na dimensão maior) no cancro da próstata e evidências insuficientes de momento para suportar a utilização de rotina da imuno-histoquímica como técnica auxiliar na identificação do envolvimento de gânglios linfáticos.

Dimensão máxima do depósito maior

O diâmetro do maior depósito metastático foi correlacionado com metástases distantes e a sobrevivência específica do cancro em dois estudos, mas não noutro¹⁰⁸⁻¹¹⁰, tendo este fator sido incluído no conjunto de dados recomendado (não essencial) e não como item obrigatório (essencial). Houve consenso (81% dos respondentes) na conferência da ISUP de 2009 de que o diâmetro da maior metástase em gânglio linfático deveria ser incluído nos relatórios patológicos em amostras de prostatectomia radical.⁵⁰

↑ Retroceder

Nota 18 — Estadiamento patológico (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

As categorias patológicas de tumor primário (T), gânglio linfático regional (N) e metástases distantes (M) são consideradas elementos genéricos obrigatórios (essenciais) para todos os conjuntos de dados de cancro ICCR. Os dados do estadiamento devem ser avaliados de acordo com a edição mais recente do AJCC Staging Manual (8th Edition) (Manual de Estadiamento da AJCC, 8.^a edição).⁶¹ Contudo, deve salientar-se que, em algumas zonas, a implementação da classificação TNM da AJCC 8.^a edição foi adiada até janeiro de 2018. Neste período, poderá utilizar-se a UICC ou AJCC 7.^a edições. Se a classificação TNM 7.^a edição for utilizada, a subcategorização pT2 deve ser considerada opcional em linha com as recomendações da ISUP, uma vez que lhe falta relevância adicional para o prognóstico.¹¹¹

Deve igualmente salientar-se que os grupos de estadiamento da UICC 8.^a edição diferem dos grupos de estádios de prognóstico da AJCC.^{61,62}

O documento de referência *“TNM Supplement: A commentary on uniform use, 4th Edition”* (*Suplemento da TNM: observações sobre a utilização uniforme, 4.^a edição*) (editora C. Wittekind) pode ser útil para efetuar o estadiamento.¹¹²

↑ Retroceder

Referências

- 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 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*

- 61 Amin M.B., Edge, S., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* Springer, New York.
- 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, 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, Kiemeny 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.