

Alcance

Este conjunto de datos ha sido desarrollado para el examen de muestras de resección transuretral y enucleación (suprapúbica/simple/prostatectomía abierta) de la próstata. Los elementos y comentarios asociados se aplican a los carcinomas invasores de la próstata. Los carcinomas uroteliales que se originan en la vejiga urinaria o la uretra se tratan en otro conjunto de datos.

Nota 1 - Información clínica (recomendado)

Razón/datos de respaldo

El médico solicitante del examen anatomopatológico es responsable de proporcionar información de importancia para el proceso de diagnóstico o su interpretación. Se recomienda el uso de un formulario normalizado para petición/solicitud del análisis de anatomía patológica, que incluya una lista de comprobación de la información clínica importante, ya que esto contribuirá a que el médico proporcione, junto con las muestras, los datos clínicos pertinentes. Generalmente, la información sobre los resultados anatomopatológicos de las muestras de biopsias anteriores o sobre los tratamientos anteriores facilita la interpretación de los hallazgos microscópicos y contribuye a la precisión del diagnóstico anatomopatológico.

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

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

El médico también debe informar la puntuación de Gleason de toda muestra que haya remitido anteriormente, ya que esto permite la evaluación de cualquier progresión del tumor hacia un grado mayor/estado más indiferenciado, que podría tener en sí misma significancia pronóstica.

 [Regresar](#)

Nota 2 - PSA sérico antes del procedimiento (recomendado)

Razón/datos de respaldo

El médico solicitante del examen anatomopatológico debe proporcionar información sobre la concentración sérica del antígeno prostático específico (PSA) previa a la resección transuretral/enucleación, si se hubiera realizado esta medición. Se recomienda enfáticamente el uso de un formulario normalizado para petición/solicitud del análisis de anatomía patológica, que incluya una lista de comprobación de la información clínica importante, ya que esto contribuirá a que el médico proporcione, junto con las muestras, los datos clínicos pertinentes.

Si el paciente está recibiendo medicamentos inhibidores de la 5-alfa reductasa, como finasterida o dutasterida, esto debe registrarse ya que puede disminuir el PSA sérico y afectar la interpretación de los valores séricos del PSA en la detección del cáncer prostático.¹⁰⁻¹³

 [Regresar](#)

Nota 3 - Estadío clínico (recomendado)

Razón/datos de respaldo

En la gran mayoría de los casos, estos procedimientos se realizan para el alivio de la hiperplasia benigna de la próstata cuando no se prevé la existencia de un cáncer y no es aplicable la estadificación clínica; si en este contexto el examen microscópico revelara cáncer, se le asignará la categoría T1. En el pequeño número de casos en los que se conoce la existencia de cáncer, puede realizarse una resección transuretral de la próstata para aliviar la obstrucción si el paciente no fuera apto para otros procedimientos. En estos casos, la estadificación clínica podría tener mayor pertinencia.

 [Regresar](#)

Nota 4 - Procedimiento quirúrgico (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

En los conjuntos de datos de la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), la información sobre el tipo de procedimiento quirúrgico realizado se considera en general un elemento obligatorio, ya que permite contextualizar las observaciones morfológicas.

 [Regresar](#)

Nota 5 - Peso de la muestra (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

El peso de la muestra es el mejor estimador de la cantidad de tejido resecado y recibido para el examen anatomopatológico, y las directrices actuales para el muestreo histológico se basan en ese parámetro.¹⁴ La muestra se puede pesar en el quirófano o en el laboratorio de anatomía patológica.

 [Regresar](#)

Nota 6 - Dimensiones de la muestra (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La información sobre el tamaño de la muestra recibida se considera generalmente un elemento recomendado u obligatorio en los conjuntos de datos de la ICCR, puesto que documenta el tejido que realmente se recibe en el laboratorio de anatomía patológica y en el cual se basará la información sobre el diagnóstico y pronóstico. Las muestras de enucleación (suprapúbica/simple/prostatectomía abierta) a menudo se reciben en fragmentos y solo es necesario medir el o los fragmentos más grandes.

 [Regresar](#)

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

Razón/datos de respaldo

La información sobre el tipo de procedimiento quirúrgico realizado se considera generalmente un elemento recomendado en los conjuntos de datos de la ICCR puesto que facilita la revisión interna y externa de los casos. Si bien el revisor no necesita información sobre el origen de cada bloque en una muestra de resección transuretral para proporcionar una opinión informada como especialista, esa información podría ser más útil en el caso de muestras de enucleación. Además, el registro del origen/designación de los bloques de tejido facilita la recuperación de los bloques, por ejemplo,

para un posterior análisis inmunohistoquímico o molecular, para estudios de investigación o ensayos clínicos.

↑ Regresar

Nota 8 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La gran mayoría (>95%) de los cánceres de próstata son adenocarcinomas acinares.¹⁵ Otros tipos de carcinomas son muy poco frecuentes pero deben registrarse en caso de estar presentes, pues el pronóstico de algunas variantes es significativamente peor, como por ejemplo el adenocarcinoma ductal, el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma sarcomatoide y el adenocarcinoma de tipo urotelial.¹⁵⁻²¹ El tipo tumoral debe asignarse según la clasificación de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y deben indicarse los tipos mixtos.¹⁵ Los subtipos de carcinomas de próstata a menudo están presentes junto con el tipo acinar, en cuyo caso el tipo de tumor se clasificará según el subtipo.

Clasificación de la OMS de los tumores de próstata^{a15}

Descriptor	Códigos CIE-O
Tumores epiteliales	
<i>Neoplasias glandulares</i>	
Adenocarcinoma acinar	8140/3
Atrófico	
Pseudohiperplásico	
Microquístico	
Glándulas espumosas	
Mucinoso (coloide)	8480/3
Células en anillo de sello	8490/3
Pleomórfico de células gigantes	
Sarcomatoide	8572/3
Neoplasia intraepitelial prostática, grado alto	8148/2
Carcinoma intraductal	8500/2
Adenocarcinoma ductal	8500/3
Cribiforme	8201/3
Papilar	8260/3
Sólido	8230/3
Carcinoma urotelial	8120/3
<i>Neoplasias escamosas</i>	
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma escamoso	8070/3
Carcinoma de células basales	8147/3

Descriptor	Códigos CIE-O
Tumores neuroendocrinos	
Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina	8574/3
Tumor neuroendocrino bien diferenciado	8240/3
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	8041/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3

a Los códigos de la morfología pertenecen a la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O). El comportamiento se codifica de la siguiente forma: /0 para tumores benignos; /1 para los no especificados, los «borderline» o de comportamiento incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos.

© OMS/Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC). Reproducido con autorización

Los carcinomas uroteliales que se originan en la vejiga urinaria o en la uretra se tratan en otro conjunto de datos. Sin embargo, este conjunto de datos incluye a aquellos carcinomas uroteliales muy infrecuentes que se originan en la próstata.

 [Regresar](#)

Nota 9 - Grado histológico (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

Para establecer el grado del cáncer de próstata en las muestras de resección transuretral se emplean principios similares a los utilizados en las biopsias con aguja gruesa porque, al igual que ese caso, la resección transuretral de la próstata (RTUP) no muestrea el tumor completo. Puesto que la resección transuretral de la próstata muestrea principalmente la zona de transición, los cánceres que se originan en esta parte de la próstata se encuentran sobrerrepresentados en las muestras de RTUP. Sin embargo, a veces también se reseca el tejido de la zona periférica y los cánceres grandes de la zona periférica pueden comprometer la zona de transición. Por consiguiente, las muestras de RTUP incluyen el mismo espectro de cánceres que las biopsias con aguja, pero con una distribución diferente. Por ejemplo, los cánceres de grado bajo de la zona de transición se detectan más frecuentemente con RTUP que con biopsias con aguja.

Se ha demostrado que la puntuación de Gleason del cáncer detectado por RTUP predice la supervivencia específica para el cáncer^{22,23} y la progresión local.²⁴ La gradación del cáncer en las muestras de RTUP no se abordó de manera específica en la revisión de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) de 2005. En un estudio, sin embargo, la puntuación de Gleason convencional se comparó con la puntuación de Gleason modificada, que incluye el grado de Gleason más alto con independencia de la cantidad.²² Ambas fueron predictores independientes de la supervivencia específica para el cáncer en los análisis multivariantes, pero la puntuación de Gleason convencional mostró una correlación ligeramente más fuerte con la evolución. No se realizaron estudios sobre la validez del sistema de gradación ISUP 2014 con respecto al cáncer detectado por RTUP, pero no hay motivo para suponer que esta gradación no sea válida cuando se aplica a las muestras de RTUP. Más aún, la cuestión de cómo abordar los patrones terciarios no está resuelta

porque en la actualidad no hay suficientes datos que prueben su validez. Por consiguiente, es obligatorio informar la gradación ISUP (grupo de grado) junto con la puntuación de Gleason. Se ha comunicado que el patrón porcentual 4/5 de Gleason predice la supervivencia específica para el cáncer, independientemente de la puntuación de Gleason.²²

A veces la RTUP se realiza por razones paliativas en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. La deprivación androgénica ha sido un tratamiento habitual de estos cánceres y la transición del tumor a un estado refractario a las hormonas constituye una razón frecuente para la RTUP. Es importante que el formulario de solicitud incluya información acerca del tratamiento hormonal. No se debe realizar la gradación del cáncer de próstata que presenta signos morfológicos resultantes del tratamiento hormonal porque el efecto del tratamiento puede simular un grado más alto. No obstante, estos tumores son casi invariablemente cánceres de grado alto.

Los grupos de grado y las definiciones asociadas se describen en la tabla 1.

Por claridad, siempre deben informarse tanto la puntuación de Gleason como el grado de la ISUP (grupo de grado).

Tabla 1: Sistema de gradación de la ISUP, muestras de biopsia por punción con aguja gruesa (cilindros) y de RTUP

Grado ISUP (grupo de grado)	Puntuación de Gleason	Definición
Grado 1	2-6	Solo glándulas individuales bien formadas
Grado 2	3+4=7	Predominio de glándulas bien formadas con componente menor (*) de glándulas escasamente formadas, fusionadas o cribiformes
Grado 3	4+3=7	Predominio de glándulas escasamente formadas, fusionadas o cribiformes con componente menor (**) de glándulas bien formadas
Grado 4	4+4=8	Solo glándulas escasamente formadas, fusionadas o cribiformes
	3+5=8	Predominio de glándulas bien formadas y componente menor (*) sin glándulas (o con necrosis)
	5+3=8	Predominio de ausencia de glándulas y componente menor (**) de glándulas bien formadas (o con necrosis)
Grado 5	9-10	Ausencia de formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas escasamente formadas, fusionadas o cribiformes

* Se incluye en el grado cualquier componente del patrón de grado mayor (incluso si es inferior al 5%).

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

 [Regresar](#)

Nota 10 - Tejido prostático afectado por el tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

En la clasificación TNM, el cáncer de detección fortuita se subestadifica como cT1a (cáncer $\leq 5\%$) y cT1b (cáncer $> 5\%$) según el grado de compromiso presente en el tejido reseado. Esta subestadificación predice la progresión del cáncer²⁵ y la supervivencia específica para la enfermedad.^{26,27} La clasificación TNM no especifica cómo debe medirse la extensión del tumor, pero en general se supone que el porcentaje de extensión informado se calcula como la fracción del área total de tejido en los cortes.

Recientemente se ha propuesto informar el porcentaje del número de fragmentos («chips») positivos para cáncer con respecto al número total de fragmentos. Con este método, un compromiso del 10%, como valor de corte tuvo mayor utilidad para la predicción de la evolución que un valor del 5%.²⁷ Esto es esperable, ya que el porcentaje crece cuando un fragmento se considera positivo, con independencia de la extensión del compromiso neoplásico. La ventaja de este método es que es más simple que la estimación del porcentaje del área de tejido, pero también conlleva el riesgo de una sobreestimación en el caso de que un solo un foco muy pequeño de cáncer estuviera presente en varios fragmentos. Puede utilizarse cualquiera de estas medidas, pero el informe debe especificar qué método se usó. Evidentemente, el porcentaje de fragmentos positivos no puede utilizarse para las muestras de prostatectomía abierta, en cuyo caso debe informarse el porcentaje de cáncer con respecto a la superficie total del área de los cortes.

Cualquiera de estos métodos que se use, para fines prácticos solo es necesario estimar la extensión del compromiso tumoral al 10% más cercano, o en el caso de tumores pequeños especificar si el tumor comprende $< 5\%$ de la muestra.

 [Regresar](#)

Nota 11 - Invasión perineural (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La significancia de la invasión perineural en las muestras de RTUP o enucleación de próstata es incierta y hay muy pocas publicaciones específicas de estos tipos de muestras. Para las biopsias con aguja gruesa, una revisión sistemática de la literatura concluyó que los datos, considerados en conjunto, sugerían que en la enfermedad clínicamente localizada la invasión perineural era un factor pronóstico significativo de la extensión extraprostática (EEP) y recidiva local.²⁸ Por consiguiente, podría tener importancia y debe registrarse la invasión perineural si está presente en las muestras de RTUP y enucleación.

 [Regresar](#)

Nota 12 - Invasión de las vesículas seminales (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Rara vez se identifica invasión de las vesículas seminales (IVS) en las muestras de RTUP, por lo que no es necesario informar explícitamente su ausencia. La presencia de invasión de las vesículas seminales/conducto eyaculador, sin embargo, sí debe registrarse, en cuyo caso se tendrán en cuenta los siguientes comentarios.

Se define IVS como el compromiso de la pared muscular de la porción extraprostática de la vesícula seminal.²⁹ Si en la muestra hay tejido de la vesícula seminal y este se encuentra afectado por el tumor, debe informarse ya que indica la posibilidad de que el tumor sea pT3b en el sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC)/Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC).^{30,31} Sin embargo, en las muestras de RTUP y enucleación es a menudo difícil distinguir entre el tejido de la vesícula seminal extraprostático y el tejido de la vesícula seminal intraprostático o conducto eyaculador, y es importante no sobreinterpretar como IVS la invasión de las dos estructuras mencionadas, ya que su compromiso tumoral no constituye enfermedad pT3b. Si hubiera dudas acerca de si el tejido afectado corresponde a la vesícula seminal extraprostática o a la vesícula seminal intraprostática/conducto eyaculador, esto debe hacerse constar en el informe y no deberá hacerse un diagnóstico definitivo de IVS.

 [Regresar](#)

Nota 13 - Invasión linfovascular (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Rara vez se identifica invasión linfovascular (ILV) en las muestras de RTUP, por lo que no es necesario informar explícitamente su ausencia. Sin embargo, si hay ILV, esta debe registrarse y se tendrán en cuenta los siguientes comentarios.

Es infrecuente que en las muestras de resección transuretral o de enucleación se identifique invasión de vasos linfáticos o sanguíneos (es decir, espacios con paredes delgadas y revestidos por endotelio), y hay muy pocos datos publicados sobre la importancia de la ILV específicamente en el tejido obtenido con los procedimientos mencionados. Sin embargo, hay claras evidencias de la importancia de la ILV como indicador pronóstico independiente del aumento del riesgo de recidiva tras la prostatectomía radical;³²⁻³⁵ por consiguiente, si se identifica ILV en una muestra de RTUP/enucleación, puede tener importancia y debe registrarse. La presencia de ILV no influye en la asignación de la categoría T del AJCC/UICC.

 [Regresar](#)

Nota 14 - Extensión extraprostática (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La terminología «extensión extraprostática» (EEP) fue aceptada en una conferencia de consenso de 1996, y sustituye a otros términos ambiguos anteriores, como «penetración capsular», «perforación capsular» o «invasión capsular».³⁶ En las muestras de prostatectomía radical, la EEP es un indicador pronóstico independiente de aumento del riesgo de recidiva tras la prostatectomía radical y es importante para la asignación de la categoría T de AJCC/UICC.^{37,38} Hay pocos datos específicamente sobre la significancia de la EEP en las muestras de RTUP o enucleación, ya que rara vez se identifica en estas muestras; sin embargo, podría observarse ocasionalmente, y su presencia debe informarse pues indica que la categoría del tumor es por lo menos pT3a en el sistema TNM.³⁰ En las muestras de RTUP se define como tumor entremezclado con adipocitos.

La presencia de carcinoma en el músculo liso en el cuello vesical en una muestra de RTUP puede indicar que el tumor es por lo menos de categoría pT3a. Típicamente, es un cáncer de grado alto que infiltra haces gruesos y bien formados de músculo liso, con ausencia de glándulas o estroma prostáticos normales. Estos fragmentos del cuello vesical a menudo se encuentran entremezclados con otros que muestran tejido prostático normal o con cáncer.

 [Regresar](#)

Nota 15 - Carcinoma intraductal prostático (recomendado)

Razón/datos de respaldo

El carcinoma intraductal de la próstata (CIDP) es un hallazgo poco frecuente en las muestras de RTUP, por lo que no es necesario informar explícitamente su ausencia. Sin embargo, si se presenta CIDP, debe registrarse, y se tendrán en cuenta los siguientes comentarios.

El CIDP suele asociarse con cáncer invasor de la próstata; sin embargo, podría ocasionalmente encontrarse CIDP aislado sin carcinoma invasor, pero esto es muy infrecuente y no se incluye en este conjunto de datos.

El CIDP ha sido bien caracterizado histológica y molecularmente en la última década, y hoy se comprende mejor su importancia clínica.³⁹ El diagnóstico de CIDP se basa en la morfología, y los criterios principales son: 1) glándulas de gran calibre, de más del doble de diámetro que las glándulas periféricas normales; 2) células basales conservadas (al menos focalmente), identificadas con tinción de hematoxilina y eosina o con marcadores de células basales, como p63, citoqueratina 34βE12 y citoqueratina 5/6, aunque el uso de inmunohistoquímica para identificar las células basales es optativo, no obligatorio, para el diagnóstico de CIDP; 3) atipia nuclear marcada, con agrandamiento y anisonucleosis; y 4) comedonecrosis, frecuente pero no siempre presente.^{40,41} Es importante distinguir el CIDP de la neoplasia intraepitelial prostática de grado alto (NIPGA): comparada al CIDP, la NIPGA presenta menos atipia arquitectural y celular, y la NIPGA cribriforme es muy infrecuente.

El CIDP presenta una fuerte asociación con carcinomas de próstata invasores voluminosos de grado

alto y enfermedad metastásica; por consiguiente, la presencia de CIDP en una muestra de RTUP, incluso si no puede identificarse un carcinoma invasor, obliga a investigar el caso más a fondo o a administrar tratamiento definitivo (según el cuadro clínico).⁴²⁻⁴⁴

En la reunión de consenso de la ISUP (Chicago, 2014) hubo amplio consenso (82%) de que no se debe asignar un grado de la ISUP o de Gleason al CIDP.⁴⁵

↑ Regresar

Nota 16 - Patología coexistente (recomendado)

Razón/datos de respaldo

A veces, el conocimiento de la patología coexistente puede ayudar en las decisiones de manejo clínico, como en el caso de una neoplasia intraepitelial prostática de grado alto (NIPGA), atipia glandular sospechosa de malignidad (proliferación acinar atípica pequeña), lesiones de la uretra prostática, prostatitis granulomatosa, etc.

En general, si hay carcinoma presente, la presencia de NIPGA no es importante, excepto tal vez ocasionalmente cuando el carcinoma es de extensión muy limitada. La NIP de grado bajo no se debe informar.

Análogamente, si hay carcinoma en una muestra, la presencia de atipia glandular sospechosa de malignidad (proliferación acinar atípica pequeña) no es importante en general, salvo tal vez ocasionalmente en la situación en la que el carcinoma sea de muy poca extensión. Cuando no se identifica cáncer en las muestras de RTUP, pero hay presencia de proliferación acinar atípica pequeña (PAAP), el riesgo de encontrar carcinoma en muestras posteriores es desconocido, mientras que en las biopsias con aguja gruesa este riesgo es aproximadamente del 50%.⁴⁶⁻⁴⁹

Las lesiones de la uretra prostática, por ejemplo, carcinoma urotelial in situ (CUI), pólipos uretrales, adenoma nefrogénico, adenoma vellosa, etc., también deben registrarse si están presentes.

Si bien la prostatitis activa y la prostatitis granulomatosa pueden provocar una elevación del PSA, debe advertirse que las lesiones inflamatorias pueden coexistir con un carcinoma, razón por la cual es importante no dar por descontado que la presencia de lesiones inflamatorias es siempre la causa de los aumentos del PSA sin explicación en un paciente.

↑ Regresar

Referencias

- 1 Cheng L, Cheville JC and Bostwick DG (1999). Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy. *Am J Surg Pathol* 23(10):1173–1183.
- 2 Magi-Galluzzi C, Sanderson HBS and Epstein JI (2003). Atypia in non-neoplastic prostate glands after radiotherapy for prostate cancer: duration of atypia and relation to type of radiotherapy. *Am J Surg Pathol* 27:206–212.
- 3 Herr HW and Whitmore WF, Jr (1982). Significance of prostatic biopsies after radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Prostate* 3(4):339–350.
- 4 Grignon DJ and Sakr WA (1995). Histologic effects of radiation therapy and total androgen blockade on prostate cancer. *Cancer* 75:1837–1841.
- 5 Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Candas B and Labrie F (1996). Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. *Am J Surg Pathol* 20(1):86–93.
- 6 Montironi R, Magi-Galluzzi C, Muzzonigro G, Prete E, Polito M and Fabris G (1994). Effects of combination endocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 47(10):906-913.
- 7 Civantos F, Marcial MA, Banks ER, Ho CK, Speights VO, Drew PA, Murphy WM and Soloway MS (1995). Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer* 75(7):1634-1641.
- 8 Bostwick DG and Meiers I (2007). Diagnosis of prostatic carcinoma after therapy. *Arch Pathol Lab Med* 131(3):360-371.
- 9 Epstein JI and Yang XJ (2002). Benign and malignant prostate following treatment. In: *Prostate Biopsy Interpretation*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, 209–225.
- 10 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.
- 11 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.

- 12 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.
- 13 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.
- 14 Trpkov K TJ, Kulaga A, Yilmaz A (2008). How much tissue sampling is required when unsuspected minimal prostate carcinoma is identified on transurethral resection. *Arch Path Lab Med.* 132:1313-1316.
- 15 World Health Organization (2016). *World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs.* Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC Press, Lyon, France.
- 16 Christensen WN, Steinberg G, Walsh PC and Epstein JI (1991). Prostatic duct adenocarcinoma. Findings at radical prostatectomy. *Cancer* 67(8):2118-2124.
- 17 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.
- 18 Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM and Bostwick DG (1995). Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 76:1035-1042.
- 19 Hansel DE and Epstein JI (2006). Sarcomatoid carcinoma of the prostate. A study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1316-1321.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A and Stattin P (2002). Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at transurethral resection. *Journal of Urology* 168(2):509-513.
- 23 Cuzick J, Fisher G, Kattan MW, Berney D, Oliver T, Foster CS, Moller H, Reuter V, Fearn P, Eastham J and Scardino P (2006). Long-term outcome among men with conservatively treated localised prostate cancer. *Br J Cancer* 95(9):1186-1194.

- 24 Eastham JA, Kattan MW, Fearn P, Fisher G, Berney DM, Oliver T, Foster CS, Moller H, Reuter V, Cuzick J and Scardino P (2008). Local progression among men with conservatively treated localized prostate cancer: results from the Transatlantic Prostate Group. *Eur Urol* 53(2):347-354.
- 25 Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK and Walsh PC (1981). Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol* 125(4):516-520.
- 26 Foucar E, Haake G, Dalton L, Pathak DR and Lujan JP (1990). The area of cancer in transurethral resection specimens as a prognostic indicator in carcinoma of the prostate: a computer-assisted morphometric study. *Hum Pathol* 21(6):586-592.
- 27 Rajab R, Fisher G, Kattan MW, Foster CS, Moller H, Oliver T, Reuter V, Scardino PT, Cuzick J and Berney DM (2011). An improved prognostic model for stage T1a and T1b prostate cancer by assessments of cancer extent. *Mod Pathol* 24(1):58-63.
- 28 Harnden P, Shelley MD and Clements H et al (2007). The prognostic significance of perineural invasion in prostate cancer biopsies. A systemic review. *Cancer* 109:13-24.
- 29 Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Montironi R, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR and ISUP Prostate Cancer Group (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol* 24:39-47.
- 30 Amin M.B., Edge, S., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* Springer, New York.
- 31 Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition.* Wiley-Blackwell.
- 32 Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT and Wheeler TM (2000). Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 24(6):859–863.
- 33 Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD and Koch MO (2005). Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 174(6):2181–2185.
- 34 Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT, Maschino AC, Savage CJ, Cronin AM, Scardino PT and

- Eastham JA (2011). Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 108:502-507.
- 35 May M, Kaufmann O, Hammermann F, Loy V and Siegsmund M (2007). Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 99(3):539-544.
- 36 Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, Bodo M, Calle-Rodrigue R, Henson DE, Mostofi FK, Seiffert J, Wojno K and Zincke H (1996). Staging and reporting of prostate cancer-sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 78(2):366–368.
- 37 Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M and Scardino PT (1998). Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 29(8):856–862.
- 38 Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J and Walsh PC (1996). Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 20(3):286–292.
- 39 Zhou M (2013). Intraductal carcinoma of the prostate: the whole story. *Pathology*. 45(6):533-539.
- 40 Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H and Rubin MA (2007). A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 131(7):1103-1109.
- 41 Guo CC and Epstein JI (2006). Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*. 19(12):1528-1535.
- 42 Kovi J, Jackson MA and Heshmat MY (1985). Ductal spread in prostatic carcinoma. *Cancer* 56(7):1566-1573.
- 43 McNeal JE and Yemoto CE (1996). Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 20(7):802-814.
- 44 Robinson BD and Epstein JI (2010). Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol* 184(4):1328-1333.
- 45 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.

- 46 Iczkowski KA, MacLennan GT and Bostwick DG (1997). Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 21(12):1489-1495.
- 47 Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ and Beach RA (2002). Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology* 60(5):851-854.
- 48 Mancuso PA, Chabert C, Chin P, Kovac P, Skyring T, Watt WH and Napaki S (2007). Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. *BJU Int* 99(1):49-52.
- 49 Cheville JC, Reznicek MJ and Bostwick DG (1997). The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol* 108(6):633-640.