

Âmbito

Este conjunto de dados foi desenvolvido para o exame de amostras obtidas por ressecção transuretral e enucleação (prostatectomia suprapúbica/simples/por via aberta) da próstata. Os elementos e os comentários associados aplicam-se aos carcinomas invasivos da glândula prostática. Os carcinomas uroteliais que surgem na bexiga ou na uretra são abordados num conjunto de dados separado.

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. A utilização de um formulário de requisição/pedido de patologia padrão, que inclua uma lista de verificação de informações clínicas importantes, é encorajada para ajudar a garantir que os dados clínicos relevantes são fornecidos pelos médicos com a amostra. Em geral, as informações acerca de achados patológicos em amostras anteriores ou de 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 no tecido prostático benigno. 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 é o facto de a ADT neoadjuvante poder aumentar o risco de se ignorar adenocarcinoma acinar em 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} No que diz respeito a biopsias de punção por agulha grossa, em amostras de ressecção transuretral ou enucleação colhidas após radioterapia ou terapêutica de privação androgénica, não se deverá classificar tumores que mostrem um efeito significativo do tratamento.⁹

A pontuação de Gleason do cancro da próstata em qualquer amostra anteriormente submetida

deve ser igualmente fornecida pelo médico, uma vez que permitirá avaliar qualquer progressão do tumor para um grau mais alto/estado mais indiferenciado, o que, por si só, pode ser importante para o prognóstico.

↑ Retroceder

Nota 2 — PSA sérico pré-intervenção (recomendado)

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-resecção transuretral/enucleação. A utilização de um formulário de requisição/pedido de análise patológica padrão, que inclua uma lista de verificação de informações clínicas importantes, é fortemente encorajada para ajudar a garantir que os dados clínicos relevantes são fornecidos pelos médicos com a amostra.

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 séricos de PSA e afetar a interpretação dos valores séricos de PSA para deteção do cancro da próstata.¹⁰⁻¹³

↑ Retroceder

Nota 3 — Estádio clínico (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Na grande maioria dos casos, estas intervenções são realizadas para alívio da hiperplasia prostática benigna quando não for previsível que exista cancro e o estágio clínico não seja aplicável; se, nesta situação, for detetado cancro no exame microscópico, este cancro será classificado na categoria T1. No reduzido número de casos em que a existência de cancro seja conhecida, pode ser feita uma ressecção transuretral da próstata para aliviar uma obstrução quando não for possível tratar o doente por outras intervenções. Nestes casos, o estágio clínico pode ser mais relevante.

↑ Retroceder

Nota 4 — Intervenção cirúrgica (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

As informações relativas à natureza da intervenção cirúrgica realizada são geralmente consideradas um item obrigatório nos conjuntos de dados da Colaboração internacional sobre a elaboração de relatórios de cancro (ICCR — International Collaboration on Cancer Reporting), uma vez que possibilita que os achados morfológicos sejam contextualizados.

↑ Retroceder

Nota 5 — Peso da amostra (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O peso da amostra é a melhor estimativa da quantidade de tecido ressecado e recebido pelo laboratório de patologia para exame, baseando-se as atuais linhas de orientação da colheita de amostras histológicas neste parâmetro.¹⁴ A amostra pode ser pesada no bloco operatório ou no laboratório de patologia.

↑ Retroceder

Nota 6 — Dimensões da amostra (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

As informações relativas ao tamanho da amostra recebida são geralmente consideradas como um item recomendado ou obrigatório nos conjuntos de dados da ICCR, uma vez que documentam o tecido efetivamente recebido pelo laboratório de patologia em que se baseiam as informações de diagnóstico e de prognóstico. As amostras de enucleação (prostatectomia suprapúbica/simples/por via aberta) são muitas vezes recebidas em fragmentos, sendo necessário medir apenas o(s) fragmento(s) maior(es).

↑ Retroceder

Nota 7 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

As informações relativas à natureza da intervenção cirúrgica efetuada são, em geral, considerados como um item recomendado nos conjuntos de dados da ICCR, uma vez que facilitam as revisões interna e externa dos casos. Apesar de, numa amostra de ressecção transuretral, um analisador não precisar de informações acerca da origem de cada bloco para fornecer uma opinião especializada informada, tais dados podem ser mais úteis em amostras de enucleação. Além disso, o registo da

origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para, por exemplo, testes imuno-histoquímicos adicionais 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.¹⁵ Outros tipos de carcinomas são mais raros, mas têm de ser registados se estiverem presentes porque algumas variantes, como o adenocarcinoma ductal, o carcinoma de pequenas células, o carcinoma sarcomatoide e o adenocarcinoma de tipo urotelial, têm um prognóstico significativamente pior.¹⁵⁻²¹ 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.¹⁵ 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^{a15}

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	

Descritor	Códigos ICD-0
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 com /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma in situ e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

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

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

↑ Retroceder

Nota 9 — Grau histológico (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O cancro da próstata em amostras de ressecção transuretral é classificado de acordo com princípios semelhantes aos das biopsias por agulha grossa uma vez que, como nas biopsias por agulha, na ressecção transuretral da próstata (TURP) não é feita a colheita da totalidade do tumor. Como na ressecção transuretral da próstata são colhidas amostras, principalmente da zona de transição, os cancros que surgem nesta região da próstata são sobrerrepresentados em amostras de TURP. Contudo, por vezes, é também feita a ressecção de tecido da zona periférica e cancros da zona periférica de grande dimensão podem envolver a zona de transição. Por conseguinte, as amostras de TURP incluem o mesmo espetro de cancros que as biopsias por agulha, apesar de terem uma distribuição diferente. Por exemplo, cancros da zona de transição pequenos e de baixo grau são mais frequentemente detetados pela TURP do que por biopsias por agulha.

Foi demonstrado que a pontuação de Gleason de cancros detetados na TURP é preditiva da sobrevivência específica do cancro^{22,23} e da progressão local.²⁴ A classificação do cancro em amostras de TURP não foi especificamente abordada na revisão de 2005 da International Society of Urological Pathology (ISUP — Sociedade Internacional de Patologia Urológica). Porém, num estudo, a pontuação de Gleason convencional foi comparada com a pontuação de Gleason modificada, incluindo o grau de Gleason mais alto, independentemente da quantidade.²² Ambas foram fatores preditivos independentes da sobrevivência específica do cancro em análises multivariáveis, embora a pontuação de Gleason convencional tenha demonstrado uma correlação ligeiramente mais forte com o desfecho. Não foram realizados estudos sobre a validade do sistema de classificação da ISUP de 2014 sobre o cancro detetado em TURP, mas não há motivos para assumir que esta classificação não seria válida quando aplicada a amostras de TURP. Além disso, o problema de como lidar com padrões terciários continua por resolver, uma vez que não existem atualmente evidências

suficientes que comprovem a sua validade. É, por conseguinte, necessário que o grau ISUP (grupo de graus) seja apresentado nos relatórios juntamente com a pontuação de Gleason. Foi descrito que a percentagem dos padrões 4 e 5 de Gleason era preditiva da sobrevivência específica do cancro, independentemente da pontuação de Gleason.²²

A TURP é por vezes efetuada por motivos paliativos em doentes com cancro da próstata avançado localmente. Estes cancros têm sido habitualmente tratados com terapêutica de privação androgénica, sendo um motivo comum para a TURP o facto de o tumor se ter tornado refratário às hormonas. É importante que a informação sobre o tratamento hormonal seja indicada no formulário de pedido. Cancros da próstata que apresentem sinais morfológicos de tratamento hormonal não devem ser classificados, porque o efeito do tratamento pode mimetizar um grau mais elevado.

Porém, estes tumores são quase invariavelmente cancros de alto grau. Os grupos de graus e as definições associadas são descritos na tabela 1.

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

Tabela 1: Sistema de classificação da ISUP, amostras de biopsia por punção com agulha grossa/fina e de TURP

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

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

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

 Retroceder

Nota 10 — Envolvimento do tecido prostático pelo tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Na classificação TNM, o cancro detetado acidentalmente é subestadiado em cT1a (cancro \leq 5%) e cT1b (cancro $>$ 5%) com base no envolvimento do tecido ressecado. Este subestadiamento é preditivo da progressão do cancro²⁵ e da sobrevivência específica da doença.^{26,27} A classificação TNM não especifica a forma como a extensão do tumor deve ser medida, mas a percentagem da extensão apresentada em relatório é frequentemente assumida como sendo calculada como a fração da área de tecido total nos cortes de tecido.

Foi recentemente proposto que deveria ser comunicada a percentagem do número de fragmentos de biopsia positivos para cancro em relação ao número total de fragmentos. Com este método, um envolvimento de 10% era um limite (“cut-off”) mais útil para previsão do desfecho do que 5%.²⁷ Espera-se que a percentagem se torne mais alta quando um fragmento de biopsia for considerado positivo, independentemente da extensão do envolvimento do cancro. A vantagem deste método é que é mais simples do que o cálculo da percentagem da área de tecido, embora também tenha um risco de sobre-estimativa quando apenas um foco diminuto de cancro está presente em vários fragmentos. É possível utilizar qualquer uma destas medidas, mas o método utilizado deve ser especificado no relatório. A percentagem de fragmentos de biopsia positivos não pode ser, obviamente, utilizada para amostras de prostatectomia por via aberta, devendo ser apresentada a percentagem do cancro na área de superfície total dos cortes de tecido.

Seja qual for o método utilizado, para fins práticos só é necessário calcular a extensão do envolvimento tumoral até aos 10% mais próximos ou, no caso de pequenos tumores, indicar se o tumor abrange $<$ 5% da amostra.

↑ Retroceder

Nota 11 — Invasão perineural (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A importância da invasão perineural em amostras da próstata de TURP ou enucleação é incerta e existe pouca literatura publicada específica sobre estes tipos de amostra em particular. Em biopsias de punção por agulha grossa, uma análise sistemática da literatura concluiu que o peso das evidências sugeria que em doença clinicamente localizada, a invasão perineural era um fator de prognóstico significativo para extensão extraprostática (EPE — extraprostatic extension) e recorrência local subsequente.²⁸ Consequentemente, pode ser importante, pelo que a invasão perineural deve ser registada quando presente em amostras de TURP e enucleação.

↑ Retroceder

Nota 12 — Invasão da vesícula seminal (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

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

A SVI é definida como o envolvimento da parede muscular da porção extraprostática da vesícula seminal.²⁹ Se estiver presente tecido da vesícula seminal com envolvimento tumoral, isto deve ser apresentado no relatório, uma vez que indica que o tumor pode ser classificado como pT3b no sistema de estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro)/Union for International Cancer Control (UICC — União Internacional para o Controlo do Cancro).^{30,31} Contudo, em amostras de TURP e de enucleação, é muitas vezes difícil distinguir entre tecido da vesícula seminal extraprostática e intraprostática ou do canal ejaculador, e é importante não interpretar a invasão das últimas duas estruturas como SVI, uma vez que o seu envolvimento por tumor não constitui doença pT3b. Se houver dúvidas quanto ao tecido envolvido representar a vesícula seminal extraprostática ou intraprostática/canal ejaculador, isto deve ser indicado no relatório e não deve ser apresentado o diagnóstico definitivo de SVI.

↑ Retroceder

Nota 13 — Invasão linfovascular (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

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

A invasão dos vasos linfáticos ou sanguíneos (ou seja, espaços de parede fina com revestimento endotelial) não é frequentemente identificada em amostras de ressecção transuretral ou enucleação e existe um reduzido número de dados publicados sobre a importância da LVI relacionada especificamente com o tecido obtido durante estes procedimentos. No entanto, existem evidências consistentes de que a LVI é um indicador de prognóstico independente importante do risco aumentado de recorrência após prostatectomia radical³²⁻³⁵; por conseguinte, se a LVI for identificada numa amostra de TURP/enucleação, poderá ser significativa e a sua presença deve ser registada. A presença de LVI não afeta a atribuição da categoria “T” AJCC/UICC.

↑ Retroceder

Nota 14 — Extensão extraprostática (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

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

A presença de envolvimento do músculo liso do colo vesical por carcinoma numa amostra de TURP pode indicar que o tumor será classificado, pelo menos, na categoria pT3a. É, tipicamente, um cancro de alto grau com infiltração entre feixes de músculo liso espessos e bem formados, com ausência de glândulas prostáticas ou estroma normais. Estes fragmentos de biopsia do colo vesical são muitas vezes misturados com outros que apresentam cancro da próstata ou apenas tecido prostático normal.

↑ Retroceder

Nota 15 — Carcinoma intraductal da próstata (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O carcinoma intraductal da próstata (IDC-P — intraductal carcinoma of the prostate) é um achado pouco comum em amostras de TURP, pelo que a sua ausência não tem de ser indicada explicitamente. Contudo, se o IDC-P estiver presente, deve ser registado, aplicando-se os seguintes comentários.

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

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

O IDC-P está fortemente associado a carcinoma da próstata invasivo de grande volume e alto grau e a doença metastática, pelo que a presença de IDC-P numa amostra de TURP, mesmo que não seja possível identificar carcinoma invasivo, obriga a mais exames ou a terapêutica definitiva (dependendo da situação clínica).⁴²⁻⁴⁴

Na reunião de consenso da ISUP (Chicago 2014), houve um forte consenso (82%) de que não se deveria atribuir um grau ISUP ou de Gleason ao IDC-P.⁴⁵

↑ Retroceder

Nota 16 — Patologia coexistente (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Em alguns casos, as decisões sobre a gestão clínica podem ser ajudadas pelo conhecimento de patologia coexistente, como neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (HGPIN — high grade prostatic intraepithelial neoplasia), atipia glandular suspeita de malignidade (proliferação atípica de pequenos ácinos), prostatite granulomatosa, etc.

Se um carcinoma estiver presente, a presença de HGPIN não é, em geral, significativa, exceto ocasionalmente em situações em que o carcinoma tenha uma extensão muito limitada. A neoplasia intraepitelial prostática de baixo grau não deve ser apresentada no relatório.

De igual modo, se um carcinoma estiver presente numa amostra, a presença de atipia glandular suspeita de malignidade (proliferação atípica de pequenos ácinos) não é, em geral, significativa, exceto talvez ocasionalmente em situações em que o carcinoma tenha uma extensão muito limitada. Em amostras de TURP onde não tenha sido identificado cancro, mas exista proliferação atípica de pequenos ácinos (ASAP — atypical small acinar proliferation), o risco de carcinoma presente em amostras subsequentes não é conhecido, mas em amostras de biopsia por agulha grossa é de aproximadamente 50%.⁴⁶⁻⁴⁹

Lesões da uretra prostática, p. ex., carcinoma urotelial *in situ* (CIS — urothelial carcinoma in situ), pólipos uretrais, adenoma nefrogénico, adenoma viloso, etc. devem ser registados se presentes.

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

↑ Retroceder

Referências

- 1 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.