

Lineamientos para el manejo, diagnóstico y reporte de cáncer de próstata en especímenes de prostatectomía radical

Álvaro Lezid Padilla Rodríguez*,**

RESUMEN

Con la amplia difusión de los métodos de detección temprana del cáncer de próstata como la determinación del antígeno prostático específico en suero, el ultrasonido y tacto rectal, la presentación clínica del cáncer de próstata se ha modificado considerablemente en los últimos años. Es así que cada vez con más frecuencia el patólogo se enfrenta a productos de prostatectomía radical en los cuales no es evidente un tumor macroscópico. El correcto informe de los hallazgos obtenidos del estudio histológico permite determinar el pronóstico individual de cada paciente posterior a la cirugía; así mismo seleccionar cuáles son candidatos a terapia adyuvante. Siendo actualmente el estándar de oro el manejo multidisciplinario de los pacientes y a manera que se van homogeneizando las formas de tratamiento de una misma enfermedad, es crucial que los Patólogos vayan uniformando la forma de trabajo y reporte para establecer una estrecha correlación con el resto del equipo de trabajo (urólogos, oncólogos, etc.). El propósito de este trabajo es proporcionar los lineamientos generales para el adecuado manejo de la prostatectomía en la forma de inclusión, reporte de los hallazgos histológicos y el análisis del valor pronóstico de cada uno de ellos.

Palabras clave: cáncer de próstata, prostatectomía.

ABSTRACT

The wide diffusion of the screening methods for prostate cancer as the prostatic specific antigen detection in addition to the transrectal ultrasound and digital rectal examination, has considerably modified the clinical presentation of the prostate cancer in the last years. Hence Pathologists are facing more frequently to radical prostatectomy specimens in which not always a macroscopic tumor is evident. The correct report of the histopathological findings allow to predict individual patient outcome after surgery as well as to select if a patient is prone to receive adjuvant therapy. Being the multidisciplinary approach of the patient the gold standard in new medicine, at the same time as the treatment options for a same disease are being standardized, it's crucial for Pathologists to uniform their manner of handling and reporting in order to establish a narrow correlation with the rest of the team work (Urologists, Oncologists, etc.). The purpose of this work is to provide the general lineaments for the accurate handling of prostatectomy specimens including sampling and reporting the findings as well as to analyze their prognostic value.

Key words: prostate, cancer, prostatectomy.

El cáncer de próstata es responsable de una elevada morbi-mortalidad en hombres y representa aproximadamente el 30% de todas las formas de cáncer y es culpable de alrededor del 14% de las muertes por cáncer en hombres.^{1,2} La incidencia de detección del cáncer de próstata ha incrementado sustancialmente en los últimos años en diversas partes del mundo. Esto debido a la amplia

difusión de métodos de valoración oportuna como la determinación de niveles séricos de Antígeno Prostático Específico (APE), el ultrasonido y tacto rectal. Lo cual ha llevado al incremento en la toma de biopsias con fines diagnósticos y que consecuentemente se traduce en un aumento sustancial en el número de prostatectomías radicales.

Esto significa que cada vez con más frecuencia el Patólogo se en-

frenta al reto de procesar y reportar productos de prostatectomía radical. La información emitida de este procedimiento es crucial ya que de ella se tomarán decisiones posteriores de terapia adyuvante ya sea radioterapia o terapia hormonal, además de establecer el pronóstico individual para cada paciente. Es por eso que el reporte de una prostatectomía debe incluir toda la información pronóstica de utilidad necesaria para el adecuado manejo del

* Departamento de patología quirúrgica, Centro Médico American British Cowdry, México, DF.

** Departamento de biología celular y tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México, DF.

Correspondencia: Dr. Álvaro Lezid Padilla Rodríguez. Departamento de patología. Centro Médico ABC, calle Sur 136 núm. 116, colonia Las Américas, CP 01120, México, DF. E-mail: apadillar@abchospital.com

Recibido: junio, 2008. Aceptado: junio, 2008.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

paciente. Sin embargo alcanzar este objetivo suena más fácil de lo que en realidad es, debido a que por mucho tiempo no ha existido un consenso en cuál sería la forma “ideal” para el adecuado manejo de estos especímenes de prostatectomías, que al mismo tiempo tenga una adecuada relación costo-beneficio-efectividad.

Es, por lo tanto, el motivo de este trabajo hacer una revisión de los lineamientos recomendables para procesar la glándula prostática con el fin de poder proporcionar la mayor información posible que al mismo tiempo sea de utilidad. Así mismo hacer énfasis en la importancia de cada uno de los parámetros que se deben tomar en cuenta al momento del diagnóstico.

Al igual que en cualquier otro órgano, conocer los datos clínicos previos del paciente es de gran utilidad para el patólogo. Aunque esto resulta ser en la mayoría de los casos un verdadero lujo, y la próstata no es la excepción, en donde si somos afortunados podemos agradecer la generosidad de contar por lo menos con el valor del antígeno prostático específico, lo cual ya es ganancia y nos permitirá hacer una correlación con nuestros hallazgos histológicos. Sin embargo de mayor trascendencia para el manejo de la pieza es el conocimiento del diagnóstico preciso de carcinoma en las biopsias previamente realizadas; ya que esto podría modificar un poco la forma de inclusión sabiendo si el carcinoma es uni o bilateral, y que zonas afecta (transición, central o periférica).

EVALUACIÓN MACROSCÓPICA

Es necesario familiarizarse con la anatomía de la próstata, sobretodo sabiendo que en ocasiones (y depen-

diendo de la habilidad del cirujano) podemos encontrar próstatas bastante deformadas por el procedimiento.

La glándula prostática es en realidad un conjunto de múltiples glándulas menores inmersas en un estroma fibromuscular que conforman un órgano irregularmente cónico de base superior (inmediatamente por debajo del cuello vesical) y vértice truncado inferior (ápex), pesa entre 20 a 40 gramos y está atravesada en todo su eje por la uretra.^{3,4} El modelo anatómico más ampliamente utilizado es el modelo zonal de Mc Neal que divide a la próstata en tres zonas que difieren no solo en su origen embrionario, sino también en su aspecto histológico y fundamentalmente en el tipo de patología a la que dan origen.⁴ Este modelo toma como punto central de guía a la uretra prostática, conducto con una orientación hacia abajo y adelante (de la base al ápex) y que presenta característicamente una angulación en su tercio medio a nivel del verumontanum de alrededor de 35° abierta adelante, lo cual permite dividirla en una mitad proximal y una mitad distal. Las glándulas que conforman la *Zona de Transición* rodean la mitad proximal de la uretra formando un canal abierto hacia delante, representa tan sólo el 5% del volumen glandular total, y es la zona de origen de la Hiperplasia Nodular Prostática y tan sólo un 20% de los carcinomas se originan en ella. Inmediatamente rodeando la zona de transición se encuentra la *Zona Central* en forma de un cono abierto hacia delante, representa alrededor del 25% del volumen glandular; la zona central está atravesada a cada lado por los conductos eyaculadores desde la base hasta su desembocadura en el verumontanum, provenientes de la unión

del conducto de la vesícula seminal y el conducto deferente; en ella se origina tan solo un 5% de los carcinomas de próstata. Por fuera se encuentra la *Zona Periférica* que conforma la mayor cantidad del volumen prostático y rodea por detrás y lateralmente a la zona central y a toda la extensión de la uretra distal; representa el 70% del volumen prostático y es el sitio de origen del 75% de los carcinomas de próstata. Finalmente por delante la próstata se encuentra cerrada por una pared fibromuscular anterior carente de glándulas (figura 1).

Los puntos de referencia más importantes para identificar la correcta posición anatómica de la próstata son la uretra y las vesículas seminales. Introduciendo una delgada guía a través de la uretra podremos orientarnos ya que uno de sus extremos (proximal) da acceso a la base de la próstata (que por lo general es de superficie más amplia), mientras el extremo opuesto (distal) nos da acceso al ápex (por lo general más estrecho); sin embargo puede llegar a deformarse por presencia de nódulos de hiperplasia prostática que incluso pueden protruir por uno u otro lado. Las vesículas seminales nos permiten aclarar el panorama ya que normalmente se encuentran fijas hacia la parte posterior de la base de la próstata. De este modo y para fines de inclusión de la pieza debemos identificar en la próstata una superficie anterior, una posterior, una lateral derecha, una lateral izquierda, la base y el ápex (figura 2).

Una vez orientada se debe describir la superficie, consignar si está integra o hay laceraciones producto del procedimiento ya que esto puede ser motivo de falsos márgenes positivos; especificar si la pieza incluye

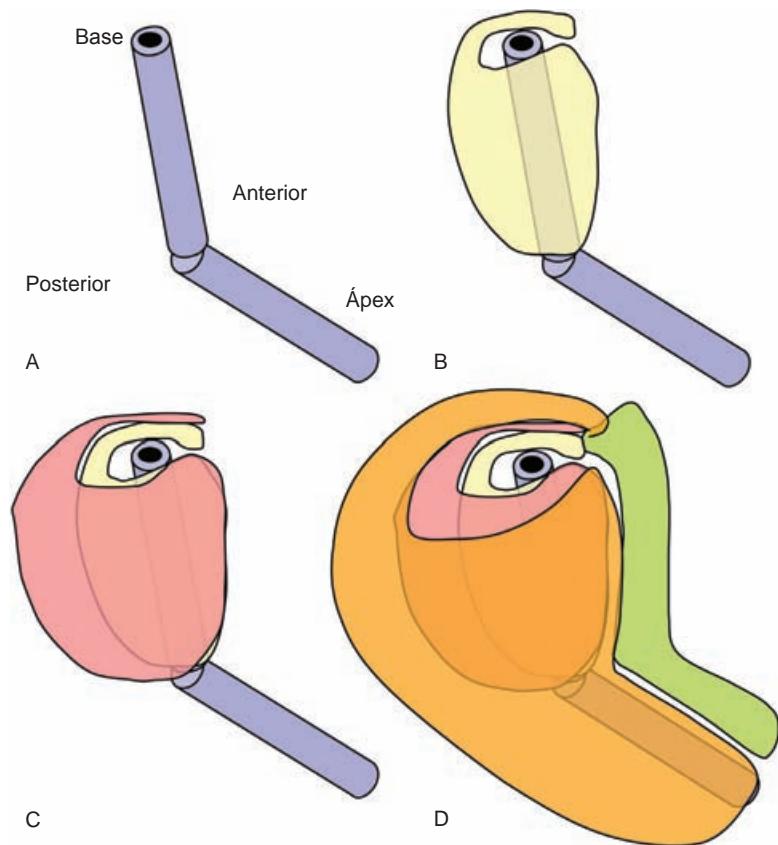
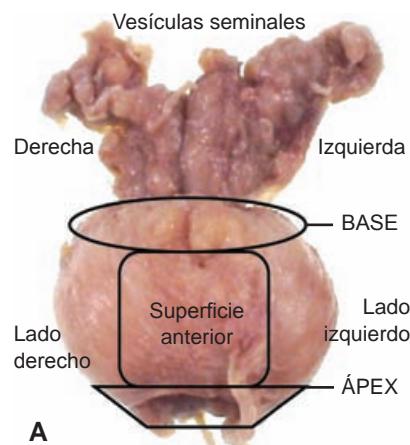


Figura 1. Modelo zonal de McNeal. A) uretra prostática. B) zona de transición. C) zona central. D) zona periférica y pared fibromuscular anterior.

ambas vesículas seminales y paquetes neurovasculares laterales, o presencia de nódulos macroscópicos. Hay que buscar intencionadamente zonas de induración a la palpación profunda sobretodo en correlación con él o los sitios en donde se diagnosticó cáncer en las biopsias previas.

Las dimensiones de la próstata deben incluir supero-inferior (sobre la superficie posterior desde la inserción de las vesículas seminales hasta la punta del ápex), lateral (sobre la base de la próstata), y antero-posterior (también sobre la base de la próstata). Se debe consignar también las dimensiones de ambas vesículas seminales. El peso de la próstata debe ser consignado una vez que se han

removido las vesículas seminales (ver más adelante).



Posteriormente es necesario que la próstata permanezca en fijación con formol amortiguado al 10% por lo menos unas 24 horas antes de su inclusión para facilitar los cortes y para una adecuada valoración macroscópica de los mismos.⁵⁻⁷ Debemos preservar la anatomía del órgano para lo cual se puede fijar sobre un molde de parafina con ayuda de alfileres, tratando de no lacerar el tejido. La cantidad de formol en el recipiente debe ser la adecuada para cubrir por completo el órgano. Solo con fines de investigación se puede obtener tejido en fresco del tumor macroscópicamente aparente, de lo contrario no se recomienda seccionar la próstata antes de la fijación, ya que puede alterar la evaluación de los márgenes quirúrgicos.⁸⁻¹¹

Una vez fijada se debe pintar toda la superficie de la próstata para una adecuada valoración de los márgenes quirúrgicos. Es recomendable utilizar varios colores para facilitar la orientación al momento de los cortes y durante la evaluación microscópica. En nuestro laboratorio utilizamos

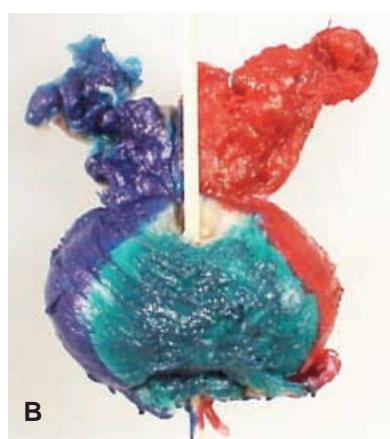


Figura 2. A) Aspecto macroscópico de la próstata y vesículas seminales. B) Superficie pintada de la próstata y vesículas seminales (color negro en toda la superficie posterior).

cuatro colores diferentes: Verde para la superficie anterior (incluida la parte anterior del ápex y de la base); Azul para el lado derecho (incluido el lado derecho del ápex), la mitad derecha de la base y toda la superficie anterior de la vesícula seminal derecha y el conducto deferente derecho; Rojo para el lado izquierdo (incluido el lado izquierdo del ápex), la mitad izquierda de la base y toda la superficie anterior de la vesícula seminal izquierda y el conducto deferente izquierdo; Negro para la superficie posterior de la próstata (incluida la parte posterior del ápex) y la superficie posterior de ambas vesículas seminales y los conductos deferentes (figura 2). La adhesión de la tinta al tejido se facilita humedeciendo un instante la próstata en ácido acético o solución de Bouin.

La determinación del estado de los márgenes es crucial, por lo que siempre es necesario pintar la superficie, la cantidad de colores que se utilicen solamente facilitan la orientación al momento del corte. De tal forma que si no se cuenta con varios colores, el empleo de al menos dos de ellos (para el lado derecho e izquierdo respectivamente) facilita su orientación; e incluso un solo color puede ser utilizado siempre y cuando no perdamos la relación anatómica al momento de incluir la próstata.¹²⁻¹⁴

INCLUSIÓN Y CORTE

Dado el incremento sustancial en número de prostatectomías, diversos protocolos han sido publicados por diferentes instituciones, con variaciones tanto en la forma de inclusión como en el número de cortes “ideal”, y la forma del reporte histopatológico



Figura 3. Cotes de las vesículas seminales.

co; los cuales se han ido modificando paulatinamente con el afán de proporcionar la mejor y más completa información posible.^{7,12,14-25}

Vesículas seminales

Una vez fijada y pintada la próstata deben separarse ambas vesículas seminales a la altura de la base. Las vesículas se seccionan en cortes perpendiculares al eje mayor desde su base hasta la punta, se estudia macroscópicamente cada uno de ellos y se incluirán los cortes transversales más próximos a la base (figura 3). Algunos protocolos sugieren seccionar las vesículas seminales en cortes longitudinales en dos mitades (anterior y posterior); sin embargo debido a que la detección del cáncer de próstata se está haciendo cada vez en estadios más tempranos, el hallazgo de tumor presente en vesículas seminales es cada vez menos frecuente. Esto, sumado a que la forma de diseminación más común a las vesículas seminales es por extensión directa,²⁶ nos permite detectar con efectividad la invasión incluyendo tan solo los cortes transversales más próximos a la base, sin necesidad de incluirla por

completo. Un estudio más exhaustivo podrá realizarse cuando hay evidencia de tumor macroscópico en la vesícula seminal, o cuando tenemos conocimiento de diagnóstico previo de carcinoma de próstata afectando la zona central, sabiendo que los conductos eyaculadores la atraviesan y podría haber diseminación por vía retrógrada a la vesícula seminal.

Ápex y base de la próstata

Tanto el ápex como la base de la próstata son verdaderos márgenes quirúrgicos, por lo que es recomendable incluirlos en su totalidad.

El ápex se debe separar del cuerpo de la próstata a una altura de 5 mm. con un corte perpendicular a la superficie posterior y seccionar de forma radial como si fuera un cono cervical (figura 4). Esto permite una más adecuada valoración de la superficie ya que el ápex es un sitio frecuente de márgenes positivos. No es recomendable incluir el margen apical como rasurado ya que al no ser una superficie plana (más bien cónica) el tratar de rebajar el corte para que salga completo puede ser causa de falsos márgenes positivos. Durante

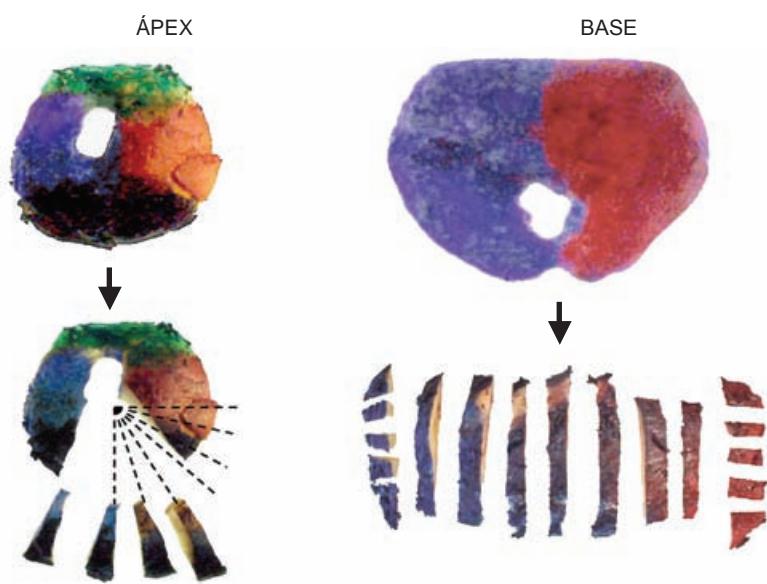


Figura 4. Cortes del ápex y la base.

la valoración histológica del ápex no es necesario inquietarse por encontrar urotelio ya que usualmente se retrae durante el procedimiento, además cuando hay tumor en el ápex frecuentemente afecta el tejido periuretral y no el urotelio propiamente dicho.

La base de la próstata representa el margen quirúrgico proximal. Se puede separar de la próstata haciendo un corte transversal delgado a 2 mm para incluirlo como rasurado, en este caso encontrar tumor a cualquier nivel será sinónimo de margen positivo. Sin embargo la base de la próstata tampoco es una superficie plana; además aunque no es el sitio más frecuente de margen positivo es uno de los sitios más comunes de extensión extraprostática del carcinoma, sobretodo en la superficie lateral, postero-lateral y posterior. De tal forma que es más aconsejable separar la base en un corte transversal entre 8 mm a 1 cm y realizar cortes en un plano sagital (de anterior a posterior) desde el lado izquierdo al lado derecho. A

su vez los cortes extremos de cada lado (derecho e izquierdo) pueden cortarse en forma perpendicular al borde lateral en un plano coronal para así valorar de forma más efectiva la presencia de tumor en tejidos blandos extraprostáticos (figura 4).

En ocasiones la base puede ser muy grande y en estos casos la decisión de incluirla en su totalidad puede modificarse en base a los hallazgos macroscópicos y los antecedentes de las biopsias previas. Cuando no hay evidencia de tumor macroscópico y

no hay antecedente de diagnóstico de carcinoma en la zona de transición en las biopsias previas, se recomienda incluir las mitades posteriores de cada uno de los cortes realizados y tan solo cortes representativos de la mitad anterior (derecha e izquierda).

Cuerpo de la próstata

El cuerpo de la próstata se debe seccionar transversalmente en cortes perpendiculares a la superficie posterior desde el ápex hacia la base a intervalos de 3 a 5 mm y colocarlos en forma secuencial para la valoración macroscópica (figura 5). Es necesario utilizar una cuchilla bien afilada para evitar desgarros de la superficie que puedan alterar la valoración de los márgenes, o en su defecto una rebanadora. Cuando se utiliza solo un color para pintar la superficie hay que ser cuidadoso en no perder la orientación de los lados.

La decisión de qué tanto es necesario incluir para estudio microscópico siempre ha sido controversial y está sujeto a los hallazgos macroscópicos que se puedan encontrar, pudiendo optarse por una inclusión total o una inclusión parcial. En un estudio realizado por la Sociedad Americana de Patólogos Clínicos se evidenció que

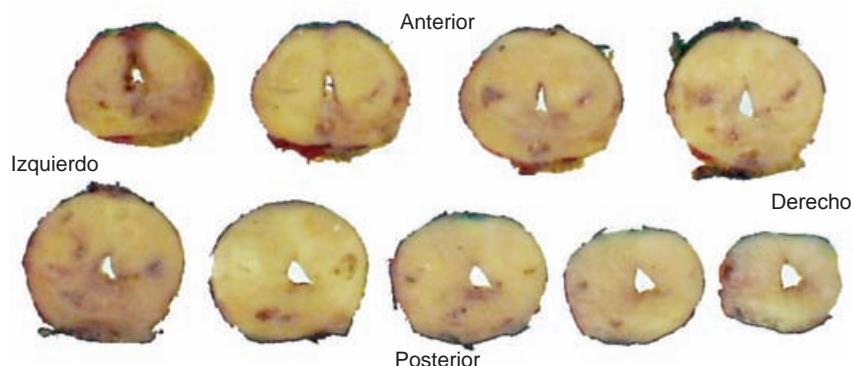


Figura 5. Cortes transversales del cuerpo de la próstata.

tan sólo el 12% de los laboratorios encuestados en Estados Unidos realizan la inclusión total de la próstata²⁷ siendo, claro está, la mayoría de ellos centros de enseñanza.

La inclusión de todas las secciones de la próstata nos proporcionará la información más completa del estado del cáncer; sin embargo esto genera un mayor número de laminillas por evaluar (en promedio de 25 a 40), lo cual se traduce en mayor costo del procedimiento y del tiempo necesario para su valoración, en cuyo caso será necesario considerar la relación costo-beneficio para cada laboratorio antes de tomar esta decisión. En nuestro laboratorio evaluamos las prostatectomías en su totalidad incluyendo cada corte transversal en cuadrantes, según el tamaño de la próstata.

La inclusión parcial cuando se realiza en forma sistemática proporciona la mayoría de la información pronostica necesaria para el adecuado manejo del paciente. Se han propuesto diversos métodos de inclusión parcial los cuales están sujetos a los hallazgos macroscópicos, los cuales han ido cambiando a medida que se ha ido modificando la presentación clínica del cáncer de próstata con el pasar del tiempo. Así por ejemplo años atrás la presentación clínica más común del cáncer de próstata era en forma de nódulos clínicamente aparentes al tacto rectal, tal como lo reportó Hall y col. en 1992 en donde casi el 90% de las prostatectomías se encontraban en estadios B (equivalentes a T2) y tan solo el 10% de los casos eran estadios A clínicamente inaparentes (hallazgos incidentales por biopsias, equivalentes a T1c); de tal forma que la mayoría de los productos de prostatectomía en ese entonces presentaban tumores

macroscópicamente aparentes.²⁸ Con la amplia difusión en los últimos años de los métodos de rastreo oportuno del cáncer de próstata, la forma de presentación clínica se ha modificado considerablemente; así por ejemplo Sehdev y col. en el año 2001 reportaron en una serie de prostatectomías que más del 50% de sus casos se presentaron clínicamente en estadios T1c y que hasta el 75% no presentaban tumor macroscópicamente aparente.²⁹ Actualmente la mayoría de las prostatectomías realizadas presentan tumores clínicamente inaparentes, detectados por biopsias con antígeno prostático elevado, por lo el hallazgo de tumor macroscópico es cada vez menos frecuente y la incidencia de tumor multifocal se va incrementando, y después de la evaluación histológica comúnmente se encuentra más carcinoma del aparentemente macroscópico.³⁰

Cuando el carcinoma es macroscópicamente evidente se observa como masas irregulares blanco-amarillentas de aspecto sólido en comparación con las áreas de aspecto esponjoso o quístico de la próstata no neoplásica. Sin embargo en muchos de los casos no hay diferencias sustanciales en el color de las áreas con cáncer de las que no lo tienen, y la palpación tampoco ayuda mucho en la próstata ya fijada; en estos casos es de mayor ayuda identificar zonas de asimetría comparando con la mitad contra lateral y con las diferentes secciones de la próstata (figura 6). En presencia de tumor macroscópicamente evidente es recomendable incluir todo el tumor junto con los márgenes quirúrgicos y el tejido extraprostático circundante, además de los correspondientes cortes de la base, el ápex y las vesículas

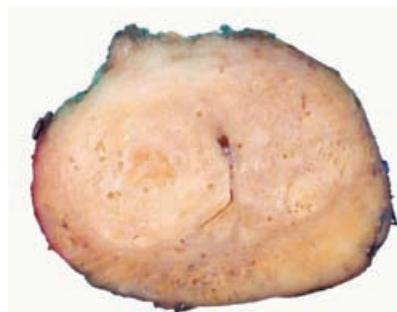


Figura 6. Aspecto macroscópico del cáncer de próstata. Observe la asimetría hacia la zona periférica postero-lateral derecha respecto del lado contralateral.

seminales. Cuando no hay tumor macroscópicamente evidente es recomendable incluir todas las mitades posteriores (cuadrantes posteriores) de la próstata ya que la mayoría de los carcinomas se originan de la zona periférica posterior y postero-lateral, adicionalmente se incluirá un corte de la mitad anterior (derecha e izquierda) ya que hasta el 20% de los carcinomas se originan en la zona de transición, sumado a los cortes correspondientes de la base, el ápex y las vesículas seminales. Con esta forma sistemática de inclusión parcial se llegan a detectar más del 90% de los casos de márgenes positivos y extensión extraprostática.^{15,28,29}

El uso de mapas gráficos de los cortes seriados de la próstata es de gran utilidad para documentar los hallazgos macroscópicos, así como para indicar la localización de los cortes incluidos y para documentar los hallazgos microscópicos de tal forma de tener una idea más real de la presentación topográfica del carcinoma (figura 7), en algunos centros se colocan las secciones transversales de la próstata sobre una tabla y se obtiene una fotocopia de los mismos sobre la cual se consigna toda esta información.^{11,15,25,31}

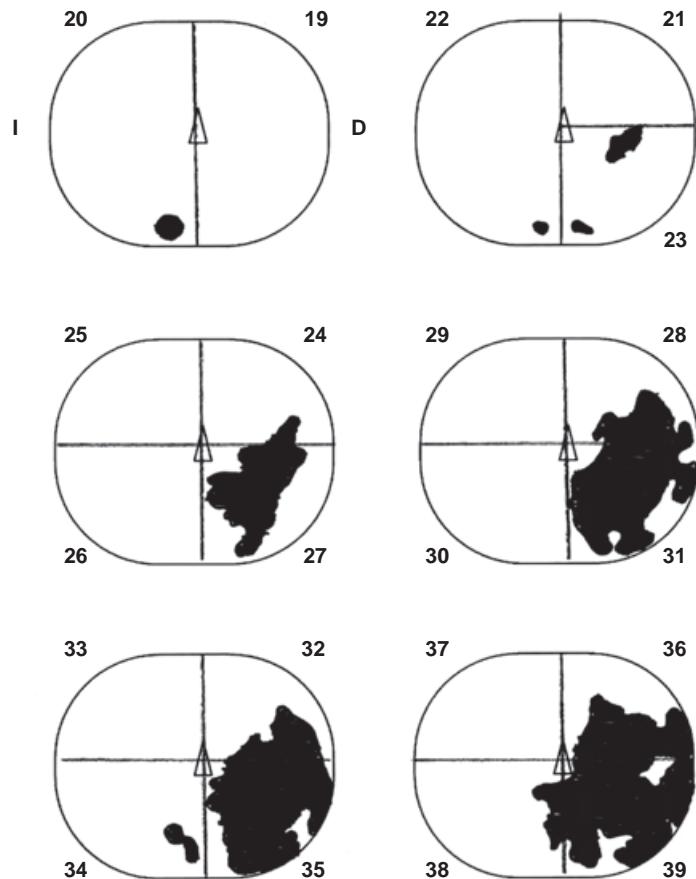


Figura 7. Hoja de inclusión de prostatectomías. Se consigna la secuencia de cápsulas incluidas y se grafican los resultados de la evaluación microscópica.

Una variante en la inclusión utilizada en algunos centros es el montaje de cortes enteros, procedimiento mediante el cual se incluye la totalidad de una sección transversal de la próstata en un solo bloque de parafina. Esta técnica nos permite evaluar en una sola laminilla todo un corte transversal de la próstata, de tal modo que facilita la evaluación microscópica del carcinoma en relación a la localización precisa y su relación con el tejido circundante (figura 8); así mismo reduce significativamente el número de laminillas por revisar. Sin embargo las desventajas de este procedimiento radican en que se

requiere de material especial adecuado (cápsulas, porta-objetos, cubre-objetos especiales) que son más costosos, además de personal técnico capacitado en

este tipo de procedimiento. Así mismo para un adecuado proceso se requiere que los cortes transversales sean más gruesos, de tal forma que este procedimiento no incrementa la detección de factores pronósticos adversos comparado con la inclusión convencional y, al contrario, se reduce un poco la eficacia en la detección de los márgenes quirúrgicos y la extensión extraprostática; finalmente estudios adicionales que se requieran como inmunohistoquímica son más difíciles.^{7,20,28}

REPORTE

El reporte histopatológico debe consignar toda la información relevante de importancia pronóstica, producto de la evaluación macro y microscópica de la próstata, lo que permite guiar la conducta terapéutica más apropiada a seguir posterior a la prostatectomía. En base a esto en 1999 bajo el auspicio del Colegio Americano de Patólogos un grupo multidisciplinario de expertos evaluaron los factores pronósticos conocidos en cáncer de próstata y los clasificaron en tres diferentes categorías³² mismas que han sido acogidas y estipuladas por el consenso de expertos de la Organización Mundial de la Salud del 2004 para los factores pronósticos y reporte del cáncer de próstata:^{15,33}

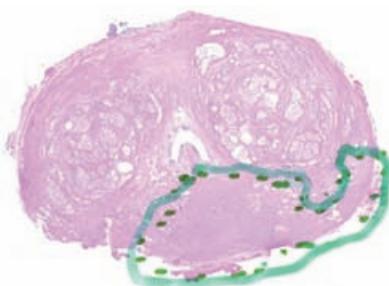


Figura 8. Montaje de un corte transversal completo de la próstata (H-E; cortesía del Dr. Alberto Ayala).

Categoría I: Aquellos factores que tienen una importancia pronóstica comprobada y que son de utilidad para el manejo clínico del paciente. En esta categoría se incluyen: Nivel de antígeno prostático específico sérico preoperatorio, grado histológico por suma de Gleason, estadio patológico (TNM), y estado de los márgenes quirúrgicos.

Categoría II: Factores que prometen ser pronósticos y predictivos y que han sido extensamente estudiados biológica y clínicamente, pero cuya importancia todavía debe ser validada en estudios multivariables grandes. En esta categoría se incluyen: tipo histológico, volumen tumoral, DNA ploidía.

Categoría III: Factores no suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico. En esta categoría se incluyen: invasión perineural, diferenciación neuroendocrina, densidad microvascular, características nucleares, marcadores de proliferación celular, y varios marcadores moleculares.

Un reporte histopatológico completo debería incluir todos aquellos factores pronósticos morfológicos que puedan obtenerse del adecuado procesamiento de la próstata independiente a la categoría que correspondan. La forma, cantidad y el orden en que se informen esta sujeto al sello personal de cada Patólogo o institución y en directa interrelación con los requerimientos del equipo multidisciplinario de trabajo (urólogos, oncólogos, etc.).

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Según la clasificación del carcinoma de próstata, sabiendo que alrededor del 95% de los casos corresponden a adenocarcinoma acinar convencional y el resto corresponde a cualquiera de sus variantes. Se requiere una minuciosa valoración para establecer una variante especial ya que en algunas de ellas el curso biológico difiere asociado a peor pronóstico respecto al adenocarcino-

ma convencional. En caso de presentar más de un tipo histológico es necesario consignarlos todos y tratar de estimar un porcentaje de cada componente. La clasificación del carcinoma de próstata es la siguiente:

- Adenocarcinoma acinar (convencional)

Variantes especiales:

- Adenocarcinoma de conductos prostáticos (ductal)
- Adenocarcinoma mucinoso (cloido)
- Carcinoma de células en anillo de sella
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma escamoso
- Carcinoma basaloide/adenoideo quístico
- Carcinoma urotelial (de células transisionales)
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma sarcomatoide
- Carcinoma tipo linfoepitelioma
- Carcinoma indiferenciado

GRADO HISTOLÓGICO

Sistema de Gleason

El grado histológico es uno de los factores pronósticos más importantes de agresividad y por lo tanto siempre debe ser reportado.^{12,15,16,32,33} Se utiliza el sistema de Gleason en base a las características morfológicas y arquitecturales ya bien establecidas³⁴⁻³⁶ (que no se comentarán aquí al no ser motivo de este trabajo), adjudicando la suma del patrón primario más el patrón secundario, sabiendo que si sólo existiera un patrón éste se duplicara en la suma. De tal forma que podríamos contar con una suma de Gleason que

va desde el 2 (1+1) hasta el 10 (5+5) con cualquiera de sus posibilidades matemáticas. Sin embargo aplicado a la realidad es bien sabido que en los productos de prostatectomía la gran mayoría de los carcinomas (entre el 80 y 90%) caen dentro del rango de suma de 5 a 7, siendo los extremos de bajo grado (Gleason suma 2 a 4) y de alto grado (Gleason suma 8 a 10) poco frecuentes, oscilando en incidencia del 2 al 10% respectivamente.³⁷

En el año 2005 el Consenso en el grado de Gleason del cáncer de próstata de la Sociedad Internacional de Patología Urológica señaló importante considerar ciertos aspectos para el reporte:³⁸

Urológica señaló importante considerar ciertos aspectos para el reporte:³⁸

En prostatectomías es muy frecuente que se identifiquen más de dos patrones de carcinoma al mismo tiempo (39) (patrón terciario) (figura 9). En estos casos y cuando el patrón terciario es de más alto grado (por ejemplo patrón primario 4, secundario 3 y terciario 5) se sabe que el tumor se comporta de forma un tanto más agresiva que si no existiera dicho patrón terciario, pero sin embargo no tan agresivo como lo sería una suma de 9 (4+5) por lo que no es necesario reemplazar el patrón terciario por el secundario (como se hace habitualmente en las biopsias), pero es importante hacer un comentario al respecto de su presencia.^{15,38,40}

Otro aspecto es cuando sólo existen dos patrones y el patrón secundario tiene una extensión limitada (de menos del 5%). En estos casos es recomendable consignar el patrón secundario en la suma de Gleason sólo

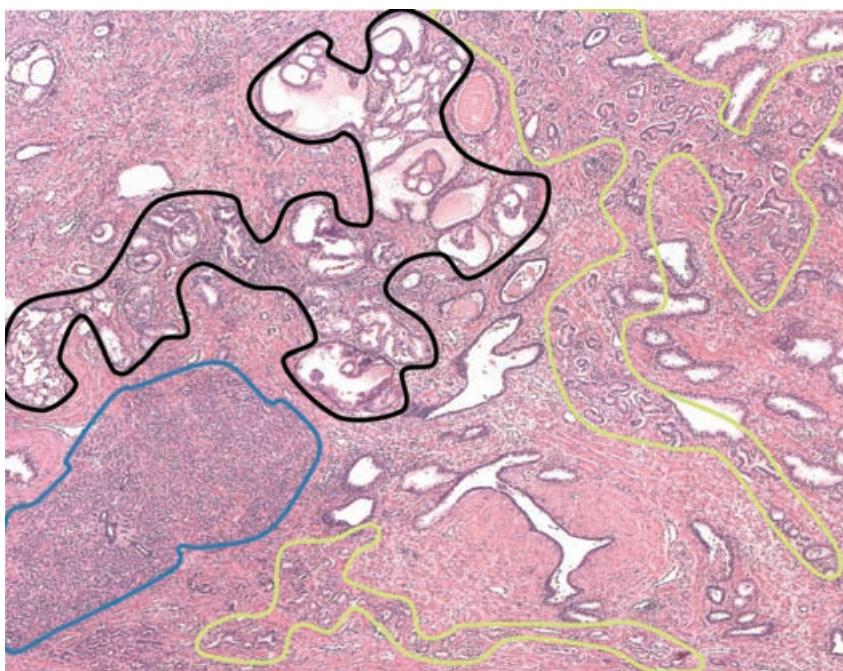


Figura 9. Tres patrones de Gleason simultáneos: amarillo, Gleason 3; negro, Gleason 4; azul, Gleason 5.

cuando éste sea de más alto grado que el primario (por ejemplo Gleason 3: 97% y Gleason 4: 3% = Suma de Gleason 7 [3+4]), y no así cuando el patrón secundario sea de menor grado que el primario, en cuyo caso se debe ignorar su presencia.

En esta era del antígeno prostático específico es frecuente encontrar más de un solo foco de carcinoma en una misma glándula⁴¹ en vez de un solo nódulo dominante. En estos casos es recomendable asignar una suma de Gleason independiente a cada nódulo tumoral, sobretodo si tienen patrones diferentes, e independientemente al tamaño se debe consignar el nódulo con suma de Gleason más alta. Esto es trascendental en el clásico ejemplo de que si tuviéramos un foco de carcinoma en la zona periférica de alto grado con patrón de Gleason 4, y al mismo tiempo un foco independiente de carcinoma de la zona

de transición con patrón de Gleason 2, de no considerarlos dos focos por separado estaríamos dando una suma de Gleason 6 (4+2 o 2+4) cuando en realidad ese carcinoma se va a comportar en base al foco de más alto grado, por lo que lo correcto es considerarlo como un carcinoma de alto grado con suma de Gleason 8 (4+4) con un foco adicional de carcinoma de la zona de transición con suma de Gleason 4 (2+2).

Finalmente es importante comentar que en pacientes que han sido tratados previamente con terapia hormonal neoadyuvante no se recomienda consignar el grado de Gleason ya que el carcinoma se distorsiona en su arquitectura por este tipo de tratamiento dando un aspecto artificial de más alto grado. En estos casos hay que hacer un comentario del porque no se establece el Gleason.^{15,42,43}

LOCALIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Se ha sugerido que los carcinomas de la zona de transición se asocian a mejor pronóstico que los de la zona periférica probablemente por la mayor distancia a la cápsula, sin embargo actualmente se sabe que la localización del tumor por sí sola no es un factor pronóstico independiente.⁴⁴⁻⁴⁶ No obstante es recomendable consignar en el reporte la localización del carcinoma en la próstata ya sea por cuadrantes, o por distribución zonal, para lo cual son de utilidad las gráficas que previamente se realizan durante la inclusión, ya que en ellas graficamos los focos de cáncer que se ven al examen microscópico de tal forma que se tiene una idea más real del estado del cáncer en esa próstata. Es importante determinar si es un solo foco o son varios focos separados, estableciendo cual es el nódulo dominante (por la suma de Gleason más alta) y si se extiende hacia la base o al ápex. Nosotros consignamos la localización según afecte la topografía zonal ya sea como Zona de Transición (derecha o izquierda) o Zona Periférica (Antero-lateral, lateral, postero-lateral y posterior derecha e izquierda respectivamente) (figura 10).

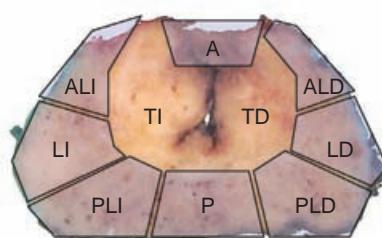


Figura 10. Distribución zonal de la próstata (A: anterior, L: lateral, P: posterior, T: transición, D: derecho, I: izquierdo).

Es importante también determinar en el reporte histopatológico una estimación del volumen de carcinoma presente, y aunque por si solo no es un factor pronóstico independiente el volumen tumoral correlaciona con la suma de Gleason, el estadio patológico, estado de los márgenes quirúrgicos y progresión de la enfermedad.^{15,47} Existen diversas formas para estimar la cantidad de volumen tumoral, las cuales van desde la simple inspección visual expresada en porcentaje, el diámetro del foco más grande de carcinoma, el número de cápsulas afectadas, análisis por rejillas especiales, hasta incluso análisis morfométrico asistido por programas de computación.⁴⁷⁻⁵³ Nosotros consignamos como cuantificación del tumor el diámetro mayor del o los focos de carcinoma junto con el porcentaje de afección de la próstata a la inspección visual en base a las gráficas de la hoja de inclusión.

Extensión extraprostática

Definida como la extensión del carcinoma más allá de los confines de la próstata, es un factor pronóstico importante ya que su presencia modifica la estadificación (ver más adelante). Su incidencia oscila entre el 43-66% y su hallazgo es más común en región posterior y postero-lateral; corre-

laciona con grado histológico alto, mayor volumen tumoral y el estado de los márgenes quirúrgicos, y se asocia con incremento en el riesgo de recurrencia y disminución en la sobrevida general.^{37,54-56}

Se prefiere el término de EEP en lugar de “penetración”, “invasión”, “perforación” o “trasgresión” capsular; debido a que en la próstata no existe una verdadera cápsula completa bien definida.⁵⁷ Se refiere como cápsula a una banda de tejido fibroconectivo entre el estroma prostático más condensado y tejido conectivo extraprostático más laxo. Como tal es más evidente hacia la región postero-lateral, y está ausente en sitios como la base y la región anterior en donde el parénquima glandular se entremezcla con el músculo liso, y en el ápex donde se entremezcla con fibras de músculo esquelético; y en donde encontrar cáncer no es sinónimo de EEP.

Existen tres marcadores morfológicos para su identificación (figura 11): 1) todo foco de cáncer entre o más allá del plano del tejido adiposo (más común en región posterior y postero-lateral), ya que el tejido adiposo no es parte del estroma prostático; 2) todo foco de cáncer rodeando grandes haces neurovasculares (más común en región postero-lateral);

3) todo foco de cáncer más allá de los confines de la próstata glandular normal (más común en base, región anterior y ápex en donde casi no hay tejido adiposo ni grandes haces neurovasculares). En estos casos es conveniente trazar una línea imaginaria que marque el límite de las glándulas que estamos seguros que no son neoplásicas, así cualquier foco de cáncer por fuera de esta línea se considera como EEP.

En el reporte se deberá consignar si está presente o no, localización, y determinar si es focal o extensa (o establecida); ya que pacientes con EEP focal tienen un pronóstico más favorable que pacientes con EEP extensa.⁵⁵ Aunque su definición es subjetiva, se considera focal cuando abarca una extensión igual o menor a dos campos de alto poder (40x).^{1,55}

Invasión a vesículas seminales

Se define como la presencia de focos de carcinoma en la pared muscular de la vesícula seminal (figura 12). Su hallazgo es un factor pronóstico adverso independiente, modifica el estadio patológico, se asocia a mayor riesgo de progresión, falla bioquímica post prostatectomía, y puede ser determinante para incorporar radioterapia adyuvante. Correlaciona con carcinomas de alto grado, mayor volumen

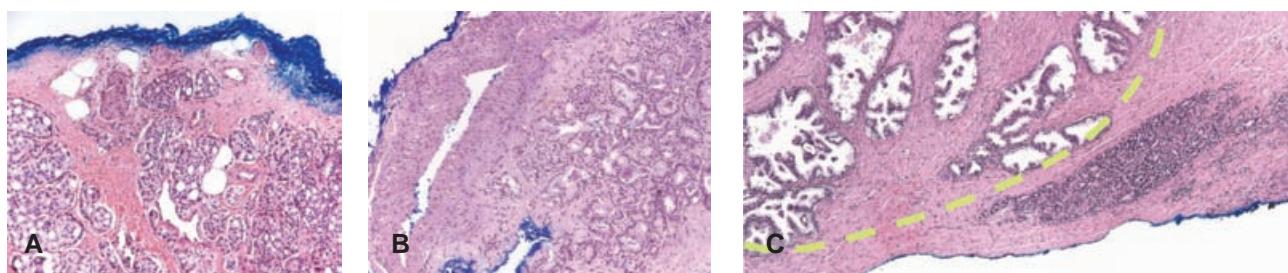


Figura 11. Extensión extraprostática. A) Cáncer entre tejido adiposo. B) Cáncer a nivel de haces neurovasculares grandes. C) Cáncer fuera de los límites de glándulas normales.

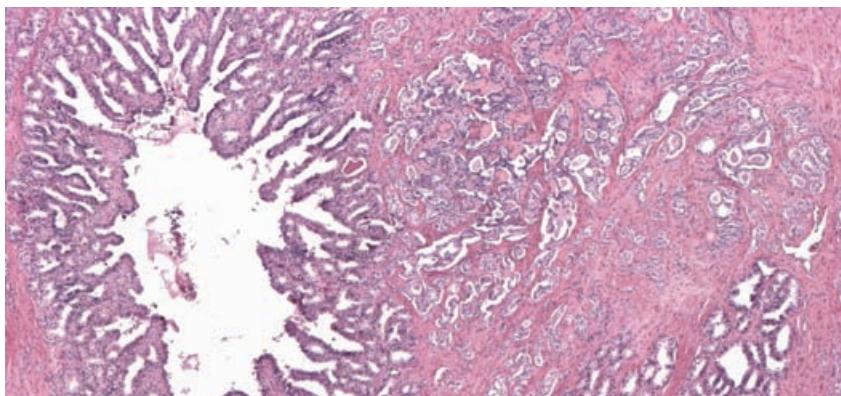


Figura 12. Invasión a vesícula seminal. Carcinoma en la pared muscular.

tumoral y estado de los márgenes quirúrgicos. Su incidencia se reporta entre el 6% en carcinomas estadio clínico T1, pero llega a alcanzar hasta el 67% en tumores clínicamente fuera de la próstata.^{26,37,58-60}

Los patrones anatómicos de diseminación a la vesícula seminal son de tres tipos: 1) extensión directa del carcinoma en la base de la próstata al tejido periprostático seguido de penetración a la pared vesical (la forma más común); 2) siguiendo la dirección del conducto eyaculador en forma retrógrada (principalmente en carcinomas que afectan la zona central); 3) depósitos aislados en la punta de la vesícula seminal sin conexión directa al foco de carcinoma (la forma más rara, probablemente por diseminación linfática).²⁶

ESTADIFICACIÓN

En base a los hallazgos obtenidos de la evaluación macro y microscópica se debe consignar la estadificación patológica valorando el tumor primario, ganglios linfáticos (en caso que los envíen) y metástasis a distancia, según el sistema TNM para la estadificación de los tumores.⁶¹ Es importante recalcar que en la estadifi-

cación patológica del tumor primario no existe la categoría T1, ya que es solamente una categoría clínica en base a los resultados de resección transuretral o biopsias de próstata.

Tumor primario (pT):

pT2: Tumor confinado a la próstata

- a) pT2a: afecta la mitad o menos de un lóbulo.
- b) pT2b: afecta más de la mitad de un lóbulo, pero no los dos.
- c) pT2c: afecta ambos lóbulos.

pT3: El tumor que se extiende más allá de la próstata.

- a) pT3a: extensión extraprostática.
- b) pT3b: invasión hacia las vesículas seminales.

pT4: Tumor que fija o invade las estructuras adyacentes: cuello vesical, recto y pared pélvica.

Ganglios linfáticos regionales (N):

NX: ganglios no valorables.

N0: sin metástasis ganglionar regional.

N1: metástasis en los ganglios regionales.

Metástasis a distancia (M):

MX: no valorable.

M0: sin metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

a) M1a: en los ganglios linfáticos no regionales.

b) M1b: en los huesos.

c) M1c: en otros sitios.

MÁRGENES QUIRÚRGICOS

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos es un factor pronóstico adverso sobretodo en estudios multivariados. Junto con la invasión a vesículas seminales influyen en la decisión de tratamiento adicional (radioterapia adyuvante). Correlaciona con grado histológico alto, mayor volumen tumoral y estadio patológico, así como con mayor progresión de la enfermedad.^{15,62-64}

Su hallazgo es más frecuente en el ápex debido a la dificultad que a este nivel se tiene en cuanto a la técnica quirúrgica. Su incidencia oscila alrededor del 28%, sin embargo estas cifras dependen de diversos factores como el estadio clínico del cáncer, la misma técnica de inclusión de la prostatectomía y además es cirujano-dependiente ya que pueden ir desde el 10 al 48% dependiendo tanto de la técnica quirúrgica utilizada como de la experiencia del cirujano.⁶³⁻⁶⁶

Se define como margen positivo cuando se encuentran células tumorales en contacto directo con la superficie con tinta (figura 13), y margen negativo cuando no están presentes en la tinta, aún que se encuentre separada por tan solo algunas fibras colágenas. De tal forma que términos como “tumor muy cercano” o “próximo” o “a escasas micras” deben evitarse y ser simplemente

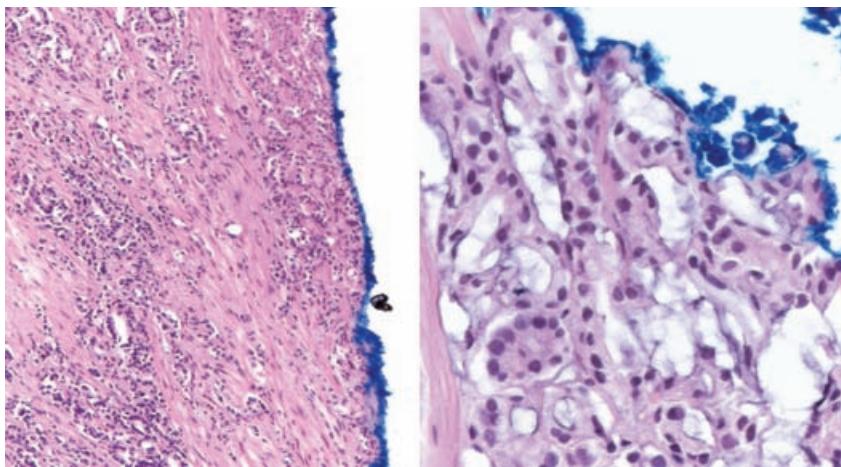


Figura 13. Margen quirúrgico positivo. Glándulas neoplásicas en contacto directo con la tinta.

considerados como márgenes negativos.^{12,15,16,67,68}

La presencia de márgenes positivos no debe ser interpretada como extensión extraprostática ya que es posible encontrar margen positivo en un cáncer que este todavía confinado dentro de la próstata.

Se debe consignar en el reporte entonces el estado de los márgenes quirúrgicos, junto con su localización y su extensión en caso de ser positivos.

Invasión perineural

La invasión perineural es un hallazgo común en productos de prostatectomía por cáncer de próstata, su incidencia se ha reportando entre el 79 hasta el 90%.^{69,70} Aunque correlaciona con mayor suma de Gleason, volumen tumoral, estadio patológico, EEP y mayor incidencia de márgenes positivos,^{69,71} su valor pronóstico independiente permanece siendo controversial, ya que algunos estudios afirman que es un predictor independiente de progresión, mientras que otros cuestionan su valor pronóstico en estudios multivariables.^{69,72-74}

Morfológicamente para considerar como verdadera invasión perineural es requisito observar las glándulas neoplásicas rodeando la totalidad de la circunferencia de los fascículos nerviosos (figura 14), ya que está bien descrita la presencia de glán-

das prostáticas benignas en contacto directo o incluso rodeando parcialmente fascículos nerviosos sin que se consideren invasión perineural.⁷⁵

Invasión vascular

Su incidencia oscila entre el 14 al 51% de los casos.^{76,77} Algunos estudios indican que debe ser considerado como un factor independiente de progresión de la enfermedad, por lo tanto es un hallazgo que debe ser reportado.⁷⁷⁻⁷⁹ Su identificación se basa en la presencia de células neoplásicas dentro de espacios pequeños recubiertos por una capa simple de células endoteliales sin evidencia de pared muscular (Figura 15); y debe diferenciarse de grupos pequeños de carcinoma dentro de espacios sin endotelio productos de la retracción del estroma por el procesamiento (como se observa en ocasiones en

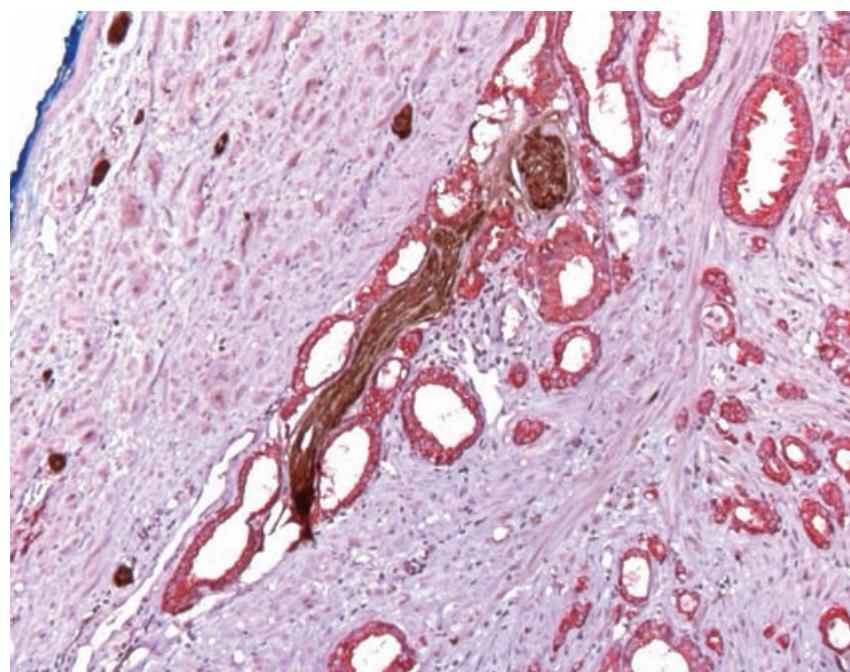


Figura 14. Invasión perineural. Glándulas neoplásicas rodeando toda la circunferencia del nervio (inmunohistoquímica –doble marcación: queratina AE1/3 en rojo, PS-100 en café).

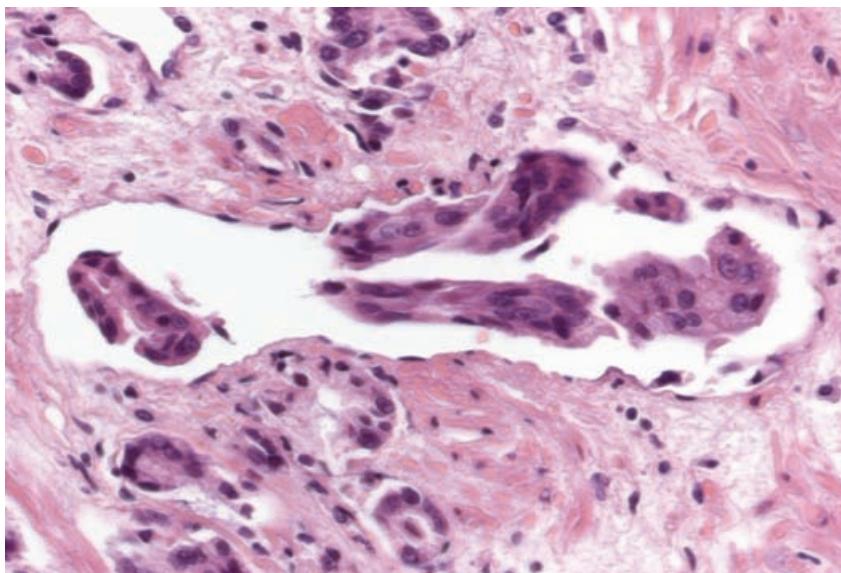


Figura 15. Invasión vascular. Células neoplásicas dentro de espacios recubiertos por endotelio.

carcinomas de próstata sobretodo con patrón de Gleason 3).

HALLAZGOS ADICIONALES

Todo hallazgo adicional debe ser consignado en el reporte histopatológico, incluyendo Neoplasia Intraepitelial Prostática de alto grado focal o extensa y si esta en relación al carcinoma o distante, y procesos benignos como hiperplasia nodular, metaplasias, etc.

CONCLUSIÓN

A medida que se vayan estandarizando los protocolos de trabajo para una misma enfermedad en diferentes centros de diagnóstico, nos permitirá intercambiar conocimientos con el afán de entender con más precisión el estado real de dicha enfermedad. Así mismo nos permite intervenir de la forma ideal en nuestro campo de trabajo al manejo integral de un paciente, en este caso con cáncer de próstata.

REFERENCIAS

- Mazzucchelli R, Santinelli A, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol Int* 2002;68(4):209-15.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):33-64.
- Partin AW, Coffey DS. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. eds. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders 2002;pp:1237-96.
- McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 1981;17[Suppl 3]:11-16.
- Hoedemaeker RF, Ruijter ETG, van der Kwast TH, Ruizeveld-de Winter JA, van der Kaa CA. Processing radical prostatectomy specimens: a comprehensive and standardized protocol. *J Urol Pathol* 1998;9:211-22.
- Schmid HP, McNeal JE. An abbreviated standard procedure for accurate tumor volume estimation in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1992;16(2):184-91.
- Cohen MB, Soloway MS, Murphy WM. Sampling of radical prostatectomy specimens. How much is adequate? *Am J Clinical Pathol* 1994;101(3):250-2.
- Bova GS, Fox WM, Epstein JI. Methods of radical prostatectomy specimen processing: a novel technique for harvesting fresh prostate cancer tissue and review of processing techniques. *Mod Pathol* 1993;6(2):201-7.
- Walton TJ, McCulloch TA, Rees RC, Bishop MC. Obtaining fresh prostate cancer tissue for research: a novel biopsy needle and sampling technique for radical prostatectomy specimens. *Prostate* 2005;64(4):382-6.
- Furman J, Murphy WM, Rice L, Drew PA, Narayan P. Prostatectomy tissue for research: balancing patient care and discovery. *Am J Clin Pathol* 1998;110(1):4-9.
- Wheeler TM, Lebovitz RM. Fresh tissue harvest for research from prostatectomy specimens. *Prostate* 1994;25(5):274-9.
- Montironi R, Mazzucchelli R, Kwast T. Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch* 2003;442(3):211-7.
- Bostwick DG, Montironi R. Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. *Virchows Arch* 1997;430(1):1-6.
- Epstein JI. The evaluation of radical prostatectomy specimens. Therapeutic and prognostic implications. *Pathol Annu* 1991;26(Pt 1):159-210.
- Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(3):303-17.
- Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(7):936-46.
- Ventura L, De Vito M, Leocata P, Ventura T. An original protocol for standardized histopathology reporting of prostate carcinoma. *Arch Ital Urol Androl* 2003;75(4):208-13.
- Montironi R, van der Kwast T, Boccon-Gibod L, Bono AV. Handling and pathology reporting of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2003;44(6):626-36.
- Mazzucchelli R, Montironi R, Preziosi D, Bono AV, Ferrari P, et al. Surgical pathology examination of radical prostatectomy specimens. Updated protocol based on the Italian TAP study. *Anticancer Res* 2001;21(5):3599-607.

20. Hollenbeck BK, Bassily N, Wei JT, Montie JE, Hayasaka S, et al. Whole mounted radical prostatectomy specimens do not increase detection of adverse pathological features. *J Urol* 2000;164(5):1583-6.
21. Sark WA, Grignon DJ. Prostate. Practice parameters, pathologic staging, and handling radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am* 1999;26(3):453-63.
22. Imperato PJ, Waisman J, Nenner RP. Radical prostatectomy specimens among Medicare patients in New York State: a review of pathologists reports. *Arc Pathol Lab Med* 1998;122(11):966-71.
23. Amin MB, Grignon D, Bostwick D, Reuter V, Troncoso P, et al. Recommendations for reporting resected prostatic carcinomas with commentary. *Pathol Case Rev* 1998;3:223-32.
24. ADASP (Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology). Recommendations for the reporting of resected prostate carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1996;105(6):667-70.
25. Henson DE, Hutter RVP, Farrow G. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the prostate gland. A publication of the cancer committee, College Of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(8):779-83.
26. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seal-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1993;17(12):1252-61.
27. True LD. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice survey by American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol* 1994;102(5):572-9.
28. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. *Am J Surg Pathol* 1992;16(4):315-24.
29. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (Stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001;32(5):494-9.
30. Renshaw AA. Correlation of gross morphologic features with histologic features in radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998;110(1):38-42.
31. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, Bodo M, Calle-Rodriguez R, et al. Staging and reporting of prostate cancer—sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 1996;78(2):366-8.
32. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):995-1000.
33. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):34-63.
34. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125-8.
35. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinomas by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.
36. Epstein JI, Algaba F, Allsbrook JWC, et al. Acinar adenocarcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2004;pp:179-84.
37. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-65.
38. Epstein JI, Allsbrook JWC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42.
39. Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 1994;43(1):60-67.
40. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):394-8.
41. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;60(2):264-9.
42. Bullock MJ, Srigley JR, Klotz LH, Goldenberg SL. Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *Am J Surg Pathol* 2002;26(11):1400-13.
43. Vaillancourt L, Tetu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, et al. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma: a randomized study. *Am J Surg Pathol* 1996;20(1):86-93.
44. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992;23(3):258-66.
45. Augustin H, Hammerer PG, Blonski J, Graefen M, Palisaar J, et al. Zonal location of prostate cancer: significance for disease-free survival after radical prostatectomy? *Urology* 2003;62:79-85.
46. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Irani J, De La Taille A, et al. Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. *Eur Urol* 2003;43(1):39-44.
47. Carvalhal GF, Humphrey PA, Thorson P, Yan Y, Ramos CG, Catalona WJ. Visual estimate of percentage carcinoma is an independent predictor of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2000;89(6):1308-14.
48. Ramos CG, Roehl KA, Antenor JA, Humphrey PA, Catalona WJ. Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically organ confined prostate cancer. *J Urol* 2004;172(1):137-40.
49. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jiroutek M, Chung A, D'Amico AV. 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* 1999;111(5):641-4.

50. Jones EC. Resection margin status in radical retropubic prostatectomy specimens: relationship to type of operation, tumor size, tumor grade and local tumor extension. *J Urol* 1990;144(1):89-93.
51. Humphrey PA, Vollmer RT. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Mod Pathol* 1997;10(4):326-33.
52. Chen ME, Johnston D, Reyes AO, Soto CP, Babaian RJ, Troncoso P. A streamlined three-dimensional volume estimation method accurately classifies prostate tumors by volume. *Am J Surg Pathol* 2003;27(10):1291-301.
53. Trpkov K, Warman L. Use of digital maps and sampling of radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(12):1751-2.
54. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20(3):286-92.
55. Wheeler TM, Dillioglul O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostatic cancer. *Hum Pathol* 1998;29:856-62.
56. Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, Frohmuller HG, Schroeder FH, et al. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. Multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1996;276(8):615-9.
57. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13(1):21-27.
58. Debras B, Guillonneau B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen: rationale for seminal vesicle biopsies. *Eur Urol* 1998;33(3):271-7.
59. Tefilli MC, Gheiler EL, Tiguet R, Banerjee M, Sakr W, et al. Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;160(3 Pt 1):802-6.
60. Epstein JI, Partin AW, Potter SR, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 2000;56(2):283-8.
61. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
62. Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am J Surg Pathol* 1990;14(7):626-32.
63. Emerson RE, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):225-9.
64. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903-07.
65. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2292-5.
66. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154(5):1818-24.
67. Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am* 1996;23(4):651-63.
68. Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998;160(2):299-315.
69. Ng JC, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2249-51.
70. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994;18(8):796-803.
71. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1993;17(4):336-41.
72. Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE. Perineural invasion and Gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA <10 ng/mL treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(5):1087-92.
73. Endrizzi J, Seay T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *BJU Int* 2000;85(6):696-8.
74. Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol* 1997;21(12):1496-500.
75. Ali TZ, Epstein JI. Perineural involvement by benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1159-63.
76. Bahnsen RR, Dresner SM, Gooding W, Becich MJ. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1989;15(2):149-55.
77. McNeal JE, Yemoto CE. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20(11):1351-60.
78. van den Ouden D, Hop WC, Krans R, Schröder FH. Tumor control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1997;79(2):203-11.
79. De la Taille A, Rubin MA, Buttyan R, Olsson CA, Bagiella E, et al. Is microvascular invasion on radical prostatectomy specimens a useful predictor of PSA recurrence for prostate cancer patients? *Eur Urol* 2000;38(1):79-84.