

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Preparación y manejo de especímenes en prostatectomía radical: revisión de la literatura y recomendaciones actuales

Preparation and handling of radical prostatectomy specimens: review of the literature and current recommendations

Diego Camacho-Nieto¹, Carmel Roa², Mario Melo², Marino Cabrera³, Byron López de Mesa³, Jorge Forero³, Fabián Godoy³, Rodolfo Varela⁴

Fecha de sometimiento: 05/07/2021, fecha de aceptación: 26/11/2021

Disponible en internet: 26/09/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.813>

Abstract

Radical prostatectomy is the standard surgical management for patients with localized prostate cancer, once this procedure has been carried out, all the tissue samples obtained (prostate, seminal vesicles and lymph nodes) are taken for histopathological analysis. The result of the pathological study is the most important parameter in cancer treatment, it will determine adjuvant treatments and the rates of biochemical recurrence-free survival, cancer-specific and global survival.

Given the clinical importance of adequately processing the specimens, an adequate pathology report, there are multiple guidelines that summarize the way of handling and reporting radical prostatectomy specimens. However, recent literature considers details of the processing of the samples and the reporting of findings that have a significant impact on adverse cancer outcomes (for example: marking of the prostate, characteristics of positive margins, focal extra prostatic extension, pT2 sub classification, pT2+ concept, lymph node characteristics, among others). In Colombia there is no consensus about which of the international guidelines are more adapted to the characteristics of our environment, and the details that are mentioned in recent literature are not systematically taken into account in local reports.

In this scenario of academic absence, the following article compiles a narrative review of all the existing information about the processing and reporting of the samples generated in a radical prostatectomy. Once all the literature was obtained, a critical analysis was carried out between the Oncology Urology and Pathology of an oncology center of reference at the national level (National Cancer Institute, Colombia) in order to establish reproducible and applicable recommendations

Keywords: Prostate cancer, prostatectomy, specimen handling, pathology, Gleason score.

Resumen

La prostatectomía radical es el manejo quirúrgico estándar para los pacientes con cáncer de próstata localizado. Una vez realizado este procedimiento, todas las muestras de tejido obtenidas (próstata, vesículas seminales y ganglios linfáticos) son llevadas a análisis histopatológico. El resultado del informe patológico es la piedra angular del tratamiento oncológico, ya que determinará el requerimiento de tratamientos adyuvantes; así como las tasas de supervivencia libre de recurrencia bioquímica, supervivencia cáncer específica y global.

Dada la importancia clínica de procesar adecuadamente los especímenes y generar un informe de patología adecuado, existen múltiples guías de manejo que intentan resumir la forma de manejar y reportar los especímenes de prostatectomía radical; sin embargo, la literatura reciente pone en consideración detalles adicionales del procesamiento de las muestras y del reporte de los hallazgos que repercuten de forma significativa en los desenlaces oncológicos (por ejemplo: marcación y tinción de la próstata, características de márgenes positivos, extensión extraprostática focal, subclasificación pT2, concepto pT2+, características de los ganglios linfáticos, entre otros). En Colombia no existe un consenso acerca de cual de las guías internacionales se adapta más a las características de nuestro medio; además, los detalles que se vienen mencionado en la literatura reciente no son tenidos en cuenta de forma sistemática en los informes locales.

¹ Fellow Urología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología – Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

² Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

³ Departamento de Urología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

⁴ Director Urología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Autor para correspondencia: Diego Camacho-Nieto. **Correo electrónico:** dfcn.23@gmail.com

En este escenario de incógnita académica, el siguiente artículo recopila una revisión narrativa de toda la información existente acerca del procesamiento y reporte de las muestras generadas en una prostatectomía radical. Una vez obtenida toda la literatura, se realizó un análisis crítico entre los grupos de Urología Oncológica y Patología de un centro oncológico de referencia a nivel nacional (Instituto Nacional de Cancerología, Colombia) con el fin establecer recomendaciones reproducibles y aplicables.

Palabras clave: cancer de prostata, prostatectomía, manipulación de muestras, patología, puntuación de Gleason

Abreviaciones: Prostatectomía radical (PR), International Society of Urological Pathology (ISUP), College of American Pathologists (CAP), International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), Royal College of Pathologists (RCP).

Introducción

El cáncer de próstata es el segundo tumor maligno más común en el hombre (1). En Colombia, la tasa de incidencia ajustada por edad se encuentra entre 40,5 y 45,9 casos por cada 100.000 hombres, representando una enfermedad con mayor carga para los pacientes mayores de 65 años (2). En nuestro medio, el 77,8% de los diagnósticos son realizados con enfermedad localizada; es decir, candidatos a manejo quirúrgico con prostatectomía radical (PR) (1, 2).

En el paciente llevado a PR, se extraen por lo regular siete patologías (dependiendo del centro donde se realice el procedimiento): próstata y vesículas seminales, ganglios linfáticos iliacos externos, obturadores e hipogástricos derechos e izquierdos. Una vez resecaos, estos tejidos se disponen para su análisis según protocolos institucionales o guías internacionales (4-10), existiendo diferentes formas de almacenar y procesar las muestras que pueden generar resultados erróneos o dificultad en la interpretación por parte del patólogo. En el proceso de transporte y la fijación del espécimen, no hay evidencia de recomendaciones fuertes en la literatura (11-15); sin embargo, el siguiente artículo menciona conceptos prácticos y reproducibles para disponer los tejidos de la mejor forma para su análisis.

Luego de la fijación del espécimen, la forma de marcarlo y realizar los cortes para su procesamiento representa un paso difícil, con un mayor grado de discordancia entre las diferentes guías de manejo (4-10); así mismo, no existen recomendaciones nacionales acerca de este tema. Lo escrito en el artículo expresa el consenso encontrado luego de revisar la poca literatura disponible en este parámetro.

El siguiente problema es la selección de la cantidad de tejido a analizar por el patólogo, concepto que se denomina inclusión parcial o completa (3-15),

encontrando como punto de corte ideal 40 gramos; es decir, en próstatas que pesen menos o igual a 40 gramos se recomienda la inclusión completa, y mayor a 40 gramos inclusión parcial, como se detalla en el texto.

Una vez procesado el espécimen, el reto consiste en la adecuada descripción de las características histopatológicas del espécimen obtenido (estadio patológico, márgenes quirúrgicos, extensión extraprostática, grupo Gleason, volumen tumoral, compromiso de vesículas seminales, compromiso ganglionar, entre otros) ya que estas determinarán la probabilidad de recurrencia bioquímica y la supervivencia global; así mismo, la necesidad de tratamientos adyuvantes como hormono o radioterapia (3). Nuevamente, las guías de manejo ofrecen unos parámetros acerca de los datos a reportar (4-10); sin embargo, en nuestro medio se desconoce cuál es la guía más adaptable a las recomendaciones locales; por otra parte, existen conceptos más detallados que se escapan a las revisiones de guía (por ejemplo: la descripción de las características de los márgenes positivos), los cuales carecen de consenso y merecen una revisión con base en la evidencia actual, lo cual se expresa a lo largo del artículo.

Estas inconsistencias en el manejo y reporte de los especímenes de patología en PR generan reportes confusos, lo que se traduce en unas decisiones clínicas erróneas en los pacientes llevados a prostatectomía radical. Es por esto que los reportes de patología deben realizarse según la literatura más reciente y de mejor calidad, idealmente bajo un consenso multidisciplinario. El siguiente artículo se escribió bajo esas premisas y detalla una revisión narrativa de la literatura acerca de este tema, teniendo como objetivo establecer los principios para realizar un adecuado manejo y reporte de las muestras obtenidas durante prostatectomía radical.

Métodos

Luego de realizar una búsqueda mediante los términos mesh: “prostate cancer”, “radical prostatectomy”, “pathology” y “urological” a través de los buscadores: Embase, Pubmed y Scielo, y además, teniendo en cuenta los consensos realizados por: International Society of Urological Pathology (ISUP) 2011 (3); College of American Pathologists (CAP) 2020 (8), International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) 2017 (9) y Royal College of Pathologists (RCP) 2016 (10), se genera la siguiente revisión narrativa de la literatura con el fin de lograr un estándar respecto al manejo de los especímenes quirúrgicos obtenidos en prostatectomía radical, un reporte homogéneo y reproducible de los hallazgos histopatológicos.

La evidencia encontrada ha sido revisada de forma multidisciplinaria por Urología Oncológica y Patología, para generar recomendaciones actuales y lograr su aplicación en las muestras de prostatectomía radical.

Manejo del espécimen quirúrgico (Próstata y Vesículas Seminales)

Transporte y Fijación

Empezaremos el desarrollo de esta revisión con datos fundamentales acerca del manejo del espécimen quirúrgico una vez seccionado de su ubicación anatómica para su posterior análisis histopatológico. En la literatura existe una discusión acerca del tiempo de “isquemia” que sufre la próstata y vesículas seminales desde que se secciona de los elementos de irrigación hasta que se introduce en la solución que lleva a la fijación (formalina al 10%). Los estudios son contradictorios; en una publicación se menciona que periodos de isquemia mayores a 1 hora pueden llevar a alteraciones en la expresión genética del espécimen (11); por otra parte, hay evidencia que sostiene que periodos por encima de 2 horas no representan cambios significativos en el tejido (12).

Debido a que la prostatectomía radical cuenta con dos vías de abordaje, abierta o laparoscópica, siendo la segunda un procedimiento asociado a periodos de

isquemia más prolongados, la recomendación actual es introducir el espécimen quirúrgico en la solución de fijación en el menor tiempo posible (teniendo especial cuidado durante los procedimientos laparoscópicos) (13).

La solución de fijación debe ser formalina al 10% tamponada; respecto a la cantidad de líquido y del contenedor a utilizar, lo ideal es que la solución de fijación sea equivalente a 20 veces el volumen de la pieza quirúrgica. Por otra parte, la duración de la fijación debe ser de al menos 1 hora por cada milímetro de grosor del tejido (14). Debido a la complejidad de alcanzar las dimensiones de contenedor descritas, se establece que el espécimen debe estar sumergido por completo en la solución de fijación en un contenedor que garantice una distancia de 2 centímetros de todos los lados del mismo respecto a la pieza quirúrgica y que la duración de esta fijación debe ser mínimo de 24 horas (usualmente durante toda la noche).

Las técnicas de mejoramiento de fijación (inyección de formalina o uso de microondas) representan una labor adicional que no mejora de forma significativa el procesamiento de la muestra; por tanto, no se recomienda el uso de estas técnicas.

La marcación de la lateralidad del espécimen es una herramienta que determina la posición anatómica de la próstata y se realiza por parte del cirujano durante el acto quirúrgico; esta marcación se viene realizando en la institución a nivel de la vesícula seminal izquierda con seda; en caso de no disponer de vesícula seminal izquierda en el espécimen se sugiere marcar el lóbulo izquierdo de la próstata con el mismo material de sutura (3).

En cuanto a los cortes de la próstata y vesículas seminales, estos deben ser hechos posteriormente a la fijación. La toma de muestras sin fijar (muestras de tejido fresco para investigación genética) no se recomienda debido a los daños que estas pueden representar en la pieza quirúrgica llevada a estudio. Si se requiere realizar cortes en frío de la próstata según algún protocolo de investigación, estas muestras se deben tomar velando por la integridad de la pieza quirúrgica.

Peso del espécimen, dimensiones y orientación

La próstata se pesa sin vesículas seminales; el retirar las vesículas seminales no representa un procedimiento complejo y garantiza un resultado

más confiable del peso verdadero de la próstata (3). En cuanto a las medidas, deben registrarse las tres dimensiones de la próstata, estas son: apical a basal (vertical), derecha a izquierda (transversal) y anterior a posterior (sagital) (ver Figura 1).

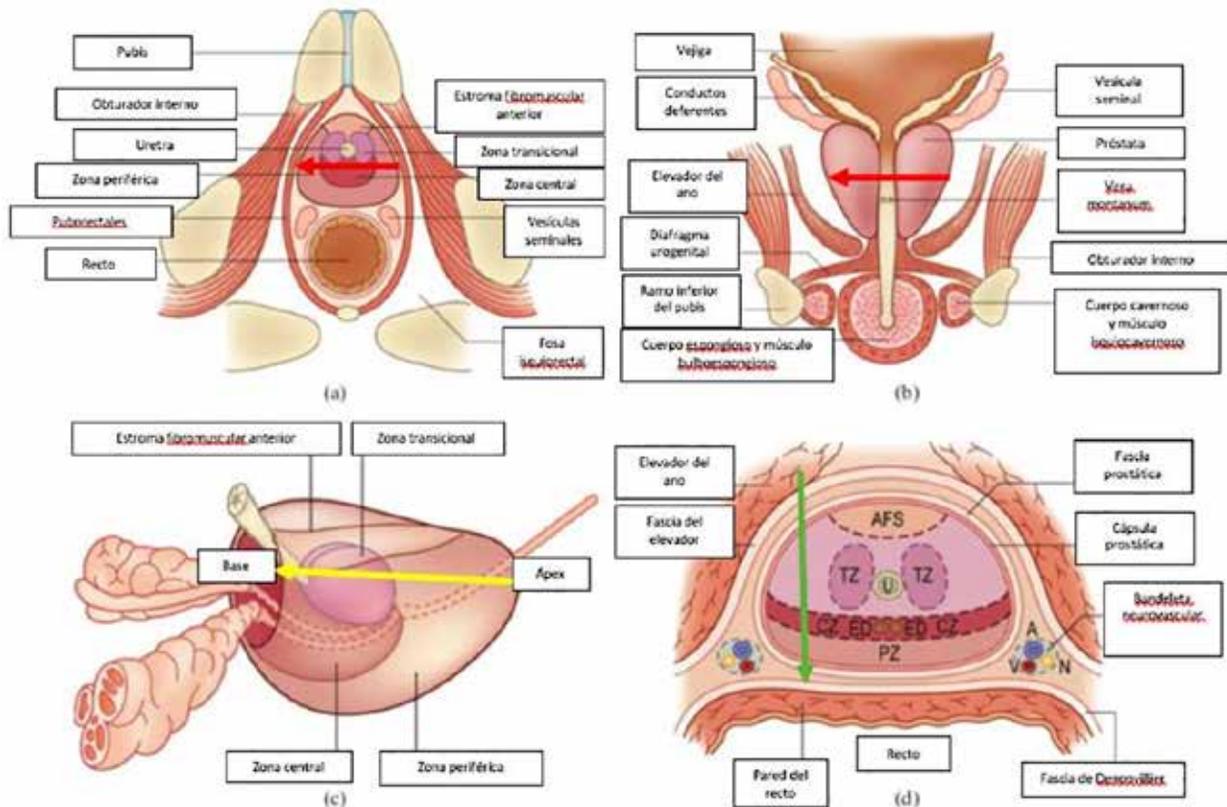


Figura 1. Anatomía de la próstata. (a) Visión axial, (b) Visión coronal, (c) Zonas de la próstata en visión sagital, (d) Corte coronal, A: arteria, AFS: Estroma fibromuscular anterior, CZ: Zona central, ED: Conducto eyaculador, N: Nervio, PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional, U: Uretra, V: Vena. Dimensiones: Vertical línea amarilla, Transversal línea roja, Sagital línea verde. Tomado y adaptado de DOI: 10.1259/bjr/56357549 (54).

Marcación (tinción) de la superficie

Respecto al uso de una o varias tintas al momento de marcar el espécimen quirúrgico, existe una amplia recomendación de usar mínimo dos tintas con el fin de lograr identificar los bordes laterales de la próstata (3, 8, 10). Debido a que el uso de más de tres tintas puede resultar confuso e implicar un gasto adicional de insumos, se recomienda aplicar máximo tres tintas (tinta china negra y otras dos con un color que logre contraste).

Al iniciar, toda la superficie del espécimen se debe cubrir con tinta china negra; luego, se debe pintar con una segunda tinta una banda coronal de 1 a 2 centímetros de grosor (según el tamaño de la próstata) paralela a la uretra en su borde apical. Así, al momento del examen de las láminas por cuadrantes, se logrará identificar que los bordes con tinta china negra son posteriores o anteriores, los bordes con la segunda tinta corresponden a segmentos anterolaterales o posterolaterales. Las Figuras 2 a y b explican la metodología recomendada sobre el uso de tintas.

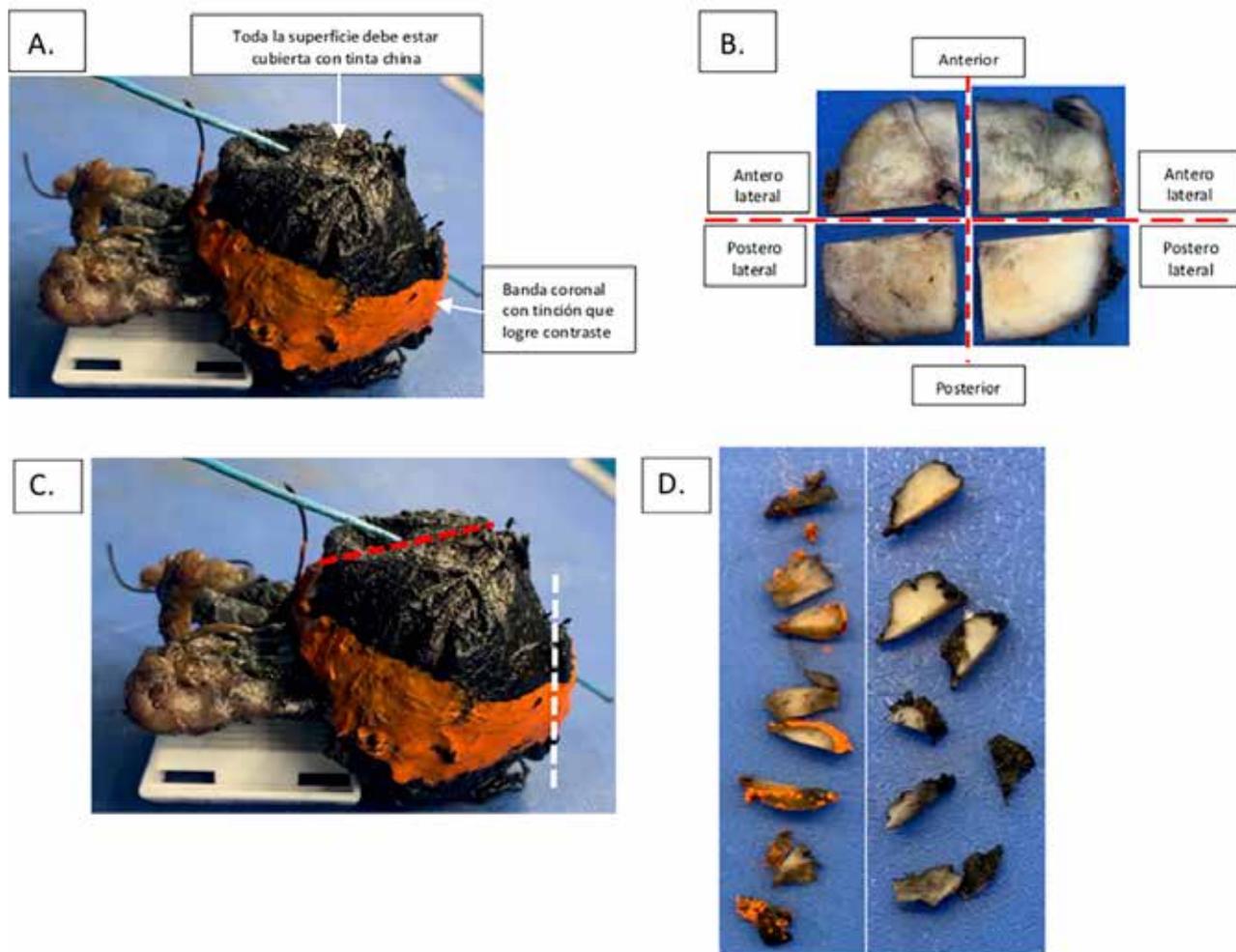


Figura 2. A. Visión sagital de la próstata; la franja naranja representa la tinción de contraste. B. Representación de corte coronal y división por cuadrantes de la próstata para su análisis histológico; el uso de dos tintas permite diferenciar los bordes anterolaterales y posterolaterales de cada lado. C. Representación de los cortes de ápex (línea punteada blanca) y base (línea punteada roja). D. Procesamiento de ápex (foto izquierda) y base (foto derecha) de próstata mediante técnica de cono. Fotos Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Cortes del ápex y la base de la próstata

Luego de completar los procesos de fijación y tinción del espécimen quirúrgico, se procede al corte de la próstata. Independientemente del peso de la próstata, se deben tomar bloques de ápex y base en todos los casos.

Para el ápex, la literatura recomienda realizar un corte al nivel más distal del espécimen quirúrgico, de forma perpendicular a la próstata colocada sobre su superficie posterior (rectal); el grosor

de este corte puede ser de hasta 2 milímetros y posteriormente a obtener el segmento de ápex debe procesarse mediante la técnica de cono teniendo como eje la uretra (6).

Para la base se sugiere realizar un corte al nivel más proximal del espécimen quirúrgico, de forma paralela a la próstata colocada sobre su superficie posterior (rectal); el grosor de este corte puede ser de hasta 2 milímetros y su procesamiento debe ser igual al del ápex. Las Figuras 2 c y d diagraman la dirección de los cortes respecto a base y ápex (6).

Inclusión parcial o total del espécimen de prostatectomía radical

La inclusión se define como la cantidad de tejido del espécimen que va a ser llevado a estudio histopatológico, y se realiza luego de la tinción de la próstata. La inclusión de todo el espécimen representa un método con costos significativamente mayores y con un promedio de 42 bloques (respecto a 13 bloques de una inclusión parcial). Por otra parte, la inclusión parcial (más económica) puede generar errores en el reporte de grupo Gleason en un 4% y falsos negativos en extensión extraprostática en un 15% (15).

En términos generales, las próstatas menores o iguales a 40 gramos son llevadas a inclusión de todo el espécimen mediante cortes paralelos al ápex de máximo 3 milímetros de grosor, cada uno de estos fragmentos se divide por mitades o cuadrantes de acuerdo a su tamaño (ver Figura 3). Cada corte paralelo al ápex representará un nivel; estos niveles se enumerarán de forma ascendente en sentido de ápex a base. Respecto a la nomenclatura de los cuadrantes se recomienda: anterior izquierda (AI), anterior derecha (AD), posterior izquierda (PI) y posterior derecha (PD); en el caso donde solo se procese por mitades, se asignará únicamente la lateralidad, derecha (D) o izquierda (I).

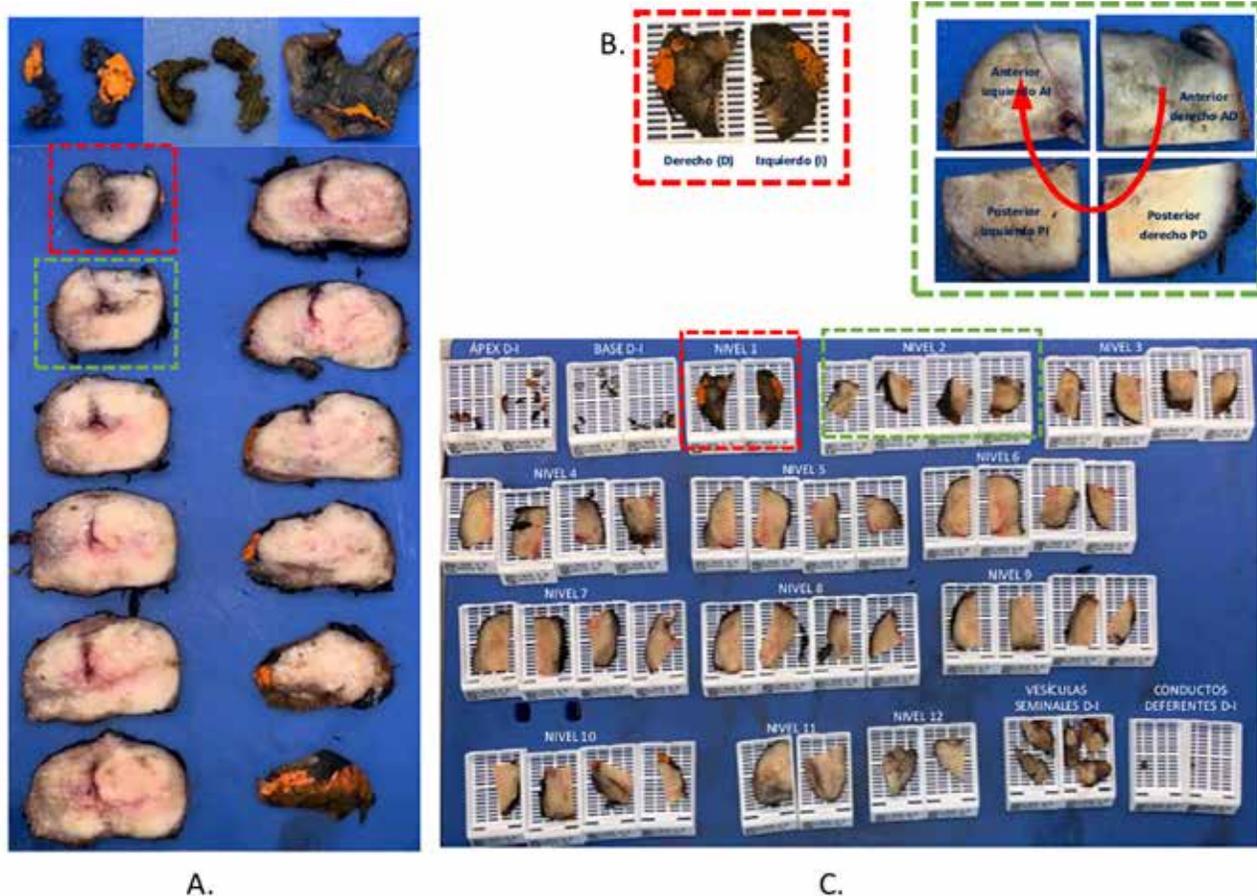


Figura 3. Representación del procesamiento completo de un espécimen de prostatectomía radical; este espécimen pesa 38 gramos. A. Se muestran los cortes de ápex, base, vesículas seminales y los del espécimen completo, se resalta en línea punteada roja y verde como dos ejemplos de los cortes. B. Los segmentos de próstata se cortarán en mitades (línea punteada roja) o cuadrantes (líneas punteada verde) según su tamaño, si el corte es en mitades la nomenclatura será D e I, y si es en cuadrantes será AD-PD-PI-AI. C. Cortes finales para procesamiento en bloques de parafina. Fotos institucionales, Instituto Nacional de Cancerología, Colombia.

En los especímenes que pesen más de 40 gramos se deben realizar los cortes previamente descritos e incluir todos los cuadrantes posteriores y dos cuadrantes anteriores de la parte media de la próstata. Las publicaciones muestran que a través de este método se logra una detección del 98% de tumores con grupo Gleason de 3 o mayor, un 100% de detección de márgenes positivos y un 96% de extensión extraprostática (3).

En caso de presentar un nódulo palpable o visible anterior, los cortes y el procesamiento de los cuadrantes deben incluir este nódulo.

Especímenes de prostatectomía radical sin carcinoma en la evaluación inicial (pT0)

Cuando los pacientes reciben bloqueo hormonal previo al manejo quirúrgico con prostatectomía radical, la ausencia de carcinoma (estadio pT0) alcanza el 4,2% (3) y en pacientes sin bloqueo hormonal el 1,5% (16).

El no encontrar carcinoma representa un escenario clínico difícil, por lo cual se establecen las siguientes recomendaciones que se sugiere seguir de forma secuencial:

- Verificar que todo el material fue procesado; si no fue así, procesarlo todo
- Revisión institucional de la biopsia inicial
- Si hay presencia de focos de ASAP (proliferación acinar atípica) realizar inmunohistoquímica
- Recortar nuevamente todos los bloques de tejido prostático
- Por último, si a pesar de estas medidas no se aprecia carcinoma, se recomienda desincluir, voltear, reincluir y cortar nuevamente todos los bloques de tejido prostático del espécimen.

Recomendaciones manejo del espécimen quirúrgico (Próstata y Vesículas Seminales)

<p>Manejo del espécimen quirúrgico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fijación: Formalina al 10% tamponada • Sumergido por completo (2cm de distancia a los bordes del contenedor) • Fijación: más rápido posible / toda la noche • Marcar el lado izquierdo (idealmente vesículas seminales) • Peso sin vesículas seminales
<p>Inclusión del espécimen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 40 gramos: Inclusión completa • ≥ 40 gramos: Todos los cuadrantes posteriores y dos cuadrantes anteriores de la parte media
<p>Antes de reportar: pT0</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Procesar todo el material • Revisión institucional de la biopsia inicial • ASAP: Inmunohistoquímica

Estadificación histopatológica del espécimen quirúrgico

Grado histológico en el espécimen quirúrgico

El sistema de graduación de Gleason es el recomendado para utilizar en todos los especímenes de prostatectomía radical con adenocarcinoma (8); la

puntuación se obtiene sumando los dos patrones de Gleason predominantes (desde el grado 3 al 5).

Esta clasificación fue descrita por el Dr. Donald Gleason en 1966 (17), y desde entonces se le han realizado una serie de modificaciones y revisiones por consensos de expertos (18). En la actualización más reciente realizada en el 2014 y avalada por la

Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP por sus siglas en inglés) (19), se indicaron las siguientes modificaciones:

- El patrón terciario indica la presencia de un grado de Gleason de peor pronóstico respecto a los dos predominantes, con un volumen de hasta el 5% del volumen tumoral. Por lo regular, esta definición aplica para reportar patrón 5 que corresponde hasta un 5 % del volumen tumoral (19, 20).
- Se deben reportar las clasificaciones de Gleason adaptadas a la escala pronóstica de los Grados grupos ISUP que van del 1 al 5. Para tal fin, el grado grupo 1 corresponde a los Gleason 3+3, el 2 a los 3+4, el 3 a los 4+3, el 4 a todas las combinaciones que den resultado 8 (3+3, 5+3, 3+5) y el 5 todas las sumatorias que resulten en 9 o 10 (5+4, 4+5, 5+5) (19, 21).
- En los ISUP grado grupo 2 y 3, se sugiere reportar el porcentaje de patrón 4 en el espécimen de la prostatectomía radical (22). Este reporte se califica en porcentajes que van desde menos del 5%, del 5% al 10% y luego cada 10% de incremento; de esta forma se alcanza la menor variabilidad interobservador (23). La principal utilidad de reportar el porcentaje de patrón 4 ha sido observada en biopsias de próstata, en especímenes prostatectomía radical aún es un escenario de investigación.

Estadio pT2

El estadio pT2 se refiere a los tumores confinados a la próstata; desde 1992 se estableció la presencia de subclasificaciones dentro de este grupo de pacientes, determinando que el T2a es una lesión unilateral menor o igual al 50%, el T2b corresponde al compromiso unilateral mayor al 50% y el T2c al compromiso de ambos lóbulos prostáticos (24, 25). El propósito de esta clasificación es establecer un pronóstico a los pacientes: a mayor compromiso (T2c) el pronóstico es peor; sin embargo, desde la perspectiva biológica el cáncer de próstata es multifocalidad en el 80% de los casos; por tanto, en ocasiones, tumores únicos unilaterales de volumen considerable (pT2a o pT2b) son asignados a una clasificación menor respecto a los tumores pequeños bilaterales (pT2c) (26).

Debido a esta posibilidad de confusión, en el consenso del ISUP 2011 se propone que, para clasificar un tumor

como pT2c, la lesión contralateral debe ser de al menos 1 cm de diámetro (aproximadamente 0,5 cc) (26); a pesar de esto, nuevamente la multifocalidad puede seguir siendo un factor de confusión. Para dar fin a esta controversia, la American Joint Commission on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC) publican en el 2017 la 8ª edición del Tumor-Node-Metastasis Staging Classification (TNM) (27), estableciendo que, para el estadio patológico pT2, no se recomienda el uso de subclasificaciones, esto debido a que la subclasificación no aporta información pronóstica adicional como sí lo hace el volumen tumoral que se mencionará a continuación.

Medición del volumen de cáncer en el espécimen quirúrgico

La literatura determina que el mayor volumen de cáncer en el espécimen quirúrgico es un factor asociado a desenlaces adversos como el de recurrencia bioquímica. Datos de 379 casos reportan que este desenlace medido a tres años se aumenta debido al volumen tumoral de la siguiente forma (28):

- Volumen tumoral 0,5 - 2,0 cc » Tasa de recurrencia bioquímica: 14%
- Volumen tumoral 2,1 - 6,0 cc » Tasa de recurrencia bioquímica: 39%
- Volumen tumoral 6,1 - 12,0 cc » Tasa de recurrencia bioquímica: 77%
- Volumen tumoral > 12,0 cc » Tasa de recurrencia bioquímica: 97%

Otros desenlaces que se ven afectados por la presencia de un mayor volumen tumoral son: el grado grupo Gleason, el estadio patológico más avanzado (invasión de vesículas seminales, extensión extraprostática) y el desarrollo de metástasis (26).

Así las cosas, se recomienda incluir el volumen tumoral en porcentaje y se deja a discreción del patólogo la metodología que se utilice para estimar este volumen.

Definición del tumor dominante y de la zona de origen del cáncer de próstata

Existe controversia respecto al factor que debe determinar cuál es la lesión índice o dominante en los

especímenes de prostatectomía radical; la mayoría de patólogos dividen sus opiniones entre: la lesión de mayor tamaño o la combinación de tamaño y estadio patológico con el patrón Gleason (26).

La definición más acertada es clasificar la lesión índice teniendo en cuenta los tres factores mencionados: tamaño, estadio y Gleason. Se sugiere que la lesión de mayor tamaño sea el tumor dominante o índice; sin embargo, en el caso de una lesión de menor tamaño con Gleason mayor y localización que indique un estadio patológico más avanzado, por ejemplo: extensión extraprostática, esta será el tumor dominante así sea de menor tamaño.

Por otra parte, la zona de origen del cáncer de próstata representa un concepto que en la literatura tiene hallazgos contradictorios, algunos estudios favorecen al origen en la zona transicional como un factor protector para recurrencia bioquímica (29), otros no encuentran diferencias significativas en la recurrencia según la zona de origen (transicional versus periférica) (30). Debido a esto, no se recomienda que se anote en el reporte patológico la zona de origen del tumor maligno.

Extensión extraprostática

Histológicamente, la próstata carece de cápsula uniforme que recubra todo su tejido, por tanto, la presencia de tumor más allá de los confines de la próstata (extensión extraprostática) es difícil de determinar sobre todo en zonas como el ápex y la región posterolateral (31). Debido a la ausencia de cápsula, no se recomienda el uso de terminología ambigua como: penetración capsular, invasión capsular o perforación capsular.

Los primeros estudios con el fin de caracterizar los desenlaces asociados a la presencia de extensión extraprostática mostraban resultados débiles (32). Por esto, se generó la duda respecto a si la presencia de extensión extraprostática era clínicamente significativa. Para dar fin a ese interrogante Epstein (33) y Wheeler (34) establecen el concepto de extensión extraprostática focal (EEP-F) y no focal (EEP-nF): la primera se define como el compromiso extraprostático que ocupa menos de 1 campo de alto poder de resolución en 2 o menos niveles del tejido prostático; si la extensión es mayor a esto se denomina EEP-nF.

Usando esta definición en 196 casos, la tasa libre de recurrencia bioquímica fue del 82% para el grupo de EEP-F y de 65% para los pacientes con EEP-nF (34). Existen publicaciones posteriores que intentan establecer otros parámetros de la EEP para determinar su importancia en la recurrencia bioquímica (35), generando el concepto de “distancia radial” que corresponde a la medición de la distancia máxima a la cual llega el tumor luego de sobrepasar los límites prostáticos. Este parámetro, teniendo como punto de corte ≥ 0.75 milímetros, se mostró como el único predictor independiente de recurrencia bioquímica cuando se comparó con la EEP-F o nF (35). La medición de la distancia radial presenta problemas interobservador; además, es difícil de determinar en sitios limítrofes con reacción desmoplásica y ante la ausencia de una cápsula histológica verdadera el punto proximal es variable.

Aunque la distancia radial es un buen predictor, las definiciones de focal y no focal son conceptos reproducibles, confiables y con adecuada evidencia; en conclusión, se recomienda que la extensión extraprostática debe clasificarse como focal o no focal según los criterios mencionados.

Por último, la localización de la EEP no se ha relacionado de forma significativa con desenlaces oncológicos (31); por tanto, no se recomienda reportar la localización de la extensión extraprostática.

Invasión microscópica del cuello vesical

La invasión microscópica del cuello vesical, definida como la presencia de células neoplásicas dentro de haces gruesos de músculo liso a nivel de la base, debe ser reportada y corresponde a un estadio patológico pT3a. Esta característica, como parámetro único, no ha logrado ser un factor predictor de desenlaces oncológicos adversos; sin embargo, cuando se combina con otros factores desfavorables se asocia a una mayor tasa de recurrencia bioquímica (31).

Cuando en el corte de la base del cuello vesical haya presencia de glándulas neoplásicas que se mezclen con glándulas benignas, se asumirá que se realizó incisión intraprostática en este nivel (31).

Invasión linfovascular y perineural

La invasión linfovascular (ILV) se define como la presencia inequívoca de células tumorales dentro de espacios delineados por células endoteliales sin

pared muscular subyacente o la presencia de émbolos tumorales en pequeños vasos intraprostáticos (31). Respecto a su valor pronóstico, la mayoría de series revisadas lo asocian como un factor independiente que aumenta el riesgo de recurrencia bioquímica y de un desenlace histopatológico adverso (36).

Algunos autores han publicado series de casos especificando que 6 o más focos de ILV representa un peor escenario para recurrencia bioquímica (37); sin embargo, en esta misma publicación se anota que cualquier foco de ILV es significativo para disminuir la tasa libre de recurrencia y la supervivencia cáncer específica. Así, la recomendación es reportar la presencia o no de ILV en el espécimen quirúrgico.

Por otra parte, el valor de la invasión perineural en especímenes de prostatectomía radical carece de importancia biológica como factor aislado que

determine desenlaces adversos (10). Se sugiere no reportar la presencia de invasión perineural.

Márgenes quirúrgicos

El margen quirúrgico positivo se define como la presencia de tumor en contacto con la superficie de la próstata donde el cirujano realizó la disección (10, 38). Esta definición incluye dos escenarios en los especímenes de prostatectomía radical, el primero es la falla en lograr la extracción completa de un segmento de extensión extraprostática, y el segundo es la presencia de tumor en contacto con la tinta en un segmento de incisión intraprostática (IIP). Cuando se trata de un segmento de incisión intraprostática no se puede determinar que la enfermedad sea organoconfinada o no (pT2 versus pT3); por tanto, se sugiere que en este escenario se adopte la clasificación pT2+. La Figura 4 explica este planteamiento.

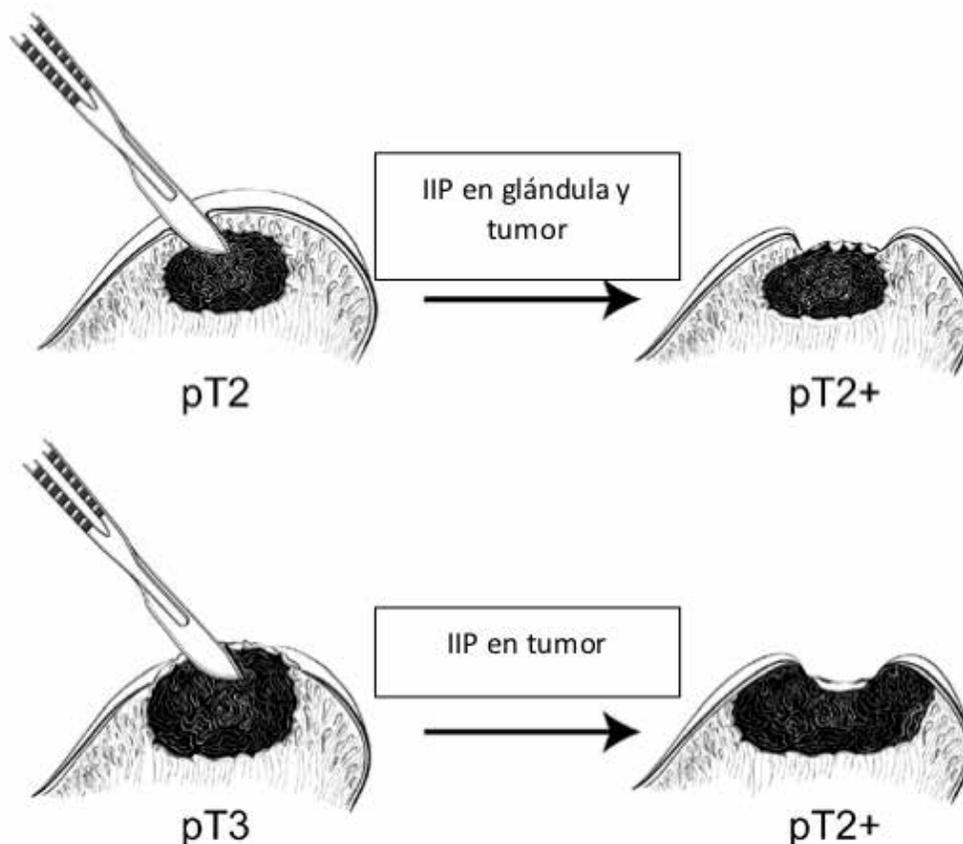


Figura 4. La incisión intraprostática (IIP) puede crear un estadios pT2+ desde un escenario pT2 o pT3. Adaptado de: College of American Pathologists (10).

Por otra parte, el margen quirúrgico positivo (R1) ocurre cuando el tumor esté en contacto directo con la tinta china que marca los bordes del espécimen; las lesiones que se ubican en estrecho contacto (distancias de 0,02 a 5 mm) pero sin tocar la tinta no son clínicamente significativas para predecir recurrencia y no deben registrarse como bordes positivos en el reporte de patología (39).

Al revisar conceptos adicionales acerca de los R1 que puedan indicar un peor desenlace en los pacientes, se establece que la localización a nivel de la base y las zonas posterolaterales representan un factor independiente para recurrencia bioquímica (40, 41). Por otra parte, la extensión del margen quirúrgico positivo, teniendo como punto de corte 3 mm o más, otorga un riesgo de recurrencia mayor (53% versus 14% cuando el margen es de hasta 2 mm) (42).

Una discusión más reciente se lleva a cabo respecto a si es importante o no el patrón de Gleason en el R1; en series iniciales los márgenes con Gleason grado grupo 2, 3, 4 o 5 indican un riesgo mayor de recurrencia bioquímica; esta publicación no encuentra diferencias entre los grado grupo 2 o 3 (43).

Respecto a este tema, Epstein y colaboradores publican en el 2015 una serie con 4.082 prostatectomías radicales, de las cuales 588 (14,4%) son R1, estableciendo que el HR de recurrencia bioquímica aumenta según el grupo Gleason del R1, a partir del Gleason 4+3 (HR: 14.8, 95% IC: 1.5-146, $p=0.02$), 4+4 (HR: 27.5, 95% IC: 1.9-390, $p=0.01$) y 4+5 o 5+4 (HR: 51.7, 95% IC: 3.7-704, $p<0.01$) (44).

Así las cosas, se sugiere establecer las siguientes características respecto a los márgenes quirúrgicos positivos:

- El escenario del margen; es decir, EEP o IIP. En caso de IIP adoptar clasificación pT2+
- La localización del margen, para tal fin y que reconocerlo sea más fácil, se marcará la próstata con dos tintas como se explicó previamente. Esta localización debe tener nivel, lateralidad y cara (anterior, posterior, anterolateral o posterolateral).
- La extensión del margen positivo en milímetros.

- El patrón predominante de Gleason en el tumor en contacto con el borde.

Invasión de vesículas seminales (pT3b)

El procesamiento macroscópico de las vesículas seminales es aún tema de discusión, iniciando por el sentido de la disección longitudinal, transversal o combinada (45); actualmente, se prefiere el procesamiento con cortes transversales.

Respecto a los elementos que se envían para el estudio histológico, siempre se deben tomar cortes de la unión vesico-prostática (primer corte realizado en la vesícula seminal posterior a su sección de la próstata), asociado a un muestreo de otros segmentos al azar. Los bordes de sección de los conductos deferentes deben ser estudiados.

El compromiso de vesículas seminales representa uno de los factores más importantes de recurrencia bioquímica (solo superado por el patrón de Gleason y la invasión ganglionar); se describe que la tasa libre de recurrencia bioquímica a 5 años en un estadio pT3b es en promedio del 36% (46). Por otra parte, la tasa de supervivencia global a 7 años con o sin invasión de vesículas seminales es del 32% y 67% respectivamente (46).

La definición de invasión de vesículas seminales se ha venido depurando y actualmente el concepto válido es la presencia de infiltración tumoral en la pared muscular de la vesícula seminal en su porción extraprostática (la invasión del conducto eyaculador o de la porción intraprostática de la vesícula seminal no se considera un estadio pT3b debido a su pronóstico más favorable) (10, 45).

Académicamente, vale la pena mencionar que el compromiso de la vesícula seminal se clasifica en tres tipos de la siguiente forma (47):

- Tipo 1: Extensión tumoral a través del conducto eyaculador.
- Tipo 2a: Invasión directa desde la base de la próstata.
- Tipo 2b: Extensión retrógrada del tumor desde los tejidos periprostáticos.
- Tipo 3: Compromiso por metástasis discontinuas.

Esta clasificación no ha logrado representar un factor pronóstico diferencial (45), por tanto, no se recomienda establecer el tipo de invasión de vesícula seminal en el reporte del estudio histopatológico.

Recomendaciones en la estadificación histopatológica del espécimen quirúrgico	
Grado histológico	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar ISUP • Patrón terciario: Patrón 5 que corresponde hasta un 5 % del volumen tumoral • En ISUP 2,3: Reportar % de Grado grupo 4
Estadio pT2, volumen tumoral y lesión dominante	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio pT2 no debe subclasificarse • Volumen tumoral en % • Lesión dominante: la determina el tamaño, Gleason, estadio.
Extensión extraprostática	<ul style="list-style-type: none"> • Focal: compromiso extraprostático que ocupa menos de 1 campo (APR) en 2 o menos niveles. • Definir: Focal Versus NO focal
Invasiones (I)	<ul style="list-style-type: none"> • I microscópica del cuello vesical (pT3a) • I linfo vascular: definir presencia o no • I vesícula seminal: infiltración tumoral en la pared muscular de la vesícula en su porción extraprostática • I perineural: NO reportar
Márgenes quirúrgicos IIP: incisión intraprostática	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de IIP adoptar clasificación pT2+ • La localización del margen: nivel, lateralidad y cara (anterior, posterior, anterolateral o posterolateral) • Extensión del margen positivo en milímetros. • El patron predominante de Gleason en el tumor en contacto con el borde

Ganglios linfáticos

Biopsia por congelación de ganglios linfáticos

La realización de biopsias por congelación durante linfadenectomía pélvica ampliada representa un procedimiento con una tasa de falsos negativos que va del 33% al 70% (45). Existe un beneficio limitado en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (criterios D'Amico) (48); sin embargo, esto se reserva a escenarios de investigación clínica.

No se recomienda el procesamiento de biopsias por congelación de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de próstata, excepto en el contexto de investigación clínica.

Características de los ganglios linfáticos

El compromiso ganglionar representa un factor determinante para el manejo posterior a prostatectomía radical, siendo aún tema de debate las intervenciones correctas para cada escenario clínico según el número de ganglios comprometidos (49).

Se han descrito factores asociados al compromiso ganglionar que pueden empeorar los desenlaces de recurrencia bioquímica y supervivencia cáncer específica, siendo los más importantes el número de ganglios comprometidos y la densidad del compromiso ganglionar (50). El diámetro del ganglio linfático N1 (con punto de corte ≥ 10 mm) también se asocia al

desenlace de recurrencia bioquímica (51). Por otra parte, la presencia de extensión extranodal ha tenido datos contradictorios respecto a su importancia clínica;

sin embargo, un metaanálisis reciente favorece su importancia respecto a los desenlaces de recurrencia bioquímica y progresión metastásica (51-53). Re

Recomendaciones ganglios linfáticos	
Ganglios linfáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Reportar: número de ganglios examinados y número de ganglios positivos • Determinar el tamaño de la metástasis ganglionar más grande • Describir la presencia de extensión extranodal • NO se recomiendan: biopsias por congelación

Conclusiones

El correcto manejo de las muestras y la elaboración de un reporte de patología acertado son elementos fundamentales en el manejo de pacientes con cáncer de próstata; las guías de manejo representan una herramienta útil. Sin embargo, algunos conceptos recientes no son tenidos en cuenta. Luego de realizar la revisión narrativa de la literatura, la evidencia encontrada respecto al embalaje, preparación y marcación del espécimen es débil; sin embargo, se generan recomendaciones que pueden estandarizar este procedimiento en nuestro medio.

La inclusión del espécimen se debe realizar según el peso, con evidencia que sustenta el punto de corte para inclusión completa en próstatas de hasta 40 gramos. El Gleason con la clasificación ISUP y el pT2 sin subclasificación deben ser un estándar en el reporte de patología actual; así mismo, factores importantes que se deben consignar en el reporte histopatológico son: la extensión extra prostática focal y no focal, todas las características mencionadas respecto a márgenes positivos, la invasión de vesículas seminales, microscópica del cuello vesical y linfovascular, número de ganglios comprometidos, el tamaño de la metástasis ganglionar y la presencia de extensión extranodal.

Bibliografía

1. Tao Z-Q, Shi A-M, Wang K-X, Zhang W-D. Epidemiology of prostate cancer: current status. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(5):805-12.
2. Ministerio de la Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana , seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. 2013.
3. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 1: Specimen handling. *Modern Pathology*. 2011;24(1):6-15. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.178>.
4. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens: Rationale and organization. Vol. 24, *Modern Pathology*. 2011. p. 1-5. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.159>.
5. Mahul B. Amin, Epstein J, Ulbright T, Humphrey P, Egevad L, Montironi R et al. Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in Urologic Pathology. *Am J Surg Pathol Volume 38, Number 8, 1017-1022 August 2014*. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000254>.
6. Epstein J, Egevad L, Humphrey P, Montironi R. Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Prostate Report From the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. *Am J Surg Pathol Volume 38, Number 8, 7-10, August 2014*. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000238>.
7. Epstein J. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urologic Clinics of North America*. Volume 28. Number 3. 567-591. August 2001. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70164-6](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70164-6).
8. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2020;133(10):1568-76. <https://doi.org/10.5858/133.10.1568>.
9. (ICCR) IC on CR. Prostate Cancer Histopathology Reporting Guide Radical Prostatectomy Specimen. 2017;(August):1-2.
10. Sewell C. Standards and Datasets for Reporting Cancers Dataset for histopathology reports for prostatic carcinoma. The Royal College of Pathologists. 2016;(261035):1-31.

11. Dash A, Maine IP, Varambally S, Shen R, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Changes in differential gene expression because of warm ischemia time of radical prostatectomy specimens. *American Journal of Pathology*. 2002;161(5):1743-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64451-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64451-3).
12. Best S, Sawers Y, Fu VX, Almassi N, Huang W, Jarrard DF. Integrity of Prostatic Tissue for Molecular Analysis After Robotic-Assisted Laparoscopic and Open Prostatectomy. *Urology*. 2007;70(2):328-32. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.04.005>.
13. Egevad L. Handling of radical prostatectomy specimens. *Histopathology*. 2012;60(1):118-24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04002.x>.
14. Start RD, Layton CM, Cross SS, Smith JHF. Reassessment of the rate of fixative diffusion. *Journal of Clinical Pathology*. 1992;45(12):1120-1. <https://doi.org/10.1136/jcp.45.12.1120>.
15. Cohen MB, Soloway MS, Murphy WM. Sampling of radical prostatectomy specimens: How much is adequate? *American Journal of Clinical Pathology*. 1994;101(3):250-2. <https://doi.org/10.1093/ajcp/101.3.250>.
16. Duffield AS, Epstein JI. Detection of cancer in radical prostatectomy specimens with no residual carcinoma in the initial review of slides. *American Journal of Surgical Pathology*. 2009;33(1):120-5. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318185723e>.
17. Gleason D. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer chemotherapy reports*. 1966;50(3):125-8.
18. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary gleason grading of prostatic carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017;41(4):e1-7. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000820>.
19. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(2):244-52. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>.
20. Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML, Magheli A, Loeb S, Epstein JI. Tertiary Gleason Patterns and Biochemical Recurrence After Prostatectomy: Proposal for a Modified Gleason Scoring System. 2015;182(4):1364-70. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.048>.
21. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system. *BJU International*. 2013;111(5):753-60. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x>.
22. Chirag Doshi, Michael Vacchio, Kristopher Attwood, Christine Murekeyisoni, Diana C. Mehedint, Shervin Badkshshian et al. Clinical Significance of Prospectively Assigned Gleason Tertiary Pattern 4 in Contemporary Gleason Score 3+3 =6 Prostate Cancer. *Prostate*. 2017;76(8):715-21. <https://doi.org/10.1002/pros.23166>.
23. Epstein JI, Matoso Andres. *Survival Guide to Prostate Pathology*. 1st ed. Innovative Science Press; 2020. 145-177.
24. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors, Fifth edition (1997). *Cancer*. 1997;80(9):1803-4. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971101\)80:9<1803::aid-cnrcr16>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971101)80:9<1803::aid-cnrcr16>3.0.co;2-9).
25. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz ChW. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2009. 368.
26. Van Der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern Pathology*. 2011;24(1):16-25. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.156>.
27. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *European Urology*. 2018;73(4):560-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.018>.
28. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *Journal of the American Medical Association*. 1999;281(15):1395-400. <https://doi.org/10.1001/jama.281.15.1395>.
29. Sakai I, Harada KI, Kurahashi T, Yamanaka K, Hara I, Miyake H. Analysis of differences in clinicopathological features between prostate cancers located in the transition and peripheral zones. *International Journal of Urology*. 2006;13(4):368-72. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01307.x>.
30. Sakai I, Harada KI, Hara I, Eto H, Miyake H. A comparison of the biological features between prostate cancers arising in the transition and peripheral zones. *BJU International*. 2005;96(4):528-32. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05678.x>.
31. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, Van Der Kwast TH, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 3: Extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Modern Pathology*. 2011;24(1):26-38. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.158>.
32. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *Journal of Urology*. 1993;149(6):1478-81. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36421-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36421-2).

33. Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urologic Clinics of North America*. 2001;28(3):567-94. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70164-6](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70164-6).
34. Wheeler TM, Dilliogluligil Ö, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Human Pathology*. 1998;29(8):856-62. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90457-9](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90457-9).
35. Ming-Tse Sung, Haiqun Lin, Michael O. Koch, J Darrell D. Davidson and Liang Cheng M. Radial distance of extraprostatic extension measured by an ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer [3]. *American Journal of Surgical Pathology*. 2008;32(2):337-8.
36. Ng J, Mahmud A, Bass B, Brundage M. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU International*. 2012;110(10):1507-14. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11115.x>.
37. Ferrari MK, McNeal JE, Malhotra SM, Brooks JD. Vascular invasion predicts recurrence after radical prostatectomy: Stratification of risk based on pathologic variables. *Urology*. 2004;64(4):749-53. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.04.070>.
38. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, Van Der Kwast TH, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: Surgical margins. *Modern Pathology*. 2011;24(1):48-57. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.155>.
39. Emerson RE, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: Lack of prognostic significance. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(2):225-9. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000146008.47191.76>.
40. Poulos CK, Koch MO, Eble JN, Daggy JK, Cheng L. Bladder neck invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Cancer*. 2004;101(7):1563-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.20551>.
41. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, et al. Prognostic Significance of Location of Positive Margins in Radical Prostatectomy Specimens. *Urology*. 2007;70(5):965-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.040>.
42. Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA, Johnston DA. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer*. 2001;91(8):1414-22.
43. Dengfeng Cao, Adam S. Kibel, Feng Gao, Yu Tao and Peter A. Humphrey. The gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *Journal of Urology*. 2011;185(2):516-7.
44. Kates M, Sopko NA, Han M, Partin AW, Epstein JI. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *Journal of Urology*. 2016;195(2):337-42. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.08.002>.
45. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 4: Seminal vesicles and lymph nodes. *Modern Pathology*. 2011;24(1):39-47. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.160>.
46. Potter SR, Epstein JI, Partin AW. Seminal vesicle invasion by prostate cancer: prognostic significance and therapeutic implications. *Reviews in urology*. 2000;2(3):190-5.
47. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993;12(17):1252-61. <https://doi.org/10.1097/0000478-199312000-00006>.
48. D'Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280(11):969-74. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.
49. Messing E. N+, M0 prostate cancer: Local therapy for systemic disease. *ONCOLOGY (United States)*. 2013;27(7).
50. Abdollah F, Sun M, Thuret R, Jeldres C, Tian Z, Briganti A, et al. Lymph node count threshold for optimal pelvic lymph node staging in prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2012;19(7):645-51. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.02993.x>.
51. Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, Kluth L, Seitz C, Robinson BD, et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: Value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU International*. 2014;114(4):503-10. <https://doi.org/10.1111/bju.12342>.
52. Luchini C, Fleischmann A, Boormans JL, Fassan M, Nottegar A, Lucato P, et al. Extranodal extension of lymph node metastasis influences recurrence in prostate cancer: A systematic review and meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02577-4>.
53. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens: Rationale and organization. *Modern Pathology*. 2011;24(1):1-5. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.159>.
54. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *British Journal of Radiology*. 2012;85(SPEC. ISSUE 1):3-17. <https://doi.org/10.1259/bjr/56357549>.