

A prosztatatarák prognosztikai patológiai leletének tartalmi követelménye – tűbiopsziás és radikális prosztatatektómiás specimen

TÓTH ERIKA¹, SALAMON FERENC²

¹Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, ²Uzsoki Utcai Kórház, Patológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Tóth Erika, Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. E-mail: erika66toth@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. december 28.

Elfogadva:

2019. január 15.

A prosztatata-adenokarcinóma az egyik leggyakrabban előforduló daganat férfiakban. A diagnózis az esetek döntő többségében tűbiopsziás mintán történik. A terápiás döntés jelentős részben a szövettani paramétereken alapul. Azokban az esetekben, amikor radikális prosztatatektómiára kerül sor, szintén a patológiai stádium, a szövettani jellemzők határozzák meg elsősorban az adjuváns terápia szükségességét, illetve típusát. Cikkünkben összefoglaljuk a jelenleg elfogadott nemzetközi irányelveket a lényeges morfológiai paraméterek, mint a Gleason-score, grade group, a tumor méretének és kiterjedésének meghatározása, extraprostatikus terjedés, vesicula seminalis invázió, perineurális infiltráció, limfovaszkuláris invázió, nyirokcsomóstátusz és sebészi szél értékelésére vonatkozóan tűbiopsziás mintán és radikális prosztatatektómiák szövettani vizsgálata során. Célunk, hogy a jelenleg elfogadott nemzetközi irányelveknek is megfelelő prognosztikai patológiai lelet tartalmát, követelményeit ismertessük az olvasóval. *Magy Onkol* 63:10–15, 2019

Kulcsszavak: prosztatata-adenokarcinóma, tűbiopszia, prosztatatektómia, patológiai prognosztikai lelet

Prostatic adenocarcinoma is the most common cancer affecting men. A substantial majority of patients have the diagnosis made on fine needle biopsies. Treatment choices ranging from surveillance to radical prostatectomy or radiation therapy are largely driven by the pathologic findings in the biopsy specimen. Our review focuses on important morphologic parameters in needle biopsy and radical prostatectomy specimens. This includes Gleason score, Gleason grade, tumor quantification as well as other parameters such as extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, perineural invasion, lymphovascular invasion. Surgical margin status and lymph node status are also discussed. Our aim was to present the most recent international guidelines of reporting of prostate adenocarcinoma.

*Tóth E, Salamon F. Prostate cancer reporting: needle biopsy and radical prostatectomy specimen. *Magy Onkol* 63:10–15, 2019*

Keywords: prostatic adenocarcinoma, needle biopsy, prostatectomy, prognostic pathology report

A prosztata-adenokarcinómás betegek klinikai ellátását laboratóriumi, radiológiai, klinikai és szövettani faktorok együttese határozza meg. A prosztata-adenokarcinóma szövettani megjelenése, morfológiája alapvetően meghatározza a daganat kezelését. Az esetek döntő többségében emelkedett PSA-érték miatt végzett tűbiopszia mintáiból nyerjük a diagnózist. A betegek rizikócsoportba sorolása a szövettani jellemzőkön alapul, ezért nagyon nagy jelentőségű a pontos és minden lényeges paramétert tartalmazó szövettani lelet. Az alacsony, illetve bizonyos esetekben intermedier rizikócsoportba tartozó betegek esetében általában nincs szükség aktív onkológiai kezelésre, csak megfigyelésre. Amennyiben radikális prosztatektómia kerül sor, az adjuváns terápia szükségességét, illetve típusát (hormonterápia vagy sugárterápia) szintén a szövettani paraméterek határozzák meg. A tűbiopsziás mintavétel leggyakoribb formája az úgynevezett szextáns, mindkét oldalról 3-3, összesen 6 hengert tartalmazó mintavétel, de egyre elterjedtebb a 12-14 hengert tartalmazó technika is. A pontos patológiai feldolgozáshoz elengedhetetlen, hogy a mintavételkor jelöljék az egyes hengerek lokalizációját, és egy blokkba ideális esetben egy, maximum két henger kerüljön. Az általunk ismertett prognosztikai patológiai leletre vonatkozó tartalmi követelmények összhangban állnak a College of American Pathologists, a Royal College of Pathologists és az International

1. TÁBLÁZAT. Tűbiopsziás minta patológiai leletének tartalmi követelményei

Szövettani típus
Szövettani grade (hengerenként megadva; ha két henger van egy kazettában, két hengerre vonatkozóan elfogadott összevonva)
Gleason-mintázat elsődleges (legnagyobb területet érintő mintázat)
Gleason-mintázat másodlagos (a hengerben látható legrosszabb mintázat)
Grade group
Gleason 4-es, 5-ös mintázat %-os aránya a Gleason-score >7 tumorokban
Intraduktális karcinóma jelenléte
Tumor által érintett terület meghatározása összesítve
Érintett hengerek száma/az összes vizsgált henger száma, és a tumoros terület százalékos aránya
vagy érintett hengerek száma/az összes vizsgált henger száma, és a tumoros terület lineáris hossza/az összes vizsgált henger hossza
Periprostatikus zsírszövet infiltrációja
Ondóhólyag-infiltráció
Limfóvaszkuláris invázió
Perineurális invázió
Egyéb (high-grade PIN, atrófia, gyulladás)

2. TÁBLÁZAT. Prosztatektómiás specimen patológiai leletének tartalmi követelményei

Szövettani típus
Szövettani grade
Elsődleges mintázat
Másodlagos mintázat
Harmadlagos mintázat (ha a legrosszabb mintázat <5%)
Gleason-score (különálló nodulusok: külön-külön score)
Grade group (különálló nodulusok: külön-külön grade group)
Gleason 4-es és 5-ös mintázat %-os aránya a Gleason-score \geq 7 daganatokban
Intraduktális karcinóma jelenléte
Tumorméret
A prosztata tumor által érintett területének százalékos aránya
A daganat legnagyobb átmérője (mm)
Extraprostatikus terjedés (fokális vagy nem fokális)
Hólyagnyak-invázió
Ondóhólyag-infiltráció
Sebészi szél
Pozitivitás esetén: Érintett szél <3 mm, >3 mm, érintett szél lineáris hossza, fokalitása, lokalizációja (intraprostatikus, extraprostatikus), Gleason-mintázat az érintett szélben
Limfóvaszkuláris invázió
Perineurális invázió
Nyirokcsomóstátusz
Összes érintett nyirokcsomó/vizsgált összes nyirokcsomó
Pozitív nyirokcsomó lokalizációja, a legnagyobb áttét mérete
Extranodális terjedés
Patológiai stádium pTNM

Society of Urological Pathology (ISUP) irányműveivel [1-3]. A prognosztikai patológiai lelet tartalmi követelményeit az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze.

TŰBIOPSIÁS MINTA

A Gleason-score (GS) és grade group a legerősebb prediktív faktor a túlélés szempontjából. 1966-os bevezetése óta a Gleason-grading számos változáson ment keresztül, jelenleg az ISUP 2014-ben tartott konszenzuskonferenciáján történt változtatások képezik a besorolás alapját (4-6). A jelenlegi irányelvek alapján a Gleason 3 mintázat a legkisebb érték, amit tűbiopsziás mintán alkalmazunk. A Gleason-score ki-

3. TÁBLÁZAT. A grade group definíciója

Grade group 1 (Gleason-score 3+3=6)	Csak különálló, diszkrét, jól formált mirigyek
Grade group 2 (Gleason-score 3+4=7)	Döntően jól formált mirigyek, kevesebb rosszul formált/fuzionált/kribriform mirigykomponenssel
Grade group 3 (Gleason-score 4+3=7)	Döntően rosszul formált/fuzionált /kribriform mirigyek, kevesebb jól formált mirigykomponenssel
Grade group 4 (Gleason-score 8)	Csak rosszul formált/fuzionált/kribriform mirigyek vagy döntően jól formált mirigyek kevesebb, mirigyképzést nem mutató komponenssel vagy mirigyképzést nem mutató komponens kevesebb, jól formált mirigykomponenssel
Grade group 5 (Gleason-score 9-10)	Mirigyképzést nem mutató daganat vagy nekrozis, rosszul formált/fuzionált/kribriform mirigyekkel vagy ezek nélkül

számításakor a hengerek legnagyobb területét elfoglaló és a legmagasabb pontszámú mintázatot adjuk meg. Ha három különböző mintázatot azonosítunk a hengerekben, és a harmadik <5%-ot érintő mintázat Gleason 3, vagy >95%-ban Gleason 4 vagy 5 mintázat látható a hengerben, akkor a Gleason 3 mintázatot nem kell figyelembe venni a GS megadásakor. Ha a rosszabbul differenciált mintázat – Gleason 4 vagy 5 – <5%-át is érinti a hengereknek, azt mindig másodlagos mintázatként kell értékelni.

Az ISUP 2014-ben, a WHO 2016-ban fogadta el az új prognosztikai csoportosítást, ami 5 prognosztikai csoportot, ún. grade groupot tartalmaz. A grade groupokat a Gleason-score alapján határozták meg. Összesen 5 grade-csoportot különítenek el, melyek jelentős túlélésbeli különbséget mutatnak (7). A grade group 1-be sorolt Gleason-score 3+3=6 tumorok szinte soha nem adnak áttétet, alacsony rizikócsoportba tartoznak. A grade group 2-3 tumorok annak ellenére, hogy azonos a Gleason-score-juk, eltérő viselkedésűek. A grade group 4-be tartozó daganatok annak ellenére, hogy heterogén csoport Gleason-score szempontjából, hasonló biológiai viselkedést mutatnak. A grade groupok meghatározását a 3. táblázat tartalmazza. A Gleason-score-t és grade group besorolást javasolt hengerenként megadni. Számos tanulmány igazolta, hogy ha az egyes hengerekben eltérő a Gleason-score, a legmagasabb Gleason-score egy adott hengerben jobban korrelál a stádiummal és a radikális prosztatektómias minta Gleason-grade-jével, mint a hen-

gerek átlagos vagy leggyakoribb grade-je. A hengerenkénti értékeléshez javasolható táblázatos formátum használata, aminek egyik lehetséges módját a 4. táblázat mutatja be. Ideális esetben egy, maximum két hengert tartalmaz egy blokk. Amennyiben egy szövettani blokkba kettőnél több henger kerül beágyazásra, illetve fragmentáltak a biopsziák, csak átlagolt score-t, illetve grade groupot lehet megadni, aminek a prediktív értéke korlátozott.

A $GS \geq 7$ esetben javasolt megadni a 4-es, 5-ös mintázat %-os arányát. GS 7 esetekben a 4-es mintázat %-os aránya szignifikáns összefüggést mutat a biokémiai relapszustól mentes túléléssel (8).

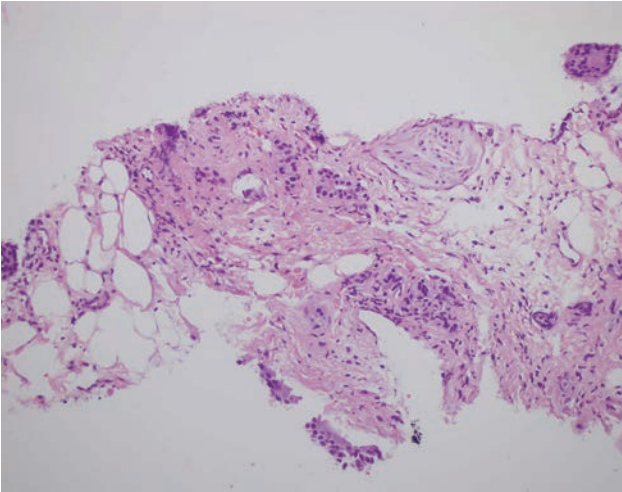
Az egyik legfontosabb szövettani paraméter a terápiás terv felállításakor a tumorpozitív hengerek száma. Ha kettőnél több szövethenger kerül egy blokkba, azok gyakran kifejezetten fragmentálódnak, ami lehetetlenné teszi, hogy pontosan megadjuk az érintett és az összes vizsgált hengerek számát.

A GS és a grade group mellett a hengerekben a tumor által elfoglalt terület nagysága, a tumor mennyisége a leg erősebb prognosztikai faktor (9). Szoros összefüggést mutat a prosztatektómias mintában észlelt patológiai stádiummal, a terápiás válasszal, illetve a terápia megválasztásában is fontos szerepe van. A tumor mennyiségi meghatározásának legelfogadottabb módja a tumor hengerenkénti százalékos arányának vagy lineáris hosszának megadása a vizsgált henger területéhez, illetve lineáris hosszához viszonyítva. A tumorgócok lineáris hosszának mérésekor nehézséget okozhatnak a multifokális megjelenésű tumorgócok, közöttük ép területekkel. Ilyen esetekben a lineáris hossz mérhető az egyes góccok hosszának összeadásával vagy a góccok legtávolabbi széleinek távolságával. A megfelelő módszerrel illetően nincs teljes konszenzus az irodalomban. Amennyiben nagyobb távolság van a két vagy több góc között, pl. a henger két végén elhelyezkedő daganatos fókuszok, javasolt leírni, hogy a henger két nem folytatódó tumorgócot tartalmaz, melyek hossza együttesen „x” mm, vagy megadni, hogy a tumor által érintett terület a henger területének hány százaléka (10). A minél pontosabb kvantitáláshoz javasolt az egyes hengereket, illetve a hengereken belül a tumor által érintett területet külön-külön lemérni. Ezt az okulár szállemezének beosztásával történő méréssel, vagy a látóterek pontos átmérőjét ismerve becsléssel végezhetjük (11).

A túbiopsziás minták tartalmazhatnak periprosztatikus zsírszövetet, ami, ha infiltrált, minimum pT3a tumorról állunk szemben. Ezen esetek 75%-ában a prosztatektómias specimenekben is kimutatható az extraprosztatikus terjedés. Mivel a prosztata állománya nagyon ritkán tartalmaz zsírszövetet, ha túbiopsziás mintában, zsírszövetben infiltráló tumort látunk,

4. TÁBLÁZAT. A hengerek egyesével történő értékeléséhez alkalmazható táblázat (példa)

Henger lokalizációja	Score	Grade group	% 4/5	Pozitív/összes henger	Tumor % vagy mm / vizsgált henger
Jobb apex	3+4=7	2	5	1/2	30% vagy 6/20 mm



1. **ÁBRA.** Extraprosztatikus terjedés túbiopsziás mintán. A daganat zsírszövetet infiltrál. HE-festés

azt extraprostatikus terjedésnek kell tekinteni. Túbiopsziás mintában extraprostatikus terjedést mutat az 1. ábra.

Vesicula seminalis infiltrációról akkor beszélhetünk, ha az ondóhólyag izomfalát szűri be a daganat, illetve, ha egyértelműen az ondóhólyag extraprostatikus területében van az infiltráció. Túbiopsziás mintában, elsősorban a bázisból származókban előfordulhat ondóhólyag vagy ductus ejaculatorius részlete, e területek daganatos infiltrációját jelezni kell a leletben, de ez nem jelent automatikusan pT3b stádiumot. Szintén javasolt megadni a perineurális infiltrációt a core biopsziás minta leletében, mivel számos irodalmi adat szerint gyakoribb a klinikai progresszió perineurális invázió esetén.

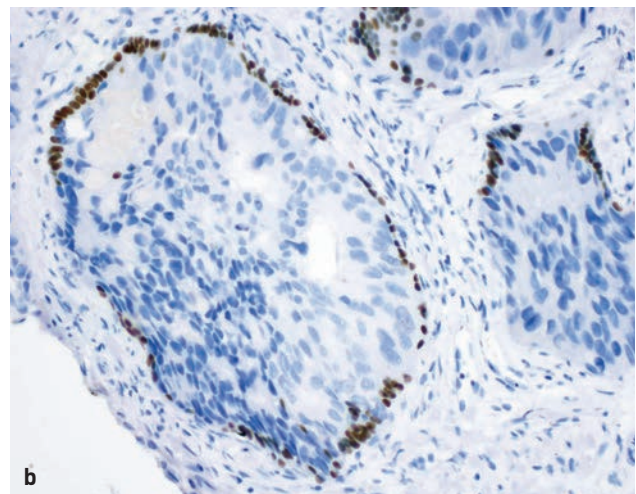
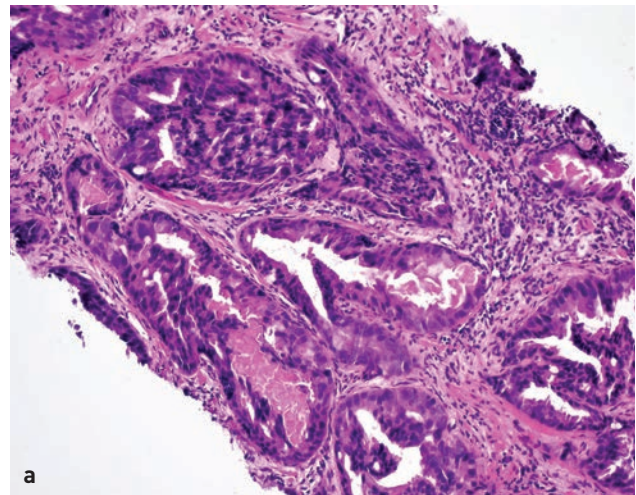
High-grade PIN jelenlétének elsősorban az invazív tumort nem tartalmazó biopsziás minták esetében van jelentősége. Ugyanakkor az intraduktális karcinóma (IDC) felismerése és leírása a leletben nagyon fontos, mivel annak jelenléte mindig agresszívebb viselkedést jelez. Az IDC-t egyértelműen csak immunhisztokémiai vizsgálattal, leggyakrabban p63-reakcióval, a bazálsejtek kimutatásával lehet elkülöníteni a komplex Gleason 4-es vagy centrális komedónekrózis esetén Gleason 5-ös mintázattól [2. ábra] (12–14).

RADIKÁLIS PROSZTATEKTÓMIÁS SPECIMEN

Radikális prosztatektómiás specimen minden egyes nodulusának Gleason-score-ját külön meg kell adni. Ennek különösen akkor van jelentősége, ha eltérő az egyes nodulusok grade-je. Abban az esetben például, ha van egy nagyobb GS 3+3=6 és egy kisebb 4+4=8 nodulus, az átlagos score 3+4=7 lenne, azonban a daganat várható biológiai viselkedését a magasabb fokozatú góc határozza meg. Tercier grade-et csak prosztatektómiás mintán kell megadni, akkor, ha egy noduluson belül van egy harmadik mintázat, ami magasabb, mint az elsődleges és másodlagos mintázat, de a teljes terü-

let <5%-át foglalja el. Ha a harmadik leggyakoribb mintázat a legmagasabb, és a teljes tumor >5%-ára terjed, akkor ezt tekintjük másodlagos komponensnek. Például 50% 4-es mintázat, 30% 3-as mintázat és 20% 5-ös mintázat esetén a GS 4+5=9. A tercier Gleason-mintázat általában magasabb patológiai stádiummal és gyakoribb biokémiai relapsussal jár, mint az azonos Gleason-score tercier mintázat nélkül. A harmadlagos mintázat helyett javasolt a minor high-grade komponens megnevezés és a Gleason grade group + jelölése (pl. Gleason-score: 4+3=7, tercier komponens: 5 mintázat, grade group 3+, minor high-grade komponenssel) [4, 15, 16].

A tumor összvolumene, annak ellenére, hogy a prosztata-adenokarcinómák pontos méretét sokszor nehéz megadni, mivel gyakran multifokálisak, illetve tumortestet nem képeznek, diffúz infiltratív mintázatot mutatnak, fontos prediktív marker a daganat várható viselkedését illetően, összefüggést



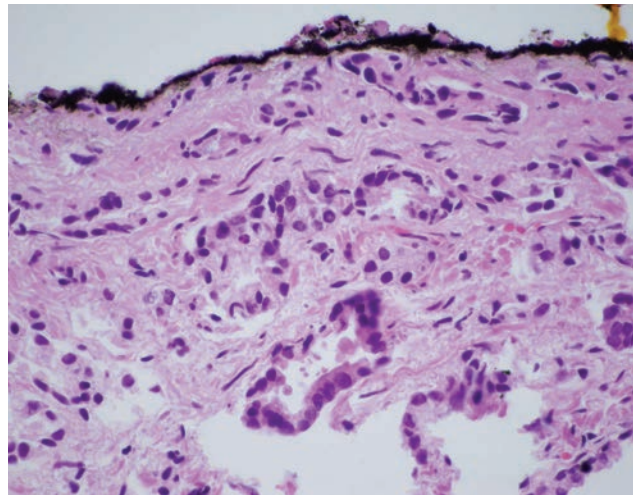
2. **ÁBRA.** Intraduktális karcinóma. (a) HE-festett minta. (b) Az invazív daganattól való elkülönítés a p63 immunhisztokémiai reakció segítségével lehetséges. A széleken bazálsejtek azonosíthatók

mutat a patológiai stádiummal, a metasztázisok gyakoriságával és a biokémiai relapszussal is. Megadhatjuk a tumor által elfoglalt terület százalékos arányát a prosztatán belül, vagy a tumorgócok legnagyobb átmérőjét. Multifokális daganat esetén javasolt listaszerűen megadni az egyes gócok átmérőjét. A prognózist a domináns góc nagysága és Gleason-grade-je fogja meghatározni. A domináns góc általában a legnagyobb méretű és legmagasabb grade-del rendelkező góc, de vannak ettől eltérő esetek is, amikor nem a legnagyobb tumorgóc a legmagasabb grade-ű. A pontos tumorvolumen megadásához a prosztata teljes egészében történő indítása szükséges, legelfogadottabb a makroblokkokban történő feldolgozás (17).

Az extraprostatikus terjedést mutató daganatok a pT3a kategóriába sorolandók. E daganatok esetében fokozott a biokémiai kiújulás és a távoli metasztázis rizikója, tehát az extraprostatikus terjedés megítélése fontos eleme a szövettani leletnek (9). Definíció szerint lehet fokális és nem fokális. A jelenség vizsgálatát nehezíti, hogy a prosztata nem rendelkezik jól elkülönülő tokkal. A legegyszerűbb jel a zsírszöveti infiltráció. Szintén extraprostatikus terjedést jelent, amikor a daganat a prosztata kontúrján kívüli kötőszöveti vagy perineurális infiltrációt mutat. A prosztata apikális és anterior felszínén nehezebb az extraprostatikus terjedés megítélése, itt elsősorban a zsírszövet jelenlétére hagyatkozhatunk. Gyakran nem lehet teljes biztonsággal megítélni az extraprostatikus terjedést, ezekben az esetekben az elfogadott szabály, hogy az alacsonyabb patológiai stádiumba (pT2) sorolják a daganatot. Az extraprostatikus terjedés volumene jelentős prognosztikai faktor. Fokálisnak nevezzük, ha csupán néhány mirigy látható a prosztatán kívül, ami egy nagy nagyítású látótér (×40) kevesebb mint felét foglalja el, és maximum egy-két metszetben van jelen. Ha ennél kiterjedtebb, akkor nem fokálisnak tartható.

Hólyagnyak-invázióról akkor beszélünk, ha a prosztata-adenokarcinóma a bázis területén vaskos, ép prosztata-mirigyeket nem tartalmazó simaizomkötegek között infiltrál. A klinikai vizsgálatok alapján az extraprostatikus terjedéshez hasonló prognosztikai értékű, ennek megfelelően a TNM 8. kiadása a pT3a kategóriába sorolja ezeket a daganatokat (10). Az ondóhólyag infiltrációja pT3b kategóriát jelent, rosszabb prognózissal jár, mint az extraprostatikus terjedés vagy a hólyagnyak-invázió. Definíció szerint az ondóhólyag extraprostatikus része izomfalának infiltrációja jelent ondóhólyag-érintettséget. Amennyiben csak az ondóhólyag körüli kötőszövetben infiltrál a daganat, az csak extraprostatikus terjedésnek számít. A vesicula seminalis infiltrációjának detektálásához az ondóhólyag részletes feldolgozása mellett mindenképpen szükséges a prosztata és az ondóhólyag átmenetének feldolgozása is.

Daganat jelenléte a sebészi szélben független prognosztikai paraméter radikális prosztatektómia után (18). Érintettnek akkor nevezhetjük a szélt, ha közvetlenül a tussal jelölt felszínen látható a daganat (3. ábra). Ha csak egy-két



3. ÁBRA. Pozitív sebészi szél. A festett szélben látható a Gleason-min-tázat 3 daganat. HE-festés, a sebészi szél tussal jelölt (fekete)

kötőszövetrostnyira látható is a tumor a széltől, már negatívnak tekinthető. Előfordul, hogy a kauterizációs műtermék miatt nehéz megítélni a szélt. Általánosan elfogadott, hogy ha a daganat a hőkárosodott területben látható, pozitív a szél. Meg kell adni a pozitív sebészi szél kiterjedtségét

5. TÁBLÁZAT. AJCC (8. kiadás) TNM-kategóriák prosztatarákban

pT stádium	Kritérium
pT2	prosztatára lokalizált
pT3a	extraprostatikus terjedés egyoldali vagy kétoldali, vagy mikroszkópos hólyagnyak-invázió
pT3b	ondóhólyag-infiltráció
pT4	infiltrálja a környező szerveket (rektum, levátor izmok, medencefal, hólyag makroszkópos infiltrációja)
Regionális nyirokcsomók pN, cN	Kritérium
Nx	nyirokcsomó nem ítéltető meg
N0	nincs regionális nyirokcsomóáttét
N1	regionális nyirokcsomóáttét van
Távoli áttét M stádium	Kritérium
M0	nincs távoli áttét
M1	távoli áttét van
M1a	nem regionális nyirokcsomóáttét
M1b	csontmetasztázis
M1c	egyéb szervi metasztázis csontérintettség-gel vagy anélkül

is, a jelenlegi irodalmi adatok alapján javasolt a 3 mm-nél rövidebb vagy hosszabb kategóriákba sorolás. A sebészi szélben látható Gleason-mintázat szignifikáns összefüggést mutat a biokémiai kiújulással. A leggyakrabban érintett szél gyakoriság sorrendjében az apikális, a poszterolaterális és a hólyagnyaki szél.

Limfóvaszkuláris invázió viszonylag ritkán azonosítható tűbiopsziás és prosztatektómiás mintában is. Valódi érinváziót jelent, ha a tumorembólus kitapad az ér falához vagy trombuszal asszociált. Előfordul, hogy a daganat kitölti az ér lumenét és retrakciós műterméket utánoz az ér lumene, ilyenkor immunhisztokémiai vizsgálat (CD31, D2-40, ERG) segíthet az érinvázió tényének megerősítésében (19). A perineurális infiltráció nagyon gyakori jelenség prosztatektómiás

anyagban, az irodalom szerint nem független prognosztikai paraméter, megadása ezért csak opcionális.

Két pN stádiumot különböztet meg a TNM 8. kiadása, pN0, ha nincs regionális nyirokcsomóáttét és pN1, ha van. Ha nem regionális, hanem távoli nyirokcsomóáttét van, azt pM1 kategóriába soroljuk. A prosztata-adenokarcinómák patológiai TNM-beosztását a 5. táblázat tartalmazza (20, 21). Annak ellenére, hogy a pN stádiumot nem befolyásolja az áttétes nyirokcsomók száma, a patológiai leletben javasolt megadni az áttétes nyirokcsomók és összes vizsgált nyirokcsomók számát, mivel az áttétes nyirokcsomók száma a túlélés független prediktora. Emellett szintén prognosztikai jelentősége van a legnagyobb áttét átmérőjének. Az extranodális terjedés megadása opcionális.

IRODALOM

1. Paner GP, Srignley JR, Zhou M, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland with guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees. 2017. www.cap.org/cancerprotocols
2. Oxley J, Varma M, Berney D. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathology reports for prostatic carcinoma. 2016
3. Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol* 547–563, 2018
4. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason grading of prostatic carcinoma: an update with discussion on practical issues to implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 41:e1–e7, 2017
5. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol* 11:25, 2016
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 40:244–252, 2016
7. Erickson A, Sandeman K, Lahdensuo K, et al. New prostate cancer grade grouping system predicts survival after radical prostatectomy. *Hum Pathol* 75:159–166, 2018
8. Choy B, Pearce SM, Anderson BB, et al. Prognostic significance of percentage and architectural types of contemporary Gleason pattern 4 prostate cancer in radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 40:1400–1406, 2016
9. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 53:177–183, 2008
10. Ruano T, Meirelles L, Freitas LL, et al. The significance of microscopic bladder neck invasion in radical prostatectomies: pT4 disease? *Int Urol Nephrol* 41:71–76, 2009
11. Grignon DJ. Prostate cancer reporting and staging: needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Mod Pathol* 31(S1):S96–109, 2018
12. Chen X, Ding B, Zhang P, et al. Intraductal carcinoma of the prostate: What we know and what we do not know. *Pathol Res Pract* 214:612–618, 2018
13. Tsuzuki T. Intraductal carcinoma of the prostate: A comprehensive and updated review. *Int J Urol* 22:140–145, 2015
14. Wobker SE, Epstein JI. Differential diagnosis of intraductal lesions of the prostate. *Am J Surg Pathol* 40:e67–e82, 2016
15. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, et al. From Gleason grading system and high-grade tertiary patterns to grade groups and integrated quantitative Gleason score. *Eur Urol* 73:684–686, 2018
16. Baras AS, Nelson JB, Han M, et al. The effect of limited (tertiary) Gleason pattern 5 on the new prostate cancer grade groups. *Hum Pathol* 63:27–32, 2017
17. Egevad L. Handling of radical prostatectomy specimens. *Histopathology* 60:118–124, 2012
18. Van Der Kwast TH, Collette L, Van Poppel H, et al. Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911). *Virchows Arch* 449:428–434, 2006
19. Kryvenko ON, Epstein JI. Histologic criteria and pitfalls in the diagnosis of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 36:1865–1873, 2012
20. Amin B, Edge S, Greene F, et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed., Springer, Chicago 2017
21. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, Eight Edition. Ed. Brierly JD, Gospodarowitz MK, Wittekind C. Wiley Blackwell, 2017, pp. 191–194