

A pozitív sebészi szél jelentősége radikális prosztatektómia esetén

Madaras Lilla¹, Szirtes Ildikó¹, Bata Pál², Riesz Péter³, Somorácz Áron¹, Székely Eszter¹, Romics Miklós³, Majoros Attila³, Borka Katalin¹, Szász A. Marcell¹, Nyirády Péter³

Semmelweis Egyetem, ¹II. Sz. Patológiai Intézet, ²Radiológiai Klinika, ³Urológiai Klinika, Budapest

A radikális prosztatektómia onkológiai szempontból akkor optimális, ha a prosztata és az ondóhólyagok teljes egészében, szabad (tumormentes) sebészi széllal kerülnek eltávolításra. A preoperatív diagnosztika egyik alappillére a ma már egyre inkább elterjedt, 12 szövethengert biztosító ún. extended biopszia, a minta értékelése standardizált szabályok szerint történik a patológus által. A preoperatív diagnosztika másik fontos tényezője a modern képalkotás – mely a betegség stádiumának meghatározásához nélkülözhetetlen – amely napjainkban leggyakrabban a multiparametrikus MR-vizsgálat. A radikális prosztatektómia során eltávolított preparátum patológiai feldolgozása és értékelése az International Society of Urological Pathology (ISUP) 2009-es konszenzuskonferenciáján meghatározottak szerint történik. Pozitív sebészi szél előfordulása – az egyre javuló műtéti technikák ellenére – ma sem ritka, a patológus az esetek harmadában diagnosztizálja azt. A pozitív sebészi szél fokozza a biokémiai, lokális és szisztémás progresszió kockázatát. A radikális prosztatektómiás preparátum nagyblokkokban (pseudo-whole mount) történő feldolgozása a radio-patológiai korreláció alapja, mely lehetővé teszi az MR-vizsgálatok minőségbiztosítását, valamint az így szerzett tapasztalatok a preoperatív képalkotást, mintavételt és diagnosztikát is segíthetik. Magyar Onkológia 58:204-210, 2014

Kulcsszavak: radikális prosztatektómia, pozitív sebészi szél, relapszus

The optimal oncological result of radical prostatectomy (RP) is complete removal of the prostate gland and seminal vesicles with negative surgical margins. Preoperative diagnostic biopsies are examined and reported by the pathologist according to standardized rules. Staging of the disease is based on modern preoperative image analysis, most commonly multiparametric MRI. Pathological assessment and reporting of RP specimens is based on the International Society of Urology guidelines issued by the 2009 Consensus Conference. Positive surgical margin (PSM) is reported by the pathologist in approximately 1/3rd of RP cases. PSM increases the risk of biochemical, local and systemic progression. Pseudo-whole mount assessment of these specimens is the basis for radio-pathological correlation, thus providing quality control for preoperative MRI as well as assisting preoperative image analysis, sampling and diagnostic workup.

Madaras L, Szirtes I, Bata P, Riesz P, Somorácz Á, Székely E, Romics M, Majoros A, Borka K, Szász AM, Nyirády P. Significance of positive surgical margin in radical prostatectomy. Hungarian Oncology 58:204-210, 2014

Keywords: radical prostatectomy, positive surgical margin, relapse

Levelezési cím: Dr. Madaras Lilla, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93.,
telefon: +36/20/825-9679, e-mail: madaras.lilla@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett: 2014. június 20. • Elfogadva: 2014. augusztus 12.

BEVEZETÉS

Szervre lokalizált prosztatarákban a legjobb onkológiai eredményt a prosztata radikális sebészi eltávolítása nyújtja. Az utóbbi években a műtét perioperatív morbiditása jelentős mértékben javult, függetlenül a beavatkozás módjától (1, 2). Annak ellenére, hogy az angolszász irodalom szerint az első radikális prosztatektómiát 1904-ben Hugh Hampton Young végezte perineális feltárásból, a prosztata sebészetében Millin szerepe elvülhetetlen, aki 1945-ben transzabdominális retroperitoneális behatolásból távolított el jóindulatúan megnagyobbodott prosztatát (3). 1949-ben ugyanezen módszert adaptálta Memmelaa, aki az első radikális retropubikus prosztatektómiát (RRP) végezte (4).

A műtét nagyon magas kockázattal járt: teljes impotencia, inkontinencia és jelentős vérvesztés. A prosztata – Donker és Walsh 1982-ben leírt – sebészi anatómiájának köszönhetően (5, 6) lehetővé vált a RRP jelentős módosítása, mely szignifikánsan csökkentette a vérvesztést, a vizelettartási elégtelenséget és a merevedési képtelenséget (7). Mindezen újításokkal az anatómiai RRP a szervre lokalizált prosztatarák kezelésének „arany standard” módszerévé vált.

1990-ben végezték az első laparoszkópos prosztataeltávolítást, mely Európában széles körben elterjedt, de az Egyesült Államokban mégis nagyon kis számban végezték, feltehetően a módszer technikai nehézségei és a hosszú tanulási idő miatt (8). A minimálisan invazív módszer világszerte való elterjedését a da Vinci robot (9) által asszisztált módszer (RALP) tette lehetővé, amikor 2000-ben Binder és Kramer először elvégezték azt (10). Később Menon és munkatársai standardizálták a műteti technikát (9). A rendelkezésre álló nagy számú összehasonlító tanulmány a RRP és RALP között nem talált sem onkológiai, sem funkcionális különbséget (11).

Az eltávolított prosztata sebészi szélének pozitívítása jelentős hatással van a prosztatarák kiújulására és a túlélésre. Radikális prosztatektómiát követően a szervre lokalizált tumor esetében a betegek progressziómentes túlélése 85%, míg pozitív sebészi szél esetén 55% (12). Számos vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy radikális prosztataeltávolítás során a pozitív sebészi szél független prediktora a biokémiai kiújulásnak (BCR) (13). Többszörös sebészi-szél-pozitív esetén a prognózis még rosszabb (14), sőt a sebészi szél helye is befolyással bír a BCR-re (15). A pozitív sebészi szél befolyásolja a 10 éves áttétmentes túlélést, a vizsgálatok alapján mintegy 10%-os különbség mutatkozik az ép sebészi széllel bíró esetekhez képest (85% vs. 94%). A daganatspecifikus túlélés tekintetében a különbség kevesebb mint 7% (89,8% vs. 96,5%) (16).

PREOPERATÍV PATOLÓGIAI DIAGNOSZTIKA – A PATOLÓGIAI LELET INFORMÁCIÓTARTALMA

A prosztatából származó biopsziás anyagok száma az utóbbi időben növekedést mutat, az eddig megszokott szextáns mintavétel helyett a 12 darabos (extended) kisminta a leginkább elterjedt, ezek származási helyének pontos lokalizációjával. A meghatározott indikáció során elvégzett szaturációs biopszia már helyi érzéstelenítésben végzendő, átlagosan 23 (tartomány: 14–45) szövethengert (core) eredményez (17, 18).

Az optimálisan egyesével, maximum hármasával beagyzott core-ok lemettszése több szintben kell történni, ideális esetben egy középső szintből, későbbi immunhisztokémiai vizsgálatra eltett metszet is készül, ezzel az észlelt kisméretű gócos elváltozás kifaragódásának veszélye csökkenthető.

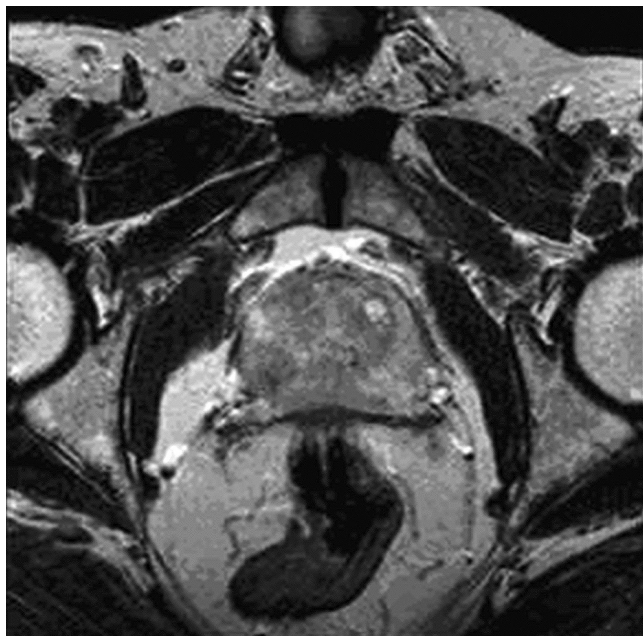
Daganatos lézió jelenlétének esetén a patológiai leletben több, kötelezően megadandó adatnak kell szerepelnie. Először a tumorszövet hisztológiai típusa (adenocarcinoma, speciális morfológiájú adenocarcinoma, egyéb daganat) kerüljön megjelölésre. A továbbiakban a módosított Gleason grade, a Gleason score, a tumormennyiség megadása elvárt. A Gleason score tekintetében egy-, két-, illetve háromkomponensű (grade-ű) daganat esetében más-más irányelvek követendők (19). A tumor mennyiségénél figyelembe lehet venni a daganat által elfoglalt terület százalékát, kiterjedését milliméterben (az összterülethez, illetve a vizsgált minta együttes hosszához képest). Ugyancsak fontos, hogy hány (és pontos megjelölés esetén melyik lokalizációból szúrt) core-ban mutatkozik daganatos jelenlét (20).

Amennyiben látótérbe kerül, a leletben meg kell jegyezni a nyirok- és vérér-infiltráció, a perineurális terjedés (független prognosztikai tényező), a periprostatikus zsírszövet (min pT3a) és az ondóhólyag (min pT3b) infiltrációjának jelenlétét. Ezzel szemben a high-grade PIN, atípusos adenomatosus hyperplasia és a gyulladás fennálltának megemlítése opcionális (21).

PREOPERATÍV KÉPALKOTÁS

A prosztatarák modern képalkotó diagnosztikájának és pontos stádiummeghatározásának alapja napjainkban a multiparametrikus MR-vizsgálat. Az eljárás szenzitivitása prosztatarák esetén 88%, specificitása 73% nagy átfogó közlemények szerint. A vizsgálat során T1- és T2-súlyozott mérések történnek, diffúziós és kontrasztanyagadást követő dinamikus mérésekkel együtt. Az eredmények azt mutatják, hogy a teljes prosztataállományra akár 98% pozitív prediktív érték is elérhető megfelelően kivitelezett vizsgálatok és tapasztalt radiológusok esetében (22). Multiparametrikus MR-vizsgálattal az eddig igen bizonytalanul detektálható, tranzi-

1. ábra. Axiális síkú T2-jellegű mérés, a környező magas jelintenzitású ép perifériás állományhoz képest csökkent jelintenzitású perifériás tumor ábrázolódik tokra terjedéssel



cionális zónából kiinduló tumorok esetében is elérhetővé vált a 80% körüli találati arány (23).

Az MR-vizsgálat előnyei közt említendő a noninvazivitás: az, hogy nem ionizáló sugárzáson alapul a képalkotás, és általa kiváló szöveti és képi felbontás biztosított. Indikációja elsősorban a közepes és magas kockázatú betegek esetében egyértelmű, ahol az MR által meghatározható a pontos lokalizáció, a daganat kiterjedése, beleértve az esetleges extraprostatikus infiltrációt is, valamint a nyirokcsomó-érintettség és a vesicula seminalisokra való terjedés, amely alapvető fontosságú a további terápiás eljárás megtervezésében (24, 25).

Az úgynevezett anatómiai MR-képek (hagyományos T1 és T2 mérések) közül a T2 mérések lehetnek alkalmasak az extraprostatikus terjedés megítélésére. Önmagában alkalmazva ezt a szekvenciát a szenzitivitás 22–71%, a specificitás 73–95,7% közötti. Az igen változatos statisztikai eredmények az eltérő, időközben fejlődő vizsgálati technikák diverzitásából és a vizsgálatot végzők különböző fokú ilyen irányú képzettségéből származhatnak (26–30).

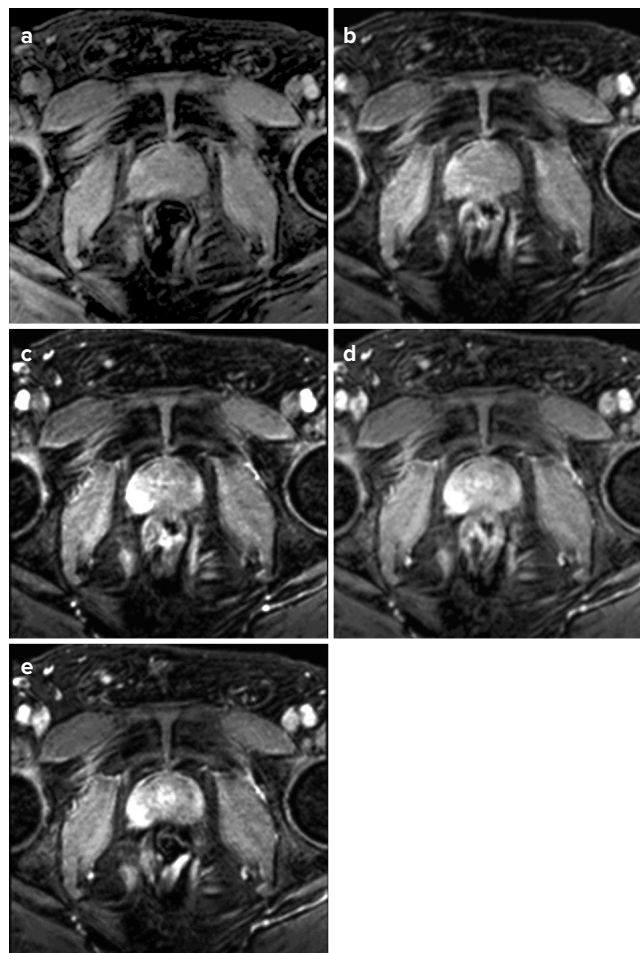
T2 jellegű képeken a tokra terjedés csökkent jelintenzitású perifériás lézióként mutatkozik, mely az igen alacsony jelintenzitású prosztatatokat nem respektálja, annak kontúrját megszakítja (31) (1. ábra).

A tumor a vesicula seminalisokban is alacsony jelintenzitású területként jelenik meg, a normális girlandszerű architektúrát felbontva. A tumoros invázió jele lehet még az alacsony jelintenzitású ductus ejaculatoriusok kiszélesedése

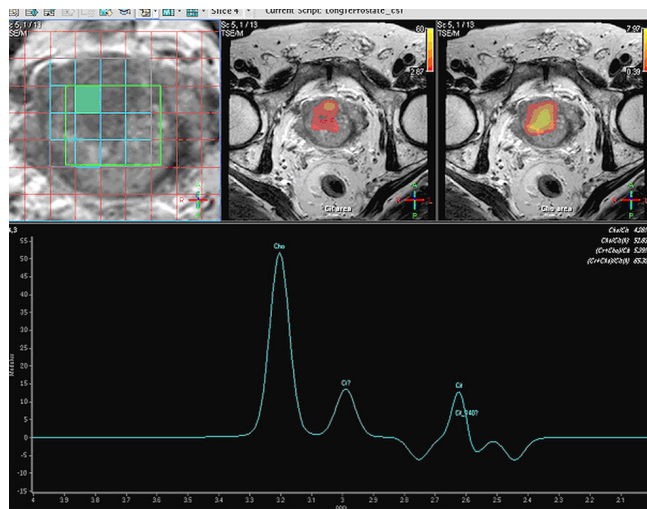
se és a prosztataállomány, valamint a vesicula seminalisok közti tér kitöltöttsége, ez utóbbi legjobban a szagittális irányú képeken detektálható (30). A vesicula seminalisok érintettségére az MR T2 mérések szenzitivitása 23–75% közötti, a specificitás pedig 92–99% közötti az irodalmi adatok szerint (26–30).

A prosztatarák staging vizsgálatában újabb képalkotó módszerként a multiparametrikus eljárások részeként alkalmazott dinamikus kontrasztanyag vizsgálatok (DCE-MRI) igen jó eredményeket mutatnak. Radikális prosztatektómiát követő pontos szövettani feldolgozás után a szenzitivitás 75%-os, a specificitás 92%-os volt (32). A vizsgálat során, köszönhetően a malignus tumorokra jellemző neoangiogenezisnek, a következetes elégtelen érfalképződésnek és fokozott permeabilitásnak, gyors kontrasztanyag-halmozást látunk a léziókban. Az elváltozásokból a felvett kontrasztanyag leadása is gyorsan megtörténik (wash-out). A kontraszthalmozás dinamikai jellemzői a legkifejezettebben a magas grádusú

2. ábra. A prosztata tokját és kontúrját a kontrasztanyag adását követően magas jelintenzitású tumor nem respektálja, azt megszakítja



3. ábra. Emelkedett kolinszint és csökkent citrátszint a tumoros szöveteknek megfelelően spektroszkópiás méréssel



tumorer esetében ábrázolódnak (33). A tumorer a környező ép parenchymához képest kontrasztanyag adását követően fokozott jelintenzitású területként jelennek meg az alapvetően T1-súlyozott képeken (2. ábra).

További MR-vizsgálati módszerként az MR-spektroszkópia is jelentős szerepet játszik a prosztatarák stádiumának meghatározásában, különösen a kevésbé tapasztalt vizsgálók hatékonyságát emelheti jelentősen a közepes és magas kockázatú betegek esetében (34). A mért metabolitszintek változása alapján következtethetünk a tumoros elváltozásra, amennyiben a kolinszint emelkedése és a citrátszint csökkenése jellemző a tumoros szövetekre az ép állományhoz viszonyítva. A tumor detektálhatósága mellett a spektroszkópia lehetőséget ad a tumor agresszivitásának becslésére is, mivel a Gleason score és a kolin/citrát arány korrelációt mutat több vizsgálat szerint is (35, 36). A mérések T2-súlyozott képekkel való fuzionálása során a tokon túli terjedés a metabolitszint-változásokkal erősíthető meg (3. ábra).

A PROSZTATEKTÓMIÁS KÉSZÍTMÉNYEK FELDOLGOZÁSA

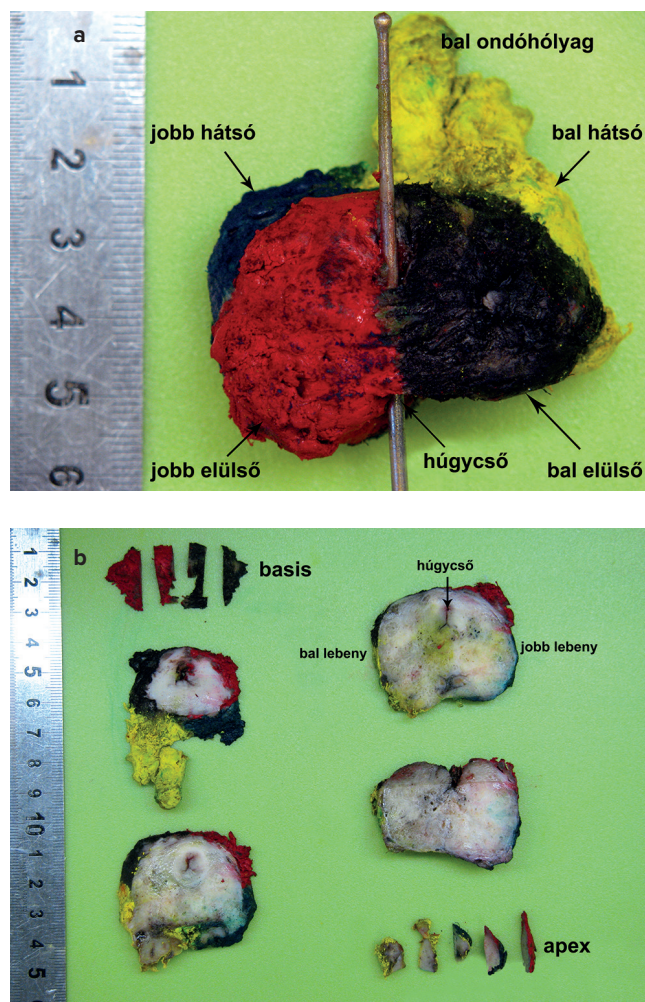
A prosztatektómiás készítmények hisztopatológiai feldolgozásának célja a tumor kiterjedésének és szöveti jellegzetességeinek (Gleason score) pontos meghatározása, valamint a reszekciós felszínek megítélése. Mivel a prosztatarák makroszkóposan igen bizonytalanul lokalizálható, az ajánlások szerint a készítmények teljes beágyazása célszerű. A prosztatat kvadránsokra felosztva és négy különböző színnel befestve a horizontális szeletelés jó áttekinthetőséget biztosít, a reszekciós felszínek teljes vizsgálatát mindamelllett a csúcsi és a bazális szeletek szagittális felvágása teszi lehetővé (4.

ábra). Az ondóhólyagok hosszanti vagy haránt metszésekkel szintén egészben beágyazandók. Költséghatékonysági szempontok alapján ugyanakkor el lehet tekinteni a teljes beágyazástól (pl. nagy prosztata esetén), ekkor a hátsó-laterális részek teljes feldolgozása mellett a többi területről reprezentatív kimetszések készíthetők (37).

A PROSZTATEKTÓMIÁS PREPARÁTUM PATOLÓGIAI LELETÉNEK TARTALMA

Az International Society of Urothology (ISUP) 2009-es konszenzuskonferencián meghatározottak alapján minden, prosztatektómiás készítménnyel foglalkozó laborban

4. ábra. A radikális prosztatektómiás preparátum makroszkópos feldolgozása. A prosztata 4 kvadránsának reszekciós felszíneit 4 különböző szín jelöli. A basis és az apex szagittális szeletekben, egészben, míg a közbülső területek nagy blokkokban, egészben, horizontális metszetekben kerülnek beágyazásra



standard indítási és leletezési protokollt kell kialakítani, és az osztály dolgozóinak azonos elvek alapján kell a leleteket megfogalmazniuk. Amennyiben a tumor mennyisége klinikailag irrelevánsnak tűnik, erről is említést kell tenni a leletben. A patológiai leletnek az 1. táblázatban foglalt információt kell tartalmaznia (38).

A POZITÍV SEBÉSZI SZÉL JELENTŐSÉGE RADIKÁLIS PROSZTATEKTÓMIA ESETÉN

A sebészi technika rohamos fejlődésének ellenére a pozitív sebészi szél jelenléte a radikális prosztatektómia során eltávolított specimennek esetében gyakori, az esetek harmadában előforduló jelenség (39), ami jelentősen növeli a biokémiai (a PSA-érték műtétet követően történő ismételt emelkedése), lokális és szisztémás progresszió kockázatát (40). Gyakran (20–30%-ban) ugyanis biokémiai recidíva mellett radiológiailag kimutatható szövetszaporulat és recidíva nem látható, mely ismét felveti a sebészi szél fontosságának kérdését. (Megközelítően 15–25%-kal gyakrabban fordul elő tumorprogresszió pozitív sebészi szél mellett, mint negatív szél esetén.) Emellett a sebészi szélen kimutatható malignus sejtek a posztoperatív radio- és/vagy hormonterápián keresztül a kezelés költségét is növelik (41).

A pozitív sebészi szél (positive surgical margin, PSM) patológiai szempontból így írható le: „tumorsejtek jelenléte a specimen azon felszínén, ahol az operatőr a metszést ejtette” (42). A sebészi széleket elérő tumorszövet inadekvát daganateltávolításra utal, a nemzetközi szakvélemény pedig abban is egyetért, hogy a PSM jelenléte egyike a prosztatarák radikális prosztatektómia utáni relapszusa prediktorainak. Előrehaladott körülmények mellett, mint a hét feletti Gleason score, a vesicula seminalis inváziója vagy nyirokcsomóáttét esetén, a PSM semmilyen prognosztikai értékkel nem rendelkezik (43, 44).

A PSM-nek két típusa ismert: iatrogén és nem iatrogén. A prosztatarákra korlátozott, tehát a szerven túl nem terjedő daganat esetében a prosztatatok megsértésével iatrogén PSM keletkezik (42). A iatrogén jelző egyben arra is utal, hogy szélesebb disszekcióval a pozitív szél elkerülhető lett volna. Nem iatrogén PSM esetén pedig a tumor már extraprostatikus terjedést mutat, és a periprostatikus szöveteket is érinti, elérve a műteti specimen szélét. Ezen túl, a pozitív sebészi szél lehet fókális kiterjedésű (csak egy helyen, és legfeljebb két metszeten megfigyelhető), vagy extenzív (45). Három milliméter felett erős korrelációt, míg 10 mm felett szignifikáns összefüggést láttak a sebészi szél érintettség és a tumorprogresszió előfordulása között. Az érintett – ám különálló – sebészi szélszakaszok száma szintén fontos információ, ám számottevő jelentőséggel nem rendelkezik. A PSM lokalizációja is hordoz magában tumorprogresszióra

vonatkozó információt: a prosztata poszterolaterális felszínén látott sebészi szél érintettsége (mely az ún. idegkímélő technika mellett fordul elő nagyobb százalékban) mellett jelentkezik gyakrabban progresszió. Az érintett szél kiterjedése mellett az azzal összefüggésben látható daganat Gleason grade-je is erős korrelációt mutat a biokémiai relapszus (ezáltal a tumorprogresszió) előfordulásával. Nyolc, illetve ennél magasabb Gleason score esetén független prediktorként értékelhető.

PSM előfordulásához hasonlóan az extraprostatikus tumorterjedés is rossz prognózist jósol, ám közel sincs akkora prediktív értéke, mint a sebészi szél státuszának. A szerven túlmutató tumorterjedés és a pozitív sebészi szél együttes jelenlétét azonban sokkal nagyobb eséllyel követi biokémiai relapszus és recidíva, ezért fontos ennek vizsgálata és számbavétele terápiás döntés meghozatalakor. A pozitív sebészi szél és az extraprostatikus tumorterjedés között gyakran nem egyszerű különbséget tenni: a prosztata kon-

1. táblázat. A radikális prosztatektómiás preparátum patológiai leletének információtartalma

KÖTELEZŐEN MEGHATÁROZANDÓ PARAMÉTEREK
Szövettani típus
Gleason-osztályozás
A daganat domináns típusának zonális lokalizációja (amennyiben a szerv elülső része érintett, az külön kiemelendő)
Vesicula seminalis-infiltráció van-e? (Csupán a vesicula seminalis extraprostatikus részének infiltrációja minősül annak.)
Extraprostatikus terjedés van-e, ha igen, milyen hosszan látszik?
TNM
T2 substage meghatározás opcionális
T3a-nak tekinthető a daganat, ha a poszterior és a poszterolaterális területen kiboltosul a mirigy kontúrjából (nem kell, hogy zsírszöveti infiltráció látszon)
Reszekciós szél érintett-e, ha igen, milyen lokalizációban (jobb vagy bal oldal, poszterior, poszterolaterális, laterális, elülső, apex, középső rész vagy bázis, ill. hólyagnyak), és az érintett terület hossza (mm-ben)
Egyelőre nem szükséges a pozitív reszekciós szélben megállapítható Gleason grade meghatározása
Tumor mennyisége %-ban
Nyirokér-invázió jelenléte
A nyirokcsomók közül a legnagyobb pozitív nyirokcsomó méretének megadása szükséges, ugyanis ez mutat összefüggést a túléléssel
OPCIONÁLISAN EMLÍTHENDŐ INFORMÁCIÓK
Tercier Gleason-mintázat (amennyiben van és lényeges)
Extraprostatikus terjedés mennyisége
Nagyobb véna inváziójának jelenléte

túrját mikroszkóppal vizsgálva (amennyiben sértetlen, ívelt a szél) ép (pozitív vagy negatív) sebészi szélt látunk. Amennyiben a szél deformálódott, és ez feltehetően nem az operáció folytán történt károsodásból adódik, extraprostatikus tumorterjedést látunk (46).

A szerv vizsgálása közben fals sebészi szélek alakulhatnak ki, melyek mind a pozitív, mind a tumormentes sebészi szél képét mutathatják, ezzel fals pozitív/negatív diagnózishoz vezetve (47). Törések és termikus sérülések is fals negatív, illetve pozitív szélt eredményezhetnek.

RADIO-PATOLÓGIAI KORRELÁCIÓ

A prosztatadaganatos betegek preoperatív kivizsgálása során alkalmazott MR-vizsgálat minőség-ellenőrzését a radiopatológiai korreláció megállapításával már számos országban széles körben végzik, és hazánkban is egyre gyakrabban kerül erre sor (48–50).

A daganat kiterjedése radiológiai és patológiai módszerrel való meghatározásának összehasonlítása egyszerű. Az eltávolított prosztatából – az apex és hólyagalap kivételével – a korábban már ismertetett nagyblokk technikával készült metszeteken a daganatot a patológus szakorvos körülrajzolja. A metszet digitalizálása után – a különböző anatómiai struktúrák segítségével – az *in vivo* készült multiparametrikus MR-képek összehasonlíthatók az ún. „pseudo-whole mount” (PWM) szövettani metszeteken látottakkal.

Gibbs és munkatársai által végzett vizsgálat alapján az MR által elemzett paraméterek (pl. látszólagos diffúziós koefficiens – apparent diffusion coefficient (ADC), T2 relaxációs idő) jól korrelálnak a digitalizált metszeteken morfológiai vizsgálattal meghatározott cellularitással. A sejtdúsabb daganatok magasabb Gleason score értékkel is rendelkeznek, mely fontos prognosztikus faktor (48).

A radiopatológiai korreláció megállapításának a minőség-ellenőrzés mellett egyéb jelentősége is van. Az MR-képek és a szövettani metszetek összehasonlítása során gyűjtött tapasztalatok alapján javulhat az MR-vezérelt biopsziás mintavételek találati aránya.

IRODALOM

1. Hammad FT. Radical prostatectomy. *Ann N Y Acad Sci* 1138:267–277, 2008
2. Hu JC, Hevelone ND, Ferreira MD, et al. Patterns of care for radical prostatectomy in the United States from 2003 to 2005. *J Urol* 180:1969–1974, 2008
3. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases. 1945. *J Urol* 167:976–979; discussion 980, 2002
4. Memmlaar J. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 62:340–348, 1949
5. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 121:198–200, 1979
6. Oelrich TM. The urethral sphincter muscle in the male. *Am J Anat* 158:229–246, 1980
7. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 128:492–497, 1982
8. Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *Prostate* 39:71–75, 1999
9. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol* 168:945–949, 2002
10. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 87:408–410, 2001
11. Orvieto MA, Patel VR. Evolution of robot-assisted radical prostatectomy. *Scand J Surg* 98:76–88, 2009
12. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 172:910–914, 2004
13. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 154:1818–1824, 1995
14. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol* 171:23–26, 2004
15. Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Site of positive surgical margins influences biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 104:1610–1614, 2009
16. Moul JW. Post-radical prostatectomy management options for positive surgical margins: argument for observation. *Urol Oncol* 27:92–96, 2009
17. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol* 189:2039–2046, 2013
18. Shah R, Zhou M. Biopsy Specimen Handling, Processing, Quality Assurance Program. *Prostate Biopsy Interpretation: An Illustrated Guide*. Chapter 14. Springer, Berlin, Heidelberg 2012, pp. 169–172
19. He H, Magi-Galluzzi C, Li J, et al. The diagnostic utility of novel immunohistochemical marker ERG in the workup of prostate biopsies with „atypical glands suspicious for cancer”. *Am J Surg Pathol* 35:608–614, 2011
20. Epstein JI, Srigley J, Grignon D, Humphrey P. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma. *Hum Pathol* 38:1305–1309, 2007
21. Akhtari M, Mansuri J, Newman KA, et al. Biology of breast cancer bone metastasis. *Cancer Biol Ther* 7:3–9, 2008
22. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 186:1818–1824, 2011
23. Yoshizako T, Wada A, Hayashi T, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate transition-zone cancer. *Acta Radiol* 49:1207–1213, 2008
24. Choi S. The role of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer. *J Urol* 186:1181–1182, 2011
25. Brown JA, Rodin DM, Harisinghani M, Dahl DM. Impact of preoperative endorectal MRI stage classification on neurovascular bundle sparing aggressiveness and the radical prostatectomy positive margin rate. *Urol Oncol* 27:174–179, 2009
26. Baccos A, Schiavina R, Zukerman Z, et al. [Accuracy of endorectal Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Dynamic Contrast Enhanced-MRI (DCE-MRI) in the preoperative local staging of prostate cancer]. *Urologia* 79:116–122, 2012
27. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 224:203–210, 2002

28. Perrotti M, Kaufman Jr RP, Jennings TA, et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J Urol* 156:106–109, 1996
29. Park BK, Kim B, Kim CK, et al. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 31:534–538, 2007
30. Sala E, Akin O, Moskowicz CS, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 238:929–937, 2006
31. Wang L, Akin O, Mazaheri Y, et al. Are histopathological features of prostate cancer lesions associated with identification of extracapsular extension on magnetic resonance imaging? *BJU Intern* 106:1303–1308, 2010
32. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 237:541–549, 2005
33. Engelbrecht M, Jager G, Laheij R, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 12:2294–2302, 2002
34. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 213:481–488, 1999
35. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy. *RadioGraphics* 24:S167–S180, 2004
36. Hricak H. MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pretreatment evaluation of prostate cancer. *Br J Radiol* 78:S103–S111, 2005
37. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur Assoc Urol* 2013
38. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, 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. *Mod Pathol* 24:26–38, 2011
39. Freedland SJ, Aronson W, Presti JC, Jr., et al. Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the SEARCH database. *J Urol* 169:2142–2146, 2003
40. Kynaston H, Parker CC, Sydes MR. Re: Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 55:87–99, 2009
41. Hong YM, Hu JC, Paciorek AT, et al. Impact of radical prostatectomy positive surgical margins on fear of cancer recurrence: results from CaPSURE. *Urol Oncol* 28:268–273, 2010
42. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 34–63, 2005
43. Gettman MT, Blute ML. Radical prostatectomy: Does surgical technique influence margin control? *Urol Oncol* 28:219–225, 2010
44. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 281:1395–1400, 1999
45. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 154:131–138, 1995
46. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 152:1826–1830, 1994
47. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, et al. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 32:1503–1512, 2008
48. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, et al. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 44:572–576, 2009
49. Kalavagunta C, Zhou X, Schmechel SC, Metzger GJ. Registration of in vivo prostate MRI and pseudo-whole mount histology using Local Affine Transformations guided by Internal Structures (LATIS). *J Magn Reson Imaging* 2014
50. Orczyk C, Rusinek H, Rosenkrantz AB, et al. Preliminary experience with a novel method of three-dimensional co-registration of prostate cancer digital histology and in vivo multiparametric MRI. *Clin Radiol* 68:e652–658, 2013