



GRUPPO DI STUDIO
TUMORI UROLOGICI

**PROTOCOLLO OPERATIVO STANDARD:
refertazione anatomopatologica in caso di
neoplasia prostatica**

Documento redatto

dal GIG Urologico Anatomico Patologi (in ordine alfabetico: D. Bellis, E. Bollito, S. Cristina, A.M. Foscolo)

TIPO DI MATERIALE IN ESAME – PROCEDURA

- Agobiopsia: sede unica (codice tariffario 91.44.1) o multiple (non esiste attualmente nel tariffario un codice) NT gruppo 3
- TURP (resezione transuretrale): NT gruppo 3
- Adenomectomia: NT gruppo 4
- Prostatectomia sovrapubica - Prostatectomia radicale: NT gruppo 5
- NT= Nomenclatore Tariffario

INFORMAZIONI MINIME INDISPENSABILI DA RIPORTARE NEL REFERTO

- Tipo di materiale in esame
- Procedura diagnostica o chirurgica adottata
- PSA, DRE, terapie in atto, con particolare riguardo alla somministrazione di anti-androgeni, LHRH
- analoghi e finasteride
- Precedenti o concomitanti neoplasie.

AGOBIOPSIA PROSTATICA

(MANDATORIO PER IL PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA ATTIVA)

N. prelievi da eseguirsi: non meno di 10 prelievi (almeno un prelievo dalle singole sedi apice, base, transizionale, ecc lobo destro e lobo sin; minimo 5 prelievi per lobo). La modalità usata per il prelievo biotico (trans rettale o trans perineale non influisce sulla validità del prelievo).

Invio del materiale: i prelievi devono essere inviati preferibilmente utilizzando le biocassette e accorpendo non più di 2 frustoli in una unica biocassetta. Non si ritiene fondamentale la chinatura del frustolo. Deve invece essere indicata la sede esatta di ciascun prelievo o alternativamente bisogna essere in grado di risalire alla sede del prelievo.

Modalità di allestimento dei preparati: raccomandata la presenza su un unico vetrino di almeno 3 sezioni del materiale incluso in paraffina

Valutazione macroscopica: numero e lunghezza delle biopsie. La misurazione può essere fatta (se le biopsie sono state inviate in contenitori in formalina) al momento dell'allestimento delle biocassette o (se il materiale è già stato inviato nelle biocassette) direttamente sul vetrino. Ogni singolo frustolo deve misurare almeno 1 cm. In assenza di ghiandole si referta in base al tipo di

materiale: es: “Frammento di tessuto fibroadiposo”, “Frammento di connettivo fibromuscolare”, “Frammento di tessuto fibroleiomiomatoso” ecc

Valutazione microscopica: deve essere specificata la diagnosi per ciascun frustolo, sono ammessi sistemi riassuntivi non equivoci e deve riportare:

- **Istotipo** secondo la classificazione W.H.O.
- **Grado di malignità** secondo il sistema di Gleason (indicare sempre quale sistema è stato usato, classico, ISUP 2005, ISUP 2005 modificato come suggerito da SIAPEC Piemonte).
- **Numero di biopsie** in cui è presente la neoplasia. Se il patologo ritiene il materiale esaminato non sufficiente per esprimere un “Gleason Score”, il punteggio del Gleason può non essere indicato.
- **Percentuale di interessamento** da parte della neoplasia del frustolo. In caso di foci multipli di carcinoma la percentuale deve essere calcolata considerando anche il tessuto interposto tra i foci neoplastici (sovente la parte periferica di una neoplasia prostatica presenta un aspetto ramificato, è pertanto possibile che un frustolo proveniente dalla periferia del tumore riporti multipli focolai di carcinoma prostatico in realtà parte della stessa massa tumorale ma semplicemente prelevati dalla periferia).
- **Invasione perineurale**, se presente.

Il patologo può dare un giudizio diagnostico di Dubbio di carcinoma prostatico quando non sono applicabili tutti i criteri diagnostici, indipendentemente dalla soglia dimensionale che può anche essere del 5% e solo dopo una revisione del preparato tra pari o ad un patologo “esperto”.

EVENTUALE PRESENZA DI PIN UTILIZZANDO LA CLASSIFICAZIONE: PIN a basso grado e PIN ad alto grado. E' consigliabile segnalare solo la presenza di PIN ad alto grado e la sua estensione (micro focolaio o presenza).

I CRITERI DI ASAP. IPERPLASIA ADENOMATOSA ATIPICA, ADENOCARCINOMA MICROINVASIVO, MICROFOCOLAIO DI ADENOCARCINOMA sono ancora quelli identificati e descritti nella precedente stesura delle linee guida della regione Piemonte per il carcinoma prostatico.

TURP

E' IMPORTANTE CHE SIA SEMPRE INDICATO IL VALORE DEL PSA: con valori di PSA > 4 ng/ml è consigliabile un campionamento per quanto possibile completo per i primi 40 grammi.

E' IMPORTANTE CHE SIA RIPORTATA DA PARTE DELL'UROLOGO L'INDICAZIONE:

- **TERAPEUTICA** che richiede una precisazione dettagliata di tutte le analisi fatte per escludere una neoplasia e il campionamento secondo le linee guida dell'American College of Pathology (CAP): processare tutto il materiale sino a 12 gr di peso in 6-8 cassette e allestire una biocassetta per ogni 5 grammi in più di materiale. Se c'è l'indicazione di "carcinoma" si processa tutto.
- **DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA** che richiede da parte degli urologi la raccolta del materiale separato per sedi come per le biopsie e l'inclusione in toto di tutto il materiale.

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Precisare: peso e/o quantità in cc del materiale (tenuto conto che ogni cassetta di inclusione contiene circa 3 cc di materiale).

DIAGNOSI MICROSCOPICA

Quando è presente il carcinoma, precisare:

- **Istotipo** secondo classificazione W.H.O.
- **Grado secondo Gleason** come per l'agobiopsia.
- **Percentuale** di parenchima neoplastico (in rapporto al parenchima resecato). Opzionale l'indicazione del numero di focolai.
- **Eventuale invasione perineurale**
- **Eventuale presenza di PIN** utilizzando la classificazione : PIN a basso grado e PIN ad alto grado. E' consigliabile segnalare solo la presenza di PIN ad alto grado e la sua estensione (microfocolaio o presente).

ADENOMECTOMIA

Invio del materiale: è preferibile che il materiale giunga orientato (filo o china sul lobo destro; oppure campioni separati per il lobo destro e il lobo sinistro e se c'è un campione separato per il

lobo intermedio) da parte dell'urologo perché in caso di carcinoma possa essere indicata la mono o la bilateralità.

PROCEDURA

- Quando l'adenomectomia é unica, indicare la superficie esterna del pezzo operatorio con spennellatura d'inchiostro di china secondo le procedure proprie di ogni servizio di Anatomia Patologica per evitare l'eluizione della china nella formalina.
- E' consigliabile lasciare il pezzo a fissare in formalina per 24 ore. In questo caso é possibile prima iniettare nel pezzo formalina con l'aiuto di una siringa.
- Campionamento: prelevare tutte le aree sospette. In ogni caso effettuare almeno un prelievo per campione pervenuto o più prelievi se il nodulo è molto grande, prediligendo le aree periferiche dove la presenza di un focolaio di carcinoma è maggiormente indicativa di un residuo tumorale.

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

- segnalare se il materiale è giunto fissato, fresco, previamente sezionato.
- descrivere diametri, peso, superficie di taglio (noduli, neoplasia, presenza di necrosi).

DESCRIZIONE MICROSCOPICA

Quando è presente il carcinoma, precisare:

- **Istotipo** secondo classificazione W.H.O.
- **Grado secondo Gleason** come già visto per le ago biopsie e per la TURP
- **Numero di focolai** neoplastici (come già visto per le ago biopsie e per la TIRP) e **le dimensioni di quello maggiore o la percentuale** di parenchima neoplastico.
- **Eventuale invasione perineurale**
- **Eventuale presenza di PIN** utilizzando la classificazione : PIN a basso grado e PIN ad alto grado. E' consigliabile segnalare solo la presenza di PIN ad alto grado e la sua estensione (microfocolaio o presente).

PROSTATECTOMIA

Invio del campione: è preferibile che il materiale chirurgico giunga contrassegnato da un punto chirurgico lungo sul lobo destro per poter facilitare il patologo ad un orientamento corretto del pezzo operatorio.

PROCEDURA

- **MANDATORIO** il campionamento in toto. **FACOLTATIVO** l'uso di macrosezioni.
- **MANDATORIA** la chinatura del pezzo operatorio su tutta la superficie esterna.
- **MIGLIORE FISSAZIONE:** iniettare formalina tamponata in entrambi i lobi con l'aiuto di una siringa. Questa procedura risulta molto utile se si effettuano le macrosezioni.

Lasciare poi il pezzo a fissare in formalina per almeno 24 ore.

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

- Orientare l'organo
- Descrivere diametri, peso, superficie di taglio (noduli iperplastici, neoplasia, presenza di necrosi).
- Descrivere diametro, sede e aree di infiltrazione di eventuali nodi macroscopicamente neoplastici.

Eseguire campionamenti del pezzo operatorio tenendo conto della stadiazione:

Importante è che (per la stadiazione) siano riconoscibili i seguenti prelievi:

- EMIAPICE DESTRO
- EMIAPICE SIN
- EMIBASE DESTRO
- EMIBASE SIN
- LOBO DESTRO (PORZIONE ANTERIORE E POSTERIORE)
- LOBO SIN (PORZIONE ANTERIORE E POSTERIORE)

DESCRIZIONE MACROSCOPICA:

In caso di neoplasia indicare:

- **Istotipo** secondo classificazione W.H.O.
- **Grado** secondo il sistema di Gleason come già visto per le biopsie (nei casi in cui il paziente ha effettuato terapia preoperatoria è obbligatorio indicare il limite di tale sistema in quanto non attendibile a causa delle alterazioni iatrogene). E' consigliabile indicare il Gleason's pattern in rapporto con il margine positivo.
- **Tutti i dati necessari alla formulazione del pTNM** riguardanti l'estensione della neoplasia: rapporti con la capsula, estensione ad uno o ad entrambi i lobi, rapporti con le vescicole seminali, eventuale invasione delle strutture adiacenti.
- **Rapporti tra neoplasia e margini indicati in inchiostro di china segnalando quali e quanti sono i margini di resezione chirurgica positivi (R).**
- **Estensione del margine interessato dalla neoplasia:** (micro focale, non focale cioè < 3 mm ed estesa > 3 mm) (Portiglia et al, World J Urol 2012 Apr; 30(2):245-50).
- **Numero dei linfonodi metastatici.**
- **Estensione perilinfonodale** delle metastasi, se presente.

- La diagnosi finale deve essere comprensiva di **pTNM**, tranne in quei casi dove per la sua formulazione sono necessari dati clinici non disponibili. Consigliabile indicare l'estensione extraprostatica del T3a (estensione radiale massima misurata oppure valutazione semiquantitativa focale vs establish. Al momento manca accordo sul cut off focal vs establish. Proposta più accreditata: 0,75 mm).
- **Eventuale invasione perineurale e perivascolare.**

N.B.: Rimane facoltativa la valutazione del volume in quanto esistono molti studi che ne mettono in dubbio l'utilità (nello studio di Bollito et al il volume correla con la ripresa biochimica ma non con l'overall survival). Se si vuole usarlo è consigliabile il protocollo di Stanford con le poche modifiche introdotte da Montironi et al (Pathologica 2001; 93(3):226-32)

FACOLTATIVA LA SEGNALAZIONE DI PRESENZA DI:

- eventuale PIN.
- alterazioni da terapia ormonale o da radioterapia (Mandatorio riportare il suffisso "Y" nel TNM)

CLASSIFICAZIONE TUMORI DELLA PROSTATA (W.H.O. - 2002)

(Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-0) (808) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>))

Tumori epiteliali

Neoplasie di tipo ghiandolare

Adenocarcinoma (acinare)

- Atrofico
- Pseudoiperplastico
- A cellule schiumose
- Mucinoso
- A cellule con castone
- Oncocitico
- Linfoepitelioma-like

Carcinoma con differenziazione a cellule fusate (carcinosarcoma, carcinoma sarcomatoide)

Neoplasia intraepiteliale prostatica (PIN)

Neoplasia intraepiteliale prostatica, grado III (PIN III; PIN DI ALTO GRADO)

Adenocarcinoma duttale

- Cribriforme

- Papillare
- Solido

Neoplasie di tipo uroteliale

- Carcinoma uroteliale

Neoplasie di tipo squamoso

- Carcinoma squamocellulare
- Carcinoma adenosquamoso

Neoplasie a cellule basali

- Carcinoma a cellule basali
- Adenoma a cellule basali

Tumori neuroendocrini

- Adenocarcinoma con differenziazione neuroendocrina
- Carcinoide
- Carcinoma a piccole cellule
- Paraganglioma
- Neuroblastoma

Tumori prostatici stromali

- Tumori stromali di incerto potenziale di malignità
- Sarcoma stromale

Tumori mesenchimali

- Leiomiosarcoma
- Rbdomiosarcoma
- Condrosarcoma
- Angiosarcoma
- Istiocitoma fibroso maligno
- Tumore maligno delle guaine dei nervi periferici
- Emangioma
- Condroma
- Leiomioma
- Tumore a cellule granulose
- Emangiopericitoma
- Tumore fibroso solitario

Tumori del tessuto emolinfopoietico

- Linfoma
- Leucemia
-

Miscellanea

- Cistoadenoma
- Nefroblastoma (tumore di Wilms)
- Tumore rabdoide
- Tumore a cellule germinali
 - Tumore del sacco vitellino
 - Seminoma
 - Carcinoma Embrionale e teratoma
 - Coriocarcinoma
- Adenocarcinoma a cellule chiare
- Melanoma

Tumori secondari

SISTEMA DI GLEASON

Il sistema Gleason propone 5 gradi per il carcinoma della prostata. Il patologo deve individuare i due gradi predominanti nel preparato che, sommati tra loro, danno lo score finale che possiede significato prognostico.

Il sistema va applicato con i seguenti criteri:

- Quando ci sono più di due pattern il pattern n 1 è il predominante e il pattern n 2 è il secondo predominante
- Quando la neoplasia si presenta con un solo pattern va duplicato il pattern per arrivare alla formulazione dello score finale (3+3=6).
- Se nella biopsia ci sono più di due pattern e il peggiore non fa parte dei primi due pattern predominanti va scelto quello quantitativamente predominante come primo e quello peggiore come secondo (es: grado 3 = 60%, grado 1 = 30%, grado 4 = 10% lo score sarà 3+4=7).

Bibliografia

Gleason D.: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma, in Tannenbaum (ed): Urologic Pathology: The Prostate. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977, pp 171-198

pTNM PROSTATA

N.B. E' MANDATORIO UTILIZZARE L'ULTIMA VERSIONE PUBBLICATA.

Si applica solo agli adenocarcinomi.

I carcinomi di tipo uroteliale sono classificati come carcinomi dell'uretra.

È necessaria la conferma istologica della neoplasia.

QUI DI SEGUITO VIENE RIPORTATA LA 7° EDIZIONE.

E' IN CORSO LA REVISIONE E LA REDAZIONE DELL'8° EDIZIONE

pT – Tumore primitivo

- pTX: tumore primitivo che non può essere evidenziato
- pT0: tumore primitivo non evidenziabile
- T1: tumore clinicamente inapparente (applicato su materiale da TURP)
- T1a: < 5% del parenchima resecato;
- T1b: > 5% del parenchima resecato o Gleason score >7.
- pT2: tumore organo confinato
- pT2a: tumore esteso a ½ di un lobo o meno
- pT2b: tumore esteso a > ½ di un lobo
- pT2c: tumore esteso ad entrambi i lobi
- pT3: tumore che supera la capsula
- pT3a: estensione extracapsulare (mono- o bilaterale)
- pT3b: invasione delle vescicole seminali
- pT4: tumore fisso o che invade strutture adiacenti oltre alle vescicole seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica.

pN – Linfonodi regionali

- pNX Linfonodi regionali non valutabili
- pN0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
- pN1 Linfonodi regionali con metastasi

pM – Metastasi a distanza

- MX Metastasi a distanza non accertabili
- M0 Metastasi a distanza assenti

- M1 Metastasi a distanza presenti
- M1a Linfonodo(i) non regionale(i)
- M1b Osso(a)
- M1c Altra(e) sede(i)

G – Grading istopatologico

- GX il grading istopatologico non può essere accertato
- G1 ben differenziato (lieve anaplasia) Gleason 2 – 4
- G2 moderatamente differenziato (moderata anaplasia) Gleason 5 – 6
- G3-G4 scarsamente differenziato/indifferenziato (severa anaplasia) Gleason 7 – 10

RAGGRUPPAMENTO IN STADI

Secondo UICC / TNM

Stadio I	T1a	N0	M0	G1
	T1a	N0	M0	G2, 3-4
Stadio II	T1b			ogni G
	T1c			
	T2			
Stadio III	T3	N0	M0	ogni G
Stadio IV	T4	N0	M0	ogni G
	ogni T	N1	M0	
		ogni N	M1	

Dipartimento interaziendale ed interregionale
 Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d' Aosta
 A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino.
 Presidio Ospedaliero Molinette
 C.so Bramante n. 88 - 10126 Torino
 Segreteria tel-fax 011/6336889 e-mail: ucr@reteoncologica.it