

## **APPROFONDIMENTO ANATOMOPATOLOGICO**

### 1. Richiesta istopatologica

La richiesta di esame istopatologico inviata dal Servizio di urologia deve contenere le seguenti informazioni:

- a. Dati clinico-anamnestici del paziente: nome, cognome, sesso, data di nascita, codice fiscale.
- b. Corrispondenza tra anagrafica riportata in richiesta e sull'etichetta di ogni campione.
- c. Esecutore della procedura (nome riconoscibile dell'urologo) e servizio/unità operativa richiedente.
- d. Sede anatomica della lesione.
- e. Eventuali patologie associate, valore del PSA alla biopsia, recenti eventi infiammatori, precedenti terapie ormonali.

### 2. Invio dei campioni

Il materiale deve essere inviato in formalina tamponata al 10% (sono sconsigliati altri tipi di fissativo).

Su ogni contenitore devono essere apposti i dati identificativi del paziente e della sede della lesione.

È necessario che venga inviato un contenitore per ogni campione. In caso di più biopsie prelevate in un'unica sede topografica, è suggerito tenerle comunque separate in contenitori differenti; inoltre è suggerito identificare nei campioni e sulla richiesta di esame istologico tutti i prelievi eseguiti in regioni di interesse (ROI) in modo da poter ricostruire la corrispondenza con l'immagine dell'eventuale risonanza magnetica eseguita in precedenza.

### 3. Descrizione macroscopica

Il campione può essere avviato al campionamento a partire dalla medesima giornata in cui esso viene prelevato dall'urologo, in relazione all'organizzazione dell'unità operativa.

Il campionamento deve seguire la procedura operativa approvata dal manuale della certificazione del servizio.

Nella fase macroscopica è fortemente suggerito misurare la lunghezza in cm di ogni singolo frustolo, anche in caso di frustoli multipli nello stesso contenitore.

Nel caso di frustolo giunto frammentato viene eseguita la somma in cm di tutti i frammenti appartenenti allo stesso contenitore (es. multipli frustoli frammentati per complessivi X cm).

### 4. Campionamento e processazione

Il campionamento va effettuato preferibilmente su frammenti fissati, con lama nuova di taglio e senza esercitare eccessiva pressione, per preservare al massimo il tessuto ed evitare artefatti da stiramento.

Il materiale pervenuto va incluso in toto. La processazione deve seguire gli standard come da procedura operativa approvata dal manuale della certificazione del servizio.

Inclusione e taglio devono seguire gli standard secondo la procedura operativa approvata dal manuale della certificazione del servizio. Per la procedura di routine si consideri standard minimo ottenere 1-2 sezioni in Ematossilina Eosina di buona qualità, a cui potranno essere aggiunte colorazioni immunohistochemiche laddove necessario (non obbligatorio) per raggiungere una corretta diagnosi istologica secondo linee guida di riferimento.

### 5. Refertazione

I criteri di classificazione del tumore maligno della prostata si basano sulle indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2022) (1). Tra i molti istotipi riconosciuti, più del 90% delle neoplasie è rappresentato dall'adenocarcinoma di tipo acinare. Indipendentemente dal sottotipo di tumore epiteliale, il principale fattore prognostico è rappresentato dal grado di differenziazione tumorale ovvero lo score di Gleason (GS), che secondo linee guida deve essere attribuito a ciascun prelievo biotico neoplastico separatamente.

Il GS si basa sulle caratteristiche architettoniche delle ghiandole neoplastiche, identificando 3 pattern (3, 4 e 5) a punteggio di malignità crescente; nelle agobiopsie, tale punteggio viene attribuito all'area più rappresentativa della neoplasia (pattern primario) a cui si somma quello corrispondente con grado più alto tra tutti quelli eventualmente presenti (pattern secondario), per ottenere lo score di Gleason. Si faccia sempre riferimento ai criteri classificativi secondo la 5° Edizione WHO 2022 (1).

Qui di seguito i diversi pattern inclusi nel Gleason score:

*Pattern 3:* ghiandole con variazioni in forma e dimensione, con aspetti infiltrativi nei confronti di acini non neoplastici;

*Pattern 4:* ghiandole scarsamente formate con lumi poco definiti; fenomeni di fusione tra ghiandole, incluse le ghiandole a struttura cribriforme e glomeruloide.

*Pattern 5:* minima o assente differenziazione ghiandolare, cordoni solidi e proliferazione in cellule singole; strutture solide con necrosi, strutture cribriformi con necrosi centrale (comedonecrosi).

## Appendice 13: istruzioni operative anatomia patologica

*Punti salienti da definire nel report ai fini della refertazione delle biopsie prostatiche:*

a. Nel referto è fortemente suggerito indicare oltre al Gleason Score anche il sistema dei gruppi di grado o Grade Group (GG) (5) che definisce la classe di rischio (da 1 a 5), caratterizzato da una stretta relazione al Gleason come descritto di seguito:

*Grade Group 1:* corrispondente al Gleason score 3+3=6

*Grade Group 2:* corrispondente al Gleason score 3+4=7

*Grade Group 3:* corrispondente al Gleason score 4+3=7

*Grade Group 4:* corrispondente al Gleason score 4+4=8, 3+5=8 e 5+3=8

*Grade Group 5:* corrispondente al Gleason score 4+5=9, 5+4=9 e 5+5=10

b. L'estensione della neoplasia, definendo sia il numero di frustoli positivi (sede per sede) sia una stima del volume neoplastico presente, espresso in % o in mm;

c. La percentuale di estensione del Gleason pattern 4 all'interno del GS complessivo (4);

d. La presenza di architettura di tipo cribriforme all'interno del pattern 4 (in caso di Gleason score 3+4 e 4+3), in considerazione delle ricadute prognostiche (3);

e. La presenza di neoplasia nel tessuto adiposo eventualmente incluso nel frustolo agobiottico (indice di possibile estensione extraprostatica del tumore);

f. La presenza di invasione neoplastica perineurale;

g. La presenza di neoplasia in corrispondenza di frammenti di vescicola seminale eventualmente inclusi nel frustolo agobiottico (indice di estensione extraprostatica del tumore);

h. La presenza di neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPIN) (verificabile anche con l'ausilio di indagini immunohistochimiche per la ricerca di cellule basali), predittiva di aumentato rischio di successiva identificazione di adenocarcinoma prostatico. Tale lesione si definisce come una proliferazione ghiandolare atipica non invasiva costituita da cellule secretorie, con nucleolo ben evidente, all'interno di strutture duttali o acinari, con conservazione degli elementi basali.

i. La presenza di microfocolai di proliferazione acinare atipica (ASAP) le cui caratteristiche istologiche, anche dopo l'utilizzo di indagini immunohistochimiche per la ricerca delle cellule basali, non consentono di raggiungere una diagnosi conclusiva (benignità o malignità) e devono suggerire all'urologo di considerare un eventuale re-mapping biottico in corso di follow up, essendo documentato in tali casi un aumentato rischio di identificare un adenocarcinoma nelle successive biopsie;

## Appendice 13: istruzioni operative anatomia patologica

j. La presenza in associazione alla forma convenzionale acinare di una quota anche minoritaria di adenocarcinoma di tipo duttale (nel qual caso è suggerito utilizzare il termine di adenocarcinoma misto acinare e duttale), perchè costituisce un fattore prognostico negativo; in tale caso se possibile differenziare il Gleason score tra i due istotipi;

k. La presenza come unica lesione oppure in associazione alla forma convenzionale acinare di foci di adenocarcinoma di tipo intraduttale non invasivo (verificabile anche con l'ausilio di indagini immunoistochimiche per la ricerca di cellule basali) (3). Tale componente neoplastica è da distinguere dall'HGPIN e attualmente secondo le linee guida non deve essere definita con un Gleason score, ma costituisce comunque un importante fattore prognostico negativo.

### *Ulteriori istotipi rari di tumore prostatico maligno riconosciuti dalla WHO 2022:*

1) Adenocarcinoma prostatico di tipo duttale (2): costituito da strutture papillari o cribriformi, con eventuale necrosi centrale (comedonecrosi) o nidi a crescita solida. Tale neoplasia si può presentare in forma pura o più frequentemente associato ad un adenocarcinoma convenzionale acinare. Il GS di questo istotipo è nella maggioranza dei casi 4+4; in presenza di comedonecrosi o di crescita solida, il GS deve includere un punteggio 5, come pattern primario o secondario.

2) Carcinomi neuroendocrino a piccole cellule e a grandi cellule: neoplasie rare, a prognosi sfavorevole, costituite da cellule piccola taglia, intermedie o di grandi dimensioni e caratterizzate da espressione di marcatori neuroendocrini (Sinaptofisina, Cromogranina A, CD56, NSE, NF1, ecc), spesso con focolai di necrosi a "carta geografica". In questi casi, non è indicata l'assegnazione del Gleason score. Entrambi questi istotipi devono essere considerati tumori ad alto grado di malignità (G3).

3) Carcinoma squamoso e adenosquamoso della prostata: tumore estremamente raro (<1% di tutte le neoplasie prostatiche) è costituito da cellule atipiche squamose con diverso grado di differenziazione, in forma pura od associata ad una componente ghiandolare neoplastica. Anche in questi casi, non è indicata l'attribuzione del Gleason score, bensì si faccia riferimento al grading per il carcinoma squamocellulare convenzionale (G1, G2, G3).

4) Neoplasie mesenchimali (sarcomi): leiomiomi e rabdomiomi sono gli istotipi principali di questa categoria, che rappresenta comunque meno dello 0,1% di tutte le neoplasie prostatiche (WHO 2022); per la loro refertazione ed il grading, si faccia riferimento alle linee guida dei tumori dei tessuti molli.

## Appendice 13: istruzioni operative anatomia patologica

### Referenze:

- 1) Netto GJ, Amin MB, Kench JG et al. Chapter 4: Tumours of the prostate. In Srigley JR, Amin MB, Rubin MA, Tsuzuki T, eds. WHO classification of tumours: Urinary and male genital tumours. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2022. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>
- 2) Kench JG, Amin MB, Berney DM, Comp erat EM, Cree IA, Gill AJ, Hartmann A, Menon S, Moch H, Netto GJ, Raspollini MR, Rubin MA, Tan PH, Tsuzuki T, Turjalic S, van der Kwast TH, Zhou M, Srigley JR. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology*. 2022 Oct;81(4):447-458. doi: 10.1111/his.14711. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35758185; PMCID: PMC9542779.
- 3) van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, Litjens G, McKenney JK, Melamed J, Mottet N, Paner GP, Samaratunga H, Schoots IG, Simko JP, Tsuzuki T, Varma M, Warren AY, Wheeler TM, Williamson SR, Iczkowski KA; ISUP Grading Workshop Panel Members. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Aug;44(8):e87-e99. doi: 10.1097/PAS.0000000000001497. PMID: 32459716; PMCID: PMC7382533.
- 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*. 2017 Apr;41(4):e1-e7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000820. PMID: 28177964.
- 5) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. 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*. 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.