

# Impiego dell'esame estemporaneo al congelatore per la valutazione dei margini chirurgici in corso di prostatectomia radicale

Francesco Varvello, Enrico Conti, Marco Camilli, Sergio Lacquaniti, Giuseppe Fasolis

S.O.C. Urologia, Ospedale "San Lazzaro", Alba - Italy

## Use of Frozen Sections to assess surgical margins during radical prostatectomy

**INTRODUCTION:** At present there is no consensus on the use of frozen sections (FS) during radical prostatectomy. Several groups have proposed the benefit of FS although the studies differ widely in sampling methods and sites where FS were taken. This study aims to evaluate the usefulness and reliability of standard assessment of FS in multiple sites during radical prostatectomy.

**METHODS:** During open radical prostatectomy in all patients we sampled tissue from the urethral stump, the neurovascular bundles, the Denonvillier fascia and the bladder neck after removing the prostate. Where FS showed positive margins, further periprostatic tissue was resected from the prostatic bed until negative margins were achieved. The results of FS were compared with margin status of final pathology.

**RESULTS:** From 1998 to 2004 we performed FS during 250 consecutive open radical prostatectomies (104 nerve sparing procedures). 66 patients had positive FS (26.4%) and 53 patients had positive surgical margins at final pathology (21.2%). All patients with positive FS had negative margins when further tissue was resected in the prostatic bed. During nerve sparing procedures positive FS were found in 14 patients. In these cases the procedure was converted into standard prostatectomy by resecting the neurovascular bundles. Sensibility and specificity were both 90%. Positive and negative predictive values were respectively 72% and 97%.

**CONCLUSIONS:** Standard assessment of FS in multiple sites during radical prostatectomy achieved sensibility and specificity as high as 90%. Although the resection of urethral stump and tissue close to the neurovascular bundles could compromise functional results, standard assessment of FS in multiple sites could help the surgeon to reduce the positive surgical margins, to monitor the oncological safety of a nerve sparing procedure and to improve the pathological staging.

**KEY WORDS:** Intraoperative frozen sections, Surgical margins, Prostate cancer, Radical prostatectomy

**PAROLE CHIAVE:** Esame istologico estemporaneo, Margini chirurgici, Carcinoma prostatico, Prostatectomia radicale

Accepted: October 5, 2012

## INTRODUZIONE

La valutazione istologica estemporanea dei margini di resezione (margini intraoperatori, MI) in corso di prosta-

tectomia radicale è stata proposta da diversi autori. (1-11) I metodi con cui sono stati condotti gli studi presenti in letteratura sono eterogenei e soprattutto in pochi sono stati eseguiti sistematicamente prelievi in multiple sedi.



Fig. 1 - Margine uretrale.

Lo studio si propone di valutare l'utilità e l'affidabilità della diagnosi istologica estemporanea sul prelievo di tessuti periprostatici in corso di prostatectomia radicale mediante confronto con la diagnosi definitiva.

## MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi nello studio pazienti sottoposti a prostatectomia radicale retropubica con tecnica retrograda. Durante l'intervento, dopo la rimozione della prostata, sono stati eseguiti sistematicamente multipli prelievi dei tessuti periprostatici. Lo schema dei prelievi è stato standardizzato come segue. Per il margine uretrale (Fig. 1) sono stati eseguiti 4 prelievi (ore 3, 6, 9, 12) a livello del moncone uretrale. Per i margini laterali (Fig. 2) sono stati prelevati i fasci neurovascolari in caso di procedura extrafasciale, una striscia di tessuto fibroadiposo compreso tra la capsula prostatica e i fasci neurovascolari bilateralmente in caso di procedura nerve sparing. Per il margine posteriore (Fig. 3) è stato eseguito un prelievo della lamina di Denonvillier, mentre per il margine vescicale (Fig. 4) sono stati eseguiti 4 prelievi (ore 3, 6, 9, 12). I tessuti prelevati sono stati inviati al patologo per una valutazione estemporanea al congelatore. In presenza di infiltrazione neoplastica dei tessuti periprostatici i margini chirurgici sono



Fig. 2 - Margine laterale.

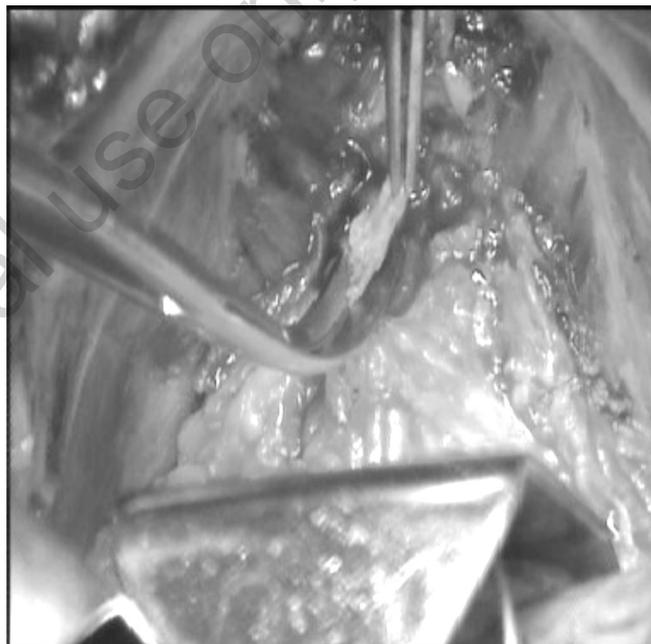


Fig. 3 - Margine posteriore.

stati ampliati con criterio centrifugo. A livello uretrale è stato escisso un anello di tessuto uretrale più distale. A livello laterale è stata asportata la porzione basale della lamina di Delbet. In sede posteriore è stata asportata la lamina di Denonvillier mentre in sede vescicale è stato asportato un anello di tessuto detrusoriale più craniale. In caso di positività dei MI in qualsiasi sede di prelievo durante una procedura nerve sparing sono stati ampliati i

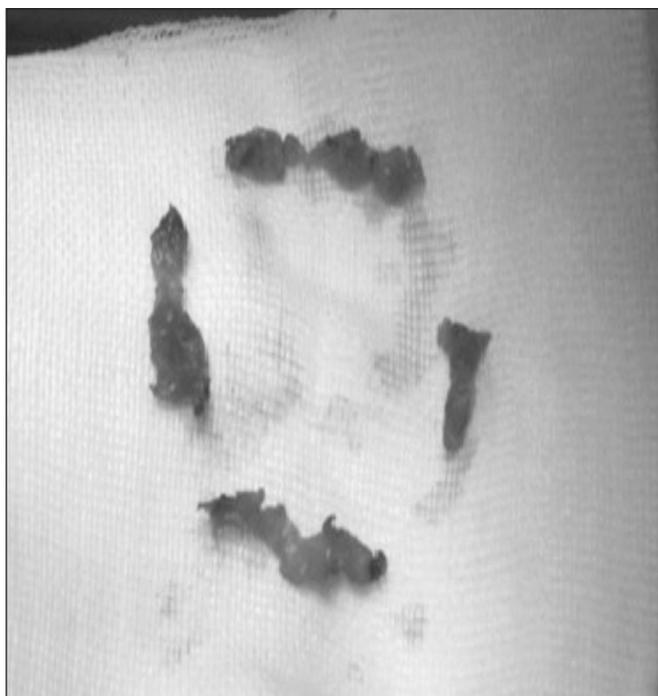


Fig. 4 - Margini vescicali.

marginari di resezione trasformando l'intervento in extrafasciale. Il pezzo operatorio è stato inchiostroato su tutta la sua superficie prima della inclusione al fine di valutare i margini all'istologia definitiva (margini definitivi, MD). Sono stati considerati margini positivi (MD+) quando il tessuto neoplastico raggiungeva la superficie inchiostroata. Tutti i dati sono stati raccolti in apposito database al fine di confrontare la valutazione estemporanea con quella definitiva e di calcolare sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo dell'esame intraoperatorio.

## RISULTATI

Dal gennaio 1998 al giugno 2004 sono stati eseguiti 250 interventi di prostatectomia radicale retropubica, di cui 104 con tecnica nerve sparing mono o bilaterale e 146 con tecnica extrafasciale. La valutazione dei MI è risultata positiva per neoplasia in 66 pazienti su 250 (26.4%), di cui 59 con positività in una singola sede e 7 in multiple sedi. La sede più frequente è stata il margine uretrale con 35 casi, seguita dai margini laterali con 22 casi, vescicale con 16 casi e posteriori con 10 casi. In Tabella I si mostra la suddivisione per stadio patologico dei pa-

**TABELLA I - RISULTATI DELLA VALUTAZIONE DEI MARGINI SUDDIVISI PER STADIO PATOLOGICO**

	MI+ MD+	MI+ MD-	MI- MD+
T2a	0	1	0
T2b	5	1	0
T2c	12	4	1
T3a	16	5	2
T3b	6	5	2
T4	9	2	0

**TABELLA II - SENSIBILITÀ, SPECIFICITÀ E VALORI PREDITTIVI DELL'ES. ISTOLOGICO INTRAOPERATORIO**

	MD+	MD-	
MI+	48	18	66
MI-	5	179	184
	53	197	250

zienti con MI+ e MD-, MI- e MD+, e MI+ e MD+ (TNM 2007). In tutti i casi con riscontro di MI+ la valutazione dei tessuti periprostatici ulteriormente asportati è risultata negativa per neoplasia. Nel caso delle procedure nerve sparing in 14 casi sono stati riscontrati MI+ (7 uretrali, 4 laterali, 1 posteriore, 1 vescicale e 1 multiple sedi). In 53 pazienti si sono riscontrati MD+, di questi pazienti in 48 casi erano stati riscontrati MI+. La sensibilità si è rivelata quindi del 90% (48/53). In 197 pazienti sono stati riscontrati MD-, sebbene in 18 casi erano stati riscontrati MI+. La specificità è dunque risultata essere 90% (179/197) (Tab. II). In questa casistica il valore predittivo positivo è risultato del 72% (48/66) e il valore predittivo negativo del 97% (179/184).

## DISCUSSIONE

L'obiettivo della prostatectomia radicale nei pazienti con carcinoma prostatico clinicamente localizzato è quello di rimuovere l'intera ghiandola prostatica. Tuttavia la presenza di margini chirurgici positivi varia in diverse casistiche tra l' 11% e il 38% dei casi (12-15). è stato inoltre

dimostrato come la presenza di margini chirurgici positivi sia un fattore prognostico indipendente per lo sviluppo di recidiva biochimica di malattia e di recidiva locale (12, 15-19) Diversi autori hanno proposto di eseguire il prelievo dei tessuti periprostatici al fine di valutare lo stato dei margini durante la prostatectomia. Gli studi presenti in letteratura differiscono tra loro per il metodo di campionamento dei tessuti, per le sedi di prelievo, quasi sempre un'unica sede, e per il criterio con cui venivano eseguiti i prelievi, in tutti i casi o a discrezione dell'operatore. Nel nostro studio il prelievo dei tessuti periprostatici è stato eseguito su tutti i pazienti, con sedi prestabilite e metodo uniforme. Ciò ha permesso di identificare intraoperatoriamente il 90% dei pazienti con margini chirurgici positivi all'istologia definitiva. Tale soglia di sensibilità è risultata essere superiore a quella descritta in letteratura (22-70%) (1-11). Il campionamento multiplo e sistematico probabilmente spiega tale differenza. La specificità è risultata in linea con gli studi precedenti (90-100%) (1-11) confermando la buona affidabilità dei MI negativi. Nella nostra casistica sono stati riscontrati MI+ in 6 pazienti che sono risultati T2 con margini negativi alla stadiazione patologica. In questi casi è possibile che la diagnosi al congelatore abbia prodotto dei falsi positivi, ma non è da escludere che invece sia avvenuta una errata valutazione dei margini al definitivo. Infatti di questi 6 pazienti 5 mostravano MI+ a livello uretrale, ed è noto che in sede apicale non sia sempre facile stabilire l'estensione extracapsulare della malattia. Per quanto riguarda gli interventi programmati con intento nerve sparing (n = 104) in 14 pazienti (13.4%) l'individuazione di MI+ ha permesso di variare la tecnica in extrafasciale, riassegnando correttamente l'indicazione chirurgica. È necessario considerare però che il prelievo dei margini chirurgici può influire sui risultati funzionali, essendo i prelievi uretrali a rischio di ledere fibre muscolari dello sfintere e i prelievi laterali a rischio di ledere i fasci neuro vascolari. Inoltre sono da considerare i costi elevati che tale procedura comporta.

## CONCLUSIONI

La tecnica di prelievo dei tessuti periprostatici in corso di prostatectomia radicale da noi proposta ottiene una sensibilità e una specificità del 90% e risulta quindi affidabile. Tale tecnica può aiutare a migliorare la radicalità dell'exeresi, a perfezionare la stadiazione patologica e

a verificare la corretta indicazione alla tecnica nerve-sparing. La possibile riduzione dei risultati funzionali e i costi elevati rappresentano un limite non trascurabile.

riassunto  
Al fine di valutare l'utilità e l'affidabilità della diagnosi istologica estemporanea dei margini chirurgici in corso di prostatectomia radicale, sono stati eseguiti secondo uno schema prestabilito, prelievi multipli dei tessuti periprostatici dopo la rimozione della prostata. In presenza di infiltrazione neoplastica dei campioni analizzati al congelatore i margini chirurgici sono stati ampliati con criterio centrifugo. Le diagnosi eseguite all'estemporaneo sono state confrontate con lo stato dei margini valutato su pezzo operatorio.

I margini intraoperatori (MI) sono risultati positivi per neoplasia in 66 pazienti su 250 (26.4%). In tutti i casi con riscontro di MI+ la valutazione dei tessuti periprostatici ulteriormente asportati è risultata negativa per neoplasia. In 53 pazienti si sono riscontrati margini positivi all'istologico definitivo (MD), di questi pazienti in 48 casi erano stati riscontrati MI+. La sensibilità si è rivelata quindi del 90% (48/53), superiore a quella descritta in letteratura (22-70%). In 197 pazienti sono stati riscontrati MD-, sebbene in 18 casi erano stati riscontrati MI+. La specificità è dunque risultata essere 90% (179/197), in linea con gli studi precedenti. In questa casistica il valore predittivo positivo è risultato del 72% (48/66) e il valore predittivo negativo del 97% (179/184). Il campionamento dei tessuti periprostatici può ripercuotersi sui risultati funzionali ed è gravato da costi non trascurabili. Tuttavia i valori di sensibilità e specificità ottenuti dimostrano una reale affidabilità della tecnica che può aiutare a migliorare la radicalità dell'exeresi, a perfezionare la stadiazione patologica e a verificare la corretta indicazione alla tecnica nerve-sparing.

## Disclaimers

*Conflict of interest: The authors have no proprietary interest with regard to this article.*

*Financial support: None.*

Indirizzo degli Autori:  
Dr. Giuseppe Fasolis  
S.O.C. Urologia, Ospedale "San Lazzaro"  
Via Pierino Belli 26  
12051 Alba (CN)  
gfasolis@aslcn2.it

## BIBLIOGRAFIA

1. Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, et al. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2006;49:1011-1016.
2. Goharderakhshan RZ, Sudilovsky D, Carroll LA, Grossfeld GD, Marn R, Carroll PR. Utility of intraoperative frozen section analysis of surgical margins in region of neurovascular bundles at radical prostatectomy. *Urology.* 2002;59:709-714.
3. Cangiano TG, Litwin MS, Naitoh J, Dorey F, deKernion JB. Intraoperative frozen section monitoring of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1999;162:655-658.
4. Paul R, Hoppmann M, van Randenborgh H, et al. Residual benign prostatic glands at the urethrovesical anastomosis after radical retropubic prostatectomy: prediction and impact on disease outcome. *Eur Urol.* 2004;46:321-326.
5. Wood DP Jr, Peretsman SJ, Seay TM. Incidence of benign and malignant prostate tissue in biopsies of the bladder neck after a radical prostatectomy. *J Urol.* 1995;154:1443-1446.
6. Fromont G, Baumert H, Cathelineau X, Rozet F, Validire P, Vallancien G (2003). Intraoperative frozen section analysis during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study. *J Urol.* 2003;170:1843-1846.
7. Lepor H, Kaci L. Role of intraoperative biopsies during radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2004;63:499-502.
8. Dillenburger W, Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Skriapas K, Altmansberger HM, Becht E. Laparoscopic radical prostatectomy: the value of intraoperative frozen sections. *Eur Urol.* 2005;48:614-621.
9. Shah O, Melamed J, Lepor H. Analysis of apical soft tissue margins during radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2001;165:1943-1948.
10. Djavan B SI, Hruby S, Susani M, et al. Benign prostatic glands in the surgical margin of radical prostatectomies: redefining PSA nadir. *J Urol.* 2000;163:A624.
11. Lepor H, Chan S, Melamed J. The role of bladder neck biopsy in men undergoing radical retropubic prostatectomy with preservation of the bladder neck. *J Urol.* 1998;160:2435-2439.
12. Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, et al. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer.* 1998;82:902-908.
13. Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol.* 1990;143:1166-1173.
14. Obek C, Sadek S, Lai S, et al. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology.* 1999;54:682-688.
15. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol.* 2009;55:87-99.
16. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer.* 1993;71:3582-3593.
17. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the Capsure database. *J Urol.* 2000;163:1171-1177, quiz 1295.
18. Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Site of positive surgical margins influences biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2009;104:1610-1614.
19. Kubler HR, Szukala SA, Madden JF, et al. Apical soft tissue biopsies predict biochemical failure in radical perineal prostatectomy patients with apical cancer involvement. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10:72-76.