

根治性前列腺切除术后病理大切片与常规切片的对比分析

常坤¹ 杨晓群² 王朝夫² 甘华磊² 郑爱华² 杨珺² 戴波¹ 瞿元元¹

张海梁¹ 施国海¹ 朱耀¹ 叶定伟¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 在根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)组织标本中, 应用病理大切片技术可以全面观察组织, 其在病理诊断、形态学研究方面拥有独特的优势。但是由于制作技术、设备限制、工作量较大等原因, 目前在临床上尚未常规开展。本研究通过比较RP后行常规切片及病理大切片患者的临床及病理变量, 评价RP后病理大切片技术在前列腺癌诊断中的意义。**方法:** 选择2012年12月—2014年2月在复旦大学附属肿瘤医院行RP后做病理大切片的229例前列腺癌患者作为研究组, 同时选取2010年1月—2012年6月行RP后做常规病理切片的393例前列腺癌患者作为对照组, 对比分析包括两组患者年龄, 术前PSA值, 术前是否接受新辅助内分泌治疗, 前列腺癌确诊方式, 确诊时Gleason评分、临床分期, RP后Gleason评分、病理分期、手术切缘、前列腺包膜外侵犯、精囊侵犯、术后盆腔淋巴结转移等变量。**结果:** 两组患者术前临床及病理变量: RP后病理Gleason评分、病理分期、前列腺包膜外侵犯情况、术后盆腔淋巴结转移差异均无统计学意义($P>0.05$), 但是研究组患者手术切缘及精囊侵犯的阳性率明显高于对照组, 差异有统计学意义(26.2% vs 17.6%, $P=0.010$; 23.1% vs 17.0%, $P=0.025$)。**结论:** 应用病理大切片技术可明显提高前列腺标本切缘阳性及精囊侵犯的阳性检出率, 因此病理大切片技术值得在前列腺癌病理诊断中推广。

[关键词] 前列腺癌; 病理大切片技术; 根治性前列腺切除术

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.11.005

中图分类号: R737.25 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)11-0824-06

Comparative analysis of whole mount processing and conventional sampling of radical prostatectomy specimens CHANG Kun¹, YANG Xiao-qun², WANG Chao-fu², GAN Hua-lei², ZHENG Ai-hua², YANG Jun², DAI Bo¹, QU Yuan-yuan¹, ZHANG Hai-liang¹, SHI Guo-hai¹, ZHU Yao¹, YE Ding-wei¹ (1. Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YE Ding-wei E-mail: dwyeli@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** To perform whole mount technique in the diagnosis of the prostate cancer could provide orientation to the specimen. Whole mount technique has great value in pathologic diagnosis and morphological research. However, limited by the specimen-making technique, shortage of equipment and heavy workload, this technique has not been generally accepted in China. The aim of this study was to evaluate the significance of whole mount technique in the diagnosis of the prostate cancer by comparing the clinical and pathological variables between whole mount patients and conventional ones after radical prostatectomy (RP). **Methods:** A total number of 229 patients' whole mount RP specimens were recruited in the study from Dec. 2012 to Feb. 2014. The control group included 393 patients' specimens which underwent conventional sampling from Jan. 2010 to Jun. 2012. We compared

the clinical and pathological variables between the groups, including age, preoperative PSA level, methods of diagnosis, preliminary diagnostic Gleason score, clinical T stage, postoperative Gleason score, pathological T stage, positive surgical margin, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion and pelvic lymph node metastasis. **Results:** Two groups shared similar preoperative parameters. Also there was no significant difference between the whole mount and the conventional sampling groups in postoperative Gleason score, pathological T stage, extraprostatic extension and pelvic lymph node metastasis. However, positive surgical margin and seminal vesicle invasion rates were much higher in the whole mount group than the control one and both of the differences reached statistical significance (26.2% vs 17.6%, 23.1% vs 17.0%; $P=0.010, 0.025$) **Conclusion:** After compared the clinical and pathological variables, we could conclude that whole mount technique has prevalence in the diagnosis of the positive surgical margin and seminal vesicle invasion compared with the conventional sampling technique. Thus, whole mount technique should be strongly recommended in the diagnosis of prostate cancer.

[Key words] Prostate cancer; Whole mount technique; Radical prostatectomy

目前根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)仍然是针对局限性前列腺癌患者最为有效的治疗手段^[1-3]。对RP后组织应用病理大切片技术可以全面观察组织,在病理诊断、形态学研究方面拥有其独特的优势。但是由于制作技术、设备限制、工作量较大等原因,临床病理大切片技术尚未常规开展。复旦大学附属肿瘤医院病理科自2012年12月开始常规对RP后标本进行病理大切片制作。本研究旨在评价RP后病理大切片技术在前列腺癌诊断中的意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象及分组

选择2012年12月—2014年2月在复旦大学附属肿瘤医院行RP并做前列腺病理大切片标本的229例患者作为研究组,同时选取2010年1月—2012年6月在复旦大学附属肿瘤医院接受RP的393例做常规病理切片的患者作为对照组,共计入组患者622例,年龄47~80岁,中位年龄66岁。术前PSA值为0.16~174.00 ng/mL,平均为15.47 ng/mL,所有患者均经病理诊断或病理切片会诊确诊为前列腺腺癌,行RP前均行盆腔增强MRI、全身骨扫描、胸部X线片、腹部B超等检查,排除内脏和骨骼的转移。根据2002年TNM分期系统对患者进行临床分期和病理分期。回顾性分析患者的临床资料,采集患者的临床病理特征,包括:年龄,术前PSA

值,术前新辅助内分泌治疗,前列腺癌确诊方式,确诊时Gleason评分、临床分期,RP后病理Gleason评分、病理分期、手术切缘、前列腺包膜外侵犯、精囊侵犯和术后盆腔淋巴结转移等情况。

1.2 前列腺病理大切片制作方法

1.2.1 病理标本取材及固定

离体前列腺标本立即送往病理科,用红、绿颜色的特殊染料(不溶于酒精、二甲苯等溶液的染料)分别涂在整个前列腺标本沿表面的左侧和右侧,用电吹风机吹干染料,置于4%甲醛溶液中固定12~24 h。将固定完全的标本沿垂直尿道方向做冠状切面,分别将其尖部、底部(厚0.2~0.3 cm)和精囊腺离断,并把尖部和底部组织平行于尿道方向切成数条小组织。其余标本继续做冠状切面,依次从尖部至底部方向切成0.3~0.5 cm厚的组织块,依次编号A、B、C等,用镂空板条固定,避免脱水后变形。

1.2.2 大切片的制作过程

常规脱水、透明、浸蜡与包埋,组织包埋后制成大蜡块。蜡块整修后镶装,在普通日常用的平推式病理切片机上切片,厚4~6 μm ,要求组织均匀、完整、无卷曲;烤片,染色,封固。载玻片规格为2.5 mm \times 60.0 mm \times 80.0 mm。

1.3 前列腺常规病理切片制作方法

1.3.1 病理标本取材及固定

离体前列腺标本立即送往病理科,用红、绿颜色的特殊染料(不溶于酒精、二甲苯等溶

液的染料)分别涂在整个前列腺标本表面的左侧和右侧,用电吹风机吹干染料,置于4%中性甲醛溶液中固定12~24 h。将固定完全的标本垂直尿道方向做冠状切面,分别将其尖部、底部(厚0.2~0.3 cm)和精囊腺离断,左右侧分开,并把尖部和底部组织平行于尿道方向切成数条小组织。标本体部继续做冠状切面,左右侧分开,依次从尖部至底部方向切成体积不大于1.5 cm×1.0 cm×0.5 cm的组织块,依次编号A、B、C等,用镂空板条固定,避免脱水后变形。

1.3.2 常规切片的制作过程

①常规脱水、透明、浸蜡与包埋,组织包埋后制成小蜡块。②蜡块整修后镶装,在普通日常用的平推式病理切片机上切片,厚4~6 μm,要求组织均匀、完整、无卷曲;烤片,染色,封固。载玻片规格为1.0 mm×25.0 mm×75.6 mm。

1.4 统计学处理

数据采用SPSS 20.0软件进行统计,两组患者手术时年龄、术前PSA值采用两独立样本*t*检验,患者术前新辅助内分泌治疗,前列腺癌确诊方式,确诊时Gleason评分、临床分期,RP后病理Gleason评分、病理分期、手术切缘、前列腺包膜外侵犯、精囊侵犯、术后盆腔淋巴结转移等比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者临床病理特征

RP前共有164例患者接受新辅助内分泌治疗,598例患者经前列腺穿刺证实为前列腺腺癌,24例患者经尿道前列腺电切术(transurethral resection of the prostate, TURP)确诊。因对部分前列腺体积较大或固定的cT₂期及cT₃期前列腺癌患者给予术前新辅助内分泌治疗,以降低分期,缩小肿瘤体积,降低前列腺切缘肿瘤阳性率,因此有95例患者RP后标本因内分泌治疗无法进行Gleason评分。经统计学分析比较两组患

者在手术年龄,术前PSA值,术前新辅助内分泌治疗,前列腺癌确诊方式,确诊时Gleason评分、临床分期,RP术后病理Gleason评分、病理分期、前列腺包膜外侵犯、术后盆腔淋巴结转移差异均无统计学意义($P>0.05$),但是研究组患者诊断手术切缘阳性率明显高于对照组(26.2% vs 17.6%, $P=0.010$),另外,研究组精囊侵犯阳性率也明显高于对照组,差异有统计学意义(23.1% vs 17.0%, $P=0.025$,表1)。

2.2 技术的可行性

本研究的取材和制片手段可靠、可行。大切片组织完整,无收缩,无皱褶,切片薄,细胞核和细胞质染色对比清楚,质量与常规制片无差别,并可简单清晰分辨前列腺外脂肪侵犯(图1),切缘阳性(图2)及精囊侵犯(图3)。

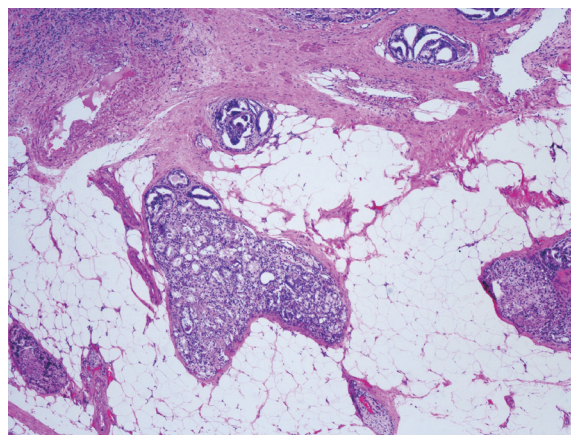


图1 癌组织侵犯至前列腺外表现

Fig. 1 Extraprostatic extension

(HE, ×40)

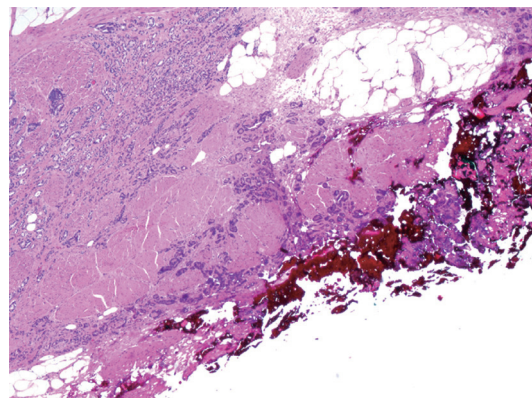


图2 前列腺切缘阳性组织学表现

Fig. 2 Positive surgical margin of the prostate

(HE, ×40)

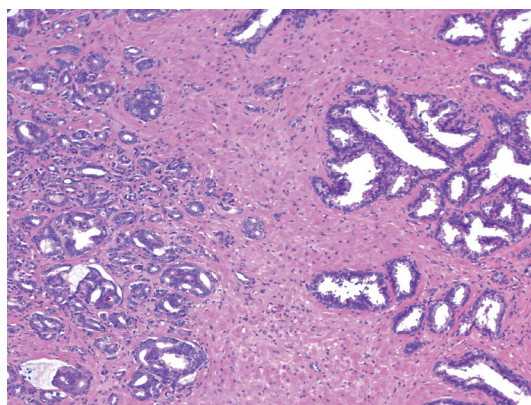


图3 精囊腺侵犯组织学表现

Fig. 3 Seminal vesicle invasion

(HE, ×100)

表1 对照组和研究组前列腺癌患者RP术前后临床病理特征比较

Tab. 1 Clinical and pathological comparison between study group and control

Item	Study group	Control group	<i>P</i> value	[<i>n</i> (%)]
Case	229	393		
Age/year	66.9	66.1	0.239	
Preoperative PSA/ng·mL ⁻¹	14.9	15.8	0.433	
Neoadjuvant hormonal therapy			0.383	
Yes	65(28.4)	99(25.2)		
No	164(71.6)	294(74.8)		
Methods of diagnosis			0.221	
Prostatic biopsy	223(97.4)	375(95.4)		
TURP	6(2.6)	18(4.6)		
Preliminary diagnostic Gleason score			0.064	
< 8	153(66.8)	290(73.8)		
≥ 8	76(33.2)	103(26.2)		
Clinical T stage			0.653	
cT ₁ -cT ₂	201(87.8)	340(86.5)		
cT ₃	28(12.2)	53(13.5)		
Postoperative Gleason score			0.904	
< 8	144(62.9)	240(61.1)		
≥ 8	51(22.3)	92(23.4)		
Cannot be scored	34(14.8)	61(15.5)		
Pathological T stage			0.838	
pT ₂	142(62.0)	253(64.4)		
pT ₃	84(36.7)	135(34.3)		
pT ₄	3(1.3)	5(1.3)		
Positive surgical margin			0.010	
Yes	60(26.2)	69(17.6)		
No	169(73.8)	324(82.4)		
Extraprostatic extension			0.554	
Yes	87(38.0)	140(35.6)		
No	142(62.0)	253(64.4)		
Seminal vesicle invasion			0.025	
Yes	56(23.1)	67(17.0)		
No	173(76.9)	326(83.0)		
Pelvic lymph node metastasis			0.426	
Yes	21(9.2)	44(11.2)		
No	208(90.8)	349(88.8)		

3 讨 论

目前RP仍然是治疗局限性前列腺癌最为有效的方法。尽管国外RP病理大切片技术很早已经开始,并且在提高手术诊断准确率及辅助判断预后方面都起到了非常重要的作用,但是国内由于设备、技术及工作条件等方面的限制尚未作为常规技术开展。

复旦大学附属肿瘤医院病理科自2012年12月开始常规对RP术后标本开展病理大切片技术,切片组织完整,无收缩,无皱褶,切片薄,质量与常规制片无差别。本研究纳入2012年12月—2014年2月于我院行RP后做前列腺病理大切片的患者229例作为研究组,同时选取2010年1月—2012年6月在我院接受RP的393例做常规病理切片的患者作为对照组进行对比研究,发现与常规切片方法比较,在其他临床及病理变量差异无统计学意义的前提下,前列腺病理大切片技术可明显提高手术切缘阳性及精囊侵犯的检出率,从而提高病理诊断的准确率。利用前列腺病理大切片技术,病理科医师可以在显微镜下直观地观察整个前列腺标本横断面的全貌,从而可以更加详尽地观察前列腺正常的组织结构和细胞学特征,能够直观地完全勾画出肿瘤范围,肿瘤定位^[4-6],进而更易于观察到前列腺各区、精囊腺的累及情况和前列腺各侧切缘肿瘤累及情况^[7]。这些独特的优势早在国外研究中已经得到证实,Haggman等^[8]在对比了41例大切片和48例连续部分切片的标本后发现大切片标本的切缘阳性率明显高于连续切片,并且局限性前列腺癌的检出率明显低于连续切片。Salem等^[9]在比较了608例做病理大切片和525例做系统取样病理切片的标本后发现,尽管两种方法在总体发现切缘阳性率、病理Gleason评分、包膜外侵犯、精囊侵犯方面差异无统计学意义,但是病理大切片在发现肿瘤的多发阳性切缘上有明显优势($OR=1.49$, $95\%CI: 1.05\sim 2.12$, $P=0.024$)。Desai等^[10]对比了249例RP标本做大切片和682例RP标本做小蜡

块切片的患者,两组在诊断年龄、PSA水平、粗针穿刺活检标本的Gleason分级评分方面没有差别,但大切片组在发现前列腺包膜外侵犯及精囊腺侵犯方面更有优势(128 vs 215, $P<0.01$; 35 vs 50, $P<0.01$)。同时作者还对这两组患者进行了长期随访,发现对于病理诊断为局限性前列腺癌的患者,做部分样本大切片的患者3年无疾病进展率更高。这说明RP标本大切片技术能够捕捉到普通切片方法难以发现的阳性切缘,进而有助于临床医师更为准确地根据手术后病理报告给予患者合适的后续治疗方案,最终可能影响患者的长期治疗效果。

另外,由于RP后大切片技术保留了前列腺的整体形态,手术后通过病理医师及泌尿外科临床医师对大切片标本的共同学习可以进一步提高临床医师的诊疗水平^[11],因而对于临床手术医师有其特殊的参考价值。首先,不同的患者的前列腺大小、形状以及与前列腺周围组织的关系各不相同,并且部分患者手术前接受过新辅助治疗,因此部分前列腺周围组织呈现出纤维化表现。由于这些复杂的情况,手术中可能会出现小部分的前列腺组织残留或者手术过程中切除了部分粘连的肠壁组织。术后通过与病理科医师重新评估这些大切片组织,手术医师可以综合考虑患者的下一步治疗方案,同时为今后的手术过程改进方面提供参考^[12]。另外,由于前列腺癌具有多灶性的特点,初诊时临床医师往往通过影像学表现判断评估前列腺肿瘤,这种判断评估往往不够准确,通过对比术后大切片标本及术前患者前列腺的影像学表现,临床医师能够进一步明确肿瘤发生部位与影像学的关系,有利于今后进一步改进阅片技术,提高临床诊断能力。

综上所述,在RP标本中应用病理大切片技术可明显提高前列腺标本切缘阳性及精囊侵犯的阳性检出率,值得在前列腺癌病理诊断中推广。

[参 考 文 献]

- [1] GRAEFEN M, BEYER B, SCHLOMM T. Outcome of radical prostatectomy: Is it the approach or the surgical expertise? [J]. Eur Urol, 2014, 66(3): 457-458.
- [2] 叶定伟, RICHARD B. 前列腺癌根治手术的进展 [J]. 中国癌症杂志, 2007(3): 181-187.
- [3] 常坤, 戴波. 前列腺癌根治术后尿失禁的预防与治疗 [J]. 中国癌症杂志, 2014(3): 231-234.
- [4] MCNEAL J E. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread [J]. Hum Pathol, 1992, 23(3): 258-266.
- [5] RENSHAW A A, CHANG H, D'AMICO A V. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice [J]. Am J Clin Pathol, 1997, 107(6): 704-708.
- [6] IINUMA M, SATO K, OGAWA O, et al. Detection of prostate-specific antigen mRNA in preoperative peripheral blood of patients with prostate cancer: relationship to pathological parameters of the surgical specimens [J]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1999, 90(5): 548-556.
- [7] BLUTE M L, BOSTWICK D G, SEAY T M, et al. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status [J]. Cancer, 1998, 82(5): 902-908.
- [8] HAGGMAN M, NORBERG M, de la TORRE M, et al. Characterization of localized prostatic cancer: distribution, grading and pT-staging in radical prostatectomy specimens [J]. Scand J Urol Nephrol, 1993, 27(1): 7-13.
- [9] SALEM S, CHANG S S, CLARK P E, et al. Comparative analysis of whole mount processing and systematic sampling of radical prostatectomy specimens: pathological outcomes and risk of biochemical recurrence [J]. J Urol, 2010, 184(4): 1334-1340.
- [10] DESAI A, WU H, SUN L, et al. Complete embedding and close step-sectioning of radical prostatectomy specimens both increase detection of extra-prostatic extension, and correlate with increased disease-free survival by stage of prostate cancer patients [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2002, 5(3): 212-218.
- [11] MONTIRONI R, CHENG L, LOPEZ-BELTRAN A, et al. Joint appraisal of the radical prostatectomy specimen by the urologist and the uropathologist: together, we can do it better [J]. Eur Urol, 2009, 56(6): 951-955.
- [12] Van POPPEL H, COLLETTE L, KIRKALI Z, et al. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study [J]. Eur J Cancer, 2001, 37(7): 884-891.

(收稿日期: 2014-07-18 修回日期: 2014-09-20)

《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

来稿请寄: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032 电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766 E-mail: anti-cancer@163.com