doi:10.11659/jjssx.09E020028

·临床研究·

前列腺病理大切片技术的临床应用及价值

高闫尧[1],付 强[1],胡 伟[1],孙振业[1],严奉奇[1],王殊妹[2],赵秋香[1],王 禾[1] (1.空军军医大学第二附属医院泌尿外科,陕西 西安 710038;2.空军军医大学第二附属医院病理科,陕西 西安 710038)

[摘 要] **目的** 探讨前列腺病理大切片技术的临床应用及价值。**方法** 回顾性分析我院行根治性前列腺切除术的155例患者的临床资料。所有患者术后均进行病理切片分析,根据病理切片方式将其分为大切片组(45例)和常规切片组(110例)。比较2组患者切片情况、术后病理特征及Gleason评分。**结果** 2组切片均未见收缩或褶皱,结构完整,细胞形态清晰可见。其中大切片组可多层、全面地观察到前列腺病变情况,准确定位病灶,直观辨别微小病灶、前列腺切缘是否为阳性;常规切片组无法全面观察到前列腺病变情况及其与周围组织的关系,难以明确肿瘤与切缘的距离和切缘是否为阳性。大切片组切缘阳性、微小病灶、精囊侵犯检出率高于常规切片组($P<0.05$),但2组病理分期检出率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2组手术前后Gleason评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但大切片组术后Gleason评分升高比例高于常规切片组($P<0.05$)。**结论** 前列腺病理大切片技术可以全面观察到前列腺组织,提高切缘阳性、微小病灶及精囊侵犯检出率,为前列腺癌患者术后局部精准治疗提供病理依据。

[关键词] 病理大切片技术;常规切片;前列腺癌;前列腺根治术;前列腺特异性抗原;病理检查

[中图分类号] R737.25 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-09-07

Clinical application and value of large section technique for prostate pathology

GAO Yan-yao[1], FU Qiang[1], HU Wei[1], SUN Zhen-ye[1], YAN Feng-qi[1], WANG Shu-mei[2], ZHAO Qiu-xiang[1], WANG He[1] (1. Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi 710038, China; 2. Department of Pathology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi 710038, China)

Abstract: Objective To explore the clinical application and value of large section technique for prostate pathology. **Methods** The clinical data of 155 patients who were treated with radical prostatectomy in our hospital were retrospectively analyzed. All the patients underwent pathological section analysis after operation, and they were divided into the large section group (45 cases) and the routine section group (110 cases) according to the pathological section method. The section status, postoperative pathological characteristics and Gleason scores were compared between the two groups. **Results** There was no shrinkage or wrinkle in sections of the two groups, with complete structure and clear cell morphology. In the large section group, the prostate lesions could be comprehensively observed in multiple layers and accurately located, and the small lesions and whether the incisal margin of the prostate was positive could be distinguished directly. In the routine section group, the prostate lesions and their relationship with surrounding tissues could not be comprehensively observed, and it was difficult to determine the distance between the tumor and the incisal margin and whether the incisal margin was positive. The detection rate of positive incisal margins, small lesions and seminal vesicle invasion in the large section group were higher than those in the routine section group ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference in the detection rate of pathological staging between the two groups ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in Gleason scores between the two groups before and after operation ($P>0.05$), but the increase ratio of Gleason scores after operation in the large section group were higher than that in the routine section group ($P<0.05$). **Conclusion** Prostate

[基金项目] 陕西省重点研发计划-一般项目-社会发展领域(2018SF-175);空军军医大学第二附属医院科技创新发展基金-前沿探索项目(2019QYTS007)

[通信作者] 王 禾,E-mail:dusxjhw@fmmu.edu.cn

[23] 姜海军,赵 博,霍 静,等.腔内修复和药物保守治疗对老年Stanford B型主动脉夹层患者近中期死亡率的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(16):3454-3457. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2020.16.031.

[24] 邹振武,邓艳斌,李德忠,等.TGF-β、CRP、UA和D-dimer等血清标志物对主动脉夹层诊断及预后评估的价值[J].标记免疫分析与临床,2018,25(12):1853-1856. doi:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.12.026.

[25] 王海龙,朱 锋,庞小华,等.心型脂肪酸结合蛋白与Stanford B型主动脉夹层患者预后的关系研究[J].实用心脑肺血管病杂志,2018,26(4):41-43. doi:10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.009.

(编辑:龙小芬)

pathological large section technique can fully observe the prostate tissues, and improve the detection rate of positive incisal margins, small lesions and seminal vesicle invasion, which provides a pathological basis for postoperative local precision treatment of prostate cancer patients.

Keywords: pathological large section technique; routine section; prostate cancer; radical prostatectomy; prostate-specific antigen; pathological examination

前列腺癌为临床常见的男性恶性肿瘤。调查显示,美国前列腺癌发病率在其男性肿瘤中居首位,我国前列腺癌发病率近年来也呈上升趋势[1-2]。目前临床治疗局限性前列腺癌以根治性前列腺切除术为主,术后会进行病理切片分析,若观察到切缘周围都是正常组织,与癌组织距离较远,则判断为病灶完全切除;若不是,则还需进行相关辅助治疗。然而前列腺癌病灶多分散于整个前列腺组织,临床常用切片较小,一般是将前列腺标本切成 20 ~ 40 个组织块后处理制片,因此难以确定切缘与肿瘤组织的距离及切缘周围是否有隐匿的微小病灶,易影响后期诊治[3]。目前,病理大切片技术已在国外推广普及,在胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤的诊治中已得到初步应用,该技术可以减少切片数量,并能够在单张切片上全面整体地展现肿瘤组织、正常组织和多个切缘[4]。然而前列腺病理大切片技术在国内应用的报道较少,因此,本研究将前列腺病理大切片技术应用于临床并探讨其价值,以期为前列腺癌的诊治提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2018 年 7 月至 2020 年 1 月于我院行根治性前列腺切除术的 155 例患者的临床资料。纳入标准:①经术后病理诊断为前列腺癌;②术前均未进行内分泌治疗;③临床资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②发生内脏及骨骼转移;③标本缺失。根据病理切片方式将患者分为大切片组(45 例)和常规切片组(110 例)。2 组患者年龄、术前前列腺特异性抗原(prostat-specific antigen, PSA)、手术时间、前列腺体积比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经我院伦理委员会批准。

表 1 临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	术前 PSA/(ng · mL^{-1})	手术时间/min	前列腺体积/cm^3
大切片组	45	67.26 ± 4.19	48.31 ± 10.37	169.85 ± 23.42	28.43 ± 6.31
常规切片组	110	67.43 ± 4.17	48.12 ± 10.48	173.31 ± 21.60	28.81 ± 6.25
t		0.230	0.103	0.883	0.343
P		0.818	0.918	0.379	0.732

1.2 方法

主要仪器:全自动组织脱水机(日本 Sakura 公司),切片机(上海实验仪器厂),大组织切片机(日本 Yamato 公司),电子显微镜(奥林巴斯公司),生物色标剂(北京中杉金桥公司),超低温冰箱(青岛海尔公司),石蜡切割机(德国莱卡公司)。

常规切片组:将手术所获标本置于 4% 甲醛溶液中 24 ~ 48 h,对组织进行修整,剔除输精管、精囊等相关组织,依据术后病理取材部位进行编号,依次置于 75%、85%、95%、100% 的酒精中各 3 min 进行脱水,置于二甲苯中透明 10 min,随后浸蜡、包埋、切片(厚度为 4 μm)、苏木精—伊红(HE)染色、中性树胶封片,显微镜观察切片。

大切片组:将手术所获标本按照从左往右(由绿变黄)的顺序予以染色标记,并将其浸入 4% 甲醛溶液中 24 ~ 48 h。随后将经过固定的前列腺标本予以精囊离断,对腺体进行完整大切片,切片方向为腺体与尿道垂直的冠状位方向,层厚 4 ~ 6 mm,另将精囊切丝。将病理大切片标本置于镂空包埋盒中,采用常规梯度酒精对大切片组织脱水 3 ~ 4 次,每次 45 ~ 60 min,二甲苯透明 45 min,标准浸蜡 3 ~ 4 次。使用特定规格蜡块包埋盒对组织进行包埋,修整包埋蜡块,剔除多余石蜡。对蜡块予以切片,厚度 5 μm,常规烤片,之后行 HE 染色,树胶封片。采用 52 mm × 76 mm × 3 mm 规格的载玻片捞片,盖玻片规格为 50 mm × 50 mm × 1 mm,见图 1。



a:完整大切片组织;b:连续切片;c:HE 染色病理大切片

图 1 大切片制作过程

1.3 观察指标

观察2组切片情况、术后病理特征,比较2组患者手术前后Gleason评分,并计算术后Gleason评分相对于术前的升高比例。

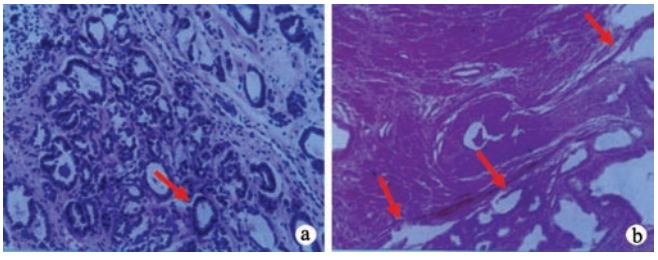
1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行数据分析,计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验;符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,不符合正态分布则采用非参数*Mann-Whitney U*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 切片情况比较

2组切片均未见收缩或褶皱,结构完整,细胞形态清晰可见。大切片组可多层、全面地观察到前列腺病变情况,准确定位病灶,直观辨别微小病灶、前列腺切缘是否为阳性,见图2。而常规切片组由于切缘取材受限,无法全面观察到前列腺病变情况及其与周围组织的关系,难以明确肿瘤与切缘间的距离和切缘是否为阳性。



a:HE染色前列腺癌切片光镜下示图(×200),箭头所示为前列腺癌细胞;b:HE染色大切片(×100),箭头所示为分界处腺细胞呈受压改变

图2 HE染色切片

2.2 病理特征比较

大切片组切缘阳性、微小病灶、精囊侵犯检出率高于常规切片组($P<0.05$),但病理分期检出率与常规切片组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 病理特征比较[例(%)]

病理特征		大切片组($n=45$)	常规切片组($n=110$)	χ^2	P
切缘阳性	是	22(48.89)	18(16.36)	17.645	0.000
	否	23(51.11)	92(83.64)		
微小病灶	有	17(37.78)	7(6.36)	24.083	0.000
	无	28(62.22)	103(93.64)		
精囊侵犯	有	14(31.11)	6(5.45)	18.706	0.000
	无	31(68.89)	104(94.55)		
病理分期	$pT_2\sim pT_3$	43(95.56)	106(96.36)	0.049	0.924
	pT_4	2(4.44)	4(3.64)		

2.3 病理评分比较

2组手术前后Gleason评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但大切片组术后Gleason评分升高的比例高于常规切片组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 病理评分比较[例(%)]

病理评分		大切片组($n=45$)	常规切片组($n=110$)	χ^2	P
术前Gleason评分	<8分	30(66.67)	77(70.00)	0.166	0.684
	≥8分	15(33.33)	33(30.00)		
术后Gleason评分	<8分	26(57.78)	80(72.73)	3.301	0.069
	≥8分	19(42.22)	30(27.27)		
术后Gleason评分升高		15(33.33)	20(18.18)	4.194	0.041

3 讨论

前列腺癌在全球威胁男性生命健康的恶性肿瘤中排第2位,已引起广泛关注[5]。调查显示,近年来我国前列腺癌发病率呈升高趋势,病死率也较高[6]。为控制肿瘤进展,延长患者生命周期,当前临床主要采用根治性前列腺切除术治疗局限性前列腺癌,通过手术切除相关病灶,并进行术后病理组织检查,以明确肿瘤分期和切缘侵袭情况,同时协助医师制订术后治疗方案和随访安排,改善患者生命质量。

病理大切片技术是临床进行病理检查的重要手段,其组织切片面积大,观察范围广,能够于1张切片上最大限度保持样本完整性,有利于医师全面观察肿瘤结构以及肿瘤与周围组织的关系,直观判断病灶数量、分化、空间分布、切缘情况,可避免传统术后病理切片检查时多张小切片拼接产生的误差,从而提高病理检查的连贯性和准确性[7-8]。国外研究显示,病理大切片技术的应用在观察乳腺导管内癌有无侵犯皮肤和脉管瘤栓、是否发生淋巴结转移等方面具有显著优势和应用价值,在乳腺癌、胃癌的新辅助治疗效果评估方面也具有重要作用[9-10]。但当前国内对于病理大切片技术在前列腺癌中应用价值的相关报道极少,本研究将其与常规病理切片进行对比,结果显示,大切片组病理分期检出率与常规切片组比较无统计学差异,而切缘阳性、微小病灶、精囊侵犯检出率均显著高于常规切片组。常坤等[11]的研究结果也显示,进行根治性前列腺切除术后,病理大切片对切缘阳性、精囊侵犯的检出率高于常规切片。这是因为大切片技术能够保留前列腺整体形态,有利于医师通过显微镜全面观察前列腺正常组织结构及细胞学特征,定位前列腺病灶(包括微小病灶),直观勾画肿瘤范围,明确前列腺各区、精囊腺及各侧切缘肿瘤累及情况。

Gleason 评分为评估前列腺癌恶性程度的重要指标,相关研究表示,Gleason 评分越高的患者,术后包膜外和精囊侵犯的可能性也越大[12-13]。因此准确评估患者术后 Gleason 评分升高情况有利于医师进行临床决策。本研究结果显示,手术前后 2 组 Gleason 评分比较差异均无统计学意义,但大切片组术后 Gleason 评分升高比例高于常规切片组。原因可能是大切片更有利于观察到腺体形态与结构,能更加准确地评估腺体分化程度,对精囊侵犯等的检出率更高,而常规切片因切片小且连续性受限,在腺体形态、结构等观察中存在一定不足。另外,前列腺癌存在多病灶特点,而临床诊断时多首先选择影像学检查进行评估,准确率并不高,且中央带及移行带前列腺癌为诊断难点,常规病理检查诊断中假阴性率较高[14]。张立国等[15]指出,采用前列腺病理大切片技术能够提高中央带及移行带前列腺癌检出率。进一步说明与常规病理切片比较,病理大切片技术具有多层全面观察、精准空间定位、降低病灶切缘阳性漏诊率、提升临床诊断效能等优势[16-17]。

然而,相较于传统切片,大切片制作难度较大,制作时需注意以下情况:①标本固定时间多与其厚度相关,标本越厚,其中央部位固定时间宜越长,一般需固定 24 ~48 h。若固定时间过长,容易增加脆性,加大切片难度;反之则会造成组织质地偏软、变形,进而难以切片。②由于大切片切面较大,故切片时要准确定位蜡块与刀片的立体角度,避免组织浪费、缺失或因切片角度过大导致蜡块碎裂,造成组织信息丢失等。③展片时注意水温,以 45 ℃为宜,考虑到切片面积较大,展片过程中容易皱褶、重叠,因此操作医师在展片过程中需仔细。④大切片封胶速度不宜过快,需缓慢进行,以保证标本完全被中性树脂覆盖,封胶后无气泡。

综上所述,前列腺病理大切片技术可以全面观察到前列腺组织,直观判断病灶数量、分化、空间分布、切缘情况,提高切缘阳性、微小病灶及精囊侵犯检出率,为前列腺癌患者术后局部精准治疗提供病理依据。但由于病理大切片制作难度较常规切片大,技术要求高,在国内受设备、技术以及工作条件等方面的限制,暂时无法广泛开展,期待以后能广泛应用于临床。

[参考文献]

[1] 吕青志,杨金诚,王永军. 前列腺特异性膜抗原介导的抗肿瘤药物研究[J]. 药学学报,2016,51(2):234 - 240. doi:10.16438/j.0513 - 4870.2015 - 0956.

[2] 刘会静,刘 维,董建清,等. 老年前列腺癌术后患者出院准备度现状及其影响因素的路径分析[J]. 中华男科学杂志,2018,24(9):857 - 860. doi:10.13263/j.cnki.nja.2018.09.017.

[3] 于 洁,季昌华,管冰心,等. 病理大蜡块及大切片的制作[J]. 临床与实验病理学杂志,2018,34(3):345 - 346. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2018.03.027.

[4] 丁桂龄,刘艳芳,蒋 慧,等. 病理组织大切片技术在消化系统肿瘤中应用的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(1):55 - 57. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2020.01.013.

[5] 刘泰荣,陈 华,宋乐明,等. 检测尿液肌氨酸在前列腺癌诊断中的作用[J]. 实用医学杂志,2015,31(19):3282 - 3283. doi:10.3969/j.issn.1006 - 5725.2015.19.059.

[6] 张 伟,张亚群,黄教悌,等. 转移性去势抵抗性前列腺癌的病理学特征[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(4):423 - 426. doi:10.3760/cma.j.issn.0254 - 9026.2018.04.016.

[7] 陈 盛,杨 艳,黄晓峰. 舌癌标本大切片的制作[J]. 临床与实验病理学杂志,2016,32(5):590 - 591. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2016.05.030.

[8] Qu Y,Yang Y,Guo J,et al. AB263. Ideas from study on pathological large slices of prostate[J]. Translat Androl Urol,2016,5(S1):173 - 174. doi:10.21037/tau.2016.s263.

[9] Pekar G,Hofmeyer S,Tabár L,et al. Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections long-term follow-up results by molecular phenotypes[J]. Cancer,2013,119(6):1132 - 1139. doi:org/10.1002/cncr.27877.

[10] Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections[J]. Cancer,2010,110(11):2551 - 2560. doi:10.1002/cncr.23052.

[11] 常 坤,施国海,朱 耀,等. 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[J]. 中国癌症杂志,2014,24(11):824 - 829. doi:10.3969/j.issn.1007 - 3969.2014.11.005.

[12] 张胜捷,姜 伟,袁逸民,等. 改良 Gleason 评分系统在前列腺癌术后患者预后评估中的意义[J]. 中华泌尿外科杂志,2016,37(5):344 - 348. doi:10.3760/cma.j.issn.1000 - 6702.2016.05.007.

[13] 王丽萍,肖 芹,丁雪飞,等. 大组织切片技术在前列腺癌诊断中的应用[J]. 中华泌尿外科杂志,2018,39(10):761 - 765. doi:10.3760/cma.j.issn.1000 - 6702.2018.10.010.

[14] 王希明,赵文露,沈钧康,等. 第一版和第二版前列腺影像报告和数据系统评分对移行带前列腺癌的诊断价值[J]. 中华放射学杂志,2017,51(6):427 - 431. doi:10.3760/cma.j.issn.1005 - 1201.2017.06.006.

[15] 张立国,史志杰,曹凤宏,等. 前列腺病理组织大切片技术和临床价值[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2009,12(1):34 - 35.

[16] Wang C,Zhou ZG,Wang Z,et al. Mesorectal spread and micrometastasis of rectal cancer studied with large slice technique and tissue microarray[J]. J Surg Oncol,2010,91(3):167 - 172. doi:10.1002/jso.20278.

[17] 杨 珺,周学科,郑爱华,等. 前列腺癌根治切除标本大切片的制片技术[J]. 中华病理学杂志,2015,44(6):408 - 409. doi:10.3760/cma.j.issn.0529 - 5807.2015.06.012.

(编辑:杨 颖)