

群进行过长达 20 多年的随访研究,提出了著名的胃黏膜病变 Correa 演进模式。该研究小组不仅研究幽门螺杆菌(Hp)感染与胃癌发生的关系,还注重分析环境因素与遗传因素在胃癌发生中的作用。有关 Hp 的研究显示,CagA 阳性的 Hp 菌株具有强力致胃癌作用。CagA 基因编码的 CagA 蛋白可通过 IV 型分泌系统递送至胃上皮细胞内部,与多种细胞内蛋白相互结合,从而扰乱上皮细胞的极性与功能,促进上皮细胞的恶性转化。此外,CagA 蛋白转基因小鼠可发生胃肠道和造血系统恶性肿瘤,故 CagA 编码蛋白已被归类为细菌致癌蛋白。

七、生物样本对于癌症研究的促进作用

美国 NCI 负责召集生物样本与促进癌症研究的专题讨论。当前生物样本研究中存在以下诸多问题:缺乏样本收集中的科学证据;生物样本采集、加工、贮存等条件的不统一性;数据收集的详尽程度与水平不一;患者知情同意的类型与程度不尽一致;生物样本潜在用户与使用政策的不明了;样本提取转接条件与协议的不明了;支撑生物样本库的 IT 队伍水平与功能作用不一;生物样本质量的差别巨大等。与会专家强调了生物样本在肿瘤生物标志物的发现,以及在开发新型诊断与治疗方法中所发挥的作用。由于以上种种问

题存在,导致了下游分子事件分析中的结果不稳定性。目前 NCI 已经成立了生物样本储藏和研究办公室,负责发布指导性意见,制定以循证医学为基础的样本采集、加工和贮藏条件,推荐有关技术操作规范以及医学伦理学标准,资助与生物样本采集相关的研究项目,开发肿瘤研究中创新性分子研究技术体系等。

当前,NCI 正在将生物样本收集作为一门科学进行研究。几乎所有的生物样本都是由细胞构成或者是细胞产生的生物分子构成,这些样本是有活性的,它们对于不同的外界压力、环境变迁等均会产生反应。因此,不同的手术方式、样本获取方法、贮存与运输方式等均会影响样本状态。上述因素不可避免地会影响到样本的分子水平,故在肿瘤分子事件解读中应当注意由于生物样本质量造成的影响。目前,还缺乏样本处理条件变化给分子检测带来影响的科学性研究数据。新兴的生物样本科学将致力于样本处理、样本质量控制与癌症研究数据的可重复性关系分析。

本次会议确定下一届(第 104 届)AACR 年会将于 2013 年 4 月 6 至 10 日在美国首都华盛顿召开。

(收稿日期:2012-04-27)

(本文编辑:贺芳)

介绍国际泌尿外科病理协会 2009“前列腺根治切除标本处理及报告”的专家共识

赵明 滕晓东

近年来,人们逐渐认识到前列腺根治切除标本处理及病理诊断报告的标准化对于临床治疗而言具有越来越重要的意义。对于某些伴有提示预后不良的组织病理学特征的前列腺肿瘤患者来说,术后可能会接受一系列辅助治疗,如放疗、化疗或激素治疗等。随着新的靶向治疗药物的不断涌现,前列腺癌最佳的临床处理方法也可能将不断地改善。而与此同时,病理学家的角色也在不断地在转换,从单纯的提供诊断报告转换为对某些特定的临床治疗方式提供具体的指导方针。因此,迫切的需要标准化和规范化前列腺根治切除标本的处理及报告,以确保准确的评估并在报告中指出这些具有重要临床意义的预后信息。正是基于此,国际泌尿外科病理协会(International Society of Urological Pathology, ISUP)于 2009 年在美国马萨诸州的波士顿召集了一次共识会议以期解决上述问题。本文的目的旨在简要的回顾这次共识会议上对于前列腺根治切除标本处理及病理报告所提

出的一系列新进展^[1-6]。

一、前列腺根治切除标本的处理

处理前列腺根治切除标本,特别需要注意处理与临床治疗及预后密切相关的参数指标,这对于准确的进行组织学检查及肿瘤分期来说是极其关键的。大体检查及处理前列腺根治标本的目的在于证实术前诊断并准确的评估相关的预后因子。与其他器官的肿瘤标本不同,前列腺肿瘤的肉眼检查并无规范化的指导方针,需要高度标准化的实验室处理方法。根治切除前列腺标本处理的共识决定包括:称重前列腺标本前必须去除精囊腺和输精管;记录前列腺的重量;记录前列腺的 3 维体积;至少用 2 种颜色涂饰前列腺的表面;标本固定之后取材;前列腺尖端改良的锥形取材方法;前列腺基底部改良的锥形取材方法;如果部分包埋前列腺组织,需注明使用方法。

病理科收到的根治切除前列腺标本可能是经过甲醛固定的或者未固定过的,精囊腺和输精管通常附着于前列腺上,而这些结构保留的大小取决于不同的手术方式。需要测量前列腺的质量,因为这与术前通过影像学资料及直肠指诊评估前列腺的大小有关。基于此,在称重前列腺之前必须去

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2012. 09. 021

作者单位:310003 浙江省宁波市鄞州第二医院病理科(赵明);浙江大学医学院附属第一医院病理科(滕晓东)

除精囊腺和输精管,而前列腺的大小则需进行 3 维测量^[2]。

共识会议并没有讨论关于获取新鲜组织的处理方法。在学术研究机构,获取新鲜组织建立生物组织库可用于研究,如激素检测抑或分子遗传学分析。根据会议前的问卷调查,目前最常使用的方法是通过薄层切片或者钻取活检获取^[2]。需要强调的是,在前列腺切除标本移入固定液之前,切取新鲜组织应由病理科医师而非手术医师完成。因为前列腺癌大体本身难以识别,随意的切取可能破坏前列腺整体结构,以至肿瘤范围更难以评估。

达成共识的是,在测量前列腺的大小之后,其表面应涂饰墨汁或硝酸银染液。推荐使用至少两种颜色以确保前列腺左右两侧叶能在组织学上得以区分。前列腺标本需要完全固定后才能取材,因为对未经固定的标本切取容易导致组织固定后的退缩、变形,从而影响对外科手术切缘的评估。固定液要足量,一贯的原则是,固定液容量要是固定标本的体积十倍以上。对大多数前列腺切除标本而言,平均至少需要 500 ml 甲醛固定液^[2]。

前列腺尖端是手术切缘肿瘤阳性的常见部位,对这一区域必须详细检查。不再推荐对前列腺尖端切缘行薄层切片取材,因为不同的处理方式有可能导致诊断不足或过度诊断。在共识会议上达成一致的是对前列腺尖端切缘行改良的锥形取材方法,在尖端截取较厚的组织块,矢状面由前向后逐层切片并全部包埋。对前列腺基底部切缘的评估也采用类似的取材方法。而与前列腺尖端相比,基底部较少出现切缘阳性;因此在某些机构,基底部切缘薄层切片并面向包埋这种方式也是可以接受的。

关于是否所有前列腺组织必须全部包埋用于评估肿瘤体积这一问题充满争议的。对于处理前列腺根治切除标本,一个常见的问题是通常没有肉眼明确可见的肿瘤,或者说小的肿瘤多灶发生以至于肉眼检查经常导致肿瘤范围评估不足。一致认为最安全有效的避免肿瘤取样不足的方法是将整个前列腺进行组织处理。然而,考虑到在某些机构基于各种条件限制,可能无法允许对整个前列腺包埋,因而前列腺部分包埋的方法同样也是被认可的。如果部分包埋前列腺组织的话,共识中专家一致认为应在病理报告中详细注明所采用的方法^[2]。

二、T2 亚分期及前列腺癌的体积

前列腺癌 pT2 分期是指肿瘤局限于前列腺腺叶内。对于这一肿瘤分期的争议在于其亚分期的意义、多灶肿瘤的报告以及肿瘤大小与预后的关系^[3]。

pT2 期前列腺癌的病理学分期反映了目前的临床 T2 分期。pT2a 分期肿瘤定义为单侧肿瘤,占据 1 个腺叶体积的一半以下,pT2b 分期肿瘤定义为单侧肿瘤,占据超过 1 个腺叶体积的一半,而 pT2c 分期肿瘤则是双侧的。关于这种分类存在几个问题。pT2b 分期的肿瘤事实上是非常罕见的,因为多数超过一个腺叶体积的前列腺癌会横跨中线,很少局限于器官内。因而 pT2b 分期的肿瘤更大,与 pT2c 肿瘤相比其预后更差。pT2c 的定义也不明确,特别是当对侧腺叶存

在分离的无法确定、多小灶的肿瘤时是否足以将其分类为 pT2c 期肿瘤,或者说在考虑 pT2 分期之前,主瘤体是否必须跨过前列腺的中线。关于缘何肿瘤跨过前列腺的中线被认为是重要的预后特征这一问题同样也是争议重重。基于此,大多数与会者投票建议废除目前采纳的 pT2 的亚分期分类。

pT2 的亚分期被收录在第 7 版的肿瘤淋巴结转移 (TNM) 分类系统中,但是共识会议并不推荐在临床实践中使用这一亚分期,对于局限于器官内的肿瘤,命名为 pT2 分期是足够的。考虑到这些局限于器官内的病变具有相对较好的预后,人们可能会质疑进行 pT2 亚分期的合理性。

在肿瘤大小及分级相同的情况下,移行区的肿瘤与外周带的肿瘤相比具有更好的预后,合理的解释是处在移行区的肿瘤与前列腺的包膜/切缘距离较远。同样,前列腺前部的肿瘤可能会在粗针穿刺活检时遗漏,因此多部位的活检手术对于明确诊断而言是必不可缺少的。基于这些理由,一致认为前列腺根治切除标本的病理报告中需要评注任何出现于移行区的癌^[3]。

会议也讨论了前列腺肿瘤指数的问题,然而对于其确切的定义并未达成共识。特别是当肿瘤的最高分级,分期及多个不同的肿瘤灶的体积等数据出现不一致的情况下,何种参数对于定义前列腺肿瘤指数更具优势方面没有达成一致。

目前存在几种评估肿瘤体积的方法,包括面积法、网格法,评估肿瘤受累标本的百分比,以及测量最大肿瘤灶的直径等。前列腺癌的体积与其他预后因素如分级、分期以及染色体倍性等有关。对于肿瘤的体积与预后的关系,目前的研究还没有一致性的结论,因此准确的测量并报告肿瘤的体积对于病理医师来说并不是一件强制性的事件,但是应该在报告中客观的指出测量肿瘤体积的参数,如最大灶肿瘤的最大直径等^[3]。

三、前列腺外的扩散、淋巴管浸润及局部进展性疾病

前列腺的包膜是一个定义不甚明确的结构,而且不是真正的被膜。而更可能是密集的前列腺间质与前列腺外疏松结缔组织之间的过渡或移行^[4]。这一结构在前列腺的尖端、前面及基底部的定义特别的模糊。因此,与包膜突破相比,前列腺外的扩散 (extraprostatic extension) 这一概念被认为是更恰当的术语。前列腺外的扩散最常见于后外侧叶区的神经血管束。肿瘤邻近于或浸润至脂肪组织诊断为前列腺外扩散,然而在穿刺活检的时候情况则不同,因为在正常情况下,前列腺外周带平滑肌束内可存在脂肪组织。当前列腺外的癌组织由促纤维增生性结缔组织包被时,在根治切除标本中也一致认为是前列腺外的扩散。因此,当肿瘤出现在纤维带内,越过前列腺间质或密集的平滑肌束时足以诊断为前列腺外扩散。

在包膜结构特别模糊的区域如前列腺前部、尖端及膀胱颈区,诊断前列腺外的扩散则比较谨慎,需要肿瘤进入或至少与周围脂肪组织处于同一平面。在尖端及前部,前列腺组织与骨盆底的骨骼肌之间逐渐的移行,因此,在此部位肿瘤组织围绕骨骼肌生长并不必然意味着前列腺外的扩散。

前列腺外的扩散进一步分为局灶性或超过局灶性(或广泛性)。前列腺根治切除之后患者的临床结果方面,伴有局灶性前列腺外扩散者与非局灶性/广泛性前列腺外扩散者相比预后更好。因此,共识会议认为在病理报告中需要特别指明前列腺外扩散的范围和程度^[4]。但是对于局灶性前列腺外扩散的测量方法及定义并没有达成共识,诸如“前列腺外少量恶性腺体”,“不超过 2 张切片的一个高倍镜视野范围内的病灶”等用于描述这样的定义。共识会议推荐对前列腺外的扩散进行分级(局灶性与超过局灶性),但对于特定分级的具体标准并未达成共识^[4]。

无论是单因素还是多变量的分析均表明,淋巴管的浸润与前列腺根治切除后患者复发的风险性有关。因此,病理报告中应明确指出有淋巴管的肿瘤浸润^[4]。

在 2002 年版的 TNM 分类中,前列腺癌膀胱颈浸润分类为 pT4 期,即使大体检查无明显侵犯而仅仅在显微镜下见到的浸润也是如此。然而,已有证据表明,这类患者与其他伴有普通的前列腺外扩散的患者相比预后并无明显的差别。因此,共识会议一致认为 TNM 分类应重新修订。而事实上,在 2010 版 TNM 分类中,显微镜下膀胱颈的浸润被认为是 pT3a 期,而大体上膀胱颈的浸润则归类为 pT4 期。

四、精囊腺及淋巴结

前列腺癌侵犯精囊腺提示预后不良。肿瘤常常通过基底直接扩散的方式浸润精囊腺。已有报道指出,肿瘤侵犯所谓的“前列腺内的精囊腺”与浸润至前列腺外的精囊腺相比预后较好。基于此种原因,对于 pT3b 分期的前列腺癌而言,肿瘤必须侵犯前列腺外的精囊腺。共识会议指出,虽然精囊腺并非必须全部包埋用于评估肿瘤侵犯,但至少其基底部分及与前列腺移行区域必须提交组织学检查,而只有肿瘤细胞浸润至前列腺外精囊腺的肌层才能界定为精囊腺侵犯,而在病理报告中不推荐使用“前列腺内精囊腺”这样的术语^[5]。

过去一直认为在前列腺根治切除标本中,对双侧输精管切缘必须分别包埋予以评估。然而,前列腺癌累及输精管切缘的情况非常少见。即使输精管出现切缘阳性的话,如果不是全部,在大多数情况下也同时存在前列腺其他部位广泛的切缘或边缘肿瘤累及。因此 ISUP 共识会议强调并非必须对输精管切缘取材^[5]。

对于淋巴结取样的最佳方式并没有一致的意见,可供选择的方式包括提交所获得的全部组织或者大体可识别的淋巴结用于组织学评估,或者每一个淋巴结均取样活检。几乎所有的病理医师都会在显微镜检查时计数阳性淋巴结的数量或比例,然而已经注意到与单纯的计数阳性淋巴结数目相比,最大的转移淋巴结的直径似乎是更好的预测因子。在伴有淋巴结转移的前列腺癌中,淋巴结外的扩散在多变量分析中并无预后价值,因此无需在报告中特别说明^[5]。

五、手术切缘

通常来讲,前列腺根治切除标本的最外侧有薄层的纤维结缔组织,因而无法获得更多的手术切缘。按照共识标准,

肿瘤必须进入到墨汁涂饰的边缘才能定义为切缘阳性^[6]。如果癌离墨汁标记的表面哪怕只有几个胶原纤维束的距离,也应报告为切缘阴性。肿瘤邻近但未进入边缘应为阴性切缘,因为这并不影响预后。阳性切缘常见于前列腺尖端,但可以出现在其他任何表面。与前列腺外扩散相类似,将阳性切缘分为局灶性及超过局灶性也是有意义的。但是定义这些分类的标准也没能达成一致的共识。提出的局灶性切缘阳性的定义包括:(1)只有少数的肿瘤细胞直接接触墨汁标记的边缘;(2)在 1 张切片上只有一个恶性腺体累及边缘;(3)1 张切片上阳性切缘范围 3 mm 或更少;(4)只有 1~2 个区域有局灶性的阳性切缘。除非出现与临床预后相关联的临界范围值,共识会议推荐只在病理报告中指明阳性切缘的线性范围。与前列腺外扩散相同,任何阳性切缘的部位都需要在报告中予以注明。此外,推荐使用膀胱颈切缘和尖端切缘分别用于取代近端及远端切缘^[6]。

六、前景展望

外科手术切除标本处理及报告的标准化对于获取更有效的研究数据而言是必不可缺的。同样其对于根据危险度分级而制定的癌症个体化治疗也具有重要的临床意义。随着术后的放化疗和激素等辅助治疗的逐渐使用,对于前列腺根治切除的标本进行详细的病理学检查逐日成为必须。可以预见的是,这些结果在将来也会为前列腺癌的 TNM 分期系统提供更有意义的指导作用。

参 考 文 献

- [1] Egevad L, Srigley JR, Delahunt B. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens: rationale and organization. *Mod Pathol*, 2011, 24(1):1-5.
- [2] Samarasinghe H, Montironi R, True L, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol*, 2011, 24(1):6-15.
- [3] van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*, 2011, 24(1):16-25.
- [4] Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol*, 2011, 24(1):26-38.
- [5] Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol*, 2011, 24(1):39-47.
- [6] Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol*, 2011, 24(1):48-57.

(收稿日期:2012-01-30)

(本 文 编 辑 : 王 世 贤)