

původní práce

RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE – ANALÝZA 191 PŘÍPADŮ VYŠETŘOVANÝCH METODIKOU CELOPLOŠNÝCH ŘEZŮ (WHOLE-MOUNT SECTION)

RADICAL PROSTATECTOMY – ANALYSIS OF 191 CASES
EXAMINED USING WHOLE-MOUNT SECTION METHOD

Kristýna Pivovarcíková¹,
Jindřich Branžovský¹, Kevin Bauleth¹,
Ivan Trávníček², Olga Dolejšová²,
Alžběta Šobrová², Viktor Eret², Jiří Ferda³,
Milan Hora², Ondřej Hes¹

¹Oddělení speciální diagnostiky Šiklův
patologicko-anatomický ústav FN a LF,
Plzeň

²Urologická klinika FN a LF, Plzeň

³Klinika zobrazovacích metod FN a LF, Plzeň

Došlo: 25. 9. 2013.

Přijato: 2. 12. 2013.

Kontaktní adresa

prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.
Oddělení speciální diagnostiky ŠPAÚ LF a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: hes@medima.cz

Střet zájmů: žádný.

Studie podpořena MZ ČR – RVO (Fakultní
nemocnice Plzeň – FNPL, 00669806).

Souhrn

Pivovarcíková K, Branžovský J, Bauleth K,
Trávníček I, Dolejšová O, Šobrová A, Eret V,
Ferda J, Hora M, Hes O. Radikální prostatek-
tomie – analýza 191 případů vyšetřovaných

metodikou celoplošných řezů (whole-mount
section)

Cíl:

Snaha nastínit výhody histologického zpra-
cování materiálu z radikální prostatektomie
(RP) pomocí celoplošných řezů (whole-mount
section – WMS) a její srovnání s jinými me-
todami, běžně užívanými pro vyhodnocování
tohoto materiálu v patologické praxi.

Materiál a metoda:

Byly vyhledány všechny případy karcinomu
prostaty řešené RP a histologicky zpracované
metodou WMS za období 2009/VIII až 2013/
III. Případy byly zrevidovány. Sledovány byly
následující parametry: histologický typ, Gle-
asonovo skóre, přítomnost nádorové hmoty
v apexu, multicentricita, postižení semenných
váčků, dosah do resekční linie a přesah přes
pseudopouzdro prostaty.

Výsledky:

Celkem bylo vyhodnoceno 191 preparátů z RP
zpracovaných pomocí WMS. Tumory byly
tvořeny z 97,38 % acinárním prostatickým
adenokarcinomem. Nejčastější Gleasonovo
skóre bylo 6 (3 + 3) v 42,9 %. Ve 20,4 % šlo
o léze multicentrické. Invaze apexu byla nale-
zena u 127 případů. Dosah přes fibrózní pseu-
dopouzdro prostaty byl pozorován u 20,9 %.
Metastatické postižení uzlin popsáno u 2,1 %.

Dosah do resekční linie byl popsán u 36,1 %. Invaze semenných váčků byla přítomna v 12,04 %. Invaze nervově cévního svazku byla popsána v 3,7 %, invaze příčně pruhované svaloviny sfinkteru pak u 3,1 %.

Závěr:

WMS umožňuje přesné určení stage a Gleasonova skóre. Je rovněž možné naprosto přesně stanovit eventuální dosahování nádoru do resekční linie. Použití metody WMS v rutinní histopatologické diagnostice lze jednoznačně doporučit, jelikož představuje jasný benefit pro pacienta.

Klíčová slova:

prostata, karcinom prostaty, adenokarcinom, whole-mount section, staging.

Summary

Pivovarčíková K, Branžovský J, Bauleth K, Trávníček I, Dolejšová O, Šobrová A, Eret V, Ferda J, Hora M, Hes O. Radical prostatectomy – analysis of 191 cases examined using whole-mount section method

Aim:

This work aims to present the advantages of histological processing using whole-mount sections (WMS) and to compare it with other methods commonly used for evaluation of tissue removed during the course of a radical prostatectomy (RP).

Material and methods:

All cases of carcinoma of the prostate, treated by radical prostatectomy, and processed using

WMS, August 2009 to March 2013 were histologically re-evaluated. The following parameters were analyzed: histological type, Gleason score, presence of a tumour in the apex, multicentricity, infiltration of the seminal vesicles, presence of positive resection margins and extracapsular extension.

Results:

There were 191 RP specimens processed with WMS. Histological diagnosis of acinar prostatic adenocarcinoma was made in 97.4% of cases. The most frequent Gleason score was 6 (3 + 3) in 42.9%. In 20.4%, the tumour was multicentric. Invasion of the apex was found in 12.7 cases. The extracapsular extension was detected in 20.9%. The metastatic infiltration of the lymph nodes was registered in 2.1%. The presence of positive resection margins in the specimen was detected in 36.1%. Infiltration of seminal vesicles was present in 12.0%. Invasion of the neural-vascular bundle was detected in 3.7% and invasion of the striated muscle of the external sphincter in 3.1% of cases.

Conclusions:

WMS allows precise determination of the disease stage and Gleason score. It also facilitates precise detection of positive surgical margins. The routine use of WMS can be recommended in histopathological diagnostics of prostate cancer due to its obvious benefits for the patient.

Key words:

prostate, prostate cancer, adenocarcinoma, whole-mount section, staging.

ÚVOD

Radikální prostatektomie (RP) prováděná různými přístupy patří v současné době k standardním operačním výkonům jakožto nejúčinnější léčebná metoda lokálně ohraničeného adenokarcinomu prostaty. Histologické vyšetření preparátu z radikální prostatektomie

dává zásadní informaci o rozložení nádorové hmoty a její eventuální multicentricitě. Histologicky je stanoven přesně grade, resp. Gleasonova skóre. Neméně důležitou úlohou je určení přesného stage (pT kategorie), posouzení resekční linie (pozitivita okrajů resekovaného

**Obr. 1.**

Nativní nefixovaná prostata obarvená inkoustem (žlutou barvou označený arteficiální zářez)

Fig. 1.

Native, non-fixed and inked prostatic gland. Artificial incision marked with yellow ink.

**Obr. 2.**

Materiál z radikální prostatektomie připraven ke kompletnímu zabločkování

Fig. 2.

Tissue from radical prostatectomy prepared for complete embedding

preparátu), postižení semenných váčků (tedy pT kategorie 3b), přesah přes fibrózní pseudopouzdro prostaty (pT3a), případně posouzení metastatického postižení lymfatických uzlin, je-li prováděna rozšířená pánevní lymfadenektomie. Zde je součástí i pečlivé stanovení počtu odstraněných uzlin. Histologickým vyšetřením získané informace slouží jako prognostická data pro určení dalšího terapeutického postupu, zejména zvážení adjuvantní onkologické léčby.

V současnosti existují dvě možnosti histologického zpracování materiálu RP: kompletní zabločkování standardními bloky či metodika celoplošných řezů (angl. whole-mount section, WMS), přičemž volba metody záleží na daném pracovišti. Při metodě WMS je prostata stranově zorientována a zalévána celá do megabloků. Výsledkem je tedy histologický preparát nadstandardní velikosti, tzv. histotopogram.

Při kompletním zabločkování standardními bloky je hlavní hmota prostaty sériově rozčleněna a oba laloky jsou označeny a zpracovávány zvlášť tak, aby bylo možné využít standardních velikostí histologických skl. Nejdůležitější u této metody je dodr-

žování technologického protokolu tak, aby prostata mohla být zpětně kompletně zrekonstruována pro výsledné histologické vyhodnocení.

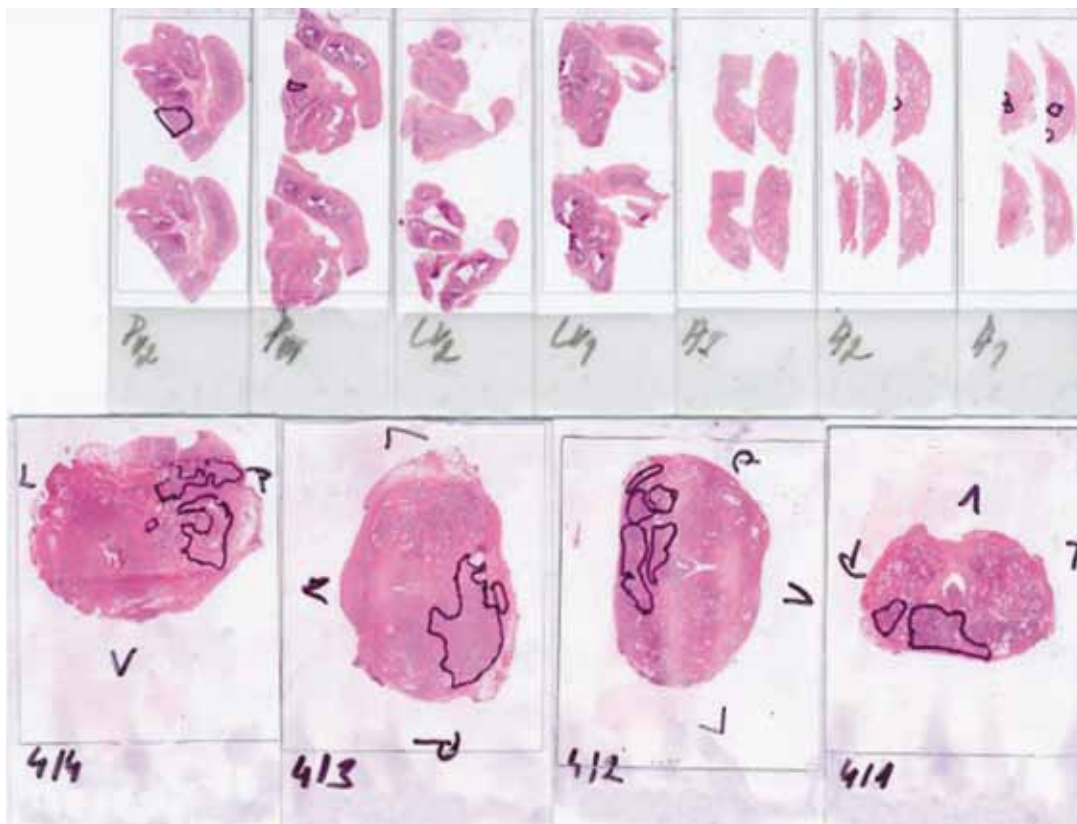
V této studii předkládáme výsledky naší sestavy 191 pacientů léčených RP a následně vyšetřených metodou WMS.

METODIKA

Materiál, získaný pomocí RP, byl urologem kompletně celý obarven inkoustem. Dále byl fixován obvyklým způsobem. Materiál byl patologem stranově orientován. Odděleny byly semenné váčky, popřípadě pahýly chámovodů. Odříznut byl apex.

Apex byl zpracován v 9–12 paralelních řezech, které byly orientovány kolmo na horizontální osu preparátu. Zbytek preparátu byl krájen v paralelních horizontálních (koronálních) řezech vysokých zhruba 3–4 mm.

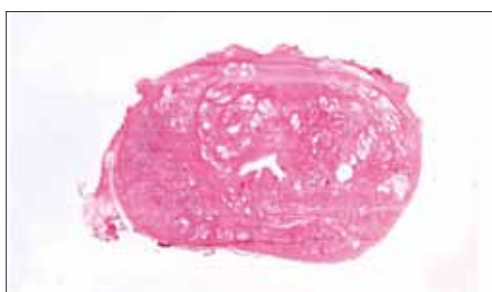
Vzniklé megabloky se fixovaly obvyklým způsobem, doba fixace byla však o den prodloužena. Megabloky byly krájeny na stan-

**Obr. 3.**

Preparáty z whole-mount section a standardní preparáty-pohled na kompletně zabločkovanou tkáň z RP. Nádorová ložiska jsou označena černou fixou. Skla značená A pocházejí z jednotlivých etází apexu. Skla označená LV jsou z levého semenného váčku, PV z pravého semenného váčku. Megabloky jsou číslovány dle pořadí řezů; L = vlevo, P = vpravo, V = ventrální směr

Fig. 3.

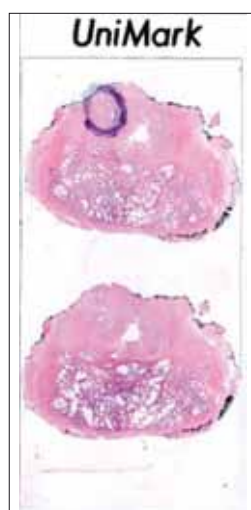
Standard and whole-mount section slides: completely embedded tissue from the radical prostatectomy. Tumorous foci are marked with black line. Slides labeled as A are sections from the apex. Slides LV contain left seminal vesicle, PV right seminal vesicle. Megablocks are labeled according to the order of sectioning; L = left side, P = right side, V = ventral edge

**Obr. 4.**

Na histotopogramu je dobře vidět nervově cévní svazek (vlevo)

Fig. 4.

Neurovascular bundle is clearly visible in the left side of the histotogram

**Obr. 5.**

Posouzení okraje preparátu s tkání karcinomu. Na obrázku ukazujeme negativní resekční linii, nádorová tkáň velmi těsně nedosahuje do resekční linie (označeno černě).

Fig. 5.

Evaluation of the resection margin within prostate with carcinoma. The negative margin is marked with black line.

dardním přístrojovém vybavení (sáňový mikrotom), bez použití dalších speciálních technik. Vzniklé řezy byly barveny obvyklým způsobem pomocí hematoxylinu a eosinu.

Z archivu Šiklova patologického ústavu a urologické kliniky FN Plzeň byly vyhledány všechny případy karcinomu prostaty řešené RP a histologicky zpracované metodou WMS za období VIII/2009 až III/2013. Nalezeno bylo celkem 191 odpovídajících RP.

Materiál byl znovu hodnocen patologem, sledovány byly následující parametry: Histologický typ, Gleasonovo skóre, přítomnost nádorové hmoty v apexu, multicentricita, postižení semenných váčků, dosah do resekční linie a přesah přes pseudopouzdro prostaty.

VÝSLEDKY

Byl vyšetřen soubor celkem 191 RP histologicky zpracovaných pomocí metodiky WMS. Nalezeno bylo 191 adenokarcinomů prostaty, nebyla nalezena žádná RP bez nádoru.

Tumory byly tvořeny z 97,38 % (186 případů) čistým acinárním prostatickým adenokarcinomem, ve 1,05 % (dva vzorky) byl acinární prostatický adenokarcinom kombinován s duktálním prostatickým karcinomen a dále pak byl nalezen acinární prostatický adenokarcinom s mucinózní (koloidní) diferenciací (1,05 % – dva případy), acinární prostatický adenokarcinom – varianta z pěnitých buněk (foam-cell variant) (0,52 % – jeden případ). Nejčastější Gleasonovo skóre bylo 6 (3 + 3) v 42,93 %; 82 případů. Ve 20,42 % (39 případů) šlo o léze multicentrické. Invaze apexu byla nalezena u 127 případů.

Dosah přes fibrózní pseudopouzdro prostaty byl pozorován u 20,94 % (40 případů).

Celkem u 80 RP byla provedena lymfadenektomie, metastatické postižení uzlin bylo nalezeno u 5 % pacientů (čtyři případy), což celkově tvoří 2,09 %.

Dosah do resekční linie byl popsán u 36,13 % (69 případů), nejčastější lokalizace přesahu byla v apexu prostaty 10,99 % (21 případů) a v oblasti dorzální u 10,99 % (21 případů).

Invaze semenných váčků byla přítomna v 12,04 % (23 případů), z toho v osmi případech byly postiženy oba semenné váčky, v šesti případech postiženy pouze váčky levé, v devíti případech postiženy jen váčky pravé.

Invaze nervově cévního svazku byla popsána v 3,66 % (sedm případů), invaze příčně pruhované svaloviny sfinkteru pak u 3,14 % (šest případů).

DISKUSE

Přesné určení stage a grade karcinomu prostaty patří k zásadním informacím, které klinický lékař požaduje po patologovi a které jsou bezprostředně využity pro další léčbu pacienta (1). V současnosti je metodika WMS nejpřesnějším způsobem zpracování materiálu z RP. Metoda WMS dává lepší přehled jednak o architektice prostaty samotné, ale především o nádorové hmotě, její lokalizaci a poskytuje snadnější prostorovou orientaci, čímž výrazně zrychluje práci patologa, usnadňuje a především zpřesňuje staging (2). Zároveň lze snadněji porovnat patologický nález s výsledky zobrazovacích vyšetření. Na straně druhé má tato metoda svá úskalí v laboratorním zpracování. Vzhledem k nadstandardní velikosti preparátů je jejich přikrajování a další zpracování složitější a následné skladování pak náročnější. Příprava imunohistochemických preparátů je možná, avšak časově náročná a většinou vede k znehodnocení parafinových megabloků. Je však nutné zdůraznit, že imunohistochemické barvení nehraje při hodnocení WMS z RP tak zásadní roli jako při hodnocení jehlových biopsií. WMS však poskytuje naprosto přesnou topografickou informaci o sledovaných parametrech, jakými jsou posouzení dosahu do resekční linie, postižení semenných váčků a přesah přes fibrózní pseudopouzdro prostaty. Rovněž dochází k šetrnějšímu zpracování tkáně prostaty, jelikož metodou megabloků se minimalizuje fragmentace materiálu, ke které dochází při bločkování do standardních histologických bloků. Odpadají tak dříve časté, někdy krkolomné diskuse o lokalizaci, extenzi a eventuálním prorůstání nádoru do okolí. Díky jasněmu topografickému přehledu patologové čelí minimálně fenoménu tzv. vanishing cancer, kdy v radikální prostatektomii chybí nádorová tkáň. Tento jev je běžnější u drobných nádorů při inkompletním zpracování materiálu z radikální prostatektomie, který následně vyžaduje opakované revize biopsií a patologům působí nemalé problémy. Konečně je zde významná časová úspora pro odečítajícího pato-

loga. Kompletně zabločovaná radikální prostatektomie klasickou cestou může obsáhnout 90 i více preparátů. U výše popsané metodiky je prostata zpracována obvykle na 20–30 preparátech, navíc bez nutnosti složitě, pomocí číselných kódů, rekonstruovat původní rozložení tkáně v preparátu. Pro WMS nehraje roli, zda byl materiál získán robotickou, laparoskopickou či otevřenou RP. Výhody či naopak technologické problémy jsou ve všech těchto případech identické.

WMS zpracování lze dále použít k výzkumným účelům, popřípadě pro 3D tkáňové rekonstrukce. Samozřejmě stále jde o standardní parafínový materiál, který lze vyšetřovat imunohistochemickými metodami či technikami molekulární genetiky.

Materiál z RP je často doposud zpracováván metodikou parciálního zabločování tkáně. Přestože je zde zachována topografická orientace v materiálu, výpovědní hodnota týkající se především dosahu do resekční linie, do nervové cévního svazku či invaze přes pseudopouzdro je limitována. Pozitivní resekční linie je pozorována až v 59 % RP při kompletním zabločování tkáně, oproti 12 % při parciálním zpracování materiálu (3–9). Rovněž počet pozitivních nálezů s extraprostatickou invazí/extenzí stoupá u kompletně zabločovaných preparátů, dle některých studií z 34 % na 55 %, pro invazi do semenných váčků z 8 % na 15 % pozitivních nálezů (10).

Metodika WMS se nepoužívá pro zpracování lipolymfatické tkáně či sentinelových uzlin. Význam lymfadenektomie či vyšetření senti-

nelových uzlin je v současné době předmětem četných diskusí (11).

Na procentu zastoupených pozitivních okrajů (pomocný deskriptor R1) mají vliv následující veličiny: Z klinických je to spektrum indikovaných pacientů (u pokročilejších tumorů je logicky vyšší) a operační technika (12). Nově však přistupuje faktor laboratorní, tzn. technika zpracování preparátu.

Bohužel není dostupná a ani asi v budoucnu technicky realizovatelná prospektivní randomizovaná studie, která by byla schopna porovnat metodiku WMS a kompletní zabločování tkáně standardními bločky.

ZÁVĚR

Použití metody WMS v rutinní histopatologické diagnostice lze jednoznačně doporučit, jelikož představuje jasný benefit pro pacienta, kdy díky přesnějšímu určení stage onemocnění dochází k optimalizaci jeho další léčby.

Je třeba také zdůraznit, že přestože výsledky získané pomocí této metody na první pohled zhoršují skóre urologického oddělení, je toto zhoršení pouze zdánlivé, dané právě přesnější patologickou diagnostikou. Lze jen velmi obtížně porovnat operační výsledky pracovišť s rozdílným způsobem zpracování materiálu z RP. Tento rozdíl může být markantní, zejména porovnáváme-li materiál hodnocený na preparátech z WMS a z parciálně zabločovaného materiálu.

LITERATURA

1. Jarolím L, Veselý Š, Babjuk M, Schmidt M, Dušek P, Malinová B, Prausová J. Časná salvage radioterapie po radikální prostatektomii indukovaná u pacientů s rostoucí hladinou PSA v hodnotách nižších, než je konvenční hranice biochemické recidivy 0,2 ng/ml. *Ces Urol* 2012; 16(2): 92–100.
2. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. Second ed. Mosby 2008; 446–546.
3. Cohen MB, Soloway MS, Murphy WM. Sampling of radical prostatectomy specimens. How much is adequate? *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 250–252.
4. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 315–324.
5. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M, et al. Staging and reporting of prostate cancer-sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 1996; 78: 366–368.

6. **Sehdev AE, Pan ML, Epstein JI.** Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 494–499.
7. **Epstein JI, Amin MB, Boccon-Gibod L, et al.** Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; 216: 34–63.
8. **Srigley JR.** Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 303–317.
9. **Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, et al.** Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 936–946.
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. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 212–218.
11. **Staník M, Čapák I, Macík D, Bolčák K, Lžičarová E, Vašina J, Šustr M, Miklánek D, Doležel J.** Vyšetření sentinelové uzliny u karcinomu prostaty-mapování primární lymfatické drenáže a zhodnocení přínosu pro staging onemocnění. *Ces Urol* 2013; 17(1): 42–50.
12. **Doležel J, Tvarůžek J, Staník M, Zachoval R, Šimoník I, Korsa M, Vagunda V.** Časné zkušenosti s roboticky asistovanou laparoskopickou radikální prostatektomi – prvních 153 pacientů. *Ces Urol* 2009; 13(2): 168–177.