

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.013>

## 前列腺全器官病理切片与前列腺多参数磁共振图像 精准匹配的方法探究

吕晓宇<sup>1,2</sup>, 张青<sup>1,2</sup>, 付尧<sup>3</sup>, 李铭<sup>4</sup>, 曹文敏<sup>1,2</sup>, 江波<sup>1,2</sup>, 陆加明<sup>4</sup>, 刘光香<sup>1,2</sup>, 郭宏骞<sup>1,2</sup>

(南京大学 1. 医学院附属鼓楼医院泌尿外科; 2. 泌尿外科学研究所;  
3. 医学院附属鼓楼医院病理科; 4. 医学院附属鼓楼医院影像科, 南京 210008)

**[摘要]** 目的: 分析和比较常规方法与改良后方法(IUNU法)在前列腺全器官切片与MRI图像匹配方面的优劣。方法: 2017年2月至5月期间共收集前列腺癌根治标本48例, 术前均行3.0T多参数磁共振(multiparameter MRI, mpMRI)检查, 将标本随机分两组, 分别按常规方法和IUNU法进行取材, 对两种方法取材所得的组织块的数量和厚度进行比较分析; 再将获得的病理切片按照两种方法分别与术前的MRI图像进行匹配, 比较两种方法获得的病理切片和MRI图像层面匹配的结果有无差异。最后比较配对的病理和MRI图像两者的相似程度, 从而对两种方法在精准匹配方面进行评估。结果: 常规方法取材获得24(标本尖端)+176个组织块, IUNU法取材获得24(标本尖端)+198组织块。此外, IUNU法获得的组织块平均厚度较常规法更薄, 更均一[(2.98±0.247) mm vs (3.64±0.49) mm,  $P<0.0001$ ]。IUNU法取材时剖面的偏斜程度在前后方向[(1.252±1.080) vs (0.582±0.521) mm,  $P<0.001$ ]和左右方向[(0.873±0.891) mm vs (0.504±0.444) mm,  $P=0.07$ ]均更小。获得的病理切片按照常规方法与mpMRI图像进行匹配所对应的层面和IUNU法进行匹配有92/374张(24.6%)发生了变化。两种方法的最终配对结果平均分为3.250和4.129, 差异有统计学意义( $P<0.001$ )。结论: IUNU法在前列腺全器官切片制作和匹配上体现出了非常明确的优势, 该方法可进一步提高前列腺全器官切片和mpMRI图像的匹配精确程度。

**[关键词]** 前列腺癌; 前列腺全器官切片; 多参数磁共振; 取材器; 图像匹配

## Exploration of more accurate methods in matching whole-mount histopathology of prostates to multi-parameters of magnetic resonance images

LÜ Xiaoyu<sup>1,2</sup>, ZHANG Qing<sup>1,2</sup>, FU Yao<sup>3</sup>, LI Ming<sup>4</sup>, CAO Wenmin<sup>1,2</sup>, JIANG Bo<sup>1,2</sup>,  
LU Jiaming<sup>4</sup>, LIU Guangxiang<sup>1,2</sup>, GUO Hongqian<sup>1,2</sup>

(1. Department of Urology, Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University; 2. Institute of Urology, Nanjing University;  
3. Department of Pathology, Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University; 4. Department of Radiology, Drum Tower Hospital,  
Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-01

通信作者 (Corresponding author): 郭宏骞, Email: dr.gqh@163.com

基金项目 (Foundation item): 南京市科技发展计划项目 (201605013)。This work was supported by Municipal Science and Technology Development Project Foundation of Nanjing, China (201605013).

**Abstract** **Objective:**To analyze and compare the advantages and disadvantages of the routine method and the modified methods in matching the image of multi-parameters MRI (mpMRI) to whole-mount histopathology of prostate precisely. **Methods:** We collected 48 patients who undergone prostatectomy and conducted 3.0T mpMRI before the surgery between February 2017 and May 2017. The patients were divided into two groups: a control group used routine method to take tissue sample, and an experimental group used modified method. And then we matched the whole-mount histopathology with the MRI images by the two methods respectively. We compared the difference of results. Finally, we evaluated the accuracy of the two methods through the similarity between the paired images of pathology and MRI. **Results:** We obtained 176+24 (apex) tissue blocks by the routine method but 198+24(apex) ones were obtained by the modified method. Furthermore, tissue blocks obtained by the modified method was thinner and more homogeneous [(2.98 ±0.247) mm vs (3.64±0.49) mm,  $P<0.0001$ ] for average thickness than by the routine method. The gradient of section obtained by modified method was smaller than routine method in coronal and sagittal view. Compared with the routine method, there were 92 pathology sections which are matched to different mpMRI images by two different methods of all 374 whole-mount histopathology. The final matching scores of the two methods were 3.250 vs 4.129 ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** The modified method has significantly advantages in matching hispathology section to mpMRI images. We can improve the alignment after introduced modified method into the future work.

**Keywords** prostatic cancer; whole-mount histopathology; multiple parameter magnetic resonance image; draw material device; match

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球男性发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。随着我国发达地区PCa发病率的迅速升高, 及农村地区的PCa生存率持续偏低, 推动PCa早期诊断是改善国内PCa生存率的首要步骤<sup>[2]</sup>。目前PCa诊断仍需要前列腺穿刺病理结果的支持, 该经典但有创的诊断方法近年来受到越来越多的挑战<sup>[3]</sup>。

多参数磁共振(multiparameter MRI, mpMRI)在PCa诊断中的应用越来越被重视。2011年的欧洲泌尿外科会议共识和2012年的欧洲放射学指南<sup>[4-5]</sup>均认为mpMRI是当前诊断PCa敏感性和特异性最高的影像学检查。但MRI尚处在发展阶段, 很多研究把前列腺全器官病理切片作为评价影像诊断的“金标准”<sup>[6-10]</sup>。为充分挖掘前列腺mpMRI的影像学信息, 本研究旨在将mpMRI图像与前列腺全器官切片进行精准匹配, 通过mpMRI检查即可诊断PCa, 甚至达到获取肿瘤分级分期等信息的目的。

常规的病理大切片制作流程是简单地采用取材刀, 手动将前列腺分为厚度和MRI图像每个层面尽可能相等的若干份。让前列腺全器官病理切片与前列腺MRI图像匹配得更为精确, 就要让病理切片选取的面和mpMRI扫描时截取的面相吻合。因此我们需要在常规前列腺全器官切片制作<sup>[11-14]</sup>的基础上进行了一系列的修改, 称为IUNU(Institute of Urology, Nanjing University)法,

并对修改后和按照常规方法制作的前列腺全器官切片进行了比较。改进部分主要包括影像和病理在各径线的统一, 前列腺全器官切片取材器的使用和标本固定后尺寸的调整等。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究方案已由南京大学医学院附属鼓楼医院(我院)伦理道德委员会讨论通过(2017-147-01)。选取2017年2至5月在我院行PCa根治手术且术前在我院指定MRI机器上行前列腺MRI检查的48位患者。排除标准: 1)由于各种原因根治术前未在我院行前列腺MRI检查的患者; 2)术前MRI检查发现癌灶可能穿透包膜侵犯周围脂肪等组织并在术中得到证实的患者; 3)术前穿刺阴性或未行穿刺而行前列腺电切术后诊断为PCa的患者; 4)术前行内分泌治疗的患者。

### 1.2 匹配及配准流程

1)离体标本各径线测量: 手术完整切除前列腺标本, 确定完整前列腺标本前后(apical-basal, AB)、上下(anterior-posterior, AP)、左右(transverse, T)径(图1A), 标本离体后立即测量各径线长度。2)固定: 将标本置于3.7%的甲醛固定溶

液中固定过夜, 记录固定时间。3)制作成角蜡块: 根据前列腺MRI检查时扫描层面的角度制作成角蜡块。4)固定后标本各径线测量: 取材前再次测量标本各径线长度。5)取材前列腺: 放置成角蜡块, 用前列腺全器官标本取材器将前列腺分成若干块厚度均匀的组织块。6)测量: 分别测量每个组织块的

厚度。7)包埋组织块并切片。8)扫描病理切片。9)层面间匹配: 根据标本在前后径线上固定前后的变化, 将每张病理切片找到对应的MRI层面。10)层面内还原: 根据标本AP及T径线上固定前后的变化, 调整数字病理切片的尺寸。11)评估: 比较配对的影像和数字病理切片的相似程度。

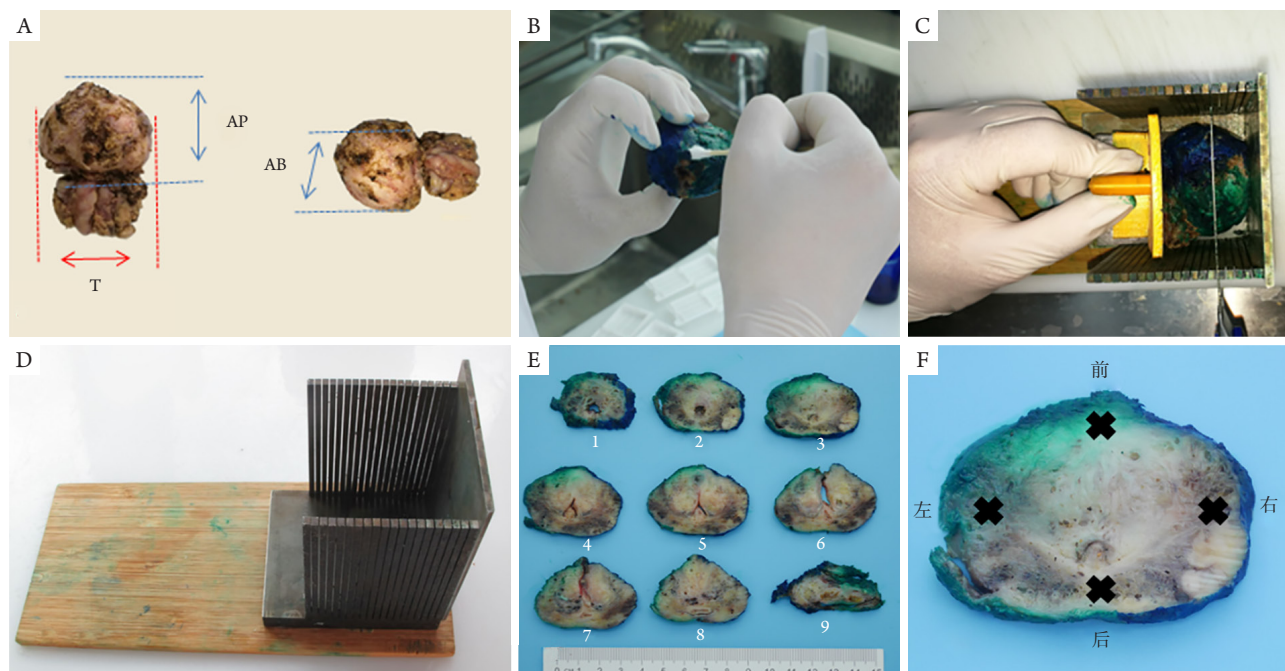


图1 测量和取材

### Figure 1 Measure and pathology dissection

(A)前列腺标本的测量的3条径线的示意图; (B)用蓝色和绿色生物标记染料分别标记标本的左右侧叶; (C, D)为前列腺全器官取材器的照片; (E)为取材所得的组织块, 由尖端到基底段分别标记为0, 1, 2, 3……(F)测量组织块前、后、左、右厚度时的测量点, 每个测量点即标有“X”的部位。

(A) Schematic diagram of the three diameters of prostate specimens; (B) Left and right sides of the specimens were labeled with blue and green biomarker dyes respectively; (C, D) the pictures of the prostate whole-mount sectioning device; (E) the tissue blocks obtained from dissection was named from apex to base 0, 1, 2, 3……(F) For each block, thicknesses were measured at four different sectors (anterior, posterior, left and right, each marked “X”).

### 1.3 影像学分析

前列腺MRI均在同一台3.0T MRI机器(联影医疗uMR770)上完成, 扫描序列统一, 包括: T2加权(矢状位、冠状位、横断位), T1加权, 弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI;  $b=0, 800, 1500$ ), 表观弥散系数(analog-to-digital converter, ADC), 动态对比增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)等。扫描时保持冠状位和矢状位扫描方向与人体冠状位和矢状位垂直, 横断位根据患者前列腺长轴、尿道走行及前列腺形态等

设置 $0^{\circ}\sim 30^{\circ}$ 不等的角度, 自前列腺基底部每隔3 mm扫描一层, 连续扫描收集数据。观察定位相, 确保有一扫描层面恰好和前列腺尖端重合。

### 1.4 固定

前列腺根治标本离体后, 立即予游标卡尺分别测量标本各径线尺寸(AB, AP, T), 测量后即刻放入3.7%的甲醛固定液内固定24 h。游标卡尺测量固定后标本各径线尺寸。用固定系数评价标本固定前后AB/AP/T径线的变化。固定系数=新鲜标本尺寸/取材前标本尺寸。计算各标本固定系数。



### 1.5 取材

将固定后的前列腺根治标本放于取材台, 辨认精囊腺和基底部, 按前后、左右、上下的解剖位置放置, 后面以中央沟为界, 前方以尿道开口连线为界。其尖部尿道口面对取材医师, 精囊腺向上摆放, 用蓝绿两种生物标记染料分别标记前列腺标本左右两侧叶(图1B)。用取材刀沿垂直尿道方向做冠状切面, 将其精囊腺切下, 剩下的主体继续做横状切面。依次从尖部至底部方面切成每块厚度为3~4 mm。把切下的尖部与切缘垂直切成数条小组织, 其余组织块依次按编号放置与定置的脱水盒内。

与常规取材方法不同的是, IUNU法将我中心具有自主专利权的前列腺全器官取材器(专利号2017201446697)用于该研究中前列腺标本的取材。该取材器包括: 底座、背墙、厚度板和抵板(图1C, 1D), 其特征是在底座左右两侧紧贴背墙及每间隔0.5 mm各设有一个厚度为2.5 mm的厚度板。底座和抵板设有相互吻合的波纹造型。相互吻合的抵板和底座, 再加上相对底座固定的背墙, 可以使待分割的前列腺标本固定不动。众多的厚度板使得在整个取材的过程中无需移动前列腺, 即可将其等分成若干厚度为3 mm的组织块。将所取的组织块由背墙沿着厚度板方向分别标记为0, 1, 2, 3……(图1E),

每个组织块予游标卡尺分别测量其前、后、左、右的厚度(图1F), 组织块0只测量其最厚的部位。取材开始前观察患者术前MRI图像的定位相, 根据定位相显示的横断位扫描平面与水平面所成角度, 制作相应的成角蜡块, 目的是使取材时标本的切割面与扫描的层面尽可能平行(图2)。从组织块1开始, 之后的所有组织块经脱水透明后被放入包埋盒中, 尖端面朝下, 基底面朝上, 并贴上标记, 从而保证包埋后的切片可以从同一个方向开始。而组织块0仍遵从常规取材方式, 沿着与切缘垂直切成数条小组织, 以方便评估尖端切缘是否阳性。

### 1.6 评估取材器和手动取材

常规方法组的24个标本采用手动方式取材, IUNU法组24个标本则采用我中心自行制作的前列腺全器官取材器取材。以每个组织块前后左右四个部位的厚度的均值作为该组织块的平均厚度, 比较两种不同取材方法所得的组织块的厚度。以组织块前部厚度的累积值与后部厚度的累积值的差值表示取材时在垂直方向上的偏斜, 以组织块左侧厚度的累积值与右侧厚度的累积值的差值表示取材时在水平方向上的偏斜, 比较两种取材方法取材时在垂直和水平方向上偏斜的程度。

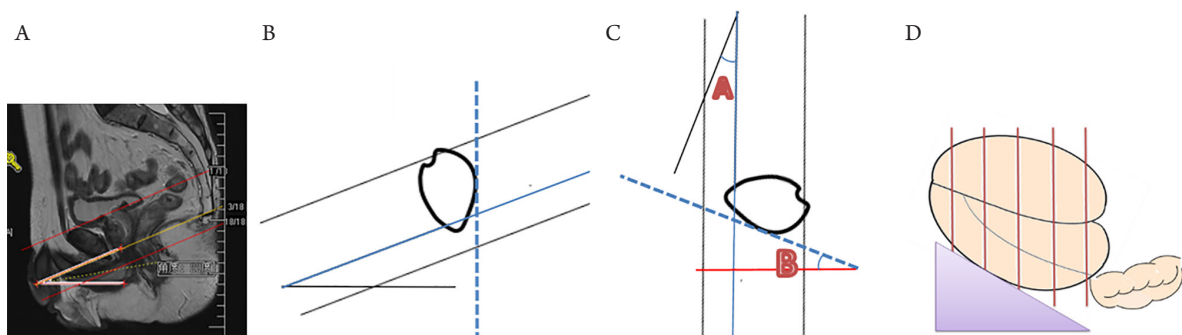


图2 磁共振扫描平面和病理的取材剖面存在一定的夹角, 夹角的存在降低了磁共振图像和病理切片的匹配准确率

**Figure 2 Usually there were certain angle between magnetic resonance scanning plane and pathology dissection plane, the angle harmed accuracy of the alignment between magnetic resonance imaging and pathology**

(A) 前列腺磁共振T2序列矢状位图像, 图中红色和黄色斜线分别是磁共振扫描层面的首末参考线和当前参考线, 横断位图像显示的是沿参考线的剖面图, 参考线与水平面所成的夹角设为 $\angle A$ ; (B) 图中蓝色虚线表示前列腺背部所在平面, 因为该面相对平坦, 病理取材时常将此面作为支撑面置于桌面; 旋转(B)可以得到(C)旋转后的参考线与水平面垂直, 为了垂直进行取材时所得的剖面与磁共振一致, 需要一个角度和 $\angle B$ 一样的成角蜡块。图中可知 $\angle A$ 与 $\angle B$ 相等; 因此可以根据术前磁共振中 $\angle A$ 的度数, 制作适合每个标本的成角蜡块置于标本背面; (D) 使取材刀沿图中红实线垂直切割时, 所得组织块剖面可以和磁共振横断位的扫描层面方向一致, 从而提高影像和病理匹配的准确度。

(A) Red lines were the start and the end reference lines while the yellow line was the current reference line for MR scanning plane. The transverse images were scanned along the reference lines. We defined the angle between the reference line and the horizontal plane as  $\angle A$ ; (B) The blue dotted line indicates the plane, which paralleled to the back of prostate. Due to it is flat relatively, this plane was placed on the table as the support surface. (C) Obtained by rotating (B), the references were perpendicular to the horizontal plane. In order to make the direction of pathology dissection vertical to the horizontal plane too, we needed a wedge wax block with a certain degree like  $\angle B$ . As we all known, the degree of  $\angle B$  was equal to  $\angle A$ . (D) Making the wedge wax block individually according to the parameters of MRI before the operation. And then improve the accuracy of alignment finally.

### 1.7 制作数字化病理切片

取材完成后, 组织块经脱水透明、浸蜡包埋(将组织块尖端切缘面向外包埋)、切片(采用平推式石蜡切片机), 可从每个组织块的尖端表面获得厚度为4  $\mu\text{m}$ 的病理切片, 予HE染色、封片后, 交由泌尿病理专家诊断。所有病理切片由日本滨松数字病理切片扫描仪高清扫描(40倍)制作成数字化病理切片。

### 1.8 匹配 MRI 图像和病理切片

以前列腺尖端为原点, 病理切片所在组织块尖端一侧所有组织块中心厚度的累积值为该病理切片在标本的AB径线上距离原点的距离。将每个组织块前后左右部分的厚度取平均值, 当做该组织块的中心厚度。而MRI图像所

在层面则由在AB径线上的位置可由该层面距离覆盖前列腺尖部层面的层数乘以相邻层面间的间隔(3 mm)获得。依据在AB径线上的位置将病理切片与MRI图像进行匹配, 如果病理切片所在AB径线的位置落在MRI图像该层面位置 $\pm 1.5 \text{ mm}$ 范围内时, 则认为该病理切片和该MRI图像层面相匹配。如果有不止一张病理切片对应同一张MRI图像则选取位置上更为接近的一张。首先在不考虑固定对标本AB径线影响的前提下, 记录各病理切片对应的MRI层面; 然后按照各标本在AB径线上的固定系数还原各病理切片在该径线上的位置, 并记录还原后病理切片对应的MRI层面。依据各个标本在AP和T径线上的固定系数调整各病理切片, 还原其固定前的尺寸(图3A)。

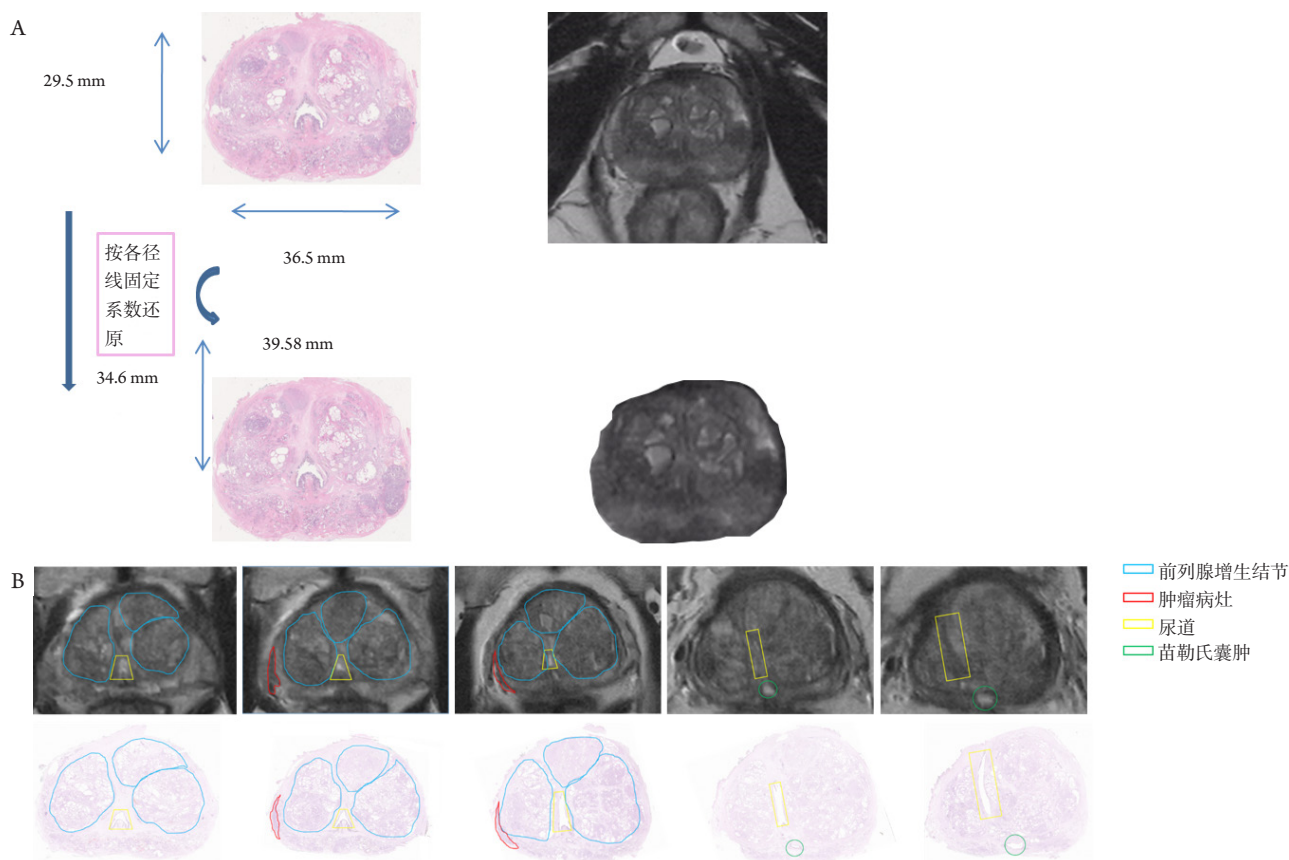


图3 AP和T径线上的校准流程, 以及对校准的评估

Figure 3 Alignment procedure on AP and T diameter lines, as well as the assessment of matching

(A)在对两者进行对比分析前需要对病理切片的尺寸进行调整, 将病理切片的长宽分别按照该标本在AP和T径线上的固定系数进行还原; (B)通过磁共振图像和病理图片上前列腺对应切面的宽度差距、高度差距、前列腺轮廓的相似程度的比较, 计算两种方法匹配的效率。

(A) It is necessary to restore the size of images of pathology section according to the fixation coefficients of the AP and T, respectively, before comparing and analysis; (B) The efficiency of the two methods was assessed by comparing the width and height difference, as well as the similarity of the corresponding section on MRI and pathology images.

## 1.9 评估配对结果

将匹配后对应的病理和MRI图像配对(图3B)。随机抽取按传统方法和IUNU法取材匹配的图像进行评估。评分主要包括3个方面(前列腺该切面的宽度差距、高度差距、前列腺轮廓的相似程度),由病理科医师和影像科医师根据两个匹配的情况,讨论后按照3个方面分别打分(表1),取材和匹配所采用的方法对评分的医生设盲,3个分数相加即为该

对的最终得分,最高分为6分,最低为0分,评分越高表示匹配的程度越好。通过比较两种方法取材和匹配的结果的分数,评估两种方法的效率。

## 1.10 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行分析,比较数据使用非参数检验, $P<0.05$ 为差异统计学有意义。Graphpad Prism 6作图。

表1 评估细则

Table 1 Assessment rules

评估项目	分值				
	2	1.5	1	0.5	0
高度差距(平行AP径线)	<1%	<5%	<10%	<20%	$\geq 20\%$
宽度差距(平行T径线)	<1%	<5%	<10%	<20%	$\geq 20\%$
前列腺横断面轮廓	非常相似	基本相似	大致相似	不太相似	完全不一样

评估主要包括3个项目:前列腺该切面的宽度差距、高度差距、前列腺轮廓的相似程度。如果磁共振图像和病理切片上两者差距越小,轮廓相似程度越高则该项得分越高。

The assessment included three items: the width difference, the height difference, as well as the similarity of the corresponding section on MRI and pathologic images. The smaller the difference, the higher the score.

## 2 结果

本研究共入组48位患者,年龄61~85(平均74.5)岁。固定时间为24 h。固定前两组标本间各径线大小差异无统计学意义( $P=0.861$ )。

各径线尺寸在固定前后具有显著的线性相关性( $R_a^2=0.8863$ ;  $R_b^2=0.9638$ ;  $R_c^2=0.8741$ ; 图4A~4C),在AB/AP/T的径线上的固定前后标本尺寸分别满足线性回归方程 $Y_a=0.8384x_a+5.0047$ ;  $Y_b=0.9255x_b+1.713$ ;  $Y_c=0.8756x_c+6.171$ 。

手动取材200个组织块,其中24块为标本尖端,取材器取材获得222个组织块,同样包括24块标本尖端,取材器取材的组织块平均厚度2.98(2.02~4.40) mm,而手工取材的组织块平均厚度为3.64(2.00~5.50) mm,差异有统计学意义( $P<0.0001$ ,图4D)。此外取材器取材的组织块平均厚度更为均一,取材器取材的组织块厚度的标准差为0.247,而手工取材的组织块为0.490,差异有统计学意义( $P<0.0001$ ,图4D)。

手工取材前后部组织块的累积厚度差的平均值为-0.546(-5.12~3.32) mm;左右部组织块累积厚度差的平均值为-0.365(-3.96~2.22) mm。取材器取材前后部组织块的累积厚度差的平均值为0.007(-2.61~1.76) mm,左右部组织块累积厚度差的平均值为-0.263(-3.96~2.22) mm。两种取材方法所得组织块前后部累积厚度差比较差异有统计学意义( $P<0.001$ ,图4E);而组织块左右部累积厚度差,同样方差不齐,改用非参数检验,差异无统计学意义( $P=0.07$ ,图4E)。

取材完成后,48个前列腺标本被分割成374个组织块(前列腺尖端不包括),进一步经切片、扫描制作成374张前列腺全器官数字化病理切片。依据在AB径线上的位置,找到不同病理切片分别对应的MRI图像的层面(图5A),其中有两对病理切片对应相同的MRI层面。如果将各组织块厚度按照该大体标本AB径线上固定前后的变化进行同比例放大或缩小后(图5B),有92张(24.6%)病理切片对应的影像学层面发生了变化,有6对病理切片对应相同的MRI图

像层面(之前的4对病理切片不包括其中)。

按常规方法和IUNU法取材并匹配的MRI和病理图像的配对结果的平均分别为3.250和4.129, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。常规方法所得的

配对图像中只有9对(4.84%)最高得分为6, 19对(10.22%)得分 $\geq 5.5$ 分, 而18对(9.68%) $< 1$ 分。IUNU法中50对(25.25%)最高分为6, 而只有10对(5.05%) $< 1$ 分。

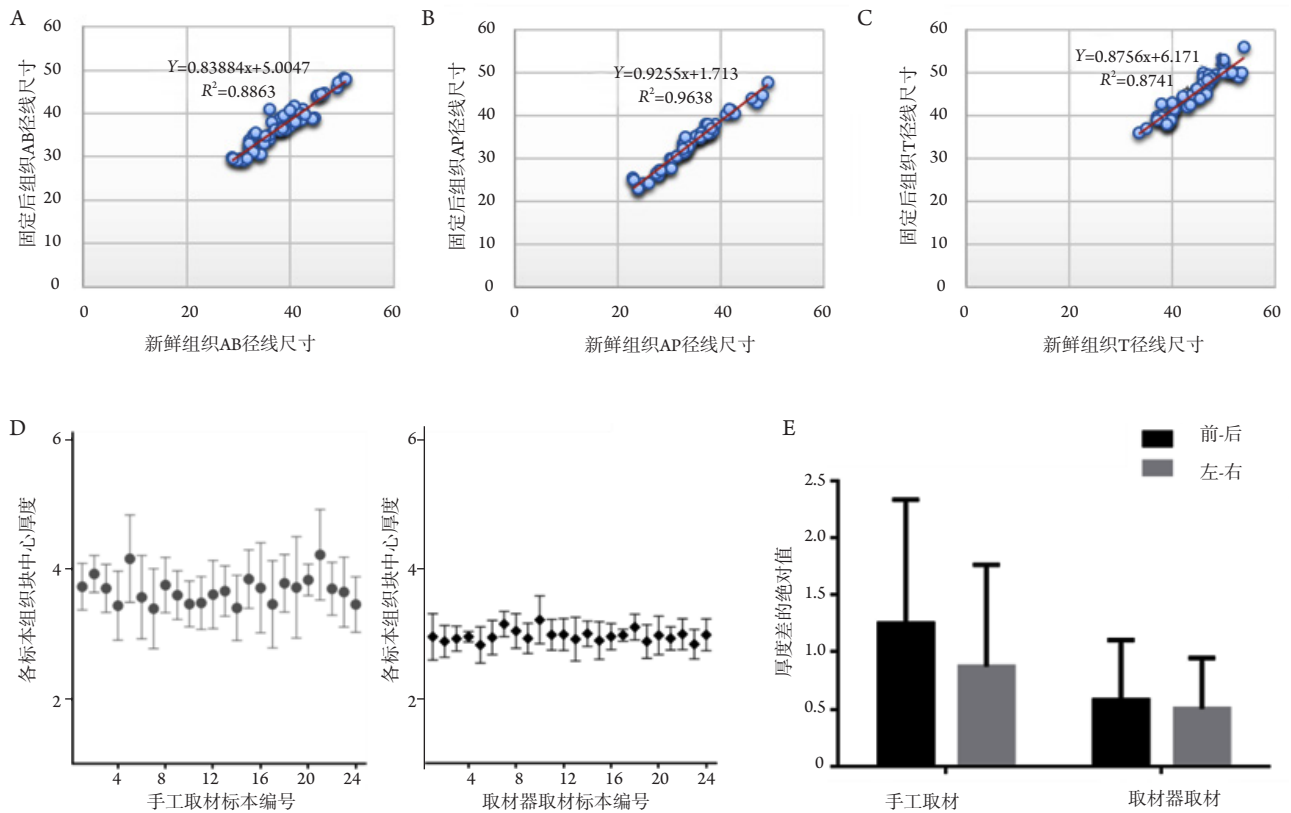


图4 标本固定前后各尺寸相关关系及组织块各参数比较

Figure 4 Correlations of specimen size before and after fixation, as well as the comparison of the parameters of tissue blocks

(A-C)显示的是标本固定前后各径线尺寸的线性相关关系; (D)图中显示的是每个标本的所有组织块中心厚度的平均值及其变化范围; (E)取材方式对剖面偏斜程度的影响。黑色条带对应的是每个组织块前侧与后侧的厚度差的绝对值, 用来表示垂直方向的偏斜程度; 灰色条带对应的是每个组织块左侧与右侧的厚度差的绝对值, 用来表示水平方向的偏斜程度。

(A-C) Linear correlations of specimen size on AB/AP and T before and after fixation; (D) Average center thickness of all tissue blocks in each specimen and the range of variety; (E) Influence of sampling methods on the deflection of cutting surface, the black band corresponds to the absolute value of the front thickness of one tissue block minus the rear of the same one, indicating the degree of deviation in the vertical direction; while the grey band corresponds to the absolute value of difference between the left thickness and the right, indicating the horizontal deflection.



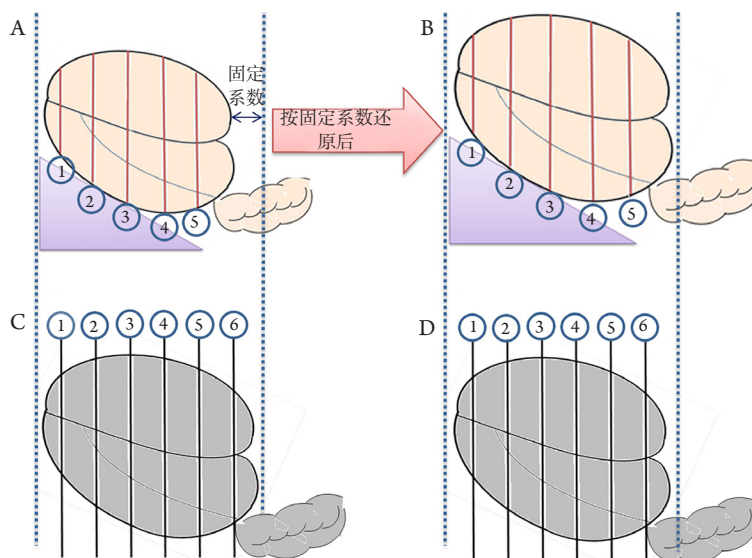


图5 AB径线上的校准原理

### Figure 5 Principle of calibration on AB diameter line

(A)病理取材示意图(按AB径线上的固定系数还原前);(B)病理取材示意图(按AB径线上的固定系数还原后);(C,D)磁共振扫描示意图。红线表示取材刀的剖面,黑线表示磁共振扫描的层面。如果不考虑标本固定后在AB径线上的改变,则病理切片与磁共振图像匹配如图A/C所示:A图中剖面对应C图中相同数字的层面;如果考虑到固定后AB径线尺寸的改变,则匹配如图B/D所示:B图中5剖面实际上与D图中6层面更接近。

(A) Illustration of pathology dissection (before restoring the size of according to the fixation coefficient of AB); (B) Illustration of pathology dissection (after restoring the size of according to the fixation coefficient of AB); (C,D) Diagrammatic sketch of MRI scan. The red vertical lines represent boundaries of slices. The black vertical lines represent planes of MRI. If the fixed coefficient is not taken into account, the result of alignment is as shown in a and c: the red line in (A) corresponds to the black one with the same number in (C); if we take the fixed coefficient into account, the result may change: the fifth red line in (B) seems closer to the sixth black line than in (D) to the fifth one.

## 3 讨论

为了进一步提高mpMRI诊断PCa的敏感性和特异性,从对应前列腺全器官切片中寻找二者的相关性是非常必要的。找到病理上不同的组织在MRI图像上对应的信号的差异,进而总结出不同性质的病变或者是不同恶性程度的肿瘤组织的MRI图像的特点是最理想的结果。

目前为止,基于病理全器官切片的影像学研究还未能传出突破性的成果。最为困难的问题仍在于如何使两幅图像上所有的解剖点、或至少是具有诊断意义的点都达到匹配。为此全世界的专家们进行了大量的探索。Ghose等<sup>[15]</sup>运用TRUS, MR, CT进行前列腺图像分割的不同方法,比较其异同和优劣势,以帮助选择合适的计算机图像分割方法; Kalavagunta等<sup>[16]</sup>提出一种由内部结构引导的仿射变换方法来配准MRI和病理图像,利用计算机变形矩阵对病理图像进行扭曲校正,使扭曲的肿瘤区域叠加在配准病理图像上;

Niaf等<sup>[17]</sup>利用计算机辅助诊断系统提取包括图像特征和功能特征在内的约140种特征。但在对计算机图像处理进行研究的前提是病理切片与MRI图像的一致性良好,从手术至制作病理切片,每一次位置的改变、形状的变化都会对两者的相关性造成影响。而本研究更侧重病理切片制作过程中的质量控制。

制作前列腺全器官病理切片的步骤包括:固定、取材、脱水透明、浸蜡包埋、切片、染色和封片。取材是可变性最大的一步。如图6所示,如果取材时的剖面与MRI扫描时的层面的位置、层间的厚度以及角度等的不一致,均会对两者最后的匹配造成巨大的误差。此外如果取材得到的组织块不规整,会给后续的工作带来困难,既影响切片观察效果,造成较高的误诊率,也无法满足更高的临床要求和科研需求。鉴于目前临床上前列腺全器官切片仅为满足临床诊断,制作相对粗糙,因此本研究结合影像科、泌尿外科及病理科的各位专家意见对前列腺全器官切片的制作过程



做一定的修改。依据前列腺在人体内时(拍摄MRI时)的位置,为各个标本制作不同的成角蜡块,使其在取材时尽量模拟其在MRI拍摄时的位置;为能够保证取材时取得的组织块厚薄更为一致,形状更为规整,我们使用前列腺全器官标本取材器,取材器取材所得的组织块的平均厚度和MRI相邻层面的间距更为相似;组织块的厚度也更为均匀(标准差0.247 vs 0.490);在将病理切片与MRI图像进行匹配时,我们将每个标本固定前后在AB、AP和T径线上变化考虑进去,进行个性化的放大缩小,使两者的匹配更为精准。

当然修改后的病理切片制作方法和匹配策略仍有一些没能解决的问题。首先,IUNU法在使病理和MRI图像匹配更为精准的同时也增加了病理医生工作量,由于每个组织块更薄,相应会产生更多的组织块,平均每个前列腺标本使用IUNU法后会多出1.1个组织块,在组织块的后续包埋、切片、扫描及读片诊断的过程中会增加约20 min的工作量。但由于组织块厚度更为一致,极大降低了

后续工作的工作难度,提高了工作效率,改善了病理切片的质量和诊断的准确性,给病理医生的工作带来了便捷;另外,最近有关于使用3D打印的前列腺取材器对标本进行取材的报道<sup>[18]</sup>,使用者需要在每个患者根治手术前根据患者MRI图像提供的前列腺尺寸预先打印好取材器模型,以便更个性化地取材。但是据观察患者术前MRI前列腺各径线与刚离体的标本所测得的数据并不尽相同,且3D打印的取材器是对新鲜组织进行取材,新鲜组织质地更软,也增加了操作者们取材的难度。个性化的3D打印取材器是否比前列腺全器官取材器更有优势尚需进一步研究;最后,由于目前还处在样本收集阶段,对照分析时可能会发现更多的问题,须进一步提出修改的方法。

综上所述,在常规流程的基础上进行修改后的方法在前列腺全器官切片制作和匹配上体现出非常明确的优势,将改进后的方法应用到今后的切片制作和匹配分析中,将进一步提高前列腺全器官切片和mpMRI图像的匹配精确程度。

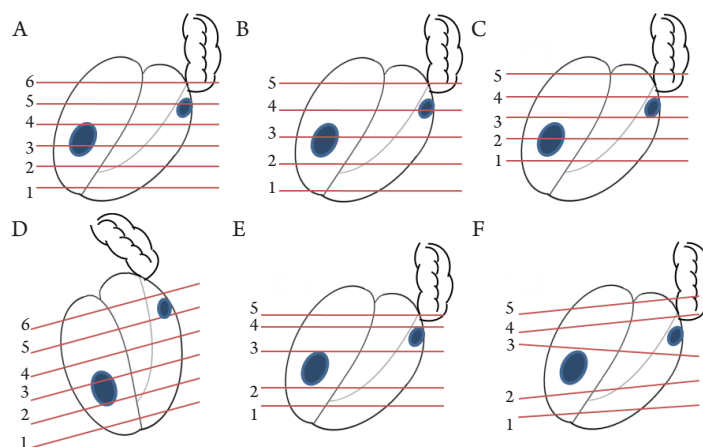


图6 前列腺矢状位示意图

#### Figure 6 In the sagittal illustration of prostate

蓝色椭圆形代表肿瘤病灶,红色实线指的是病理取材时的各个剖面。(A)理想中的取材剖面,各剖面的间隔、走行、位置均与磁共振扫描的层面一致;(B-F)表示的是取材时存在的各种问题。(B)取材间距与磁共振扫描层面的间距不同;(C)取材的起始位置磁共振不同;(D)取材的剖面与扫描时层面的角度不同;(E)取材时各剖面间距不同;(F)取材时各剖面互不平行。

Lesions are indicated as a blue spot, red lines indicate boundaries of slices. (A) Ideal profile, the intervals between the boundaries of the slices/the location and the directions of the profiles are consistent with those in the MRI; (B-F) Possible problems related to dissection. (B) Intervals between the boundaries of the slices are different from those in MRI; (C) Locations of the profiles differ from those of the planes of MRI; (D) Directions of the dissections discord with those of the planes of MRI, although they parallel each other; (E) Intervals of dissections are not in conformity; (F) Directions of dissections are diverse while those of the planes of MRI are the same.

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
2. 叶定伟, 朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(4): 249-252.  
YE Dingwei, ZHU Yao. Epidemiology of prostate cancer in China: an overview and clinical implication[J]. *Chinese Journal of Urology*, 2015, 53(4): 249-252.
3. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(7): 595-605.
4. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(4): 746-757.
5. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(4): 477-494.
6. Rosenkrantz AB, Mannelli L, Kong X, et al. Prostate cancer: utility of fusion of T2-weighted and high b-value diffusion-weighted images for peripheral zone tumor detection and localization[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(1): 95-100.
7. Jackson AS, Reinsberg SA, Sohaib SA, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer localization[J]. *Br J Radiol*, 2009, 82(974): 148-156.
8. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer[J]. *Radiology*, 2011, 259(2): 453-461.
9. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging[J]. *BJU Int*, 2011, 107(9): 1411-1418.
10. Vargas HA, Akin O, Franiel T, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness[J]. *Radiology*, 2011, 259(3): 775-784.
11. 肖立, 殷于磊, 陈燕, 等. 108例前列腺癌根治标本全器官取材的临床病理学观察[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(11): 1251-1255.  
XIAO Li, YIN Yulei, CHEN Yan, et al. Clinicopathologic study of processing completely embedded radical prostatectomy specimens[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 30(11): 1251-1255.
12. 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.  
YANG Jun, ZHOU Xueke, ZHENG Aihua, et al. Whole-mount histopathology technique of radical prostatectomy specimens[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2015, 44(6): 408-409.
13. Samaratunga 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[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(1): 6-15.
14. Montironi R, Lopez Beltran A, Scarpelli M, et al. Handling of radical prostatectomy specimens: total embedding with whole mounts, with special reference to the Ancona experience[J]. *Histopathology*, 2011, 59(5): 1006-1010.
15. Ghose S, Oliver A, Marti R, et al. A survey of prostate segmentation methodologies in ultrasound, magnetic resonance and computed tomography images[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2012, 108(1): 262-287.
16. Kalavagunta C, Zhou X, Schmechel SC, et al. Registration of in vivo prostate MRI and pseudo-whole mount histology using Local Affine Transformations guided by Internal Structures (LATIS)[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(4): 1104-1114.
17. Niaf E, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, et al. Computer-aided diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone using multiparametric MRI[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(12): 3833-3851.
18. Priester A, Natarajan S, Khoshnoodi P, et al. Magnetic resonance imaging underestimation of prostate cancer geometry: use of patient specific molds to correlate images with whole mount pathology[J]. *J Urol*, 2017, 197(2): 320-326.

本文引用: 吕晓宇, 张青, 付尧, 李铭, 曹文敏, 江波, 陆加明, 刘光香, 郭宏骞. 前列腺全器官病理切片与前列腺多参数磁共振图像精准匹配的方法探究[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2363-2372. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.013

**Cite this article as:** LÜ Xiaoyu, ZHANG Qing, FU Yao, LI Ming, CAO Wenmin, JIANG Bo, LU Jiaming, LIU Guangxiang, GUO Hongqian. Exploration of more accurate methods in matching whole-mount histopathology of prostates to multi-parameters of magnetic resonance images[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2363-2372. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.013