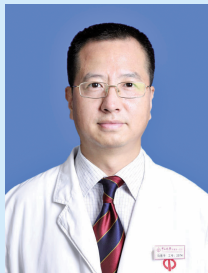


## 胃癌术后标本的规范化处理

袁玉杰, 马晋平(中山大学附属第一医院, 胃肠外科中心, 广东 广州 510080)



**作者简介:** 马晋平, 医学博士、硕士研究生导师。中山大学附属第一医院胃肠外科中心主任医师、教授, 内镜中心副主任。曾先后在 University of Massachusetts Medical Center、香港大学玛丽医院和 Dartmouth-Hitchcock Medical Center 访问学习。现担任民盟广东省委科技委员会 副主任, 广东省医学会消化肿瘤分会 副主任委员,《中华胃肠外科杂志》编委、《中华实验外科杂志》通讯编委、《中华结直肠外科电子杂志》通讯编委、《消化肿瘤杂志(电子版)》编委、《中华医学百科全书》肿瘤卷编委。知名公益健康科普平台“兰世亭”创始人。

**【摘要】** 胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤。近年来,胃癌的手术根治及围手术期化疗取得了长足进步。术后标本作为评估手术根治及化疗方案选择的客观证据,其处理流程尚未有共识性规范推出。要进一步提高胃癌治疗的水平,胃癌术后标本的规范化处理应当提上日程,这在提倡“精准医疗”的今天应特别引起临床医生的重视。本文将从临床治疗和科研需求两方面探究标本规范化处理过程中应当注意的若干问题。

**【关键词】** 胃癌; 标本处理; 淋巴结; 多学科协作。

**The standardized operation procedure for posteroperative sample retrieval of gastric cancer** YUAN Yu-jie<sup>1</sup>, MA Jin-ping<sup>1</sup>  
(1.Center of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080)

Corresponding author: MA Jin-ping, majinp@gmail.com

**【Abstract】** Gastric cancer (GC) is the most common gastrointestinal malignancies in China. In recent years, radical resection of GC combining with perioperative chemotherapy have made great progresses. Post-surgical specimens were used as objective evidence to evaluate the quality of radical surgery and aduvant chemotherapy. However, there was no consensus for the sample handling procedures. To further improve the quality of GC treatment, the standardized operation protocol of GC specimens should be put on the agenda. Nowadays, the promotion of "precise medicine" should poticularly attract the attention of clinicians. This article will explore some issues that should be noticed in the process of specimen-handling standardization from the aspects of clinical management and scientific research.

**【Key words】** Gastric cancer; Specimen handling; Lymph nodes; Multidisciplinary team

### 前言

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤,病死率仅次于肺癌和肝癌<sup>[1]</sup>。手术根治切除(R0)仍然是目前最主要、最有效的治疗方法。近二十年以来,胃癌外科治疗有了巨大进步,微创、精准外科和快速康复理念的实施大大加速了病人的术后康复,提高了病人的近期生活质量<sup>[2]</sup>。然而,胃癌病人的远期生活质量依然有赖于手术根治和术后辅

助化疗<sup>[3]</sup>。规范化的D2根治术辅助术后化疗已经将胃癌的5年总体生存率提高至60%~70%<sup>[4]</sup>。

近年来,广大外科同行越发重视手术根治,不断追求手术根治和胃周淋巴结清扫。其实,手术根治程度不仅反映在术中的各个步骤,更直接反映在术后标本的处理之上<sup>[5]</sup>。而术后辅助化疗的实施就直接依赖于术后标本的病理情况。规范化的术后标本处理也是一项极为重要的临床工作。然而,目前国内同道对胃癌术后标本的处理仍缺乏足够的重视,尚未有较系统、全面的指南或共识指导外科实践<sup>[6]</sup>。回顾历史,胃癌术后标本的处理

从来就没有固定的团队跟进。无论是病理医生还是术科医生,都只是简单完成各自部分的处理,没有形成整体处理的规范化流程。要进一步提高胃癌规范化治疗的水平,胃癌术后标本的规范化处理也应当提上日程,这在提倡“精准医疗”的今天应特别引起临床医生的重视<sup>[7]</sup>。本文将从临床治疗和科研需求两方面着手探索标本规范化处理过程中应当注意的若干问题。

## 1 术后标本由谁处理?

胃癌术后标本究竟由谁来处理?这个问题其实已经争了很久,每个地区的情况也不尽相同,手术医生、病理医生、技术专员、研究生都有可能是一份胃癌术后标本的处理人或经手人<sup>[8]</sup>。这种模式带来太多的不确定性和异质性,完全有悖于规范化及同质性的要求。多学科综合治疗协作组(Multi-disciplinary team, MDT)是目前公认的恶性肿瘤治疗新模式<sup>[9]</sup>。MDT将涉及肿瘤治疗的相关学科,如外科、肿瘤科、放射科(含放疗、介入科)、病理科等集中起来,针对病情提供综合治疗思路<sup>[10]</sup>。这样的治疗模式可以减少个人因素对疾病治疗产生的偏差,使肿瘤病人在治疗上有最大获益。术后标本的处理同样也可以借鉴该模式,通过病理科、外科、实验室等人员共同参与,让每一份标本发挥其最大的价值。胃癌标本供应血管及伴行淋巴结繁多,不同术式对标本的解剖影响巨大,标本处理难度大,过程复杂,更应该由一个成熟的协作团队来处理。我们认为,规范化的胃癌术后标本处理须在MDT指导下由一个固定的协作团队有序完成,团队成员可在不同时间段完成各自的标准工作(表1)。

## 2 术后标本处理应具备哪些规范?

早在上世纪中叶,澳大利亚的病理医生组织就已经就胃癌术后标本的规范化处理提出了他们

的共识,在2011年相关共识有了进一步更新<sup>[11]</sup>。然而,该共识的主要内容是强调病理报告的规范化,术后标本的标准化处理则没有太多涉及。事实上,标本的处理将直接影响送检病理的质量,这对后期评判病人是否需要辅助化疗也是极为重要的。国内部分学者已经开始重视这点,但尚未形成共识,这是一个契机。我们认为,胃癌术后标本处理要规范化,就应关注以下几个方面:

### 2.1 规范胃癌标本离体后的即刻处理流程(0~30分钟)

手术过程中,手术组医生应提前通知协作组成员做好处理胃癌标本的准备。在标本离体前30分钟,所有相关人员应到位并对手术过程(如肿瘤位置、大小、是否浸出浆膜、淋巴结肿大情况等)有一定的了解<sup>[12]</sup>。

标本离体后,负责解剖的医生应接收标本,在简单清洗胃腔后,将标本按照生理解剖位(胃体前壁在上方,大小弯分别在下上方,远端在左侧,近端在右侧)放置在解剖台,完成大体标本的拍照(前后壁均须记录)。若已行网膜囊剥离,应沿胃大弯充分延展开网膜囊。若肿瘤已明显侵出浆膜,还需同时完成肿瘤受累浆膜面的测量工作(位置、大小)。

在病理医生的指导(现场或电话)下,解剖医生一般沿胃大弯侧剪开胃壁并将胃前壁向上翻起,用别针将胃壁边缘固定以充分显露切除的胃黏膜。若肿瘤位于大弯,则从小弯侧剪开胃壁,避免肿瘤完整性被破坏<sup>[13]</sup>。

对于较小的肿瘤(最小径小于5mm),解剖医生在送检病理前应予以标注(丝线缝扎或小钛夹),在完成肿瘤部位特写拍摄记录后,由解剖医生完成肿瘤黏膜面的相关测量及记录工作(大小、深度、远切缘距离、环周切缘等)。实验室人员应在病理医生的综合评估及允许后才能进行新鲜组织标本的留取。若肿瘤太小(瘤体直径 $\leq 5$ mm),

表1 胃癌术后标本规范化处理的基本内容

成员	负责内容
病理医生(高年资住院医师或主治医师)	组织库标本取材、指导标本的剪裁、肿瘤定位及切缘的确定
外科医生(主治医师及以上)	标本的规范化解剖(在病理医生指导下)、肿瘤测量(包括大小、位置、深度、切缘距离、环周切缘等)、淋巴结解剖、标本解剖报告单*填写等
实验室专员	肿瘤组织、周边正常组织的留取、组织标本库相关信息的采集(须病理医生指导下)
摄影记录人员	术中重要步骤的拍摄、术后解剖标本整体形态(含解剖前后)、肿瘤部位特写(尽量保持瘤体完整)、淋巴结送检标本、解剖报告单影印版

注:\*标本解剖报告单:由外科中心负责拟定用于了解手术标本大体情况的解剖处理记录。一份规范的解剖报告单应包括病人基本信息,术前诊断、临床分期、手术术式、肿瘤性质、送检淋巴结数目、术中病理结果、解剖医生等。

留取科研用标本(组织库)可能影响术后肿瘤的诊断和评估,则不建议进行瘤体取材,周围正常组织的留取则不受此限制。

在完成上述流程后,标本应尽快进行固定,一般建议在离体30分钟内用不少于标本体积10倍的福尔马林液(10%甲醛溶液)进行固定<sup>[14]</sup>。固定时间并没有统一的要求,国外的共识是建议固定至少48小时,这样利于肿瘤切片和淋巴结取检<sup>[11]</sup>。

**2.2 胃癌淋巴结取送检的要求** 对于根治性胃切除术,送检的淋巴结质量是最为重要的一个独立预后因子。提高胃癌术后标本送检的淋巴结质量对于胃癌术后的“精准”分期作用重大<sup>[15]</sup>。UICC及美国NCCN指南推荐送检淋巴结数量不少于15枚,而日本胃癌协会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)则不低于16枚,然而上述两个指南均没有对送检淋巴结的质量控制进行约束<sup>[16, 17]</sup>。临床上,淋巴结的解剖常常由外科医生或病理医生单独进行,两者的主要区别在于淋巴结解剖的时间分别是组织标本固定前和后。尽管我们主张术后标本应尽快固定以减少瘤体缺血坏死对肿瘤鉴定的影响,但长期的临床实践表明,病理医生对于En-Bloc切除的胃癌标本的淋巴结解剖仍有困难,整体送检淋巴结数目较少,质量不高。虽然国内一些病理科已开展淋巴结脱脂显影技术,大大

提高了送检淋巴结质量,但该技术在国内未全面推广<sup>[18]</sup>。国外一项回顾性研究表明,胃癌术后标本离体后即刻进行淋巴结解剖较固定后送病理解剖有着更高的送检达标率(送检数 $\geq 16$ 枚,80.45% vs 37.66%, $P < 0.0001$ ),而总体5年生存率也有较大幅度提高(46.1%[95%CI: 36.5-56.0] vs 27.7%[95%CI: 21.3-31.9], $P = 0.0001$ )<sup>[19]</sup>。尽管该项研究并没有报告两者在解剖时间上的差别,但据我们的经验,淋巴结解剖送检耗费的时间应该没有显著差别。熟练的外科医生对于一个全胃切除的标本,淋巴结解剖时间应不多于30分钟,而部分胃切除的标本解剖则应不超过20分钟。

胃周淋巴结的走行绝大部分是遵循动脉指引的。因此,准确定位胃周动脉并沿动脉解剖是快速收获淋巴结的关键(图1)。分离淋巴结时建议用小号的组织剪沿动脉血管鞘解剖(近心端 $\rightarrow$ 远心端),发现伴行的淋巴结(质地稍韧,色偏暗紫)时应保证淋巴结包膜完整,并将其从淋巴管和滋养血管上剥离<sup>[20, 21]</sup>。解剖出来的淋巴结须按胃周淋巴结分站进行归类并标识,处理完毕后还须拍照,并如实记录解剖送检的淋巴结个数,最好合并测量送检淋巴结大小。最后用固定液保存所有淋巴结送病理科包埋。实验室人员若需要收集新鲜淋巴结,则需向病理医生申请,获许可之后方可从中

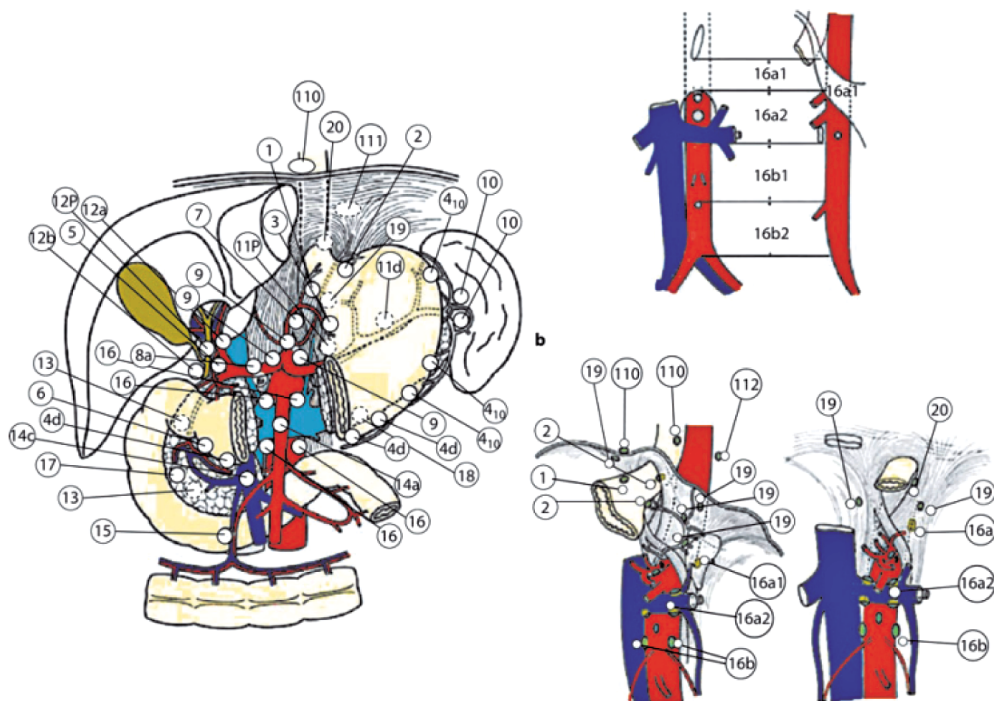


图1 胃癌区域淋巴结及远处淋巴结分站示意图 - 引自 *A Guide for Delineation of Lymph Nodal Clinical Target Volume in Radiation Therapy* [1 ed.]

留取部分用于科学研究。

胃周区域淋巴结(Regional Lymph node)包括No.1-12组淋巴结,主要沿胃大小弯动脉走行,是临床上检获数最多的淋巴结群,我们主张此群送检数不少于16枚( $\geq 16$ )<sup>[8]</sup>。其他组淋巴结(如胰腺后No.13、肠系膜No.14、腹主动脉旁No.16、门静脉旁No.12等)也通常能检出至少10枚淋巴结。国内一些大型三甲医院的胃癌平均送检淋巴结数在40~60枚<sup>[22,23]</sup>。国内学者研究提示:Ⅱ期胃癌淋巴结检出数至少应达20枚,而Ⅲ、Ⅳ期最好在30枚以上<sup>[24,25]</sup>。结合术前影像学资料判定可疑的淋巴结肿大部位,标本离体后再加强对怀疑转移部位的淋巴结解剖可提高其送检率和阳性率<sup>[26]</sup>。

JGCA推荐按照胃癌根治术式来定义胃周区域淋巴结,不同的胃根治术式,对于胃周淋巴结送检的要求也不尽相同,规范D2胃癌根治术对应的淋巴结送检站数见表2<sup>[20]</sup>。

2.3 送检标本病理染色等要求 胃癌术后标本的病理诊断通常都是由病理医生负责完成,然而传统表格病理报告(大体情况、淋巴结转移、肿瘤病理)可能无法满足当下临床学科治疗的额外需要,尤其是对一些承担了大量临床科研工作的胃癌诊治中心。临床学科对病理诊断的一些特殊要求也应纳入规范化实践要求,这对提高国内胃癌诊治水平也是大有帮助的。送检标本的病理染

色能进一步细化胃癌的病理亚型,从而更准确地掌握肿瘤的个体生物学行为<sup>[27]</sup>。针对性的个体化靶向治疗可能是未来胃癌术后精准治疗的重要组成部分,但依赖于分子诊断和胃癌基因分型的进一步完善和成熟<sup>[28]</sup>。早期胃癌术后标本可行常规病理染色,而进展期胃癌都需要额外加做一些特殊的免疫染色(表3)。

2.4 有关临床试验规范性的额外要求 对于那些可能涉及胃癌标本取材的临床试验,无论是术前、术中还是术后的取材操作都应该更加遵循伦理规范。建议临床试验的主要负责人在术前直接与病人或家属充分沟通(包括取材目的、对机体可能造成的影响、补偿机制、退出标准等作说明,并客观回答对方的疑问),在签署相应的知情同意书后再按试验内容进行规范操作<sup>[29]</sup>。基因检测、循环肿瘤细胞等新兴检测手段在没有被当地医院普遍采用之前,不能擅自用于胃癌标本的检测<sup>[30]</sup>。最后,需要强调一点,任何临床试验都不能凌驾于现有的治疗指南或共识之上,应以有效的临床治疗为前提。胃癌术后标本的处理一定是以明确病理诊断和提供更准确的病理分期为核心,此外的工作应用区别看待。

## 结语

胃癌的规范化诊治是提高胃癌诊治水平的重大进步。它不仅是提升了胃癌的远期生存,更为重

表2 规范化胃癌D2根治术对应的淋巴结送检站数要求

术式(D2根治术)	送检淋巴结类别
全胃切除术	No.1-7 + No.8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a
胃食管结合部肿瘤(术中证实累及食管)	No.1-7 + No.8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a + No.19, 20, 110, 111
远端胃切除术*	No.1, 3, 4sb, 4d, 5-7 + No. 8a, 9, 11p, 12a
保留幽门胃切除(D1+)	No.1, 3, 4sb, 4d, 6, 7 + No. 8a, 9
近端胃切除术	No.1-3, 4sa, 4sb, 7 + No. 8a, 9, 11p
胃食管结合部肿瘤(术后证实累及食管)	No.1-3, 4sa, 4sb, 7 + No. 8a, 9, 11p + No. 110

注:\*扩大的D2淋巴结清扫术(D2+)应注意如实记录清扫的淋巴结(如No.14v、No.12b/p、No.13、No.16a/b)并在标本解剖时单独列出。

表3 胃癌术后标本送检病理染色要求

病理染色	检测意义*
常规染色:(Hematoxylin-eosin, HE staining)	细胞核代谢细胞群,发现异形型细胞
胃肠间质瘤相关染色:CD117, DOG1, S100, CD34, SDHB/A	特异性染色,发现肿瘤细胞
神经内分泌癌相关染色:Syn, CGA, S100, CK8/18, Ki-67	特异性染色,发现肿瘤细胞
其他特殊染色:aFP, HIAA, CD103, PTPN21等	产AFP胃腺癌、类癌、淋巴瘤等

注:\*特殊染色对于临床工作的指导意义除明确病理诊断外,更为重要的是为后期针对性治疗提供理论依据。更早地了解切除肿瘤的生物学特征无疑是另一种意义上的精准治疗。然而,临床上常遭遇的尴尬是病理医生并不主动提供相关的特殊染色,而临床医生对上述检测的意义却知之甚少。

要的是,它还同质化了广大医疗同行的胃癌诊治水平,使得更多的临床数据能够为循证医学发展所用。规范化的胃癌标本处理可以说是胃癌诊治流程中最易被忽视的一环。加强胃癌标本的规范处理,不仅可精准分期,指导后续治疗,更为后续的转化医学研究提供了良好素材,旨得广大医学及生命科学工作者深入探究。

### 参考文献

- [1] Zong L, Abe M, Seto Y, et al. The challenge of screening for early gastric cancer in China [J]. *Lancet*, 2016, 388(10060): 2606.
- [2] Strong VE. Defining the role of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(7):613-614.
- [3] Orman S, Cayci HM. Gastric cancer: factors affecting survival [J]. *Acta Chir Belg*, 2018, 3(21):1-7.
- [4] Kinoshita T, Uyama I, Terashima M, et al. Long-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Clinical Stage II/III Gastric Cancer: A Multicenter Cohort Study in Japan (LOC-A Study)[J]. *Ann Surg*, 2018, [epub ahead of print].
- [5] 徐惠绵. 胃癌转移规律及亚临床转移的基础和临床研究 [J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2015, 7(1):48-54.
- [6] 院存珍, 樊晨. 胃癌外科的综合治疗研究进展 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(1):111-116.
- [7] Lin WL, Sun JL, Chang SC, et al. Factors predicting survival of patients with gastric cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14):5835-5838.
- [8] Jiang L, Yao Z, Zhang Y, et al. Comparison of lymph node number and prognosis in gastric cancer patients with perigastric lymph nodes retrieved by surgeons and pathologists [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(5):511-518.
- [9] 詹文华. 胃癌多学科综合治疗模式[J]. *中国实用外科杂志*, 2009, 29(9):722-726.
- [10] 苏向前, 邢加迪. 胃癌多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(1):37-38.
- [11] Campbell-Thompson ML, Montgomery EL, Foss RM, et al. Collection protocol for human pancreas [J]. *J Vis Exp*, 2012, 23(63):e4039.
- [12] 帅智峰, 吴淑琴. 外科病理肿瘤标本的取材方法体会[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(16):2216-2217.
- [13] 商建峰, 陈东, 方微, 等. 住院医师培训规范化取材的质量控制分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2016, 23(1):79-80.
- [14] 李志武. 胃癌规范化病理诊断流程及相关问题[J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(7):600-604.
- [15] Zhu Z. [2017 hotspots review and outlook on gastric cancer surgery in China] [J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2018, 21(1):7-14.
- [16] Rauseri S, Dionigi G, Ruspi L, et al. Lymph node staging in gastric cancer: new criteria, old problems[J]. *Int J Surg*, 2013, 11(Suppl 1):S90-94.
- [17] Zhou YX, Yang LP, Wang ZX, et al. Lymph node staging systems in patients with gastric cancer treated with D2 resection plus adjuvant chemotherapy[J]. *J Cancer*, 2018, 9(4):660-666.
- [18] 卢昕, 邵永胜, 肖新波, 等. 淋巴结取材方法对胃癌淋巴结分期的影响[J]. *临床外科杂志*, 2015, 23(2):116-118.
- [19] Morgagni P, Nanni O, Carretta E, et al. Lymph node pick up by separate stations: Option or necessity [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2015, 7(5):71-77.
- [20] Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):101-112.
- [21] Cardoso R, Coburn NG, Seevaratnam R, et al. A systematic review of patient surveillance after curative gastrectomy for gastric cancer: a brief review [J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15 (suppl 1): S164-167.
- [22] Macalindong SS, Kim KH, Nam BH, et al. Effect of total number of harvested lymph nodes on survival outcomes after curative resection for gastric adenocarcinoma: findings from an eastern high-volume gastric cancer center [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):73.
- [23] Zuo CH, Xie H, Liu J, et al. Characterization of lymph node metastasis and its clinical significance in the surgical treatment of gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(5):821-826.
- [24] Zhang J, Wang J, Hu W. [Current status and research progress of lymph node dissection in advanced upper gastric cancer][J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2018, 21(2):236-240.
- [25] Xu D, Huang Y, Geng Q, et al. Effect of Lymph Node Number on Survival of Patients with Lymph Node-Negative Gastric Cancer according to the 7th Edition UICC TNM System [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e38681.
- [26] Saito T, Kurokawa Y, Takiguchi S, et al. Accuracy of multidetector-row CT in diagnosing lymph node metastasis in patients with gastric cancer[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(2):368-374.
- [27] Wen T, Wang Z, Li Y, et al. A Four-Factor Immunoscore System That Predicts Clinical Outcome for Stage II/III Gastric Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(7):524-534.
- [28] Morgagni P, Solaini L, Saragoni L, et al. An aggressive early gastric cancer: Kodama's PenA type [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, [epub ahead of print].
- [29] 杨松, 马龙腾, 张菁菁. 中国临床医学真实世界研究施行规范[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 11(6):1-6.
- [30] 刘婧, 弭凤玲, 赵伟杰, 等. 临床试验协议管理常见问题 [J]. *解放军医院管理杂志*, 2018, 25(2):135-136+159.

(收稿日期:2017-12-30)