

非手术治疗钙化性胃印戒细胞癌 1 例报道

Non-surgical Treatment for Calcified Signet-ring Gastric Cancer:One Case Report

YANG Liu,ZHU Xi-ling,YANG Yi-qi,et al.

杨 柳,朱曦龄,杨已起,黎 功

(中国人民武装警察部队总医院,北京 100039)

关键词:胃肿瘤;印戒细胞癌;钙化;综合治疗

中图分类号:R735.2 文献标识码:B

文章编号:1671-170X(2017)05-0458-03

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B023

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,2012 年全球胃癌新发病例超过 95 万例,排第 5 位,死亡病例约 73 万例,排第 3 位^[1]。钙化性胃癌作为胃癌的特殊类型比较少见,影像学上以增厚胃壁内弥漫分布点状、粟粒状、结节状钙化颗粒为主要特点,组织学上以黏液腺癌、印戒细胞癌为主^[2]。印戒细胞癌是一种细胞内含有大量黏液的特殊病理类型,占 3.4%~39%^[3]。早期患者手术切除后预后较好,但由于印戒细胞癌对放化疗不敏感,晚期无法手术患者往往预后较差^[4]。在钙化性胃癌的相关报道中,患者多接受了手术切除,以介绍影像学及病理学特征为主,无法了解其发展转归特点。我科对 1 例不可切除钙化性胃印戒细胞癌应用了化疗、放疗、靶向等非手术综合治疗,获得了较好的疗效。

1 临床资料

患者,男性,50 岁,因“进行性吞咽困难 1 月”于 2014 年 5 月入院行胃镜检查示:距门齿 35cm 食管至贲门可见黏膜不规则性隆起,表面溃烂,病变阻塞管腔,管腔高度狭窄,胃底、胃体中上部可见巨大不规则形溃疡,基底覆盖污秽苔,边缘欠整齐。活检病理示:(食管下段、胃体)印戒细胞癌(Figure 1)。基因检测示:Her-2(-)。腹部 CT 示:食管腹段肿物及胃底增厚胃壁处可见点条样致密影(Figure 2)。肿瘤

标志物 CEA11.16ng/ml,CA19-9 43.82U/ml,血清钙、磷均在正常值范围内。开腹探查手术中见肿瘤大小约 10×8×8cm,累及食管下端、贲门、胃底、胃体中上部,穿透浆膜并侵犯纵隔大血管,无法切除,淋巴结未触及肿大,遂转行胃造瘘术。

该患者临床分期为 T_{4b}N₀M₀(ⅢB 期),于胃造瘘术后半月开始给予 4 个周期 FOLFOX6 方案化疗,诉进食梗阻感明显减轻。2014 年 7 月底开始对肿瘤病灶及相应淋巴结引流区行调强放疗,同步替吉奥 40mg 口服 2/d,累积剂量 50.4Gy/28F。放疗结束后 1 月复查病灶较前缩小,按 RECIST 标准评价 PR,但外科医生会诊后仍不建议手术。遂改用 SOX 方案继续化疗 4 个周期,CEA 及 CA19-9 降至最低值(CEA8.06ng/ml,CA19-9 19.34U/ml)后开始升高,行 PET-CT 示:食管腹段、贲门区后壁各一高代谢结节影,代谢均呈增高趋势,常规采集 SUV_{max} 分别为 3.2、3.7,延迟 SUV_{max} 分别为 6.7、3.8,高度可疑局部仍有肿瘤活性组织残留,钙化灶较前明显增多

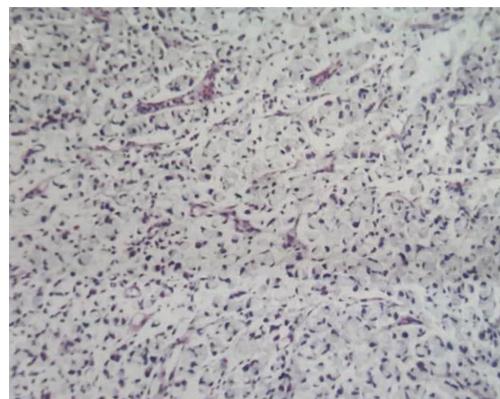


Figure 1 Pathological result of signet-ring cell carcinoma($\times 100$)

通讯作者:黎功,主任医师,硕士生导师;中国武警总医院肿瘤二科,北京市海淀区永定路 69 号(100039);E-mail:dr_gongli@163.com

收稿日期:2016-10-07;修回日期:2016-12-04

(Figure 3)。按 RECIST 标准评价 SD。

患者拒绝继续化疗,遂于 2015 年 4 月开始口服阿帕替尼 850mg/d。口服药物 10 余天,患者颜面及臀部出现皮疹,遂停药。于 2015 年 6 月再次口服阿帕替尼 250mg/d 至今,CEA 及 CA19-9 再次下降 (CEA3.57ng/ml、CA19-9 20.11U/ml)。2016 年 3 月复查 CT 提示食管腹段病灶变化不明显,增厚胃壁较前明显变薄,钙化较上次复查增多 (Figure 4),遂继续口服阿帕替尼治疗。在后续的观察中,该患者一般情况良好,能够正常工作和生活,肿瘤标志物维持在正常范围内,2016 年 9 月底死于心肌梗死。口服阿帕替尼至今,PFS 达到 17 个月,从确诊胃癌到死亡,OS 为 29 个月。

2 讨论

钙化性胃癌自 1922 年 Fukuda^[5]首次报道以来,仅见少数报道。结合影像及病理学特点,主要有三种类型:黏液池钙化、砂粒体钙化以及异位骨化。其中,黏液池钙化在钙化性胃癌中相对更为常见,几乎全部为伴有大量黏液分泌的黏液腺癌和印戒细胞癌,同样也是本例患者的钙化类型^[6]。钙盐在细胞内或细胞外的黏液池中沉积,形成 CT 上低密度带中弥漫性分布的点状、粟粒状或结节状钙化灶^[2]。目前其钙化原因仍未明确,可能与黏液池内黏液素及其碱性环境有关:黏液素是一种具有类似软骨钙化倾向的糖蛋白,使钙盐更易结合;碱性环境则加速了钙盐的沉积^[7]。

至于胃癌钙化现象对临床预后判断是否有提示意义,目前仍没有明确的答案。由于钙化性胃癌多为黏液腺癌或印戒细胞癌,故普遍认为钙化性胃癌预后不良。本例患者的病理类型为印戒细胞癌,具有丰

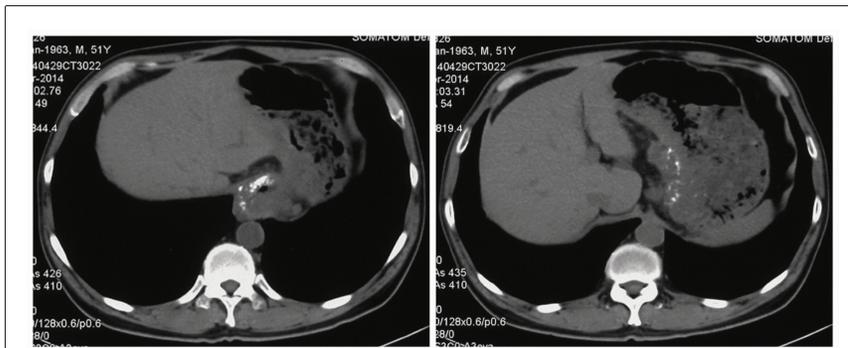


Figure 2 CT examination prior to treatment

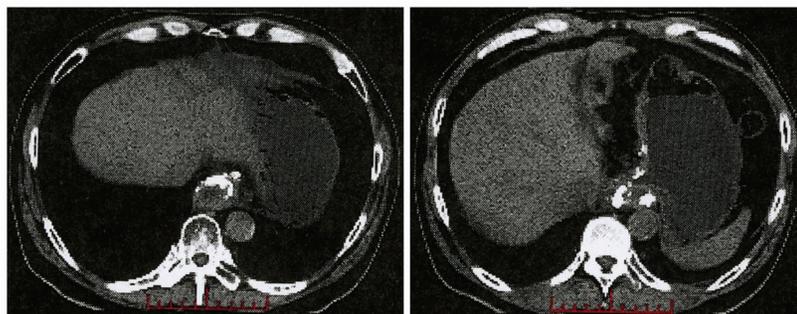


Figure 3 CT examination following chemoradiotherapy

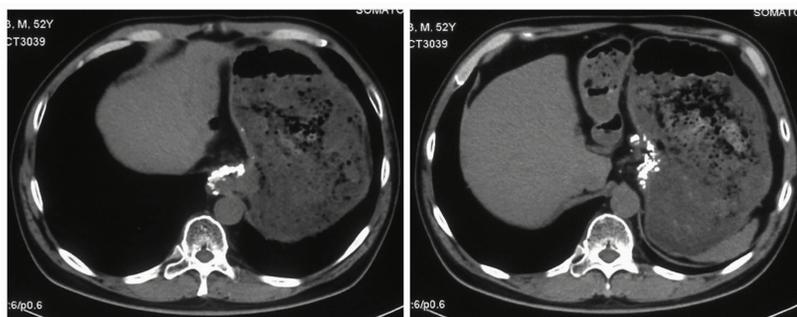


Figure 4 CT examination following anti-angiogenesis therapy

富的内质网、高尔基体等结构,拥有较强的合成蛋白及黏液的能力,细胞中大量的黏液将细胞核挤向了细胞的一侧,因此镜下具有戒指样形态^[8]。研究表明胃印戒细胞癌多呈弥漫浸润性生长,垂直浸润能力较弱,早期患者手术切除后的 5 年生存率甚至优于其他类型胃癌 (44.9% vs 36.0%, $P=0.013$)^[9]。然而,由于印戒细胞癌对放化疗均不敏感,无法手术切除的晚期患者往往预后较差。本例患者在接受以氟尿嘧啶类为基础的化疗和同步放化疗后,取得了明显的疗效。但从第 7 周期化疗起,CEA、CA19-9 开始回升,虽然病灶没有增大,按 RECIST 标准评价为 SD,

但 PET-CT 提示肿瘤仍存在活性成分。

在放化疗无法提供更多获益的情况下,靶向治疗或许是治疗的新方向,而该患者 Her-2 阴性,不适合使用曲妥珠单抗。阿帕替尼是口服酪氨酸激酶抑制剂,通过选择性抑制血管内皮生长因子受体-2 酪氨酸激酶的活性,阻断血管内皮生长因子与其受体结合后的信号转导通路,从而抑制肿瘤血管生成^[10]。在 II、III 期临床试验中,阿帕替尼治疗的胃癌患者均表现出获益,并于 2014 年 12 月经 CFDA 批准用于晚期胃癌三线及以上治疗^[11,12]。该患者口服阿帕替尼后出现病灶缩小及肿瘤标志物的持续下降,提示阿帕替尼可以更早地用于晚期胃癌患者,而不是二线治疗后失败的病人,但仍需要临床试验证实。在 Taghavi 的一项含有 2666 例胃印戒细胞癌的回溯性分析中,III 期患者的中位 OS 为 20 个月,但大多数接受了手术^[8];在 Moertel 的临床试验中,放疗联合 5-Fu 治疗无法切除胃癌患者的中位 OS 仅为 13 个月^[13]。该患者经过化疗、放疗、抗血管靶向等联合治疗后,OS 达到 29 个月,一定程度上也反映了该联合治疗方案的有效性。

以往钙化性胃癌的病例多进行了手术切除,以介绍影像学及病理学特征为主,无法了解其发展转归特点,仅 Luca 报道的 1 例钙化性印戒细胞癌经化疗后病灶及钙化灶均减少,考虑与黏液量的变化有关^[14]。本例患者无论是放化疗还是抗血管靶向治疗,钙化灶均较前增多。放化疗引起的营养不良性钙化较为常见,主要由于蛋白质变性后更倾向与磷酸盐结合,而细胞损伤后内流的钙离子与磷酸盐形成磷酸钙沉淀^[15]。抗血管靶向治疗导致的胃癌钙化增多,分析其原因:一方面可能与抗血管生成引起肿瘤缺血坏死导致的营养不良性钙化有关,另一方面可能由于缺血导致细胞呼吸减少造成二氧化碳减少,从而使该区域偏碱性,加速了钙离子的沉积^[7]。

目前对这类患者,国际上也没有统一的治疗标准。通过对这例患者的治疗观察,放化疗联合抗血管靶向可能是未来治疗的方向,但鉴于我们只观察了 1 例患者,其疗效需要临床试验的证实。钙化现象对治疗疗效和预后的影响仍不清楚,但对钙化机制的理解有助于我们对肿瘤钙化现象有更加深入的认识,其临床指导意义也需要更进一步的研究。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Hu BR, Shang NJ, Yu SJ, et al. Study of CT feature and pathologic characteristics of calcified gastric carcinoma[J]. Journal of China Clinic Imaging, 2007, 18 (12):860-862. [胡宝茹, 尚乃舰, 于树江, 等. 钙化性胃癌的 CT 表现及其病理基础的研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2007, 18 (12):860-862.]
- [3] Park MS, Yu JS, Kim MJ, et al. Mucinous versus nonmucinous gastric carcinoma: differentiation with helical CT[J]. Radiology, 2002, 223(2):540-546.
- [4] Kwon KJ, Shim KN, Song EM, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach[J]. Gastric Cancer, 2014, 17(1):43-53.
- [5] Fukuda T. A case of adenocarcinoma of the stomach with deposit of calcified granules[J]. Iji shinbun (Med News), 1922, 1088:201-209.
- [6] Dickson AM, Schuss A, Goyal A, et al. Radiology-Pathology Conference: Calcified untreated gastric cancer [J]. Clin Imag, 2004, 28(6):418-421.
- [7] Rotondo A, Grassi R, Smaltino F, et al. Calcified gastric cancer: report of a case and review of literature [J]. Brit J Radiol, 1986, 59(700):405-407.
- [8] Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, et al. Prognostic significance of signet ring gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(28):3493-3498.
- [9] Zhang M, Zhu G, Zhang H, et al. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology[J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(14):601-606.
- [10] Li XF, Tan YN, Cao Y, et al. A case report of gastrointestinal hemorrhage and perforation during apatinib treatment of gastric cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (39):e1661.
- [11] Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(26):3219-3225.
- [12] Qin SK. Phase III study of Apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15 Suppl):a4003.
- [13] Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of unresectable gastrointestinal cancer[J]. Lancet, 1969, 2(7626):865-867.
- [14] Balestreri L, Canzonieri V, Morassut S. Calcified gastric cancer—CT findings before and after chemotherapy. Case report and discussion of the pathogenesis of this type of calcification[J]. Clin Imag, 1997, 21(2):122-125.
- [15] Gutiérrez OA, Asteiza M, Loscos JM, et al. Endoscopic ultrasonography features of calcified gastric cancer [J]. Hepato-gastroenterol, 2001, 48(37):303-304.