

脑室腹腔分流术联合阿帕替尼治疗胃癌脑膜转移 1 例

A Case Report of Ventriculoperitoneal Shuntin Combined with Apatinib in the Treatment of Meningeal Metastases Due to Gastric Cancer // LUAN Tian-yan, ZANG Ai-min

栾天燕, 臧爱民

(河北大学附属医院, 河北省肿瘤放化疗机制与规程研究重点实验室,
河北 保定 071000)

主题词: 胃肿瘤; 脑转移; 阿帕替尼

中图分类号: R735.2; R739.41 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2018)02-0175-02

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B020

1 一般资料

患者, 女性, 38 岁, 2014 年 9 月因上腹部不适查胃镜提示: 胃窦部占位。病理回报: 胃窦部低分化腺癌, 部分为印戒细胞癌。当时行胸腹部 CT 提示: 胃癌, 腹腔积液, 左附件转移, 腹腔多发淋巴结转移, 双侧胸腔积液, 胸膜转移, 心包积液。诊断为: 胃低分化腺癌 IV 期广泛转移。曾使用奥沙利铂+替吉奥(SOX)方案行一线化疗 6 周期及替吉奥(S1)单药维持, 疗效评价: 部分缓解(PR), 无进展生存期(PFS)7 个月。后病情进展出现上消化道不全梗阻, 腹膜多发转移, 给予二线方案紫杉醇脂质体+奥沙利铂化疗共 6 个周期, 疗效评价: PR。末次化疗完成于 2016 年 1 月。于 2016 年 2 月 14 日, 患者无明显诱因出现头晕头疼, 视物模糊, 一过性肢体活动不利, 肌力减退, 运动性失语及癫痫发作。无血压增高, 开始时休息后可自行缓解, 此后进行性加重, 发作持续时间延长, 伴恶心呕吐。头颅增强 MRI 提示: 左侧额叶可疑强化小结节, 约 0.5cm 大小, 转移不排除, 颈椎 MRI 未见异常, 胸腹盆增强 CT 提示: 胃癌, 多发腹膜转移, 腹腔积液, 左附件转移, 较前无明显变化。行三次脑脊液检查均提示: 白细胞数 $10\sim 15\times 10^6/L$ ↑, 葡萄糖

1.62~1.68mmol/L ↓, 氯化物 120mmol/L, 脑脊液墨汁染色阴性, 抗酸染色阴性。病理: 可见少许异型细胞。临床高度怀疑脑膜转移, 给予输注甘露醇后头晕头疼症状可暂时缓解。于 2016 年 3 月 13 日患者头疼症状明显加重, 伴意识障碍, 查头颅 CT 提示: 颅内未见占位性病变, 脑水肿较前明显加重。急诊转入神经外科行侧脑室穿刺脑脊液引流术, 每日引流脑脊液 200~300ml。患者头晕头疼症状有所好转, 意识稍有恢复, 脑脊液病理: 查到肿瘤细胞, 确诊胃癌脑膜转移。从 2016 年 2 月 29 日至 2016 年 8 月 13 日给予甲磺酸阿帕替尼 500mg, 1 次/d 鼻饲管灌入, 期间患者病情平稳, 无头晕头痛, 曾复查头颅 CT 提示: 脑水肿较前减轻。患者因再次出现消化道梗阻症状, 伴头痛躁动, 复查头颅 CT 提示: 颅内可见 2cm 占位性病变, 伴周围水肿增加。腹腔 CT 显示: 胃癌腹膜转移较前增多, 提示病情进展, PFS 5.5 个月。停用阿帕替尼, 仅给予营养支持治疗, 患者于 2016 年 10 月 4 日死亡, 自出现脑膜转移症状至临床死亡近 8 个月。

2 讨论

胃癌脑膜转移在临床上较少见, 文献报道其发生率仅占全部胃癌患者的 0.14%~0.24%^[1], 多发生于分化差的胃印戒细胞癌^[2], 患者的预后极差, 治疗效果不佳。临床表现无特异性, 主要为神经系统的症状, 如: 头晕, 头痛, 恶心, 呕吐, 及脑膜刺激征, 也可出现定位体征。影像学头颅 CT 及 MRI 平扫多正常, 增强 MRI 检查可见脑膜增厚及强化是支持脑膜转

通讯作者: 臧爱民, 科主任, 主任医师, 硕士生导师, 硕士; 河北大学附属医院肿瘤内科, 河北省保定市东风东路 648 号(071000);
E-mail: booszam@sina.com

收稿日期: 2017-03-07; 修回日期: 2017-04-24

移比较有效的方法,但临床上有很多脑膜转移的患者头颅增强MRI也是阴性的,本病例即多次行头颅增强MRI检查均未发现异常。脑脊液(CSF)细胞学检查对该疾病的诊断有关键价值,表现为脑脊液压力增高,细胞数增多,葡萄糖降低,肿瘤学标志物水平如:CEA,CA199等有不同程度增高。病理检查可见肿瘤细胞是诊断的金指标,文献报道,第一次CSF检出肿瘤细胞的阳性率约54%,反复多次送检可增加阳性检出率达91%^[3]。目前,尚无对于脑膜转移的标准治疗方法,全身化疗,鞘内注射,全脑全脊柱放疗的疗效均不理想,特别是胃癌脑膜转移的患者,预后差于其他实体肿瘤脑膜转移,病情迅速恶化,生存期一般4~7周^[4]。本病例病情演变十分迅速,患者从出现神经系统症状到意识障碍仅4周,但经过脑室腹腔分流术联合甲磺酸阿帕替尼治疗后,患者又存活了近7个月,远远超过了常规治疗手段下胃癌脑膜转移的中位生存时间。由于采取了侧脑室穿刺脑脊液引流术及之后行脑室腹腔分流术及时有效地解除了颅高压,缓解了病情快速恶化和脑疝的发生,改善神经功能,提高生活质量^[5],并为后续的治疗赢得了时间。甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发并上市的小分子血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,是全世界第一个治疗晚期胃癌,并被证实为安全有效的小分子抗血管生成靶向药物。甲磺酸阿帕替尼能明显增加二线及二线以上化疗失败的晚期胃癌患者的生存获益,且安全性良好^[6]。虽然目前尚没有对于甲磺酸阿帕替尼对于治疗胃癌脑转移及脑膜转移的大宗的临床研究,但是小分子抗血管生成靶向药物的分子量小(500D左右),更容易透过血脑屏障发挥治疗作用,尤其在出现脑及脑膜转

移后,血脑屏障系统也会出现不同程度的破坏,更加有利于药物的进入。由于胃癌脑膜转移病情进展十分迅速,短期就可危及患者生命,无明确有效的治疗办法,本例首先提醒临床医生要重视胃癌脑膜转移的诊断,对于出现神经系统症状的胃癌患者尽管影像学检查阴性,也要进行脑脊液的检查明确是否存在脑膜转移的情况,做到早诊断早治疗。本例患者通过行脑室腹腔分流术联合甲磺酸阿帕替尼治疗使患者明显延长了生存期,改善了患者的生活质量,值得临床借鉴。

参考文献:

- [1] Giglio P, Weinberg JS, Forman AD, et al. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract[J]. Cancer, 2005, 103(11): 2355-2362.
- [2] Lee JL, Kang YK, Kim TW, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer[J]. Neurooncol, 2004, 66(1-2): 167-174.
- [3] Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients[J]. Cancer, 1982, 49(4): 759-772.
- [4] Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, et al. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer [J]. Surg Oncol, 2004, 85(4): 181-186.
- [5] Groves MD. New strategies in the management of leptomeningeal metastases[J]. Arch Neurol, 2010, 67(3): 305-312.
- [6] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-Blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454.