

胃印戒细胞癌伴“冰冻腹”1例病例报道

郑琪^{1*}, 丁彩霞², 李索妮¹, 彭飞³, 呼延卓雅³, 廖子君¹

1. 西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院 内一科, 陕西 西安 710061;

2. 西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院 病理科, 陕西 西安 710061;

3. 西安医学院研究生处, 陕西 西安 710068

【摘要】 胃印戒细胞癌是胃癌中较为特殊的一种类型, 侵袭性强, 预后较差, 且对常规化疗不敏感。本文报道1例青年男性患者, 以胃印戒细胞癌腹膜转移伴有大量腹水就诊, 经过多疗程化疗后病情仍然进展, 形成罕见的“冰冻腹”。经过营养支持、镇痛、化疗联合靶向治疗后, 病情有所好转。综合治疗模式有利于提高晚期胃印戒细胞癌的疗效, 延长患者生存期, 改善生活质量。

【关键词】 胃印戒细胞癌; 冰冻腹; 综合治疗

Case report of gastric signet ring cell carcinoma with “frozen abdomen”

Zheng Qi^{1*}, Ding Caixia², Li Suoni¹, Peng Fei³, Huyan Zhuoya³, Liao Zijun¹

1. First Department of Medical Oncology, Affiliated Shaanxi Provincial Tumor Hospital, College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 70061, Shaanxi, China

2. Pathology Department, Affiliated Shaanxi Provincial Tumor Hospital, College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 70061, Shaanxi, China

3. Postgraduate Department, Xi'an Medical University, Xi'an 710068, Shaanxi, China

*Corresponding author: Zheng Qi, E-mail: snowpinezq@163.com

【Abstract】 Gastric signet ring cell carcinoma is a special type of gastric cancer, with aggressive behavior, poor prognosis and refractory to regular chemotherapy. In this article, we documented a case of young male patient who was admitted because of gastric cancer with peritoneal metastases and massive ascites. Though underwent systematic chemotherapy, the tumor progressed and led to a rare complication called “Frozen abdomen”. After a series of treatments including nutritional support, analgesic therapy, chemotherapeutic and targeted agents, the disease got partially relieved. In conclusion, comprehensive treatments may help to enhance the curative effect on advanced gastric signet ring cell carcinoma, prolong the overall survival time of patients and improve their quality of life.

【Key words】 Gastric signet ring cell carcinoma; Frozen abdomen; Comprehensive treatments

胃癌是我国发病率和死亡率最高的消化道恶性肿瘤, 印戒细胞癌 (signet ring cell carcinoma, SRCC) 是其中一种特殊类型, 具有发病年龄轻、侵袭性强、预后差等特点, 严重影响着患者的生活质量和生存期。西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院收治1例胃印戒细胞癌患者, 形成了罕见的“冰冻腹”, 经过抗肿瘤综合治疗后病情得到有效缓解, 现报道如下。

1 病例资料

患者, 男性, 33岁, 以“腹胀2个月余, 恶心、呕

吐1个月”主诉就诊于西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院内一科。入院2个月前患者无明显诱因出现腹胀和尿少, 外院行B型超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等检查提示胃癌伴胃旁淋巴结转移, 腹膜、网膜及系膜转移, 大量腹水。血清肿瘤标志物: 糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 19-9 33.62 U/ml, CA125 277.7 U/ml。胃镜活检提示炎症改变, 未见溃疡或占位。随后行腹腔穿刺, 共引流淡黄色腹水 8500 ml, 腹水肿瘤标志物: 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 1815 μg/L, CA19-9 410 U/ml, CA125 361.6 U/ml。腹水脱落细胞学检查未见癌细胞。腹膜活检病理提示: 转移性印戒细胞癌。免疫组织化学: 尾型同源盒转录因子 2

* 通信作者: 郑琪, E-mail: snowpinezq@163.com

(caudal type homeobox transcription factor 2 CDX-2)(+), 细胞角蛋白(cytokeratin, CK)19(+), CK20(+), CK7(-), 甲状腺转录因子 1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)(-), Villin(+), 提示胃肠来源。人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测未见扩增。确诊后行 DS 方案化疗 1 个周期, 用药: 多西他赛 160 mg, 第 1 天+替吉奥 60 mg, 每天 2 次, 第 1~14 天, 同期腹腔灌注化疗 2 次, 累计用药: 顺铂 120 mg+氟尿嘧啶 2000 mg+白细胞介素 21 000 万单位。治疗后腹胀症状稍减轻。1 个月前再次出现恶心、呕吐并逐

渐加重, 外院行对症支持治疗无效, 随后来我科就诊。入院查体(图 1A): 体温 36.2 ℃, 脉搏 86 次/min, 呼吸 21 次/min, 血压 110/80 mmHg, 身高 172 cm, 体重 44 kg, 体表面积 1.45 m², 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 3 分, 疼痛数字等级评定量表 (numerical rating scale, NRS) 评分 2 分, 神志清, 精神差, 重度营养不良, 上腹部膨隆, 脐下可见 15 cm×10 cm 包块突出腹壁(图 1A), 质地硬如额头, 压痛阳性, 无法推动, 与周围组织分界不清, 移动性浊音阴性, 肠鸣音消失。入院诊断: 胃癌(印戒细胞癌, cTxNxM₁, IV 期), 胃周淋巴结转移, 腹膜转移, 腹水, 继发性肠

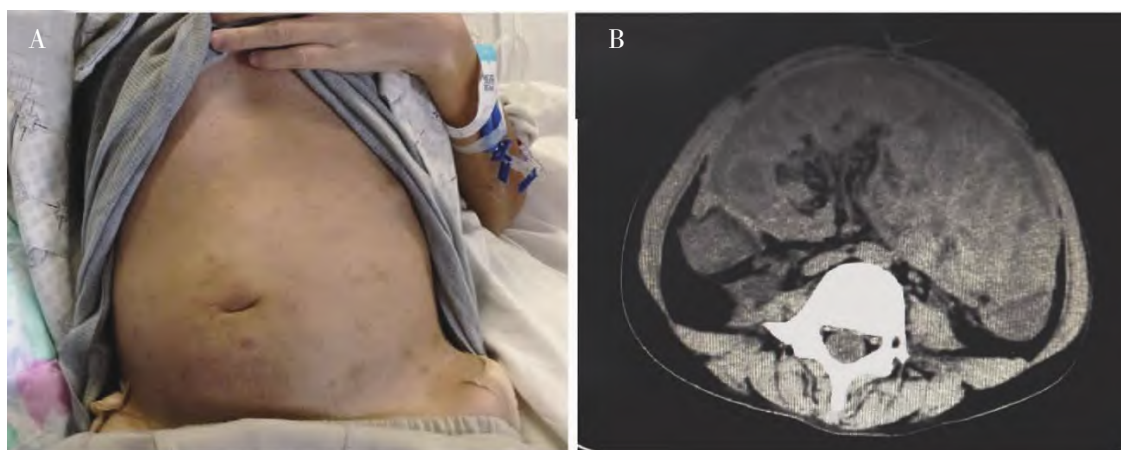


图 1 胃印戒细胞癌腹腔广泛转移所致“冰冻腹”

注: A, “冰冻腹”外观图; B, 腹部计算机断层扫描图像。

梗阻。

入院后实验室检查提示: 血红蛋白 92 g/L, 白蛋白 32.2 g/L, 血钾 2.78 mmol/L, 血钠 130.2 mmol/L, D-二聚体 42.37 mg/L, 其余未见明显异常。CT 检查提示: 胃癌腹腔部分肠管管壁增厚, 肠系膜、腹膜转移, 腹膜后淋巴结转移, 腹水形成(图 1B)。给予禁饮食、胃肠减压, 输血、补液、对症支持治疗。因患者入院后出现暴发性腹痛, NRS 评分 5 分, 给予吗啡 10 mg 皮下注射后缓解。根据 24 h 吗啡用量换算为芬太尼透皮贴 4.2 mg、每 72 小时 1 次镇痛治疗, 但用药后腹痛无减轻, 芬太尼透皮贴逐渐加量至 8.4 mg、每 72 小时 1 次, 腹痛仍然无减轻, 暴发痛 3~4 次/d。讨论分析病情后考虑患者重度营养不良, 芬太尼透皮贴无法有效吸收, 造成镇痛疗效欠佳。鉴于患者无法口服药物, 调整为盐酸羟考酮缓释片直肠给药。根据 24 h 内吗啡剂量

换算为盐酸羟考酮缓释片 20 mg、每 12 小时 1 次直肠给药。用药后腹痛明显减轻, NRS 评分 2~3 分, 暴发痛 1~2 次/d, 盐酸羟考酮缓释片逐渐加量为 40 mg、每 12 小时 1 次直肠给药, 腹痛基本缓解, NRS 评分 0~1 分, 无暴发痛出现。继续营养支持治疗、通便灌肠, 恶心、呕吐减轻, 可通过鼻饲补充少量水, 精神、体力好转。随后从鼻饲管中注入甲磺酸阿帕替尼 250 mg/d(研末化水服用), 无明显不适, 加量至 500 mg/d。治疗后腹壁逐渐变软, 并开始排便、排气。评估患者体质好转, ECOG 评分 2 分, 给予伊立替康 240 mg 化疗 2 个周期, 未见明显消化道反应和骨髓抑制。治疗结束后患者腹胀、腹痛明显减轻, 开始进食少量流食, 病情好转出院。出院后继续使用盐酸羟考酮缓释片直肠给药镇痛, 口服阿帕替尼 500 mg/d 抗肿瘤治疗。随访 2 个月一直病情平稳, 无明显腹痛, 精神、体力

可,但拒绝来院复查,第3个月失访。

2 讨论

胃癌的发病率居全球所有恶性肿瘤第5位,死亡率居所有恶性肿瘤的第3位^[1]。胃印戒细胞癌是胃腺癌中的一类特殊亚型,占胃癌的8%~30%^[2]。胃印戒细胞癌是指显微镜下肿瘤内50%以上的成分由印戒细胞组成,该细胞胞浆中富含黏蛋白,细胞核被黏蛋白挤压移位,形似戒指^[3]。研究发现,胃印戒细胞癌好发于年轻女性,肿瘤多位于胃体中、下1/3处;早期胃印戒细胞癌恶性程度较低,多局限于胃黏膜内,较少发生淋巴结转移,而进展期胃印戒细胞癌恶性程度较高,常发生胃壁弥漫性浸润、淋巴结转移和远处转移,晚期胃印戒细胞癌患者较非胃印戒细胞癌患者更容易发生腹膜转移^[4]。研究还提示,晚期胃印戒细胞癌患者接受化疗的有效率明显差于胃非胃印戒细胞癌患者,中位生存期仅5.6个月,显著短于胃非胃印戒细胞癌患者(9.4个月)^[4]。腹膜转移是胃癌最常见的转移方式,也是晚期胃癌死亡的首要原因^[5]。如果腹膜、肠系膜、腹腔脂肪组织广泛受累,可造成腹部肠曲、脏器位置固定,呈“冰冻”状,称之为“冰冻腹”,预后极差。

本例患者为青年男性,病史仅2个月,首次就诊时腹部CT提示胃周淋巴结转移、腹膜转移,伴大量腹水,腹水肿瘤标志物(CEA、CA19-9、CA125)异常增高,腹膜穿刺活检组织病理检查发现印戒细胞癌,符合胃印戒细胞癌起病急、发展快、易腹膜转移的临床特点。本例患者初次就诊于外院,给予高强度化疗方案,包括全身化疗(多西他赛+替吉奥)1个周期,腹腔灌注化疗(顺铂+氟尿嘧啶+白细胞介素2)2次,腹水减少,但腹膜、肠系膜广泛转移,组织粘连、腹腔脏器固定,形成“冰冻腹”和继发性肠梗阻,患者频繁恶心、呕吐、重度营养不良、腹部疼痛明显,来我科就诊时精神、体力较差,预期生存时间不超过1个月。此时,患者的治疗难点既包括癌痛的治疗,也有针对肿瘤及其并发症的治疗。

根据“WHO三阶梯镇痛治疗原则”,阿片类药物是中重度癌痛治疗的基础用药,首选口服给药途径,不宜口服的患者也可考虑静脉、皮下、直肠和经皮等给药途径^[6]。本患者由于癌性肠梗阻导致恶心、呕吐,无法口服镇痛药物,且口服阿片类

镇痛药物可能抑制肠蠕动,加重肠梗阻,故首选芬太尼透皮贴治疗癌痛。本患者重度营养不良,皮肤粗糙呈鱼鳞状,且缺少皮下脂肪,脂溶性药物芬太尼无法有效透皮吸收,故镇痛效果欠佳。盐酸羟考酮是阿片受体激动剂,主要作用于 μ 受体和 κ 受体,因 κ 受体与内脏痛和神经病理性疼痛有关,故该药用于内脏痛疗效优于其他同类药物^[7]。作为缓释剂型,盐酸羟考酮缓释片包含38%的即释成分和62%的控释成分,用药后早期快释放相可快速释放即释成分,持续释放相缓慢、精确释放控释成分,所以具有快速、持久的镇痛效果^[7]。研究发现,盐酸羟考酮经直肠给药的生物利用度与口服基本一致^[8]。而且,盐酸羟考酮缓释片口服和直肠给药治疗中、重度癌痛疗效相近,直肠给药的不良反应发生率更低^[9-10]。盐酸羟考酮缓释片直肠给药不经过肝脏代谢,无首过效应,可明显降低阿片类药物引起的恶心、便秘等不良反应,且较少受到体温、营养状况等影响,比较适合镇痛药物经口服/皮肤给药困难或疗效不佳的癌痛患者。癌痛的控制改善了患者的生活质量,有利于后续抗肿瘤治疗的进行。

晚期胃印戒细胞癌以内科治疗为主,治疗方案主要参照胃腺癌的诊疗规范。晚期胃癌一线方案可选择DCF(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)或ECF(表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶),如存在HER-2基因扩增可联合使用曲妥珠单抗;二线治疗推荐单药化疗,可选择伊立替康、多西他赛等,靶向药物可选择雷莫卢单抗;三线及以上治疗推荐甲磺酸阿帕替尼^[11]。阿帕替尼是一种小分子血管内皮生长因子受体2酪氨酸激酶抑制剂,Ⅲ期临床研究中可延长二线及以上化疗失败的晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者的中位总生存期1.8个月,疾病控制率为42.05%,不良反应可控^[12]。目前,阿帕替尼的适应证为晚期胃癌或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗,且患者接受治疗时一般状况良好^[13]。

研究还发现,阿帕替尼联合二线化疗药物伊立替康治疗晚期胃癌疗效肯定,可延长患者生存期,改善生活质量^[14-15]。本患者入院时ECOG评分3分,合并癌性肠梗阻和重度营养不良,存在化疗禁忌,故一开始给予胃肠减压、镇痛、营养支持治疗,待癌痛减轻,精神、体力好转后开始抗肿瘤治疗。回顾既往治疗史,患者接受一线方案(用药:多

西他赛、替吉奥、顺铂、氟尿嘧啶)化疗无效,结合病理类型特点,二线单药化疗疗效偏低,故建议联合分子靶向药物。患者HER-2扩增阴性,无曲妥珠单抗治疗指征;血管内皮生长因子受体2单克隆抗体雷莫卢单抗在我国尚未上市,甲磺酸阿帕替尼成为优先选择。鉴于用药前患者肠梗阻未完全解除,吞咽困难且间断恶心、呕吐,阿帕替尼给药途径改为研末后经鼻饲服用,用量没有按照说明书要求的850 mg/d,而是从250 mg/d起始,逐渐增加到500 mg/d,获得了较好的疗效。治疗后患者僵硬的腹壁逐渐变软,肠鸣音出现,并开始排气、排便,提示肠梗阻程度减轻。患者共完成阿帕替尼联合伊立替康治疗2个周期,随访期间除了轻度高血压外,未观察到明显毒副作用,随访生存期超过了2个月。

因此,晚期胃印戒细胞癌恶性程度高,极易发生腹膜转移、腹水和继发性肠梗阻,且对常规化疗药物敏感性差,但是通过综合治疗模式,选择合适的化疗药物联合分子靶向药物,同时给予对症支持等舒缓治疗手段,仍然可能控制病情,改善患者的生活质量和预后。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] CHEN WQ, ZHENG RS, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] FLEJOU JF. WHO classification of digestive tumors: the fourth edition [J]. *Ann Pathol*, 2011, 31(5 Suppl): S27-S31.
- [4] 梅郁, 朱正纲. 胃印戒细胞癌的临床病理特征与外科综合治疗 [J]. *外科理论与实践*, 2021, 26(1): 79-83.
- [5] 季加孚, 沈琳, 徐惠绵, 等. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(5): 481-490.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(10): 937-944.
- [7] 刘玉华. 盐酸羟考酮治疗癌痛现状 [J]. *甘肃医药*, 2017, 36(10): 831-833.
- [8] 董国明. 强效镇痛药羟考酮复方的研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(5): 758-764.
- [9] 王思为, 胡泽富, 钟松阳, 等. 盐酸羟考酮缓释片口服和直肠给药治疗中重度癌痛有效性和安全性的系统评价 [J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(10): 1341-1346.
- [10] 刘海波, 胡大勇, 周娟, 等. 盐酸羟考酮缓释片不同给药途径治疗中重度癌痛的临床观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(12): 1917-1921.
- [11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版) [J/CD]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2019, 9(03): 118-144.
- [12] 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1448-1454.
- [13] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9): 841-847.
- [14] 许巧玲, 郑鸿. 伊立替康联合阿帕替尼治疗晚期胃癌预后分析 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(06): 419-423.
- [15] 李磊, 王韬, 曾俊琳, 等. 伊立替康联合阿帕替尼治疗术后转移性胃癌患者临床疗效和安全性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(12): 2293-2297.