

胃癌脑转移 1 例并文献复习

袁冶[#], 韩伟凯^{2#}, 贡陈平¹, 王天助¹, 陈彤¹, 王兴铎¹, 李涛^{1*}

1. 山东第一医科大学第三附属医院 神经外科, 山东 济南 250031

2. 山东大学基础医学院 解剖教研室, 山东 济南 250012

【摘要】 本文收集 1 例胃癌(腺癌)术后 22 年发生孤立性脑转移的患者病历资料, 分析患者的肿瘤病理特征及预后, 并对相关报道进行文献复习。胃癌发生脑转移的具体机制尚不明确, 目前的治疗方法包括手术切除、全脑放疗、立体定向放疗等联合全身化疗等。但其治疗效果并不理想, 胃癌脑转移的早期发现及治疗方法需要进一步探索。

【关键词】 胃癌; 脑转移; 治疗; 预后

A case of brain metastasis of gastric cancer and literature review

YuanYe^{1#}, Han Weikai^{2#}, Yun Chenping¹, Wang Tianzhu¹, Chen Tong¹, Wang Xinghua¹, Li Tao^{1*}

1. Neurosurgery, the Third Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250031, Shandong, China

2. Department of Anatomy, School of Basic Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China

[#]Joint first author

^{*}Corresponding author; Li Tao, E-mail: litao9654@sdfmu.edu.com

【Abstract】 In this article, we collected medical records of a patient who developed isolated brain metastasis 22 years after gastric cancer surgery, analyzed the patient's tumor pathological characteristics and prognosis, and reviewed the literature for external related reports. The specific mechanism of brain metastasis occurring in gastric cancer is not clear, and the current treatment methods include surgical resection, whole brain radiotherapy, stereotactic radiotherapy and other combined systemic chemotherapy. However, these therapeutic effects are not ideal, and the early detection and treatment methods of brain metastasis from gastric cancer need to be further explored.

【Key words】 Gastric cancer; Brain metastasis; Therapy; Prognosis

胃癌是目前最常见的恶性肿瘤之一, 具有很高的发病率和死亡率, 是目前全球癌症相关死亡的第二大常见死亡原因^[1]。胃癌最常见的病理类型是腺癌, 远处转移是胃癌的主要特征, 常见的转移部位是区域淋巴结、肝、肺、骨骼和腹膜^[2], 女性偶发卵巢转移, 而脑转移发生较少, 发生率仅为 0.6%^[3]。目前我们对于胃癌脑转移的发生率和临床相关性了解甚少, 国内外仅发表了少数回顾性分析、个案报道^[4]。

1 病例资料

患者女性, 70 岁, 因“恶心呕吐 2 周”收入院。

行电子胃镜检查示: 胃癌术后, 糜烂性胃炎。颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示: 右侧额叶见一 36 mm×31 mm 等信号为主的肿物影, 信号欠均匀, 周围可见大片长 T₁ 长 T₂ 水肿信号(图 1 A~C), 增强 MRI 扫描可见肿物明显强化, 形态不规则(图 1 D~F)。

患者于 22 年前行“胃癌根治手术”, 术后辅助放化疗, 具体病理及化疗方案不详。入院后实验室检查提示红细胞沉降率 14 mm/h, 癌胚抗原 2.44 μg/L, 糖类抗原 125 5.3 U/ml, 糖类抗原 19-9 32.26 U/ml, 糖类抗原 724 1.63 U/ml。入院后在全身麻醉下行颅内肿瘤切除手术, 术中见: 右侧额叶肿瘤呈灰白色, 血供丰富, 边界不清。手术顺利, 术后患者恢复良好。术后 5 d 复查颅脑 MRI 和增强 MRI 示右侧额叶肿瘤完全切除(图 2 A~C)。术后肿物送病理检

[#] 共同第一作者

^{*} 通信作者: 李涛, E-mail: litao9654@sdfmu.edu.cn

查,切片行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色,结果显示可见大量中分化腺癌(图3A),并可见印戒细胞癌(图3B),结合免疫组织化学染色结果及临床病史,考虑为来源于胃的转移性腺癌。免疫组织化学结果:广谱细胞角蛋白(cytokeratin,CK)(+),极低分子量细胞角蛋白CAM5.2(+),上皮膜抗原(epithelial membrane antigen,EMA)(+),CK8/18(+),癌胚抗原(灶状+),CK7(部分+),绒毛蛋白(villin)(部分+),P16(部分+),嗜铬蛋白颗粒A(chromaffin granules A CgA)(-),突触素(synapsin, Syn)(-),孕激素受体(progesterone receptor, PR)(-),雌激素受体(oestrogen receptor, ER)(-),S-100(-),胶质纤维酸性蛋白(glial

fibrillary acidic protein, GFAP)(-),少突胶质细胞系转录因子2(oligodendrocyte lineage transcription factor 2, Olig-2)(-),异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase, IDH1)(-),P53(-),人黑色素瘤45(human melanoma black 45, HMB-45)(-),肾母细胞瘤蛋白1(wilms tumor protein 1, WT-1)(-),配对盒基因8(paired box 8, Pax-8)(-),糖类抗原125(-),Ki-67(热点区30%~40%)。

2 讨论

通过主题词“胃癌、脑转移瘤”检索中国知网、万方数据库等中文数据库以及主题词“gastric cancer、brain metastasis”检索 Pubmed 数据库,并查阅了近

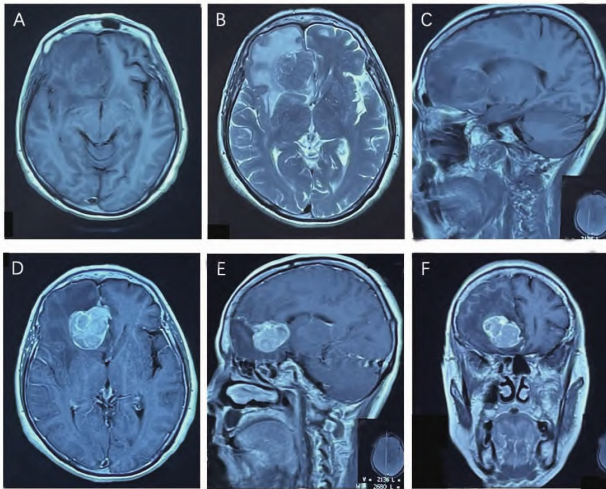


图1 手术前颅脑MRI示右额叶转移性肿瘤

注:A, MRI平扫横断位T₁像;B, MRI平扫横断位T₂像;C, MRI平扫矢状位成像;D, 增强MRI横断位成像;E, 增强MRI矢状位成像;F, 增强MRI冠状位成像。

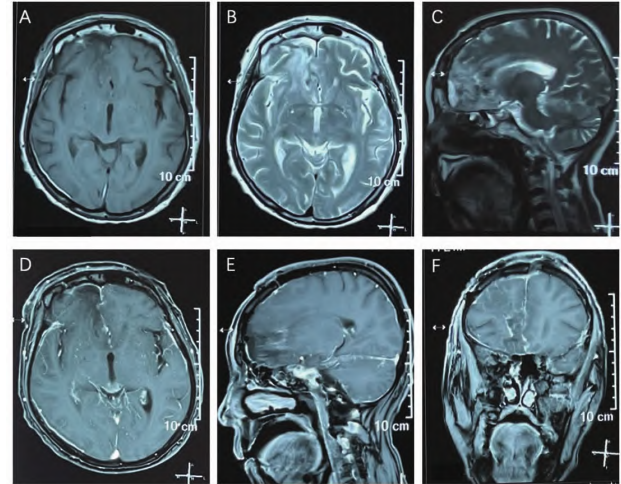


图2 手术后5d复查颅脑增强MRI示肿瘤完全切除

注:A, MRI平扫横断位T₁像;B, MRI平扫横断位T₂像;C, MRI平扫矢状位成像;D, 增强MRI横断位成像;E, 增强MRI矢状位成像;F, 增强MRI冠状位成像。

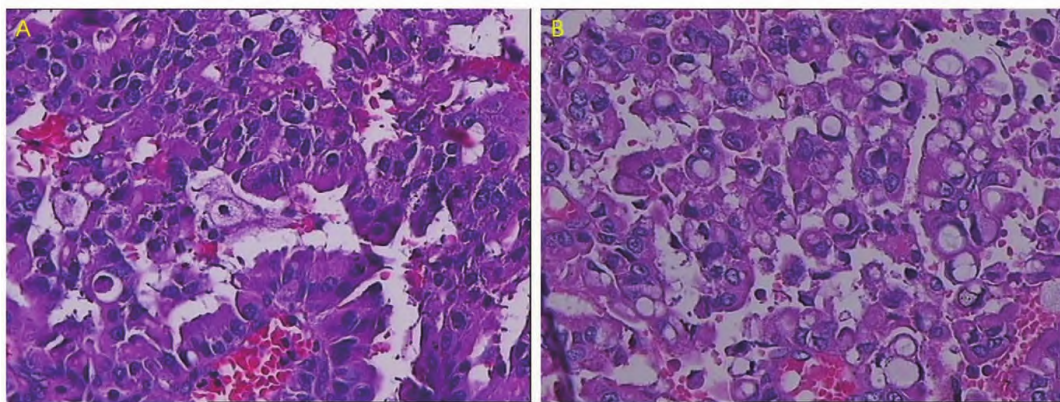


图3 术后肿瘤病理苏木精-伊红染色典型图片

注:A, 中分化腺癌(400×);B, 印戒细胞癌(400×)。

25年的有关文献。York等^[5]观察了3320例诊断为晚期胃癌的患者,其中只有24例(0.7%)发生了脑转移。Go等^[6]报道的胃癌脑转移的发生率与之相似,为0.62%。大多数脑转移瘤是由黑色素瘤、肺腺癌和乳腺癌转移的^[7]。关于胃癌脑转移的临床研究屈指可数,多数病例报道为个案。胃癌的持续时间与发生脑转移的风险存在相关性。Brunner等^[2]研究发现,绝大多数患者在诊断为胃癌时即便已经发生其他器官的转移,但并未出现脑转移,平均需要9个月才可通过影像学发现脑转移灶。脑转移瘤在接受围手术期化疗或术前放疗患者中潜伏期明显延长,接近21个月。胃癌术后22年发生脑转移的尚未见有报道。也有报道接受治愈性手术的患者发生孤立性脑转移,但没有研究能够解释这种现象^[8]。

胃癌是最常见的癌症之一,其最常见的组织病理学类型是腺癌。发病原因通常是多因素的,包括幽门螺杆菌感染、饮食、吸烟和药物(如非甾体抗炎药)等。Kasakura等^[9]发现诊断出的胃癌脑转移病例中分化型与未分化型的比例约为1:1,而晚期病例约为1:2,未分化型更为常见。由此推断,未分化型脑转移的发生率可能更高。胃癌发生脑转移的具体机制尚不清楚,是否与长期化疗与手术打击对血脑屏障产生损伤有关?有研究者推测外周血肿瘤细胞会在营养不良或免疫受损的情况下增殖和转移^[10]。

目前的治疗方法包括手术切除、全脑放疗、立体定向放疗和联合全身化疗等。手术切除是最常用的治疗手段,术后联合辅助放疗可明显改善患者的预后^[11]。本病例使用肿瘤切除术,患者恢复良好。2007年至2013年,意大利Cavanna等^[12]选取300例胃癌或胃食管交界处的患者,对这些病例进行回顾性分析以评估中枢神经系统转移。300例胃癌患者中有7例(2.33%)被观察到有中枢神经系统转移,6例(85.71%)有人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性疾病。这些患者表现出较差的预后,中位总生存期为4.1个月(2.1~6.6个月)。这些结果提示HER-2阳性胃癌患者可能存在中枢神经系统复发易感性。那么抗HER-2治疗是否有助于预防胃癌脑转移或改善预后?有1例报道抗程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)疗法与

立体定向放射外科(stereotaxic radio surgery, SRS)联合治疗可有效对抗脑转移胃癌,然而目前对于接受免疫检查点抑制剂和SRS治疗胃癌脑转移患者的安全性和结果知之甚少^[13]。York等^[5]报道,在诊断出脑转移后,接受全脑放疗治疗(whole brain radiation therapy, WBRT)联合皮质类固醇治疗患者的中位生存期为9周,除WBRT和皮质类固醇外,还接受手术切除脑转移的患者的中位生存期为54周。Kasakura等^[9]报道肿瘤切除组的存活率最高,其次是放疗组,然后是无治疗组,这些组的中位生存期分别为24周($n=3$)、7.4周($n=4$)和2.8周($n=4$)。研究表明,脑转移瘤患者手术切除后的总生存期显著延长^[14]。超过50%的根治性胃癌在肿瘤切除后发生局部或远处转移复发,导致胃癌总体预后不良,中位生存期为12个月,5年生存率低于10%^[11],并且由于胃癌常常容易早期发生远处转移而不能手术切除,5年总生存率低于5%^[15]。故改善胃癌脑转移早期发现的方法可明显提高患者生存率。本病例在胃癌切除术后22年发现孤立性胃癌脑转移,了解该患者胃癌术后的治疗措施与生理指标对胃癌脑转移的预防有积极意义。

综上所述,胃癌发生脑转移虽然已属于晚期,但如能早期发现,采取合适的治疗措施,仍可以提高患者的生活质量、延长生存期。胃癌脑转移一般很难早期发现,对于胃癌患者出现头痛、头晕、恶心呕吐等症状时,要考虑到胃癌脑转移的可能,及时完善颅脑MRI检查,同时取脑脊液进行细胞学检查排除脑膜转移。对于颅内孤立性脑转移灶患者,应首先考虑手术切除,可提高患者的生存率。当然,治疗方案的选择取决于脑转移的数量和位置、其他器官是否存在转移性灶、原发肿瘤部位的状态以及患者的体能状态。

参考文献:

- [1] FIGUEIREDO C, COSTA S, KARAMERIS A, et al. Pathogenesis of Gastric Cancer [J]. *Helicobacter*, 2015, 20 Suppl 1:30-35.
- [2] BRUNNER M, SOLL D, ADLER K, et al. Brain metastases in gastroesophageal cancers—an underestimated complication [J]. *Gastric cancer*, 2022, 25(1): 161-169.
- [3] WADHWA R, TAKETA T, CORREA A, et al. Incidence of brain metastases after trimodality therapy in patients with esophageal or gastroesophageal cancer: implications for screening

- and surveillance [J]. *Oncology*, 2013, 85(4): 204–207.
- [4] HARADA K, HWANG H, WANG X, et al. Brain metastases in patients with upper gastrointestinal cancer is associated with proximally located adenocarcinoma and lymph node metastases [J]. *Gastric cancer*, 2020, 23(5): 904–912.
- [5] YORK JE, STRINGER J, AJANI JA, et al. Gastric cancer and metastasis to the brain [J]. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6(8):771–776.
- [6] GO PH, KLAASSEN Z, MEADOWS MC, et al. Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign [J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3630–3640.
- [7] CAGNEY D, MARTIN A, CATALANO P, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study [J]. *Neuro-oncology*, 2017, 19(11): 1511–1521.
- [8] KARAMCHANDANI M, GANTI T, JAISWAL S, et al. A Rare Occurrence of Isolated Brain Metastases from Gastric Cancer [J]. *Case Rep Med*, 2019, 8075421:1–5.
- [9] KASAKURA Y, FUJII M, MOCHIZUKI F, et al. Clinicopathological Study of Brain Metastasis in Gastric Cancer Patients [J]. *Surg Today*, 2000, 30(6):485–490.
- [10] SAKURAI K, MUGURUMA K, MURATA A, et al. Early gastric cancer with suspected brain metastasis arising eight years after curative resection: a case report [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 818.
- [11] ORDITURA M, GALIZIA G, SFORZA V, et al. Treatment of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1635–1649.
- [12] CAVANNA L, SEGHINI P, DI NUNZIO C, et al. Gastric cancer with brain metastasis and the role of human epidermal growth factor 2 status [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5787–5791.
- [13] AHN M-J, LEE K, LEE K H, et al. Combination of anti-PD-1 therapy and stereotactic radiosurgery for a gastric cancer patient with brain metastasis: a case report [J]. *BMC cancer*, 2018, 18: 173.
- [14] KRASZKIEWICZ M, WYDMANSKI J. Brain metastases from stomach cancer – The role of different treatment modalities and efficacy of palliative radiotherapy [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2015, 20(1): 32–37.
- [15] YANG D, HENDIFAR A, LENZ C, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2011, 2(2): 77–84.

· 外文文献速览 ·

胰腺癌中肿瘤微生物组关联着细胞程序和免疫

微生物在多种类型的癌组织中被检测到,包括此前被认为是无菌的器官中。但它们对致癌/抗癌机制的影响尚不明确。此研究者开发了宿主-微生物组相互作用的单细胞分析方法(SAHMI),可从单细胞测序结果中提炼出其中的微生物信号。研究用此方法分析了两个人胰腺癌队列,在一部分肿瘤中鉴定出体细胞相关细菌,而在良性组织中未检测到,这些细菌的存在与特定细胞类型的基因表达和通路活性相关,包括细胞的运动和免疫信号传导。同时建模结果表明,肿瘤浸润淋巴细胞和受细菌感染组织的T细胞非常相似。最后,多个独立数据集分析显示,细胞相关细菌的存在预示着更差的预后。肿瘤-微生物交互作用可能调节着胰腺癌的发生,并影响着临床治疗。该研究为特定肿瘤难以治疗的原因提供了新见解。

来源: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.09.009>

作者: GHADDAR B, BISWAS A, HARRIS C, 等
译者: 宁维