

以骨转移为首发症状的胃癌 24 例临床特点分析

郑琪, 胡雪玲, 廖子君, 马婕群, 张彦兵, 李索妮(西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院内一科, 西安 710061)

【摘要】 目的 研究以骨转移为首发症状的胃癌的临床特点。方法 回顾西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院内一科 2013 年至 2017 年胃癌病例, 筛选出 24 例以骨转移为首发症状的患者, 分析其临床特点。结果 患者平均年龄 61 岁; 男女比例为 2:1; 4 例患者为单发骨转移, 20 例患者为多发骨转移; 4 例患者发病部位为骨盆(髌骨, 髌臼), 20 例患者为多发部位转移(脊柱、肋骨和四肢骨); 临床表现为骨痛、病理性骨折、肢体肿胀、行走障碍; 多数患者(20/24)存在骨以外的转移; 20 例患者经 ECT 确诊骨转移, 4 例经 PET/CT 确诊; 患者的治疗以止痛、支持治疗为主, 配合姑息性放化疗; 患者中位生存期为 8 月。结论 以骨转移为首发症状的胃癌较为罕见。一方面, 其原发病隐匿而不易确诊, 临床表现和诊疗原则也有其自身特点, 另一方面, 经过积极治疗后预后优于一般胃癌骨转移。

【关键词】 胃癌; 骨转移

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** J

Analyses on the clinical features of gastric cancer diagnosed initially with bone metastasis, a series of 24 cases ZHENG Qi, HU Xue-ling, LIAO Zi-jun, MA Jie-qun, ZHANG Yan-bing, LI Suo-ni. First Department of Medical Oncology, Affiliated Shaanxi Provincial Cancer Hospital, College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061

【Abstract】 **Aim** To investigate the features of gastric cancer presenting initially with bone metastases. **Methods** From 2013 to 2017, we reviewed gastric cancer patients of the First Department of Medical Oncology, Affiliated Shaanxi Provincial Cancer Hospital, College of Medicine, Xi'an Jiaotong University. Then 24 patients with initial symptoms of bone metastases were chosen to be analyzed on their clinical characteristics. **Outcomes** The patients had the average age of 61 years old, the male/female ratio was 2:1; 4 patients had single bone metastasis and 20 patients had multiple bone metastases; 4 patients had pelvic metastasis (iliac bone and acetabular bone), and 20 patients had bone metastases of other regions (vertebrate, rib and limb bones); the patients had clinical symptoms such as bone ache, pathological fracture, limb swelling and ambulation disorder; most patients(20/24) had extra-bone metastases; 20 patients were diagnosed with bone metastasis by ECT, and the other 4 patients were diagnosed by PET/CT; the therapeutic measures mainly included pain-relieving, supportive methods, and palliative radiotherapy and chemotherapy; the patients had the median survival time of 8 months. **Conclusion** Gastric cancer presenting initially with bone metastases is infrequent. On the one hand, its primary focus is too surreptitious to be diagnosed and its clinical manifestations, diagnosis and treatment methods have its own characteristics, on the other hand, it has better prognosis than common gastric cancer with bone metastases after aggressive treatments.

【Key words】 gastric cancer; bone metastasis

胃癌是我国最常见的消化道肿瘤之一, 其发病率和死亡率均居国内恶性肿瘤的第 2 位^[1]。胃

癌的淋巴结转移和腹膜转移较为常见, 骨转移发生率相对较低, 胃癌骨转移作为首发症状者更为少见。本文选取了 24 例以骨转移为首发症状的胃癌患者, 对其临床特征进行分析, 以期加深对胃癌骨转移的认识, 有助于提高胃癌的诊疗水平。

第一作者: 郑琪(1979-), 男, 陕西省西安市人, 副主任医师, 肿瘤学博士。研究方向为肿瘤的综合治疗。手机: 18092360364; E-mail: snowpinezq@163.com

1 研究方法

收集西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院内一科 2013~2016 年中胃癌病例,共筛选出 24 例以骨转移为首发症状的患者。所有患者均经胃镜活检病理证实为中或低分化腺癌,胃体癌 12 例,胃窦癌 10 例,胃-食管结合部癌 2 例。

2 结果

对于收集的 24 例患者的临床资料进行汇总,从性别、年龄、病灶特点、诊断、治疗和预后等方面分析其临床特点,列表如下。

24 例患者中男性 16 人,女性 8 人,年龄最长者 73 岁,最小者 45 岁,平均年龄 61 岁;所有患者均为初次发现,未接受手术的患者,临床分期均为 cTxNxM1,IV 期;4 例患者为单发骨转移,20 例患者为多发骨转移(超过 2 个骨转移病灶);4 例患者发病部位为骨盆(髌骨,髌臼),另外 20 例患者为多发转移,转移部位包括脊柱(胸椎、腰椎)、肋骨和肩胛骨;所有患者均出现转移部位的疼痛,4 例患者出现病理性骨折,2 例高血钙;2 例患者出现转移侧(右髌骨)肢体的肿胀,4 例患者无法正

常行走,无截瘫发生;24 例患者中 4 例仅查见骨转移,另外 20 例患者中均合并胃周淋巴结或腹膜后淋巴结转移,6 例合并肝转移,6 例合并肺转移;所有患者均经胃镜活检证实为胃腺癌,其中 20 例患者经 ECT 诊断为骨转移,4 例患者经 PET/CT 检查确诊骨转移;1 例患者骨转移部位穿刺活检为腺癌,与胃原发部位腺癌证实为同一来源,其余病例因骨转移部位活检困难或其它原因未能取得病理结果;确诊后所有患者均接受了止痛和支持治疗,并且使用唑来膦酸抑制骨转移,1 例右髌骨巨大转移瘤(图 1)接受了动脉灌注栓塞化疗,其余患者接受了骨转移灶局部放疗(一般采取大分割方案,DT 3Gy×10 次或 DT 4Gy×8 次)和静脉化疗(化疗 4~6 周期,方案选用 DCF[多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶]或 DOF[多西他赛+奥沙利铂+氟尿嘧啶]);通过电话随访,患者最短的生存期为 6 月,生存期最长的患者 18 月,中位生存期为 8 月。

表 1 24 例胃癌骨转移患者临床特征

临床特征	人数	比例(%)	
性别	男	16	66.7
	女	8	33.3
年龄	≤60 岁	10	41.7
	>60 岁	14	58.3
骨转移数量	单发	4	16.7
	多发	20	83.3
骨转移部位	骨盆	4	16.7
	脊柱	15	62.5
	肋骨	10	41.7
	肩胛骨	5	20.8
临床症状	疼痛	24	100
	骨折	4	16.7
	高血钙	2	8
其他转移部位	淋巴结	20	83.3
	肝脏	6	25
	肺	6	25
	诊断	ECT	20
	PET/CT	4	16.7
治疗	止痛	24	100
	放化疗	22	91.7
	介入	1	4.2
生存期	≤12 月	20	83.3
	>12 月	4	16.7

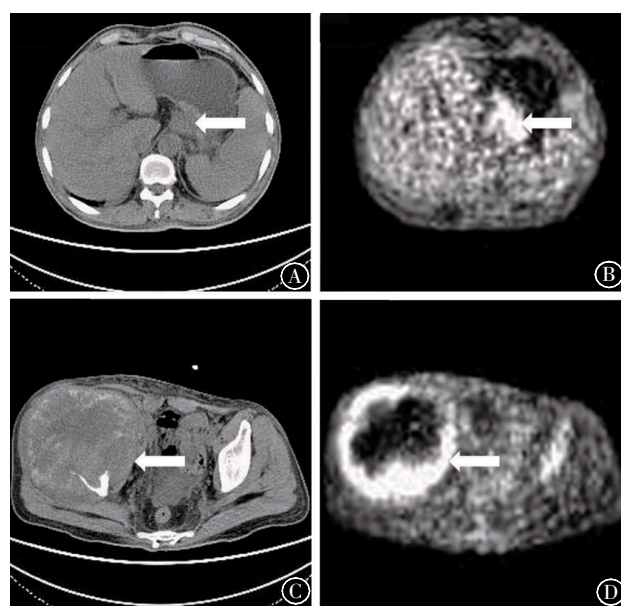


图 1 1 例 49 岁男性的贲门癌髌骨转移。(A) CT 平扫所示,贲门区(箭头所指)明显增厚;(B) PET 影像所示,贲门区可见放射性核素高摄取(箭头所指);(C) 右侧骨盆可见不规则软组织影(箭头所指),右侧髌骨可见明显溶骨性破坏;(D) 右侧骨盆包块可见环形放射性核素高摄取(箭头所指)。

3 讨论

胃癌骨转移文献报道临床检出率仅为 3.8%^[2],但实际上并不少见,尸检的检出率为 13.4%^[3]。但是,以骨转移为首发症状的胃癌非常少见,国内文献报道其发生率仅为 0.25%^[4]。胃癌最常见的骨转

转移部位为脊柱(77.3%)、骨盆(41.2%)和肋骨(35.1%)^[5]。本研究中,4例PET/CT确诊的病例为孤立骨转移,均为髌骨或髌臼转移;另外20例为骨ECT发现的多发骨转移,脊柱、肋骨等骨骼均有累及。本研究中的胃癌骨转移以多发为主,单发较少。

胃癌发生骨转移的机制并不完全清楚。Lenhert等从“种子与土壤”学说出发,认为胃黏膜的血供十分丰富,使得肿瘤细胞非常容易通过血道发生骨转移^[6]。Batson认为,当胸内或腹内压力的增高,胃癌细胞通过椎旁静脉窦转移至脊椎^[7]。另外,胸导管也被认为是胃癌转移至骨的路径之一^[8]。胃癌发生骨转移的途径包括:门脉系统-肝脏-体循环、第四站淋巴-胸导管-体循环、门脉系统-奇静脉间交通支-体循环、第四站淋巴结-奇静脉-体循环、门静脉奇静脉系统-脊柱静脉等^[9]。国内专家还总结了胃癌骨转移的高危因素:年轻、低分化腺癌、Borrmann III型、浸润深度为T3/T4、多发淋巴结转移、多发远处转移等^[9]。

胃癌骨转移的临床表现与骨转移部位有关,主要表现为转移部位的骨痛和活动受限,个别患者可发生病理性骨折、高钙血症等。本组患者中4例患者骨转移部位发生在骨盆,因下肢疼痛和活动受限就诊;骨转移发生在脊柱(胸腰椎)的患者15例,4例发生病理性骨折,但无明显脊髓压迫症状或截瘫发生;另外,肩胛骨转移5例,肋骨转移10例,多表现为局部疼痛,无病理性骨折。

胃癌通常表现为其原发部位的症状,如胃区疼痛,食欲不振,呕吐,或体重减轻,表现为转移灶症状者并不多见。以骨转移症状为首表现的胃癌患者,往往因为转移灶部位的疼痛就诊,缺少消化道症状,容易被误诊为骨关节疾病或骨肿瘤,忽视了骨转移来源于胃的可能性。本组病例中2例分别在外院诊断为骨肿瘤和骨关节炎。1例49岁男性患者,初期仅表现为右下肢髌关节部位疼痛和肿胀,曾在外院误诊为“骨肉瘤”,并给予异环磷酰胺和表柔比星的联合化疗1周期,但效果不佳。随后的PET/CT检查发现,患者右侧髌骨区核素高摄取的巨大病灶及骨质破坏,同时贲门区也发现了核素高摄取的占位性病变(图1),分别给予髌骨转移瘤穿刺活检和胃镜活检,病理均提示为腺癌,其他部位未见可疑病灶,故诊断为胃癌骨转移。另1例患者以右髌关节疼痛就诊,在外院一直

按关节炎治疗,后行PET/CT才发现右髌关节高代谢病灶和胃窦占位,胃镜活检提示为腺癌,诊断为胃癌骨转移。

X线、CT很难在骨转移发生的早期准确发现病变,而全身骨扫描(ECT)可一次性、全面地检查全身骨骼,并且在骨骼病变的早期(即功能代谢改变的阶段)发现骨质的异常,因而是目前早期发现胃癌骨转移的主要方法之一。另外,PET/CT对胃癌骨转移的诊断也具有不可忽视的优势,本研究中有4例患者为孤立性骨转移,原发胃癌症状不明显,但PET/CT准确地发现了原发和转移病灶的位置,为进一步病理活检和最终确诊奠定了基础。

胃癌骨转移治疗目的主要是控制转移灶,预防新转移灶,减轻疼痛,防止病理性骨折。局部的单发骨转移灶,特别是引起疼痛者,给予足够剂量的姑息性放疗即可以达到满意的效果。全身多处骨转移伴全身疼痛的患者,可行放射性核素内照射治疗。药物治疗以双膦酸盐类药物为主,其中唑来膦酸可选择性地抑制破骨细胞活性,无论对溶骨性或是成骨性骨转移疗效均较好。对于骨转移瘤体积较大、血供丰富者,也可选择性地给予介入栓塞化疗。本组患者中1例右髌骨巨大肿瘤患者,行介入治疗后下肢疼痛和肿胀得到了明显缓解。其余骨转移患者经过了综合治疗,骨痛也得到了有效地缓解。

胃癌的常见转移部位为淋巴结和腹膜,肝脏、肺也是常见转移部位。胃癌发生骨转移常常预示着其他内脏转移即将出现或已经存在。文献报道,胃癌骨转移患者中95.7%为内脏转移同时伴有骨转移,4.3%为单独骨转移而不伴有其他部位转移^[10]。本研究中的病例确诊时多数患者(20/24)出现了除骨转移以外的组织和脏器转移。所以,为了控制病情进展,延长生存期,治疗中必须兼顾转移灶和原发灶。在骨痛缓解、体质改善、无化疗禁忌时尽快开始姑息性化疗。治疗方案、药物剂量及疗程的确定应依据胃癌的治疗指南合理选择,并辅以最佳支持治疗。

胃癌骨转移患者的预后相对较差。早期的一项回顾性研究指出,胃癌骨转移平均生存期不到5个月,最长的生存时间是42月^[11]。另一项研究指出,胃癌骨转移患者确诊后的1年生存率仅为9.7%,其中位生存期100天^[12]。2017年的一项研究认为,KPS<80分、合并骨髓转移、骨转移后未全

身化疗、肿瘤标志物 CA199 升高是胃癌骨转移患者独立的不良预后因子^[13]。不过,单纯骨转移的患者预后一般优于肺转移和肝转移的患者^[10],可能是因为骨转移的症状出现较早,对生命威胁较小,且骨转移相对内脏转移更容易得到控制。

本组病例中 4 例患者为单纯骨转移,治疗后生存时间较长,均超过了 12 月,另外 20 例合并有淋巴结和脏器转移,生存期相对较短,所有患者的中位生存期为 8 个月,较文献报道的生存期长(图 2)。分析其原因,首先,本研究中所有患者均以骨转移症状作为首发临床表现,未出现消化道出血、梗阻、腹水等严重并发症,确诊时身体状况相对较好,对抗肿瘤治疗耐受性好;其次,本研究中合并内脏转移(肝、肺)者仅为 12 例,且内脏转移瘤体积较小,数量较少,其余患者为单纯骨转移或合并淋巴结转移,确诊时肿瘤对患者的进食和营养状况影响不明显,故生存期可能较长;再次,文献报道中的胃癌骨转移,既包括以骨转移为首发症状的患者,也包括已经确诊胃癌内脏转移后出现骨转移的患者,且以后者居多,胃癌内脏转移后合并骨转移的患者,往往经过了手术、放疗或化疗,身体状况较差,且容易出现耐药,即使给予积极治疗也难以获得良好的效果,所以生存期较短。

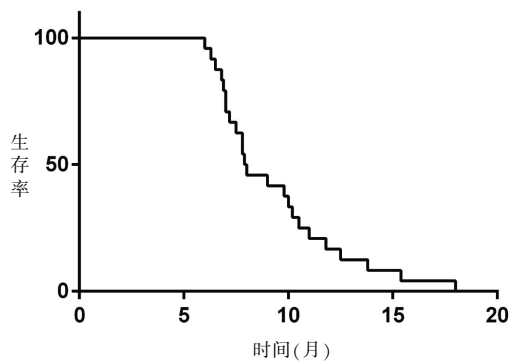


图 2 24 例胃癌骨转移患者的生存曲线

综上所述,以骨转移为首发症状的胃癌在临床上少见,其临床表现不典型,容易误诊为骨关节疾病或骨肿瘤。因此,临床上对胃癌患者出现的骨痛应提高警惕,对于骨转移癌患者也应该考虑到胃来源的可能性。一旦确诊为胃癌骨转移,需要及时

采取综合治疗方案,以期减轻症状,延长生存时间。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Turkoz FP, Solak M, Kilickap S, et al. Bone metastasis from gastric cancer: the incidence, clinicopathological features, and influence on survival [J]. J Gastric Cancer, 2014, 14(3): 164-172.
- [3] Nisidoi H, Koga S. Clinicopathological study of gastric cancer with bone metastases [J]. GanTo Kagaku Ryoho (in Japanese), 1987, 14 (5 Pt 2): 1717-1722.
- [4] 刘新义,王平辉,何长清等.以骨转移为首发症状的胃癌临床特点及其诊治经验 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2000, 5(3): 219-222.
- [5] 钟华强,张慧卿,芦珊,等.胃癌骨转移 97 例临床病理分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(5): 373-377.
- [6] Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ. Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa. A morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma [J]. Gastroenterology, 1985, 89: 939-950.
- [7] Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases [J]. Clin Orthop Relat Res, 1995, (312): 4-9.
- [8] Yamamura Y, Kito T, Yamada E. Clinical evaluation of bone and bone marrow metastasis of gastric carcinoma [J]. Jpn J Gastroenterol Surg, 1985, 18: 2288-2293.
- [9] 张高嘉,王俊锋,李万荣,等.胃癌骨转移的临床特点 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(9): 457-459.
- [10] 范志松,邢栋,左静,等.胃癌骨转移患者临床病理特征及预后影响因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(11): 79-83.
- [11] Kobayashi M, Araki K, Matsura K, et al. Early gastric cancer giving rise to bone and brain metastases -- a review of the Japanese literature [J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49: 1751-1754.
- [12] Nakamura K, Tomioku M, Nabeshima K, et al. Clinicopathologic features and clinical outcomes of gastric cancer patients with bone metastasis [J]. Tokai J Exp Clin Med, 2014, 39(4): 193-198.
- [13] 寇芙蓉,陆明,龚继芳,等.146 例胃癌骨转移患者特征及预后因子的单中心分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(12): 594-599.

收稿日期(2018-12-10)