·病例报告·

胃癌合并系统性红斑狼疮老年患者1例的诊治经验及文献复习

余洁[1],曲璇[2],刘晓红[2],葛楠[2*]
(中国医学科学院北京协和医院:[1]内分泌科,[2]老年医学科,北京 100730)

【关键词】 老年人;系统性红斑狼疮;胃癌;共病
【中图分类号】 R735.2;R592 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.015

1 临床资料

患者男性,63岁,因"食欲下降、消瘦4个月"于2015年7月13日收入北京协和医院老年示范病房。患者4个月来无诱因出现食欲下降、食量减少,体质量下降4 kg,伴乏力,无发热、腹痛等不适;1个月前胃镜检查发现:胃小弯侧巨大不规则黏膜隆起,约5 cm;病理诊断低分化腺癌(印戒细胞癌为主)。超声内镜提示病变突破肌层至浆膜层,浆膜层尚连续,腹腔未见肿大淋巴结。胸腹增强CT未见淋巴结及远处转移表现。病程中,否认发热、皮疹、关节痛,否认脱发、光过敏,否认口腔、外阴溃疡。既往体健。1位哥哥因胃癌去世。

入院查体 体温36.4℃,脉搏78次/min,呼吸频率18次/min,血压125/76 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体质量指数23 kg/m^2。皮肤黏膜未见出血点,心肺检查无异常;腹软,肝脾肋下未及,无压痛及包块;双下肢无水肿。

入院后完善检查检验 血常规:血小板20×10^9/L(100×10^9~350×10^9/L),白细胞3.14×10^9/L(3.5×10^9~9.5×10^9/L),中性粒细胞绝对值1.81×10^9/L(2.0×10^9~7.5×10^9/L),血红蛋白126 g/L(120~160 g/L);患者既往血常规正常。尿常规+尿沉渣、24 h尿蛋白均正常。血生化:白蛋白25 g/L(45~55 g/L),余正常。D-二聚体(D-Dimer)0.91 mg/L纤维蛋白原当量单位(fibrinogen equivalent unit,FEU)(0~0.5)↑,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)18 mm/h(0~15 mm/h)↑,补体C3 0.482 g/L(0.73~1.46 g/L)↓,补体C4 0.066 g/L(0.1~0.4 g/L)↓,抗核抗体(antinuclear antibody,ANA)18项:ANA(+)S1:1280(<1∶40),抗双链DNA抗体间接免疫荧光法(double-stranded DNA indirect immunofluorescence,ds-DNA-IF)(+)1∶20(<1∶5),抗核糖体抗体(ribose nucleoprotein,rRNP)(++++)(阴性-<15);抗可溶性抗原(extractable nuclear antigen,ENA)抗体:(印迹法)抗干燥综合征抗体(sjogren's syndrome antibdy,SSA)60 ku,(印迹法)抗rRNP抗体38/16.5/15 ku;抗人球蛋白试验+分型:免疫球蛋白G(++)(阴性);狼疮抗凝物(lupus anticoagulant,LA)1.75↑(≤1.2),高敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)、免疫球蛋白3项(-)、抗心磷脂(anticardiolipin,ACL)抗体(-)、抗β2糖蛋白Ⅰ抗体(anti-β2-glycoprotein Ⅰ antibody,β2GPⅠ)(-)。骨髓涂片:增生尚可,粒细胞∶红细胞=2.37∶1,全片计数巨核细胞57个,分类50个,其中颗粒巨细胞49/50,裸巨细胞1/50,血小板少见。双下肢深静脉B超:双下肢肌间静脉血栓形成。

诊断 胃癌,营养不良,低白蛋白血症,双下肢肌间静脉血栓形成,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)。

治疗及随访 入院第15天,组织多科会诊。基本外科、肿瘤内科意见:胃窦低分化腺癌、印戒细胞癌诊断明确,目前无远处转移,局部病灶,应首选手术切除;但合并SLE,目前血小板过低,手术风险大,若患方积极要求手术治疗,术前使血小板升至>50×10^9/L,方可考虑手术。风湿免疫科意见:SLE可能,免疫性血小板减少性紫癜(immune thrombocytopenic purpura,ITP)不除外;考虑血小板下降与结缔组织病有关。老年医学科意见:根据美国老年医学会2013年发表的共病诊疗指导原则,若2种疾病在治疗上相互矛盾,不宜按专病指南进行,应抓主要矛盾,查阅不多的病例报告后,考虑到SLE可能是胃腺癌的并发疾病,胃癌切除是主要治疗。与家属充分沟通后,坚决要求手术治疗。随后进行术前准备,并于基本外科行手术治疗。8月2日开始人免疫球蛋白10 g×2 d至20 g×3 d,输注血小板2个治疗量,加用泼尼松20 mg/d,监测血小板升至95×10^9/L。8月7日于全麻下行剖腹探查+粘连松解+胃癌切除术(毕Ⅰ式吻合)。手术病理回报:胃低分化腺癌,部分印戒细胞癌,分期:pT3N2M0,ⅢA期。术后患者入ICU,第3天下地活动突发呼吸困难,伴血氧饱合度、血压下降,血气分析Ⅰ型呼吸衰竭,D-Dimer明显升高,螺旋CT肺动脉造影(CT pulmonary angiography,CTPA)示双侧肺动脉栓塞,诊断急性肺栓塞,因大手术后3 d,存在溶栓相对禁忌证,遂予普通肝素静脉泵入维持活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)60~70 s,同时予气管插管接呼吸机辅助呼吸,去甲肾上腺

收稿日期:2017-09-09;修回日期:2017-10-15
通信作者:葛楠,E-mail:genan32@163.com

素静脉泵入维持循环,5 d后拔除气管插管,转回老年科病房。1个月后出院。

(1)化疗:术后行6疗程辅助化疗[奥沙利铂联合替吉奥方案(SOX)1疗程,奥沙利铂联合卡培他滨方案(XELOX)5疗程]。(2)抗凝:肝素逐渐过渡至华法林,再至拜瑞妥20 mg/d,1年后停用抗凝治疗。(3)SLE治疗:术后口服泼尼松20 mg/d、他克莫司1 mg,2次/d,逐渐减量至泼尼松5 mg/d,羟氯喹0.3 g/d维持治疗。术后第3天复查抗ds-DNA(-),抗rRNP抗体(-);术后1年复查ANA 18项:ANA(+)S1:160,余均(-);抗ENA谱、Coombs试验、LA均(-);补体2项:C3 0.663 g/L↓,C4 0.119 g/L。期间监测血小板98×10^9~109×10^9/L,白细胞3.2×10^9~3.5×10^9/L,血红蛋白正常。术后18个月随访,未见胃癌复发及转移,血常规基本正常,患者躯体功能及日常生活活动功能良好,近半年体质量增加6 kg。

2 讨 论

胃癌合并SLE较少见,检索北京协和医院近年来收治的胃癌合并SLE病例,病例资料相对完整的共4例,检索Pubmed及万方医学数据库中胃癌合并SLE中英文文献,病例资料相对完整的有10例。多数胃癌发生在SLE之后数年[1-7],如本例中二者同时发生或相隔1年以内发生者文献仅有4例报道[8-11],协和医院收治病例中另有1例。

上述14例患者中,女10例,男4例,中位SLE确诊年龄42岁,中位胃癌确诊年龄42.5岁;>65岁老年患者2例,均为男性。胃癌合并SLE的临床表现多种多样:胃癌方面可无任何表现,或大部分表现为上腹不适、上腹痛、餐后饱胀[8,9],少部分表现为恶心、呕吐、体质量下降[7],与仅有胃癌的患者临床表现无显著差异;SLE方面的表现包括发热、血尿、蛋白尿、多浆膜腔积液、血细胞减少等[7-9],与仅有SLE的患者无显著差异。文献中尚无胃癌合并SLE仅表现为血小板减少的病例报道。确诊胃癌时SLE的病情多处于活动期,在胃癌与SLE同期诊断的6例患者中,5例SLE病情评估为活动。多数病例行胃癌手术治疗,同时予激素及免疫抑制剂或单用激素治疗SLE。14例患者中,6例患者胃癌的病理类型为低分化腺癌,5例为类癌或神经内分泌肿瘤,其余3例为腺癌。

SLE与胃癌的关系尚未完全阐明,推测机制可能如下。一方面,SLE患者发生肿瘤的风险增加,可能与疾病本身及免疫抑制治疗造成的免疫缺陷相关[12,13],也有文献报道与免疫抑制剂特别是环磷酰胺的使用相关[14]。这种情况一般SLE诊断在先,在随访过程中发现胃癌,二者诊断年限相距数年或更长。另一方面,肿瘤激发免疫异常,表现为多种类风湿病变如炎性肌病[15]、关节炎[16,17]、血管炎[18]、SLE[19,20]等;治疗肿瘤后,免疫相关疾病可改善[8,11,17,21]。这种情况一般肿瘤发生在SLE之前或二者同时发生,或者因免疫病治疗效果差而进一步检查发现肿瘤。个案报道胃癌合并SLE继发肾病综合征者,在行胃癌根治术后肾病综合征随之好转[8]。此为支持本例患者手术治疗的原因之一,且本例患者术后复查自身抗体大部分转阴,在小剂量激素及免疫抑制剂治疗下血小板及白细胞基本正常,也进一步支持这一观点。

另外,患者入院时胃癌分期为进展期,需限期手术,但血小板极低,为手术禁忌,二者矛盾突出。按照共病诊治流程,询问该患者首要医疗愿望,患者希望积极手术治疗。进一步评估目前治疗方案的证据及可行性。丁文贤等分析了83例不同手术方式治疗老年胃癌患者预后,提示对老年胃癌患者应争取行根治性切除术,以延长生存期[22]。同时考虑到SLE可能是胃腺癌的并发疾病,胃癌切除是主要治疗。且临床可使用人免疫球蛋白(静脉注射)、输注血小板等方法迅速提升血小板,为手术争取机会。再次与患者沟通病情后确定患者的强烈手术意愿,从而确定治疗计划。

值得一提的是,患者在手术后第3天发生肺栓塞,文献中亦有1例类似病例报道[2]。分析患者肺栓塞高危因素与腺癌、LA升高、输注血小板,术后卧床,以及术后犹豫SLE的血小板减少未进行预防性抗凝治疗相关。该病例中对于术后血栓栓塞风险估计不足,导致出现血栓及肺栓塞,所以对于老年高风险手术患者采用手术医师与老年科医师共管模式较会诊更好,而目前的医院管理结构暂不支持此种模式。

【参考文献】

[1] Jabr FI. Gastric carcinoid in a patient with systemic lupus erythematosus and hypothyroidism[J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38(10): 1104. DOI: 10.1080/00365520310005947.

[2] Papadimitraki E, de Bree E, Tzardi M, *et al*. Gastric carcinoid in a young woman with systemic lupus erythematosus and atrophic autoimmune gastritis[J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38(5): 477-481. DOI: 10.1080/00365520310001734.

[3] Usluogullari AC, Afsar B, Elsurer R, *et al*. Gastric carcinoid tumour: occurrence in a systemic lupus erythematosus patient with end-stage renal disease[J]. Lupus, 2007, 16(7): 537-538. DOI: 10.1177/0961203307079302.

[4] Oshima T, Okugawa T, Hori K, *et al*. Successful endoscopic submucosal dissection of gastric carcinoid in a patient with autoimmune gastritis and systemic lupus erythematosus[J]. Intern Med, 2012, 51(10): 1211-1213. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7077.

[5] 张忱莉. 系统性红斑狼疮合并胃癌1例[J]. 临床军医杂志, 1992, 2(3): 63.
Zhang CL. A case of systemic lupus erythematosus complicated with gastric cancer[J]. Chin J Med Officer, 1992, 2(3): 63.

[6] 徐承棉. 系统性红斑狼疮合并胃癌一例[J]. 临床内科杂志, 1999, 16(5): 274.
Xu CM. A case of systemic lupus erythematosus complicated with gastric cancer[J]. J Clin Intern Med, 1999, 16(5): 274.

[7] 董贵红. 系统性红斑狼疮合并胃癌1例[J]. 中华腹部疾病杂志, 2001, 1(2): 165.
Dong GH. A case of systemic lupus erythematosus complicated with gastric cancer[J]. Chin J Celiopath, 2001, 1(2): 165.

[8] Shimoda T, Matsutani T, Yoshida H, *et al*. A case of gastric cancer associated with systemic lupus erythematosus and nephrotic syndrome[J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2013,

110(10): 1797 - 1803.

[9] Haroon N, Aggarwal A, Garg N, *et al*. An unusual case of systemic lupus erythematosus mimic: disseminated gastric signet ring cell carcinoma[J]. Indian J Med Sci, 2006, 60(12): 520 - 522.

[10] Docker D, Marx U, Braun B. Gastric neuroendocrine tumors in a woman with systemic lupus erythematosus [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2010, 135(36): 1723 - 1726. DOI: 10.1055/s-0030-1263306.

[11] Patten SF, Valenzuela R, Dijkstra JW, *et al*. Unmasking the presence of circulating pemphigus antibodies in a patient with coexistent pemphigus, SLE, multiple autoantibodies, and gastric carcinoma[J]. Intern J Dermat, 1993, 32(12): 890 - 892.

[12] Azrielant S, Tiosano S, Watad A, *et al*. Correlation between systemic lupus erythematosus and malignancies: a cross-sectional population-based study [J]. Immunol Res, 2017, 65(2): 464 - 469. DOI: 10.1007/s12026-016-8885-8.

[13] Bernatsky S, Ramseygoldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity[J]. Curr Opin Rheumatol, 2006, 18(2): 129 - 134.

[14] Hsu CY, Lin MS, Su YJ, *et al*. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study[J]. Rheumatology, 2017, 56(4): 620 - 628.

[15] Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, *et al*. Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis[J]. Mod Rheumatol, 2011, 21(2): 178 - 183. DOI: 10.3109/s10165-010-0362-y.

[16] Papagoras C, Kountouras J, Brilakis S, *et al*. Rheumatic-like syndrome as a symptom of underlying gastric cancer[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(6): 1029 - 1031. DOI: 10.1007/s10067-006-0268-4.

[17] Nagasawa K. Rheumatic manifestations in paraneoplastic syndrome[J]. Intern Med, 2000, 39(9): 685.

[18] Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, *et al*. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases[J]. J Rheumatol, 2008, 35(2): 294.

[19] 苏清芳, 曾玮, 吴广明. 28例副肿瘤风湿综合征的临床分析及文献复习[J]. 癌症进展, 2015, 13(4): 448 - 451. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2015.13.04.22.
Su QF, Zeng W, Wu GM. Clinical analysis and literature review of 28 cases of paraneoplastic rheumatic syndromes[J]. Oncol Progr, 2015, 13(4): 448 - 451. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2015.13.04.22.

[20] 张文, 刘晓萍, 史群, 等. 以风湿病症状为突出表现的恶性肿瘤28例临床分析[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2007, 1(2): 180 - 184. DOI: 1673-8705(2007)02-0180-05.
Zhang W, Liu XP, Shi Q, *et al*. Clinical analysis of 28 cases of paraneoplastic rheumatic syndromes [J]. Chin J Allerg Clin Immunol, 2007, 1(2): 180 - 184. DOI: 1673-8705(2007)02-0180-05.

[21] Sanatani MS, Lazo-Langner A, Al-Rasheedy IM. Cisplatin and short-term 5-Fluorouracil infusion for paraneoplastic microangiopathic hemolytic anemia in gastric cancer: a case report and review of the literature [J]. Case Reports Oncolog Med, 2013(5): 594787. DOI: org/10.1155/2013/594787.

[22] 丁文贤, 王笃杰, 邢汉飞, 等. 不同手术方式治疗老年胃癌预后分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(1): 102 - 103. DOI: 1674-3474(2012)01-0102-0.
Ding WX, Wang DJ, Xing HF, *et al*. Prognostic analysis of different surgical treatments for elderly patients with gastric cancer[J]. J Chin Pract Diagn Therap, 2012, 26(1): 102 - 103. DOI: 1674-3474(2012)01-0102-0.

(编辑: 兆瑞臻)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010 - 66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlndqg@mode301.cn