



消化道肿瘤

多学科协作诊疗病例

主 编 戴广海 黎 功 贾宝庆



科学出版社

消化道肿瘤多学科协作诊疗病例

戴广海 黎 功 贾宝庆 主编

科 学 出 版 社

内 容 简 介

本书总结了精准医学与肿瘤 MDT 专业委员会多位专家在临床实践中遇到的消化道肿瘤的真实病例 16 例,病例分析过程中邀请多学科医生进行综合讨论,汇集内科、外科、影像、放疗、病理等相关学科专家的集体智慧,病例讨论结束后,附有诊疗过程中遇到的问题的总结或最新指南,对临床有较强的指导意义。

本书适合各级医院肿瘤科医师和从事肿瘤相关研究工作人员参考使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

消化道肿瘤多学科协作诊疗病例 / 戴广海, 黎功, 贾宝庆主编. — 北京: 科学出版社, 2018.9

ISBN 978-7-03-058851-7

I. ①消… II. ①戴… ②黎… ③贾… III. ①消化系肿瘤 - 诊疗 - 病案 IV. ① R735

中国版本图书馆CIP数据核字 (2018) 第214316号

责任编辑: 丁慧颖 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 吴朝洪

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市春园印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年9月第 一 版 开本: 787 × 1092 1/16

2018年9月第一次印刷 印张: 12 3/4

字数: 290 000

定价: 108.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《消化道肿瘤多学科协作诊疗病例》编写人员

主 编 戴广海 黎 功 贾宝庆

副主编 (按姓氏汉语拼音排序)

戈 伟 金 帅 李 明 吕 瑶 谢晓冬

张 俊 张 涛 张 燕 张小田 张艳桥

周爱萍

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

戴广海 邓文宏 丁震宇 高振林 戈 伟

龚 威 侯 涛 金 帅 黎 功 李 斌

李 明 李春梅 林振宇 刘 慈 刘 静

卢 欣 吕 瑶 马进安 马守成 苗 政

明平坡 上官诚芳 舒清明 苏 丹 孙 亮

孙德聪 孙凌宇 王 畅 王 湘 王剑杰

吴春楠 吴海涛 肖 毅 谢宝君 谢晓冬

杨冬冬 杨天宁 游 燕 俞 悦 曾 智

詹天成 张 峰 张 俊 张 涛 张 燕

张 扬 张纯慧 张德均 张艳桥 赵 辞

赵 达 赵 林 郑红美 郑宏群 郑永法

周爱萍

前 言

2016年3月5日，中国研究型医院学会精准医学与肿瘤MDT专业委员会（PMOC）在北京成立，目前拥有委员326名，来自肿瘤外科、内科、病理科、影像诊断等多个专业，委员分布于全国28个省市。作为国内第一个精准医学和肿瘤MDT的二级学会，在成立一年多的时间，这个年轻、向上、富于创新的组织以“精准、合作、共赢”为宗旨，以“推广精准医学理念，普及规范MDT实施”为主要任务，先后成立了中南地区、东北地区两个临床研究学组，开展了10余项多中心大型临床研究；成立了乳腺癌专病学组、肺癌专病学组以及青委会，并以“论道-践行”为主题模式在全国各地进行MDT巡回交流，截至目前已进行全国30余站学术交流，纵跨大江南北，横贯祖国东西，并经过严格标准考核先后授予多家医院为MDT推广示范基地和MDT推广基地，以星星之火必将燎原之态势使精准医学和肿瘤MDT在中国大地上生根发芽、茁壮成长。

明道笃行，聚力求新。在全国MDT交流站期间，很多经典、疑难、危重、罕见的病例给我们留下了深刻的印象，带来了许多思考和启发，相关各个学科的交流、点评也受到了与会者的一致好评。正是基于此，2018年我们第一次将其中的消化道肿瘤病例汇集成册，将诊疗的分析、思路、决策、结果翔实地展现，将现场讨论的精彩内容呈现给读者，并总结每个病例诊治过程中的经验和教训。病例是最好的老师，也是最好的临床经验和启示，期望本书能给广大肿瘤医务工作者提供帮助，提供临床诊疗思路，更好地为肿瘤患者制订最佳治疗决策。

本书的出版工作获得了专委会各个基地的大力支持，相关基地领导、编者认真对病例讨论内容进行编审，在此一并表示感谢。

精准医学正处于迅猛发展阶段，肿瘤治疗日新月异，昨日的病例治疗方案在今日看来有些已经不是最佳，因此还希望广大读者以发展的眼光来看待这些病例。另外，因编者时间和水平有限，病例来自多家医院，本书不完善、不当之处敬请批评指正！

戴广海

2018年3月于北京

目 录

病例 1	以前臂水肿、瘙痒、乏力起病的结肠肿瘤的治疗	1
病例 2	胃癌术后血小板减少症	12
病例 3	结肠癌伴巨大肝转移	24
病例 4	原发灶隐匿的卵巢转移瘤	41
病例 5	肠癌的 MDT 诊疗	52
病例 6	小肠梗阻	61
病例 7	腹水的鉴别诊断及胰腺肿瘤的治疗	74
病例 8	直肠癌术后复发伴乳腺结节	86
病例 9	长期生存的晚期肿瘤	99
病例 10	肺癌合并肝内结节的诊断及治疗思路	115
病例 11	孤立性肺结节的追踪溯源	124
病例 12	肝占位合并纵隔淋巴结肿大	144
病例 13	胃肝样腺癌的 MDT 诊疗	152
病例 14	胃癌术后肠梗阻的营养治疗与化疗协同作战	163
病例 15	晚期结肠肿瘤的 MDT 诊疗	173
病例 16	局部晚期直肠癌 (T4b) 致直肠膀胱瘘合并出血、感染及不完全肠梗阻的 MDT 诊疗	187

病例 1

以前臂水肿、瘙痒、乏力起病的结肠肿瘤的治疗

病 史

患者男性，75岁，主因双前臂水肿、背部瘙痒、乏力2个月，加重1周，于2017年10月1日收入石家庄市第一医院。2个月前无诱因出现双前臂水肿，为指凹性，背部瘙痒，无皮疹，同时伴乏力，以四肢近端为主，下肢重于上肢，活动后胸闷，就诊于河北省老年病医院。胸CT：右肺占位，考虑肺部肿瘤；右侧胸腔积液；中等量心包积液。1周前上述症状加重，伴头部不清晰感，无咳嗽、咳痰及痰中带血，无头痛、呕吐。自发病以来，进食量减少约1/3，大便正常。进行性消瘦，体重2个月下降8kg。

既往史：2型糖尿病10年，口服“二甲双胍0.25克/次，3次/日”，血糖控制尚可。家族中无肿瘤病史。

入院查体：ECOG 3分，贫血貌，周身浅表淋巴结未触及肿大，双肺呼吸音低，心音遥远。腹部未扪及包块，无压痛、反跳痛，肝脾肋下未及。

血清肿瘤标志物（2017-10-1，石家庄市第一医院）：癌胚抗原（CEA）2.21ng/ml，糖类抗原（CA）125 98.01U/ml，神经特异性烯醇化酶（NSE）20.45mg/L，鳞状角蛋白19片段CYFRA21-1 32.44ng/ml，鳞状细胞癌相关抗原、胃泌素释放前体正常。血红蛋白（Hb）73g/L，白蛋白（ALB）34.2g/L，CRP 73.04mg/L。便隐血（+）。

CT引导下肺穿刺（图1-1），待病理检测。

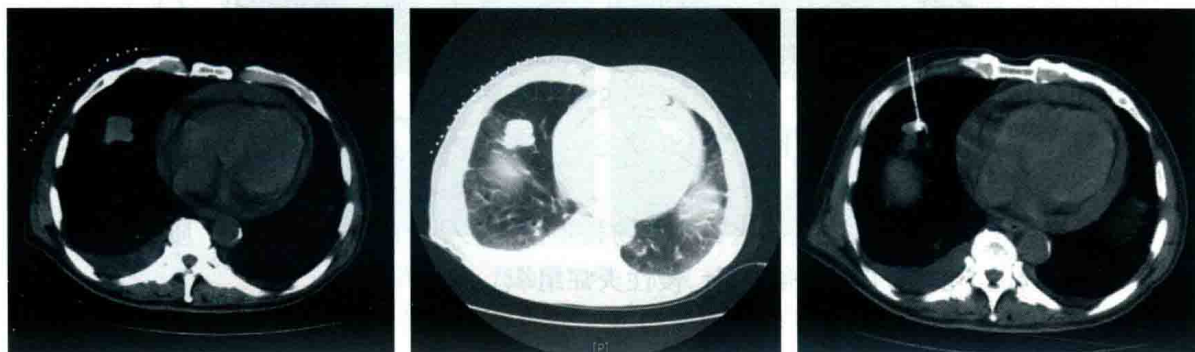


图 1-1 肺部占位、穿刺活检

同时完善头 + 上腹 CT：颅内多发转移；双侧肾上腺增粗，考虑转移；扫描层面见升结肠壁不均匀增厚，大网膜见多发结节，考虑转移（图 1-2）。

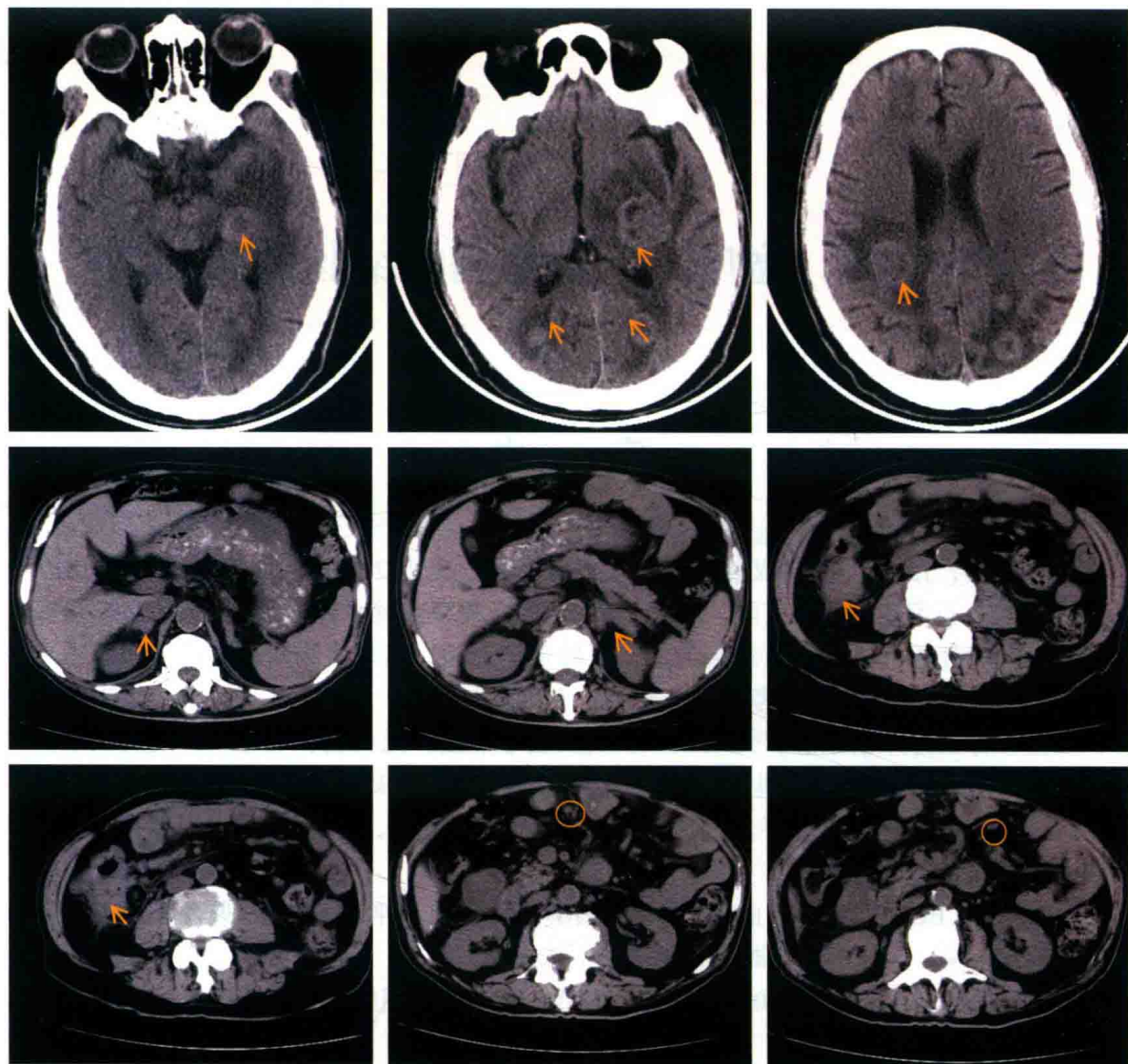


图 1-2 脑部多发转移、双侧肾上腺转移、升结肠壁增厚（上腹）

肺穿刺病理回报：腺癌伴神经内分泌化，考虑来源于肠。免疫组化：CK（+++），Napsin-A（-），TTF-1（-），CK7（++），Syn（弱+），P504S（-），CgA（-），CK20（-），CDX-2（+++），PD-1（小灶+），Ki-67 约 85%+（图 1-3）。

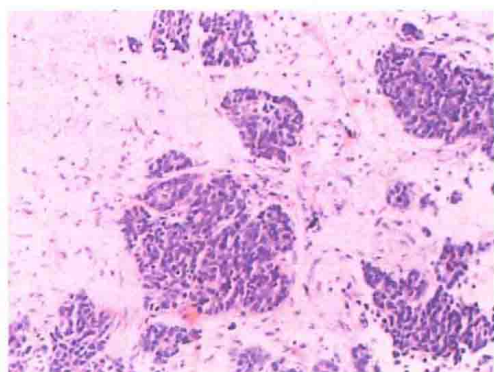
基因检测：RAS/BRAF 野生型，MSI 稳定。

进一步完善如下检查。

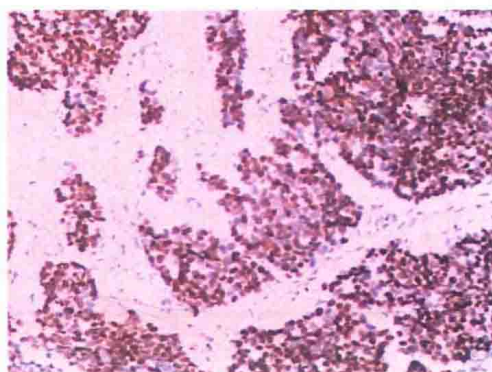
肠镜：进镜 80cm 升结肠近肝区，可见肠黏膜充血，见隆起溃疡性病变，质脆，易出血，管腔狭窄，内镜不能通过。咬检病理：慢性炎症组织。

补充下腹部 + 盆腔 CT：升结肠异常改变，考虑结肠癌伴大网膜转移，周围多发小淋巴

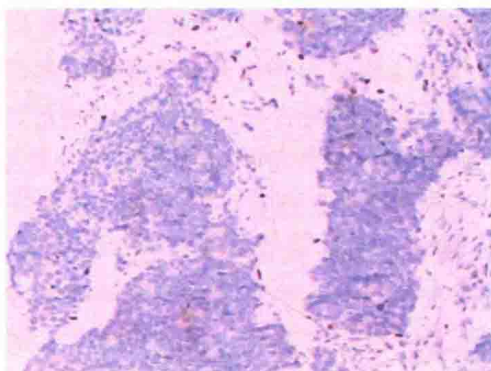
结，考虑转移（图 1-4）。



HE($\times 100$)



CDX-2 ($\times 100$), 阳性, 肠源性标志物



TTF-1 ($\times 100$), 阴性, 肺源性

图 1-3 肺穿刺病理

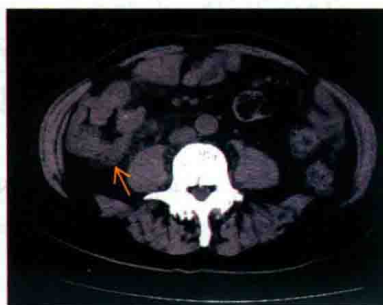
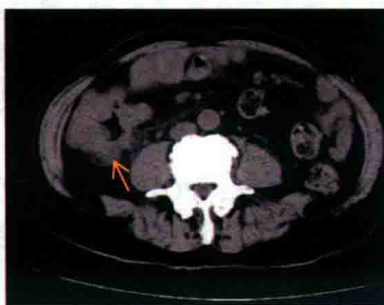
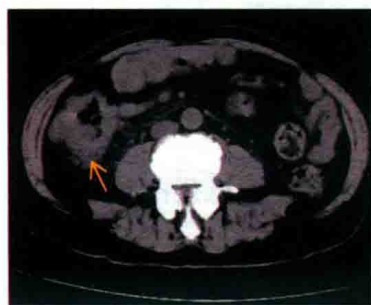


图 1-4 升结肠壁增厚（下腹 + 盆腔）

四肢肌电图：低频减低、高频增宽。

新斯的明试验：阴性。乙酰胆碱抗体：阴性。

血管彩超：双上肢血管未见血栓。

追问病史：患者曾有腹泻、便秘交替大便习惯改变，无大便形态改变。

多学科专家诊疗

问题 原发灶来源？☐ 结肠 ☐ 肺

病理科专家点评 从细胞形态学分析为上皮性，免疫组化结果示肺源性的 TTF-1、Napsin-A 表达阴性，代表肠源性的 CDX-2 表达阳性，所以首先考虑肠来源。同时 Syn 表达弱阳性，提示存在神经内分泌化。腺癌与神经内分泌瘤两者起源不同，腺癌起源于腺上皮，神经内分泌肿瘤起源于肽能神经元和神经内分泌细胞，细胞形态不同，免疫表达不同，诊断神经内分泌肿瘤需要符合神经内分泌肿瘤的细胞形态，免疫组化 CD56、Syn、gCgA 三者中至少一种呈阳性表达，且标记阳性细胞至少占 10%，故可除外神经内分泌肿瘤。

影像学专家点评 头+胸+腹部+盆腔 CT：脑实质内可见多发类圆形等及稍高密度影，边缘尚清，最大径约 2.8cm，周围可见低密度水肿带。右肺中叶可见软组织结节，最大径 2.6cm，浅分叶，边缘欠光滑。双侧肾上腺明显增粗，最厚约 1.2cm，考虑转移。升结肠肠壁明显不均匀增厚，最厚处约 1.4cm，浆膜面毛糙，周围脂肪间隙密度增高，多发高密度条索，周围可见多发小于 1cm 淋巴结，大网膜密度增高，可见多发结节。影像诊断：升结肠癌Ⅳ期、颅内多发转移、肺转移、双侧肾上腺转移、大网膜转移，CT 分期 cT4aN2M1b。

目前诊断：①升结肠癌Ⅳ期、颅内多发转移、肺转移、双侧肾上腺转移、大网膜转移，cT4bN2M1b；②2 型糖尿病。

入院后进行评估及对症处理：营养状况：PG-SGA 6 分，中度贫血，低蛋白血症，予饮食+口服营养素，输注去白悬浮红细胞、人血白蛋白，支持治疗 10d。

问题 下一步治疗？☐ 全身治疗 ☐ 全身治疗+头颅放疗

重症肌无力专家点评 该患者以前臂水肿、背部瘙痒、乏力为首发的临床表现。对前臂水肿，临床上通过血管彩超除外血栓因素，胸部 CT 除外上腔静脉压迫综合征，补充蛋白、利尿后不能缓解，结合资料显示，曾检索到以双下肢水肿或双上肢水肿为首发表现的副癌综合征的报道，考虑该患者双前臂水肿为少见的副癌综合征可能性大。乏力考虑为肌无力综合征的表现，需要与重症肌无力鉴别，前者的乏力表现为近端肌群弱，活动后改善，常伴有腱反射减弱或消失及自主神经症状。后者的乏力表现为活动后加重，晨轻暮重。肌无力综合征的肌电图表现为静止时波幅降低，刺激时波幅剧增，低频刺激运动波幅减低，高频刺激波幅升高，而重症肌无力肌电图表现为低频重复刺激波幅迅速下降，重症肌无力新斯的明试验、乙酰胆碱抗体多阳性。该患者结合乏力的临床表现、

肌电图、新斯的明试验阴性、乙酰胆碱抗体阴性特点，考虑肌无力综合征，该患者乏力症状经营养支持、纠正贫血、低蛋白等治疗后仍不能缓解。故以抗肿瘤治疗为主，如果抗肿瘤治疗有效，副癌综合征临床表现减轻，则佐证诊断。

皮肤科专家点评 该患者背部皮肤瘙痒，影响生活质量，瘙痒的机制主要与外周神经介质（组胺、蛋白酶、P物质、前列腺素）及中枢神经介质（阿片样物质、神经生长因子等）有关，该患者按瘙痒症、过敏等因素处理后效果不佳。考虑副癌综合征，神经源性瘙痒，可在抗组胺药、外用糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂基础上，加用巴喷丁，如果抗肿瘤治疗有效，则佐证诊断。

肿瘤内科专家点评 患者初治时为广泛性转移，属于无法通过局部治疗达到无瘤状态的结肠癌，治疗目的为控制症状。肿瘤位于右半结肠，是Ⅲ/Ⅳ期结直肠癌独立的预后因素，提示预后差。该患者RAS/BRAF野生型，对于靶向药物的选择，认为右半结肠癌不能从抗EGFR靶向治疗中获益或获益微弱，故2017年版美国国立癌症网络（NCCN）指南将抗EGFR的治疗限定在左半结肠癌，但在欧洲肿瘤内科学会（ESMO）中，在以缩瘤为目的时，为EGFR单抗保留了选择地位，但不是首选。根据2017版NCCN指南，对不适合高强度化疗者，建议化疗±贝伐单抗，或者MSI-H，可选择免疫治疗，该患者MSI稳定，无免疫治疗指征。ESMO对右半结肠癌，以疾病稳定为目标时，建议两药化疗±贝伐单抗。该例患者肿瘤呈全身播散状况，体力状况评分：3分，考虑与副癌综合征相关，故并非化疗绝对禁忌，首先考虑全身治疗，建议卡培他滨+贝伐单抗，而非双药化疗+贝伐单抗，需严密观察肿瘤出血、穿孔及血栓栓塞事件的发生。

放疗科专家点评 结肠癌脑转移的发病率低，既往很少受到关注。治疗上需要综合分析患者的年龄、预后、症状、病灶的多寡等决定局部治疗时机。该例患者脑转移特点为同时性，多发，脑转移症状轻微，除脑转移外存在其他部位的多发转移。传统观念认为，因脑屏障的存在，化疗不作为脑转移治疗的首选。事实上，不存在完全的脑屏障，卡培他滨在脑转移治疗中也有一定的数据支持。贝伐单抗是抗血管生成药物，曾尝试在乳腺癌等多个瘤种脑转移中应用，起到了一定的效果。该患者可首选化疗+贝伐单抗治疗，放疗可在后线治疗中应用。

改善营养治疗10d，病理结果回报后，于2017年10月11日给予卡培他滨+贝伐单抗化疗，具体为卡培他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ （ 1500mg ）d1～d14 bid；贝伐单抗 500mg d1，21d为1周期。

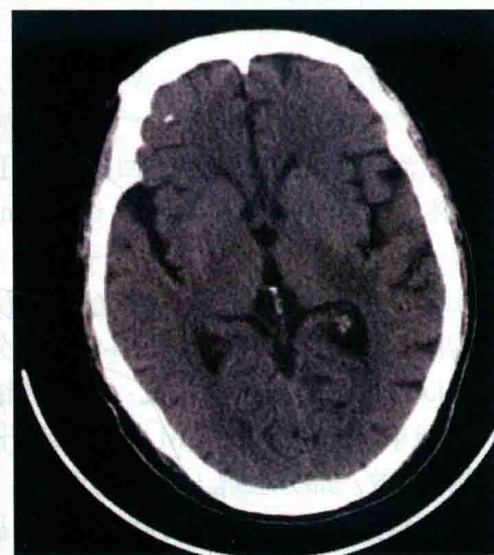
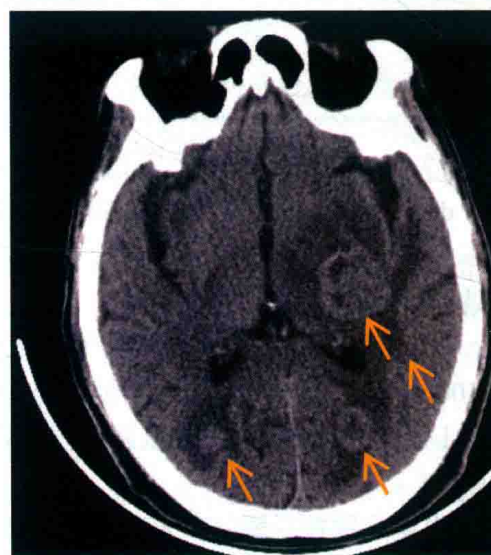
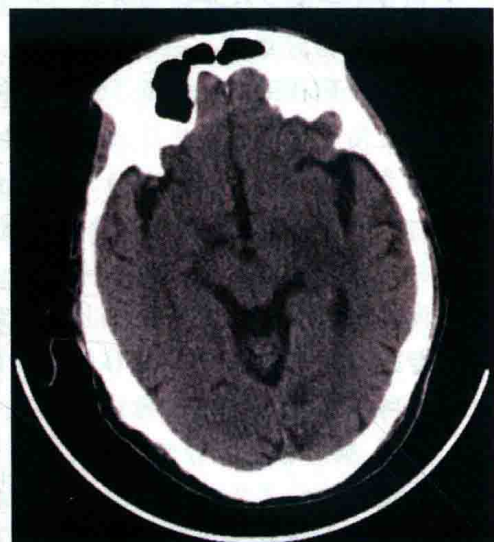
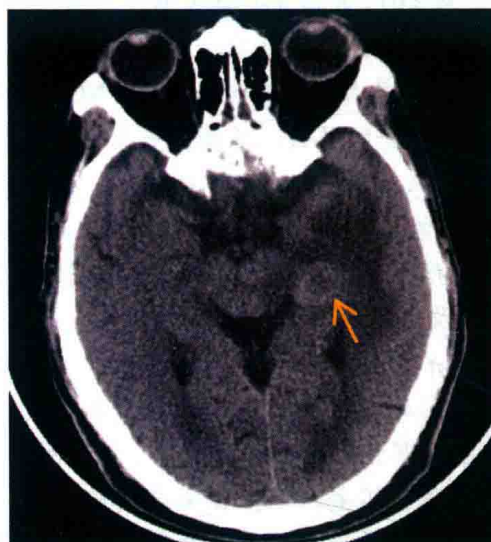
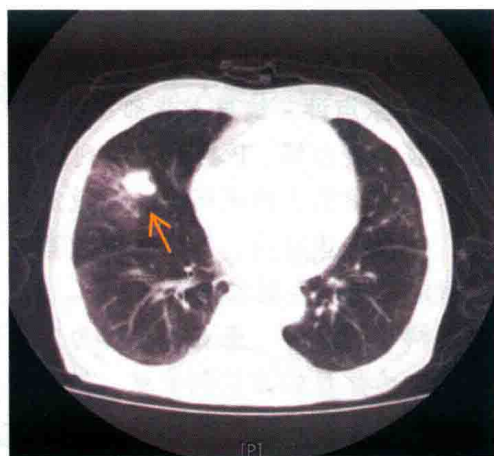
第1周期化疗后，患者前臂水肿改善，背部瘙痒缓解，乏力明显改善。

第2周期化疗时，评估患者：PG-SGA 3分，ECOG 1分，故方案更换为卡培他滨+奥沙利铂（XELOX）方案+贝伐单抗：奥沙利铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 150mg d1，卡培他滨 1500mg bid d1～d14，贝伐单抗 500mg d1，21d为1周期。出现Ⅰ度骨髓抑制，口服升血调元颗粒后缓解。

第2周期判效：部分缓解（PR）（图1-5）。

第3周期化疗再次出现Ⅰ度骨髓抑制，口服升血调元颗粒后缓解，无高血压、蛋白尿。患者前臂水肿明显改善，背部瘙痒及乏力完全缓解。

后续拟行第4周期化疗。



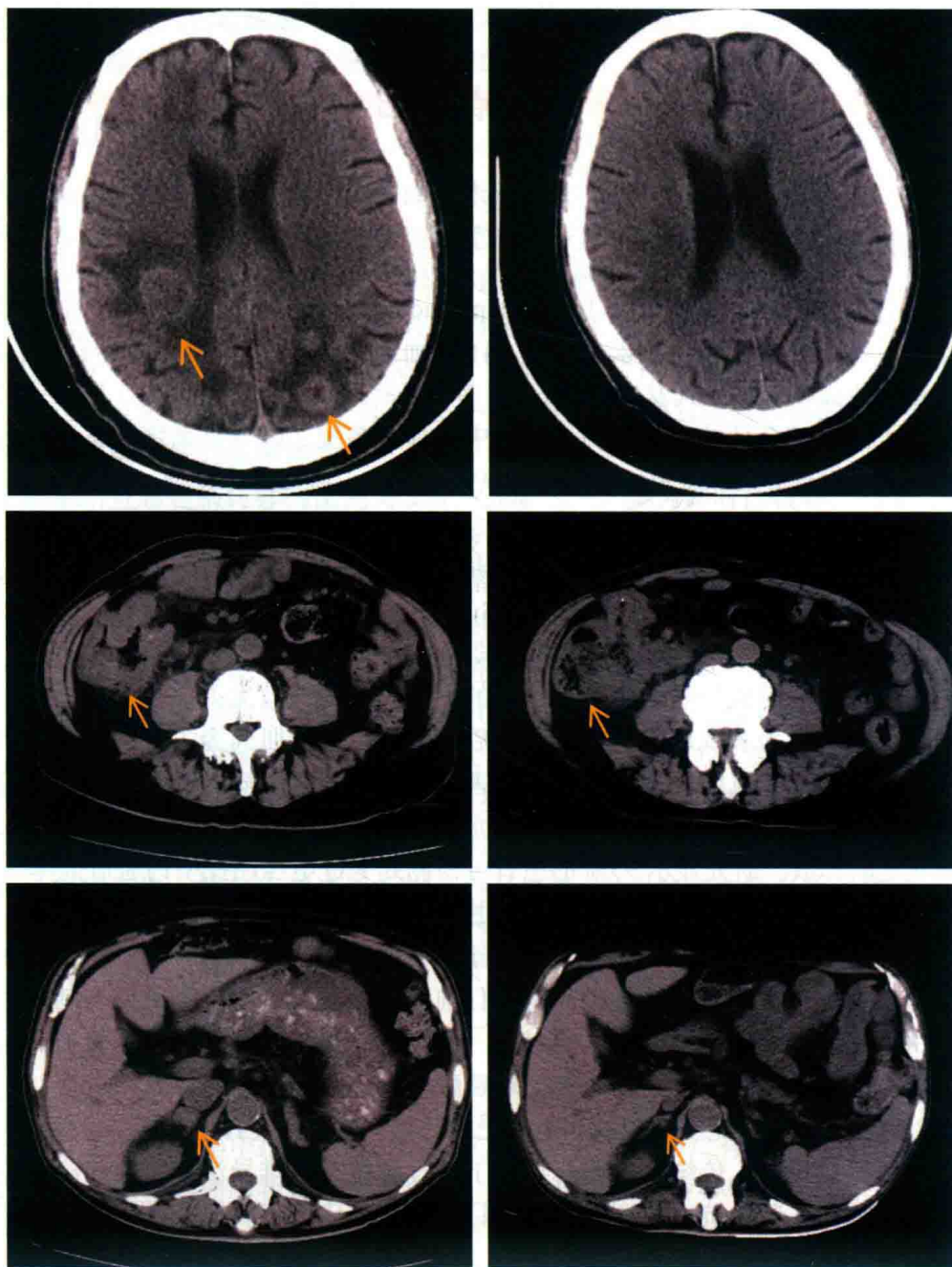


图 1-5 第 2 周期后复查判效为 PR，左侧为化疗前，右侧为化疗后

结肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一，近年来其发病率及死亡率呈上升趋势，严重威胁人类健康。本文介绍的以副癌综合征为首发临床表现的肠癌病例，通过分析症状、影像资料、病理鉴别等线索，进而揭示出副癌综合征“掩饰”下的“真相——结肠癌”。诊断明确后，根据患者的肿瘤分布、有无急诊需要处理的症状等进行个体化治疗，尤其是在各专业组对治疗原则、争议等的深入阐述，从更深、更广的层次理解内科药物的选择、放疗加入的时机、肌无力综合征症状的控制，从而改善患者生活质量、延长患者生存期。

知识点总结

一、副癌综合征

副癌综合征也称副肿瘤综合征 (paraneoplastic syndrome), 指由肿瘤产生的异常免疫反应或其他不明原因导致的内分泌、神经、消化、血液、骨骼肌肉、肾脏等器官或系统病变, 从而导致相应的临床表现。其发生率为 6%, 多见于肺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌。从定义中可以看出, 副癌综合征的原因不明, 临床中以神经系统、内分泌系统常见。了解副癌综合征有助于早期发现肿瘤, 避免延误诊治。该病例合并了肌无力综合征、皮肤副癌综合征, 下面进行详细阐述。

Lambert-Eaton 肌无力综合征 (LEMS) 是累及神经肌肉接头的自身免疫性疾病, 其 50% ~ 60% 与肿瘤相关, 称为肿瘤性 LEMS。1956 年, Lambert 和 Eaton 发现该病在电生理及临床表现与重症肌无力不同, 故以两位学者名字命名。

目前国内无大型的流行病学调查, 该病的临床表现为四肢无力、腱反射降低、自主神经功能障碍。四肢无力表现以晨起重, 活动后改善, 以近端肌肉为主。自主神经功能障碍表现为口干、便秘。肌电图表现为肌源性损害。目前认为其发病机制是抗电压门控型钙通道 (voltage gated calcium channel, VGCC) 抗体作用于神经肌肉接头前膜的 VGCC, 阻止乙酰胆碱囊泡的释放。研究显示 95% 的患者可检测到 P/Q 电压门控型钙通道抗体^[1]。

肿瘤性 LEMS 以抗肿瘤治疗为主, 随着肿瘤的控制, LEMS 症状也会改善。一项含 31 例副癌综合征的小细胞肺癌研究表明, 抗肿瘤治疗后, 副癌综合征症状改善^[2]。如果抗肿瘤治疗效果不佳, 可应用对症处理的药物。目前主要有 4 类治疗: ①免疫抑制治疗, 原理为抑制 VGCC 抗体介导的自身免疫, 传统的一线治疗: 糖皮质激素、血浆置换、输注免疫球蛋白。二线治疗: 细胞毒性药物, 包括环磷酰胺等。临床上并非所有患者受益。故新型免疫治疗兴起, 包括新型免疫抑制剂和免疫靶向药物。前者主要有环孢素、吗替麦考酚酯、他克莫司、西罗莫司等, 传统上这些药物用于器官移植后的排异治疗, 目前应用范围逐渐扩大。后者包括利妥昔单抗, 新型免疫治疗目前处于临床研究阶段。②胆碱酯酶抑制剂, 通过抑制乙酰胆碱降解, 长期存在于突触间隙, 刺激乙酰胆碱受体起效, 如溴吡斯的明、毒扁豆碱等。③钾离子通道阻滞剂, 机制为阻滞突触前膜钾离子通道, 从而使钙离子通道开放时间延长, 临床中应用的有磷酸二氢吡啶类、胍类, 胍类因骨髓抑制、肾衰竭等严重不良反应, 目前应用减少。④钙离子通道激动剂, C-58 是一种由细胞周期蛋白依赖型激酶开发得来, 可直接促进钙离子通道开放, 释放更多的乙酰胆碱, 与磷酸二氢吡啶连用效果更佳。目前在动物试验中已被证实, 在临床中应用需要更多数据。

皮肤副癌综合征主要包括皮炎、黑棘皮病、Gardner 综合征、皮肤色素沉着、角化过多、皮肤疱疹等。一项回顾性分析^[3], 从 1048 例肺癌患者中筛选出 104 例副癌综合征患者, 其中皮炎 4 例、硬皮病 2 例, 提示发病率低, 治疗以抗肿瘤治疗为主, 抗肿瘤效果不佳, 可对症处理。

综上,临床中遇到诊断依据不足和治疗效果不佳的神经系统、皮肤、胃肠道等疾病时,应考虑到副肿瘤综合征的可能,避免延误肿瘤的诊治。

二、结直肠癌脑转移

脑转移是结直肠癌的晚期事件,既往临床研究关注较少。随着结直肠癌诊疗水平的提高,尤其是多学科讨论的治疗模式的应用、靶向免疫药物的出现,肝肺转移的规范化,患者生存期延长,脑转移的发生率升高。脑转移的预后差,中位生存期报道不一,多为1~4个月,很少超过6个月。李宁对肠癌脑转移的临床特征及预后分析中发现,肠癌脑转移的中位生存期是6个月,1年生存率为18.4%^[4],因此探讨结直肠癌脑转移的特征、治疗方式、预后评估等问题迫在眉睫。以下对上述问题一一阐述,以期对结直肠癌的治疗提供帮助。

1. 结直肠癌脑转移的临床特征

文献报道结直肠癌脑转移的比例为2%~3%^[5,6],多为异时性转移。对28例结直肠癌的回顾性分析示,异时性脑转移的中位年龄为57岁,脑转移瘤据原发肿瘤的中位时间为13.5个月^[7]。结直肠癌的部位不同,脑转移的发生率不同,直肠癌高于远端结肠癌,可能与癌细胞部分通过直肠静脉丛直接进入下腔静脉有关。Amri^[8]等对947例结肠癌术后患者肿瘤远处转移部位与肿瘤原发灶位置的关系进行分析后发现,乙状结肠癌较其他部位结肠癌在实施手术切除时脑转移率较高(2.3%和0.6%, $P=0.033$)。结直肠癌发生脑转移时,多合并颅外转移,尤其是肺转移。首都医科大学李博等^[9]从1714例结肠癌筛选出36例脑转移患者,发现94.4%的患者存在颅外转移,其中肺是最常见的伴随器官(61.1%),临床中对出现肺转移的患者,需警惕脑转移。病例中合并肺、脑、肾上腺等部位转移。RAS基因在结直肠癌的发生、转移中起重要作用。Yaeger等^[10]对918例结直肠癌患者的RAS状况进行分析,发现N-RAS、K-RAS突变患者较RAS野生型患者更易发生脑转移(发生率分别为6.1%和1.9%)。也有研究显示^[11],PIK3CA突变患者,脑转移高1.4% vs. (比)0.8%, $P=0.0013$ 。

2. 结直肠癌脑转移的治疗方式

(1) 手术治疗: NCCN指南中手术切除之后序贯全脑放疗是实体瘤单发脑转移的标准治疗之一,但ESMO指南中指出,这种治疗获益局限于系统治疗有效及体力状况好的患者。临床中,手术切除在肺癌脑转移中地位明确,在结直肠癌脑转移中处于探索阶段。目前探索方向为单发的、症状明显的、部位容易切除的、无其他部位转移的结直肠癌脑转移。手术的优点:快速缓解神经系统症状,重新获取病理。至于手术或者手术后序贯全脑放疗能否改善预后,目前研究报道不一致。结肠癌脑转移多为晚期事件,合并脑外其他部位转移、体力状况偏差,手术需慎重。对于系统控制良好,预计生存期长、体力状况良好的患者,可请神经外科会诊,共同评估手术方案。

(2) 放疗: 放疗是脑转移瘤治疗的基础手段之一。全脑放疗,用于广泛性脑或脑膜转移,或手术术后放疗、立体定向放疗等失败的患者。全脑放疗可有效地控制瘤灶,但会损伤海马区,导致认知功能障碍。而海马区保护性放疗,可在治疗转移灶的同时,最大程度保护海马区神经组织,降低了认知功能障碍的发生率。RTOG0933是关于海马保护性全脑放疗的Ⅱ期试验,结果显示Hopkins语言学习测验修订版延迟回忆较基线下降了7%,明显

低于历史对照组（30%）。

立体定向放疗可达到类似手术的效果，进一步改善了脑转移患者的预后。与全脑放疗相比，其优势为放疗副反应相对较少，减少正常神经组织无辜照射，提升瘤灶放疗剂量。与手术相比，该治疗无创、方便、安全。主要用于转移瘤体积较小、数目较少的患者。

（3）化疗：一般认为，小细胞肺癌脑转移对化疗敏感，乳腺癌及非小细胞肺癌脑转移对化疗中度敏感，而结直肠癌脑转移对化疗的敏感性无统一观点。传统观点认为，大分子、水溶性的化疗药物难以通过血脑屏障，化疗效果不佳。新的研究发现，如果发生了颅内转移，血管屏障的完整性遭到破坏，且血脑屏障的破坏点的血药浓度最高。而卡培他滨、氟尿嘧啶（5-Fu）等药物的疗效在临床中得到证实，伊立替康也处于Ⅱ期临床试验中。上述药物均为结直肠癌晚期的一线用药，可根据患者具体状态选择用药。

（4）分子靶向治疗：贝伐单抗作用于 VEGF，最初用于脑胶质瘤的治疗，起到了较好的效果，且未观察到瘤内出血增加。后该药开始探索用在多个脑转移瘤种，包括乳腺癌、肺癌、结直肠癌等，多为单中心Ⅱ期临床试验，发现其在减轻脑转移灶水肿方面疗效较好。赵儒刚在贝伐单抗治疗脑转移瘤难治性瘤周水肿的疗效分析中，对 14 例包括乳腺癌、肺癌等脑转移所致的难治性水肿，应用贝伐单抗后，瘤周水肿体积均明显缩小^[12]。有学者认为，贝伐单抗作用于 VEGF，可抑制 VEGF 诱导的细胞连接蛋白功能失调所致的脑水肿。汤旭群对 5 例伴广泛脑水肿的结直肠癌脑转移的患者行伽马刀治疗，同期应用贝伐单抗，发现脑转移灶及周围水肿均缩小^[13]。理论上，贝伐单抗能抑制新生血管生成，促进血管正常化，起到抑制肿瘤生长的作用，在结直肠癌脑转移的治疗中，尚需多中心、前瞻性临床试验进一步验证其作用机制、疗效、不良反应。

（5）新型探索治疗

1）脑室内注射 CAR-T 细胞。2016 年，希望之城国家医疗中心（City of Hopen National Medical Center）对一名 50 岁的复发性多灶胶质母细胞瘤患者脑室内注射 CAR-T 细胞（NCT02208362），患者脑内和脊柱内所有的肿瘤全部消失。目前该团队正在行乳腺癌脑转移的 CAR-T 的临床前试验，期待得到更多的数据。

2）其他包括可透过血脑屏障的新型药物、打开血脑屏障的方法等均处于探索阶段。

3. 脑转移预后评估系统

1997 年，放射治疗肿瘤学组（radiation therapy oncology group, RTOG）递归分析（the recursive partitioning analysis, RPA）和具体诊断分期预后评估（diagnosis-specific graded prognostic assessment, DG-GPA）根据年龄、Kamofsky 功能状态评估（KPS）、脑外转移情况、原发肿瘤控制状态将脑转移分为三组。预后最好的是第一组，年龄 < 65 岁、KPS > 70 分、原发肿瘤控制好、无脑外转移的中位总生存是 7.1 个月，预后最差的是第 3 组，KPS < 70 分，中位总生存期是 2.3 个月。目前该系统在临床中广泛应用。2008 年 Sperduto 等^[14]提出了新的预后评分系统（Graded Prognostic Assessment, GPA），在上述基础上提出脑转移数目的影响，更客观地评价预后。2010 年 Sperduto^[15]再次提出了疾病特异性 GPA（DS-GPA）预后系统，该系统为各类原发肿瘤建立了不同的预后评估，对于胃肠道肿瘤，只有 KPS 评分影响预后，该系统主要用于前瞻性临床试验中。相信随着结直肠癌脑转移诊疗水平的提高，会有更科学、更能体现预后的评估系统出现。

总之,随着结直肠癌脑转移的发生率增高,对其治疗做了相应的尝试,临床中需要综合评估患者整体情况,充分了解每种治疗的利弊,多学科讨论,选择对患者最有利的治疗方式。

(刘 慈 张 燕 高振林)

参考文献

- [1] Motomura M, Johnson I, Lang B, et al. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58 (1): 85-87.
- [2] Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, et al. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*, 2017: 10.
- [3] 李龙芸,高延,崔朝勃. 肺癌副癌综合征 104 例. *中华内科杂志*, 2000, 39 (7): 449-453.
- [4] 李宁,杨渤彦,边志民. 肠癌脑转移临床特征及预后因素分析. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, (9): 1036-1039.
- [5] Tanriverdi, Kaytan-Saglam E, Ulger S, et al. The clinical and pathological features of 133 colorectal cancer patients with brain metastasis: a multicenter retrospective analysis of the Gastrointestinal Tumors Working Committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Med Oncol*, 2014, 31 (9): 152.
- [6] Chiang JM, Hsieh PS, Chen JS, et al. Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative intent surgery without neoadjuvant therapy. *World J Surg Oncol*, 2014, 12 (3): 197-210.
- [7] 项建斌,顾晓冬,孙鹏,等. 大肠癌脑转移的临床特征及其手术治疗. *中华普通外科杂志*, 2010, 25 (6): 442-445.
- [8] Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, et al. Variations in metastasis site by primary location in colon cancer. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19 (8): 1522-1527.
- [9] 李博,白日星,李有国,等. 结直肠癌脑转移的临床特点和预后. *实用肿瘤杂志*, 2017, 32 (5): 416-420.
- [10] Yaeger R, Cowell E, Chou JF, et al. RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer. *Cancer*, 2015, 121 (8): 1195-1203.
- [11] Tie J, Lipton L, Desai J, et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (5): 1122-1130.
- [12] 赵儒钢,孟祥颖,申戈,等. 贝伐珠单抗治疗脑转移瘤难治性瘤周水肿的疗效分析. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21 (3): 233-237.
- [13] 汤旭群,江华,魏立晨,等. 伽玛刀同步贝伐珠单抗治疗伴广泛脑水肿的结直肠癌脑转移瘤: 5 例病例报道. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2016, 21 (6): 258-261.
- [14] Sperduto PW, Berkey B, Gaspar L, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70: 510-514.
- [15] Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77: 655-661.