

食管癌脑转移诊断治疗的历史和现状

徐王磊 封巍

【摘要】过去,人们认为脑转移在食管癌患者中的发病率很低,也并未引起足够的重视。但随着医疗水平的发展,国内外出现越来越多的食管癌脑转移患者,因此对于其相应的研究包括食管癌脑转移的发病率、诊断方式、治疗手段以及疾病预后等方面也越来越多。但各个国家,甚至不同机构的研究方式及成果却不尽相同。本文就食管癌脑转移诊断、治疗情况的历史和现状作一综述。

【关键词】食管癌 脑转移 现状 治疗

脑转移是恶性肿瘤患者终末期的临床症状之一,多数患者会合并神经系统症状,导致认知障碍、肢体行动受限以及生活质量的降低。在所有新诊断的癌症中估计 6%^[1]到 14%^[2]最终会转移到大脑,脑转移最常见的原发性癌症有肺癌、乳腺癌、黑色素瘤和结肠直肠癌,分别约占脑转移的 45%、15%、10%和 5%^[3-4]。Barret 等^[5]认为消化道肿瘤脑转移发生率 <4%,然而,Smith 等^[6]在一项 53 例患者的研究中发现,食管癌脑转移的发生率为 13%。食管癌病理分型包含鳞癌、腺癌及未分化的小细胞癌,都存在脑转移的可能。人们原认为只有食管癌晚期或复发的患者才会发生脑转移,但其实在食管癌原发病变中早期就可以发生脑转移^[7]。参照肺癌脑转移的治疗模式,人们开始了对食管癌脑转移的治疗研究,包括手术、放疗和化疗。然而食管癌脑转移的诊断及治疗依旧存在着很多未解决的问题,本文就食管癌脑转移诊断、治疗情况的历史和现状作一综述。

1 食管癌脑转移发病率

在影像技术并不发达的年代,尸检是发现食管癌脑转移最准确的方法。在 20 世纪 50 至 70 年代,医生在食管癌病死患者尸检中发现了脑转移的征象。根据不同研究者的尸检报告,食管癌脑转移的发生率在 1%~5%^[8-11],但其准确性仍存在一定的疑义。历史上被记载的第 1 例

食管癌脑转移病例是由 Dunlap^[12]于 1932 年报道的,而 Irie 等^[13]在 1978 年声称,此前的 50 年中只有 4 例食管癌脑转移的病例被报道。随着 20 世纪 70 年代脑部 CT 开始在临床中应用,不断出现临床相关病例的个案报道,却未引起足够的重视。直到 80 年代 MRI 的出现和普及,给食管癌脑转移患者的筛查和诊断带来了新的希望,相比于 CT 难以发现脑干及小脑的微小病灶,MRI 的精确性更胜一筹。Welch 等^[14]对 1997 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 I 期至 IV 期食管和食管胃交界处肿瘤的 583 例患者进行回顾性分析发现,所有患者脑转移的发生率为 3.8%。上述报道的食管癌脑转移发病率并不低,这与历史医疗条件和影像科学技术水平相关,但不可否认的是在临床中已经出现更多的食管癌脑转移患者。

2 食管癌脑转移患者特征的地域不同性

美、日两国关于食管癌脑转移的文献是最多的,而中国这个食管癌发病大国也有不少相关文献发表。Ogawa 等^[15]认为在 2002 年之前,除了他自己报道的 36 例患者外,只有 61 例食管癌脑转移患者,其中 35 例患者曾在 13 篇国外文献中出现,26 例患者在 14 篇日本文献中出现。如果这是事实,将会对过去文献的总结及诊治方法的探索造成很大的困扰,所以对于日本文献应仅使用 2002 年之后的 36 例病例进行分析。中国随着医疗技术水平的提高,食管癌患者总生存期有了一定的延长,因此能够在临床中见到不少食管癌脑转移的患者。由于中国患者往往拒绝尸检,因此尸检证实的脑转移仍很罕见,但在中国目前的检索文献中并未发现重复报道的病例。笔者以中国科学院大学附属肿瘤医院 2000 年至 2012 年收治的 31 例患者,与美国 MD 安德森癌症中心^[16]报道的 27 例患者和日本的 36 例患者进行比较

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.14.2019-3367

基金项目:浙江省科技计划(2017C33084);浙江省医药卫生平台计划(2016RCA005);2020 年省医药卫生科技计划项目(2020PY001)

作者单位:311201 杭州市萧山中医院肿瘤内科(徐王磊);中国科学院大学附属肿瘤医院胸部放疗科(封巍)

通信作者:封巍,E-mail:fengweibrian@126.com

发现:3 个国家食管癌脑转移患者的病理结果有所不同,美国以腺癌为主,中日以鳞癌为主,且都存在小细胞食管癌;多发病灶是以美国(腺癌)为主,而治疗方法美国较统一,以外科及放疗为主,中日的治疗手段有较多的选择;同是鳞癌患者,一般状况下中国患者预后较好,而日本患者疾病特征的回归分割分析分期Ⅲ期占到 61.1%。

3 辅助治疗与食管癌脑转移发生的相关性

Rice 等^[17]于 2006 年最先提出了食管癌脑转移的发生与辅助治疗相关的观点,他选取了 1985 年到 2002 年美国克利夫兰诊所收治的食管癌患者 772 例,包括仅进行食管癌根治术的 403 例患者和进行食管癌切除加辅助治疗的 369 例患者(其中 118 例术前辅助,124 例术后辅助,127 例术前、术后都辅助治疗),共发现有 29 例患者发生脑转移,其中 6 位脑转移患者仅使用了手术切除的治疗手段,其余 23 例在手术治疗的基础上联合进行辅助治疗。对食管癌脑转移患者的生存危险性进行分析发现,手术的生存危险性仅占 2.5%,其中术前危险性占 4%,术后危险性占 7.0%,术前、术后都进行辅助治疗的危险性最高达 18.4%。术前、术后辅助治疗是生存危险因素,脑转移后患者的中位生存期仅 3.5 个月,笔者认为不仅是疾病本身的原因,辅助放化疗也是导致远处转移、生存期缩短的因素。2007 年 Kawabata 等^[18]选取了 1984 年到 2004 年行手术或手术加辅助化学治疗的食管癌患者 254 例,其中 11 例发生脑转移,研究发现脑转移与临床分期和手术期间的化疗密切相关,73%的脑转移患者曾行化疗。Wadhwa 等^[19]于 2013 年报道食管腺癌或食管胃交界部腺癌经过术后辅助放化疗三联导致转移的案例,此文章回顾性分析了 2000 年到 2010 年共 518 例食管腺癌患者,188 例(36.3%)发生远处转移,其中 20 例脑转移(3.9%),而 90%的脑转移发生在术后 24 个月内;食管癌的临床分期与脑转移密切相关,其中 12 例单发、8 例多发,中位生存期 10.5 个月(95%CI:6.6~14.0);作者认为辅助放化疗后脑转移率低,监测难度大。而 2014 年一项食管癌和食管胃交界癌患者局部治疗后远处转移的分布及时间报道,分析了 2002 年到 2013 年间 MD 安德森癌症中心收治的 629 例食管癌患者,包括 356 例放化疗手术三联治疗患者和 273 例放化疗二联治疗患者,其中>33%的患者发生远处转移,两组分别有 8%的患者发生脑转移,此作者认为远处转移包括脑转移是作为食管癌局部治疗之后复发的常见首要迹象^[20]。此观点提出有一定的主观性,因为化疗及辅

助治疗的患者往往分期较晚,本身存在免疫力下降及肿瘤细胞易发生远处转移的可能。

4 脑转移可为食管癌首发症状

脑转移出现的情况大部分在食管癌患者治疗之后^[5-7, 16-21],在 10 例以上的文献研究中均没有报道过脑转移和食管癌并发的情况,只有在个例报道中,尤其是食管癌脑转移的误诊报道中^[7, 22],患者首先被发现脑转移灶,之后才诊断出食管的原发病灶,而这种脑转移灶通常被误诊为脑膜炎、垂体瘤、胶质瘤等。据不同研究文献报道,食管癌患者治疗后出现脑转移时间分别有 5 个月^[23]、6.7 个月^[15]、8.4 个月^[24]、10 个月^[6]、11 个月^[14],范围从 4~57 个月不等(有患者脑转移出现 4 个月后发现食管原发病变的),转移的发生原因曾考虑与临床分期及辅助治疗有关,但转移发生的时间长短与什么因素有关,目前还尚不明确。

5 食管癌脑转移病灶影像特征

Gabrielsen 等^[25]于 1995 年报道了 334 例食管癌切除术后患者,包括 230 例腺癌和 104 例鳞癌患者,而腺癌患者中有 10 例、鳞癌患者中有 2 例均出现脑转移;此作者认为 3.6%的脑转移比例比现实情况低,且临床上常规使用 CT 作为食管癌分期的诊断手段,医疗成本过高,不适于施行。这篇 CT 相关报道距今已 20 余年,随着经济发展,许多临床诊断及情况均已发生变化。日本 Takeshima 等^[24]报道了 8 例食管癌脑转移患者的影像学表现,6 例为鳞癌,2 例为小细胞癌,其中 4 例鳞癌与 2 例小细胞癌患者的脑转移影像表现都是薄壁增强的囊性表现,因此该作者认为薄壁增强和囊性病灶是食管癌脑转移的两大特征。虽然此文献被反复被引用,但是多于 8 例的相关报道一直没有出现。中国的 Feng 等^[26]报道了 31 例食管癌脑转移患者的 MRI 影像,其中 36 例为鳞状细胞癌,3 例为腺癌,2 例为小细胞癌;MRI 影像学表征中肿瘤有囊性因素的占 80.6%,肿瘤有薄壁囊肿和增强占 59.7%,肿瘤周围水肿区直径<2 cm 的占 59.7%;此外,作者认为可能还存在其它影像学特征等待大家的进一步发现,因为部分食管癌脑转移患者被发现时并没有症状,因此囊性内容物和薄壁增强很有可能会被误诊为其它疾病。

6 食管癌脑转移治疗后有生存差异

食管癌脑转移的治疗效果一直是大家所关注的,目前没有前瞻性随机对照研究和大量的病例综合分析,从

治疗方法到预后分析种类繁多,结果也是不尽相同。脑转移的治疗方法一般分为单纯手术、单纯化疗、单纯放疗及他们的两两或 3 者组合进行。手术的方式包括穿刺部分活检切除术^[27]、次全肿瘤摘除术^[24]以及单发病灶的手术摘除术^[17-19]。化疗方案多为 5-FU+铂类,也有使用阿霉素及伊立替康、环磷酰胺等药物^[19]。放疗分为全脑放疗及部分脑照射,而对于单发病灶还有结合或不结合全脑照射的适形放疗、调强放疗及 SBRT 照射。甚至在日本有使用重离子及质子线的局部照射。放化疗均可以在术前或术后进行,也可以术前和术后都进行。

食管癌脑转移后部分患者会由于种种原因放弃治疗,这部分患者的生存期为 10 d~2 个月不等。也有报道生存期较长的食管癌脑转移后患者,生存期超过 6 年和 11 年^[28-30]。中国科学院大学附属肿瘤医院收治的 1 例鳞癌患者,食管癌术后化疗后 15 个月出现脑转移,经再次颅脑手术及放化疗后至今存活近 14 年。长期存活患者印证了单发病灶手术加放化疗可获得更好的治疗效果的假设。

食管癌腺癌与鳞癌的脑转移患者生存期的区别也不容忽视,这也是近来争议最大的一个议题。从肺腺癌的发病规律推导,食管癌腺癌脑转移也应容易出现其它器官的同时转移,且可能对靶向治疗敏感;而鳞癌转移灶易单发,相对身体一般状况较好。厦门大学在一项 1 470 例食管癌患者研究中发现,食管腺癌患者更容易出现肝脏和脑转移,并且不太可能出现肺转移^[31]。但在日本静冈癌症中心的资料中显示食管鳞癌脑转移后中位生存期只有 2.1 个月,多发病灶及双原发癌多见,卡式评分低,患者治疗后很快死亡^[32]。当然这与对患者在有症状后才行脑 MRI 检查有很大关系,因为检查时患者已处于终末期,因此患者生存情况与行 MRI 检查时间也有联系。小细胞食管癌发病地域以中国、日本多见,目前在中国已有大量的数据。小细胞食管癌较食管腺癌及鳞癌具有更恶性的表现,以中国科学院大学附属肿瘤医院掌握的 31 例患者资料为例,2 例小细胞食管癌脑转移患者脑部均为多发病灶,并已有其它部位转移,有 1 例患者为大脑、小脑、脑干及脊髓共同转移,在食管癌治疗期间就发现伴有神经症状^[26]。小细胞食管癌脑转移的突出特点是放疗效果较好,脑脊髓病灶经治疗后可以全部消退,不同于某一些腺癌或鳞癌患者,由于囊性病灶较多,放疗有时根本不起作用,甚至看不到病灶的缩小。

7 食管癌脑转移病灶检测预示靶向治疗

食管胃交界癌的脑转移由于病理分型大多数为腺

癌,因此人们类比肺腺癌的治疗方式,推测是否存在可行的靶向药物治疗。2011 年 Geldart 等^[32]研究结果显示 1 例食管腺癌的孤立结节脑转移患者放化疗后无效,病变出现进展,而使用赫赛汀加化疗后使脑内病变缩小并得到控制。2012 年 Hejleh 等^[33]回顾性分析了 2000 年至 2010 年治疗的 142 例食管癌患者中有 9 例患者发生脑转移,56% 的患者人表皮生长因子受体-2(HER-2)过表达(3+),因此认为 HER-2 过表达与食管癌术后脑转移有关。Preusser 等^[34]在 2013 年做了一项相关的检测,他们收集了 21 例食管癌及其脑转移患者的标本,其中只有 1 例是鳞癌,其余均为腺癌,结果显示检测 HER-2、表皮生长因子受体(EGFR)、活化的信号传导子与转录激活子 3、缺氧诱导因子-1 α 和 BRAF V600E 的阳性率分别为 14%、33%、43%、86% 和 0%,Ki-67 中位指数为 59%,微血管密度为 20/21(95%);HER-2 和 EGFR 在原始与脑病灶中的表达呈显著相关性,作者认为 HER-2、EGFR 与抗血管生成因素可能会成为食管腺癌脑转移的靶点。2016 年 Yoon 等^[35]分析了 1980 年至 1997 年治疗的 708 例食管/胃食管连接处肿瘤患者 HER-2 与中枢神经系统转移的关系,结果显示 HER-2 阳性相比于阴性患者中枢神经系统受累率更高[14.8%(9/61)比 4.7%(14/299), $P=0.0085$]。

8 食管癌脑转移的特例

Santeufemia 等^[28]报道的 1 例 51 岁女性患者,食管胸中段 II 期(PT₂N₀M₀),术后 6 个月同时发现左乳腺 3×3 cm 的结节和右额叶 1 cm×1 cm 结节,在顺铂与 5-FU 的方案化疗 1 周期后,发现乳腺结节缩小,于是行颅内与乳腺内的双转移病灶切除,至其文章发表时患者已存活 11 年。Lu 等^[36]报道的 1 例食管癌脑转移患者,其首先出现神经症状,术后病理发现脑内病灶为低分化癌伴神经节瘤,后才发现了食管原发病灶。食管癌脑内转移灶与神经节瘤共存的现象比较罕见。Dewan 等^[37]报道的 1 例 72 岁男性患者同时患有前列腺癌及食管癌,当脑内病灶出现及切除后病理发现小脑 2.5 cm 病灶内同时具有食管癌及前列腺癌的病理成分。食管神经内分泌肿瘤本身较为罕见,Saif 等^[38]及 Chin 等^[39]分别报道了 1 例。

9 小结与展望

总之,食管癌脑转移的研究目前仍集中于美国、日本,且不如肺癌脑转移研究得透彻。甚至不同学者的研究得到结果不尽相同。食管癌脑转移的发病问题逐渐受

到重视, 希望未来食管癌研究机构可携起手来进行更多的基础与临床研究, 使广大食管癌脑转移患者获益。

10 参考文献

- [1] Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, et al. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(9): 1171–1177. DOI:10.1093/neuonc/nos152.
- [2] Nathoo N, Chaharvi A, Barnett GH, et al. Pathobiology of brain metastases[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(3): 237–242. DOI:10.1136/jcp.2003.013623.
- [3] Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases[J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(1): 48–54. DOI:10.1007/s11912-011-0203-y.
- [4] Patchell RA. The management of brain metastases[J]. *Cancer Treat Rev*, 2003, 29(6): 533–540. DOI:10.1016/S0305-7372(03)00105-1.
- [5] Bartelt S, Momm F, Weissenberger C, et al. Patients with brain metastases from gastrointestinal tract cancer treated with whole brain radiation therapy: prognostic factors and survival[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(22): 3345–3348. DOI:10.3748/wjg.v10.i22.3345.
- [6] Smith RS, Miller RC. Incidence of brain metastasis in patients with esophageal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(19): 2407–2410. DOI:10.3748/wjg.v17.i19.2407.
- [7] Spallone A, Izzo C. Esophageal cancer presenting as a brain metastasis: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(3): 722–724. DOI:10.3892/ol.2013.1436.
- [8] Mandard AM, Chasle J, Marnay J, et al. Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer[J]. *Cancer*, 1981, 48(2): 329–35. DOI:10.1002/1097-0142(19810715)48:23.0.CO;2-V.
- [9] Anderson LL, Lad TE. Autopsy findings in squamous-cell carcinoma of the esophagus[J]. *Cancer*, 1982, 50(8): 1587–1590. DOI:10.1002/1097-0142(19821015)50:83.0.CO;2-S.
- [10] Bosch A, Frias Z, Caldwell WL, et al. Autopsy findings in carcinoma of the esophagus[J]. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol*, 1979, 18(2): 103–112. DOI:10.3109/02841867909128196.
- [11] Sons HU, Borchard F. Esophageal cancer. Autopsy findings in 171 cases[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1984, 108(12): 983–988.
- [12] Dunlap JF. Metastatic malignant tumors of the brain[J]. *Ann Intern Med*, 1932, 5(10): 1274–1288. DOI:10.7326/0003-4819-5-10-1274.
- [13] Irie K, Austin E, Morgenstern L. Solitary meningocerebral metastasis from squamous cell carcinoma of the esophagus: a case report[J]. *Cancer*, 2015, 42(5): 2461–2465. DOI:10.1002/1097-0142(197811)42:5<2461::AID-CNCR2820420548>3.0.CO;2-.
- [14] Welch G, Ross HJ, Patel NP, et al. Incidence of brain metastasis from esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(9): 1–6. DOI:10.1093/dote/dox071.
- [15] Ogawa K, Toita T, Sueyama H, et al. Brain metastases from esophageal carcinoma: natural history, prognostic factors, and outcome[J]. *Cancer*, 2002, 94(3): 759–764. DOI:10.1002/cncr.10271.
- [16] Weinberg JS, Suki D, Hanbali F, et al. Metastasis of esophageal carcinoma to the brain[J]. *Cancer*, 2003, 98(9): 1925–1933. DOI:10.1002/cncr.11737.
- [17] Rice TW, Khuntia D, Rybicki LA, et al. Brain metastases from esophageal cancer: a phenomenon of adjuvant therapy? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(6): 2042–2049. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2006.06.089.
- [18] Kawabata R, Doki Y, Ishikawa O, et al. Frequent brain metastasis after chemotherapy and surgery for advanced esophageal cancers[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(76): 1043–1048. DOI:10.1117/12.2006207.
- [19] Wadhwa R, Taketa T, Correa AM, 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. DOI:10.1159/000354736.
- [20] Shiozaki H, Sudo K, Xiao L, et al. Distribution and timing of distant metastasis after local therapy in a large cohort of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer [J]. *Oncology*, 2014, 86(5–6): 336–339. DOI:10.1159/000360703.
- [21] Song Z, Lin B, Shao L, et al. Brain metastases from esophageal cancer: clinical review of 26 cases[J]. *World Neurosurg*, 2014, 81(1): 131–135. DOI:10.1016/j.wneu.2013.02.058.
- [22] Sung WS, Dubey A, Erasmus A, et al. Solitary choroid plexus metastasis from carcinoma of the oesophagus[J]. *J Clin Neurosci*, 2008, 15(5): 594–597. DOI:10.1016/j.jocn.2007.02.001.
- [23] Kanemoto A, Hashimoto T, Harada H, et al. Occurrence and clinical features of brain metastasis after chemoradiotherapy for esophageal carcinoma[J]. *J Radiat Res*, 2011, 52(4): 509–515. DOI:10.1269/jrr.10184.
- [24] Takeshima H, Kuratsu J, Nishi T, et al. Metastatic brain tumours from oesophageal carcinoma: neuro-imaging and clinicopathological characteristics in Japanese patients[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2001, 143(1): 31–36. DOI:10.1007/s007010170135.
- [25] Gabrielsen TO, Eldevik OP, Orringer MB, et al. Esophageal carcinoma metastatic to the brain: clinical value and cost-effectiveness of routine enhanced head CT before esophagectomy [J]. *Ajnr American Journal of Neuroradiology*, 1995, 16(9): 1915. DOI:10.1055/s-2007-1017926.
- [26] Feng W, Zhang P, Zheng X, et al. Neuroimaging and clinical characteristics of brain metastases from esophageal carcinoma in Chinese patients[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10: 296–303. DOI:10.4103/0973-1482.151536.
- [27] Averbuch SD, Blinder MA. Brain metastasis from esophageal carcinoma[J]. *CA Cancer J Clin*, 1983, 33(3): 164–166. DOI:10.3322/canjclin.33.3.164.
- [28] Santeufemia DA, Piredda G, Fadda GM, et al. Successful outcome after combined chemotherapeutic and surgical management in a case of esophageal cancer with breast and brain

(下转第 1558 页)

- HbA1c level among prevalent patients with type 2 diabetes in Pudong New Area of Shanghai, China[J]. PLoS One, 2012, 7(10): 46–52. DOI:10.1371/journal.pone.0046552.
- [19] Post RE, Mainous AR, King DE, et al. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis[J]. J Am Board Fam Med, 2012, 25(1): 16–23. DOI:10.1007/978-1-4613-0519-4-22.
- [20] Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats[J]. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif), 2007, 23(1): 62–68. DOI:10.1016/j.nut.2006.09.002.
- [21] Wei X, Jiang S, Chen Y, et al. Cirrhosis related functionality characteristic of the fecal microbiota as revealed by a metaproteomic approach[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 121. DOI: 10.1186/s12876-016-0534-0.
- [22] Li SS, Zhu A, Benes V, et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation[J]. Science, 2016, 352(6285): 586–589. DOI:10.1126/science.aad8852.
- [23] Lim B, Zimmermann M, Barry NA, et al. Engineered regulatory systems modulate gene expression of human commensals in the gut[J]. Cell, 2017, 169(3): 547–558. DOI:10.1016/j.cell.2017.03.045.
- [24] Arora T, Wegmann U, Bobhate A, et al. Microbially produced glucagon-like peptide 1 improves glucose tolerance in mice[J]. Mol Metab, 2016, 5(8): 725–730. DOI:10.1016/j.molmet.2016.06.006.
- [25] Chen Z, Guo L, Zhang Y, et al. Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity[J]. J Clin Invest, 2014, 124(8): 3391–3406. DOI:10.1172/jci72517.
- [26] Thong KY, Gupta PS, Blann AD, et al. The influence of age and metformin treatment status on Reported gastrointestinal side effects with liraglutide treatment in type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 109(1): 124–129. DOI:10.1016/j.diabres.2015.04.009.
- [27] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(22): 9066–9071. DOI:10.1073/pnas.1219451110.
- [28] Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane Protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium Improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. Nat Med, 2017(23): 107–113. DOI:10.1038/nm.4236.
- [29] Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota[J]. Appl Environ Microbiol, 2014, 80(19): 5935–5943. DOI:10.1128/aem.01357-14.
- [30] Subramanian S, Blanton LV, Frese SA, et al. Cultivating healthy growth and nutrition through the gut microbiota[J]. Cell, 2015, 161(1): 36–45. DOI:10.1016/j.cell.2015.03.013.

(收稿日期: 2019-09-23)

(本文编辑: 俞骏文)

(上接第 1554 页)

- relapse[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(34): 5565–5568. DOI: 10.3748/wjg.v12.i34.5565.
- [29] Kawamura N, Ogasawara N, Utsumi K, et al. Long-term survival and improved quality of life after chemoradiotherapy to treat esophageal small cell carcinoma: a report of two cases[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(110–111): 1588–1594. DOI: 10.5754/hge10427.
- [30] Iijima S, Makari Y, Kato T, et al. A case of a 14-month survival patient on advanced esophageal cancer with uncontrolled brain metastasis completely responding to nedaplatin, adriamycin, plus 5-FU (NAF) therapy[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36(12): 2052–2054.
- [31] Wu SG, Zhang WW, Sun JY, et al. Patterns of Distant Metastasis Between Histological Types in Esophageal Cancer[J]. Front Oncol, 2018, 8: 302. DOI:10.3389/fonc.2018.00302.
- [32] Geldart T, Astras G. Isolated CNS relapse in human epidermal growth factor receptor 2-positive esophagogastric cancer: effective treatment with trastuzumab after failure of surgery and radiotherapy[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(23): e664–665. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.8317.
- [33] Hejleh TA, Deyoung BR, Engelman E, et al. Relationship between HER-2 overexpression and brain metastasis in esophageal cancer patients[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2012, 4(5): 103–108. DOI:10.4251/wjgo.v4.i5.103.
- [34] Preusser M, Berghoff AS, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases of gastro-oesophageal cancer: evaluation of molecules with relevance for targeted therapies[J]. Anticancer Res, 2013, 33(3): 1065–1071. DOI:10.2478/raon-2013-0005.
- [35] Yoon HH, Lewis MA, Foster NR, et al. Central nervous system relapse in patients with untreated HER2-positive esophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Int J Cancer, 2016, 139(7): 1626–1631. DOI:10.1002/ijc.30200.
- [36] Lu JQ, Khalil M, Hu W, et al. Tumor-to-tumor metastasis: esophageal carcinoma metastatic to an intracranial paraganglioma[J]. J Neurosurg, 2009, 110(4): 744–748. DOI:10.3171/2008.9.JNS08397.
- [37] Dewan S, Alvarez VE, Donahue JE, et al. Intracranial collision metastases of prostate and esophageal carcinoma[J]. J Neuro-oncol, 2009, 95(1): 147–150. DOI:10.1007/s11060-009-9909-1.
- [38] Saif MW, Vethody C. Poorly Differentiated Neuroendocrine Tumor of the Esophagus with Hypertrophic Osteoarthropathy and Brain Metastasis: A Success Story[J]. Cureus, 2016, 8(6): e646. DOI:10.7759/cureus.646.
- [39] Chin YP, Lai WF, Chiang MT, et al. Esophageal neuroendocrine tumor with initial presentation as painless forehead and neck masses: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(50): e9282. DOI:10.1097/MD.00000000000009282.

(收稿日期: 2019-11-12)

(本文编辑: 俞骏文)