围广,且正常皮层和海马也可能参与灰质异位致痫灶的形成,因此可能需要更多皮层和深部电极的覆盖,如立体脑电图就适合应用于此类MCD的致痫灶定位[3]。

本研究结果表明,不同类型的MCD具有不同的临床特点、影像学特点和电生理特点,在外科手术方面表现为相差异的致痫灶定位特征、功能学特征、癫痫控制效果和智力改善结果,因此需要重视针对不同类型MCD,进行差异化、个体化的外科评估程序和手术处理,提高MCD外科治疗效果。

参考文献:

[1] 肖惠生, 姚一, 谭启富. 局灶性皮质发育不良与难治性癫痫[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2007, 34(2): 178-181.

[2] 刘仕勇, 安宁, 杨辉, 等. 儿童难治性癫痫的外科治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25(5): 399-402.

[3] Mathern G W. Challenges in the surgical treatment of epilepsy patients with cortical dysplasia[J]. Epilepsia, 2009, 50(Suppl 9): 45-50.

[4] Lerner J T, Salamon N, Hauptman J S, *et al*. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience[J]. Epilepsia, 2009, 50(6): 1310-1335.

[5] Guerrini R, Barba C. Malformations of cortical development and aberrant cortical networks: epileptogenesis and functional organization[J]. J Clin Neurophysiol, 2010, 27(6): 372-379.

[6] Luders H, Schuele S U. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development[J]. Curr Opin Neurol, 2006, 19(2): 169-174.

[7] Rowland N C, Englot D J, Cage T A, *et al*. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia[J]. J Neurosurg, 2012, 116(5): 1035-1041.

[8] Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex[J]. Brain Dev, 2009, 31(2): 104-113.

[9] Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A, *et al*. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey[J]. Epilepsia, 2007, 48(8): 1625-1628.

[10] 刘仕勇, 安宁, 杨辉, 等. 结节性硬化病人功能区致痫皮质结节的手术处理: 附9例临床分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2009, 22(4): 206-209.

[11] Pulsifer M B, Brandt J, Salorio C F, *et al*. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children[J]. Epilepsia, 2004, 45(3): 243-254.

(**收稿**:2012-06-27;**修回**:2012-07-25)

(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)22-2248-01

循环肿瘤细胞检测指导老年非小细胞肺癌个体化治疗1例

张瑞萍[1],吴继华[2],黄英武[2],但汉雷[3],王社论[1] (100101 北京,解放军306医院:肿瘤科[1],病理实验科[2];621000 四川 绵阳,解放军520医院外一科[3])

[**关键词**] 循环肿瘤细胞;非小细胞肺癌;个体化治疗

[**中图法分类号**] R730.43 [**文献标志码**] B

目前,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是导致癌症死亡的首要原因[1]。老年肺癌患者并发症多,常常掩盖肺癌症状,就诊时多为晚期。同时老年患者各系统生理功能减退,无法耐受纤维支气管镜、胸膜和肺组织穿刺活检以及其他有创检查,诊断相对较困难。我们通过检测循环肿瘤细胞(circulation tumor cell, CTC)来指导老年NSCLC患者个体化治疗1例,报告如下。

1 临床资料

患者,女性,89岁,2012年2月19日因"咳嗽、咳痰伴胸闷、气短2个月"就诊于解放军306医院。2个月前,患者无明显诱因出现咳嗽、咳痰,伴胸闷、气短,无发热、胸痛等,在家自服止咳、化痰药物治疗无效,症状逐渐加重后入院。患者有脑梗死后遗症,长期卧床;有原发性高血压病史30年,口服硝苯地平缓释片10 mg,2次/d,血压维持正常;无心脏病病史、烟酒等不良嗜好。入院检查肿瘤标记物癌胚抗原15.3 ng/ml(正常<5 ng/ml),其余肿瘤标记物正常。血常规示轻度贫血,血生化结果基本正常,上腹部及盆腔CT无异常发现,头颅核磁示陈旧性脑梗死。胸部CT扫描双肺可见大小不等的结节,结合病史及检查结果考虑患者为肺癌肺内转移可能性大。由于患者年龄较大,家属拒绝做进一步检查。

采用免疫磁珠检测外周血循环肿瘤细胞。从患者肘正中静脉用ACD采血器采集空腹外周血20 ml,用缓冲液定容至45 ml,离心后去上清,加红细胞裂解液,孵育后去上清,重复裂解1次,所得细胞按每10^7个细胞加20 μl抗CD45免疫磁株抗体混合,过分离柱,收集未吸附的$CD45^-$的细胞(含CTC),离心后与抗EpCAM免疫磁株抗体混合,过分离柱,将柱子脱离磁场后用缓冲液洗脱收集$EpCAM^+$的细胞,离心后滴加于包被多聚赖氨酸的载玻片上,干燥后于95%乙醇中固定,HE染色观察。CTC鉴定:细胞直径>10 μm或裸核直径>8 μm;细胞核形状不规则,染色深,染色不均一,呈颗粒或点状染色,核仁大或多个核仁改变。如图1所示,细胞黏附成团,大小不一,患者诊断为肺癌,倾向于腺癌。同样方法,再次采血提取同样形态的

[**通信作者**] 张瑞萍,电话:(010)66356729

(下转2253页)

dates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis[J]. Neurology, 2005, 64(9): 1651 - 1654.
[3] Pellock J M, Hrachovy R, Shinnar S, *et al*. Infantile spasms: a U.S. consensus report [J]. Epilepsia, 2010, 51(10): 2175 - 2189.
[4] 陈莹, 张月华. 婴儿痉挛症的治疗和预后研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(1): 65 - 70.
[5] 杨梅华, 黄轶, 刘仕勇, 等. 结节性硬化所致婴儿痉挛症发作期脑电局灶或一侧优势现象 31 例报告[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2011, 20(5): 286 - 291.
[6] Cho J H, Kang H C, Jung Y J, *et al*. Localization of ictal onset zones in Lennox-Gastaut syndrome (LGS) based on information theoretical time delay analysis of intracranial electroencephalography (iEEG) [J]. Epilepsy Res, 2012, 99(1/2): 78 - 86.
[7] Ebersole J S, Pedley T A. 现代临床脑电图学[M]. 中国抗癫痫协会专家组, 译. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 24 - 25.
[8] 遇涛, 王玉平, 张国君. 长程颅内电极记录定位致痫灶的效果分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2003, 16(2): 81 - 83.
[9] 肖振国, 田心. 脑干功能失调产生高幅失律脑电的动态仿真研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2005, 24(3): 301 - 306.
[10] 田心, 陶华英, 宋毅军, 等. 婴儿痉挛症脑干信息传导障碍的混沌学研究[J]. 生物物理学报, 2001, 17(1): 91 - 97.
[11] Haginoya K, Munakata M, Yokoyama H, *et al*. Mechanism of tonic spasms in West syndrome viewed from ictal SPECT findings[J]. Brain Dev, 2001, 23(7): 496 - 501.
[12] 王玉平. 颅内电极脑电图及其对癫痫灶的定位[J]. 临床神经电生理学杂志, 2003, 12(1): 57 - 60.

(**收稿**:2012-07-02;**修回**:2012-07-25)
(编辑 王 红)

(上接 2248 页)

细胞,收集后用 ARMS 方法检测 EGFR 基因 18 ~ 21 外显子 29 个位点基因突变,结果显示 EGFR 基因存在 21 号外显子 L858R 位点突变。考虑患者年龄较大,无法耐受放、化疗,给予患者口服吉非替尼治疗,患者咳嗽、咳痰症状逐渐好转,胸闷、气短基本消失。2 个月后,复查胸部 CT 结果显示双肺结节明显缩小或消失,达部分缓解,肿瘤标记物癌胚抗原降至 3.2 ng/ml。

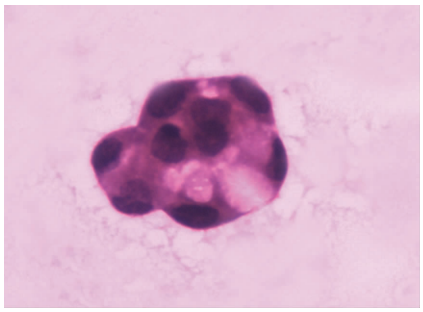


图 1 老年非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞病理学变化 (HE × 200)

2 讨论

早在 1869 年,澳大利亚医生 Ashworth[2] 通过显微镜观察到 1 例死于转移瘤的患者外周血中存在与原发肿瘤相似的细胞,被称为循环肿瘤细胞(circulation tumor cell,CTC)。人们对于 CTC 在肿瘤患者疗效评估、预后评价、肿瘤微转移的早期发现方面做了大量的工作[3-6]。上皮细胞通常表达上皮细胞黏附蛋白 EpCAM,而血细胞不表达,正常血液中亦无上皮细胞;90% 实体瘤来源于上皮细胞,去除表达 CD45 的白细胞后表达 EpCAM 分子的细胞即有可能是 CTC[7]。Kaiser[8] 认为 CTC 的检测将有可能指导临床实践。21 世纪肿瘤的治疗进入分子靶向个体化治疗时代,目前是通过检测原发肿瘤特殊的分子表型如 Her2、EGFR、K-ras 等基因表达状况来选择肿瘤的靶向药物。由于很多肿瘤患者早期不易发现,发现时多为中晚期,获取病理诊断较困难,尤其是老年患者。循环肿瘤细胞作为原发瘤与转移瘤之间的中间体,可以代表原发瘤的分子特性,循环肿瘤细胞以实时、无创、取材方便的液体活细胞学检查方法,为指导临床肿瘤个体化治疗提供了依据。

本研究通过免疫磁珠阴性及阳性选择筛出 $CD45^-$ $EpCAM^+$ 的细胞,HE 染色后镜下发现黏附成团的癌细胞,病理诊断为肺腺癌细胞,明确了诊断。进一步通过 ARMS 方法检测 EGFR 基因 18 ~ 21 外显子突变,发现存在 21 号外显子 L858R 位点突变,因为该患者年龄较大,无法耐受放、化疗,采用口服吉非替尼治疗,2 个月后临床症状基本消失,胸部 CT 示肿瘤明显缩小或消失,肿瘤标记物癌胚抗原降至正常水平,达到部分缓解,目前该患者仍口服吉非替尼,病情稳定。本研究为晚期非小细胞肺癌患者尤其是老年患者提供了一种无创的、指导肿瘤个体化治疗的细胞学诊断方法,将进一步在临床中应用。

参考文献:

[1] Jemal A, Murray T, Samuels A, *et al*. Cancer statistics, 2003[J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53(1): 5-26.
[2] Ashworth T R. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death[J]. Aus Med J, 1869, 14: 146 - 149.
[3] Pantel K, Brakenhoff R H, Brandt B. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(5): 329 - 340.
[4] Riethdorf S, Pantel K. Disseminated tumor cells in bone marrow and circulating tumor cells in blood of breast cancer patients: current state of detection and characterization[J]. Pathobiology, 2008, 75(2): 140 - 148.
[5] Smerage J B, Hayes D F. The prognostic implications of circulating tumor cells in patients with breast cancer[J]. Cancer Invest, 2008, 26(2): 109 - 114.
[6] Matsusaka S, Chin K, Ogura M, *et al*. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer[J]. Cancer Sci, 2010, 101(4): 1067 - 1071.
[7] Allard W J, Matera J, Miller M C, *et al*. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(20): 6897 - 6904.
[8] Kaiser J. Medicine. Cancer's circulation problem[J]. Science, 2010, 327(5969): 1072 - 1074.

(**收稿**:2012-09-03;**修回**:2012-10-10)
(编辑 汪勤俭)