

肺癌转移致脑膜癌病临床分析

汤武装¹, 张丽², 张晓雷², 董靖德², 胡秀秀^{2*}

(¹ 江苏大学附属宜兴医院神经内科, 江苏 宜兴 214200; ² 南京医科大学附属脑科医院老年神经科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 探讨肺癌转移致脑膜癌病患者的临床特点。方法: 对 10 例确诊为肺癌转移而致脑膜癌病患者的临床资料及脑脊液细胞学资料进行回顾性分析。结果: 10 例肺癌转移致脑膜癌病患者首发症状表现为头痛 9 例(90%), 恶心呕吐 8 例(80%), 发热 2 例, 语言不清 1 例, 颈痛 1 例, 病程中出现意识障碍 1 例, 视物模糊 2 例, 精神异常 2 例, 四肢无力 2 例, 癫痫发作 1 例; 查体脑膜刺激征阳性 8 例, 视乳头水肿 5 例; 10 例患者头颅 CT/MRI 平扫均未见脑膜异常, 3 例行头颅 MRI 增强扫描 2 例可见脑膜强化; 腰椎穿刺脑脊液压力升高 6 例, 蛋白升高 6 例, 糖降低 6 例, 氯降低 7 例; 脑脊液细胞学检查 9 例发现异型细胞, 5 例患者行脑脊液免疫组化染色均发现有转移癌; 血清癌胚抗原升高 5 例。结论: 肺癌转移而致脑膜癌病临床表现复杂, 缺乏特异性, 早期以颅内压升高症候群为主; 血清癌胚抗原异常升高可作为辅助检查指标, 头颅 MRI 增强扫描对诊断有一定指导意义, 脑脊液细胞学检查结合免疫组化染色是确诊的主要依据。

[关键词] 肺癌; 脑膜癌病; 脑脊液细胞学; MRI 增强扫描

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)10-1426-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20141035

脑膜癌病(meningeal carcinomatosis, MC)亦称癌性脑膜炎,是指脑和脊髓的软膜内转移性肿瘤细胞弥漫播散或呈多数的局灶性浸润,临床表现脑、颅神经和脊髓受损的症状,为中枢神经系统转移癌的一种特殊分布类型,在实体肿瘤患者中发生率约为 5%^[1]。近年来,由于吸烟及环境因素的影响,肺癌的发病率越来越高,肺癌转移致脑膜癌病受到越来越多的关注。由于其临床表现不典型,影像学检查及脑脊液常规检查缺乏特异性,早期诊断困难。本文对南京医科大学附属脑科医院近年来收治的 10 例肺癌转移致的脑膜癌病患者临床资料进行分析,报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

收集本院 2007 年 1 月~2011 年 1 月确诊的肺癌转移致脑膜癌病患者共 10 例,其中男 4 例,女 6 例,年龄 42~64 岁,平均年龄 51.3 岁,中位年龄 48.5 岁,从起病至确诊时间范围为 6~300 d,中位时间为 30 d。10 例患者中 5 例既往有明确的肺癌病史,其中 1 例合并前颊黏膜鳞癌,余 5 例先以神经系统症状头痛、恶心呕吐为主诉就诊,而后经胸部 CT 等检

查发现有肺癌。

10 例患者中除 5 例既往有肺癌病史的患者有肺部症状外,余 5 例患者就诊时并无肺部症状及体征; 10 例患者首发症状表现为头痛 9 例(90%),恶心呕吐 8 例(80%),发热 2 例(20%),语言不清 1 例(10%),颈痛 1 例(10%),发病过程中出现意识障碍 1 例(10%),视物模糊 2 例(20%),精神异常 2 例(20%),四肢无力 2 例(20%),癫痫发作 1 例(10%);查体脑膜刺激征阳性 8 例(80%),视乳头水肿 5 例(50%)。

1.2 方法

1.2.1 影像学检查

10 例患者均行头颅 CT 或 MRI 检查,头颅 CT/MRI 平扫均未见占位效应,6 例未见明显异常,2 例多发腔隙性脑梗死,1 例脱髓鞘脑病,1 例出现第五、六脑室,3 例行头颅 MRI 增强扫描,其中 2 例可见脑膜异常强化(图 1)。

1.2.2 肿瘤标志物检查

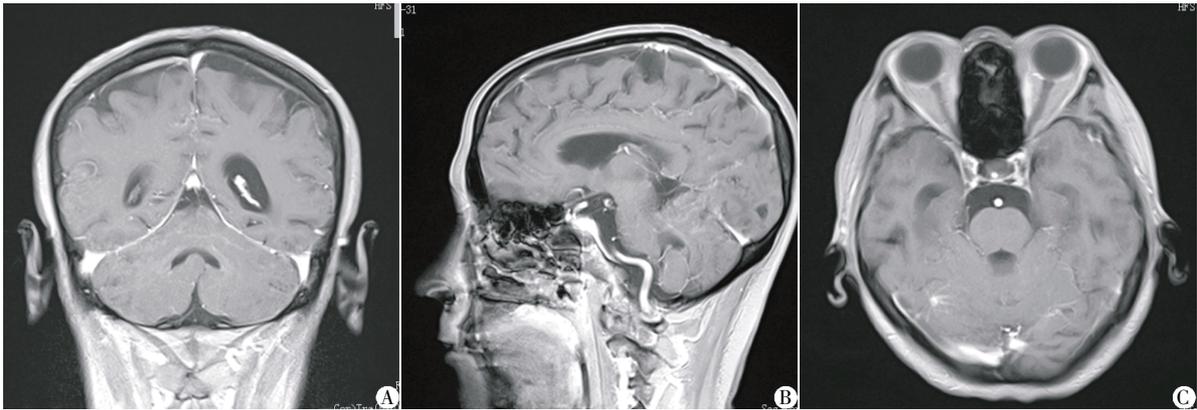
10 例患者均行血清标志物检查,发现其中特异性最强的是癌胚抗原(CEA),部分患者糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)也有不同程度升高。本组患者血清 CEA 升高 5 例(50%),波动在 37.2~359.7 ng/ml 之间,其中 CEA、CA199 两者同时升高 2 例,CEA、CA199、CA125 三者同时升高 1 例。

1.2.3 脑脊液检查

10 例脑膜癌病患者均接受腰椎穿刺脑脊液(cere-

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金(2012NJMU108)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:xxh198312@sina.com



A:冠状位;B:矢状位;C:轴状位。幕上局部及两侧小脑软脑膜显著强化,脑实质内未见明确异常强化影。

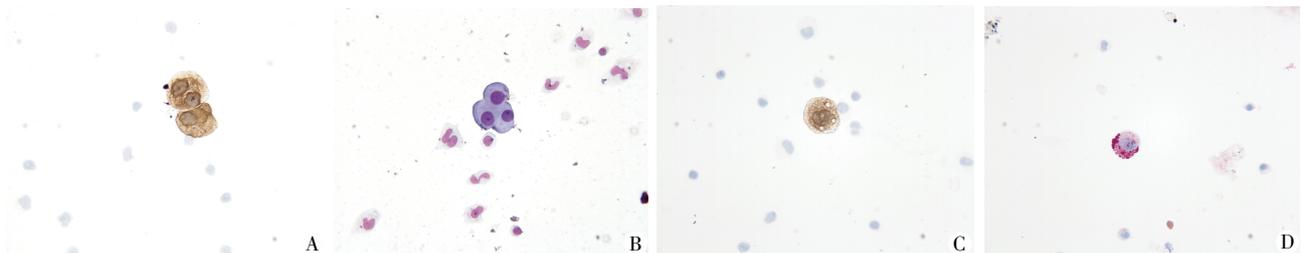
图 1 头颅 MRI 增强扫描

brospinal fluid, CSF) 检查,CSF 压力升高 6 例 (60%),其中 3 例波动于 200~300 mmH₂O,2 例超过 300 mmH₂O,1 例超过 400 mmH₂O,CSF 压力正常 4 例;CSF 常规检查白细胞升高[(10~20) × 10⁶ 个/L] 3 例(30%),潘氏试验阳性 2 例;脑脊液蛋白升高 6 例(60%),正常 3 例,降低 1 例;糖降低 6 例(60%),

氯降低 7 例(70%);10 患者行 CSF 细胞学检查,9 例发现异型细胞 (90%);5 例行 CSF 免疫组化染色均发现有转移癌,其中 4 例倾向腺癌(图 2)。

1.2.4 原发灶的检查

10 例患者均行胸部 CT 平扫+增强检查,均发现肺内有病灶,并疑为恶性肿瘤。其中 5 例既往经纤支



A:单核-吞噬细胞为主的炎症背景中见成团的肿瘤细胞,肿瘤细胞体积较大,胞浆深染,核浆比高(瑞氏染色,×400);B、C:肿瘤细胞表达上皮细胞膜抗原(EMA)与细胞角蛋白(CK)(免疫组化染色 2 步法,×400);D:肿瘤细胞胞浆内见丰富糖原(PAS 染色×400)。

图 2 脑脊液检查结果

镜或肺穿刺活检进行病理学检查,证实腺癌 3 例、鳞癌 1 例、小细胞癌 1 例。另有 3 例患者出院后外院呼吸科就诊行纤支镜或肺穿刺活检病理检查证实 1 例腺癌,1 例小细胞癌和 1 例大细胞未分化癌,1 例患者胸水中发现有腺癌细胞。另 1 例患者行胸部 PET/CT 证实肺癌可能性大,遗憾的是此患者未行病理检查,无病理分型。

2 讨论

脑膜癌病以癌细胞选择性浸润软脑膜,颅底神经根和腰骶神经根也是易受累部位,肿瘤细胞可能沿着脑膜血管间隙深达皮质,而脑和脊髓实质内却无肿块为其主要特点,多见于晚期或进展期的恶性肿瘤患者,尸体解剖证实具有神经受损症状和体征的癌病患者约 20%患脑膜癌病^[2]。各种不同类型肿瘤的脑膜转移发生率不一样,在国内外脑膜转移的病例

分析中,原发肿瘤最常见于肺癌^[3-4],Hammerer 等^[5]报道大约 10%~26%的肺癌患者最终会出现脑膜转移,Takahashi 等^[6]报道指出 5%的肺癌以脑膜癌病首发,尤以腺癌及小细胞肺癌常见。本组 10 例肺癌转移致脑膜癌病患者除 1 例未做病理分型外,其余 9 例纤支镜或肺穿刺活检或胸水病理学检查证实:腺癌 5 例、小细胞癌 2 例、鳞癌 1 例、大细胞未分化癌 1 例,结果与既往报道基本相符。而本组的 10 例患者中有 5 例先以头痛、恶心呕吐等神经系统症状为首发表现就诊,起病初期无明显的呼吸系统症状,而后经胸部 CT、纤支镜等相关检查发现有肺癌,其比例远高于既往报道,究其原因可能与样本量小、病例选择偏倚有关。

肺癌转移所致的脑膜癌,以中老年患者多见,临床上症状较复杂,无特异性,易于误诊。除原发灶的表现外,神经系统表现最常见为颅内压升高症状:头

痛、恶心、呕吐,视乳头水肿,本组 80%~90%的患者均有不同程度的颅内压升高症状。其次由于脑膜被癌细胞浸润,所以产生了明显的颈痛、颈项强直、克氏征等脑膜刺激症状,本组 80%脑膜刺激征阳性。再者随着癌细胞沿软脑膜或脑脊膜的扩散,可侵犯脑神经和脊神经根而出现脑神经、脊神经受损表现,本组 2 例出现视力模糊,颅神经受累发生率为 20%。另外,颅高压或脑膜转移性病灶刺激皮层可导致癫痫发作,过高的颅内压可以抑制皮层功能,造成精神症状及(或)意识障碍等^[7]。本组 1 例出现意识障碍(10%),2 例出现视物模糊(20%),2 例出现精神异常(20%),1 例出现癫痫发作(10%),与文献报道一致。

由于癌细胞沿脑、脊髓软膜弥漫性转移,在脑、脊髓内并无肿块,因此头颅 CT 或 MRI 检查多正常或无明显异常,增强 MRI 扫描可见脑膜强化、脑积水 and 皮质结节,对该病的诊断具有一定价值^[8]。国外报道经病理证实的脑膜癌病中,2/3 患者头颅 MRI 增强有阳性发现^[9]。本组患者行头颅 CT 或 MRI 检查,均未发现脑膜异常信号,3 例头颅 MRI 增强扫描 2 例可见脑膜强化,与文献相关报道基本相符,因此,头颅 CT 或 MR 平扫对肺癌脑膜转移诊断价值不高,头颅 MRI 增强扫描是目前诊断肺癌脑膜转移的主要方法之一。

脑脊液检查对脑膜癌病的诊断非常重要,尤其是脑脊液细胞学检查对确诊该病至关重要。研究表明 CSF 细胞学检查发现肿瘤细胞是确诊脑膜癌病的金标准,其敏感性为 75%~90%,特异性为 100%^[10]。本组 CSF 细胞学检查 9 例发现有异型细胞,敏感性 90%,与文献报道一致。CSF 免疫组化染色可明确细胞组织学性质,补充单一细胞学检查的不足,通过免疫组化染色与脑脊液细胞学检查结合可检出脑脊液细胞学检查阴性的病例,明显提高了对癌细胞的检出率^[11]。本组有 5 例患者行 CSF 细胞免疫组化染色检查,结果均发现有转移癌,其中 4 例倾向腺癌。因此 CSF 细胞免疫组化染色检查与细胞学检查结合可提高脑膜癌病的诊断敏感性,减少肺癌转移致脑膜癌病的漏诊率。

此外,肿瘤标志物检查也是十分重要的辅助检查手段。在行脑脊液细胞学检查的同时,可以通过血清及脑脊液血清肿瘤标志物如 CEA、CA125、CA199、神经元特异性烯醇化酶(NSE)等检查增加脑膜癌病诊断的敏感性。庄建华等^[12]研究表明脑脊液癌胚抗原免疫细胞化学检查对脑膜癌病诊断敏感性远高于常规脑脊液细胞学检查,且具有特异性。本组患者均行血清

标志物检查,发现 5 例血清 CEA 升高(50%),2 例 CEA、CA199 同时升高,1 例 CEA、CA199、CA125 三者同时升高,因此特异性最强的是癌胚抗原。

综上,肺癌患者若出现头痛、呕吐伴脑神经损害及脑膜刺激征,即使 CT 及 MRI 检查无明显异常,也应高度警惕肺癌脑膜转移的可能。尤其应该注意的是,有不少患者神经系统症状先于肺部症状出现。血清及脑脊液肿瘤标记物检查是肺癌转移致脑膜癌病重要的辅助检查手段,头颅 MRI 增强扫描是较为可靠的影像学检查方法,脑脊液细胞学是目前诊断的最有力证据,肺癌转移所致脑膜癌病进展迅速、病死率高,临床医生应对此应有足够的警惕和重视。

【参考文献】

- [1] Gerrard GE, Franks KN. Overview of the diagnosis and management of brain, spine, and meningeal metastases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75 (Suppl 2): ii37-42
- [2] Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 (Suppl 4): iv285-291
- [3] Martins SJ, Azevedo CR, Chinen LT, et al. Meningeal carcinomatosis in solid tumors [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(6): 973-980
- [4] 邱雯静, 杨欢, 杨乐, 等. 脑膜癌病的临床特点及脑脊液检查对其诊断的重要意义 [J]. *卒中与神经疾病*, 2007, 14(4): 217-219
- [5] Hammerer V, Pauli G, Quoix E. Retrospective study of a series of 26 carcinomatous meningitis secondary to lung cancer [J]. *Bull Cancer*, 2005, 92(11): 989-994
- [6] Takahashi M, Soejima Y, Yamamoto J, et al. Focal leptomeningeal metastasis following curative surgery for lung cancer: case report [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2011, 51(3): 247-250
- [7] 唐铁钰, 肖波, 李国良, 等. 脑膜癌病的临床和脑脊液细胞学特征 [J]. *临床神经病学杂志*, 2005, 18(2): 111-113
- [8] 林志, 罗娅红, 于韬, 等. 恶性肿瘤脑膜转移的 MRI 征象分析 [J]. *当代医学*, 2011, 17(27): 11-13
- [9] Mateo I, Lorenzo V, Munoz A, et al. Meningeal carcinomatosis in a dog: magnetic resonance imaging features and pathological correlation [J]. *J Small Anim Pract*, 2010, 51(1): 43-48
- [10] 关鸿志, 王长华, 郭玉璞, 等. 脑脊液细胞学检查的特异性发现 [J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(1): 65-66
- [11] 朱海青, 王春宁, 沈静, 等. 脑膜癌病的临床与病理特点 [J]. *临床神经病学杂志*, 2006, 19(5): 355-357

【收稿日期】 2013-11-22