

· 病例报告 ·

脑膜转移瘤伴张力性硬膜下积液 1 例并文献复习

贡伟一¹, 王文明¹, 查正江², 陈敏², 王俊², 周和平^{2*}¹江苏大学附属昆山医院神经外科, 江苏 昆山 215300; ²安徽医科大学附属安庆医院神经外科, 安徽 安庆 246003

[关键词] 脑膜转移瘤; 肿瘤转移; 硬膜下积液

[中图分类号] R651.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)09-1406-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190931

恶性肿瘤颅内转移一般以脑实质为最常见, 临床症状较明显, 随着 CT、MRI 等影像设备及技术的改进和提高, 临床诊断不难。但研究表明, 8%~9% 的晚期恶性肿瘤患者可发生颅内脑膜转移瘤 (intracranial meningeal metastasis, IMM)^[1-2], 可转移至硬脑膜、蛛网膜、软脑膜等, 由于其临床症状不突出, 头颅 CT、MRI 等影像特征性不强, 漏、误诊率较高, 国内外相关文献报道并不多见。本文总结分析江苏大学附属昆山医院神经外科收治的 1 例脑膜转移瘤伴张力性硬膜下积液患者资料, 为临床医生及时诊断和治疗提供参考。

1 病例资料

患者, 女, 47 岁。主诉头晕头痛伴呕吐 20 d 余, 意识障碍 1 d, 于 2015 年 4 月 29 日晚转入江苏大学附属昆山医院。患者于 20 d 前无明显诱因下出现头晕头痛, 持续性, 不能缓解, 症状逐渐加重, 时伴有呕吐, 喷射性, 为胃内容物。1 周前到当地县医院就诊查头颅 CT, 发现右额颞囊性积液占位影, 脑室受压, 中线有偏移, 考虑蛛网膜囊肿。予护脑、降低颅内压、护胃、止吐等治疗, 疗效不明显。1 d 前患者意识转差, 呈浅昏迷状, 右侧瞳孔扩大, 为进一步诊疗转入江苏大学附属昆山医院神经外科。患者 2 年前有左乳腺浸润导管癌手术史, 术后不规则化疗。

入院后诊断与治疗经过如下。体格检查: 浅昏

迷状, 呼唤不能睁眼, 刺痛有呻吟, 生命体征平稳, 右瞳直径 5.0 mm, 左瞳直径 2.0 mm, 对光反射消失, 双肺听诊未闻及干湿啰音, 心律齐, 刺痛左侧肢体稍回缩, 右侧肢体定位好, 双侧 Babinski 征阳性。入院查头颅 CT 示右额颞类圆形低密度囊性积液占位影, 大小约 6.0 cm×3.1 cm, 脑室受压, 中线移位明显 (图 1A)。急诊行头颅 MRI 检查示右额颞顶叶颅骨内板及硬膜下新月形等 T1 等 T2 信号影; 额颞叶脑表面见 7.9 cm×2.9 cm×6.3 cm 大小椭圆形低 T1 高 T2 信号影, DWI 呈低信号, 边界清楚, 边缘欠光整, 右侧脑室受压变窄, 中线结构左移 (图 1B、C)。二乙三胺五醋酸钆 (gadolinium diethylene-triamine pentaacetic acid, Gd-DTPA) 增强后颅内囊性病灶无强化。颅内内板下见明显强化的条片状高信号影。磁共振报告考虑右侧颅骨内板下硬膜增厚伴囊性占位, 囊性脑膜瘤可能大。于 2015 年 4 月 29 日急诊行全麻下右颞顶开颅颅内占位探查切除手术。术中见颅骨及硬膜下淡红色鱼肉样肿瘤病灶 (图 1D), 紧贴颅骨及硬膜呈匍匐地毯样生长, 质地柔软, 范围广泛, 与颅骨及硬膜易于剥离, 血供不丰富, 手术视野下肿瘤清除, 右额颞叶侧裂上后方蛛网膜下腔见包裹性张力性积液, 略呈淡黄色, 吸除后脑组织受压明显好转, 囊液留取送检化验。术后囊液行细胞数检查发现有肿瘤细胞。术后组织病理观察显示, 细胞外形多为卵圆形和多边形, 胞浆嗜碱蓝染, 胞核圆形或卵圆形, 核增多紊乱、核分裂象易见; 组织中见较多血管, 血管内见大量肿瘤细胞癌栓 (图 1E)。免疫组织化学染色 (图 1F~H), 细胞角蛋白 (CK、CK7、CK20) 为弱阳性 (+), Ki-67 抗原标记指数为 50%, 高分子量细胞角蛋白 34βE12 弱阳性 (+),

[基金项目] 江苏大学 2016 年度医学临床科技发展基金 (JLY20160042)

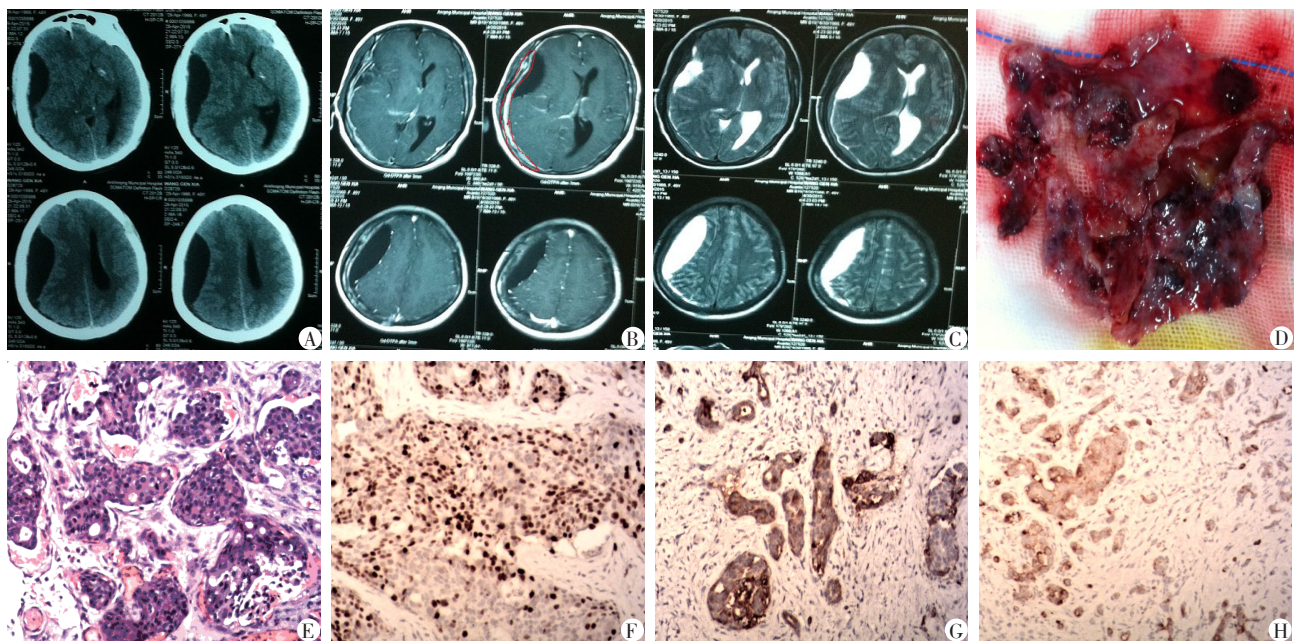
*通信作者 (Corresponding author), E-mail: zhoupingag@126.com

甲状腺转录因子1(TTF-1)、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(Her-2)为阴性。病理诊断:转移性低分化腺癌,乳腺来源。患者术后意识好转,瞳孔回缩,能言语对答,肢体活动可。术后进进一步检查发现胸骨、脊柱、肋骨多发肿瘤转移,肿瘤标记物CA-199 1 000 U/mL、CEA 32.3 ng/mL明显增高。病程中出现血小板、红细胞、白细胞三系进行性下降,凝血功能障碍,皮肤黏膜出血瘀斑,全身消瘦恶病质,呼吸道感染,病情恶化,患者家属

拒绝进一步治疗,于2015年5月23日自动出院。2015年5月28日死亡。

2 讨论

颅内转移是恶性肿瘤患者晚期常见的神经系统并发症,恶性肿瘤脑转移的重要途径常见有邻近部位浸润、血行转移和淋巴转移,以脑实质转移为最常见,少数转移至颅骨、硬脑膜、软脑膜等^[3]。研究表明,8%~9%的晚期恶性肿瘤患者可发生IMM,



A: 头颅CT示右额颞顶囊性占位影,脑室受压,中线向左明显偏移;B: 头颅MRI示颅骨内板下新月形等T1等T2影,增强见明显强化条片状高信号影(红色环形圈);C: 条片状增强病灶下见类椭圆形囊性病灶,呈低T1高T2影,未见囊壁,无强化,脑室受压,中线偏移;D: 术中硬膜内、外见肉红色条片状肿瘤组织;E: 病理HE染色肿瘤细胞呈巢状排列,核增大、增多蓝染,组织中见较多血管,血管内见癌栓($\times 400$);F: 免疫组织化学显示胞核Ki-67抗原呈强阳性($\times 400$);G、H: 免疫组织化学显示CK(G)、34 β E12(H)呈弱阳性表达($\times 400$)。

图1 患者影像学检查和病理检查结果

由于临床症状不典型,头颅CT、MRI等影像特征性不强,漏诊及误诊率高,多数早期诊断不明,常误诊为炎性疾病、硬膜下结节、脑膜瘤或结核等,生存期短,病死率高,故应引起神经外科医师足够重视^[4]。目前常见观点认为,IMM的机制可能包括以下几种途径:颅骨等附近转移灶直接浸润;血行转移后种植在软脑膜、脉络膜丛血管而达蛛网膜下腔;通过Batson椎静脉丛逆行播散和淋巴管播散等。进入蛛网膜下腔的瘤细胞通过脑脊液循环扩散,造成软脑膜弥漫性或多灶性浸润。肿瘤细胞亦可在脉络膜、室管膜、软脑膜等部位形成结节进而影响脑脊液循环和导致吸收功能障碍,引起脑积水或者积液。最近1项大宗病例报告表明^[5],IMM的原发灶最常见来

自肺癌,其次为乳腺癌,其他还有胃癌、恶性黑色素瘤、卵巢癌等,以及原发灶未明的患者。IMM的临床表现常因肿瘤细胞侵犯的部位不同而复杂多样,缺乏特异性。常可产生局灶性神经功能缺损症状,还可见脑膜刺激症,此外头痛、头晕、呕吐等慢性颅高压症状也可见到。另外11%~20%患者可不出现任何临床症状;而出现症状的患者常是由于肿瘤压迫或侵犯脑组织造成,其他如合并硬膜下血肿或积液较少见。

CT扫描和MRI成像是术前诊断IMM的主要影像学依据。CT一般需要增强扫描,影像学表现为局部脑膜增厚,增强后强化明显,可伴有骨性破坏。MRI因具有更高的分辨率和多层面成像的特点,成

为IMM的首选影像学检查。国内学者崔恩铭等^[6]在Meltzer分型的基础上对IMM的MRI影像特点进行细分和完善,将IMM分为3型:①硬脑膜-蛛网膜型,范围较广的硬脑膜增厚,沿硬膜及颅骨内板走行,线性弯曲状、强化结节状;②软脑膜-蛛网膜型:蛛网膜下腔内结节状强化或弥漫性线状,常伸入脑池、脑沟,侧裂池、脑底池多见;③全脑膜型:室管膜、硬脑膜、软脑膜可见结节状或条状异常强化。IMM最常受累部位是顶叶和额叶,70%可见颅骨受累,44%有硬膜尾征,34%有脑组织受累。本例患者受累位于额、颞叶,颅骨内板下见明显强化的大片条片状高信号肿瘤影,肿瘤种植软脑膜-蛛网膜后局部形成张力性积液。IMM诊断首先应详细询问患者有无胃癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌等相关病史,若合并出现相关临床症状和影像学表现,需高度怀疑IMM,肿瘤标志物、脑脊液细胞学检查有助于明确原发灶。由于临床和影像学表现缺乏特异性,应以病理诊断为确诊依据。HE染色和免疫组织化学染色可确诊大多数IMM及来源^[7]。CK表达说明肿瘤细胞起源于导管上皮。TTF-1主要表达在肺和甲状腺上皮细胞。Ki-67是一种DNA结合蛋白,是目前应用最广泛的细胞增殖标记之一。高分子量细胞角蛋白34 β E12可做为良性病变的标记物。雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体-2(HER-2),主要用来指导乳腺癌的内分泌治疗及判断预后。

目前尚缺乏IMM的标准治疗方案,一般可采用手术、放疗、化疗和分子靶向治疗等^[8],但上述治疗效果并不理想。由于原发病灶对不同治疗方式的敏感性不同,对IMM的治疗也需依据其敏感性采取相应的治疗方法。年龄、KPS评分、原发肿瘤性质、颅内转移情况等均对治疗方案的实施和预后评价具有重要意义。通常情况下手术治疗并不作为首选。对单发可切除的症状性IMM,特别是全身恶性肿瘤已经控制、手术风险可以接受者,应将手术切除作为一线治疗,术后予以辅助全脑放射治疗。全脑放射治疗一般仅作为神经外科手术或立体定向放射外科术后的辅助治疗方案,以达到控制肿瘤生长、延长患者生存期的目的,但全脑放疗不良反应大,研究亦证实不能提高患者生存期,故目前临床上已经较少采取。颅内转移瘤患者的血-脑屏障部分破坏,许多化疗药物能够在肿瘤组织中得到有效治疗剂量。肿瘤细胞对化疗药物的敏感性是其对化疗反应的关键因素。鞘内化疗也是治疗IMM的主要方法之一,Beauchesne^[9]研究发现鞘内化疗

可有效提高患者生存期,但目前鞘内化疗可选择的药物很少。目前分子靶向治疗在颅内转移瘤的研究中逐渐受到重视,取得了较好疗效^[10]。

综上所述,恶性肿瘤晚期可转移至颅骨、硬脑膜、蛛网膜、软脑膜等,临床诊治容易疏忽,脑脊液细胞学检查与头颅MRI检查相结合可帮助术前临床诊断,常规病理及免疫组化可确诊大多数IMM及来源。神经外科手术治疗、针对原发肿瘤病灶的手术切除、放射治疗及全身和局部的药物化疗等治疗方案,可改善预后,提高生存质量。

[参考文献]

- [1] 刘洋, 尤振宇, 苏晓辉, 等. 78例脑膜转移癌患者的预后因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(13): 2034-2037
- [2] Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Patient outcomes of whole brain radiotherapy for brain metastases versus leptomeningeal metastases: A retrospective study [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(5): E449-E457
- [3] 胡云峰, 冯谢敏, 赵红, 等. 全脑放疗联合后程调强推量治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(1): 110-112, 116
- [4] Kuiper JL, Smit EF. High-dose, pulsatile erlotinib in two NSCLC patients with leptomeningeal metastases: one with a remarkable thoracic response as well [J]. Lung Cancer, 2013, 80(1): 102-105
- [5] Chan OS, Leung WK, Yeung RM. Sustained response to standard dose osimertinib in a patient with plasma T790M-positive leptomeningeal metastases from primary lung adenocarcinoma [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(6): 428-430
- [6] 崔恩铭, 龙晚生, 罗学毛, 等. 脑脊膜转移瘤分型的MRI研究[J]. 放射学实践, 2013, 28(8): 832-834
- [7] Kawaguchi Y, Hanaoka J, Hayashi H, et al. Clinical efficacy of afatinib treatment for a patient with leptomeningeal carcinomatosis [J]. Chemotherapy, 2017, 62(3): 147-150
- [8] How J, Mann J, Laczniak AN, et al. Pulsatile erlotinib in EGFR-positive non-small-cell lung cancer patients with leptomeningeal and brain metastases: review of the literature [J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(4): 354-363
- [9] Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumors [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9): 871-879
- [10] Gulia S, Gupta S, Singh A, et al. Intrathecal trastuzumab for leptomeningeal carcinomatosis in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer [J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2016, 37(3): 196-198

[收稿日期] 2018-12-15