

脑膜癌病的临床及脑脊液细胞学特征

米 芳, 李小波, 田晓甲, 贾宏阁

(第四军医大学西京医院, 陕西 西安 710032)

摘 要: [目的] 探讨脑膜癌病的临床特点及脑脊液细胞学对脑膜癌病的诊断意义。[方法] 对 68 例确诊为脑膜癌病患者的临床及脑脊液细胞学资料进行回顾性分析。[结果] 68 例脑膜癌病患者首发症状以头痛(72%)、呕吐(54%)等颅内高压症为主, 可伴脑神经和脊神经损害及脑膜刺激征。33 例行头颅 MRI 增强检查可见 18 例出现不同程度的脑膜强化。CSF 压力升高 49 例(72%), 白细胞数增多 45 例(66%), 蛋白升高 42 例(62%), 糖降低 31 例(45%), 氯降低 10 例(15%)。所有患者脑脊液细胞学检查均发现肿瘤细胞, 首次腰穿阳性率为 44%。54 例经临床及病理学找到原发肿瘤, 14 例来源未明。[结论] 脑膜癌病临床表现缺乏特异性, 早期以颅内高压症为主; 头颅 MRI 增强扫描对脑膜癌病诊断有一定指导意义, 但脑脊液细胞学检查仍是脑膜癌病确诊的主要依据, 多次脑脊液细胞学检查可提高诊断阳性率; 早期诊断和积极治疗是提高脑膜癌病患者生存率和改善预后的关键。

主题词: 脑膜癌病; 脑脊液细胞学; MRI 增强扫描

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)02-0134-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.02.B012

Clinical and Cerebrospinal Fluid Cytology Features of Meningeal Carcinomatosis

MI Fang, LI Xiao-bo, TIAN Xiao-jia, et al.

(Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical and cerebrospinal fluid cytology features in the diagnosis of meningeal carcinomatosis (MC). [Methods] The clinical data and cerebrospinal fluid cytology data of 68 cases diagnosed as MC were retrospectively reviewed. [Results] In 68 patients of MC, the starting symptoms showed chiefly headache (72%), vomiting (54%), also can be accompanied by cranial nerve and spinal nerve lesions, and meningeal irritation signs. After cranial MRI enhancement scanning of 33 patients, 18 cases had different degrees of meningeal reinforcement. CSF pressure increased in 49 cases (72%), CSF white blood cells increased in 45 cases (66%), CSF protein increased in 42 cases (62%), sugar decreased in 31 cases (45%), and chlorine decreased in 10 cases (15%). All the 68 cases found malignant cells in cytological examination of CSF, and the positive rate of lumbar puncture was 44% for the first time. Primary tumor origins of 54 patients were found through the clinical findings and pathological examination, and 14 cases were unknown source. [Conclusions] There is no specific clinical manifestations with MC, the main findings are intracranial hypertension in early stage. Cranial MRI enhanced scan may offer some valuable guidances for the diagnosis of MC, but CSF cytology is the main method to diagnose MC, and repeated detection of CSF cytology can enhance diagnosis rate. Early diagnosis and aggressive treatment are the key to improve survival rate and the prognosis of MC.

Subject words: meningeal carcinomatosis; cerebrospinal fluid cytology; MRI enhancement scanning

脑膜癌病(meningeal carcinomatosis, MC)亦称癌性脑膜炎, 是肿瘤细胞通过血行转移或脑脊液播散浸润脑膜而发生的一种恶性病变, 其在实体肿瘤患

者中发生率约为 4%~15%, 是恶性肿瘤致死的重要原因之一^[1]。脑膜癌病的临床表现复杂多样且影像学缺乏特异性, 导致早期诊断困难, 容易误诊和漏诊。近年来, 随着脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)细胞学检查的普及, MC 诊断的准确率大幅提高。为提高对本病的认识, 本文对第四军医大学西京医院近

通讯作者: 贾宏阁, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 博士; 第四军医大学西京医院神经内科, 陕西省西安市长安东路 127 号(710032); E-mail: jiahg@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2015-10-08; **修回日期:** 2015-11-22

年来收治的 68 例 MC 患者的临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 11 月至 2015 年 2 月在第四军医大学西京医院神经内科住院并经 CSF 细胞学确诊的 MC 患者 68 例,其中男性 38 例,女性 30 例;年龄 15~81 岁,平均(53.7±3.3)岁,其中 40~60 岁 45 例(66%);发病至确诊时间为 10 天~8 个月,平均(62.7±10.2)天。13 例患者既往有肿瘤病史,包括肺癌 5 例、胃癌 4 例、乳腺癌 3 例、黑色素瘤 1 例。

1.2 方法

对 68 例 MC 患者的临床资料按临床症状和体征、影像学表现、脑脊液、其他检查结果以及治疗等方面进行详细分析和总结。脑脊液细胞学检查采用玻片离心沉淀法收集 CSF 细胞,MGG 染色,油镜查找肿瘤细胞。

2 结果

2.1 临床表现与体征

本组患者中亚急性起病 42 例(62%),急性起病 14 例(21%),慢性起病 12 例(17%),病情进展较快,主要临床症状为头痛 49 例(72%),恶心、呕吐 37 例(54%),头晕 13 例(19%),肢体无力 12 例(17%),视物模糊 10 例(15%),四肢抽搐 7 例(10%),精神症状 5 例(7%),意识障碍 4 例(6%),发热 4 例(6%),听力障碍 3 例(4%),颈肩部疼痛 2 例(3%)。主要体征包括脑膜刺激征阳性 34 例(50%),其中颈强直 34 例,Kernig 征 19 例,Brudzinski 征 7 例,视乳头水肿 8 例(12%),合并颅神经损害 21 例(31%),主要为Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅻ对脑神经,病理征阳性 11 例(16%)(Table 1)。

2.2 影像学检查

59 例患者经头颅 CT 和(或)头颅 MRI 平扫均未发现脑膜异常信号,20 例表现为脑脱髓鞘病变,15 例表现为脑梗塞,6 例双侧脑室扩大,5 例轻度脑积水,3 例双侧硬膜下积液,3 例脑实质内异常占位性改变,余 7 例未见明显异常;而 33 例行头颅 MRI 增强扫描,18 例患者出现脑膜异常强化。

2.3 脑脊液常规及生化检查

68 例患者均行腰椎穿刺 CSF 检查,63 例 CSF 为无色透明,5 例呈淡黄色;CSF 压力升高 49 例(72%),其中>330mmH₂O 27 例,190~330mmH₂O 22 例,正常 19 例,CSF 白细胞计数升高 45 例(66%),为(8~216)/mm³,平均(45±34)/mm³。生化检查:蛋白含量增高 42 例(62%),为轻~中度增高(0.5~13g/L),降低 2 例;糖降低 31 例(46%),为(0.2~2.1)mmol/L;氯化物降低 10 例(15%),为(97.0~109.8)mmol/L,余均正常。本组患者 CSF 抗酸及墨汁染色均阴性。

2.4 脑脊液细胞学检查

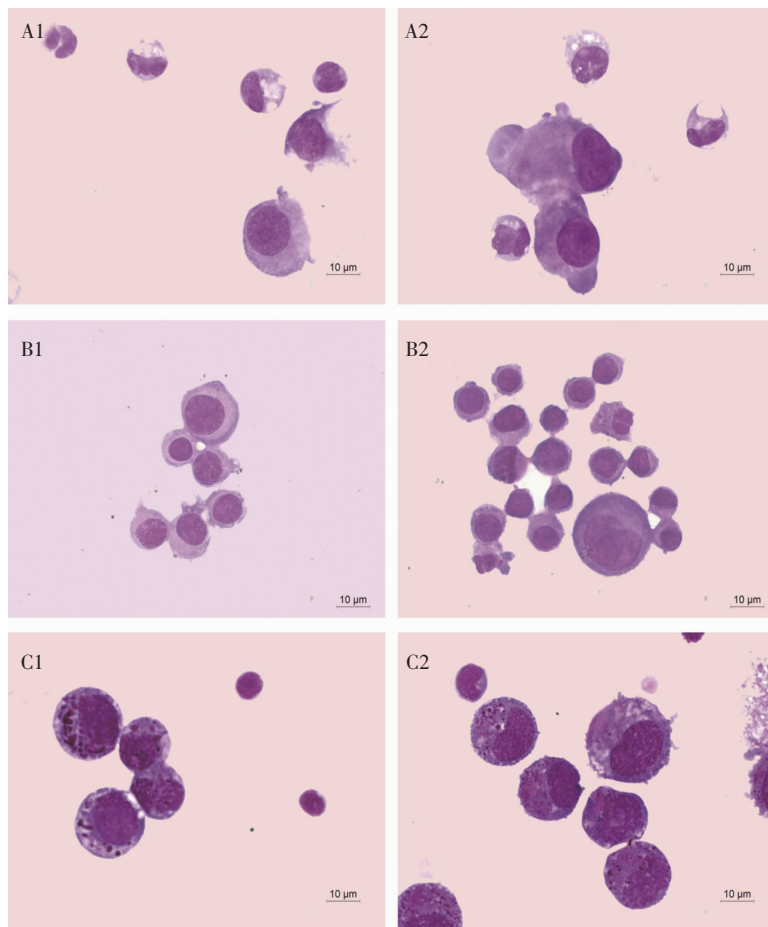
68 例脑膜癌病患者均在 CSF 细胞学检查中发现癌细胞(Figure 1)。其中 30 例(44%)为第 1 次检测到瘤细胞,23 例为第 2 次发现瘤细胞,余 15 例为 2 次以上发现瘤细胞。

2.5 其他实验室检查

9 例行脑电图检查,其中 5 例各区低功能慢波分布,θ 波额区功率相对提高,轻度异常 EEG;2 例有癫痫波形,各区低功率慢波分布;余 2 例未见异常。37 例患者血液肿瘤标志物检查:癌胚抗原(CEA)升高 31 例,癌抗原(CA)19-9 升高 13 例,CA125、CA153 升高 11 例,非小细胞癌相关抗原升高 6 例,甲胎蛋白升高 3 例。

Table 1 The clinical symptoms and signs of 68 patients with MC

Symptoms	N	Percentage (%)
Headache	49	72
Nausea and vomiting	37	54
Dizziness	13	19
Limb weakness	12	17
Blurred vision	10	15
Limbs twitch	7	10
Mental symptom	5	7
Consciousness disorders	4	6
Fever	4	6
Hearing loss	3	4
Pain of neck and shoulder	2	3
Meningeal irritation sign	34	50
Papilledema	8	12
Abducens nerve palsy	8	12
Oculomotor nerve palsy	7	10
Facial paralysis	6	9
Hypoglossal nerve paralysis	6	9
Cochlear nerve paralysis	3	4
Positive pathological sign	11	16



Note: showing different sizes of malignant cells with large cell bodies and nuclei; malignant cells with coarse nuclear chromatin, unbalanced nucleoplasm ratio, basophilic cytoplasm, and large and obvious nucleoli; also showing binucleate cell and mitotic cell. A1, A2: a 56-year-old woman with lung cancer; B1, B2: a 49-year-old woman with breast cancer; C1, C2: a 68-year-old man with pancreatic cancer.

Figure 1 Cerebrospinal fluid cytology smears of meningeal carcinomatosis (MGG staining ×100)

2.6 原发肿瘤来源

根据患者病史、临床表现、相关影像学及病理检查, 54 例患者找到原发肿瘤, 来源于肺癌 23 例、胃癌 11 例、乳腺癌 9 例、淋巴瘤 4 例、直肠癌 2 例、胰腺癌 2 例、肝癌 2 例、黑色素瘤 1 例; 余 14 例来源未明。

2.7 治疗情况

68 例 MC 患者均给予脱水降颅压、对症支持治疗, 患者症状暂时缓解, 其中 11 例给予腰穿鞘内注射抗肿瘤药物治疗后好转, 8 例行全脑放射治疗好转, 23 例转肿瘤科化疗等治疗, 14 例诊断明确后回当地医院治疗, 10 例患者诊断明确后放弃治疗, 2 例

住院期间死亡。

3 讨论

1912 年 Beerman 解剖肺癌患者, 发现癌细胞可在软脑膜弥漫性播散或引起局灶性浸润, 但并不引起脑膜炎, 他将这类疾病称为脑膜癌病^[2]。文献报道^[3], 其病理类型以腺癌常见, 其次为鳞癌, 原发灶来源在欧美以乳腺癌最多, 日本以胃癌为首, 而国内以肺癌为首, 其次为胃癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤等, 也有 1%~7% 患者未发现原发肿瘤。本组患者以肺癌多见, 占 31%, 其次为胃癌 (17%) 和乳腺癌 (12%), 同时有 11 例患者未找到原发肿瘤, 与文献报道基本一致^[4]。

3.1 临床表现与体征

脑膜癌病多见于中年人, 本组患者发病年龄 40~60 岁占 66%, 性别差异不明显, 多为亚急性 (62%) 或急性起病 (21%)。除原发肿瘤症状外, 脑膜癌病主要表现为脑、颅神经、脊神经受累症状。

本研究中多以颅内压升高为首发症状, 表现为头痛 (72%), 恶心、呕吐 (54%), 伴头晕、视乳头水肿, 患者多为阵发性头痛, 性质剧烈, 可表现为全头部胀痛或转移性疼痛, 后期头痛时间逐渐延长, 严重者可伴有喷射性呕吐。有 44% 患者早期即出现脑膜刺激征, 其中颈强直 34 例, Kernig 征 19 例, Brudzinski 征 7 例, 其原因与恶性肿瘤细胞转移到脑膜后引发局部炎症反应, 影响脑脊液循环及颅内压有关^[5]。肿瘤细胞还可随血管周围间隙进入脑实质表面导致癫痫发作、精神症状及意识障碍等。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, 本组患者颅神经受损主要

累及Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅻ对脑神经,表现为视物模糊、复视、眼肌麻痹、面瘫、听力下降、言语及吞咽困难等,与文献报道一致^[6,7]。同时本研究中,12例出现肢体无力麻木等脊神经根受损表现。

3.2 影像学特点

脑膜癌病患者影像学检查中,由于肿瘤细胞常侵及脑膜,而颅内并无实质性病灶,因而常规头颅影像学检查对脑膜癌病诊断意义有限,本组患者头颅CT和(或)MRI平扫均未发现脑膜异常强化,且定位困难。最近,Khil等^[8]在源于肺癌的MC患者MRI平扫中发现了沿脑干表面呈非强化对称曲线的细胞毒性水肿,很可能是MC的一种新的磁共振发现。而头颅MRI增强扫描可提高阳性率,Mateo等^[9]报道,经脑脊液细胞学证实的脑膜癌病患者中,有2/3头颅MRI增强扫描呈阳性。本组患者33例头颅MRI增强扫描18例有脑膜强化。脑膜强化的MRI增强扫描可表现为软脑膜型强化、硬脑膜型强化和全脑膜型强化,而国内以软脑膜强化模式最多见,其中软脑膜结节样或同时有线样、结节样强化的混合型强化是MC最具特征性的MRI表现^[10]。虽然头颅MRI增强检查提高了对本病的发现率,但需注意的是MRI检查存在10%的假阳性率,因此仅凭MRI表现诊断MC是不可取的。

3.3 脑脊液特征

脑膜癌病CSF特点一般以蛋白增高为主,白细胞增高不明显。本组MC患者中脑脊液常规检查,72%压力增高,白细胞数正常或轻度增高,蛋白增高,糖及氯化物降低,易与脑膜炎混淆,因此需进一步行CSF细胞学检查以明确诊断。

目前,细胞学检查发现癌细胞常被认为是诊断MC的金标准,Pavlidis等^[11]报道,首次脑脊液检查阳性率为45%,再次检查可提高为80%~90%,本组病例中,30例(44%)首次发现肿瘤细胞,38例为2次或2次以上检查发现肿瘤细胞,与其报道基本一致,提示反复腰穿查找肿瘤细胞可提高诊断阳性率。

近年来,Wang等^[12]报道,CSF中CEA、NSE和CYFRA21-1可用于MC的早期筛查,尤其对很难被CSF细胞学及MRI发现的MC,将是一个非常有用的辅助诊断标记。此外,孙家兰等^[13]认为,CSF细胞学结合免疫组化染色,能弥补常规染色肿瘤鉴定的困难,对提高诊断率具有重要意义,同时为寻找原发

病灶提供了有力的证据。因此,临床上对不明原因的头痛、呕吐伴脑神经损害及脑膜刺激征,用临床及影像学检查方法不能明确诊断时,特别是老年患者,应高度警惕脑膜癌病的可能,应及早使用脑脊液细胞学结合CSF肿瘤标志物及免疫组化检查,可大大提高诊断阳性率,减少漏诊和误诊。

3.4 治疗与预后

MC是恶性肿瘤的晚期,预后差,生存期短,治疗比较困难,治疗的主要目的是改善患者神经系统症状,提高生存质量,延长存活期,减轻痛苦。由于多数患者表现为颅内压增高,故可应用20%甘露醇、甘油果糖、白蛋白、激素等脱水、降低颅内压。目前,治疗MC的方法包括鞘内化疗、放射治疗及分子靶向治疗等。

鞘内化疗是治疗MC最常用的方法之一,常用的鞘内药物如甲氨蝶呤、阿糖胞苷、三胺硫磷等。近日,Park^[14]首次报道鞘内注射依托泊苷成功用于治疗甲氨蝶呤治疗失败后的非小细胞癌来源的MC患者,其为发现鞘内化疗新型药物提供了初步的证据。鞘内化疗是药物沿蛛网膜下腔和脑室系统以被动扩散的方式,尽可能接触肿瘤细胞发挥作用,因此足够的脑脊液流动会增加鞘内化疗的疗效和预后。国外报道^[15],放疗对MC患者的症状起到有效的缓和作用,尤其是在缓解神经根痛方面,且全脑全脊髓放疗效果优于鞘内化疗。李宏亮等^[16]发现放疗对患者生存时间无影响,但可使神经功能障碍暂时稳定,可以缓解症状或减轻痛苦。

对大多数患者而言,MC治疗不能获得持久的疗效,早发现、早治疗可延长患者存活期。文献报道,MC患者生存期为几周到几个月,平均生存期4~6周^[17,18]。一些研究发现,化疗与放疗对MC的治疗均有效,可延长患者生存期4~6个月^[4]。MC的预后主要取决于系统性疾病的发展,对治疗的抵抗情况以及神经系统功能障碍的进展程度。目前,通过大样本临床资料分析,发现较为可行的脑膜癌病治疗方案,是我们需要进一步研究与探索的问题。

总之,通过本资料分析可提高临床医生对脑膜癌病的认识水平及诊断意识,特别是对中老年患者出现不明原因的头痛、呕吐等颅内压升高、脑神经受损及脑膜刺激征等症状,各种影像学检查无异常或既往有肿瘤病史者,需考虑有脑膜癌病的可能。应尽

早行反复的 CSF 细胞学检查,必要时行头颅 MRI 增强扫描联合肿瘤标志物检查,并在此基础上进一步寻找原发灶,避免漏诊和误诊。

参考文献:

- [1] Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system[J]. *Pathol*, 2005, 167:913-920.
- [2] Qian LT. Meningeal carcinomatosis [J]. *Journal of Clinical Neurology*, 1995, 85(5):315-316.[钱立庭. 脑膜癌病[J]. *临床神经病学杂志*, 1995, 85(5):315-316.]
- [3] Wang ML, Wang HG, Wei GZ. Clinical pathological analysis of meningeal carcinomatosis[J]. *National Medical Journal of China*, 1997, 77(3):228-239.[王默力, 王会改, 魏岗之. 脑膜癌病临床病理分析 [J]. *中华医学杂志*, 1997, 77(3):228-239.]
- [4] Duan H, Li M, Sun X. Clinical features of patients with carcinomatous meningitis in the Chinese population: report of 4 cases and review of the literature[J]. *Turk Neurosurg*, 2014, 24(1):13-18.
- [5] Zhu HQ, Wang CN. The clinical and pathological characteristics of meningeal carcinomatosis[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2006, 19(5):355-357.[朱海青, 王春宁. 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.]
- [6] Nardone R, Herz M, Egarter-Vigl E, et al. Isolated oculomotor nerve palsy as the presenting clinical manifestation of a meningeal carcinomatosis: a case report[J]. *Neurol Sci*, 2006, 27(4):288-290.
- [7] Nakaoku Y, Murakami G, Fujimoto Y, et al. A case of leptomeningeal melanomatosis presenting with right abducens nerve palsy [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2014, 54(8):675-678.
- [8] Khil EK, Lee AL, Chang KH, et al. Symmetrical curvilinear cytotoxic edema along the surface of the brain stem: a probable new magnetic resonance imaging finding of leptomeningeal carcinomatosis [J]. *Medicine*, 2015, 94(29):1053-1058.
- [9] Mateo I, Lorenzo V, Mufioz A, et al. Meningeal carcinomatosis in a dog: magnetic resonance imaging features and pathological correlation[J]. *Small Anim Pract*, 2010, 51(1):43-48.
- [10] Yu FR, Wang TX, Fang C, et al. MRI diagnosis of abnormal meningeal enhancement [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2014, 36(8):687-691.[俞方荣, 王土兴, 方春, 等. 脑膜异常强化的 MRI 诊断[J]. *浙江医学*, 2014, 36(8):687-691.]
- [11] Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(Suppl 4):285-291.
- [12] Wang P, Piao Y, Zhang X, et al. The concentration of CYFRA 21-1, NSE and CEA in cerebro-spinal fluid can be useful indicators for diagnosis of meningeal carcinomatosis of lung cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2013, 13(2):123-130.
- [13] Sun JL, Liu JR, Fu Y, et al. Diagnosis of meningeal carcinomatosis with cerebrospinal fluid cytology and immunohistochemistry [J]. *Journal of Brain and Nervous Diseases*, 2006, 14(2):88-90.[孙家兰, 刘建荣, 傅毅, 等. 脑脊液细胞学检查结合免疫组化诊断脑膜癌病的探讨[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2006, 14(2):88-90.]
- [14] Park MJ. Prolonged response of meningeal carcinomatosis from non-small cell lung cancer to salvage intrathecal etoposide subsequent to failure of first-line methotrexate: a case report and literature review [J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16(16):224-227.
- [15] Martins SJ, Azevedo CR, Chinen LT, et al. Meningeal carcinomatosis in solid tumors [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(6):973-980.
- [16] Li HL, Yan Y, Li G, et al. Radiotherapy of meningeal metastases of solid carcinoma[J]. *Modern Oncology*, 2010, 18(8):1514-1515.[李宏亮, 严研, 李刚, 等. 实体瘤脑膜转移的放射治疗[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(8):1514-1515.]
- [17] Comte A, Jdid W, Guilhaume MN, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis treated by intrathecal thiotepa [J]. *Neurooncol*, 2013, 115(3):445-452.
- [18] Ackermann R, Semmler A, Maurer GD, et al. Methotrexate-induced myelopathy responsive to substitution of multiple folate metabolites[J]. *Neurooncol*, 2010, 97(3):425-427.