

脑膜癌病临床诊断流程化策略分析

薛刘军 徐长松 郑金龙

【摘要】 **目的** 探讨脑膜癌病(MC)临床诊断的可行性流程化策略。**方法** 对5例病理学确诊MC患者的临床资料进行综合分析,并结合文献复习进行总结。**结果** 5例患者急性或亚急性起病,有或无肿瘤病史;临床有脑/脊膜神经轴受损的症状体征,包括不同程度颅高压症状、脑脊膜包裹的颅神经和脊神经受损症状体征及脑膜刺激征;脑脊液压力高,生化有一定改变,脑脊液中找到腺癌细胞;5例均有肿瘤标志物CEA的升高;1例患者的磁共振检查发现脑膜可见多发条状、结节状强化灶。**结论** 脑脊膜轴受损症状、体征是MC定位诊断依据,规范化脑脊液查找到肿瘤细胞是病理确诊的重要手段。

【关键词】 脑膜癌病; 诊断; 临床特点

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.007

A clinical study on diagnostic process strategy of meningeal carcinomatosis XUE Liu-jun, XU Chang-song, ZHENG Jin-long. Department of Neurology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China

【Abstract】 **Objective** To explore the feasibility processize strategy on clinical diagnosis of patients with meningeal carcinomatosis. **Methods** The clinical data of five patients with pathologically confirmed meningeal carcinomatosis in were retrospectively analyzed. And the development of meningeal carcinomatosis were reviewed. **Results** Five patients developed acute or subacute onset with or without tumor history. Clinical symptoms and signs were examined on meningeal nerve axis lesions, including the different degree of intracranial hypertension symptoms, signs of cranial nerve and spinal nerve damaged, and meningeal irritation signs. High pressure, biochemical data changes, and adenocarcinoma cells were found in CSF. The tumor marker CEA was high in all five cases. The multiple strip and nodositas intensified foci located in the meninges were displayed in MRI of one patient. **Conclusions** Symptoms and signs of meningeal nerve axis lesions are the basis of MC topical diagnosis. Finding tumor cells in the CSF with standardized test methods is an important way for pathological diagnosis of MC.

【Key words】 Meningeal carcinomatosis; Diagnosis; Clinical characteristic

脑膜癌病(Meningeal Carcinomatosis, MC)又称癌性脑膜炎或脑膜转移癌,是原发病灶癌细胞通过血行扩散、淋巴道转移和局部直接浸润等方式在软脑膜和(或)脊髓蛛网膜下腔内多处局灶浸润或弥漫性播散,也可通过血管周围间隙(Virchow-Robin腔)侵入脑实质而无实质肿块形成,是临床神经系统转移癌的一种少见的特殊类型。随着肿瘤临床诊治水平的不断提升,恶性肿瘤患者的生存期延长,MC的患病率也逐步升高,原发实体肿瘤患者有4%~15%可发生脑脊膜转移,是实体肿瘤严重并发症之一^[1]。MC临床表现复杂多样而缺乏一定的特异性,且缺少有助于诊断的特异性生物标志物,同时不规范CSF查找肿瘤细胞导致假阴性多^[2]。MC临床进展快,预后极差;且临床极易漏诊、误诊,缺乏可靠的临床流程

化诊断标准,进一步影响了MC的预后。本文对5例病理确诊为MC患者的临床资料特点进行回顾性分析,并结合文献进行提炼总结,旨在探讨MC临床可行性的流程化分层诊断策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象 检索南京医科大学附属淮安第一医院病案室2010年1月~2016年12月有病理明确诊断MC患者共5例。

1.2 方法 回顾性分析5例病理确诊MC患者的临床资料,包括病史、临床症状体征、CSF常规生化分析(1~3次)、CSF细胞学检查(送检标本量>10 ml、时间<40 min、次数1~3次)、血清肿瘤指标、影像学检查等临床资料。

2 结果

2.1 临床资料 见表1。

2.1.1 一般资料 本组患者男1例、女4例;年龄

作者单位: 223300 南京医科大学附属淮安第一医院神经内科

通讯作者: 郑金龙 Email: dillonzheng12@hotmail.com

42~73岁,平均(58.0±11.94)岁。1例既往有明确乳腺导管细胞癌手术史3年,入院后肿瘤筛查发现肺部占位3例,1例全身肿瘤筛查未发现原发肿瘤病灶。

2.1.2 临床症状、体征 4例以头痛为首发症状,1例以进行性吞咽困难为首发症状,继而出现头痛;其中2例伴有呕吐,1例伴癫痫发作,1例伴有发热和胡言乱语,5例均表现为精神萎靡。4例出现颅神经受损(分别为第II、III、VI、VII、IX、XII对颅神经);5例脑膜刺激征均为颈抵抗,其中2例克氏阳性;腱反射均减弱,3例肌力肌张力不同程度下降,2例病理征阳性。

2.1.3 CSF常规与生化 入院后5例患者均行腰椎穿刺CSF检查:5例压力升高,压力280~350 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa);颜色1例浅黄色,其余4例无色;细胞数均大于20,以单核为主;3例蛋白升高,5例

糖均降低,3例氯化物降低。

2.1.4 CSF细胞学检查 见图1。5例患者CSF的HE染色可见胞浆丰富,核大、多核、深染、异形成团腺癌。

2.1.5 血清肿瘤指标 5例均有CEA升高,1例CA199升高,2例CA125升高。

2.1.6 影像学检查 见图2。5例均行MRI平扫+增强检查:2例幕上脑积水,3例有腔隙性梗死,其中1例脑膜可见多发条状、结节状强化灶。

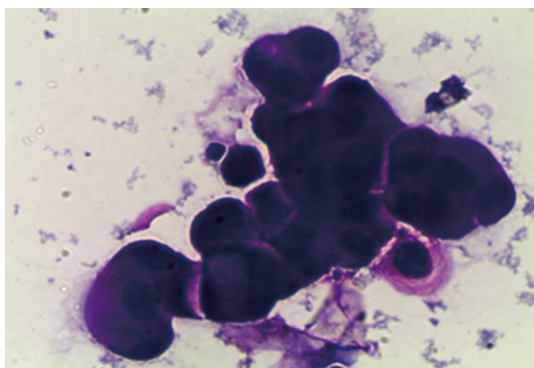
2.2 治疗与预后 5例经降颅内压等对症处理后临床症状有一定改善。病例在出院后4~6个月内随访死亡。

3 讨论

MC以中老年肺癌、乳腺癌转移多见,可在原发

表1 5例脑膜癌病患者的临床资料汇总

病例序号	性别	年龄(岁)	首发及伴随症状	神经系统体征	CSF检查	血清肿瘤标志物	影像学检查	原发肿瘤
1	女	42	头痛10 d,四肢反复抽搐2 d;四肢乏力、视力下降	视乳头水肿,第II、III、VI、VII对颅神经受损,四肢肌力4级,肌张力低,腱反射减弱,颈部抵抗,克氏征阳性	压力:350 mmH ₂ O 颜色:无色 细胞数:30单核 蛋白:正常 糖:降低 氯化物:正常 肿瘤细胞:腺癌	CEA:升高	腔隙性梗死	乳腺导管细胞癌
2	男	55	头痛2月、呕吐10 d;反应迟钝、精神萎靡	腱反射减弱,颈部抵抗	压力:320 mmH ₂ O 颜色:无色 细胞数:40单核 蛋白:升高 糖:降低 氯化物:正常 肿瘤细胞:腺癌	CEA:升高	幕上脑积水	肺部占位
3	女	54	头痛伴随呕吐2周;精神萎靡,四肢乏力	第VI对颅神经受损,四肢肌力4级,肌张力低,腱反射减弱,颈部抵抗,病理征阳性	压力:330 mmH ₂ O 颜色:无色 细胞数:20单核 蛋白:正常 糖:降低 氯化物:降低 肿瘤细胞:腺癌	CEA:升高	幕上脑积水,腔隙性梗死	未查及原发肿瘤
4	女	66	头痛10 d,伴发热1 d,昏睡、胡言乱语	视乳头水肿,第III对神经受损,腱反射减弱,颈部抵抗,病理征阳性	压力:300 mmH ₂ O 颜色:浅黄 细胞数:90单核 蛋白:升高 糖:降低 氯化物:降低 肿瘤细胞:腺癌	CEA:升高	腔隙性梗死	肺部占位
5	女	73	进行性吞咽困难4月,嗜睡,精神萎靡,四肢乏力、视力下降	视乳头水肿,第VI、VII、IX、XII对颅神经受损,四肢肌力3级,肌张力低,腱反射减弱,颈部抵抗,克氏征阳性	压力:280 mmH ₂ O 颜色:无色 细胞数:40单核 蛋白:升高 糖:降低 氯化物:降低 肿瘤细胞:腺癌	CEA:升高 CA199:升高 CA125:升高	腔隙性梗死,脑膜可见多发条状、结节状强化灶	肺部占位



注:可见胞浆丰富,核大、多核、深染、异形成团腺癌细胞

图1 某患者CSF病理性图片(HE染色, ×100)



注:矢状位顶枕叶可见小片状异常强化灶,形状不规则,边界欠清,颅内软脑膜可见多发线状、结节状异常强化灶(白箭头所指)

图2 某患者影像学表现

肿瘤发生后发病,少数患者可早于原发病被发现。本组5例MC确诊的患者以中老年女性肺癌为主,发病前1例有肿瘤病史,入院后部分患者肿瘤筛查发现有原发病灶。恶性肿瘤细胞进入蛛网膜下腔后,沿着脑/脊神经并通过CSF在神经系统内广泛浸润与播散,致使CSF回流受阻形成脑积水和颅内压增高^[3]。MC病理生理提示整个神经系统可能受累,致其临床表现复杂多样性。临床症状多以头痛伴呕吐等颅内压增高症状为主,部分患者有嗜睡、精神障碍、癫痫发作等皮层受累症状。其次是多组脑/脊神经受累表现,脑神经常累及第II、III、IV、VI、VII对脑神经;脊神经根受累常表现为四肢对称或不对称性下运动神经元瘫痪,可伴有感觉和二便障碍等^[4]。体征突出表现为脑膜刺激征阳性,伴有下运动神经元瘫痪。MC临床表现与不同病理类型转移癌有一定的相关性^[5]。MC需与可引起类似症状的慢性脑膜炎、脑干脑炎、吉兰-巴雷综合征(GBS)等相关神经疾病相鉴别。本组病例临床症状体征特点为颅高压,脑/脊神经根受损及脑膜刺激征阳性。可见,MC虽表现为神经轴不同水平层面的受累,但主要表现

为颅高压、脑脊神经根层面受损的症状和体征。

腰穿CSF细胞学检测到恶性肿瘤细胞是临床确诊MC的金标准,特异性大于90%,但阳性率低^[6]。起初3次检测到肿瘤细胞阳性率分别为50%、80%和90%,而再增加腰穿次数意义不大^[2]。其阳性率低,可能与以下因素有关:送检标本的量、时间和次数,标本制作和染色方法,对肿瘤细胞识别水平等。Pan等^[7]提出在恶性实体肿瘤的MC细胞学检查中,液基薄层细胞制片加巴氏染色比传统的细胞离心涂片加瑞-姬氏染色细胞形态特征保存好,敏感性高。而且CSF细胞学检查能清晰显示转移肿瘤细胞的相关特征^[8]。本组5例患者均采用规范化CSF细胞学检测方法^[9]:增加CSF送检标本量(>10 ml)、及时的标本送检(<1 h)、不少于3次的送检的次数,并由专职病理医师进行制片检测。在CSF中检查到了腺癌肿瘤细胞,从而临床确诊。本组5例CSF常规和生化检测均有不同程度的压力、蛋白、细胞数升高,糖氯降低,难以与中枢感染性脑膜炎等相鉴别^[3]。但综合分析发现5例CSF的糖含量均降低。MC患者在疾病早期就会出现CSF糖含量异常,在无发热、惊厥等中枢感染症状下出现糖降低时应高度怀疑MC^[10]。本组患者血清肿瘤标准CEA均升高,其中1例CA125、CA199升高。CEA是腺癌特异性标志物,与最后CSF细胞学病理类型相符。近几年有研究表明CSF肿瘤标志物可早期诊断MC,尤其是CEA、CA125、CA199和CYFRA211更具价值^[11-12]。

MC影像学检查首选MRI,虽敏感性不高,但有一定的特异性^[13]。其特征性表现为脑/脊髓膜表面、颅/脊神经和脑实质沟裂等部位的线样、结节样强化,常呈多灶性或弥漫性,可与结核感染性脑膜炎、结节病、低颅压等所致脑膜强化相鉴别^[3]。且随病情进展,脑膜受累和血脑屏障破坏程度加重,脑膜异常强化变得更加明显和弥散^[3, 14]。此外,交通性脑积水是MC患者在MRI上较常见的间接征象。本组5例患者影像学检查结果提示MC患者对MRI检查敏感性不高。可见,单独的MRI检查不足以诊断MC, MRI增强检查结合CSF细胞学检查可提高确诊率。

除外CSF找到肿瘤细胞为MC最可靠诊断的依据,其他相关实验室检查的指标均为高度提示性,导致MC的临床诊断很困难。目前,MC的临床诊断缺乏一定可操作性的流程化诊断标准。美国国家癌症网指南^[3]和国内吴丹红等^[15]分别提出了MC诊断方法(见表2),潘振宇等^[5]也提出脑膜转移的量化诊断评分方法。笔者认为无论国内还是国外的诊断方法,存在着临床诊断可操作的局限性:不完全符合MC临床病理生理过程,过分强调肿瘤病史,若有明确的肿

表 2 国内外有关 MC 诊断标准

美国国家癌症网指南 ^[3]	吴丹红等 ^[15] 的标准
①CSF 细胞学检查发现恶性肿瘤细胞;	①肿瘤的明确病史及诊治经过;
②有恶性肿瘤病史,有典型神经症状或体征, MRI 增强有脑膜转移提示性特征;	②临床上新近出现神经系统症状和体征;
③具备②,同时脑脊液生化检查显示葡萄糖降低、蛋白升高,排除病原微生物所致的脑膜炎病史;	③典型的 CT 及 MRI 影像学表现;
④有恶性肿瘤病史,存在进行性加重的神经系统症状及体征,影像学检查阴性或与症状严重程度不相符,排除可能引起此类症状的其他疾病;按 MC 诊断性治疗后症状快速缓解。	④ CSF 细胞学检查。
符合以上任何一条即可诊断	凡具备①、②项加上③或④项,即可确诊

瘤病史,则 MC 的临床诊断就不会十分困难,况且少数 MC 患者可早于原发肿瘤被发现;没有体现临床神经系统定位定性诊断思维的次序;没有显示出疑难病的临床分层诊断或分层不清晰。依据本组病例临床特点,结合相关文献,笔者提出 MC 临床流程化分层诊断标准:(1)临床出现进行性加重的脑脊膜轴线受损症状体征:颅高压,颅神经和脊神经根受损,脑膜刺激征,则病变定位在脑脊膜轴线。临床首选 CSF 检查,若 CSF 常规和生化检测均有不同程度的压力、蛋白、细胞数升高,糖氯降低;排除相关颅内压升高疾病、中枢感染性疾病及引起此类症状的其他疾病;有或无恶性肿瘤病史;定性诊断为临床很可能 MC。(2)在(1)的基础上,CSF 生化检查提示糖降低;肿瘤指标血清或 CSF 中肿瘤标志物升高;MRI 增强有提示性改变;肿瘤筛查阳性;有上述指标之一者,定性诊断为实验室支持很可能 MC。(3)在(1)的基础上,规范化脑脊液细胞学一旦查找到恶性肿瘤细胞,定性诊断为病理确诊 MC。

总之,MC 虽临床症状复杂多样,给临床诊断造成困难,但依据 MC 主要定位在脑脊膜轴线受累,结合实验室检查的高度提示性指标,排除可引起此类症状的其他疾病,即使临床无原发肿瘤依据及 CSF 细胞学未查到恶性肿瘤细胞,也可以诊断为临床很可能 MC。当然,高度疑诊 MC 患者,规范化 CSF 查找肿瘤细胞是确诊的重要手段,流程化分层诊断标准对 MC 及时诊断有重要临床指导意义。

参 考 文 献

[1] Grewal J, Saria MG, Kesari S. Novel approaches to treating leptomeningeal metastases [J]. J Neurooncol, 2012, 106(2): 225-234.
 [2] Passarin MG, Sava T, Furlanetto J, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumors: a diagnostic and therapeutic

challenge [J]. Neurol Sci, 2015, 36(1): 117-123.
 [3] Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors [J]. Surg Neurol Int, 2013, 4(Suppl 4): S265-S288.
 [4] Groves MD. Leptomeningeal disease [J]. Neurosurg Clin N Am, 2011, 22(1): 67-78.
 [5] 潘振宇, 杨国姿, 何华, 等. 恶性实体肿瘤脑膜转移的临床特点及诊断 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 312-317.
 [6] Kak M, Nanda R, Ramsdale EE, et al. Treatment of leptomeningeal carcinomatosis: current challenges and future opportunities [J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(4): 632-637.
 [7] Pan Z, Yang G, Wang Y, et al. Thinprep plus Papanicolaou stain method is more sensitive than cytopspin-coupled Wright Giemsa stain method in cerebrospinal fluid cytology for diagnosis of leptomeningeal metastasis from solid tumors [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122016.
 [8] 陈红岩, 陈梅根. 脑膜癌病的脑脊液细胞学与癌胚抗原表达分析 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(5): 720-720.
 [9] Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results [J]. Cancer, 1998, 82(4): 733-739.
 [10] Posner JB. Neurologic Complications of Cancer [M]. Philadelphia: FA Davis, 1995: 143-171.
 [11] 石强, 蒲传强, 吴卫平, 等. 脑脊液肿瘤标志物对脑膜癌病的诊断价值 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(5): 1192-1194.
 [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] Tomita H, Yasui H, Boku N, et al. Leptomeningeal carcinomatosis associated with gastric cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(4): 361-366.
 [14] 倪贵华, 田向阳, 赵卫东, 等. 磁共振增强扫描在脑膜癌病诊断中的价值 [J]. 中华全科医师杂志, 2011, 10(11): 825-827.
 [15] 吴丹红, 杨利, 刘志超, 等. 脑膜癌病 [J]. 卒中与神经疾病, 2000, 7(2): 107-109.

(收稿日期: 2017-08-04)