

· 临床经验交流 ·

中枢神经系统原发性黑色素瘤 10 例临床分析

朱蔚林¹, 黄垂学¹, 漆松涛², 李伟光², 彭林², 赵建农¹

1. 海南省人民医院神经外科, 海南 海口 570311;

2. 南方医科大学南方医院神经外科, 广东 广州 510515

摘要:目的 探讨中枢神经系统原发性黑色素瘤的诊治与随访结果。方法 回顾性分析自 2002 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 10 例中枢神经系统原发性黑色素瘤患者的临床表现、影像学特点、病理结果、手术治疗与预后情况。结果 10 例黑色素瘤患者中发生于颅内者 8 例, 椎管内者 1 例, 颅颈交界区 1 例。手术全切除 8 例, 大部切除 2 例。病理检查黑色素瘤 8 例, 脑脊膜黑色素细胞瘤 2 例。随访 3 月至 11 年, 6 例死亡, 其中 1 例术后综合治疗后存活了 7 年, 后因并发症死亡, 术后中位生存期 1.1 年。4 例术后放疗, 恢复正常生活。结论 中枢神经系统原发性黑色素瘤发病率低, 但术前诊断困难, 误诊率较高。手术切除为首选, 术后结合放、化疗, 可延长生存时间, 但总的预后差。

关键词: 黑色素瘤; 神经系统肿瘤; 诊断与治疗

Diagnosis and treatment of primary melanoma of the central nervous system: a clinical analysis of 10 cases

ZHU Weilin, HUANG Chuixue, QI Songtao, Li Weiguang, PENG Lin, ZHAO Jian-nong Department of Neurosurgery, Hainan Provincial People's Hospital, Hai kou 570311, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnosis and treatment and follow-up results of primary melanoma of the central nervous system (CNS). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical manifestations, radiological features, pathological findings, surgical treatment, and prognosis of 10 patients with primary melanoma of the CNS who were hospitalized from January 2002 to January 2013. **Results** Of the 10 cases, 8 had intracranial melanoma, 1 had intraspinal melanoma, and 1 had melanoma at the craniocervical junction. Total resection was achieved in 8 cases, and subtotal resection in 2 cases. The pathological examination showed that melanoma was found in 8 cases, and meningeal melanocytoma in 2 cases. During follow-up (3 months to 11 years), 6 cases died, and one of them survived for 7 years after operation with comprehensive treatment and died of complications. The median survival time was 1.1 years. 4 cases showed a significant recovery after surgery and a full course of radiotherapy. **Conclusions** Primary melanoma of the CNS is an extremely rare tumor and radiological presentation and preoperative diagnosis could be difficult and confusing, leading to a high misdiagnosis rate. The optimal treatment for this disease is surgical resection followed by radiotherapy or chemotherapy for patients whose tumors are not totally removed. Comprehensive treatment for primary melanoma may prolong the survival period. However, the ultimate prognosis remains poor.

Key words: melanoma; nervous system neoplasm; diagnosis and treatment

原发于中枢神经系统 (CNS) 的黑色素瘤少见, 恶性程度高, 预后差。尽管随着手术、放、化疗, 免疫疗法和基因疗法等技术的提高, 临床治疗方法越来越多, 但仍容易误诊, 治疗效果不理想, 预后仍未得到有效改善。我们对 2002 年 1 月 ~

2013 年 1 月收治 10 例原发于 CNS 的黑色素瘤进行临床分析, 探讨其诊治经验, 报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 年龄性别

本组 10 例患者均经手术病理证实, 男性 9 例,

收稿日期: 2013-04-18; 修回日期: 2013-06-21

作者简介: 朱蔚林 (1976-), 男, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 颅底肿瘤。

通讯作者: 赵建农 (1964-), 男, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 颅内疾病的手术治疗。

女性 1 例, 年龄 24 ~ 74 岁, 平均年龄 44.6 岁; 病程 5 天 ~ 2 月, 平均 29.4 天。

1.2 临床表现, 症状与体征

头痛, 恶心、呕吐 6 例, 突起脑出血合并癫痫 2 例, 头晕 2 例; 体征: 偏瘫、偏身感觉障碍 4 例, 行走不稳, 共济失调 5 例。失语 1 例, 颅高压征 2 例, 无中枢神经系统阳性体征 3 例。

1.3 影像学特征

本组患者均行 MRI 平扫及增强检查, 肿瘤单发 8 例, 多发 2 例 (图 1)。7 例患者行 CT 检查, 呈类圆形等或稍高密度影, 出血者呈高密度影 (图 3)。MRI 上短 T1、短 T2 信号改变, 周围可有长 T1, 长 T2 的水肿及占位压迫征象, 增强后有轻 ~ 中度强化, 邻近皮质、硬膜亦可见点、片状强化 (图 3)。常规 B 超和 CT 检查及眼科检查未在颅外发现原发灶。术前诊断淋巴瘤 1 例, 胶质瘤 4 例, 多发性神经纤维瘤 2 例, 自发性脑出血 1 例, 脑膜瘤 2 例。

1.4 手术入路

左顶开颅 2 例, 左额颞开颅 1 例, 右顶开颅 1 例, 右额开颅 3 例, 右侧小脑旁正中开颅 1 例, 后正中开颅 1 例, 椎管后正中入路 1 例。

1.5 随访

电话或者门诊复诊, 随访 2 月 ~ 5 年。

2 结果

2.1 术中所见

肿瘤周围脑水肿明显, 临近硬脑膜或者硬脊膜及肿瘤呈黑褐色, 多有包膜, 边界多清楚, 受侵犯的硬脑膜及脊膜广泛渗血, 难以止血。1 例出血患者, 血肿混杂有黑褐色结节 (图 3)。1 例脊髓多发黑色素瘤患者, 采取后正中入路一条切口, 打开 C4, C2 和 C3 各半个椎板, 同时咬除 C7-T2 椎板, 一次性全切 3 个部位的肿瘤, 同时确保脊椎的稳定。咬除椎板即可见部分椎板染成黑色, 颈胸段脊膜全部为黑色 (如图 1E)。脊膜广泛渗血, 难以止血。脊膜呈豆荚膜一样, 两层间有黑色素细胞, 3 个肿瘤完整地神经根的隐窝处切除, 并切除载瘤神经及其周围 1 cm 内受侵犯的的脊膜。

2.2 手术切除及病理

手术全切除 8 例, 大部切除 2 例。病理检查黑色素瘤 8 例, 脑脊膜黑色素细胞瘤 2 例。

2.3 术后放、化疗

术后 5 例放疗, 2 例化疗。其中 1 例脊髓多发黑色素瘤患者 (图 1), 每周 3 次肌注干扰素 (早期

1000 wu) 和 5 天静滴白介素-2 治疗 (早期 100 wu), 后期因患者反应较大而改为干扰素 300 wu 3/周肌注, 白介素-2 60 wu 5/周静脉滴入。早期量大时出现明显发热、疼痛、尿失禁, 减量后症状缓解。肝功能轻度异常, 给予药物护肝治疗后好转。为增加疗效给予口服替莫唑胺化疗 (28 d 为一疗程, 每次 200 mg, 连续 5 天, 连续 4 疗程), 6 个月肿瘤复发死亡。

1 例枕-颈交界处脊髓黑色素瘤患者 (图 2), 首次手术肿瘤全切, 术后 1 次 γ 刀。4 年后原位复发, 行 2 次 γ 刀治疗, 颈部放疗 1 次 (剂量 20 GY)。替莫唑胺化疗 4 疗程 (28 d 为一疗程, 每次 200 mg, 连续 5 天)。术后 5 年枕骨大孔区、延髓肿瘤复发, 声带、椎管肿瘤转移。替莫唑胺化疗 9 疗程 (方法同前)。术后 7 年枕骨大孔区肿瘤体积增大, 椎管内多发转移。因血糖高, 脑积水, 吸入性肺炎而死亡。

2.4 随访

10 例获得随访 3 月至 11 年, 6 例死亡, 均出现术后复发。最短于术后 3 月死亡, 最长术后 7 年死亡, 术后中位生存期 1.1 年。4 例存活患者术后放疗恢复正常生活, 2 例随访期间肿瘤复发。

3 讨论

3.1 CNS 原发性黑色素瘤发病率与特点

CNS 原发性黑色素瘤通常单发、生长缓慢。绝大多数发生于成人, 好发年龄为 45 ~ 50 岁, 女性略占优势 (男女之比 1.5:1), 占颅内肿瘤的 0.06 ~ 0.1%^[1,2], 可以分为原发性和转移性黑色素瘤, 而本组病例男性居多。原发于 CNS 的黑色素瘤, 其起源目前存在两种理论, 可能起源于黑色素母细胞, 后者伴随血管束的软膜鞘或者起源于胚胎形成过程中神经外胚层的休眠细胞^[3]。

原发于椎管内黑色素瘤则非常罕见, 其发病率在中枢神经系统肿瘤中低于 0.1%^[4]。椎管内黑色素细胞瘤起源于脊髓软脊膜, 黑色素细胞与脑膜上皮细胞具有共同的起源—神经嵴^[5]。从免疫组化看, 黑色素瘤具有一些表达黑色素的抗原, 临床表现同神经鞘瘤相似, 但细胞水平可见不同类型的细胞核和黑色素表达, 可以推测多发神经纤维鞘瘤 (病) 患者中黑色素瘤的发病率也会增加, 且黑色素瘤可能为神经源性分泌疾病的一种过渡类型^[5,6]。因为本组 2 例患者术前血糖偏高, 波动范围较大, 术后血糖明显下降, 降糖药物调控后仍未按照 1 型或 2 型糖尿病的模式变化, 提示与神经源性分泌有关。

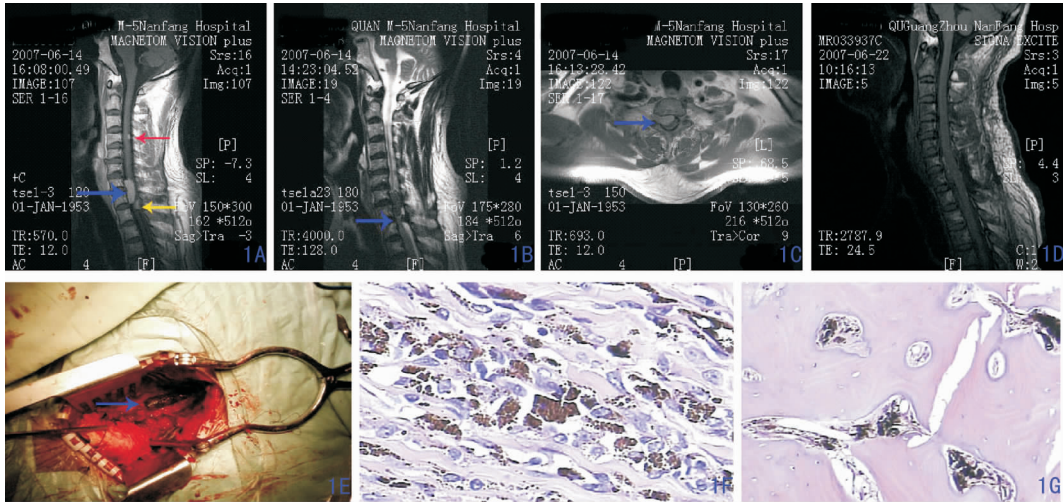


图1 椎管内多发黑色素瘤术前、术后及病理;1A:术前椎管 MRI 可见脊髓腹侧面 C7-T1 (蓝色箭头)、C4 (红色箭头) 及 T2 脊髓背侧方 (黄色箭头) 多个部位肿瘤;1B:脊髓受压明显 (蓝色箭头);1C 轴位: MRI 示肿瘤呈哑铃型, 挤压脊髓 (蓝色箭头);1D: 术后 MRI 见三个部位的肿瘤全切除;1E: 术中颈胸段脊膜全部为黑色;1F、1G: 术后病理片。

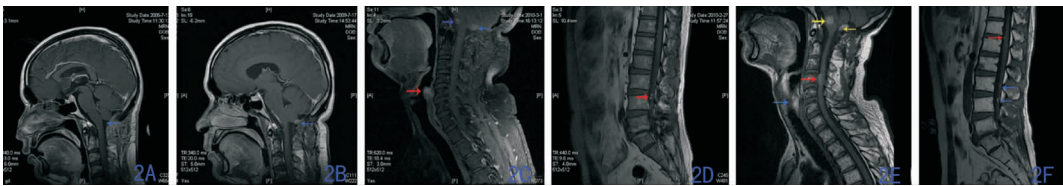


图2 颅颈交界区黑色素瘤术后声带、脊髓多发转移;2A:第1次术后 MRI, 肿瘤全切 (蓝色箭头);2B:术后4年肿瘤原位复发 (蓝色箭头)。2C:术后5年枕骨大孔区、延髓肿瘤复发 (蓝色箭头), 声带肿瘤转移, 强化明显 (红色箭头);2D:术后5年, 胸11-腰2平面椎管内强化瘤结节, 黑色素瘤转移 (红色箭头);2E:术后7年枕骨大孔区肿瘤体积增大 (黄色箭头);声带瘤结节较前无明显改变 (红色箭头);颈4椎体水平椎管内脊髓左前方转移性黑色素瘤 (红色箭头);2F:胸2、胸11-12平面椎管内转移性黑色素瘤 (红色箭头), 腰1-4平面椎管内转移性黑色素瘤 (蓝色箭头)。

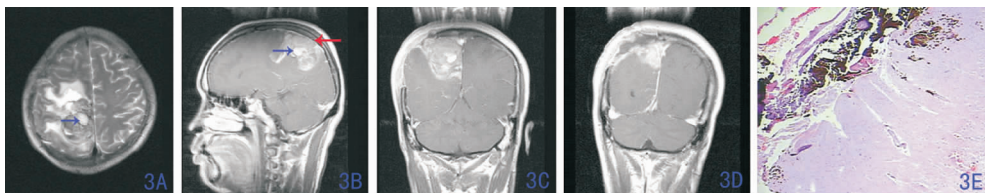


图3 右顶黑色素瘤术前、术后及病理特点;3A:术前 MRI 平扫显示肿瘤出血 (蓝色箭头), 水肿广泛;3B:矢状位增强 MRI 可见瘤结节囊性变, 瘤内出血 (蓝色箭头), 广基底 (红色箭头);3C:冠状位 MRI 增强扫描显示肿瘤囊变;3D:术后第1周复查 MRI;3E:病理片。

3.2 CNS 原发性黑色素瘤生长模式及影像学特征

影像学上,原发性 CNS 黑色素瘤的 CT 扫描表现为等或稍高密度影,肿瘤卒中表现高密度影,且

MRI T2 也表现为高信号影 (图 3A)。一般来说, T1 上高信号可能由于黑色素的出现,还有出血或者脂肪。MRI T1 高信号, T2 低信号影, 注药后肿瘤中度或者均匀强化。MRI 表现因黑色素含量的

不同而异。由于 CNS 黑色素瘤发病率低、临床表现也缺乏特征性。

本组病例术中发现,部分病例黑色素瘤生长模式呈扩张性生长而非浸润性生长(图 1,3),术中切除肿瘤时见肿瘤与周围边界清楚。但部分病例肿瘤侵犯中枢神经系统,如本组 1 例患者(图 2E),肿瘤侵犯延髓,影响患者吞咽。除此,部分病例向软脑膜扩散,成为恶性黑色素瘤,甚至向远处转移(图 2D,2F),这种潜在侵袭行为表明黑色素瘤应该为交界性恶性肿瘤,提示黑色素瘤既有良性成分,也有恶性侵袭性生长特点。本组图 1F、1G 显示肿瘤黑色素染色阳性,瘤细胞虽大小及形态相差悬殊,瘤细胞异型性不明显,不易见核分裂像。瘤细胞间有较丰富的胶原纤维,有漩涡状或栅状排列倾向。在纤维包膜中及附近骨髓腔内可见瘤细胞群体。瘤组织中未见砂砾体,病理表现为良性病变特点。该患者术前诊断为多发性神经鞘瘤。但神经鞘瘤沿神经根走行的方向生长,T1 低信号,T2 稍高信号,肿瘤易囊变而表现为信号不均一。而图 1B 可见 MRI T2 稍高信号,图 1C 可见肿瘤将脊髓挤压至背侧,脊髓呈现类似“ Δ ”,肿瘤表现为哑铃状、多发及沿椎间孔向外侧生长,与神经鞘瘤生长模式相似,因此术前有误诊。本组病例中 2 例发生于脊膜的黑色素细胞瘤来看,脊髓黑色素瘤呈单发或多发结节状、膨胀性缓慢生长,包膜完整,因压迫脊髓或邻近神经根而产生临床症状。术前往往容易首先考虑为多发的神经源性肿瘤,因此需要仔细研究术前 MRI。本组病例术前诊断淋巴瘤 1 例,胶质瘤 4 例,多发性神经纤维瘤 2 例,自发性脑出血 1 例,脑膜瘤 2 例。可见无论是 CT 或 MRI 检查,依靠影像学上病灶形态及信号强度特征来诊断黑色素瘤仍较困难,黑色素瘤术前容易出现误诊,仍需要依靠病理检查来确诊。

总结本组病例临床表现、病理特点,影像学特征及文献结果,可以归纳中枢神经系统黑色素瘤有以下几个特点:①黑色素细胞通常发生于软脑膜上,成人多见。且 CNS 黑色素瘤更多的是出现在颅底和颈段脊髓的腹侧面上;这种沿着软脑膜生长的多发病变,提示为原发于软脑膜黑色素瘤病,包括椎管内硬脊膜或者软脊膜黑色素瘤。②中枢神经系统黑色素瘤可以为分散独立的多个肿瘤存在(图 1,2),产生局灶症状:癫痫,神经麻痹,脊髓压迫症状,并可能出现一般占位效应:颅内高压征。

③本组 1 例(图 2)即使肿瘤全切,术后肿瘤不仅原位复发,而且向颅内、颅外远处多发转移。可见黑色素瘤在局部有高度复发和向其他部位转移的趋势。④黑色素瘤免疫组化显示(图 1F、1G):抗黑色素瘤抗体(HMB-45),S-100 蛋白,Melan A、vimentin 部分细胞阳性,上皮膜抗原(EMA),GFAP 阴性,以上抗原、抗体具有特异性,能同脑膜瘤、神经鞘瘤等肿瘤的黑色素型相鉴别。⑤病理检查结果显示低倍显微镜下细胞呈蜂窝状,细胞核呈间变趋势,形成丛状,苏木素染色像色素痣的结构,这种细胞核坎入丛状结构显示肿瘤侵犯神经结构。显微镜下显示类上皮样恶性细胞核,大量黑色素罩住纺锤形恶性细胞(图 3E)。⑥尽管病理核异形性少见,但临床上部分病例已经有骨质侵犯,恶性程度较高,预后仍较差。

CNS 原发性黑色素瘤存在局部有高度复发和向其他部位转移的趋势,因此黑色素瘤的治疗包括原发病灶的手术切除,术后原发病灶残留肿瘤、转移病灶的辅助治疗,包括放、化疗,姑息性治疗。手术原则是单个独立存在或有限几个病灶的 CNS 黑色素瘤首选手术,如果多发并且有颅外转移灶,不适合手术切除。但单个手术切除结合放疗可以延长患者生命^[7]。黑色素瘤曾被认为对放疗无效,现在认为对放疗敏感,黑色素瘤对大剂量放射线分次放疗也能够接受且有效^[8]。

3.3 CNS 原发性黑色素瘤放、化疗及其预后

即使全切,CNS 原发性黑色素瘤也有局部肿瘤复发的趋势(图 2),5 年内局部肿瘤复发率高达 22%,部分切除则高达 80%。全切术后 5 年生存率达 83%,未全切术后未放疗生存率达 40%^[2]。本组 1 例患者行 3 次 γ 刀放疗,口服替莫唑胺化疗 13 个疗程,术后 5 年向声带及脊髓转移。3 例术后放疗,恢复正常生活。提示肿瘤未全切者术后放疗能改善预后。辅助放疗后局部肿瘤控制率达 59%,5 年生存率能达 91%~92%,未全切加放疗与全切结局无统计学差异^[2],可见放疗能够弥补未全切肿瘤的不足。大剂量放疗(总剂量 50~52.5 Gy,分次 1.8~2.0 Gy)明显优于低剂量放疗(总剂量 30~45 Gy)^[8]。

绝大多数 CNS 原发性脊髓黑色素细胞瘤全切除后预后较差,平均生存期仅 5 个月^[9],术后平均生存期 3~6 个月,只有 4%~6.3% 的患者获得超过 2 年的生存期^[10],但少数病例超过预期效果。

Skarli 等^[11] 研究得出脊膜黑色素瘤有三种类型: 临床表现与生长方式均为良性; 生长方式及临床表现均为恶性; 临床表现为恶性, 但结局为良性。他们报道手术治疗 1 例脊膜黑色素瘤, 临床表现及术中探查均为恶性, 术后未行放疗或是化疗, 然而术后 8 年复查一直无复发。本组 2 例患者, 肿瘤全切除后存活数年, 但最终复发。本组病例, 虽然临床表现和组织学形态上表现为良性肿瘤特点, 但生长方式为恶性, 术后中位生存期 1.1 年, 总的预后较差。因此早期肿瘤部分切除患者, 术后尽早进行了化疗。

本组 1 例患者, 术前 3 个独立的病灶证明发生近处转移的可能性存在, 同时术中和病理发现肿瘤已经侵犯周围骨质, 脊膜广泛受累, 手术只能做到部分切除, 因此笔者认为结局将差, 这与文献报道不同。脊髓黑色素细胞瘤术后是否需要放疗存在争议, 一般认为术后放疗有利于症状的长期控制, 延缓肿瘤复发^[2,8,10]。但本组病例因为脊膜受累范围较广泛, 全脊髓放疗后患者可能反应较大, 影响患者生活质量, 因此采取了化疗(替莫唑胺), 未行放疗(图 1)。而本组另 1 例患者则采取放疗及化疗相结合, 椎管内多发病变随访 3 年, 无明显变化(图 2)。

需要注意的是对于原发性脊髓黑色素细胞瘤文献已经报道可采取替莫唑胺化疗^[12], 本组病例随访发现替莫唑胺治疗 CNS 黑色素细胞瘤也有一定疗效。对此, 笔者仍在积累经验和随访中。

参 考 文 献

- [1] Bydon A, Guttierrez JA, Mahmood A. Meningeal melanocytoma: an aggressive course for a benign tumor. *J Neurooncol*, 2003, 64(3): 259-263.
- [2] Rades D, Schild SE. Dose-response relationship for fractionated irradiation in the treatment of spinal meningeal melanocytomas: a review of the literature. *J Neuro-Oncol*, 2006, 77(3): 311-314.
- [3] Farrokh D, Fransen P, Faverly D. MR findings of a primary intramedullary malignant melanoma: case report and literature review. *Am J Neuroradiol*, 2001, 22(10): 1864-1866.
- [4] Wadasadawala T, Trivedi S, Gupta T, et al. The diagnostic dilemma of primary central nervous system melanoma. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(8): 1014-1017.
- [5] Piedra MP, Scheithauer BW, Driscoll CL, et al. Primary melanocytic tumor of the cerebellopontine angle mimicking a vestibular schwannoma: case report. *Neurosurgery*, 2006, 59(1): 206.
- [6] Stacy RC, Kenyon KR, Jakobiec FA, et al. Conjunctival melanoma arising from primary acquired melanosis in a patient with neurofibromatosis type I. *Cornea*, 2010, 29(2): 232-234.
- [7] Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, et al. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg*, 2012, 117(2): 227-233.
- [8] Jahanshahi P, Nasr N, Unger K, et al. Malignant melanoma and radiotherapy: past myths, excellent local control in 146 studied lesions at Georgetown University, and improving future management. *Front Oncol*, 2012, 167(2): 1-6.
- [9] Liubinas SV, Maartens N, Drummond KJ. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous system. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(10): 1227-1232.
- [10] Redmond AJ, Diluna ML, Hebert R, et al. Gamma Knife surgery for the treatment of melanoma metastases: the effect of intratumoral hemorrhage on survival. *J Neurosurg*, 2008, 109(Suppl): 99-105.
- [11] Skarli SO, Wolf AL, Kristt DA, et al. Melanoma arising in a cervical spinal nerve root: report of a case with a benign course and malignant features. *Neurosurgery*, 1994, 34(3): 533-537.
- [12] Solti M, Berd D, Mastrangelo MJ, et al. A pilot study of low-dose thalidomide and interferon $[\alpha]-2b$ in patients with metastatic melanoma who failed prior treatment. *Melanoma Res*, 2007, 17(4): 225-231.