

脑膜病理检查在疑似脑膜转移癌患者中的应用研究

刘姐¹, 陈志杰¹, 蔡林波², 山常国², 王辉², 洪伟平², 周成², 文磊², 林涛¹

1. 广东三九脑科医院神经外二科, 广东 广州 510510

2. 广东三九脑科医院肿瘤放射科, 广东 广州 510510

摘要:目的 探讨脑膜病理检查在疑似脑膜转移癌患者中的价值。方法 回顾性分析该院2019年3月—2020年07月收治的20例初诊为脑膜转移癌的患者, 在为其行脑室腹腔分流(VP)、Ommaya囊植入和脑室外引流术时取脑膜组织行病理检查。结果 该组20例患者中共有15例患者的脑膜病理活检为异常, 阳性率为75%, 其中13例为脑膜转移瘤, 另2例分别为胶质母细胞瘤和结核性脑膜炎。所有患者均无取标本带来的相关并发症。结论 脑膜病理检查能提高脑膜转移癌的诊断率, 为实施精准放疗和个性化化疗提供依据, 是一种简单、安全并且能够确诊脑膜转移癌的重要方法。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 154-158]

关键词:脑膜转移癌; 病理检查; 脑积水; 恶性颅内压增高; 误诊

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.011

Application of meningeal pathological examination in patients suspected of leptomeningeal metastasis

LIU Da¹, CHEN Zhi-Jie¹, CAI Lin-Bo², SHAN Chang-Guo², WANG Hui², HONG Wei-ping², ZHOU Cheng², WEN Lei², LIN Tao¹

1. Department 2 of Neurosurgery, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou, Guangdong 510510, China

2. Department of Oncology, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou, Guangdong 510510, China

Corresponding author: LIN Tao, Email: DrLin999@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the value of meningeal pathological examination in patients suspected of leptomeningeal metastasis. **Methods** A retrospective analysis was performed for 20 patients who were admitted to our hospital from March 2019 to July 2020 and were initially diagnosed with leptomeningeal metastasis, and meningeal tissue was collected for pathological examination during ventriculoperitoneal shunt, Ommaya capsule implantation, and external ventricular drainage. **Results** Among the 20 patients, 15 had abnormal results of meningeal biopsy, resulting in a positive rate of 75%, among whom 13 had leptomeningeal metastasis and 2 had glioblastoma and tuberculous meningitis, respectively. No complications associated with specimen collection were found in patients. **Conclusion** Meningeal pathological examination can improve the confirmed diagnosis rate of leptomeningeal metastasis and provide a basis for implementing precision radiotherapy and personalized chemotherapy. It is a simple, safe, and important method to make a confirmed diagnosis of leptomeningeal metastasis. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 154-158]

Keywords: leptomeningeal metastasis; pathological examination; hydrocephalus; malignant increased intracranial pressure; misdiagnosis

柔脑膜转移(leptomeningeal metastasis, LM)又称脑膜转移癌,是指各种恶性肿瘤转移至软脑/脊膜、脑

收稿日期:2020-11-30;修回日期:2021-03-02

作者简介:刘姐(1983-),男,主治医师,研究方向为神经外科脑肿瘤和脊柱脊髓微创治疗。

通信作者:林涛(1976-),男,副主任医师,研究方向为颅脑肿瘤微侵袭治疗研究。Email:DrLin999@163.com。

脊液及蛛网膜下腔,属于癌症患者晚期阶段严重的中枢神经系统并发症^[1]。近年来,随着肿瘤疗效的不断提高,患者的生存期延长,以及新的医学检查手段不断涌现,LM的发现率逐年增加^[2]。由于LM的临床表现复杂多样伴缺乏特异性,临床上很容易误诊和漏诊^[3-4],其低确诊率一直是临床医生亟需攻克的重要难题。在实际工作中,该病的确诊主要依靠增强MR和脑脊液细胞学检查,但是这两者不仅检出率不高,而且经常出现阳性结果不一致,甚至会同时漏诊LM。因此,探索新的确诊方法就显得很有必要。

LM不仅确诊流程繁琐,而且治疗效果很差。研究显示,即便接受积极的综合治疗,LM患者的中位生存期为2~4个月,而无接受治疗的患者的中位生存期只有4~6周^[5-6]。约有25%的患者死于LM病情恶化^[1]。我们通过借鉴众多学者的经验为LM患者行外科治疗,包括脑室腹腔分流术(ventriculoperitoneal shunt, VP)、Ommaya囊植入术、脑室外引流术^[2,7-9],以便降低患者颅内压或者持续鞘内注射化疗药物,以此改善患者的生活质量和延长生存期。在此过程中,我们通过留取患者的脑膜标本送病理检查来确诊。本研究就我院该类疑是病例行脑膜病理检查的患者进行分析,总结如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年03月—2020年7月在广东三九脑科医院行脑膜病理检查的20例患者。其中,男性13例,女性7例;年龄19~61岁,平均48.1岁。入组标准:①符合LM的诊断标准;②腰穿压力超过330 mmH₂O或压力虽低于330 mmH₂O但影像可见明显脑室扩大伴间质性渗出;③需行脑室外引流、脑室腹腔分流术或Ommaya囊植入术;④术中均取脑膜组织行病理检查。目前国内常用的LM的临床诊断标准如下:①明确的恶性肿瘤病史及诊治过程;②新近出现的神经系统临床症状和体征;③典型的CT及MRI等影像表现;④脑脊液细胞学检查见癌细胞。同时满足①、②、③或①、②、④即可确诊^[10]。

1.2 临床表现

起病形式多为亚急性或慢性起病急性加重,病情进展较快,首发症状为头痛者15例(75%)。头痛为首发症状者往往伴有恶心、呕吐、视力下降、听力下降等症状。其他首发症状为双下肢乏力、行走不稳者2例,精神症状者1例,视力下降伴肩颈痛者1例,腰背痛者1例。

1.3 影像学检查

所有患者均在腰穿穿刺前行头颅MR平扫+增强及头颅CT扫描。检查结果显示17名(85%)患者有不同程度的脑膜强化。脑室扩大10例,脑室形态正常者10例。脑室周围脑组织可见间质性渗出者8例。10例患者伴有脑实质转移,其中5例为多发转移。

1.4 脑脊液检查

所有患者术前均行腰穿检查,腰穿压力大于330 mmH₂O有12例,265~330 mmH₂O有7例,压力为180 mmH₂O有1例。在做腰穿检查前所有患者均有用甘露醇脱水降颅压治疗。脑脊液检查结果:发现异形细胞16例(80%),4例患者未发现异形细胞。

1.5 原发肿瘤来源

19名患者术前有恶性肿瘤病史,包括肺腺癌13例,黑色素瘤2例,乳腺癌1例,肺腺癌合并子宫肌瘤1例,肾透明细胞癌1例,甲状腺滤泡上皮癌1例。1例患者术后确诊为胶质母细胞伴瘤脑膜转移。从发现原发肿瘤或出现症状到确诊LM平均时间为14.3个月(0.5~59.0个月)。

1.6 手术方式

20例患者均在全身麻醉下行手术治疗,根据手术需要,取标本部位为额角穿刺点及枕部三角区穿刺点脑膜,20例患者的脑膜和脑皮质外观均未见无异常。14例患者行VP+Ommaya囊植入术,2例行VP手术,2例行Ommaya囊植入术,2例行脑室外引流术。穿刺点为额角穿刺点及三角区穿刺点,依据手术要求行单侧额角+三角区(11例)、单侧额部(6例)、双侧额部(3例)钻孔脑膜活检。取标本时采用气钻在颅骨钻孔,直径约1 cm,沿骨孔边缘切开硬脑膜,增加软脑膜的显露。

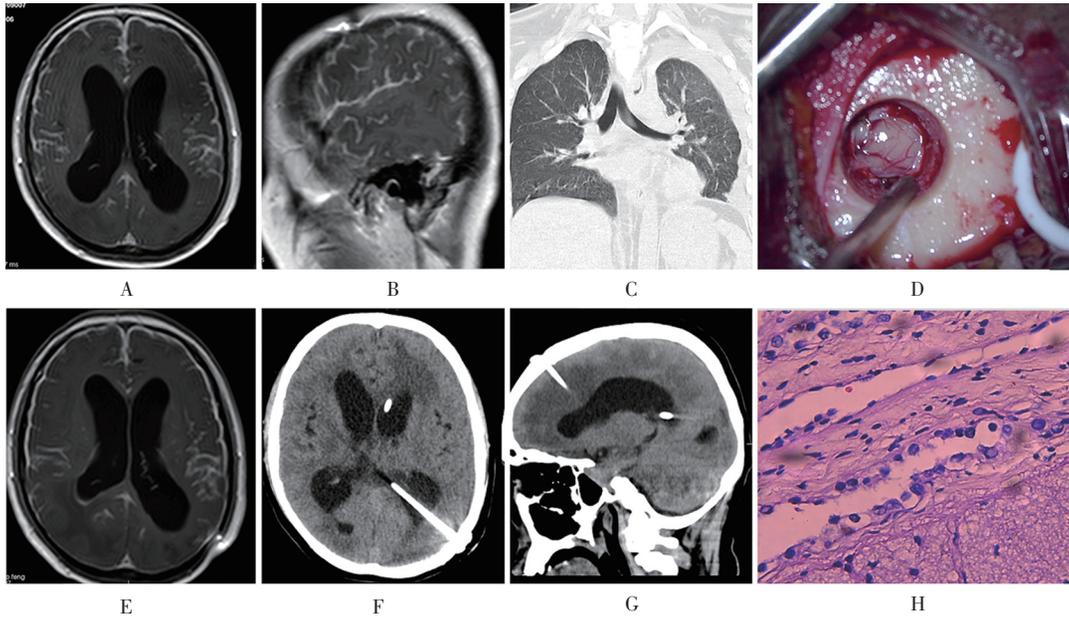
所有的脑膜活检标本均在脑室穿刺前完成。尽量多取表层脑膜组织,主要为软脑膜和蛛网膜,如有硬脑膜、皮层小动脉或者脑皮质与之粘连紧密,可一并切取送检,留取好标本前忌用双极电凝,尽量不破坏标本的形态。标本送常规病理检查。随后按手术流程,完成VP、Ommaya囊植入或脑室外引流等手术。

2 结果

本组20例患者中共有15名患者的脑膜病理活检为异常,阳性率达75%。其中肺腺癌11例,乳腺癌1例,黑色素瘤1例,胶质母细胞瘤1例,抗酸杆菌1例。发现抗酸杆菌的患者当时被疑诊为LM,在钻孔外引流时行额部脑膜病理检查,发现抗酸杆菌后更正诊断为结核性脑膜炎。该患者的原发肿瘤为甲状腺滤泡上皮癌,其脑脊液检查发现异形细胞且增强磁共振可见脑膜强化,随后更改治疗方案,行抗结核治疗。另有1例患者在术前3个月曾行肾脏透明细胞癌切除术,脑膜活检为转移性腺癌。笔者重新检查患者的肾病灶切片,竟然同时发现透明细胞癌和转移性腺癌的成分在同一切片里。3个月后该患者复查胸部CT发现右肺门占位性病变,此为原发的肺部肿瘤。典型病例见图1、2。

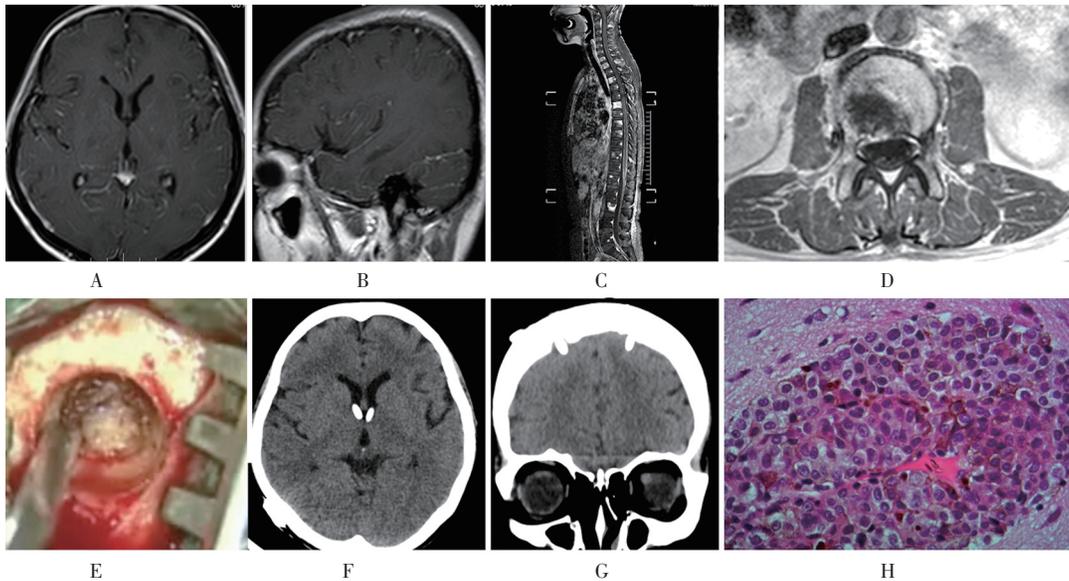
本组脑膜病理活检、脑脊液检查和增强MR三者的阳性率分别为75%(15例),80%(16例)和85%(17例)(图3)。

所有患者在术后2~4 h内复查头颅CT,均未见继发



A、B:增强MR;C:肺部CT;D:无电凝情况下,蛛网膜和软脑膜层面留取标本;E:VP和Ommaya囊植入术后复查头颅CT;F、G:术后当天复查头颅CT可见分流管及Ommaya囊引流管位置良好,无病理检查相关硬膜下出血等并发症;H:活检标本病理切片(HE,×200),脑沟及蛛网膜内见小圆形肿瘤细胞浸润,胞核深染,异型性明显,结合免疫组织化学结果,提示肺腺癌来源肿瘤。

图1 肺癌脑膜转移患者相关资料



A、B:增强MR提示患者发病后出现脑膜轻度强化,侧脑室未见扩大,脑室周围未见明显间质性渗出(腰穿压力超过330 mmH₂O);C、D:脊柱MR提示多发脊柱脊髓转移瘤;E:电凝情况下,蛛网膜和软脑膜层面留取标本,外观未见明显异常;F、G:术后当天复查头颅CT可见分流管及Ommaya囊引流管位置良好,无病理检查相关硬膜下出血等并发症;H:送检脑组织内见巢团状分布肿瘤细胞,细胞小圆形,细胞具有异型性,核仁明显,胞浆丰富,见色素颗粒,结合免疫组织化学结果,诊断为黑色素瘤脑膜转移。

图2 阴道黑色素瘤脑膜转移患者相关资料

性出血或脑梗死征象。术后3~5 d内再次复查颅脑MR,有4例患者的脑膜强化范围明显增多。所有患者临床症状无加重,行VP及脑室外引流术的患者的临床症状均有改善。

3 讨论

依据国内常用的LM的临床诊断标准,共有19名患者术前诊断为LM,1名疑似患者。通过脑膜病理活检,笔者排除了1例LM,还新发现1例患者的原发肿瘤。

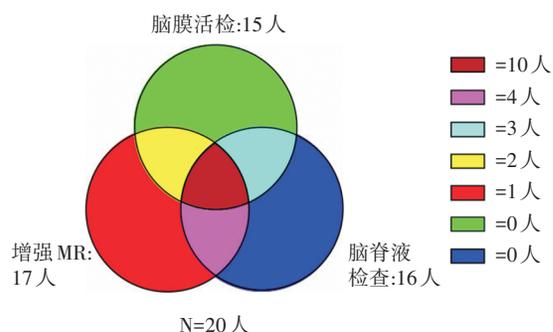


图3 三种检查方式增强MR、脑脊液检查和脑膜活检的共同检测阳性的对比及单独阳性的对比情况

现有的诊断标准能发现大部分的LM,但脑脊液细胞学检查和影像学检查这两种检查单独或者结合都不能完全确诊所有LM,且存在一些局限性,众多的学者也尝试采用新的方法提高该病的确诊率^[1,8]。

近年来以脑脊液和血液为主的肿瘤液体活检的研究取得了快速的进展,能够指导中枢神经系统肿瘤的精准治疗,但在临床应用前仍存在许多问题^[11-12]。虽然脑脊液异形细胞能够协助诊断LM,但是这只是单一细胞的形态学检查,不可避免会有一定的局限性。临床上脑脊液细胞学检查阳性指标是异型细胞,但异形细胞不一定是癌细胞,并且不能确诊何种癌细胞来源^[13]。脑膜病理检查能够再进一步行免疫组织化学或者基因分析等检测,能判断何种细胞来源的肿瘤,这对于有2种或者2种以上原发肿瘤的患者来说意义重大并能指导精准治疗。本组病例中有1例患者同时患有肾透明细胞癌和肺腺癌,通过脑膜转移确诊为肺腺癌转移。另有患者原发肿瘤是肺腺癌合并子宫肌瘤,脑膜活检结果为腺癌来源的转移瘤。腰椎穿刺术检查脑脊液肿瘤细胞的阳性率约45%,虽然第2次检查的阳性率可提高至80%,但3次以上的检查无益于提高检查的阳性率^[14]。本组病例中有80%的患者在该院首次脑脊液检查发现异形细胞,究其原因是因为很多患者在外院的诊治过程中已做过腰椎穿刺术,在该院检查已非首次脑脊液检查。此外,脑脊液标本取材量、采集部位与转移瘤距离远、检测的延迟等均可导致脑脊液检查的敏感度降低^[1,8,15]。有学者认为每次留取10 mL左右的脑脊液快速送检能提高脑脊液异形细胞的检出率^[1,15],但这种方法对伴有严重高颅压的患者有诱发脑疝的风险。

脑部增强MR是诊断LM的重要方法之一,受累脑膜可表现为点状、线状、结节状及弥漫性强化^[16]。该方法存在一些不足:①20%~30%LM患者可表现为正常或者假阴性^[17];②神经系统相关手术或者操作(包含腰椎穿刺术)后行增强MR可出现假阳性结果^[15]。本组患者中,有4名患者术前增强MR未见或仅有轻度脑膜强化,但术后复查则出现弥漫性脑膜强化。因此,增强MR必须在手术操作

(包含腰椎穿刺)前完成。值得一提的是,有3例患者取活检的脑膜部位在增强MR上并无强化,但是活检结果为阳性,证实了增强MR的假阴性和滞后性。

LM患者的生存期极短,中位生存期在接受系统治疗的患者中为2~4个月,在没有接受治疗的患者仅有4~6周^[5]。约25%的患者直接死因是LM,约60%的患者死因是LM和原有肿瘤病情同时加重^[1]。LM治疗需要系统化、多样化,其治疗方法包含立体定向放疗、系统化疗、鞘内注射化疗(包括Ommaya囊)、VP、脑室外引流术、靶向治疗等^[1,7-8]。手术治疗已成为LM重要的辅助性治疗措施,行VP和脑室钻孔外引流术可有效缓解颅内高压,改善患者临床症状及生活质量,为放化疗创造条件。行Ommaya囊置入术可避免鞘内化疗所需的反复腰穿,方便给药。VP和Ommaya囊植入术后在储液囊行鞘内注射化疗药物或者抽吸脑脊液已经证明能够延长LM患者的生存期^[2,7-8]。Lin等^[7]研究报道将Ommaya储液囊与VP结合治疗了24例脑膜转移患者,中位无进展时间和中位生存期分别达到了14和31周。

Cheng^[15]等认为脑膜病理活检对LM确诊具有重要价值,但临床中应用却很少。目前国内外有关VP、Ommaya囊植入术和脑室外引流术过程中行脑膜病理活检的病例总结报道相对较少。笔者在这类手术过程中行脑膜病理活检,能在不增加副损伤的情况进一步明确或排除癌症脑膜转移。本组病例共确诊15例并排除2例LM。其中确诊的1例患者原发肿瘤为肾透明细胞癌,出现LM的临床表现,脑膜病理检查后明确为转移性腺癌。该患者术前胸部CT未见异常,2个月后复查发现右肺门占位病变,考虑此为LM的原发病灶。排除LM的2名患者,均有颅内压增高、脑膜强化和脑脊液异形细胞等表现,术前均考虑为LM,最终脑膜活检分别证实为胶质母细胞瘤脑膜转移(无恶性肿瘤病史)和结核性脑膜炎(术前发现甲状腺滤泡上皮癌)。此病理结果能指导医生为患者制定更加精准的治疗方案。

首次脑脊液检查的阳性率高于文献报道的阳性率,该原因前文已述。通过脑膜病理活检,以及手术后再次行增强MR检查,笔者发现增强MR具有假阴性和滞后性。尽管如此,笔者认为这三者在诊断LM上能够互为补充,提高确诊率。

正确的技术手法是确保活检准确的关键因素。笔者采用气钻开骨孔,它能够创造比手摇钻更大的骨孔,可获得更大的手术视野和更多的活检标本。留取标本的时候,十字切开硬脑膜,切缘尽量靠近骨孔边缘。标本主要为软脑膜和蛛网膜,可夹带部分硬脑膜和脑组织。如取标本过程出血,尽量只用压迫止血,待取完后方可电凝止血。

虽然脑膜病理检查能取得较好的结果,但是仍存在

一些不足:①活检部位主要依据分流、脑室外钻孔和手术的部位来决定,并不是刻意选在影像上脑膜强化的部位。如果能结合影像学上的表现去选取钻孔部位,可能会提高阳性率;②标本取材量少,不能行术中冷冻。③活检病理数少,需要更多的临床数据证实其安全性和必要性。

综上所述,脑膜病理检查能提高LM的确诊率,为实施精准放疗和个性化化疗提供了依据,是一种简单、安全并且能够确诊LM的重要方法。如存在脑积水或恶性颅内压增高的患者,此方法可在VP、Ommaya植入术或脑室外引流术的过程中实施。

参 考 文 献

- [1] Groves MD. Leptomeningeal disease[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22(1): 67-78.
- [2] Volkov AA, Filis AK, Vrionis FD. Surgical treatment for leptomeningeal disease[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(1): 47-53.
- [3] 舒心, 黎功, 吴士文, 等. 脑膜癌病的研究进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2012, 9(5): 313-315.
- [4] Nagpal S, Riess J, Wakelee H. Treatment of leptomeningeal spread of NSCLC: a continuing challenge[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2012, 13(4): 491-504.
- [5] Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors[J]. *Arch Neurol*, 1996, 53(7): 626-632.
- [6] Patil S, Rathnum KK. Management of leptomeningeal metastases in non-small cell lung cancer[J]. *Indian J Cancer*, 2019, 56 (Supplement): S1-S9.
- [7] Lin N, Dunn IF, Glantz M, et al. Benefit of ventriculoperitoneal cerebrospinal fluid shunting and intrathecal chemotherapy in neoplastic meningitis: a retrospective, case-controlled study[J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(4): 730-736.
- [8] Wang N, Bertalan MS, Brastianos PK. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: review and update on management[J]. *Cancer*, 2018, 124(1): 21-35.
- [9] 周士振, 朱玉方, 徐军, 等. 脑室腹腔分流化疗泵置入术治疗高颅压脑膜转移瘤的临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(6): 443-445.
- [10] 王勇, 高焯, 朱玉方, 等. 脑膜癌病的诊治进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2013, 18(12): 760-762.
- [11] 袁雄, 曾而明. 液体活检技术在中枢神经系统肿瘤中的应用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(4): 469-472.
- [12] 李峰平, 李志强. 液体活检在胶质瘤诊断中的意义[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(5): 529-534.
- [13] 马春华, 姜镛, 李金铎, 等. 肺癌脑膜转移的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(9): 695-700.
- [14] Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis[J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(6): 627-635.
- [15] Cheng HY, Perez-Soler R. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): e43-e55.
- [16] Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(4): 484-492.
- [17] Remon J, Le Rhun E, Besse B. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small cell lung cancer patients: a continuing challenge in the personalized treatment era[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 53: 128-137.

责任编辑:王荣兵