

原发灶来源不明的脑转移瘤的临床特点及治疗

穆林森 张红波 陈谦学 田道锋 徐海涛 李明昌 熊晓星 刘宝辉

【摘要】目的 探讨原发灶来源不明的脑转移瘤(BMUP)的临床特点及治疗方法。方法 回顾性分析 26 例 BMUP 患者的临床资料。结果 病灶位于额叶 8 例、顶叶 13 例、枕叶 1 例、小脑 3 例、基底节区 1 例。19 例单发转移灶全切除,7 例多发灶者行症状侧病灶全切除术。术后均接受普通放疗,其中 3 例多发转移瘤加行替莫唑胺辅助化疗。术后随访 6~78 个月,平均 28 个月;复发 7 例(单发灶 2 例,多发灶 5 例),再次手术治疗 2 例,化疗 3 例,2 例因颅内播散、恶性颅内压增高死亡。结论 BMUP 影像学及病理学具有一定特征,治疗主要采取以手术为主的综合治疗,术后常规放化疗可延缓肿瘤生长,提高患者生存率。

【关键词】原发灶不明的脑转移瘤;临床特征;治疗

【文章编号】1009-153X(2015)12-0733-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1*1

Clinical features and treatment of brain metastasis in patients with malignant tumors of unknown primary

Mu Lin-sen¹, ZHANG Hong-bo², CHEN Qian-xue³, TIAN Dao-feng³, XU Hai-tao³, LI Ming-chang³, XIONG Xiao-xing³, LIU Bao-hui¹. 1. Department of Neurosurgery, Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 518370, China; 2. Department of Neurosurgery, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China; 3. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】Objective To explore the clinical features and treatment of brain metastases from unknown primary malignant tumors. Method The clinical data of 26 patients with brain metastases from unknown primary malignant tumors were analyzed retrospectively, including their disease history, past history, clinical manifestations, laboratory examination, neuroimaging findings, treatment and pathology results and so on. Results Of 26 cases of brain metastases, 8 were in the frontal lobes, 13 in the parietal lobes, 1 in the occipital lobe, 3 in the cerebellums and 1 in the basal ganglia. The solitary metastases were totally resected in 19 patients and the symptomatic foci were resected in 7 patients with multiple metastases. The adjuvant chemotherapy with temozolomid was performed in 3 patients with multiple metastases. All the patients were followed up from 6 to 78 months (mean, 28 months). Of 7 patients in whom the tumors recurred during the following-up, 5 had multiple metastases and 2 solitary metastases before the operation. Of 7 patients with recurrent tumors, 2 underwent surgery and 3 chemotherapy again and 2 died. Conclusions The brain metastases from the unknown primary tumors were clinically common. The brain metastases imaging and pathology are of certain characteristics. The postoperative conventional radiotherapy and chemotherapy are helpful to prolonging the survival time and improving the prognoses in the patients with brain metastases from unknown primary malignant tumors.

【Key words】Brain metastasis; Unknown primary malignant tumors; Clinical features; Treatment

原发灶来源不明的脑转移瘤(brain metastasis of unknown primary, BMUP)指少数有脑转移瘤的临床表现、影像学特征,或活检证实为脑恶性肿瘤,但病史、体格检查及相关实验室检查未能找出原发部位的转移瘤^[1],有多达 15% 的脑转移瘤病人没能发现其原发肿瘤,占实体肿瘤的 3%~5%^[2]。BMUP 有其独特的临床特征,病人预后和治疗方法仍然有争论。本文回顾性分析 26 例 BMUP 患者的临床资料,总结其

临床特点及治疗经验。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 本组男性 16 例,女性 10 例;年龄 45~67 岁,平均(56.2±11.7)岁。病程为 3 个月至 2.6 年,平均为 8.3 个月。既往均无器官系统肿瘤病史。
- 1.2 临床表现 首发症状以头晕、轻到中度头部胀痛最常见,有 24 例;其次为肢体乏力 15 例。癫痫 13 例,视物模糊 7 例,其它非特异性症状 21 例。
- 1.3 肿瘤标志物检测 所有病例均行血清酶学及肿瘤标志物检查,包括 CA125、AFP、CEA,男性患者加做 PSA 检测,女性患者行妇科肿瘤标志物检查。血清酶学及肿瘤标志物均未见异常。
- 1.4 影像学检查 术前行影像学检查(头颅 CT 及

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.12.009
作者单位:510370,广州市脑科医院神经外科(穆林森);430015 武汉,湖北省中西医结合医院神经外科(张红波);430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(陈谦学、田道锋、徐海涛、李明昌、熊晓星、刘宝辉)
通讯作者:张红波,E-mail:hongbozhang99@163.com

MRI、胸腹部CT),病灶位于额叶8例、顶叶13例、枕叶1例、小脑3例、基底节区1例。颅内单发病灶19例,2个及以上病灶7例。头颅CT平扫:12例发现圆形或类圆形等或低密度影,位于大脑半球皮质下的皮髓质交界处,瘤周明显水肿及占位效应(图1A);9例未发现病灶;5例可疑病灶。头颅MRI扫描:26例均表现为不规则长T₁、长T₂信号,环绕病灶周围水肿呈长T₁、短T₂信号(图1B、1C);16例合并出血及坏死,信号不均匀,瘤内高或低信号;19例单发病灶,7例多发病灶;增强扫描呈环形强化,瘤内坏死及出血不强化,环壁较厚且不均匀(图1D)。20例全身PET-CT检查表现为放射性示踪浓聚灶。26例胸腹部CT扫描均未见肿瘤存在。

1.5 治疗方法 本组均行开颅手术治疗,其中2例因颅内压增高及脑组织肿胀行去骨瓣减压术。首次发病的19例单发转移灶全切除(图1E);7例多发灶行症状侧病灶全切除术,余病灶行普通放疗。5例复发多发转移瘤,再次手术治疗2例,化疗3例。

2 结果

2.1 手术发现及术后病理结果 术中见肿瘤直径2.5~3.0 cm 7例,3.1~5.0 cm 14例,>5 cm 5例。肿瘤呈紫红或红褐色,突出于脑表面,质地软韧相间;囊和/或实性,囊性部分内容呈黄褐色至浅暗绿色,较为清亮,实性部分质地偏脆韧;血供丰富,包膜完整,与周围脑组织似乎有边界;临近脑组织水肿明显,触之易出血。病理类型包括鳞癌11例、腺癌15例;光镜下见瘤细胞呈巢状或条索状分布,肿瘤中心常可

见出血、坏死和囊变,少数可见钙化(1F)。

2.2 随访结果 所有患者术后随访6~78个月,平均28个月。术后颅内压增高症状明显缓解18例,肢体功能障碍改善10例、加重5例。术后出现言语障碍4例,持续慢性头痛6例,精神症状3例(予以奋乃静口服后缓解),颅内无菌性炎症发热4例(经腰椎穿刺术释放脑脊液及抗生素治疗后好转)。运动功能及言语障碍者,予以物理及康复治疗6个月后,能简单发音及活动。术前26例KPS评分为70~90;术后23例KPS评分80~95(均较术前好转),1例术后神经功能评分无明显变化,2例术后10个月复发死亡。复发5例(单发灶2例,多发灶3例),其中再次手术治疗2例。6例颅内播散,行全脑放疗及化疗后,2例术后10个月复发,因顽固性颅内压增高致脑疝死亡。

3 讨论

在脑转移瘤患者中,大部分恶性脑转移瘤有明确原发灶,以肺癌及乳腺癌发生率最高。但是有多达15%的脑转移瘤病人没能发现其原发肿瘤,称为BMUP,占实体肿瘤的3~5%,占所有癌症病人的15%~40%,发病率为12/10万人年^[1,2]。

BMUP患者的平均年龄为51~55岁,男性多见。约50%脑转移瘤病人神经系统症状及颅内占位征象较原发病灶症状早。头痛是最常见的症状,其次是局部神经功能障碍、认知和行为异常、癫痫(15~25%)和颅内压增高等表现^[1,3,4]。本组病例年龄为45~67岁,平均(56.2±11.7)岁;男女比例为1.6:1;首发症状以头晕、轻到中度头部胀痛最常见24例。与

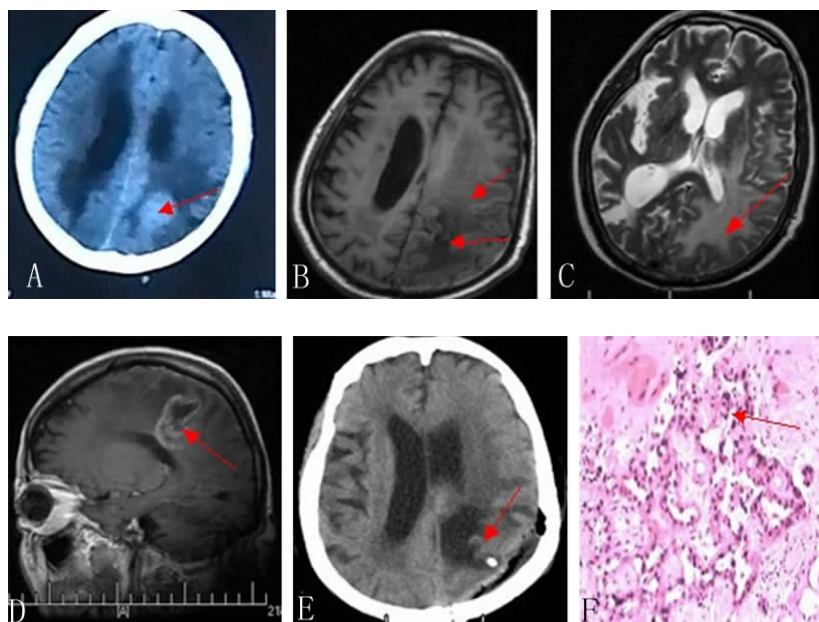


图1 原发灶来源不明的脑转移瘤手术前后影像学表现及术后病理表现

A. 术前头颅CT平扫示顶叶皮髓质交界处稍高类圆形密度影,瘤周水肿及占位明显;B~D. 术前头颅MRI示,不规则长T₁、长T₂信号,瘤周水肿呈长T₁、短T₂信号,瘤周环形强化,环壁较厚且不均匀,瘤内坏死及出血不强化;E. 术后头部CT显示肿瘤全切除,瘤周水肿消退;F. 术后病理检查见瘤细胞在脑组织内呈巢状或条索状分布,肿瘤中心常可见出血、坏死和囊变,少数可见钙化(HE,×400)

其它研究相比,本组患者年龄高于文献报道,而临床表现基本类似。这可能与脑转移瘤的病程短、症状明显以及患者对疾病认识程度与耐受性差异有关。

BMUP 与原发灶明确的脑转移瘤的发生部位不同,大约 85% 的病灶位于大脑半球,通常在大脑中动脉和大脑后动脉的分水岭区;多发生在顶叶,其次是额叶、枕叶和小脑,基底节和丘脑等部位少见的^[1-3]。本组病例以额顶叶多见(21 例,80.7%),以大脑中动脉及大脑后动脉血液分布区为主。发生部位很可能反映了转移性瘤细胞在血供边缘的生物播散性,但是不同于原发肿瘤。大多数脑原发肿瘤呈弥散性浸润生长,而脑转移瘤通常较局限^[3,4]。

诊断脑转移瘤最敏感的方法是 MRI,CT 扫描只有在不能进行 MRI 扫描的情况下才应用^[5,6]。本组 12 例 CT 扫描时发现圆形或类圆形等或低密度影,9 例未发现病灶,5 例可疑病灶。典型脑转移瘤 MRI 表现为多发病灶“小瘤子大水肿”;病灶 T₁加权像呈低信号,T₂加权像呈高信号,增强扫描病灶明显强化^[2,3,5]。但是不典型表现的脑转移瘤,易被误诊为其他疾病。诊断要与单发或多发颅内病变进行鉴别。

BMUP 的原发灶寻找对于进一步明确诊断、治疗及预后具有指导意义。13%~48% 接受手术治疗的 BMUP 病人,可能没有表现出临床症状且找不到原发肿瘤。在活检的病例中,13.7% 的病人没有发现原发肿瘤^[6]。本组 6 例患者因经济原因未行 PET-CT 检查,其余 20 例脑转移瘤表现为放射性示踪浓聚灶;血清学及其它部位的影像学未找到肿瘤原发灶。有学者报道脑转移瘤患者在最初诊断后接受神经外科手术治疗 2 个月内发现原发肿瘤,14.1% 患者在术后 2 个月以上才诊断出原发部位^[6,7]。本研究在随访过程中未发现原发灶存在。有可能与临床医生认识偏差,首次未发现原发灶,随访未再行肿瘤标志物、原发灶影像学等筛查有关,仍需进一步随访。

确诊的 BMUP 病例,推荐的治疗方案包括各种根治性治疗,手术切除、全脑放疗、局部及全身化疗^[8,9]。本组 26 例患者均接受开颅手术治疗,19 例单发转移灶全切除,7 例多发灶者行症状侧病灶全切除术。术后均接受普通放疗,其中 3 例多发转移瘤加行替莫唑胺辅助化疗。

BMUP 病人整体中位生存期为 4.8 个月,原发灶明确的脑转移瘤中位生存期为 3.4 个月;单发转移瘤的整体中位生存期为 7.3 个月,多发转移瘤的整体中位生存期为 3.9 个月;在全脑放疗之前接受手术的病人比单纯行全脑放疗的病人生存期明显要长,中位

生存期分别为 9.5 个月和 3.6 个月^[7,9,10]。本组随访 6~78 个月,平均 28 个月;复发 7 例,单发灶 2 例,多发灶 5 例,再次手术治疗 2 例,化疗 3 例,2 例因颅内播散、恶性颅内压增高死亡。

BMUP 的发生率比普遍认为的要高,具有一定的临床及影像学特征。BMUP 原发灶的诊断比较困难,最常见的病理类型是腺癌。对于诊断明确 BMUP,采用手术结合放化疗的个体化治疗方法,可以改善患者生活质量及预后。

【参考文献】

[1] Bartelt S, Lutterbach J. Brain metastases in patients with cancer of unknown primary [J]. J Neurooncol, 2003, 64: 249-253.

[2] Taillibert S, Le Rhun É. Epidemiology of brain metastases [J]. Cancer Radiother, 2015, 19(1): 3-9.

[3] Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, *et al.* Brain metastases: histology, multiplicity, surgery and survival [J]. Cancer, 1996, 78: 1781-1788.

[4] Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin [J]. Med Sci Monit, 2002, 8: MT25-30.

[5] Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ, *et al.* Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor [J]. Cancer, 1998, 83(10): 2181-2184.

[6] Agazzi S, Pampallona S, Pica A, *et al.* The origin of brain metastases in patients with an undiagnosed primary tumour [J]. Acta Neurochir (Wien), 2004, 146: 153-157.

[7] Bergner N, Romeike BF, Reichart R, *et al.* Tumor margin identification and prediction of the primary tumor from brain metastases using FTIR imaging and support vector machines [J]. Analyst, 2013, 138(14): 3983-3990.

[8] Fujimaki T. Surgical treatment of brain metastasis [J]. Int J Clin Oncol, 2005, 10(2): 74-80.

[9] Maesawa S, Kondziolka D, Thompson T, *et al.* Brain metastases in patients with no known primary tumor. The role of stereotactic radiosurgery [J]. Cancer, 2000, 89:1095-1101.

[10] Kyritsis AP, Markoula S, Levin VA, *et al.* A systematic approach to the management of patients with brain metastases of known or unknown primary site [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(1): 1-13.

(2015-10-22 收稿,2015-10-30 修回)