

# 颅内原发性恶性黑色素瘤的诊治进展

孙连杰 王琳洁 杨小鹏

【关键词】 颅内恶性肿瘤;原发性黑色素瘤;诊断;治疗  
【文章编号】 1009-153X(2020)04-0251-03      【文献标志码】 A      【中国图书资料分类号】 R 739.41

黑色素瘤为高度恶性肿瘤,起源于黑色素细胞,主要发生于皮肤、黏膜(消化道、呼吸道和泌尿生殖道等)、眼葡萄膜及软脑膜等组织<sup>[1]</sup>。颅内恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是中枢神经系统较罕见的一种肿瘤,预后差,可分为原发性和继发性。颅内原发性 MM 占颅内原发肿瘤的 0.18%~0.56%,颅内继发性 MM 占颅内转移瘤的 2%~7%<sup>[2]</sup>。颅内原发性 MM 罕见,临床表现缺乏特异性,术前多误诊。本文就颅内原发性 MM 诊治进展进行综述。

## 1 临床特点

原发性颅内 MM 主要由起源于神经嵴的软脑膜黑色素细胞发展而来,可见于脑底部、脑室、视交叉、脑叶的沟裂、脑干网状结构、黑质、蓝斑和脉络膜等部位,特别是延髓的腹外侧最为多见<sup>[3]</sup>。原发性颅内 MM 通常单发,生长缓慢,在任何年龄阶段均可发生,但绝大多数发生于成人,好发年龄段为 45~50 岁。MM 存在雌激素受体,与雌激素结合后能抑制肿瘤生长,因此,男性多见<sup>[4,5]</sup>。颅内 MM 不具有特殊性的临床表现,常见的临床表现<sup>[6,7]</sup>:当侵犯脑膜时,可表现为脑膜刺激征及癫痫发作;当侵犯脑实质时,因肿瘤生长部位不同而出现相应的头痛、偏瘫、失语、精神障碍等;当肿瘤生长在颅底时,可以表现为颅神经受损症状,包括视力、听力减退以及意识障碍、面部或肢体麻木等;如果肿瘤随脑脊液循环播散至蛛网膜下腔引起脑脊液循环障碍,则会出现脑积水。肿瘤亦可以由于出血而表现为蛛网膜下腔出血或脑内血肿<sup>[8]</sup>。颅内原发性 MM 最常误诊为脑膜瘤,其次为胶质瘤,也常被误诊为脑出血或血管畸形,其

他误诊包括垂体腺瘤、神经鞘瘤、炎症,因此,颅内原发性 MM 应主要与误诊率较高的脑膜瘤、胶质瘤及脑出血或血管畸形鉴别。既往研究报道,颅内原发性 MM 生存时间及预后均明显优于颅内继发性 MM,前者生存期 4 个月至 13 年,后者中位生存时间 2~8 个月<sup>[7,9-11]</sup>。

## 2 病理特征及特征性标记物

根据病理类型,颅内原发性 MM 可以分为脑膜浸润型及肿瘤型两大类。脑膜浸润型表现为肿瘤沿软脑膜蔓延,并向周围组织浸润生长,可侵犯硬脑膜及颅骨<sup>[12]</sup>,肉眼观察多呈褐色(黑褐色或灰褐色),甚至黑色,个别呈黄褐色,质地脆软,呈血凝块状或黑色污泥状。病理学检查是 MM 诊断的金标准。S-100、HMB-45 和波形蛋白(vimentin, Vim)是诊断 MM 较特异的指标<sup>[13]</sup>。上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)可用来与神经上皮肿瘤鉴别,如脑膜瘤和胶质瘤。当瘤组织内色素颗粒是黑色素瘤颗粒时,普鲁士蓝染色为阴性表达,经褪黑色素后免疫组化染色,瘤细胞 S-100、HMB-45 和 Vim 阳性,但不表达 EMA。几乎所有 MM 均表达 S-100,故敏感性较高,但起源于胚胎外胚层神经嵴的肿瘤也表达 S-100,因而 S-100 的特异性较差<sup>[7]</sup>。HMB-45 可与前黑素小体球蛋白结合,并可与 MM 特异性抗原和不完全 MM 细胞反应,与肿瘤的染色程度与分化程度相关,特异性较好。Vim 是间叶细胞肿瘤的一种标记物。Melan-A 亦称 T 细胞 1 识别的 MM 抗原,主要用于 MM 和伴有黑色素细胞分化的肿瘤的 diagnosis 与鉴别。MM 不表达神经胶质纤维酸性蛋白、细胞角蛋白。

## 3 基因检测

在 MM 的发生、发展过程中,存在多种基因的改变。目前已明确与 MM 密切相关的基因是 BRAF 突

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.04.021  
作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经外科(孙连杰、杨小鹏),皮肤科病科(王琳洁)  
通讯作者:杨小鹏, E-mail: yxp9972@sina.com

变和 C-KIT 突变<sup>[1]</sup>。基因检测不仅可帮助疑难病例的诊断和鉴别诊断,还可预测分子靶向治疗药物(如维莫非尼)的疗效,并指导临床治疗。RAF 基因家族包含 BRAF、ARAF 和 CRAF,其中 BRAF 是人类最重要的原癌基因之一,大约 8% 的人类肿瘤发生 BRAF 突变,位于 7 号染色体的长臂上,编码一个 766 个氨基酸残基的蛋白质,是一种丝/苏氨酸特异性激酶,是 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路中重要的转导因子<sup>[14]</sup>。该突变导致下游 MEK-ERK 信号通路持续激活,对肿瘤的生长和侵袭至关重要<sup>[15]</sup>。BRAF 绝大部分突变形式为 BRAF V600E 突变,主要发生于 MM、结肠癌和甲状腺癌<sup>[16]</sup>。当 BRAF 发生 V600E 突变时, BRAF 的第 600 个氨基酸残基由缬氨酸变成谷氨酸, BRAF 蛋白一直都处于激活状态。目前, BRAF 基因突变常用检测方法有以下几种:包括 DNA 水平的检测(Sanger 测序法、即时荧光定量 PCR 法和二代测序)及蛋白水平的检测(免疫组织化学法)。C-KIT 基因异常包括突变和扩增,二者可单独或同时存在,突变位点常分布于第 9、11、13 和 17 号外显子,以点突变为主,其中最多见的突变位点是位于第 11 和 13 号外显子的 L576P 和 K642E,约占 50%<sup>[17]</sup>。

#### 4 影像学表现

颅内 MM 影像学表现并不具有特征性。CT 平扫多表现为类圆形高密度或混杂密度,与脑出血、脑膜瘤等 CT 表现极为相似,因此,仅凭 CT 平扫易将颅内 MM 误诊为脑出血或脑膜瘤,增强扫描可见较均匀强化<sup>[18]</sup>。MRI 表现与肿瘤组织内黑色素的含量以及瘤体内的出血量密切相关,瘤内黑色素含量与 T<sub>1</sub> 呈正相关,即瘤内黑色素含量越多,信号越高,但与 T<sub>2</sub> 的弛豫时间无明显相关性<sup>[19]</sup>。Isiklar 等<sup>[20]</sup>根据 MM 内黑色素含量,将其分为 4 型:典型黑色素型, MRI 表现为短 T<sub>1</sub> 高信号、短 T<sub>2</sub> 低信号;非黑色素型,表现为等长 T<sub>1</sub>、等长 T<sub>2</sub> 信号;混合型,表现较为复杂,不具备前两种的典型特点;血肿型,可表现为任意出血期的信号,增强扫描可为环形强化。黑色素本身具有顺磁性,瘤内常有点片状出血,随着肿瘤内黑色素的含量以及出血量、血红蛋白的演变, T<sub>1</sub>WI 可表现为片状、环形高信号或者混杂信号, T<sub>2</sub>WI 可表现为混杂高低信号, T<sub>2</sub> 低信号提示病灶内出血最终演变为含铁血黄素。

#### 5 诊断及鉴别诊断

经全身肢端、皮肤、眼科查体及腹部影像学检

查,均未发现颅外 MM 表现,便可诊断为颅内原发性 MM。Willis 提出诊断颅内原发性 MM 必须具有以下三点:①皮肤及眼球未发现 MM;②既往未作过 MM 切除术;③内脏无 MM 转移<sup>[21]</sup>。颅内 MM 术前多误诊,出现误诊率较高的三种颅内疾病是脑膜瘤、胶质瘤及脑出血或血管畸形,其他误诊还包括垂体腺瘤、神经鞘瘤、炎症等。①与脑膜瘤的鉴别,多数 MM MRI 信号不均匀,而脑膜瘤 MRI T<sub>1</sub>WI 和 T<sub>2</sub>WI 为等信号且信号均匀,常表现为明显的均匀强化,出现“脑膜尾征”是其重要的影像学特征<sup>[18]</sup>。②胶质瘤:肿瘤出血时 CT 表现为不均匀的占位灶,增强扫描肿瘤可表现为不同程度的强化效应, MRI 表现为 T<sub>1</sub>WI 等、高混杂信号, T<sub>2</sub>WI 为高信号,病灶多位于脑室旁白质或皮质下,增强扫描可表现增强<sup>[7]</sup>。③脑出血:常急性起病,具有相关疾病病史;CT 可表现为从高密度逐步过渡到低密度演变过程;MRI 能显示红细胞内外的含氧血红蛋白、脱氧血红蛋白、正铁血蛋白和含铁血黄素的演变过程。④颅内原发性 MM 在生长扩散过程中肿瘤细胞常脱落入蛛网膜下腔,也可浸润腐蚀脑表面血管导致蛛网膜下腔出血,临床上极易误诊为蛛网膜下腔出血的脑血管疾病,脑脊液如能发现 MM 细胞,即可明确诊断<sup>[6]</sup>。

#### 6 治疗方法

目前,针对颅内原发性 MM 的治疗手段主要包括显微手术、局部放疗、全脑放疗和化疗。术后给予放、化疗也有尝试,免疫治疗与基因靶向治疗的研究也有所进展。手术为颅内原发性 MM 的首选治疗。相对于肿瘤部分切除,肿瘤的完整切除可有效提高病人的生存期,降低肿瘤复发时间<sup>[22]</sup>。因为颅内 MM 的肿瘤细胞有很好的放射性损伤修复能力,故其对放疗敏感性差。大多数应用于 MM 的化疗药物对颅内 MM 的效果较差。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是一种细胞生长抑制剂,沙利度胺是一种血管生成抑制剂,二者均有较好的生物吸收性,且易透过血脑屏障, TMZ 副作用小,但沙利度胺毒性反应较多,常见的有震颤、血栓形成、运动失调、恶心、呕吐等<sup>[23]</sup>。特异性免疫疗法是重要的辅助方法。高剂量干扰素 β、干扰素 α 可提高疾病控制率及生存时间,但其剂量有争议,不易耐受<sup>[24]</sup>。基因治疗对于肿瘤来说是一种全新的治疗方式,目前的基因治疗尚处于临床前的试验阶段。

总之,颅内原发性 MM 十分罕见,恶性程度较高,预后差,且临床表现及影像学表现均缺乏特异

性,以至误诊率极高,病理学检查是诊断的金标准。治疗上,争取在不损伤脑功能的前提下,尽可能全切肿瘤,术后采用多种治疗方法的优势互补和有机联合,才能达到理想的治疗效果。

【参考文献】

[1] 《中国黑色素瘤规范化病理诊断专家共识》编写组. 中国黑色素瘤规范化病理诊断专家共识(2017年版)[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(1): 7-13.

[2] Lee PH, Wang LC, Lee EJ. Primary intracranial melanoma [J]. J Cancer, 2017, 4(1): 23-26.

[3] Jae-Hyun P, Yong-Kil H. Primary malignant melanoma in the pineal region [J]. J Korean Neurosurg S, 2014, 56(6): 504-508.

[4] Walker MJ, Beattie CW, Patel MK, *et al.* Estrogen receptor in malignant melanoma [J]. J Clin Oncol, 1987, 5(8): 1256-1261.

[5] Rajabi P, Bagheri M, Hani M. Expression of estrogen receptor alpha in malignant melanoma [J]. Adv Biomed Res, 2017, 6(1): 14-18.

[6] Arai N, Kagami H, Mine Y, *et al.* Primary solitary intracranial malignant melanoma: a systematic review of literature [J]. World Neurosurg, 2018, 117: 386-393.

[7] 景涛涛, 刘 佳, 班允超, 等. 颅内恶性黑色素瘤的诊断和治疗: 15 例报告[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2014, 13(3): 259-262.

[8] Aslan G, Jaroslaw M, Hildegard DS, *et al.* Multiple intracranial melanoma metastases: case report and review of the literature [J]. J Neurooncol, 2009, 93(3): 413-420.

[9] Sampson JH, Carter HC, Friedman AH, *et al.* Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma [J]. J Neurosurg, 1998, 88(1): 11-20.

[10] Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, *et al.* Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42(3): 581-589.

[11] Salpietro FM, Alafaci C, Gervasio O, *et al.* Primary cervical melanoma with brain metastases: case report and review of the literature [J]. J Neurosurg, 1998, 89(4): 659-666.

[12] Wang WJ, Cheng JL, Zhang Y. Primary malignant melanoma

misdiagnosed as meningioma in intracranial: a case report [J]. Chin J Oncol, 2017, 39(3): 200-201.

[13] Yuen MH, Kwok NF, Chiu HM, *et al.* Rare tumour mimicking meningioma: a case of primary intracranial amelanotic malignant melanoma with negative staining of S100 and HMB-45 [J]. Surg Pract, 2016, 20(4): 171-174.

[14] 付 浩, 孙开来. B-Raf 基因和肿瘤[J]. 国际遗传学杂志, 2007, 30(3): 198-201.

[15] 毕炀辉, 崔鹤洋, 张 玲, 等. 黑色素瘤中癌基因 B-Raf V600E 对 B-Raf/ERK/Mps1 负反馈抵抗作用的机制[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(9): 867-871.

[16] 吕矫洁, 孔蕴毅, 蔡 旭, 等. BRAF V600E 抗体在检测恶性黑色素瘤 BRAF V600E 基因突变中的应用价值[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(8): 548-552.

[17] Kong Y, Si L, Zhu Y, *et al.* Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(7): 1684-1691.

[18] 尹如娇, 解 玥, 凌冰冰, 等. 12 例中枢神经系统原发性黑色素瘤的影像学表现[J]. 重庆医学, 2017, 46(32): 4584-4586.

[19] Celli P, Acqui M, Trillo G, *et al.* Primary leptomeningeal melanomatosis: early leptomeningeal enhancement on MRI [J]. J Neurosurg Sci, 2001, 45(4): 235-240.

[20] Isiklar I, Leeds NE, Fuller GN, *et al.* Intracranial metastatic melanoma: correlation between MR imaging characteristics and melanin content [J]. Am J Roentgenol, 1995, 165(6): 1503-1512.

[21] 罗毅男, 葛鹏飞, 付双林, 等. 颅内黑色素瘤的诊断与治疗 [J]. 中华神经外科杂志, 2003, 19(2): 138-140.

[22] Jaiswal S, Vij M, Tungria A, *et al.* Primary melanocytic tumors of the central nervous system: a neuroradiological and clinicopathological study of five cases and brief review of literature [J]. Neurol India, 59, 2011, 59(3): 413-419.

[23] Iizuka H, Nakamura T, Kurauchi M. Primary intracranial melanoma--case report [J]. Neurol Med Chir (Tokyo) 1990, 30(9): 698-702.

[24] Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, *et al.* High-and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190 [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(12): 2444-2458.

(2018-07-28 收稿, 2018-12-28 修回)