

肺腺癌-脑膜瘤内转移伴脑膜癌病

范冲竹 李海南 许绍强 邓达标 张振斌 杨丽 李智

【摘要】 目的 探讨肺腺癌-脑膜瘤内转移伴脑膜癌病的临床病理学特征,以减少此类罕见疾病漏诊率。**方法与结果** 女性患者,58岁。因反复头痛4年,加重伴头晕、呕吐2个月入院。头部MRI显示左侧岩骨尖跨中后颅窝(以中后颅窝为主)占位性病变。显微镜下可见肿瘤组织主要为脑膜皮细胞型脑膜瘤成分,另见蛛网膜表面腺癌细胞种植及脑膜瘤内小灶腺癌团巢;脑脊液细胞学可见异形肿瘤细胞;脑膜瘤成分主要表达孕激素受体、生长抑素受体2,Ki-67抗原标记指数约为3%;腺癌成分表达细胞角蛋白、细胞角蛋白7、甲状腺转录因子-1和天冬氨酸蛋白酶,Ki-67抗原标记指数约30%;上皮膜抗原两种肿瘤成分均表达阳性。病理诊断:肺腺癌-脑膜瘤内转移伴脑膜癌病。**结论** 肺腺癌-脑膜瘤内转移临床罕见,目前为止国内外共报道20例病例,好发于老年人,以女性居多,预后较差。确诊主要依靠组织病理学证据,但仍可有漏诊病例,需结合患者临床表现、影像学所见,以及脑脊液细胞学检测结果进行多学科联合诊断方能做出正确诊断。

【关键词】 脑膜癌病; 肺肿瘤; 脑膜瘤; 免疫组织化学

Pulmonary adenocarcinoma-to-meningioma metastasis with meningeal carcinomatosis

FAN Chong-zhu¹, LI Hai-nan¹, XU Shao-qiang², DENG Da-biao³, ZHANG Zhen-bin¹, YANG Li¹, LI Zhi⁴

¹Department of Pathology, ²Department of Clinical Laboratory, ³Department of Medical Imaging, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, Guangdong, China

⁴Department of Pathology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: LI Zhi (Email: lizhi@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological features of pulmonary adenocarcinoma-to-meningioma metastasis with meningeal carcinomatosis, and to reduce the rate of missed diagnosis of this disease. **Methods and Results** A 58-year-old female was admitted to hospital due to repeated headaches for 4 years and increased dizziness and vomiting for 2 months. Head MRI showed a space-occupying lesion in left apical petrous cross middle posterior fossa (mainly in the posterior fossa). Microscopy showed the tumor was mainly composed of meningotheial meningioma. In addition, the implantation of adenocarcinoma cells on the surface of arachnoid, and the small tumor adenocarcinoma nests in the meningioma were found. The cerebrospinal fluid cytology found heterotypic tumor cells. Immunohistochemical staining showed meningioma components expressed progesterone receptor (PR), somatostatin receptor 2 (SSTR2), Ki-67 proliferation index was 3%; adenocarcinoma components express cytokeratin (CK), cytokeratin 7 (CK7), thyroid transcription factor-1 (TTF-1), aspartic protease A (Napsin A), Ki-67 proliferation index was 30%. Epithelial membrane antigen (EMA) was stained of two components. Final pathological diagnosis was pulmonary adenocarcinoma - to - meningioma metastasis with meningeal carcinomatosis. **Conclusions** Pulmonary adenocarcinoma-to-meningioma metastasis is uncommon, So far, there are 20 cases reported. It is common in the elderly, mostly in women, with poor prognosis. Accurate diagnosis depends on histopathological, and should be combined with clinical, imaging, cerebrospinal fluid cytology, multidisciplinary diagnosis can avoid missed diagnosis.

【Key words】 Meningeal carcinomatosis; Lung neoplasms; Meningioma; Immunohistochemistry

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.04.013

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(项目编号:2017A030313779);广东省医学科学技术研究基金资助项目(项目编号:A2019315)

作者单位:510510 广州,广东三九脑科医院病理科(范冲竹、李海南、张振斌、杨丽),医学检验中心(许绍强),影像中心(邓达标);510080 广州,广东省人民医院病理科(李智)

通讯作者:李智,Email:lizhi@mail.sysu.edu.cn

This study was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 2017A030313779) and Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (No. A2019315).

Conflicts of interest: none declared

同一解剖部位出现两种不同的肿瘤成分在临床上较为少见,颅内则更为罕见,这些不同来源的肿瘤成分可表现为肿瘤-肿瘤内转移(TTM)或碰撞瘤两种形式。肿瘤-肿瘤内转移是一种以原发肿瘤为受体,同时其内伴有另一种原发性肿瘤供体形成的继发性肿瘤^[1];而碰撞瘤一般是两种不同成分的肿瘤在同一器官内同时发生并相互浸润^[2],二者常被混淆。目前关于肿瘤-肿瘤内转移的文献报道,原发性供体肿瘤主要为乳腺癌、肺癌、前列腺癌等恶性肿瘤,受体肿瘤则以肾细胞癌、脑膜瘤、肉瘤和垂体腺瘤等多见^[3]。本文报告1例肺腺癌-脑膜瘤内转移伴脑膜癌病患者,结合文献总结其临床病理学特点,提高对此类临床罕见肿瘤的诊断与鉴别诊断能力,以加深病理科医师和临床医师的认识,避免漏诊。

病历摘要

患者 女性,58岁。主因反复头痛4年,加重伴头晕、呕吐2个月,于2019年4月10日入院。患者4年前无明显诱因出现阵发性头痛,无恶心、呕吐等不适,休息后可自行缓解,发作无明显规律,未行头部相关检查及治疗。近2个月来症状加重,并伴有头晕、呕吐,2019年4月2日就诊于当地医院,头部MRI显示左侧岩斜区肿瘤,未予特殊处理,后为求进一步诊断与治疗转至我院,门诊以“颅内占位性病变,头痛原因待查”收住院。患者自患病以来,精神、饮食尚可,睡眠质量欠佳,大小便如常,体重无明显减轻。

既往史、个人史及家族史 否认高血压、糖尿病、传染性疾病等病史,否认外伤、输血及过敏史,否认疫源地接触史和冶游史,否认吸烟、饮酒史,否认家族遗传性疾病及相似疾病病史。个人史及家族史无特殊。

入院后体格检查 神志清楚,生命体征平稳,言语对答切题,自主体位,查体合作,Glasgow昏迷量表(GCS)评分15分;双侧瞳孔等大、等圆,直径约2.50 mm,对光反射灵敏;心、肺、腹部检查未见明显阳性体征;颈部柔软,四肢肌力5级、肌张力正常,感

觉系统检查未见异常,生理反射对称存在,病理反射未引出。

诊断与治疗经过 实验室检查:血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)24.97 ng/ml(0~16.30 ng/ml)、甲胎蛋白(AFP)1 ng/ml(0.89~8.78 ng/ml)、癌胚抗原(CEA)233.64 ng/ml(0~5 ng/ml)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)3.96 U/L(0~5 U/L)、鳞状细胞癌抗原(SCCAg)16.50 ng/ml(0~1.50 ng/ml)。腰椎穿刺脑脊液检查:有核细胞计数 $9 \times 10^6/L$ [(0~5) $\times 10^6/L$],红细胞计数为零;瑞氏-姬姆萨染色,油镜下可见异形肿瘤细胞,胞体大,内含黏液,胞核偏一侧呈“印戒”样改变,胞核染色质呈粗颗粒状,核膜不规整(图1);蛋白定量为380 mg/L(150~450 mg/L)、氯化物为114.80 mmol/L(120~130 mmol/L)、葡萄糖为1.60 mmol/L(2.50~4.50 mmol/L)、天冬氨酸转氨酶(AST)为5.70 U/L(0~19 U/L)、腺苷脱氨酶(ADA)为0.70 U/L(0~8 U/L)、乳酸为5.09 mmol/L(1.33~1.78 mmol/L)、乳酸脱氢酶(LDH)为29.90 U/L(10~25 U/L)。影像学检查:头部MRI可见左侧岩骨尖跨中后颅窝团块状偏等T₁、稍长T₂异常信号影,边界清晰,范围约28 mm \times 24 mm \times 23 mm,局部与硬脑膜呈宽基底,T₁WI增强扫描病灶明显强化;T₂-FLAIR成像病灶呈高信号,局部蛛网膜下腔增宽,脑内部分脑膜及右侧基底节区可见异常强化影(图2),拟诊脑膜瘤。胸部CT检查显示,左肺上叶一结节状高密度影,大小约16 mm \times 12 mm,呈浅分叶状,可见长短“毛刺征”,邻近胸膜增厚、粘连;双肺弥漫多发“粟粒”状密度增高影,右侧肺门旁斑片状模糊影,右侧肺门及纵隔可见多发肿大淋巴结(图3),考虑周围型肺癌并转移。

临床诊断为左侧岩斜区脑膜瘤。2019年4月17日在全身麻醉下行左侧岩斜区脑膜瘤切除术,术中可见颅中窝底隆起的硬脑膜,切开后肿瘤呈粉红色,质地中等、偏软,包膜完整,血运较为丰富,全切除肿瘤并留取肿瘤组织标本,术后行HE染色和免疫组化染色。(1)大体标本观察:质量分数4%的甲醛溶液浸泡固定,肿瘤切除组织为大小约1.50 cm \times 1.00 cm \times 0.30 cm的破碎组织块儿,呈灰白色,包膜

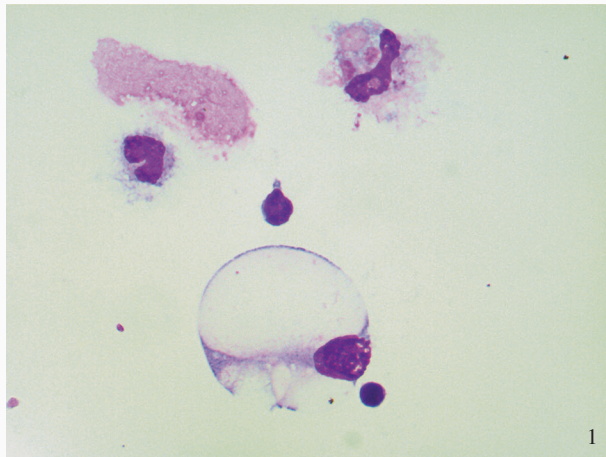


图1 脑脊液细胞学检查可见异形细胞,细胞胞体大,内含黏液,胞核偏向一侧呈“印戒”样改变,可见胞核染色质呈粗颗粒状、核膜欠规整 瑞氏-姬姆萨染色 ×1000

Figure 1 Cerebrospinal fluid cytology examination showed atypical cells, large cell body, containing mucus, "signet ring" cells morphology, coarse chromatin granules and irregular nuclear membrane. Wright-Giemsa staining ×1000

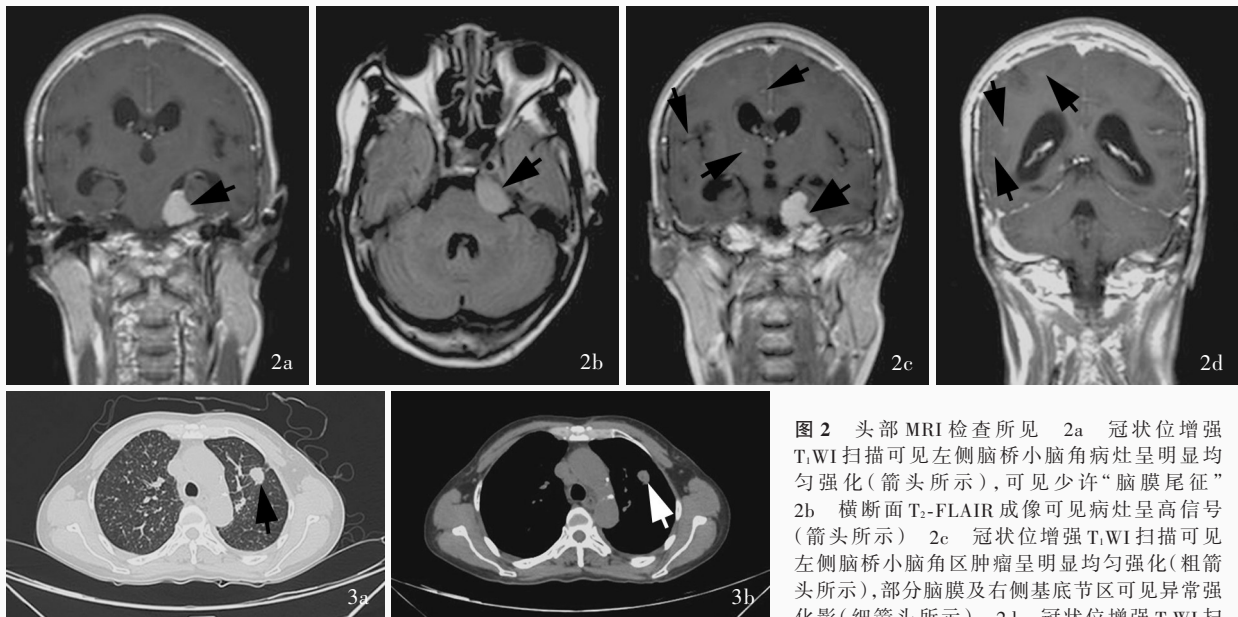


图2 头部MRI检查所见 2a 冠状位增强T₁WI扫描可见左侧脑桥小脑角病灶呈明显均匀强化(箭头所示),可见少许“脑膜尾征” 2b 横断面T₂-FLAIR成像可见病灶呈高信号(箭头所示) 2c 冠状位增强T₁WI扫描可见左侧脑桥小脑角区肿瘤呈明显均匀强化(粗箭头所示),部分脑膜及右侧基底节区可见异常强化影(细箭头所示) 2d 冠状位增强T₁WI扫描可见右侧大脑半球部分软脑膜轻度异常强化(箭头所示) 图3 胸部CT检查所见 3a CT肺窗横断面扫描,左肺上叶占位性病变呈分叶状(箭头所示),形态不规则,边缘有毛刺,与邻近胸膜相连,双肺其余部位可见弥漫性“粟粒”状小结节灶 3b CT纵隔窗横断面扫描,左肺上叶占位性病变呈等密度,纵隔内可见肿大淋巴结(箭头所示)

Figure 2 Head MRI findings Coronal enhanced T₁WI showed obvious uniform enhancement (arrow indicates) of lesion and a few "meningeal tail signs" in left cerebellopontine angle (Panel 2a). Axial T₂-FLAIR showed high signal of lesion (arrow indicates, Panel 2b). Coronal enhanced T₁WI showed left tumors in the cerebellopontine angle area obvious uniform enhancement (thick arrow indicates); abnormal enhancement images (thin arrows indicate) were observed in some meninges and right basal ganglia in the brain (Panel 2c). Coronal enhanced T₁WI showed mild abnormal enhancement in the pial membrane of the right cerebral hemisphere (arrows indicate, Panel 2d). Figure 3 Chest CT findings Axial lung window CT showed left upper lobe occupying lesion was lobulated (arrow indicates), irregular shape, burr at the edge, connected to the adjacent pleura, and the remaining in both lungs were diffuse miliary small nodules (Panel 3a). Axial mediastinal window CT showed that the left upper lobe occupying lesions were equal density and enlarged lymph nodes were seen in the mediastinum (arrow indicates, Panel 3b).

欠完整,剖面灰白、质地坚韧,无明显出血或坏死。常规脱水、包埋,制备层厚4 μm的组织切片。(2)HE染色:光学显微镜观察,组织内可见两种肿瘤成分,次级结构成分被主要肿瘤成分所包裹,二者分界清晰,未见延续性生长(图4a);主要成分为呈片状或团块状排列的卵圆形或短梭形肿瘤细胞,胞核圆形或卵圆形,可见核内假包涵体,胞质丰富,彼此界限

不清,部分呈合体状,肿瘤细胞形态温和,核分裂象少见,未见坏死,脑实质未受累,另见少量呈小灶状分布的巢团状或腺管样排列的、由上皮样肿瘤细胞构成的次级结构,形态较一致,胞核大、深染、小核仁,胞质丰富,异型性明显,核分裂象易见,无坏死(图4b);同时可见胞核大、深染、胞质丰富的腺上皮肿瘤细胞种植于蛛网膜表面(图4c)。(3)免疫组化

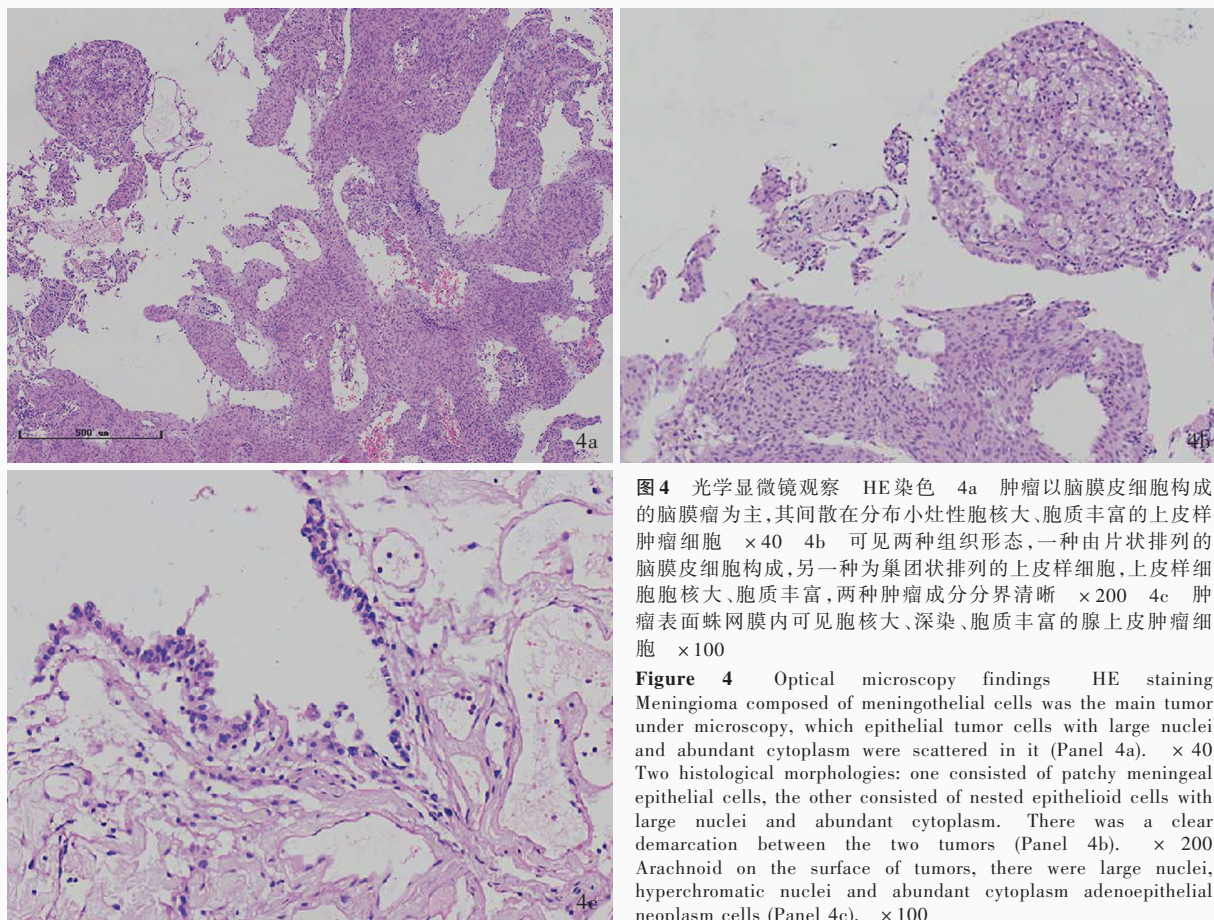


图4 光学显微镜观察 HE染色 4a 肿瘤以脑膜皮细胞构成的脑膜瘤为主,其间散在分布小灶性胞核大、胞质丰富的上皮样肿瘤细胞 ×40 4b 可见两种组织形态,一种由片状排列的脑膜皮细胞构成,另一种为巢团状排列的上皮样细胞,上皮样细胞胞核大、胞质丰富,两种肿瘤成分分界清晰 ×200 4c 肿瘤表面蛛网膜内可见胞核大、深染、胞质丰富的腺上皮肿瘤细胞 ×100

Figure 4 Optical microscopy findings HE staining Meningioma composed of meningothelial cells was the main tumor under microscopy, which epithelial tumor cells with large nuclei and abundant cytoplasm were scattered in it (Panel 4a). ×40 Two histological morphologies: one consisted of patchy meningothelial cells, the other consisted of nested epithelioid cells with large nuclei and abundant cytoplasm. There was a clear demarcation between the two tumors (Panel 4b). ×200 Arachnoid on the surface of tumors, there were large nuclei, hyperchromatic nuclei and abundant cytoplasm adenoeplithelial neoplasm cells (Panel 4c). ×100

染色:采用 Roche-Ventana 全自动免疫组化检测仪(瑞士 Roche 公司),SP 三步法进行检测。所用抗体包括 S-100 蛋白(S-100,批号:2019031801,滴度:1:100)、细胞角蛋白(CK,批号:2018091661,滴度:1:100)和 P63(批号:2018090401,滴度:1:100),均购自基因科技(上海)股份有限公司;孕激素受体(PR,批号:17681111,滴度:1:100)、生长抑素受体 2(SSTR2,批号:19424587,滴度:1:100)、上皮膜抗原(EMA,批号:19030122,滴度:1:100)、细胞角蛋白 7(CK7,批号:18121003,滴度:1:100)、天冬氨酸蛋白酶(Napsin A,批号:18304405,滴度:1:100)、细胞角蛋白 5/6(CK5/6,批号:18112409,滴度:1:100)、甲状腺转录因子-1(TTF-1,批号:19031109,滴度:1:100),以及信号传导和转录激活因子 6(STAT6,批号:19030108,滴度:1:100)、Ki-67 抗原(批号:18125429,滴度:1:100)等购自北京中杉金桥生物技术有限公司;雌激素受体(ER,批号:108257G,滴度:1:100)由广州深达生物制品技术有限公司提供。检测结果显示,腺上皮肿瘤细胞胞膜及胞质呈

小灶状、散在表达 CK(图 5a),脑膜皮细胞胞核 PR 呈阳性(图 5b),在脑膜皮细胞区域胞膜及胞质均阳性表达 SSTR2(图 5c),腺上皮肿瘤细胞胞质 Napsin A 表达阳性、脑膜皮细胞阴性(图 5d),腺上皮肿瘤细胞胞核 TTF-1 表达呈强阳性、脑膜皮细胞表达阴性(图 5e);脑膜皮细胞及腺上皮细胞胞质 EMA 表达均阳性,脑膜皮细胞区域、腺上皮肿瘤细胞区域 Ki-67 抗原标记指数分别为 3%、30%;而 ER、P63、STAT6、S-100 两种细胞成分均表达阴性。最终病理诊断:肺腺癌-脑膜瘤内转移并脑膜癌病(左侧岩骨尖跨中后颅窝肿瘤)。术后辅助应用甘露醇 100 m/h、丙戊酸钠 100 ml/d、甘油果糖 250 ml/12 h 静脉滴注,以及相关对症和康复治疗;考虑患者肺癌已发生脑膜转移,经肿瘤综合治疗中心会诊后建议转入肿瘤科继续治疗,因家属拒绝接受治疗,于 2019 年 5 月 11 日出院。出院时呈嗜睡状态,不能配合各项检查,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 4 mm,对光反射迟钝,颈部柔软;心、肺、腹部查体无特殊,四肢肌力检查不配合,肌张力正常;双侧膝腱反射存在无亢进,

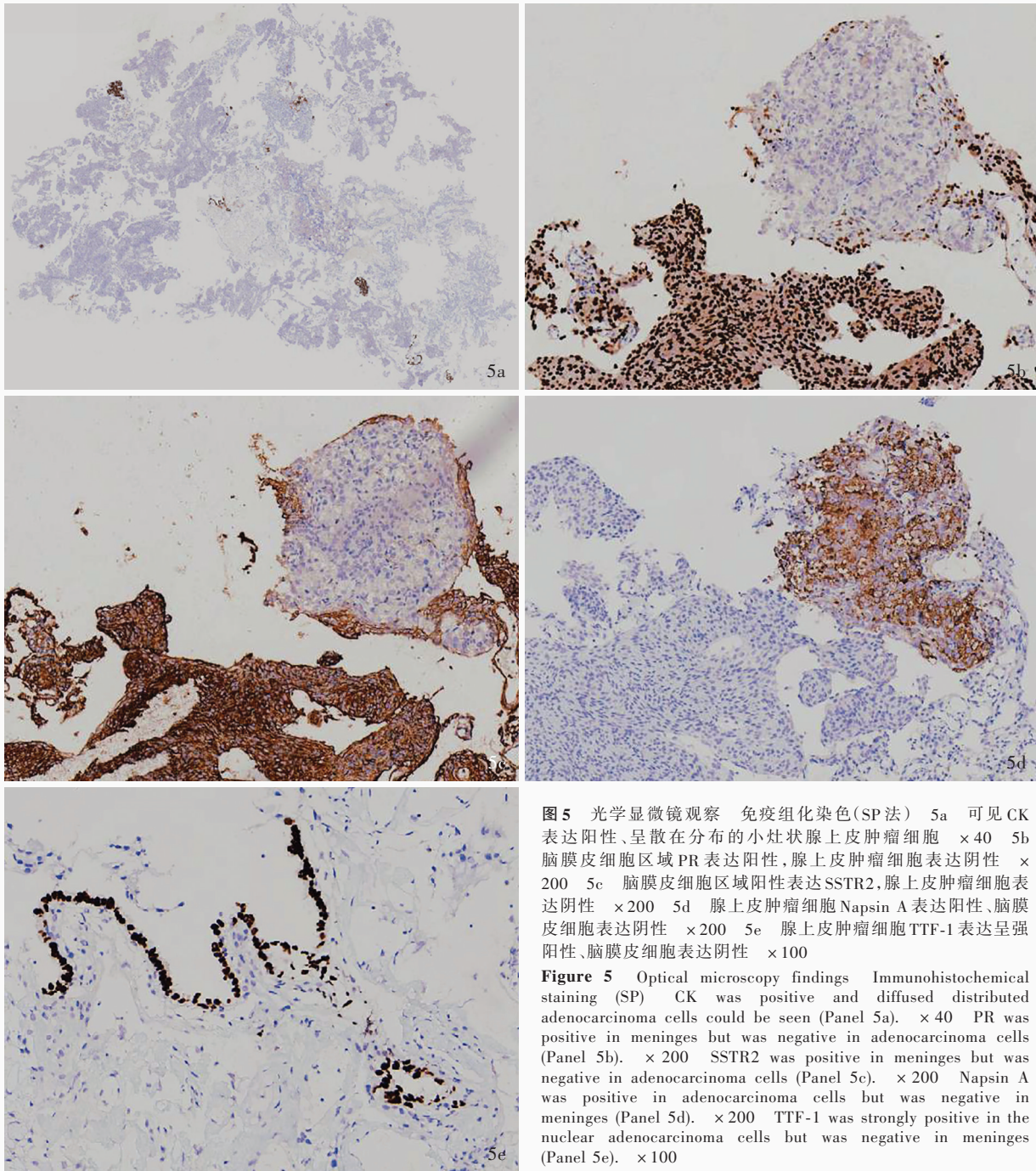


图 5 光学显微镜观察 免疫组化染色(SP法) 5a 可见CK表达阳性、呈散在分布的小灶状腺上皮肿瘤细胞 ×40 5b 脑膜皮细胞区域PR表达阳性,腺上皮肿瘤细胞表达阴性 ×200 5c 脑膜皮细胞区域阳性表达SSTR2,腺上皮肿瘤细胞表达阴性 ×200 5d 腺上皮肿瘤细胞Napsin A表达阳性、脑膜皮细胞表达阴性 ×200 5e 腺上皮肿瘤细胞TTF-1表达呈强阳性、脑膜皮细胞表达阴性 ×100

Figure 5 Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (SP) CK was positive and diffusely distributed adenocarcinoma cells could be seen (Panel 5a). ×40 PR was positive in meninges but was negative in adenocarcinoma cells (Panel 5b). ×200 SSTR2 was positive in meninges but was negative in adenocarcinoma cells (Panel 5c). ×200 Napsin A was positive in adenocarcinoma cells but was negative in meninges (Panel 5d). ×200 TTF-1 was strongly positive in the nuclear adenocarcinoma cells but was negative in meninges (Panel 5e). ×100

Babinski 征阴性。出院后 2 个月(2019 年 7 月 6 日)随访,家属代诉神志清楚,精神稍差,流质饮食,搀扶下可步行数米,偶有头痛但可以自行缓解,余无特殊。

讨 论

颅内转移瘤临床上并不罕见,其发病率约占颅内肿瘤的 9.6%,其中以肺癌脑转移最为常见,约占

脑转移瘤的 19.9%^[4],但肺癌-脑膜瘤内转移病例极为罕见,其颅内发病率仅次于乳腺癌-脑膜瘤内转移,迄今为止,国内外文献仅报道 20 余例。肿瘤-肿瘤内转移是一种以原发性肿瘤为受体,同时其内伴有另一种原发性肿瘤供体形成的继发性肿瘤^[1]。发生于颅内的肿瘤-肿瘤内转移最常见的受体肿瘤为脑膜瘤(约占 75%),其次为血管母细胞瘤、垂体腺瘤、神经鞘瘤和颅咽管瘤等;转移瘤供体以乳腺癌

表1 21例肺癌-脑膜瘤内转移患者的临床病理学特征

Table 1. Clinicopathological features of 21 cases of pulmonary carcinoma-to-meningioma metastasi

文献来源	性别	年龄(岁)	部位	供体肿瘤	受体肿瘤
Weems 和 Garcia ^[7]	女性	68	右侧大脑半球	肺腺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤
Jomin 等 ^[8]	男性	52	左侧顶叶	肺腺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤
Pamphlett ^[6]	男性	79	左侧额叶	肺腺癌	血管瘤型脑膜瘤
Conzen 等 ^[9]	男性	69	左侧顶叶	肺腺癌	血管瘤型脑膜瘤
Honma 等 ^[10]	女性	74	小脑幕	肺腺癌	过渡型脑膜瘤
Arnold 等 ^[11]	女性	71	右侧眼眶	肺腺癌	脑膜瘤(未分型)
Bori 等 ^[12]	女性	48	右侧额颞叶	肺腺癌	分泌型脑膜瘤
Takei 和 Powell ^[13]	女性	69	左侧颞叶	肺腺癌	微囊型脑膜瘤
Cheng 等 ^[14]	男性	46	左侧顶叶	肺鳞状细胞癌	脑膜瘤(未分型)
Kim 等 ^[15]	女性	71	右侧额叶	肺腺癌	纤维型脑膜瘤
Glass 等 ^[16]	男性	57	左侧额叶	肺腺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤
Talukdar 等 ^[17]	男性	65	左侧顶叶	肺腺癌	血管瘤型脑膜瘤
Hartenau 等 ^[18]	女性	73	右侧顶叶	肺鳞状细胞癌	分泌型脑膜瘤
Ravnik 等 ^[19]	女性	77	右侧前运动区	肺腺癌	血管瘤型脑膜瘤
Hamperl 等 ^[20]	女性	69	蝶骨翼	支气管肺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤
Nadeem 等 ^[21]	女性	68	左侧额叶	肺腺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤
Syed 等 ^[22]	男性	61	右侧矢状窦旁	肺腺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤
Nakaya 等 ^[23]	女性	91	左侧额叶	低分化肺腺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤
Liu 等 ^[24]	女性	70	右侧枕部	肺腺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤
Danisman 等 ^[25]	男性	70	左侧额顶叶	小细胞肺癌	非典型脑膜瘤
本例	女性	58	左侧岩骨尖跨中后颅窝	肺腺癌	脑膜皮细胞型脑膜瘤

为首,约占31%,其次为肺癌,占22%^[5];其他供体肿瘤还包括前列腺癌、肾细胞癌、甲状腺癌、食管癌和B细胞源性淋巴瘤等恶性肿瘤。检索国内外文献,加上本文报告的1例病例,肺癌转移至脑膜瘤内的肿瘤-肿瘤内转移病例共计21例(表1)^[6-25],其中以女性居多(13例),年龄最小者46岁、最大者91岁,转移瘤供体肺癌组织学表型以肺腺癌为主(17例),而肺鳞状细胞癌、小细胞肺癌等类型较为少见;受体肿瘤主要为WHO I级的脑膜瘤。

肿瘤-肿瘤内转移与碰撞瘤常被混淆,对发生于中枢神经系统者,脑膜瘤是二者最常见的伴发肿瘤,此为两种肿瘤之共同点。1984年,Pamphlett^[6]进一步确立了肿瘤-肿瘤内转移的诊断标准:(1)确实存在原发性转移瘤。(2)转移性恶性肿瘤细胞须被良性肿瘤成分所包裹,而且两种组织成分来源于不同的肿瘤。(3)转移瘤的免疫组化特征须与原发恶性肿瘤相对应。本文病例肿瘤组织内包括两种肿瘤成分:主要成分为脑膜皮细胞型脑膜瘤,其间可见呈小灶分布的腺上皮肿瘤细胞,腺癌成分被脑膜瘤细胞所包裹,二者分界清晰,未见移行,局部蛛网

膜内可见腺癌细胞种植性生长;免疫组化染色可见脑膜皮细胞表达PR、SSTR2,而腺癌成分则弥漫性表达CK、CK7、TTF-1和Napsin A;组织学上符合肺腺癌-脑膜瘤内转移并脑膜癌病。此外,胸部CT提示周围型肺癌并可能已发生远隔部位转移,血清CEA水平明显升高,支持肺部原发性肿瘤的诊断。因此,该例患者满足Pamphlett^[6]提出的诊断标准。

肿瘤转移是一个极为复杂的过程,它包括原发肿瘤内血管增生、肿瘤细胞脱落和侵袭、细胞渗入淋巴管和血管并在循环过程中生存和定植生长,而后诱导血管生成,从而发生转移。肿瘤-肿瘤内转移发生机制的经典假说为“种子与土壤”假说。该假说认为,肿瘤细胞的成功转移生长取决于肿瘤细胞(种子)及其潜在靶器官(土壤)的相互作用和特性,这种相互作用可以从促进蛋白质(如Ezrin蛋白)的表达开始,这些蛋白质有助于质膜与其肌动蛋白细胞骨架连接,增强细胞表面黏附性,促进肿瘤细胞在淋巴或血液循环中定植于靶器官^[26-27]。与其他器官相比,由于大脑缺乏淋巴引流系统,同时具备强大的血-脑屏障保护,使得肿瘤向颅内转移的难度增

加,但转移性肿瘤细胞可通过破坏脑膜内皮细胞来促进肿瘤转移;一旦肿瘤细胞到达转移部位,随着肿瘤的生长,内皮细胞受损程度增加,血-脑屏障遭受破坏、渗漏增加,肿瘤细胞通过脑脊液循环在颅内广泛性脑膜转移,最终出现颅内肿瘤内转移^[5]。本文患者增强MRI扫描提示脑膜呈线性强化,脑脊液细胞学检测可见异型性、胞体增大、内含黏液的“印戒”样肿瘤细胞,显微镜观察蛛网膜内可见腺癌细胞种植和脑膜瘤内肺癌细胞转移,进一步证实了诊断。

各种恶性肿瘤细胞弥漫性或多灶性转移浸润至软脑膜或蛛网膜下腔称为脑膜癌病,临床表现为持续加重的头痛症状,随着病情进展,逐渐出现呕吐,以及眼底视神经乳头水肿、颅内高压、颈项强直和脑膜刺激征,属于肿瘤晚期阶段并发的严重的中枢神经系统并发症^[28]。结合典型的临床症状、影像学表现和既往肿瘤病史,脑膜癌病是临床病理医师首先考虑的诊断,不易漏诊。该例患者头痛病程较长,系以头痛为首发症状的恶性肿瘤晚期患者,且头部MRI提示脑膜瘤,干扰诊断。基于“种子与土壤”假说,该例患者术中所见肿瘤包膜完整,推测其4年前即已存在脑膜瘤,肿瘤-肿瘤内转移的“土壤”已具备,患者发生肺癌脑膜转移后,肿瘤细胞通过脑脊液循环进一步转移至脑膜瘤内、软脑膜和蛛网膜下腔。有研究认为,“土壤”(受体肿瘤)分泌各种因子是促进肿瘤转移的重要因素,例如,由受体肿瘤所分泌的集落刺激因子1(CSF1)可增强肿瘤细胞之侵袭性;其次,亦可通过旁分泌途径促进纤维母细胞、巨噬细胞、内皮细胞之间的相互作用,上调转移扩散所必需的血管生成因子和促进供体肿瘤存活^[4];此外,“土壤”不仅具有促进作用且具有增强作用,研究表明,与体外培养的肿瘤细胞相比,转移瘤细胞体内培养时其致瘤能力显著提高^[27],间接表明肿瘤微环境对肿瘤转移的重要性。Johnson^[29]认为,间皮素和黏蛋白16(MUC16)可能是驱动腺癌向脑膜瘤内转移的重要因素,二者在脑膜瘤和腺癌中均有表达,间皮素通常表达于胸膜、心包膜和腹膜等间皮组织,同时也可高表达于脑膜瘤组织;由MUC16基因编码的蛋白质是黏蛋白家族成员,即癌胚抗原125(CA125),后者与间皮素亲和力较高,二者相互作用对促进转移性腺癌向颅内转移具有重要作用,与此同时,基质金属蛋白酶(MMPs)表达变化和脑膜瘤内血供情况等也是促进肿瘤细胞向脑

膜瘤内转移的因素^[8]。除此之外,有学者认为肿瘤发生转移前可能存在转移微环境的形成和激活^[5],肿瘤细胞分泌将造血祖细胞趋化至未来转移扩散部位的因子,然后这些细胞对微环境进行调控以促进其自身转移和定植。

在已报道的病例中,大多数患者在肿瘤发生脑膜瘤内转移之前业已确诊颅外恶性肿瘤的存在,但Liu等^[24]报告的病例则与本文患者相似,主因颅内占位性病变就诊,术后诊断为肺腺癌-脑膜瘤内转移,进而发现患有肺腺癌,而非以肺癌作为首发症状就诊。因此,单纯基于临床症状及影像学所见,常不能获得准确的术前诊断,确诊仍需以术后的组织病理学检查为依据。对目前有限的文献资料统计显示,此类患者大多存在较长的脑膜瘤病史,最长者可达4年^[24],随访资料表明,患者生存期较短,最短者于术后2周因肿瘤转移并发多脏器功能衰竭而死亡^[28],对于此类患者,在可接受手术风险的情况下应以手术切除为首选治疗方案,术后无论是否辅助放射治疗或药物化疗与生存时间均无明显相关性。本文患者病程4年,既往否认肺癌等恶性肿瘤病史,以头痛原因待查入院;入院前2个月病情开始加重并伴呕吐,影像学检查肿瘤边界清晰,可见“脑膜尾征”;术中探查肿瘤包膜完整;组织病理学检查,肿瘤以典型的脑膜皮细胞型脑膜瘤成分为主,肺腺癌成分极少,受体肿瘤脑膜瘤的存在易掩盖对转移腺癌成分的观察,进而易导致漏诊。根据对本文病例诊疗信息的分析,可为正确诊断提供重要线索:(1)患者虽头痛病程长达4年,但近期头痛加剧并伴明确的颅内高压症状,最大径约2.80 cm的脑膜瘤无法解释其临床表现。(2)增强MRI显示部分脑膜及右侧基底节区异常强化,局部区域蛛网膜下腔变宽,提示可能存在脑膜癌病的可能。(3)血清学肿瘤标志物CEA水平异常升高,脑脊液细胞学检查可见明显的异形肿瘤细胞,胸部CT提示左肺上叶占位性病变。

综上,颅内肿瘤-肿瘤内转移极为罕见,好发于中老年,以女性居多,术前诊断困难,影像学检查不能排除肿瘤内转移瘤的存在,明确诊断仍需依赖组织病理学,由于转移的供体肿瘤浸润至受体肿瘤内,二者混合生长,易漏诊。因此,在病理诊断过程中应熟悉掌握此类疾病的临床、影像、实验室检查相关知识,手术中充分取材,综合详细病情,提高警惕,才能避开诊断陷阱,提高诊断准确性。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Moody P, Murtagh K, Piduru S, Brem S, Murtagh R, Rojjani AM. Tumor-to-tumor metastasis: pathology and neuroimaging considerations[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5:367-373.
- [2] Hakan T. A rare intracranial tumor consisting of malignant anaplastic and papillary meningioma subtypes[J]. *Surg Neurol Int*, 2016, 7:64.
- [3] Petraki C, Vaslamatzis M, Argyrakos T, Petraki K, Strataki M, Alexopoulos C, Sotsiou F. Tumor to tumor metastasis: report of two cases and review of the literature [J]. *Int J Surg Pathol*, 2003, 11:127-135.
- [4] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan detroit cancer surveillance system [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22:2865-2872.
- [5] Erdogan H, Aydin MV, Tasdemiroglu E. Tumor-to-tumor metastasis of the central nervous system [J]. *Turk Neurosurg*, 2014, 24:151-162.
- [6] Pamphlett R. Carcinoma metastasis to meningioma[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47:561-563.
- [7] Weems TD, Garcia JH. Intracranial meningioma containing metastatic foci[J]. *South Med J*, 1977, 70:503-505.
- [8] Jomin M, Dupont A, Wemeau J, Krivosic I, Montagne B, Lesoin F, Adenis L. Apropos of a metastasis of a lung cancer in an intracranial meningioma: metastasis of visceral tumors in intracranial tumors[J]. *Neurochirurgie*, 1982, 28:343-347.
- [9] Conzen M, Sollmann H, Schnabel R. Metastasis of lung carcinoma to intracranial meningioma: case report and review of literature[J]. *Neurochirurgia (Stuttg)*, 1986, 29:206-209.
- [10] Honma K, Hara K, Sawai T. Tumour-to-tumour metastasis: a report of two unusual autopsy cases [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1989, 416:153-157.
- [11] Arnold AC, Heppler RS, Badr MA, Lufkin RB, Anzai Y, Konrad PN, Vinters HV. Metastasis of adenocarcinoma of the lung to optic nerve sheath meningioma[J]. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113:346-351.
- [12] Bori R, Kiss CA, Huszka E, Szűcs M, Tusa M, Cserni G. A rare case of tumor-to-tumor metastasis: secondary deposits of pulmonary adenocarcinoma in a secretory meningioma[J]. *Magy Onkol*, 2002, 46:261-264.
- [13] Takei H, Powell SZ. Tumor-to-tumor metastasis to the central nervous system[J]. *Neuropathology*, 2009, 29:303-308.
- [14] Cheng YJ, Wu JT, Chen HY, Wang KH, Tsai JW, Liliang PC, Chang PC. Coexistence of intracranial meningioma, pulmonary meningiomas, and lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91:1283-1285.
- [15] Kim KH, Hong EK, Lee SH, Yoo H. Non small cell carcinoma metastasis to meningioma[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2013, 53:43-45.
- [16] Glass R, Hukku SR, Gershenhorn B, Alzate J, Tan B. Metastasis of lung adenosquamous carcinoma to meningioma: case report with literature review [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6:2625-2630.
- [17] Talukdar A, Khanra D, Mukhopadhyay S, Bose D. Tumor to tumor metastasis: adenocarcinoma of lung metastatic to meningioma[J]. *J Postgrad Med*, 2014, 60:403-405.
- [18] Hartenau M, Grisold W, Lindner K, Preiser J, Horvat-Mechtler B, Surboeck B. Case report of a metastasis of squamous cell lung carcinoma into an intracranial meningioma [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(Suppl 2):ii45.
- [19] Ravnik J, Ravnik M, Bunc G, Glumbic I, Tobi-Veres E, Velnar T. Metastasis of an occult pulmonary carcinoma into meningioma: a case report[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:292.
- [20] Hamperl M, Goehre F, Schwan S, Jahromi BR, Friedmann A, Ludtka CM, Mendel T, Sanchin L, Kern CB, Meisel HJ, Mawrin C. Tumor-to-tumor metastasis: bronchial carcinoma in meningioma[J]. *Clin Neuropathol*, 2015, 34:302-306.
- [21] Nadeem M, Assad S, Nasir H, Mansoor S, Khan I, Manzoor H, Kiani I, Raja A, Sulehria T. Intrameningioma metastasis: clinical manifestation of occult primary lung carcinoma [J]. *Cureus*, 2016, 8:e704.
- [22] Syed S, Karambizi DI, Baker A, Groh DM, Toms SA. A comparative report on intracranial tumor-to-tumor metastasis and collision tumors[J]. *World Neurosurg*, 2018, 116:454-463.
- [23] Nakaya M, Ichimura S, Kurebayashi Y, Mochizuki Y, Fukaya R, Fukuchi M, Fujii K. Contiguous metastasis of pulmonary adenocarcinoma to Meningioma[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2019, 80:127-130.
- [24] Liu N, Guli QR, Ming XC, Zhou HT, Cui YJ, Zhang D, Liu Y. Tumor-to-tumor metastasis: lung renocarcinoma metastasizing to intracranial benign meningioma as a first clinical manifestation, with literature review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11:2852-2858.
- [25] Danisman Specialist MC, Koplay M, Paksoy Y, Kelesoglu KS, Karabagli P, Köktekir E. Small cell lung carcinoma metastasis to atypical meningioma: importance of perfusion magnetic resonance imaging graphics in differential diagnosis[J]. *World Neurosurg*, 2019, 124:410-413.
- [26] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8:98-101.
- [27] Ramakrishna R, Rostomily R. Seed, soil, and beyond: the basic biology of brain metastasis[J]. *Surg Neurol Int*, 2013, 4:S256-264.
- [28] Groves MD. Leptomeningeal disease[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22:67-78.
- [29] Johnson MD. Do mesothelin/MUC16 interactions facilitate adenocarcinoma metastases to intracranial meningiomas [J]? *Surg Neurol Int*, 2016, 7:S1049-1052.

(收稿日期:2019-12-17)

(本文编辑:袁云)