



· 论 著 ·

胃癌脑膜转移的临床病理学特征及预后分析

丁平安¹, 张志栋¹, 杨沛刚¹, 林叶成¹, 田 园¹, 徐校胜², 吴 娟³, 刘 颖³, 郭洪海¹,
刘 洋¹, 王 冬¹, 檀碧波¹, 李 勇¹, 赵 群¹

1 河北医科大学第四医院外三科, 河北 石家庄 050011;

2 河北医科大学第四医院 CT 影像科, 河北 石家庄 050011;

3 河北医科大学第四医院病理科, 河北 石家庄 050011

[摘要] **背景与目的:** 胃癌脑膜转移是胃癌转移到中枢神经系统的一种特殊形式, 具有与其他晚期胃癌明显不同的生物学特点。探讨胃癌合并脑膜转移患者 (gastric cancer with leptomeningeal metastasis, GCLM) 的临床病理学特征和预后生存分析。**方法:** 检索河北医科大学第四医院外三科2010年—2019年录入的胃癌数据库, 筛选出经影像学检查或脑脊液穿刺细胞学检查证实为GCLM患者, 分析其临床病理学特征、生存预后及影响预后的相关因素。**结果:** 共检索出50例GCLM患者, 占同期收治胃癌患者总数0.82%。其中男性30例 (60.00%), 女性20例 (40.00%); 中位年龄54岁 (95% CI: 41~66岁), 其中≤50岁22例 (44.00%), >50岁28例 (56.00%); 病理学类型: 低分化腺癌29例 (58.00%), 印戒细胞癌及黏液腺癌18例 (36.00%), 混合型神经内分泌癌3例 (6.00%)。50例GCLM患者均为异时性脑膜转移, 从胃癌诊断至发生GCLM中位时间为13.8个月 (95% CI: 5.5~20.9个月), 其中出现脑功能损害及脑膜刺激症状者23例 (46.00%), 出现脑神经功能受累表现者18例 (36.00%), 出现脊神经功能受损症状者19例 (38.00%)。全组患者行腰椎穿刺, 脑脊液检查平均次数为3次, 其中行1次穿刺脑脊液细胞学阳性为46.00% (23/50), 第2次腰椎穿刺后阳性率为76.19% (32/42), 第3次阳性率为77.14% (27/35)。全组患者发生脑膜转移后中位生存时间为3.8个月 (95% CI: 1.30~8.60个月), Cox多因素分析结果显示, 血清中肿瘤标志物糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 的表达阳性 (HR=2.458, 95% CI: 1.189~5.080, P=0.015)、同时合并其他远处脏器转移 (HR=3.593, 95% CI: 1.365~9.456, P=0.010) 是影响GCLM患者预后的独立危险因素, 而发生脑膜转移后进行系统化疗则是保护性因素 (HR=0.170, 95% CI: 0.049~0.591, P=0.005)。**结论:** 对临床分期较晚的胃癌患者出现头痛、恶心呕吐, 同时伴颅内压增高及脑膜刺激征, 应高度警惕GCLM的可能; 应用全身治疗联合局部治疗有助于延长GCLM患者的生存时间, 改善预后。

[关键词] 胃癌; 脑膜转移; 临床病理学特征; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.02.007

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)02-0126-10

Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of leptomeningeal metastasis from gastric cancer DING Ping'an¹, ZHANG Zhidong¹, YANG Peigang¹, LIN Yecheng¹, TIAN Yuan¹, XU Xiaosheng², WU Juan³, LIU Ying³, GUO Honghai¹, LIU Yang¹, WANG Dong¹, TAN Bibo¹, LI Yong¹, ZHAO Qun¹ (1. Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China; 2 Department of CT Imaging, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China; 3 Department of Pathology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China)

Correspondence to: ZHAO Qun E-mail: zhaoqun@hebm.u.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Leptomeningeal metastasis in gastric cancer is a special form of gastric cancer metastasis to the central nervous system, which has distinct biological characteristics different from other advanced gastric cancers. This study aimed to explore the clinicopathological characteristics and prognostic survival analysis of patients with gastric cancer and leptomeningeal metastasis (GCLM). **Methods:** The gastric cancer database established by the Third Department of Surgery of the Fourth Hospital of Hebei Medical University from 2010 to 2019 was searched, patients with GCLM confirmed by imaging examination or cerebrospinal fluid cytology were selected, and their clinicopathological characteristics, survival prognosis and

基金项目: 河北卫健委县级公立医院适宜卫生技术推广入库项目 (2019024); 政府资助临床医学优秀人才培养项目 (2019012); 河北省高等学校科学技术研究项目 (ZD2019139)。

通信作者: 赵 群 E-mail: zhaoqun@hebm.u.edu.cn

related factors of prognosis were analyzed. **Results:** A total of 50 GCLM patients were retrieved, accounting for 0.82% of the total gastric cancer patients. Among them, 30 cases were male (60.00%), and 20 cases were female (40.00%); the median age was 54 years (95% CI: 41-66 years), of which 22 cases (44.00%) were less than 50 years, and 28 cases were more than 50 years (56.00%); pathological types: 29 cases of poorly differentiated adenocarcinoma (58.00%), 18 cases of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma (36.00%), and 3 cases of mixed neuroendocrine carcinoma (6.00%). The 50 cases of GCLM patients were metachronous meningeal metastases. The median time from the diagnosis of gastric cancer to the onset of GCLM was 13.8 months (95% CI: 5.5-20.9 months), of which 23 cases had brain damage and meningeal irritation (46.00%), 18 cases had symptoms of cranial nerve function involvement (36.00%), and 19 cases had symptoms of spinal nerve function impairment (38.00%). The average number of lumbar puncture cerebrospinal fluid examinations in the whole group of patients was 3 times, of which the positive rate of cerebrospinal fluid cytology was 46.00% (23/50) after one puncture, and the positive rate after the second lumbar puncture was 76.19% (32/42). The 3rd positive rate was 77.14% (27/35). The median survival time after meningeal metastasis of the whole group was 3.8 months (95% CI: 1.30-8.60). The results of Cox multivariate analysis showed that the positive expression of the tumor marker CA19-9 in serum (HR=2.458, 95% CI: 1.189-5.080, $P=0.015$) and other distant organ metastases (HR=3.593, 95% CI: 1.365-9.456, $P=0.010$) were independent risk factors affecting the prognosis of GCLM patients, while chemotherapy after meningeal metastasis was a protective factor (HR=0.170, 95% CI: 0.049-0.591, $P=0.005$). **Conclusion:** For patients with late clinical stage of gastric cancer who have headache, nausea and vomiting, accompanied by increased intracranial pressure and meningeal irritation, one should be highly vigilant about the possibility of GCLM. Application of systemic therapy combined with local therapy can help prolong the survival time of patients with GCLM and improve the prognosis.

[Key words] Gastric cancer; Leptomeningeal metastasis; Clinical features; Prognosis

脑膜转移是指原发灶肿瘤细胞转移至脑膜, 形成脑膜种植, 从而引起神经系统功能障碍相关症状, 这是癌细胞转移到中枢神经系统的一种特殊形式^[1]。脑膜是胃癌远处转移极少见的部位, 近年来相关研究报道胃癌合并脑膜转移患者 (gastric cancer with leptomeningeal metastasis, GCLM) 的发生率为0.9%~5.0%^[2], 其发生率远低于其他远处脏器转移。GCLM患者的预后极差, 现有的综合治疗方法仅能延长至4~6个月^[3], 其预后明显差于发生肝、肺及腹膜转移的胃癌患者。同时脑膜转移相关的神经系统症状多为亚急性或慢性起病, 临床表现无特异性, 因而在临床工作中常被漏诊及误诊^[4]。明确GCLM患者的临床病理学特征及预后影响因素对了解此类患者的高危人群、判断患者预后及选择适合的治疗方式有着举足轻重的作用。本文对50例GCLM患者的临床资料进行回顾性分析, 探讨GCLM患者的临床病理学特征及预后因素, 以期对GCLM的诊断、治疗及判断预后提供一定的参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

纳入标准: ①经胃镜活检组织病理学证实为癌; ②最初诊断胃癌时 (同时性脑膜转移) 及治

疗中新进展或随访期间 (异时性脑膜转移) 诊断的脑膜转移均需头颅MRI影像学检查或脑脊液穿刺细胞学检查结果证实; ③可获得详细的随访资料, 有明确的起始时间、终点时间和终点状态, 同时临床病历资料完整。本研究经河北医科大学第四医院伦理委员会批准, 得到全部研究对象或其家属知情同意。

1.2 研究方法

检索河北医科大学第四医院外三科2010年—2019年录入的胃癌数据库, 筛选出经头颅MRI影像学检查或脑脊液穿刺细胞学检查证实为GCLM患者, 收集患者的临床病理学特征、脑膜转移相关特征、实验室检查结果及治疗方法。①患者临床病理学特征包括: 年龄、性别、KPS评分、肿瘤组织学类型、肿瘤直径大小、手术史、肿瘤浸润深度 (pT分期)、淋巴结转移情况 (pN分期)、肿瘤pTNM分期。②脑膜转移相关特征包括: 转移发生时间、转移部位、神经系统损害症状 (包括脑功能损害表现、颅神经功能损害表现、脊髓及脊神经根功能损害表现)。③实验室检查结果包括: 血清中肿瘤标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、糖类抗原72-4 (carbohydrate antigen 72-4, CA72-

4)、糖类抗原12-5(carbohydrate antigen 12-5, CA12-5)表达情况、脑脊液压力情况、脑脊液检查情况(包括脑脊液常规、生化及细胞学检查)。^④治疗方法包括:支持治疗、外科治疗、放疗、鞘内化疗、系统性化疗和靶向治疗等。^⑤疗效评价:具有所列情况之一即可判定。部分缓解(partial response, PR)为临床神经系统症状减轻,头颅增强MRI检查脑膜转移病灶减少,原发灶或其他病灶缩小。稳定(stable disease, SD)为临床神经系统症状未加重,头颅增强MRI检查脑膜病灶未增多,原发灶或其他病灶未增大。进展(progressive disease, PD)为临床神经系统症状加重,头颅增强MRI提示脑膜转移病灶增多,原发病灶或其他病灶增大,出现新发病灶。

1.3 诊断标准

GCLM诊断标准^[5]:^①有明确的胃癌病史;^②临床上有新发的神经系统症状和体征;^③脑脊液细胞学检查阳性;^④典型的MRI影像学表现,凡具备^①、^②项加上^③或^④项即可诊断。

肿瘤标志物判定方法:采集所有研究患者在诊断脑膜转移时取空腹状态下的外周静脉血5 mL,静置0.5 h,3 000 r/min离心10 min。采用CobasE601型化学发光分析仪[罗氏诊断产品(上海)有限公司]以及配套试剂盒,使用电化学发光法检测血清中CA12-5、CEA、CA19-9及CA72-4表达水平。各指标正常参考值:CA12-5 \leq 35.0 U/mL、CEA \leq 5.0 ng/mL、CA19-9 \leq 30.0 U/mL、CA72-4 \leq 6.9 U/mL,高于上述水平则判定为阳性。

1.4 随访

所有患者经门诊、住院和电话随访等方式收集随访资料。随访时间自发现GCLM开始,截至死亡终点或2020年1月1日。2年内每个月电话随访1次,每6个月门诊复查1次。2年后每3个月电话随访1次,每6个月门诊随访1次。随访时间为1~10个月,中位随访时间为5个月,随访率为100%。生存时间定义为从诊断脑膜转移到死亡或末次随访的时间。

1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0对数据进行统计学处理。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。采用

Kaplan-Meier法绘制生存曲线,单因素生存分析采用log-rank检验,多因素生存分析采用Cox回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床病理学及相关神经系统受损特征

符合入组标准的GCLM患者50例,占同期收治胃癌患者总数0.82%,其中男性30例(60.00%),女性20例(40.00%);中位年龄54岁(95% CI: 41~66岁),其中 \leq 50岁22例(44.00%), $>$ 50岁28例(56.00%);病理学类型:低分化腺癌29例(58.00%),印戒细胞癌及黏液腺癌18例(36.00%),混合型神经内分泌癌3例(6.00%)。50例GCLM患者均为异时性脑膜转移,均为手术后辅助化疗期间出现,从胃癌诊断至发生GCLM中位时间为13.8个月(95% CI: 5.5~20.9个月),其中18例(36.00%)为根治性远端胃大部切除,15例(30.00%)为根治性全胃切除,11例(22.00%)为根治性近端胃大部切除,另6例(12.00%)患者接受姑息性远端胃大部切除手术,术后pTNM分期为ⅢA期10例(20.00%),ⅢB期19例(38.00%),ⅢC期15例(30.00%),Ⅳ期6例(12.00%)。全组患者在诊断脑膜转移时肿瘤标志物有47例(94.00%)出现异常,其中CA72-4升高者29例(58.00%),CA19-9升高者25例(50.00%),CEA升高者37例(74.00%),CA12-5升高者34例(68.00%),3种及3种以上肿瘤标志物同时升高者21例(42.00%)。16例(32.00%)患者以脑膜转移为唯一远处转移病灶,其余34例(68.00%)患者同时合并其他远处脏器转移,其中同时合并肝转移10例、腹膜转移8例、左锁骨上淋巴结转移4例、肺转移2例、骨转移3例,同时合并2处及2处以上远处脏器转移者7例。50例GCLM患者中有23例(46.00%)患者出现脑功能损害及脑膜刺激症状,表现为头痛、恶心呕吐、颈项强直、Kernig征、精神状态改变、思维认知障碍等;18例(36.00%)患者出现复视、视力减退、听力改变等脑神经功能受累表现;19例(38.00%)表现为下肢无力、四肢感觉异常、排

尿及排便失禁等脊神经功能受损症状(表1)。

表1 50例GCLM患者临床病理学特征

Characteristic	n(%)
Tab. 1 Clinicopathological characteristics of 50 GCLM patients	
Gender	
Male	30 (60.00)
Female	20 (40.00)
Age/year	
≤50	22 (44.00)
>50	28 (56.00)
KPS score	
≥80	30 (60.00)
<80	20 (40.00)
Borrmann type	
I	4 (8.00)
II	12 (24.00)
III	21 (42.00)
IV	13 (26.00)
Differentiation level	
Poorly differentiated	29 (58.00)
Signet ring cell/mucinous	18 (36.00)
Neuroendocrine carcinoma	3 (6.00)
Surgical approach	
Radical surgery	44 (88.00)
Palliative surgery	6 (12.00)
pTNM stage	
III A	10 (20.00)
III B	19 (38.00)
III C	15 (30.00)
IV	6 (12.00)
Primary lesion diameter d/cm	
<5	15 (30.00)
≥5	35 (70.00)
CA12-5 z_B /(U·mL ⁻¹)	
≤35	16 (32.00)
>35	34 (68.00)
CEA ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	
≤5	13 (26.00)
>5	37 (74.00)
CA19-9 z_B /(U·mL ⁻¹)	
≤30	25 (50.00)
>30	25 (50.00)
CA72-4 z_B /(U·mL ⁻¹)	
≤6.9	21 (42.00)
>6.9	29 (58.00)
Metastasis to other organs (except meninges)	
Yes	34 (68.00)
No	16 (32.00)

2.2 诊断情况

50例GCLM患者均行头颅MRI检查,其中影像表现为脑膜弥漫线形强化,病变累及硬脑膜、蛛网膜、软脑膜和室管膜者28例(56.00%);表现为脑膜表面、蛛网膜下隙或室管膜下呈圆形结节样局灶强化者13例(26.00%);同时具有上述两者表现者9例(18.00%,图1)。全组患者均进行首次脑脊液穿刺检查,所有患者均为颅内压增高[140~420 mmH₂O,平均(160±6.6) mmH₂O],其中25例(50.00%)白细胞增高[10×10⁶~101×10⁶/L,平均(46.90×10⁶±3.24×10⁶)/L],39例(78.00%)蛋白升高[530.0~1 975.0 mg/L,平均(1 074.30±10.67) mg/L],34例(68.00%)糖含量降低[4.6~11.4 mmol/L,平均(6.30±1.07) mmol/L],29例(58.00%)氯化物降低[135.0~865.0 mmol/L,平均(449.30±11.34) mmol/L]。全组患者行腰椎穿刺脑脊液检查平均次数为3次,其中行1次穿刺脑脊液细胞学阳性为46.00%(23/50),第2次腰椎穿刺后阳性率为76.19%(32/42),第3次阳性率为77.14%(27/35,图2)。脑脊液细胞学形态与原发灶肿瘤不同,肿瘤细胞多呈单个散在出现,细胞核增大且深染,细胞核与细胞质比例增大,还可见异常的核分裂、核偏位,部分肿瘤细胞的细胞质内存在巨大空泡(图3)。

2.3 治疗情况

全组GCLM患者中有2例(4.00%)接受全脑放疗,均采用6 MV X线直线加速器外照射;鞘内注射化疗药物(均应用甲氨蝶呤)4例(8.00%),每周1次,注射1~16次;18例(36.00%)患者经应用糖皮质激素及脱水药物缓解颅内高压症状后接受全身性化疗(5例顺铂+卡培他滨方案,3例紫杉醇+氟尿嘧啶方案,2例单药卡培他滨化疗),共治疗1~4个周期;14例(28.00%)患者进行了全身性化疗联合鞘内化疗/放疗,其他12例(24.00%)仅接受对症综合治疗。治疗后1个月进行疗效评价,根据临床症状、影像学及脑脊液检查结果进行评价,其中单纯全身性化疗者中获得疾病缓解和稳定者10例,疾病进展者8例,局部治疗者(包括鞘内注射或

放疗)及联合治疗者(全身性化疗+鞘内/放疗)中获得疾病缓解和稳定者分别为3和11例,疾病进

展者均为3例,3组近期疗效有效率均较高于对症综合治疗组($P=0.006$ 、 0.044 、 0.000 ,表2)。

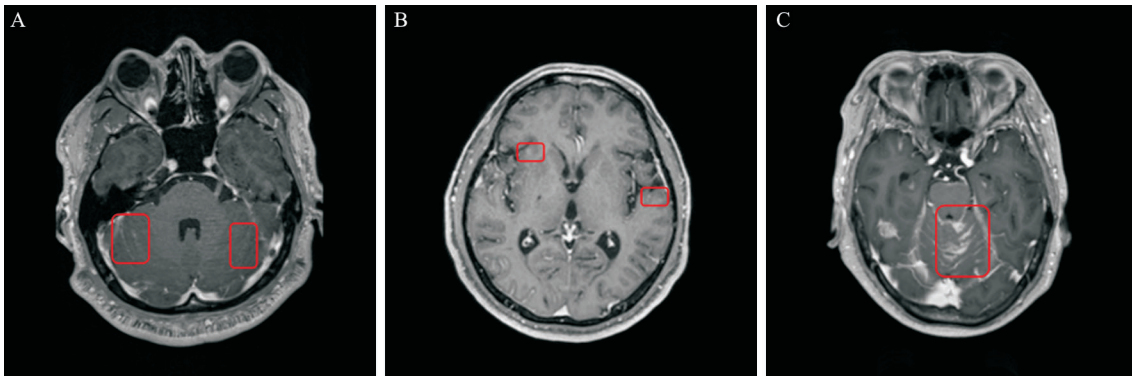


图1 GCLM患者头颅增强MRI影像学结果

Fig. 1 The results of enhanced MRI imaging of the head in patients with GCLM

A: Linear enhancement of the meninges of both cerebellar hemispheres; B: Meningeal nodular enhancement in both temporal lobes; C: Linear and nodular enhancement in the meninges of the cerebellar vermis

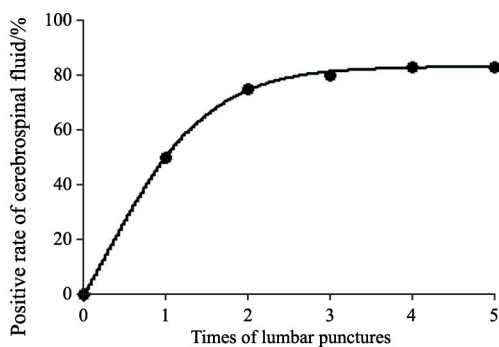


图2 腰椎穿刺次数与脑脊液细胞学阳性结果变化曲线

Fig. 2 The curve of the number of lumbar punctures and the positive results of cerebrospinal fluid cytology

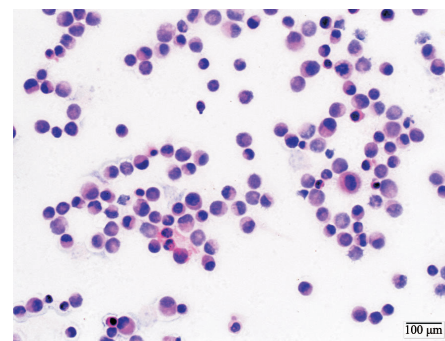


图3 脑脊液中癌细胞镜下H-E染色结果($\times 400$)

Fig. 3 H-E staining results of cancer cells in cerebrospinal fluid under microscope ($\times 400$)

表2 不同治疗方法对GCLM患者近期疗效的比较

Tab. 2 Comparison of short-term curative effects of different treatment methods on GCLM patients

Treatment	PR	SD	PD	Efficient/%	P value
Local treatment ($n=6$)	1	2	3	50.00	0.044*
Systemic chemotherapy ($n=18$)	2	8	8	55.56	0.006*
Combination therapy ($n=14$)	4	7	3	82.54	0.000*
Symptomatic comprehensive treatment ($n=12$)	0	0	12	0.00	

*: Compared with symptomatic comprehensive treatment

2.4 预后情况

50例GCLM患者在发生脑膜转移后的中位生存时间为3.8个月(95% CI: 1.30~8.60个月,图4A)。根据治疗方式的不同进行亚组分析发现,单纯全身性化疗者中位生存期为3.8个月,较单纯局部治疗(包括鞘内注射或放疗)延长0.7个月,

但差异无统计学意义($P=0.111$);二者联合(全身治疗+局部治疗)则显示,中位生存时间达5.3个月,较单纯全身性化疗者延长了1.5个月($P=0.030$),较单纯局部治疗者延长了2.2个月($P=0.002$),较对症综合治疗者延长了2.7个月($P=0.000$)。单纯全身性化疗、局部治疗、支

持治疗三者比较,采用全身性化疗者中位生存期较长,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,图4B)。单因素分析显示,诊断脑膜转移时KPS评分,血清中标志物CEA、CA12-5、CA19-9表达情况,原发病灶肿瘤浸润深度(pT分期),原发病灶淋巴结转移情况(pN分期),是否同时合并其他远处脏器转移以及脑膜转移后是否进行全身化疗联合鞘内化疗均是影响患者预后的危险因素($P < 0.05$,表3)。

Cox多因素分析结果显示,血清中肿瘤标志物CA19-9的表达阳性(HR=2.458, 95% CI: 1.189 ~ 5.080, $P=0.015$)同时合并其他远处脏器转移(HR=3.593, 95% CI: 1.365 ~ 9.456, $P=0.010$)是影响GCLM患者预后的独立危险因素,而发生脑膜转移后进行系统化疗(包括局部治疗、全身化疗、联合治疗)则是保护性因素(HR=0.170, 95% CI: 0.049 ~ 0.591, $P=0.005$,表4、图4C~E)。

表3 影响50例GCLM患者预后的单因素分析

Tab. 3 Analysis of single factor affecting the prognosis of 50 GCLM patients

Characteristic	N	Median survival time t/month	χ^2	P value
Gender			0.354	0.552
Male	30	3.8		
Female	20	3.5		
Age/year			1.327	0.249
≤ 50	13	3.5		
> 50	37	4.3		
KPS score			6.452	0.011
≥ 80	30	4.3		
< 80	20	3.3		
CEA ρ_B /(ng·mL ⁻¹)			4.242	0.039
≤ 5	13	5.2		
> 5	37	3.5		
CA12-5 z_B /(U·mL ⁻¹)			7.343	0.007
≤ 35	16	4.9		
> 35	34	4.5		
CA72-4 z_B /(U·mL ⁻¹)			0.164	0.686
≤ 6.9	21	3.5		
> 6.9	29	3.8		
CA19-9 z_B /(U·mL ⁻¹)			4.085	0.043
≤ 30	25	4.3		
> 30	25	3.4		
Metastasis to other organs			7.038	0.008
Yes	16	4.7		
No	34	3.5		
pT stage			4.858	0.028
pT ₂ -pT ₃	4	6.3		
pT _{4a} -pT _{4b}	46	3.5		
pN stage			6.856	0.009
pN ₁ -pN ₂	9	5.7		
pT _{3a} -pT _{3b}	41	3.5		
Systemic chemotherapy			30.914	0.000
Yes	38	5.7		
No	12	3.4		

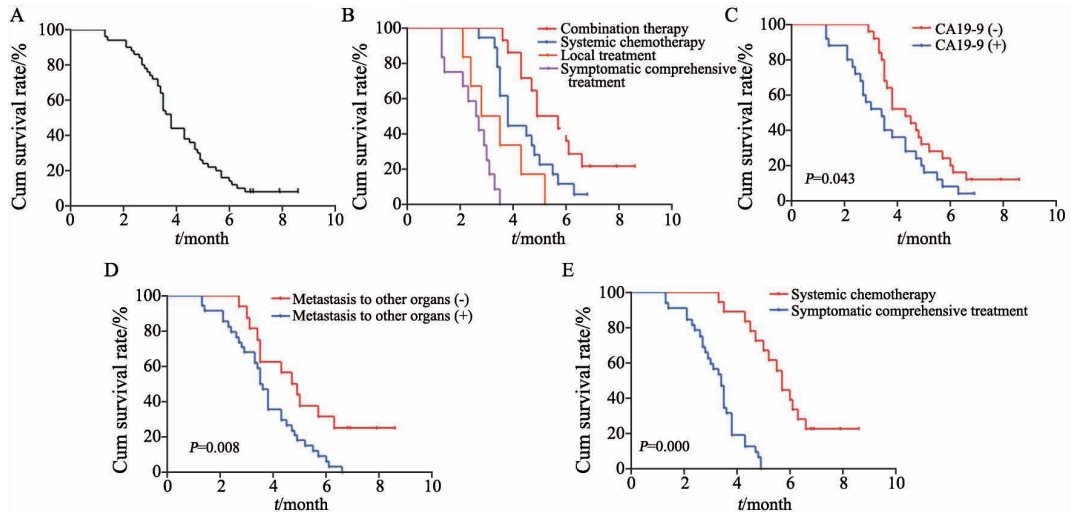


图 4 GCLM患者生存曲线

Fig. 4 Survival curve of GCLM patients

A: Cumulative survival curve of GCLM patients; B: Survival comparison of different treatment options for GCLM patients; C: Cumulative survival curve of GCLM patients with different CA19-9 expressions; D: Cumulative survival curve of GCLM patients with metastasis to other distant organs; E: Cumulative survival curve of GCLM patients with different treatment methods

表 4 影响50例GCLM患者预后的Cox回归多因素分析

Tab. 4 Cox regression analysis of multiple factors affecting the prognosis of 50 GCLM patients

Characteristic	β	SE	Wald	P value	HR	95% CI
KPS score (<80/≥80)	0.715	0.371	3.715	0.054	2.044	0.988-4.230
CEA (>5/≤5)	0.130	0.450	0.083	0.773	0.878	0.364-2.122
CA12-5 (>35/≤35)	0.019	0.463	0.002	0.967	0.981	0.396-2.431
CA19-9 (>30/≤30)	0.899	0.370	5.894	0.015	2.458	1.189-5.080
CA72-4 (>6.9/≤6.9)	0.417	0.358	1.361	0.243	1.518	0.753-3.058
pT stage (pT _{4a} -pT _{4b} /pT ₂ -pT ₃)	1.028	0.688	2.230	0.135	2.795	0.725-10.766
pN stage (pN _{3a} -pN _{3b} /pN ₁ -pN ₂)	0.129	0.577	0.050	0.823	0.879	0.284-2.724
Metastasis to other organs (yes/no)	1.279	0.494	6.707	0.010	3.593	1.365-9.456
Systemic chemotherapy (no/yes)	-1.744	0.637	7.763	0.005	0.170	0.049-0.591

3 讨 论

胃癌最常见的远处转移部位为肝、肺和腹膜，而发生脑膜转移比较罕见^[6]。与肝癌、肺癌、乳腺癌不同，在美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）指南中关于胃癌患者并未推荐对其诊断、治疗及随访过程中对脑膜转移进行评估。既往中国相关研究^[7]显示，对于肿瘤Borrmann分

型为Ⅳ、肿瘤浸润深度为pT_{4a}~pT_{4b}期、病理学类型为低分化-未分化类型等特点的胃癌患者容易早期出现脑膜转移。国外学者通过一项多中心回顾性研究^[8]发现，54例确诊为GCLM患者中男女比例为32:22，Borrmann分型以Ⅲ~Ⅳ型为主（70.37%），病理学类型也以低分化腺癌多见（94.00%），同时大部分患者就诊时临床分期多处于Ⅳ期。本研究通过分析50例GCLM患者临床病理学特征发现，所有患者病理学类型均较差，

表现为低分化腺癌、黏液腺癌或印戒细胞癌，同时大体形态主要以Borrmann IV型为主，肿瘤TNM分期多以Ⅲ~Ⅳ期为主。同时本研究分析所有患者临床表现发现，23例出现脑功能受损表现，19例出现脊髓及脊神经根功能损害表现，18例出现颅神经功能损害，这与曹瑾等^[9]及Yano等^[10]研究基本一致。GCLM患者出现神经系统相关临床表现，其原因可能与原发灶癌细胞血行转移到脉络膜丛血管，也可通过血行途径直接转移到软脑膜，最终在蛛网膜下隙形成播散种植，继而影响脑脊液循环从而导致颅内高压等有关。因此在临床工作中对于有上述病理学特征易于发生GCLM的患者建议早期筛查，早期发现，明确诊断并接受针对脑膜转移的综合治疗，最终才可能延长患者生存期及改善患者生活质量。同时当胃癌患者出现颅内神经损害引起的神经系统症状时，在除外脑膜炎、蛛网膜下隙出血以及后颅窝病变时，应想到可能发生脑膜转移，需及时结合各项影像学检查及其他检查结果明确诊断。

目前GCLM的诊断主要依据患者胃癌病史、神经系统症状体征、头颅MRI以及脑脊液穿刺检查^[11-12]。由于头颅MRI检查对诊断脑膜转移的特异度可达90%，因此常作为首选的影像学检查手段，其典型的表现为脑膜弥漫性强化增厚、伴有条索线形样或结节样强化，可能伴有脑水肿及脑室周围水肿等改变^[13]。本研究50例GCLM患者均行头颅MRI检查，影像学均提示脑膜异常强化、存在脑膜转移，诊断阳性率达95%。但国外曾有研究报告^[14]，颅内感染性疾病导致的反应性脑膜增厚以及非感染性脑膜炎等疾病亦可引起脑膜异常强化，这提示对于脑膜转移的诊断头颅MRI检查有5%~10%的假阳性率，临床工作中仅靠头颅MRI检查来诊断脑膜转移是不可取的。因而对GCLM患者行腰椎穿刺脑脊液检查极其重要，通过细胞学检查在脑脊液中发现癌细胞将是诊断脑膜转移的金标准^[15]。有研究报告，首次腰椎穿刺脑脊液细胞学检查阳性率为45%左右，再次穿刺检查癌细胞阳性率可达80%~90%^[16-17]。本研究中50例GCLM患者都进行首次腰椎穿刺取脑脊液，42例患者进行第2次穿刺，

35例患者进行第3次穿刺，其中在首次脑脊液细胞学检查中发现癌细胞阳性者23例（46.00%），2次穿刺检查中阳性者32例（76.19%），第3次阳性者27例（77.14%）。本研究发现随着患者腰椎穿刺次数的增加，脑脊液细胞学的阳性率仅在第2次穿刺时明显升高，后续再增加穿刺次数反而对提高脑脊液细胞学的阳性率诊断帮助不大，这与既往研究^[18]基本一致。Liu等^[19]对34例脑膜癌病患者的临床资料进行回顾性分析，所有患者均经脑脊液细胞学检查确诊，对所有患者脑脊液常规及生化检验发现，23例白细胞增高，25例蛋白升高，17例葡萄糖含量降低，8例氯化物降低，绝大多数患者出现白细胞及蛋白含量的升高、葡萄糖降低。本研究也得出相似的结果，通过对50例GCLM患者脑脊液检验发现，25例白细胞增高 $[10 \times 10^6 \sim 101 \times 10^6 / L]$ ，平均 $(46.90 \times 10^6 \pm 3.24 \times 10^6) / L$ ，39例蛋白升高 $[530.0 \sim 1\ 975.0 \text{ mg/L}]$ ，平均 $(1\ 074.30 \pm 10.67) \text{ mg/L}$ ，34例葡萄糖含量降低 $[4.6 \sim 11.4 \text{ mmol/L}]$ ，平均 $(6.30 \pm 1.07) \text{ mmol/L}$ ，29例氯化物降低 $[135.0 \sim 865.0 \text{ mmol/L}]$ ，平均 $(449.30 \pm 11.34) \text{ mmol/L}$ 。造成上述结果的原因可能有以下几点^[20]：①由于癌细胞浸润脑膜和其代谢产物的化学刺激，导致血-脑屏障破坏，继而引起血管通透性增加，导致白细胞及蛋白渗出增加；②葡萄糖降解代谢产酸，在酸性环境下氯化物水平降低，同时持续性的颅内压增高，继而引起呕吐也可机体氯化物水平下降。

有文献报道^[14]，目前GCLM患者的治疗手段主要包括综合支持治疗、外科手段降低颅内压、放疗、鞘内化疗、系统性全身化疗以及靶向治疗等，其目的主要是缓解神经系统症状、改善神经功能和延长预后。本研究中所有出现颅内高压的GCLM患者前期均给予综合支持治疗，运用糖皮质激素和甘露醇治疗颅内高压，患者恶心呕吐、头痛等症状明显缓解，但有研究显示其治疗效果将会逐渐减弱，同时出现药物不良反应，这都制约患者长期用药^[4]。而系统性全身化疗由于血-脑屏障的存在，大部分化疗药物无法透过此屏障，因此对于此类患者化疗药物选择除

参考胃癌病理学类型外, 还得选择血-脑屏障透过性好的药物。国外有研究报道^[21], 目前透过性较好的化疗药物包括卡培他滨、甲氨蝶呤、顺铂、培美曲塞等。本研究中有32例患者经对症支持治疗后接受全身性化疗(包括单纯全身化疗及联合治疗), 化疗方案选择顺铂联合卡培他滨、紫杉醇联合卡培他滨以及单药卡培他滨, 患者耐受性较好。同时Beauchesne等^[22]研究发现鞘内化疗可有效地延长患者生存期, 本研究中14例患者在全身性化疗同时也进行鞘内注射甲氨蝶呤, 其近期疗效明显优于其他治疗方式; 同时接受局部治疗或全身化疗患者的近期疗效也较对症综合治疗患者有所提高, 这说明对于发生脑膜转移后在患者身体状况允许的情况下进行积极的全身性化疗或鞘内化疗以及联合治疗将会提高患者的近期疗效, 进而延长患者生存时间。本研究通过对影响GCLM患者预后的危险因素分析发现, 患者诊断GCLM时血清中肿瘤标志物CA19-9的表达阳性以及同时合并其他远处脏器转移是影响患者预后的独立危险因素, 而进行系统化疗则可延长患者生存期, 是改善GCLM患者预后的保护性因素, 这与国外学者Park等^[23]和Oechsle等^[24]的研究结果一致。

综上所述, 胃癌患者发生脑膜转移时虽已属晚期, 但如果能够做到早期发现, 及时采取合适的治疗方法, 仍然可以提高患者的生活质量并延长患者的生存期。在临床工作中对临床分期较晚的胃癌患者出现不明原因的头痛、恶心呕吐, 同时伴有脑神经损害及脑膜刺激征时, 应高度警惕脑膜转移的可能, 积极完善头颅MRI检查, 同时进行腰椎穿刺取脑脊液进行细胞学检查以提高诊断率。对于明确诊断的GCLM患者, 有效的综合治疗手段以及进行全身性化疗联合局部治疗可望改善预后。

[参 考 文 献]

- [1] 张晓辉, 李文良. 脑膜转移癌的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(20): 918-921.
ZHANG X H, LI W L. Research progress of meningeal metastatic carcinoma [J]. Chin J Clin Oncol, 2016, 43(20): 918-921.
- [2] GREWAL J, SARIA M G, KESARI S. Novel approaches to treating lepto-meningeal metastases [J]. J Neurooncol, 2012, 106(2): 225-234.
- [3] APARICIO A, CHAMBERLAIN M C. Neoplastic meningitis [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2002, 2(3): 225-235.
- [4] LEAL T, CHANG J E, MEHTA M, et al. Leptomeningeal metastasis: challenges in diagnosis and treatment [J]. Curr Cancer Ther Rev, 2011, 7(4): 319-327.
- [5] 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.
WANG Y, GAO Y, ZHU Y F, et al. Progress in diagnosis and treatment of meningeal carcinomatosis [J]. Chin J Clin Neurosurg, 2013, 18(12): 760-762.
- [6] WAKI F, ANDO M, TAKASHIMA A, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors [J]. J Neurooncol, 2009, 93(2): 205-212.
- [7] 依荷芭丽·迟, M·DUCREUX. 皮革样胃癌脑膜转移的临床诊治分析 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(23): 1649-1651.
IHOBARI C, DUCREUX M. Analysis of clinical diagnosis and treatment of meningeal metastasis in leathery gastric cancer [J]. Chin Med J, 2005, 85(23): 1649-1651.
- [8] OH S Y, LEE S J, LEE J, et al. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(40): 5086-5090.
- [9] 曹 瑾. 脑膜癌病21例临床分析 [J]. 临床误诊误治, 2010, 23(3): 264-266.
CAO J. Clinical analysis of 21 cases of meningeal carcinomatosis [J]. Clin Misdiagn Mistreat, 2010, 23(3): 264-266.
- [10] YANO H, NAGAO S, YAMAGUCHI S. Leptomeningeal metastases arising from gynecological cancers [J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(2): 391-395.
- [11] GROVES M D. Leptomeningeal disease [J]. Neurosurg Clin N Am, 2011, 22(1): 67-78.
- [12] GROVES M D. New strategies in the management of leptomeningeal metastases [J]. Arch Neurol, 2010, 67(3): 305-312.
- [13] CLARKE J L, PEREZ H R, JACKS L M, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era(Podcast)(CME) [J]. Neurology, 2010, 74(18): 1449-1454.
- [14] LE RHUN E, TAILLIBERT S, CHAMBERLAIN M C. Carcinomatous meningitis: leptomeningeal metastases in solid tumors [J]. Surg Neurol Int, 2013, 4(Suppl 4): 265-288.
- [15] 葛汝丽, 马文彬, 冯 波, 等. 脑脊液细胞学在脑膜癌病中的诊断意义 [J]. 神经损伤与功能重建, 2013, 8(5): 360-363.
GE R L, MA W B, FENG B, et al. The diagnostic significance of cerebrospinal fluid cytology in meningeal carcinoma [J]. Nerve Injury Funct Reconstruct, 2013, 8(5): 360-363.
- [16] GLANTZ M J, COLE B F, GLANTZ L K, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results [J]. Cancer, 2015, 82(4): 733-739.
- [17] 刘志辉, 张东林, 王 磊. 脑脊液细胞学检查在脑膜癌病诊断中的价值 [J]. 中华全科医学, 2010, 8(2): 187-188.
LIU Z H, ZHANG D L, WANG L. The value of cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of meningeal carcinoma [J].

- Chin General Pract, 2010, 8(2): 187-188.
- [18] PASSARIN MG, SAVA T, FURLANETTO J, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumors: a diagnostic and therapeutic challenge [J] . Neurol Sci, 2015, 36(1): 117-123.
- [19] LIU J, JIA H, YANG Y, et al. Cerebrospinal fluid cytology and clinical analysis of 34 cases with leptomeningeal carcinomatosis [J] . J Int Med Res, 2009, 37(6): 1913-1920.
- [20] 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.
SHU X, LI G, WU S W, et al. Research progress of meningeal carcinomatosis [J] . J Clin Neurosurg, 2012, 9(5): 313-315.
- [21] MACK F, BAUMERT B G, SCHFER N, et al. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors [J] . Cancer Treat Rev, 2016, 43: 83-91.
- [22] BEAUCHESNE P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumors [J] . Lancet Oncol, 2010, 11(9): 871-879.
- [23] PARK J H, KIM Y J, LEE J O, et al. Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era [J] . Lung Cancer, 2012, 76(3): 387-392.
- [24] OECHSLE K, LANGE-BROCK V, KRUELL A, et al. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis [J] . J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(11): 1729-1735.

(收稿日期: 2020-09-23 修回日期: 2020-11-04)

《肿瘤影像学》杂志2021年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂, 1998年经原国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开正式发行的期刊, 刊号: ISSN 1008-617X, CN31-2087/R。杂志由优质铜版纸印制, 大16开, 64页/期, 双月刊。被中国科技核心期刊、中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊季末出版, 邮发代号4-653, 定价每期15元, 每年共90元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通讯地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274 021-64175590-83574

网 址: www.zhongliuyingxiangxue.com

电子邮箱: zlyxx@zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部