

颅内桥小脑角区恶性黑色素瘤1例并文献复习

潘灵峰¹, 宫安静^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院神经外科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年6月19日; 录用日期: 2022年7月11日; 发布日期: 2022年7月22日

摘要

原发性颅内黑色素瘤是一种极为罕见的脑部病变, 约占所有黑色素瘤病例的1%。继发性颅内恶性黑色素瘤大多原发于体表皮肤恶性黑色素瘤, 且颅内继发恶性黑色素瘤一般位于大脑实质内。颅内黑色素瘤恶性程度高, 生长速度快, 浸润性生长范围广泛, 手术不易彻底切除, 术后易复发, 预后极差, 目前能有效控制颅内黑色素瘤的治疗手段有限。发生于颅内桥小脑角区的恶性黑色素瘤较少报道, 本文报道一例桥小脑角区恶性黑色素瘤, 血供丰富, 呈浸润性生长, 与周围组织粘连紧密, 手术切除复杂, 希望为颅内桥小脑角区恶性黑色素瘤提供更多治疗参考。

关键词

恶性黑色素瘤, 桥小脑角区, 原发性

Malignant Melanoma in Cerebellopontine Angle: A Case Report and Literature Review

Lingfeng Pan¹, Anjing Gong^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 19th, 2022; accepted: Jul. 11th, 2022; published: Jul. 22nd, 2022

Abstract

Primary intracranial melanoma is an extremely rare brain lesion that accounts for about 1% of all melanoma cases. Secondary intracranial malignant melanoma mostly originates from superficial cutaneous malignant melanoma, and the secondary intracranial malignant melanoma is usually

*通讯作者 Email: ajgong@126.com

located in the brain parenchyma. Intracranial melanoma has a high degree of malignancy, fast growth rate, and a wide range of invasive growth. It is not easy to be completely resected by surgery, and postoperative recurrence is easy, with a poor prognosis. Currently, there are limited therapeutic methods that can effectively control intracranial melanoma. Malignant melanoma occurring in the intracranial pontine Angle is rarely reported. This paper reports a case of malignant melanoma in cerebellopontine angle region, which has abundant blood supply, infiltrative growth, close adhesion with surrounding tissues, and complex surgical resection. It is hoped to provide more treatment references for malignant melanoma in cerebellopontine angle region.

Keywords

Malignant Melanoma, Cerebellopontine Angle, Primary

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

颅内桥小脑角区是颅内占位病变的一个好发部位, 包括听神经瘤、脑膜瘤、胆脂瘤等各种占位。桥小脑角区位于后颅窝的前外侧, 是由前内侧的脑桥外缘、前外侧的岩骨内缘以及后下方的小脑半球前外侧缘构成一个锥形窄小的空间, 当存在局部占位时, 会导致桥小脑角综合征而出现耳鸣、面瘫、头痛等症状。黑色素瘤是黑色素细胞恶变而来的肿瘤, 恶性程度高, 多发生于皮肤, 但也可以发生在黏膜、软脑膜等不同部位或组织。

2. 病历资料

患者男性, 59岁, 因“头痛头晕1周”入院。患者1周前无明显诱因出现头痛、头晕, 为间歇性钝痛, 无规律, 伴恶心、呕吐数次, 呕吐物为胃内容物, 无言语障碍, 无视力障碍、视野缺损、眼球活动障碍、复视、眼睑下垂、面部麻木, 无共济失调、步态障碍。在当地医院就诊检查颅脑CT、MRI示: 右侧桥小脑角区肿瘤。既往史: 患者幼时右耳外伤, 听力严重受损。余无特殊。专科检查: 神志清, 精神欠佳, 语言清晰, 流利, 右耳听力丧失, 双侧瞳孔等大等圆, 直径2.5 mm, 对光反应灵敏, 辐辏反射正常, 浅感觉正常, 四肢肌力V级, 肌张力正常, 巴氏征(Babinski)未引出, 颈部无抵抗感。

入院后完善检查, 颅脑MR平扫(见图1): 右侧桥小脑角区见结节状稍短T1稍短T2信号影, DWI信号不高, 边界欠清, 大小约19 mm × 21 mm × 28 mm。双侧放射冠-侧脑室周围可见多发斑点状等T1稍长T2信号影, FLAIR为高信号, DWI为等信号。幕上脑室系统扩张, 脑沟、脑池增宽。右侧桥小脑角区占位, 考虑黑色素细胞瘤可能。

颅脑MR增强(见图2): 右侧桥小脑角区短T1信号结节, 直径约22 mm, 脑室系统未见明显扩张, 脑沟、脑裂未见增宽, 中线结构居中。脑干及小脑形态信号未见明显异常。右侧桥小脑脚区富血供肿瘤?

手术治疗(见图3): 行神经电生理监测下右枕下乙状窦后入路肿瘤切除术, 术中见硬膜张力不高, 可见硬膜呈黑色, 显微镜下见肿瘤位于CPA区, 呈黑色, 周围软脑膜、硬膜及蛛网膜黑染, 肿瘤质软, 有包膜, 血供丰富, 与周围脑组织、神经及血管黏连紧密。沿包膜将肿瘤分块切除, 肿瘤上方与面听神经及小脑前下动脉黏连, 仔细分离后切除, 肿瘤下方部分长入颈静脉孔, 与舌咽、迷走及副神经黏连紧密, 切除此部位肿瘤时可见短暂的心率及血压下降, 部分颈静脉孔肿瘤未强行切除。

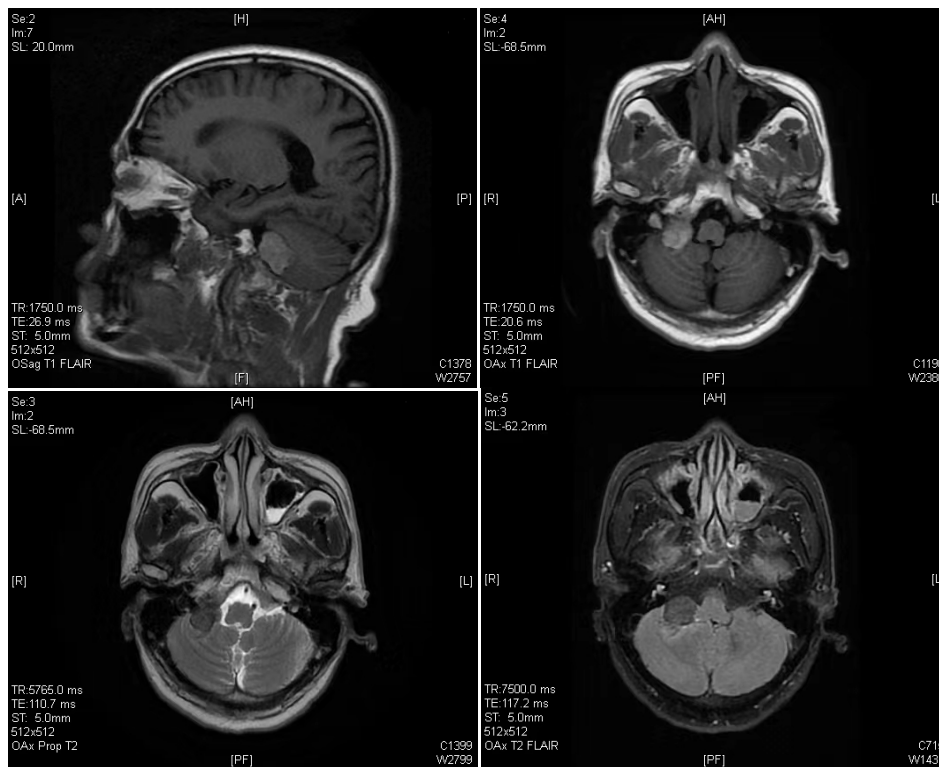


Figure 1. Preoperative MR of the brain
图 1. 术前头颅 MR 平扫

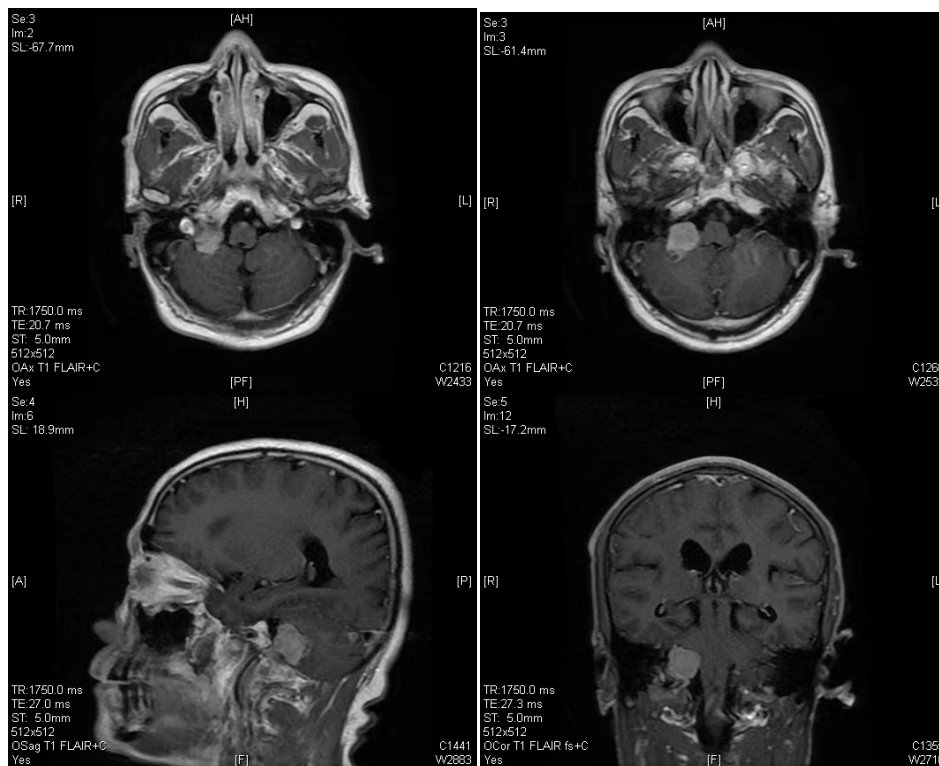


Figure 2. Preoperative MR enhanced of the brain
图 2. 术前头颅 MR 增强



Figure 3. Intraoperative microscopical neoplasms
图 3. 术中手术显微镜下肿瘤情况

术后复查 CT (见图 4): 右侧顶枕部软组织肿胀影。右侧枕骨骨质不连续, 内见高密度连接器影颅板下条带状低密度影及气体密度影。右侧环池高低混杂密度影, 第三脑室、双侧侧脑室颞角高密度影。幕上脑室略增大, 脑沟脑裂略增宽。中线结构居中。所见颅骨骨质未见明显异常。双侧颈内动脉虹吸段可见结节状钙质密度影。

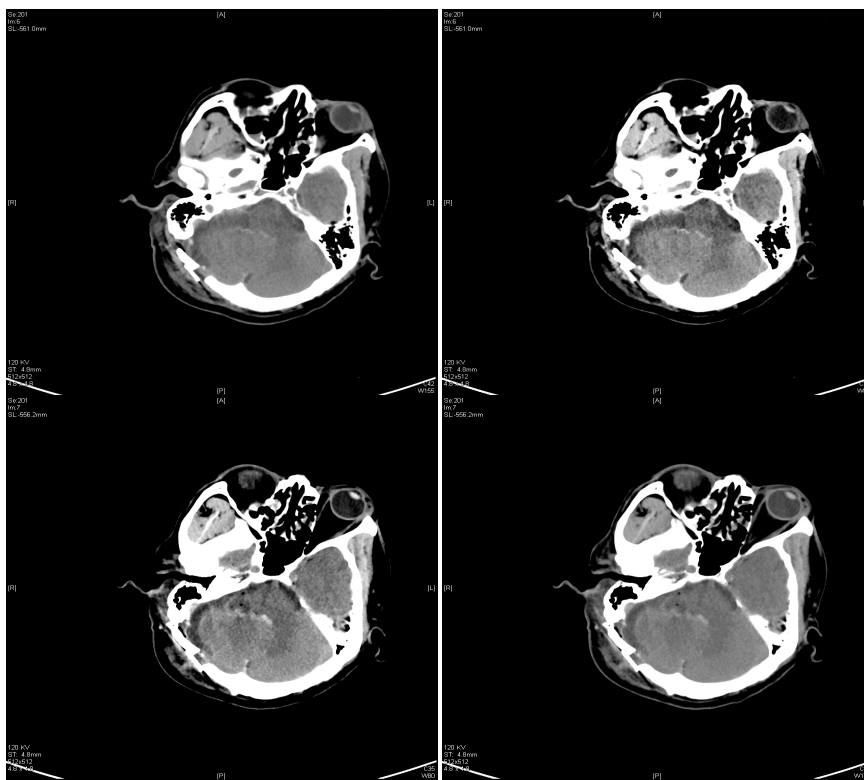


Figure 4. Postoperative CT scan of brain showed that tumor excision was satisfactory
图 4. 术后复查颅脑 CT 见肿瘤切除情况可

术后病理报告: 右 CPA 区肿瘤: 灰红组织多块, 合计大小 $3.5 \times 3 \times 0.7$ cm, 切面灰红质脆, 另见脑膜组织一块, 范围 2.5×1.7 cm。病理诊断: (右 CPA 区肿瘤)恶性肿瘤伴大量色素积聚, 结合临床、形态学及免疫组化结果, 符合恶性黑色素瘤。免疫组化结果: HMB45(+), MelanA(+), S100(+), SOX10(+), BRAF V600E(-), Ki-67 (+, 约 30%), GFAP(-), p16 部分(+), CyclinD1 部分(+), Bcl-2(+). BRAF(V600E) 突变: 阴性。

出院后随访患者, 患者一般情况良好, 头痛头晕症状逐渐缓解, 语言流利, 四肢肌力 V 级, 无神经功能缺失及相关并发症。本案例报道已获得患者本人的知情同意。

3. 讨论

颅内黑色素瘤是一种少见的高度恶性的中枢神经系统肿瘤, 原发者占颅内肿瘤的 0.07%~0.17%, 临床上绝大部分以继发转移者常见, 是仅次于肺癌、乳腺癌的三大转移瘤之一[1] [2]。颅内黑色素瘤的血运丰富, 易侵犯血管并引起瘤内出血和广泛血行性播散转移, 预后极差。病因多与遗传、紫外线辐射、先天性痣恶变及外伤、内分泌等因素有关。颅内原发性黑色素瘤多来源于脑底部、脑干底部、视交叉和大脑各脑叶沟裂等处的软脑膜成黑色素细胞, 被认为起源于神经嵴, 在胚胎形成期间主要迁移到上皮的基底层和毛基质, 也迁移并定植于内耳、葡萄膜和软脑膜, 肿瘤沿脑膜向脑内外蔓延, 呈浸润性生长; 也可脱落并播散于蛛网膜下腔, 在软脊膜上形成多发瘤结节[3] [4]。转移性恶性黑色素瘤主要通过血液传播转移至颅内, 还可通过淋巴液转移至局部引流淋巴结。转移性恶性黑色素瘤可转移至头部任何结构, 包括骨、肌肉、鼻咽部及黏膜、腮腺、脑膜、脉络丛、内听道、眼眶等, 其中脑内转移是其最常见部位[5]。转移性黑色素瘤多在皮层和白质交界处形成脑实质内的占位性病变, 较少侵犯脑膜, 多伴有皮肤黑色素痣恶变, 一些病例伴有肝、肾、脾、肺等多脏器转移。本病男性好发, 男女之比约为 2:1, 可能与黑色素瘤上存在的雌激素受体能抑制肿瘤有关[6]。颅内黑色素瘤的临床表现不具有特征性, 常表现为颅内压增高、颅内出血、偏瘫、失语、精神障碍、运动共济失调、颅神经受损、脑膜刺激及癫痫发作等症状, 亦可因肿瘤侵蚀脑表面小血管而以蛛网膜下腔出血起病。CT 平扫多表现为圆形类圆形高密度灶, 也可为低或等密度灶, 有明显强化, 均匀或不均匀, 瘤内钙化及引起周围颅骨变化则少见, 常合并瘤内出血和坏死, 有占位效应[7]。由于 CT 表现无特征性, 多误诊为脑膜瘤或脑出血。MRI 表现比较复杂, 其特点取决于肿瘤中黑色素的含量以及是否发生瘤内出血。由于黑色素瘤细胞内含有的黑色素带有顺磁性自由基, 因此, 典型的黑色素性黑色素瘤和瘤内出血的黑色素瘤 MRI 表现为 T1WI 高信号, T2WI 低信号, 周边有长 T1、T2 血管源性水肿信号; 也可以因顺磁性黑色素含量的不同而表现为高、低或混杂信号, 注射 GD-DTPA 后可出现效果不等的强化。非黑色素性黑色素瘤和瘤内无出血的黑色素瘤 MRI 表现为 T1WI 呈等或低信号, T2WI 呈中等高信号。因此, 可初步通过 MR 判断黑色素瘤的基本性质。

在病理学诊断上, 免疫组化对颅内恶性黑色素瘤的诊断与鉴别诊断具有重要的意义: S-100 与 HMB-45 是诊断恶性黑色素瘤的重要肿瘤标记物。S-100 敏感性较高, 几乎在所有的黑色素瘤细胞中表达均阳性, 但是起源于胚胎外胚层神经嵴的肿瘤也都可表达 S-100。HMB-45 是一个最近发现的抗黑色素瘤抗体, 能够与前黑素小体球蛋白结合, 与黑色素瘤特异性抗原和不完全黑色素瘤细胞反应, 染色的程度与分化程度相关, 但 HMB-45 并不是在所有的黑色素瘤细胞都表达阳性, 其他肿瘤表达 HMB-45 较少, 因而敏感度较差, 特异性较好[8]。

颅内原发性恶性黑色素瘤与颅内转移性恶性黑色素瘤鉴别。在病理形态学上, 两者无法鉴别。Willis 等提出了颅内原发性黑色素瘤的 3 个诊断条件: 1) 皮肤和眼球没有黑色素瘤; 2) 皮肤和眼球没有黑色素瘤切除史; 3) 内脏器官无黑色素瘤的转移[9]。Hayward 提出了有助于颅内原发性黑色素瘤诊断的几个因素: 1) 中枢神经系统外没有恶性黑色素瘤; 2) 涉及软脑膜; 3) 髓内脊髓病变; 4) 脑积水; 5) 肿瘤位于垂体或松果体腺; 6) 单一的颅内病变[10]。有报道称, 对恶性黑色素瘤行 H-MRS 检查, 原发性恶性黑色素瘤表现胆碱复合物(Cho)升高, N-乙酰天门冬氨酸(NAA)降低, Cho/NAA 比值升高。继发性恶性黑色素瘤, Cho 峰升高不明显, NAA 峰降低不明显。因此, 推测 H-MRS 或许有助于鉴别原发性与继发性恶性黑色素瘤, 但尚需大样本验证[11]。排除颅外黑色素瘤的存在是区分颅内原发性黑色素瘤和转移性黑色素瘤的关键。

早期的恶性黑色素患者可行手术治疗, 然而有近 1/3 的患者诊断时已处于晚期, 其对放疗不敏感[12][13]。转移到中枢神经系统的黑色素瘤患者预后极差, 近一半的转移性黑色素瘤患者发生中枢神经系统转移, 在 15%~20% 的患者中, 中枢神经系统是复发的第一个部位, 虽然转移性黑色素瘤的系统治疗在 15%~50% 的患者中产生客观反应, 但现有药物不能很好地渗透到中枢神经系统, 脑转移患者很少从系统治疗中获益, 其中位生存期只有 6~9 个月, 5 年生存率低于 15% [14]。对于颅内单发局灶性病变更可通过手术完全切除达到治愈。对于不能进行手术或不能进行完全切除的病人, 应考虑放射治疗。

患者黑色素瘤主要位于颅内右侧桥小脑角区, 并且发生于男性, 其临床症状与其它桥小脑角区肿瘤相似, 无明显的特异性。既往右耳幼时外伤, 可能是黑色素瘤的发病的一个重要因素。患者桥小脑角区恶性黑色素瘤侵袭软脑膜并向颈静脉孔区蔓延, 与周围神经血管粘连紧密, 既往无黑色素瘤手术病史, 其它查体未见内脏器官有占位病变, 结合手术情况, 病理结果, 诊断恶性黑色素瘤明确。由于病理无法鉴别原发性与继发性黑色素瘤, 因而, 从 Hayward 和 Willis 的鉴别要点来看, 主要通过排除颅外黑色素瘤的存在, 患者颅外未见明确黑色素瘤, 且肿瘤位于颅底, 涉及软脑膜, 符合原发性恶性黑色素瘤的情况。由于黑色素瘤呈侵袭性生长, 并且浸润软脑膜, 侵入颈静脉孔, 与迷走、舌咽、副神经粘连紧密, 无法彻底切除, 因而, 存在一定复发风险。黑色素瘤本身 CT 成像不具有特征性, 因此, 主要通过 MR 来进行鉴别诊断, 本例黑色素 MR 平扫为稍短 T1 稍短 T2 信号影, 与典型的黑色素瘤较为一致, 而好发于桥小脑角区的脑膜瘤 MR 平扫为等 T1 等 T2, 肿瘤向外生长, 一般为良性肿瘤, 不会呈浸润性生长, 听神经瘤 MR 平扫为长 T1 长 T2, 内听道扩大, 及出现听力下降、耳鸣、耳痛等, 胆脂瘤 MR 平扫为长 T1 长 T2, 一般具有三叉神经痛、听力下降等表现。颅内黑色素瘤在颅内肿瘤中发病率不高, 并且在颅底的黑色素瘤报道更为少见, 在桥小脑角区黑色素瘤具有血供丰富, 呈浸润性生长特性, 手术相对复杂, 因而, 本例希望为颅内颅底黑色素瘤提供更多治疗参考。

参考文献

- [1] Sarmast, A.H., Mujtaba, B., Bhat, A.R., et al. (2018) A Unique Case of Primary Intracranial Melanoma. *Asian Journal of Neurosurgery*, **13**, 168-171. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.224832>
- [2] Balakrishnan, R., Porag, R., Asif, D.S., et al. (2015) Primary Intracranial Melanoma with Early Leptomeningeal Spread: A Case Report and Treatment Options Available. *Case Reports in Oncological Medicine*, **2015**, Article ID: 293802. <https://doi.org/10.1155/2015/293802>
- [3] Offiah, C.J. and Laitt, R.D. (2006) Case Report: Intracranial Meningeal Melanocytoma: A Cause of High Signal on T1- and Low Signal on T2-Weighted MRI. *Clinical Radiology*, **61**, 294-298. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.10.012>
- [4] Suranagi, V.V., Maste, P. and Malur, P.R. (2015) Primary Intracranial Malignant Melanoma: A Rare Case with Review of Literature. *Asian Journal of Neurosurgery*, **10**, 39-41. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.151508>
- [5] Escott, E.J. (2001) A Variety of Appearances of Malignant Melanoma in the Head: A Review. *Radiographics*, **21**, 625-639. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.3.g01ma19625>
- [6] 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.
- [7] 王爱华, 李庆红. 颅内黑色素瘤的影像诊断[J]. 医学影像学杂志, 2007, 17(9): 935, 994.
- [8] Shah, I., Imran, M., Akram, R., et al. (2013) Primary Intracranial Malignant Melanoma. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **23**, 157-159.
- [9] Ma, J., Zhang, Z., Li, S., et al. (2015) Intracranial Amelanotic Melanoma: A Case Report with Literature Review. *World Journal of Surgical Oncology*, **13**, 182. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0600-z>
- [10] Park, J.H. and Hong, Y.K. (2014) Primary Malignant Melanoma in the Pineal Region. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **56**, 504-508. <https://doi.org/10.3340/jkns.2014.56.6.504>
- [11] 赵美华, 窦娅芳, 梁宗辉, 等. 中枢神经系统黑色素细胞肿瘤的影像学诊断[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2012, 18(6): 477-480. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5741.2012.06.001>
- [12] Garbe, C., Eigentler, T.K., Keilholz, U., et al. (2011) Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects. *Oncologist*, **16**, 5-24. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0190>

- [13] Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S.J., *et al.* (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 6199-6206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>
- [14] Margolin, K., Atkins, B., Thompson, A., *et al.* (2002) Temozolomide and Whole Brain Irradiation in Melanoma Metastatic to the Brain: A Phase II Trial of the Cytokine Working Group. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **128**, 214-218. <https://doi.org/10.1007/s00432-002-0323-8>