

脑脊液细胞学在肺癌致脑膜癌病中的诊断价值

刘晓丽 陈芬英 朱婷鸽 李欢欢 赵代弟 郭俊*

空军军医大学第二附属医院神经内科 陕西西安 710038

摘要：目的：探索脑脊液细胞学中异形细胞的不同形态在肺癌致脑膜癌病中的诊断价值。方法：收集2012年12月至2020年12月我院收治的55例原发肿瘤为肺癌（有肺癌病史43例，无肺癌病史12例），经脑脊液细胞学检查确诊为MC患者的临床症状、影像学特征、肿瘤标志物水平和脑脊液细胞学结果，并重点分析脑脊液细胞学中异形细胞的形态特点，并以此推断原发病灶类型，以期为该病的早诊断，早治疗提供可靠依据。结果：55例脑脊液中均发现异形细胞，首先判断是否是肺来源恶性肿瘤，如果是肺恶性肿瘤，根据形态初步判断是肺腺癌或者肺鳞癌或者是肺小细胞癌等，结合临床，核磁等确诊肺腺癌48例，小细胞肺癌3例，鳞癌4例。结论：脑脊液细胞学是诊断的金标准，同时根据异形细胞的形态特点总结推理病理类型。免疫组化可分型，基因检测可为病患的靶向治疗提供依据。

关键词：脑脊液细胞学；肺癌；脑膜癌；增强MRI扫描

脑膜癌病中以肺癌转移多见且发病率正在不断上升，脑膜转移也可以表现为肺癌的首发症状。如何提高脑膜转移癌的检出率和诊断的准确性并寻找有效的治疗手段是目前临床研究的热点^[1]。脑脊液细胞学作为脑膜癌病诊断的金标准，经济、快速、准确，已被熟知，但是对于脑脊液中异形细胞的形态鉴别鲜少报道，收集本院55例脑膜癌病患者（有肺癌病史43例，无肺癌病史12例）的临床症状、影像学特征、肿瘤标志物水平和脑脊液细胞学结果，重点分析脑脊液中异形细胞的形态鉴别，摸索推断原发病灶类型，结合临床特征和核磁，为该病的早诊断，早治疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年12月至2021年12月在唐都医院神经内科诊断和治疗的55例肺癌致脑膜癌患者为研究对象，男30例，女25例，年龄36-78岁，平均年龄56岁，有吸烟史19例，占比34.5%，除1例吸烟10年外，其余吸烟史均在20年以上。其中35例(63.6%)出现间断、阵发性或持续进展性头痛，26例(47.3%)出现头晕、恶心、呕吐；17例(30.9%)出现视力减退、复视等颅神经受损；2例(3.6%)发作性意识丧失；10例(18.2%)肢体无力、麻木、行走不稳，认知功能障碍4例(7.2%)，表现为近事遗忘、智能减退等，入院全部腰穿送检脑脊液细胞学，其中53例在第一次送检细胞学中即发现异形细胞。

1.2 脑脊液细胞学检查

腰穿完立即送检脑脊液细胞学3ml，首先计数板计数，然后采用玻片离心沉淀法离心收集细胞(FMU-TD2离心机)，最后使用瑞氏吉姆萨染色，专业人员在奥林巴斯光学显微镜下观察细胞或异形细胞形态，并分类计数出报告。

1.3 肿瘤标志物水平检测

采集晨起静脉血4ml装与促凝管中，室温下离心(4000rpm/min, 15min)取上清，采用电化学发光法(罗式全自动化学分析仪)检测血清肿瘤标志物癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)、肿瘤标铁蛋白(Ferritin, FER)、甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)和神经元特异性烯醇化酶(Neuron specific enolase, NSE)的浓度。

2 结果

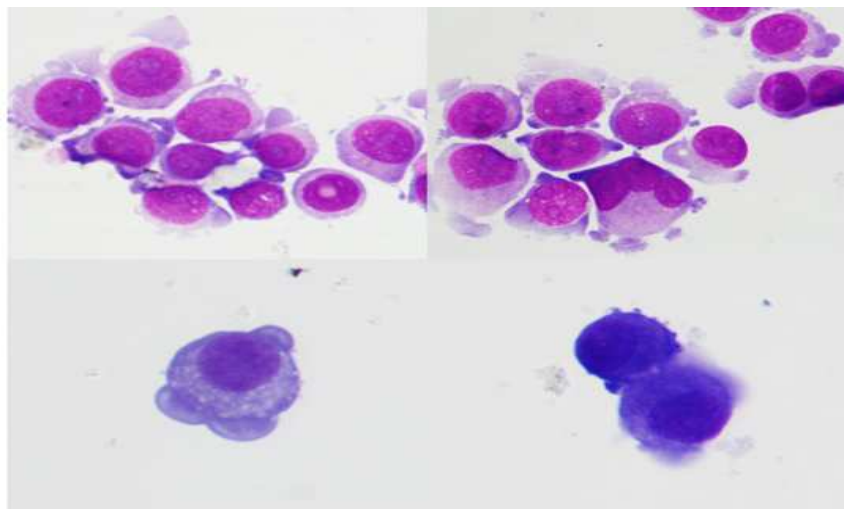
2.1 脑脊液细胞学结果

55例患者均行腰穿，其中44例患者的颅内压高于180mmH₂O，所有患者均送检脑脊液细胞学，其中53例患者首次送检即发现异形细胞，2例患者第二次送检发现异形细胞。异形细胞的共性特点：胞体胞核增大，核浆比例增大，胞浆嗜碱，个别细胞多核，核仁明显，胞膜有凸起，伪足或微绒毛。个别细胞可见有丝分裂相。异形细胞的特点符合肿瘤细胞的典型形态，其中有肺癌病史43例，即可明确诊断脑膜癌病，无肺癌病史12例，提示可能脑膜癌病的情况下，

积极与临床沟通, 立即行胸部 CT 和增强核磁, 最终结果胸部 CT 提示肺癌可能, 增强核磁提示脑膜强化, 结合临床特征, 证实脑脊液细胞学的判断, 另肿瘤标志物检测也可提供判断依据。

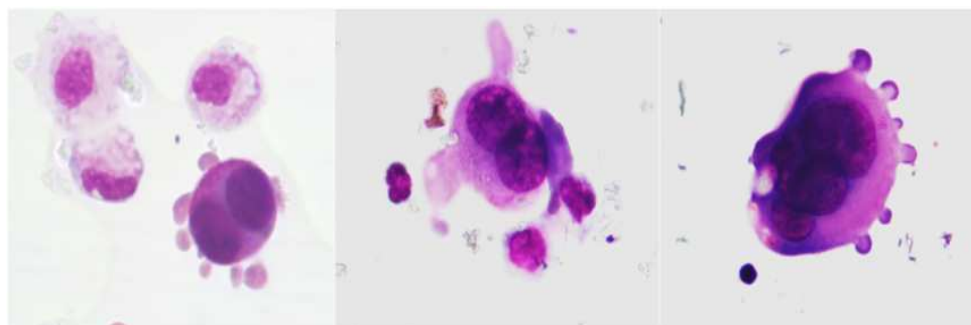
另外我们发现在脑脊液细胞学中不同类型的肺癌细胞的形态特征有细微差别, 最典型和多见的肺腺癌细胞(约占 89%)特点除肿瘤细胞的共性外, 细胞胞质中有明显的空泡, 数量不等, 把细胞核挤到一边, 且脑脊液中单核细胞的比例明显增高。如图 1 所示。小细胞癌(约占 5%)细胞特点为较小且较圆, 排列紊乱, 呈龟背样, 胞体中等至大, 部分可见瘤状突起。如图 3 所示。鳞癌(约占 6%)细胞形态多样性, 不规则性和散在性, 容易成簇出现, 但缺乏小细胞癌套叠现象, 缺乏腺癌的紧密的细胞团现象, 胞核居中或轻度偏位, 胞质不规则, 形似大型间皮细胞, 易见有丝分裂相。如图 2 所示。

通过脑脊液细胞学判断评估异形细胞的分类需要自己阅片, 首先确认是否是肿瘤细胞, 如果是, 可根据细胞形态特点, 首先判断是否是肺来源恶性肿瘤, 肺来源的恶性肿瘤与其他如淋巴瘤, 黑色素瘤, 白血病, 脑部原发肿瘤等的形态有本质的区别, 如果是肺恶性肿瘤, 可根据形态判断是肺腺癌或者肺鳞癌或者是肺小细胞癌等, 当然我们不能轻率下结论, 脑脊液细胞学有一定的局限性, 最终还需要免疫组化等手段下结论, 而我们需要为临床提供一个参考信息, 以期为患者节省时间, 提高预后。



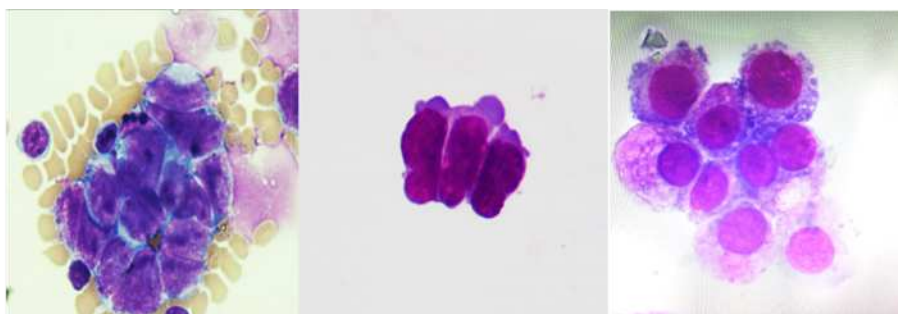
肺腺癌细胞: 细胞偏大, 胞浆嗜碱, 核圆且大, 可见核仁, 胞膜有突起, 胞质中有明显的空泡, 数量不等, 把细胞核挤到一边, 且脑脊液中单核细胞的比例明显增高

图 1 肺腺癌的细胞特点



鳞癌细胞特点: 细胞形态多样性, 不规则性和散在性, 容易成簇出现, 但缺乏小细胞癌套叠现象, 缺乏腺癌的紧密的细胞团现象, 胞核居中或轻度偏位, 胞质不规则, 形似大型间皮细胞

图 2 肺鳞癌的细胞特点



小细胞癌的特点：细胞胞体中等至大，胞浆嗜碱，细胞聚集，排列紊乱，呈龟背样，部分可见瘤状突起。

图3 小细胞癌的细胞特点

2.2 肿瘤标志物检测水平

55例患者均行血清肿瘤标志物检测，癌胚抗原升高者(>5ng/ml) 39例(占比70.9%)，糖类抗原125(>35u/ml)升高者37例(占比67.2%)、糖类抗原199(>27u/ml)升高者37例(占比67.2%)，甲胎蛋白升高者(>7ng/ml)41例(占比74.5%)。神经元特异烯醇化酶升高者(>16.3ng/ml) 19例(占比34.5%)，鳞状细胞癌抗原升高者(<1.2ng/ml) 21例(占比38.2%)。

2.3 基因检测结果

55例病患中，共20例行基因检测，其中表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性13例，间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变5例，ROS突变1例，其中T790M、exon21、L858R突变居多。据报道，在中国人群中，EGFR突变、ALK融合、

ROS1重排在晚期肺腺癌中的发生率分别为48.4%、6.4%、3.14%^[12]。肺癌病患基因检测有助于个体的靶向治疗指导。

2.4 影像学结果

47例患者住院期间行头颅影像学，其中7例患者头颅核磁报未见明显强化灶，8例患者表现为缺血性脑实质改变、多发性腔梗、脑萎缩，脱髓鞘改变等，共有20例患者行头颅MRI增强扫描，表现为脑膜增厚、斑片状增强影、线条样或结节等，7例患者报脑膜强化，考虑转移瘤，如图4。无肿瘤病史12例中，增强核磁未见强化灶4例，因此增强MR检查对于早期脑膜癌有一定的漏诊率，因此积极送检脑脊液细胞学可弥补此缺陷，提高早期阳性诊断率，延长患者生存期限。

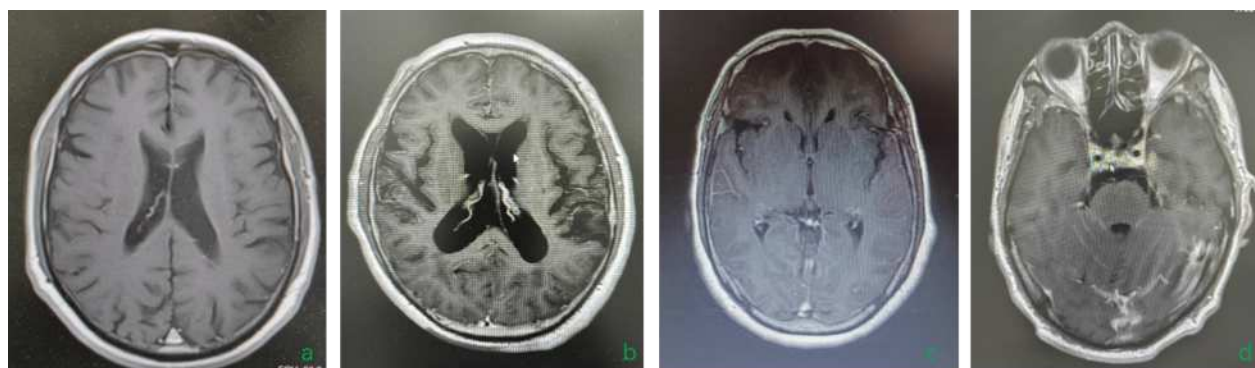


图4: a 男性, 57岁, 头痛两周, 间断性抽搐5天, 右肺中分化腺癌, 周围淋巴结多发转移, 远处转移情况不明, 头颅MRI示脑实质未见明显异常。b 女性, 55岁, 头痛伴体重下降3月, 无肿瘤病史, 入院确诊左腺癌, 软脑膜转移瘤, 双肺多发转移, 纵膈多发淋巴结转移, 左侧第五肋骨转移瘤, 头颅增强MRI示双侧颞顶枕叶软脑膜异常强化灶。c 男性, 70岁, 吸烟30余年, 头晕伴定向不能20余天, 右上肺腺癌, 头颅增强MRI示脑膜异常强化。d 女性, 62岁, 无明显诱因下出现咳嗽, 右肺腺癌, 淋巴结转移, 骨转移, 脑膜转移, 头颅增强MRI示脑膜异常强化。

3 讨论

肺癌转移致脑膜癌病临床表现复杂, 缺乏特异性, 除原发灶的症状外, 神经系统表现最常见的为颅内压升高, 可为头痛、恶心、呕吐、抽搐、腰背痛、根性神经痛、感觉异常、步态障碍等^[6], 头颅影像学检查是神经系统疾病重要的检查方法, 具有较高的阳性率, 但 MC 时由于肿瘤细胞在脑膜、血管浸润, 并不一定形成实质性肿块^[2], 神经影像学检查特异性较低, 增强扫描阳性率亦不高, 可表现为非特异性的硬脑膜、蛛网膜强化, 脑积水伴或不伴脑膜强化^[3]。因此送检脑脊液细胞学可弥补这一缺憾。本研究 46 例患者均有不同程度的颅内压升高症状。其中 12 例无肿瘤病史, 均以头痛为首发症状就诊, 因此以头痛恶心伴神经损害及脑膜刺激征, 即使 CT、MRI 无明显异常, 也要积极查脑脊液, 尤其是脑脊液细胞学以排除脑膜癌病的可能^[4-5]。在临床工作中 MC 易于脑膜炎混淆, MC 细胞数轻度升高, 以激活单核细胞为主, 结核性脑膜炎细胞数中度升高, 以淋巴、单核、中性混合性细胞为主, 偶伴有异型淋巴细胞, 因此仔细辨认异型淋巴细胞和肿瘤细胞非常重要, 需有丰富经验的技师仔细阅读片, 甚至需要二次腰穿重复送检脑脊液细胞学, 以增加阳性检出率。

本组患者脑脊液细胞学均检出异型细胞, 高于文献报道 95%。另有文献报道, 脑膜癌病中, 原发病灶常来源于肺癌、乳腺癌等, 其中肺癌占比 56.7%^[9], Hammerer 等报道大约 60%–70% 的肺癌患者最终会出现脑膜转移^[7], Takahashi 等报道 5% 的肺癌以神经系统症状首发, 尤以腺癌和小细胞肺癌常见^[8]。本研究中 55 例脑膜癌病患者, 肺腺癌 48 例, 小细胞肺癌 3 例, 鳞癌 4 例, 因此病患如有头痛、呕吐等中枢神经系统症状时, 首先要腰椎穿刺查脑脊液, 尤其是年龄大于 50 岁的患者, 重点关注脑脊液中是否有异形细胞(激活淋巴细胞或者是肿瘤细胞), 首先确认是否是肿瘤细胞, 如果是, 可根据细胞形态特点, 首先判断是否是肺来源恶性肿瘤, 肺来源的恶性肿瘤与其他如淋巴瘤, 黑色素瘤, 白血病, 脑部原发肿瘤等的形态有本质的区别, 如果是肺恶性肿瘤, 可根据形态判断是肺腺癌或者肺鳞癌或者是肺小细胞癌等, 当然我们不能轻率下结论, 应积极告知临床, 提醒其积极寻找原发灶, 这一点脑脊液细胞学在原发灶不明时更有特殊意义。

肺癌主要分为非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌

(SCLC), NSCLC 占有肺癌 80%, 可以分为不同的组织学类型, 主要包括腺癌 ($\geq 40\%$) 和鳞癌 (30%), 以及较为少见的大细胞癌 (LCC) (10%)^[13]。肿瘤的鉴别诊断常常运用免疫组化的方法来实现。脑脊液细胞学联合免疫细胞化学检测上皮膜抗原 (EMA), 细胞角蛋白 20 (CK20), 癌胚抗原 (CEA), 新天冬氨酸蛋白酶 A (NapsinA), 甲状腺转录因子 (TTF-1), 细胞角蛋白 7 (CK7), 这 6 种肿瘤标记物在脑脊液中的定位表达, 也可为寻找 MC 原发灶提供依据^[16]。其中肺腺癌的典型标志物为 TTF-1、Napsin A, 肺鳞癌的标志物为 CK5/6, P40 或 P63, 小细胞癌的标志物为 CD56、Syno、CgA、INSM1、TTF-1、CK、Ki-67^[14]。

本研究中 55 例有 20 例行基因检测, 其中 EGFR 突变阳性 13 例, EGFR 突变患者更易发生脑膜转移, 脑膜转移发生率约为 9%^[10]。通常小细胞肺癌突变类型差异较大, 目前极少适用靶向药物, 所以通常不建议基因检测。而非小细胞肺癌 (腺癌、鳞癌、大细胞神经内分泌癌) 的 I 期、II 期、III 期一般建议进行常见基因检测, 例如 EGFR 及 ALK 等^[15]。基因检测在晚期非小细胞肺癌中的应用, 尤其是在驱动基因变异发生率较高的肺腺癌中, 是无可争议的必然环节, 小细胞肺癌 (SCLC) 首诊脑转移发生率约为 18%, 处于广泛期的患者确诊 2 年后累及脑转移率可高达 65%–80%, 预后不良^[11]。此类患者对传统全脑放射治疗 (WBRT) 不敏感, 首选放射治疗。

综上所述, 脑脊液细胞学在肺癌致脑膜癌病中的诊断科提供直接的证据, 血清及肿瘤标志物是肺癌致脑膜癌病的重要检测手段, 头颅核磁是可靠的依据, 而脑脊液细胞学是诊断脑膜癌病的金标准, 因此做好脑脊液细胞学寻找异型细胞能尽早查找原发灶, 尽快治疗以延长病人的生存期。

参考文献:

- [1] 高乃升, 信涛. 肺癌脑膜转移癌诊疗的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(07): 517–523.
- [2] 高巍, 李卓, 王雷明等. 薄层离心脑脊液肿瘤细胞学阳性 85 例临床病理分析 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(12): 945–949.
- [3] 欧阳汉, 周纯武, 张红梅. 肺癌脑转移的 MRI 特点 [J]. 中华肿瘤杂志, 2004(05): 62–65.
- [4] 吴金春, 李斌. 脑脊液相关诊治在肺癌脑膜转移的应用和前景 [J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2020, 03(03): 172–185.

[5] 郑昆文, 陈中丽, 等. 脑膜癌的脑脊液细胞学诊断相关因素分析 [J]. 中国综合临床, 2014, 30(06): 616-618.

[6] 张弥兰, 马伟锋, 高鑫雅, 等. 脑膜癌病患者临床特征及预后分析 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(16): 1154-1159.

[7] Tadepalli S, Coleman T, Hackett LA, et al. Carcinomatous meningitis: the natural history of successfully treated metastatic bladder cancer [J]. Case Rep Oncol, 2011, 4(2): 406-412.

[8] Gajjar A, Fouladi M, Walter AW, et al. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(6): 1825-1828.

[9] 刘晓丽, 卢佳睿, 薛梦, 等. 97例脑膜癌病患者临床特征及脑脊液生化和细胞学指标分析 [J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(06): 609-614.

[10] 商宏伟, 马光耀, 孙盛斌. 肺癌脑转移患者脑脊液 ctDNA 样本 EGFR-T790M 突变分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 959-960.

[11] Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, et al. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and

laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias [J]. J Neurooncol, 1990, 9(3): 225-229.

[12] 秦樱, 徐兴祥. 肺癌驱动基因检测研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(08): 1563-1566.

[13] 闻敏, 方申存, 李红, 等. 非小细胞肺癌软脑膜转移的临床特征及磁共振影像分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2024, 22(03): 5-8.

[14] 龙洁. 肺腺癌合并脑膜转移患者脑脊液蛋白浓度与总生存期的关系 [D]. 南昌大学. 2023.000343.

[15] 高乃升, 滕冲, 范承娟, 等. 探索提高肺癌脑膜转移脑脊液细胞学病理检测阳性率的方法及影响因素 [J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(11): 789-796.

[16] 高标, 李相磊, 马春燕, 等. 脑膜癌病患者的脑脊液细胞学与免疫组化诊断价值分析 [J]. 实验与检验医学, 2020, 38(05): 1020-1023.

作者简介:

刘晓丽 (1987—), 女, 汉族, 籍贯: 山西省介休市, 硕士, 单位: 空军军医大学第二附属医院, 中级助理研究员, 研究方向: 脑脊液细胞学在中枢神经系统疾病中的应用。

基金项目:

国家自然科学基金面上项目 (项目编号: 82171339)。