

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.038

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.038

分泌型脑膜瘤 5 例临床病理分析

张立英¹, 祁晓莉¹, 许春伟²

(1. 首都医科大学大兴教学医院病理科, 北京 102600; 2. 福建省肿瘤医院病理科, 福州 350014)

[摘要] 探讨分泌型脑膜瘤(secretory meningioma, SM)的临床病理学特点、免疫表型、鉴别诊断、治疗及预后。回顾性分析5例SM患者的临床病理资料, 观察其病理形态学特征、组织化学PAS染色及免疫表型特点。5例患者中, 男性3例, 女性2例, 年龄为30~74(平均51.4)岁。发生在小脑蚓部1例, 右额颞部1例, 前颅窝底部、右大脑镰部多发占位1例, 左、右大脑镰旁各1例。光镜下可见肿瘤细胞圆形或卵圆形, 漩涡状排列, 细胞大小比较一致, 胞质丰富淡染, 界限不清; 肿瘤细胞核较大, 圆形或卵圆形, 核膜清晰, 部分细胞核染色质边集, 核分裂象少见; 部分区域肿瘤细胞胞质内可见大小不等、单个或成簇分布的嗜酸性包涵体, 包涵体周围有明显空晕。嗜酸性包涵体PAS染色阳性, 免疫组织化学染色结果显示全部病例肿瘤细胞EMA、Vimentin、PR阳性、嗜酸性包涵体及少量周围细胞CK-pan(AE1/AE3)、CEA呈阳性, S-100、CD34、GFAP、Oligo-2均阴性, Ki-67增殖指数1%~3%。5例病理诊断均为SM, WHO I级。术后随访20~120(平均67.8)个月, 均未见复发或转移。SM十分少见, 具有独特的病理形态学特征及免疫表型, 临床分期比较低, 预后较好。

[关键词] 脑膜瘤; 分泌型; 嗜酸性包涵体; 病理诊断

Clinicopathological analysis of 5 cases of secretory meningioma

ZHANG Liying¹, QI Xiaoli¹, XU Chunwei²

(1. Department of Pathology, Daxing Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 102600;

2. Department of Pathology, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract To investigate the clinicopathological features, immunophenotype, differential diagnosis, treatment and prognosis of secretory meningioma (SM). The clinical and pathological data of 5 patients with SM were retrospectively analyzed, and their pathomorphological features, PAS histochemical staining and immunophenotypic features were observed. Among the 5 patients, 3 were male and 2 were female, aged from 30 to 74 (51.4 on average) years old. There was 1 case that occurred in cerebellar vermis, 1 case in the right frontotemporal region, 1 case in multiple lesions at the bottom of anterior cranial fossa and in the right cerebral falx, and 1 case in the left and right cerebral falx respectively. Under the light microscope, the tumor cells were round or oval, arranged in a

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-19

通信作者 (Corresponding author): 祁晓莉, Email: qxl1965@163.com

spiral shape, with relatively consistent cell sizes, rich and lightly stained cytoplasm, and unclear boundaries; the tumor cell nucleus was large, round or oval, with clear nuclear membrane, some nuclear chromatin on the edge and rare mitotic figures. In some areas, eosinophilic inclusions of varying sizes, single or cluster distributed could be seen in the cytoplasm of tumor cells, and there was a clear halo around the eosinophilic inclusions. The eosinophilic inclusions were positive for PAS staining. Immunohistochemical staining showed that all cases were positive of EMA, Vimentin, and PR in the tumor cells; CK-pan (AE1/AE3) and CEA showed positivity in eosinophilic inclusions and some tumor cells around them; S-100, CD34, GFAP, Oligo-2 were all negative and Ki-67 proliferation index was about 1%–3%. The pathological diagnosis of all these 5 cases was SM, grade I, based on the 2016 World Health Organization criteria of Central Nervous System Tumor. After follow-up for 20 to 120 months (67.8 months on average), there was no recurrence or metastasis. SM is very rare, with unique pathological morphological features and immunophenotype, low clinical stage, and good prognosis.

Keywords meningioma; secretory type; eosinophilic inclusions; pathological diagnosis

分泌型脑膜瘤(secretory meningioma, SM)是一种罕见的颅内脑膜瘤亚型,国内外报道均比较少^[1-2]。1986年Alguacil-Garcia等^[1]首次提出了“分泌型脑膜瘤”的概念,描述了其免疫组织化学特点和超微结构特征。1993年WHO中枢神经系统肿瘤分类将其正式列为脑膜瘤新亚型^[3]。2016版WHO中枢神经系统肿瘤分类中仍将其归类为WHO I级的良性脑膜瘤类型之一^[4]。因其少见,本文总结分析5例分泌型膜瘤患者的临床与病理特点,以求进一步提高对本肿瘤的认识。

1 临床资料

收集首都医科大学大兴教学医院2010年1月至2018年12月经病理确诊为SM的病例5例。其中男性3例,女性2例,年龄为30~74(平均51.4)岁。5例患者的临床表现、影像学等资料详见表1及图1。

送检标本经10%中性甲醛固定,常规取材、脱水、石蜡包埋,4 μm切片,HE染色,显微镜下观察。行PAS组织化学染色,试剂购自中国珠海贝索生物技术有限公司。行免疫组织化学EnVision二步法染色,所用抗体包括CK-pan(AE1/AE3)、EMA、Vimentin、S-100、PR、CEA、CD34、GFAP、Oligo-2及Ki-67。一抗和试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,按产品说明书操作。PBS代替一抗作为阴性对照。

1.1 肉眼观

5例病例送检均为灰白灰红色不整形或较破碎

组织一堆,大小分别为4.0 cm × 3.0 cm × 2.5 cm, 6.0 cm × 5.0 cm × 1.5 cm, 4.0 cm × 3.0 cm × 2.0 cm, 3.0 cm × 3.0 cm × 2.0 cm, 4.5 cm × 3.5 cm × 2.0 cm, 切开切面灰白灰红色,部分病例局灶灰黄色或灰褐色,实性质中或局部偏软鱼肉状。

1.2 镜下观、组织化学染色及免疫表型

光镜下:可见肿瘤细胞圆形或卵圆形,漩涡状排列,细胞大小比较一致,胞质丰富淡染,界限不清;肿瘤细胞核较大,圆形或卵圆形,核膜清晰,部分细胞核染色质边集,可见中空的核内窗,核分裂象少见;部分区域肿瘤细胞胞质内可见大小不等、单个或成簇分布的嗜酸性包涵体,包涵体周围有明显空晕(图2)。嗜酸性包涵体PAS染色呈阳性(图3),EMA(图4)、Vimentin(图5)肿瘤细胞及包涵体阳性,PR(图6)肿瘤细胞阳性,CK-pan(AE1/AE3)(图7)、CEA(图8)包涵体及周围少量细胞均呈阳性,S-100、CD34、GFAP、Oligo-2均阴性,Ki-67增殖指数1%~3%(图9)。

1.3 病理诊断

5例病理诊断均为SM,WHO I级。其中例1局部细胞密度高,生长较活跃,核分裂象2~3个/10高倍视野(high-power field, HPF)。

1.4 治疗与随访

5例患者术后定期随访,包括门诊影像学复查及电话随访,随访时间20~120(平均67.8)个月,均未见复发及转移,目前状态良好。

表1 5例SM临床资料

Table 1 Clinical datas of these 5 cases of secretory meningioma

病例	年龄/岁	性别	主要临床症状	发生部位/病灶数量	血清CEA/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	头颅CT/MRI表现	术中所见	术后随访时/月
1	54	女	头痛头晕 5 d, 额部为著, 频繁非喷射性呕吐 3 d	小脑蚓部/单发	10.6	MRI示右侧小脑中线结构区见约25 mm × 30 mm × 24 mm稍长T ₁ 稍长T ₂ 信号为主混杂信号, 边缘为主明显不均匀强化, 第IV脑室受压变形	肿瘤位于后颅窝, 基底广泛, 位于小脑幕、窦汇及小脑镰交界区, 呈椭圆形, 大小约3.5 cm × 3.0 cm × 3.0 cm, 灰白色, 鱼肉状、质地较硬韧, 血供丰富, 与小脑半球及蚓部粘连紧密	120
2	30	男	无明显诱因出现头晕2个月, 多体位改变时出现	右额颞部/单发	18.2	CT+平扫示右侧额颞部见56 mm × 77 mm肿块影, 周围见低密度影, 邻近脑实质及右侧侧脑室受压, 中线结构左移	肿瘤位于右侧额颞部, 大小约7.0 cm × 7.0 cm × 6.5 cm, 类圆形, 灰红色、鱼肉状、质地韧, 血供极丰富, 基底位于蝶骨嵴, 深部靠近颈内动脉及脑干少许肿瘤残留	87
3	53	男	嗅觉丧失 8年, 右侧口角流涎 1个月余	前颅窝底部、左侧海绵窦、右大脑镰旁/多发	2.35	MRI示前颅窝底部中央稍偏左侧颅内脑外、左侧海绵窦及大脑镰右侧可见半圆形稍长T ₁ 稍长T ₂ 信号影, 大小为36 mm × 17 mm × 30 mm、17 mm × 19 mm × 12 mm及13 mm × 8 mm × 11 mm, 增强扫描可见中度均匀强化, 局部可见脑膜尾征, 邻近脑组织受压推挤移位	额部凸面肿瘤1个, 大小约0.5 cm × 0.5 cm × 0.5 cm; 前颅底肿瘤, 大小约4 cm × 4 cm × 3 cm, 质稍韧, 乳白色, 血运中等, 基底位于前颅底硬脑膜, 与周围脑组织及嗅神经粘连紧密; 右侧镰旁肿瘤1个, 大小约1.5 cm × 2 cm × 2 cm, 质稍韧, 乳白色, 血运中等, 基底位于大脑镰, 与周围脑组织粘连紧密	67
4	46	女	间断头痛 2年, 为额部胀痛, 多劳累后出现, 每月发作1~2次, 每次持续约1 h后可自行缓解	左大脑镰旁/单发	0.98	MRI示额部颅板下大脑镰左旁见约28 mm × 25 mm × 33 mm稍长T ₁ 稍长T ₂ 信号肿块, 增强扫描呈明显均匀强化, 边界清, 与邻近脑膜、上矢状窦关系密切, 局部中线结构稍右移	肿瘤位于左侧额部大脑镰旁, 大小约3 cm × 3 cm × 3 cm, 球形, 鱼肉状, 质稍软, 灰红色, 血运丰富, 基底位于凸面硬脑膜及大脑镰, 与周围脑组织略粘连	45
5	74	男	头部胀痛 3年, 左侧肢体无力 10余天	右大脑镰旁/单发	8.8	MRI示右侧顶部大脑镰旁见约28 mm × 39 mm × 43 mm长T ₁ 稍长T ₂ 信号占位, 增强扫描呈稍不均匀明显强化, 病灶边界清, 与邻近大脑镰分界不清, 邻近脑室受压(图1)	肿瘤大小约5 cm × 5 cm × 4.5 cm, 椭圆形, 质硬韧, 乳白色, 血运中等, 基底位于大脑镰, 周围与脑组织粘连紧密	20



图1 MRI示例5右侧顶部大脑镰旁见长 T_1 稍长 T_2 信号占位, 增强扫描呈稍不均匀明显强化, 病灶边界清, 与邻近大脑镰交界不清, 邻近侧脑室受压(上图: 矢状位, 黑色箭头所指; 下图: 冠状位, 黑色箭头所指)

Figure 1 MRI shows a long T_1 and a slightly longer T_2 signal lesion by the right top of the cerebral falx. The enhancement scan shows slightly uneven and markedly strengthened signal. The boundary of the lesion is clear, but is not clear from the adjacent cerebral falx, and the adjacent lateral ventricle is compressed (above: Sagittal position, black arrow; below: Coronal position, black arrow)

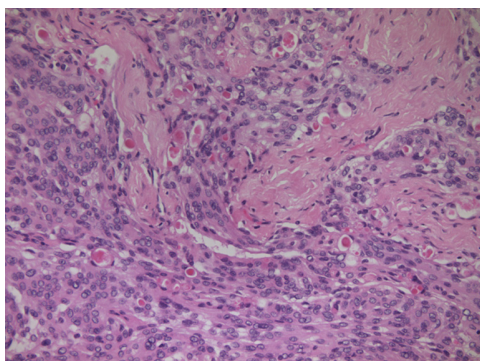


图2 肿瘤细胞呈漩涡状排列, 部分区域肿瘤细胞胞质内可见大小不等、单个或成簇分布的嗜酸性包涵体, 周围有明显空晕(HE, $\times 200$)

Figure 2 Tumor cells are arranged in a spiral shape, and in some areas, varying sized eosinophilic inclusions, single or cluster distributed, can be seen in the cytoplasm of the tumor cells, and there are obvious halos around them (HE, $\times 200$)

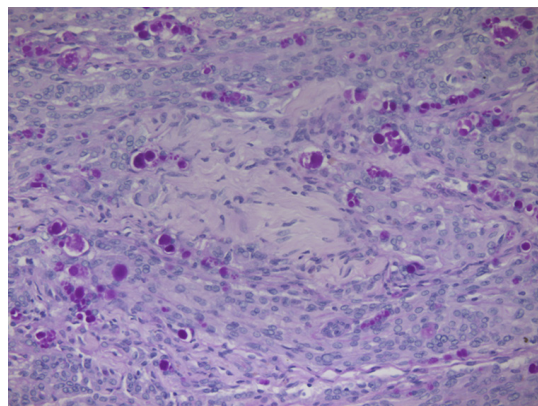


图3 PAS染色显示嗜酸性包涵体阳性($\times 200$)

Figure 3 PAS staining for eosinophilic inclusions is positive ($\times 200$)

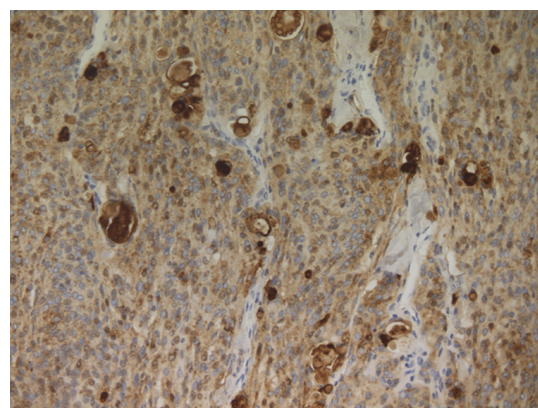


图4 肿瘤细胞及嗜酸性包涵体EMA阳性(EnVision, $\times 200$)

Figure 4 EMA protein shows positivity in tumor cells and eosinophilic inclusions (EnVision, $\times 200$)

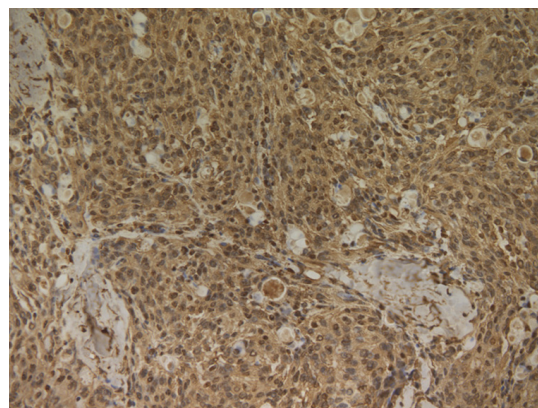


图5 肿瘤细胞及嗜酸性包涵体Vimentin阳性(EnVision, $\times 200$)

Figure 5 Vimentin protein shows positivity in tumor cells and eosinophilic inclusions (EnVision, $\times 200$)

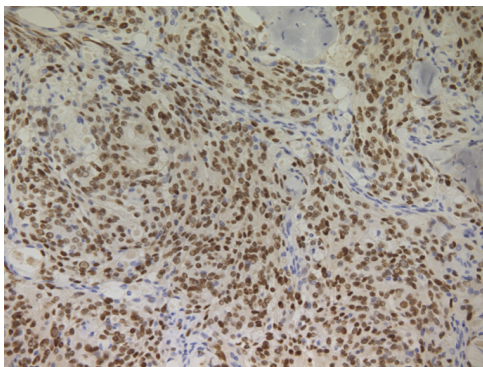


图6 肿瘤细胞PR阳性(EnVision, × 200)

Figure 6 PR protein shows positivity in tumor cells (EnVision, × 200)

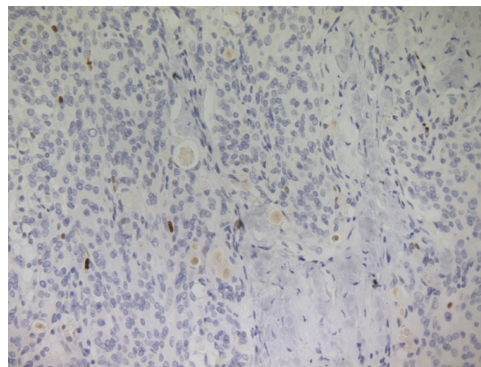


图9 肿瘤细胞Ki-67增殖指数1~3% (EnVision, × 200)

Figure 9 Ki-67 index is 1%~3% in tumor cells (EnVision, × 200)

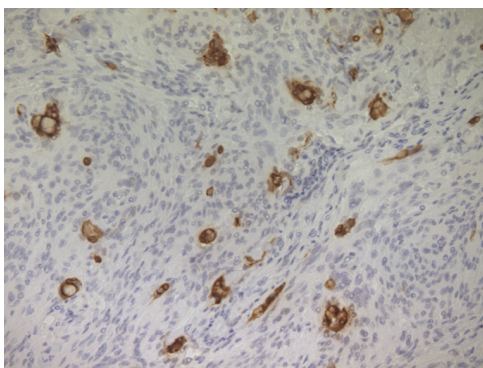


图7 嗜酸性包涵体及部分周围肿瘤细胞CK-pan(AE1/AE3)阳性(EnVision, × 200)

Figure 7 CK-pan (AE1/AE3) protein shows positivity in eosinophilic inclusions and some surrounding tumor cells (EnVision, × 200)

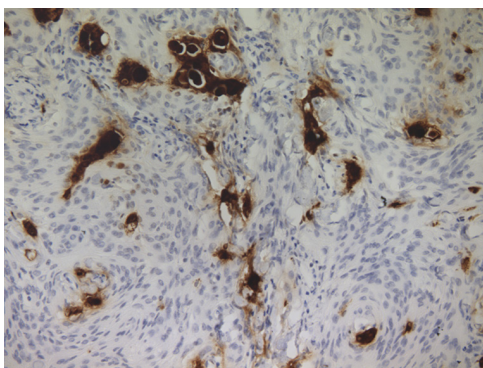


图8 嗜酸性包涵体及部分周围肿瘤细胞CEA阳性(EnVision, × 200)

Figure 8 CEA protein shows positivity in eosinophilic inclusions and some surrounding tumor cells (EnVision, × 200)

2 讨论

脑膜瘤约占所有颅内新发肿瘤的30%^[5], 而SM是一类少见的颅内脑膜瘤亚型, 其发生率约占脑膜瘤的1.2%^[2]。绝大部分为惰性, 生存周期较长, 复发率低, 预后比较好。但是也有SM伴骨浸润及眼眶扩散的个案报道^[6]。临床上通常以神经系统症状为主, 多以头晕、头痛、抽搐、嗅觉减退或丧失为首发症状, 或者以有或没有先兆的转化性偏头痛或慢性中耳炎发病^[7-8]。SM主要发生于前颅窝大脑凸面(特别是额部), 其次为颅底、蝶骨嵴、矢状窦旁、大脑镰旁及小脑幕。本组病例的发生部位也以前颅窝多见, 仅有1例发生在小脑蚓部。文献[2]报道SM女性明显多于男性, 认为SM有明显的女性多发性倾向, SM在女性的高发性可能与该肿瘤激素受体特别是PR的高表达存在相关性。本组病例中3例男性, 2例女性, 但是所有病例中PR均呈高表达, 也提示该肿瘤可能与激素受体具有相关性的特点。

影像学显示脑膜瘤周围可出现脑水肿, 分泌性脑膜瘤肿瘤周围水肿更为严重^[2,6]。由于肿瘤周围水肿程度不同, 放射学影像可与侵袭性肿瘤混淆。关于肿瘤周围水肿的发生机制, Tao等^[2]认为肿瘤生长在颅底位置是唯一与更严重的肿瘤周围脑水肿相关的独立危险因素。本组病例中例1和例2瘤周有水腫, 其余3例没有此影像学表现, 这可能与肿瘤发生部位及瘤体巨大有关。

SM具有独特的形态学特点, 表现为肿瘤细胞的分泌性上皮分化。在脑膜上皮型脑膜瘤的背景上出现大小不等、单个或成簇的细胞质内嗜酸性

包涵体, 也称“假砂粒体”, PAS染色阳性。免疫组织化学Vimentin、EMA、PR、CEA、CK阳性, 并且患者血清中CEA常常明显升高^[9]。Taraszewska等^[8]通过免疫组织化学法研究了4种凝集素(PNA、SBA、Con A和DBA)在SM中的表达情况, 发现大部分嗜酸性包涵体和周围的肿瘤细胞PNA和SBA明显阳性, Con A、DBA在嗜酸性包涵体中分别呈不规则阳性或很少阳性, 支持肿瘤细胞糖基化改变的独特上皮和分泌转化特点。本组病例肿瘤细胞Vimentin、EMA、PR均呈阳性, CEA、CK-pan嗜酸性包涵体及周围细胞呈阳性, 有3例术前血清CEA水平升高, PAS染色及免疫组织化学CEA阳性也证实了嗜酸性包涵体为糖蛋白的本质。

分子遗传学方面, 良性脑膜瘤最常见22q染色体杂合子丢失^[11], 约60%脑膜瘤患者存在22q12.2等位基因丢失, 这是一个编码NF2基因区域。NF2基因表达Merlin蛋白, Merlin蛋白在细胞膜与细胞骨架的联结中起调节作用, 而细胞骨架蛋白则参与多种细胞活动, 决定和改变细胞形状、运动、细胞分化、细胞与细胞间的信息交换和细胞内环境等。但是Christian等^[12]研究发现少于1%的SM存在NF2基因的突变或Merlin蛋白表达缺失。KLF4是一种转录因子, 近年被确定为良性分泌性脑膜瘤中最常见的突变基因之一^[13]。Reuss等^[14]发现SM存在KLF4 K409Q和TRAF WD40的突变, 其中KLF4突变仅在分泌性脑膜瘤中可见, 但TRAF7突变在非分泌性脑膜瘤中也可观察到(7/89, 8%)。KLF4和TRAF7突变与NF2突变互斥。Ruiz等^[15]报道了2例分泌性脑膜瘤, 其中1例与胶质母细胞瘤碰撞, 另1例与间变性星形细胞瘤碰撞, SM成分均存在KLF4基因K409Q突变, 而二者的胶质瘤成分均不存在KLF4基因突变。KLF4在间变型脑膜瘤干样细胞中表达下调, 可能在脑膜瘤恶性进展过程中起作用, 影响细胞凋亡、增殖、侵袭和细胞周期^[13]。

鉴别诊断: 1) 首先, SM需要与其他类型脑膜瘤如脑膜上皮细胞型脑膜瘤、微囊型脑膜瘤、透明细胞型脑膜瘤、横纹肌样型脑膜瘤等鉴别, 其他类型脑膜瘤肿瘤细胞质内看不到嗜酸性包涵体, 这也是SM最独特的形态学特征。2) 部分SM影像学上瘤周可见水肿, 需要与胶质瘤鉴别。SM的EMA、CEA、CK染色多呈阳性, GFAP染色阴性, 而胶质瘤则相反, 有助于将二者鉴别开。3) SM还要与转移癌鉴别: SM漩涡状排列结构需要与转移性鳞状细胞癌鉴别, 出现腺样分化则需要与转移性腺癌鉴别, 转移癌临床上多有原发灶, 光镜下转移癌细胞大小不等、异型性明显、核分裂

多见, 而SM形态上类似上皮细胞型脑膜瘤, 细胞大小形态较一致, 可以见到大小不等、单个或成簇分布的嗜酸性包涵体, 免疫组织化学及特殊染色也是重要的鉴别方法。

SM属于低复发和低进展危险性的脑膜瘤之一, 预后较好。嗜酸性包涵体的出现是该肿瘤的重要的形态学诊断依据。肿瘤位于颅底和肿瘤大小 ≥ 3.5 cm与短期预后差显著相关, 肿瘤位于颅底与长期预后差的风险增加显著相关^[2]。分泌型脑膜瘤首选的治疗方法是手术切除, 肿瘤全部切除的预后要好于次全切除, 肿瘤位于颅底和肿瘤大小 ≥ 3.5 cm是非大体全切除的独立危险因素, 由于肿瘤瘤体大、瘤周水肿和关键的神经血管结构包裹, 对颅底分泌型脑膜瘤的显微外科手术治疗仍然是一个艰巨的挑战^[2,6]。监测血清中CEA的水平在分泌型脑膜瘤术后随访中具有实用价值, 有助于早期发现肿瘤复发, 尤其是肿瘤未全切除并伴有瘤周水肿者^[9]。本组病例手术后症状明显好转, 随访20~120(平均67.8)个月, 均未见复发或转移。术后虽未检测CEA的水平, 尤其是第2例有瘤周水肿, 并且由于瘤体巨大并接近大血管和神经干未能彻底切除, 但随访20个月亦未见复发, 存活至今。

参考文献

1. Alguacil-Garcia A, Pettigrew NM, Sima AA. Secretory meningioma. A distinct subtype of meningioma[J]. Am J Surg Pathol, 1986, 10(2): 102-111.
2. Tao X, Wang K, Dong J, et al. Clinical features, surgical management, and prognostic factors of secretory meningiomas: a single-center case series of 149 patients[J]. J Neurooncol, 2018, 136(3): 515-522.
3. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumors of the central nervous system[M]. 2nd ed. Berlin: Springer, 1993:35.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathologica, 2016, 131(6): 803-820.
5. Laudicella R, Albano D, Annunziata S, et al. Theragnostic use of radiolabelled dota-peptides in meningioma: from clinical demand to future applications[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): 1412.
6. Kálovits F, Takáts L, Somogyi K, et al. Secretory meningioma with bone infiltration and orbital spreading[J]. Ideggyogy Sz, 2019, 72(3/4): 141-144.
7. Evans RW, Timm JS, Baskin DS. A left frontal secretory meningioma can mimic transformed migraine with and without aura[J]. Headache,

- 2015, 55(6): 849-852.
8. Marcelissen TA, de Bondt RB, Lammens M, et al. Primary temporal bone secretory meningioma presenting as chronic otitis media[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2008, 265(7): 843-846.
 9. Tyagi R, Vasishtha RK, Kakkar N, et al. Secretory meningioma: a diagnostic pitfall[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2014, 57(2): 183-186.
 10. Taraszewska A, Matyja E. Secretory meningiomas: immunohistochemical pattern of lectin and ultrastructure of pseudopsammoma bodies[J]. Folia Neuropathol, 2014, 52(2): 141-150.
 11. Gutmann DH, Donahoe J, Perry A, et al. Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas[J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(10): 1495-1500.
 12. Hartmann C, Sieberns J, Gehlhaar C, et al. NF2 mutations in secretory and other rare variants of meningioma[J]. Brain Pathology, 2006, 16(1): 15-19.
 13. Tang H, Zhu H, Wang X, et al. KLF4 is a tumor suppressor in anaplastic meningioma stem-like cells and human meningiomas[J]. J Mol Cell Biol, 2017, 9(4): 315-324.
 14. Reuss DE, Piro RM, Jones DT, et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations[J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(3): 351-358.
 15. Ruiz J, Capilla E, Díaz JF, et al. Secretory meningioma with KLF4 K409Q mutation in collision with glioma[J]. Clin Neuropathol, 2015, 34(6): 322-329.

本文引用: 张立英, 祁晓莉, 许春伟. 分泌型脑膜瘤5例临床病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1220-1226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.038

Cite this article as: ZHANG Liying, QI Xiaoli, XU Chunwei. Clinicopathological analysis of 5 cases of secretory meningioma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(5): 1220-1226. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.038