

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.002

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.002

## 43 例肺微小脑膜瘤样结节的临床病理分析

秦积龙<sup>1</sup>, 陈真伟<sup>2</sup>, 邓宇<sup>3</sup>, 林喜娜<sup>1</sup>, 顾霞<sup>1</sup>, 何萍<sup>1</sup>

(1. 广州医科大学附属第一医院病理科, 广州 510120; 2. 浙江大学金华医院/金华市中心医院病理科, 浙江 金华 321000; 3. 广州医科大学附属第一医院放射科, 广州 510120)

**[摘要]** 目的: 探讨肺微小脑膜瘤样结节(minute pulmonary meningothelial-like nodules, MPMN)的临床病理特征、诊断及鉴别诊断。方法: 纳入2017年12月至2019年12月广州医科大学附属第一医院的43例MPMN患者, 进行常规HE染色及免疫组织化学染色, 总结临床病理特征。结果: 在同期8 034例肺切除标本中, 共发现43例MPMN, 男5例, 女38例, 男女比例1:7.6; 年龄41~77(中位数60)岁。35例(81.3%)伴发肺腺癌, 5例(11.6%)伴发肺非典型腺瘤样增生, 3例(6.9%)伴发肺良性病变, 分别为肺大泡、肺动静脉瘘、间质性肺炎。病灶直径为0.5~7.0(平均2.2) mm。大于3 mm的病变CT表现为磨玻璃样结节, 而小于3 mm病灶CT表现不明显。组织学表现为上皮样细胞及短梭形细胞呈巢状、漩涡状排列, 核卵圆形, 核仁不明显, 可见核内包涵体。细胞均弥漫表达生长抑素受体2a(somatostatin receptor-2a, SSTR2a)、波形蛋白、孕激素受体及上皮膜抗原。结论: MPMN好发于老年女性, 大部分病例常伴发肺腺癌, 组织形态及免疫组织化学表型与脑膜瘤相似, 免疫组织化学标志物SSTR2a、波形蛋白、孕激素受体、上皮膜抗原阳性支持该诊断。

**[关键词]** 肺; 良性病变; 微小脑膜瘤样结节; 生长抑素受体2a

## Minute pulmonary meningothelial-like nodule: A clinicopathological analysis of 43 cases

QIN Jilong<sup>1</sup>, CHEN Zhenwei<sup>2</sup>, DENG Yu<sup>3</sup>, LIN Xina<sup>1</sup>, GU Xia<sup>1</sup>, HE Ping<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120; 2. Department of Pathology, Jinhua Municipal Central Hospital/Jinhua Hospital of Zhejiang University, Jinhua Zhejiang 321000; 3. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinicopathological characteristics, diagnosis, and differential diagnosis of minute pulmonary meningothelial-like nodules (MPMN). **Methods:** Forty-three cases of MPMN were collected from December 2017 to December 2019 at the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. All cases were retrospectively studied by hematoxylin and eosin (HE) staining and immunohistochemistry (IHC). The

收稿日期 (Date of reception): 2020-12-31

通信作者 (Corresponding author): 何萍, Email: hp5567@163.com

基金项目 (Foundation item): 广东省基础与应用基础研究基金 (2019A1515011390). This work was supported by Guangdong Provincial Basic and Applied Basic Research Foundation, China (2019A1515011390).

clinicopathological features were reviewed. **Results:** Forty-three MPMNs were identified from 8 034 patients underwent pulmonary resection. There were 5 males and 38 females with a male to female ratio of 1 to 7.6. The age ranged from 41–77 years, with a mean age 60 years. There were 35 cases (81.3%) accompanied with lung adenocarcinoma, 5 cases (11.6%) with atypical adenomatous hyperplasia (AAH), and 3 cases (6.9%) with benign pulmonary lesions, including pulmonary bullae, pulmonary arteriovenous fistula, and interstitial pneumonia. The diameter of lesions ranged from 0.5 to 7 mm, with an average diameter of 2.2 mm. Lesions less than 3 mm were un conspicuous on CT, whereas lesions larger than 3 mm showed ground-glass opacity on CT. Histologically, epithelioid cells and short spindle cells are arranged in a nested or whorls shape, with oval nuclei, intranuclear inclusions and un conspicuous nucleolus. Tumor cells diffusely express somatostatin receptor 2a (SSTR2a), Vimentin, PR, EMA. **Conclusion:** MPMN tends to occur in elderly women, and most cases are often accompanied with lung adenocarcinoma. The histomorphology and immunohistochemical phenotype are similar to meningioma. The positive expression of immunohistochemical markers SSTR2a, Vimentin, PR, EMA would support the diagnosis of MPMN.

**Keywords** lung; benign lesions; minute pulmonary meningothelial-like nodules; somatostatin receptor-2a

肺微小脑膜瘤样结节(minute pulmonary meningothelial-like nodules, MPMN)是一种隐匿、无明显临床症状的间质细胞增生性病变,通常在显微镜下偶然发现,病变为单发或多发,直径多为0.3~6.0 mm<sup>[1]</sup>。MPMN在国内外文献报道较少,现收集43例肺手术标本确诊的MPMN,总结其临床病理及免疫表型特征,以提高对该病的认识水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集广州医科大学附属第一医院病理科2017年12月至2019年12月肺切除标本8 034例,进一步筛选出43例明确诊断为MPMN的病例。所有调取的MPMN病理玻片均经2名高年资病理医师双盲法重新阅片,诊断结果一致。收集分析的临床病理数据包括年龄、性别、临床病史、影像学数据、单个或多个病灶、肿瘤大小、治疗方法,以及伴随诊断。

### 1.2 方法

手术标本均经10%中性福尔马林(4%甲醛)固定,常规脱水,石蜡包埋及切片,采用HE及免疫组织化学SP法染色,于光镜下观察。所用一抗波形蛋白(Vimentin)、生长抑素受体2a(somatostatin receptor-2a, SSTR2a)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、突触素(synaptophysin, Syn)、

嗜铬粒素A(chromogranin A, CgA)、广谱细胞角蛋白(cytokeratin-pan, CKpan)、甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor-1, TTF1)、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、CD56、HMB45、S100及SOX10均购自福州迈新生物技术开发有限公司。选取已知阳性片为阳性对照,以PBS代替一抗为阴性对照,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

## 2 结果

### 2.1 临床及影像学特征

在8 034例肺切除标本中,共发现43例MPMN,发病率为0.53%。其中男5例,女38例,男女比例为1:7.6。年龄41~77(中位数60)岁。MPMN在CT表现为微小磨玻璃样结节,边界欠清,与小静脉伴行,单发或多发,与肺非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、肺原位腺癌、肺微浸润腺癌难以鉴别(图1)。组织标本均为肺手术切除标本,其中肺叶切除21例,肺段切除4例,肺楔形切除18例。35例伴发肺腺癌(81.3%),包括肺浸润性腺癌19例、肺微浸润性腺癌13例、肺原位腺癌3例;5例伴发AAH(11.6%);3例伴发肺良性病变(6.9%),分别为肺大泡、肺动静脉瘘及间质性肺炎。其中38例(88.3%)见单个MPMN,5例(11.6%)见2~3个MPMN。43例合计53个MPMN。病灶直径0.5~7.0(平均2.2)mm,其中0.5~3.0 mm的病灶有46个(86.7%),4~7 mm的病灶有7个(13.2%)。

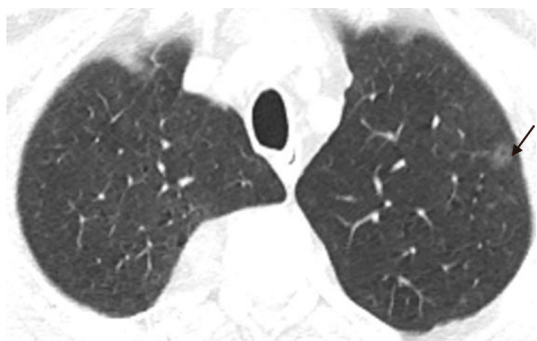


图1 高分辨率CT扫描示: 肺叶胸膜下见磨玻璃样结节(黑色箭头), 最大径7 mm

Figure 1 High-resolution CT scan shows that there is a ground-glass nodule under the pleura of the lung lobe (black arrow), with a maximum diameter of 7 mm

## 2.2 肉眼观

直径为4~7 mm的病灶切面为灰红色, 质软, 界尚清, 与早期肺癌肉眼所见相似。

## 2.3 镜下观

病灶多位于肺周边部, 距离脏层胸膜较近(图2), 小结节多在显微镜下偶然发现。低倍镜下见上皮样或短梭形细胞呈巢状或漩涡状排列(图3), 细胞丰富, 中等大小, 形态温和, 细胞质淡染或嗜酸性, 胞界不清, 核卵圆形, 核染色质细腻, 核仁不明显, 可见核内包涵体(图4), 未见核分裂象。细胞团之间充填丰富的薄壁小血管及少量的胶原纤维, 病变细胞可在肺泡间隔内生长, 显示肺泡间隔增宽, 周围肺泡结构正常, 紧邻脏层胸膜处可见小血管呈簇状增生(图5)。其中1例同时伴发肺浸润性腺癌及肺微瘤型类癌(图6)。

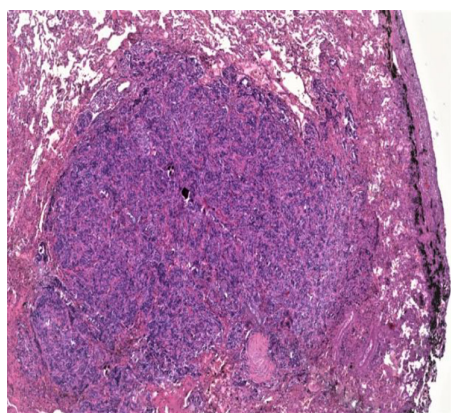


图2 胸膜下见1个实性结节(HE, × 40)

Figure 2 A solid nodule under the pleura (HE, × 40)

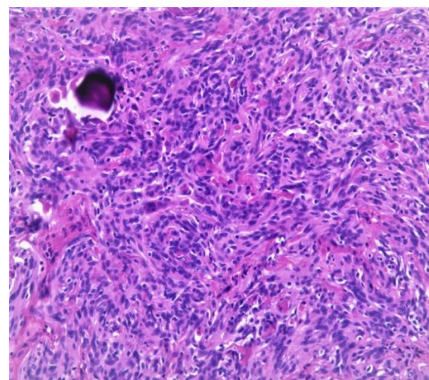


图3 上皮样或短梭形细胞呈漩涡状排列, 可见砂粒体(HE, × 100)

Figure 3 Epithelioid or short spindle cells arranged in whirled pattern, and the psammoma body is visible (HE, × 100)

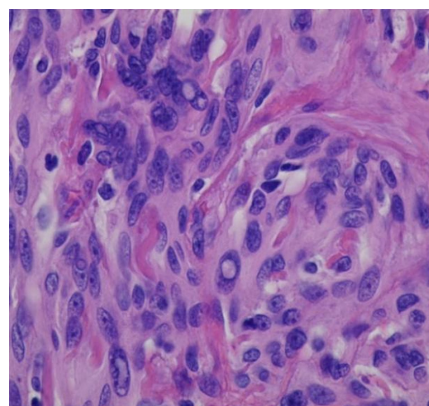


图4 细胞中等大小, 细胞质嗜酸性, 核卵圆形, 可见核内包涵体(HE, × 400)

Figure 4 Medium-sized cells, with eosinophilic cytoplasm, ovoid nuclei, and intranuclear inclusion bodies are visible (HE, × 400)

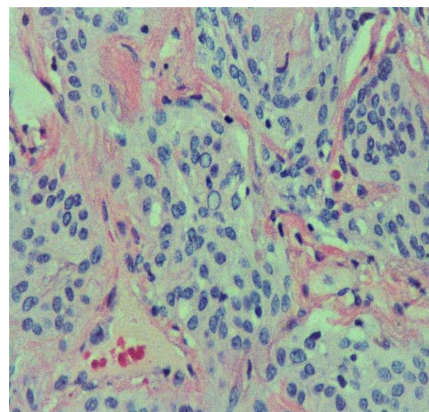


图5 细胞团之间充填丰富的薄壁小血管, 与小静脉伴行(HE, × 200)

Figure 5 Cell clusters are filled with abundant thin-walled small blood vessels, accompanied by small veins (HE, × 200)

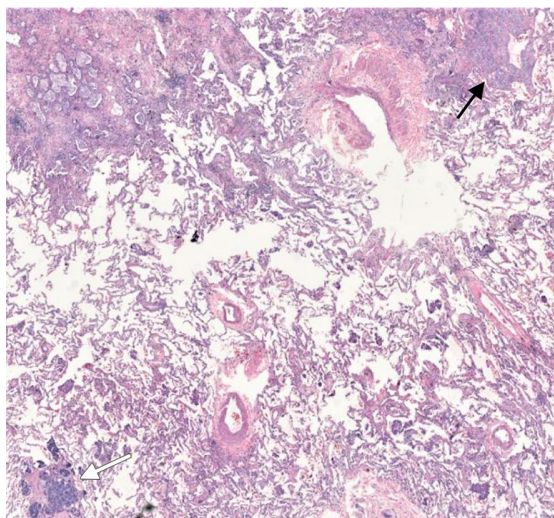


图6 MPMN同时伴发肺微瘤型类癌(白色箭头为肺微瘤型类癌, 黑色箭头为MPMN; HE, ×20)

Figure 6 MPMN accompanied with pulmonary carcinoid tumourlets (white arrow indicates pulmonary carcinoid tumourlets, black arrow indicates MPMN; HE, ×20)

## 2.4 免疫表型

SSTR2a、Vimentin呈弥漫细胞质阳性(43/43)(图7、8), 阳性率为100%; EMA呈中度细胞质阳性(43/43; 图9), 阳性率100%; PR呈弥漫核阳性(43/43; 图10), 阳性率100%; CD56呈弱~中度细胞质阳性(32/43), 阳性率74.4%。而Syn、CgA、CKpan、TTF1、HMB45、SMA、S100及SOX10表达阴性。

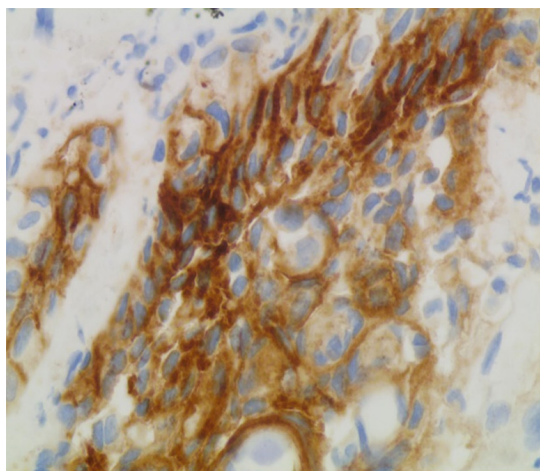


图7 免疫组织化学SSTR2a细胞质阳性(IHC, ×200)  
Figure 7 IHC for SSTR2a, cytoplasmic positive (IHC, ×200)

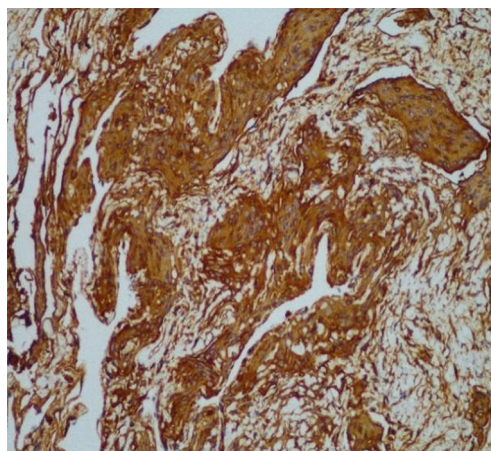


图8 免疫组织化学细胞质Vimentin阳性(IHC, ×100)  
Figure 8 IHC shows cytoplasmic Vimentin is positive (IHC, ×100)

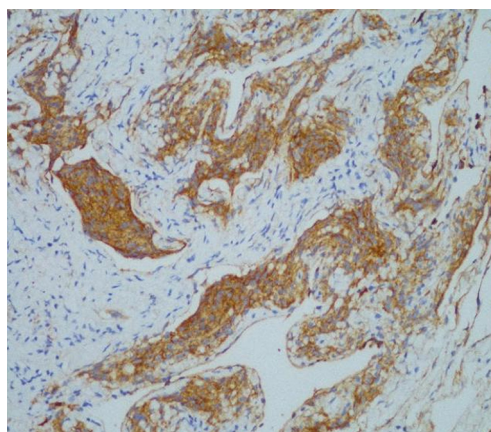


图9 免疫组织化学细胞质EMA阳性(IHC, ×200)  
Figure 9 IHC shows cytoplasmic EMA is positive (IHC, ×200)

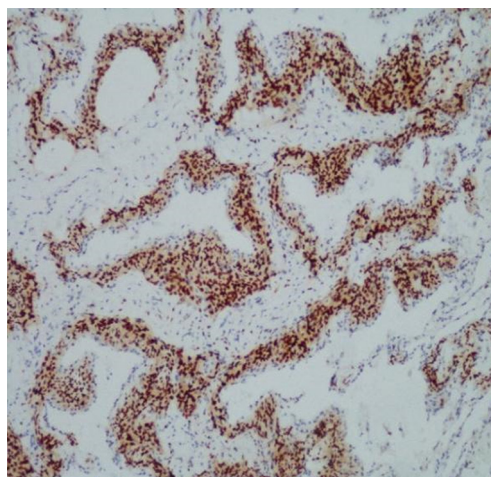


图10 免疫组织化学示PR核阳性(IHC, ×200)  
Figure 10 IHC shows nuclear PR is positive (IHC, ×200)

### 3 讨论

MPMN由Korn等<sup>[2]</sup>于1960年首次发现并将其命名为肺微小化学感受器瘤。随后, Gaffey等<sup>[3]</sup>应用电子显微镜及免疫组织化学染色技术, 发现其细胞形态、超微结构及免疫组织化学染色表达与颅内脑膜瘤细胞极为相似, 故将其命名为MPMN。

MPMN患者年龄跨度较大, 各年龄段均可发生<sup>[4]</sup>。本研究中以老年女性为主, 中位年龄60岁, 男女比例1:7.6。据报道<sup>[1,4,5]</sup>, 肺手术标本中的MPMN的发现率为1.1%~13.8%, 笔者在8 034例肺切除标本中发现43例MPMN, 发现率为0.53%, 低于文献报道。然而, 我们认为MPMN的实际发生率高于我们的数据, 因为MPMN病变通常很小, 尤其是<3 mm的病变, CT难以发现, 且取材不足容易漏诊。恶性肺肿瘤患者中MPMN的检出率高于良性肺肿瘤患者(分别为7.3%和2.5%), 并且在肺腺癌患者中比其他类型的肺疾病更常见<sup>[4]</sup>。本研究结果亦提示最常见的伴发病变是肺腺癌, 且MPMN病灶多位于肺周边部, 距离脏层胸膜较近。Asakawa等<sup>[1]</sup>报道MPMN病灶直径0.3~6.0(平均1.5) mm。本研究结果显示: MPMN的病灶直径0.5~7.0(平均2.2) mm, 略大于上述数据。大部分的MPMN≤3 mm, 此类结节肉眼常难以分辨, 常常在肿瘤旁镜下偶然发现, 通常取材越多越有助于该病的发现。而>3 mm的病灶在CT上显示磨玻璃样结节, 与AAH、肺原位腺癌及肺微浸润腺癌无法准确鉴别<sup>[6]</sup>, 最终依赖病理确诊。Mukhopadhyay等<sup>[7]</sup>及吴靛等<sup>[8]</sup>的研究发现: 肺组织取材数至少12块, 将有利于MPMN的发现。MPMN大部分为单发, 也可多发。Mukhopadhyay等<sup>[7]</sup>报道: 59%的MPMN病例为单个病灶, 41%的MPMN病例为多个病灶。本研究结果显示: 88.3%的MPMN病例为单个病灶, 11.6%的MPMN病例为2~3个病灶。

MPMN由小的上皮样细胞围绕肺间质的小静脉排列呈“Zellballen”模式, 这些细胞与正常的蛛网膜细胞和脑膜瘤细胞相似, 细胞中等大小, 呈短梭形或椭圆形, 细胞质丰富、嗜酸性, 核染色质细腻, 核仁不明显, 部分细胞有明显的核内包涵体。细胞团之间充填丰富的薄壁小血管。本文中MPMN在细胞形态及组织结构上均与文献中描述相一致。只要想到本病的存在, 且掌握其组织及细胞学形态特征, 组织学诊断并不困难, 但是在细针穿刺标本中, 对该疾病诊断具有很大的挑战<sup>[9]</sup>。因此, 深刻认识到本病的细胞学特征, 对

本病的正确诊断至关重要。

由于MPMN是一种罕见的疾病, 关于其组织起源与免疫表型的大宗系统性的研究很少。迄今为止, 主流观点<sup>[10-13]</sup>认为MPMN起源脑膜瘤细胞, 且免疫组织化学也证实了这一观点。我们对43例MPMN进行了SSTR2a免疫组织化学染色, 结果显示: 病变均出现SSTR2a弥漫性细胞质强阳性表达。另有学者<sup>[14]</sup>报道SSTR2a联合EMA在诊断脑膜瘤有高度的敏感性(100%)和特异性(92%)。为证明这一观点, 我们对所有病例均同时进行SSTR2a和EMA免疫组织化学染色, 发现所有病例均表达上述2个标志物, 进一步证实MPMN起源于脑膜瘤细胞。Niho等<sup>[15]</sup>的研究表明: 约一半的MPMN细胞对PR免疫组织化学阳性, 另有报道MPMN细胞免疫组织化学PR均为阳性<sup>[5,7]</sup>。本组所有病例均表达PR, 提示孕酮刺激可能在MPMN的生长过程中发挥一定作用, 这也可能是MPMN在女性患者中高发的原因之一。

本病主要与以下疾病进行鉴别: 1)肺微瘤型类癌。肿瘤组织排列呈典型的器官样结构, 瘤细胞大小相对一致, 细胞质嗜酸性, 核染色质椒盐状, 间质富含纤维血管间隔, 表达CKpan、Syn、CgA, 不表达EMA、SSTR2a、Vimentin、PR, 有助于鉴别。2)肺副神经节瘤。两者都可以出现Zellballen排列模式, 但副神经节瘤Zellballen细胞巢周围可见表达S100蛋白的支持细胞, 瘤细胞表达Syn及CgA, 不表达EMA及SSTR2a有助于鉴别。3)肺原发脑膜瘤。两者具有相似的形态学及免疫组织化学表型, 肺原发脑膜瘤表现为肺部单发、较大的结节状占位性病变, 直径大于4 mm。相对而言MPMN体积小, 沿着肺泡间隔生长, 不破坏肺组织原有结构, 而原发性肺脑膜瘤可替代原有肺组织结构。二者伴行的血管有所不同: MPMN常常为小静脉, 而肺原发脑膜瘤伴行的血管常会出现透明变性。4)肺血管球瘤。瘤细胞大小一致, 围绕着毛细血管呈实性片状生长, 胞界清楚, 细胞核呈“打孔”样, 间质玻璃样及黏液样, 瘤细胞表达SMA及IV型胶原, 不表达EMA及SSTR2a有助于鉴别。5)肺淋巴管平滑肌瘤病(lymphangiomyomatosis, LAM)。两者均以女性多见, 瘤细胞均表达PR, 但LAM多见于育龄期女性, 见平滑肌样细胞、梭形细胞及上皮样细胞围绕囊性变边缘或沿血管、淋巴管及细支气管分布, 其表达SMA、HMB45及ER, 但不表达EMA及SSTR2a, 有助于鉴别。

综上所述, MPMN属于少见病例, 多在肺组

织切除标本中偶然发现, 常与肺腺癌伴发。免疫组织化学SSTR2a染色阳性, 证明MPMNs的起源与颅内脑膜瘤细胞一致, 且配合其他免疫组织化学标志物如EMA、PR证实了本病的诊断。临床和病理医师应提高对该病的认识 and 了解, 避免过度诊疗。MPMNs为良性结节, 可长期随访, 完整切除后预后良好, 无复发。

## 参考文献

- Asakawa A, Horio H, Hishima T, et al. Clinicopathologic features of minute pulmonary meningothelial-like nodules[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2017, 25(7/8): 509-512.
- Korn D, Bensch K, Liebow A, et al. Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas[J]. *Am J Pathol*, 1960, 37(6): 641-672.
- Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB. Minute pulmonary meningothelial-like nodules. A clinicopathologic study of so-called minute pulmonary chemodectoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12 (3): 167-175.
- Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM, et al. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(5): 678-682.
- Pelosi G, Maffini F, Decarli N, et al. Progesterone receptor immunoreactivity in minute meningothelioid nodules of the lung[J]. *Virchows Arch*, 2002, 440(5): 543-546.
- Matsuoka T, Uematsu H, Iwakiri S, et al. Minute pulmonary meningothelial-like nodules (MPMNs) incidentally detected at surgical biopsy for ground-glass (GGO)[J]. *Kyobu Geka*, 2012, 65(12): 1063-1066.
- Mukhopadhyay S, El-Za mmar OA, Katzenstein AL. Pulmonary meningothelial-like nodules: new insights into a common but poorly understood entity[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(4): 487-495.
- 吴靓, 孙浩然, 徐海, 等. 肺微小脑膜瘤样结节的临床病理学特征[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(6): 438-443.  
WU Jing, SUN Haoran, XU Hai, et al. Clinicopathological features of minute meningothelial-like nodules in the lung[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2019, 48(6): 438-443.
- Huang EC, Zhang Y, Bishop JW, et al. Diffuse pulmonary meningotheliomatosis: a diagnostically challenging entity on fine-needle aspiration cytology[J]. *Diagn Cytopathol*, 2015, 43(9): 727-730.
- Spinelli M, Claren R, Colombi R, et al. Primary pulmonary meningioma may arise from meningothelial-like nodules[J]. *Adv Clin Path*, 2000, 4(1): 35-39.
- Ionescu DN, Sasatomi E, Aldeeb D, et al. Pulmonary meningothelial-like nodules: a genotypic comparison with meningiomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(2): 207-214.
- Gomez-Aracil V, Mayayo E, Alvira R, et al. Fine needle aspiration cytology of primary pulmonary meningioma associated with minute meningothelial-like nodules. Report of a case with histologic, immunohistochemical and ultrastructural studies[J]. *Acta Cytol*, 2002, 46(5): 899-903.
- Tao L, Chen Y, Huang Q, et al. Constant expression of somatostatin receptor 2a in minute pulmonary meningothelial-like nodules[J]. *Clin Pathol*. 2019, 72(8): 525-528.
- Boulagnon-Rombi C, Fleury C, Fichel C, et al. Immunohistochemical approach to the differential diagnosis of meningiomas and their mimics[J]. *Neuropathol Exp Neurol*, 2017 (4); 76: 289-298.
- Niho S, Yokose T, Nishiwaki Y, et al. Immunohistochemical and clonal analysis of minute pulmonary meningothelial-like nodules[J]. *Hum Pathol*, 1999, 30(4): 425-429.

本文引用: 秦积龙, 陈真伟, 邓宇, 林喜娜, 顾霞, 何萍. 43例肺微小脑膜瘤样结节的临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(2): 274-279. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.002

**Cite this article as:** QIN Jilong, CHEN Zhenwei, DENG Yu, LIN Xina, GU Xia, HE Ping. Minute pulmonary meningothelial-like nodule: A clinicopathological analysis of 43 cases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(2): 274-279. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.002