

上颌骨混合性上皮 - 结缔组织型磷酸盐尿性间叶性肿瘤1例

洪嘉韞¹, 王 萍², 雷建园², 张国平³, 李文生^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院病理科, 陕西 西安

³陕西省人民医院影像科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月15日; 发布日期: 2022年11月23日

摘 要

目的: 报道1例上颌骨混合性上皮 - 结缔组织型磷酸盐尿性间叶性肿瘤(PMTMECT)患者的临床病理特征、治疗及预后。方法: 回顾性分析1例PMTMECT患者的临床表现、病理特征、治疗及预后, 并进行文献复习。结果: 31岁男性患者, 双侧髋关节疼痛加重伴腰背部疼痛入院。组织学形态结果显示: 肿瘤组织由上皮和间叶两种成分组成, 间叶成分由梭形细胞构成, 肿瘤细胞呈血管外皮瘤样排列, 可见“污浊”或絮状钙化基质。上皮成分类似牙源性上皮, 以片状或不规则巢状广泛分布在肿瘤间。免疫组化染色显示肿瘤细胞表达间叶标志物Vimentin、上皮标志物AE1/AE3、Ki-67指数约5%。病理诊断为PMTMECT后, 患者经手术切除治疗, 目前随访2年, 病情未复发。结论: PMTMECT肿瘤体积一般较小, 临床无特异性表现, 易漏诊, 手术切除效果好。

关键词

磷酸盐尿性间叶性肿瘤, 上颌骨

A Case of Mixed Epithelial-Connective Tissue Type Phosphaturic Mesenchymal Tumor of the Maxilla

Jiayun Hong¹, Ping Wang², Jianyuan Lei², Guoping Zhang³, Wensheng Li^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Pathology, Shaanxi People's Hospital, Xi'an Shaanxi

³Department of Radiology, Shaanxi People's Hospital, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 洪嘉韞, 王萍, 雷建园, 张国平, 李文生. 上颌骨混合性上皮-结缔组织型磷酸盐尿性间叶性肿瘤 1 例[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10573-10578. DOI: 10.12677/acm.2022.12111522

Abstract

Objective: To report the clinicopathological features, treatment and prognosis of a patient with mixed epithelial-connective tissue-type phosphaturic mesenchymal tumor of the maxilla (PMTMECT). **Methods:** The clinical presentation, pathological features, treatment and prognosis of a patient with PMTMECT were retrospectively analyzed, and the literature was reviewed. **Results:** A 31-year-old male patient with increased bilateral hip pain with low back pain was admitted to the hospital. The histological findings showed that the tumor tissue consisted of both epithelial and mesenchymal components, with the mesenchymal component consisting of spindle-shaped cells, and the tumor cells were arranged in a hemangiopericytoma-like pattern, with a “stained” or flocculent calcified stroma. The epithelial component resembled odontogenic epithelium and was widely distributed among the tumors in sheets or irregular nests. Immunohistochemical staining showed that the index of tumor cells expressed mesenchymal marker Vimentin, epithelial marker AE1/AE3, and Ki-67 is about 5%. After pathological diagnosis of PMTMECT, the patient was treated with surgical resection and is currently followed up for 2 years with no recurrence of disease. **Conclusion:** PMTMECT tumors are generally small in size, have no specific clinical manifestations, are easily missed, and have good surgical resection results.

Keywords

Phosphate Urinary Mesenchymal Tumor, Maxilla

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. 引言

磷酸盐尿性间叶性肿瘤(Phosphaturic mesenchymal tumor, PMT)是一种罕见的良性间叶肿瘤,也是肿瘤性软骨症(tumor induced osteoma, TIO)的主要病因。1987年 Weinder 首次提出 PMT, 截止目前全世界报道仅 300 余例[1]。2013年 PMT 被正式纳入 WHO 软组织与骨肿瘤病理分类。2018年我国学者第一次提出新的组织学类型混合性上皮-结缔组织型 PMT (phosphaturic mesenchymal tumor, mixed epithelial and connective tissue type, PMTMECT), 该亚型好发于年轻男性, 且均发生于牙槽骨[2]。PMT 肿瘤体积较小, 生长缓慢, 患者通常表现为不明原因的乏力、骨痛等, 无特异性表现, 随着对该疾病的认识, 发现其组织病理学类型也非单一, 容易漏诊。本文报道 1 例上颌骨 PMTMECT 并进行相关文献复习, 旨在提高临床病理医生对该疾病的认识, 避免误诊。

2. 材料与方法

2.1. 临床资料

男性, 31 岁, 2020 年 5 月起双侧髋关节疼痛近半年, 加重伴腰背部疼痛 1 周入院, 多于休息时发作, 活动后缓解。实验室检查: 血清无机磷 0.49 mmol/L, 血钙正常。ESR、CRP、HLA-B27 阴性。骨标志物正常。双侧髋关节及骶髂关节 MRI 平扫示右侧股骨头及股骨颈骨折伴骨髓水肿。PET-CT 提示左侧上牙

槽骨上方、左侧上颌窦底部 ^{68}Ga -DOTA-NOC 高代谢。遂行导航系统下经鼻内镜引导左侧上牙槽肿瘤切除术，术中见肿物位于左侧上牙槽骨上方，左侧上颌窦底部的智齿旁，大小约 $1\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ ，边缘光滑，界尚清。

2.2. 方法

送检标本经 10% 中性福尔马林固定，石蜡包埋， $4\text{ }\mu\text{m}$ 厚连续切片，常规 HE 染色和免疫组化染色。免疫组织化学方法采用 Max Vision 两部法，所用抗体 Vimentin、AE1/AE3、SMA、CK5/6、P63、CD56、Syn、bcl-2、D2-40，Ki-67 均为福州迈新生物技术有限公司产品。

3. 结果

3.1. 巨检

灰白色组织一块，大小 $3\text{ cm} \times 2\text{ cm} \times 1.5\text{ cm}$ ，局部见牙齿 2 颗，切面见灰白灰红色肿物，大小 $1.5\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ (图 1)。

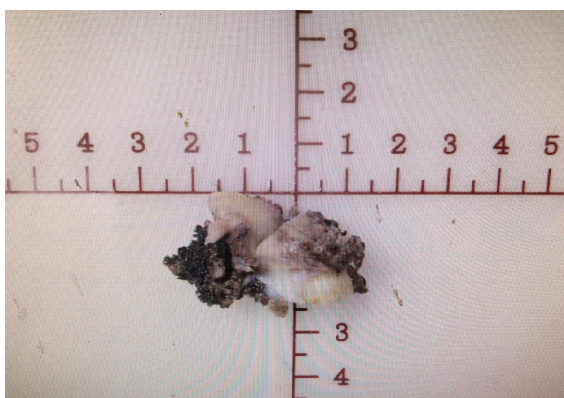


Figure 1. Show the general view of the tumor
图 1. 示肿瘤大体观

3.2. 镜检

镜下见肿瘤组织由上皮和间叶两种成分组成，间叶成分由梭形细胞构成，形态温和，核分裂象罕见，呈疏松状，间质血管丰富，肿瘤细胞呈血管外皮瘤样排列，可见“污浊”或絮状钙化基质，局部粘液样变性，并见类软骨或骨组织形成。上皮成分类似牙源性上皮，以片状或不规则巢状广泛分布在肿瘤间。

3.3. 免疫组化

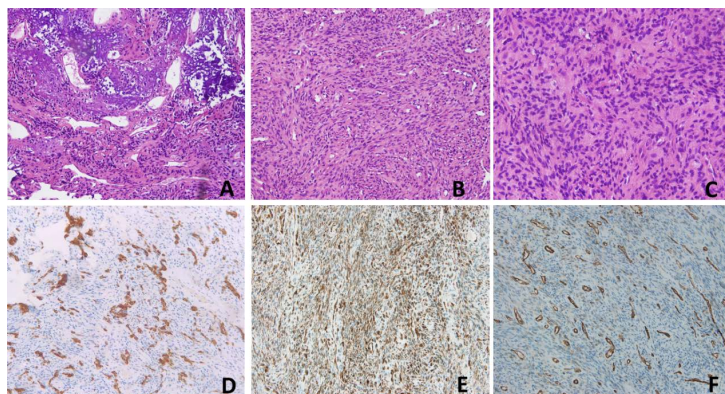
免疫组化染色显示肿瘤细胞表达间叶标志物 Vimentin、上皮标志物 AE1/AE3，灶性表达 SMA、CK5/6、P63、CD56、Syn、bcl-2、D2-40，Ki-67 抗原标记指数约 5% (图 2)。

3.4. 病理诊断

病理诊断：(左上牙槽)符合磷酸盐尿性间叶性肿瘤，混合性上皮 - 结缔组织型。

3.5. 术后随访

患者经手术切除，出院后双侧髋关节疼痛症状缓解，一般状况良好，目前随访 2 年 4 个月，未见复发。



A 示特殊的钙化性基质(HE 染色 $\times 200$); B 示分枝状的血管(HE 染色 $\times 400$); C 示肿瘤细胞呈短梭形, 形态温和(HE 染色 $\times 400$); D 示 AE1/AE3 表达(Max Vision 法 IHC $\times 100$); E 示 Vimentin 表达(Max Vision 法 IHC $\times 100$); F 示 CD31 表达(Max Vision 法 IHC $\times 100$)

Figure 2. The histopathological characteristics and immunohistochemistry
图 2. 示组织病理学特点及免疫组化

4. 讨论

磷酸盐尿性间叶性肿瘤(Phosphaturic mesenchymal tumor, PMT)是一种罕见的良性间叶性肿瘤, 可以诱发骨软化症, 所以 PMT 也被称为骨软化症相关性间叶肿瘤。目前研究认为 PMT 的主要发病机制为肿瘤分泌过量的成纤维生长因子-23 (FGF-23), 抑制肾脏近曲小管上钠/磷共转运蛋白的表达, 使肾脏重吸收磷减少, 肾磷排出增加, 出现骨软化症状[3]。FGF-23 还可以通过其他机制加剧骨矿化障碍, 影响 1α 羟化酶活性, 使 1,25 羟维生素 D 生成减少, 引起获得性低血磷性骨软化症[4], 术后患者血磷显著升高, 手术切除的肿瘤也可表达 FGF-23 [5], 因此 FGF-23 可作为 PMT 诊断的特异性抗体之一。

关于 PMT 的报道多为病例报告, 目前国内外最大宗病例是由北京协和医院团队总结 106 例 PMT 的临床病理资料[2]。PMT 好发于中年人, 平均年龄 42 岁, 最常累及四肢及头颈部。主要表现为肌肉疼痛、进行性无力, 并伴有长期低磷血症的症状, 容易和正常血钙性甲状旁腺功能亢进症及维生素 D 抵抗性骨软化症混淆[6]。奥曲肽显像(^{99m}Tc -OCT)是目前诊断 PMT 的主要影像学手段, 但仍有一定局限性, 部分病例可呈假阴性[7]。国内外采用 ^{68}Ga -TATE 检测及定位 PMT, 主要是通过 ^{68}Ga 标记生长抑素类似物 DOTA-TATE 进行 PET-CT 显像, 这对隐匿性肿瘤尤其敏感[8], 本例患者肿瘤体积小, 最终通过 ^{68}Ga 作为显像剂的 PET-CT 检测准确定位。

PMT 比较罕见, 其组织学表现多样, 最初 Weidner [9]等提出 4 种组织学亚型, 包括 PMTMCT, 成骨细胞瘤样亚型, 非骨化性纤维瘤样亚型, 骨化性纤维瘤样亚型。2004 年 Folpe [1]等提出 PMT 肿瘤的组织病理学类型均为 PMTMCT。2018 年我国学者首次报道 22 例 PMT 中混有上皮和间叶两种成分, 并提出一种新的亚型, 命名为“磷酸盐尿性间叶肿瘤, 混合性上皮-结缔组织型(PMTMECT)” [4]。该亚型好发于年轻男性, 且均发生于牙槽骨。本例报道与文献相符。PMTMECT 镜下肿瘤细胞形态温和, 两种成分构成, 上皮成分不规则分布整个肿瘤之间, 类似牙源性上皮, 而间叶成分呈梭形排列, 细胞疏松, 间质血管丰富, 有些可呈现分枝状、小簇状, 最主要的是可产生“污浊”嗜碱性的基质, 这些基质可呈钙化表现, 同时可类似骨组织或骨样组织。当肿瘤细胞丰富, 细胞异型性明显, 出现肿瘤性坏死, 核分裂象 $> 5/10\text{HPF}$ 以及增殖指数升高需要考虑恶性 PMT [10]。免疫组化与 PMTMCT 的免疫组化相似, 可表达 Vimentin、SSTR2A、FGF23、NSE、FGFR1、CD99、CD56、CD68、bcl-2 和 D2-40, 上皮成分 AE1/AE3

阳性。有学者证实 SSTR2A、CD56 及 ERG 是该肿瘤的有效标记物[11] [12]。另有文献报道, PMT 可有 SATB2 的表达[13]。本例间叶标记 Vimentin 和上皮标记 AE1/AE3 阳性外, 其他如 CD34、CK5/6、CD56 等可局灶阳性。分子遗传学发现该肿瘤大部分具有 FN1-FGFR1 的融合, 约 6% 病例具有 FN1-FGF1 的融合[1]。

PMTMECT 鉴别诊断主要包括: 1) 牙源性纤维瘤, 由胶原基质伴成纤维细胞和牙源性上皮构成, 但上皮往往均匀分布, 且缺少侵袭性, 虽然 PMTMECT 上皮成分类似牙源性上皮, 但上皮是以片状或不规则巢状广泛分布在肿瘤间; 2) 滑膜肉瘤也是双相分化, 但有明显的细胞异型性、核分裂活跃, 分子标记 SYT-SSX1/2/4 融合可鉴别; 3) 孤立性纤维性肿瘤, 二者间质均富含血管且均可表达 CD99、CD34 及 bcl-2, 但孤立性纤维性肿瘤内无上皮成分, 且 STATA-6 标记阳性[14]; 4) 造釉细胞瘤, 其底层肿瘤细胞呈栅栏状排列, 细胞核有极向及星网状层样分化, 可与 PMTMECT 相鉴别。

5. 结论

PMT 通常是良性的, 治疗以外科切除为主, 90% 患者可达到治愈, 但应注意和恶性 PMT 相鉴别, 后者肿瘤易复发和转移。PMTMECT 是 PMT 的一个独立亚型, 临床上对疑似肿瘤诱导性骨软化症, 且无明确症状、体征者, 可检查牙周情况以排除这一亚型。限于样本量较少, PMTMECT 这一亚型仍处于研究中, 对该类型患者术后仍需要进行临床随访并定期监测血清磷。

基金项目

陕西省科技创新团队(2020TD-048); 陕西省人民医院领军人才项目(2021LJ-12)。

参考文献

- [1] Weidner, N. and Santa C.D. (1987) Phosphaturic Mesenchymal Tumors. A Polymorphous Group Causing Osteomalacia or Rickets. *Cancer*, **59**, 1442-1454. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870415\)59:8<1442::AID-CNCR2820590810>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870415)59:8<1442::AID-CNCR2820590810>3.0.CO;2-Q)
- [2] Wu, H.W., Bui, M.M. *et al.* (2019) Phosphaturic Mesenchymal Tumor with an Admixture of Epithelial and Mesenchymal Elements in the Jaws: Clinicopathological and Immunohistochemical Analysis of 22 Cases with Literature Review. *Modern Pathology*, **32**, 189-204. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0100-0>
- [3] Folpe, A.L. (2019) Phosphaturic Mesenchymal Tumors: A Review and Update. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **36**, 260-268. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.002>
- [4] Tenenhouse, H.S. (2007) Phosphate Transport: Molecular Basis, Regulation and Pathophysiology. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **103**, 572-577. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.090>
- [5] Shimada, T., Mizutani, S., Muto, T., Yoneya, T., *et al.* (2001) Cloning and Characterization of FGF23 as a Causative Factor of Tumor-Induced Osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 6500-6505. <https://doi.org/10.1073/pnas.101545198>
- [6] Dutta, D., Pandey, R.K., Gogoi, R., *et al.* (2018) Occult Phosphaturic Mesenchymal Tumour of Femur Cortex Causing Oncogenic Osteomalacia—Diagnostic Challenges and Clinical Outcomes. *Endokrynologia Polska*, **69**, 205-210.
- [7] 单凤玲, 孙贞魁, 沈晨天, 等. 磷酸盐尿性间叶肿瘤的临床特点及其综合影像学表现[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(8): 479-485.
- [8] Breer, S., Brunkhorst, T., Beil, F.T., *et al.* (2014) ⁶⁸Ga DOTA-TATE PET/CT Allows Tumor Localization in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia But Negative ¹¹¹In-Octreotide SPECT/CT. *Bone*, **64**, 222-227. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.016>
- [9] Weidner, N. (1991) Review and Update: Oncogenic Osteomalacia-Rickets. *Ultrastructural Pathology*, **15**, 317-333. <https://doi.org/10.3109/01913129109016242>
- [10] 张欣, 钟定荣, 邢荣格. 磷酸盐尿性间叶肿瘤 12 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(4): 426-430.
- [11] Yamada, Y., Kinoshita, I., Kenichi, K., *et al.* (2018) Histopathological and Genetic Review of Phosphaturic Mesenchymal Tumours, Mixed Connective Tissue Variant. *Histopathology*, **72**, 460-471. <https://doi.org/10.1111/his.13377>

- [12] Tajima, S. and Fukayama, M. (2015) CD56 May Be a More Useful Immunohistochemical Marker than Somatostatin Receptor 2A for the Diagnosis of Phosphaturic Mesenchymal Tumors. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 8159-8164.
- [13] 宋春红, 吴亮, 殷薇薇, 等. 3 例不同部位磷酸盐尿性间叶性肿瘤临床病理特征分析[J]. 温州医科大学学报, 2022(2): 153-157.
- [14] Agaimy, A., Michal, M., Chiosea, S., *et al.* (2017) Phosphaturic Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Analysis of 22 Cases Expanding their Morphologic and Immunophenotypic Spectrum. *The American Journal of Surgical Pathology*, **41**, 1371-1380. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000890>