

颅内磷酸盐尿性间叶肿瘤

李冬梅 吴焕文 赵大春 谷蕴婷 宋兰 霍真

【摘要】 目的 报告 1 例颅内磷酸盐尿性间叶肿瘤病例,并总结磷酸盐尿性间叶肿瘤病理学、影像学以及诊断与治疗特点。**方法与结果** 男性患者,53 岁。以全身多发性骨痛 7 年、加重 1 个月入院。临床表现为血清磷明显降低;⁹⁹Tc^m-奥曲肽显像以左侧枕部生长抑素受体高表达灶为特征性改变;MRI 显示左侧枕骨和硬脑膜病变。拟诊肿瘤诱发骨软化症,手术全切除病变。术后组织学形态观察,肿瘤呈弥漫浸润生长,累及硬脑膜和颅骨骨质,肿瘤细胞呈卵圆形和短梭形,可见畸形厚壁血管、扩张的窦样血管、成熟脂肪组织和间质黏液变性,核分裂象罕见,未见坏死。免疫组织化学染色,肿瘤细胞胞质高表达纤维母细胞生长因子-23、波形蛋白、生长抑素受体 2、CD56 和神经元特异性烯醇化酶,灶性表达 Bcl-2 和 D2-40, Ki-67 抗原标记指数为 5%。病理诊断:磷酸盐尿性间叶肿瘤。术后血清磷恢复正常,随访 22 个月肿瘤无复发、无转移。**结论** 颅内磷酸盐尿性间叶肿瘤极其罕见,病变隐匿而不易早期发现,常被误诊为脑膜瘤和血管外皮瘤,准确定位并全切除肿瘤是有效治疗方法。综合临床表现、血液生化、影像学 and 病理学特点有助于准确诊断并与脑膜瘤等梭形细胞肿瘤相鉴别。

【关键词】 磷酸盐尿性间叶肿瘤(非 *MeSH* 词); 骨软化症; 脑膜; 免疫组织化学

Intracranial phosphaturic mesenchymal tumor

LI Dong-mei¹, WU Huan-wen¹, ZHAO Da-chun¹, GU Yun-ting¹, SONG Lan², HUO Zhen¹

¹Department of Pathology, ²Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: HUO Zhen (Email: huozhen@pumch.cn)

【Abstract】 **Objective** One case of intracranial phosphaturic mesenchymal tumor (PMT) was reported to study the clinicopathologic characteristics, immunohistochemical features, differential diagnosis and prognosis of PMT. **Methods and Results** A 53-year-old man presented with 7 years history of bone pain with hypophosphatemia, aggravated for one month. A tumor was discovered in left occipital bone by ⁹⁹Tc^m - octreotide scanning. MRI showed left occipital bone and duramater masses. Tumor - induced osteomalacia (TIO) was diagnosed and the lesion was completely removed. The lesions meningeal tissue, periosteum and left occipital bone were examined pathologically. The microscopy showed that the tumor grew diffusely, involving meninges and bones, and mainly composed of oval and short spindle cells. It contains malformed thick - walled vessels, dilated sinusoidal vessels, mature adipose tissue, interstitial mucinous degeneration and mitosis without typical mitotic activity and necrosis. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for fibroblast growth factor-23 (FGF-23), Vimentin (Vim), somatostatin receptor 2 (SSTR2), CD56 and neuron - specific enolase (NSE), and focal expression of Bcl-2, D2-40; the Ki-67 labeling index was 5%. Pathological diagnosis was PMT. The patient's serum phosphate level returned to normal after operation. The case had followed-up for 22 months, and survived with normal phosphatemia and without local recurrence and distant metastasis at the last followed-up. **Conclusions** Intracranial PMT is very rare, and it is very difficult to detect the lesion early. The differential diagnosis should be considered with meningioma and hemangiopericytoma. Accurate localization and completely excision of tumor are effective therapeutic methods. Clinical features, blood biochemical characteristics, image localization and immunohistochemical phenotype are helpful for the correct diagnosis and identification of the spindle cell tumors such as meningioma.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.012

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科(李冬梅、吴焕文、赵大春、谷蕴婷、霍真),放射科(宋兰)

通讯作者:霍真,Email:huozhen@pumch.cn

【Key words】 Phosphaturic mesenchymal tumor (not in *MeSH*); Osteomalacia; Meninges; Immunohistochemistry

Conflicts of interest: none declared

肿瘤诱发骨软化症(TIO)为临床罕见的副肿瘤综合征(PNS),约90%以上系磷酸盐尿性间叶肿瘤(PMT)所致^[1]。目前关于该肿瘤的报道多为个案或病例报告,最常累及四肢,发生于颅内者罕见。1996年,David等^[2]报告首例脑膜磷酸盐尿性间叶肿瘤患者,迄今国内外仅报道14例发生于颅内的病例^[2-14]。颅内磷酸盐尿性间叶肿瘤位置隐匿、生长缓慢,影像学表现与脑膜瘤和血管外皮瘤相似,组织形态多样,易与其他梭形细胞肿瘤相混淆,常导致误诊或延迟诊断。本文报告1例脑膜磷酸盐尿性间叶肿瘤病例,通过复习文献,总结其病理学特点、影像学表现、治疗原则及转归,从而增强临床同道对该病的认识,提高诊断与鉴别诊断能力。

病历摘要

患者 男性,53岁。因全身多发性骨痛7年,加重1个月,于2017年7月17日入院。患者7年前无明显诱因出现右侧肩关节酸痛,可耐受,抬举不受限,未予重视。2年前出现腰部酸痛,伴活动受限、不能弯腰,并逐渐出现踝关节和膝关节酸痛,行动启动困难,活动时疼痛减轻、停止活动症状加重,当地医院诊断为“腰椎间盘突出症”,经对症治疗(具体方案不详)后效果欠佳。1年前出现持续性胸骨和肋骨多发性酸痛,坐位缓解、卧位加重,无明显肌无力、肌肉疼痛、肌萎缩。曾就诊于多家医院,实验室检查血清磷0.29 mmol/L(0.81~1.45 mmol/L)、碱性磷酸酶为211 U/L(45~125 U/L)、血清钙为2.20 mmol/L(2.31~2.70 mmol/L);骨密度检测显示,照射全层 0.940 g/cm^2 、 $T = -0.40$ (≥ -1 ,正常; $-2.50 < T < -1$,骨量降低、骨质流失; ≤ -2.50 ,骨质疏松症),股骨颈为 0.695 g/cm^2 、 $T = -2.20$,腰椎为 0.981 g/cm^2 、 $T = -0.80$;胸部CT显示,右侧第1~6、8~10肋骨和左侧第1~2、5~7、10肋骨骨折。临床诊断考虑为低磷血症、继发性骨质疏松,给予 1α -羟基维生素 D_3 治疗(具体剂量不详),效果欠佳。2个月前出现左侧腕关节、中指关节酸痛,右侧肩关节酸痛加重、抬举受限,遂至我院进一步诊断与治疗。患者自发病以来,精神差、睡眠欠佳,饮食尚可,大小便无异常,

体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史均无特殊。

体格检查 患者体温 $36.4\text{ }^\circ\text{C}$,心率88次/min,呼吸22次/min,血压132/82 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。头颅无畸形、压痛、肿物和结节;胸骨柄压痛,前胸和侧壁肋骨多处压痛,尤以左侧第4肋间、双侧第10肋间腋中线和右侧第10肋间锁骨中线显著,胸廓挤压痛;腰椎左侧侧弯畸形,全脊椎棘突压痛明显;四肢关节活动自如,四肢肌力、肌容积、肌张力正常,生理反射存在,病理反射未引出。

辅助检查 实验室检查:血清磷0.34 mmol/L、血清钙2.14 mmol/L,碱性磷酸酶155 U/L,甲状旁腺素90.10 ng/L(12~65 ng/L), $1,25$ -双羟维生素 D_3 [$1,25(\text{OH})_2D_3$]32.26 pg/ml(19.60~54.30 pg/ml), 25 -羟维生素D 20.60 ng/ml(8~50 ng/ml), β -胶原降解产物0.24 ng/ml(0.21~0.44 ng/ml),游离钙1.10 mmol/L[(1.18 ± 0.05) mmol/L];24 h尿钙0.88 mmol/24 h(< 7.50 mmol/24 h)、24 h尿磷为23.28 mmol/24 h(23~48 mmol/24 h)。影像学检查: ^{99m}Tc -奥曲肽显像可见左侧枕部生长抑素受体(SSTR)高表达灶。头部MRI检查左侧枕骨呈不规则长圆形 T_2WI 等或稍高混杂信号影,大小约 $19.60\text{ mm} \times 7.40\text{ mm}$,边界较清晰(图1a);增强后病灶呈明显结节样强化,邻近硬脑膜明显增厚伴强化,病变突破颅骨外板侵犯周围软组织,局部软组织增厚、边缘线样强化(图1b)。

诊断与治疗经过 患者入院后经各项临床检查初步诊断为低血磷骨软化症,肿瘤诱发骨软化症。遂于2017年7月31日在全身麻醉下行神经导航左侧枕部病变切除术及颅骨成形术,术中可见左侧枕骨局部骨质破坏,铣刀成型骨瓣,大小约 $4\text{ cm} \times 5\text{ cm}$,取下骨瓣后可见灰粉色占位性病变,大小约 $2.50\text{ cm} \times 2.50\text{ cm}$,质地中等至坚硬,与硬脑膜关系密切,破坏颅骨内板,手术扩大切除,术后部分硬脑膜病变、骨膜和颞枕部骨质行病理学检查。(1)大体标本观察:切除的左侧枕部硬脑膜病变呈灰粉色囊皮样组织,大小 $2.00\text{ cm} \times 1.50\text{ cm}$,囊壁厚0.40 cm,一侧表面光滑、一侧表面附少许凝血。手术标本经体积分数为10%的中性甲醛溶液固定,常规石蜡包

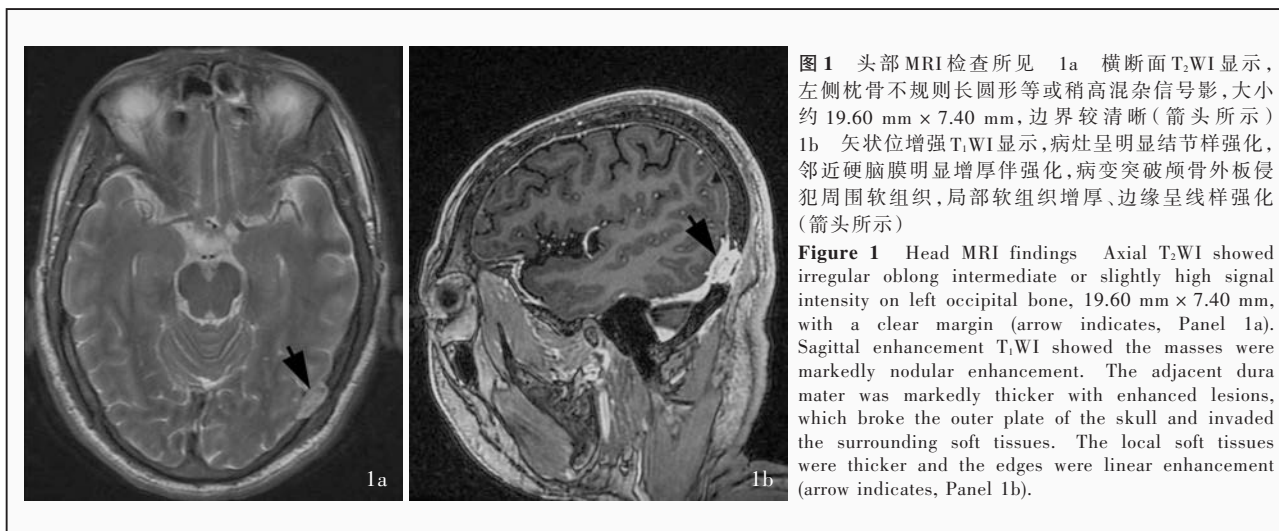


图 1 头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T₂WI 显示, 左侧枕骨不规则长圆形等或稍高混杂信号影, 大小约 19.60 mm × 7.40 mm, 边界较清晰 (箭头所示) 1b 矢状位增强 T₁WI 显示, 病灶呈明显结节样强化, 邻近硬脑膜明显增厚伴强化, 病变突破颅骨外板侵犯周围软组织, 局部软组织增厚、边缘呈线样强化 (箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings Axial T₂WI showed irregular oblong intermediate or slightly high signal intensity on left occipital bone, 19.60 mm × 7.40 mm, with a clear margin (arrow indicates, Panel 1a). Sagittal enhancement T₁WI showed the masses were markedly nodular enhancement. The adjacent dura mater was markedly thicker with enhanced lesions, which broke the outer plate of the skull and invaded the surrounding soft tissues. The local soft tissues were thicker and the edges were linear enhancement (arrow indicates, Panel 1b).

埋、切片, 分别行 HE 和免疫组织化学染色。(2) HE 染色: 肿瘤组织呈弥漫生长, 累及枕部颅骨骨质 (图 2a), 肿瘤细胞以卵圆形和短梭形细胞为主, 形态温和, 异型性不明显, 无明显核仁, 核分裂象罕见, 无坏死 (图 2b), 血管丰富, 有新鲜出血, 可见畸形厚壁血管和扩张的窦样血管 (图 2c), 局部可见成熟脂肪组织和间质黏液变性 (图 2d)。(3) 免疫组织化学染色: 采用 EnVision 二步法, 检测用抗体包括纤维母细胞生长因子-23 (FGF-23)、SSTR2、波形蛋白 (Vim)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、CD56、Bcl-2、D2-40、CD34、CD99、上皮膜抗原 (EMA)、孕激素受体 (PR)、S-100 蛋白 (S-100)、平滑肌肌动蛋白 (SMA)、信号传导与转录激活因子 6 (STAT6)、Ki-67, 其中, FGF-23、SSTR2 和 CD56 分别购自英国 Abcam 公司和 Leica 公司, Ki-67 购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 其余抗体均由丹麦 Dako 公司提供。结果显示, 肿瘤细胞胞质强阳性表达 FGF-23 (图 3a)、Vim (图 3b)、SSTR2 (图 3c)、CD56 (图 3d) 和 NSE (图 3e), 灶性表达 Bcl-2 (图 3f) 和 D2-40, 不表达 CD34、CD99、EMA、PR、S-100、SMA、STAT6, Ki-67 抗原标记指数为 5%。病理诊断: 脑膜磷酸盐尿性间叶肿瘤。于术后 5 天复查血清磷为 0.87 mmol/L。患者共住院 20 天, 出院后随访 22 个月, 骨软化症状消失, 血清磷正常, 肿瘤无复发和转移。

讨 论

肿瘤诱发骨软化症是临床极罕见的副肿瘤综合征, 发病机制是肿瘤特征性分泌 FGF-23^[1, 15-16]。目前国内外关于磷酸盐尿性间叶肿瘤的报道多为个案或病例报告, 笔者经对 2008-2017 年我院确诊

和治疗的 206 例磷酸盐尿性间叶肿瘤患者的临床病理资料 (目前最大宗病例) 进行回顾, 发现肿瘤生长部位以四肢 [58.85% (123/209)] 和头颈部 [29.67% (62/209)] 为主, 其中头颈部好发于鼻腔、颌骨, 而发生于颅内者极为罕见^[17]。迄今国内外仅报道 14 例颅内磷酸盐尿性间叶肿瘤^[2-14], 加之本文报道 1 例, 共 15 例, 男女比例约为 0.50 : 1.00, 年龄 8 ~ 69 岁、平均为 50.60 岁, 3 例无骨软化症病史, 肿瘤直径为 2.00 ~ 7.40 cm、平均为 3.70 cm, 累及颅前窝 10 例、颅后窝 4 例、海绵窦 1 例 (表 1)。

磷酸盐尿性间叶肿瘤临床主要表现为骨痛、乏力、活动障碍, 严重者可出现骨骼畸形、病理性骨折等; 血液生化检查以低血磷、高尿磷、1, 25(OH)₂D₃ 降低或正常为特征^[18]。本文脑膜磷酸盐尿性间叶肿瘤患者与其他部位磷酸盐尿性间叶肿瘤病例相似, 无明显诱因出现骨痛、活动受限、低血磷等骨软化症状, 1α-羟维生素 D₃ 治疗无效, 由于肿瘤体积较小、生长部位隐匿, 病程 7 年方明确诊断, 手术全切除肿瘤后血清磷逐渐恢复至正常水平, 骨软化症状消失。因此, 对于发病年龄较晚、表现为低血磷等骨软化症状的患者, 应考虑肿瘤诱发骨软化症。影像学检查应包括颅内等少见部位, 由于肿瘤与硬脑膜关系密切, 头部 CT 和 (或) MRI 表现与脑膜瘤和血管外皮瘤相似, 文献报道的 15 例病例中 8 例术前误诊为脑膜瘤 (表 1)。Fathalla 等^[11]认为, 斑块型脑膜瘤的局灶性骨质增生与骨软化症相似。因此推测, 临床诊断为“脑膜瘤”的患者特别是予以保守治疗的患者可能存在漏诊肿瘤诱发骨软化症的情况。磷酸盐尿性间叶肿瘤脂肪组织相对丰富, 而脑膜瘤脂肪组织相对罕见, 可资鉴别; 此外, 对于影像学难

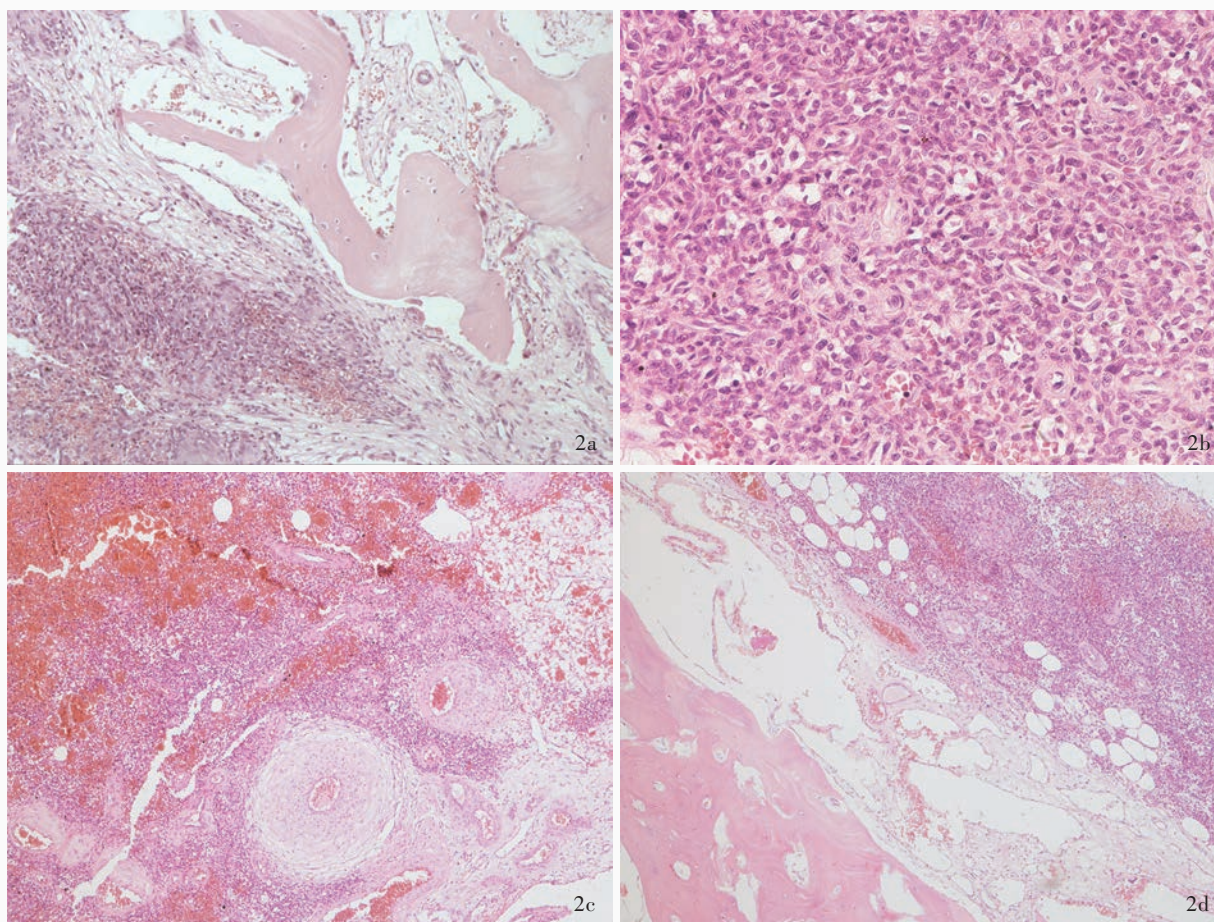


图2 光学显微镜观察所见 HE染色 2a 肿瘤组织呈浸润性生长,累及颅骨骨质 ×100 2b 肿瘤细胞呈卵圆形或短梭形,核仁不明显,未见核分裂象 ×200 2c 可见畸形厚壁血管,伴出血 ×100 2d 肿瘤组织富含灶状、成熟脂肪组织 ×100

Figure 2 Optical microscopy findings HE staining Tumor tissue was invasive, involving the meninges and bones (Panel 2a). ×100 Tumor cells were oval or short spindle with no obvious nuclei and no mitotic activity (Panel 2b). ×200 Malformed thick wall vessels with bleeding were observed (Panel 2c). ×100 Tumor tissue was rich in focal and mature adipose tissue (Panel 2d). ×100

以区分、临床特征不典型的患者,建议行⁹⁹Tc^m-奥曲肽显像或⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET显像。奥曲肽主要与SSTR2和SSTR5有较高的亲和力,而少部分表达SSTR1、SSTR3和SSTR4的肿瘤则可能⁹⁹Tc^m-奥曲肽显像呈阴性。⁶⁸Ga-DOTA-TATE与SSTR2具有较高的亲和力,⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET定位肿瘤诱发骨软化症的准确率高达97.7%,是目前最佳的功能显像方法^[19-20]。

肿瘤诱发骨软化症通常为间叶组织来源,大部分是良性肿瘤。1987年,Weidner和Santa Cruz^[21]首次将该病定义为磷酸盐尿性间叶肿瘤,并分为4种组织学亚型,即混合结缔组织型(PMTMCT)、骨母细胞样型、非骨化纤维瘤样型、骨化纤维瘤样型。2004年,Folpe等^[1]在*Am J Surg Pathol*发文,认为大多数磷酸盐尿性间叶肿瘤均可归于PMTMCT。

2019年,本课题组通过对我院近10年来确诊的磷酸盐尿性间叶肿瘤患者临床资料的回顾分析,并在总结其组织病理学特点的基础上提出一种新的亚型,命名为“磷酸盐尿性间叶肿瘤,混合性上皮-结缔组织型”,该文发表于*Mod Pathol*^[22]。磷酸盐尿性间叶肿瘤的组织学形态呈多样化,肿瘤组织呈弥漫性浸润生长,可浸润包膜、周围组织或骨小梁间,以长短不一的梭形纤维母细胞样细胞为主,间质可见黏液样、软骨样和骨样基质,并可见散在分布的“云雾”状或“沙砾”样钙盐沉积;肿瘤组织富含血管,以小血管为主,可见畸形厚壁血管、血管外皮瘤样血管,血管周围可见黏液变性,核分裂象极为罕见;部分累及颌骨者可见上皮样分化。本文病例肿瘤发生于脑膜,呈弥漫性浸润生长,以卵圆形和短梭形细胞为主,可见畸形厚壁血管、扩张的窦样血管、成

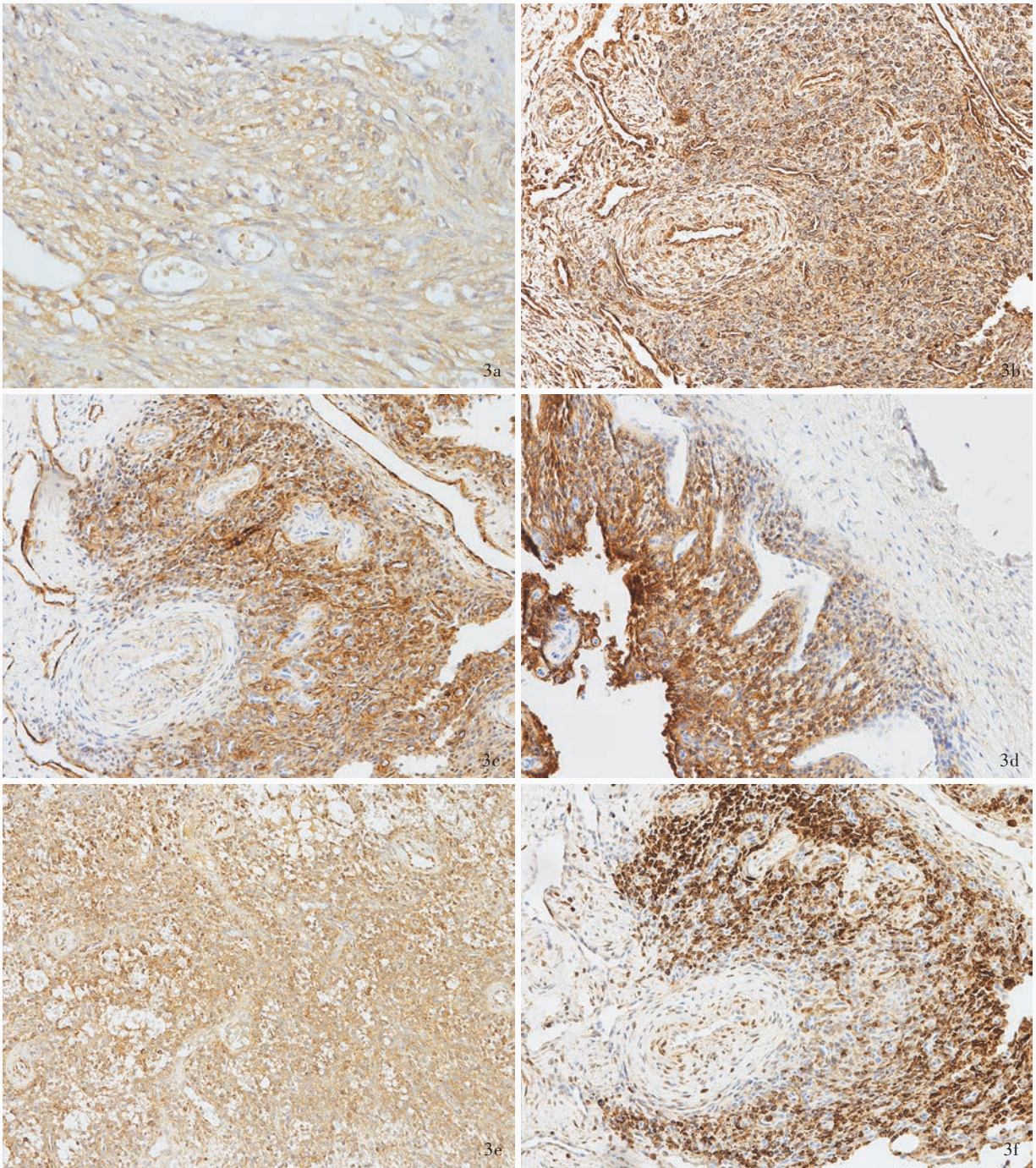


图3 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200 3a 肿瘤细胞胞质表达 FGF-23 3b 肿瘤细胞胞质表达 Vim 3c 肿瘤细胞胞质表达 SSTR2 3d 肿瘤细胞胞质表达 CD56 3e 肿瘤细胞胞质表达 NSE 3f 肿瘤细胞胞质 Bcl-2 呈阳性

Figure 3 Opitcal microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) × 200 The cytoplasm of tumor cells were positive for FGF-23 (Panel 3a). The cytoplasm of tumor cells were positive for Vim (Panel 3b). The cytoplasm of tumor cells were positive for SSTR2 (Panel 3c). The cytoplasm of tumor cells were positive for CD56 (Panel 3d). The cytoplasm of tumor cells were positive for NSE (Panel 3e). The cytoplasm of tumor cells were positive for Bcl-2 (Panel 3f).

熟脂肪组织和间质黏液变性,核分裂象罕见,未见上皮样分化;免疫组织化学染色肿瘤细胞胞质高表达 FGF-23、Vim、SSTR2、CD56、NSE,灶性表达 Bcl-2

和 D2-40,不表达 CD34、CD99、EMA、PR、S-100、SMA、STAT6、Ki-67 抗原标记指数为 5%,虽然上述指标均缺乏特异性,但联合应用对诊断与鉴别诊断

表 1 文献报道 15 例磷酸盐尿性间叶肿瘤患者的临床病理学资料

Table 1. Clinicopathological data of 15 cases with PMTMCT reported in literatures

序号	文献来源	性别	年龄(岁)	病程	骨软化症病史	肿瘤部位	最大径(cm)	术前影像学诊断	治疗方法	术后病理诊断	随访	结局
1	David 等 ^[2]	女性	60	1.50 年	有	颅前窝	—	脑膜瘤	次全切除	PMTMCT	3.00 年	复发
2	Gonzalez-Compta 等 ^[3]	女性	69	19.00 年	有	颅前窝	—	—	手术切除	PMTMCT	12.00 天	死亡
3	Reis-Filho 等 ^[4]	女性	47	7.00 年	有	海绵窦	3.00	脑膜瘤	次全切除	PMTMCT	4.00 年	无复发
4	Yoshioka 等 ^[5]	男性	45	2.00 年	无	颅后窝	—	—	次全切除	PMTMCT	1.00 年	复发
5	Andreopoulou 等 ^[6]	女性	63	—	—	颅前窝	—	脑膜瘤	放射治疗	PMTMCT	—	—
6	Uno 等 ^[7]	男性	61	5.00 年	有	颅前窝	2.20	脑膜瘤	手术切除	PMTMCT	0.50 年	复发
7	Bower 等 ^[8]	女性	67	1.00 月	无	颅前窝	7.40	脑膜瘤	完整切除	PMTMCT	1.50 年	无复发
8	Mathis 等 ^[9]	女性	28	3.00 年	—	颅前窝	5.00	脑膜瘤	手术切除	PMTMCT	5.00 年	无复发
9	Mathis 等 ^[9]	男性	32	—	—	颅前窝	—	—	次全切除	第 1 次术后“血管外皮细胞瘤” 第 2 次术后 PMTMCT	2.00 年	复发
10	Tarasova 等 ^[10]	女性	60	4.00 年	有	颅前窝	1.70	脑膜瘤	放射治疗 5 周	—	4.00 年	症状逐渐缓解
11	Fathalla 等 ^[11]	女性	49	3.00 年	有	颅前窝	4.80	—	完全切除	PMTMCT	0.80 年	无复发
12	李红和谈顺 ^[12]	男性	49	4.00 年	有	颅后窝	4.00	脑膜瘤	手术切除	PMTMCT	—	症状逐渐缓解
13	Ellis 等 ^[13]	女性	8	—	无	颅后窝	—	—	完全切除	PMTMCT	3.50 年	无复发
14	李媛等 ^[3]	女性	68	11.00 年	有	颅前窝	3.30	—	手术切除	PMTMCT	5.00 年	复发
15	本文	男性	53	7.00 年	有	颅后窝	2.00	—	手术切除	PMTMCT	1.80 年	无复发

—, not applicable, 无数据。PMTMCT, phosphaturic mesenchymal tumor, mixed epithelial and connective tissue type, 混合结缔组织型磷酸盐尿性间叶肿瘤

具有重要价值。因此,对于临床高度怀疑且组织学形态无法归入其他典型间叶肿瘤的病例,应进行 FGF-23、CD56、NSE、Bcl-2、SMA、CD34、D2-40 免疫组织化学染色,以资明确诊断。

对于磷酸盐尿性间叶肿瘤应注意与以下疾病相鉴别。(1)纤维型脑膜瘤:肿瘤组织由梭形细胞构成,呈漩涡状排列,可见典型核内假包涵体和沙砾体,肿瘤细胞特异性表达 EMA、S-100 和 PR;而磷酸盐尿性间叶肿瘤的梭形细胞呈束状排列,富含成熟脂肪组织并特异性表达 FGF-23。(2)孤立性纤维性肿瘤和(或)血管外皮瘤:也可以引起骨软化症,组织学形态与磷酸盐尿性间叶肿瘤部分重叠,Mathis 等^[9]曾报告 1 例 PMTMCT 病例,首次手术切除肿瘤后病理诊断为血管外皮瘤,由于肿瘤复发经再次手术方确诊为 PMTMCT。血管外皮瘤富含典型“鹿角”样分支血管,特异性表达 STAT6;磷酸盐尿性间叶肿瘤以畸形厚壁血管和扩张的窦样血管为主,STAT6 染色阴性可资鉴别。(3)肌周细胞瘤:肿瘤细胞围绕血管呈同心圆状或漩涡状排列,弥漫性强阳性表达 SMA;磷酸盐尿性间叶肿瘤呈弥漫性浸润生长,特异性表达 FGF-23,较少表达 SMA,可资鉴别。(4)单向纤维型滑膜肉瘤:可见血管外皮瘤样结构、

钙化区和滑膜裂隙,分子检测呈现 t(X;18)异位或 SYT-SSX 融合基因。(5)间叶性软骨肉瘤:常形成血管外皮瘤样结构,“鹿角”样分支血管较为常见,肿瘤细胞较幼稚,可见透明软骨成分,分子检测显示 HEY1-NCOA2 融合基因。因此,对于组织学形态和免疫组织化学染色不典型者,可通过基因检测进行鉴别。

肿瘤诱发骨软化症的治疗依靠肿瘤病因的确定,手术全切除是目前主要治疗方法。手术切除程度与肿瘤复发和症状持续相关,文献报道的 15 例病例中 3 例复发^[1,5,7],由于血清磷变化可发生于骨软化症状前,故建议患者定期监测血清磷并进行影像学随访,预防肿瘤复发^[1]。值得注意的是,由于颅内位置特殊,部分肿瘤难以全切除或扩大切除,当解剖功能受限或考虑并发症而难以根治性切除肿瘤时,可选择放射治疗,但放射治疗患者血清 FGF-23 下降速度慢于手术切除患者,长期疗效和安全性尚不清楚^[10]。

综上所述,颅内原发性磷酸盐尿性间叶肿瘤极其罕见,病变隐匿不易早期发现,影像学表现易与脑膜瘤和血管外皮瘤相混淆,组织学形态与其他部位磷酸盐尿性间叶肿瘤相似,因此,综合临床表现、

血液生化、影像学、病理学特点有助于准确诊断。手术全切除肿瘤是有效的治疗方法,对于无法全切除的病例可选择放射治疗,术后应定期监测血清磷并进行影像学随访,预防肿瘤复发。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertoni F, Cho JY, Econs MJ, Inwards CY, Jan de Beur SM, Mentzel T, Montgomery E, Michal M, Miettinen M, Mills SE, Reith JD, O'Connell JX, Rosenberg AE, Rubin BP, Sweet DE, Vinh TN, Wold LE, Wehrli BM, White KE, Zaino RJ, Weiss SW. Most osteomalacia - associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28:1-30.
- [2] David K, Revesz T, Kratimenos G, Krausz T, Crockard HA. Oncogenic osteomalacia associated with a meningeal phosphaturic mesenchymal tumor: case report [J]. *J Neurosurg*, 1996, 84:288-292.
- [3] Gonzalez-Compta X, Mañós-Pujol M, Foglia-Fernandez M, Peral E, Condom E, Claveguera T, Dicenta - Sousa M. Oncogenic osteomalacia: case report and review of head and neck-associated tumours [J]. *J Laryngol Otol*, 1998, 112:389-392.
- [4] Reis-Filho JS, Paiva ME, Lopes JM. August 2003: 47-year-old female with a 7 - year history of osteomalacia and hypophosphatemia [J]. *Brain Pathol*, 2004, 14:111-112.
- [5] Yoshioka K, Nagata R, Ueda M, Yamaguchi T, Konishi Y, Hosoi M, Inoue T, Yamanaka K, Iwai Y, Sato T. Phosphaturic mesenchymal tumor with symptoms related to osteomalacia that appeared one year after tumorectomy [J]. *Intern Med*, 2006, 45: 1157-1160.
- [6] Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH, Brillante BA, Cutler Peck CM, Wodajo FM, Chang R, Collins MT. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26:1295-1302.
- [7] Uno T, Kawai K, Kunii N, Fukumoto S, Shibahara J, Motoi T, Saito N. Osteomalacia caused by skull base tumors: report of 2 cases [J]. *Neurosurgery*, 2011, 69:E239-244.
- [8] Bower RS, Daugherty WP, Giannini C, Parney IF. Intracranial phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant presenting without oncogenic osteomalacia [J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3:151.
- [9] Mathis DA, Stehel EJ Jr, Beshay JE, Mickey BE, Folpe AL, Raisanen J. Intracranial phosphaturic mesenchymal tumors: report of 2 cases [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118:903-907.
- [10] Tarasova VD, Trepp - Carrasco AG, Thompson R, Recker RR, Chong WH, Collins MT, Armas LA. Successful treatment of tumor - induced osteomalacia due to an intracranial tumor by fractionated stereotactic radiotherapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:4267-4272.
- [11] Fathalla H, Cusimano M, Di Ieva A, Karamchandani J, Fung R, Kovacs K. Osteomalacia - inducing tumors of the brain: a case report, review and a hypothesis [J]. *World Neurosurg*, 2015, 84: 189.
- [12] Li H, Tan S. Intracranial phosphaturic mesenchymal tumor: one case report and literature reviews [J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2015, 22:1488-1490. [李红, 谈顺. 颅骨磷酸盐尿性间叶性肿瘤一例报告并文献复习 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22:1488-1490.]
- [13] Ellis MB, Gridley D, Lal S, Nair GR, Feiz - Erfan I. Phosphaturic mesenchymal tumor of the brain without tumor - induced osteomalacia in an 8 - year - old girl: case report [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17:573-577.
- [14] Li Y, Li ZY, Zhong DR. Phosphaturic mesenchymal tumor originated from central nerve system [J]. *Zhen Duan Bing Li Xue Za Zhi*, 2018, 25:401-405. [李媛, 李致远, 钟定荣. 中枢神经系统原发性磷酸盐尿性间叶性肿瘤 [J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25:401-405.]
- [15] Tenenhouse HS. Phosphate transport: molecular basis, regulation and pathophysiology [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103:572-577.
- [16] Agaimy A, Michal M, Chiosea S, Petersson F, Hadravsky L, Kristiansen G, Horch RE, Schmolders J, Hartmann A, Haller F, Michal M. Phosphaturic mesenchymal tumors: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 22 cases expanding their morphologic and immunophenotypic spectrum [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41:1371-1380.
- [17] Li DM, Wu HW, Li JD, Xia WB, Jiang Y, Zhong DR. Clinical and immunohistochemical study of phosphaturic mesenchymal tumors [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2018, 47:427-431. [李冬梅, 吴焕文, 李敬东, 夏维波, 姜艳, 钟定荣. 磷酸盐尿性间叶性肿瘤的的临床及免疫组织化学特点分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47:427-431.]
- [18] Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: a review and update [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019, 36:260-268.
- [19] John JR, Hephzibah J, Oommen R, Shanthly N, Mathew D. Ga-68 DOTATATE positron emission tomography - computed tomography imaging in oncogenic osteomalacia: experience from a tertiary level hospital in South India [J]. *Indian J Nucl Med*, 2019, 34:188-193.
- [20] Ha S, Park S, Kim H, Go H, Lee SH, Choi JY, Hong JY, Ryu JS. Successful localization using ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT of a phosphaturic mesenchymal tumor causing osteomalacia in a patient with concurrent follicular lymphoma [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 52:462-467.
- [21] Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors: a polymorphous group causing osteomalacia or rickets [J]. *Cancer*, 1987, 59:1442-1454.
- [22] Wu H, Bui MM, Zhou L, Li D, Zhang H, Zhong D. Phosphaturic mesenchymal tumor with an admixture of epithelial and mesenchymal elements in the jaws: clinicopathological and immunohistochemical analysis of 22 cases with literature review [J]. *Mod Pathol*, 2019, 32:189-204.

(收稿日期:2019-10-25)