

# 骨化纖維瘤和纖維結構不良之鑑別診斷 —免疫組織化學之研究—

許振東 林偉隆 賴義雄

骨化纖維瘤和纖維結構不良在傳統的蘇木紫—伊紅染色是很困難作鑑別診斷，因此藉著免疫組織化學方法，做S100蛋白質及Vimentin抗體之染色，以研究此兩種纖維骨性病變。受檢的骨化纖維瘤有12例及纖維結構不良有4例，經10%福馬林液固定後，以石蠟包埋法做切片。其結果顯示骨之纖維結構不良在對S100蛋白質染色中，枝狀細胞、造骨細胞及骨細胞呈陽性反應；但是在骨化纖維瘤中則呈陰性反應。因此，證明S100能在纖維骨性病變中，對骨化纖維瘤和纖維結構不良做有效的鑑別診斷。

**Key words: ossifying fibroma, fibrous dysplasia, S100, vimentin, avidin-biotin complex**

(中山醫學 1: 33~39, 1990)

顎骨之骨化纖維瘤及纖維結構不良的組織成分差異很小，在纖維基質之中皆含有骨小樑<sup>(9,10)</sup>。如果在做活體切片時所取之標本很小又沒有深及病變的中心時，常會造成診斷上之困難<sup>(12)</sup>。兩者皆為無痛之腫脹而造成顎骨之不對稱，因此臨床上也不太容易區別。纖維骨性病變需要配合X光檢查來診斷，但有時單室性纖維結構不良和骨化纖維瘤也不易區分，常常容易誤診<sup>(12,13)</sup>。在已往的報告之中，尚無學者用免疫組織化學染色來探討此兩種之差異。由於Vimentin存在於間葉性細胞<sup>(26)</sup>，而S100蛋白出現於枝狀細胞、軟骨細胞、淋巴節的指突網狀細胞、黑色素細胞及皮膚的藍蓋罕士氏細胞之中<sup>(25)</sup>。因此本研究的主要目的，即是利用此腫瘤標記之特性來探討其在骨化纖維瘤和纖維結構不良之表現情形，試圖探討做為鑑別診斷之可行性。

## 材料與方法

本研究所使用的標本取材於中山醫學院附設醫院口腔外科自民國67年至民國78年間所檢查之標本。重新閱片之後，刪除1例骨化纖維瘤；實得12例骨化纖維瘤和4例纖維結構不良的病理標本。

所有的標本均於10%福馬林液固定後，切成小塊後再經過冰醋酸脫鈣，做成石蠟切片。所有的病例均施以蘇木紫—伊紅(Hematoxylin-Eosin)染色，特殊染色包括Masson's trichrome, PAS, silver impregnation等。免疫組織化學方面，以ABC方法做S100蛋白質(DAKO 1:200)染色和Vimentin(DAKO 1:200)染色。

免疫化學染色法：本試驗用avidin-biotin-complex staining方法，其步驟如下：

1. 組織切片經二甲苯脫蠟。
2. 組織切片置於植物皂素(Saponin)溶液內，30分鐘，使抗原能暴露出來。
3. 以正常血清(Normal serum)滴在組織切片上，以去除非特異性抗原。

4. 再施以初級抗體與欲測定之抗原結合。
5. 然後施以次級抗體 (biotinylated secondary Ab)。
6. 接著滴上ABC complex試劑, 30分鐘。
7. 之後再將組織切片浸入醇化物溶液中著色, 本研究使用過氧化氫及DAB (Diaminobezidine)。
8. 最後以蘇木紫作對比染色。

## 結 果

### 一、臨床觀察

骨化纖維瘤有12個病例, 年齡由11歲到57歲, 平均為37歲, 以31歲到40歲最多, 佔63%左右。發生部位則下顎比上顎多, 比數為5:1。一般多無症狀, 腫瘍除長大到發生臉部之局部腫脹或輕度變形外, 牙齒移位是早期之症狀; 腫瘍生長緩慢, 有的歷經數年之久才發現。

纖維結構不良有4個病例, 年齡由14歲到28歲, 平均為21歲, 但以男性為較多。4個病例皆侵犯上顎。一般其症狀為無痛性的腫脹, 腫脹常波及唇側及頰側, 牙齒因骨之膨脹而發生排列不整、傾斜或移位, 但粘膜則完整。

### 二、放射線觀察

12例的骨化纖維瘤, 因發現的病變時期各有不同, 因此腫瘍較不成熟的病變呈放射線透射區內有白色斑點; 而較成熟的病變則可見放射線阻射的質塊。雖然階段各有不同, 但腫瘍之界限分明, 與周圍之骨組織分界清楚。

4例的纖維結構不良皆呈毛玻璃 (ground-glass) 影像, 其病變的界限不清而與鄰接正常骨相混, 而病變處之皮層因其膨脹而變薄; 但無穿通之現象, 骨膜亦無增殖。病變處的牙齒造成移位, 但無吸收之現象發生。

### 三、病理學之觀察

12例骨化纖維瘤的基質均為細胞性纖維結締組織, 含有板層骨和織骨的成分, 並形成網狀的結構, 而且具有造骨和蝕骨的活性。而其中骨組織和纖維組織的比例, 在每個病變中互有差異。5例病變中含有豐富的纖維組織基質, 而骨的成分較少 (圖1); 7例病變中則含有較多量的骨組織。因此有人認為骨化纖維瘤可生長成熟為骨瘤<sup>(7)</sup>, 但是尚無證據可以顯示這種腫瘤發展過程的轉變。而在12例的7例當中, 除了有骨小樑之外, 另混合有無細胞性的點狀鈣化物, 這種具有牙骨質特徵的病變被某

些學者稱之為牙骨質—骨化纖維瘤<sup>(3,4,8)</sup>。

4例的纖維結構不良的基質亦為緻密的膠質纖維, 而含有不規則骨小樑, 無一定的排列形狀, 有如國字筆劃。這些骨小樑的成分皆是粗的織骨, 直接由纖維基質轉變而來; 而且在骨小樑邊緣的造骨細胞不似骨化纖維瘤之明顯 (圖2)。

### 四、免疫組織化學反應

12例的骨化纖維瘤對S100蛋白質呈陰性反應 (圖3), 對Vimentin抗體中纖維母細胞及造骨細胞呈陽性反應; 但破骨細胞及骨細胞呈陰性反應 (圖4、5)。

4例的纖維結構不良對S100蛋白質除破骨細胞為陰性反應外, 其纖維母細胞、骨細胞及造骨細胞皆呈陽性反應 (圖6、7)。對Vimentin抗體所得結果和骨化纖維瘤一樣, 纖維母細胞及造骨細胞呈陽性反應; 但破骨細胞及骨細胞呈陰性反應 (圖8、9)。

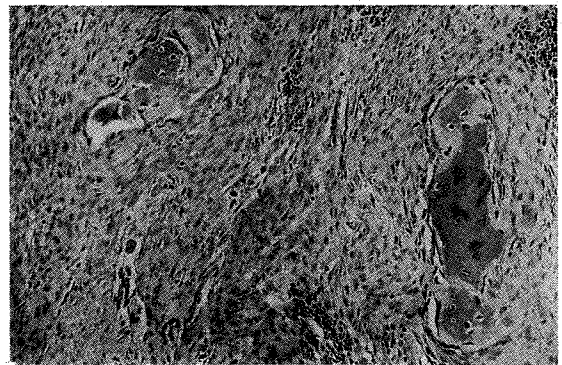


Fig 1. 骨化纖維瘤, 可見少量的骨小樑於豐富的纖維基質中。(H-E, X200)

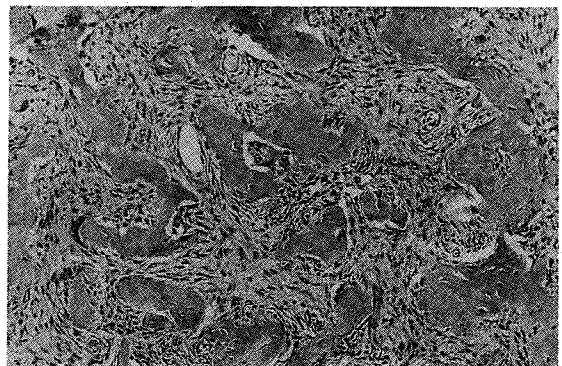


Fig 2. 纖維結構不良, 可見不規則的骨小樑呈現中文字樣。(H-E, X200)

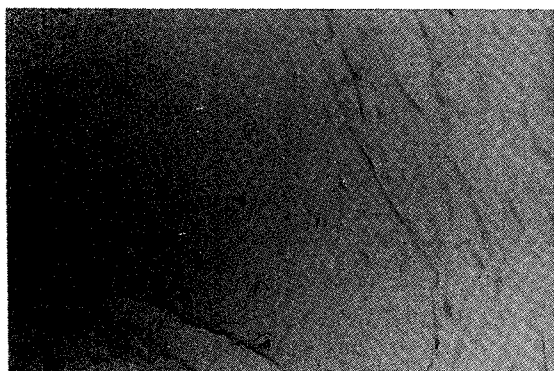


Fig 3. 骨化纖維瘤，S100蛋白質呈陰性反應。  
(immunoperoxidase, counterstained with hematoxylin, X400)

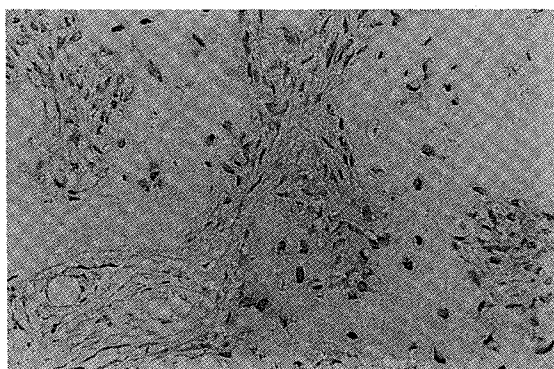


Fig 6. 纖維結構不良，S100蛋白質染色中纖維母細胞、骨細胞及造骨細胞呈陽性反應。  
(immunoperoxidase, counterstained with hematoxylin, X400)

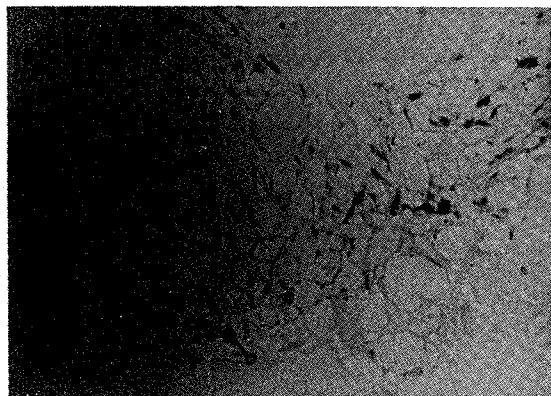


Fig 4. 骨化纖維瘤，Vimentin染色中可見纖維母細胞呈陽性反應，而骨細胞則呈陰性反應。  
(immunoperoxidase, counterstained with hematoxylin, X400)

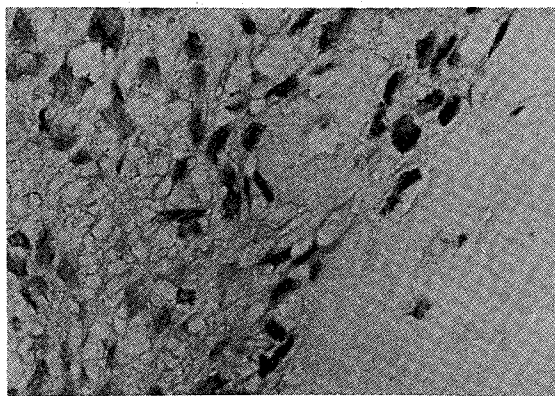


Fig 7. 纖維結構不良，S100蛋白質染色中纖維母細胞、骨細胞及造骨細胞呈陽性反應。  
(immunoperoxidase, counterstained with hematoxylin, X1000)

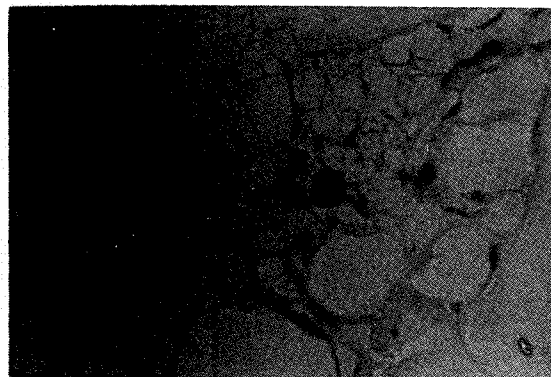


Fig 5. 骨化纖維瘤，Vimentin 染色中可見纖維母細胞呈陽性反應，而骨細胞則呈陰性反應。  
(immunoperoxidase, counterstained with hematoxylin, X1000)

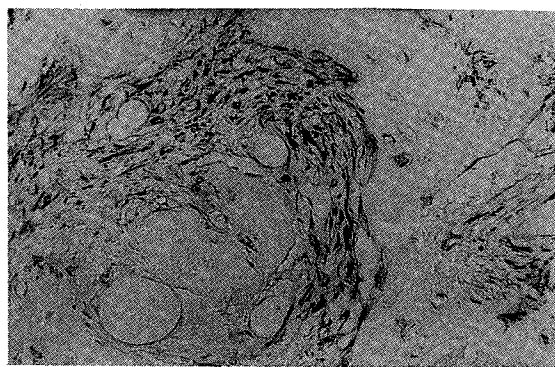


Fig 8. 纖維結構不良，Vimentin 染色中纖維母細胞及造骨細胞呈陽性反應，而骨細胞呈陰性反應。  
(immunoperoxidase, counterstained with hematoxylin, X400)

骨  
及  
1-  
母  
骨  
  
富  
  
是

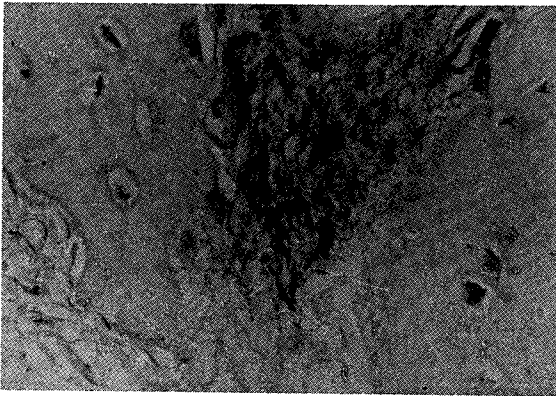


Fig 9. 纖維結構不良，Vimentin 染色中纖維母細胞及造骨細胞呈陽性反應，而骨細胞呈陰性反應。(immunoperoxidase, counterstained with hematoxylin, X1000)

綜合以上所得的結果之比較，詳見於表 1。

## 討 論

顎骨的骨化纖維瘤為一界限良好的良性腫瘤<sup>(14)</sup>。小的病變通常沒有什麼症狀，常在例行的X光檢查中而發現；大的病變則可發生顎骨局部的腫脹，而造成臉部的不對稱<sup>(7)</sup>。牙齒的移位是早期發生的症狀，腫瘤的生長緩慢，有時歷經數年之久才發現。而且因生長很緩慢，骨之皮質骨板及覆蓋之粘膜或皮膚則仍然完整<sup>(6)</sup>。Hamner<sup>(8)</sup>的報告中指出此種病變可發生於任何年齡，但以年輕人居多。上下顎皆可發生；但以下顎較多，佔70%，上顎則佔30%。Schmaman<sup>(12)</sup>的報告則指出發生在下顎之骨化纖維瘤佔70%—90%，平均年齡為35歲；與本研究的12例骨化纖維瘤平均為37歲相近。

骨之纖維結構不良則為界限不好的病變，早期症狀為無痛性腫脹，口腔內可見顎骨向頰

側鼓出而造成兩側的不對稱，患者常因骨之膨脹而發生牙齒之排列不整、傾斜或移位，但其粘膜仍是完整<sup>(6)</sup>。單骨型纖維結構不良僅犯單一骨骼，並無骨頭以外的病變，其發生約比多骨性者多20~30倍。根據台大病理研究所的統計資料顯示<sup>(27)</sup>，單骨性纖維結構不良以顎骨最多，共有40例，而上顎就佔一半以上(22例)，80%在20歲以下，以女子較多，好犯兒童及青春期的年輕人<sup>(27)</sup>。而本研究雖只有4例，但全部都在上顎，皆為年輕人。Adrian<sup>(28)</sup>的報告也指出單骨性的纖維結構不良在長骨最常發生在年輕人，而在顎骨則見於年輕成人。從臨床症狀看來，兩者是不容易區分。

骨化纖維瘤的X光像類似牙骨質化纖維瘤，位於牙根尖區，隨腫瘤所含鈣化物的程度不同而有所差別；伴有放射線透過性及放射線不透性，無毛玻璃(ground-glass)影像<sup>(7)</sup>。通常在診斷顎骨纖維骨性病變時，必須要配合X光片；因此有些學者強調X光形態學的重要性。Eversole<sup>(5,9,10)</sup>等也同意支持這個看法，在X光形態學上骨化纖維瘤的界限良好；乃是腫瘤中的骨小樑不和正常組織相連，其間以纖維基質相隔，因此在手術時易於摘除及刮除。而纖維結構不良一般則沒有界限良好的邊緣，其纖維骨與鄰接的正常骨組織相混合，帶有纖細的骨小樑呈現毛玻璃狀的影像<sup>(6,12)</sup>。

骨之纖維結構不良的X光像變化很大，大致有三種基本形態，一種是較小的單室性放射線透射性或稍大多房性放射線透射，界限分明，並有網狀纖維的骨小樑。第二型的變化則大同小異，只是骨小樑結構增加，較不透明，呈斑影像。第三型則頗不透明，帶有許有纖維骨小樑，呈現毛玻璃樣，此型病變之界限不明顯，而與鄰接正常骨相混，任何一型病變的皮質都因病變膨脹而變薄，沒有穿通也無骨膜之增殖<sup>(6,29)</sup>。因此從X光上兩者病變也不易鑑別。

表 1、免疫組織化學染色之結果

	S-100		Vimentin	
	Ossifying fibroma	Fibrous dysplasia	Ossifying fibroma	Fibrous dysplasia
Fibroblast	—	+	+	+
Osteoclast	—	—	—	—
Osteocyte	—	+	—	—
Osteoblast	—	+	+	+

Buchner<sup>(11)</sup>在其研究的報告中將骨化纖維瘤的礦質化組織分為四種類別：1、織狀骨小樑，2、板層狀骨小樑，3、無細胞性牙骨質或牙骨質樣小體，4、退化性鈣化。其中單一成分者佔55%，並以骨組織最多，佔34%；兩種或兩種以上者佔45%，以退化性鈣化混合骨組織為最多，佔有31%。而在我們的病例中有5例為單一成分，佔36%；也是以退化性鈣化混合骨組織居多，佔42%。退化性鈣化的鈣化顆粒可在造骨過程中充當鈣化中心點來產生類骨質，而這些類骨質包圍著鈣化顆粒和鄰近的類骨質相互融合；以形成新的織骨，因此我們可以在不同的時期看到腫瘤中有不同的鈣化物。Hamner<sup>(8)</sup>等在檢查500例顎骨的良性纖維骨性病變時，認為57例的骨化纖維瘤是起源於牙周膜。Waldron和Giansanti<sup>(9,10)</sup>隨後報告43例良性纖維骨性病變，支持Hamner所提的病變為來自牙周膜。

Waldron<sup>(14)</sup>認為中心骨化纖維瘤及牙骨質化纖維瘤中所含無定形的圓形鈣化物是牙骨質，然而這種型式的鈣化物真的是否為牙骨質，已經爭議多年。如果硬要說此種鈣化物為牙骨質，勢必將很難解釋為何離牙胚組織有一段距離的頭顱或其它骨頭的骨性纖維病變中，也可以出現類似的這種鈣化物<sup>(22,23)</sup>。Margo<sup>(15)</sup>最近發表許多眼眶的骨化纖維瘤的病例，建議使用砂樣骨化纖維瘤 (psammomatoid ossifying fibroma) 的名稱，而這些病變中所含的牙骨質小體稱為砂樣骨小體 (psammomatoid ossicles)。Gay<sup>(16)</sup>也報告過顎骨外的骨化纖維瘤的病例，其病變和牙齒無關，其所含無定形的鈣化物類似牙骨質；而且具有侵襲的性質，所以這些似牙骨質樣的鈣化物非特定源於牙周膜，可能源自多潛在性的胚胎細胞或是異位性的牙胚組織。當然起源於牙周膜的顎骨骨化纖維瘤，偶爾也有侵襲的型式，可長到很大的腫塊並造成皮質骨的腫脹<sup>(8,10,17)</sup>。這種侵襲性的病變大部分發生在小孩，稱為幼年侵襲性或活動性骨化纖維瘤 (juvenile aggressive or active ossifying fibroma)<sup>(18)</sup>；其進行速度相當快，骨化的特徵很少，可發生皮質骨之破壞，並侵犯周圍的軟組織及眼眶，及造成牙齒的移位<sup>(19,21)</sup>。

骨之纖維結構不良之鏡下變化甚大，主要是纖維母細胞增殖與相互交織的膠質纖維組成的緻密基質。不規則的骨小樑散布於各處，毫

無一定之排列形態，這些骨小樑大部分是粗的纖維骨。纖維骨是由許多星狀的造骨細胞所形成，而造骨細胞又由纖維母細胞所轉變而來<sup>(12,20)</sup>。所以在H-E染色下不易區分兩者病變。

在免疫組織化學染色方面，我們都知道 Vimentin 是存在於間葉性細胞<sup>(26)</sup>，如軟骨細胞、纖維母細胞以及血管內皮細胞等；然而，這種中間型微絲蛋白也可見於上皮性，肌原性及神經性的培養細胞。而本研究所採用的檢體皆為纖維骨性病變，因此纖維母細胞及造骨母細胞皆呈陽性反應，而骨細胞和破骨細胞則呈陰性反應。由於兩者在此的表現沒有顯著的差異，因此對於兩者的鑑別診斷無所幫助。

S100蛋白質在早期的研究中，認為它對神經系統有其特異性，並且是由神經膠質細胞所產生；因此它被廣泛地應用於做為哺乳類大腦成熟的指標，以及做為正常組織及培養細胞及神經膠質細胞分化的標記。然而從許多的研究中發覺到神經膠質細胞對S100並非具有特異性，它也被用於偵測非神經性來源的腫瘤，包括惡性黑色素瘤、腦膜瘤、畸形瘤及淋巴瘤等。事實上，在免疫組織化學染色方面，S100蛋白質也在軟骨細胞、淋巴節的指突網狀細胞、黑色素細胞及皮膚的藍蓋罕士氏細胞中呈陽性反應；但在正常組織中骨小樑的骨細胞及結締組織呈陰性反應<sup>(25)</sup>。而在我們的研究中骨化纖維瘤對S100蛋白質呈陰性反應，是我們所預期見到的。但是，在纖維結構不良中唯有破骨細胞呈陰性反應，而纖維母細胞、骨細胞及造骨細胞皆呈陽性反應，與正常組織之骨小樑的染色有所不同；或許是此種病變中含有枝狀細胞 (dendritic cell)，才使得這種染色有不同的結果，這也是今後我們需要進一步研究探討的地方。

綜合以上研究結果，S100蛋白質似乎可應用於骨化纖維瘤和纖維結構不良之鑑別診斷。

## 參考文獻

1. Wu PC, Leung PY, Ma KM: Recurrent cementifying fibroma. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 229-234.
2. Taylor ND, Watkins JP, Bear SE: Recurrent cementifying fibroma of the maxilla. *J Oral Surg* 1977; 35: 204-208.
3. Hamner JE, Lightbody PM, Ketcham AS,

- et al: Cemento-ossifying fibroma of the maxilla. *Oral Surg Oral Pathol* 1968; 26: 578-587.
4. Martis C, Karakasis D: Cemento-ossifying fibroma of the mandible. *J Oral Surg* 1975; 33: 364-367.
  5. Eversole LR, Leider AS, Nelson K: Ossifying fibroma: A clinicopathologic study of sixty-four cases. *Oral Med. Oral Pathol.* 1985; 60: 505-511.
  6. Shafer WG, Hine M, Levy BM: A Textbook of Oral Pathology, Ed 4. Philadelphia, WB saunders, 1983.
  7. Waldron CA: Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Surg* 1970; 28: 58.
  8. Hamner JE, Scofield HH, Cornyn J: Benign fibro-osseous jaw lesions of periodontal membrane origin. *Cancer* 1968; 22: 861.
  9. Waldron CA, Giansanti JS: Benign fibro-osseous lesions of the jaws: A clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases. Part I. Fibrous dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973; 35: 190-201.
  10. Waldron CA, Giansanti JS: Benign fibro-osseous lesions of the jaws: A clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases. Part II. *Oral Surg* 1973; 35: 340.
  11. Buchner A, Hansen LS: The histomorphologic spectrum of peripheral ossifying fibroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 452-61.
  12. Schmaman A, Smith I, Ackerman LV: Benign fibro-osseous lesions of the mandible and maxilla, *Cancer* 1970; 26: 303.
  13. Waldron CA: Ossifying fibroma of the mandible. *Oral Surg* 1953; 6: 467.
  14. Waldron CA: Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 249-62.
  15. Margo CE, Ragsdale BD, Perman KI, et al: Psammomatoid (juvenile) ossifying fibroma of the orbit *Ophthalmology* 1985; 92: 150-159.
  16. Gay I, Sela J, Olmanský M, et al: Ossifying fibroma: report of case. *J Oral Surg* 1975; 33: 368.
  17. Converse JM, Coccoaro PJ, Valauri AJ: Resection of a giant ossifying fibroma through an intraoral approach in a nine-year-old child: Immediate reconstruction and six year cephalometric follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 511.
  18. Reaume LE, Schmid RW, Wesley RK: Aggressive Ossifying Fibroma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 631-635.
  19. Abrams AM, Melrose RJ: Fibro-osseous lesion. *J Oral Pathol* 1975; 4: 158-165.
  20. Langdon JD, Rapidis Ad, Pathol MF: Ossifying fibroma-one disease or six? An analysis of 39 fibro-osseous lesions of the Jaws. *Br J Oral Surg* 1976; 14:1.
  21. Walter JM, Terry BC, Small EW, et al: Aggressive ossifying fibroma of the maxilla: Review of the literature and report of case. *J Oral Surg* 1979; 37: 276.
  22. Kempson RL: Ossifying fibroma of the long bones, a light and electron microscopic study. *Arch Path* 1966; 82: 218-233.
  23. Bullough PG, Vigorita VJ: Atlas of Orthopaedic pathology with clinical and radiologic correlations. New York, Gower 1984.
  24. Guo BR: A Clinico-pathological study on Non-odontogenic Tumors of Jaw bones 中華民國病理學會會刊 1982.
  25. Harriette JK, Alexander M, Heather T, et al: Role of Antibody to S100 Protein in Diagnostic Pathology. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 341-347.
  26. Mary O, Klaus W: Tumor Diagnosis by Intermediate Filament Typing: A Novel

- Tool for Surgical Pathology. *Lab Invest* 1983; 48: 372.
27. 饒宇東：頷骨纖維性結構不良之病理學研究。中華民國病理學會會刊，1972。
28. Adrian H: Monostotic fibrous dysplasia. *J Bone & Joint Surg* 1969; 51: 300-306.
29. Harris WH, Dudley HR, Barry RJ: The Natural History of Fibrous Dysplasia. *J Bone & Joint Surg* 1962; 44(A): 207-233.
30. Caudill R, Saltzman D, Gaum S, et al: Possible relationship of primary hyperparathyroidism and fibrous dysplasia: Report of case. *J Oral Surg* 1977; 35: 483-490.

## Differential Diagnosis of Ossifying Fibroma and Fibrous Dysplasia—An Immunohistochemical Study

Jeng-Dong Hsu, Wea-Lung Lin, Yih-Shyong Lai

It is difficult to make a differential diagnosis between ossifying fibroma and fibrous dysplasia in the traditional hematoxylin-eosin stain. S-100 protein and Vimentin were studied in both fibro-osseous lesions using avidin-biotin complex staining procedure. Ten percent formaldehyde solution-fixed, paraffin-embedded sections obtained from 12 patients with ossifying fibroma and 4 patients with

fibrous dysplasia of bone were examined. The results showed that S-100 protein was detected in the dendritic cells, osteoblasts and osteocytes in fibrous dysplasia, but not in the ossifying fibroma. Therefore, the demonstration of S-100 in the fibro-osseous lesion is useful for the differential diagnosis of ossifying fibroma and fibrous dysplasia. (*CSMJ* 1: 33-39, 1990)