

26例颌骨骨肉瘤病例分析

倪松 徐震纲 刘绍严 王晓雷 罗巍^①

摘要 目的:颌骨骨肉瘤为少见的恶性度较高的肿瘤,本文旨在探讨颌骨骨肉瘤的不同治疗方式和预后的关系,并分析影响患者预后的相关因素。方法:对1999年1月至2009年11月收治于中国医学科学院肿瘤医院的26例颌骨骨肉瘤患者进行回顾性分析。其中男15例,女11例,男女比例为1.36:1,发病年龄为11~66岁,平均年龄为36.2岁,原发于上颌骨的14例,下颌骨12例。26例患者中,8例患者行单纯手术治疗,其余18例患者行综合治疗(手术+放疗/化疗)。应用Kaplan-Meier法计算患者的生存率,并比较不同的治疗方式对于预后的影响,应用Cox多因素回归法分析可能影响患者复发及死亡的相关因素,enter法进行验证。结果:26例患者的总体5年生存率为41.0%,复发率为76.9%(20/26),20例复发患者中90.0%(18/20)在2年内复发。单纯根治性手术治疗的5年生存率为37.5%,而综合治疗组为43.1%,二者无显著性差异($P>0.05$);单纯手术组的复发率为87.5%(7/8),而综合治疗组为72.2%(13/18),二者无显著性差异($P>0.05$)。Cox多因素回归分析结果表明病理分级为患者死亡的独立影响因素,病理分级为中低分化的患者其死亡风险要明显高于高分化的患者,而性别,发病部位,病理类型及治疗模式则并非影响预后的独立因素。结论:根治性手术切除是颌骨骨肉瘤的主要治疗方式,对于切除不彻底的患者,可以考虑辅助放化疗,但疗效有待进一步研究证实。病理分级为高分化者预后较好。

关键词 骨肉瘤 颌骨 放射疗法 化学疗法

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2010.17.011

Osteosarcoma of the Jaw: A Report of 26 Cases

NI Song¹, XU Zhengang¹, LIU Shaoyan, WANG Xiaolei¹, LUO Wei²

Corresponding author: XU Zhengang, E-mail: xuzhgang@public.bta.net.cn

¹Department of Head and Neck Surgery, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

²Department of Pathology, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective: Osteosarcoma of jaw (OSJ) is a rarely seen tumor with a very high malignancy rate. The aim of our article is to investigate the treatment and prognosis of OSJ and to assess the prognostic factors of OSJ patients. **Methods:** The clinical data of 26 patients with OSJ, who were admitted to our hospital during a period from 1999 to 2009, were retrospectively analyzed. There were 15 male and 11 female patients, with a male to female ratio of 1.36:1. The age of onset ranged from 11 to 66 years (mean age 36.2). Of the 26 patients, 14 patients (53.8%) suffered OSJ with the primary focus in the maxilla and the other 12 patients (46.2%) in the mandible. Of all the cases, 8 cases received radical simple surgery only (SS) and 18 cases received combined therapy (CT) of surgery plus postoperative radiotherapy and / or chemotherapy. Kaplan-Meier survival curve and COX regression analysis were used to analyze the clinical data and the Enter method was used for verification. **Results:** The overall 5-year survival rate was 41.0% for all 26 patients, with a relapse rate of 76.9% (20/26). In 18 of the 20 relapse cases (90%), the relapse occurred within two years after surgery. The 5-year survival rates were 37.5% and 43.1% in the SS and CT groups, respectively, without significant differences between the two groups ($P>0.05$). The relapse rate was 87.5% (7/8) in the SS group and 72.2% (13/18) in the CT group, without significant differences between the two ($P>0.05$). Multivariate COX regression analysis indicated that the pathological grading is the independent influencing factor for mortality of the patients. Based on this, the death risk is obviously higher in the patients with poor and moderate differentiation compared to those with well differentiation. Sex, diseased region, pathologic types and mode of treatment are not independent factors affecting the prognosis. **Conclusion:** Radical surgery is the main treatment of OSJ. Adjuvant radio-chemotherapy can be considered as a treatment choice in OSJ patients who fail the thoroughgoing surgery. However, further studies are still needed to verify the therapeutic efficacy. Satisfactory prognosis can be achieved in the cases with well differentiated OSJ.

Keywords Osteo-sarcoma; Jaw; Radiotherapy; Chemotherapy

颌骨骨肉瘤是少见的恶性度较高的肿瘤,在全身骨肉瘤中所占的比例大概为5%~13%,尽管从组织形态上看,颌骨骨肉瘤与发生在长骨部位的骨肉瘤并无差异,然而,二者的临床特点及预后却有很大的差别,我们总结了1999年1月至2009年11月中国医学科学院肿瘤医院收治的26例颌骨骨肉瘤患者的临床资料,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本组26例患者,男15例,女11例,男女比例1.36:1,发病年龄为11~66岁,平均年龄为36.2岁。原发于上颌骨的14例,下颌骨12例,其中17例患者以面部肿胀为首发症状,另9例以牙疼、牙龈肿物或牙齿松动为首发症状。26例患者中,6例患者为我院初治(包括3例外院活检证实骨肉瘤后来我院就治),另20例患者均初治于外院,其中1例为外院手术后来我院行术后放疗,其余19例均为外院治疗后复发(包括单纯手术治疗后或综合治疗后)来我院再次手术。本组资料中,3例患者有头颈部放疗史,因牙龈癌、鼻咽癌及上颌窦癌行放疗,并分别于放疗后6、7、9年患骨肉瘤。所有患者的病理结果均得到我院病理科证实,其中包括成骨细胞性骨肉瘤20例,软骨母细胞性骨肉瘤4例,纤维母细胞性骨肉瘤2例。

1.2 治疗

26例患者中,1例患者行术后放疗60Gy,余25例均在我科行手术治疗。手术方式为上/下颌骨切除术^[1],其中1例因累及眶内而同时行眶内切除。术后8例行上颌骨切除的患者行术腔游离植皮术,3例行胸大肌瓣修复,7例行游离腓骨修复,1例行游离腓骨+胸大肌瓣修复。在所有的患者中,8例患者行单纯手术治疗,余18例患者行综合治疗(手术+放疗/化疗)。

放疗剂量从30~70Gy不等,平均剂量为56.3Gy,化疗方案为IFO+ADM,行1~3周期不等。

1.3 随访及统计学分析

以患者初次治疗(包括外院治疗)为起始点,26例患者的随访时间为4~108个月,有6例随访时间不足1年,其中3例为此期间内死亡,另3例在此期间内失访,总体平均随访时间为24.5个月。

应用SPSS 13.0统计软件进行统计学处理。不同治疗方式的局部复发率以卡方检验(Fisher确切概率法);Kaplan-Meier法分析不同治疗方式的生存率以及无复发生存率,以Log-rank行检验, $P<0.05$ 为有显著性差异;对可能影响患者预后的因素先行单因素分析(Kaplan-Meier法),对具有统计学意义的因素再进行Cox多因素回归法分析,采用enter法检验。

2 结果

在随访期间,共计13例患者死亡,其中9例死于局部复发,4例死于远处转移。以Kaplan-Meier法计算总体的5年生存率为41.0%,见图1。

我们比较了不同治疗方式下各组的生存率情况,其中单纯手术组的5年生存率为37.5%,而综合治疗组则为43.1%,略高于前组,但二者并无显著差异($P>0.05$),见图2。在本组资料中,随访期间共20例患者出现治疗后复发,总体复发率高达76.9%(20/26),且多数属于短期内复发,其中1年内复发占70.0%(14/20),2年内则高达90.0%(18/20)。我们对不同治疗方式下的复发情况进行了比较,单纯手术组复发率为87.5%(7/8),而综合治疗组则为72.2%(13/18),二者无显著差异($P>0.05$)。应用Kaplan-Meier法比较两组的2年无复发生存率:前组为12.5%,后组则为15.7%,二者无显著差异($P>0.05$),见图3。

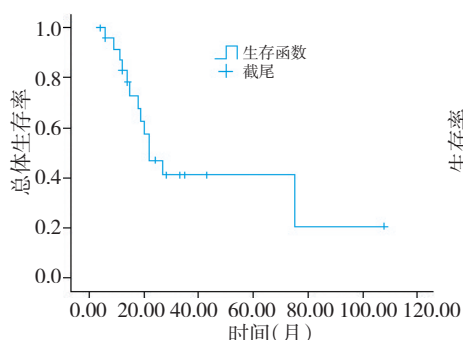


图1 26例颌骨骨肉瘤患者的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve of the 26 OSJ patients

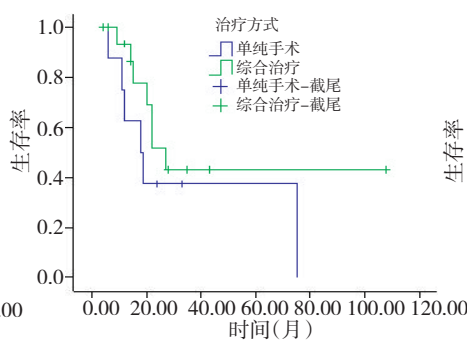


图2 单纯手术组及综合治疗组的患者Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of patients treated with simple surgery and combined therapy

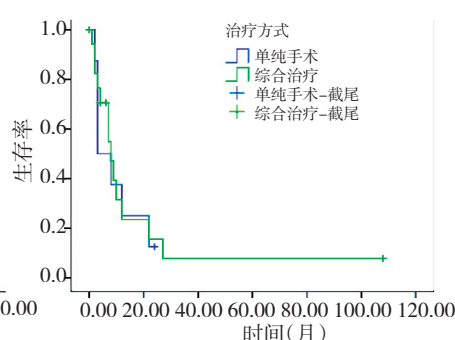


图3 单纯手术组及综合治疗组的患者Kaplan-Meier无复发生存曲线

Figure 3 Kaplan-Meier relapse-free survival curves of patients treated with simple surgery and combined therapy

我们比较了性别、发病部位、肿瘤直径、病理分级、病理类型及治疗方式对于患者生存时间的影响,单因素分析(Kaplan-Meier法)的结果表明,上述各因素中,性别及病理分级对患者预后的影响具有统计学意义($P<0.05$),见表1。而采用Cox模型将上述具有统计学意义的两个变量进行回归分析,并用enter法检验,结果表明,病理分级为患者死亡的独立影响因素($P<0.05$),见表2。统计结果显示,在其他条件相同的情况下,病理分级为高分化的患者,其死亡风险仅为中低分化患者的0.177倍。

表1 影响患者生存的单因素分析

Table 1 Univariate analysis (Kaplan-Meier method) of factors influencing patient survival

分析因素	例数	5年生存率(%)	P值
性别			0.018
男	15	26.1	
女	11	60.9	
部位			0.246
上颌骨	14	50.9	
下颌骨	12	31.8	
肿瘤直径(cm)			0.638
<5	15	45.8	
5~10	8	27.8	
≥10	3	33.3	
病理分级			0
高分化	16	68.6	
中低分化	10	10.0	
病理类型			0.057
成骨细胞型	20	38.7	
成软骨细胞型	4	66.7	
成纤维母细胞型	2	0	
治疗模式			0.251
单纯手术	8	37.5	
综合治疗	18	43.1	

表2 Cox模型筛选影响患者死亡的因素

Table 2 Cox regression model for screening the factors affecting patient death

项目	β	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI
性别	0.552	0.77	0.514	1	0.473	1.737	0.384~7.851
分化程度	-1.731	0.77	5.054	1	0.025	0.177	0.039~0.801

3 讨论

在全身骨肉瘤中,颌骨骨肉瘤的比例并不高,大约为6.5%~7%,但仍然是颌骨肿瘤中最常见的一种^[1]。考虑到颌骨的总体体积仅占全身骨骼的0.86%,则颌骨单位体积的发病率要明显高于全身其他部位骨骼,这可能也能说明为何二者尽管组织形态上一致,但在临床预后方面却有很大差异。颌骨骨肉瘤好发

于青壮年,发病年龄多在20~50岁之间,我院资料表明在此期间的患者比例为69.2%(18/26),平均年龄为36.2岁。男性发病一般多于女性,我院资料示男女比例为1.36:1,国外的资料则不尽相同,如丹麦和美国的比例更高一些,分别为2.3:1和2:1,而德国及意大利则为1:1,日本则相反,比例为1:1.5^[2]。

颌骨骨肉瘤的发病原因尚不明确,其可能的因素包括遗传因素、病毒感染、外伤、及放疗史,国外亦有学者报道过种植体导致的颌骨骨肉瘤^[3,4]。在本组资料中,有3例患者曾分别因牙龈癌、鼻咽癌及上颌窦癌接受过放射治疗,并于放疗后6、7、9年患骨肉瘤。与长骨骨肉瘤患者一般以疼痛为首发症状不同,颌骨骨肉瘤患者大多因面部肿胀为首发症状就诊,本组资料中比例达65.4%(17/26),此外,牙疼、牙龈肿物或牙齿松动也是常见的首发症状。

对于颌骨骨肉瘤的患者,在治疗前完善相应的影像学检查是必不可少的。与其他部位的骨肉瘤相似,在影像学上,颌骨骨肉瘤亦表现为成骨或破骨现象,有时可二者并存,肿瘤的边界常极不规则。CT和MRI对于术前评估尤为重要,因为它们通常能较好地显示肿瘤的髓内髓外的侵犯情况,肿瘤的钙化程度及对于周围结构的侵犯,尤其是当肿瘤侵犯翼腭窝、颞下窝以及颅底。目前64层螺旋CT的应用,极大地提高了图像的空间分辨率,可以发现相当微小的病变,并清楚的显示骨质破坏的状况及细节^[5]。

颌骨骨肉瘤的确诊通常仍需活检病理证实,其特征性的病理学改变为镜下可见灶状肿瘤性骨样组织产生^[6]。颌骨骨肉瘤常见的病理类型主要分为成骨细胞性骨肉瘤,软骨母细胞性骨肉瘤及纤维母细胞性骨肉瘤。其中成骨细胞性骨肉瘤最为多见,偶尔可见混合类型的出现^[7]。在我们的资料中,三者的比例分别是76.9%(20/26),15.4%(4/26)和7.7%(2/26)。病理类型仅仅是组织学上的差异,对于预后并无影响,这与我们的Cox多因素回归分析结果是一致的。

颌骨骨肉瘤的首选治疗仍然是根治性手术切除,对于发生于上颌骨的,应行一侧上颌骨切除,侵犯眶内的,可同时切除眶内容,如累及颅底,则可联合脑外科,同时切除颅底受累骨质,必要时需切除部分脑组织。颅底硬脑膜及骨质缺损通常可用颞肌筋膜瓣修复。发生于下颌骨,可行半侧下颌骨切除。颌骨骨肉瘤术后复发率各家报道不一,从43%~50%不等,而局部复发是导致患者死亡的最主要原因^[8],而在本组资料中,颌骨骨肉瘤治疗后的复发率明显高于国外的资料,达76.9%(20/26),且其中1年内复发的比例高达70%(14/20),其主要原因在于初次手

术的不彻底性。而复发后再次手术,一方面由于原手术区粘连明显增加了手术的难度,另一方面局部瘢痕的形成也使得术者难以确定肿瘤切除的安全界限,从而影响再次手术的效果。由于目前显微血管吻合技术已相当成熟,颌骨缺损后的I期修复早已不是难点,游离腓骨瓣在颌骨重建中被广泛的应用并获得了良好的外形和功能^[9]。因此,更应当保证初次手术切除的彻底性。

自从甲氨蝶呤应用于长骨骨肉瘤患者并获得较好疗效后,化疗对于长骨骨肉瘤的有效性得到了多数学者的证实,尤其目前新辅助化疗结合保肢手术在长骨骨肉瘤中取得的很好的疗效^[10]。然而,在治疗颌骨骨肉瘤方面,化疗的疗效仍然有相当多的争议,而对于放疗在颌骨骨肉瘤治疗中的作用,各家报道也不尽相同,但总体而言,认为对于肿瘤切除不彻底的患者,仍然可以考虑术后放疗,有助于提高局部控制率^[11,12]。在本组资料中,单纯手术组的5年生存率为37.5%,而综合治疗组则为43.1%,略高于前组,但二者并无显著性差异($P=0.251$),也说明放化疗对于颌骨骨肉瘤的生存率的影响并不明显。

一般认为,肿瘤大小以及病理分级是颌骨骨肉瘤预后的影响因素,此外,发生于上颌骨的肿瘤在手术彻底性方面往往不如下颌骨肿瘤,因此部位对于其预后也往往存在影响^[13]。我们比较了性别,发病部位,肿瘤直径,病理分级,病理类型及治疗方式对于患者生存时间的影响,单因素分析的结果表明,上述各因素中,性别及病理分级对患者预后的影响具有统计学意义($P<0.05$),而采用Cox模型将上述具有统计学意义的两个变量进行回归分析,并用enter法检验,结果表明,病理分级为患者死亡的独立影响因素($P<0.05$)。我们的结果部分符合传统的治疗经验。分析其原因,可能是由于多数患者为再次复发就治,而非初治,故其初治时实际临床分期已无法界定,此外,由于发生于颌面部的骨肉瘤例数不多,样本量过少对于统计结果也会有一定的影响。

总之,在颌骨骨肉瘤的诊治过程中,仍应强调初次手术的规范和彻底,从而获得较好的预后。对于手术未能切净的患者,可以考虑辅助放化疗,但其疗效仍然有待于进一步的研究验证。

参考文献

- 1 Kumaravelu C, Sathya Kumar D, Chitra Chakravarthy, et al. Chondroblastic osteosarcoma of maxilla: a case report and review of literature[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2009, 8(3): 290–293.
- 2 van Es RJ, Keus RB, van der Waal I, et al. Osteosarcoma of the jaw bones. Long-term follow up of 48 cases[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 1997, 26(3): 191–197.
- 3 Maghami EG, St-John M, Bhuta S, et al. Postirradiation sarcoma: a case report and current review[J]. Am J Otolaryngol, 2005, 26(1): 71–74.
- 4 McGuff HS, Heim-Hall J, Holsinger FC, et al. Maxillary osteosarcoma associated with a dental implant: report of a case and review of the literature regarding implant-related sarcomas[J]. J Am Dent Assoc, 2008, 139(8): 1052–1059.
- 5 段小慧,梁碧玲,袁小平,等.多层螺旋CT在颌骨骨肉瘤诊断中的价值[J].影像诊断与介入放射学,2008,17(4):147–150.
- 6 唐 艳,刘绍泉,殷忠惠,等.1例颅骨原发性骨肉瘤临床病理观察[J].中国肿瘤临床,2007,34(7):417–418.
- 7 Chindia ML. Osteosarcoma of the jaw bones[J]. Oral Oncol, 2001, 37(7):545–547.
- 8 Silva LF, Ribeiro D, David L, et al. Oral osteosarcoma[J]. Oral Onco Extra, 2005, 41(9): 195–197.
- 9 Peled M, El-Naaj IA, Lipin Y, et al. The use of free fibular flap for functional mandibular reconstruction[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2005, 63(2): 220–224.
- 10 陈 飏,赵春和,王 全.新辅助化疗结合保肢手术治疗肢体骨肉瘤[J].中国肿瘤临床,2005,32(20):1162–1170.
- 11 Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, et al. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment[J]. Cancer, 2009, 115(14): 3262–3270.
- 12 Mardinger O, Givol N, Talmi YP, et al. Osteosarcoma of the jaw. The Chaim Sheba Medical Center experience[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001, 91(4): 445–451.

(2009-12-22收稿)

(2010-06-31修回)

(王展宏校对)