

# 原发性颌骨骨内鳞状细胞癌的预后相关因素分析

郭凌燕 陈芬 吴平凡 李羽 雷振革 陈林林\*

南昌大学附属口腔医院口腔颌面外科 江西省口腔生物医学重点实验室 江西 南昌 330006

**[摘要]** **目的:**探讨影响原发性颌骨骨内鳞状细胞癌(primary intraosseous squamous cell carcinoma PIOSCC)预后的相关因素。**方法:**选择南昌大学附属口腔医院口腔颌面外科(2012~2018年)收治的 PIOSCC 患者作为研究对象,收集患者的临床、影像学及组织病理学资料,并进行随访,采用描述性统计学方法,分析影响该疾病预后的相关因素。**结果:**本研究共纳入 21 例 PIOSCC 患者,平均诊断年龄为 53.7 岁(41~77 岁)。其中,男性 13 例,女性 8 例。上颌骨 8 例,下颌骨 13 例。在随访期间,2 例死于局部复发,5 例死于远处转移,总生存率为 66.7%。肿瘤大小、颈淋巴结转移和 TNM 临床分期是影响该疾病预后的重要因素。**结论:**大于 4 cm 的肿瘤或出现颈淋巴结转移的 PIOSCC 患者预后较差。

**[关键词]** 原发性骨内鳞状细胞癌 预后

**[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671—7651(2019)12—1132—05

**[doi]** 10.13701/j.cnki.kqxyj.2019.12.008

**Prognostic Factors of Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma of the Jaw.** GUO Lingyan, CHEN Fen, WU Pingfan, LI Yu, LEI Zhengge, CHEN Linlin\*. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Nanchang University, The Key Laboratory of Oral Biomedicine in Jiangxi Province, Nanchang 330006, China.

**[Abstract]** **Objective:** To determine the prognostic factors of primary intraosseous squamous cell carcinoma (PIOSCC) of the jaw. **Methods:** Patients with PIOSCC of the jaw admitted to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Nanchang University (2012-2018) were selected as the study subjects. The clinical, radiological, and histopathological data of these patients were collected and followed up. Descriptive statistical analysis was used to determine the prognostic factors of the disease. **Results:** A total of 21 PIOSCC patients were included in this study. The mean age at diagnosis was 53.7 years (ranged from 41 to 77 years). Of the 21 patients, there were 13 males and 8 females, and 8 cases in maxilla and 13 cases in mandible. During the follow-up period, 2 cases were died of local recurrence and 5 cases were died of distant metastasis. The overall survival rate was 66.7%. Tumor size, cervical lymph node metastasis, and clinical stage of TNM were the negative prognostic factors. **Conclusion:** The prognosis of patients is poor if the tumor is more than 4 cm in size or with cervical lymph node metastasis.

**[Key words]** primary intraosseous squamous cell carcinoma prognosis

原发性骨内鳞状细胞癌(Primary intraosseous squamous cell carcinoma PIOSCC)是一种罕见的恶性肿瘤,可以发生在颌骨内。它于 1913 年被 loos 首次命名为牙槽内表皮样癌(intra-alveolar epidermoid carcinoma)<sup>[1]</sup>。世界卫生组织(WHO)于 1972 年将其更名为原发性骨内癌(primary intraosseous carcinoma)<sup>[2]</sup>。2005 年,世界卫生组织将其命名为

PIOSCC,并将其分为 3 种类型<sup>[3]</sup>:(1)侵犯骨髓腔导致骨吸收的实体瘤;(2)SCC 来源于牙源性囊肿的上皮衬里,该类别被细分为 SCC 来源于牙源性角化囊性瘤和 SCC 来源于其他牙源性囊肿;(3)SCC 来源于其他牙源性良性肿瘤上皮。PIOSCC 是口腔癌的一个亚类,由于累及骨骼,无论肿瘤大小,国际癌症控制联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)默认将其分为临床第四期(T4)。需要通过大量的临床研究来证实或挑战目前的分期。目前,国内外对于该疾病的回顾性研究极少,只有少数的病例报告。本研究回顾性分析了临床病例,通过长

**作者简介** 郭凌燕(1983~),女,江西人,硕士,主治医师,主要从事口腔颌面外科学临床及基础的研究。

**\*通信作者** 陈林林, E-mail:oral\_surgery@sina.com

期的随访观察,我们对该疾病的预后有了新的认识。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究纳入 2012~2018 年在南昌大学附属口腔医院口腔颌面外科接受手术,并由两位经验丰富的病理科医生诊断为 PIOSCC 的患者。

1.2 方法 收集符合纳入标准患者的临床、影像学和组织病理学资料。并进行随访,随访的形式为现场随访及电话随访,存活患者的平均(SD)随访时间为 27(30)个月,最少随访时间为 11 个月。根据 2010 年第 7 版 AJCC 分类使用 TNM 分级系统<sup>[4]</sup>。根据大体标本的大小计算肿瘤的最大直径。按病理评价标准对肿瘤进行病理分级。

1.3 统计学分析 采用描述性统计分析,费希尔精确检验(Fisher's exact test),计算不同影响因素下局部复发、转移和总生存差异的显著性。将概率显著或接近显著性的因素加入到 Cox 回归的多变量分析中。根据不同的因素计算 1~5 年的总生存率。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线研究生存分布,用对数秩检验计算差异的显著性。所有重要的预后因素均绘制了 Kaplan-Meier 图,检验水准双侧  $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$  表示具有统计学意义。

2 结果

在给定时间段内共有 21 例符合纳入标准,被诊断为 PIOSCC。平均诊断年龄为 53.7 岁(41~77 岁);31~60 岁 16 例,60 岁以上 5 例;发生于上颌骨 8 例,下颌骨 13 例;男 13 例,女 8 例;所有患者的个人、临床和组织病理资料汇总详见表 1。随访期间内,有 7 例患者死亡,其中 2 例死于局部复发,5 例死于远处转移。局部复发,转移,总生存单因素分析见表 2,不同影响因素下的总生存率见表 3。从表中可见肿瘤最大直径( $P=0.000$ ),淋巴结转移( $P=0.001$ ),TNM 分期( $P=0.003$ )对总生存率的影响有统计学差异,是影响总生存率的重要预后因素;而肿瘤发生部位,年龄,性别,术后是否行放化疗,病理分型等对总生存率的影响无统计学差异。总生存多因素分析见表 4。从表中可见肿瘤大小,淋巴结转移等因素与总生存无明显相关性。

3 讨论

原发性颌骨骨内鳞状细胞癌是一种罕见的头颈部癌症,被认为来源于牙源性上皮残余或牙源性囊肿或肿瘤<sup>[5,6]</sup>。由于 PIOSCC 的罕见性,其发病率、患病率和病因尚不清楚。Thomas 等<sup>[7]</sup>对以往文献的总结指出,患者的平均诊断年龄为 52.3 岁,男女比例为 2.5:1,好发于下颌骨后部。PIOSCC 常见

表 1 所有患者的个人、临床和组织病理资料汇总  
Tab. 1 Personal, clinical, and histopathological details of all patients

变量	患者例数
肿瘤部位	
上颌骨	8
下颌骨	13
年龄/岁	
≤30	0
31~60	16
>60	5
性别	
男	13
女	8
肿瘤大小/cm	
≤4	13
>4	8
颈清范围	
I~Ⅲ	19
I~Ⅳ	2
I~Ⅴ	0
淋巴结转移	
是	7
否	14
术后放化疗	
是	18
否	3
病理分级	
Ⅰ	7
Ⅱ	10
Ⅲ	4
TNM 分期	
T4N0M0	14
T4N1M0	3
T4N2M0	4
T4N3M0	0
合计	21

的临床表现为疼痛,肿胀膨隆及局部感觉异常。影像学表现则以边界不规则的溶骨性改变为主。

Huang 等<sup>[8]</sup>报道该疾病 5 年生存率为 36.3%,Wenguang 等<sup>[9]</sup>报道 38.8%。本研究中,7 例患者在随访期间死亡,其中 2 例死于局部复发,5 例死于远处转移,总生存率为 66.7%,高于其他报道,与 Shen 等<sup>[10]</sup>报道的 75%接近。

以往的研究表明,颈淋巴结转移,高的病理分级,以及高的肿瘤 TNM 分期,通常是预后不良的影响因素<sup>[9,11,12]</sup>。本研究中,颈淋巴结转移的病例总生存率较低,而无淋巴结转移的病例总生存率要高得多,两者具有显著性差异(表 3, $P=0.001$ )。这也解释了为什么 T4N0M0 分期的肿瘤预后最好(表 3, $P=0.003$ )。尽管 Huang 等<sup>[8]</sup>发现组织病理分级和淋巴结转移是影响预后的重要因素,Wenguang 等<sup>[9]</sup>也报道了组织病理分级是影响预后的唯一因素。但本研究中不同的病理分级,总生存率无显著

表 2 局部复发、转移、总生存率(单因素分析)

Tab. 2 Locoregional recurrence, metastases, and overall survival (univariate analysis)

变量	患者例数	死于局部 复发例数	<i>P</i> 值	死于远处 转移例数	<i>P</i> 值	生存例数	<i>P</i> 值
肿瘤部位							
上颌骨	8	0	0.371	3	0.262	5	0.557
下颌骨	13	2		2		9	
年龄/岁							
≤30	0	0	0.429	0	0.662	0	0.000
31~60	16	1		4		11	
>60	5	1		1		3	
性别							
男	13	2	0.371	3	0.656	8	0.443
女	8	0		2		6	
肿瘤大小/cm							
≤4	13	0	0.133	0	0.003	13	0.000
>4	8	2		5		1	
颈清范围							
I~Ⅲ	19	0	0.000	5	0.571	14	0.100
I~Ⅳ	2	0		0		0	
I~Ⅴ	0	0		0		0	
淋巴结转移							
是	7	2	0.100	4	0.025	1	0.001
否	14	0		1		13	
术后放化疗							
是	18	2	0.729	5	0.421	11	0.274
否	3	0		0		3	
病理分级							
Ⅰ	7	1	0.636	0	0.152	6	0.436
Ⅱ	10	1		3		6	
Ⅲ	4	0		2		2	
TNM 分期							
T4N0M0	14	0	0.087	1	0.039	13	0.001
T4N1M0	3	1		2		0	
T4N2M0	4	1		2		1	
T4N3M0	0	0		0		0	

注:检验水准双侧 0.05,*P*<0.05 表示有统计学差异

表 3 不同影响因素的总生存率(Kaplan-meier 分析)

Tab. 3 Overall survival rate depending on different factors. (Kaplan-meier analysis)

变量	<12 月	12~24 个月	24~36 个月	36~48 个月	>48 个月	<i>P</i> 值
肿瘤部位						
上颌骨	75.00	75.00	50.00	50.00	-	0.584
下颌骨	92.30	67.10	67.10	67.10	67.10	
年龄/岁						
≤30	-	-	-	-	-	0.739
31~60	87.50	72.90	64.80	64.80	64.80	
>60	80.00	60.00	60.00	60.00	-	
性别						
男	76.90	57.70	57.70	57.70	57.70	0.299
女	-	87.50	75.00	75.00	-	
肿瘤大小/cm						
≤4	62.50	25.00	12.50	-	-	0.000
>4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
淋巴结转移						
是	71.40	28.60	14.30	-	-	0.001
否	92.90	92.90	92.90	92.90	92.90	
术后放化疗						
是	83.30	64.10	56.10	-	-	0.189
否	-	-	0.00	0.00	-	
病理分级						
Ⅰ	100.00	75.00	75.00	75.00	75.00	0.587

续表

变量	<12 月	12~24 个月	24~36 个月	36~48 个月	>48 个月	P 值
Ⅱ	80.00	57.10	57.10	57.10	57.10	0.003
Ⅲ	75.00	75.00	50.00	-	-	
TNM 分期						
T4N0M0	92.90	92.90	92.90	92.90	92.90	
T4N1M0	66.70	33.30	0.00	-	-	
T4N2M0	75.00	25.00	25.00	-	-	0.094
T4N3M0	-	-	-	-	-	
颈清范围						
I~Ⅲ	84.20	78.20	71.10	71.10	71.10	
I~Ⅳ	-	0.00	-	-	-	
I~Ⅴ	-	-	-	-	-	

注:检验水准双侧 0.05, $P<0.05$  表示有统计学差异

表 4 总生存 COX 回归(多因素分析)

Tab. 4 Cox's regression analysis of factors involved in overall survival rate (multivariate analysis)

变量	B	SE	Wald	df	P	HR
发生部位	2.786	3.232	0.743	1	0.389	16.213
肿瘤大小	13.656	125.979	0.012	1	0.914	0.000
颈清范围	-1.387	1.428	0.943	1	0.331	0.250
是否有淋巴结转移	-2.094	2.746	0.581	1	0.446	0.123
是否行放化疗	2.682	198.432	0.000	1	0.989	14.614
病理分级	-2.277	1.717	1.758	1	0.185	0.103
TNM 分期	2.989	2.531	1.395	1	0.238	19.866

差异(表 3, $P=0.587$ )。这与 Shen 等<sup>[10]</sup>的结果一致。

在单变量分析中,肿瘤最大直径(表 3, $P=0.000$ )、淋巴结转移(表 3, $P=0.001$ )和 TNM 分期(表 3, $P=0.003$ )是影响总生存率的重要因素。肿瘤大小超过 4 cm 的患者总生存率明显降低,这与 Shen 等<sup>[10]</sup>的结果一致。然而,在多因素分析中,这些因素与总生存率无明显相关性,可能是因为病例数量太小,有限的病例数对统计分析有明显影响,尤其是多变量分析。增加患者数量和进一步的随访可能会在未来调整结果。

该疾病必须与侵入颌骨的邻近软组织恶性肿瘤,远处转移的恶性肿瘤,上颌窦癌,及其他牙源性肿瘤相鉴别<sup>[11,13]</sup>。准确的临床、影像和大体标本细节是排除表面粘膜来源的癌的关键。PIOSCC 被认为是一种恶性程度较高的肿瘤,容易发生颈部淋巴结转移及远处转移<sup>[14]</sup>,根治性手术和颈清被认为是治疗 PIOSCC 的主要方式<sup>[15]</sup>,根据解剖特点及病变范围,建议于下颌骨颏孔或下颌孔处截骨。根据术前体格检查及 MRI 检查,判断是否伴有颌颈部淋巴结转移,从而考虑行肩胛舌骨上颈淋巴清扫术或根治性颈清。有研究表明,术后放化疗比单独放疗更有效<sup>[16]</sup>。

总之,肿瘤大小超过 4 cm,颈淋巴结发生转移是原发性颌骨骨内鳞状细胞癌预后不良的重要影响

因素。越来越多的患者和良好的随访将在未来提供更有意义的结果。

参考文献

[1] Chaisuparat R, Coletti D, Kolokythas A, et al. Primary intraosseous odontogenic carcinoma arising in an odontogenic cyst or de novo: a clinicopathologic study of six new cases [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006, 101(2): 194-200.

[2] Pindborg JJ, Torloni H. Histologic typing of odontogenic tumors, jaw cysts and allied lesions [M]. Geneva: World Health Organization, 1972; 35-36.

[3] Eversole LR SC, van der Waal I. Primary intraosseous squamous cell carcinomas. In: Barnes L, Evson JW, Reichart P, Sidransky D(eds) World Health Organization classification of tumors Pathology and genetics of head and neck tumors[M]. World Health Organization International Agency for Research on Cancer IACR Press, Lyon, 2005; 290-291.

[4] Edge S, Compton CC. American joint committee on cancer [M]. AJCC cancer staging manual, 7th ed, 2010.

[5] Bodner L, Manor E, Shear M, et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst: a clinicopathologic analysis of 116 reported cases [J]. J Oral Pathol Med, 2011, 40(10): 733-738.

[6] Galetta D, Petrella F, Leo F, et al. Treatment of pulmonary metastases from primary intraosseous odontogenic carcinoma [J]. Lancet Oncol, 2006, 7: 272-273.

[7] Thomas G, Pandey M, Mathew A, et al. Primary intraosseous carcinoma of the jaw: Pooled analysis of world literature and report of two new cases [J]. Int J Oral Maxillofac Surg,

- 2001, 30: 349-355.
- [8] Huang JW, Luo HY, Li Q, et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws. Clinicopathologic presentation and prognostic factors [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133: 1834-1840.
- [9] Wenguang X, Hao S, Xiaofeng Q, et al. Prognostic factors of primary Intraosseous squamous cell carcinoma(PIOSCC): A retrospective review [J]. PLoS One, 2016, 11: e0153646.
- [10] Shen Q, Chen Y, Gokavarapu S, et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible; locoregional control and survival is significantly reduced if the tumour is more than 4 cm in size[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2018, 56(1):48-53.
- [11] Woolgar JA, Triantafyllou A, Ferlito A, et al. Intraosseous carcinoma of the jaws; a clinicopathologic review. Part III: Primary intraosseous squamous cell carcinoma [J]. Head Neck, 2012, 35(6): 906-909.
- [12] Reichart PA, Philipsen HP. Primary intraosseous squamous cell carcinoma derived from keratinising cystic odontogenic tumor. In: Reichart PA, Philipsen HP, editors. Odontogenic tumours and allied lesions [M]. London: Quintessence Publishing, 2004: 233-238.
- [13] Bodner L, Manor E, Shear M, et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst; a clinicopathologic analysis of 116 reported cases [J]. J Oral Pathol Med, 2011, 40: 733-738.
- [14] Lugakingira M, Pytynia K, Kolokythas A, et al. Primary intraosseous carcinoma of the mandible; case report and review of the literature [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68(10): 2623-2629.
- [15] Geetha P, Avinash Tejasvi ML, Babu BB, et al. Primary intraosseous carcinoma of the mandible; A clinicoradiographic view [J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(3): 651.
- [16] Cohen EE, Baru J, Haraf DJ, et al. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy [J]. Head Neck, 2009, 31(8): 1013-1021.
- [收稿日期: 2019-06-13] (本文编辑 李四群)

## 祝贺武大口腔龙星教授团队合作最新成果： 纳米技术在骨关节炎治疗的进展

2019年9月24日,国际顶尖期刊《先进材料》(Advanced Materials)发表我院龙星教授团队与昆士兰大学余承忠教授、徐纯高级研究员在关节治疗领域获得的重要创新成果:纳米技术在骨关节炎治疗的进展:提高内源性高分子量透明质酸的合成,并被选为封面图片。

论文题目为《Nanotherapy in Joints: Increasing Endogenous Hyaluronan Production by Delivering Hyaluronan Synthase 2》。武汉大学口腔医学院口腔生物医学教育部重点实验室(湖北省口腔基础医学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地)为第一完成单位。武汉大学博士生李慧敏为第一作者,龙星教授和昆士兰大学余承忠教授、徐纯高级研究员为通讯作者。本研究首次使用新型介孔氧化硅纳米材料 MSN-CC 转运 HAS2,以提供内源性高分子透明质酸的合成,论文在线发表在《Advanced Materials》(DOI: 10.1002/adma.201904535)。

骨关节炎是关节退行性疾病,研究已证实其发病与炎症密切相关,并且关节腔内高分子透明质酸含量降低是其重要的病理改变之一。临床上,关节腔内注射高分子透明质酸被广泛应用于骨关节炎治疗,达到润滑关节,促进骨质修复的目的。本研究目的为促进关节内机体内源性高分子透明质酸的分泌,为骨关节炎的治疗提供了新思路。本研究结果表明,这种生物可降解的纳米材料能够高效地将透明质酸合成酶转运至关节滑膜细胞中,保证该大分子蛋白的生物学活性,使其发挥高效合成内源性高分子透明质酸的功能。经动物实验证实,这种纳米材料在大鼠体内安全可降解,可以缓解并抑制骨关节炎的滑膜炎进展,同时这一治疗方式也有助于修复骨关节炎模型中的骨质病变。本研究结果为治疗骨关节炎提供了新的思路和手段。

《Advanced Materials》影响因子:25.809(出自《2019 年期刊引文报告》)。

原文链接: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adma.201904535>。