

# 左颞下横纹肌肉瘤放化疗术后 牙齿发育不良一例

刘畅 徐骋 宁杨

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广州 510055

通信作者: 宁杨, Email: ningyang@mail.sysu.edu.cn

**【摘要】** 横纹肌肉瘤是一种最常见的儿童软组织肉瘤。现报道1例左颞下横纹肌肉瘤放化疗术后伴牙齿发育不良患儿的口腔临床检查和影像学表现, 并讨论后续治疗方案及头颈部肿瘤放化疗后可能造成的颌面部并发症。

**【关键词】** 横纹肌肉瘤; 儿童; 牙体发育异常; 放射疗法; 抗肿瘤联合化疗方案

**基金项目:** 国家自然科学基金(青年科学基金项目, 81500838)

**引用著录格式:** 刘畅, 徐骋, 宁杨. 左颞下横纹肌肉瘤放化疗术后牙齿发育不良一例[J/O]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2021, 15(5):296-299.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.05.007

## Dysplasia of teeth after radiotherapy and chemotherapy for left submental rhabdomyosarcoma: A case report

Liu Chang, Xu Cheng, Ning Yang

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Ning Yang, Email: ningyang@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Rhabdomyosarcoma is one of the most common soft tissue sarcoma in children. This report details the oral clinical examination and imaging findings of a child with left submental rhabdomyosarcoma after radiotherapy and chemotherapy with dental dysplasia, and discusses the follow-up treatment plan and possible maxillofacial complications after radiotherapy and chemotherapy for head and neck tumors.

**【Key words】** Rhabdomyosarcoma; Child; Odontodysplasia; Radiotherapy; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81500838)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.05.007

横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是一种起源于横纹肌组织和原始间叶细胞的恶性肿瘤, 在儿童软组织肉瘤中发病率最高, 也是继Wilms肿瘤和神经母细胞瘤之后的第三大常见儿童颅外实体瘤<sup>[1-2]</sup>。RMS可发生于身体任何部位, 最常发生于头颈部, 其次是四肢及泌尿生殖系统。RMS根据细胞成分、组织结构及分子遗传学特征可分为: 胚胎型RMS、腺泡型RMS、多形型RMS及梭形细胞/硬化型RMS。其中胚胎型RMS最常见, 约占60%, 主要发生于10岁以下儿童<sup>[3]</sup>。随着诊疗技术的进步, RMS患者生存率稳步提升, 5年生存率超过70%<sup>[4]</sup>。

目前, 对于RMS的治疗方案一般为综合治疗: 尽早手术切除为主, 结合术后化疗和放射治疗。术后放化疗可有效降低复发率, 提高患者生存率。但是, 由于该肿瘤好发人群为婴幼儿及青少年, 正处于生长发育的关键时期, 放化疗可能造成不同程度的生长发育缺陷。现报道中山大学附属口腔医院牙周病科收治的1例左颞下横纹肌肉瘤放化疗术后牙齿发育不良病例。

### 一、病例资料

1. 基本资料: 患者, 女, 7岁。2019年12月因“下前牙松动2周余”到中山大学附属口腔医院牙周

病科就诊。既往史:患者5年前因左颌下肿物于外院行肿物切除术,术后病理诊断为左颌下胚胎型RMS。术后1年肿物复发再次行左颌下肿物切除术,病理诊断为复发性胚胎型RMS。术后行CAV/IE(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱/异环磷酰胺+依托泊苷)方案化疗8个疗程及放疗(44.75 Gy/25 fr)治疗37 d。

2. 口腔检查:全口卫生状况较差,菌斑指数(plaque index, PLI)为3,软垢指数(debris index, DI)为2,上颌牙龈轻度红肿,下颌牙龈红肿明显,54、64远中殆面深龋洞(图1),无明显探痛及叩痛,牙髓活力温度测验敏感,31、32、73、41、42、84松Ⅲ°,11、12、74松Ⅰ°,43已部分萌出。上颌探诊深度(probing depth, PD)为1~2 mm,下颌PD为2~4 mm。影像学检查:全颌曲面断层片示下颌恒牙牙根未发育,第二磨牙牙胚均为过小牙,11、12、21、22牙根细短弯曲(图2)。

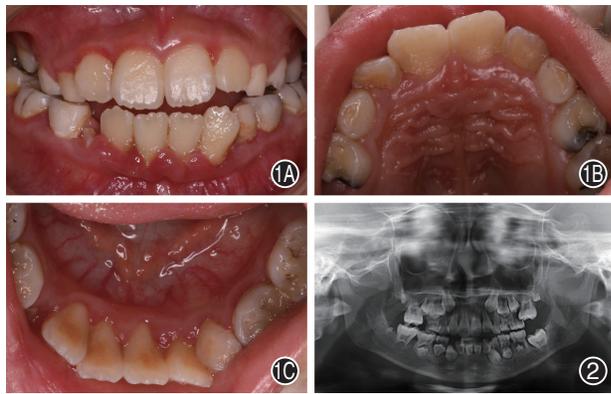


图1 左颌下横纹肌肉瘤放疗术后伴牙齿发育不良患儿的临床检查口内照 1A:牙列正面观;1B:上颌咬合面观;1C:下颌咬合面观 图2 左颌下横纹肌肉瘤放疗术后伴牙齿发育不良患儿全颌曲面断层片

## 二、诊断

(1)左颌下横纹肌肉瘤术后;(2)系统性疾病牙周表现;(3)54、64深龋。

## 三、临床治疗

患者知情同意并签署知情同意书。

1. 治疗计划:(1)牙周基础治疗;(2)儿童口腔科诊治54、64龋;(3)牙周科、儿童口腔科、口腔颌面外科和修复科联合会诊修复方案。

2. 处理:(1)口腔卫生宣教;(2)全口超声龈上洁治术;(3)嘱定期复诊,不适随诊。

## 四、讨论

RMS作为最常见的儿童软组织肉瘤,严重影响患儿的生存及生活质量。儿童头颈部RMS的治疗

通常采用手术治疗结合术后化疗和头颈部放射治疗<sup>[5-7]</sup>。RMS的预后取决于年龄、原发肿瘤部位、肿瘤切除的完整性、转移部位和数量、肿瘤细胞的组织学和生物学特性等<sup>[8]</sup>。随着多种治疗手段的联合使用,近年来儿童RMS患者生存率显著提高,预期寿命增加,并发症的预防和处理日益成为RMS诊疗中需要考虑的重要方面<sup>[9-10]</sup>。头颈部RMS患者可能出现多种长期并发症,如垂体功能障碍、甲状腺功能减退、面部发育迟缓、牙齿异常及放射导致的听力损伤等<sup>[11]</sup>。其中,口腔医生关注的重点为牙齿和颅面骨发育异常。乳牙牙列的发育始于胚胎期8周左右,持续至约3岁。恒牙牙列(不包括第三磨牙)的发育开始于出生后3~4个月,16岁左右结束。在牙列发育阶段,创伤、放疗及化疗均可能对牙齿发育产生影响。

治疗头颈部RMS的化疗和放射治疗可导致牙齿和颌骨发育的改变,特别是在5岁前的治疗<sup>[10]</sup>。作为一种全身性治疗恶性肿瘤的方法,无论肿瘤的部位和类型如何,化疗使用的药物都可能对口腔相关组织的生理结构和功能产生影响。既往病例报道发现,常用的化疗药物如长春新碱和烷化剂,与儿童癌症幸存者的牙齿异常有关<sup>[12]</sup>。烷化剂环磷酰胺可以交联双链DNA中的鸟嘌呤,抑制细胞分裂或引起基因突变,常作为细胞抑制剂用于癌症治疗<sup>[2]</sup>。环磷酰胺与牙发育不良存在剂量依赖性<sup>[13]</sup>,其中对敏感的牙源性间充质细胞的影响可干扰牙本质的形成,如果干扰程度加重,则会进一步影响牙釉质的形成<sup>[14]</sup>。长春新碱对牙发育的影响可能基于其对成牙本质细胞分泌牙本质胶原基质的抑制作用<sup>[15-16]</sup>。

化疗引起的临床常见口腔并发症有黏膜炎、口干(唾液腺功能异常)、感染、牙龈炎和牙齿异常等,其中牙齿异常包括牙齿发育迟缓、过小牙、牙髓腔扩大和牙根发育迟缓等。口腔并发症的性质和程度随所用药物的类型、剂量和治疗周期的频率及患者年龄而变化。Pedersen等<sup>[17]</sup>发现,越早暴露于化疗药物,牙发育不良的发生率越高。本病例患者既往诊疗病史显示其3岁前曾行化疗治疗,化疗方案为CAV/IE交替治疗方案,可以部分解释本例患者出现的牙发育异常。

放射治疗的影响多局限于照射部位。放疗对发育中牙齿潜在副作用的性质和严重程度随年龄、牙齿发育阶段、照射部位、照射强度和时间变化,相关牙齿异常主要包括牙发育不全、全牙或牙根发育

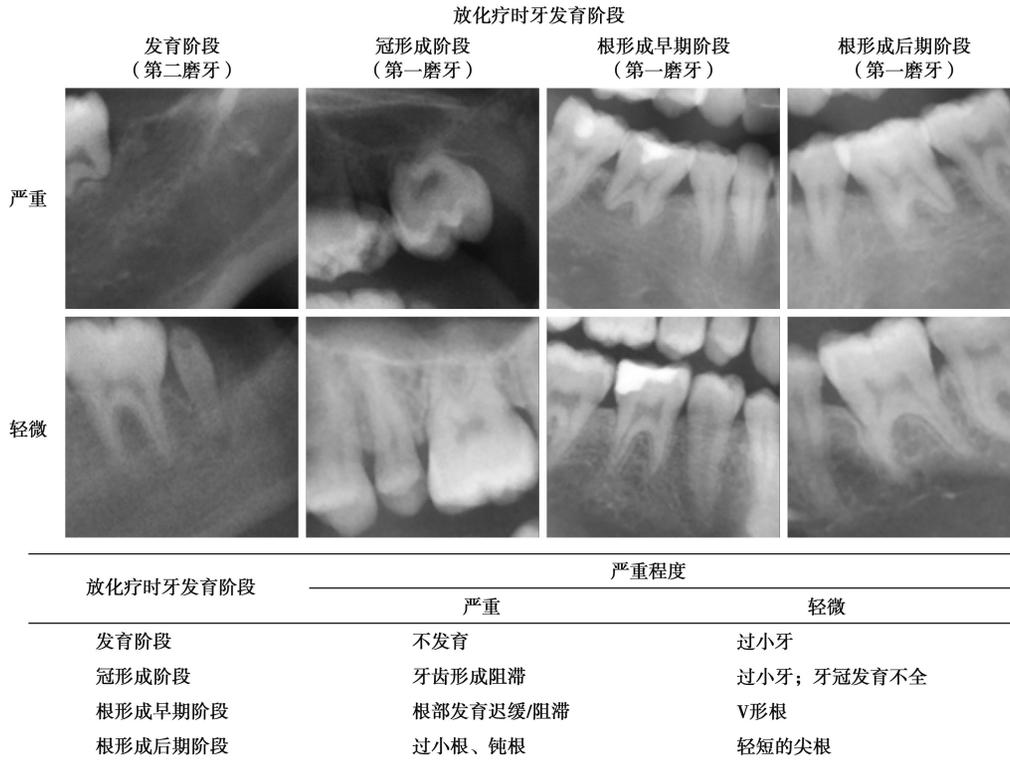


图3 不同牙齿发育阶段的放化疗引起牙齿发育障碍的表现<sup>[23]</sup>

迟缓、不典型根形、过小牙、乳牙列延迟脱落、咬合关系异常等<sup>[18-19]</sup>。目前,关于引起牙齿畸变的最小放射剂量仍不明确,但与单独接受化疗的儿童相比,接受头颈部放疗的儿童牙齿和颌面部异常的发生率更高<sup>[20]</sup>。一项针对10岁前曾接受治疗的急性淋巴细胞白血病患者头影测量评估结果显示,5岁前接受化疗和放疗(24 Gy)的患者颌颌面异常发生率可达90%,多累及下颌骨<sup>[21]</sup>。接受颌颌面区域放射治疗的儿童中,多达80%的患儿将发展为颌颌面异常<sup>[22]</sup>。既往研究均提示,颌颌面异常的程度与治疗时的年龄成反比,与化疗和放疗的剂量成正比。Hoogveen等<sup>[23]</sup>认为,当牙齿处于不同发育阶段时,放化疗对牙发育的影响存在较大差异(图3)。本病例既往病史显示,先前采用的放疗剂量为44.75 Gy,可能干扰成釉器发育,引起患者牙发育异常,并可能进一步导致颌颌面发育异常。

目前,关于儿童肿瘤患者口腔修复的相关文献报道较少,其治疗规划应针对个体差异和相关影响因素进行个性化制订。在本病例中患者下颌牙除36、46外均存在不同程度的松动,且牙根发育不良,正畸治疗和固定义齿修复无法进行。同时,经过放疗和化疗的患者组织低细胞性和缺氧微环境可导致组织修复能力明显低于普通人群<sup>[24]</sup>,有创操作如

植入骨内种植体等必须经过慎重考虑和评估。相关研究表明,经过头颈部放疗的患者种植体植入成功率显著低于正常人<sup>[25]</sup>。植入后种植体周围组织可能难以愈合、骨整合减少、感染,甚至骨坏死均可能发生。综合考虑,针对该患者最有利的方案为可摘局部义齿修复,以尽可能减少对牙齿及软组织的损伤。咀嚼的刺激可能会部分促进颌骨发育,改善放化疗造成的颌骨发育不良影响,因此在病情稳定的前提下应考虑早期修复治疗。

牙齿及颌颌面发育异常可能会对患儿造成美观、咀嚼和发音等多方面的不利影响,部分患儿还可能出现生长激素分泌不足<sup>[26]</sup>。因此,对于儿童期曾接受放化疗的患者,除颌颌面的检查外还应定期检查内分泌激素水平,对于激素分泌障碍的患儿应当早期干预,及时补充生长激素等,以消除激素分泌不足可能导致的不良后果。多学科评估对于完善的治疗规划至关重要,诊疗团队应该包括外科医生、儿科肿瘤医生、口腔医生、其他相关专科如放射治疗医生等,以尽可能减少并发症的发生及获得更好的生存质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

[1] Yechieli RL, Mandeville HC, Hiniker SM, et al. Rhabdomyosar-

- coma[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2021, 68(Suppl 2):e28254. DOI:10.1002/pbc.28254.
- [2] Casey DL, Wexler LH, Wolden SL. Worse outcomes for head and neck rhabdomyosarcoma secondary to reduced-dose cyclophosphamide[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(5): 1151-1157. DOI:10.1016/j.ijrobp.2018.11.049.
- [3] Ricker CA, Crawford K, Matlock K, et al. Defining an embryonal rhabdomyosarcoma endotype [J]. *Cold Spring Harbor Mol Case Stud*, 2020, 6(2):a005066. DOI:10.1101/mcs.a005066.
- [4] Dasgupta R, Fuchs J, Rodeberg D. Rhabdomyosarcoma [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2016, 25(5): 276-283. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.011.
- [5] Mandeville HC. Radiotherapy in the management of childhood rhabdomyosarcoma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(7):462-470. DOI:10.1016/j.clon.2019.03.047.
- [6] 徐娜,段超,金眉,等.单中心多学科联合诊治儿童横纹肌肉瘤的临床及预后分析[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(10): 767-773. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.10.008.
- [7] Dombrowski ND, Wolter NE, Robson CD, et al. Role of surgery in rhabdomyosarcoma of the head and neck in children [J]. *Laryngoscope*, 2020, 131(3): E984-E992. DOI: 10.1002/lary.28785.
- [8] Darwish C, Shim T, Sparks AD, et al. Pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: An analysis of treatment and survival in the United States (1975-2016) [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 139:110403. DOI:10.1016/j.ijporl.2020.110403.
- [9] Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(6):400-422. DOI: 10.3322/caac.21157.
- [10] de Mattos VD, Ferman S, Magalhães DMA, et al. Dental and craniofacial alterations in long-term survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2019, 127(4): 272-281. DOI:10.1016/j.oooo.2018.12.012.
- [11] King E. Oral sequelae and rehabilitation considerations for survivors of childhood cancer [J]. *Br Dent J*, 2019, 226(5): 323-329. DOI:10.1038/s41415-019-0043-y.
- [12] Çetiner D, Çetiner S, Uraz A, et al. Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(5):1891-1899. DOI:10.1007/s00520-018-4454-0.
- [13] Hsieh SG-S, Hibbert S, Shaw P, et al. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy [J]. *Cancer*, 2011, 117(10): 2219-2227. DOI: 10.1002/encr.25704.
- [14] Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2003, 27(1): 45-50. DOI: 10.1016/s0145-2126(02)00080-2.
- [15] Stene T, Koppang HS. Autoradiographic investigation of dentin production in rat incisors after vincristine administration [J]. *Scand J Dent Res*, 1980, 88(2):104-112. DOI:10.1111/j.1600-0722.1980.tb01201.x.
- [16] Moskalewski S, Thyberg J, Lohmander S, et al. Influence of colchicine and vinblastine on the golgi complex and matrix deposition in chondrocyte aggregates. An ultrastructural study [J]. *Exp Cell Res*, 1975, 95(2): 440-454. DOI:10.1016/0014-4827(75)90569-8.
- [17] Pedersen LB, Clausen N, Schröder H, et al. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy [J]. *Int J Paediatr Dent*, 2012, 22(4):239-243. DOI:10.1111/j.1365-263X.2011.01199.x.
- [18] Kiliç G, Bulut G, Ertuğrul F, et al. Long-term dental anomalies after pediatric cancer treatment in children [J]. *Turk J Haematol*, 2019, 36(3):155-161. DOI:10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0248.
- [19] Mishra S. Orthodontic therapy for paediatric cancer survivors: A review [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): ZE01-ZE04. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23916.9404.
- [20] Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, et al. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: Effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck [J]. *Pediatrics*, 1984, 73(6):816-823.
- [21] Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, et al. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities [J]. *Cancer*, 1990, 66(12): 2645-2652. DOI:10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2645::aid-cnrc2820661230>3.0.co;2-s.
- [22] Wogelius P, Dahllöf G, Gorst-Rasmussen A, et al. A population-based observational study of dental caries among survivors of childhood cancer [J]. *Pediatric Blood Cancer*, 2008, 50(6):1221-1226. DOI:10.1002/pbc.21464.
- [23] Hoogveen RC, Hol MLF, Pieters BR, et al. An overview of radiological manifestations of acquired dental developmental disturbances in paediatric head and neck cancer survivors [J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2020, 49(3):20190275. DOI:10.1259/dmfr.20190275.
- [24] Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: A randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin [J]. *J Am Dent Ass*, 1985, 111(1):49-54. DOI: 10.14219/jada.archive.1985.0074.
- [25] Chambrone L, Mandia J, Shibli JA, et al. Dental implants installed in irradiated jaws: A systematic review [J]. *Journal of Dental Research*, 2013, 92(12 Suppl):119S-130S. DOI:10.1177/0022034513504947.
- [26] Hwang SY, Yoon RK. Developmental dental defects linked with chemoradiotherapy: A case report [J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2011, 35(3):309-313. DOI:10.17796/jcpd.35.3.t127p755m568x023.

(收稿日期:2021-06-24)

(本文编辑:王嫚)