

## تاخیر در تشخیص استئوسارکومای درجه پایین در ناحیه‌ی سمفیز فک پایین؛ گزارش مورد

غلامرضا جهانشاهی\*، سید حسین طباطبایی اردکانی\*\*

\* دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان  
 \*\* استادیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی یزد

### چکیده

استئوسارکوما یکی از شایع‌ترین تومورهای بدخیم آغازین استخوانی است، که در آن سلول‌های مزانشیمی بدخیم توانایی تولید اوستئوئید یا استخوان نابالغ را دارند. استئوسارکوماهای استخوان‌های کرائیوفاسیال ۶ تا ۱۰ درصد موارد را تشکیل داده و معمولاً در بیماران بالای بیست سال دیده می‌شوند. از دیدگاه شکل شناختی و رفتار بالینی، استئوسارکوما را به چندین زیر گروه بخش نموده‌اند. استئوسارکومای درجه پایین (Low grade) گونه‌ی کمیابی با دست کم آناپلاستیسیته‌ی سلولی به شمار می‌رود.

**گزارش مورد:** بیمار، دختری ۱۸ ساله‌ای با تورمی سفت و بی درد با گسترش باکالی و لینگوالی ناحیه‌ی سمفیز فک پایین مراجعه کرده بود و در طی دو مرتبه عودهای پیشین، برای وی تشخیص نادرست آسیب فیبرو- استئوس خوش خیم مطرح شده بود. سرانجام، در عود سوم تشخیص استئوسارکوم درجه پایین با کانون‌هایی از تغییرات درجه بالا (High grade) قطعی شد. از آنجا که در استئوسارکوم درجه پایین تغییرات سلولی چشمگیر نیستند، بنابراین تشخیص قطعی نیازمند بررسی مقاطع میکروسکوپی گوناگون و برقراری پیوند میان نمای میکروسکوپی و نمای پرتونگاری و بالینی و تاریخچه‌ی بیماری است، در این مقاله تشخیص‌های نادرست پیشین، تشخیص نهایی و درمان بیمار مورد بحث قرار گرفته‌اند.

## درآمد

استئوسارکوما یکی از شایع‌ترین تومورهای بدخیم آغازین استخوانی است، که در آن سلول‌های مزانشیمی بدخیم توانایی تولید اوستئوئید یا استخوان نابالغ را دارند. نزدیک به ۸۰ درصد استئوسارکوماها از درون استخوان سرچشمه می‌گیرند و ۶ تا ۱۰ درصد آنها در استخوان‌های سر و صورت رخ می‌دهند. برخی از پژوهشگران بر این باور هستند، که استئوسارکوماهای فکی به ویژه فک پایین رفتار متفاوتی از تومورهای استخوان‌های دراز دارند و نزدیک به ۸۰ درصد موارد آن در بیماران سالمندتر از بیست سال گزارش شده است.<sup>(۱)</sup>

در یک بررسی، استئوسارکوماهای فک ۴/۹ درصد از همه‌ی استئوسارکوماها را تشکیل می‌داد، که ۲/۳ درصد از آنها در فک پایین رخ داده بود. تنه فک پایین شایع‌ترین جای درگیری بوده و ناحیه‌ی سمفیز تنها در ۱۰ تا ۱۵ درصد از نمونه‌ها درگیری را نشان داده است.<sup>(۲)</sup>

استئوسارکوما از نظر شکل شناختی به گروه‌های گوناگونی بخش می‌شود، که شایع‌ترین آنها استئوبلاستیک، کندروبللاستیک و فیبروبلاستیک هستند.<sup>(۳)</sup> بیشتر استئوسارکوماهای فکی (۸۷ درصد) از آسیب‌های درجه بالا (High Grade Osteosarcoma (HGO) به شمار می‌روند.<sup>(۴)</sup> در حالی که استئوسارکوم درجه پایین (Low Grade Osteosarcoma (LGO) گونه‌ی نادر است، که تقریباً بالغ بر یک درصد همه‌ی استئوسارکوماها را تشکیل و بیشتر در استخوان بلند اندام‌های زیرین رخ می‌دهد ولی نمونه‌هایی از آن در استخوان‌های سر و صورت هم توصیف شده است.<sup>(۱)</sup> که به تنه فک پایین تمایل نشان می‌دهد.<sup>(۴)</sup> این گونه استئوسارکوما از نظر آسیب شناختی بافت ممکن است به فیبروز دیسپلازی یا فیبروم اوسیفته شباهت داشته باشد، زیرا دست کم پرولیفراسیون سلول‌های دوکی آنتیبیک با شمار ناچیزی اشکال میتوتیک و اسپیکول‌های استخوانی دیده می‌شود، ولی بر خلاف آسیب‌های یاد شده یک رشد اینترامدولاری مهاجم با لبه‌های ناآشکار و تخریب کورتکس را در نمای پرتونگاری نشان می‌دهد.<sup>(۳ و ۵)</sup> هر چند تومورهای عود کننده یا دراز مدت ممکن است به استئوسارکومای درجه بالا نیز تبدیل شوند.<sup>(۵)</sup>

این مقاله به گزارش یک مورد LGO در ناحیه‌ی سمفیز مندیبول یک دختر جوان شامل مراحل تشخیص و درمان آن

می‌پردازد، که پیش از این طی دو مرتبه عود به نادرست به عنوان آسیب‌های خوش خیم فکی تشخیص داده شده بود. مورد کنونی از نظر گونه‌ی تومور، جای پیدایش و نیز سن بروز یافته‌ای غیر معمول و در خور توجه بوده و بر تشخیص زود هنگام آن که نیازمند بررسی دقیق و گسترده‌ی نمونه است، تاکید شده است.

## گزارش مورد

بیمار دختری ۱۸ ساله بود، که یکسال و نیم پیش با شکایت از باقی ماندن دندان‌های سانتال‌های شیری فک پایین همراه با انحراف دندان‌های سانتال‌های دائمی فک پایین به دندانپزشک مراجعه نموده بود. دندان‌های شیری یاد شده توسط درمانگر کشیده شده و درمان ارتودنسی آغاز شده بود. پس از دو هفته در جای کشیدن دندان‌های شیری توده‌ای بافت نرم و بی درد به وجود آمده بود، که توسط درمانگر بی ارسال برای بررسی میکروسکوپی کورتاژ شده و درمان ارتودنسی ادامه یافته بود (نگاره‌ی ۱).



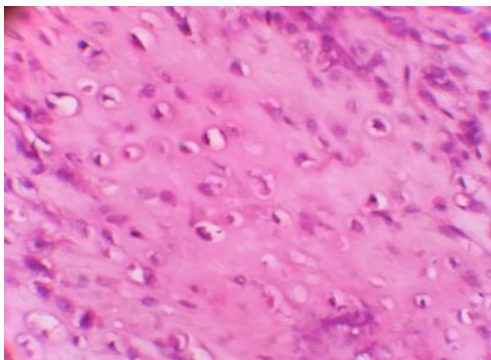
**نگاره‌ی ۱** نمای پرتونگاری پری اپیکال در عود نخست، انحراف ریشه‌ی سانتال‌های مندیبول، گسترش نامنظم فضای PDL و طرح تراکولار خشن

اما حدود شش ماه پس از آن تورمی سخت لوکالیزه به قطر تقریباً ۲/۵ سانتی‌متر همراه با لقی دندان‌های سانتال دائمی فک پایین در محل آشکار می‌شود. آسیب یاد شده همراه با دندان‌های سانتال بیرون آورده شد و در بررسی میکروسکوپی یک تشخیص کلی با عنوان آسیب سمئوآوسئوس (Cemento-osseous lesion) مطرح شده و درمان ارتودنسی متوقف گردیده بود. پس از حدود شش ماه در همان جا تورمی استخوانی و گنبدی شکل با اندازه‌ی بزرگ‌تر به قطر حدوداً

در بررسی میکروسکوپی آسیب، نواحی نامنظم گسترده‌ای از اوستئوئید که سلول‌های استرومال را در برگرفته بود، دیده می‌شد. سلول‌های یاد شده، چند وجهی یا بیضی شکل با یک سیتوپلاسم به شدت ائوزینوفیل بودند (نگاره‌ی ۳-A). تقریباً ۲ تا ۳ میتوز در HPF ۱۰ و گاهی فضاهای لاکونار دارای کندروسیت‌های به ظاهر طبیعی با یک ماده‌ی میان سلولی ائوزینوفیلیک قابل دیدن بود (نگاره‌ی ۳-B).

به این ترتیب بر پایه‌ی نمای پرتونگاری و نیز بررسی میکروسکوپی تشخیص استئوسارکومای سمفیز همراه با درگیری لبه‌های طرفی و زیرین داده شد و در عکسبرداری از قفسه‌ی سینه‌ی بیمار شواهدی از متاستاز ریوی دیده نشد. همچنین، با توجه به درجه‌ی پایین تا متوسط کلی تومور و درگیری یک استخوان منفرد بر پایه‌ی سیستم انکینگ (Enking)<sup>(۶)</sup>، بیمار در مرحله‌ی I-A قرار داده شد. درمان بیمار شامل درآوردن کامل (Complete resection) با یک حاشیه‌ی سه سانتی‌متری از استخوان با ظاهر پرتونگاری سالم از مزایال مولر نخست چپ فک پایین تا مزایال مولر دوم راست فک پایین (نگاره‌ی ۴) و قرار دادن پلیت بازسازی (Reconstruction plate) توسط جراح بود. در ضمن، لبه‌های جراحی در بررسی میکروسکوپی بعدی، خالی از تومور بودند.

با توجه به مشاوره با انکولوژیست و از آنجا که کموتراپی به گونه‌ی آشکار بر بهبود پروگنوز استئوسارکوماهای فکی اثری ندارد<sup>(۷)</sup>، کموتراپی برای بیمار در نظر گرفته نشد. هم اکنون که حدود بیست ماه از عمل می‌گذرد بیمار در سلامت به سر می‌برد.



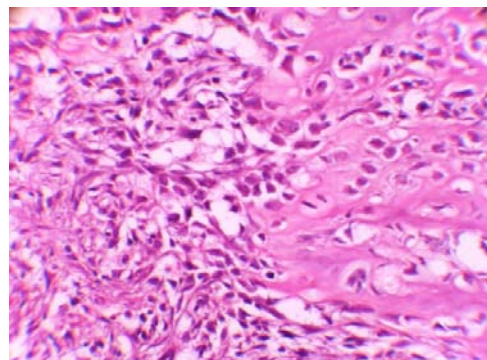
**نگاره‌ی ۳-B** تمایز کندروئید شامل فضاهای لاکونار دارای کندروسیت‌های به ظاهر طبیعی با یک ماده‌ی میان سلولی ائوزینوفیلیک در عود سوم با بزرگنمایی ۴۰ برابر

چهار سانتی‌متر تشکیل شده بود، که پس از برداشت آن توسط جراح و بررسی میکروسکوپی، با وجود اشاره به وجود سلول‌های هایپرکروم فعال و مطرح نمودن احتمال استئوسارکوما اولویت تشخیصی فیروم اسفیه مهاجم جوانان (JAOF) مطرح شد. اما پس از گذشت حدود شش ماه برای مرتبه‌ی سوم بیمار با آسیبی گنبدی شکل و استخوانی در ناحیه‌ی سمفیز، حد فاصل دندان‌های لترال راست و چپ مندیبول همراه با گشاد شدگی کورتکس باکال و لینگوال مراجعه نمود.

در این مرحله با توجه به تشخیص میکروسکوپی پیشین برش جراحی با حاشیه بافتی استخوان سالم اطراف، از ناحیه‌ی دندانهای ۲ تا ۲ با حفظ بوردر زیرین فک پائین انجام و آسیب برای بررسی میکروسکوپی فرستاده شد. در پرتونگاری پانورامیک بیمار (نگاره‌ی ۲) آسیبی رادیولوگنت- رادیوپاک با حدود نا آشکار و گسترش به درون بافت نرم، حدود کورتیکال نا آشکار همراه با گسترش فضای PDL و تغییرات اسکلووتیک شدید در تراکول‌های استخوانی قابل دیدن بود که این یافته‌ها به روشنی پیشنهاد کننده‌ی یک بدخیمی بود.



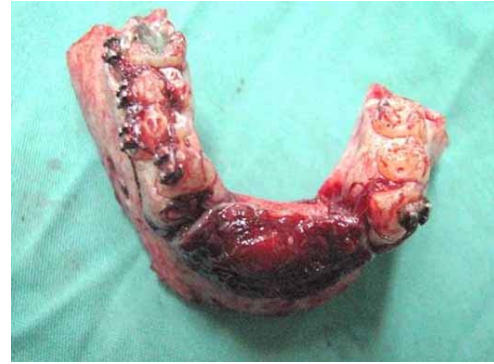
**نگاره‌ی ۲** نمای پانورامیک در عود سوم، یک آسیب مخلوط رادیولوگنت- رادیوپاک با حدود نا آشکار به درون بافت نرم پوشاننده



**نگاره‌ی ۳-A** پرولیفراسیون نئوپلاستیک سلول‌های مزانشیمیال آتی پیک در عود سوم، رنگ آمیزی H & E بزرگنمایی ۴۰ برابر

اشتباه شوند<sup>(۳ و ۱۱)</sup>. در این حالت توجه به برخی ویژگی‌های پرتونگاری و دقت نظر در بررسی میکروسکوپی برای پرهیز از چنین اشتباهی ضروری است. در عود نخست برای بیمار تشخیص یک آسیب سمنتواستئوس داده شده بود. در این مرحله، پرتونگاری پری اپیکال انحراف ریشه‌ی دندان‌های سانترال را نشان می‌داد. در این نما گسترش نامنظم فضای PDL و طرح تراکولار خشن چشمگیر است. هر چند درمان ارتودنسی ممکن است باعث گسترش فضای PDL شود<sup>(۱۲)</sup>، ولی چنین گستردگی نامنظم و چنین طرح تراکولاری را ایجاد نخواهد نمود و این خود یکی از نکاتی است که در مرحله‌ی نخست به آن توجهی نشده بود.

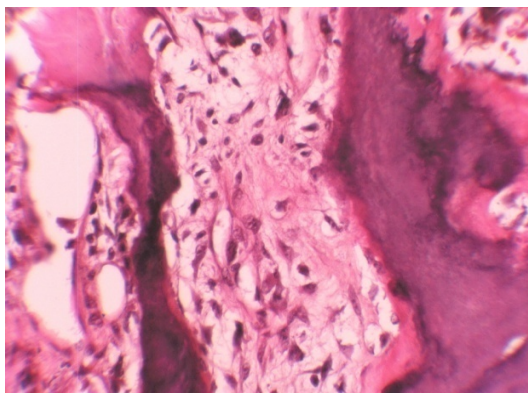
از میان آسیب‌های سمنتواستئوس نیز تنها پری اپیکال سمنتواستئوس دیسپلازی (PACOD) در مراحل آغازین می‌تواند تا حدودی به رادیولوژی موجود در اپکس سانترال چپ مندیبول شباهت داشته باشد، ولی با توجه به گسترش نامنظم PDL و طرح تراکولار خشن در نمای پرتونگاری چنین تشخیصی رد خواهد شد. افزون بر این، PACOD بر خلاف مورد کنونی معمولاً زیر سن بیست سال تشخیص داده نمی‌شود همچنین، هرگز موجب گسترش کورتیکال نخواهد شد<sup>(۳)</sup>. در بررسی میکروسکوپی این آسیب در برخی نواحی یک طرح همانند حروف چینی از تراکول‌های استخوانی همانند آنچه در فیروز دیسپلازی دیده می‌شود، قابل دیدن بود (نگاره‌ی ۵). احتمالاً چنین تشخیصی بر پایه‌ی مشاهده‌ی این نما داده شده بود. از نظر آسیب شناختی LGO اساساً یک پرولیفراسیون سلول‌های دوکی با تولید استخوان نامنظم است که سلولاریتی پایین، اشکال میتوتیک ناچیز و دست



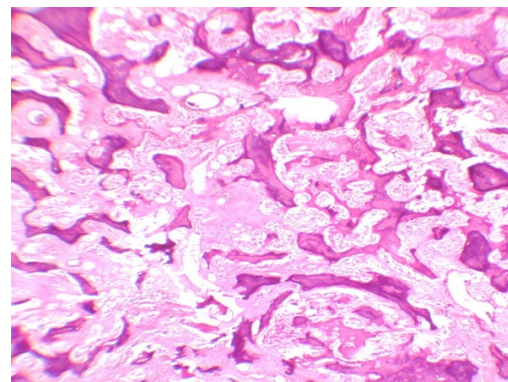
**نگاره‌ی ۴** نمای بخش پیشین فک پایین که طی جراحی کامل از دندان مولر یک سمت تا مولر دوم سمت دیگر در آورده شد.

## بحث

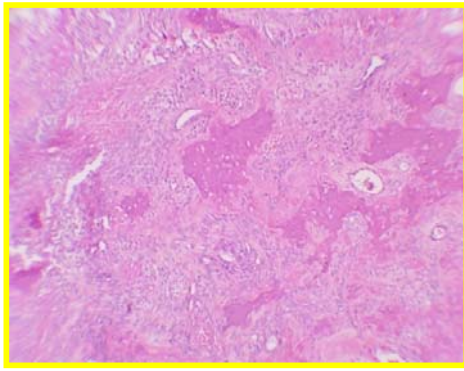
LGO در یک محدوده‌ی سنی گسترده (۱۶ تا ۶۹ سالگی) با حداکثر شیوع در دهه‌ی سوم و چهارم زندگی رخ می‌دهد. این آسیب در فک‌ها نادر بوده و حداکثر شیوع سنی آن در دهه‌ی چهارم زندگی است<sup>(۸)</sup>. تاکنون تنها ۱۴ مورد LGO فکی در مقاله‌ها گزارش شده، که شامل ۷ نمونه در ماگزبلا و ۷ نمونه در مندیبول است<sup>(۹)</sup>. LGO از این نظر با استئوسارکوماهای درجه‌ی بالا متفاوت بوده، که در سنین بالاتری ایجاد می‌شود و هر دو جنس را به میزان مساوی درگیر می‌کند<sup>(۱۰)</sup>. یکی از نکات جالب توجه در مورد کنونی تشخیص LGO در سن ۱۸ سالگی بود. تشخیص میکروسکوپی آغازین استئوسارکوماهای فکی از گونه‌ی درجه پایین دشوار بوده و ممکن است با وضعیت‌های خوش خیم دیگری همچون فیروز دیسپلازی یا اوسیفائینگ فیروما



**نگاره‌ی ۶** تولید اوستئوئید توسط سلول‌های هایپرکروم و پلی‌مورفیک آتی بیک در عود نخست. اشکال میتوتیک آتی بیک (پیکان). رنگ آمیزی H & E. بزرگنمایی ۴۰ برابر



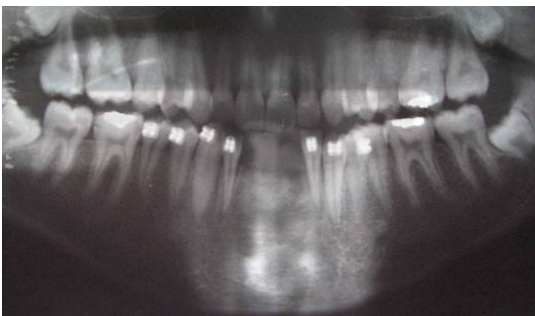
**نگاره‌ی ۵** نمای میکروسکوپی طرح همانند حروف چینی همانند فیروز دیسپلازی در عود نخست. رنگ‌آمیزی H & E. بزرگنمایی ۱۰ برابر



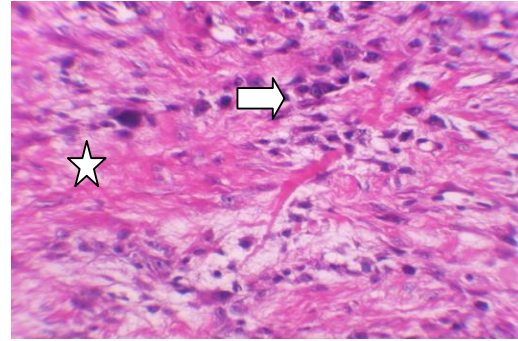
**نگاره ۸** نگاره‌ی میکروسکوپی عود دوم شامل تراکول‌های استخوانی نامنظم با تولید اوستئوئید محیطی در یک استرومای فیبروسلولار که به اشتباه به عنوان JAOF تشخیص داده شده بود. رنگ‌آمیزی H & E با بزرگنمایی ۱۰ برابر

JAOF باشد.

در بازبینی میکروسکوپی نمونه‌های مربوط به عود دوم که در پیش با توجه به مشاهده‌ی تراکول‌های استخوانی نامنظم با تولید اوستئوئید محیطی در یک استرومای فیبروسلولار (نگاره‌ی ۸) به نادرست به عنوان یک JAOF تشخیص داده شده بود در برخی نواحی سلول‌های مزانشیمی آتیپیک با هسته‌های بزرگ قابل مشاهده بود. در برخی نواحی هایپرکروم و پلی مورفیک و نیز سلول‌های تومورال ژانت، همچنین اشکال میتوتیک هر چند ناچیز در یک استرومای همبندی سست قابل دیدن بود (نگاره‌ی ۹). سرانجام در عود سوم، نماهای پرتونگاری (نگاره‌ی ۲) و آسیب شناختی بافت (نگاره‌ی ۳) یک استئوسارکومای درجه‌ی پایین با کانون‌هایی از تغییر شکل درجه بالا را نشان داد، که مورد بحث قرار گرفت.



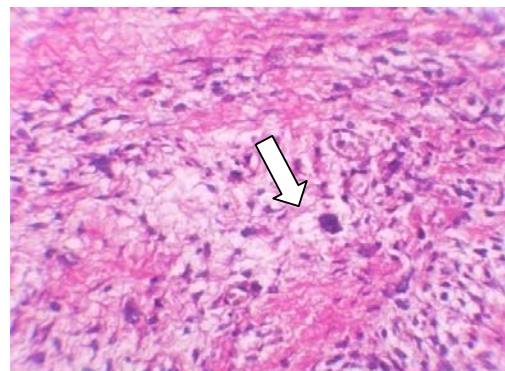
**نگاره ۱۰** نمای پانورامیک در عود دوم، یک آسیب مخلوط رادیولوست-رادیوپاک با حدود نا آشکار با یک طرح ابری شکل همراه با گسترش نامنظم فضای PDL



**نگاره ۷** چیرگی سلول‌های دوکی شکل در یک استرومای فیبروزه. سلول‌های آتی پیک با هسته‌های هایپرکروم (پیکان سفید) با تولید مستقیم اوستئوئید (ستاره) در عود نخست. رنگ‌آمیزی H & E. بزرگنمایی ۴۰ برابر

کم آتی پی سلولی را نشان می‌دهد<sup>(۹)</sup>. در بازبینی دقیق لام‌های مربوطه در برخی نواحی به گونه‌ی پراکنده شواهد دیگری قابل دیدن بود، که در تشخیص آغازین از نظر دور ماند. این موارد که به نفع تشخیص یک LGO بود<sup>(۱)</sup>، عبارت هستند از: ۱- تولید اوستئوئید توسط سلول‌های هایپرکروم و پلی مورفیک آتیپیک (نگاره‌ی ۶)، ۲- چیرگی سلول‌های دوکی شکل در یک استرومای فیبروزه (نگاره‌ی ۷)، ۳- مشاهده‌ی یک طرح رشدی تهاجمی با نفوذ استخوان تومورال به فضاهای مغز استخوان، ۴- مشاهده‌ی اشکال میتوتیک با ظاهر آتیپیک (نگاره‌ی ۶).

در عود دوم در نمای پرتونگاری، آسیب مخلوط رادیولوست-رادیوپاک با حدود نا آشکار با یک طرح ابری شکل (Cloud-like) همراه با گسترش فضای PDL دیده شد، که می‌تواند پیشنهاد کننده‌ی یک بدخیمی<sup>(۲)</sup> و نه یک



**نگاره ۹** نگاره‌ی میکروسکوپی عود دوم، سلول‌های مزانشیمی آتی پیک با هسته‌های بزرگ هایپرکروم و پلی مورفیک و گاهی سلول‌های تومورال ژانت (پیکان) در یک استرومای همبندی سست. رنگ‌آمیزی H & E با بزرگنمایی ۴۰ برابر

**نتیجه‌گیری**

این گزارش مورد نشان داد که در بررسی نمای پرتونگاری یک توده‌ی استخوانی با رشد آهسته، با مشاهده‌ی گسترش نامنظم فضای PDL و طرح تراپیکولای خشن و گسترش آسیب به درون بافت‌های نرم مجاور، آسیب‌شناس بایستی به وضعیت‌های جدی‌تری مشکوک شود و در این حالت مشاهده‌ی دقیق مقاطع

میکروسکوپی گوناگون از آن آسیب‌ ضروری است. استئوسارکوماهای درجه پایین فک همانند مورد کنونی ممکن است از نظر میکروسکوپی خیلی برجسته نباشد بنابراین، تشخیص قطعی یک استئوسارکومای درجه پایین فکی نیازمند بررسی مقاطع گوناگون میکروسکوپی و برقراری پیوند میان ویژگی‌های میکروسکوپی، تاریخچه، یافته‌های بالینی و پرتونگاری است.

\*\*\*\*\*

**References**

1. Dorfman HG, Zerniak BC. Bone tumors. 1st ed., St.Louis, Missouri: Copyright by Mosby, Inc; 1998. p.128-188.
2. Gnepp D. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 1th ed., Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 2001. p. 560-563. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 3th ed., Philadelphia: WB Saunders Co; 2009. p. 660-663.
3. Zhao W, Cure J, Castro CY. Low-grade osteosarcoma of the jaw. Ann Diagn Pathol 2002; 6: 373-377.
4. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. oral pathology clinical pathologic correlations. 5th ed., California: Saunders Co; 2009. p. 315-321.
5. Medicine Orthopedic surgery. Osteosarcoma: Treatment. Cincinnati children's Hospital medical center, 2008. Available at: [www.emedicine.com/article](http://www.emedicine.com/article).
6. Mardinger O, Givol N, Talmi YP, Taicher S. Osteosarcoma of the jaw. The Chaim Sheba Medical Center experience. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91: 445-451.
7. Bennett JH, Thomas G, Evans AW, Speight PM. Osteosarcoma of the jaws: a 30-year retrospective review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 90: 323-332.
8. Diniz AF, Filho JA, Alencar Rde C, Garcia RR, Silva MR, Ribeiro-Rotta RF, et al. Low-grade central osteosarcoma of the mandible: a case study report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103: 246-252.
9. Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N, Mercuri M, Picci P, Ruggieri P, et al. Osteosarcoma. Low-grade intraosseous-type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia, and desmoplastic fibroma. Cancer 1993; 71: 338-345.
10. Medicine Orthopedic surgery. low-grade central steosarcoma. Lexington medical center 2009. Available at: [www.emedicine.com/article](http://www.emedicine.com/article).
11. Proffit WR, Fields JR. contemporary orthodontics. 4th ed., Stmissouri: Mosby Co; 2007. p. 347.