

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201401003

· 论著 ·

鼻内镜下手术治疗鼻咽癌放疗后鼻咽颅底肉瘤5例

王贤斌^{1,2}, 邱前辉², 张水兴³, 詹建东², 陈少华², 苏小妹²

(1. 南方医科大学 研究生学院, 广东 广州 510515; 2. 广东省人民医院 广东省医学科学院 耳鼻咽喉科, 广东 广州 510080; 3. 广东省人民医院 广东省医学科学院 影像医学部, 广东 广州 510080)

摘要: **目的** 探讨鼻内镜下手术治疗鼻咽癌放疗后诱发鼻咽颅底肉瘤的可行性, 并分析其临床疗效。**方法** 回顾性分析鼻内镜下手术治疗的鼻咽癌放疗后诱发鼻咽颅底肉瘤5例患者临床资料。**结果** 5例患者均于气管插管全麻下行经鼻内镜下鼻咽颅底肿瘤切除术, 所有患者术后相关症状均有不同程度改善, 未出现并发症。其中2例术后影像学检查示肿瘤残留, 1例海绵窦区肿瘤残留者, 术后3个月脑侵犯死亡; 另外1例存活16个月后死于肿瘤复发压迫脑干呼吸衰竭。3例术后影像学检查未见肿瘤残留, 其中1例拒绝放化疗, 先后4次内镜手术, 9个月后死于全身重要器官衰竭; 1例术后行放化疗, 20个月后死于颅内侵犯; 另外1例行根治量放疗, 存活20个月, 最后因严重放射性脑病致无法进食, 呼吸困难, 全身重要器官衰竭死亡。**结论** 鼻咽癌放疗后诱发肉瘤恶性程度高, 预后差, 如具备手术指征, 应首选外科手术治疗, 内镜手术联合术后放化疗有可能改善预后。

关键词: 鼻咽癌; 放疗; 肉瘤; 鼻内镜术

中图分类号: R765.9; R739.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-1520(2014)01-0011-06

Nasal endoscopic surgery for radiation-induced sarcoma of nasopharynx and skull base in five patients with nasopharyngeal carcinoma

WANG Xian-bin, QIU Qian-hui, ZHANG Shui-xing, ZHAN Jian-dong, CHEN Shao-hua, SU Xiao-mei
(Graduate School of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: **Objective** To investigate the feasibility of endoscopic surgery for radiation-induced sarcoma (RIS) in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) and to analyze its clinical efficacy. **Methods** A retrospective analysis was made on five NPC cases with RIS of nasopharynx and skull base. **Results** All five patients received nasal endoscopic surgery under general anesthesia. Their related symptoms were improved postoperatively with no severe complications. Postoperative imaging showed residual tumor in 2 cases: one patient whose residual tumor involved the cavernous sinus died of intracranial invasion within 3 months; the other one died of respiratory failure due to brain stem compression 16 months after surgery. As for the 3 cases with negative postoperative imaging, one refusing chemoradiotherapy accepted endoscopic surgery successively for 4 times, and finally died of important organ failure 9 months after surgery. The other one case accepted postoperative radiotherapy and chemotherapy died of brain invasion, and the other patient who received two courses of radical radiotherapy finally died of multiple organ failure induced by radiation encephalopathy 20 months after operation. **Conclusions** RIS is a rare tumor with high malignancy and poor prognosis. For the patients with operation indications, surgical treatment should be the preferred method. Endoscopic surgery combined with postoperative chemo-radiotherapy may improve the prognosis.

Key words: Nasopharyngeal neoplasm; Radiotherapy; Radiation-induced sarcoma; Nasal endoscopic surgery

鼻咽癌治疗首选放射治疗^[1], 近年来虽然

化疗、靶向治疗、生物治疗等不断改进和完善, 但放射治疗在鼻咽癌治疗过程中仍发挥着举足轻重的作用; 另一方面由于放疗的应用, 鼻咽癌放疗后诱发鼻咽颅底肉瘤时有报道, 尽管

作者简介: 王贤斌, 男, 硕士研究生。
通信作者: 邱前辉, Email: qiuqianhui@hotmail.com

其比例在头颈恶性肿瘤中仍较低,因其恶性程度高,预后差,仍是临床工作中面临的较棘手的难题之一。现回顾性分析我科收治的5例鼻咽癌放疗后诱发鼻咽颅底肉瘤患者的临床诊疗资料,探讨鼻内镜下手术治疗鼻咽癌放疗后诱发鼻咽颅底肉瘤的手术方法,及综合治疗的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析自2010年3月~2012年6月间在我院就诊的鼻咽癌放疗后诱发鼻咽颅底肉瘤的5例患者,全部病变以鼻咽颅底(射线高聚区)为中心向周围侵犯,其中男3例,女2例;年龄32~53岁,中位数年龄46岁。放疗诱发肉瘤时间3~10年,中位潜伏期7年。具体情况见表1。

表1 5例鼻咽癌放疗后诱发肉瘤患者临床资料

编号	性别	年龄	临床表现	影像学检查	病检学检查
病例1	男	47岁	鼻咽癌放疗后9年,鼻塞、右眼活动障碍、复视	MRI示病灶侵犯蝶骨体并累及颅底鞍区、双侧视神经管	骨肉瘤
病例2	女	53岁	鼻咽癌放疗后10年,鼻塞、鼻出血、右颞部疼痛、眼痛	MRI示病灶侵犯右侧咽旁间隙、颞下窝、右侧翼突、翼腭窝、上颌窦后壁	去分化骨肉瘤
病例3	女	32岁	鼻咽癌放疗后7年,鼻塞、反复鼻出血	MRI示病灶侵犯右侧蝶窦、翼突、翼腭窝、上颌窦后壁	纤维肉瘤
病例4	男	46岁	鼻咽癌放疗后3年,鼻视、涕中带血、右侧面部麻木	MRI示病灶侵犯鼻咽顶、蝶窦腔及斜坡,右侧病灶向上突入颅内,与双侧海绵窦、垂体分界不清,双侧颈内动脉被包绕	纤维肉瘤
病例5	男	37岁	鼻咽癌放疗后4年,右侧鼻塞、涕中带血、颞部头痛	MRI示病灶侵犯鼻咽顶部、右侧后鼻孔、咽旁、右侧翼突、翼内及翼外肌	恶性纤维组织细胞瘤

1.2 影像学资料

所有患者手术前均行影像学检查,以明确肿瘤位置及其与周围结构的关系(图1、2)。

1.3 手术方法

5例患者全部于气管插管全麻下行经鼻内镜下鼻咽颅底肿瘤切除术,30 ml生理盐水+0.1%肾上腺素3 ml浸润纱条后收敛鼻腔黏膜,切除下鼻甲以及上颌窦内侧壁,暴露上颌窦后外侧壁以及底部。于鼻腔顶部以生理盐水长纱条分离并寻找肿瘤基底部附着处,纱条向下后推压肿瘤至后鼻孔,切除中鼻甲并根治性开放筛窦,电钻磨除蝶窦前壁,暴露前中颅窝底以及鼻腔外侧壁。如蝶窦内已有肿瘤,则从上向下推压分离肿瘤,暴露视神经和颈内动脉骨管。电钻磨除翼腭窝前壁骨质,分离上颌动脉并电凝离断。清除翼腭窝肿瘤后,电钻磨除翼突内外板以及部分根部骨质。再次定位颈内动脉走向后分离肿瘤,向外可至颞下窝达上颌骨升支内侧,外上方开放颅底进入颅内颞叶区底(病例5),外下方至咽旁颞下窝底部,后至斜坡以及岩斜坡区。切除蝶窦底壁、

咽鼓管软骨部、腭帆张肌、腭帆提肌及部分头长肌,从而达到最大限度完整剥离肿瘤。由于病例1为骨肉瘤,发生部位为蝶骨体及斜坡处,因此手术切除蝶窦前、下壁以及斜坡骨质后,显示颈内动脉、视神经骨管。所有患者术后术腔填塞碘仿止血。

1.4 后续治疗

术后常规抗感染治疗,因病例5在最后一次手术时肿瘤已侵入颞叶底部,清除颅内肿瘤后修复脑膜,术后鼻腔纱条填塞2周,其他患者一周内逐步拔出。术后所有患者均复查鼻咽颅底MRI,了解手术切除肿瘤程度。病例1术后行6次AI方案:吡柔比星(THP)50 mg/m²·d1+异环磷酰胺(IFO)1.5 g/m²·d1-6,化疗后再次内镜手术。病例2术后外院行根治性调强放射治疗并化疗(方案不明);病例3术前行3次TPF化疗[多西他赛(TXT)75 mg/m²·d1+顺铂(DDP)80 mg/m²·d1+5-氟尿嘧啶(5-Fu)1000 mg/m²·d1-4]完全无效后内镜手术;术后行两次根治性放疗。病例4术后要求出院,未行后续治疗;病例5术后拒

绝行放射治疗,先后行4次内镜下手术治疗,最后一次肿瘤侵入颅内颞叶,内镜下完整切除并成功修复颅底。

2 结果

本组5例患者术后相关症状均有不同程度改善,未出现并发症。其中,病例1术后影像学检查显示肿瘤大部分切除,存活16个月后

死于肿瘤复发压迫脑干呼吸衰竭;病例2术后影像学检查未见肿瘤残留(图3),20个月死于颅内侵犯;病例3术后影像学检查未见肿瘤残留,存活20个月,最后严重放射性脑病致无法进食,呼吸困难,全身重要器官衰竭死亡;病例4因术后海绵窦肿瘤残留,术后3个月颅内侵犯死亡;病例5术后影像学检查未见肿瘤残留(图4),拒绝放化疗,先后4次内镜手术,9个月后死于全身重要器官衰竭。

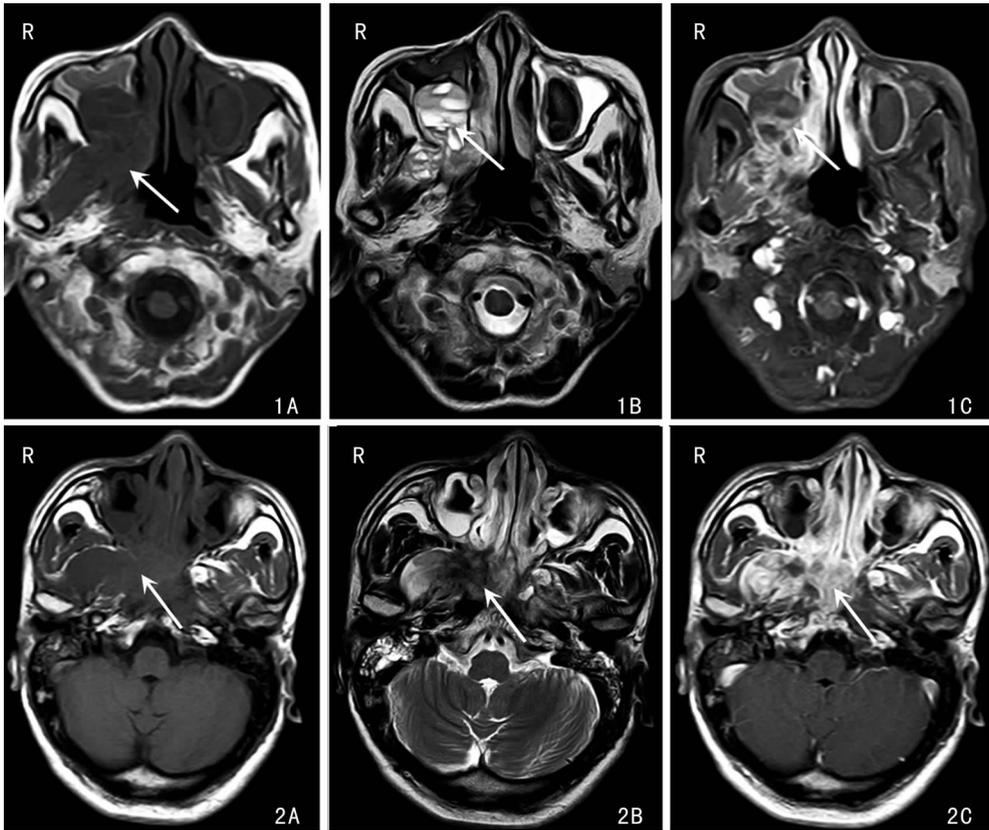


图1 病例2术前MRI 右侧鼻咽旁-翼腭窝-上颌窦见软组织肿块,最大层面约46 mm×32 mm,上下径约40 mm,累及翼内、外肌,相邻蝶骨体、部分大翼、翼突、上颌窦后壁见骨质破坏,增强扫描见不均匀强化 **图2** 病例5术前MRI 鼻咽顶部、右侧后鼻孔及咽旁见软组织肿块,病变范围约58 mm×28 mm,边界不清,增强扫描明显不均匀强化,右侧翼突、翼内/外肌受累。双侧蝶窦、筛窦及上颌窦黏膜增厚

3 讨论

随着放射治疗理念的完善,设备的不断更新及技术的广泛应用,放射治疗在恶性肿瘤治疗过程中发挥越来越重要的作用,文献显示约70%的肿瘤需行放射治疗^[2],得益于此,肿瘤患者生存率不断提升。另一方面,越来越多文献报道放疗后可诱发第二原发肿瘤^[3]。放射

线照射是一种非选择性的照射,放射线在杀灭肿瘤细胞的同时也会对正常组织细胞造成损伤,可诱发一系列并发症,其中放疗后诱发恶性肿瘤是最严重并发症之一。放射治疗诱发恶性肿瘤的发病率约为0.65%~0.83%,其中肉瘤的累积发病率约为0.03%~0.8%^[4]。Kong等^[5]报道326例接受放疗的鼻咽癌患者,6例在受照射区域发生恶性肿瘤,发病率为1.8%;王海霞等^[6]报道198例鼻咽癌放疗后诱发恶

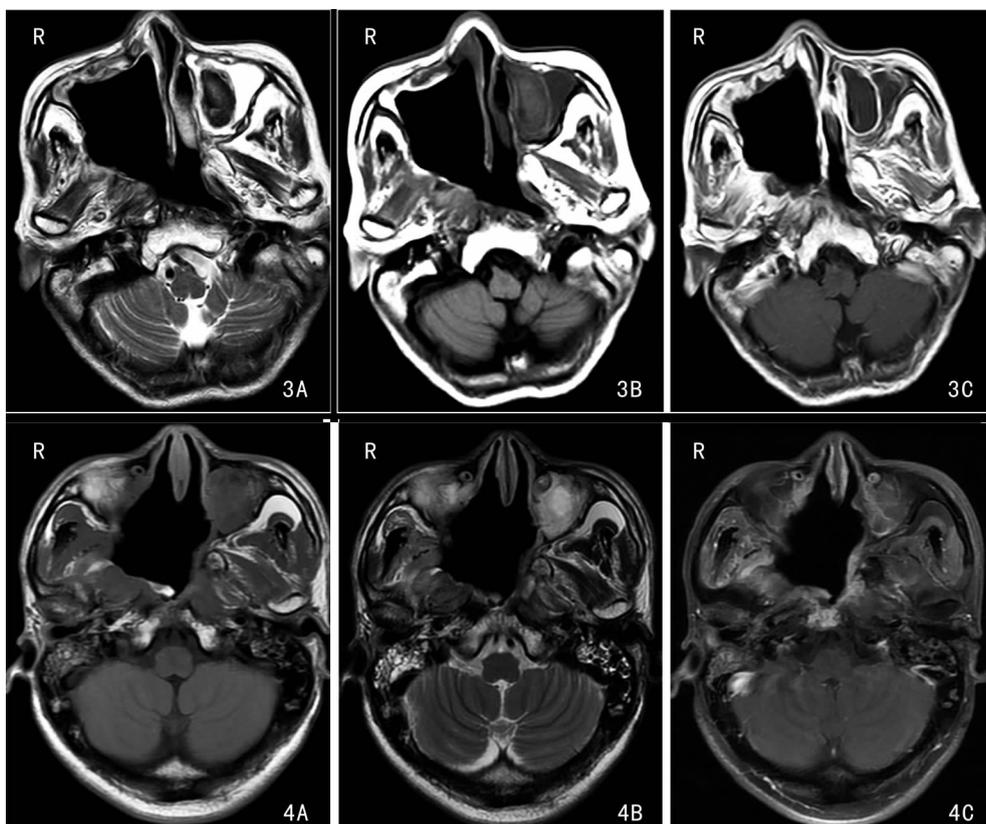


图3 病例2肿瘤被完整切除术后MRI 3A:轴位T1WI;3B:轴位T2WI;3C:轴位T1WI增强 图4 病例5肿瘤被完整切除术后MRI 4A:轴位T1WI;4B:轴位T2WI;4C:轴位T1WI增强

性肿瘤,发病率为0.5%,其中肉瘤发病率为0.1%。Wei等^[7]回顾分析相关数据显示头颈肿瘤放疗后诱发肉瘤发病率呈逐年上升趋势,从1960年的0.06%到2010年的0.17%。实际上放疗诱发的恶性肿瘤发病率有可能比实际的要高,因为诱发第二肿瘤的发生需要较长的潜伏期,可能诱发肿瘤尚未表现出来,患者就因原发肿瘤局部未控、复发或远处转移而死亡,其中还包括病例失访而丢失数据等情况。

放疗诱发肉瘤的组织学类型主要有以下几种:纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、血管肉瘤等^[8-10]。本组5例病例中,2例为纤维肉瘤,1例为恶性纤维组织细胞瘤,1例为骨肉瘤,1例为未分化软骨肉瘤例,均为放疗诱发肉瘤中较常见的病理类型。关于放疗诱发恶性肿瘤的机制现尚不明确,有文献报道可能与以下机制有关:放射线可导致DNA的单链双链断裂从而诱发细胞突变、电离辐射可诱发基因组的不稳定性、抑癌基因失活及原癌基因激活及放疗引起机体免疫功能下降等相关^[11-12]。

目前对放射治疗诱发恶性肿瘤诊断标准依旧遵循1948年Cahan等^[13]提出的标准:①患者有放射线照射史;②诱发肿瘤发生在原发肿瘤部位的照射野内;③照射前组织病理学和临床影像学均无已存在恶性肿瘤证据;④有相对较长的潜伏期;⑤必须有组织病理学诊断,诱发肿瘤与原发肿瘤具有不同的组织学类型,或有依据可排除转移或复发的可能。本组5例患者均存在明确的鼻咽癌放疗史,放疗诱发肉瘤时间3~10年,中位潜伏期7年,因此本组5例均符合上述诊断标准。对于有学者提出的诱发恶性肿瘤的潜伏期应大于5年的标准一直存在争议,相关文献显示潜伏时间不一,评定标准尚未统一,本组病例中就存在鼻咽癌放疗后3年诱发肉瘤的情况。Cha等^[14]及伍国号等^[3]亦报道了放疗后小于5年诱发恶性肿瘤的病例,其中最短为1年6个月。目前认为潜伏期与鼻咽癌放疗时年龄、放疗程式、放疗总剂量、鼻咽癌化疗有关^[6],但亦有文献报道潜伏期与诱发恶性肿瘤的病理类型有关,如诱发皮肤癌潜伏期短,骨肉瘤潜伏期长,而与放射

分割次数、放射时间和放射剂量无明显关系^[15]。

放疗诱发的鼻腔鼻窦颅底肉瘤传统手术方法为鼻外路径切除,包括鼻侧切开、上颌骨揭翻、颅面联合入路等方式。自20世纪90年代开始,随着内镜外科技术的成熟与发展,以及CT、MRI检查和术中影像导航的应用,内镜外科技术逐步扩展至鼻窦及颅底相关疾病的治疗,现已成为该领域首选的入路方式,同时因颅底外科是一门跨越耳鼻咽喉科、神经外科、整形科等多学科的临床交叉学科,经鼻入路神经内镜技术也得以广泛开展^[16]。本组5例患者全部采用内镜经鼻入路切除肉瘤,相对于传统开放式入路手术,鼻内镜入路有其独特的优势:①内镜经鼻入路可获得更好的视觉效果,手术路径更直接,视野更清晰,操作更精细;②因其无需行开放术切口,一方面避免了伤口不愈合,伤口裂口的风险,另一方面满足了患者微创美容的需求;③减少术中创伤,降低术后并发症,缩短术后恢复期,降低围手术期痛苦及提高术后生活质量;④对于复发或失败病例,经原路径再次手术,且再次手术容易达到病变区域,对机体创伤较小。本组病例5就是先后行4次手术。国外学者们报道了经鼻内镜手术治疗斜坡颅底肿瘤与传统鼻外路径相比,其复发率相当甚至更低,且对机体损伤小,预后相对较好^[17-19]。国内张秋航等^[20]亦报道经鼻入路内镜下切除斜坡肿瘤,24例患者术中镜下及术后影像学检查显示肿瘤完全切除22例,所有病例随访12~51个月,有3例死亡。邱前辉等^[21]同样报道了7例鼻内镜下手术切除颅底软骨肉瘤,术后随访24~108个月,中位随访时间36个月,5例无复发,2例带瘤存活。对于因肉瘤侵犯海绵窦、斜坡及颅底等结构的病例,采用经鼻入路内镜手术对术者提出了更高的要求,需要他们有丰富的外科手术经验及娴熟的手术操作技巧,稍有不慎就有可能损伤到颈内动脉、视神经及前颅底硬脑膜等结构,造成大出血、失明及脑脊液鼻漏等严重并发症。鉴于此情况,有学者推荐开展此类手术术者应加强训练,包括内镜技术、颅底解剖、助手配合及相关器械的研发等,同时严格掌握手术适应证,对合并严重放射性脑病或颅内、远处转移等患者,手术应持谨慎态度^[22-23]。

肉瘤因其对放化疗相对不敏感,再次放疗其剂量累积,易引起各种严重并发症,如反射性骨髓炎、口腔溃疡、张口受限等,严重时可引起放射性脑病。因此在患者耐受良好,无明显禁忌症下首选手术切除肿物。伍国号等^[3]报道分析108例鼻咽癌放疗后诱发第二原发恶性肿瘤的诊疗情况,手术组3、5年无瘤生存率均优于放疗组,两组差异有显著性($P < 0.05$);而18例接受化疗的患者均因肿瘤无法控制,于2年内死亡。Xi等^[24]同样报道了类似病例,手术完全切除组、肿瘤残留组及化疗组中位生存率分别为41.3个月、8.4个月和11个月,差异同样具有统计学意义($P < 0.0001$)。手术原则是在尽量彻底切除肿瘤组织的前提下,保留周围正常解剖结构,最大限度降低患者围手术期痛苦及提高术后生活质量。因多数肿瘤已侵犯蝶窦、海绵窦、颈内动脉及颅底等重要解剖结构,手术风险系数极高,且同时考虑到患者术后恢复及术中耐受等情况,相对难以做到彻底清除病灶。如本组病例中1例术后海绵窦残留,术后3个月因颅内侵犯而死亡。虽然有些患者对化疗不敏感,但部分患者仍有一定作用,部分患者尽管对放疗不敏感,但超大剂量放疗时可起到一定的肿瘤抑制作用。Yamada等^[25]报道了一例内镜手术后复发的放疗诱发颅底肉瘤,再次手术后辅以化疗、 γ -刀等治疗,某种程度上抑制肿瘤生长,延长了生存周期。因此,为了提高患者生存率,我们认为术后应辅以相关治疗,且治疗应个体化,针对不同患者具体情况制定合适的治疗方案。如病例3采用化疗完全无效,而术后放疗虽然使患者的生存质量严重低下,但提高了其生存率。

尽管多样化的干预措施和综合治疗模式开始引入到鼻咽癌放疗后诱发肉瘤的治疗,但手术仍是其首选治疗方式,且强调早发现、早诊断、早治疗。然而,因其发病率低,潜伏期不定,预防相对困难,难以做到早发现、早诊断及早治疗,因此其总体疗效仍不佳。在此情况下,我们认为手术后辅助治疗是可以适当延长患者生命。本组病例中1例患者因术后未行任何治疗,3个月内死亡,而其他4例术后综合治疗后生存期相对延长,但生存质量非常不尽人意。

根据本组病例结合文献分析,内镜手术治疗鼻咽癌放疗后鼻咽颅底肉瘤在一定程度上显示出其优势,减轻了患者的症状,延长了其生命。但由于鼻咽颅底肉瘤的肿瘤特性、解剖特殊,目前总体疗效仍不理想,需要探索更有效的方法。

参考文献:

- [1] Spano J P, Busson P, Atlan D, et al. Nasopharyngeal carcinomas: an update [J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(15): 2121 - 2135.
- [2] 肖树朋,肖平,黄健男,等.鼻咽癌放疗后诱发肉瘤的研究进展[J]. *中国医疗前沿(上半月)*, 2008, 3(13): 38 - 40.
- [3] 伍国号,陈福进,曾宗渊,等.放射诱发的第二原发性恶性肿瘤的临床治疗[J]. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25(3): 275 - 277.
- [4] Dorr W, Herrmann T. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment-related parameters [J]. *Strahlenther Onkol*, 2002, 178(7): 357 - 362.
- [5] Kong L, Lu JJ, Hu C, et al. The risk of second primary tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma after definitive radiotherapy [J]. *Cancer*, 2006, 107(6): 1287 - 1293.
- [6] 王海霞,刘孟忠,何立儒,等.鼻咽癌放疗后诱发的恶性肿瘤(附198例报道)[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(6): 313 - 316.
- [7] Wei Z, Xie Y, Xu J, et al. Radiation-induced sarcoma of head and neck: 50 years of experience at a single institution in an endemic area of nasopharyngeal carcinoma in China [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 670 - 676.
- [8] Chan JY, Wong ST, Lau GI, et al. Postradiation sarcoma after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(12): 2695 - 2699.
- [9] Wei Z, Xie Y, Xu J, et al. Radiation-induced sarcoma of head and neck: 50 years of experience at a single institution in an endemic area of nasopharyngeal carcinoma in China [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 670 - 676.
- [10] Xi M, Liu MZ, Wang HX, et al. Radiation-induced sarcoma in patients with nasopharyngeal carcinoma: a single-institution study [J]. *Cancer*, 2010, 116(23): 5479 - 5486.
- [11] Sigurdson AJ, Jones IM. Second cancers after radiotherapy: any evidence for radiation-induced genomic instability [J]. *Radiat Res*, 2005, 163(6): 702 - 703.
- [12] Allan JM, Travis LB. Mechanisms of therapy-related carcinogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(12): 943 - 955.
- [13] Cahan WG, Woodard HQ, Et A. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases [J]. *Cancer*, 1948, 1(1): 3 - 29.
- [14] Cha C, Antonescu CR, Quan ML, et al. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas [J]. *Ann Surg*, 2004, 239(6): 903 - 909.
- [15] 韦正波,谢莹,许坚,等.头颈部癌放疗后诱发恶性肿瘤8例分析[J]. *实用癌症杂志*, 2008, 23(5): 523 - 524.
- [16] 周跃飞,冯枫,高大宽,等.神经内镜经双鼻孔入路在颅底外科中的应用[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2013, 19(3): 204 - 207.
- [17] Stammberger H, Anderhuber W, Walch C, et al. Possibilities and limitations of endoscopic management of nasal and paranasal sinus malignancies [J]. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 1999, 53(3): 199 - 205.
- [18] Sautter NB, Cannady SB, Citardi MJ, et al. Comparison of open versus endoscopic resection of inverted papilloma [J]. *Am J Rhinol*, 2007, 21(3): 320 - 323.
- [19] Carrabba G, Dehdashti AR, Gentili F. Surgery for clival lesions: open resection versus the expanded endoscopic endonasal approach [J]. *Neurosurg Focus*, 2008, 25(6): E7.
- [20] 张秋航,孔锋,严波,等.内镜经鼻斜坡肿瘤的外科治疗[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(1): 7 - 10.
- [21] 邱前辉,梁敏志,刘辉,等.鼻内镜下切除鼻颅底软组织肉瘤[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45(7): 551 - 554.
- [22] 刘海生,张秋航,徐洪君.经鼻内镜颅底病变的外科手术[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2005, 10(5): 195 - 197.
- [23] 邱前辉,韩虹,盛晓丽,等.鼻内镜下颅底恶性肿瘤切除的初步探讨[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2009, 15(4): 268 - 271.
- [24] Xi M, Liu MZ, Wang HX, et al. Radiation-induced sarcoma in patients with nasopharyngeal carcinoma: a single-institution study [J]. *Cancer*, 2010, 116(23): 5479 - 5486.
- [25] Yamada SM, Ishii Y, Yamada S, et al. Advanced therapeutic strategy for radiation-induced osteosarcoma in the skull base: a case report and review [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 136.

(修回日期:2013-10-28)