

鼻咽颅底放射性骨髓炎临床分析

赵天峰¹ 石照辉¹ 许敏¹ 来育斌¹ 陈晓栋¹ 陈福权¹ 薛涛¹ 查定军¹

[摘要] 目的:探讨颅底放射性骨髓炎诊治过程,提高诊疗水平。方法:回顾性分析 7 例鼻咽颅底放射性骨髓炎患者的临床资料,5 例为鼻咽癌,1 例为蝶窦鳞状细胞癌,1 例为腺样囊性癌;6 例行鼻咽颅底清创手术,1 例放弃手术治疗。结果:术后随访 3~31 个月(平均 11.5 个月),2 例死亡;1 例术后症状部分缓解,随诊时肿瘤复发,同时伴有鼻咽颅底放射性骨髓炎,多学科会诊后建议行靶向减瘤;其余患者手术治疗后症状明显缓解。结论:颅底放射性骨髓炎常合并其他放疗后相关并发症,确诊后应早期行扩大性的颅底清创术,可明显缓解症状,提高生活质量,降低致死性并发症的发生率。

[关键词] 鼻咽颅底放射性骨髓炎;鼻咽肿瘤;内镜外科手术

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.05.012

[中图分类号] R739.63 **[文献标志码]** A

Osteoradionecrosis of skull base: clinical analysis and experience

ZHAO Tianfeng SHI Zhaohui XU Min LAI Yubin CHEN Xiaodong
CHEN Fuquan XUE Tao ZHA Dingjun

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Air Force Medical University First Affiliated Xijing Hospital, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: SHI Zhaohui, E-mail: zhaohuishi@139.com

Abstract Objective: To discuss the diagnosis and treatment process of skull base osteoradionecrosis and improve the recognition of this disease. **Method:** We reviewed skull base and nasopharyngeal osteoradionecrosis in 7 patients retrospectively, including 5 nasopharyngeal carcinoma, 1 squamous cell carcinoma of sphenoid sinus, 1 adenoid cystic carcinoma; 6 patients received skull base debridement surgery and the other one attempted but failed because of her unstable condition. **Result:** Follow-up period ranged from 3 to 31 months (mean 11.5 month). During the review time, 2 patients died, 1 patient still had osteoradionecrosis with partly alleviated clinical symptom. At the latest follow-up visit, she was diagnosed as tumor recurrence and was advised to take targeted therapy by multi-discipline team; the symptom was significantly improved in the rest of the patients. **Conclusion:** Osteoradionecrosis of skull base is often associated with other post-radiotherapy related complications. Once diagnosed definitely, extensive skull base debridement surgery should be performed in early time, which can significantly relieve symptoms, improve living quality and reduce the incidence of lethal complications.

Key words osteoradionecrosis of nasopharynx and skullbase; nasopharyngeal neoplasms; endoscopic surgical procedures

鼻咽颅底放射性骨髓炎(osteoradionecrosis)发病率为 1%~10%,常常继发于鼻腔鼻窦、鼻咽部恶性肿瘤患者行放化疗后几个月至几年,发病原因因为射线损伤导致血管减少、氧供不足、组织细胞减少坏死而继发感染,感染与坏死伴随并沿颅底间隙扩散。临床症状常表现为剧烈的难以忍受的致死性疼痛,严重者可逐渐导致患者衰竭而死亡。临床上对此类疾病的认识不足,易误诊为鼻窦炎、颈椎病、颅脑病变。本文通过病例分析和相关文献回顾,总结诊治经验,以提高广大医生对此病的认识。

1 资料与方法

回顾性分析西京医院 2017~2019 年收治的鼻咽颅底放射性骨髓炎患者 7 例,其中男 3 例,女 4 例,年龄 40~66 岁,结合病史、临床表现、头颅 CT、

MRI、鼻内镜、病理最终确诊。5 例为鼻咽癌,1 例为蝶窦鳞状细胞癌,1 例为腺样囊性癌;6 例行鼻咽颅底清创手术,1 例放弃手术治疗。7 例患者的一般资料见表 1,影像学资料见图 1。

2 结果

术后随访 3~31 个月(平均 11.5 个月),2 例患者(例 1、例 2)死亡,均因就诊时已合并多间隙感染,延误最佳治疗时机,1 例在术后 3 个月死亡,1 例家属放弃治疗;1 例患者(例 3)术后症状部分缓解,随诊时肿瘤复发,同时伴有鼻咽颅底放射性骨髓炎,多学科会诊后建议行靶向减瘤;其余患者手术治疗后症状明显缓解。

3 讨论

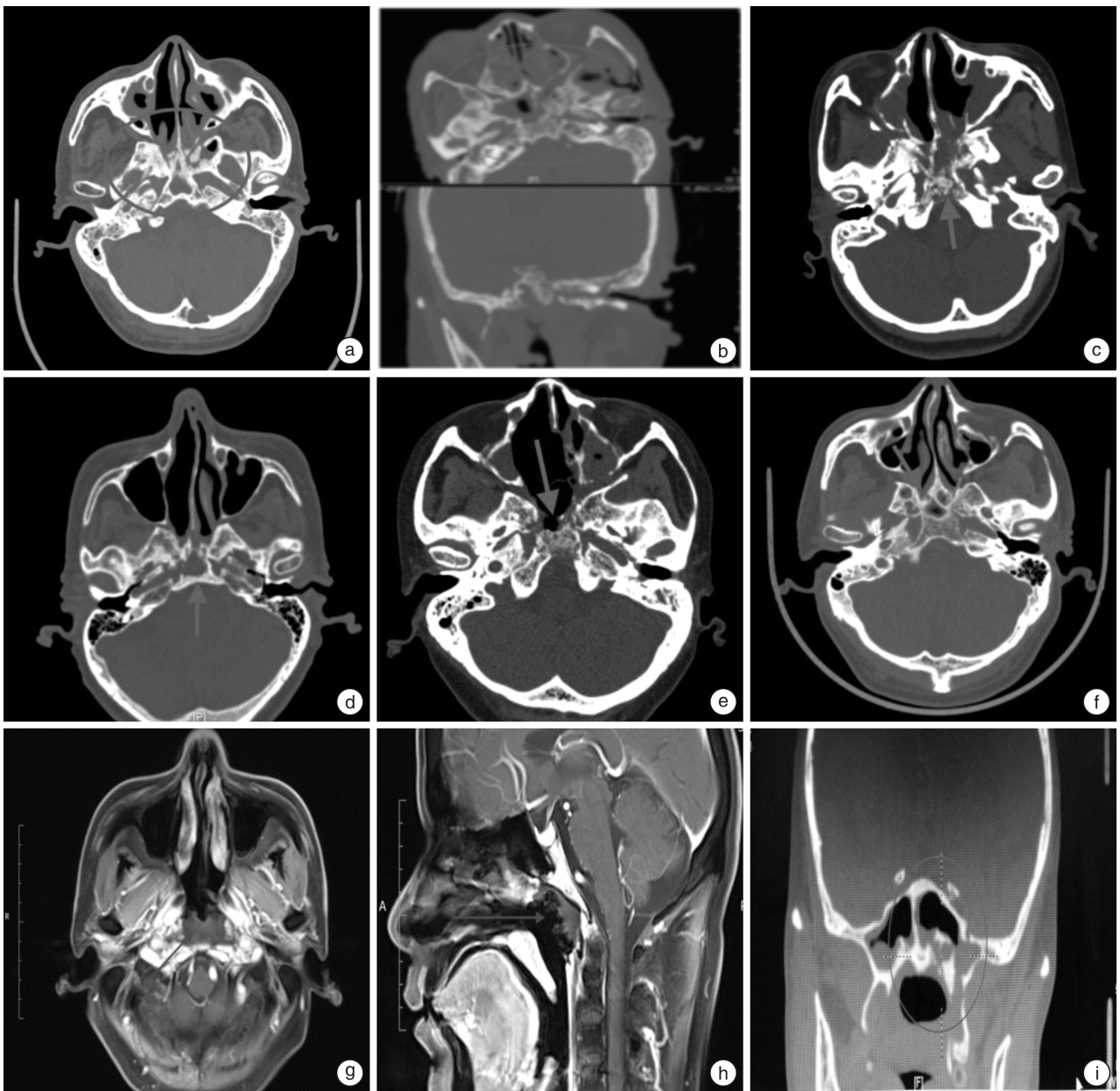
鼻咽颅底放射性骨髓炎,又称鼻咽颅底放射性骨坏死,是指头颈部肿瘤患者靶区接受一定剂量放射线照射治疗后,局部正常软组织及骨质损伤,黏

¹空军军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科(西安,710032)
通信作者:石照辉,E-mail:zhaohuishi@139.com

膜坏死结痂,骨质裸露,继发感染,从而加重炎症及坏死,形成恶性循环。而骨髓炎是因机体全身或局部抗感染能力下降,致病菌入侵而产生的一系列致病改变。鼻咽颅底放射性骨髓炎与颅底骨髓炎既有联系,又有区别^[1-2]。见表 2。

鼻咽颅底放射性骨髓炎是临床常见的放疗并发症之一。Lee 等^[3]对 188 例放化疗后的鼻咽癌患者进行了至少 3 年的随访,放射性骨髓炎的发病率为 10.1%,仅 5.3% 的患者没有放疗后远期并发症。Han 等^[4]对 1 348 例接受一程放疗后的鼻咽

癌患者随访 11 年,放射性骨髓炎的发病率为 1.04%(14/1 348)。放射性骨髓炎的发生与肿瘤、放疗及患者因素有关,肿瘤相关因素包括肿瘤的位置、骨质侵犯程度、肿瘤的 TNM 分期;放疗相关因素包括放疗的剂量、次数、方式是外照射还是近距离放射等^[5-6];患者因素包括放疗后相关诱因、手术的相关方式。Bedwinek 等^[7]对比了 381 例接受放疗的患者,<60 Gy 者不会发生下颌骨放射性骨髓炎,60~70 Gy 发生率为 1.8%,>70 Gy 则上升为 9%。



a: 例 1 患者翼突根部、犁骨区域死骨形成; b: 例 2 患者蝶窦黏膜及周围软组织慢性炎,蝶窦骨质破坏; c: 例 3 患者鼻及鼻咽部正中区域(鼻中隔、翼突根部、犁骨、斜坡)死骨形成; d: 例 4 患者斜坡及犁骨交接区域骨质破坏,空洞形成; e: 例 5 患者斜坡、破裂孔游离死骨形成; f: 例 6 患者 CT 示骨质破坏不明显; g: 例 6 患者 MRI 轴位增强扫描示鼻咽后壁软组织坏死灶形成; h: 例 6 患者冠状位及轴位增强核磁示鼻咽后壁软组织坏死灶形成; i: 例 7 患者蝶窦底壁骨质破坏,游离死骨形成,黏膜及软组织坏死炎症。

图 1 7 例患者颅底 CT 及核磁扫描

表 1 7 例患者的一般资料

例序	性别	年龄 / 岁	既往史(包括手术史、放疗史)	病理类型	放疗后并发症或合并症	随访结果
1	男	58	①诱导化疗 3 个周期: 每个周期多西他赛 120 mg, 顺铂 120 mg; ②同期放疗: 靶区总剂量 73.26 Gy; 同期化疗 2 个周期, 每个周期顺铂 160 mg	鼻咽部非角化性癌未分化型	肺部感染: 铜绿假单胞菌	因咽旁间隙感染死亡
2	女	58	根治性放疗: ①调强放疗: 靶区总剂量 74.25 Gy; ②化疗增敏 3 个周期: 每个周期顺铂 150 mg	鼻咽非角化性癌分化型	头皮脓肿、多脏器功能衰竭	因多脏器功能衰竭死亡
3	女	40	2011 年确诊并放疗(放疗史不详); 2015 年因复发再次行放疗及手术治疗(具体不详); 2018 年行鼻内镜下鼻咽颅底斜坡双咽旁翼腭窝肿物扩大切除, 左股内侧皮肤切取移植	鼻咽癌非角化性癌未分化型	张口受限	头痛部分缓解
4	男	61	放疗 38 次(剂量不详), 化疗 2 次(奈达铂, 剂量不详)	蝶窦鳞状细胞癌	继发腺垂体功能减退	治愈
5	女	66	2013 年行右侧蝶窦底壁、嗅裂、鼻咽部、鼻中隔肿物扩大切除, 术后放疗(剂量不详)	鼻腔鼻窦腺样囊性癌	无	头痛部分缓解
6	男	49	化疗 3 个周期: 每个周期顺铂 120 mg, 氟脲苷 3 750 mg, 亚叶酸钙 1 000 mg; 右侧 II、III、V 区颈部淋巴结清扫; 调强放疗: 靶区总剂量 70 Gy, 生物制剂免疫治疗; 同步放疗: 靶区总剂量 70.4 Gy, 同步化疗顺铂 60 mg, 甘胺双唑钠放疗增敏	鼻咽低分化鳞状细胞癌	亚临床甲状腺功能减退, 咽旁间隙炎	头痛部分缓解, 需用布洛芬缓解, 2 片/d, 用量减少(术前 3~4 片/d)
7	女	63	同期放疗: 放疗靶区总剂量 73.26 Gy; 化疗 1 个周期, 顺铂 100 mg	鼻咽癌非角化性癌未分化型	无	头痛治愈; 继发肺转移

表 2 颅底放射性骨髓炎及颅骨骨髓炎比较

	鼻咽颅底放射性骨髓炎	颅骨骨髓炎
病因	放疗、损伤、感染	①感染因素: 多见于坏死性外耳道炎、慢性乳突炎、蝶窦炎; ②手术因素; ③创伤; ④系统性疾病
致病机制	放疗因素导致组织内血管减少, 氧供不足, 组织细胞减少	细菌杀伤与抗菌平衡打破
易感因素	头颈部肿瘤患者接受放疗后	局部慢性炎症继发感染, 全身情况差, 见于糖尿病、免疫缺陷等患者
感染关系	局部黏膜组织坏死后继发感染	感染在致病过程中起主导因素
临床表现	鼻部恶臭、头痛、鼻出血	耳痛、发热、耳闷胀感、耳流脓、头痛、颞颌关节痛
治疗方法	鼻腔冲洗, 根据细菌培养及药敏结果口服或静脉滴注抗生素, 应用黏膜促排剂, 高压氧治疗	大剂量长疗程抗生素静脉滴注, 手术治疗, 高压氧治疗

放射性骨髓炎可发生于头部任何部位, 最常见于面颅, 其中 90% 位于下颌骨, 多数以放疗前拔牙为诱因^[2], 尚有脑颅、颅底的报道。对于鼻腔鼻窦恶性肿瘤患者, 颅底多处于放疗靶区, 放射性骨髓炎可累及腭骨、犁骨、蝶骨、枕骨斜坡、颞骨岩尖, 炎症可向两侧扩展至咽旁间隙, 向上扩展至蝶骨平台及鞍底, 向下累及寰枢关节, 造成关节盘变性及其椎前软组织病变^[8-9]。黄晓明等随访了 15 例因鼻咽癌行放疗的患者, 放射性颅底骨髓炎发生部位从大到小依次为蝶骨、斜坡和颈内动脉, 最少累及颞骨^[10]。放射性骨髓炎是缓慢渐进性发展, 症状在

放疗后几个月至几年内逐渐显现^[11], 甚至有发生于额骨的放射性骨髓炎, 患者幼年时因额部血管瘤行放射治疗, 80 年后因额部溃疡就诊, 最后确诊为放射性骨髓炎^[12]。

鼻咽颅底放射性骨髓炎典型临床表现为头痛, 患者描述头痛的部位多表现为枕部或深部持续性剧痛, 无明显诱因, VAS 评分在 6 分以上, 严重影响患者的生活和睡眠, 且常规止痛治疗不能有效缓解。严重者保持强迫体位, 并无法睡眠和进食。其他合并症状有鼻部恶臭、鼻出血、流涕、鼻干等, 鼻部恶臭有时因患者嗅觉减退而自身感觉不明显, 但

可在与患者交谈中被闻及。本研究7例患者均以头痛为主诉入院,头痛性质为深部抽痛、钝痛,病程长,发作性或持续性头痛,口服盐酸羟考酮等镇痛药效果尚可,但随着病程的延长,逐渐出现适应的现象。头痛的原因多种多样,可为颅底放射性骨髓炎的炎症刺激,可为放疗后造成的脑损伤,也可以是放疗导致的神经痛,或者是肿瘤复发、侵犯颅底神经根,也可能是内分泌功能紊乱造成。例4患者合并腺垂体功能减退,持续低钠血症造成的脑水肿是患者术后仍存在头痛的原因,服用激素替代治疗后头痛完全缓解。我们建议放射靶区包括鞍区的患者,常规筛查垂体功能系列,包括甲功、性激素、皮质醇测定及皮质醇节律实验。因此对于鼻咽颅底放射治疗后,临床上无法解释或药物治疗不能缓解的头痛应考虑放射性骨髓炎的可能性。

临床使用的辅助检查包括鼻内镜检查、颅底及鼻窦的薄层CT(骨窗)、MRI平扫加增强。鼻咽颅底放射性骨髓炎患者鼻内镜检可见鼻咽部、鼻咽后壁坏死的软组织结痂、黄色脓苔,骨质裸露;或见肉芽组织,清理后裸露死骨。鼻咽部结痂及黄色脓苔在放疗后的患者中常出现,但颅底骨质的裸露是放射性骨髓炎独有。颅底CT常表现为:①深度骨质破坏,广泛或局部,蝶窦最常受累;②骨质裸露,与空气接触,失去软组织黏膜保护及覆盖;③死骨游离;④病变部位周围软组织内气泡^[10]。CT增强可以与骨髓炎鉴别,鼻咽后壁局部黏膜组织未见强化是组织失活的证据。MRI表现多样,King等^[8]曾报道受累骨质表现为T1长信号及强化,软组织坏死T1无强化,伴周围软组织水肿,常在感染性炎症(骨髓炎)中出现,可能是感染因素促进了放射性骨髓炎的发生发展。放射性骨髓炎急性加重与骨髓炎有相似的影像学表现,因此核磁只能鉴别稳定期的放射性骨髓炎及感染性骨髓炎。Ogura等^[13]对比了放射性骨髓炎与药物相关骨坏死的CT、MRI不同信号,Tc-99m 羟亚甲基二磷酸(HMDP)闪烁扫描技术,总结出放射性骨髓炎的影像学特征,最终依据患者的放疗病史、临床表现和相关辅助检查,在排除肿瘤复发的前提下即可确诊。

对于鼻内镜下或CT、磁共振检查怀疑有复发的患者,可以考虑在门诊先行经鼻内镜活检明确诊断。深部不易活检者可以考虑术中冷冻,但在术前手术设计上应考虑扩大切除病变。术前PET-CT不做为常规检查,但在怀疑复发或转移时可以使用,确诊肿瘤分期和判断预后。虽然鼻咽颅底放射性骨髓炎本身也可以引起放射物的聚集,但根据放射物聚集的程度,可初步区分肿瘤复发及炎症表现。

术中鼻咽部局部黏膜多点活检送病理检查,回报死骨碎片及具有慢性炎症的纤维化组织。有学

者报道用EB病毒衍生潜伏膜蛋白-1相关检查,鉴别鼻咽癌复发和放射性骨髓炎的方法^[14];怀疑颅底放射性骨髓炎合并有肿瘤复发时,建议多学科会诊,制定合适的治疗方案。

颅底放射性骨髓炎治疗包括保守治疗及手术治疗,保守治疗包括生理盐水冲洗鼻腔,根据细菌培养及药敏结果口服或静脉滴注抗生素,应用黏膜促排剂,高压氧治疗,但效果局限;手术是最有效、最彻底、挽救性的治疗方法。手术适应证:①肿瘤可疑复发;②患者头痛症状明显,保守治疗效果不佳,且内镜或CT可疑坏死表现。我们认为早期放射性骨髓炎的手术治疗有效、彻底,早期扩大性的颅底清创术效果满意,但要综合考虑是否合并肿瘤复发、放疗后其他相关并发症。

采用早期、扩大性的颅底清创术,术中应尽可能磨除死骨,直至磨钻磨骨时可见新鲜血液,或骨质坚硬。清创的范围要足够,坏死的软组织和骨组织需要全部清除,注意处理鼻咽旁间隙、破裂孔、咽鼓管周围坏死组织。手术的关键是安全准确地辨认颈内动脉在颅底的走行,可以采用的定位标志为腭帆提肌、咽鼓管、蝶岩裂、翼管神经、圆孔、卵圆孔、下颌神经等^[15-16]。对于颈内动脉明显侵犯者,应准备颈内动脉意外破裂时的预案或术前行带膜支架预防处理,或行球囊闭塞试验,若能耐受可考虑颈内动脉栓塞,若不能耐受可考虑颅内外血管搭桥。

成功的手术除了彻底的清创,还必须有血供良好的组织瓣尽可能覆盖裸露的骨质。临床常用的鼻腔带蒂组织瓣有鼻中隔瓣、鼻中隔鼻底瓣或鼻腔外侧壁瓣。但是对于坏死面积较大或鼻中隔瓣已破坏无法使用的患者,应考虑远处的带蒂瓣,可酌情采用颞顶筋膜瓣、颞肌筋膜瓣、前额帽状腱膜骨膜瓣修复^[17-18]。裸露的颈内动脉一定要用带蒂的软组织瓣覆盖,推荐术中取颊脂垫或颞下窝的游离脂肪移植保护,切取带蒂瓣时需保护好供血血管,使组织瓣尽可能成活。术后除了常规的鼻腔护理之外应及时复查,内镜下清理术腔干痂,预防坏死和继发感染。王德辉等对鼻咽癌放疗后继发放射性骨髓炎的59例患者术后平均随访27个月,26例死亡,24例死于突发严重鼻出血,作者采用生存曲线(Kaplan-Meier法)计算得到2年总生存率为54.2%,并对相关预后因素分析得出放疗次数及年龄是影响预后的独立因素^[19]。

放疗后的患者,可预防性地保持鼻腔干燥及清洁,如果放疗后无明显诱因出现头痛症状,应及时就诊。例2患者因为颅底放射性骨髓炎未得到有效的治疗,导致病情进展,伴发头皮下脓肿,全身代谢紊乱,最终致多脏器衰竭。因此手术时机的选择很关键,手术时机越早,病变越轻,骨质破坏就越

少,术后恢复就越好。

综上所述,颅底放射性骨髓炎是临床常见的放疗后期并发症,患者以头痛就诊,合并内分泌、离子代谢紊乱和其他放疗后并发症,在早期疑诊和确诊的基础上,颅底清创术是挽救性的、彻底而有效的治疗方式。

参考文献

- [1] Khan MA, Quadri SAQ, Kazmi AS, et al. A Comprehensive Review of Skull Base Osteomyelitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges among Various Presentations[J]. *Asian J Neurosurg*, 2018, 13(4): 959—970.
- [2] Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1983, 41(5): 283—288.
- [3] Lee CC, Ho CY. Post-treatment late complications of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(11): 2401—2409.
- [4] Han P, Wang X, Liang F, et al. Osteoradionecrosis of the Skull Base in Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Risk Factors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(3): 552—555.
- [5] Lee IJ, Koom WS, Lee CG, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4): 1084—1091.
- [6] Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: a literature review and update[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2011, 16(7): e900—e904.
- [7] Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Fletcher GH, et al. Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso-and oropharynx[J]. *Radiology*, 1976, 119(3): 665—667.
- [8] King AD, Griffith JF, Abrigo JM, et al. Osteoradionecrosis of the upper cervical spine: MR imaging following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(3): 629—635.
- [9] Lalani N, Huang SH, Rotstein C, et al. Skull base or cervical vertebral osteomyelitis following chemoradiotherapy for pharyngeal carcinoma: A serious but treatable complication[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2017, 8: 40—44.
- [10] Huang XM, Zheng YQ, Zhang XM, et al. Diagnosis and management of skull base osteoradionecrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(9): 1626—1631.
- [11] Cheung JP, Wei WI, Luk KD. Cervical spine complications after treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(3): 584—592.
- [12] Siegmund BJ, Rustemeyer J. Case report: chronic inflammatory ulcer and osteoradionecrosis of the skull following radiotherapy in early childhood[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2019, 23(2): 239—246.
- [13] Ogura I, Sasaki Y, Sue M, et al. Tc-99 m hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging of osteonecrosis in the mandible: Osteoradionecrosis versus medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Imaging Sci Dent*, 2019, 49(1): 53—58.
- [14] Hao SP, Tsang NM, Chang KP. Differentiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma and skull base osteoradionecrosis by Epstein-Barr virus-derived latent membrane protein-1 gene[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(4 Pt 1): 650—652.
- [15] Labib MA, Prevedello DM, Carrau R, et al. A road map to the internal carotid artery in expanded endoscopic endonasal approaches to the ventral cranial base[J]. *Neurosurgery*, 2014, 10 Suppl 3: 448—471.
- [16] Abdulrauf SI, Ashour AM, Marvin E, et al. Proposed clinical internal carotid artery classification system[J]. *J Craniovertebr Junction Spine*, 2016, 7(3): 161—170.
- [17] Adel M, Chang KP. Using a nasoseptal flap for the reconstruction of osteoradionecrosis in nasopharyngeal carcinoma: a case report[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 45: 27.
- [18] Fortes FS, Carrau RL, Snyderman CH, et al. Transpterygoid transposition of a temporoparietal fascia flap: a new method for skull base reconstruction after endoscopic expanded endonasal approaches[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(6): 970—976.
- [19] Liu J, Ning X, Sun X, et al. Endoscopic sequestrectomy for skull base osteoradionecrosis in nasopharyngeal carcinoma patients: a 10year experience[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(3): 248—255.

(收稿日期: 2019-09-20)