

鼻咽癌调强放疗致迟发性脑脊液鼻漏 1 例*

高文翔¹ 吴剑² 史剑波¹ 赖银妍¹

[关键词] 鼻咽肿瘤;脑脊液鼻漏;放射疗法

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.017

[中图分类号] R739.63 [文献标志码] D

Delayed cerebrospinal fluid leak post-intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a case report

Summary A 60-year-old man, who diagnosed nasopharyngeal carcinoma staged as T1N1M0 in 2003 and received 68 Gy 30 times intensity modulated radiotherapy for primary tumor, was diagnosed as "cerebrospinal fluid rhinorrhea(left side); purulent meningitis; nasopharyngeal carcinoma(post-radiotherapy)" in 2017. The patient received an emergency repair of the cerebrospinal fluid leakage by nasal endoscope approach surgery. No rhinorrhea complained in the following 2 years. But two years later, the patient complained a recurrent rhinorrhea by no incentives. The CT scan found ethmoid-like defect change in bottom of the right sphenoid sinus bone this time and no tumor recurrence was observed in CT scan or MRI exam. Then the patient received a second time right-side endoscopic transphenoid approach cerebrospinal fluid leakage repair operation. The patient recovered well after operation and regular endoscope follow-up showed no evidence of cerebrospinal fluid rhinorrhea. This case showed that the risk of cerebrospinal fluid leakage should be considered by the use of intensity modulated radiotherapy. For the cerebrospinal fluid rhinorrhea caused by osteonecrosis after radiotherapy, emergency surgical treatment is required since conservative treatment may not be effective.

Key words nasopharyngeal neoplasms; cerebrospinal fluid; radiotherapy

1 病例报告

患者,男,60岁。2003年在中山大学附属肿瘤医院中心诊断为鼻咽癌(病理类型为非角化性癌)T1N1M0期,并接受原发肿瘤68 Gy 30次的调强放疗以及区域淋巴结50 Gy 35次放疗,治疗后密切随访,规律复查磁共振及鼻内镜,未见肿瘤复发,既往未出现鼻腔流清亮液体症状。2017年因左侧鼻腔流清亮液体10余天,头痛伴高热3 d在中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科就诊,否认有近期头部外伤史以及手术史。立即行鼻咽部及头部CT、MRI检查,CT发现左侧蝶窦外侧壁可疑骨缺损(图1a、1b),MRI检查提示左侧蝶窦腔内T2加权高信号影,考虑脑脊液鼻漏可能(图1c、1d),但CT及MRI检查均未见肿瘤复发迹象。结合临床症状及相关检查结果,考虑为“脑脊液鼻漏(左侧),化脓性脑膜炎,鼻咽癌放疗后”。查阅患者2003年鼻咽癌诊断的相关影像学报告,发现原发肿瘤局限在右侧鼻咽部,颅底、蝶窦、斜坡均未见肿瘤侵犯及骨质破坏,由于患者没有明确的头部外伤史或相关手术史,而从CT检查上发现蝶窦外侧壁的局部骨质密度降低,初步考虑脑脊液鼻漏是由于鼻咽癌放疗后

的远期并发症颅底骨坏死所致。入院后给予患者相关检查,腰穿检查显示脑脊液压力为163 mmH₂O,脑脊液常规检查显示脑脊液呈乳白色并混浊,脑脊液Pandy反应阳性(+++),白细胞 $6.84 \times 10^9/L$,红细胞镜检3~5/HP。考虑患者有较严重的脑膜炎伴高流量脑脊液鼻漏,请神经内科会诊后决定先予抗感染治疗。美罗培南2 g,每8小时1次,治疗2周后,患者脑膜炎基本控制,脑脊液常规及生化检查复测正常。排除手术禁忌证后,鼻内镜下行左侧蝶窦脑脊液鼻漏修补术,术中发现在左蝶窦外侧壁与底壁交界处有几处小孔样骨质缺损伴局部硬脑膜裸露,并于骨质缺损处有脑脊液搏动性流出,与术前影像学所见一致。采用自体脂肪组织、肌肉组织和大腿筋膜在缺损处使用“浴缸塞”的方式进行修补,术后患者康复良好,2年内定期复查未见脑脊液鼻漏,也无再发脑膜炎。

2019年初,患者无明显诱因再次因脑脊液鼻漏来中山大学附属第一医院就诊,但本次症状为右侧鼻腔流清亮液体。鼻窦及头部CT检查发现右侧蝶窦底壁与后壁骨质缺损改变(图2a、2b),MRI检查可见T2加权下脑脊液信号在右侧蝶窦缺损处与颅内沟通(图2c、2d),而CT及MRI检查均未见肿瘤复发迹象。行血常规检查,显示白细胞升高,为 $12.64 \times 10^9/L$,并以中性分叶粒细胞增多为

*基金项目:广东省医学科学技术研究基金(No: A2018334)

¹中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科(广州,510370)

²暨南大学附属广州市红十字会医院耳鼻咽喉科

通信作者:赖银妍,E-mail:laiyy3@mail.sysu.edu.cn

主,中性粒细胞比例为 0.844。经神经内科会诊后给予头孢曲松 2 g 每天 1 次抗感染治疗,2 周后症状基本控制,白细胞及中性粒细胞恢复正常。鼻内镜下行右侧蝶窦脑脊液鼻漏修补术,术中发现右侧蝶筛隐窝处蝶窦自然开口扩大,蝶窦腔内黏膜下有清亮的积液,提示脑脊液是缓慢流出而未冲破黏膜,可能来源于较小面积的骨质缺损。切开水肿的黏膜吸走液体后,在右侧蝶窦底壁和后壁可见几处筛孔样的骨质缺损(图 3),脑脊液从缺损处流出。由于缺损周围骨质局部血供较差,伴轻度感染,故使用电凝灼烧周围组织及去除少量死骨,创造出新

鲜的移植创面;取患者的自体肌肉组织分成小块填塞缺损部位。使用小块肌肉组织进行修补的优点在于肌肉组织密度较高,填塞较紧,不会漂浮在脑脊液上,与周围组织的相容生长性也较好。最后使用大块的筋膜覆盖于蝶窦腔内,并使用生物蛋白胶固定及纱条填塞压紧。术后患者恢复良好。为促进修补材料生长,术后第 7 天及第 14 天行鼻内镜换药时,予鼻腔局部喷入重组人碱性成纤维细胞生长因子,术后 3 个月鼻内镜复查见术腔修补材料与周围组织融合生长良好(图 4)。随访至今,患者未再出现脑脊液漏及脑膜炎。

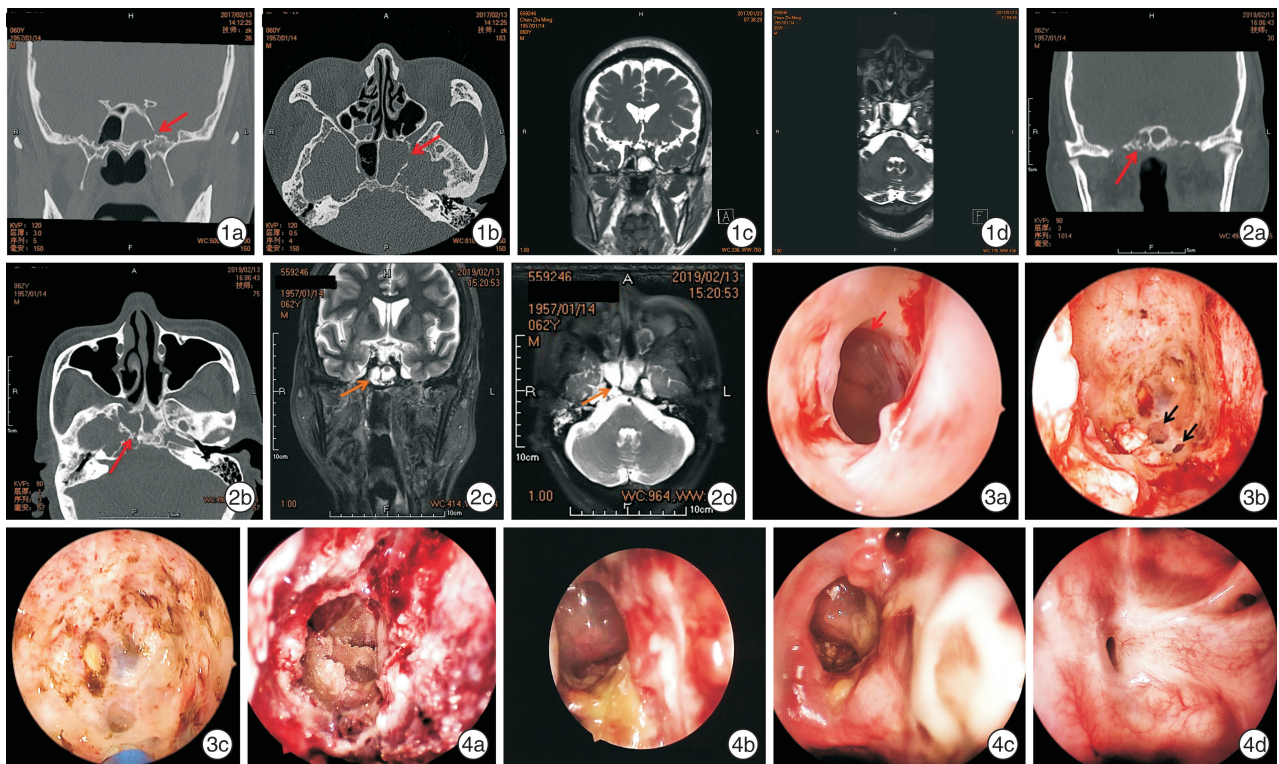


图 1 2017 年患者首次脑脊液鼻漏时行冠状位及水平位 CT、MRI 检查 1a、1b:CT 显示左侧蝶窦外侧壁骨质缺损(箭头所示);1c、1d:MRI 显示左侧蝶窦腔内 T2WI 高信号影,考虑脑脊液鼻漏可能; 图 2 2019 年患者第 2 次脑脊液鼻漏时行冠状位及水平位 CT、MRI 检查 2a、2b:CT 显示右侧蝶窦底壁及后壁筛孔样骨质缺损(箭头所示);2c、2d:MRI 显示右侧蝶窦内 T2WI 高信号影,并与硬膜内沟通(箭头所示); 图 3 2019 年患者在鼻内镜下行右侧蝶窦脑脊液鼻漏修补术 3a:内镜下见右侧蝶窦腔内黏膜下积液,提示脑脊液从黏膜下骨质缺损处流出(箭头所示);3b:内镜下见右侧蝶窦底壁及后壁呈筛孔样骨质缺损(箭头所示);3c:修补缺损前先使用电凝,创造出新鲜的移植创面; 图 4 2019 年患者二次脑脊液鼻漏修补术后鼻内镜检查 4a:修补术后 7 d,右侧蝶窦腔内可见残留明胶海绵;4b:术后 14 d,右侧蝶窦修补处可见脂肪组织,但无蝶窦积液;4c:术后 3 个月,修补移植物生长良好,右侧蝶窦上皮化;4d:术后 3 个月,左侧蝶窦口未见脑脊液鼻漏征象。

2 讨论

脑脊液鼻漏是常见的鼻颅底疾病之一,可发生在颅底的缺损处。外伤、肿瘤和鼻颅底手术是引起脑脊液鼻漏的常见原因^[1],目前关于放疗后骨坏死引起的远期脑脊液鼻漏鲜有报道。放疗是鼻咽癌的主要治疗手段,近 20 年来,调强放疗已经成为鼻咽癌的主流放疗方式。虽然调强放疗可以减少病灶周围正常组织的辐射量,但对病灶区的辐射量并没有明显减少,反而更集中,因此局部的副作用不

可避免。放疗有早期及远期并发症,早期并发症如黏膜炎症和皮肤反应,一般会在放疗后的数周内出现;而远期并发症中,放射性颅底骨坏死是最严重的并发症之一,甚至会导致死亡。黄晓明团队的回顾性研究显示鼻咽癌放疗后颅底骨坏死的发生率为 1.04%,从放疗完成到颅底骨坏死出现的平均潜伏期为 45.57 个月^[2]。虽然放疗后颅底骨坏死并不少见,但由放疗后骨坏死直接引起脑脊液鼻漏少有报道,本例患者为鼻咽癌调强放疗 14 年后由

颅底骨坏死引起双侧不同期脑脊液鼻漏。

放疗后颅底骨坏死可引起病理性骨折甚至颈内动脉出血^[3-4]等致死性的并发症。放疗可损伤骨内血管内皮细胞,降低成骨细胞的活性,增强骨基质的吸收,是引起放疗后骨坏死的主要病理生理学原因^[5]。目前研究认为颅底骨坏死与鼻咽癌的 T 分期相关,T4 组发生率为 2.4%,高于 T1~T3 组(0.5%)^[2]。这可能是因为 T4 患者肿瘤大多已侵犯颅底,放疗后肿瘤消失,骨表面失去正常黏膜,由于缺乏微循环而缺血缺氧,最终导致骨坏死^[6]。此外,颅底骨坏死的发生率与局部放疗剂量成正比^[7]。本例患者接受了 68 Gy 30 次的放疗,平均每次 2.27 Gy,采用的是当时最新的调强放疗技术,此剂量集中照射于鼻咽部周围的颅底部位骨质时,颅底骨坏死发生的可能性会增高^[2,7]。

一般颅底骨坏死患者在出现严重的临床症状(如剧烈头疼、转头受限)前,可通过 CT 检查观察到相应的骨质改变^[8],本例患者虽有明显的颅底骨坏死及脑脊液鼻漏,但无严重的头痛症状,说明坏死程度较轻。而患者在 CT 检查及术中所见的蝶窦底-后壁骨质呈筛孔样缺损,为放射性骨坏死的典型表现之一^[8]。一般而言,针对大片颅底骨坏死引起的炎症及脑脊液鼻漏修补手术,术中处理时会先使用磨钻将大片坏死的骨质去除,然后再进行修复。但本例患者蝶窦骨质坏死呈筛孔样缺损,并非大片状坏死,在电凝灼烧周边组织及清除小量死骨后可见新鲜创面,因此考虑颅底骨坏死的程度尚轻,范围较局限,故未使用磨钻去除所有蝶窦底壁及后壁大片骨质也修补成功。

由于放疗后骨坏死导致的脑脊液鼻漏报道较少,对于此类患者术中修补材料的选择文献也较少。林裕茂等^[9]报道鼻咽癌放疗直接损伤颅底造成短期内脑脊液鼻漏的发病率为 1.19%,脑脊液鼻漏修补术的成功率为 90%,修补所使用的材料主要是人工脑膜及大腿筋膜。姜婷婷等^[10]报道 1 例患者鼻咽癌放疗后 2 年行鼻窦手术发现筛顶区域脑脊液鼻漏,术中使用的修补材料是带蒂的鼻中隔黏膜瓣。而我们在手术中则使用小块肌肉填塞缺损加筋膜覆盖修补蝶窦底壁和后壁的方式,有利于预防小的骨质缺损再次出现脑脊液鼻漏的可能。术后换药时术腔局部应用重组人碱性成纤维细胞生长因子,可进一步促进修补材料与鼻腔黏膜的融合生长。术中未选用带蒂的鼻中隔黏膜瓣修复,主要原因是:①放疗后患者的鼻中隔黏膜血供系统受到一定的影响;②覆盖蝶窦底壁的缺损需要鼻中隔黏膜瓣较大角度的扭转,可能会造成蒂扭转而进一步影响血供,张维天等^[11]认为鼻咽部放疗史和蒂部扭转是鼻中隔黏膜瓣修复颅底缺损失败的两个因素;③鼻中隔黏膜瓣相对宽大厚实,覆盖蝶窦

腔内的筛孔样空隙容易形成腔隙,存在修补失败的可能。

虽然本例患者已行双侧蝶窦骨质缺损修补,但随着年龄的增长,骨质疏松的加重,蝶窦斜坡骨质有出现坏死的风险,有可能再次发生脑脊液鼻漏。一旦发生,唯一的治疗方法是手术,如果不及时治疗,患者有可能因出现严重的颅内感染而致死^[12]。

参考文献

- [1] McMains KC, Gross CW, Kountakis SE. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea[J]. Laryngoscope, 2004, 114(10):1833-1837.
- [2] 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.
- [3] Wang HC, Hwang JC, Peng JP, et al. Tension pneumocephalus—a rare complication of radiotherapy: a case report[J]. J Emerg Med, 2006, 31(4):387-389.
- [4] Jimenez-Jimenez E, Martí SS, Villas MV. Tension pneumocephalus related to radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Case Rep Oncol Med, 2014, 2014:327380.
- [5] Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(5):1356-1364.
- [6] Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2008, 46(8):653-660.
- [7] Law SC, Lam WK, Ng MF, et al. Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mold brachytherapy: an effective means of local salvage[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(4):1095-1113.
- [8] Abdel Khalek Abdel Razek A, King A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 198(1):11-18.
- [9] 林裕茂,张乃崇,赖廷海.鼻咽癌放疗患者行内窥镜下修补脑脊液鼻漏术的疗效观察[J].实用医学杂志, 2011, 27(13):2410-2411.
- [10] 姜婷婷,王卫华,马兆鑫.放射治疗后鼻内镜手术致脑脊液鼻漏 2 例[J].中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(3):208-209.
- [11] 张维天,殷善开.内镜下带血管蒂鼻中隔黏骨膜瓣修复颅底缺损[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(6):463-468.
- [12] 张力元,陆雪官,田野.鼻咽癌脑脊液鼻漏 1 例报告[J].临床肿瘤学杂志, 2004, 9(2):216-216.

(收稿日期:2020-08-05)