

Genet, 2006, 38(10):1184-1191.

- [30] Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early onset Parkinson's disease and mutation in the Parkin gene. *N Engl J Med*, 2000, 342(21):1560-1567.
- [31] Guo JF, Xiao B, Liao B, et al. Mutation analysis of Parkin, PINK1, DJ-1 and ATP13A2 genes in Chinese patients with autosomal recessive early-onset Parkinsonism. *Mov Dis-*

ord, 2008, 23(14):2074-2079.

- [32] Kay DM, Stevens CF, Hamza TH, et al. A comprehensive analysis of deletions, multiplications, and copy number variations in PARK2. *Neurology*, 2010, 75(13):1189-1194.
- [33] Pankratz N, Dumitriu A, Hettrick KN, et al. Copy number variation in familial Parkinson disease. *Plos One*, 2011, 6(8):e20988.

## 颅骨巨细胞瘤的诊断与治疗进展

张振宇, 徐健 综述 钟平\* 审校

复旦大学附属华山医院神经外科, 上海市 200040

**摘 要:** 骨巨细胞瘤(Giant cell tumor, GCT)是一种局部具有侵袭力的良性肿瘤,多见于长骨干骺端,颅骨 GCT 十分罕见,占有 GCT 的不到 1%。颅骨 GCT 的临床、影像学表现不典型,且容易与某些疾病相混淆,因此术前诊断困难。手术切除是其主要治疗方法,但术后是否需要放疗存在争议。随着成像设备、免疫组化技术、显微神经外科及放疗设备的发展,颅骨 GCT 在影像诊断、病理诊断、手术及术后放疗等方面取得了一定进展,现就颅骨 GCT 的诊断、治疗进展做一综述。

**关键词:** 颅骨;骨巨细胞瘤;诊断;治疗

骨巨细胞瘤(Giant cell tumor, GCT)是一种局部具有侵袭性的良性肿瘤,相对少见,占骨肿瘤的 3%~7%。大约有 70%~90% 的 GCT 位于长骨末端,余下 10%~30% 的 GCT 位于髌骨、髌骨、手骨、椎骨<sup>[1]</sup>。在罕见情况下,GCT 可发生于颅骨。在 Bertoni 等<sup>[2]</sup>回顾的约 2000 个 GCT 病例中,只有 17 例发生于颅骨,占不到 1%。现就国内外文献并结合临床工作中的诊断、治疗经验,对颅骨 GCT 的临床、影像学、病理特点以及治疗方法做一综述。

### 1 颅骨 GCT 的临床特点

颅骨 GCT 发病年龄的跨度较大,可起病于刚出生 3 周的新生儿<sup>[3]</sup>,也可见于 78 岁的老人<sup>[2]</sup>,但其主要发病年龄段在 20~40 岁之间<sup>[1]</sup>。有学者回顾分析了 100 余例颅骨 GCT 病例,指出其平均发病年龄为 32.6 岁,女性发病率较高(女性占 56%,男性占 44%)<sup>[4]</sup>。另有文献<sup>[5]</sup>指出变形性骨炎(佩吉特氏病)患者有发生颅面骨 GCT 的倾向。颅骨 GCT 多位于颅中窝,蝶骨是最常见的发生部位,其

次是颞骨的岩骨乳突部<sup>[1,4,6]</sup>,这种部位选择性可能与 GCT 多起源于软骨内成骨的骨骼(如长骨干骺端、蝶骨、颞骨的岩骨乳突部等)有关,而其他膜内成骨的颅骨(颞骨鳞部、额骨、顶骨、枕骨等)则较少出现 GCT<sup>[4,6]</sup>。头痛常是颅骨 GCT 的首发症状,颅神经受损则与肿瘤生长的部位有关。蝶骨 GCT 可累及 II、III、IV、V、VI 颅神经,位于蝶鞍区的 GCT 向两侧可侵犯海绵窦、向上可侵犯垂体、向下可侵犯蝶窦、筛骨,甚至鼻腔。因此,蝶骨 GCT 临床上表现为头痛、视力障碍、眼球运动障碍、面部感觉障碍、垂体功能异常、嗅觉障碍和鼻塞等。颞骨 GCT 向颅外侵犯可出现颞部皮下肿块,有压痛,不随皮肤移动;向后内可侵犯岩斜,造成 VII、VIII 颅神经功能障碍,出现面瘫、耳鸣、听力下降等;向下可累及颞下颌关节和颞下窝造成关节肿痛及活动障碍。额骨、顶骨、枕骨 GCT 临床表现为头皮肿块、头痛、恶心、呕吐等。一般来说,以皮下肿块起病的 GCT 病例病程较长,而以颅神经功能障碍起

收稿日期:2011-10-09;修回日期:2011-11-30

作者简介:张振宇(1986-),男,复旦大学附属华山医院神经外科硕士研究生,主要从事颅脑肿瘤及纳米载体治疗胶质瘤方面的研究。

通讯作者:钟平(1964-),男,复旦大学附属华山医院神经外科副主任,临床医学博士,教授,硕导,主要从事颅底外科,颅内压监护和纳米载体治疗胶质瘤方面的研究。

病的病程相对较短。

## 2 颅骨 GCT 的影像学特点

颅骨 GCT 在 X 线上很少出现典型的“肥皂泡”样改变,一般表现为边缘锐利的骨破坏区域。CT 上肿瘤为一膨胀性生长的、密度不均的颅骨肿物,外周可有骨性包壳形成,局部骨质多被破坏,肿块实质为软组织密度,其内可见出血,较少见囊变和钙化<sup>[5,7]</sup>。“交界角”征被认为是颅骨 GCT 的典型 CT 征象,由国内学者首先提出。其特征是肿瘤和正常颅骨交界处表现为高密度角状区域,该区域边缘超过正常颅骨的边界,角度在 180 度以下<sup>[8]</sup>。MRI 上肿瘤表现为不规则的异常信号区,与脑实质分界清楚,瘤周水肿不明显。 $T_1$ 、 $T_2$  加权像上肿瘤多为低、等信号,囊变在  $T_2$  加权像上为圆形、类圆形的高信号区。一些国内外学者<sup>[9-10]</sup>指出肿瘤  $T_2$  加权像上出现明显低信号是颅骨 GCT 在 MRI 上的特征性表现。在张凯等<sup>[9]</sup>报道的 11 例颅骨 GCT 病例中,有 9 例在  $T_2$  加权像上表现为低信号区域。这种低信号多见于颞骨 GCT,且与肿瘤出血后含铁血黄素局部沉积有关<sup>[10]</sup>。全脑 DSA 可见肿瘤染色,富含血管。

## 3 颅骨 GCT 的病理特点

颅骨 GCT 绝大多数位于硬膜外,大体观为灰、黄或红色,质软或质韧的的肿块。实验研究<sup>[5,11,12]</sup>指出 GCT 由类似破骨细胞的多核巨细胞、类似单核细胞的圆形单个核细胞和类似成纤维细胞的梭形基质细胞三种细胞组成,基质细胞除了能分裂增殖外,还能分泌单核细胞化学刺激蛋白-1、转化生长因子- $\beta 1$  等化学因子刺激单核细胞聚集、融合形成多核巨细胞。因此,多核巨细胞和单核细胞只是肿瘤组织中的反应细胞,而基质细胞才是导致肿瘤增殖的主要细胞。有学者<sup>[12]</sup>提出“骨巨细胞瘤”这一名称并不反应肿瘤的本质,而用“基质细胞瘤”描述可能更准确。镜下多核巨细胞不表现分裂迹象,均匀分散在单个核细胞之间,其细胞核数目可超过 100 个。除了胶原纤维以外,细胞间基质很少甚至缺如<sup>[13]</sup>。GCT 的组织学分级系统由于并不能和患者的预后相关联,在临床工作中的作用十分有限。恶性 GCT (Malignant giant cell tumor, MGCT) 极其罕见,文献<sup>[14]</sup>报道其只占有 GCT 的 1.8%。目前 WHO 将 MGCT 分为原发和继发 MGCT<sup>[3]</sup>。原发 MGCT 是指肉瘤样改变的基质细胞和良性 GCT 细胞并存,但恶变的基质细胞只在局部出现,因此

原发 MGCT 有可能因所观察的病理切片未包含恶变区域而被漏诊;继发 MGCT 是指手术或者放疗之后在原来良性 GCT 部位出现的 MGCT。MGCT 可发生肺转移,患者预后不良<sup>[14]</sup>。

## 4 颅骨 GCT 的鉴别诊断

最难与颅骨 GCT 相鉴别的疾病是颅骨巨细胞修复性肉芽肿 (giant cell reparative granuloma, GCRG)。颅骨 GCRG 的临床表现、影像学表现、病理表现与颅骨 GCT 十分相似,少数 GCRG 甚至在组织学上无法与颅骨 GCT 区分<sup>[2,6]</sup>。但 GCRG 是一种非肿瘤性病变,术后复发率低,单纯手术即可;而 GCT 术后复发率较高,可能需要其他辅助治疗,因此对 GCT 和 GCRG 的鉴别十分必要<sup>[2,5,6]</sup>。综合临床特点和病理学特点是目前鉴别颅骨 GCT 和 GCRG 最好的方法。GCRG 可发生在外伤或拔牙后,好发于颌骨,镜下巨核细胞数目较少、形态较小,像肉芽肿样排列在出血灶周围,间质富含纤维<sup>[6,15]</sup>。另外,有学者<sup>[16]</sup>在其研究的 17 例 GCT 标本中均发现 p63 基因及其同种型,而 GCRG 标本中却未发现 p63 基因。因此,利用免疫染色技术在肿瘤标本中寻找 p63 基因可能为鉴别 GCT 和 GCRG 提供客观证据。另外需要与颅骨 GCT 相鉴别的病变还有动脉瘤样骨囊肿、甲状旁腺功能亢进性骨棕色瘤、骨纤维结构不良、软骨肉瘤、成骨细胞瘤、成软骨细胞瘤等<sup>[5]</sup>。动脉瘤样骨囊肿 (Aneurysmal bone cysts, ABC) 和 GCRG 的病理改变相似,都是对骨内出血的非肿瘤性修复过程。但 MRI 上 ABC 可出现特征性的“液-液平面”<sup>[17]</sup>,其上、下液面分别表现为在  $T_2$  加权像上呈高信号的浆液成分和低信号的细胞成分;病理学检查 ABC 间质内富含纤维<sup>[2]</sup>,可以与 GCT 相鉴别。甲状旁腺功能亢进性骨棕色瘤是因为激素水平失衡引起的合并骨内出血的溶骨性改变,通过检测血中钙、磷和甲状旁腺激素水平可以和 GCT 相鉴别。

## 5 颅骨 GCT 的治疗及预后

由于颅骨 GCT 十分罕见,相关文献绝大多数为病例报道,因此对于颅骨 GCT 治疗方法和病人预后的认识主要来源于长骨 GCT 的文献。颅骨 GCT 最确切的治疗方法是手术切除<sup>[1,3,5,6,9,16]</sup>,病人的预后主要与肿瘤切除程度有关,而与其影像学、组织学分级基本无关<sup>[18]</sup>。以往文献报道若 GCT 患者只给予瘤内刮除术,临床随访则有 60% 的病例会复发,而完全切除肿瘤的患者复发率只有 7%<sup>[5]</sup>。若

肿瘤累及颅底,周围存在神经、血管等重要解剖结构,或肿瘤血供丰富,术中出血较多,都使全切肿瘤变得十分困难,通过显微神经外科技术和术前栓塞肿瘤主要供血动脉等方法可以提高肿瘤的手术全切率。目前颅骨 GCT 最具争议的问题是手术切除肿瘤后是否需要进行放射治疗<sup>[1,3,5,6,9,15,18-19]</sup>。有学者认为 GCT 对放疗不敏感,且有临床研究表明放疗后 GCT 肉瘤样变的概率较高<sup>[19]</sup>。在一项研究中,27 例 GCT 病人术后接受了剂量超过 40 戈瑞(Gy)的放疗,其中有 8 例发生了肉瘤样变<sup>[20]</sup>。但是,GCT 发生恶变不一定总是由放疗引起,因为单纯手术切除以后肿瘤也可能发生肉瘤样变<sup>[14,19]</sup>。而且,随着放疗设备和技术的发展,特别是兆伏级放疗技术应用于术后辅助治疗以后,GCT 的局部控制率有所提高,术后并发症(包括肉瘤样变)罕见<sup>[3,18-19]</sup>。目前国内最大的颅骨 GCT 成组病例分析(23 例)<sup>[21]</sup>和我们在临床工作中收集的 16 个颅骨 GCT 病例的随访结果表明,手术未能全切且术后行放疗的患者无一例复发,而未能全切但术后未行放疗的患者中有 4 例复发,所有行放疗的病例均未出现肿瘤恶变。因此,目前对于未能全切肿瘤的患者,应积极行术后放疗。但关于术后放疗是否有最终结论还需要对更多病例的研究和更长时间的临床随访。化疗在 GCT 中的治疗作用并不肯定,至今还没有一个统一的 GCT 化疗方案。目前 GCT 的化疗药物主要来源于针对肉瘤的化疗方案,如甲氨蝶呤、阿霉素、环磷酰胺等<sup>[19]</sup>。对于某些手术和放疗难以控制的颅骨 GCT,化疗可能会起到一定的治疗作用,但这方面也需要更多的基础和临床研究。

## 6 小结

综上所述,颅骨 GCT 临床上十分罕见,主要发病于青壮年,女性稍多见,临床症状与肿瘤的发生部位密切相关。颅骨 GCT 有时在 CT 上可出现典型的“交界角”征,在 MRI T2 加权像上可出现明显低信号区域。GCT 镜下由三种细胞和间质构成,而基质细胞是促进肿瘤生长的主要细胞。颅骨 GCT 与 GCRG 的临床、影像学特点十分相似,最终需病理鉴别。手术切除是颅骨 GCT 最主要的治疗方法,应力求完全切除。对于未能全切的病例,目前术后放疗的效果肯定且并发症罕见。化疗在颅骨 GCT 中的应用很少,其方案和疗效有待于进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Vernet O, Ducrey N, Déruaz JP, et al. Giant cell tumor of the orbit. *Neurosurgery*, 1993, 32(5): 848-851.
- [2] Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, et al. Giant cell tumor of the skull. *Cancer*, 1992, 70(5): 1124-1132.
- [3] Karamanakos PN, Jaaskelainen JE, Alafuzoff I, et al. Malignant giant cell tumor in the posterior fossa of a neonate. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(3): 277-282.
- [4] Matsushige T, Nakaoka M, Yahara K, et al. Giant cell tumor of the temporal bone with intratumoral hemorrhage. *J Clin Neurosci*, 2008, 15(8): 923-927.
- [5] Isaacson B, Berryhill W, Arts HA. Giant-cell tumors of the temporal bone: management strategies. *Skull Base*, 2009, 19(4): 291-301.
- [6] Pai SB, Lalitha RM, Prasad K, et al. Giant cell tumor of the temporal bone—a case report. *BMC Ear Nose Throat Disord*, 2005, 5: 8.
- [7] 杨建,张庆浩,李海春,等. 颅骨巨细胞瘤 3 例报告并文献分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(1): 40-41.
- [8] 姜卫国,杨喜林,周韬. 颅骨巨细胞瘤的 CT 诊断. *中国医学影像技术*, 1998, 14(9): 651-652.
- [9] 张凯,张俊廷,张建国,等. 颅骨巨细胞瘤的诊断和治疗. *中华神经外科杂志*, 2005, 21(8): 481-483.
- [10] Kashiwagi N, Hirabuki N, Andou K, et al. MRI and CT findings of the giant cell tumors of the skull; five cases and a review of the literature. *Eur J Radiol*, 2006, 58(3): 435-443.
- [11] Goldring SR, Schiller AL, Mankin HJ, et al. Characterization of cells from human giant cell tumors of bone. *Clin Orthop Relat Res*, 1986, 204: 59-75.
- [12] Wüiling M, Engels C, Jesse N, et al. The nature of giant cell tumor of bone. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127(8): 467-474.
- [13] Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am*, 2006, 37(1): 35-51.
- [14] Bertoni F, Bacchini P, Staals EL. Malignancy in giant cell tumor of bone. *Cancer*, 2003, 97(10): 2520-2529.
- [15] Bibas-Bonet H, Fauze RA, Lavado MG, et al. Garcin syndrome resulting from a giant cell tumor of the skull base in a child. *Pediatr Neurol*, 2003, 28(5): 392-395.
- [16] Dickson BC, Li SQ, Wunder JS, et al. Giant cell tumor of bone express p63. *Mod Pathol*, 2008, 21(4): 369-375.
- [17] 朱光斌,张雪林. 动脉瘤样骨囊肿的影像和病理学表现. *医学影像学杂志*, 2010, 20(4): 496-499.
- [18] Harris AE, Beckner ME, Barnes L, et al. Giant cell tumor of the skull: a case report and review of the literature. *Surg*

Neurol, 2004, 61(3): 274-277.

- [19] Yamamoto M, Fukushima T, Sakamoto S, et al. Giant cell tumor of the sphenoid bone: long-term follow-up of two cases after chemotherapy. Surg Neurol, 1998, 49(5): 547-552.

- [20] Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al. Giant-cell tumor of bone. J Bone Joint Surg, 1987, 69(1): 106-114.

- [21] 崔勇, 宗绪毅, 郝淑煜, 等. 颅骨巨细胞瘤的显微外科治疗. 中华医学杂志, 2010, 90(23): 1622-1624.

## 脑脊液鼻漏的诊断治疗进展

杨邦坤 综述 赵洪洋 审校

华中科技大学同济医学院附属协和医院神经外科 湖北省武汉市 430022

**摘要:**脑脊液经颅骨破损处流出鼻腔形成脑脊液鼻漏。根据病因分为创伤性和非创伤性两大类。生化技术用于疾病的定性诊断,影像技术用于疾病的漏口定位。多数患者经过非手术治疗,可以自行愈合,但部分患者仍需手术治疗,手术治疗的方法有多种,以开颅手术和鼻内窥镜手术为主要术式。现就脑脊液鼻漏的病因学和诊断技术及治疗方法的进展进行综述,以寻求最佳的诊疗方案。

**关键词:**脑脊液鼻漏;分类;诊断;治疗

脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)经颅底(颅前、中或后窝)或其他部位骨质缺损、破裂或变薄处,由鼻腔流出,称脑脊液鼻漏(cerebrospinal fluid rhinorrhea, CFR)<sup>[1]</sup>。最早关于CSF漏的记载在17世纪<sup>[2]</sup>。现在CFR的分类已基本确立,但自发性CFR病因至今尚不明确。伴随医疗技术的不断进步,CFR的诊断和治疗也有新的发展。

### 1 CFR的病因分类

CFR有多种分类方法,包括解剖部位,病因,颅内压等。由于病因学影响到CFR的治疗和预后,根据病因分类在临床上最有价值。Schlosser和Bolger<sup>[3]</sup>按照病因将CFR分为五类:意外创伤,手术创伤(医源性),自发性,先天性,和肿瘤源性。一般根据病因分为创伤性和非创伤性CFR两大类。前者又分为外伤性和医源性CFR,后者又分为先天性、自发性(又名原发性或特发性)及肿瘤源性CFR。

#### 1.1 创伤性CFR

1.1.1 外伤性CFR 约70%~80%的CFR由于意外伤害致颅脑损伤引起,最常见于车祸伤<sup>[2]</sup>。约30%的颅底骨折患者伴有CFR,大多数CFR出现在伤后前两天,但仍有部分患者有延迟性CFR<sup>[3]</sup>。

经过保守治疗,70%外伤性CFR自行愈合,外伤后CFR出现脑膜炎的风险是32%~37%<sup>[4]</sup>。颅前窝底筛骨筛板和额窦后壁骨板薄,与硬脑膜相连紧密,外伤致骨板与硬脑膜撕裂,导致CFR。颅中窝底骨折损伤蝶窦上壁而导致CFR。咽鼓管骨部或中耳乳突天盖骨折引起的CSF漏可经咽鼓管流入鼻腔,称为CSF耳鼻漏。

1.1.2 医源性CFR 随着越来越多内镜颅底手术开展,医源性CFR逐年增加。医源性CFR更加危险,即使立即修补漏口仍会导致较高的并发症发生率。患者不仅要承受固有的CFR风险,也增加长期住院,再次手术,CSF流失等风险。Daudia等<sup>[4]</sup>报道41名医源性CFR患者中,9名患者至少有一次脑膜炎发作史,发生率为22%。蝶窦是最常见发生医源性CFR的位置。术中解剖关系不清,术野掩盖出血,解剖异常是导致医源性CFR的重要因素。

#### 1.2 非创伤性CFR

1.2.1 肿瘤源性CFR 颅底肿瘤可直接或间接导致CFR,前颅底的肿瘤可直接侵蚀导致骨质缺损及周围骨质病变。这些肿瘤可能是原发性中枢神

收稿日期:2011-08-20;修回日期:2011-11-22

作者简介:杨邦坤(1982-),男,硕士在读,研究方向:显微神经外科。

通讯作者:赵洪洋,男,博士生导师,研究方向:显微神经外科。