

· 综 述 ·

## 头颈部骨巨细胞瘤的治疗与预后

唐江华 综述, 胡国华<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 400016)

关键词: 骨巨细胞瘤; 头颈部; 治疗; 预后

中图分类号: R739.91; R730.5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)03-0353-03

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCT)又名破骨细胞瘤,是一种具有局部复发倾向的侵袭性原发性良性骨肿瘤,由增殖性单核细胞和破骨细胞样多核巨细胞构成,特点是存在多核巨细胞。18世纪由Cooper首次报道为巨细胞瘤,1940年Jaffe等<sup>[1]</sup>更严格地将其界定为巨细胞瘤,以区别于其他肿瘤。GCT好发于长骨及椎骨骶端,多属骨组织良性肿瘤,少部分恶变。发生于头颈部者少见,以颞骨、蝶骨多见,颌骨、外耳、中耳较少见。病因迄今不明,通常认为与以下因素有关:(1)外伤后骨营养状况改变;(2)全身性纤维囊性骨炎的局部表现;(3)慢性炎症;(4)真性肿瘤。本病常发生于15~30岁者,男女发病率大致相等,其症状依肿瘤大小、部位和范围而定。Jaffe等<sup>[1]</sup>将GCT分为3级。但目前越来越多的临床资料证实,其病理分级与其生物学行为以及预后不甚相符。选择何种治疗方式,既能有效地控制肿瘤术后复发,又能兼顾到术后功能康复等诸多方面,尚未达成完全一致。现就头颈部GCT的治疗与预后研究现状与展望综述如下。

### 1 头颈部 GCT 的治疗

关于头颈部GCT的治疗,手术作为首选已无疑问,但对是否进行放疗意见尚不统一。Saleh等<sup>[2]</sup>认为手术彻底切除肿瘤为最理想的治疗方式。肖继伟等<sup>[3]</sup>认为手术后加以放疗效果较好。张凯等<sup>[4]</sup>认为颅骨GCT手术是首选的治疗方法,术后放疗的效果有待进一步探讨。由于头颈部GCT位置的特殊性,周围毗邻重要结构多,血运丰富,目前手术完全切除仍有一定困难,因此在手术入路的设计时应尽量能够充分暴露肿瘤;另一方面,常常需要辅助其他治疗。

#### 1.1 手术治疗

**1.1.1 肿瘤囊内刮除** GCT传统的标准治疗方法是肿瘤的刮除,用小块含有皮质和松质骨的自体髂骨填充刮除肿瘤后遗留的空腔,许多医师至今仍然认为这种自体骨移植的方法是一种可以接受的标准治疗。其适应证主要是那些肿瘤组织尚未“破壳”的病例。具体方式是开窗显露瘤腔,尽量用刮匙刮尽肿瘤组织,再用自体骨或异体骨移植。该手术堪称GCT的经典手术,但复发率高。

**1.1.2 肿瘤广泛切除** 肿瘤囊内刮除只能达到囊内的外科边界,会在骨内遗留小的病灶,不管刮除如何仔细、彻底都可能遗留一些微小病灶,因此需要对GCT行边缘或广泛切除治疗。彻底切除降低了肿瘤的复发率,但也带来一些缺损修复及功能恢复的问题。单纯的肿瘤广泛切除应用于那些切除后对功能影响轻微部位的肿瘤。功能重建手术的开展,较好地改善了患者的生活质量,但GCT具有高复发率,目前骨关节缺损重建方式选择等仍有较多争论,且少数病例可因免疫排斥反应、感染、

假体折断及移位等引发较为严重的并发症。

**1.2 放射治疗** 放射治疗始于20世纪30~40年代,早期应用较多,且多用于复发及难于手术切除或不能手术切除的病例,术后是否放疗争论很多。尽管大多数学者主张对未能完全切除的肿瘤进行放疗,但有报道放疗会诱导肿瘤发生肉瘤样变性。有研究表明,10例发生肉瘤样变性的GCT中有8例接受了超过4000rad剂量的放疗,占全部接受放疗的27例患者的29.6%<sup>[5]</sup>。目前对放疗存在两种观点:一种观点认为放疗可诱发肿瘤恶变,且疗效不肯定,因此不主张放疗;另一种观点认为放疗不但对GCT确有疗效,并且尚无直接证据证明肉瘤的发生与放疗有关,因此可应用于不能完全切除部位的肿瘤以及切除后可引起严重功能障碍部位的肿瘤<sup>[6-7]</sup>。

**1.3 化学药物治疗和物理治疗** 理想的治疗方法应是采用刮除的外科方法加辅助治疗,从而达到边缘或广泛切除的目的,化学或物理方法有助于达到这一目标。化学药物烧灼治疗是在经搔刮的GCT的瘤腔壁部用化学物质进行烧灼,目的是杀灭刮除术后残留的肿瘤细胞,增加治愈率,降低复发率。已报道过的被选用于化学烧灼的药物有乙醇、甲醛、石炭酸、过氧化氢、氯化锌、细胞毒素等,用于有可能发生局部复发的表面。物理治疗方法有冷冻或热治疗。自1964年首次应用液氮冷冻治疗肺癌肋骨上端转移癌以来,冷冻疗法已广泛用于各种骨肿瘤的治疗,其最早应用于GCT的治疗是在1973年<sup>[8]</sup>。肿瘤刮除后空腔冷冻可有效地控制复发,但术后局部损伤和骨并发症发病率较高。冷冻治疗的适应证与刮除法的适应证相似,且一般需在肿瘤刮除的基础上进行。临床可采用的冷冻方法一般有接触冷冻、插入冷冻、液氮直接喷冻以及液氮通过漏斗直接灌入冷冻等。冷冻治疗的复发率较刮除法明显降低,但通常也会带来一些诸如神经震荡、感染、软组织坏死、肿瘤恶变、骨折、影响关节功能等并发症。骨水泥的临床应用国外始于20世纪60年代。由于骨水泥既可充填缺损,又能利用共聚热(可达80~90℃)杀伤残存的肿瘤细胞,近年来已广泛应用于骨肿瘤的治疗。

**1.4 其他治疗** 由于头颈部GCT特殊的解剖位置,使其手术切除及放疗常常有一定困难,通常借助其他辅助治疗,常见的有:(1)动脉栓塞治疗。对不宜使用外科手术、放疗的病例可用动脉栓塞疗法。血运丰富的病变可在手术前1d或当天用明胶海绵或聚乙烯醇球选择性地放入供应肿瘤的动脉分支内,当肿瘤内切除或边缘切除时这种方法可明显地减少出血<sup>[9]</sup>。(2)化疗与其他药物治疗。由于化疗所需有效浓度较高,不适合常规静脉给药,采用良好缓释载体与敏感化疗药物制成的缓释制剂的局部应用也在探索中<sup>[10]</sup>;干扰素等被认为可以诱导GCT

<sup>△</sup> 通讯作者。

肿瘤细胞凋亡,从而起到治疗作用<sup>[11]</sup>;另外也有报道超声刀治疗 GCT 取得不错疗效<sup>[12]</sup>;分子生物学基因靶向治疗也处于基础研究的早期,有可能为 GCT 的治疗提供新的可能的药物或辅助治疗方案。

## 2 影响头颈部 GCT 预后的相关因素

**2.1 治疗方式** 手术方式是影响预后的最重要因素<sup>[13]</sup>。尹时华和龚树生<sup>[14]</sup>对 7 例颞骨 GCT 进行治疗,5 例行肿瘤广泛切除术,术后无 1 例复发,2 例行肿瘤边缘切除术,术后 2 年均复发。如何选择治疗方式,减少 GCT 的复发是临床医生关注的问题。囊内刮除术复发率高,应尽量避免采用这种手术方式,尤其是对于 Jaffe 分级 II、III 级的肿瘤,应更多选择肿瘤广泛切除术。局部辅助治疗杀灭骨壁肿瘤组织,可应用化学或物理方法如乙醇、氯化锌、石炭酸烧灼等,也可应用液氮冷冻治疗。肿瘤高温治疗目前也日益成为一种新的治疗方法,高温对细胞有直接的细胞毒作用,高温启动细胞程序化死亡,肿瘤细胞较正常组织对热损伤更敏感,同时高温损伤血管也成为肿瘤组织坏死因素之一。

**2.2 放射影像学分级** GCT 复发与放射影像学 Campanicci's 分级明显相关<sup>[5]</sup>。放射影像学分级越高,局部组织结构破坏越重,复发率就越高<sup>[15]</sup>。放射影像学分级:I 级为肿瘤边界清楚,并有薄层硬化骨形成,骨皮质完整,亦可变薄,但无局部变形;II 级为肿瘤边界较为清楚,但少有硬化带,皮质骨虽完整但变薄或有轻度膨胀变形或有局部病理性骨折;III 级为肿瘤边界不清,且生长迅速,可穿破骨皮质突入软组织生长形成软组织肿块。与四肢长骨 GCT 相比,颅底 GCT 很少出现膨胀及皂泡样改变,影像学诊断较困难,应与其他颅底骨源性肿瘤鉴别<sup>[16]</sup>。Prosser 等<sup>[17]</sup>对 137 例 GCT 分析发现,Campanicci's I 级和 II 级的复发率为 7%,而 III 级患者复发率为 29%。Campanicci's 分级与复发有关。Campanicci's 分级越高,复发率越高。

**2.3 分子水平因素** 实体肿瘤从原位增殖到侵袭转移与肿瘤细胞降解细胞外基质有关,基质金属蛋白酶(MMPs)过度表达与金属蛋白酶组织因子表达下降是引起 GCT 骨吸收的原因之一,且与转移相关。MMPs 在组织形态的发生、细胞分化、肿瘤侵犯和转移等过程中起重要作用。GCT 无论在体外还是体内均会产生 MMP-9,由于 MMP-9 具有降解明胶和骨胶原的作用,因此 MMP-9 过度表达有助于 GCT 血管浸润和骨吸收,从而参与到 GCT 侵袭性生物行为的过程中<sup>[18]</sup>。MMP-9 是评价 GCT 预后的一项重要指标。蔡颖等<sup>[19]</sup>研究也证实,复发性肿瘤较之不复发肿瘤,MMP-9 表现出过度表达。MMP-9 能降解细胞外基质基底膜,利于肿瘤细胞侵袭转移,同时可促进血管内皮细胞迁徙,促进血管生长。另有研究也表明,在 GCT 中,血管内皮生长因子(VEGF)和 MMP-9 在 GCT II/III 级中的表达水平明显高于 I 级,而且在复发病例中的表达又明显高于 II/III 级病例,这说明 VEGF 和 MMP-9 在溶骨性病变中的表达与骨破坏程度以及局部复发有关<sup>[20]</sup>。检测 VEGF 和 MMP-9 在 GCT 中的表达水平可以预测肿瘤在病理改变下的侵袭性生物行为。此外,有文献报道癌基因 *mdm2*、抑癌基因蛋白产物 *nm23*、MMP-2、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP-2)等的表达与 GCT 复发可能相关<sup>[21-22]</sup>。

## 3 总结与展望

综上所述,GCT 的治疗应首先采用外科手术治疗,在修复骨缺损前用化学药物进行瘤腔肿瘤灭活处理和术后进行放疗以降低肿瘤复发率;修复骨缺损则尽可能采用骨水泥填充,对

于头颈部特殊部位骨缺损选择肌瓣充填是可行的选择,周其友等<sup>[23]</sup>报道用颞肌修补颞骨缺损既操作简单,又有利于降低术后复发。对 GCT 预后的评价判断,目前国内学者提出临床、影像、病理三结合,可作为预后评价的指标,单因素均不能准确评价 GCT 的预后情况。而蛋白质组学可以实现同时大规模地对细胞内蛋白质表达进行定性、定量分析,从整体水平了解细胞内信号转导通路,从而有望发现控制肿瘤进程的关键分子。肿瘤的蛋白质组学及基因研究的进展必将为 GCT 病理诊断、治疗预后的分析提供广阔的思路。多年来尽管 GCT 的诊治已取得很多成就,但到目前为止仍有不少问题有待研究和探索。展望未来,GCT 的诊治极有可能在以下方面取得突破:(1)随着材料学的进展,肿瘤切除后局部结构缺损的修复难题得到有效解决,特别是对于解剖结构复杂的头颈部,新的膜复物的出现将大大降低某些部位 GCT 手术切除的难度;(2)GCT 的病理分级与其生物学行为以及预后不甚相符,对疾病的治疗方案确定及预后判断造成极大困扰,新的病理判断标准的出现将大大推动 GCT 的诊治及预后判断;(3)特异的血清标志物的发现将推动 GCT 的早期发现、早期诊断、早期治疗,Goto 等<sup>[24]</sup>已经做出了初步尝试,他们发现 GCT 患者手术切除肿瘤前后血清酸性磷酸酶含量发生明显变化,提示血清酸性磷酸酶可能可以作为 GCT 检测的标志物。

## 参考文献:

- [1] Jaffe HL, Lichtenstein L, Portis RB. Giant cell tumor of bone: Its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment[J]. Arch Pathol, 1940, 30(3): 993.
- [2] Saleh EA, Taibah AK, Naguib M, et al. Giant cell tumor of the lateral skull base: a case report[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994, 111(3 Pt 1): 314.
- [3] 肖继伟, 彭俊平, 谢昕, 等. 骨巨细胞瘤的治疗选择[J]. 四川肿瘤防治, 2007, 20(2): 111.
- [4] 张凯, 张俊廷, 张建国, 等. 颅骨巨细胞瘤的诊断和治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21(8): 481.
- [5] Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al. Giant-cell tumor of Zone[J]. J Bone Joint Surg Am, 1987, 69(1): 106.
- [6] Caudell JJ, Ballo MT, Zagars GK, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(1): 158.
- [7] 王韬, 杨星光, 徐铮宇, 等. 术中及术后放疗对骨巨细胞瘤治疗的临床研究[J]. 中国临床医学, 2005, 11(5): 792.
- [8] Marcove RC, Lyden JP, Huvos AG, et al. Giant cell tumor treated by cryosurgery. A report of twenty-five cases[J]. J Bone Joint Surg(AM), 1973, 55(8): 1633.
- [9] 范红旗, 孙辉生, 王伟璋, 等. 选择性腰动脉栓塞全脊椎切除重建术治疗腰椎骨巨细胞瘤[J]. 临床骨科杂志, 2005, 8(6): 507.
- [10] 郭风劲, 王泰仪, 陈安民, 等. 载阿霉素骨水泥治疗骨巨细胞瘤远期疗效分析[J]. 华中华医学杂志, 2004, 28(5): 295.
- [11] Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, et al. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2002, 60(10): 1103.
- [12] 张强, 邹德威, 马华松, 等. 超声刀在骨巨细胞瘤中的应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(15): 1181.

- [13] Kirchen ME, Mennendez LR, Lee JH, et al. Methotrexate eluted from bone cement: effect on giant cell tumor of bone in vitro [J]. Clin Orthop Relat Res, 1996, (328): 294.
- [14] 尹时华, 龚树生. 7 例颞骨骨巨细胞瘤的临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(10): 596.
- [15] Lau YS, Sabokbar A, Gibbons CL, et al. Phenotypic and molecular studies of giant-cell tumors of bone and soft tissue [J]. Hum Pathol, 2005, 36(9): 945.
- [16] 郝志, 杜金梁. 颅底骨巨细胞瘤的临床影像学诊断[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22(7): 605.
- [17] Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, et al. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone [J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, (435): 211.
- [18] 王民, 毕乃贵, 王光辉, 等. MMP-9 在骨巨细胞瘤中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(11): 1662.
- [19] 蔡颖, 冯一中, 张熔熔, 等. CD105 和 MMP-9 在骨巨细胞瘤中的表达及意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(1): 1.
- [20] Kumta SM, Huang L, Cheng YY, et al. Expression of VEGF and MMP-9 in giant cell tumor of bone and other osteolytic lesions [J]. Life Sci, 2003, 73(11): 1427.
- [21] 田英, 廖璞, 龙石银. 骨巨细胞瘤 nm23、mdm2、HER-2 基因表达及其临床意义[J]. 中医正骨, 2001, 13(11): 7.
- [22] 曾弘, 文剑明, 李海刚, 等. MMP-2、TIMP-2 的表达与骨巨细胞瘤复发的相关性[J]. 中国热带医学, 2007, 7(5): 685.
- [23] 周其友, 黄德亮, 韩东一, 等. 颞骨巨细胞瘤(附 5 例报告) [J]. 中华耳科学杂志, 2004, 2(1): 27.
- [24] Goto T, Kawano H, Akiyama T, et al. Serum acid phosphatase can be a useful tumour marker for giant cell tumour of bone [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2009, 25.

(收稿日期: 2009-06-24 修回日期: 2009-07-20)

## · 综 述 ·

# 帕瑞昔布钠在术后镇痛中的应用进展

黄礼兵 综述, 崔苏扬 审校

(南京中医药大学附属医院麻醉科, 江苏 210029)

**关键词:** 帕瑞昔布钠; 术后镇痛; 安全性

**中图分类号:** R614.24; R971.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2010)03-0355-04

帕瑞昔布钠(parecoxib sodium)是首个可以静脉和肌肉注射的选择性环氧酶-2(COX-2)抑制剂,目前刚在中国上市。有研究表明其可减少手术患者对阿片类镇痛药的需求,在治疗术后疼痛过程中,帕瑞昔布钠 40mg 比吗啡 4mg 更有效。本文就其药理作用、临床应用及安全性等综述如下。

## 1 药理机制

非甾体抗炎镇痛药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)通过抑制环氧酶(COX),阻断花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转化成为前列腺素(PGs)而发挥解热、镇痛和抗炎作用。分子生物学研究表明,PGs 有两种同工酶,即 COX-1 和 COX-2,且各有其生理功能。COX-1 广泛分布于 PGs 合成细胞的内质网中,为正常细胞的组分蛋白。COX-1 催化生成的 PGs 在保护胃黏膜、调节肾功能、保持血管扩张、调节血小板聚集和维持组织内环境稳定等方面具有重要作用。COX-1 在正常情况下保持稳定水平,但当受到某些激素或生长因子激发时,其水平可提高 2~4 倍。COX-2 是通过酶诱导方式表达的,在静息细胞中很少,甚至不出现。它主要表达在炎症细胞如组织损伤后的内皮细胞、巨噬细胞、滑液纤维细胞、树状细胞、软骨细胞及成骨细胞中。在炎症组织中,COX-2 可被多种因子诱发表达,其水平急剧增长达 8~10 倍之多,促使炎症部位前列腺素 E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)、前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、前列环素(PGI<sub>2</sub>)的合成增加,加剧了炎症反应和组织损伤。

COX-1 和 COX-2 有相似的生物学特点,但因不同的结构引起两种同工酶重要的药理学差异,NSAIDs 对 COX-1 和 COX-2 作用的选择性,可能是其发挥不同药理作用和引起不良反应的主要原因之一。NSAIDs 对 COX-1 和 COX-2 的选择

性抑制作用的大小,可用反映其活性的 IC<sub>50</sub> 比值(IC<sub>50</sub> COX-2/IC<sub>50</sub> COX-1)表示,即抑制 50% 酶活性所需的药物浓度。IC<sub>50</sub> 越高的药物其抑制酶活性的能力也就越低,两者比值越小,说明该药对 COX-2 的选择性抑制作用越大,不良反应较少<sup>[1]</sup>。帕瑞昔布钠作为特异性的 COX-2 抑制剂,其对 COX-2 的选择性抑制强度比对 COX-1 的选择性抑制作用强 2.8 万倍<sup>[2]</sup>。由于安全性原因 NSAIDs 类药物常给予口服给药,但有时患者无法吞服,或需要快速起效,如手术后疼痛患者,则需要注射给药。目前非选择性 COX 抑制剂酮咯酸止痛效果确切,已被定为治疗术后疼痛的标准 NSAIDs 类药物。但因其有严重胃肠道不良反应,并影响肾功能,且抗血小板聚集作用增加了伤口出血的风险。为此,非肠道给药的选择性 COX-2 抑制剂——帕瑞昔布钠上市。

帕瑞昔布钠是伐地昔布(valdecoxib)的水溶性非活性前体药物。帕瑞昔布钠的活性代谢物是伐地昔布,因此其药效学特性与伐地昔布相同。帕瑞昔布钠静脉注射后迅速被肝酯酶水解为活性代谢物——伐地昔布,因此其血浆半衰期( $t_{1/2}$ )较短,为 0.3~0.7h。帕瑞昔布钠静脉注射与肌肉注射相比,血浆中伐地昔布峰浓度( $c_{max}$ )更高,达峰时间( $t_{max}$ )更短, $t_{max}$  分别为 0.5 和 1.5h。伐地昔布血浆浓度时间曲线下面积(AUC)和  $c_{max}$  与剂量成正比,并与止痛作用起效和持续时间相关<sup>[3]</sup>。帕瑞昔布钠进一步的代谢途径以及潜在的药物相互作用与伐地昔布相同。

## 2 术后镇痛

大量临床研究表明,帕瑞昔布钠用于妇科、骨科、普外科等临床各科术后镇痛起到了良好的镇痛效果。一项对 202 例行