

# 结合改良 Kadish 分期及 Hyams 分级评估嗅神经母细胞瘤预后的预测模型回顾性分析

赖银妍<sup>1</sup> 林腾蛟<sup>2</sup> 江丽洁<sup>1</sup> 邓洁<sup>1</sup> 左可军<sup>1</sup> 张玉<sup>2</sup> 史剑波<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:建立一个相对准确而简易的模型来预测嗅神经母细胞瘤(ENB)的预后。方法:回顾性分析31例ENB患者的临床资料和病理切片;耳鼻咽喉科医师和影像学专家通过使用改良Kadish分期评估患者病情及临床分期;由2位病理学家使用Hyams评分系统对病理特征进行回顾性评分。最后,用Kaplan-Meier法评估ENB患者的临床资料、病理特征及临床预后的关系。结果:结合Hyams评分系统和改良Kadish分期2个分期系统评估病情,能更准确地判断ENB的预后,当分数超过6分,患者预后不良,平均生存期为(24.67±32.22)个月;最终的分数若达到4、5、6、7、8分,肿瘤转移率分别为14.3%、16.7%、33.3%、50.0%、100.0%。结论:结合使用Hyams分级系统和改良Kadish分期系统评估病情,可更准确且简易地评价ENB的预后。

**[关键词]** Hyams 分级系统;改良 Kadish 分期系统;预后;嗅神经母细胞瘤

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.006

**[中图分类号]** R739.6 **[文献标志码]** A

## New system combining Hyams grading system and modified Kadish stage to evaluate the progress of esthesioneuroblastoma

LAI Yinyan<sup>1</sup> LIN Tengjiao<sup>2</sup> JIANG Lijie<sup>1</sup> DENG Jie<sup>1</sup> ZUO Kejun<sup>1</sup>  
ZHANG Yu<sup>2</sup> SHI Jianbo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, Otorhinolaryngology Hospital, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510800, China; <sup>2</sup>Sun Yat-sen University Cancer Center)

Corresponding author: SHI Jianbo, E-mail: tsjbent@163.com

**Abstract Objective:** Esthesioneuroblastoma(ENB) is a sinonasal rare tumor, and the assessment on the prognosis have not been used with on consensus, our study aims to set an accuracy indicator to predict the outcomes of ENB. **Method:** A retrospective review was performed on 31 ENB patients. We collected 31 patients with ENB and reviewed the clinical data and pathological slides; modified Kadish stages were evaluated by otolaryngologist and imaging specialist; Hyams grading system were confirmed by two pathologists, who reviewed and paid attention to the pathological characteristics of Hyams grading system. Finally, the relation among the clinical data, pathological features and clinical outcome of these 31 ENB were analyzed by Kaplan-Meier method. **Result:** The Hyams grading system and modified Kadish stage were considered together seemed to evaluate the prognosis of ENB more accurately, when the scores over 6 points, the patients had the poor prognosis with the mean median survival months of 24.67±32.22, compared with the scores under 6 and the final scores reached at 4, 5, 6, 7, 8, the tumor metastasis rates were 14.3%, 16.7%, 33.3%, 50.0%, 100.0% respectively. **Conclusion:** Taking the Hyams grading system and modified Kadish stage into consideration, which may evaluate the prognosis of ENB more accurately.

**Key words** Hyams grading system; modified Kadish stage; prognosis; esthesioneuroblastoma

嗅神经母细胞瘤(esthesioneuroblastoma, ENB)是一种罕见的鼻腔鼻窦肿瘤,来源于鼻腔上部的嗅上皮。据报道,ENB大约占鼻腔和鼻窦肿瘤的6%<sup>[1-3]</sup>。1924年,Berger首次报道了该恶性肿瘤,由于ENB进展方式多样,预测其预后比较困难。2001年,Dulguerov等<sup>[4]</sup>报道导致预测ENB进展比较困难的主要原因有:不同的生物特性、诊断困难和没有获得一致认可的分期系统。Hyams

(1989)最早报道了基于组织学特征的Hyams分级系统。通过Meta分析,Dulguerov等<sup>[4]</sup>注意到使用组织病理学分级预测预后的可能性。Mayo等进一步鉴定出较高的分级,可能预示预后较差。2014年Gallagher等<sup>[5]</sup>、2015年Saade等<sup>[6]</sup>报道坏死和有丝分裂是总生存率(overall survival, OS)和无病生存率(disease-free survival, DFS)的重要预测因子,但不是独立参数。然而这种分期方式的缺点在于过于局限,忽略了疾病本身的临床分期;临床资料分期最早是由Kadish等提出的,这个分期系统的不足之处在于只有3个分类。2001年,

<sup>1</sup>中山大学附属第一医院耳鼻咽喉医院耳鼻咽喉科(广州, 510800)

<sup>2</sup>中山大学肿瘤防治中心

通信作者:史剑波, E-mail: tsjbent@163.com

Dulguerov 等<sup>[4]</sup>提出了改良 Kadish 分期系统,该标准以 CT 和 MRI 为基础,ENB 改良 Kadish 系统在评估疾病的解剖程度方面更加可靠。改良的 Kadish 分期系统用于预测 ENB 患者的预后,指导肿瘤的管理和治疗<sup>[7-10]</sup>。然而,单一的临床分期系统并不能作为可靠的预后指标。

本研究旨在分析 Hyams 组织病理学分级与改良 Kadish 分期在预测 ENB 预后中的相关性,以期 ENB 寻找一个更准确的预后评估模型。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

对 2002-06—2014-11 期间在中山大学癌症中心和中山大学附属第一医院治疗的 37 例 ENB 患者的临床资料进行回顾性分析,其中排除 6 例没有完整病理切片的患者,另 31 例患者中,男 18 例,女 13 例;年龄(41.8±17.3)岁;生存时间(53.33±8.27)个月。组织学 Hyams 分级体系:Ⅰ级 9.7%,Ⅱ级 25.8%,Ⅲ级 29.0%,Ⅳ级 35.5%;局部病程:Kadish B 35.5%,Kadish C 38.7%,Kadish D 25.8%。临床特征见表 1,中位随访时间为 45.5 个月。

表 1 临床特点和治疗方式

	例数	比例/%	生存时间/月	P
性别				
女	13	41.9	61.7±41.1	0.229
男	18	58.1	46.9±48.5	
诱导化疗				
有	13	42.0	49.8±45.0	0.545
无	18	58.0	55.7±46.6	
改良 Kadish 分期				
A	0			0.062
B	11	35.5	66.7±53.2	
C	12	38.7	55.9±38.9	
D	8	25.8	27.9±36.5	
治疗方式				
S 或 C	6	19.4	20.0±9.9	0.031
IC+S	3	9.7	72.0±73.5	
S+R	9	29.0	79.0±55.4	
IC+R	10	32.2	45.3±41.7	
S+C	2	6.5	56.0±11.3	
S+R+C	1	3.2	48.0±0.0	

#### 1.2 治疗

综合治疗情况如表 1 所示。治疗方案主要包括单纯外科手术切除、单纯化疗或者单纯放疗(6 例,19.3%),生存时间(20.0±9.9)个月;诱导化疗后根治性手术或根治性放疗(13 例,42%),存活时

间(72.0±73.5)个月、(45.3±41.7)个月;术后辅助性放疗或辅助性化疗(12 例,38.7%),生存时间(79.0±55.4)个月和(56.0±11.3)个月。

#### 1.3 组织学数据和临床数据

由 2 位病理学家行组织学诊断并进行 Hyams 等级系统评分;根据 Hyams 分级系统将 ENB 分为高等级(Ⅰ~Ⅱ)和低等级(Ⅲ~Ⅳ)2 个组,并对其组织学细节进行鉴别,如小叶结构、核分裂象、核多形性、菊花团、坏死、钙化(表 2)。

表 2 病理特点及临床资料

特征	例数	比例/%	生存时间/月	P
Hyams 分级				
Ⅰ	3	9.7	93.00±32.60	0.013
Ⅱ	8	25.8	64.50±44.70	
Ⅲ	9	29.0	64.63±53.17	
Ⅳ	11	35.5	26.18±29.66	
淋巴结				
0(正常)	6	19.4	39.83±38.69	0.27
1(小叶)	9	29	39.11±59.01	
2(多变的)	16	51.6	67.27±37.04	
细胞有丝分裂指数				
0(无)	4	12.9	77.25±41.24	0.057
1(有)	8	25.8	63.75±43.11	
2(明显的)	4	12.9	90.67±88.12	
3(显著的)	15	48.4	32.33±28.44	
纤维基质				
0(明显的)	5	16.1	44.80±40.18	0.450
1(有)	16	51.6	48.38±50.16	
2(少量)	9	29.0	69.63±41.99	
3(无)	1	3.2	45.00±0.00	
菊花团				
HW	15	48.4	29.00±22.42	0.135
FW	7	22.6	66.07±57.98	
无	9	29.0	59.14±25.60	

收集 ENB 患者的治疗措施及预后资料。患者信息统计和临床数据库如表 1 所示。所有 ENB 患者均采用了颅底及颈部 MRI 及 CT 扫描;采用 PET-CT 成像技术评价远处转移。耳鼻咽喉科医生和影像学专家使用改良 Kadish 分期评估病情。放射肿瘤学家通过 MRI、CT 扫描、鼻内镜等方法对上述病例进行评估,评价肿瘤的复发和转移情况。基于患者死亡日期计算总生存率。通过影像学检查或活检确定复发。

#### 1.4 Hyams 分级系统和改良 Kadish 分期系统的结合

Hyams 分级和改良 Kadish 分期与 ENB 预后

显著相关;改良的 Kadish 分期包括 A 期、B 期、C 期、D 期分别对应分值为 1、2、3、4 分;Hyams 分级有 4 级,1~4 级分别对应 1~4 分。综合评分体系是由此 2 种评分系统的分数相加,临床表现结合病理特点预测疾病预后。

1.5 统计学方法

生存估计计算使用 Kaplan-Meier 方法,并用 Log-rank test 对生存率差异进行了分析。将 Hyams 分类和改良 Kadish 分期组合成 Cox 模型,用以预测风险比。

2 结果

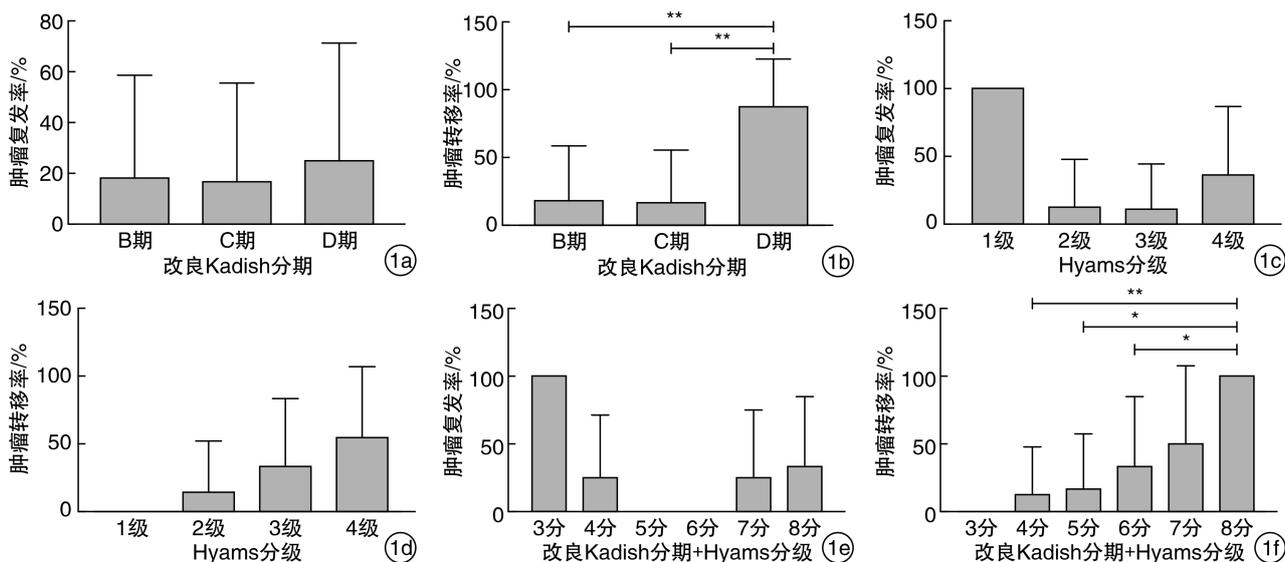
随访至 2017 年 7 月,6 例复发(19.4%),11 例(35.5%)转移,3 例(9.7%)淋巴结转移。3 年 OS 和 DFS 分别为 58.1%和 45.2%;5 年 OS 和 DFS 分别为 38.5%和 34.6%,中位生存时间为 45.5 个月;5 例患者健在,但随访还不到 5 年。

为了更准确地评估 ENB 的预后,我们分析了多种临床病理变量。采用单因素分析方法,发现改良 Kadish 分期和 Hyams 分级系统与 ENB 的预后显著相关,包括转移、局部复发、3 年 OS 和 5 年 OS。随着改良 Kadish 分期和 Hyams 分级体系评分的增加,转移率呈现增加的趋势。在改良 Kadish 分期系统 4 级分期中,局部复发差异无统计学意义(图 1a),其转移率分别为 D 期 87.5%、C 期 16.7%、B 期 18.2%,见图 1b。在 Hyams 评分系统中,肿瘤复发率分别为 Hyams 2 级(12.5%)、Hyams 3 级(33.3%)、Hyams 4 级(60.0%),见图 1c。中位

生存时间分别为 89、48、18 个月,呈下降趋势;低级别 Hyams 的复发率高于高级别 Hyams 的复发率,大部分低级别 Hyams 均接受简单手术或放疗治疗,可能是复发率高的原因。肿瘤转移率随 Hyams 分级逐级升高,但差异无统计学意义(1d)。综合 Hyams 评分和改良的 Kadish 分期的评分系统中,3 分的复发率高于其他高分(图 1e)。考虑到 Hyams 分级系统和改良 Kadish 分期(Hyams 分级加改良 Kadish 分期),最终评分分别为 4、5、6、7、8 分,肿瘤转移率分别为 14.3%、16.7%、33.3%、50.0%、100.0%(图 1f)。最终得分分别为 5、6、7、8 分,中位生存时间分别为 84.5、48.0、14.0、13.0 个月。改良 Kadish 分期中 B、C、D 的 5 年 OS 相似,3 年 OS 中,第 B、C 分期的 OS 高于 D 分期( $P=0.043$ ,图 2a),中位生存时间分别为 59、45、19 个月。在 Hyams 评分系统中,当 Hyams 评分达到 4 ( $P=0.003$ )时,ENB 患者的 5 年和 3 年 OS 低于其他分级(图 2b)。将 Hyams 评分和改良 Kadish 分期综合评估似乎可以更准确地评估 ENBs 的预后,当综合评分超过 6 分时,中位生存期( $24.67 \pm 32.22$ )个月,比得分 6 分以下缩短,差异有统计学意义( $P=0.003$ ,图 2c)。

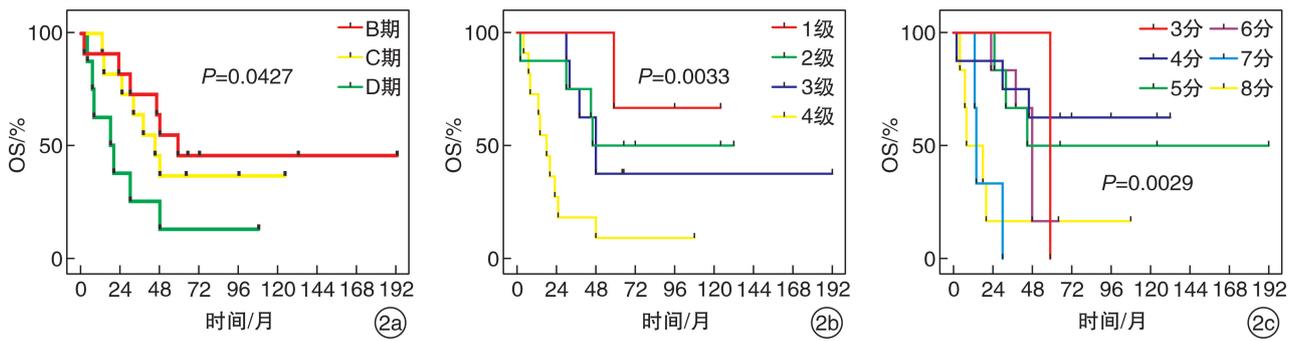
3 讨论

ENB 是一种罕见的鼻窦(鼻腔)肿瘤,文献报道的病例鲜有。Koba 等(1998)在荟萃分析报道中称,是否有阳性淋巴结是影响预后的重要因素。2001 年,Dulguerov 等<sup>[4]</sup>的报告认为 Hyams 的组



1a:改良 Kadish 分期系统中 B 期、C 期、D 期肿瘤复发率差异无统计学意义;1b:肿瘤转移率在改良 Kadish D 期与改良 Kadish B 期( $P<0.01$ ),C 期( $P<0.01$ )差异有统计学意义;1c:在 Hyams 分级系统 1 级、2 级、3 级、4 级中,1 级肿瘤复发率高于其他等级,但差异无统计学意义;1d:Hyams 分级的肿瘤转移率不同,但差异无统计学意义;1e:Hyams 分级系统和改良 Kadish 分期采用新的评分系统,评分为 3 分肿瘤复发率高于其他分数;1f:新系统(评分=8)的肿瘤转移率高于其他评分。

图 1 改良 Kadish 分期系统



2a:在改良 Kadish 分期系统,D期的总体存活率低于B期和C期( $P=0.0427$ );2b:在 Hyams 分级系统中,4级总生存率低于1级、2级和3级( $P=0.0427$ );2c:在新组合评分系统中,得分超过6分者,总生存率低于得分为3、4、5、6分的患者组。

图 2 改良 Kadish 分期总体存活率、Hyams 等级系统总体存活率、新组合评分系统的总体存活率

织病理学分级也应被视为一个影响预后的重要因素。在 2014 年,Gallagher 等<sup>[5]</sup>提出淋巴结转移和 Hyams 病理分级可能影响 ENB 的预后。Kaur 等在 2013 年提出 Hyams 标准似乎是预测预后的最好方法。

然而,至今鲜有系统地评估 ENB 预后的相关文献报道。本研究回顾性分析 31 例 ENB 患者的改良 Kadish 分期及 Hyams 分级资料,并分析改良 Kadish 分期及 Hyams 分级对 ENB 预后的影响。Kadish 分期和 Hyams 分级已经被用于预测 ENB 患者的预后并指导治疗策略,但没有关于结合这 2 个系统评估病情的报道。来自 Mayo 诊所 109 例患者的大型研究,以及在 Anderson 治疗的 121 例 ENB 的回顾性研究中,提出了最好的生存预测因素是 Hyams 分级和颈部淋巴结转移<sup>[6]</sup>。通过分析认为 Hyams 分级、Kadish 分期系统在单变量分析中差异有统计学意义,证实了上述发现。然而,在我们的研究中,疾病的分期在预测复发和 3 年或 5 年 OS 方面差异无统计学意义;结合 Hyams 评分系统,最终评分分别为 4、5、6、7、8 分时,转移率为 14.3%、16.7%、33.3%、50.0%、100.0%。随着分期和分级的增加,转移率呈上升趋势;但局部复发率在不同分期间差异无统计学意义,低级别 Hyams 分级的复发率高于高级别 Hyams 分级的复发率,但差异无统计学意义。大多数低 Hyams 级患者通常通过简单的手术或放疗治疗,这可能是导致较高的复发率的原因之一。我们还观察到,B 期和 C 期的 3 年 OS 高于 D 期( $P<0.05$ )。在 Hyams 评分系统中,当评分达到 4 分时,ENB 患者的 5 年和 3 年 OS 较低;联合得分超过 6 分,患者预后较差,平均中位生存时间为 2.22 个月,因此我们发现改良的 Kadish 分期与 Hyams 分级相结合,能更准确地评估 ENB 的预后。

Hyams 分级和改良 Kadish 分期是评估 ENB 预后的重要预测因素;而改良的 Kadish 分期与 Hyams 分级相结合的模式,在预测 ENB 的预后方

面更为准确简易。

参考文献

[1] BRADLEY P J, JONES N S, ROBERTSON I. Diagnosis and management of esthesioneuroblastoma[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 11: 112-118.

[2] LUND V J, HOWARD D, WEI W, et al. Olfactory neuroblastoma: past, present, and future[J]? *Laryngoscope*, 2003, 113: 502-504.

[3] SONG C M, WON T B, LEE C H, et al. Treatment modalities and outcomes of olfactory neuroblastoma [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122: 2389-2395.

[4] DULGUEROV P, ALLAL A S, CALCATERRA T C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review [J]. *Lancet Oncol*, 2001, 2: 683-687.

[5] GALLAGHER K K, SPECTOR M E, PEPPER J P, et al. Esthesioneuroblastoma: updating histologic grading as it relates to prognosis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2014, 123: 353-358.

[6] SAADE R E, HANNA E Y, BELL D. Prognosis and biology in esthesioneuroblastoma: the emerging role of Hyams grading system[J]. *Curr Oncol Rep*, 2015, 17: 423-425.

[7] JETHANAMEST D, MORRIS L G, SIKORA A G, et al. Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133: 276-280.

[8] NALAVENKATA S B, SACKS R, ADAPPA N D, et al. Olfactory neuroblastoma: fate of the neck—a long-term multicenter retrospective study[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154: 383-385.

[9] MALOUF G G, CASIRAGHI O, DEUTSCH E, et al. Low- and high-grade esthesioneuroblastomas display a distinct natural history and outcome[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 1324-1334.

[10] YIN Z Z, GAO L, LUO J W, et al. Long-term outcomes of patients with esthesioneuroblastomas: A cohort from a single institution[J]. *Oral Oncol*, 2016, 53: 48-53.