

## 31例嗅神经母细胞瘤临床分析

贺新娣<sup>1</sup> 王英<sup>1</sup>

**【摘要】 目的:**探讨嗅神经母细胞瘤的临床特点及影响预后的因素。**方法:**回顾性分析31例嗅神经母细胞瘤患者的临床资料。**结果:**31例患者从首次发病到确诊的平均时间为7.84个月,其中3例(9.68%)首次就诊时已有颈部淋巴结转移。至随访截止时间,共存活25例,死亡6例。其中6例复发,平均复发时间为10.6个月。6例发生远处转移,其中4例发生颈部淋巴结转移,发生肝转移和骨转移各1例。改良的Kadish分期、不同治疗方式、有无复发、首诊有无颈部淋巴结转移及有无远处转移均为影响患者预后的因素。**结论:**嗅神经母细胞瘤的发病率低,手术联合放疗的综合治疗是最佳的治疗方案。低Kadish分期、手术联合放疗的治疗方式、无复发、首诊无颈部淋巴结转移和无远处转移患者的预后较好。

**【关键词】** 嗅神经母细胞瘤;外科手术;放射疗法;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.012

**【中图分类号】** R739.62 **【文献标志码】** A

## Clinical analysis of 31 cases of esthesioneuroblastoma

HE Xindi WANG Ying

(Department of Rhinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: WANG Ying, E-mail: yanghaibo0129@sina.com

**Abstract Objective:** To investigate the clinical characteristics and prognostic factors of esthesioneuroblastoma. **Methods:** The clinical data of 31 patients with esthesioneuroblastoma were retrospectively studied. **Results:** The average time from first onset to diagnosis in 31 patients was 7.84 months, among which 3 patients(9.68%) had cervical lymph node metastasis at the first visit. By the end of follow-up, there were 25 coexisting cases and 6 deaths. The mean recurrence time of 6 patients was 10.6 months. There were 6 patients with distant metastasis, including 4 patients with cervical lymph node metastasis, 1 patient with liver metastasis and 1 patient with bone metastasis. Modified Kadish stage, different treatment methods, recurrence, first diagnosis of cervical lymph node metastasis, and distant metastasis were all factors affecting the prognosis of the patients. **Conclusion:** The incidence of esthesioneuroblastoma is low and the comprehensive treatment of surgery combined with radiotherapy is the optimal treatment plan. Patients with low Kadish staging, surgical combined with radiotherapy, no recurrence, no initial cervical lymph node metastasis, and no distant metastasis have a better prognosis.

**Key words** esthesioneuroblastoma; surgical procedures, operative; radiotherapy; prognosis

嗅神经母细胞瘤(esthesioneuroblastoma, ENB)是一种罕见的、起源于嗅神经上皮原始基底细胞的鼻腔鼻窦恶性肿瘤,占鼻腔鼻窦肿瘤的3%~6%<sup>[1-2]</sup>。手术联合放疗为主的综合治疗是目前ENB最佳的治疗模式,其治疗方式还包括化疗,对于高级别期的ENB患者,完全切除后的辅助化疗也是有益的<sup>[3-4]</sup>。现对我院2010年1月—2018年6月收治的31例ENB患者的临床资料进行回顾性分析,并结合相关文献进行总结,以期提高诊疗水平。

## 1 资料与方法

## 1.1 临床资料

31例ENB患者中,男17例,女14例;年龄(43.87±17.41)岁。从首次发病到确诊的平均时间为7.84个月。常见的临床症状为单侧鼻塞和鼻

出血,还有头痛、脓涕、嗅觉减退、眼面部肿胀伴疼痛、视力下降等临床症状。术前均行鼻窦CT、MRI及鼻内镜检查,并根据情况行颈腹部彩超、颈胸部CT或正电子发射计算机断层显像检查(PET-CT),以确定是否有颈部淋巴结转移或远处转移。所有患者经病理证实为ENB。根据改良的Kadish分期标准将ENB分为4期<sup>[5]</sup>:A期肿瘤仅局限于鼻腔内;B期肿瘤侵及鼻腔和鼻窦;C期肿瘤超出鼻腔或鼻窦范围,包括侵袭筛板、眼眶、颅内及颅底等;D期肿瘤有颈部淋巴结转移或远处转移。31例患者中,B期8例(25.81%),C期17例(54.84%),D期6例(19.35%)。首诊有颈部淋巴结转移3例(9.68%)

## 1.2 治疗方案

单纯手术切除3例(因经济原因未行进一步治疗),手术+放疗11例,手术+化疗4例,放疗+化疗3例(因不能耐受手术未行手术治疗),手术+放

<sup>1</sup>郑州大学第一附属医院鼻科(郑州,450052)

通信作者:王英,E-mail: yanghaibo0129@sina.com

疗+化疗10例。首诊时已有颈部淋巴结转移的患者,同时行颈部淋巴结清扫术。放疗剂量50.0~62.5 Gy,还有粒子植入术、CT引导下光子刀定位定向放疗和调强放疗方案。化疗采用依托泊苷、顺铂、奈达铂、氟尿嘧啶、多西他赛等药物。

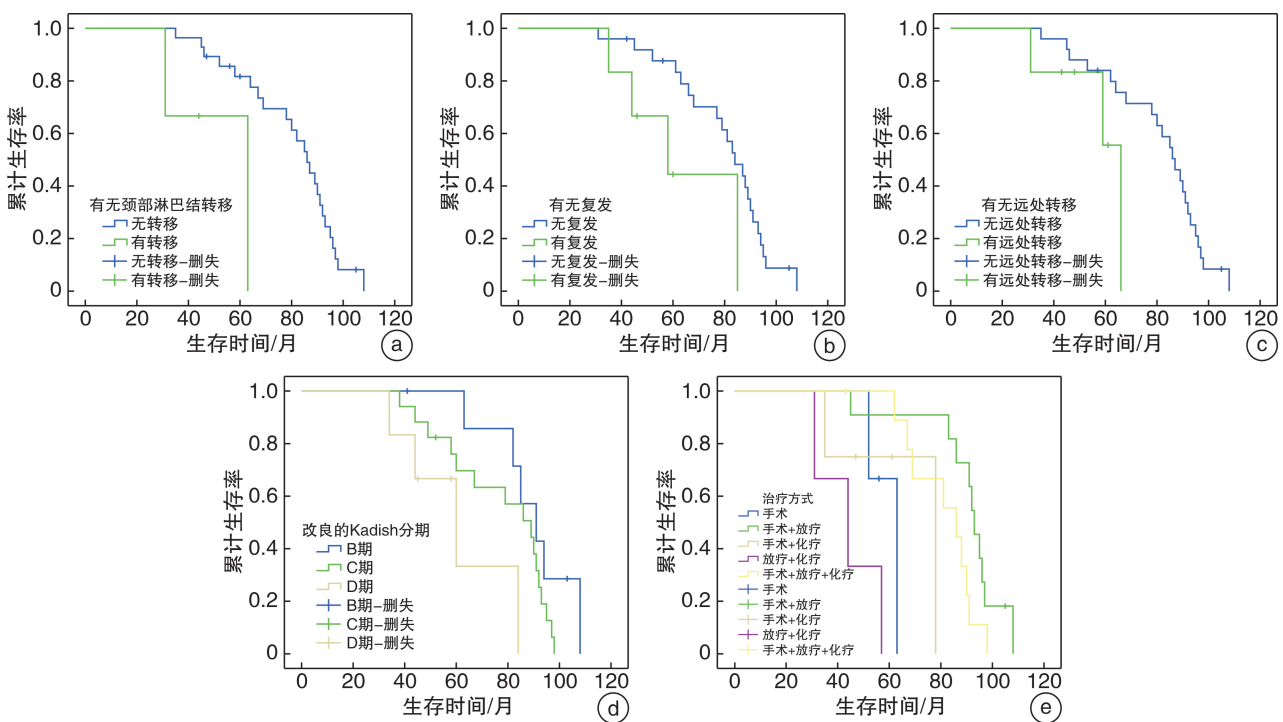
### 1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,生存估计计算使用Kaplan-Meier方法,并绘制生存曲线图;并用Log-rank法对生存率差异进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

首诊时有无颈部淋巴结转移患者的生存函数见图1a,结果显示差异有统计学意义( $P = 0.005$ ),首诊时无颈部淋巴结转移者的中位生存时间高于有颈部淋巴结转移者。所有患者均随访至2020年6月30日,至随访截止时间,存活25例,死亡6例。其中6例(19.35%)复发,平均复发时间10.6个

月,25例无复发,研究疾病有无复发对患者生存期的影响,结果显示差异有统计学意义( $P = 0.041$ ),其生存函数见图1b。6例(19.35%)发生远处转移,其中4例发生颈部淋巴结转移(3例在首次就诊时已有颈部淋巴结转移),发生肝转移和骨转移各1例,K-M生存函数分析差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其生存函数见图1c。发生远处转移的6例患者中,1例行手术+化疗,2例行放疗+化疗,3例行手术+放化疗;至随访截止时间,2例死亡,3例患者的生存时间未到60个月,1例患者的生存时间为84个月。不同改良的Kadish分期患者的生存函数分析见图1d,结果显示差异有统计学意义( $P = 0.028$ )。不同治疗方式的患者生存函数分析结果显示差异有统计学意义,其生存函数见图1e,其中手术+术后放疗患者的中位生存时间为93个月,其中位生存时间高于其余4种治疗方式。



a:首诊有无颈部淋巴结转移对生存期的影响;b:有无复发对生存期的影响;c:有无远处转移对生存期的影响;d:不同改良的 Kadish 分期的生存曲线;e:不同治疗方式的生存曲线。

图1 31例 ENB 患者各因素的生存曲线

## 3 讨论

ENB的发病率仅为0.4/100万,早期往往缺乏特异性的临床症状且临床表现常不明显,患者从出现症状到诊断通常平均延迟6~12个月,就诊时大多已是中晚期<sup>[6]</sup>。本研究从首次发病到确诊的平均时间为7.84个月,根据改良的Kadish分期标准,C期和D期患者占大多数,与文献报道基本一致。且本研究中无改良的Kadish A期患者,可见

本病的早期诊断比较困难。ENB的发病无性别倾向,发病年龄呈双峰表现,在11~20岁和51~60岁出现两个高峰<sup>[7]</sup>。本研究中男17例,女14例;年龄(43.87+17.41)岁。ENB的发病是隐匿性的,具有高度侵袭邻近器官和组织的倾向,主要通过淋巴结和血液进行远处转移,其中典型的远处转移部位是颈部淋巴结、肺和骨骼,较少见肝脏、脾脏、中枢神经系统等部位<sup>[8]</sup>。本研究 ENB 患者中

有 6 例发生远处转移,其中 4 例发生颈部淋巴结转移,其中 3 例在首次就诊时已有颈部淋巴结转移,发生肝转移、骨转移各 1 例,常见的远处转移部位是颈部淋巴结,与文献报道相似。

ENB 易复发,文献报道晚期患者的复发率为 42%,平均复发时间为 2~6 年<sup>[9-10]</sup>。本研究中复发率为 19.35%,平均复发时间为 10.6 个月,低于文献报道,可能因为本研究的样本量较少。目前还没有针对该肿瘤的一个标准化的治疗计划,其治疗方法包括手术治疗、放疗和化疗,应根据肿瘤的分期、影像学的检查及患者的情况等选择合适的治疗方式。完整、彻底的手术切除仍然是 ENB 的主要治疗方法,其中手术的主要方式包括传统的鼻侧切开术、经鼻内镜手术及颅面联合进路切除术,手术方式的选择根据肿瘤的分期、患者的情况及术者经验的不同而有所不同。改良的 Kadish 分期为 A、B、C 期的 ENB 患者可经鼻内镜手术切除肿瘤,D 期和部分侵袭及颅底、颅内等的 ENB 患者选择颅面联合开放进路切除肿瘤,但该肿瘤具有高度侵袭邻近器官和组织的倾向,即使联合开放手术也难以保证彻底切除肿瘤组织,需术后进行辅助治疗。联合治疗是目前广泛接受的 ENB 治疗方案,在提高生存率和降低局部复发率方面,手术切除联合术后放疗通常获得较好的效果<sup>[10-12]</sup>。本研究结果显示不同治疗方式患者的生存函数分析差异有统计学意义,且手术联合放疗患者的中位生存时间最长,其中手术联合化疗患者的预后也较好,与文献报道相似。已有文献报道 ENB 患者的预后与临床分期、治疗方式、淋巴结转移及复发等因素有关<sup>[13]</sup>,然而,至今少有系统性地评估 ENB 预后的相关文献报道。为了确定与 ENB 患者预后相关的潜在因素,我们对各种临床变量进行了系统性评估,研究结果显示改良的 Kadish 分期、不同治疗方式、有无复发、首诊有无颈部淋巴结转移及有无远处转移均与患者的预后有关,与文献报道基本相似。其中低 Kadish 分期、手术联合放疗的治疗方式、无复发、首诊无颈部淋巴结转移和无远处转移患者的预后较好。

由于 ENB 的罕见性及发病率低,其诊断通常延迟,需详细询问患者的病史和临床症状,主要的临床症状为单侧鼻塞和鼻出血,应结合鼻窦 CT、MRI 检查及相关的体格检查,必要时进行颈胸腹部影像学检查以确定有无远处转移的可能,并结合病理学结果以尽早确诊。根据影像学检查、术中所见对 ENB 进行分期并制定相应的治疗方案,最佳的治疗方案仍是手术联合放疗的综合治疗方式。

本研究是单中心样本的回顾性研究,研究例数相对较少且随访时间有限,需进一步进行大规模多中心的研究来获得更可靠的结果。

#### 参考文献

- [1] Su SY, Bell D, Hanna EY. Esthesioneuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, and sinonasal undifferentiated carcinoma: differentiation in diagnosis and treatment[J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 18(Suppl 2): S149-156.
- [2] Mahooti S, Wakely PE Jr. Cytopathologic features of olfactory neuroblastoma[J]. *Cancer*, 2006, 108(2): 86-92.
- [3] Platek ME, Merzianu M, Mashtare TL, et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 41.
- [4] 余春华,李文良,翟琼莉,等.成人嗅神经母细胞瘤的临床策略探讨[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(17): 871-875.
- [5] Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management[J]. *Neurosurgery*, 1993, 32(5): 706-714.
- [6] Bak M, Wein RO. Esthesioneuroblastoma: a contemporary review of diagnosis and management[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012, 26(6): 1185-1207.
- [7] Faragalla H, Weinreb I. Olfactory neuroblastoma: a review and update[J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(5): 322-331.
- [8] Fiani B, Quadri SA, Cathel A, et al. Esthesioneuroblastoma: A Comprehensive Review of Diagnosis, Management, and Current Treatment Options [J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: 194-211.
- [9] Kim HJ, Cho HJ, Kim KS, et al. Results of salvage therapy after failure of initial treatment for advanced olfactory neuroblastoma[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2008, 36(1): 47-52.
- [10] Abdelmeguid AS. Olfactory Neuroblastoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(1): 7.
- [11] Schwartz JS, Palmer JN, Adappa ND. Contemporary management of esthesioneuroblastoma[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 24(1): 63-69.
- [12] 高伟,汪银凤,王亚林,等.嗅神经母细胞瘤内镜手术与传统手术联合放疗疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(2): 128-130.
- [13] Xiong L, Zeng XL, Guo CK, et al. Optimal treatment and prognostic factors for esthesioneuroblastoma: retrospective analysis of 187 Chinese patients[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 254.

(收稿日期:2020-10-13)