

53 例嗅神经母细胞瘤的临床分析

陈艳峰^{1,2}, 杨安奎^{1,2}, 张 诤^{1,2}, 欧阳电^{1,2}, 陈文宽^{1,2}, 陈福进^{1,2}

Clinical analysis of 53 cases of esthesioneuroblastoma

Yan-Feng Chen,^{1,2} An-Kui Yang,^{1,2} Quan Zhang,^{1,2} Dian Ouyang,^{1,2}

Wen-Kuan Chen^{1,2} and Fu-Jin Chen^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心
头颈科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

2. Department of Head and Neck
Surgery,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者:陈福进

Correspondence to: Fu-Jin Chen

Tel.: 86.20.87343300

Email: belll@126.com

收稿日期:2008-06-26

修回日期:2008-08-20

[Abstract] **Background and Objective:** The prognosis of esthesioneuroblastoma (ENB) patients is poor. This study was to analyze prognostic factors and explore a rational treatment for ENB. **Methods:** Clinical data of 53 ENB patients, treated at Sun Yat-sen University Cancer Center from 1980 to 2003, were analyzed retrospectively. The correlation of prognostic factors to clinical features and treatment approaches were analyzed using the Kaplan-Meier method. Efficacy of different treatment modalities was compared. **Results:** The 5-year overall survival (OS) was 41% of all ENB patients. The 5-year OS of the surgery group, radiotherapy group, chemotherapy group, surgery combined with radiotherapy and (or) chemotherapy group, chemoradiotherapy were 42%, 38%, 0, 56%, 0, respectively, which were statistically significant ($P < 0.05$). The 5-year OS of Kadish stage A, B, C patients were 100%, 37%, 31%, respectively, which were statistically significant among these three subgroups which ($P < 0.05$). The recurrence rate over the entire period was 51%. The 5-year OS of the recurrence group and recurrence-free group were 42% and 48%, respectively, without significant differences ($P > 0.05$). **Conclusions:** ENB is a malignant tumor with high rates of locoregional recurrence and distant metastasis. Surgery-based multimodality is a relatively reasonable method. The prognosis of ENB is associated with the clinical stage and treatment modalities.

Key words: esthesioneuroblastoma, multimodality, prognosis

[摘 要] **背景与目的:** 嗅神经母细胞瘤患者预后不良,如何提高治疗效果、延长患者的生存期是临床研究中亟需解决的问题。本研究探讨影响嗅神经母细胞瘤预后的因素及合理的治疗方法。**方法:** 回顾性分析 1980~2003 年间我院收治的 53 例嗅神经母细胞瘤患者的临床资料,采用 Kaplan-Meier 法分析嗅神经母细胞瘤的临床特征、治疗方式与预后的关系,并比较不同治疗方式的疗效。**结果:** 本组患者总 5 年生存率为 41%。单纯手术组、单纯放疗组、单纯化疗组、手术联合放疗组和放疗联合化疗组患者的 5 年生存率分别为 42%、38%、0%、56%、0%,采用不同治疗方式患者的生存率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Kadish 临床分期 A 期、B 期、C 期 5 年生存率分别为 100%、37%、31%,不同临床分期患者生存率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。复发率 51%,复发组、无复发组 5 年生存率分别为 42%、48%。**结论:** 嗅神经母细胞瘤复发率高,以手术为主的综合治疗方案是较优的治疗模式。预后与临床分期、治疗方式有关。

关键词: 嗅神经母细胞瘤; 综合治疗; 预后

中图分类号: R739.62 **文献标识码:** A

文章编号: 1000-467X(2009)03-0308-04

嗅神经母细胞瘤(esthesioneuroblastoma)是一种原发于鼻腔嗅觉粘膜的恶性肿瘤,临床少见。该病起病较隐匿,就诊时大多数患者已是晚期,单纯手术、放疗、化疗难以达到根治的目的,该肿瘤易侵犯颅

内累及筛窦、额窦、眶板等致颅底骨破坏,手术难以全切,复发率高。现对 1980 年 1 月至 2003 年 12 月中山大学肿瘤防治中心收治的 53 例嗅神经母细胞瘤的临床资料进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 病例资料

53 例患者中男性 30 例,女性 23 例,男女之比为 1.3:1。发病年龄 6~73 岁,中位年龄 39 岁。颈淋巴结转移 10 例,无淋巴结转移 43 例。初治时均未发现远处转移。根据 Kadish 分期标准 A 期 5 例,B 期 25 例,C 期 23 例。所有病例均经病理确诊为嗅神经母细胞瘤,有完整的病历。全组均得以随访,随访自首次治疗之日开始,截止至 2007 年 12 月,生存时间为首次就诊时间至死亡时间或末次随访时间。通过影像学检查或手术所见确定肿瘤的侵犯范围。

1.2 临床表现

当肿瘤局限于鼻腔时,可引起鼻腔阻塞和无痛性鼻出血,故常被误诊为鼻息肉。嗅觉丧失多属晚期表现,系肿瘤侵及嗅区粘膜所致;肿瘤侵及眶内可出现突眼、复视、视力下降甚至失明;肿瘤侵及上颌窦可出现面颊肿胀、面部麻木感;侵犯颅内可表现为头痛、呕吐等颅高压症状。部分患者有颈淋巴结肿大,有 1 例患者因咽后淋巴结肿大表现为吞咽困难。

1.3 治疗方式

按治疗方式不同分为单纯手术组 9 例,单纯放疗组 12 例,单纯化疗组 4 例,手术联合放疗、化疗组 18 例,放疗联合化疗组 10 例。单纯放疗组放疗部位为原发灶 11 例,原发灶和颈部 1 例,放疗剂量 38~85 Gy,平均剂量 66 Gy,放疗采用 ^{60}Co 或直线加速器治疗。化疗方案有:IFO+DTIC+THP-ADM;DDP+CTX+ADM;CTX+THP-ADM+VCR;DDP+VP16;VM26+IFO+DDP,化疗 4~12 疗程。

1.4 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件进行分析,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并绘制生存曲线;组间生存情况比较用 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存情况

本组 53 例患者随访至 2007 年 12 月,死亡 35

例,生存 18 例。53 例嗅神经母细胞瘤患者 3 年、5 年累积生存率分别为 48%、41%,见图 1。

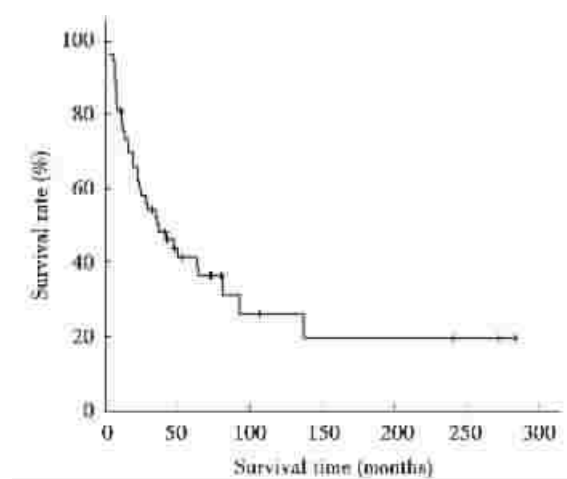


图 1 53 例嗅神经母细胞瘤患者的生存曲线

Figure 1 Survival curve of 53 cases of esthesioneuroblastoma patients

2.2 影响预后的相关因素

2.2.1 不同临床分期患者的生存情况比较 Kadish 分期 A 期患者平均生存时间 140 个月,3 年、5 年生存率均为 100%;B 期患者平均生存时间 50 个月,3 年、5 年生存率分别为 47%和 37%;C 期患者平均生存时间 32 个月,3 年、5 年生存率分别为 37%和 31%。经 log-rank 检验,不同临床分期患者生存率比较差异有统计学意义($\chi^2=6.796, P < 0.05$)。见图 2。

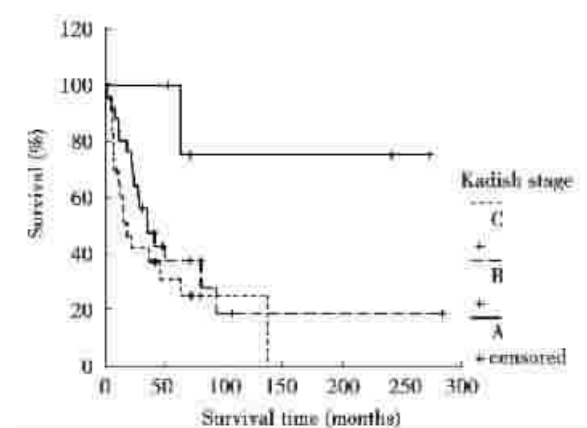


图 2 不同 Kadish 分期嗅神经母细胞瘤患者的生存曲线

Figure 2 Survival curves of esthesioneuroblastoma patients with different Kadish stages

2.2.2 有无淋巴结转移患者的生存情况 颈淋巴结转移 10 例,平均生存 28 个月;无淋巴结转移 43 例,平均生存 56 个月,5 年生存率分别为 20%、

42%。从生存曲线上看,虽然无淋巴结转移患者 5 年生存率高于有淋巴结转移者,但经 log-rank 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.967, P>0.05$)。

2.2.3 不同复发部位患者的生存情况 复发 23 例,无复发 22 例,5 年生存率分别为 42%、48%,复发时间 2~264 个月,中位复发时间 15 个月,其中 11 例患者 1 年内复发,有无复发患者生存率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.951, P>0.05$)。另有 8 例患者首次治疗后未控,无 5 年生存。原发部位复发 10 例,颈淋巴结复发 3 例,原发部位和颈淋巴结同时复发 2 例,5 年生存率分别为 80%、0%、0%;远处转移 8 例,均在 3 年内死亡,经 log-rank 检验不同复发部位患者生存率比较差异有统计学意义($\chi^2=13.471, P<0.05$)。见图 3。

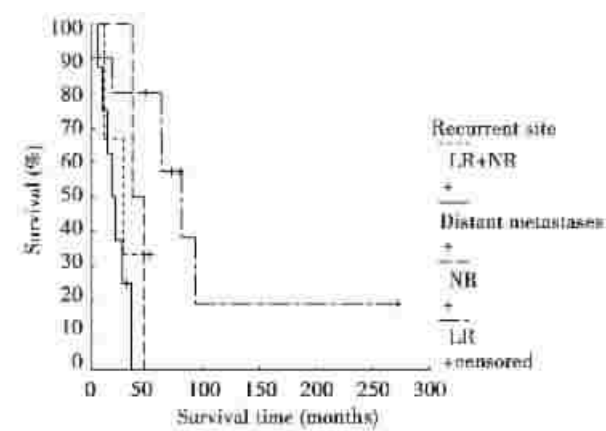


图 3 不同复发部位嗅神经母细胞瘤患者的生存曲线
Figure 3 Survival curves of esthesioneuroblastoma patients with different recurrent sites
LR: locoregional recurrence; NR: neck lymph node recurrence

2.2.4 不同治疗方式患者生存情况比较 单纯手术组平均生存时间 58 个月,单纯放疗组平均生存时间 50 个月,单纯化疗组平均生存时间 18 个月,手术联合放疗化疗组平均生存时间 69 个月,放疗联合化疗组平均生存时间 35 个月,5 年生存率分别为 42%、38%、0%、56%、0%。采用不同治疗方式患者的生存率比较差异有统计学意义($\chi^2=11.277, P<0.05$)。见图 4。

3 讨论

嗅神经母细胞瘤起源于鼻腔顶部嗅粘膜的神经上皮细胞。首先由 Berger 等于 1924 年报道,近年来随着诊断水平的提高,此病的报道有逐渐增多的趋势。本病多采用 Kadish 等提出的分期^[1],

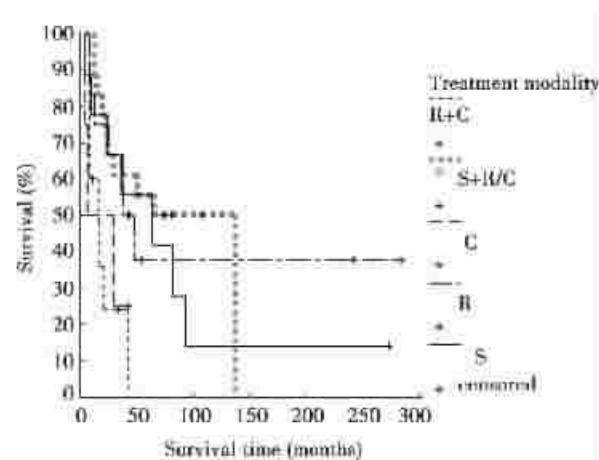


图 4 不同治疗方式嗅神经母细胞瘤患者的生存曲线
Figure 4 Survival curves of esthesioneuroblastoma patients received different treatment modalities
S: surgery; R: radiotherapy; C: chemotherapy

A 期:肿瘤局限于鼻腔;B 期:肿瘤侵犯鼻腔和鼻窦;C 期:肿瘤侵犯范围超出鼻腔、鼻窦(如眼眶、颅内、颈部或远处转移)。

3.1 治疗方式的选择

嗅神经母细胞瘤一般位于鼻腔顶部,起病隐匿,无特征性临床表现,因此早期诊断较难。早期患者无论是手术、放疗还是化疗都可达到很好的治疗效果,本组患者 A 期 5 例,5 年生存率达 100%。其余 48 例就诊时已是 B 期或 C 期,单纯手术、单纯放疗或化疗常难以达到根治目的,大多数学者推荐采用手术及术后放疗、化疗的综合治疗方案来治疗晚期嗅神经母细胞瘤^[2,3]。

Dulguerov 等^[4]进行 Meta 分析显示:87 例单纯手术者 5 年生存率为 48.0%,169 例手术+放疗者 5 年生存率为 65.0%,两者差异有统计学意义。大多数学者赞同根据临床分期对原发灶采取不同的手术方式,早期患者可行鼻窦镜下切除^[5],晚期患者经颅面联合径路行肿瘤切除术,术后均辅以放疗,因为手术边界是否阳性是影响预后的重要因素^[3,6]。Ferlito 等^[7]建议对局部晚期患者行颈淋巴结清扫,减少颈淋巴结的复发。Zafereo 等^[6]对 18 例嗅神经母细胞瘤患者进行 25 年的追踪研究:4 例局部晚期 N0 的患者中 2 例行预防性颈部放疗者均颈部复发,另 2 例未行预防性颈部放疗者颈部无复发,原发灶 2 例均复发;4 例 N+的患者行颈淋巴清扫,其中 3 例补充术后放疗,1 例未行术后放疗,结果 4 例均未发生颈淋巴结复发(此组病例 10 年生存率达 80%),故提出对局部晚期无颈淋巴结转移的

患者行颈淋巴清扫,对术后病理报告阳性颈淋巴结超过 1 枚的患者行术后辅助放疗。

当今化疗普遍性被应用于晚期嗅神经母细胞瘤的治疗^[8,9]。Zafereo 等^[6]报道:对 35%晚期患者行化疗,一半的患者可被治愈。

本组资料提示行以手术为主的综合治疗者 5 年生存率明显优于单纯手术组、单纯放疗组、单纯化疗组、放疗联合化疗组($P<0.05$),与文献报道相似。

值得一提的是,本组中有 1 例患者行原发灶根治性放疗后治愈,15 个月后颈淋巴结转移行全颈清扫+术后颈部放疗后治愈,26 个月后因吞咽不适就诊,MRI 提示咽后淋巴结转移、对侧颈Ⅱ区淋巴结转移,行 12 个疗程化疗,其间并行干细胞移植,目前患者正在干细胞移植术后恢复期。虽然这是个例,但由此可以看出化疗在治疗嗅神经母细胞瘤尤其是局部晚期手术难以切除、或因肿瘤范围广及放疗间隔期太短、不能行放疗的患者有重要作用。

3.2 影响预后相关因素

嗅母细胞瘤的预后与临床分期密切相关^[6]。早期患者无论是手术还是放疗都可达到很好的治疗效果,本组患者 A 期 5 例(9.4%),5 年生存率达 100%。但大多数就诊患者为中晚期,尽管采取有效的综合治疗方案可提高患者生存率,但依然远低于早期患者($P<0.05$)。因此如何早期确诊是关键。故而对于鼻腔肿物要重视,对切除的肿物一定要做病理检查明确诊断,以便制定合理的治疗方案,减少误诊和漏诊。

嗅神经母细胞瘤易复发,有文献报道复发率达 47%^[10]。本组病例复发率 51%,与文献相符。嗅神经母细胞瘤复发后行积极的挽救治疗仍有希望长期生存, Kim 等^[10]报道复发率为 47%,复发后行挽救性治疗,包括手术及术后的放疗、化疗成功率达 50%。国内有研究报道:24 例患者复发后再治疗 5 年生存率为 28.8%,其中 1 例生存达 13 年以上^[11]。

本组患者复发后有 13 例行挽救性治疗,其中 3 例行单纯手术,2 例行单纯放疗,3 例行综合治疗,5 例行手术联合放疗和(或)化疗,复发后生存时间 5~227 个月,中位生存时间 36 个月,因此对首次治疗后复发患者仍应给予积极的治疗,根据病情采取合理的综合治疗方案。本组资料显示,11 例(50%)患者 1 年内复发,所以在首次治疗后 1 年内要密切随访,以便早发现、早治疗。

本组资料表明复发部位与预后密切相关,原发灶复发者预后明显好于颈淋巴结复发者、原发

灶和颈淋巴结同时复发者及远处转移者。因此积极处理颈部淋巴结有重要意义,本组有 3 例 C 期患者行颈部预防性照射,随访至 2007 年 12 月未发生颈部淋巴结转移,因本组为回顾性资料且病例数少,所以是否应对所有晚期患者行颈部预防性放射治疗仍有待进一步研究。

Dulguerov 等^[4]发现有颈部淋巴结转移和无颈部淋巴结转移者的 5 年生存率分别为 29.0%和 64.0%,差异有显著性。本组首诊颈淋巴结转移者 5 年生存率为 20%,无颈淋巴结转移者 5 年生存率为 42%,经统计与预后无相关性,可能与病例数较少有关。

综上所述,嗅神经母细胞瘤是一种恶性程度高、易复发的恶性肿瘤,预后与临床分期、治疗方式、复发部位有关。以手术为主的综合治疗方案及个体化治疗是较优的治疗模式。

[参 考 文 献]

- [1] Kadish S, Goodnan M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases [J]. Cancer, 1976,37(3):1571-1576.
- [2] Diaz EM Jr, Johnigan RH 3rd, Pero C, et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center [J]. Head Neck, 2005,27(2):138-149.
- [3] McLean JN, Nunley SR, Klass C, et al. Combined modality therapy of esthesioneuroblastoma [J]. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2007,136(6):998-1002.
- [4] Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review [J]. Lancet Oncol, 2001, 2(11):683-690.
- [5] 谢民强,李仲汉,刘 贤,等. 经鼻内镜切除嗅神经母细胞瘤疗效观察 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007,42(9): 669-672.
- [6] Zafereo ME, Fakhri S, Prayson R, et al. Esthesioneuroblastoma: 25-year experience at a single institution [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008,138(4):452-458.
- [7] Ferlito A, Rinaldo A, Rhys-Evans PH. Contemporary clinical commentary: esthesioneuroblastoma: an update on management of the neck [J]. Laryngoscope, 2003,113(11):1935-1938.
- [8] Loy AH, Reibel JF, Read PW, et al. Esthesioneuroblastoma: continued follow-up of a single institution's experience [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006,132(2):134-138.
- [9] Kiyota N, Tahara M, Fujii S, et al. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma: a retrospective analysis of 12 cases [J]. Cancer, 2008, 112(4):885-891.
- [10] 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.
- [11] 赵路军,高 黎,徐国镇,等. 嗅神经母细胞瘤的预后因素和治疗结果分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2005,27(9):561-564.

[编辑:谢汝华,钟均行;校对:张 菊]