

·病例研究·

44例嗅神经母细胞瘤的临床分析

杨勇^{1,2}, 高远红^{*1}, 刘秉梯¹, 张玉晶¹, 杜乐辉¹, 刘慧¹, 刘孟忠¹

(1. 华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心放疗科, 广东广州 510060; 2. 重庆市肿瘤医院放疗科, 重庆 400030)

摘要:【目的】探讨嗅神经母细胞瘤的临床特征、治疗模式及预后。【方法】回顾分析 1986–2007 年收治的 44 例嗅神经母细胞瘤, 其中 A/B 期 19 例, C/D 期 25 例。全组单纯手术 9 例, 单纯放疗 6 例, 单纯化疗 3 例, 手术+放疗 10 例, 化疗+手术 1 例, 化放综合治疗 15 例(化疗+放疗 11 例, 化疗+放疗+化疗 3 例, 放疗+化疗 1 例)。【结果】A/B 期患者接受手术与非手术治疗相比, 5 年局部控制率分别为 62.5% 和 50.0% ($P = 0.06$), 5 年总生存率分别为 51.9% 和 16.7% ($P = 0.03$), 5 年无进展生存率分别为 38.5% 和 16.7%; 手术+放疗者与单纯手术相比, 5 年局部控制率分别为 80.0% 和 47.6%, 5 年总生存率分别为 60.0% 和 46.9%, 5 年无进展生存率分别为 60.0% 和 25.0%。C/D 期患者的疗效综合治疗优于单一治疗手段。首程单纯化疗或诱导化疗的可评价疗效的 18 例中, 16 例(94.1%) 获得部分缓解, 总有效率达 100%。7 例颈淋巴结转移者行颈部放疗, 无照射野内复发; 33 例无颈部淋巴转移、未行颈部引流区预防照射者, 随访中 5 例(15.2%) 出现颈淋巴结复发, 其中 C 期 4 例(25.0%); 80% 颈淋巴结复发发生在颈部 Ib、II、III 区。【结论】手术+术后放疗可能是早期嗅神经母细胞瘤的最佳治疗选择; 晚期嗅神经母细胞瘤宜以化疗为基础的综合治疗; 放疗可有效控制颈淋巴结转移, 对于无颈淋巴结转移的 C 期患者, 建议行双侧上颈部预防照射。

关键词: 嗅神经母细胞瘤/外科学; 放射治疗; 化学疗法; 预后

中图分类号: R739.62

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)04-0553-04

Esthesioneuroblastoma: A Clinical Analysis of 44 Cases

YANG Yong^{1,2}, GAO Yuan-hong^{*1}, LIU Bing-ti¹, ZHANG Yu-jing¹, DU Le-hui¹, LIU Hui¹, LIU Meng-zhong¹

(1. Department of Radiation Oncology, State Key Laboratory of Oncology in Southern China//Cancer center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 2. Department of Radiation Oncology, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the clinical features, prognosis, and appropriate treatment modalities for esthesioneuroblastoma (ENB). 【Methods】44 patients with diagnoses of ENB were treated in our hospital through July 1986 to February 2007. 19 patients were with Kadish stage A/B disease, and 25 with Stage C/D. In treatment, 9 patients received surgery (SURG) alone and 6 received radiotherapy (RT) alone, 3 received chemotherapy (CT) alone and 10 patients received surgery followed by radiotherapy (SURG + RT), 1 patients received chemotherapy followed by surgery (CT + SURG) and 15 received combined chemoradiotherapy (CRT). 【Results】In early stage patients, the 5-year local control (LC) rate were 62.5% for patients received SURG (alone and with CT or RT) and 50.0% for those not received SURG (RT alone, CT alone, and CRT) ($\chi^2 = 3.5, P = 0.06$), and 5-year rates of overall survival (OS) and progress-free survival (PFS) of them were 51.9% vs 16.7% ($\chi^2 = 4.5, P = 0.03$) and 38.5% vs 16.7%, respectively. Compared with SURG alone, the following adjuvant RT improved the 5-year LC rates (80% and 47.6%). RT and CT were the main treatment for advance stage patients. Comprehensive treatment was superior to single treatment. The total effective rate to initial chemotherapy was 100% (PR and SD). There was no in-field recurrence in the 7 patients of cervical lymph node metastasis treated with RT. By contrast, 5 of 33 cervical lymph node-negative patients (15.2%) experienced neck node recurrence when elective neck fields were omitted. Four of five patients with neck recurrence had modified Kadish stage C at diagnosis. The frequent levels of regional recurrence were levels Ib, II, and III of neck (80%). 【Conclusions】SURG plus Post-RT was the primary treatment for early

收稿日期: 2010-11-25

基金项目: 国家自然科学基金(81071891); 广东省科技计划项目(2010B0807017)

作者简介: 杨勇, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 肿瘤放射治疗, E-mail: dr.yangyong1983@gmail.com; * 通信作者: 高远红, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肿瘤放射治疗, E-mail: gaoyh@sysucc.org.cn

stage ENB. Combined treatment is one of the most important treatment methods for advanced ENB. RT can effectively control the cervical lymph node metastasis, elective Upper neck RT should be considered in the treatment of modified Kadish stage C disease.

Key words: esthesioneuroblastoma/surgery; radiotherapy; chemotherapy; elective neck radiotherapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(4):553-556]

目前普遍认为嗅神经母细胞瘤(esthesioneuro-blastoma, ENB)起源于嗅上皮的原始基底细胞,属神经内分泌来源肿瘤^[1-2]。由于ENB发病率低,文献报告的病例数均较少,本文对我院收治的44例ENB进行回顾性临床分析。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

对1986年7月至2007年2月中山大学肿瘤防治中心收治的、临床资料记录完整的44例ENB进行回顾性分析。

全部病例经我院病理证实,其中40例经免疫组化确认。治疗前均经CT或MRI明确肿瘤侵犯范围(CT 37例、MRI 7例)。男性23例、女性21例,中位年龄42岁(6~74岁),呈现10~20岁和50~60岁两个发病高峰年龄。常见临床表现有:鼻塞(73%)、鼻衄(64%)、头痛(27%)、流涕(25%)和眼球突出(23%)等,21%患者初诊时颈部淋巴结肿大,19%患者有颅内侵犯(图1)。根据调整的Kadish分期系统,A期2例、B期17例、C期16例和D期9例。

1.2 治疗方法

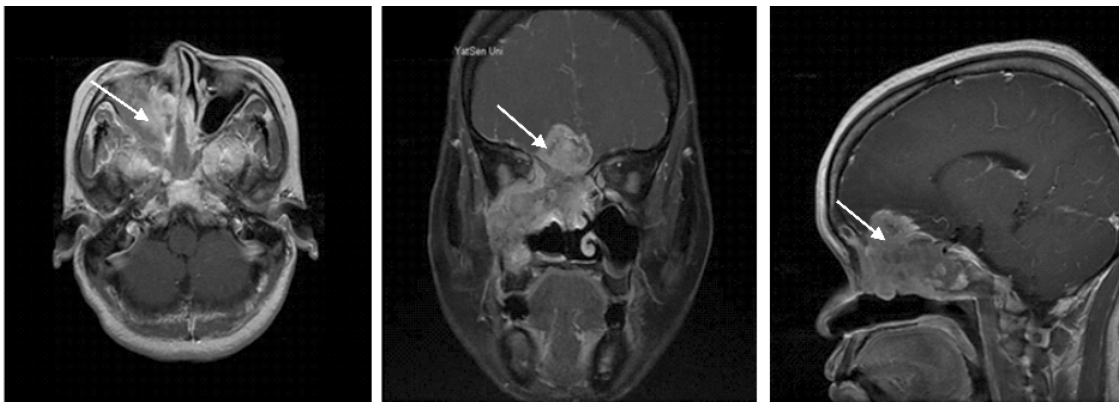


图1 嗅神经母细胞瘤局部侵犯MRI T1增强加权像

Fig.1 Contrast-enhanced T1-weighted MR image shows local spread of an esthesioneuroblastoma (arrow)

单纯手术治疗9例,单纯放射治疗6例,单纯化疗3例,手术+放疗10例,化疗+手术1例,化疗+放疗11例,化疗+放疗+化疗3例,放疗+化疗1例。20例首程接受了手术治疗,2例为颅面联合肿瘤切除术,18例为经鼻侧切开肿瘤切除术。31例首程接受了放射治疗,其中25例常规放疗、5例三维适型放疗和1例调强放疗;放疗均采用高能光子射线(X线6~8 MV、 γ 线1.25 MV)及电子线(β 线9~12 MeV),中位剂量63 Gy(50~76 Gy)。

1.3 统计方法

除患者复诊以外还进行了电话和信函随访。应用SPSS 15.0软件行Kaplan-Meier法生存率计算,组间生存率分析比较采用Long-rank检验,余用 χ^2 检验比较。

2 结 果

2.1 随访结果

随访截止时间2009年12月31日,中位随访49月(13~181月),随访率85%。死亡29例,5年总生存率(OS)和无进展生存率(PFS)分别为38.4%和26.3%。A/B期和C/D期患者5年OS分别为46.8%和31.8%,5年PFS分别

为31.6%和22.9%。

2.2 A/B期治疗及疗效

A/B期19例中,手术治疗13例(单纯手术8例、手术+放疗5例),非手术治疗6例(单纯放疗2例、单纯化疗1例、放化综合治疗3例)。13例手术患者中局部复发5例,而6例非手术患者中局部复发4例,5年局部控制率(LC)分别为62.5%和50.0%($\chi^2 = 3.5, P = 0.06$),5年OS分别为51.9%和16.7%($\chi^2 = 4.5, P = 0.03$),5年PFS分别为38.5%和16.7%($\chi^2 = 1.9, P = 0.17$)。8例单纯手术者随访中先后4例复发,而5例手术+放疗者仅1例复发,5年局部控制率分别为47.6%和80.0%($\chi^2 = 1.6, P = 0.19$),5年OS分别为46.9%和60.0%($\chi^2 = 0.32, P = 0.57$),5年PFS分别为25.0%和60.0%($\chi^2 = 2.7, P = 0.11$)。

2.3 C/D期的治疗及疗效

C/D期25例治疗主要以放、化疗为主,其中单一治疗7例(单纯放疗4例、单纯化疗2例、单纯手术1例),综合治疗18例(化疗+放疗12例,手术+放疗5例,化疗+手术1例)。单一治疗组与综合治疗组的5年OS分别为14.3%和41.2%($\chi^2 = 1.69, P = 0.19$),5年PFS分别为14.3%和

27.8% ($\chi^2 = 0.44, P = 0.51$)。

2.4 化学方案与疗效

19例首程治疗接受化疗,其中单纯化疗3例、诱导化疗15例(其中3例接受了辅助化疗)、辅助化疗1例。常见化疗方案:环磷酰胺+阿霉素+长春新碱(4例),足叶乙甙+顺铂(3例),异环磷酰胺+阿霉素+达卡巴嗪(2例),长春新碱+异环磷酰胺+顺铂(2例),威猛+异环磷酰胺+顺铂(2例),其它方案6例;中位化疗3周期(2~6周期)。18例接受单纯或诱导化疗者中,1例未评价疗效,其余17例中没有1例达完全缓解(CR),但16例(94.1%)获得部分缓解(PR)、1例(5.9%)稳定(SD),总有效率(PR+SD)100%。

2.5 颈淋巴结的治疗结果

初诊时颈部淋巴结肿大9例,其中2例选择性颈淋巴结清扫,7例颈部放疗(5例全颈照射,中位剂量60 Gy;2例患侧半颈照射,剂量66 Gy)。随访中2例淋巴结复发,其中1例为颈淋巴结清扫术后,另1例为患侧半颈照射后9个月对侧颈淋巴结复发。35例无颈部淋巴结肿大患者中,2例(B、C期各1例)行全颈预防照射(50 Gy和42 Gy),未见淋巴结复发;其余33例未行颈部预防照射,随访中先后5例发生颈部复发(15.2%),其中2例A期患者未见复发,B期15例中有1例颈淋巴结复发(6.7%),C期16例中有4例发生颈淋巴结复发(25%)。颈淋巴结复发部位80%发生在在上颈部的Ib、II、III区(4/5例)。

2.6 失败模式

21例发生了复发或进展,中位时间为9个月(4~121月)。其中局部复发14例,区域淋巴结复发7例,远处转移4例。远处转移部位分别为皮下转移1例,骨转移2例,胸膜转移1例。A/B期局部复发7例(36.8%),其中1例合并区域淋巴结复发;C/D期局部复发7例(28%),区域及远处转移8例(32%),其中有1例局部、区域及远处同时复发。单纯局部复发后中位生存期为20个月,而局部和或远处转移后中位生存期为14个月。

3 讨论

Kadish等^[3]最早提出ENB分期,其后有多个学者对其进行修订。修订的Kadish分期系统^[4]目前应用最广泛,即A期:肿瘤局限于鼻腔;B期:肿瘤侵及鼻旁窦;C期:肿瘤超出鼻腔和鼻旁窦范围,可侵犯筛板、眼眶、颅内及颅底;D期:有颈部淋巴结转移或远处转移。

文献^[5]报告ENB的治疗模式为颅面联合手术+术后放疗,其5年OS可以达到60%~88%。Gruber等^[6]分析13例手术+放疗和15例单纯放疗的ENB,发现即使单纯放疗者剂量达73 Gy以上时疗效仍不如手术切除的患者。Hwang等^[7]分析21例ENB也发现接受根治手术后的预后要明显优于接受放、化疗者,因此目前认为本病的治疗仍以手术切除为主的综合治疗,放疗和/或化疗不能替代手术治疗。

由于ENB容易从鼻腔发病部位向周围结构侵袭形成

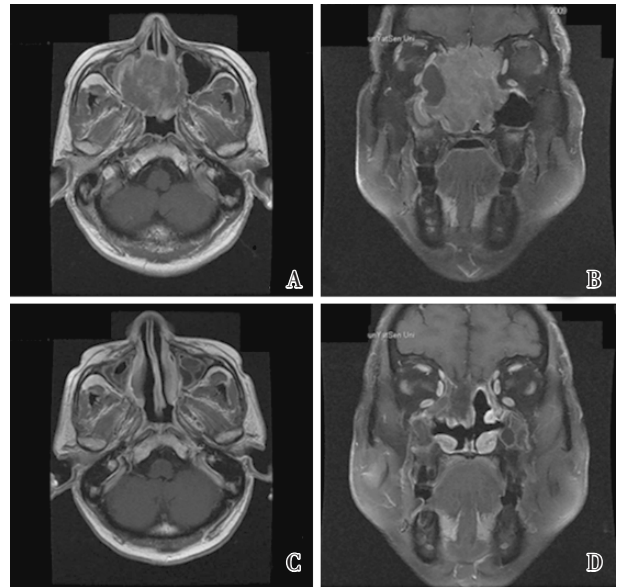


图2 嗅神经母细胞瘤化疗前(图A、图B)及化疗后(图C、图D)MRI T1增强加权像

Fig.2 Pre-chemotherapy (A/B) and post-chemotherapy (C/D) contrast-enhanced T1-weighted MR image

局部扩散,因此要求手术时尽可能扩大切除范围,以保证充分切除肿瘤。Levine等^[8]早在1976年引入颅面联合手术治疗ENB,相对传统的经鼻侧切开手术明显改善了患者生存,其后的研究也进一步证明颅面联合手术是ENB标准的手术方式。本研究中5年OS仅为38.4%,远低于国外文献报道的疗效,可能与下列因素有关:①有相当比例患者接受非手术治疗,如在A/B期中有30%接受非手术治疗;②接受手术的患者中大部分采用的手术为经鼻侧切术,手术范围相对局限。

本研究根据修订后的Kadish分期标准,认为A、B期的病灶相对局限,而C、D期的病灶则相对广泛,因此将A期与B期合并、C期与D期合并。A/B期中,以手术为主的综合治疗患者中,其5年OS明显好于非手术治疗者,二者相差达35.2%,尽管例数较小,但差异仍提示有显著统计学意义;同时,LC及PFS也明显好于非手术治疗,但由于例数较少,差异未能达到显著统计学意义。进一步分析发现,A/B期中单纯手术的疗效则明显不如手术+术后放疗者,5年LC相差32.4%、5年OS相差15.9%、5年PFS相差35%。因此,我们有理由认为,即使对于病灶相对局限的A/B期ENB,外科手术彻底清除肿瘤仍有困难,术后的辅助放疗仍然很有必要,手术+术后放疗可能是A/B期患者的最佳治疗选择。

由于ENB侵袭性较强,确诊时往往病期较晚,本组C/D期占全组病例的56.8%。对于病灶相对较广泛的C/D期患者,本组资料中提示任何单一的治疗手段其疗效均不如综合治疗。显然,根据修订后的Kadish分期标准,对于C期、或病灶超出鼻腔鼻旁窦合并有颈淋巴结转移的D期,

首程给予手术治疗或放疗均有困难,而诱导化疗对于嗅神经母细胞瘤有效率高,因此首先给予化疗使病灶范围缩小后再手术和/或放疗,可能是比较理想的治疗方案。

ENB发病率低,文献报告的病例所跨年限均较长,因此所采用的化疗方案也不尽相同、所选择的化疗药物也差别较大,这使得在分析、比较化疗方案及其疗效时带来困难。文献报告^[9-11]对 ENB 有效的化疗药物有顺铂、依托泊苷、伊立替康、多西他赛及其它化疗药物等,首程化疗后 CR 率仅为 12%~18%。本组病例时间跨度 20 年,所选择的化疗药物及化疗方案较为多样,但首程治疗接受单纯化疗或诱导化疗的可评价疗效的 18 例中,总有效率达 100%,说明对 ENB 有效化疗药物谱较为广泛。特别是近年来,新的化疗药物不断涌现,为进一步提高 ENB 的化疗疗效创造了机会。值得一提的是,笔者收治 1 例单纯放疗后 5 年局部巨块型复发的患者,经 4 程多西他赛+顺铂方案化疗后几近达到完全缓解(如图 2 示)。因此,很有必要对 ENB 的化疗药物及方案选择做更深入的临床研究。

与其它头颈部肿瘤相似,放疗在 ENB 颈淋巴结治疗中具重要作用。Monroe 等^[1]报告 11 例 ENB 颈部预防照射后未出现复发,而未行颈部预防照射的 9 例患者中有 44% 复发。本组 7 例颈淋巴结转移者经颈部放疗后未出现颈部照射野内复发,仅 1 例复发发生在未照射的对侧颈,说明放疗是 ENB 颈部转移淋巴结治疗中是比较有效的治疗手段。同时,本组 33 例无颈淋巴结转移且未行颈部预防放疗者中,颈部复发率为 15.2%,其中大部分复发(80%)发生在 C 期,占 C 期患者 25%。另外 80% 颈淋巴结复发部位在颈 Ib、II 和 III 区。因此,笔者认为有颈淋巴结转移的 D 期,可考虑颈淋巴结给予放疗,颈淋巴结的清扫似乎并无必要;对于无颈淋巴结转移者,C 期给予双侧上半颈的预防性照射即可,而 A/B 期颈部预防放疗似乎并无必要。

参考文献:

- [1] Theilgaard SA, Buchwald C, Ingeholm P, et al. Esthesioneuroblastoma: a Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000 [J]. *Acta Otolaryngol*, 2003, 123(3): 433-439.
- [2] Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review [J]. *Lancet Oncol*, 2001, 2(11): 683-690.
- [3] Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma: A clinical analysis of 17 cases [J]. *Cancer*, 1976, 37(3): 1571-1576.
- [4] Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27(4): 835-842.
- [5] 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.
- [6] Gruber G, Laedrach K, Baumert B, et al. Esthesioneuroblastoma: irradiation alone and surgery alone are not enough [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(2): 486-491.
- [7] Hwang SK, Paek SH, Kim DG, et al. Olfactory neuroblastomas: survival rate and prognostic factor [J]. *J Neurooncol*, 2002, 59(3): 217-226.
- [8] Levine PA, Debo RF, Meredith SD, et al. Craniofacial resection at the University of Virginia (1976-1992): survival analysis [J]. *Head Neck*, 1994, 16(6): 574-577.
- [9] Kiyota N, Tahara M, Fuji 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 DW, Jo YH, Kim JH, et al. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma [J]. *Cancer*, 2004, 101(10): 2257-2260.
- [11] Chao KS, Kaplan C, Simpson JR, et al. Esthesioneuroblastoma: the impact of treatment modality [J]. *Head Neck*, 2001, 23(9): 749-757.
- [12] Monroe AT, Hinerman RW, Amdur RJ, et al. Radiation therapy for esthesioneuroblastoma: rationale for elective neck irradiation [J]. *Head Neck*, 2003, 25(7): 529-534.

(编辑 张思健)