

# 不同手术方式联合放射治疗 Kadish B 或 Kadish C 期嗅神经母细胞瘤的疗效分析

尹珍珍 高黎 罗京伟 易俊林 黄晓东 王凯 曲媛 张世平 李素艳 肖建平 徐国镇

100021 北京协和医学院 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所放疗科

通信作者:高黎,Email:li\_gao2008@outlook.com;罗京伟,Email:nqluo202@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.02.000

**【摘要】** **目的** 评估不同手术方式联合放射治疗嗅神经母细胞瘤的疗效。**方法** 回顾分析 1979—2014 年我院收治的 53 例接受手术联合放疗的局部晚期嗅神经母细胞瘤疗效,对比不同手术方式肿瘤残存率及治疗效果。组间比较行卡方检验,Kaplan-Meier 法计算生存率并 Logrank 法检验。**结果** 全组随访时间中位数为 70 个月,5 年 OS、DFS 率分别为 86%、74%。全组患者按手术方式分为开放手术组 31 例、内镜手术组 22 例,内镜手术组肿瘤残存率高于开放手术组(分别为 64%、42%, $P=0.166$ )。Kadish C 期者内镜手术肿瘤残存率达 78%。肿瘤完全切除者 5 年 OS、DFS 率分别为 91%、80%,肿瘤残存者分别为 82%、67%。内镜手术组与开放手术组 5 年 OS、DFS 率相近[83%与 86%( $P=0.560$ )、77%与 71%( $P=0.188$ )],因为内镜手术组中更多患者接受术后放疗剂量 $>66$  Gy ( $P=0.011$ )。而术后接受放疗剂量 $>66$  Gy 者和 $\leq 66$  Gy 者的 5 年 OS、DFS 率分别为 100%和 67%( $P=0.092$ )、100%和 50%( $P=0.052$ )。**结论** 手术联合放疗用于改良 Kadish B、Kadish C 期嗅神经母细胞瘤可取得较好的治疗疗效。内镜手术应严格掌握指征,目前对 Kadish C 期或额窦受侵者不主张行内镜手术。对手术切缘状态无法保证者,术后放疗剂量建议 $>66$  Gy。

**【关键词】** 嗅神经母细胞瘤/外科学; 嗅神经母细胞瘤/放射疗法; 治疗效果

**Therapeutic effects of various surgical procedures combined with radiotherapy in treatment of Kadish stage B/C esthesioneuroblastoma** Yin Zhenzhen, Gao Li, Luo Jingwei, Yi Junlin, Huang Xiaodong, Wang Kai, Qu Yuan, Zhang Shiping, Li Suyan, Xiao Jianping, Xu Guozhen

Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Beijing 10021, China

Corresponding authors: Gao Li, Email: li\_gao2008@outlook.com; Luo Jingwei; Email: nqluo202@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the therapeutic effects of various surgical procedures combined with radiotherapy in treatment of esthesioneuroblastoma. **Methods** The clinical data of 53 patients with locally advanced esthesioneuroblastoma who underwent surgery combined with radiotherapy in our hospital were analyzed retrospectively, and the tumor resection rate and therapeutic effect were compared between various surgical procedures. Percentages were compared using the chi-square test. The survival data were estimated using the Kaplan-Meier methods. **Results** The median follow-up was 70 months, and the 5-year overall survival and disease-free survival were 86% and 74%, respectively. The patients were divided into the open surgery group with 31 patients and the endoscopic surgery group with 22 patients. The endoscopic surgery group had a higher residual tumor rate than the open surgery group (64% vs. 42%,  $P=0.166$ ), and the patients with Kadish stage C disease in the endoscopic surgery group had a residual tumor rate of 78%. The 5-year overall survival and disease-free survival for patients with a complete tumor resection and those with residual tumor were 91% vs. 80% and 82% vs. 67%, respectively. Although the endoscopic surgery group had a higher residual tumor rate than the open surgery group, the 5-year overall survival and disease-free survival were 83% vs. 86% ( $P=0.560$ ) and 77% vs. 71% ( $P=0.188$ ), respectively. The analysis showed that in the endoscopic surgery group, more patients received a dose higher than 66 Gy in the postoperative radiotherapy ( $P=0.011$ ), and the 5-year overall survival and disease-free survival for patients receiving $>66$  Gy and  $\leq 66$  Gy were 100% vs. 67% ( $P=0.092$ ) and 100% vs. 50% ( $P=0.052$ ), respectively. **Conclusions** Surgery combined with radiotherapy can achieve a good therapeutic effect in patients with modified Kadish stage B/C esthesioneuroblastoma. The indications for endoscopic surgery

should be followed strictly, and at present, endoscopic surgery is not suitable for the patients with Kadish stage C esthesioneuroblastoma or with involvement of the frontal sinus. As for the patients with unknown resection margin status, the dose of postoperative radiotherapy should be more than 66 Gy.

**【Key words】** Esthesioneuroblastoma/surgery; Esthesioneuroblastoma/radiotherapy; Treatment outcome

嗅神经母细胞瘤在临床上较少见,治疗上也颇具争议。目前一些回顾研究显示手术联合放疗的综合治疗模式疗效尚可<sup>[1-4]</sup>。颅面联合手术因肿瘤完整切除率较高,一度成为嗅神经母细胞瘤的标准术式,但颅面联合手术对患者创伤较大且手术并发症风险较高<sup>[5-6]</sup>。近几十年来内镜手术不断发展,其在鼻腔鼻窦肿瘤中的应用越来越广泛,手术方式也由传统开放性手术逐渐向内镜下微创手术过渡,但目前内镜手术在嗅神经母细胞瘤中治疗作用尚存在较多争议<sup>[6-7]</sup>。不同手术方式联合术后放疗的疗效有无差异,内镜手术能否替代开放性手术成为治疗选择之一,目前尚无定论。为此,分析手术联合放疗对53例嗅神经母细胞瘤的疗效,并对比开放手术与内镜手术在肿瘤完整切除率和疗效上的差异。

### 材料与方 法

1.一般临床资料:回顾分析我院自1979年6月至2014年6月的35年间初治的111例无远处转移的Kadish B、Kadis C期局部晚期嗅神经母细胞瘤患者,其中接受手术联合放疗者共61例。除外8例初诊淋巴结转移的远处转移高危患者对预后带来的影响,仅将53例无淋巴结转移Kadish B、KadishC期患者纳入研究。53例患者均经病理证实为嗅神经母细胞瘤,所有分析资料来源于病历及影像学资料。12例手术治疗前或后未行CT或MRI检查,41例手术前后均行鼻咽颅底和颈部的CT或MRI检查以明确肿瘤侵犯范围及术后情况。并行胸片、颈腹部超声或CT,骨扫描等检查。53例患者按不同手术方案分组,分组资料分布与比较详见表1。

2.统计方法:采用SPSS 20.0软件对组间比较行 $\chi^2$ 检验,生存分析采用Kaplan-Meier法并Logrank法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1.疗效:全组中位随访时间为71个月(4~223个月),5年OS、DFS、LRC、DMFS率分别为86%、74%、87%、85%。开放手术组和内镜手术组的中位随访时间分别为84个月(9~223个月)和34个月(4~163个月)。开放手术组和内镜手术组的5年OS、DFS、LRC、DMFS率分别为86%和83%、71%和

77%、84%和90%、84%和87%,两组生存曲线见图1。

**表 1** 53例嗅神经母细胞瘤患者一般临床资料分布与比较[例(%)]

分组资料	开放手术组	内镜手术组	P值
年龄(岁)	37(17~73)	36(13~74)	0.842
性别			
男	19(61)	17(77)	0.219
女	12(39)	5(23)	
改良 Kadish 分期			
Kadish B	9(29)	7(32)	0.828
Kadish C	22(71)	15(68)	
放疗剂量			
>66 Gy	10(33)	14(70)	0.011
≤66 Gy	20(67)	6(30)	
有无化疗			
无	20(64)	10(46)	0.168
有	11(36)	12(54)	

注:因3例(1例开放手术组,2例内镜手术组)放疗资料缺失,仅对50例进行放疗剂量分析

2.肿瘤残存对疗效影响:内镜手术组明显比开放手术组的肿瘤残存率高(因内镜手术无法判断镜下切缘,所以肿瘤残存率定义为手术记录或术后影像学证实的肿瘤残存),分别为64%和42% ( $P = 0.166$ )。对于术前肿瘤侵犯范围与手术切除率的关系,因12例手术治疗前或后未行CT或MRI检查,故仅将41例(开放手术组21例,内镜手术组20例)经CT或MRI证实的患者术前肿瘤侵犯范围及术后肿瘤残存进行分析。Kadish C期者内镜手术肿瘤残存率达78%,余详见表2。肿瘤残存者5年OS、DFS低于肿瘤完全切除者,分别为80%和91%、67%和82%,生存曲线见图2。

**表 2** 41例嗅母细胞瘤患者不同手术方式的肿瘤残存

影响因素	开放手术组(21例) 内镜手术组(20例)				P值
	例数	肿瘤残存	例数	肿瘤残存	
改良 KadishC 期	15	6(40)	14	11(78)	0.035
额窦受侵	9	2(22)	7	6(86)	0.012
眼眶受侵	11	4(36)	6	5(83)	0.064
颅底受侵	9	6(67)	8	8(100)	0.072
硬脑膜受侵	8	5(62)	6	6(100)	0.091
额叶受侵	7	5(71)	4	4(100)	0.237

DFS 率分别为 100% 与 67%、100% 与 50%，生存曲线见图 3。

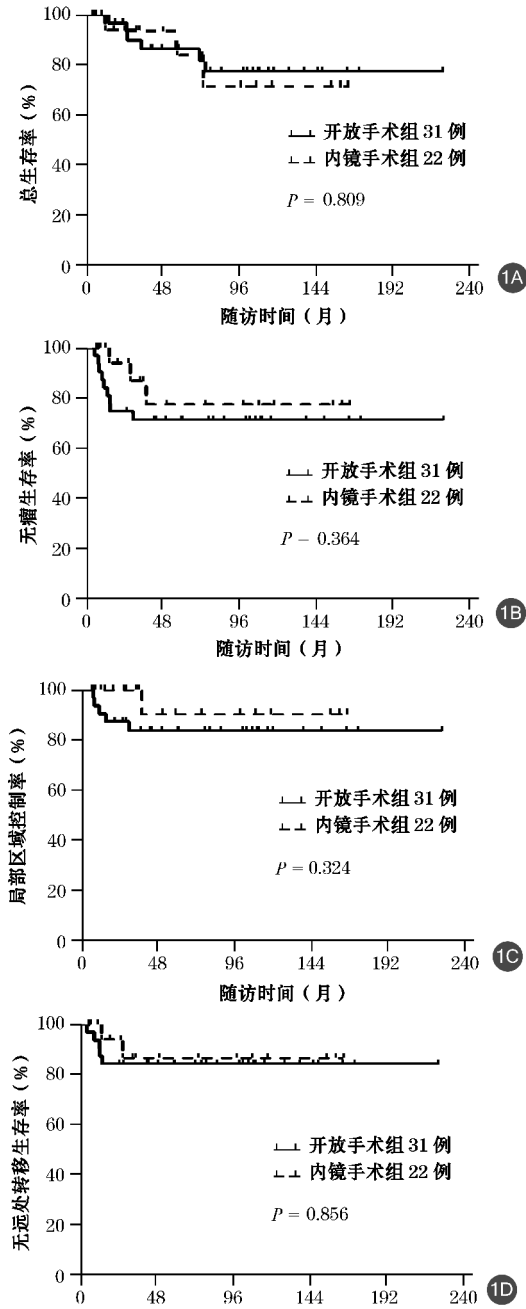


图 1 53 例嗅神经母细胞瘤患者开放手术和内镜手术的生存曲线比较(1A 为总生存率,1B 为无瘤生存率,1C 为局部区域控制率,1D 为无远处转移生存率)

4. 放疗剂量对疗效的影响: 肿瘤完全切除者接受的中位放疗剂量为 62 Gy (50~70 Gy), 而肿瘤残存者为 70 Gy (50~78 Gy),  $P=0.044$ 。开放手术组和内镜手术组接受的中位放疗剂量分别为 60 Gy (50~78 Gy) 和 70 Gy (60~73 Gy),  $P=0.035$ 。相比开放手术组, 内镜手术组更多的患者接受了高剂量 (>66 Gy) 的放疗, 见表 1。对比内镜手术后接受放疗剂量 >66 Gy 者与 ≤66 Gy 者的治疗疗效 (由于 2 例放疗资料不详, 仅对 20 例进行分析), 5 年 OS、

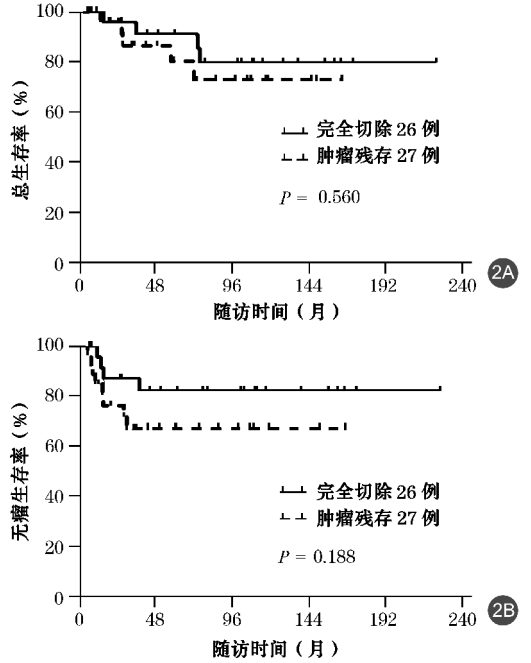


图 2 53 例嗅神经母细胞瘤患者肿瘤完全切除者和肿瘤残存者的生存曲线比较(2A 为总生存率,2B 为无瘤生存率)

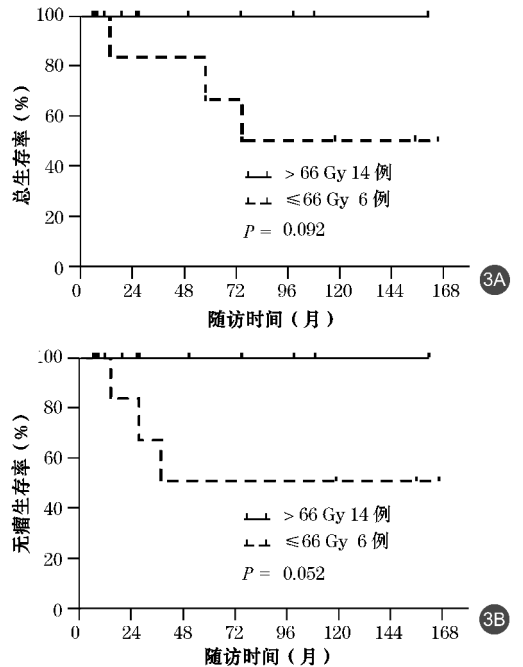


图 3 20 例嗅神经母细胞瘤患者内镜手术后接受不同放疗剂量患者的生存曲线比较(3A 为总生存率,3B 为无瘤生存率)

## 讨 论

嗅神经母细胞瘤发病率非常低, 各文献报道的 5 年总生存率为 50%~80%, 无病生存率为 45%~60%。目前回顾性分析认为, 手术联合放疗的综合

治疗方式较单一治疗提高了治疗疗效<sup>[14]</sup>,本中心采用手术联合放疗治疗改良 Kadish B/C 期患者,5 年总生存率及无病生存率分别为 86%和 74%,优于以往回顾性文献报道的治疗疗效。手术用于嗅神经母细胞瘤的治疗已经历了多个阶段,1954 年 Smith 首次将颅面联合手术用于鼻腔副鼻窦肿瘤,该术式于 20 世纪 70 年代开始用于嗅神经母细胞瘤,Spaulding 分析了 1959—1975 年与 1976—1985 年期间对嗅神经母细胞瘤的治疗疗效,发现颅面联合手术提高了嗅神经母细胞瘤的治疗疗效<sup>[5]</sup>,随后一些研究亦认为 20 世纪 70 年代后对嗅神经母细胞瘤疗效的改善归因于颅面联合手术的应用,因此颅面联合手术一度成为局部晚期嗅神经母细胞瘤的标准术式<sup>[1]</sup>。但此手术创伤较大,脑脊液漏的发生率可达 15%~20%,其他严重的手术并发症包括脑膜炎、脑脓肿、颅腔积气和颅内出血。近数十年内镜手术(微创手术模式)开始兴起,1992 年内镜手术首次用于嗅神经母细胞瘤的治疗,并陆续不断有小样本研究探索内镜手术在嗅神经母细胞瘤中的治疗疗效,结果均显示出较好的治疗疗效,内镜手术成为除开放手术外可选的治疗手段<sup>[8-9]</sup>。但目前针对内镜手术尚存在较多的争议<sup>[6]</sup>:①多个研究认为手术切缘是否阴性是影响预后的重要因素,能够达到完整切除的腔镜手术疗效可类比于颅面联合手术;而由于内镜手术非传统的 En bloc 切除,如何判断内镜手术的切缘是否安全尚无定论;②内镜手术刚兴起,其与传统颅面联合手术的疗效缺少随机研究对比,两者进行疗效对比时存在明显的偏移,包括内镜手术的病例分期偏早、随访时间较短、术后辅助治疗更为积极等因素;③由于嗅神经母细胞瘤就诊时多累及前颅窝底,甚至颅内,即使颅面联合手术也不一定能达到 En bloc 切除。因此,目前内镜手术与开放手术孰优孰劣尚不明确。

本研究报道了 53 例接受手术联合放疗综合治疗的改良 Kadish B/C 期嗅神经母细胞瘤,内镜手术组肿瘤完全切除率低于开放手术组,尤其是对 Kadish C 期或额窦受侵患者,内镜手术完全切除困难。肿瘤残存者较完全切除者 5 年总生存率下降了 10%,5 年无病生存率下降了 15%,术后肿瘤残存影响总生存率和无病生存率。额窦、眶内、颅底、硬脑膜及额叶为限制内镜手术的重要因素,手术切除率极低,均低于 20%。因此,根据本中心的数据,对于 Kadish C 期或额窦等受侵者,不主张选择内镜手术,这与既往文献报道较为一致<sup>[10]</sup>。另外,颅底、脑膜

及额叶受侵者即使行开放手术其完全切除率也非常低,且损伤较大,手术是否还应作为首选的治疗手段,尚存争议。目前亦有小样本研究认为术前的诱导化疗或是放疗对于有颅内侵犯的嗅神经母细胞瘤能带来治疗的获益,缩小肿瘤,提高手术的完全切除率;亦有文献报道诱导化疗后行同步放疗,对于颅内受侵嗅神经母细胞瘤可获较好疗效<sup>[11-12]</sup>。

本研究发现虽然内镜手术组的肿瘤残存率高于开放手术组,但两组的治疗疗效却类似,分析原因发现两组治疗前分期等资料无差异,除了内镜手术组随访时间较短外,两组在辅助治疗上亦存在明显差异,内镜手术组中更多的患者接受了更高剂量的放疗( $P=0.011$ ),而手术后接受放疗剂量 $>66$  Gy 者的预后明显好于 $\leq 66$  Gy 者,提示内镜手术后较高剂量的放疗可能在一定程度上提高了治疗疗效。既往关于内镜手术的文献均未对术后放疗剂量进行分析,即使较早年关于开放手术的文献,对术后放疗剂量亦无定论,但一般认为术后放疗剂量约为 60 Gy,较高的剂量会增加不良反应的发生<sup>[13]</sup>。根据本研究的结果,建议对于行内镜手术患者,尤其对于无法保证切缘状态的患者,应给予较高剂量的放疗,放疗剂量宜高于 66 Gy。但最主要的预防措施仍为严格把握内镜手术适应证,尽量达到肿瘤的完全切除。

手术联合放疗的综合治疗模式用于改良 Kadish B/C 期嗅神经母细胞瘤的治疗可取得较好疗效。内镜手术应当严格把握适应证,改良 Kadish C 期或额窦受侵者内镜手术完全切除率较低,暂不建议行内镜手术。对于手术切缘状态无法保证者,建议术后放疗剂量宜高于 66 Gy。

## 参 考 文 献

- [1] Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review [J]. *Lancet Oncol*, 2001, 2 (11): 683-690. DOI: 10.1016/S1470-2045(01)00558-7.
- [2] Jethanamest D, Morris LG, Sikora AG, et al. Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(3): 276-280. DOI: 10.1001/archotol.133.3.276.
- [3] Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al. Posttreatment prognosis of patients with esthesioneuroblastoma [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(2): 340-351. DOI: 10.3171/2010.2.JNS091897.
- [4] Spaulding CA, Kranyak MS, Constable WC, et al. Esthesioneuroblastoma: a comparison of two treatment eras [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988, 15(3): 581-590. DOI: 10.1016/0360-3016(88)90298-2.
- [5] Soler ZM, Smith TL. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(2): 244-245. DOI: 10.1002/lary.22450.
- [6] Devaiah AK, Andreoli MT. Treatment of esthesioneuroblastoma: a 16-year meta-analysis of 361 patients [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(7): 1412-1416. DOI: 10.1002/lary.20280.

- [7] Gallia GL, Reh DD, Lane AP, et al. Endoscopic resection of esthesioneuroblastoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(11): 1478-1482. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.03.011.
- [8] Suriano M, De Vincentiis M, Colli A, et al. Endoscopic treatment of esthesioneuroblastoma; a minimally invasive approach combined with radiation therapy [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136(1): 104-107. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.04.021.
- [9] Montava M, Verillaud B, Kania R, et al. Critical analysis of recurrences of esthesioneuroblastomas; can we prevent them? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(12): 3215-3222. DOI: 10.1007/s00405-014-3035-1.
- [10] Aljumaily RM, Nystrom JS, Wein RO. Neoadjuvant chemotherapy in the setting of locally advanced olfactory neuroblastoma with intracranial extension [J]. *Rare Tumors*, 2011, 3(1): e1. DOI: 10.4081/rt.2011.e1.
- [11] Sohrabi S, Drabick JJ, Crist H, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for advanced esthesioneuroblastoma; a case series and review of the literature [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): e358-e361. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9278.
- [12] Eich HT, Staar S, Micke O, et al. Radiotherapy of esthesioneuroblastoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(1): 155-160. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00811-7.

(收稿日期: 2014-12-23)