肿瘤相关研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001403

187例中国嗅神经母细胞瘤的治疗疗效和预后因素分析

曾小莉，黄　龙，陈雅婕，刘安文
（南昌大学第二附属医院肿瘤科，南昌　330006）

【摘　要】**目的**：分析中国人群中嗅神经母细胞瘤（esthesioneuroblastoma，ENB）的治疗疗效及预后因素。**方法**：以“嗅神经母细胞瘤”为关键字在 CNKI 和万方数据库中进行检索，检索时限为 1981-2015 年。从病例报道和病例分析研究中共收集 187 例 ENB 病例，全部按 Kadish 分期标准进行分期，Kaplan-Meier 法计算生存率。**结果**：研究共纳入 187 位 ENB 患者，中位随访时间为 24 个月（1~204 个月），患者的 2 年总生存率（overall survival，OS）为 75.4%，2 年无病生存率（disease-free survival，DFS）为 52.9%。Kadish临床分期 A 期、B 期、C 期患者的 2 年 OS 分别为 92%、96%、62.5%（χ^2=21.724，P=0.000），2 年 DFS 分别为 72%、66%、42.9%（χ^2=14.874，P=0.000）。以手术联合放疗为主的综合治疗模式和其他治疗模式（包括单纯放疗、单纯手术、放疗+化疗、姑息治疗）的 2 年 OS 分别为 84.5%和 60.6%（χ^2=15.283，P=0.000），2 年 DFS 分别为 63.8%和 35.2%（χ^2=15.907，P=0.003）。有颈部淋巴结转移（N+）和无颈部淋巴结转移（N0）的 2 年 OS 分别为 53.1%和 80%（χ^2=12.614，P=0.000），2 年 DFS 分别为 34.4%和 56.8%（χ^2=8.722，P=0.003）。复发是治疗失败的主要模式，其中以远处转移预后最差。在 187 例患者中共有 64 例患者出现复发，复发率为 34.2%，其中 C 期 49 例（43.8%），增加化疗并不能减少 C 期患者的复发率，但颈部淋巴结清扫能减少 N+患者的复发率。**结论**：手术联合放疗为主的综合治疗仍是目前 ENB 最佳的治疗模式，影响生存的主要因素为 Kadish 分期、治疗方式、复发和淋巴结情况，化疗的影响仍需进一步深入研究。

【关键词】嗅神经母细胞瘤；综合治疗；化疗
【中图分类号】R73　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-11-22

Treatment outcome and prognostic factors of esthesioneuroblastoma: an analysis of 187 Chinese cases

Zeng Xiaoli, Huang Long, Chen Yajie, Liu Anwen
(*Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University*)

【Abstract】***Objective***: To analyze the treatment outcome and prognostic factors of esthesioneuroblastoma (ENB) in Chinese population. ***Methods***: The CNKI and Wanfang database were searched with the key word of 'esthesioneuroblastoma', from 1981 to 2015. A total of 187 ENB cases were collected from case reports and case analysis studies. All patients were staged with Kadish criteria. Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rates. ***Results***: A total of 187 patients with ENB were brought into this study. The median follow-up time was 24 months (range from 1 month to 204 months). The 2-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rates were 75.4% and 52.9%, respectively. The 2-year OS and DFS of Kadish stage A, B, C were 92%, 96%, 62.5% (χ^2=21.724, P=0.000) and 72%, 66%, 42.9% (χ^2=14.874, P=0.000), respectively. The 2-year OS was 84.5% for the patients treated with surgery combined radiotherapy with or without chemotherapy and 60.6% for those treated with other modalities (surgery alone, radiotherapy alone, chemotherapy and radiotherapy, palliative treatment) (χ^2=15.283, P=0.000), and the 2-year DFS were 63.8% and 35.2% (χ^2=15.907, P=0.003), respectively. The 2-year OS of patients with or without neck lymph nodal metastasis was 53.1% and 80% (χ^2=12.614, P=0.000), and the 2-year DFS were 34.4% and 56.8% (χ^2=8.722, P=0.003), respectively. The major pattern of treatment failure was recurrence, which distant metastasis was the worst. Eventually, 64 of 187 patients (34.2%) relapsed after initial treatment including 49 patients (43.8%) at Kadish stage C. There was limited evidence to prove the role of chemotherapy for reducing relapse, while the use of elective neck dissection can reduce the recurrence of N+ patients. ***Conclusion***: Combined treatment (surgery with radiotherapy) remains to be the optimum choice for ENB. The prognostic factors for survival are Kadish stage, treatment approaches, recurrence and lymph node metastasis, but the role of chemotherapy still requires further investigation.

【Key words】esthesioneuroblastoma; combined treatment; chemotherapy

作者介绍：曾小莉，Email：364619583@qq.com，
研究方向：肿瘤放疗。
通信作者：刘安文，Email：awliu666@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81560509）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170919.1556.010.html（2017-09-19）

嗅神经母细胞瘤（esthesioneuroblastoma，ENB）是一种罕见的，起源于嗅上皮的原始基底细胞的恶性肿瘤，属于神经内分泌来源的肿瘤[1]。该病主要发生在鼻腔及鼻窦，起病隐匿，早期往往缺乏特异性的临床症状，确诊时多为晚期。由于发病率较低，仍没有一个前瞻性研究来指导 ENB 的治疗。目前的治疗策略是手术联合放疗为主的综合治疗模式，同期或序贯化疗是否能有效延长患者的生存期和改善预后仍无定论，尤其是在晚期患者中。本研究收集中国知网数据库（CNKI）及万方数据库中所有关于 ENB 的完整病案报道，回顾性分析中国人群中该病的特性，治疗疗效及预后。

1 材料与方法

1.1 临床资料

以“嗅神经母细胞瘤”为关键字在 CNKI 和万方数据库中进行检索，检索时限为 1981 年至 2015 年。纳入标准为：关于嗅神经母细胞瘤的个案报道和病例分析研究。排除标准：①病例信息不完整，未详述患者年龄、临床分期、治疗方案、复发情况、随访结局之一者；②失访；③重复报道。共收集 254 篇中文文献，根据排除标准筛选后纳入 92 篇文献，共187 例患者。患者年龄为 6 个月至 71 岁（中位年龄 41 岁），其余信息详见表 1。

从文献报道中提取各病例信息包括：性别、年龄、临床分期、有无淋巴结转移、治疗方式、随访时间、有无复发、生存时间。

1.2 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析，采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析，绘制生存曲线；并用 log-rank 检验差异，余用卡方检验，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 治疗及生存情况

在 1981 年至 2015 年间，ENB 的手术方式主要包括鼻侧切开术、颅面联合切除术及鼻内镜手术。放射治疗使用 Co-60 或 X 线 6MV 完成，根治性放射治疗总剂量为 60~70 Gy，辅助放疗剂量为 40~50 Gy。由于本研究时间跨度较大，放射治疗的方式包括 2D 放疗、3D 适型放疗和调强放疗。具体治疗方式详见表 1。

本研究共纳入 187 例患者，从疾病确诊当天开始随访 1~204 个月（中位数 24 个月），死亡 46 例，生存 141 例。187 例嗅神经母细胞瘤患者 2 年总生存率（overall survival，OS）和无病生存率（disease-free survival，DFS）分别为 75.4%和52.9%。

表 1 187 例嗅神经母细胞瘤患者的一般临床特征

Tab.1 Clinical characteristics of 187 ENB cases

项目	例数（n）	百分比（%）
性别		
男性	111	59.4
女性	67	35.8
未明	9	4.8
Kadish分期		
A 期	25	13.4
B 期	50	26.7
C 期	112	59.9
治疗模式		
单纯手术	32	17.1
单纯放疗	27	14.4
手术 + 放疗	88	47.1
手术 + 放疗 + 化疗	28	15.0
放疗 + 化疗	9	4.8
姑息治疗	3	1.6
有无颈部淋巴结转移		
无	161	86.1
有	26	13.9
有无复发		
无	123	70.1
有	64	29.9
有无化疗		
无	150	80.2
有	37	19.8
有无手术		
无	39	20.9
有	148	79.1

2.2 影响预后的相关因素

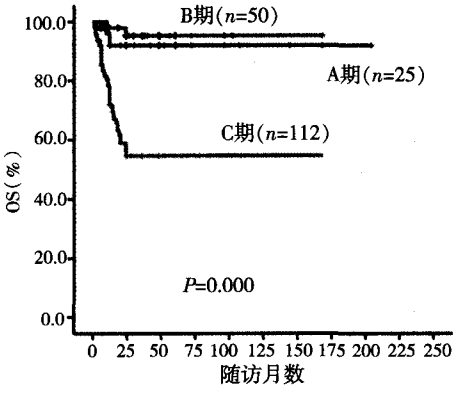
2.2.1 临床分期对生存的影响 Kadish 分期标准为：A. 肿瘤局限于鼻腔；B. 肿瘤侵及鼻旁窦；C. 肿瘤超过鼻腔和鼻旁窦范围，可侵犯筛板、眼眶、颅内及颅底，并有颈部淋巴结转移或远处转移。本研究 187 例患者中，A 期、B 期和 C 期患者的 2 年 OS 分别为 92%、96%、62.5%（χ^2=21.724，P=0.000），2 年 DFS 分别为 72%、66%、42.9%（χ^2=14.874，P=0.000）。经 log-rank 检验，不同分期患者生存率之间差异有统计学意义，如图 1 所示。

2.2.2 治疗方法对生存的影响 本研究对 187 例患者进行不同分组，探讨不同治疗方式对其生存的影响。结果显示，相比其他治疗方式（包括单纯手术、单纯放疗、放疗+化疗、姑息治疗），手术+放疗±化疗的综合治疗模式可以显著延长患者的 2 年 OS 和 DFS，手术组的 2 年 OS 和 DFS 优于非手术组，但化疗组与非化疗组之间生存未见明显差异，具体数据详见表 2，生存曲线如图 2 所示。

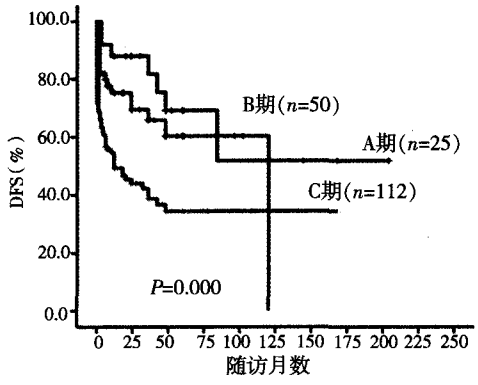
表 2 187 例嗅神经母细胞瘤患者各治疗组生存率比较

Tab.2 Survival rate of 187 ENB cases in different groups

项目	例数（n）	OS（%）	χ^2 值	P 值	DFS（%）	χ^2 值	P 值
手术 + 放疗 ± 化疗	116	84.5	15.283	0.000	63.8	15.907	0.000
其他治疗方式	71	60.6			35.2		
手术组	148	81.3	16.039	0.000	57.6	6.058	0.014
非手术组	39	55.8			37.2		
化疗组	37	78.4	0.014	0.905	59.3	0.327	0.567
非化疗组	150	74.7			51.3		



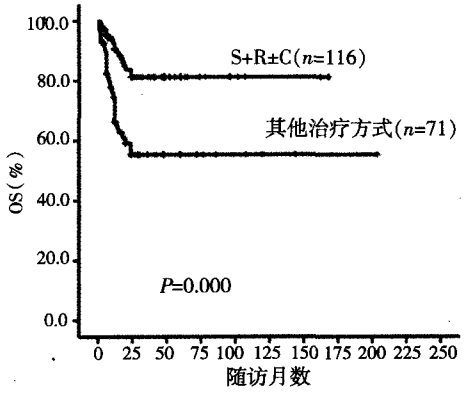
A. 187 例嗅神经母细胞瘤不同 Kadish 分期的 2 年 OS 曲线



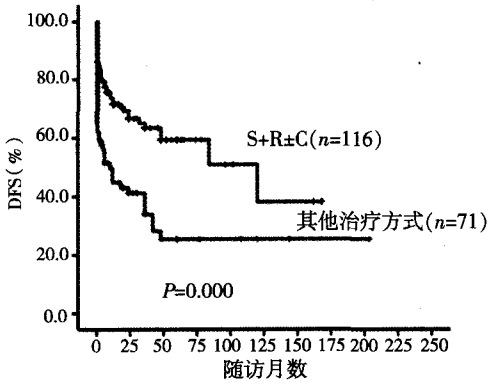
B. 187 例嗅神经母细胞瘤不同 Kadish 分期的 2 年 DFS 曲线

图 1 187 例嗅神经母细胞瘤不同 Kadish 分期的生存曲线

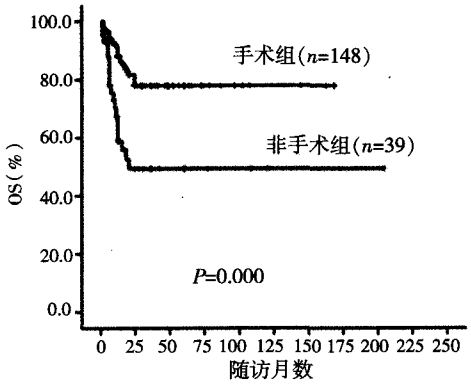
Fig.1 Survival curves of 187 cases of ENB patients at different Kadish stages



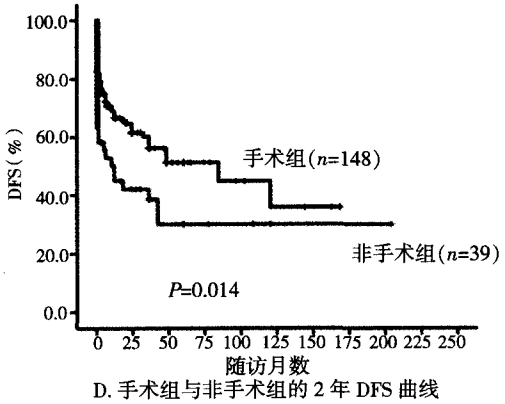
A. 手术 + 放疗 ± 化疗对比其他治疗方式的 2 年 OS 曲线



B. 手术 + 放疗 ± 化疗对比其他治疗方式的 2 年 DFS 曲线



C. 手术组与非手术组的 2 年 OS 曲线



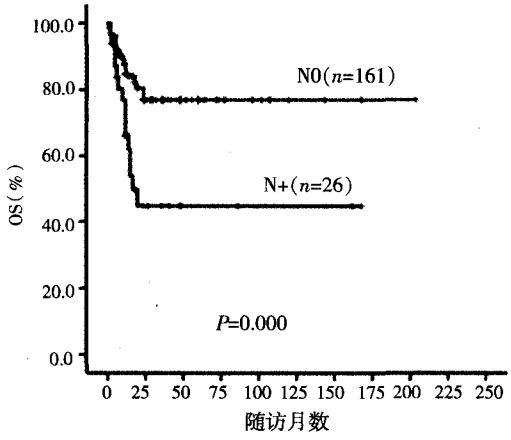
D. 手术组与非手术组的 2 年 DFS 曲线

注：S 代表手术，C 代表化疗，R 代表放疗

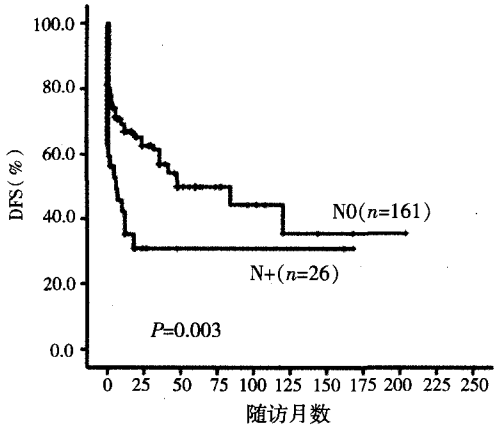
图 2 不同治疗组嗅神经母细胞瘤的生存曲线

Fig.2 Survival curves of ENB patients receiving different treatments

2.2.3 局部淋巴结转移对生存的影响 在首次治疗时已发生淋巴结转移者(N+)为 26 例(13.9%)，平均生存时间 28 个月，无淋巴结转移者(N0)161 例，平均生存时间为 34 个月，2 年 OS 分别为 53.1%、80%(χ^2=12.614，P=0.000)，2 年 DFS 分别为 34.4%、56.8%(χ^2=8.722，P=0.003)，经 log-rank 检验，差异有统计学意义，生存曲线如图 3 所示。12 例 N+患者治疗后出现复发，对转移淋巴结行颈部淋巴结清扫 7 例，仅 1 例(14.3%)于 3 个月后出现乳腺转移，而 10 例行颈部放疗者中，有 8 例(80%)出现复发，针对 N+患者，对转移淋巴结行颈部淋巴结清扫比单纯放疗更能减少复发，差异有统计学意义(P=0.015)。而行单纯转移淋巴结摘除者(2 例)，随访后均出现远处转移，1 例姑息治疗者 2 个月后死亡。复发部位主要为颈部(1 例)、颅内转移(3 例)、骨转移(2 例)、乳腺转移(2 例)、卵巢转移(1 例)及全身广泛转移(3 例)，且都在治疗后 1 年内发生。



A. N+ 和 N0 嗅神经母细胞瘤患者的 2 年 OS 曲线

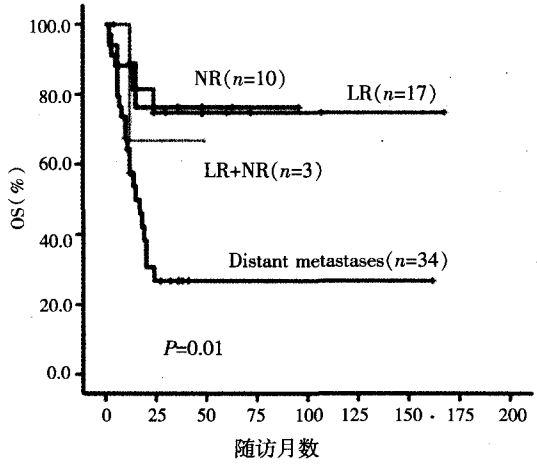


B. N+ 和 N0 嗅神经母细胞瘤患者的 2 年 DFS 曲线

图 3 N+ 和 N0 嗅神经母细胞瘤患者的生存曲线

Fig.3 Survival curves of ENB patients with N+ and N0 at the time of diagnosis

2.2.4 复发及复发部位对生存的影响 总共有 64 例患者在治疗后复发，发现复发中位时间为 6 个月(1~84 个月)，无复发 123 例。2 年 OS 分别为 58.9% 和 82.4%，患者有无复发其生存率比较差异有统计学意义(χ^2=10.407，P=0.001)。其中局部复发 17 侧，区域淋巴结复发 10 例，局部+区域淋巴结复发 3 例，远处转移 34 例，2 年生存率分别为 76.5%，80%，66.7%，35.3%。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(χ^2=10.769，P=0.01)，如图 4 所示。A/B 期患者复发 15 例(20%)，其中 8 例局部复发，2 例颈部淋巴结复发，1 例局部合并区域淋巴结复发，4 例发生远处转移；C 期患者复发 49 例(43.8%)，局部复发 9 例，8 例颈部淋巴结复发，2 例局部合并淋巴结复发，30 例发生远处转移。远处转移部位包括皮下转移、骨转移、肺转移、肝转移、乳腺转移等。



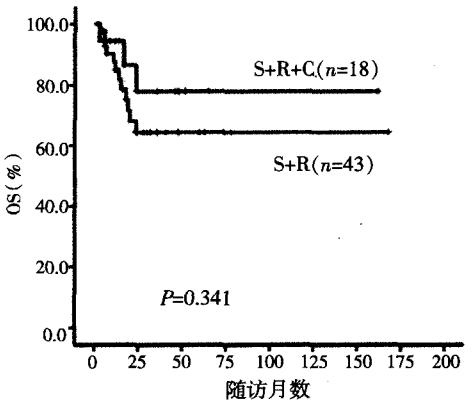
LR代表局部复发，NR 代表颈部淋巴结复发，Distant metastases 代表远处转移

图 4 不同复发部位嗅神经母细胞瘤患者的生存曲线

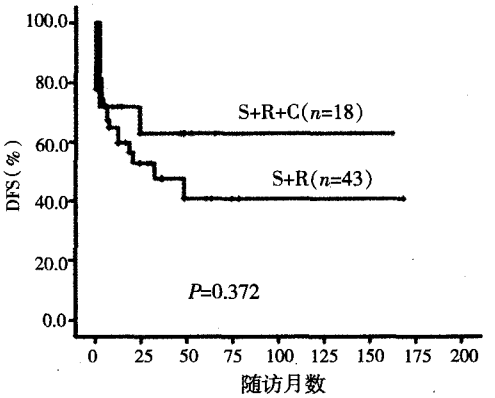
Fig.4 Survival curves of ENB patients with different recurrent sites

2.3 化疗对 Kadish 分期为 C 期患者的影响

本组共纳入 112 例 C 期患者，平均生存时间为 30 个月，中位生存时间为 19.5 个月。其 2 年 OS 和 DFS 分别为 62.5% 和 42.9%，其预后明显不如 A/B 期患者。C 期患者中，单纯手术 20 例，单纯放疗 20 例，手术+放疗 43 例，手术+放疗+化疗 18 例，放疗+化疗 8 例，对症治疗 3 例。局部晚期的嗅神经母细胞瘤病灶范围较大，多有淋巴结转移，给予单纯放疗或单纯手术往往不能达到较高的局部控制率，复发或转移率较高，以手术联合放疗为主的综合治疗是 C 期患者最佳的治疗模式，但化疗能否增加 C 期患者的生存仍无定论。本组 C 期患者中，手术+放疗组和手术+放疗+化疗组的 2 年 OS 分别为 71.4%、83.3%(χ^2=0.908，P=0.341)，2 年 DFS 分别为 50%、66.7%(χ^2=0.798，P=0.372)，差异无统计学意义，如图 5 所示。112 例临床分期为 C 期的患者中，共有 49 例(43.8%)出现首次治疗后复发，其中手术+放疗组 20 例(46.5%)，手术+放疗+化疗组 5 例(27.8%)，但两者差异无统计学意义(χ^2=1.841，P=0.175)。



A. Kadish C 期嗅神经母细胞瘤患者手术＋放疗＋化疗组与手术＋放疗组的 2 年 OS 曲线



B. Kadish C 期嗅神经母细胞瘤患者手术＋放疗＋化疗组与手术＋放疗组的 2 年 DFS 曲线

图 5　Kadish C 期嗅神经母细胞瘤患者不同治疗组的生存曲线

Fig.5　Survival curves of ENB patients at Kadish stage C receiving different treatments

3　讨　论

ENB是一种罕见的鼻腔鼻窦恶性肿瘤，于 1924 年由 Berger 首次报道。多年来一直采用 Kadish 等提出的 Kadish 分期，后来有多个学者对其进行修订，又提出改良的 Kadish 分期及 TNM 分期[2-3]。因 ENB 发病率低，要进行大型的病例研究或前瞻性研究相当困难，因此目前都尚未对其标准治疗和预后指标达成统一意见。

一直以来，EBN 的治疗都是以手术为主，术后放疗可显著提高局部控制率[4]。Takenaka 等[4]对日本的 118 例 ENB 患者进行研究的结果显示，手术组 3 年 OS 为 85%，非手术组 3 年 OS 为 73%，两者差异有统计学意义。本组结果也显示，手术组和非手术组预后差异很大，2 年 OS 分别为 81.3%和 55.8%，2 年 DFS 分别为 57.6%和 37.2%，说明手术在 ENB 的治疗当中占有重要地位。Platek 等[6]分析 SEER 数据库中 511 例 ENB，对比手术联合放疗、单纯手术、单纯放疗和其他治疗之间对生存的影响，结果显示以手术联合放疗效果最佳。同时还有多个研究都证明手术联合放疗是治疗 ENB 的最佳方案[7-9]。本组 187 例患者中，手术+放疗±化疗的 2 年 OS 和 DFS 明显优于其他治疗方式（包括单纯手术、单纯放疗、放疗+化疗），与文献报道相似，手术联合放疗为主的综合治疗是 ENB 患者的最佳治疗手段。

不同临床分期的 ENB 患者生存有显著差异，其中 C 期患者预后最差[5,10-11]。与文献报道结果一致，本组资料中 A、B 期患者的 2 年 OS 分别为 92%、96%，2 年 DFS 分别为 72%、66%，而 C 期患者 2 年 OS 为 62.5%，2 年 DFS 为 42.9%，A、B 期患者生存率明显优于 C 期患者。但是，对比文献报道中 A 期患者 5 年 OS 为 90%~100%，本组结果中 A 期 2 年 OS 为 92%，甚至低于 B 期患者，可能是因为收集的文献资料中把 B 期或 C 期患者误诊为 A 期，本组资料中有一例 A 期患者在治疗 10 个月后，死于全身广泛转移。C 期患者预后较差主要原因在于晚期患者病灶范围较广，常常累及一些重要的结构，手术难以完全切除，术后复发率较高。与国内外的研究相似，嗅神经母细胞瘤 C 期预后最差，Kadish 分期是影响其预后的重要因素。

大约有 5%的 ENB 患者在初次诊断时出现颈部淋巴结转移[8]。多个研究显示，淋巴结转移是 ENB 的不良预后因素[8]。Dulguerov 等[8]研究发现，首诊 N+患者与 N0 患者比较生存率差异有统计学意义，5 年生存率分别为 29%和 64%。本研究 187 例患者中，共有 26 例(13.9%)N+患者，N+患者与 N0 患者 2 年 OS 分别为 53.1%，80%，2 年 DFS 分别为 34.4%，56.8%，差异也有统计学意义。因此，淋巴结转移也是 ENB 预后的重要因素之一。对于初诊 N+的患者，国内外一致认为需对患者行手术联合放疗的综合治疗[13]，多数人认为转移性淋巴结需行颈部淋巴结清扫及术后放疗，但并未对淋巴结处理方式进行分层分析[8,13]。本组资料显示，对于初诊 N+患者，对转移淋巴结行颈部淋巴结清扫比单纯放疗更能减少复发。

嗅神经母细胞瘤易发生复发，文献报道晚期患者复发率为 42%[14]。本组资料中复发率为 34.2%，低于文献中报道，因为本组资料中还包含分期较早的患者。本组资料中复发患者生存率明显低于无复发者，而且根据复发部位 2 年 OS 从大到小依次为颈部区域淋巴结复发、原发灶复发、原发灶和区域淋巴结同时复发及远处转移。结果不同于文献报道[15]

的原发灶复发预后最好，但都认为远处转移预后最差，并且发生远处转移的患者通常在短时间内死亡。发生这种差异的原因跟资料中不同分组患者随访时间不同有很大关系，很多患者随访时间不足 2 年，这是文献回顾性研究最大的缺陷。但是，复发及远处转移是影响预后之重要因素毋庸置疑。

目前治疗 ENB 多采用包含颅颜切除术，放射治疗及化疗综合治疗方案。但由于 ENB 发病率很低，仅占鼻腔鼻窦肿瘤的 3%[16]。因此可用于分析 ENB 同期或序贯化疗疗效的资料较少，尤其是在晚期患者。有文献报道化疗可增加肿瘤完全切除的可能性[17]，明显改善复发时间[18]，但也有文献指出化疗并不能改善患者生存或减少疾病复发[19-20]。近期的一个研究结果建议对切缘阳性、侵犯嗅束或有眼窝浸润的 ENB 患者行辅助化疗[11]。然而，本文对比手术联合放疗的治疗模式和手术联合放化疗，发现 ENB 患者的总生存率和无病生存率并无差异。但是，在 C 期患者中，手术+放疗+化疗组的复发率（27.8%）明显低于手术+放疗组（46.5%），但差异无统计学意义。总的来说，目前仍缺乏有力证据说明化疗可以增加 ENB 的生存率及局部控制率。

资料显示，ENB 患者在治疗后多年仍可发生复发，有些甚至超过 10 年，复发后及时行挽救治疗仍可获完全缓解[21]。因此患者的长期随访十分必要，患者应定期进行临床及影像学复发。

本文进行的研究是 1 项文献回顾性的系列分析，存在一定的局限性。纳入研究的数据均为回顾性资料，随访时间长短不一。但是其研究样本量相对较大，纳入的病例均有较完整详细的资料，虽然存在以上缺陷，依然论证了手术联合放疗是目前 ENB 的最佳治疗模式，预后与临床分期、治疗方式、淋巴结转移及复发部位有关。化疗对 ENB 疗效的影响仍需更多的研究来进一步探讨。

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(s2): S149-S156.

[2] Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases[J]. Cancer, 1976, 37(3): 1571-1576.

[3] Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990[J]. Laryngoscope, 1992, 102(8): 843-849.

[4] Patel S, Singh B, Stambuk H, et al. Craniofacial surgery for esthesioneuroblastoma: report of an international collaborative study[J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2012, 73(3): 208-220.

[5] Takenaka Y, Yamamoto M, Cho H, et al. Treatment outcome and failure pattern of olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 14 cases and meta-analysis of Japanese cases[J]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 2014, 117(5): 666-672.

[6] 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, 2011Apr 25, 6: 41.

[7] Jiang GY, Li FC, Chen WK, et al. Therapy and prognosis of intracranial invasive olfactory neuroblastoma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 145(6): 951-955.

[8] Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(11): 683-690.

[9] Ozsahin M, Gruber G, Olszyk O, et al. Outcome and prognostic factors in olfactory neuroblastoma: a rare cancer network study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(4): 992-997.

[10] Van Gompel JJ, Giannini C, Olsen KD, et al. Long-term outcome of esthesioneuroblastoma: hyams grade predicts patient survival[J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2012, 73(5): 331-336.

[11] Petruzzelli GJ, Howell JB, Pederson A, et al. Multidisciplinary treatment of olfactory neuroblastoma: Patterns of failure and management of recurrence[J]. Am J Otolaryngol, 2015, 36(4): 547-553.

[12] 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.

[13] Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, et al. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009, 266(9): 1333-1352.

[14] 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.

[15] 陈艳峰，杨安奎，张 诠，等. 53 例嗅神经母细胞瘤的临床分析[J]. 癌症，2009，28(3)：308-311.

[16] Kumar R. Esthesioneuroblastoma: multimodal management and review of literature[J]. World J Clin Cases, 2015, 3(9): 774-778.

[17] Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience[J]. Neurosurgery, 1998, 42(5): 1029-1037.

[18] Porter AB, Bernold DM, Giannini C, et al. Retrospective review of adjuvant chemotherapy for esthesioneuroblastoma[J]. J Neurooncol, 2008, 90(2): 201-204.

[19] McElroy EJ, Buckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience[J]. Neurosurgery, 1998, 42(5): 1023-1027, 1027-1028.

[20] McLean JN, Nunley SR, Klass C, et al. Combined modality therapy of esthesioneuroblastoma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 136(6): 998-1002.

[21] Mohindra S, Dhingra S, Mohindra S, et al. Esthesioneuroblastoma: good local control of disease by endoscopic and endoscope assisted approach. Is it possible?[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 66(3): 241-247.

（责任编辑：冉明会）