

鼻 - 鼻颅底恶性肿瘤的治疗进展

刘剑锋,杨大章

(中日友好医院 耳鼻咽喉科,北京 100029)



专家简介 刘剑锋,医学博士,主任医师。北美颅底外科学会国际会员,美国耳鼻咽喉头颈外科学会会员,美国化学感受科学学会会员。北京医学会耳鼻咽喉头颈外科分会青年委员,国家科技专家库专家,国家自然科学基金同行评议专家,北京市科委生物医药和医疗卫生领域专家系统专家,北京市自然科学基金项目通讯评议专家。中华耳鼻咽喉头颈外科杂志通讯编委,World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 通讯编委,中国医学文摘耳鼻咽喉科学杂志、听力学以及言语疾病杂志和中国耳鼻咽喉颅底外科杂志编委,Laryngoscope、Chinese Medicine Journal、中华医学杂志和中华临床医学杂志审稿人。长期从事鼻 - 颅底外科学基础和临床研究。侧重于嗅觉基础和临床以及内镜经鼻颅底外科的解剖研究和临床应用。2011 年 1 月~2012 年 6 月赴美国匹兹堡大学医学中心颅底外科中心做访问学者和 Research Fellow。主持国家自然科学基金、人社部留学人员科技活动择优资助各 1 项,2014 年获中日友好医院青年科技英才资助。发表专业论文 50 余篇,作为副主编编著国内第一本嗅觉专著—嗅觉基础与临床(2012),耳鼻咽喉头颈外科手术学(第 2 版)上下两卷(operative otolaryngology head & neck surgery, edited by Eugene Myers, 2d edition)副主译(2017)。2012 年获得北京市科学技术奖三等奖,排名第二。

以及内镜经鼻颅底外科的解剖研究和临床应用。2011 年 1 月~2012 年 6 月赴美国匹兹堡大学医学中心颅底外科中心做访问学者和 Research Fellow。主持国家自然科学基金、人社部留学人员科技活动择优资助各 1 项,2014 年获中日友好医院青年科技英才资助。发表专业论文 50 余篇,作为副主编编著国内第一本嗅觉专著—嗅觉基础与临床(2012),耳鼻咽喉头颈外科手术学(第 2 版)上下两卷(operative otolaryngology head & neck surgery, edited by Eugene Myers, 2d edition)副主译(2017)。2012 年获得北京市科学技术奖三等奖,排名第二。

摘 要: 鼻腔鼻窦恶性肿瘤少见,而且病理类型繁多。针对单一病理类型的多中心的研究缺乏。鼻腔鼻窦恶性肿瘤的治疗通常以手术为主,辅助以放疗,化疗作用有限。鼻 - 鼻窦恶性肿瘤的总体预后不佳。本文总结鼻腔鼻窦恶性肿瘤的诊断和治疗进展,特别是内镜经鼻手术在切除鼻腔鼻窦颅底恶性肿瘤中的应用,以及放疗、化疗和靶向治疗多学科综合治疗的进展。介绍鼻腔鼻窦恶性肿瘤的评估和治疗策略以及随访的规范建议。

关 键 词:鼻腔鼻窦恶性肿瘤;治疗;手术;内镜经鼻手术;放疗;化疗;靶向治疗
中图分类号:R739. 62 **文献标识码:**C [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2017,23(6):501 - 508]

Advances in the treatment of sinonasal malignant tumors

LIU Jian-feng, YANG Da-zhang

(Department of Otolaryngology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: Sinonasal malignant tumors are rare, and have a variety of histopathologies. Multicenter investigation on specific histopathology is paucity. Multimodality treatment with surgery and postoperative radiation therapy is the standard paradigm. The effect of chemotherapy is limited in the management of sinonasal malignancies. Overall survival for sinonasal malignancies remains poor. This paper reviews the progress of diagnosis and treatment in sinonasal malignant tumors in the past decade, including endoscopic endonasal approaches, radiation therapy, chemotherapy as well as targeted therapy. Recommendations on evaluation, treatment strategies, and surveillance are presented.

Key words: Sinonasal malignant tumor; Treatment; Surgery; Endoscopic endonasal surgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Targeted therapy

基金项目:国家自然科学基金(30801281);人社部出国留学择优资助项目(2013 - QTL - 026);中日友好医院青年英才计划 A 类(2014 - QNYC - A - 02)。
作者简介:刘剑锋,男,博士,主任医师。
通信作者:杨大章,Email:yangdazhang2000@aliyun. com

鼻腔鼻窦恶性肿瘤少见,仅占头颈部恶性肿瘤的3%~5%^[1]。而且病理类型繁多主要包括嗅神经母细胞瘤、鳞癌、腺癌、未分化癌、神经内分泌癌、恶性黑色素瘤、腺样囊性癌、血管周细胞瘤、淋巴瘤和软组织肉瘤等^[1]。因此导致针对某种单一病理类型的恶性肿瘤的研究少,而且多数研究是单中心研究。尽管如此,鼻腔鼻窦恶性肿瘤的基础和临床研究仍有较大进展,本文从临床角度总结鼻腔鼻窦恶性肿瘤的治疗进展,内容包括鼻腔鼻窦恶性肿瘤的常见病理类型、评估和分期、治疗策略、手术治疗(包括内镜手术)、放疗、化疗以及靶向治疗。

1 鼻腔鼻窦和腹侧颅底恶性肿瘤的常见病理类型

世界卫生组织对鼻腔鼻窦恶性肿瘤有一个很好的分类,文献多引用此分类。该分类按肿瘤的来源将恶性肿瘤分为上皮来源、软组织来源、骨和软骨来源、血液和淋巴来源以及生殖细胞来源5类^[2]。鼻腔鼻窦常见恶性肿瘤多为上皮来源。

2 鼻腔鼻窦和腹侧颅底恶性肿瘤的评估和分期

通过内镜以及影像学资料对肿瘤进行综合评估^[3-4]。鼻内镜对于肿瘤在鼻腔以及鼻窦的生长情况提供直观的了解,如肿瘤的颜色、质地、形态和起源。鼻窦颅底薄层CT能很好的了解肿瘤的范围,特别是骨性解剖结构的是否完整以及破坏的情况,如眶纸板、筛板、翼板、颈内动脉岩骨段、破裂孔和正常斜坡。MR平扫(T1和T2)和增强能进一步分辨正常软组织与肿瘤组织,因此对于是否有颅内侵犯、眶内侵犯、颈内动脉和海绵窦侵犯以及侵犯的程度能提供较全面而准确的信息。PET-CT对于颈部淋巴结转移以及远处器官的转移能提供准确的信息,对于腺样囊性癌、黏膜性恶性黑色素瘤有重要意义。

2009年第七版的UICC的鼻腔鼻窦恶性肿瘤的TNM分期,将T4进一步分为T4a和T4b^[5],见表1。AJCC也做了相同的修订^[6]。但是这两个分期均只针对鼻腔、筛窦和上颌窦,并无针对原发于额窦和蝶窦的肿瘤分期。另外UICC和AJCC新分期均新增了头颈部黏膜恶性黑色素瘤的分期^[5-6]。头颈部黏膜性恶性黑色素瘤一旦发现至少是T3;T4分为T4a

和T4b^[5-6]。嗅神经母细胞瘤通常采用Kadish分期(A期肿瘤局限于鼻腔;B期肿瘤累及鼻腔和鼻窦;C期肿瘤扩展到鼻腔和鼻窦之外)^[7]或改良Kadish分期(加入D期,出现淋巴结转移或远位转移)^[8]。Stamm和Kennedy等基于内镜入路切除该肿瘤,提出Stamm-Kennedy分期将嗅神经母细胞瘤分为5期(1期肿瘤局限于鼻腔和鼻窦;2期硬膜受侵;3期眼眶受侵;4期颅内受侵;5期区域或远位转移)^[9]。

表 1 鼻腔和鼻窦恶性肿瘤的 T 分期

分期	上颌窦	分期	鼻腔和筛窦
T1	肿瘤局限于黏膜没有骨质的侵蚀和破坏	T1	肿瘤局限于鼻腔或筛窦的一个亚区,伴或不伴骨质侵蚀
T2	肿瘤导致骨质侵蚀和破坏,包括累及硬腭和/或中鼻道,不包括累及上颌窦后壁和翼板	T2	肿瘤累及一个部位的两个亚区或扩展累及到鼻筛复合体内临近的部位,伴或不伴骨质侵蚀
T3	肿瘤侵及以下任何结构:上颌窦后壁骨质,皮下组织,眼眶内壁或下壁,翼窝,筛窦	T3	肿瘤扩展累及眶内壁或眶底,上颌窦,腭或筛板
T4a	肿瘤侵及以下任何结构:前部眼眶内容物,颊部皮肤,翼板,颞下窝,筛板,蝶窦或额窦	T4a	肿瘤侵及以下任何结构:前部眼眶内容物,鼻或颊部皮肤,前颅底的小侵犯,翼板,蝶窦或额窦
T4b	肿瘤侵及以下任何结构:眶尖,硬膜,脑,中颅窝,颅神经除外三叉神经第二支上颌支,鼻咽,斜坡	T4b	肿瘤侵及以下任何结构:眶尖,硬膜,脑,中颅窝,颅神经除外三叉神经第二支上颌支,鼻咽,斜坡

3 治疗策略

Dulguerov等^[10]在2001年对220例鼻腔鼻窦恶性肿瘤(病理类型为鳞状细胞癌、腺癌、腺样囊性癌、黏液表皮样癌和未分化癌)的治疗结果进行了总结分析并对1960~1990年40年间154项研究共16396例病例进行了荟萃分析。该研究发现他们自己的220例病例,单纯手术、手术联合放疗和单独放疗的5年疾病特异性生存率分别是79%、66%和57%;荟萃分析发现单纯手术、手术联合放疗和单独放疗的总体生存率分别为70%、56%和33%^[10]。虽然该研究在病例选择上有偏倚(肿瘤分期早的通常选择根治性手术,晚期通常选择放疗),但是仍提示手术是肿瘤的重要治疗手段。手术和放疗的先后顺序仍有争议,虽然有学者^[11]在1965年的研究提

示术前和术后放疗并无差异。先放疗的主要目的是使肿瘤缩小使得手术能保留有些重要结构如眼,但是放疗后肿瘤残余率很高。

英国国家多学科指南-鼻腔鼻窦肿瘤建议组建包括耳鼻咽喉头颈外科、神经外科、放射肿瘤科、化疗科等多学科团队共同讨论制定整体治疗方案^[4](图1)。对于选择恰当的鼻腔鼻窦恶性肿瘤病例,内镜经鼻颅面切除术能获得与开放入路相似的肿瘤学切除效果,而且并发症低,恢复快,生活质量高。正确的病理诊断是进行适当治疗的重要基础。整合多种模式治疗策略包括手术、化疗、质子和重离子放疗,能提高生存率,特别是分化差的晚期肿瘤。因此需要建立由耳鼻咽喉头颈外科、神经外科、眼科、肿瘤放疗、肿瘤化疗、病理科等多学科合作的颅底肿瘤团队为患者提供最好的治疗方案,并减少并发症避免治疗失败^[12]。

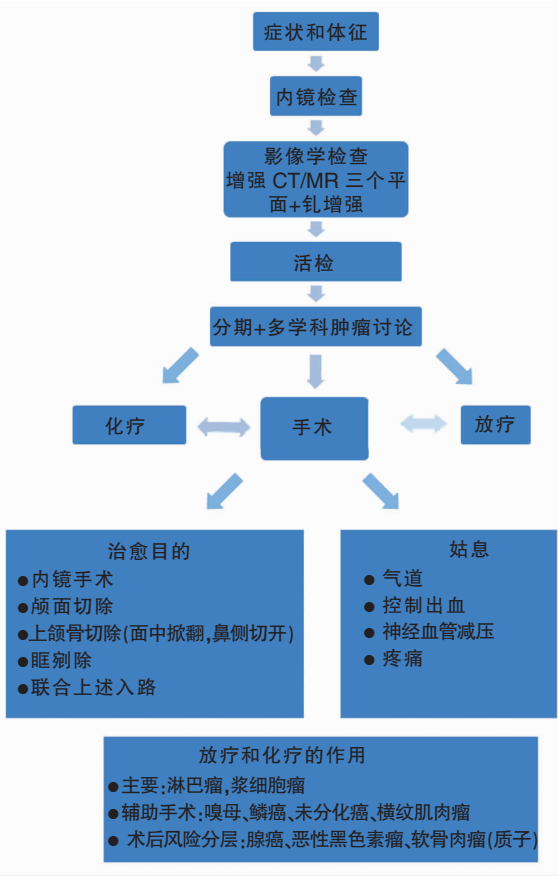


图1 鼻腔鼻窦恶性肿瘤的诊疗程序^[1,4]

4 手术治疗进展

对于鼻腔鼻窦恶性肿瘤,开放的颅面联合入路是手术治疗的金标准^[1]。但是在过去20年,随着内

镜技术迅速发展和应用,越来越多的证据表明对于选择恰当的病例内镜经鼻切除鼻腔鼻窦恶性肿瘤,不仅微创、避免面部瘢痕、恢复快,而且最关键的是能获得令人满意的肿瘤学结果^[1,13-16]。最近的系统回顾和荟萃分析显示内镜经鼻入路手术切除鼻腔鼻窦恶性肿瘤患者5年生存率是72.3%和83.5%^[17],而 Higgins 等^[18]荟萃分析显示颅面联合入路手术后患者的5年生存率为55.2%。但是目前的资料显示单纯内镜经鼻入路仍然局限在较早期的病例(T1、T2 以及 KadishA、KadishB)。对于晚期的病例需要在内镜经鼻入路并结合开颅入路更好地处理颅内的病变,实际上经典的颅面联合入路(craniofacial approach)已经逐步被鼻颅联合入路(cranionasal approach)取代^[19-21]。术者并不能拘泥于内镜技术,而应该在充分遵循肿瘤学原则的基础上灵活应用内镜技术和开放技术。内镜技术和开放技术都是处理鼻腔鼻窦恶性肿瘤的术者必须掌握的技术。内镜下肿瘤切除的原则并不是追求整块切除(en bloc),多数情况下是分块切除(piecemeal resection),但要保证术中冰冻的切缘阴性^[13]。

4.1 内镜手术

下面以嗅神经母细胞瘤为例讨论内镜经鼻处理颅底恶性病变。Dulguerov 等^[22]在 Lancet 发表了嗅神经母细胞瘤治疗和预后的荟萃分析,结论是手术+放疗是治疗金标准,化疗疗效不明确。当时的手术是经典的开放入路颅面切除术。Devaiah 等^[23]在2009年对内镜入路和开放入路切除嗅神经母细胞瘤进行了荟萃分析,发现在生存率方面内镜入路比开放入路高,但是该研究内镜入路病例多数是 Kadish A 期和 B 期,而开放入路多数是 Kadish C 期肿瘤。最新的一篇系统回顾比较了不同治疗方式对 Kadish C 期和 D 期嗅神经母细胞瘤的预后的影响^[24],结果显示5年生存率最高组病例是接受手术+术后放疗,10年生存率最高组病例是接受手术+放疗+化疗组;手术组中,5年最高生存率组是接受内镜手术的病例。其结论是手术切除结合放疗是治疗的金标准,辅助化疗似乎能改善患者的远期生存率,内镜入路需要视具体病例而定。

内镜手术入路的选择必须是在肿瘤多学科团队讨论制定的,术者应掌握开放和内镜手术入路,这样需要时可以将两者结合。而且需要明确手术的目的是治愈还是姑息。

当内镜手术目的是治愈时,内镜手术的绝对禁忌症是:需要完成下列操作如眶剜除、上颌骨切除

(除外内侧壁)、皮肤切除、额窦前和(或)外侧受累、眶顶中线外或视神经外硬膜或脑受累、脑实质受侵^[1,4]。相对禁忌症包括:颈内动脉和海绵窦受侵、视交叉受侵、后颅窝受侵和病变位于 C2 以下^[1,4]。

4.2 眼眶受累

鼻腔鼻窦恶性肿瘤是否累及眼眶以及如何处理受累的眼眶一直是关注的焦点之一。因为鼻腔鼻窦恶性肿瘤容易累及眼眶,而且一旦眼眶受累会显著影响患者的治疗策略的选择以及预后^[25-27]。术者还必须面对如何处理受累的眼眶问题。术者可以根据病史、体格检查特别是术前薄层 CT(冠位)和 MR(T1、T2、压脂技术以及钆剂增强)技术能获得肿瘤是否累及眼眶以及累及程度的重要信息。但是由于肿瘤周围组织水肿,因此很难区分眶骨膜以及眼外肌是否真正受侵^[28]。眼眶侵犯的金标准是术中冰冻病理和常规病理^[29]。眼眶受累有不同的分级标准,Annetti 等^[30]提出分 3 级,Macay 等^[31]提出分 4 级。Neel 等^[32]将眶侵犯分为 5 级(表 2)。眼眶受累的处理目前尚无共识。在 70 年代之前一旦眶骨壁受侵就行眶剜除术,但此后很多学者在有些病例保留眼眶并行辅助放疗后患者的生存率并未受影响。因此对于眼眶受累的处理既要把握肿瘤学原则又要考虑眼功能和美观。根据肿瘤累及眼眶的程度采取眶内壁骨质切除、眶骨膜切除、眼外肌外脂肪切除。一旦眼外肌以及其深部组织受累时考虑行眶内容物切除术(orbital clearance),但保留眼皮和睑结膜。当眼睑受累时应行眶剜除术(orbital xenteration),切除眶内容物,同时不保留眼皮和睑结膜^[32]。辅助性放疗可用于术前,便于缩小肿瘤体积,消灭外周肿瘤微灶,便于保留眼眶^[31]。术后放疗也通常是在保留眼眶后进行^[33-34]。

表 2 眼眶受累分级以及相应手术处理		
分级	标准	手术处理
1	肿瘤邻近眶壁,眶壁可能变薄、弯曲或侵蚀但是没有眶骨膜侵犯	保留眼眶
2	肿瘤侵蚀眶壁,伴有可切除的眶骨膜侵犯	尝试保留眼眶;切除眶骨膜,保留眼眶很可能是可行的
3	肿瘤累及眼外肌、球内脂肪、眼球或眶尖受累	眼眶内容物去除(orbital clearance)
4	肿瘤侵入鼻泪道系统、眼睑	眶保留或许可行;需行眼重建
5	肿瘤累及海绵窦、视神经管或视交叉或大量颅内侵犯	不可切除的肿瘤

4.3 翼腭窝和颞下窝受累

对于原发于鼻腔鼻窦侵犯至颞下窝、翼腭窝的恶性肿瘤,传统入路是开放入路,如前方入路上颌骨外旋和面部拆装,侧方入路 A-D 型颞下窝入路。近 10 年内镜技术已经能够很好处理翼腭窝和颞下窝的良恶性肿瘤^[35-38]。因此上颌骨外旋和面部拆装技术已经很少应用,而颞下窝入路也保留为切除巨大肿瘤时应用。内镜入路需要熟悉内镜下翼腭窝和颞下窝以及上咽旁间隙的解剖^[39-41]。内镜经鼻可以直接处理翼腭窝病变。颞下窝的手术入路包括经鼻经上颌窦颞下窝入路,该入路有些差别和变式,根据需要暴露的颞下窝范围以及是否保留下甲和鼻泪管可以分为泪前入路和泪后入路,为了扩大暴露并有利于四手操作可以经对侧鼻孔经鼻中隔入路,或内镜下的 Denker 入路,必要时可以辅助 Caldwell-Luc 切口^[42]。经翼突入路也是处理颞下窝深部以及内侧病变常用的重要入路^[38,43]。处理颞下窝病变时需要特别注意上咽旁间隙段的颈内动脉^[40]。

4.4 海绵窦和颈内动脉受累

颈内动脉(internal carotid artery,ICA)是内镜颅底手术中需要识别和保护的最重要结构。内镜颅底手术的迅速发展,已经开始处理 ICA 的某些节段,甚至颅底全程。这迫切需要内镜颅底外科医生对 ICA 的颅底走行有全面而精准的解剖知识。因此探讨内镜颅底手术中 ICA 各段的解剖定位标志和临床意义的研究一直是热点^[44-49]。将颅底各段颈内动脉的分段、解剖标志和手术入路总结于表 3。从表中可以看出经翼突入路对于处理颅底 ICA 的重要性^[38,43]。随着对 ICA 解剖的深入认识以及内镜技术的发展,有些颈内动脉受累的病变,以前认为

表 3 ICA 颅底各段命名、解剖标志和手术入路		
命名	解剖标志	手术入路
上咽旁隙段	咽鼓管、头长肌、咽升动脉、腭帆提肌、茎突咽筋膜	颞下窝入路、经口经咽入路
岩骨段	咽鼓管峡部、岩大神经、三叉神经下颌支根部(卵圆孔)、蝶骨棘突	颞下窝入路、经翼突入路、经岩骨入路、岩上入路、岩下入路
破裂孔段	翼管(翼管神经和动脉)、咽鼓管破裂孔段	经翼突入路、斜坡旁段
斜坡旁颈	动脉隆起、斜坡隐窝	经蝶、经翼突入路
海绵窦段	垂体、海绵窦	经蝶、经翼突入路、经海绵窦入路
床旁段	颈内动脉隆起、视神经-颈内动脉隐窝(内侧、外侧)	经蝶、经翼突入路

“不可切除”的,也被成功切除。随着 ICA 内镜手术的增加,ICA 损伤的报道在逐渐增加^[50-51],ICA 损伤后的处理也有相应规范程序^[52]。

5 放射治疗

放射治疗是治疗鼻腔鼻窦恶性肿瘤的重要手段。最常应用的策略是在手术后行放射治疗^[4,53-54]。如果首选放射治疗对于重要器官如眼的保留有帮助可以选择术前放疗^[4]。术后放疗剂量通常为 50~66 Gy,对于大体残留或不能切除的肿瘤剂量可以提高到 70~74.4 Gy。分割剂量通常为 1.8 或 2 Gy 每天一次或 1.2 Gy 一天两次^[54]。在技术方面,调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)逐步取代传统的直线加速器产生的光子和电子的放射治疗而成为标准的治疗手段,因为 IMRT 能提高靶区覆盖剂量同时降低放疗毒性有利于器官保留^[4]。荷电粒子(质子或碳离子)放疗能保持好的靶区覆盖的同时能进一步降低周围区域的辐射剂量,从而更有利于降低放疗毒性^[54]。但是质子放疗的费用昂贵,难以广泛推广应用。立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)和立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery)与 IMRT 相似,但是剂量梯度更加锐利,每个照射野剂量更高,总共是 1~5 次治疗。伽马刀(gamma knife)和射波刀(cyber knife)就是属于这类治疗。SBRT 可以用于鼻腔鼻窦恶性肿瘤的再放疗^[55],或小的颅底肿瘤^[56],但是并不是多数鼻腔鼻窦恶性肿瘤的首选治疗^[54]。

6 化疗

化疗是治疗鼻腔鼻窦恶性肿瘤的一种重要手段^[4,57-58]。由于鼻腔鼻窦恶性肿瘤少见而且病理种类繁多,缺乏针对单一某种病理类型的化疗方案的临床试验。化疗的方式包括辅助化疗(adjunct chemotherapy)、新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)或诱导化疗(induction chemotherapy)以及同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy)。

多项单中心的研究显示诱导化疗对于晚期的鼻腔鼻窦恶性肿瘤的治疗是有帮助的^[59-62],但是尚无针对不同病理类型肿瘤的具体化疗药物治疗方案,文献选择的药物以顺铂为主,还包括 5 氟尿嘧啶、紫杉醇、异环磷酰胺和长春新碱。

鼻腔鼻窦恶性肿瘤同步放化疗的研究很少。Hoppe 等^[63]对 35 例 IVB 期的鼻腔鼻窦恶性肿瘤行同步放化疗(顺铂),平均随访 90 个月,总生存率为 15%。Kang 等^[64]对同步放化疗与手术后放疗加(或)不加辅助化疗的 III 期和 IV 期上颌窦癌进行比较研究发现,两种治疗方式的 5 年总生存率为 64.8%,但是手术组比同步放化疗组有更好的肿瘤无进展生存率和总生存率。

7 靶向治疗

靶向治疗是针对肿瘤细胞异常信号传导通路,抑制肿瘤生长转移能力,促进凋亡,与传统化疗药相比,突出优点是更低的不良反应。靶向治疗是目前肿瘤治疗研究的热点。初步研究显示针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的靶向药物 Cetuximab 作为标准治疗的辅助治疗对头颈部鳞癌有效^[65]。另一项临床 II 期研究在同步放化疗的同时应用针对 EGFR 的 Cetuximab 和针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的靶向药物 bevacizumab 治疗晚期头颈部鳞癌,结果显示平均随访 33.8 个月,两年无进展生存率为 88.5%^[66]。Del Vecchio 等^[67]应用针对免疫检查点抑制分子细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)的靶向药物 ipilimumab 治疗其他治疗无效的 III、IV 期的黏膜性恶性黑色素瘤,治疗反应率为 12%,疾病控制率为 36%。目前尚无鼻腔鼻窦恶性肿瘤的靶向治疗研究报道。

8 预后和随访

鼻-鼻颅底恶性肿瘤的预后较差。Dulguerov 等^[10]对 1960~1990 年 2 个中心的 220 例病例并荟萃分析了 16 396 例文献病例,得到的 5 年总体生存率为 41%。按部位和年份分开的话,鼻腔恶性肿瘤的 5 年生存率(60 年代:63%;70 年代:54%;80 年代:59%;90 年代:66%)比筛窦(60 年代:27%;70 年代:37%;80 年代:56%;90 年代:51%)和上颌窦(60 年代:26%;70 年代:31%;80 年代:39%;90 年代:45%)高。在这 40 年间鼻窦恶性肿瘤的生存率改善了,但是鼻腔恶性肿瘤没有改善。影响预后的因素(以 5 年疾病特异性生存率为衡量指标)包括:①病理,涎腺恶性肿瘤(腺样囊性癌和黏液表

皮样癌)5年实际特异性生存率为79%,腺癌为78%,鳞癌为60%,未分化癌为40%;②T分期,T1、T2、T3、T4分别为91%、64%、72%和49%;③起源位置,鼻腔、上颌窦和筛窦分别为77%、62%和48%;④治疗手段,单纯手术、手术加放疗和单纯放疗分别为79%、66%和57%。肿瘤累及颞下窝、额窦、蝶窦、筛板和硬脑膜预后差。

近20年鼻腔鼻窦恶性肿瘤的治疗有了进步,患者生存率得到进一步改善。Hanna等^[19]报道了美国M. D. Anderson肿瘤中心的1992~2007年120例鼻腔鼻窦恶性肿瘤的治疗结果。肿瘤T1、T2、T3、T4分期分别为25%、25%、22%和28%;50%单纯手术治疗,37%行手术+术后放疗,13%联合手术、术后放疗和化疗。77.5%行单纯内镜经鼻手术,22.5%行内镜经鼻联合开颅手术。5年和10年的疾病特异性生存率分别为87%和80%。Rawal等^[17]最新的系统回顾和荟萃分析显示内镜经鼻手术治疗鼻腔鼻窦恶性肿瘤的2年和5年生存率分别为87.5%和72.3%。

按照欧洲内镜处理鼻腔鼻窦肿瘤的意见书^[1]和英国国家多学科指南^[4],随访应用内镜和增强MRI,在建立术后基线随访资料的基础上,术后第1年每3~4个月做一次增强MRI,术后2~5年内每6个月复查MRI,此后根据病理每6~9个月复查一次增强MRI,终身随访。

参考文献:

[1] Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base[J]. *Rhinol Suppl*, 2010;1-143.

[2] Barnes L, Eveson J, Reichart P, et al. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics-head and neck tumours[M]. Lyon: IARC Press, 2005.

[3] Govindaraj S, Illoreta AM, Tong CC. Evaluation of patients with sinonasal and ventral skull base malignancies[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(2):221-244.

[4] Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, et al. Nose and paranasal sinus tumours: united kingdom national multidisciplinary Guidelines[J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130(S2):S111-S118.

[5] Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. International union against cancer: TNM classification of malignant tumors[M]. New York: John Wiley & Sons, 2009.

[6] Edge S, Compton C, Fritz A, et al. AJCC Cancer staging manual[M]. New York: Springer, 2010.

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

1576.

[8] Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management[J]. *Neurosurgery*, 1993, 32(5):706-714; discussion 714-705.

[9] Stamm A, Kalish L, Balieiro FO, et al. Endoscopic-assisted transnasal craniectomy approach to esthesioneuroblastoma// A. C. S. Transnasal endoscopic skull base and brain surgery[M]. New York: Thieme, 2011:343-349.

[10] Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review[J]. *Cancer*, 2001, 92(12):3012-3029.

[11] Dulguerov P, Allal AS. Nasal and paranasal sinus carcinoma: how can we continue to make progress[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14(2):67-72.

[12] Castelnovo P, Turri-Zanoni M, Battaglia P, et al. Sinonasal malignancies of anterior skull base: histology-driven treatment strategies[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2016, 49(1):183-200.

[13] Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, et al. Endoscopic skull base surgery: principles of endonasal oncological surgery[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(8):658-664.

[14] Lund VJ, Wei WI. Endoscopic surgery for malignant sinonasal tumours: an eighteen year experience[J]. *Rhinology*, 2015, 53(3):204-211.

[15] Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, et al. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience[J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22(3):308-316.

[16] 张秋航, 刘剑锋. 在实践中快速发展的内镜颅底外科[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(1):3-12.

[17] Rawal RB, Farzal Z, Federspiel JJ, et al. Endoscopic resection of sinonasal malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 155(3):376-386.

[18] Higgins TS, Thorp B, Rawlings BA, et al. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review and pooled-data analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2011, 1(4):255-261.

[19] Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 135(12):1219-1224.

[20] Castelnovo P, Battaglia P, Turri-Zanoni M, et al. Endoscopic endonasal surgery for malignancies of the anterior cranial base[J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(6 Suppl):S22-31.

[21] Liu JK, Wong A, Eloy JA. Combined Endoscopic and open approaches in the management of sinonasal and ventral skull base malignancies[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(2):331-346.

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

[23] Devaiah AK, Andreoli MT. Treatment of esthesioneuroblastoma: a 16-year meta-analysis of 361 patients[J]. *Laryngoscope*, 2009,

- 119(7):1412-1416.
- [24] De Bonnecaze G, Lepage B, Rimmer J, et al. Long-term carcinologic results of advanced esthesioneuroblastoma: a systematic review[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(1):21-26.
 - [25] Ganly I, Patel SG, Singh B, et al. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study[J]. *Head Neck*, 2005, 27(7):575-584.
 - [26] Lund VJ, Howard DJ, Wei WI, et al. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses-a 17-year experience[J]. *Head Neck*, 1998, 20(2):97-105.
 - [27] Suarez C, Llorente JL, Fernandez De Leon R, et al. Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base[J]. *Head Neck*, 2004, 26(3):136-144.
 - [28] Eisen MD, Yousem DM, Loevner LA, et al. Preoperative imaging to predict orbital invasion by tumor[J]. *Head Neck*, 2000, 22(6):456-462.
 - [29] Eloy JA, Marchiano E, Vazquez A, et al. Management of skull base defects after surgical resection of sinonasal and ventral skull base malignancies[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(2):397-417.
 - [30] Annetti G, Valentini V, Rinna C, et al. Ethmoido-orbital tumors: our experience[J]. *J Craniofac Surg*, 2005, 16(6):1085-1091.
 - [31] McCary WS, Levine PA, Cantrell RW. Preservation of the eye in the treatment of sinonasal malignant neoplasms with orbital involvement. A confirmation of the original treatise[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*, 1996, 122(6):657-659.
 - [32] Neel GS, Nagel TH, Hoxworth JM, et al. Management of orbital involvement in sinonasal and ventral skull base malignancies[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(2):347-364.
 - [33] Imola MJ, Schramm VL Jr. Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy[J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(8 pt 1):1357-1365.
 - [34] Nishino H, Ichimura K, Tanaka H, et al. Results of orbital preservation for advanced malignant maxillary sinus tumors[J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(6):1064-1069.
 - [35] Battaglia P, Turri-Zanoni M, Dallon I, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid transmaxillary approach to the infratemporal and upper parapharyngeal tumors[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150(4):696-702.
 - [36] Battaglia P, Turri-Zanoni M, Lepera D, et al. Endoscopic transnasal approaches to pterygopalatine fossa tumors[J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1):E214-220.
 - [37] Taylor RJ, Patel MR, Wheless SA, et al. Endoscopic endonasal approaches to infratemporal fossa tumors: a classification system and case series[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(11):2443-2450.
 - [38] 刘剑锋, 韩军, 杨大章. 内镜经翼突入路的解剖及其在处理颅底病变中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(12):909-914.
 - [39] Falcon RT, Rivera-Serrano CM, Miranda JF, et al. Endoscopic endonasal dissection of the infratemporal fossa: Anatomic relationships and importance of eustachian tube in the endoscopic skull base surgery[J]. *The Laryngoscope*, 2011, 121(1):31-41.
 - [40] Dallon I, Lenzi R, Bignami M, et al. Endoscopic transnasal anatomy of the infratemporal fossa and upper parapharyngeal regions: correlations with traditional perspectives and surgical implications[J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2010, 53(5-6):261-269.
 - [41] Youssef A, Carrau RL, Tantawy A, et al. Endoscopic versus Open Approach to the Infratemporal Fossa: A Cadaver Study[J]. *J Neurolog Surg B Skull Base*, 2015, 76(5):358-364.
 - [42] Weber RK, Hosemann W. Comprehensive review on endonasal endoscopic sinus surgery[J]. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 14:Doc08.
 - [43] Kasemsiri P, Solares CA, Carrau RL, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid approaches: anatomical landmarks for planning the surgical corridor[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(4):811-815.
 - [44] Mason E, Gurrola J, Reyes C, et al. Analysis of the petrous portion of the internal carotid artery: landmarks for an endoscopic endonasal approach[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(9):1988-1994.
 - [45] Labib MA, Prevedello DM, Carrau R, et al. A road map to the internal carotid artery in expanded endoscopic endonasal approaches to the ventral cranial base[J]. *Neurosurgery*, 2014, 10 Suppl 3:448-471; discussion 471.
 - [46] Fortes FS, Pinheiro-Neto CD, Carrau RL, et al. Endonasal endoscopic exposure of the internal carotid artery: an anatomical study[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(2):445-451.
 - [47] Herzallah IR, Casiano RR. Endoscopic endonasal study of the internal carotid artery course and variations[J]. *Am J Rhinol*, 2007, 21(3):262-270.
 - [48] Liu J, Pinheiro-Neto CD, Fernandez-Miranda JC, et al. Eustachian tube and internal carotid artery in skull base surgery: an anatomical study[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(12):2655-2664.
 - [49] Mattavelli D, Villaret AB, Ferrari M, et al. Different perspectives of Internal carotid artery in transnasal endoscopic surgery[J]. *World Neurosurg*, 2016, 95:222-228.
 - [50] Gardner PA, Tormenti MJ, Pant H, et al. Carotid artery injury during endoscopic endonasal skull base surgery: incidence and outcomes[J]. *Neurosurgery*, 2013, 73:ons261-269; discussion ons269-270.
 - [51] Chin OY, Ghosh R, Fang CH, et al. Internal carotid artery injury in endoscopic endonasal surgery: A systematic review[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(3):582-590.
 - [52] AlQahtani A, Castelnuevo P, Nicolai P, et al. Injury of the internal carotid artery during endoscopic skull base surgery: prevention and management protocol[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2016, 49(1):237-252.
 - [53] Svider PF, Setzen M, Baredes S, et al. Overview of sinonasal and ventral skull base malignancy management[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(2):205-219.
 - [54] Wang K, Zanation AM, Chera BS. The role of radiation therapy in the management of sinonasal and ventral skull base malignancies[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(2):419-432.

- [55] Xu KM, Quan K, Clump DA, et al. Stereotactic ablative radiosurgery for locally advanced or recurrent skull base malignancies with prior external beam radiation therapy[J]. *Front Oncol*, 2015, 5(1):65.
- [56] Kano H, Sheehan J, Sneed PK, et al. Skull base chondrosarcoma radiosurgery: report of the North American gamma knife Consortium[J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(5):1268–1275.
- [57] Bossi P, Saba NF, Vermorken JB, et al. The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer: A critical review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10):836–843.
- [58] Scangas GA, Eloy JA, Lin DT. The role of chemotherapy in the management of sinonasal and ventral skull base malignancies[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(2):433–441.
- [59] Licitra L, Locati LD, Cavina R, et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(3):367–372.
- [60] Bjork-Eriksson T, Mercke C, Petruson B, et al. Potential impact on tumor control and organ preservation with cisplatin and 5-fluorouracil for patients with advanced tumors of the paranasal sinuses and nasal fossa. A prospective pilot study[J]. *Cancer*, 1992, 70(26):152620.
- [61] LoRusso P, Tapazoglou E, Kish JA, et al. Chemotherapy for paranasal sinus carcinoma. A 10-year experience at Wayne State University[J]. *Cancer*, 1988, 62(1):1–5.
- [62] Hanna EY, Cardenas AD, DeMonte F, et al. Induction chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137(1):78–81.
- [63] Hoppe BS, Nelson CJ, Gomez DR, et al. Unresectable carcinoma of the paranasal sinuses: outcomes and toxicities[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(3):763–769.
- [64] Kang JH, Cho SH, Kim JP, et al. Treatment outcomes between concurrent chemoradiotherapy and combination of surgery, radiotherapy, and/or chemotherapy in stage III and IV maxillary sinus cancer: multi-institutional retrospective analysis[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(7):1717–1723.
- [65] Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, et al. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 144(5):676–684.
- [66] Fury MG, Xiao H, Sherman EJ, et al. Phase II trial of bevacizumab + cetuximab + cisplatin with concurrent intensity-modulated radiation therapy for patients with stage III/IVB head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1):E566–570.
- [67] Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(1):121–127.

(收稿日期:2017-10-20)

· 消息 ·

敬请关注《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》官方微信平台



《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》官方微信已正式上线启动(微信号: ebyhld2016),通过微信平台,可在线浏览杂志官方网站、当期杂志摘要、目录索引、过刊内容、投稿须知等信息,敬请关注!

请扫描二维码,或是搜索“中国耳鼻咽喉颅底外科杂志”即可进入我刊官方微信平台。