

Estesioneuroblastoma. Relato de caso em nasofaringe e revisão da literatura

LUIS FERNANDO DE PAIVA VENEGAS¹, LAURO JOSÉ GREGGIANIN², DÉCIO WAINBERG KRUTER³, CARLOS THADEU SCHMIDT CERSKI⁴, ALGEMIR LUNARDI BRUNETTO⁵

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Resumo

O estesioneuroblastoma (neuroblastoma olfatório) é um tumor raro do epitélio olfatório. Seu curso clínico habitual é caracterizado por crescimento lento e pela tendência a recidivar localmente. Neste relato é apresentado um caso de estesioneuroblastoma em uma adolescente de 13 anos de idade, cujas características principais foram o sítio incomum de localização do tumor primário em nasofaringe, seu curso clínico rapidamente progressivo e dificuldade diagnóstica. Nosso objetivo é chamar atenção para a existência desta neoplasia incomum e discutir seus aspectos mais relevantes, baseados em ampla revisão da literatura.

Unitermos: estesioneuroblastoma; câncer na criança; tumores neuroectodérmicos

Introdução

1. Relato do caso

R.S.B., 13 anos de idade, cor branca, sexo feminino, internou em dezembro de 1989 com quadro de hipertermia (38,5°C), hemorragia vaginal, epistaxe, dor lombar e em membros inferiores. Recebeu transfusão sangüínea, tendo alta hospitalar com hipótese diagnóstica de "reumatismo", usando prednisona oral e analgésicos. Quatro meses após, voltou a apresentar epistaxe e hemorragia vaginal. Ao exame físico apresentava-se afebril, com adenomegalias cervicais e supraclaviculares à esquerda, petéquias em membros inferiores e sem hepatoesplenomegalia. O hemograma mostrava hematócrito de 27%, hemoglobina 9,2 g/dl, leucograma com 1800 leucócitos/mm³ e 58000 plaquetas/mm³. O medulograma revelou presença de grande número de blastos, compatível com leucemia mielocítica aguda (LMA-M2). Recebeu tratamento de indução de remissão para LMA de acordo com o protocolo BFM-78, que inclui prednisona, 6-mercaptopurina, vincristina, doxorubicina e citosina-arabinosídeo [1].

O programa de tratamento foi interrompido no 16º dia em virtude do resultado da biópsia de linfonodo cervical ser sugestiva de neuroblastoma, sendo então a paciente encaminhada ao Serviço de Oncologia do HCPA. No estudo imunohistoquímico, as células neoplásicas presentes no linfonodo e na medula óssea foram positivas para enolase neurônio-específica (NSE) (Figuras 1 e 2) e negativas para antígeno comum leucocitário (LCA). A dosagem de ácido vanilmandélico (VMA) em urina de 24 h por método colorimétrico [2] foi de 17,6 mg/24 h (valores normais para adolescentes: 1-3 mg/24 h).

Foram realizados exames tomográficos de tórax e abdômen, os quais não demonstraram presença de anormalidades. A tomografia computadorizada (TC) cervical revelou presença de massa de partes moles em região cervical anterior esquerda, medindo 1,5 cm de diâmetro, e edema dos tecidos adjacentes. Cintilografia óssea mostrou áreas hipercaptantes no 3º e 8º arcos costais à direita e nos 9º e 10º à esquerda. Em junho de 1990, paciente foi submetida a protocolo de quimioterapia para neuroblastoma [3], que consistiu no uso de etoposídeo (VP-16), cisplatina, vincristina e

¹Médico Estagiário do Serviço de Oncologia; ²Médico Oncologista Pediátrico; ³Médico Radiologista; ⁴Professor Adjunto do Departamento de Patologia; ⁵Professor Adjunto do Departamento de Pediatria. Endereço do autor para correspondência: Algemir Lunardi Brunetto - Serviço de Oncologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP: 91250 - Porto Alegre - RS.

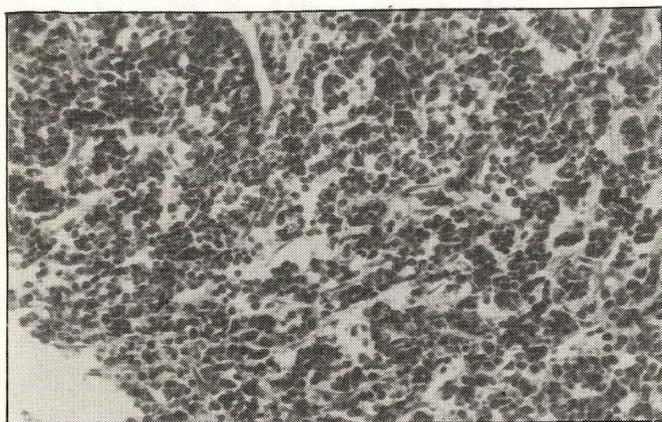


Figura 1. Estesioneuroblastoma - Enolase neurônio-específica (NSE) (20x; imunoperoxidase - sistema ABC). Notar a positividade intensa apresentada pelas células tumorais.

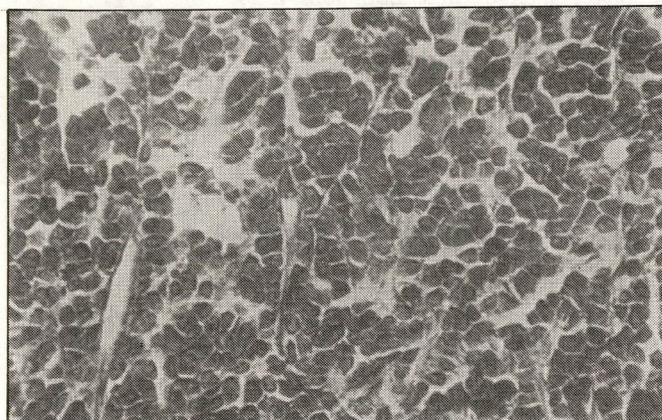


Figura 2. Estesioneuroblastoma - Enolase neurônio-específica (NSE) (60x; imunoperoxidase-sistema ABC). Observa-se neoplasia constituída por células pequenas arredondadas, entremeadas por feixes fibrovasculares.

ciclofosfamida, administrados a intervalos de 2-3 semanas. Após o primeiro ciclo, ocorreu regressão completa da massa cervical e melhora clínica significativa.

Em agosto de 1990, iniciou com escotomas bilaterais, sendo na fundoscopia identificado infiltrado branco bilateral com hemorragias a nível da papila óptica, provocando deslocamento de vasos adjacentes. A TC de crânio mostrou lesão de partes moles na porção pósterio-superior esquerda da nasofaringe, de margens imprecisas, que provocava obstrução da fossa de Rosenmüller e do seio parafaríngeo à esquerda com destruição parcial das lâminas pterigóides do mesmo lado. A massa estendia-se superiormente através do forame jugular, atingindo a fossa média junto ao seio cavernoso (Figura 3). Notava-se também solução de continuidade da parede lateral do seio esfenoidal, apresentando em seu interior estrutura de densidade de partes moles semelhante à lesão, que também invadia lobo temporal deste lado. As órbitas mostravam pre-

sença de pequenas estruturas em sua parede posterior, junto aos nervos ópticos. Os ossos do crânio apresentavam múltiplas lesões osteolíticas, inclusive com infiltração e espessamento epidural junto às áreas de maior destruição óssea (Figura 4). A região cribriforme e a cavidade nasal encontravam-se livres de lesão (Figura 5).

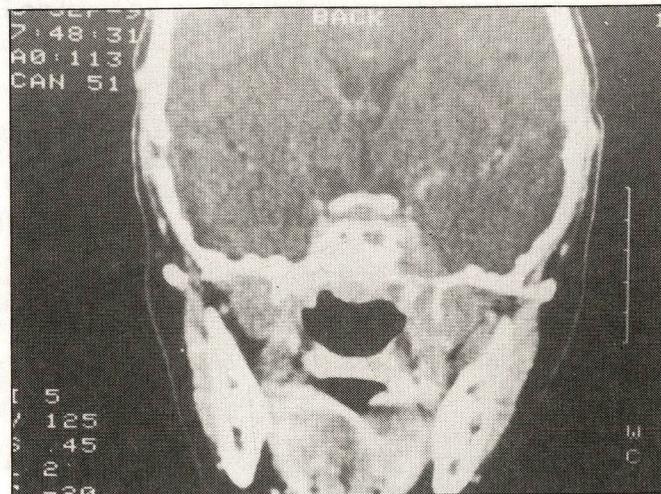


Figura 3 - (Scan 51) - Lesões osteolíticas múltiplas na base e calota cranianas. Lesão expansiva tumoral no recesso lateral esquerdo da nasofaringe. Destruição parcial das lâminas pterigóides, associada à projeção cranial da lesão para a fossa média craniana, localizada próximo ao seio cavernoso.

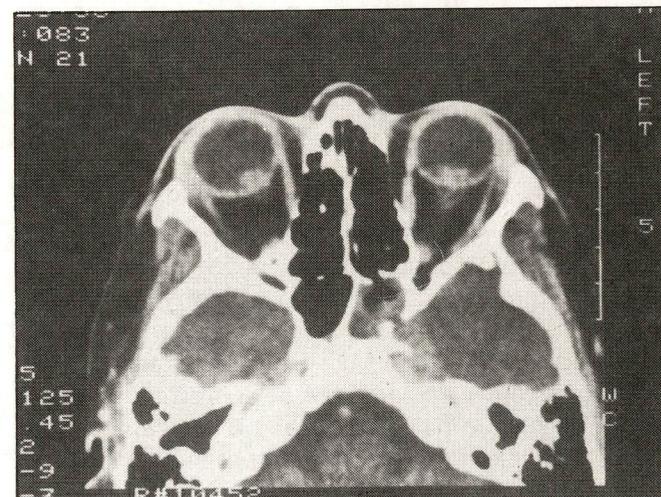


Figura 4 - (Scan 21) - Lesões metastáticas na parede posterior dos globos oculares. Lesão tumoral junto ao seio cavernoso esquerdo, com impregnação de contraste. Destruição parcial da parede lateral do seio esfenoidal, que apresenta-se parcialmente ocupado por tecido de densidade de partes moles.

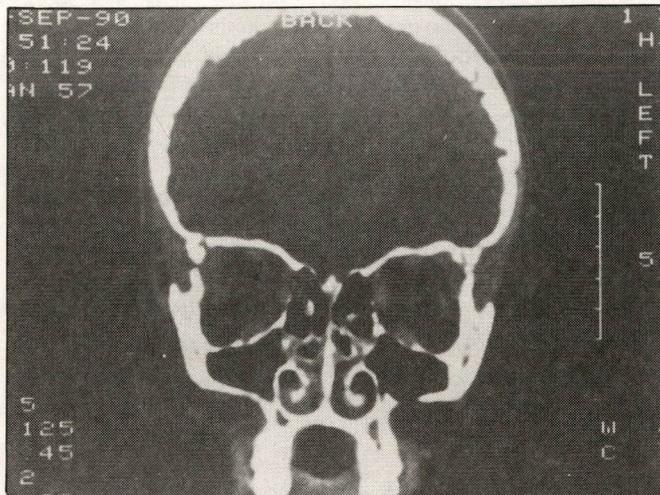


Figura 5 - (Scan 57) - Corte tomográfico que demonstra as fossas nasais sem evidência de lesão tumoral. Vêem-se também metástases osteolíticas múltiplas em ossos cranianos.

Ocorreu perda bilateral progressiva da visão, instalando-se amaurose completa em setembro de 1990, acompanhada de cefaléia global persistente. O exame neurológico mostrou reflexos miotáticos profundos diminuídos em membros superiores e ausentes nos inferiores. Decidiu-se pela suspensão do tratamento quimioterápico, sendo a paciente submetida a tratamento radioterápico de crânio com objetivo de alívio sintomático. Em maio de 1991 a paciente foi a óbito.

2. Revisão da literatura

O estesioneuroblastoma (ENB), também chamado neuroblastoma olfatório, é um tumor maligno raro do epitélio olfatório [4-13]. Origina-se nas áreas recobertas pelo mesmo, usualmente presente na região cribriforme, no terço superior do septo nasal, ao longo do corneto superior e em pequenas ilhas dispersas pelas células etmoidais e mucosa nasal [6, 10]. Desde os dois primeiros casos descritos por Berger em 1924 [16], na literatura existem aproximadamente 250 casos de ENB relatados. Devido a sua raridade é um tumor difícil de ser estudado prospectivamente e, por esta razão, a maior parte das informações existentes na literatura são fundamentadas em estudos retrospectivos ou na análise de casos individuais.

Mesmo representando apenas 1 a 5% das neoplasias malignas da cavidade nasal, o ENB é freqüentemente confundido com outros tumores que também podem se originar neste local, tais como melanoma, linfomas não-Hodgkin, carcinomas indiferenciados e sarcomas. Lochrin [19] observou em sua série de sete pacientes com ENB que 5 dos mesmos tiveram diagnóstico prévio de rabiomiossarcoma, e somente após revisão histopatológica detalhada foi feito o diagnóstico de ENB.

Schwaab e cols. [25] descreveram 40 casos de ENB, e em 14 deles o diagnóstico definitivo só foi estabelecido tardiamente, geralmente por ocasião da recidiva tumoral. Por esta razão, o ENB foi denominado por Ogura e Schenck de "o grande impostor", lembrando a variabilidade de apresentações à microscopia óptica que este tumor pode assumir [15, 17].

2.1. Epidemiologia

Não parece haver diferença na incidência do ENB em relação a sexo ou origem étnica [6, 10, 18]. Embora dois terços dos ENB tenham sido diagnosticados em pacientes com idade entre 10 e 40 anos, este tumor pode ocorrer em qualquer faixa etária [15]. Na literatura, existe relato de uma criança com três anos de idade, bem como descrição de um paciente com 88 anos de idade portadores de ENB [5, 6]. Não existem evidências de fatores causais responsáveis pela gênese do ENB, embora exposição ao asbesto tenha sido descrita em dois pacientes [6].

2.2. Sinais e sintomas

Obstrução nasal unilateral e episódios de epistaxe são os sintomas mais freqüentes em pacientes com ENB, refletindo sua localização preferencial na cavidade nasal. Rinorréia acompanha freqüentemente os sintomas acima. Devido a sua capacidade invasiva local, o tumor pode estender-se medialmente para a outra cavidade nasal, lateralmente para o seio maxilar e/ou superiormente para os seios etmoidal, esfenoidal e/ou frontal, com posterior invasão da cavidade craniana. O envolvimento do seio maxilar pode simular quadro de sinusite.

Sintomas de anosmia completa sugerem comprometimento maciço da região cribriforme. O envolvimento esfenoidal e orbitário podem ocasionar oftalmoplegias, lacrimejamento excessivo, dor retrobulbar, proptose e borramento ou perda de visão. Cefaléia, náuseas, vômitos e sinais de meningismo podem estar associados ao envolvimento intracraniano. Freqüentemente, há comprometimento de linfonodos cervicais acompanhando a apresentação da neoplasia [5, 6, 12, 13, 16, 19].

No exame físico, a presença de massa indolor, de consistência variável, polipóide, que ocupa a porção superior da fossa nasal com história de epistaxe de repetição e obstrução nasal sugere a inclusão do ENB no diagnóstico diferencial [4, 5].

2.3. Achados histológicos

Seguindo a classificação proposta por Mendeloff [20] são descritos três tipos histopatológicos principais de tumores com origem no epitélio olfatório: estesioneurocitoma (tipo I de Mendeloff), estesioneuroepi-

telioma (tipo II de Mendeloff) e estesioneuroblastoma [4, 5, 15].

O estesioneurocitoma é caracterizado pela presença de cordões de arranjo monótono, formados por células pequenas redondas, com formação infreqüente de rosetas. O estesioneuroblastoma apresenta-se semelhante aos tumores da cadeia simpática e da supra-renal, com freqüente formação de rosetas e presença de neurofibrilas. O ENB representa uma variante menos diferenciada, com células uniformemente pequenas dotadas de núcleos arredondados, citoplasma escasso e pouco nítido. Entre as células, visualiza-se material fibrilar e espaços vasculares, podendo estar presentes rosetas e pseudorrosetas [5, 9, 12, 13].

No estudo imunohistoquímico, ACTH [21], enolase neurônio-específica (NSE) (Figuras 1 e 2), cromogranina, citoqueratina e neurofilamentos [22] podem ser identificados nas células neoplásicas. A imunohistoquímica é um elemento importante no diagnóstico diferencial de ENB com outras neoplasias com origem nesta localização quando se está diante de um tumor pouco diferenciado.

2.4. Achado tomográficos

O ENB comumente apresenta densidade próxima à dos tecidos moles nos filmes tomográficos, impregnando-se homogêneo após a infusão do meio de contraste [23, 24].

Calcificações são às vezes observadas mesmo em lesões pequenas e erosões com remodelamento das estruturas ósseas adjacentes podem ocorrer com o crescimento da lesão [23-26]. Localmente, pode apresentar-se invadindo seios paranasais, nasofaringe, palato, base do crânio e cérebro. O ENB não apresenta alterações específicas que permitam o diagnóstico radiológico de forma definitiva. O estudo tomográfico, no entanto, é importante pois a avaliação adequada da extensão do tumor para estadiamento, escolha do plano terapêutico e controle da evolução da lesão durante e após o tratamento [23, 24].

2.5. Padrões de disseminação

O ENB é habitualmente um tumor de baixa malignidade com curso lento e progressivo, e tendência para as recidivas locais [26, 27]. Entretanto, mostra-se particularmente mais agressivo em pacientes jovens [19]. Os padrões de metastatização encontram-se ilustrados na Tabela 1. O risco de metastatização varia entre 10 e 40% [5]. Olsen et al. observou desenvolvimento de metástases em um percentual alto (62%) de pacientes com ENB, achado atribuído ao longo período de 20 anos de seguimento [6].

Outro aspecto importante é a diferença entre o comportamento do ENB e o neuroblastoma, apesar de

Tabela 1. Distribuição dos sítios principais de metastatização do ENB de acordo com as séries mais significativas da literatura.

Autor	Sítios de metástases			
	Elkon	Olsen	O'Connor	Schwaab
Nº (casos)	97	21	15	40
Linfonodo	8 (8,2%)	10 (48%)	2 (15%)	7 (17,5%)
Ossos	4 (4,1%)	3 (14%)	1 (6,6%)	6 (15%)
Pulmão	4 (4,1%)	3 (14%)	-	2 (5%)
Pele	-	4 (19%)	-	3 (7,5%)
Parótida	-	4 (19%)	-	-
Fígado	-	1 (5%)	1 (6,6%)	1 (1,5%)
M. espinhal	1 (1%)	2 (10%)	-	-
G. ocular	-	1 (5%)	-	-
N/%	17/17,5%	13/62%	4/27%	10/25%

ambos terem origem celular próxima (neuroectodérmica). O ENB afeta principalmente pessoas entre a segunda e quarta décadas de vida, ao contrário de neuroblastoma, que predomina em crianças menores de cinco anos de idade [5]. Os níveis urinários de ácido vanilmandélico e ácido homovanílico raramente encontram-se alterados em pacientes com ENB e, ao contrário, estão freqüentemente elevados em pacientes com neuroblastoma [25].

2.6. Diagnóstico e estadiamento

A investigação de paciente com suspeita de ENB deve incluir exame das cavidades nasais, estudo radiográfico de crânio e seios paranasais (R-X, TC, RMI) e análise histopatológica de tecido tumoral. As técnicas de imunohistoquímica e microscopia eletrônica oferecem informações importantes para confirmação nos casos de dúvida em relação ao diagnóstico histológico. Para o estadiamento clínico do estesioneuroblastoma usa-se em geral a classificação de Kadish, a qual se baseia na localização anatômica do tumor (Tabela 2).

2.7. Tratamento e prognóstico

A maioria dos pacientes com ENB são tratados com cirurgia associada ou não à radioterapia (RT); no entanto, mais recentemente, têm sido descritos relatos com resultados favoráveis com o uso de quimioterapia sistêmica (QT) [7] e transplante de medula óssea [27].

A escolha da abordagem cirúrgica é orientada pela localização e sítio de origem do tumor primário [25]. Dentre as técnicas rinológicas/craniofaciais utilizadas, a rintonomia lateral parece ser mais adequada para tumores limitados à cavidade nasal, enquanto para le-

Tabela 2. Estadiamento do ENB de acordo com a classificação de Kadish [9].

Estadiamento clínico	
A -	Doença confinada à cavidade nasal
B -	Doença confinada à cavidade nasal e um ou mais seios paranasais
C -	Doença que se estende além da cavidade nasal ou seios paranasais; inclui o envolvimento da órbita, base do crânio ou cavidade craniana, linfonodos cervicais ou metástases à distância

sões mais extensas a combinação desta modalidade com a neurocirurgia é necessária [6, 8, 25]. A cirurgia deve sempre visar a ressecção mais ampla possível da lesão, para diminuir os riscos de recidiva local [7].

A RT pode ser utilizada como complemento do tratamento cirúrgico caso haja doença residual macro/microscópica ou no tratamento de casos inoperáveis. As doses variam entre 3.000 e 6.000 cGy [6, 8].

A QT tem sido utilizada como modalidade de tratamento para pacientes com ENB inoperável com o objetivo de reduzir o volume tumoral, permitindo a ressecção cirúrgica [8]. Em pacientes com doença metastática disseminada a QT pode ser utilizada com finalidade paliativa ou para aumentar o período de sobrevida [6, 7, 27]. Em virtude das semelhanças entre o ENB e o neuroblastoma, existe uma tendência em se usar para os pacientes com ENB programas de tratamento semelhantes aos utilizados para neuroblastoma.

No presente, as principais drogas citotóxicas com atividade em neuroblastoma incluem vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, etoposide (VP-16) e cisplatina [28]. Quando usadas em combinação, produzem respostas entre 50 e 80% [29].

O tamanho do tumor primário e a presença de invasão intracraniana parecem ser fatores importantes do ponto de vista prognóstico [7, 25]. A sobrevida dos pacientes com ENB está diretamente relacionada ao estágio da doença. Elkon et al. [4] revistaram 13 publicações que incluíam 97 pacientes tratados para ENB e observou que, de 24 pacientes em estágio A, 75% deles estavam vivos após cinco anos; dos 33 pacientes em estágio B, 60% sobreviveram cinco anos, o mesmo acontecendo com 41% de 22 pacientes em estágio C. Olsen et al. [6] revisou 21 pacientes tratados na Mayo Clinic entre 1960 e 1980, com "follow-up" de cinco anos ou mais. Onze pacientes encontravam-se vivos após este período, quatro dos quais não apresentavam recidiva local ou metastática. Em outra série de 31 pacientes tratados no Sloan-Kettering Cancer Center entre 1949 e 1975, O'Connor et al. [8] observaram que a sobrevida de cinco anos foi de 83% para cinco pacientes em estágio A, 33% para seis pacientes em estágio

B e de 45% para 19 pacientes em estágio C. Entretanto, dos 16 pacientes vivos de toda série, apenas dois encontravam-se sem evidência de doença. Shah et al. [10] estudou 31 pacientes com ENB, seis em estágio A, seis em estágio B e 19 em estágio C, e encontrou cinco (83%) em estágio A vivos após cinco anos; dois (33%) dos pacientes em estágio B também estavam vivos após cinco anos e nos pacientes em estágio C, nove (45%) permaneciam vivos cinco anos após o tratamento.

O comprometimento dos linfonodos cervicais também está associado a pior prognóstico [4, 15, 25]. O grau de diferenciação tumoral e subtipos histológicos não parecem ter influência prognóstica no curso do ENB [5, 19, 25].

É interessante observar que o conceito de sobrevida em cinco anos para ENB parece não ser muito adequado; mesmo nos pacientes com remissão completa, nos quais não havia evidência de doença residual após a cirurgia, este tumor costuma recidivar e enviar metástases tardiamente. Deve-se levar em consideração que a possibilidade da presença de doença residual microscópica é grande nos pacientes com ENB, pois nos sítios onde ocorre a ressecção com margens livres amplas é muito difícil [5, 15, 19]. O que foi dito torna mandatório o acompanhamento destes pacientes por toda vida.

3. Comentário

Existem relatos prévios de apenas cinco casos de ENB com sítio primário provável em nasofaringe. King [11], em 1959, foi o primeiro a descrever um caso de paciente de 14 anos de idade de sexo não citado, o qual apresentou história de obstrução nasal secundária a uma massa na parede posterior da nasofaringe e adenopatia cervical; a biópsia foi sugestiva de estesioneurocitoma. Infelizmente, o artigo não continha descrição histopatológica ou fotomicrografias. Schwaab e cols. [25] revisaram 40 casos de ENB diagnosticados no Institut Gustave-Roussy entre 1956 e 1987. Em três casos, o sítio primário era descrito como sendo nasofaringe, não havendo, entretanto, documentação adicional sobre os achados radiológicos e histopatologia. Obermann e Rice [15] revisaram sete casos de ENB diagnosticados no Departamento de Patologia da Universidade de Michigan no período entre 1945 e 1975; um paciente do sexo feminino de 72 anos de idade apresentava lesão em nasofaringe; mas os achados radiológicos eram sugestivos de que o tumor primário tivesse origem em seio etmoidal com invasão secundária da nasofaringe.

A nosso ver, o caso descrito no presente relato é o primeiro no qual existe comprovação histológica e evidência radiológica de que o sítio primário foi a nasofaringe, com ausência de comprometimento da cavidade nasal. Embora a presença de anormalidade

radiológica no seio etmoidal tivesse densidade semelhante à do tumor, o mais provável é que a mesma fosse secundária à presença de secreção; não foi possível obter-se comprovação histológica deste achado.

A paciente foi inicialmente tratada em outra instituição para LMA. Os achados da biópsia de linfonodo cervical, entretanto, indicavam tratar-se de tumor não-hematológico, provavelmente de origem neuroectodérmica. A positividade para NSE pela técnica de imunoperoxidase estabeleceu o diagnóstico provável de neuroblastoma, sem evidência de sítio do tumor primário. A investigação subsequente revelou a presença de lesão neoplásica na nasofaringe, linfonodos cervicais, sistema nervoso central (SNC) e medula óssea. Não existe documentação suficiente para se afirmar que a lesão inicial tenha se originado no nasofaringe e com posterior envolvimento de linfonodos, metástases para SNC e medula óssea. Entretanto, a ausência de lesão em outros sítios e a evolução clínica [6, 12, 19] sugerem fortemente que a doença tenha se originado no nasofaringe.

O envolvimento de medula óssea no ENB não é comum; no presente caso, houve presença de tal envolvimento de forma disseminada, fato já descrito anteriormente na literatura [15].

Embora o achado de VMA urinário não seja comum em ENB localizado, os níveis encontrados no presente caso podem ser relacionados ao fato de que, no momento do diagnóstico, já havia presença de doença disseminada.

Existe semelhança estrutural, bioquímica e histoquímica entre ENB e o neuroblastoma com origem nas supra-renais e cadeia simpática. Parece lógico, portanto, se concluir que o ENB tenha origem na crista neural [5]. Por esta razão, existe sugestão de que estes tumores tenham uma sensibilidade semelhante à quimioterapia [7]. Embora a paciente tenha sido submetida a protocolo para neuroblastoma (ABC) [3] com boa resposta inicial, ocorreu rápida progressão da doença. Tal fato, somado a observações da literatura de que o ENB em pacientes jovens tem comportamento mais agressivo [19], pode ser um indicativo de que existem subgrupos de pacientes que necessitam de tratamento quimioterápico mais agressivo. Infelizmente esta resposta só pode ser obtida através de estudo randomizado prospectivo, o que se torna impraticável em relação ao ENB devido à sua raridade.

Summary

The esthesioneuroblastoma (olfactory neuroblastoma) is a rare tumor of olfactory epithelium. The clinical behaviour is marked by a slow growth and the tendency to recur locally. In this paper we present a case report of a 13-year-old girl with esthesioneuroblastoma, in which the main aspects are

the unusual site of primary tumor (nasopharynx), an aggressive clinical behaviour, and the diagnostic challenge imposed by tumor histology. Our objective is take a look at this uncommon malignant neoplasm and discuss the most important clinical, pathologic, and radiologic aspects based in current literature review.

Key words: *esthesioneuroblastoma; childhood cancers; neuroectodermal tumors*

Referências bibliográficas

1. HENZE G, LANGERMANN HJ, FENGLER R et al. Acute myeloblastic leukemia therapy study BFM-70/81 in children and adolescents: Intensified reinduction therapy for patients with different risk for relapse. *Klin Padiatr* 1982; 195: 195-203.
2. PISANO J, RICHARD C, ABRAHAM D. Determination of 13-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. *Clin Chim Acta* 1962; 285-291.
3. PEARSON ADJ, CRAFT AW. Ultra-high dose induction regimen for disseminated neuroblastoma. *Proc Int Soc Paed Oncol* 1988; 112.
4. ELKONDE, HIGHTOWER SI, LIM ML et al. Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 1979; 44: 1087-1094.
5. CHAUDHRY AP, HAAR JG, KOULA, NICKERSON PA. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma): A light and ultrastructural one of two cases. *Cancer* 1979; 44: 564-579.
6. OLSEN KD, DESANTO LW. Olfactory neuroblastoma. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 797-802.
7. GOLDSWEIG HG, SUNDARESAN N. Chemotherapy of recurrent esthesioneuroblastoma. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 139-143.
8. O'CONNOR TA, MCLEAN P, JUILLARD GJF et al. Olfactory neuroblastoma. *Cancer* 1989; 63: 2426-2428.
9. KADISH S, GOODMAN M, WANG CC. Olfactory neuroblastoma: A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976; 37: 1571-1576.
10. SHAH JP, FEGHALI JF. Esthesioneuroblastoma. *Am J Surg* 1981; 142: 456-458.
11. KING JT. Olfactory neurocytoma ("esthesioneuroépithéliome olfactif"): A case arising in the nasopharynx. *Arch Otolaryngol* 1959; 69: 729.
12. SCHOCHET SS, PETERS B, O'NEAL J et al. Intracranial esthesioneuroblastoma. A light and electron microscopic study. *Acta Neuropath (Berl.)* 1975; 31: 181.
13. HAMILTON AN, RUBINSTEIN LJ, POOLE GJ. Primary intracranial esthesioneuroblastoma. *J Neurosurg* 1973; 38: 548.
14. CASTRO L, DE LA PAVA S, WEBSTER JH. Esthesioneuroblastoma: A report of 7 cases. *Am J Roentgenol* 1969; 105: 7.
15. Oberman HA, Rice DH. Olfactory neuroblastoma: A clinicopathologic study. *Cancer* 1976; 2494.
16. BERGER L, LUCG, RICHARD D. L'esthésioneuroépithéliome olfactif. *Bull Assoc Franc Etude Cancer* 1924; 13: 410-421.
17. OGURA JH, SCHENCK NL. Unusual nasal tumors: Problems in diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 1973; 6: 813-837.
18. FRANKLIN D, MILLER RH, KIM BLOOM MG et al. Esthesioneuroblastoma metastatic to the trachea. *Head Neck Surg* 1987; 10: 102-106.
19. LOCHRIN C. Esthesioneuroblastoma. *Med Ped Oncol* 1989; 17: 433-438.
20. MENDELOFF J. The olfactory neuroepithelial tumors: A review of the literature and report of six additional cases. *Cancer* 1957; 10: 944-956.
21. MICHEAU C. A new histochemical and biochemical approach to olfactory esthesioneuroblastoma: A nasal tumor of neural crest origin. *Cancer* 1977; 40: 314-318.
22. AXE S, KUHAJDA FP. Esthesioneuroblastoma: Intermediate

- filaments, neuroendocrine, and tissue-specific antigens. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 139-145.
23. HURSTRW, ERICKSONS, CAIL WS et al. Computed tomographic features of esthesioneuroblastoma. *Neuroradiology* 1989; 31: 253.
24. WOODHEAD P, LLOYD GA. Olfactory neuroblastoma: Imaging by magnetic resonance, CT and conventional techniques. *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 387.
25. SCHWAAB G, MICHEAU C, PACHECO L et al. Olfactory esthesioneuroblastoma: A report of 40 cases. *Laryngoscope* 1988; 98: 872-876.
26. FAHLBUSH R, NEUBAUER U, WIGAND M et al. Neuro-rhinological treatment of esthesioneuroblastoma. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 100: 93-100.
27. STEWART FM, LAZARUS HM, LEVINE PA et al. High-dose chemotherapy and autologous marrow transplantation for esthesioneuroblastoma and sinonasal indifferiated carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 217-221.
28. HAYES FA, SMITH EI. Neuroblastoma. In Pizzo PA, Poplack DG (eds.): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 1st Edition, Philadelphia, JB Lippincott 1989: 607-622.
29. EVANS AE (ed.). *Advances in Neuroblastoma Research*, Alan R. Liss, New York, 1984.