

Korszerű szemléletmód az orrmelléküreg-daganatok kezelésében – áttekintő közlemény

Buczko Emma dr., Benedek Tamás dr., Szanyi István dr., Marosvölgyi György dr., Zsiros Anna dr., Piski Zsolt dr.

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, KLINIKAI KÖZPONT, FÜL-ORR-GÉGÉSZETI ÉS FEJ-NYAKSEBÉSZETI KLINIKA, PÉCS

ÖSSZEFOGLALÓ

Az orrmelléküregi tumorok ritka, heterogén fej-nyaki malignitások, amelyek diagnosztikája és kezelése jelentős kihívást jelent a fej-nyak onkológiában. Jelen áttekintő közlemény célja a négy leggyakrabban előforduló szövettani típus (intesztinális típusú adenokarcinóma, laphámkarcinóma, esthesioneuroblastoma, adenoid cisztikus karcinóma) rövid bemutatásán túl az orrmelléküregi tumorok korszerű sebészeti és onkológiai terápiás lehetőségeinek összefoglalása. Különös figyelmet kap a molekuláris biológiai háttér és a célzott terápiák szerepe. A tanulmány 2016–2025 között megjelent tudományos közlemények feldolgozásán alapul, PubMed, ScienceDirect és Semantic Scholar adatbázisok felhasználásával. Az orrmelléküregi daganatok kezelése az elmúlt években jelentős szemléletváltáson ment keresztül, amelyben az endoszkópos, minimálisan invazív sebészeti megoldások mellett egyre nagyobb szerepet töltenek be a korszerű onkológiai terápiák. Az utóbbi években megjelent közlemények kiemelték a molekuláris eltérések, pl. a TP53 és számos jelátviteli útvonal-prognosztikai és prediktív jelentőségét. Emellett egyre nagyobb szerepet kap az immunterápia, célzott biológiai kezelések, valamint proton- és nehézion-besugárzás.

KULCSSZAVAK

CÉLZOTT TERÁPIA, ENDOSZKÓPOS SEBÉSZET, FEJ-NYAKI ONKOLÓGIA, MOLEKULÁRIS BIOMARKEREK, ORRMELLÉKÜREGI DAGANATOK

Modern Approaches to the Management of Paranasal Sinus Tumors: A Review Article

SUMMARY

Sinonasal tumors are rare, heterogeneous head and neck malignancies, the diagnosis and treatment of which pose a significant challenge in head and neck oncology. The aim of this review is to briefly present the four most common histological types (intestinal adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, esthesioneuroblastoma, adenoid cystic carcinoma) and to summarize the modern surgical and oncological therapeutic options for paranasal sinus tumors, with particular attention to molecular biological and targeted therapies. The study is based on the processing of literature published between 2016–2025, using the PubMed, ScienceDirect and Semantic Scholar databases.

The treatment of paranasal sinus tumors has undergone a significant change in approach in recent years, in which modern oncology therapies are gaining an increasing role in addition to endoscopic, minimally invasive surgical solutions. In recent years, publications have highlighted the prognostic and predictive significance of molecular abnormalities, such as TP53 and several signaling pathways. In addition, immunotherapy, targeted biological treatments, and proton and heavy ion irradiation are gaining increasing importance.

KEYWORDS

ENDOSCOPIC SURGERY, HEAD AND NECK ONCOLOGY, MOLECULAR BIOMARKERS, SINONASAL TUMORS, TARGETED THERAPY

Bevezetés

Az orrmelléküregi tumorok a fej-nyaki daganatok mindössze 3-5%-át és az összes tumoros megbetegedések 0,2-0,8%-át teszik ki. Az új esetek száma alig 0,5/100 000 fő évente (1). A betegség a kiindulási helytől függően akár sokáig tünetmentes is lehet, de sajnos gyakran a kiterjedt daganatok is csak olyan általános tüneteket okoznak, amelyek nem feltétlenül kényszerítik orvoshoz a beteget. Fel kell, hogy keltse a vizsgáló figyelmét, ha a beteg panaszai – az orrdugulás, orrfolyás, orrvérzés – következetesen egy oldalon jelentkeznek. A szemmozgás-zavarok, látásromlás, agyidegtünetek, epifora és az arcbőr vagy a szájüregi nyálkahártya tumoros beszűrt-sége már igen kiterjedt betegséget jeleznek. A diagnosztikus lépések közül nem hiányozhat az endoszkópos vizsgálat szövettani mintavétellel, valamint a CT- és MR-vizsgálatok együttes értékelése.

Az orrmelléküregi tumorok szövettani eredete rendkívül változatos lehet. A szövettani típus és a molekuláris biológiai háttér ismerete döntő szerepet játszik a kezelési stratégia kialakításában. Ugyanakkor egy korszerű ismeretekkel rendelkező, tapasztalt szakember munkáját is jelentősen nehezíti több olyan tényező, amely a sinonasalis daganatok kezelését befolyásolja (2).

- Az alacsony esetszám miatt még magas progresszivitási szintű centrumokban is nehezen épül fel a kellő mennyiségű tapasztalat e kórképekkel kapcsolatban.
- A diagnosztikus szakmák (radiológia, patológia) leletei az előbbi okokból kifolyólag esetenként pontatlanok lehetnek, hiszen alig akad a témában igazán jártas szakember. Különösen igaz ez a komplex kihívást jelentő szövettani elemzésre, molekuláris biológiai háttér feltérképezésére.
- Összetett, nehezen elsajátítható, kiemelkedő endoszkópos tréninget igénylő eljárások során képzelhető csak el a legtöbb esetben az ablasztikus tumorresektió.
- Az onkológia jelenkori sikertörténete, azaz a célzott, szisztémás kezelések csaknem mindegyike off-label kezelésként végezhető, hiszen a ritka betegségekre eddig jellemzően nem dolgoztak ki klinikai vizsgálatokat.

A fentiek miatt a legtöbb betegnél nehéz meghatározni az ideális kezelési stratégiát és a betegség várható kimenetelét is. Néhány

Levelezési cím: Dr. Buczko Emma
7633 Pécs, Lotz Károly utca 14/A
E-mail: buczko.emma@pte.hu

évtizede még a transfacialis, craniofacialis behatolások voltak az elterjedt műtéti megoldások ezen tumorok kezelésében. Ezek a műtétek azonban magas morbiditással jártak és az arcon, fejen vezetett nagy metszések esztétikailag sem voltak szerencsések. Bizonyos esetekben, például az arcbőr, a szemüreg, a homloküreg vagy a szájüreg daganatos beszűrtsége ma is kizárja a tisztán orrnyíláson keresztül történő beavatkozást, de napjainkban már a leggyakrabban endoszkópos műtéttel is kivitelezhető a tumor-eltávolítás. A sebészi kezelés így is nagy kihívást jelenthet, ám ennek ellenére jelentős műtéteknél újítás az utóbbi években nem született. Az endoszkópos beavatkozások és a kombinált feltárások indikációs köre és kivitelezésének mikéntje is jól meghatározott stratégiát követ a vezető centrumokban.

Előrelépést úgy tűnik, az onkológia hozhat a témában, olyan kezelési lehetőségek vizsgálatával, mint a neoadjuváns terápia, a foton- vagy nehézion-kezelés, illetve a biológiai terápia (3). A sinonasalis daganatok kezelésének jövője a molekuláris biológia prognosztikai és kemoszelekciós faktorjainak alkalmazása, valamint a különböző szisztémás terápia, modern radioterápiás technikák és a korszerű műtétek kombinációja lehet.

Anyag és módszer

Összegző tanulmányunkban 2016 és 2025 között megjelent publikációkat dolgoztunk fel az orrmelléküregi tumorok aktuális sebészeti és onkológiai kezelésének tárgykörében.

Az irodalmi áttekintést a PubMed, a ScienceDirect, valamint a Semantic Scholar platformokon, a következő kulcsszavakkal keresve végeztük: „sinonasal AND cancers/malignancy”, „skullbase AND cancers/malignancy”, „intestinal type adenocarcinoma”, „olfactory neuroblastoma”, „squamous cell carcinoma”.

Arra törekedtünk, hogy a négy leggyakrabban előforduló szövettani típus rövid, általános ismertetése mellett, bemutassuk a jelenleg alkalmazott terápia eljárásokat, valamint betekintést adjunk a jövő ígéretes onkológiai lehetőségeibe, ennek megfelelően szűrve a rendelkezésre álló absztraktokat (1. táblázat). Az eset és esetsorozat-ismertetéseket nem vizsgáltuk.

Eredmények, megbeszélés

Intesztinális típusú adenokarcinóma

Európában a leggyakrabban előforduló (27%) orrmelléküregi tumor az intestinális típusú adenokarcinóma (ITAC), amely főként a közös orrjáratokból vagy az etmoid rendszerből indul növekedésnek. 100 000/év incidenciával 0,26 esetben érinti a férfiakat, 0,04 esetben pedig a nőket. Az olyan irritatív és mutagén hatású

anyagok, mint a fapor vagy bőrcserző anyagok ezerszeres rizikót jelentenek a tumor kialakulásában.

Az ITAC kezelési stratégiáját személyre szabottan kell felállítani, a számos klinikai-patológiai tényező közül különösen a szövettani altípusokat figyelembe véve.

Egy Olaszországban végzett retrospektív analízis 440 ITAC-cal diagnosztizált és kezelt beteg adatait értékelte. A vizsgálat során kiemelt figyelmet fordítottak a prognosztikai faktorokra, köztük a T-stádiumra, a szövettani típusra, a szövettani altípusra, a differenciáltságra és a biomarkerekre. Ez alapján a legrosszabb kimenetellel számolhatunk a rosszul differenciált tubulo-papillaris és a pecsétgyűrű-sejtes, mucinózus szövettani altípusoknál. A vizsgálat azt is alátámasztotta, hogy a T-stádium csupán részben hozható összefüggésbe a prognózissal, és főként a tumor visszatérésének rizikóját befolyásolja (4).

Napjainkban az ITAC elsődleges kezelési módja a transnasalis endoszkópos reszekció, amelyet elülső koponyaalap-érintettség esetén transzkribriform koponyaalapi reszekcióval egészíthetünk ki.

Egy 2018-as tanulmány alátámasztja, hogy amennyiben a tumor kizárólag az egyik oldalra korlátozódik és preoperatív képalkotókon valamint a műtét során megállapítható, hogy az ellenoldali lamina cribrosat nem érinti, abban az esetben az egyoldali endoszkópos reszekció biztonsággal kivitelezhető (5).

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján az érintett reszekciós szél, előrehaladott stádium (pT3-pT4) és magas grádusú altípusok esetében ajánlott a kezelést radioterápiával kiegészíteni (4).

A legújabb tanulmányok az adjuváns onkológiai kezelés hatásosságát vizsgálják. Az új kezelési szemlélet az előrehaladott stádiumokban, a TP53 tumorszupresszor gén mutációs státuszát vagy a p53 fehérje funkcionális állapotát veszi alapul. Egy 2004-ben közzétett tanulmány eredményei szerint a vad, tehát jól működő TP53 esetben cisplatin, fluorouracil, leucovorin kezelés 83%-ban okozott klinikai remissziót, míg a sérült TP53 esetében 0%-os volt a klinikai remisszió (6).

Egy 2024-ben közzétett multicentrikus vizsgálat eredményei ezzel szemben azt mutatják, hogy a p53 funkcionális állapota az ITAC esetében sokkal inkább prediktív, mint prognosztikai értékű. Az, hogy a TP53 mutáció jelenléte nem feltétlenül jelenti a p53 fehérje inaktivációját, alátámasztja azt is, hogy további vizsgálatokra van szükség a p53 összetettségének megértéséhez. Érdekes jelenség továbbá a colorectalis karcinómához hasonlóan a „tumor budding” (=daganat bimbózás), amikor a daganatos sejtek rugyszerűen, egymástól ép területekkel elválasztva szűrnek be a környező szöveteket. Ez a jelenség negatív prognosztikai tényezőnek bizonyult, függetlenül a betegség stádiumától, és a kapott terápia típusától (7).

I. táblázat: Orrmelléküregi tumorok terápia lehetőségei

Szövettani típus	T1–T2	T3–T4	Szisztémás/új kezelések
Intesztinális típusú adenokarcinóma (ITAC)	Sebészi reszekció	Posztoperatív sugárterápia	Tp53/p53 funkcionális státusz szerinti kemoszelekció (vad TP53 → cisplatin, fluorouracil, leucovorin); személyre szabott kezelés
Laphámkarzinóma	Sebészi reszekció	Posztoperatív sugárterápia; neoadjuváns kemoterápia	PD-1/PD-L1 immunterápia (pl. pembrolizumab); indukciós kemoterápia + immunterápia
Esthesioneuroblastoma (olfactorius neuroblastoma)	Sebészi reszekció	Posztoperatív sugárterápia; Elektív nyaki disszekció mérlegelése már T2N0 esetben is	Sunitinib, everolimus, imatinib, MEK-gátlók (kobimetinib, trametinib); CDK4/6-gátló (palbociclib); Lutathera; PI3K/mTOR, TGF-β, IL-6-JAK-STAT3 és egyéb molekuláris célpontok
Adenoid cisztikus karcinóma (ACC)	Sebészi reszekció	Posztoperatív sugárterápia	Proton- és nehézion-sugárzás, NOTCH-1-gátlás (brontictuzumab)

Laphámkarzinóma

Az USA-ban a leggyakrabban előforduló (50-60%) orrmelléküregi tumor a laphámkarzinóma (LCC), amelynek predilekciós helye a sinus maxillaris és főként az 55 évnél idősebb férfiakat érinti. Rizikófaktorokként felmerült a bőrpör, króm, arzén, fémgőzök valamint a humán papillomavírus (HPV) és a dohányzás szerepe is. A terápiát tekintve, az eddig alkalmazott szemlélet a sebészi eltávolítást tekintette elsődleges megoldásnak, ami T2-nél kiterjedtebb tumorok esetében radioterápiával valósul meg.

A nehezen reszekálható tumoroknál egyre inkább előtérbe kerül a kiváló eredményeket adó neoadjuváns kemoterápia. Jó válasz esetén ugyanis teljes dózisu radiokemoterápiával folytatható a kezelés. Inoperábilis esetben és távoli metasztázis jelenlétekor szisztémás onkológiai kezelés alkalmazható. Az eddig meggyőző eredményeket mutató PD-1-antagonista kezelés a sinusalis laphámrákok esetében is hatékony lehet (8).

Jelenleg is folyamatban van egy olyan II. fázisú klinikai vizsgálat (I-NAPA), amely T2–T4 kiterjedésű daganatoknál vizsgálja a PD-L1-antagonistát (pembrolizumab) és platinát tartalmazó indukciós terápia hatásosságát. Amennyiben a terápiára teljes vagy részleges válasz következik be, abban az esetben sugárterápiával folytatható a kezelés.

Esthesioneuroblastoma

A szaglóhamból kiinduló, ritka 0,04/100 000/év incidenciával jelentkező esthesioneuroblastoma, más néven olfaktorius neuroblastoma pontos kiváltó oka ismeretlen, ahogy a hajlamosító tényezői is. A szakirodalom alapján a betegek körülbelül 20%-a már áttéteket adó betegségben szenved a diagnózis felállításakor, de vannak olyan források, amelyek ennél sokkal magasabb, 48%-ot említenek (9). A ritka előfordulás miatt az esthesioneuroblastomára specifikus, egységesen elfogadott kezelési algoritmus egyelőre nem áll rendelkezésünkre. A lokális terjedést meghatározó Kadish–Morita és a szövettani jelenségeken alapuló Hyams-besorolás segít a kezelési stratégia felállításában (10, 11).

Utóbbi klasszifikáció szerint alacsony malignitású (low grade: Hyams I–II) és magas malignitású (high grade: Hyams III–IV) tumorokat különböztethetünk meg.

Kíváncsún volna a két rendszer összekapcsolásával egy komplex prognosztikai és terápiás klasszifikáció létrehozása, e tekintetben az utóbbi években történtek próbálkozások (12).

Az eddigi tapasztalatok alapján, a tumor elsődleges kezelése a műtét, amelyet előrehaladottabb stádiumban sugárterápiával javasolt kiegészíteni. Az utóbbi években vált világossá, hogy igen magas a látens nyaki nyirokcsomóáttét rizikója, emiatt akár már T2N0 státusz esetén is mérlegelni kell a nyaki nyirokcsomók kezelését (13).

A szisztémás kemoterápia szerepe még nem teljesen tisztázott. Korai vizsgálatok szerint különböző citotoxikus szerek alkalmazása az esthesioneuroblastoma kezelésében kedvező lehet, akár már áttétes állapotban is. A jövőben várhatóan növekedni fog a biológiai terápiák szerepe az esthesioneuroblastoma esetében is, ezért rendkívül fontos a daganat pontos biológiai feltérképezése minden egyes betegnél.

Különböző esettanulmányokban a betegség stabilizálódását figyelték meg sunitinib, everolimus vagy imatinib alkalmazását követően. A PI3K (phosphatidylinositol-3-kináz) /mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátviteli útvonalak mellett a kutatások további mutációkat is azonosítottak, amelyek előre jelezhetik az érzékenységet bizonyos célzott kezelésekre, például MEK (mitogenactivated protein kináz) -gátlókra (kobimetinib, trametinib), valamint CDK4/6 (ciklin-dependens kináz 4/6) -gátlókra (palbociclib) (14-17).

A Lutathera egy, a neuroendokrin tumoroknál már alkalmazott eljárás is biztató eredményeket mutat. Ez az SSTR2 (szomatostatinreceptor-2) analóg, fehérjékhez kapcsolt 177 Lu radionuklid komplex bejut a sejtbe, és β -sugárzással ér el terápiás hatást (18).

Ezen kívül a TGF- β kötődés, az angiogenezis, az IL-2-STAT5, IL-6-JAK-STAT3 jelátviteli útvonalak és az IFN-alfa is hatásos célpontot jelenthetnek majd az onkológiai kezelésben (19).

Adenoid cisztikus karcinóma

Az eleinte lassan növvő, de agresszív, rossz prognózisú adenoid cisztikus karcinóma, a perineurális terjedése miatt sokszor kihívást jelent a fej-nyaksebészek számára, ám mai napig az elsődleges kezelési módot a radikális kimetszés jelenti.

Egyes vizsgálatok szerint a sebészi kimetszést követően még NOMO stádium esetében is, kivétel nélkül posztoperatív sugárterápiát kell alkalmazni a túlélési esély növelésére (20).

Más vizsgálatok ugyan nem támasztották alá a posztoperatív radioterápia pozitív hatását a túlélésben, azonban a tumor, lokális kontrolljában igen (21, 22).

Definitív sugárkezelés csakis lokálisan előrehaladott stádiumokban jöhet szóba, de az IMRT-kezelés hatékonysága igen alacsony. Feltehetőleg jobb eredmény várható proton- vagy nehézion-besugárzástól (23, 24).

Metasztázisok jelenlétekor, szisztémás onkológiai kezelés alkalmazható (25).

Ígéretesnek tűnik, hogy a tumoros sejtek NOTCH1-receptorához kötődő brontictuzumab gátolja a tumorsejtek proliferációját a szolid típusú adenoid cisztikus karcinómákban. Ezen túl több biológikumot is kipróbáltak, de átütő sikert ezidáig egyik sem ért el (26).

Következtetések

Az orrmelléküregi daganatok diagnosztikája és kezelése továbbra is komoly kihívást jelent a fej-nyaki onkológiában, elsősorban ritka előfordulásuk, heterogén szövettanuk és anatómiai lokalizációjuk miatt. Összességében elmondható, hogy az orrmelléküregi daganatok kezelése az elmúlt években jelentős szemléletváltáson ment keresztül, amelyben az endoszkópos, minimálisan invazív sebészeti megoldások mellett egyre jelentősebb szerepet töltenek be a korszerű onkológiai terápiák. Bár ezek a tumorok ritkák, biológiai viselkedésük rendkívül változatos, ezért kezelésük összetett, multidiszciplináris megközelítést, megfelelő diagnosztikai hátteret (CT, MR, molekuláris patológia) és nagy szakmai tapasztalatot igényel. A molekuláris biológiai háttér részletesebb megismerése lehetővé tette olyan biomarkerek és jelátviteli útvonalak azonosítását, amelyek prognosztikai jelentőségük mellett a személyre szabott kezelési stratégia kialakításában is meghatározóak lehetnek. Az előrehaladott, nehezen reszekálható tumorok kezelésében egyre nagyobb jelentőséget kap a neoadjuváns kemoterápia, a kombinált sugár-kemoterápia, valamint a célzott biológiai terápiák alkalmazása. Több tanulmány is alátámasztotta, hogy ezek a terápiák javítják a tumor lokális kontrollját és növelik a túlélést. A proton- és nehézion-besugárzás fejlődése szintén új lehetőség az orrmelléküregi tumorok kezelésében. Bár az eddigi eredmények számos esetben ígéretesek, további multicentrikus vizsgálatokra, molekuláris biológiai kutatásokra, prospektív klinikai tanulmányokra van szükség a terápiás lehetőségek hosszú távú eredményességének felmérésére és a klinikai alkalmazás optimalizálására.

Irodalom

- Castelnuovo P, Turri-Zanoni M, Battaglia P, Antognoni P, Bossi P, Locatelli D. Sinonasal Malignancies of Anterior Skull Base: Histology-driven Treatment Strategies. *Otolaryngol Clin North Am* 2016; 49: 183–200.
- Mester L, Nepp N. Sinonasalis tumorok kezelése, jelen és jövő. *Egészség Akadémia folyóirat* 2023; 15: 34–42.
- Turri-Zanoni M, Gravante G, Castelnuovo P. Molecular Biomarkers in Sinonasal Cancers: New Frontiers in Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep* 2022; 24: 55–67.
- Dallan I, Fiacchini G, Tricò D, Barucco M, Turri-Zanoni M, Ferrari M, et al. Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma: Multi-institutional retrospective analysis based on 440 patients with long-term follow-up. *Eur J Cancer* 2025; 226: 115623.
- Schreiber A, Ferrari M, Mattavelli D, Rampinelli V, Taboni S, Vural A, et al. Unilateral endoscopic resection with transnasal craniectomy for sinonasal intestinal-type adenocarcinoma: A bi-institutional case-control study on 54 patients. *Oral Oncol* 2018; 87: 89–96.
- Licitra L, Suardi S, Bossi P, Locati LD, Mariani L, Quattrone P, et al. Prediction of TP53 status for primary cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in ethmoid sinus intestinal-type adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4901–6.
- Puccio S, Azzarello G, Maffei V, Laurino L, Mairani E, Conte F, et al. Tumor Budding, p53, and DNA Mismatch Repair Markers in Sinonasal Intestinal-Type Adenocarcinoma: A Retrospective Study Supports the Adverse Prognostic Impact of Tumor Budding. *Cancers Basel* 2024; 16: 1895.
- Thawani R, Kim MS, Arastu A, Feng Z, West MT, Taflin NF, et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin* 2023; 73: 72–112.
- Youssef SJ, Farrell NF. Esthesioneuroblastoma: Management of the NO neck. *J Neurol Surg Rep* 2023; 84.
- Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993; 32: 706–14.
- Thompson LD. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol* 2009; 3: 252–9.
- Bell D, Saade R, Roberts D, Ow TJ, Kupferman M, DeMonte F, et al. Prognostic utility of Hyams histological grading and Kadish-Morita staging systems for esthesioneuroblastoma outcomes. *Head Neck Pathol* 2015; 9: 51–9.
- Fiani B, Quadri SA, Cathel A, Farooqui M, Ramachandran A, Siddiqi I, et al. Esthesioneuroblastoma: A Comprehensive Review of Diagnosis, Management, and Current Treatment Options. *World Neurosurg* 2019; 126: 194–211.
- Tosoni A, Di Nunno V, Gatto L, Corradi G, Bartolini S, Ranieri L, et al. Olfactory neuroblastoma: diagnosis, management, and current treatment options. *Front Oncol* 2023; 13: 1242453.
- Alotaibi HA, Priola SM, Bernat AL, Farrash F. Esthesioneuroblastoma: Summary of Single-center Experiences with Focus on Adjuvant Therapy and Overall Survival. *Cureus* 2019; 11: 4897.
- Schwartz JS, Palmer JN, Adappa ND. Contemporary management of esthesioneuroblastoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 24: 63–9.
- Gay LM, Kim S, Fedorchak K, Kundranda M, Odia Y, Nangia C, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Esthesioneuroblastoma Reveals Additional Treatment Options. *Oncologist* 2017; 22: 834–842.
- Kasi PM, Maige CL, Shahjehan F, Rodgers JM, Aloszka DL, Ritter A, et al. A Care Process Model to Deliver 177Lu-Dotatate Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Patients With Neuroendocrine Tumors. *Front Oncol* 2019; 8: 663.
- Romani C, Bignotti E, Mattavelli D, Bozzola A, Lorini L, Tomasoni M, et al. Gene Expression Profiling of Olfactory Neuroblastoma Helps Identify Prognostic Pathways and Define Potentially Therapeutic Targets. *Cancers Basel* 2021; 13: 2527.
- Tan M, Chen Y, Du T, Wang Q, Wu X, Wang X, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and definitive radiotherapy for non-metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck, a propensity score matching based on the SEER database. *Transl Cancer Res* 2024; 13: 6045–6056.
- Scarpa A, Viola P, Ralli M, Gioacchini FM, Salzano G, Di Stadio A, et al. Post-operative radiotherapy in adenoid cystic carcinoma of salivary glands versus surgery alone: what is the evidence about survival and local control? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2024; 281: 563–571.
- Dou S, Wang X, Xiao Y, Zhang L, Jiang W, Ye L, et al. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in postoperative high-risk adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A propensity score matched analysis. *Clin Transl Radiat Oncol* 2025; 53: 100945.
- Linton OR, Moore MG, Brigrance JS, Summerlin DJ, McDonald MW. Proton therapy for head and neck adenoid cystic carcinoma: initial clinical outcomes. *Head Neck* 2015; 37: 117–24.
- Castello A, Olivari L, Lopci E. Adenoid cystic carcinoma: focus on heavy ion therapy and molecular imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 8: 1–14.
- Kaki PC, Patel AM, Haleem A, Patel AR, Bahethi R, Wassef DW, et al. Adjuvant Radiotherapy in pT1-2N0M0 Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma. *Laryngoscope* 2025; 135: 3202–3212.
- Ferrarotto R, Mitani Y, McGrail DJ, Li K, Karpinets TV, Bell D, et al. Proteogenomic Analysis of Salivary Adenoid Cystic Carcinomas Defines Molecular Subtypes and Identifies Therapeutic Targets. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 852–864.