

Tumeur neuroendocrine de la cavité nasale (esthésioneuroblastome)

A propos d'un cas avec syndrome de Cushing paranéoplasique

M. REZNIK (1), J. MELON (2), M. LAMBRICHT (3), B. KASCHTEN (1), A. BECKERS (4).

(1) Laboratoire de Neuropathologie (Pr M. Reznik). (2) Service d'ORL (Pr J. Melon). (3) Service de radiothérapie (Pr J. Closon). (4) Laboratoire d'endocrinologie (Pr G. Hennen), Université de Liège, Liège, Belgique.

SUMMARY

Neuroendocrine tumor of the nasal cavity (esthesioneuroblastoma). Report on one case with paraneoplastic Cushing-like syndrome.

Presentation of a 48-y old woman who developed a neuroendocrine tumor of the nasal cavities. This lesion progressed rapidly despite an extensive resection and repeated chemotherapy. The patient refused radiotherapy. Before her death, 28 months later, she exhibited a paraneoplastic Cushing-like syndrome. At autopsy, restricted to the brain, there was a 5 cm diameter tumor invading the frontal area without alteration of the hypothalamus or the pituitary gland. Routine histology and

electron microscopy confirmed the neuroendocrine nature of the tumor. Immunohistochemistry revealed the tumor to be positive only for neurone specific enolase, negative for S-100 protein, neurofilament and ACTH. The pituitary gland was positive for most usual hormones (GH, PRL, TSH, LH, FSH) but only few cells were slightly positive for ACTH. Many Crooke cells were observed. These findings suggest that the tumor secreted an ACTH-like substance (not detected actually by immunochemistry) that stimulated the activity of the adrenal cortex but inhibited normal production of ACTH at the pituitary gland level.

RÉSUMÉ

Présentation d'une femme (48 ans) qui développe une tumeur neuroendocrine des cavités nasales. Celle-ci évolue rapidement malgré une exérèse chirurgicale et plusieurs cures de chimiothé-

rapie. Avant son décès, 28 mois plus tard, la patiente présente un important syndrome de Cushing paranéoplasique dont l'étiopathogénie est attribuée à la tumeur elle-même.

L'esthésioneuroblastome est une tumeur rare des cavités nasales puisque moins de 300 cas semblent avoir été publiés depuis son individualisation par Berger *et al.* en 1924 [2, 6, 9]. Considérée comme dérivant des structures olfactives, cette tumeur a été initialement reconnue sur la base de sa topographie, de ses caractères anatomo-pathologiques et de son évolution. Au fur et à mesure de la publication de nouvelles observations, leur cadre nosographique a été progressivement remanié pour aboutir au concept que, sous le même vocable, on désigne au moins deux types de tumeurs [15] :

— *des neuroblastomes* survenant plus fréquemment chez l'enfant ou les adultes jeunes et qui manifestent des poten-

tialités de grande malignité comme les neuroblastomes d'autres sites anatomiques ;

— *des tumeurs neuroendocrines* apparaissant chez des individus plus âgés, d'évolution plus lente et ayant des caractères morphologiques comparables aux tumeurs carcinoïdes.

A notre connaissance, aucune des tumeurs de cette localisation n'a été associée à un syndrome clinique hormonal ou paranéoplasique. Il nous a donc paru intéressant de rapporter l'observation anatomo-clinique d'une tumeur neuroendocrine des cavités nasales associée à un syndrome de Cushing paranéoplasique.

Histoire clinique

Mme B., née en 1933, ne présente rien de particulier dans ses antécédents, à l'exception d'une récente hystérectomie pour

fibrome. En décembre 1980, elle consulte pour une obstruction nasale droite avec épistaxis fréquentes. Un premier examen ORL met en évidence une masse charnue occupant l'étage moyen de la cavité nasale droite. Une biopsie limitée révèle une tumeur formée de petites cellules rondes, mononucléées, disposées en lobules et cordons irréguliers, positives par imprégnation argentique de Grimélius, suggérant ainsi une tumeur de type A.P.U.D.

Les explorations radiographiques et tomодensitométriques complémentaires montrent une large néoplasie centrée sur la région ethmoïdale droite, étendue à la cavité nasale, détruisant la paroi interne de l'orbite droite et pénétrant également le massif ethmoïdal gauche. Le bilan biologique standard découvre une légère anémie normochrome normocytaire. En janvier 1981, par voie externe latéronasale, on procède à l'évidement rhino-sinusal d'une tumeur qui apparaît envahir aussi la lame criblée et le plan antérieur du sphénoïde. L'examen anatomo-pathologique confirme l'aspect de la tumeur qui, à ce moment, est classée comme un esthésioneuroblastome (*fig. 1*). Compte tenu du psychisme très dépressif de la patiente qui refuse une radiothérapie pouvant avoir des effets défavorables sur les orbites, une chimiothérapie par méthotrexate (2 gr/IV/mois) est instaurée trois mois plus tard. Des examens endoscopiques répétés restent négatifs jusqu'en septembre 1982, époque à laquelle une biopsie de contrôle des deux petits bourgeons congestifs de la région ethmoïdale postérieure droite décèle la présence de nodules tumoraux. Cliniquement, on assiste à une augmentation rapide du volume de la tumeur qui, en décembre 1982, atteint 5 × 5 × 10 mm malgré deux nouvelles cures de chimiothérapie. En mai 1983, par la voie vestibulo-buccale (opération de Denker), on réalise l'exérèse d'une masse tumorale (10 × 25 × 30 mm) implantée au toit ethmoïdal. L'examen anatomo-pathologique confirme la récurrence d'une tumeur identique à celle décrite précédemment. La patiente refusant toujours une radiothérapie, des nouvelles cures de chimiothérapie sont entreprises en octobre 1983, février 1984, juillet 1984 et novembre 1984, mais celles-ci n'empêchent pas la croissance continue de la tumeur qui envahit l'espace endocrânien antérieur selon l'examen tomодensitométrique.

En mars 1985, la patiente est réhospitalisée dans un état délirant. Le tableau clinique évoque un syndrome de Cushing qui est confirmé par le bilan hormonal (*tableau I*) avec, notamment, un cortisol urinaire à 17 000 µg/24 h, une glycémie à 3 g/l (malgré l'administration de 40 U d'insuline par jour), une hypokaliémie à 2,4 mEq/l (malgré la perfusion de 12 grammes de potassium par 24 h). L'exploration radiologique suggère une augmentation de volume de la surrenale gauche. Une nouvelle biopsie de la tumeur nasale est effectuée pour examen complémentaire en microscopie électronique et étude immunocytochimique (voir plus loin).

Quatre jours après l'instauration d'un traitement par aminoglutéthimide, on constate une réduction du syndrome de Cushing biologique (*tableau I*) : le cortisol urinaire tombe à 250 µg/24 h, la glycémie se stabilise à 1,5 g/l (avec 20 U d'insuline par jour), la kaliémie remonte à 4,5 mEq/l (sans administration de potassium). Malgré l'évolution favorable du syndrome endocrinien, la patiente décède le 30 mars 1985. L'autopsie a dû être limitée à l'encéphale.

Examen neuropathologique

L'encéphale est prélevé deux heures après le décès. *Macroscopiquement*, l'étage antérieur de la base du crâne est occupé par une volumineuse tumeur polylobée qui émerge des cavités sinusales et pénètre dans la scissure interhémisphérique, sans atteindre le chiasma. Les bulbes olfactifs ne sont plus reconnaissables. L'hypophyse est morphologiquement normale. Des prélèvements de la tumeur et de l'hypophyse sont effectués immédiatement pour étude immunocytochimique et en microscopie électronique (voir plus loin). Après fixation formolée, le cerveau est sectionné en coupes vertico-frontales qui révèlent une tumeur unique, de 5 centimètres de diamètre environ, charnue, refoulant le tissu cérébral sans l'envahir (*fig. 2*). La corne ventriculaire frontale droite est refou-

TABLEAU I. — Bilan hormonal

Hormonal balance

		No	Mars 1985	4 jours après aminoglutéthimide
Sang	glycémie	1 g/l	3 g/l (avec 40 U. insuline)	1,5 g/l (avec 20 U. insuline)
	K ⁺	4,5 mEq/l	2,4 mEq/l (avec 12 g/j/IV)	4,5 mEq/l (sans perfusion)
	ACTH	< 100 pg/ml	> 1 000 pg/ml	
	Cortisol	60-240 µg/l	1 600 µg/l	
	Testostérone	0,13-1 µg/l	3,25 µg/l	
Urines	Cortisol	30-150 µg/24 h	17 000 µg/24 h	250 µg/24 h
	17 OH-Stéroïdes	1-5,6 mg/24 h	64,4 mg/24 h	
	17 céto-Stéroïdes	1,5-8 mg/24 h	74,7 mg/24 h	

lée et dilatée par compression du trou de Monro. La tumeur n'atteint pas la région hypothalamique.

Histologiquement, la tumeur est semblable aux biopsies précédentes, sans modification structurale significative depuis le premier examen, 4 ans auparavant. Elle est composée de cellules mononucléées arrondies, à noyau rond ou ovale, en position centrale. La chromatine est dispersée et le nucléole est de petite taille. Il n'y a pas de mitose, ni de monstruosité nucléaire. Le cytoplasme est modérément abondant, clair avec les colorations habituelles, mal délimité. Les cellules sont réunies en lobules ou en cordons irrégulièrement anastomosés, séparés par des septa fibreux richement vascularisés. On ne voit pas de disposition tubulaire, ni de rosette. Les flots tumoraux se dispersent dans un chorion oedematié par endroit, fibreux dans d'autres. Dans les prélèvements intranasaux, la tumeur s'infiltre jusqu'à la muqueuse formée d'une seule couche de cellules cylindriques. A l'étage cérébral, la tumeur est étroitement adhérente aux méninges mais ne pénètre pas dans le parenchyme cérébral. Des cellules tumorales contiennent de fins grains intracytoplasmiques se colorant au PAS ; l'imprégnation de Griméus révèle des petits grains argyrophiles dont l'abondance, plutôt modérée, varie d'une cellule à l'autre. On ne découvre pas d'axone, ni de structure fibrillaire argentaphile.

ÉTUDE IMMUNOCYTOCHIMIQUE

Les investigations immunocytochimiques en microscopie optique ont été réalisées simultanément sur des fragments enrobés à la paraffine et provenant des deux dernières biopsies ainsi que de la tumeur et de l'antéhypophyse prélevées lors de l'autopsie. On a testé la présence de la neurone spécifique éolase (NSE), la protéine S-100, les neurofilaments (NF), les filaments de kératine et différentes hormones hypophysaires (ACTH, GH, PRL, FSH, LH et FSH).

Au niveau de la tumeur, les cellules sont fortement positives pour la NSE (fig. 3), mais sont négatives pour la S-100, la NF et la kératine. La détection de la kératine est positive dans les cellules du revêtement épithélial. Le bilan hormonal est totalement négatif au niveau de la tumeur (fig. 4 et 5).

Au niveau de l'hypophyse, le plus grand nombre des cellules sont positives pour la GH (fig. 4) ainsi que pour la PRL, FSH et LH. Quelques rares cellules sont très faiblement positives pour l'ACTH, mais n'apparaissent pas à faible grossissement (fig. 5). On trouve également de nombreuses cellules de Crooke (fig. 6) caractérisées par leur large cytoplasme légèrement basophile et leur noyau excentrique.

EXAMEN EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

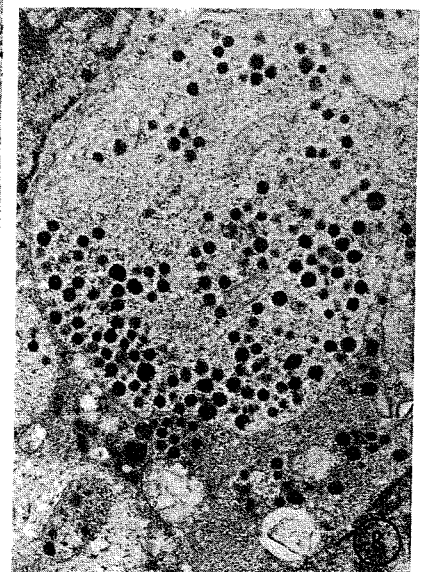
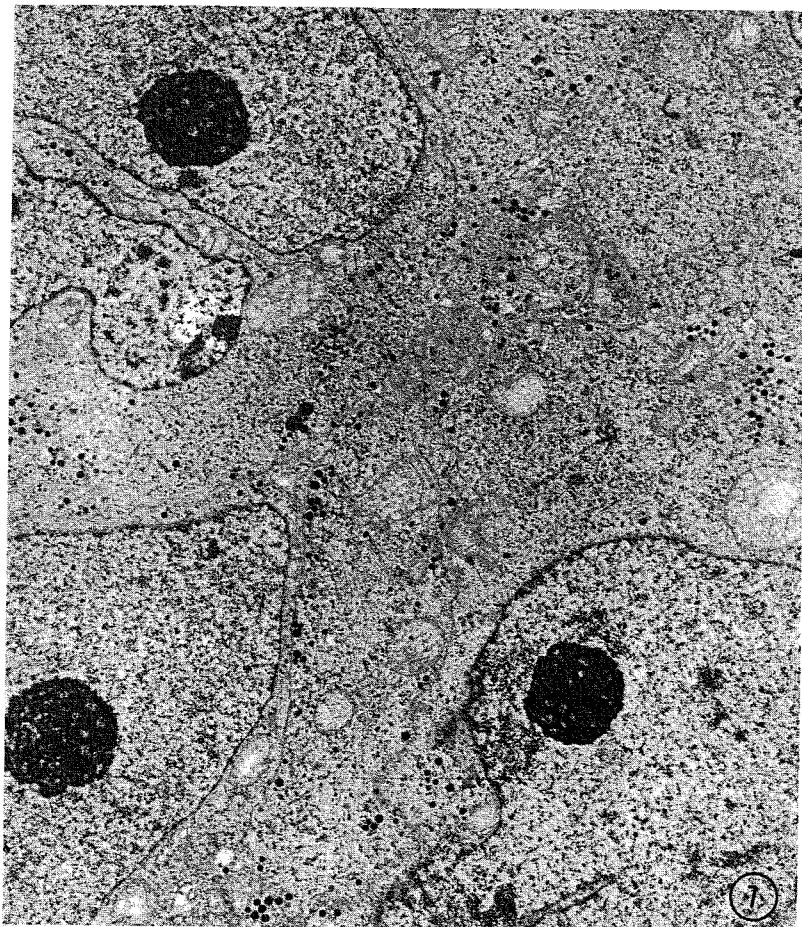
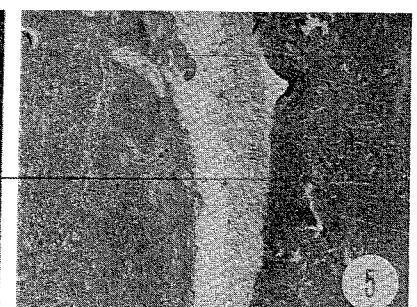
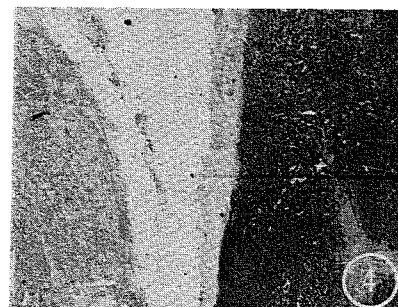
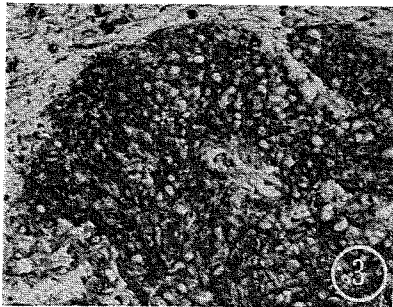
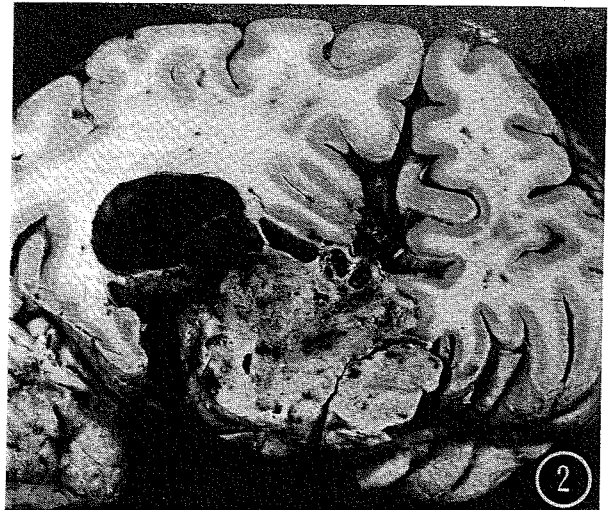
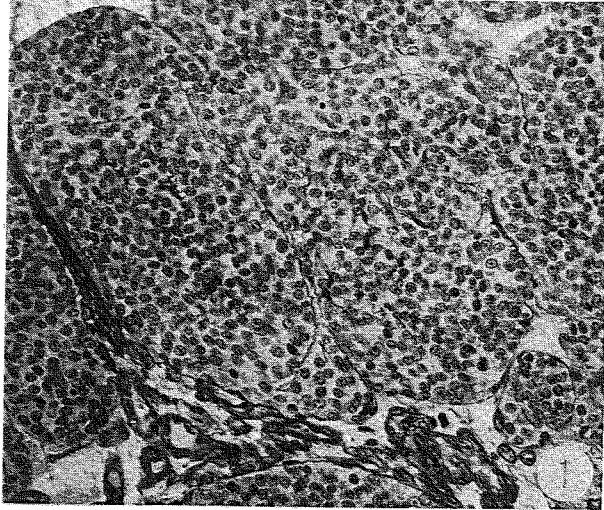
La tumeur est composée de larges cellules serrées les unes contre les autres sans structure d'attache (fig. 7). Le

noyau présente une fine chromatine avec un nucléole dense. Le cytoplasme contient des mitochondries parfois dilatées, de nombreux ribosomes libres et des polyribosomes. Le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi sont peu développés. Le cytoplasme et quelques structures arrondies de type neuritique contiennent une faible quantité de grains ronds, osmiophiles, de 150-200 nm (fig. 8). Il n'y a pas d'image d'exocytose. On n'observe pas de filament intracytoplasmique, ni de membrane basale autour des cellules.

Discussion

Compte tenu de leur rareté, puisqu'elles représentent moins de 3 % de tumeurs des cavités nasales, les tumeurs semblables à celle décrite dans cette observation ont été longtemps considérées comme une énigme pour leur diagnostic et ont été rapportées sous des dénominations variées : esthésioneurocytome, esthésioneuroépithéliome, esthésioneuroblastome. Faisant remarquer que le préfixe « esthésio » est de toute façon inapproprié car il signifie « sensation » au sens large et sans aucune référence particulière pour la fonction olfactive, Silva *et al.* [15] ont suggéré de classer ces tumeurs en deux groupes : les « neuroblastomes » et les « carcinomes neuroendocriniens » des cavités nasales. La validité de cette subdivision n'est pas admise de façon unanime étant donné l'hétérogénéité histologique de certaines tumeurs [8]. Leur trait commun est d'apparaître dans la partie haute ou moyenne des cavités nasales, probablement en rapport avec la placode ou l'épithélium olfactif. Cependant, des tumeurs d'aspect et d'évolution identique peuvent apparaître dans d'autres endroits du rhino-pharynx et des sinus maxillaires, sans rapport direct avec la zone olfactive. Les tumeurs de ce type surviennent à tout âge, avec une nette fréquence bimodale, un premier pic entre 10 et 20 ans, un second pic entre 40 et 60 ans, avec un âge moyen de 45 ans au moment du diagnostic [8, 9, 14, 15]. La symptomatologie clinique est assez anodine au départ. Précédé d'une période parfois longue de sinusite chronique, le caractère dominant est celui d'une obstruction nasale progressive, indolore, avec épistaxis intermittentes, sans trouble significatif de l'odorat. La rhinoscopie permet de découvrir une lésion atypique ayant l'aspect d'un polype simple ou d'une masse polypoïde développée dans le plafond de la cavité nasale, saignant facilement au moindre attouchement. Parfois, lors du premier examen, la tumeur envahit déjà largement la cavité nasale et les sinus. Les examens radiographiques et tomodynamométriques démontrent l'étendue de la lésion, avec parfois un envahissement inattendu de l'orbite et du plancher de l'étage antérieur du crâne. La dissémination à distance est exceptionnelle lors du premier examen.

Le bilan biologique initial n'aide guère au diagnostic de la lésion qui repose exclusivement sur les examens



anatomo-pathologiques, surtout en microscopie électronique [3]. Il existe cependant des divergences quant aux éléments à prendre en considération pour la classification de ces tumeurs [8]. Pratiquement, tous les auteurs confirment l'absence de relation formelle entre les aspects anatomo-pathologiques, la rapidité de l'évolution de la tumeur, sa potentialité à donner des métastases et le choix du meilleur traitement [9].

Quel que soit l'aspect histologique de la tumeur (dont certains caractères seront exposés plus loin), l'attitude thérapeutique la plus efficace est l'exérèse chirurgicale associée à une radiothérapie dont le protocole varie selon les auteurs [12]. Ce traitement donne une survie estimée à 50 % à 5 ans [6, 11, 14]. Depuis quelques années, la chimiothérapie (à base de cyclophosphamide et de vincristine) a été envisagée comme moyen thérapeutique complémentaire, surtout dans les tumeurs très étendues (envahissement des sinus, des orbites ou de la cavité intracrânienne) ou lorsque des métastases apparaissent. Les meilleurs résultats font état d'une chimiothérapie efficace dans 62 % des cas [18, 19], surtout à haute dose [10]. D'autres estiment cette chimiothérapie inefficace. Le traitement doit probablement être multidisciplinaire [6].

Le classement de ces lésions dans le groupe des tumeurs neuroendocrines est soutenu par leur aspect histologique

et leur caractère en microscopie électronique qui les rapprochent des tumeurs carcinoïdes. Les cellules tumorales apparaissent positives pour la NSE mais négatives pour la protéine S-100 [4, 5, 12]. Dans un cas, la présence de neurofilaments a été démontrée dans les cellules tumorales [17]. Ces tumeurs s'accompagnent parfois d'une production excessive de catécholamine [7], mais ne s'accompagnent pratiquement jamais d'un taux urinaire élevé de leurs métabolites [16]. Silva *et al.* [15] sont les seuls à signaler que deux de leurs tumeurs de type neuroendocrinien se caractérisaient par la production d'ACTH, mais sans apporter d'autre précision.

Notre observation, incomplète dans la mesure où l'autopsie est limitée à l'encéphale, semble être la première qui établisse un rapport entre une tumeur de ce type et le développement d'un syndrome de Cushing paranéoplasique. Trois hypothèses peuvent être proposées pour expliquer nos constatations :

1. La tumeur des cavités nasales ne produit pas directement l'ACTH. Elle est associée à une ou plusieurs autres tumeurs entrant dans le cadre d'une polyadénomatose endocrinienne. A notre connaissance, aucun cas semblable n'a été rapporté dans la littérature. L'efficacité spectaculaire de l'administration d'aminoglutéthimide (substance qui bloque spécifiquement la libération du cortisol

FIG. 1. — Biopsie de la tumeur nasale (janvier 1981) : amas de tailles variées de cellules mononucléées délimités par de fines travées conjonctives richement vascularisées (PAS ; 400 ×).

Large nests of mononucleated neoplastic cells separated by well-vascularized connective tissue septae (PAS ; × 400).

FIG. 2. — Coupe vertico-frontale de la région antérieure du cerveau montrant la tumeur à la base du cerveau et dans la scissure interhémisphérique, avec dilatation de la cavité ventriculaire droite.

Coronal brain section demonstrating a large tumor in the fronto-basal area.

FIG. 3. — Cellules tumorales positives pour la neurone spécifique éolase (NSE ; 200 ×).

Positive immunodetection of neurone specific enolase in the tumor (NSE ; × 200).

FIG. 4. — Détection de la GH au niveau de l'hypophyse (à droite) mais négative dans la tumeur (à gauche) (× 15).

Immunodetection for GH is positive in the pituitary gland (on the right side), negative in the tumor (on the left side) (× 15).

FIG. 5. — Détection de l'ACTH qui, à ce grossissement, n'apparaît ni dans l'hypophyse (à droite), ni dans la tumeur (à gauche) (× 15).

Immunodetection of ACTH appears negative, at this magnification, in both the pituitary gland (on the right side) and the tumor (on the left side) (× 15).

FIG. 6. — Nombreuses cellules de Crooke dans l'hypophyse (HE ; × 1000).

Large Crooke basophilic cells in the pituitary gland (HE ; × 1000).

FIG. 7. — Aspect ultrastructural de la tumeur formée de cellules mononucléées à large cytoplasme et contenant peu de grains ronds osmiophiles (× 2500).

Electron micrograph of the tumor. Portions of cytoplasm of several adjacent cells show the usual organelles and relatively few dispersed granules with cores of variable density (× 2500).

FIG. 8. — Détail d'une formation cytoplasmique avec une plus grande abondance de grains ronds osmiophiles (× 5700).

Higher magnification of a cytoplasmic process containing typical dense cores with narrow pale halo (× 5700).

par la surrénale) n'est pas un argument en faveur de l'une ou l'autre hypothèse.

2. La tumeur est responsable d'un syndrome de Cushing en libérant une substance de type CRF capable de stimuler directement les cellules corticotropes de l'hypophyse. De tels cas ont été décrits récemment [1, 13]. Dans cette circonstance, l'hypophyse devrait contenir de nombreuses cellules riches en ACTH, ce qui n'est pas reconnu dans notre observation. En outre, les taux sanguins d'ACTH et de cortisol sont moins élevés que ceux découverts chez notre patiente.

3. La tumeur produit directement de l'ACTH ou une substance de type ACTH capable de stimuler la surrénale dont la production excessive de cortisol interfère avec les fonctions hypothalamiques et bloque la synthèse d'ACTH hypophysaire. Cette hypothèse est soutenue par la présence de nombreuses cellules de Crooke dans l'hypophyse de notre patiente. Par ailleurs, la non-révélation immunocytochimique de l'ACTH dans la tumeur pourrait être dépendante de divers facteurs dont, par exemple :

- a) la nature antigénique de l'ACTH produite dans la tumeur n'est pas détectée par l'anticorps utilisé ;
- b) l'ACTH produite n'est pas stockée dans les cellules tumorales mais est déversée immédiatement dans le milieu ambiant. Cette possibilité s'accorde bien avec les taux plasmatiques très élevés d'ACTH que présentait la patiente.

Bibliographie

- [1] BELSKY J.L., CUELLO B., SWANSON L.W., SIMMONS D.M., JARRETT R.M., BRAZA F. (1985). — Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotropin, releasing factor. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 60, 466-500.
- [2] BERGER L., LUC R., RICHARD J. (1924). — L'esthésioneuroépithéliome olfactif. *Bull. Ass. Fr. Etude du Cancer*, 13, 410-420.
- [3] CHAUDHRY A.P., HAAR J.G., KOUL A., NICKERSON P.A. (1979). — Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma), a light and ultrastructural study of two cases. *Cancer*, 44, 564-579.
- [4] CHOI H.S.H., ANDERSON P.J. (1985). — Immunohistochemical diagnosis of olfactory neuroblastoma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 44, 18-31.
- [5] CHOI H.S.H., ANDERSON P.J. (1986). — Olfactory neuroblastoma : an immuno-electron microscopic study of S-100 protein, positive cells. *J. Neuropathol. Exper. Neurol.*, 45, 576-587.
- [6] LEVINE P.A., MC LEAN W.C., CANTRELL R.W. (1986). — Esthesioneuroblastoma : the University of Virginia Experience 1969-1985. *Laryngoscope*, 96, 742-746.
- [7] MICHEAU C. (1977). — A new histochemical and biochemical approach to olfactory esthesioneuroma : a nasal tumor of neural crest origin. *Cancer*, 40, 314-318.
- [8] MILLER D.C., GOODMAN M.L., PILCH B.Z., SHI S.R., DICKERSON C.R., HALPERN H., NORRIS Jr., C.M. (1984). — Mixed olfactory neuroblastoma and carcinoma. A report of two cases. *Cancer*, 54, 2019-2028.
- [9] MILLS S.E., FRIERSON Jr., M.F. (1985). — Olfactory neuroblastoma : a clinico-pathological study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 9, 317-327.
- [10] O'CONOR G.T. Jr., DRAKE C.R., JOHNS M.E., CAIL W.S., WINN H.R., NISHANEN E. (1985). — Treatment of advanced esthesioneuroblastoma with high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. A case report. *Cancer*, 55, 347-349.
- [11] OLSEN K.D., DE SANTO L.W. (1983). — Olfactory neuroblastoma. Biologic and clinical behavior. *Arch. Otolaryngol.*, 109, 797-802.
- [12] RODAS R.A., ERKMAN-BALIS B., CAHILL D.W. (1986). — Late intracranial metastasis from esthesioneuroblastoma : case report and review of the literature. *Neurosurgery*, 19, 622-627.
- [13] SCHTEINGART D.E., LLOYD R.V., AKIL H., CHANDLER W.E., IBARRA-PEREZ G., ROSEN S.G., OGLETREC R. (1986). — Cushing's syndrome secondary to ectopic corticotropin releasing hormone, adrenocorticotropin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63, 770-775.
- [14] SHAH J.P., FEGHALI J. (1981). — Esthesioneuroblastoma. *Am. J. Surg.*, 142, 456-458.
- [15] SILVA E.G., BULTER J.J., MACKAY B., GOEFFERT H. (1982). — Neuroblastomas and neuroendocrine carcinomas of the nasal cavity. A proposed new classification. *Cancer*, 50, 2388-2405.
- [16] TAMADA A., MAKIMOTO K., HIRONO Y., OKAWA M., YAMABE H. (1984). — Olfactory neuroblastoma : presentation of a case and review of the Japanese literature. *Laryngoscope*, 94, 252-256.
- [17] TROJANOWSKY J.Q., LEE V., PILLSBURY N., LEE S. (1982). — Neuronal origin of human esthesioneuroblastoma demonstrated with antineurofilament monoclonal antibodies. *N. Engl. J. Med.*, 307, 159-161.
- [18] WADE Jr., P.M., SMITH R.E., JOHNS M.E. (1984). — Response of esthesioneuroblastoma to chemotherapy. Report of five cases and review of the literature. *Cancer*, 53, 1036-1041.
- [19] WEIDEN P.I., YARINGTON Jr., C.T., RICHARDSON R.G. (1984). — Olfactory neuroblastoma. Chemotherapy and radiotherapy for extensive disease. *Arch. Otolaryngol.*, 110, 759-760.