

Эстеziонейробластома (клиническое течение, отдаленные результаты лечения)

Т.Д. Таболиновская, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, Н.Ф. Орел, Л.Е. Комарова,
Е.Р. Оганян, И.Н. Пустынский, Р.А. Хасанов, Т.А. Акетова, Н.А. Пирогова

Отделение координации и внедрения опыта по диагностике и лечению злокачественных новообразований,
отдел хирургии опухолей головы и шеи, отдел радиологии, отделение химиотерапии злокачественных опухолей
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Татьяна Дмитриевна Таболиновская 9163847739@mail.ru

Проведено изучение редкой опухоли из группы новообразований нейроэндокринной природы. Материалом для исследования послужили данные о 78 больных эстеziонейробластомой, которые лечились и наблюдались в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1965 по 2014 г. Представлены сведения госпитальной статистики, особенности клинического течения, методы и результаты лечения. Дана оценка возможности применения TNM-классификации для полости носа, решетчатой пазухи и носоглотки при определении анатомической распространенности первичной опухоли. Полученные данные способствуют решению проблем диагностики и лечения эстеziонейробластомы на современном уровне.

Ключевые слова: эстеziонейробластома, полость носа, решетчатый лабиринт, носоглотка, клиника, лечение, эффективность, продолжительность жизни

DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-13-27

Esthesioneuroblastoma: clinical course, long-term results of treatment

T.D. Tabolinovskaya, A.M. Mudunov, S.B. Alieva, N.F. Orel, L.E. Komarova,
E.R. Oganyan, I.N. Pustynskiy, R.A. Khasanov, T.A. Aketova, N.A. Pirogova

Department for Coordination and Introduction of Experience in Diagnosing and Treating Malignancies,
Section for Surgery of Head and Neck Tumors, Section of Radiology, Department for Chemotherapy of Malignancies,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

This rare tumor from a group of neuroendocrine neoplasms was studied. The material for the study was the data of 78 patients with esthesioneuroblastoma who had been treated and followed up at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in the period 1965 to 2014. Information on hospital statistics, clinical features, methods, and treatment results were presented. The possibilities of using the TNM classification for the nasal cavity, ethmoidal sinuses, and nasopharynx were assessed to determine the anatomic extent of primary tumor. The findings contribute to the solution of problems in the diagnosis and treatment of esthesioneuroblastoma at the present stage.

Key words: esthesioneuroblastoma, nasal cavity, ethmoidal labyrinth, nasopharynx, clinical presentation, treatment, efficiency, life expectancy

Введение

Эстеziонейробластома (синонимы: ольфакторная нейробластома, эстеziонейрогенная опухоль, интраназальная нейробластома) (ЭНБ) входит в редкую группу злокачественных опухолей нейроэктодермальной природы, которые активно изучаются в настоящее время. Этот интерес обусловлен новыми возможностями для исследования таких опухолей на клеточном уровне и выявления биологических особенностей, способствующих решению практических задач клиници.

ЭНБ развивается из нейроэпителия обонятельных рецепторов, расположенных в верхней обонятельной зоне (стенки носовой полости, носоглотка, решетчатый лабиринт). Источником ее роста могут быть дистопические участки обонятельного эпителия. Анатомо-топографические особенности (рис. 1) дают представление о лицевой зоне черепа, где развивается ЭНБ, путях распространения ЭНБ; патоморфология детализирует структурные характеристики, потенциал роста опухоли. Обонятельный нейроэпителий имеет способность к постоянной регенерации в течение жизни.

Частота развивающихся в нейроэпителиальной зоне злокачественных опухолей среди всех образований полости носа и околоносовых пазух, по данным большинства исследователей, составляет 2,8–15,8 % [1–7], среди неэпителиальных злокачественных опухолей – 61,9 % [8]. Первая публикация, в которой проанализированы 100 наблюдений ЭНБ, датирована 1924 г. В 1997 г. был представлен обзор литературы, включающий 2145 случаев ЭНБ во всем мире [5]. В отечественных публикациях с 1966 г. по настоящее время описаны как единичные наблюдения, так и исследование, включающее 77 случаев ЭНБ [3, 9–11]. Данное заболевание встречается одинаково часто у лиц обоих полов, также имеются описания случаев ЭНБ у детей [3, 12, 13]. Все авторы отмечают агрессивность течения этого заболевания. Опухоль обладает инфильтративным ростом, проникает в параназальные синусы, орбиту, основание и полость черепа, метастазирует в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) в 7,8–44,0 % случаев и отдаленные органы – в 3,8–46,0 % [9, 10, 14–17]. ЭНБ диагностируется на поздней стадии, когда выходит за пределы первичной локализации, у 81,7 %, на ранней стадии – у 18,3 % пациентов [5, 17–20]. Клиническая симптоматика на раннем этапе развития опухоли неспецифична и, усугубляясь неосведомленностью врачей об этой редкой патологии, приводит к диагностическим ошибкам и неадекватному лечению.

Морфологическое разнообразие структурных сочетаний в опухолевой ткани позволяет выделить 3 варианта строения: непосредственно ЭНБ, эстезио-нейроцитому, эстезио-нейроэпителиому. Мы не встретили в литературе работ по изучению влияния структурных особенностей ЭНБ на клиничко-биологическое

течение опухоли и прогноз. По мнению ряда исследователей, определяющим прогностическим фактором является степень дифференцировки опухолевых клеток [21–25]. В клетках ЭНБ была обнаружена экспрессия маркеров невральной дифференцировки [23, 26–29], подтверждающих нейроэктодермальную природу опухоли, а также аномалии кариотипа – транслокация $t(11;22)(q24;q12)$ [30].

Иммуногистохимические (ИГХ) и цитогенетические (ЦГ) исследования позволили определить «маркерные» дифференциальные признаки, исключающие ошибки в постановке морфологического диагноза ЭНБ. Дифференциально-диагностическая панель антител применяется отечественными патоморфологами с 2010 г., а молекулярно-генетические исследования находятся пока на начальной стадии. Данная работа включает описание всего арсенала методов по лечению ЭНБ, используемых в тот или иной период в онкологической практике и учитывающих факторы прогноза.

Определяющими прогностическими критериями во все времена являются распространенность и степень дифференцировки опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов. По данным самого большого обобщенного опубликованного статистического материала [5], больные с локализованным процессом подвергались хирургическому лечению в 18,2 % случаев, лучевой терапии (ЛТ) в самостоятельном варианте – в 18,4 %, химиотерапии (ХТ) – в 13,2 %, чаще всего применялся комбинированный метод, сочетающий операцию с пред- или послеоперационной ЛТ, – в 43,2 %. Объем хирургического вмешательства предполагает радикальное удаление опухоли от малоинвазив-

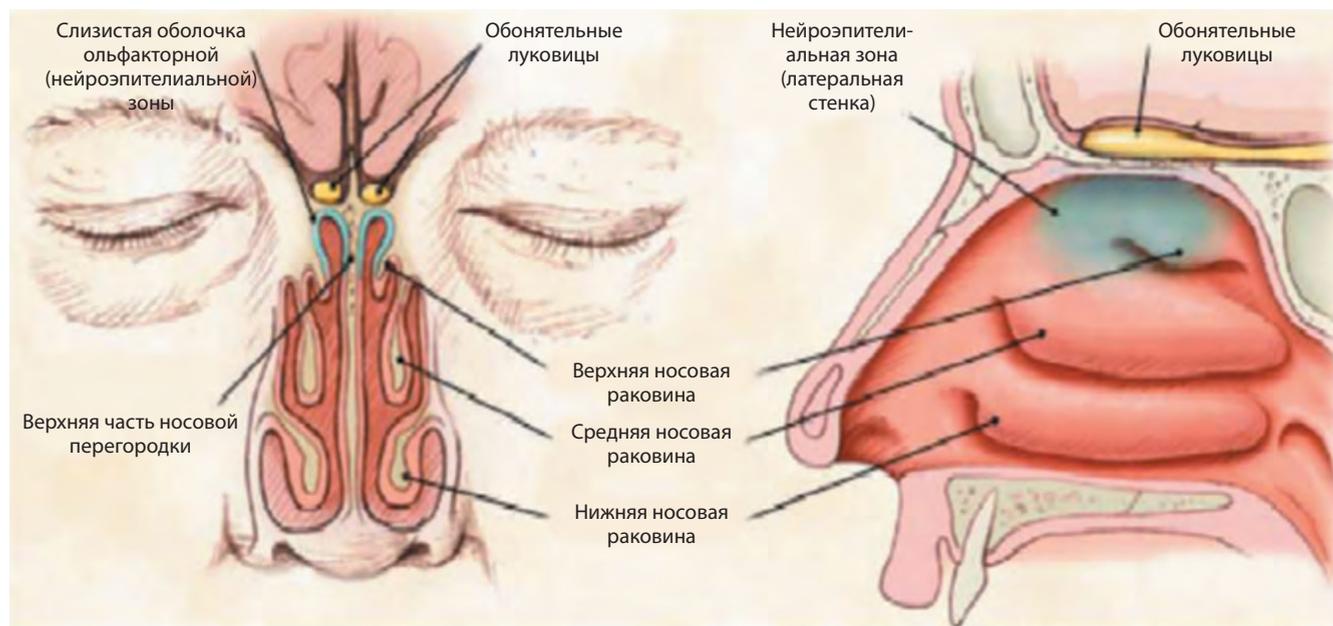


Рис. 1. Фас и профиль нейроэпителиальной зоны, по С. Д. Клетт, 2000

ных эндоскопических операций [3, 31–36] до обширных краниофациальных резекций при распространенном процессе и интракраниальном росте опухоли [4, 37–40].

Продолжается дискуссия о месте ЛТ в лечении ЭНБ: как самостоятельный метод, как пред- или послеоперационное воздействие в комбинированном лечении, в сочетании с ХТ и операцией в комплексном лечении или в сочетании с ХТ в качестве самостоятельного консервативного метода. ЛТ, вследствие радиочувствительности нейроэктодермальных структур и возможности не только лечебного, но и превентивного воздействия на регионарные зоны, играет важную роль в достижении локального контроля над опухолью [10, 17, 41]. Большинство исследователей при комбинированном лечении отдают предпочтение предоперационной ЛТ [6, 8, 19, 20, 42–45], а послеоперационную рекомендуют лишь в случае нерадикальных вмешательств [14, 26, 47].

Применение ХТ в лечении распространенных форм ЭНБ включает проведение ее курсов в сочетании с ЛТ последовательно или одновременно и операцию на завершающем этапе [34, 47, 48]. Авторы отмечают эффективность данного подхода, проявляющуюся в регрессии опухоли, иногда выраженной (более 50–70 %). Это создало условия для консервативной химиолучевой терапии (ХЛТ), проводимой в максимальных режимах и дозах, сочетающих свою активность, когда операция выполняется только в случае наличия остаточной опухоли [4, 31, 37, 49]. Наиболее эффективно используемые препараты: цисплатин, адриамицин, доксорубин, ифосфамид, эпопозид, винкристин, циклофосфамид. Аджьювантную ХТ рекомендуют в случае неоперабельной остаточной опухоли, локального и регионарного рецидива, отдаленных метастазов. Она способствует увеличению общей 5-летней выживаемости [50]. Отдаленные 5-летние результаты лечения ЭНБ, представленные на большом клиническом материале (234 наблюдения), составили для хирургического метода 62,5 %, для ЛТ – 53,8 %, для комбинированного лечения – 72,5 %, общая безрецидивная выживаемость – 68,4 % [5]. Анализ литературы показал колебание данных по общей 5-летней выживаемости для ЭНБ в среднем от 34,7 до 93,0 %, что характеризует разнородность клинического материала вследствие отсутствия единой оценки распространенности процесса, предпочтительных подходов авторов к методам лечения, малой выборки исследуемых групп из-за редкости данного заболевания.

В настоящем исследовании мы представили свой клинический опыт и практические результаты лечения ЭНБ.

Материалы и методы

В исследование включены данные о 78 больных ЭНБ, которые лечились и наблюдались в РОНЦ

им. Н.Н. Блохина в период с 1965 по 2014 г. Представлена характеристика пациентов по ряду информационных признаков, например половозрастному, клинико-морфологическому (локализация, характер и степень распространения опухоли, уровень пролиферативной активности), которые внесены в базу данных разработанного для ЭНБ кодификатора. Изучены отдаленные результаты лечения, частота и характер метастазирования. Материал обработан методом математической статистики (Kaplan–Meier Life Table). Среди всех злокачественных образований полости носа и околоносовых пазух доля ЭНБ составила 10,8 % (78 из 724 больных). При локализации в полости носа ЭНБ диагностирована у 14,7 % (41 из 278), околоносовых пазух – у 6,7 % (30 из 446) пациентов. У 7 больных исходной локализацией ЭНБ была носоглотка. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Соотношение полов составило 1:1,4. Заболеваемость зарегистрирована в каждой возрастной группе. Среди женщин распределение по возрастным группам было относительно равномерным, с некоторым подъемом в 40–49 лет, среди мужчин большинство (56,4 %) были в возрасте 40–59 лет. Средний возраст женщин – 40 лет, мужчин – 47 лет. Возраст всех 12 пациентов младшей возрастной группы находился в диапазоне от 10 до 17 лет (10 лет – 1, 12 лет – 2, 14 лет – 1, 16 лет – 3, 17 лет – 5). В старшей возрастной группе наблюдалось всего 2 (2,6 %) пациента. Сравнительный анализ показателей заболеваемости ЭНБ и другими злокачественными образованиями полости носа и околоносовых пазух выявил преобладание лиц более старшего возраста (пик заболеваемости – 60–75 лет). У большей части больных (59,0 %) опухоль локализовалась слева, у 30,8 % – справа, у 10,2 % исходную локализацию установить не удалось.

Развиваясь в верхнем отделе полости носа и клетках решетчатого лабиринта, опухоль заполняет соответствующую половину носовой полости, разрушая латеральную стенку, проникает в гайморову пазуху, из клеток решетчатого лабиринта через медиальную стенку орбиты распространяется в полость глазницы, через решетчатую пластинку проникает в переднюю черепную ямку. При значительном распространении в опухолевый процесс вовлекаются основание черепа, основная пазуха, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка, мягкие ткани и костные структуры верхней челюсти, крылонебная и подвисочная ямки, турецкое седло, лобная пазуха, процесс переходит на другую половину полости носа и околоносовых пазух. В нашем исследовании передний отдел основания черепа был поражен у 44 (56,4 %) пациентов, средний отдел основания черепа – у 34 (43,6 %). Сочетанное поражение полости носа, околоносовых пазух, костных и мягкотканых структур лицевого черепа имело место у всех больных,

Таблица 1. Половозрастная характеристика больных

Пол	Возрастные группы, лет							%	Всего
	0–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79		
Мужской	5	3	1	9	9	5	–	41	32
Женский	7	7	8	10	5	7	2	59	46
%	15,4	12,8	11,5	24,4	17,9	15,4	2,6	100	
Всего	12	10	9	19	14	12	2		78

у 67 (85,9 %) пациентов этот процесс носил распространенный характер (рис. 2).

Полость носа была вовлечена в процесс у 58 (74,4 %) пациентов, клетки решетчатого лабиринта – у 46 (60,0 %), гайморова пазуха – у 38 (48,7 %), глазница – у 32 (41,0 %), основная пазуха – у 20 (25,6 %), лобная пазуха – у 10 (12,8 %), носоглотка – у 13 (16,7 %), мягкие ткани и костные структуры верхней челюсти – у 7 (9,0 %). Интракраниальный рост ЭНБ в полость черепа зафиксирован у 14 (18 %) больных, причем у 13 из них опухоль распространялась в переднюю черепную ямку, у 1 – в среднюю черепную ямку.

В настоящее время степень распространенности ЭНБ большинством авторов оценивается по классификации, предложенной S. Kadish и соавт. в 1976 г. [46], в которой авторы выделяют 3 стадии:

А – опухоль ограничена полостью носа;

В – опухоль поражает придаточные пазухи носа;

С – опухоль распространяется за пределы полости носа и околоносовых пазух.

Распределение больных по данной классификации и степень метастазирования представлены в табл. 2.

Таким образом, в клинику обратились пациенты с распространенным опухолевым процессом: 19,2 % имели стадию В, 80,8 % – стадию С. Регионарные метастазы на момент поступления обнаружены у 21,8 %, отдаленные метастазы – у 3,8 % пациентов стадии С. Регионарные метастазы выявлены преимущественно в ЛУ верхней и средней яремной групп, в околоушных, поднижнечелюстных, реже – в надключичных ЛУ на стороне поражения. Двусторонние множественные метастазы зарегистрированы у 4 больных. Отдаленные метастазы локализовались в печени, мягких тканях, ЛУ средостения.

В классификации S. Kadish и соавт. оценивается локальный процесс без учета таких факторов, как то: первичная или рецидивная опухоль, продолженный рост или остаточная опухоль после неэффективного лечения. Эти важные показатели необходимо рассматривать при выборе тактики лечения и оценке прогноза заболевания.

Учитывая тот факт, что ЭНБ развивается из клеток нейроэпителия, расположенных в слизистой оболочке носо-решетчатого комплекса, мы решили для описания анатомической распространенности первичной опухо-

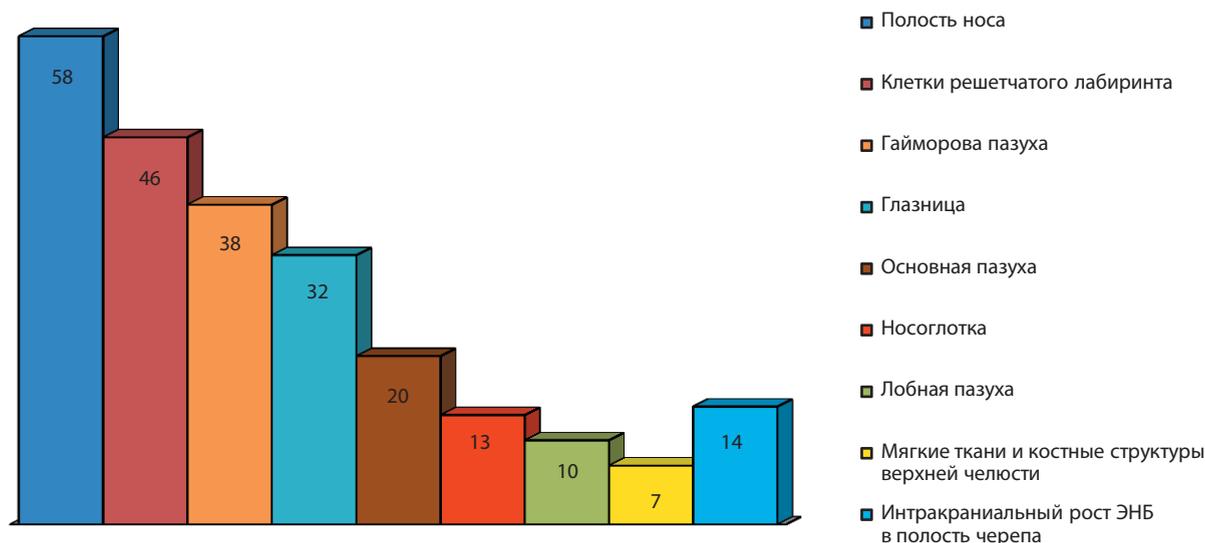


Рис. 2. Степень вовлеченности в опухолевый процесс различных локализаций лицевых зон черепа, n

Таблица 2. Распространенность опухолевого процесса при ЭНБ

Стадия	Число пациентов	Регионарные метастазы				Отдаленные метастазы	%
		N0	N1	N2	N3		
A	—	—	—	—	—	—	—
B	15	15	—	—	—	—	19,2
C	63	46	8 (1*)	6 (1*)	3 (1*)	3	80,8
%		78,2	10,3	7,7	3,8	3,8	100
Всего	78	61	8	6	3	3	

* Пациенты с отдаленными метастазами.

ли применить TNM-классификацию для полости носа, решетчатой пазухи и носоглотки [51]. В этой классификации более наглядно и детально оценены распространенность первичной опухоли, степень и особенность регионарного метастазирования ЭНБ (табл. 3).

Среди первичных ($n = 68$) больных I–II стадия определялась у 9 (13,2 %) пациентов, III – у 17 (25,0 %), IV – у 42 (61,8 %). Регионарные метастазы имели место у 16 (23,5 %) больных. У 7 пациентов опухолевый процесс локализовался в полости носа, у 6 – в решетчатой пазухе и у 3 – в носоглотке, в большинстве случаев регионарные метастазы носили множественный инфильтративный характер и в сочетании с распространенной первичной опухолью и отдаленными метастазами свидетельствовали о генерализованном процессе.

После неэффективного лечения ЭНБ в других учреждениях в нашу клинику поступили 10 (12,8 %) из 78 пациентов. Продолженный рост диагностирован у 4 больных: после нерадикальной операции – у 2, после комбинированного лечения – у 1, после ком-

плексного лечения – у 1. С остаточной опухолью направлены 3 пациента: после нерадикальной операции – 2, после ХЛТ – 1. Рецидивы выявлены у 2 больных после нерадикальной операции через 3 года, у 1 – после комбинированного лечения через 1 год. Таким образом, нерадикально оперированным больным ($n = 6$) морфологического исследования до операции не проводилось. Одна пациентка с остаточной опухолью после нерадикальной операции обратилась с регионарными метастазами во впередишних и поднижнечелюстных ЛУ.

По степени злокачественности ЭНБ была представлена низкодифференцированными (G_3) и недифференцированными (G_4) типами опухолей в 78,3 % случаев, высокодифференцированными (G_1) и умеренно дифференцированными (G_2) опухоли составили 17,4 %, в 4,3 % случаев степень дифференцировки в различных участках опухоли различалась.

Клинические проявления ЭНБ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией опухоли

Таблица 3. Распределение пациентов с ЭНБ по стадиям и в соответствии с TNM-классификацией

Стадия	T	Число пациентов	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	N3b	M1
I	T1	1	1 (1**)	—	—	—	—	—	—	—
II	T2	8	8	—	—	—	—	—	—	—
III	T3	17	14 (1**)	1	—	2	—	—	—	—
IVA	T4	5	3 (2**)	1 (1**)	—	—	—	—	1 (1**)	—
	T4a	22	18	2	1	—	1	—	—	—
IVB	T4b	12	8	2	—	—	1	1	—	—
IVC	T3	1	—	—	—	—	—	—	1 (1*, **)	1
	T4a	2	—	1 (1*)	—	—	1 (1*)	—	—	2
Всего		68	52	7	1	2	3	1	2	3

* Пациенты с отдаленными метастазами.

** Пациенты с локализацией процесса в носоглотке.

и вовлечением в процесс соседних структур. Начальный период заболевания часто протекает на фоне хронических воспалительных процессов или под «маской» острых респираторных заболеваний, что является одной из причин поздней диагностики. Клиническая картина проявлялась односторонней заложенностью носа, нарушением носового дыхания, слизистыми, слизисто-гнойными, сукровичными выделениями из полости носа, носовыми кровотечениями, припухлостью корня носа у 82,1 % больных. С жалобами на увеличенные шейные ЛУ обратились 6,4 % пациентов, еще 6,4 % — на полипозные образования в носовом ходе, 3,8 % — на боль и подвижность зубов, 1,3 % — на anosmia (рис. 3).

Клинические проявления в дальнейшем зависят от направления роста опухоли и характеризуются степенью вовлечения в процесс окружающих структур. Агрессивный инфильтративный рост приводит к распространению опухоли в полость носа, околоносовые пазухи, орбиту, основание и полость черепа, разрушая костные структуры, вызывает деформацию наружного носа и лица, по мере роста обуславливая соответствующий симптомокомплекс.

В активный период заболевания офтальмологические проявления характеризуются нарушением функции глазодвигательных нервов (ограничение движения глазного яблока, его смещение), экзофтальмом, диплопией, слезотечением, прогрессирующей потерей зрения (вплоть до полной слепоты), появлением компонента опухоли у медиального угла глаза, в полости глазницы.

Клиническая картина при распространении процесса в полость носа характеризуется бугристой полиповидной опухолью красновато-синюшного цвета, obturiruyushchey obshchiy nosovoy hod so smesheniem или разрушением носовой перегородки, вовлечением в патологический процесс здоровой стороны.

Разрушение латеральной стенки полости носа приводит к распространению процесса в верхнечелюстную пазуху с разрушением ее стенок и выходом в мягкие ткани щеки, скуловой области, подвисочную и крыло-небную ямки, деструкцией альвеолярного края верхней челюсти. Характерными симптомами являются: зубная боль с иррадиацией по ходу тройничного нерва, расшатывание зубов, нарушение кожной чувствительности, отек, инфильтрация мягких тканей, переходной складки верхней челюсти.

Опухоль, obturiruyaya prosвет nosoglotki chastichno или полностью, инфильтрируя свод и боковые стенки, распространяется в ротоглотку, парафарингеальное пространство, на основание и в полость черепа. Прогрессирование в нашем исследовании сопровождалось выраженной головной болью у 20 % пациентов; болью в глазнице, корне носа, инфильтрацией и кожными симптомами в области лобных пазух в 6,4 % случаев.



Рис. 3. Клинические симптомы в начальный период заболевания

Неврологическая симптоматика наблюдалась у 18 % пациентов с интракраниальным распространением ЭНБ. Регионарное и отдаленное метастазирование завершают клиническую картину опухолевого процесса.

Период от первых клинических проявлений болезни до установления диагноза и начала лечения колебался у наших пациентов от 1 до 125 мес, в среднем составив 14,4 мес. В течение 1 мес обратились 6,9 %, 3 мес — 20,7 %, 6 мес — 27,6 %, 12 мес — 17,2 %, 24 мес — 17,2 %. У 10,4 % больных диагноз был установлен через 4, 7 и 10 лет. Таким образом, ранняя диагностика была проведена незначительному числу пациентов. Причинами этого являются позднее обращение к специалисту из-за неверной оценки своего состояния (вирусная инфекция, аллергическая реакция, хронический ринит, синусит) и отсутствие онкологической настороженности у практикующих врачей. В течение 2–10 лет с диагнозами: вазомоторный ринит, рецидивирующий полипозный синусит, абсцедирующая киста гайморовой пазухи, периостит, — лечились и наблюдались 27,5 % больных. Неоднократно удаляли так называемые «полипы» без гистологического исследования, удаляли зубы, выскабливая опухолевые массы из лунок, рассекали опухолевый инфильтрат.

Период клинического течения для ЭНБ оценить довольно сложно, так как диагноз в основном устанавливается уже при распространенной стадии. В литературе описаны «случайные» находки заболевания

при удалении полипа или пластике носовой перегородки. Нам известен случай, когда при септопластике, подслизистой вазотомии нижней носовой раковины по поводу искривления носовой перегородки обнаружен небольшой подслизистый инфильтрат, заподозрена опухоль, но биопсия не была выполнена, больного продолжали наблюдать. Через 7 лет в связи с носовым кровотечением проведены компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Результаты исследований: верхняя и средняя носовые раковины, медиальная стенка гайморовой пазухи, орбиты утолщены, в правой гайморовой пазухе полиповидная опухоль размером $1,9 \times 1,2$ см, передне-нижняя стенка основной пазухи узурирована. При биопсии выявлена ЭНБ. Период от случайно обнаруженного ограниченного подслизистого инфильтрата до выраженных клинических симптомов у данного больного составил 7 лет. Время с момента проявления первых клинических симптомов до исхода заболевания для всех пациентов в нашем исследовании колебалось от 1 до 312 мес (медиана – 111,8 мес). Таким образом, исходя из полученных данных, можно предположительно высказаться о примерно 16-летнем периоде течения ЭНБ.

Диагностика ЭНБ основывается на клиническом, рентгенологическом, эндоскопическом и патогистологическом исследованиях. Клиническими признаками опухоли являются: указание на односторонний процесс, отсутствие положительного эффекта от применяемого лечения, стойкая симптоматика с тенденцией к нарастанию и появление новых симптомов при переходе процесса на смежные структуры. Анализ диагностических процедур в поликлинической практике показал отсутствие эндоскопического исследования у больных с подобным анамнезом. В то же время риноэпифарингоскопия позволяет визуализировать опухоль, а значит, заключить о необходимости выполнения биопсии. Рентгенологическое исследование полости носа и околоносовых пазух проводится лишь в случае выраженных клинических проявлений (боль, деформация лица, припухлость мягких тканей щечной, подглазничной областей). Задачей врача поликлинического звена является направление пациента при подозрении на опухолевый процесс в профильное (онкологическое) учреждение. Основными видами исследований являются КТ и МРТ с контрастным усилением в аксиальной и фронтальной проекциях с использованием T2-последовательностей для лучшего отграничения объема поражения от секрета околоносовых пазух. Основными методами контроля за состоянием больного после лечения также можно назвать КТ и МРТ [8, 50].

На долечевом этапе дифференциальный диагноз проводится с доброкачественной опухолью, полипом, хроническим этмоидитом, с другими злокачественными

Таблица 4. Уровень пролиферативной активности у пациентов с ЭНБ

Число пациентов, n = 14	Ki-67 < 2	Ki-67 2–20	Ki-67 > 20
Абсолютное значение	–	2	12
%	–	14,3	85,7

ми новообразованиями полости носа и околоносовых пазух. Основным методом, позволяющим подтвердить диагноз ЭНБ, является морфологический. ИГХ- и ЦГ-исследования – главный диагностический критерий в дифференциальной диагностике ЭНБ с другими гистологическими типами злокачественных опухолей полости носа и околоносовых синусов. ИГХ-исследование мы провели 26 (33,3 %) пациентам: выявлена экспрессия синаптофизина, хромогранина, виментина, S-100, NSE. Из маркеров эпителиальной дифференцировки определялась экспрессия виментина и СК-18. В ряде случаев была значительно выражена экспрессия раково-эмбрионального антигена и CD99 – эпитопа гена *MIC2* (у 1 больного эстеziонейроэпителиомой). Дифференциальный диагноз при ИГХ проводился с недифференцированными формами переходно-клеточного рака, аденокарциномы, нейроэндокринным раком, рабдомиосаркомой, гематосаркомой, лимфомой, параганглиомой, опухолью Абриковского.

Для определения морфологических критериев (кроме существующей системы Grade) изучается степень злокачественности различных нейроэндокринных опухолей по уровню пролиферативной активности опухолевых клеток (< 2; 2–20; > 20) – индекс Ki-67 (клон MIB-1) (табл. 4).

Уровень Ki-67 свидетельствует о высокой степени злокачественности опухоли у 85,7 % исследуемых больных, что является неблагоприятным фактором прогноза для лечения и качества жизни.

В лечении ЭНБ в соответствии с распространенностью опухоли применяется весь комплекс методов: хирургический, ЛТ, ХТ самостоятельно или комплексно (табл. 5).

Хирургическое лечение получили 3 (3,8 %) больных, из них радикально оперированы 2 (с ограниченным рецидивом и остаточной опухолью в полости носа), 1 пациенту с распространенным рецидивом после комбинированного лечения проведена криохирургическая операция в паллиативных целях, продолженный рост опухоли возобновился через 3 мес, летальный исход – через 8 мес.

ЛТ выполнена 15 (19,2 %) пациентам. Воздействие на первичную опухоль и шейно-надключичную зону с включением средостения с 2 или 3 полей в соответствии с размерами поражения проводилось по ради-

Таблица 5. Методы лечения в соответствии с распространенностью опухолевого процесса

Стадия	Стадия N	Лечение						Число пациентов	%
		ЛТ	хирургический	ХТ	ХТ + ЛТ	комбинированное	комплексное		
B	N0	6	2	—	4	2	1	15	19,2
C	N0	4	1	4	17	11	9	46	59,0
	N1	3 (1*)	—	1	2	—	2	8	10,3
	N2	2	—	1 (1*)	3	—	—	6	7,7
	N3	—	—	1	2 (1*)	—	—	3	3,8
%		19,2	3,8	9,0	35,9	16,7	15,4		100
Всего		15	3	7	28	13	12	78	

* Пациенты с отдаленными метастазами.

кальной программе. В зону лучевого воздействия включали полость носа, решетчатый лабиринт, верхнечелюстную пазуху с соответствующей стороны. Границы облучения расширялись при распространении опухоли в глазницу, носоглотку, основную пазуху носа, лобную пазуху, крылонебную и подвисочную ямки, мягкие ткани верхней челюсти, на другую половину лицевого отдела черепа. Методика лечения заключалась в использовании дистанционной гамма-терапии в статическом режиме расщепленным курсом ($n = 7$) традиционным фракционированием дозы с 2-недельным перерывом между курсами в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр в день до суммарной очаговой дозы (СОД) 66–88 Гр. Применялся также метод традиционного фракционирования ($n = 8$) с РОД 2 Гр без расщепления дозы до СОД 52–70 Гр. Регионарные метастазы имели место у 5 больных (односторонние – у 4, двусторонние – у 1) и локализовались в средостении. На зоны регионарного метастазирования подвели СОД 40–50 Гр, на метастазы – 72 Гр. Область средостения включалась в шейно-надключичную зону лучевого воздействия. Эффект от лечения оценивали через 1,5–2,0 мес после завершения курса ЛТ и угасания лучевых реакций.

ХТ в самостоятельном варианте получили 7 (3,8 %) пациентов. Терапия проводилась как паллиативное лечение при распространении процесса за пределы полости носа и придаточных пазух на основании черепа, в носоглотку, парафарингеальное пространство, рото- и гортаноглотку, мягкие ткани соответствующей половины верхней челюсти, периорбитальной и лобной областей с метастазами в регионарные ЛУ (степень N1, N2c, N3b) и, в 1 случае, с отдаленными метастазами в печень. Лечение предпринималось при условии удовлетворительного общего статуса пациента, по показаниям клинического обследования. Применялись схемы ACOP, CAP, EP. Количество курсов варьировало

от 1 до 6 в зависимости от переносимости терапии. В случае прогрессирования заболевания назначалось симптоматическое лечение.

Консервативная терапия, которую получили 28 (35,9 %) больных, заключалась в проведении ЛТ и ХТ в различных сочетаниях. Лечение было выполнено 26 пациентам с первичной опухолью, 1 – с распространенным рецидивом после хирургического вмешательства и 1 – с продолженным ростом опухоли после нерадикальной операции. Первичная опухоль стадии T2 была зарегистрирована у 4, T3 – у 6, T4 – у 16 больных. Регионарные метастазы – у 7 (26,0 %) пациентов, из них степени N1 – у 2, N2b – у 2, N2c – у 1, N3 – у 1, N3b – у 1 (внутрикожные). Консервативное лечение проводилось в случае невозможности выполнения операции из-за распространенности процесса ($n = 12$), наличия сопутствующей соматической патологии ($n = 6$), при отказе пациента от операции ($n = 1$). Радикальность консервативного лечения при значительном распространении процесса является весьма условной. Однако используемые методики лучевого воздействия и схемы ХТ были оптимальными для получения максимального эффекта. Режим лечения в каждом конкретном случае подбирался индивидуально. ХТ в объеме 1–2 курсов и ЛТ в СОД 50–72 Гр получили 10 пациентов (ХТ на 1-м этапе – 8; ЛТ на 1-м этапе – 2). Перерыв между курсами составил 2–3 нед. ХЛТ была выполнена 18 больным: лечение начинали с 1–3 курсов ХТ, далее подвели ЛТ, расщепляя СОД и чередуя этапы терапии. Перерыв между курсами составил 1 нед. Применяли различные схемы ХТ: ACOP, ACOP + препараты платины, CAP, EP. После завершения основного курса 2 больных продолжили получать ХТ в течение 1–2 лет: 1 – по схеме EP (6 курсов), 1 – по схеме EP + гемзар (7 курсов); прогрессирования опухоли не отмечено. Дозы и режимы ХТ корректировались в соответствии с переносимостью лечения. Цисплатин по показаниям заменяли на карбоплатин по формуле Кальвер-

та АUC 5. Семи пациентам выполнили ЛТ на фоне ХТ по схемам: доксорубин 30 мг/м² в 1, 8, 15-й дни + цисплатин 20 мг/м² внутривенно капельно в 4-й и 5-й дни за 30 мин до ЛТ; адриабластин 35 мг/м² + винкристин 2 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни + дактиномицин 500 мг 3 раза в неделю в течение 2 нед + циклофосфан 400 мг 3 раза в неделю; 5-фторурацил в дозе 250 мг 3 раза в неделю за 30 мин до сеанса ЛТ применяли в качестве радиомодификатора.

Комбинированное лечение получили 13 (16,7 %) больных без регионарных метастазов, из них с распространенностью первичной опухоли Т2 – 4, Т3 – 1, Т4а – 1, Т4b – 3, с продолженным ростом – 3 и остаточной опухолью после нерадикальной операции – 1. Лечение выполняли по схемам: ХТ + операция ($n = 2$), операция + ЛТ ($n = 7$), ЛТ + операция ($n = 4$). Комбинированное лечение с ХТ на 1-м этапе включало 1 курс ХТ по схеме ТАР и хирургическое вмешательство через 6 нед ($n = 1$) или 2 курса высокодозной ХТ и операцию через 4 дня ($n = 1$). Объем проведенных на 1-м этапе вмешательств включал: боковую ринотомию и удаление опухоли ($n = 1$), электрорезекцию верхней челюсти ($n = 2$), краниофациальную резекцию с пластикой твердой мозговой оболочки ($n = 1$), эндоназальное удаление опухоли и гайморотомию ($n = 1$), удаление остаточной опухоли клеток решетчатого лабиринта с резекцией средней носовой раковины ($n = 1$), видеоэндоскопическое удаление опухоли решетчатой пазухи ($n = 1$). На 2-м этапе выполняли краниофациальную резекцию. ЛТ на 2-м этапе через 1–8 нед на послеоперационную область проводили 7 пациентам, из них включая зоны регионарного метастазирования – 2. СОД составила 50–70 Гр у 5 пациентов и 36–38 Гр – у 2. Больному после эндоназальной операции ЛТ выполняли с расщеплением дозы в 2 этапа по 30 Гр каждый.

Лечение по схеме ЛТ + операция провели 4 пациентам. Опухолевый процесс распространенностью Т2 занимал полость носа и решетчатую пазуху ($n = 1$), с выходом в мягкие ткани верхней челюсти с деструкцией стенок гайморовой пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти – Т4а ($n = 1$). Продолженный рост опухоли после нерадикальных вмешательств на гайморову пазуху и решетчатую пазуху в мягких тканях соответствующей половины лица – 2. Дистанционная гамма-терапия проводилась на первичную опухоль с 2 или 3 полей в зависимости от размеров поражения с включением регионарных зон первого уровня. СОД составила 50 Гр, у 1 больного с продолженным ростом опухоли была подведена радикальная доза 70 Гр. Показанием для операции считали эффект регрессии опухоли менее 50 % и ее продолженный рост после подведения 70 Гр. Оперативное вмешательство проводили через 4 нед после окончания ЛТ. Резекция верхней челюсти была выполнена 3 пациентам, краниофациальная резекция – 1.

Комплексное лечение заключалось в комбинации всех трех методов (ХТ, ЛТ и операция) в различных сочетаниях и было проведено у 12 (15,4 %) больных. Операция на первом этапе была выполнена 1 пациенту; на последнем – 11. Показаниями служили: распространенность процесса Т2 ($n = 1$), Т3 ($n = 3$), Т4а ($n = 5$), Т4b ($n = 2$), остаточная опухоль с регионарными метастазами (N1) после нерадикальной операции ($n = 1$). ХТ назначали больным в сочетании: 1–2 курса АСОР + препараты платины или САР с перерывом между курсами 3 нед. ЛТ начинали сразу после ХТ или через 2–4 нед и проводили по радикальной программе в СОД 50–80 Гр (с расщеплением дозы – у 1). ЛТ подводили с 2–3 полей, включая пораженные области при распространенных процессах и регионарных метастазах, область шеи с шейно-надключичной зоной. Трех больным (с распространением опухоли ретробульбарно и в переднюю черепную ямку) облучение выполняли с использованием планирующей системы Eclipse, на аппарате Clinac 2300 C/D под контролем системы визуализации RPM, энергия фотонов 6/18 МэВ. Хирургический этап был предпринят в связи с наличием остаточной опухоли и появившейся возможностью радикального ее удаления. Операции выполнялись через 3–9 нед, у 2 больных – через 4,5–5,0 мес. Объем операций следующий: боковая ринотомия, удаление опухоли и резекция клеток решетчатого лабиринта ($n = 5$), резекция верхней челюсти ($n = 2$), краниофациальная резекция ($n = 1$), электрорезекция верхней челюсти ($n = 3$), из них с экзентерацией глазницы и операцией Крайля – в 1 случае. Нерадикальная операция в объеме боковой ринотомии с удалением опухоли решетчатой пазухи, содержимого гайморовой пазухи у 1 больной с ретробульбарным распространением процесса и регионарными метастазами значительно ухудшила условия проведения дальнейшего лечения. Через 7 нед после операции начинали ХТ по схеме АСОР + препараты платины, еще через 1 нед добавляли ЛТ в СОД 66 Гр и курс ХТ в сочетании с облучением. Результаты терапии в соответствии с методами лечения представлены в табл. 6.

Ближайшие результаты показали неэффективность предпринятого лечения у 23 (31,9 %) больных. Срок наблюдения для группы ХТ колебался от 3 до 18 мес, в среднем – 9,6 мес. В группе ЛТ продолженный рост опухоли отмечен у 3 (23,1 %) пациентов с распространенным местным процессом, леченных паллиативно, из них с регионарными и отдаленными метастазами – у 2 в сроки 3,5–5,0 мес. Паллиативная ХЛТ у 8 (30,8 %) больных с распространением опухоли за пределы решетчатой пазухи ($n = 6$), полости носа ($n = 1$), носоглотки ($n = 1$) в орбиту, переднюю черепную ямку, турецкое седло, лобные пазухи и мягкие ткани лобной области, мягкие ткани верхней челюсти, подвисочную ямку, регионарными метастазами степени N2b, N3, отдален-

Таблица 6. Результаты терапии ЭНБ

Лечение	Число пациентов	Прогрессирование	Рецидив	Регионарные метастазы	Отдаленные метастазы	Живы	Умерли
Хирургическое	3 (1**)	1	—	—	—	—	2
ЛТ	15 (2**)	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)	2	1	5	8 (3*)
ХТ	7 (1**)	6 (100 %)	—	3	4	1	5
ХЛТ	28 (2**)	8 (30,8 %)	6 (23,1 %)	10	4	10	16
ЛТ + хирургическое	13	1 (7,7 %)	3 (23,1 %)	2	2	10	3
ХТ + ЛТ + хирургическое	12	4 (33,3 %)	1 (8,3 %)	1	2	7	5
Всего	78 (72**)	23 (31,9 %)	14 (19,4 %)	18 (25,0 %)	13 (18,0 %)	33 (45,8 %)	39 (54,2 %)

* Пациенты, умершие от других причин.

** Выбывшие из-под наблюдения больные.

ными метастазами была безуспешной, летальный исход наблюдали через 3–8 мес, в среднем — 4,7 мес.

В группе комбинированного лечения продолженный рост опухоли и метастазирование в кости диагностированы у 1 пациента с интракраниальным ростом первичной опухоли решетчатой пазухи. Лечение по схеме ХТ + операция + ХТ не остановило быстрый агрессивный рост, через 3,5 мес больной умер.

Прогрессирование после комплексного лечения отмечено у 4 (33,3 %) из 12 больных: у 3 — продолженный рост, у 1 — регионарное и отдаленное метастазирование. Объем операции заключался в традиционной электрорезекции верхней челюсти ($n = 3$, с операцией Крайля $n = 1$) и краниофациальной резекции ($n = 1$). Летальный исход — через 2–8 мес, в среднем — 6,5 мес.

Процесс рецидивирования мы рассматривали в сроки от 6 мес наблюдения без признаков опухоли после окончания лечения. У 1 больного, оперированного эндоназально 25 лет назад, рецидив возник через 65 мес. Повторно оперирован в объеме боковой ринотомии с удалением опухоли полости носа, решетчатого лабиринта с резекцией ситовидной пластинки. Повторный рецидив через 36 мес привел к летальному исходу, период наблюдения составил 10 лет.

Среди получивших ЛТ больных рецидивы развились у 3 (23,1 %), что оказалось сопоставимо с пролеченными методом ХЛТ. Лучевое воздействие по радикальной программе в СОД 76–64 Гр было предпринято у пациентов с опухолью полости носа распространенностью Т3 ($n = 2$) и решетчатой пазухи стадии Т4аN2аM0. Рецидивы возникли в сроки 14–41 мес, в среднем — 25,3 мес, с летальным исходом у 2 пациентов (через 6 и 26 мес). Хирургическое вмешательство в объеме краниофациальной резекции выполнено 1 больному, он продолжает наблюдаться.

После комбинированного лечения рецидивы возникли у 3 (23,1 %) больных с распространенностью первичной опухоли полости носа Т4а (с вовлечением гайморовой пазухи, решетчатой пазухи, орбиты, мягких тканей верхней челюсти), опухоли решетчатой пазухи Т4b (с распространением в переднюю черепную ямку), опухоли решетчатой пазухи Т3, проходивших лечение по схемам: ЛТ + операция; ХТ + операция; операция + ЛТ. Объем хирургических вмешательств заключался в электрорезекции верхней челюсти у больных с процессом Т4а, Т3 и краниофациальной резекции, которая носила условно радикальный характер, при опухоли Т4b. Рецидивы возникли через 26–33 мес, в среднем — через 29,7 мес. В период наблюдения проводилось лечение методом криодеструкции, ЛТ, ХТ и многократным удалением опухоли наружным и эндоназальными способами. Один пациент умер через 9 лет, 2 других наблюдаются в течение 2,4 и 8,0 года.

Рецидивы у больных после ХЛТ развились через 16–108 мес, в среднем — через 56 мес. Пациенты получали лекарственное ($n = 5$) и хирургическое ($n = 1$) лечение весь период наблюдения, который составил 8–84 мес, в среднем — 39,7 мес.

Рецидив возник через 32 мес после комплексного лечения по схеме: 2 курса ХТ + ЛТ + операция в объеме боковой ринотомии и удаление опухоли у 1 пациента с первичной опухолью решетчатой пазухи стадии Т3N0M0. Ему проводится ХТ, отмечена стабилизация, наблюдается в течение 2 лет.

Частота рецидивирования при всех методах лечения составила 19,4 % ($n = 14$) в средние сроки 14–56 мес; ниже всего она оказалась у больных, получивших комплексное лечение (8,3 %). С одинаковой частотой рецидивы отмечены в группах с ЛТ, ХЛТ и ЛТ + операция (23,1 %). Доля рецидивов среди 49 боль-

ных, оставшихся под наблюдением (без учета пациентов с прогрессирующим), – 26,6 % ($n = 14$). Низкое число рецидивов отмечено в группе комплексного (12,5 %) и комбинированного (25 %) лечения. Для групп ЛТ и ХЛТ эти цифры составили 30,0 и 33,3 % соответственно. Всем больным с рецидивами проводилась терапия в соответствии со статусом рецидивного процесса (локальный, распространенный), локализацией и возможностями методов.

Применялись ХТ, ЛТ, криодеструкция, хирургическое вмешательство. У 4 больных наблюдалось повторное рецидивирование в сроки от 8 до 32 мес, причем у 3 из них число рецидивов составило 4, 6, 7 в течение 9 лет. Из 14 пациентов с рецидивами в сроки от 1 до 8 лет продолжают наблюдаться 4.

Клиническое течение опухолевого процесса проявляется регионарным и отдаленным метастазированием, что значительно осложняет лечебный процесс и ухудшает прогноз. Характеристика процесса метастазирования представлена в табл. 7.

Из 78 пациентов регионарные метастазы обнаружены у 22 (28,2 %): 18 больных имели метастазы к моменту лечения и у 4 они появились через 2, 3, 26 и 84 мес. Очевидно, ранние метастазы не были выявлены до начала терапии у 2 пациентов с распространенным процессом. Смерть наступила через 3–5 мес. У больных с опухолью полости носа стадии T2N0M0 после ХЛТ и опухолью решетчатой пазухи стадии T3N0M0 после комбинированного лечения многократно рецидивирующий процесс на протяжении 7–8 лет привел к развитию регионарных и, в 1 случае, отдаленных метастазов через 26 и 84 мес после лечения. Радикально выполненные операции на шее и контроль за рецидивной опухолью продлили жизнь 1 пациенту на 4 года, другой продолжает наблюдаться без рецидива и регионарных метастазов более 2 лет. Регионарные рецидивы развились у 2 больных после ЛТ и ХЛТ распространенных процессов решетчатой пазухи с мета-

стазами степени N2a, N2c через 61 и 41 мес одновременно с рецидивом первичной опухоли, что также свидетельствовало о прогрессирующем. Продолжено лекарственное лечение до летального исхода через 26 и 36 мес.

Отдаленные метастазы диагностированы у 13 (16,7 %) больных: у 3 – к моменту лечения, у 10 – при дальнейшем наблюдении. Продолжительность жизни с момента их обнаружения составила от 3 до 37 мес, в среднем – 12 мес ($n = 11$); 2 пациента продолжают наблюдаться. Отдаленные метастазы локализовались в ЛУ средостения ($n = 1$), мягких тканях ($n = 1$), печени ($n = 3$), легких ($n = 4$), костях скелета ($n = 3$), молочной железе ($n = 1$). В соответствии с локализацией метастазов и состоянием больного проводили лекарственное, лучевое лечение самостоятельно или сочетанно (на печень и легкие ЛТ по радикальной программе в СОД 50 Гр, на кости скелета – по 20 Гр на очаг). Использовали схемы CAP, ACOP. Один пациент с метастазом в бедро был подвергнут хирургическому лечению. Анализ свидетельствует о способности к метастазированию ЭНБ почти у трети пациентов с преимущественной локализацией в носоглотке, решетчатой пазухе и полости носа.

Продолжительность жизни больных ЭНБ от проявления первых клинических симптомов до последнего контакта представлена на рис. 4 и в табл. 8; медиана наблюдения составила 81,7 мес.

Общая выживаемость у пациентов независимо от метода лечения составила: 5 лет – 53,0 %, 10 лет – 40,1 %; безрецидивная выживаемость – 44,2 и 31,4 % соответственно. Выживаемость больных по методам лечения представлена на рис. 5 и в табл. 9.

Достоверно большая продолжительность жизни зарегистрирована у больных, получивших комплексное лечение, завершившееся радикальной операцией, по сравнению с консервативным ($p < 0,05$) и комбини-

Таблица 7. Частота метастазирования ЭНБ в соответствии с локализацией и методами лечения

Локализация первичной опухоли	Число пациентов	Регионарные метастазы	Рецидив регионарных метастазов	Отдаленные метастазы	Консервативное лечение	Операция	Живы	Умерли
Носоглотка	7	3* 42,8 %	–	1*	3	–	0	3
Полость носа	41	8 (2) 19,5 %	1 12,5 %	4 (3*) 9,7 %	4	3	2 25,0 %	6 75,0 %
Решетчатая пазуха	30	11 (2) 36,7 %	2 18,2 %	8 (7*) 26,7 %	10	2 (1*)	3 27,3 %	8 72,7 %
Всего	78	22 (4) 28,2 %	3 13,6 %	13 16,7 %	17	5	5 22,7 %	17 77,3 %

Примечание. В скобках указаны больные с регионарными метастазами.

* Больные с отдаленными метастазами, развившимися в период наблюдения.

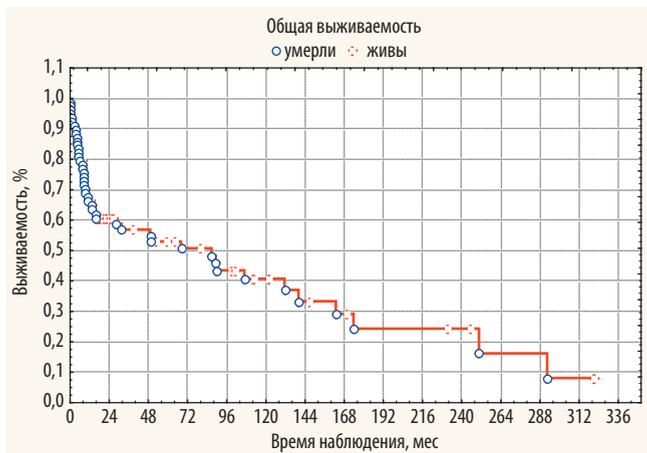


Рис. 4. Продолжительность жизни пациентов с ЭНБ

Таблица 8. Продолжительность жизни пациентов с ЭНБ

Общая выживаемость, %				
5 лет	10 лет	15 лет	20 лет	> 20 лет
53,0 ± 6,1	40,1 ± 6,7	24,3 ± 7,6	24,3 ± 7,6	11,8 ± 7,1
Безрецидивная выживаемость, %				
44,2 ± 6,7	31,4 ± 6,8	31,4 ± 6,8	23,6 ± 8,5	8,6 ± 7,1

рованным методами. Однако разница в результатах комбинированного и консервативного лечения недостоверна ($p > 0,05$).

Среди консервативно леченных больных мы анализировали группу с ЛТ и ХЛТ (табл. 10).

Сравнительный анализ показателей выживаемости среди пациентов, получавших ЛТ и ХЛТ, не выявил достоверных различий при 5-летнем сроке наблюдения. Результаты 10-летней выживаемости и выше указывают на большую эффективность ЛТ, что, вероятно, объясняется большей распространенностью опухолевого процесса у получавших ХЛТ.

Продолжительность жизни больных стадии В с распространенностью T1, T2 ($n = 9$) и с локальным рецидивом и маленькой остаточной опухолью ($n = 5$)

Таблица 9. Продолжительность жизни больных ЭНБ в соответствии с методами лечения

Лечение	Число больных	Выживаемость, %				
		5 лет	10 лет	15 лет	20 лет	> 20 лет
ХТ, ЛТ, ХЛТ	50	45,0 ± 7,7	36,3 ± 8,0	20,7 ± 8,2	17,2 ± 7,9	6,9 ± 6,3
Комбинированное	13	57,0 ± 15,5	42,9 ± 16,5	—	—	—
Комплексное	12	81,8 ± 11,6	54,5 ± 23,6	54,5 ± 23,6	54,5 ± 23,6	—
Хирургическое	3	—	—	—	—	—

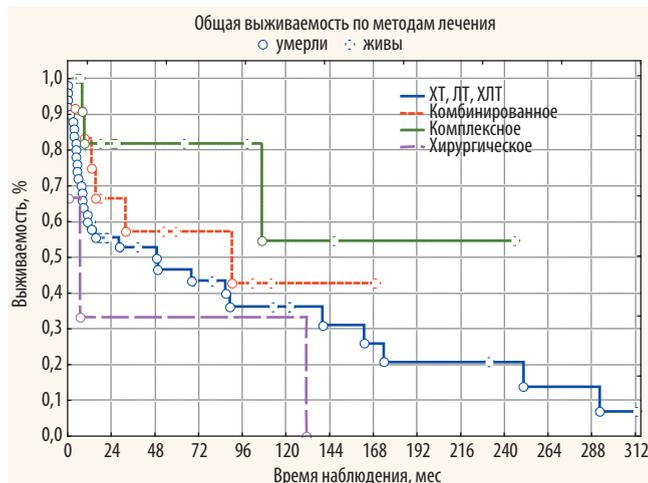


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с ЭНБ в соответствии с методами лечения

составила 5 лет у $76,2 \pm 12,24\%$, 10 лет — у $68,6 \pm 14,5\%$, 15 лет — у $34,3 \pm 18,4\%$, 20 лет — у $22,9 \pm 18,6\%$.

За период наблюдения умерли 39 пациентов: 36 — от прогрессирования опухолевого процесса, 3 — от других причин. Среди причин смерти прогрессирование первичной опухоли отмечено у 20 пациентов, прогрессирование первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов — у 16.

Заключение

По данным современной госпитальной статистики РОНЦ им. Н.Н. Блохина, ЭНБ является редкой злокачественной нейроэктодермальной опухолью и составляет 10,8 % среди других злокачественных образований полости носа и околоносовых пазух. Несколько чаще заболевание встречается у женщин в возрасте 40 лет и мужчин 47 лет; дети 10–17 лет составили 15,4 % пациентов.

ЭНБ в отличие от других злокачественных опухолей полости носа развивается в четко локализованной обонятельной зоне слизистой оболочки, носовой части глотки и решетчатого лабиринта.

Основной проблемой пациентов с ЭНБ является высокая запущенность заболевания. К моменту по-

Таблица 10. Продолжительность жизни пациентов, получавших ЛТ и ХЛТ

Лечение	Число пациентов	Выживаемость, %				
		5 лет	10 лет	15 лет	20 лет	> 20 лет
ЛТ	15	54,9 ± 15,6	54,9 ± 15,6	34,3 ± 16,2	27,5 ± 15,8	13,7 ± 12,5
ХЛТ	28	50,3 ± 10,6	35,9 ± 11,4	11,9 ± 10,5	–	–

становки диагноза распространенный опухолевый процесс был зафиксирован у 80,8 %, регионарные метастазы имели 21,8 %, отдаленные метастазы – 3,8 %.

Причинами запущенности являются: скрытое течение болезни под маской острых респираторных инфекций и хронических воспалительных процессов, позднее обращение к врачу, незнание онкопатологии полости носа и недостаточное использование современных методов диагностики врачами общей лечебной сети. Длительность анамнеза до установления диагноза в среднем составила 14,4 мес, а 27,5 % больных лечились и наблюдались в течение 2–10 лет без морфологического подтверждения диагноза.

ИГХ-исследования, проведенные 26 больным, выявили экспрессию маркеров невральной дифференцировки: синаптофизина, хромогранина, S-100, NSE. Из маркеров эпителиальной дифференцировки определялась экспрессия виментина, СК-18. В ряде случаев была значительно выражена экспрессия раково-эмбрионального антигена и CD99 – эпитопа гена *MIC2* (у 1 больного эстезионероэпителиомой). ЦГ-исследования аномалий кариотипа в клетках ЭНБ необходимо продолжить для понимания одного из вероятных механизмов развития опухоли.

ЭНБ по степени злокачественности Grade в 78,3 % случаев является высокозлокачественной опухолью, что также подтверждает высокий уровень пролиферативной активности опухолевых клеток – индекс Ki-67 (клон MIB-1) у 85,7 % исследуемых больных.

ИГХ- и ЦГ-исследования на современном этапе – главный диагностический критерий в дифференциальной диагностике ЭНБ с другими гистологическими типами злокачественных опухолей полости носа и околоносовых синусов: недифференцированными формами переходного-клеточного рака, аденокарциномы, нейроэндокринным раком, рабдомиосаркомой, гематосаркомой, лимфомой, параганглиомой, опухолью Абрикосова.

Для оценки анатомической распространенности первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов ЭНБ целесообразно применение современной Международной клинической классификации для полости носа, решетчатой пазухи и носоглотки. TNM-классификация в соответствии со стадией четко детализирует локализацию первичной опухоли и пол-

ноценно характеризует метастатический процесс, что является важным в выборе оптимальной лечебной тактики и при оценке прогноза заболевания.

Наши наблюдения свидетельствуют о довольно продолжительном течении опухолевого процесса как до выраженных клинических проявлений, так и в период течения болезни, в общей сложности составляющем примерно 16 лет.

Клинические проявления в начальный период неспецифичны, но настороженность должна вызвать у больного и врача, к которому он обратился, односторонность ринологических симптомов: заложенность носа, нарушение носового дыхания, слизистые, нередко сукровичные выделения, носовые кровотечения прогрессирующего характера.

Период развития характеризуется местнодеструктивным ростом опухоли с преимущественным направлением в полость носа, гайморову пазуху, передние, средние, задние клетки решетчатого лабиринта, орбиту, хоану, носоглотку, на основание черепа. Сочетанное поражение полости носа, околоносовых пазух, костных и мягкотканых структур лицевого черепа имело место у всех наших больных, у 85,9 % из них этот процесс носил распространенный характер.

Клинические проявления в поздний период представляют комплекс симптомов: ринологических, офтальмологических, стоматологических, неврологических со стороны вовлеченных в опухолевый процесс локализаций лицевого черепа. Интракраниальный рост опухоли выявлен у 18 % пациентов.

Несмотря на высокую морфологическую степень злокачественности опухоли, регионарные метастазы развиваются довольно поздно (при значительной распространенности первичной опухоли у 28,2 % больных) и в сочетании с отдаленными метастазами (16,7 %) свидетельствуют о завершающем периоде заболевания – генерализации процесса.

В лечении пациентов с ЭНБ в соответствии с распространенностью опухоли нами применялся весь комплекс методов: хирургическое вмешательство (3,8 %), ЛТ (19,2 %), ХТ (9 %), ХЛТ (35,9 %), комбинированная (16,7 %) и комплексная (15,4 %) терапия.

Паллиативное лечение, предпринятое у 31,9 % больных ЭНБ с распространенной первичной опухолью, регионарными и отдаленными метастазами, оказалось бесперспективным; летальный исход наступил

пил в среднем через 5,3 мес от прогрессирования опухолевого процесса.

Частота рецидивов для всех методов лечения составила 26,6 %, срок рецидивирования в среднем — 35,7 мес; частота возникновения рецидивов для ЛТ — 30,0 %, ХЛТ — 33,3 %, для комбинированного лечения — 25 %, комплексного — 12,5 %.

Продолжительность жизни больных ЭНБ независимо от предпринятой терапии составила 5 лет в 53,0 % случаев, 10 лет — в 40,1 %, безрецидивная выживаемость — 44,2 и 31,4 % соответственно. При локальном распространении процесса 5- и 10-летняя выживаемость была 76,2 и 68,6 % соответственно. Наиболее эффективным в лечении ЭНБ является комплексный метод, включающий ХЛТ с радикальной операцией на последнем этапе (5- и 10-летняя выживаемость составила 81,8 и 54,5 % соответственно). Сравнительный анализ показателей выживаемости среди получивших

ЛТ и ХЛТ не выявил достоверных различий при 5-летнем сроке наблюдения.

Опыт применения неoadьювантной ХТ у больных с рецидивным процессом после нерадикальной операции, когда исчерпаны возможности других методов или имеются общие противопоказания к их применению, свидетельствует о возможности сдерживания роста опухоли и частоты метастазирования. Небольшое число наблюдений не позволяет сделать более конкретных выводов.

Основным прогностическим фактором в настоящее время при определении лечебной тактики является распространенность первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов. Необходимо продолжить исследования о влиянии степени дифференцировки опухоли (G), индекса пролиферативной активности (Ki-67), морфологических структурных особенностей опухоли на течение и прогноз ЭНБ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Гарюк Г.И., Загоруева Л.Л., Шевченко А.М., Почуева Т.В. Эстезионейробластома полости носа и околоносовых пазух. Вестник оториноларингологии = Otorhinolaryngology Herald 1992;(4):26–7. [Garyuk G.I., Zagorueva L.L., Shevchenko A.M., Pochueva T.V. Olfactory neuroblastoma of the nasal cavity and of paranasal sinuses. Vestnik otorinolaringologii = Otorhinolaryngology Herald 1992;(4):26–7. (In Russ.)].
- Лазарев А.Ю., Сакович В.П., Пинзбург А.Г. и др. Злокачественные опухоли основания черепа: тактика и стратегия комплексного лечения. Уральский медицинский журнал 2012;(4):85–92. [Lazarev A.Yu., Sakovich V.P., Ginzburg A.G. et al. Malignant tumors of the skull base. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2012;(4):85–92. (In Russ.)].
- Меркулов О.А. Эндоскопически ассистированный эндоназальный подход в хирургическом лечении эстезионейробластомы у детей. Опухоли головы и шеи 2012;(1):37–41. [Merkulov O.A. Endoscope-assisted endonasal approach in the surgical treatment of esthesioneuroblastoma in children. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2012;(1):37–41. (In Russ.)].
- Мудунов А.М. Опухоли основания черепа. Клиника, диагностика, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Mudunov A.M. Skull base tumors. Clinic, diagnostics, treatment. Thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2010. (In Russ.)].
- Broich G., Pagliari A., Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. Anticancer Res 1997;17(4A):2683–706.
- Morita A., Ebersold M.J., Olsen K.D. et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. Neurosurgery 1993;32(5):706–14.
- Tufano R.P., Mokadam N.A., Montone K.T. et al. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: hospital of the University of Pennsylvania experience 1990–1997. Am J Rhinol 1999;13(2):117–23.
- Пачес А.И., Таболиновская Т.Д. Опухоли полости носа и придаточных пазух. В кн.: Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. С. 322–38. [Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Tumors of the nasal cavity and of paranasal sinuses. In book: Head and neck tumors. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2013. Pp. 322–38. (In Russ.)].
- Гюсан А.О., Узденова Р.Х. Клиническое наблюдение эстезионейробластомы. Российская ринология 2009;(4):26–7. [Gyusan A.O., Uzdenova R.Kh. Olfactory neuroblastoma clinical monitoring. Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology 2009;(4):26–7. (In Russ.)].
- Попов Н.В., Ретинская И.И., Воробьев Ю.И., Гарбузов М.И. Лучевая терапия эстезионейробластом. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2002;(5):58–60. [Popov N.V., Retinskaya I.I., Vorob'iev Yu.I., Garbuzov M.I. Radial therapy of olfactory neuroblastomas. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Security 2002;(5):58–60. (In Russ.)].
- Штиль А.А., Королев В.А., Зайцев В.В. Ольфакторные нейрогенные опухоли. Оренбург: Южный Урал, 1996. 80 с. [Shtil' A.A., Korolev V.A., Zaytsev V.V. Olfactory neurogenic tumors. Orenburg: Yuzhnyy Ural, 1996. 80 p. (In Russ.)].
- Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. М., 1997. [Durnov L.A., Goldobenko G.V., Kurmashov V.I. Children's oncology. Moscow, 1997. (In Russ.)].
- Lochrin C. Esthesioneuroblastoma. Med Pediatr Oncol 1989;17:433–8.
- Мудунов А.М. Выбор тактики и результаты лечения больных эстезионейробластомой. Современная онкология 2006;(3):10–2. [Mudunov A.M. Selection of tactics and results of treatment of patients with olfactory neuroblastoma. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2006;(3):10–2. (In Russ.)].
- Mrad K., Mansouri D., Driss M. et al. Esthesioneuroblastoma metastatic to the breast in a young woman. Acta Cytol 2005;49(4):427–30.
- Rinaldo A., Ferlito A., Shaha A.R. et al. Esthesioneuroblastoma and cervical lymph node metastases: clinical and therapeutic implications. Acta Otolaryngol 2002;122(2):215–21.
- Wang C.C. Radiation therapy for head and neck neoplasms. 2nd edn. Chicago: Year Book, 1990.
- Любаев В.Л., Хасанов Р.А., Мелузова О.М. Роль магнитно-резонансной и компьютерной томографии в диагностике опухолей околоносовых пазух и полости носа. В сб.: Материалы IX Российского онкологического конгресса. Москва, 22–24 ноября 2005 г. Доступно по ссылке: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/09/33.php>. [Lyubaev V.L., Khasanov R.A., Meluzova O.M. Role of the magnetic

- resonance imaging and of the computer tomography in the diagnostics of tumors of air cells and of the nasal cavity. In: Materials of the IX Russian Oncologic Congress. Moscow, 22–24 November 2005. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/09/33.php>. (In Russ.).
19. Минкин А.У. Комплексная диагностика и лечение предраковых заболеваний и злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух. Архангельск, 2005. [Minkin A.U. Comprehensive diagnostics and treatment of pre-malignant conditions and of malignant tumors of the upper jaw, nasal cavity and paranasal sinuses. Arkhangel'sk, 2005. (In Russ.)].
20. Подвызников С.О., Пачес А.И., Таболинская Т.Д. Диагностика и лечение злокачественных опухолей слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. Сибирский онкологический журнал 2011;6(48):90–6. [Podvyaznikov S.O., Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Diagnostics and treatment of malignant tumors of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Oncologic Journal 2011;6(48):90–6. (In Russ.)].
21. Бударин М.А. Факторы прогноза у детей с саркомами нейроэктодермального гистогенеза. Вопросы онкологии 2002;(3):335–9. [Bударин М.А. Forecast factors at children with sarcomas of neuroectodermal histogenesis. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2002;(3):335–9. (In Russ.)].
22. Бударин М.А. Новые подходы в диагностике и перспективы лечения некоторых видов сарком нейроэктодермального гистогенеза у детей. Доступно по ссылке: <http://medicum.chat.ru/article0108.html>. [Bударин М.А. New diagnostic approaches and prospects of treatment of some kinds of sarcomas of neuroectodermal histogenesis at children. Available at: <http://medicum.chat.ru/article0108.html>. (In Russ.)].
23. Axe S., Kuhajda F.P. Esthesioneuroblastoma. Intermediate filaments, neuroendocrine, and tissue-specific antigens. Am J Clin Pathol 1987;88(2):139–45.
24. Nyams V.J. Olfactory neuroblastoma. By eds.: V.J. Nyams, J.G. Baksakis, L. Michaels. In: Tumors of the Upper Respiratory Tract and Ear, Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC, 1998.
25. Rosenthal D.I., Barker J.L. Jr, El-Naggar A.K. et al. Sinonasal malignancies carcinoma with neuroendocrine differentiation patterns of failure according to histology phenotype. Cancer 2004;101(11):2567–73.
26. Banerjee A.K., Sharma B.S., Vashista R.K., Kak V.K. Intracranial olfactory neuroblastoma: evidence for olfactory epithelial origin. J Clin Pathol 1992;45(4):299–302.
27. Berry J., Fairclough D., Parham D. Relationship between atypia, neuron-specific enolase (NSE) positivity, and nuclear morphometry in Ewing's sarcoma. Mod Pathol 1992;5:3A.
28. Choi H.S., Anderson P.J. Immunohistochemical diagnosis of olfactory neuroblastoma. J Neuropathol Exp Neurol 1985;44(1):18–31.
29. Takahashi H., Ohara S., Yamada M. et al. Esthesioneuroepithelioma: a tumor of true olfactory epithelium origin. An ultrastructural and immunohistochemical study. Acta Neropathol 1987;75(2):147–55.
30. Pellin A., Boix J., Blesa J.R. EWS/FLI-1 rearrangement in small round cell sarcomas of bone and soft tissue detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction amplification. Eur J Cancer 1994;30A(6):827–31.
31. Махмудов У.Б., Черкаев В.А., Белов А.И. и др. Доступ к эстезионеробластоме передней черепной ямки через переднюю стенку гипертрофированной лобной пазухи. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 1998;(1):33–5. [Makhmudov U.B., Cherekaev V.A., Belov A.I. et al. Access to the olfactory neuroblastoma of the anterior cranial fossa through the front wall of the hypertrophic frontal sinus. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = N.N. Burdenko Neurosurgical Issues 1998;(1):33–5. (In Russ.)].
32. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Мелузова О.М. Хирургические вмешательства при опухолях околоносовых пазух и подвисочной ямки. Материалы VIII Российского онкологического конгресса. Москва, 23–25 ноября 2004 г. Доступно по ссылке: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/08/03.php>. [Mudunov A.M., Matyakin E.G., Meluzova O.M. Surgical interferences at tumors of paranasal sinuses and of the infratemporal fossa. Materials of VIII Russian Oncologic Congress. Moscow, 23–25 November 2004. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/08/03.php>. (In Russ.)].
33. Poetker D.M., Toohill R.J., Loehrl T.A., Smith T.L. Endoscopic management of sinonasal tumors: a preliminary report. Am J Rhinol 2005;19(3):307–15.
34. Neurological Society of Australasia, annual scientific meeting, 17–19 September 1998. J Clin Neurosci 1999;6(2):181–8.
35. Lund V., Howard D.J., Wei W.I. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses. Am J Rhinol 2007;21(1):89–94.
36. Luong A., Citardi M.J., Batra P.S. Management of sinonasal neoplasms: defining the role of endoscopy. Am J Rhinol Allergy 2010;24(2):150–5.
37. Сдвижков А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. [Sdvizhkov A.M. Surgical aspects of the treatment of disseminated malignant tumors of the nose, paranasal sinuses and the upper jaw. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 1997. (In Russ.)].
38. Lund V.J., Howard D.J., Wei W.I., Cheesman A.D. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses – a 17-year experience. Head Neck 1998;20(2):97–105.
39. McCutcheon I.E., Blacklock J.B., Weber R.S. et al. Anterior transcranial (craniofacial) resection of tumors of the paranasal sinuses: surgical technique and results. Neurosurgery 1996;38(3):471–9.
40. Ng H.K., Poon W.S., Poon C.Y., South J.R. Intracranial olfactory neuroblastoma mimicking carcinoma: report of two cases. Histopathology 1988;12(4):393–403.
41. Nishimura H., Ogino T., Kawashima M. et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(3):758–62.
42. Маркович А.А., Орлова К.В., Орел Н.Ф., Подвызников С.О. Нейроэндокринные опухоли головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2011;(3):32–6. [Markovich A.A., Orlova K.V., Orel N.F., Podvyaznikov S.O. Neuroendocrine tumors of the head and neck. Opuhholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2011;(3):32–6. (In Russ.)].
43. Dulguerov P., Allal A., Calcaterra T.C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. Lancet Oncol 2001;2(11):683–90.
44. Foote R.L., Morita A., Ebersold M.J. et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27(4):835–42.
45. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976;37(3):1571–6.
46. Millon R.R., Cassini N.J. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1984.
47. Polonowski J.M., Brasnu D., Roux F.X., Bassot V. Esthesioneuroblastoma: complete tumor response after induction chemotherapy. Ear Nose Throat J 1990;69(11):743–6.
48. Kim D.W., Jo Y.H., Kim J.H. et al. Neoadjuvant etoposide, ifosafamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. Cancer 2004;101(10):2257–60.
49. Fitzek M.M., Thornton A.F., Varvares M., et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. Cancer 2002;94(10):2623–34.
50. McElroy E.A. Jr, Buckner J.C., Lewis J.E. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience. Neurosurgery 1998;42(5):1023–7.
51. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. М., 2011. [Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Vittekind K. TNM. Classification of malignant tumors. Moscow, 2011. (In Russ.)].