

Тактика лечения пациентов с эстезионейробластомой и отдаленные результаты

Е.Р. Оганян¹, А.М. Мудунов¹, С.Б. Алиева¹, Н.А. Пирогова¹, А.А. Маркович¹, Л.А. Курбанова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Дедегатская, 20, стр. 1

Контакты: Ерануи Размиковна Оганян eran_oganyan@mail.ru

Цель исследования — обобщить клинический опыт лечения эстезионейробластомы (ЭНБ), накопленный в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы. Проанализированы данные 115 пациентов с ЭНБ, которые прошли лечение в период с 1965 по 2019 г.

Результаты. Общая 15-летняя выживаемость в 1,2–1,7 раза выше при комплексном лечении ($47,7 \pm 11,3$ %), чем при других его вариантах. Уровень 3-, 5-, 10-летней безрецидивной выживаемости ($49,3 \pm 11,8$ %) и медиана выживаемости (7,2 года) при использовании комплексного метода являются наиболее высокими. Химиолучевая терапия оказалась эффективной у 34,8 % пациентов с местно-распространенной ЭНБ, а у 9 (20,0 %) из 45 пациентов привела к частичному регрессу, что свидетельствует о возможности сдерживания агрессивного течения опухоли и увеличения продолжительности жизни. Хирургические операции, назначенные 64 пациентам как самостоятельное лечение и в комбинации с химио- и лучевой терапией, удалось выполнить в запланированном объеме у 43 (67,1 %) из 64 пациентов, условно-радикальные операции проведены у 5 (7,8 %) из 64, нерадикальные операции — у 16 (25,1 %).

Заключение. Наиболее эффективной тактикой лечения местно-распространенной ЭНБ является комбинация хирургического, лучевого, химиотерапевтического методов. Оптимальным представляется проведение химиолучевой терапии на 1-м этапе и операции на 2-м этапе лечения. Чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии влияет на непосредственные и отдаленные результаты лечения. При планировании консервативного лечения после хирургического являются оправданными условно-радикальные хирургические вмешательства при местно-распространенных ЭНБ. Тактика лечения определяется распространенностью поражения (стадией), злокачественностью, пролиферативной активностью опухоли, возрастом и соматическим состоянием пациента, наличием сопутствующих патологий. Многофакторный анализ показал, что все методы лечения не ухудшают прогноз жизни пациента. Наиболее значимыми факторами, ухудшающими прогноз лечения, оказались распространенность опухолевого процесса Т3–4, поражение регионарных лимфатических узлов до начала лечения, отдаленное метастазирование, IV степень злокачественности, индекс Ki-67 >21 %.

Ключевые слова: эстезионейробластома, полость носа, методы лечения, эффективность, продолжительность жизни

Для цитирования: Оганян Е.Р., Мудунов А.М., Алиева С.Б. и др. Тактика лечения пациентов с эстезионейробластомой и отдаленные результаты. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):27–40.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-27-40



Treatment strategy for patients with esthesioneuroblastoma and long-term outcomes

E.R. Oganyan¹, A.M. Mudunov¹, S.B. Alieva¹, N.A. Pirogova¹, A.A. Markovich¹, L.A. Kurbanova²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Russia, Moscow 115478, Kashirskoye Hwy, 24;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Deleгатskaya St., Moscow 127473, Russia

The study objective is to summarize clinical experience in the treatment of esthesioneuroblastoma (ENB) accumulated by specials at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Materials and methods. We analyzed the data of 115 ENB patients who had undergone treatment between 1965 and 2019.

Results. The 15-year overall survival rate was 1.2–1.7 times higher in patients receiving comprehensive treatment (47.7 ± 11.3 %) than in those receiving other types of therapy. In addition to that, comprehensive treatment ensured the highest rates of 3-year, 5-year, and 10-year relapse-free survival (49.3 ± 11.8 %), as well as the longest median survival (7.2 years). Chemoradiotherapy was effective in 34.8 % of patients with locally advanced ENB, while in 9 out of 45 patients (20.0 %), it resulted in partial response, which suggest that such treatment can control aggressive disease course and increase survival. Surgical treatment (alone or in combination with chemotherapy and radiotherapy) was indicated for 64 patients. However, only in 43 of them (67.1 %), it was performed as originally planned. Five patients (7.8 %) had partially radical surgeries and sixteen patients (25.1 %) had non-radical surgeries.

Conclusion. The most effective treatment strategy for locally advanced ENB is a combination of surgery, chemotherapy, and radiotherapy. Chemoradiotherapy at the first stage followed by surgery was found to be an optimal treatment scheme. Tumor sensitivity to chemo- and radiotherapy affects both short-term and long-term treatment outcomes. Partially radical surgeries for locally advanced ENB are acceptable if conservative treatment is planned after operation. Treatment strategy should depend on the tumor spread (stage), grade, and proliferative activity, as well as patient's age, somatic status, and comorbidities. Multivariate analysis has demonstrated that none of treatment methods decrease survival. The most significant factors negatively affecting the prognosis were as follows: T3–4 tumor, involvement of regional lymph nodes before treatment initiation, distant metastasis, grade IV tumor, and Ki-67 index >21 %.

Key words: esthesioneuroblastoma, nasal cavity, treatment methods, efficacy, survival

For citation: Oganyan E.R., Mudunov A.M., Alieva S.B. et al. Treatment strategy for patients with esthesioneuroblastoma and long-term outcomes. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(3):27–40. (In Russ.)*.

Введение

Среди злокачественных новообразований, локализующихся в полости носа, доля эстезионеуробластом (ЭНБ), по данным большинства исследователей, составляет от 3 до 16 % [1–5]. Эта редкая нейроэпителиальная опухоль обонятельной области носа встречается у лиц обоих полов, у взрослых и у детей. Первичная ЭНБ характеризуется прогрессивным ростом с разрушением окружающих структур и интракраниальным распространением, неспецифической симптоматикой, регионарным и отдаленным метастазированием, склонностью к рецидивированию.

В большинстве публикаций распространенность ЭНБ оценивается по схеме, предложенной в 1976 г. S. Kadish и соавт. [5] и дополненной в 1993 г. A. Morita и соавт. [6]. В ряде современных источников распространенность ЭНБ оценивают по измененной классификации TNM. Результаты метаанализов данных, накопленных за десятилетия ретроспективных наблюдений, достаточно противоречивы в отношении выживаемости и прогноза. Отсутствие единой системы для определения стадии ЭНБ не способствует выработке единого подхода к лечению.

На поздней стадии ЭНБ диагностируют более чем в 80 % случаев; при этом наблюдается сочетанное поражение полости носа, околоносовых пазух, костных и мягкотканых структур лицевого черепа, нередко полости черепа и мозга. Это требует использования эффективных методов диагностики и лечения.

Стандартом лечения первичной ЭНБ на настоящий момент большинство исследователей считают хирургическое вмешательство и лучевую терапию (ЛТ) (в сочетании с химиотерапией (ХТ) или без нее), однако на ранней стадии допускают возможность хирургического лечения или ЛТ [7–11]. Наиболее общепринятой хирургической методикой с доказанной эффективностью и минимальными побочными эффектами при ЭНБ (за исключением генерализованного процесса и отдаленных метастазов) в настоящее время является краниофациальная резекция [3, 4, 12, 13]. Хорошие результаты дает малоинвазивное эндоскопическое вмешательство [14]. Чувствительность ЭНБ к ХТ и ЛТ по-

зволяет активно использовать их в комбинированном и комплексном лечении. Степень регресса опухоли определяет объем хирургического вмешательства, при выраженном регрессе открывается возможность проведения эффективного консервативного лечения [15–21].

Тактика лечения ЭНБ зависит от многих факторов, влияющих на результаты. На прогноз заболевания влияют распространенность процесса, степень дифференцировки опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, методика лечения.

Цель исследования – обобщить клинический опыт лечения ЭНБ, накопленный в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы

В исследование включены данные о 115 пациентах с ЭНБ, которые лечились и наблюдались в центре в период с 1965 по 2019 г. Для описания анатомической распространенности первичной опухоли, наличия регионарных и отдаленных метастазов мы применили классификацию TNM для полости носа, решетчатой пазухи (табл. 1) [22].

У 4 (3,5 %) пациентов была I стадия, у 15 (13,0 %) – II стадия, у 16 (14 %) – III стадия, у 80 (69,6 %) – IV стадия, в том числе IVA – у 42 (36,5 %), IVB – у 33 (28,7 %), IVC – у 5 (4,3 %). Без метастазов поступили 87 (75,6 %) пациентов. У 15 из 28 пациентов с регионарными метастазами опухолевый процесс локализовался в полости носа, у 13 – в решетчатой пазухе, в большинстве случаев регионарные метастазы носили множественный инфильтративный характер и в сочетании с распространенной первичной опухолью и отдаленными метастазами свидетельствовали о генерализованном процессе. Из 115 пациентов 13 (11,3 %) поступили в центр после проведенных в других лечебных учреждениях расширенных диагностических операций, в ходе которых был применен наружный или эндоскопический доступ и, кроме частичной или тотальной биопсии видимого новообразования, проведено выскабливание слизистой оболочки одной, двух или всех околоносовых пазух. Такие оперативные вмешательства мы

Таблица 1. Распределение пациентов с эстезионеуробластомой по стадиям и в соответствии с классификацией TNM

Table 1. Distribution of patients with esthesioneuroblastoma by their TNM stages

Стадия Stage	Число пациентов, % Number of patients, %	T	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.								
			N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	M1	Итого Total	
I	3,5	T1	4	—	—	—	—	—	—	—	4
II	13,0	T2	15	—	—	—	—	—	—	—	15
III	14,0	T3	15	1	—	—	—	—	—	—	16
IVA	36,5	T3	—	—	—	—	—	1*	—	—	1
		T4a	34	1	1	1	4*	—	—	—	41
IVB	28,7	T3	—	—	—	—	—	—	1	—	1
		T4a	—	—	—	—	—	—	1*	—	1
		T4b	18	4	—	4	2*	3	—	—	31
IVC	4,3	T2	1	—	—	—	—	—	—	1	1
		T3	—	—	—	—	—	—	1*	1	1
		T4a	—	—	—	—	—	—	1*	1	1
		T4b	—	—	—	—	—	1*	1*	2	2
<i>Всего</i> <i>Total</i>			87	6	1	5	8	8	5	115	

* Пациенты с двусторонними регионарными метастазами.

* Patients with bilateral regional metastases.

квалифицировали как нерадикальные: у 7 пациентов выявлена остаточная опухоль, у 6 — активный продолжающийся рост опухоли.

Мы также проанализировали распространенность ЭНБ в соответствии с классификацией Kadish—Morita: стадия А была у 4 (3,5 %), В — у 21 (18,3 %), С — у 61 (53,0 %), D — у 33 (25,2 %) пациентов. По степени злокачественности чаще (в 61,7 % случаев) опухоли были низкодифференцированными (G_3) и недифференцированными (G_4), в 38,3 % — высокодифференцированными (G_1) и умеренно-дифференцированными (G_2), при этом в 5,8 % случаев степень дифференцировки в отдельных участках опухоли была различной.

В лечении ЭНБ применялся весь комплекс методов: хирургический, лучевой, химиотерапевтический самостоятельно или комплексно в зависимости от распространенности опухоли (стадии), возраста, соматического состояния, сопутствующей патологии, согласия пациента (табл. 2).

До настоящего времени хирургическое вмешательство занимает ведущее место в комплексе методов лечения ЭНБ. Характеристика всего объема хирургического лечения (55 пациентов с первичной опухолью и 9 пациентов с рецидивным процессом) представлена в табл. 3.

Хирургические вмешательства проводятся в том же объеме, как и при других злокачественных опухолях полости носа и верхнечелюстной пазухи, однако имеют особенности при интракраниальном распространении. Стандартной операцией по поводу ЭНБ полости носа ранних стадий считается вариант трансфасциального субкраниального доступа — боковая ринотомия, которая позволяет выполнить удаление опухоли из полости носа с резекцией передней и медиальной стенок верхнечелюстной пазухи, резекцией клеток решетчатого лабиринта, передней стенки клиновидной пазухи. Разрушение костных структур верхнечелюстной пазухи, решетчатой пазухи, носовых костей, твердого неба, скуловой кости, крыловидных отростков диктует необходимость тотальной резекции верхней челюсти на стороне поражения. Вовлечение в процесс медиальной и нижнеглазничной стенок орбиты расширяет оперативное вмешательство за счет резекции указанных структур, но при условии отсутствия поражения тканей орбиты.

В последнее десятилетие получили развитие органосохраняющие методики оперативного вмешательства при опухолях полости носа, предполагающие применение малоинвазивного трансназального эндоскопического доступа, что обеспечивает радикальное удаление

Таблица 2. Характеристика пациентов, перенесших хирургическое лечение эстезионейробластомы

Table 2. Characteristics of patients who have undergone surgical treatment for esthesioneuroblastoma

Характеристика Characteristics	Хирургическое лечение как самостоятельный метод Surgery alone	Комбинированное лечение Combination treatment	Комплексное лечение Comprehensive treatment	Итого Total
Пол, абс.: Gender, abs.:				
женщины females	6	9	16	31
мужчины males	1	8	15	24
Средний возраст, лет: Mean age, years:				
средний по выборке, $M \pm m$ mean age in the sample, $M \pm m$	47,6 \pm 7,9	45,3 \pm 3,9	37,6 \pm 3,6	—
женщин females	46,8	47,2	35,0	—
мужчин males	52,0	43,1	40,0	—
Стадия по классификации Kadish–Morita, абс.: Kadish–Morita stage, abs.:				
A	1	1	2	4
B	3	9	4	16
C	3	6	20	29
D	0	1	5	6
Распространенность по TNM, абс.: TNM stage, abs.:				
T1	1	1	2	4
T2	3	7	2	12
T3	3	5	5	13
T4a	—	3	21	24
T4b	—	2	6	8
Наличие метастазов в регио- нарных лимфатических узлах по TNM, абс.: Metastases in regional lymph nodes (TNM stage), abs.:				
N1	—	1	2	3
N2a	—	—	1	1
N2b	—	—	1	1
N2c	—	—	1	1
Наличие отдаленных метаста- зов по TNM, абс. Distant metastases (TNM stage), abs.	—	—	—	—

опухоли. Трансназальные эндоскопические операции проведены у 18,7 % пациентов (у 2 с T2, у 2 с T3, у 2 с T4a, у 2 с T4b и у 4 с рецидивом ЭНБ после лечения (после комплексного – T4aN0M0, после комбинированного – T2N0M0, после хирургического – T2N0M0, после ЛТ – T3N0M0)).

Результаты

Из 64 пациентов (55 с первичными опухолями и 9 с рецидивами) выполнить операцию в запланированном объеме нам удалось у 43 (67,1 %). Условно

радикальными операции были в 5 (7,8 %) из 64 случаев, нерадикальными – в 16 (25 %) (у 13 пациентов с первичными опухолями и у 3 пациентов с рецидивами).

Операция как самостоятельный вариант лечения проведена у 12,5 % пациентов с распространенностью процесса T1 ($n = 1$), T2 ($n = 3$), T3 ($n = 3$) (со стадией A ($n = 1$), B ($n = 3$), C ($n = 3$) по Kadish–Morita). Иссекали опухоль полости носа с резекцией верхней и средней носовых раковин, медиальной, передней стенок верхнечелюстной пазухи, резекцией клеток решетчатого лабиринта ($n = 2$) с ситовидной пластиной

Таблица 3. Виды доступов и объем хирургических операций при лечении эстезионейробластомы

Table 3. Type of surgical approaches and volume of surgery used in the treatment of esthesioneuroblastoma

Доступ Approach	Вид и объем хирургического вмешательства Type and volume of surgery	Число пациентов Number of patients
Боковая ринотомия Lateral rhinotomy	Удаление опухоли из полости носа и решетчатого лабиринта Removal of the tumor from the nasal cavity and ethmoidal labyrinth	25 (2)
	Удаление опухоли из полости носа и решетчатого лабиринта: Removal of the tumor from the nasal cavity and ethmoidal labyrinth:	8
	с резекцией медиальной, передней стенок верхнечелюстной пазухи with the resection of medial and frontal maxillary sinus walls	9 (2)
	с частичной резекцией верхней челюсти with maxillary resection	2
	с тотальной резекцией верхней челюсти with total maxillary resection	3 (1)
	с резекцией нижнеглазничной и медиальной стенок орбиты with resection of the inferior and medial orbital walls	1
	с расширенной резекцией верхней челюсти (экзентерацией орбиты, резекцией крыловидного отростка) with extensive maxillary resection (orbital exenteration, resection of the pterygoid process)	
Комбинированный краниофациальный доступ Combined craniofacial approach	Краниофациальная резекция опухолей с интракраниальным ростом, исходящих из полости носа и решетчатого лабиринта Craniofacial resection of intracranial tumors originating from the nasal cavity and ethmoidal labyrinth	8
Комбинированный кранионазальный доступ Combined cranionasal approach	Удаление из полости носа и решетчатого лабиринта, верхнечелюстной пазухи опухоли с интракраниальным ростом Removal of the tumor with intracranial growth from the nasal cavity and ethmoidal labyrinth, maxillary sinus	1
	Удаление из решетчатого лабиринта опухоли с распространением в переднюю черепную ямку Removal of the tumor of the ethmoidal labyrinth invading the anterior cranial fossa	1
Передний субкраниальный доступ Anterior subcranial approach	Удаление из решетчатого лабиринта опухоли с распространением в переднюю черепную ямку Removal of the tumor of the ethmoidal labyrinth invading the anterior cranial fossa	2
Трансназальный доступ Transnasal approach	Удаление опухоли из полости носа Removal of the tumor from the nasal cavity	8 (2)
	Удаление опухоли из решетчатого лабиринта Removal of the tumor from the ethmoidal labyrinth	4 (2)

Примечание. В скобках указаны пациенты, оперированные повторно по поводу рецидива.

Note. Patients who were operated on for the second time due to relapse are indicated by parentheses.

($n = 1$), медиальной стенки орбиты ($n = 2$) с экзентерацией орбиты ($n = 1$), краниофациальной резекцией ($n = 1$).

Комбинированное лечение прошли 17 (14,8 %) из 115 пациентов: ЛТ на 1-м этапе и операция на 2-м этапе — у 7 (41,2 %), операция на 1-м этапе и ЛТ на 2-м этапе — у 8 (47,0 %), ХТ и операция в различной последовательности — у 2 (11,8 %).

В комбинированном лечении с предоперационной ЛТ на 1-м этапе ($n = 7$) использован метод дистанционной гамма-терапии со стандартным фракционированием (разовая очаговая доза 2 Гр в день 5 дней в неделю, суммарная очаговая доза (СОД) 34–50 Гр). У 2 пациентов предоперационное облучение первичной опухоли проведено с полной радикальной СОД (64–70 Гр). Показанием к операции был регресс опухоли менее чем на 50 % и наличие остаточной опухоли после радикальной дозы облучения ($n = 2$). В результате предоперационной ЛТ частичный регресс стал основанием для уменьшения объема планируемой операции у 4 (57,1 %) пациентов.

Послеоперационный курс ЛТ проведен у 8 пациентов с распространенностью первичной опухоли T2 ($n = 3$), T3 ($n = 3$), T4a ($n = 2$). Показанием к ЛТ был нерадикальный характер операций, а также операционные находки, внесшие коррективы в данные дооперационного обследования. Условия для послеоперационной ЛТ были продиктованы характером и объемом проведенных операций. ЛТ осуществлялась методами

дистанционной гамма-терапии, фотонной терапии с фракционированием дозы (разовая очаговая доза 2,0–2,4 Гр в день, СОД 25–40 Гр) у 5 пациентов и в полной радикальной СОД 60–67 Гр у 3 пациентов с распространенностью T2, T3, T4a через 3–8 нед после выполненной на 1-м этапе операции.

Дооперационная ХТ по схеме ТАР и краниоорбитофациальная резекция выполнены у пациента с распространенностью процесса T4b. Послеоперационную ХТ по схеме АСОР + Pt провели у пациента с распространенным (T2) поражением полости носа после не-радикальной операции по Денкеру.

Комплексное лечение заключалось в применении всех методов лечения (ХТ, ЛТ, операция) в различных сочетаниях. Комплексное лечение прошел 31 (26,9 %) из 115 пациентов с распространенностью первичной опухоли T1 (6,4 %), T2 (6,4 %), T3 (13,0 %), T4a (58,1 %), T4b (16,1 %), регионарные метастазы имелись у 5 (16,1 %) пациентов. Стадия А по классификации Kadish–Morita была у 2 пациентов, В – у 4, С – у 20, D – у 5. Первичная опухоль локализовалась в полости носа у 18, в решетчатой пазухе – у 13 пациентов. В опухолевый процесс была вовлечена орбита в 15 (48,4 %) из 31 случая, основная пазуха – в 11 (35,5 %), лобная пазуха – в 4 (13,0 %), подвисочная и крылонебная ямки – в 1 (3,2 %), передняя черепная ямка – в 10 (32,2 %). Показанием к комплексному лечению пациентов с распространенностью процесса T1 и T2 были нерадикальные операции, выполненные по месту жительства ($n = 4$).

Комплексное лечение с химиолучевой терапией (ХЛТ) на 1-м этапе проведено у 18 (58 %) из 31 пациента. Цель комплексного лечения – стабилизация агрессивного опухолевого прогресса, регресс опухоли и метастазов, позволяющие завершить лечение радикальной операцией. В этой группе сочетали ХТ с ЛТ в различных вариантах, соответствующих поставленным задачам. Для системной ХТ ЭНБ наиболее эффективными препаратами являются цисплатин, адриамицин, доксорубин, винкристин, циклофосфан, карбоплатин, эпозид, ифосфамид, циклофосфамид. ХЛТ не дала эффекта у 2 пациентов, обеспечила стабилизацию у 2, регресс менее чем на 50 % – у 9. У 5 пациентов определена остаточная опухоль. У 1 пациента отсутствовал ответ со стороны метастазов, что стало показанием к проведению следующего этапа лечения – операции (через 2–8 нед после 1-го этапа).

Комплексное лечение с операцией на 1-м этапе выполнено у 13 (42,0 %) из 31 пациента. Процесс, вышедший за пределы полости носа, выявлен у 11 (84,6 %) из 13: была вовлечена орбита у 46,1 %, основная пазуха – у 30,7 %, передняя черепная ямка – у 46,1 %. Значительная распространенность опухолевого процесса (84,6 %) и нерадикальный характер операций (53,8 %) стали показанием к дополнительной послеоперационной ХЛТ.

Консервативная терапия. Показаниями к консервативному лечению были распространенный опухолевый процесс, высокая степень злокачественности с агрессивным клиническим течением, наличие противопоказаний к хирургическому лечению и отказ от операции.

Облучение первичной опухоли и шейно-надключичных зон с включением средостения проводилось по радикальной программе с 2 или 3 полей в соответствии с размерами поражения. Границы зоны облучения расширялись в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Лучевая терапия в самостоятельном варианте проведена у 11 пациентов. Сочетанное поражение имело место у всех 11 пациентов: у 5 в опухолевый процесс была вовлечена носоглотка, у 4 – орбита, у 4 – верхнечелюстная пазуха, в том числе у 1 – с мягкими тканями верхней челюсти, у 2 – клиновидная пазуха, причем в 2 случаях поражение полости носа и решетчатой пазухи было двусторонним. У 1 пациента было диагностировано поражение крылонебной ямки, турецкого седла с распространением в среднюю черепную ямку. Таким образом, у 8 пациентов процесс был неоперабельным ввиду большой распространенности первичной опухоли и наличия регионарных ($n = 2$) и отдаленных ($n = 1$) метастазов. Два пациента отказались от операции, включенной в план комбинированного лечения.

Химиотерапия применяется в лечении распространенных форм ЭНБ в программе консервативной ХЛТ, а также в адьювантном режиме как средство, сдерживающее агрессивный опухолевый рост. Курсы ХТ проводят в сочетании с ЛТ последовательно или одновременно на дооперационном этапе (особенно в случае значительного местного распространения, наличия регионарных или отдаленных метастазов) или после операции как завершающий этап лечения. В случае неоперабельной остаточной опухоли, локального и регионарного рецидива, отдаленных метастазов, когда возможности ЛТ исчерпаны, назначают адьювантную ХТ. В комплексном консервативном лечении ХТ играет важную роль и дает возможность получить радикальный эффект у определенной группы пациентов, т.е. достичь полного регресса опухоли. Лекарственное лечение проводится строго по индивидуальной программе для каждого пациента с учетом особенностей опухолевого процесса, возраста, наличия хронических сопутствующих заболеваний. При ЭНБ обычно назначают от 1 до 8 курсов с учетом этапов планируемого комплексного лечения и возможной последующей коррекции в зависимости от эффективности и переносимости терапии. Как самостоятельный метод ХТ может использоваться только как паллиативное лечение с целью замедления роста и метастазирования опухоли (табл. 4). В комплексном симптоматическом лечении ХТ способна уменьшить выраженность болевых,

воспалительных и других патологических симптомов и улучшить качество жизни.

Таблица 4. Распределение пациентов, прошедших химиотерапию, в зависимости от использования других методов лечения

Table 4. Distribution of patients who have undergone chemotherapy depending on the method of treatment

Вид химиотерапии Type of chemotherapy	В комбинированном лечении Combination	В комплексном лечении Comprehensive	В плане химиолучевой терапии Chemoradiotherapy	Как самостоятельный метод Chemotherapy alone
Полихимиотерапия Polychemotherapy	2	31	46	3
Поддерживающая Supporting	—	2	4	—

Химиотерапия проведена у 82 (71,3 %) из 115 пациентов с ЭНБ (практически у всех в сочетании с другими методами, в 59,8 % случаев — в составе консервативного лечения, в основном ХЛТ). В самостоятельном варианте ПХТ проведена у 3 (3,7 %) из 82 пациентов. Поддерживающая ХТ, предназначенная для профилактики рецидивов злокачественного новообразования после завершения основного курса ХТ, проведена у 6 (7,3 %) из 82 пациентов.

Химиолучевая терапия состоит в одновременном или последовательном применении ХТ вместе с ЛТ с целью усиления повреждающего воздействия последней на наиболее чувствительные к ней пролиферирующие клетки опухоли и с целью повышения их чувствительности. Наиболее эффективным считается сочетание доксорубицина, винкристина, циклофосфана, преднизолона — схема ACOP, в сочетании с цисплатином — схема ACOP + Pt, которая является основной (цисплатин может быть заменен карбоплатином по схеме Кальверта AUC-5). ЛТ осуществляется в 2 этапа по радикальной программе. ХЛТ прошли 46 (40 %) из 115 первичных пациентов (табл. 5).

У большинства (80,4 %) пациентов проведена ХЛТ в режиме индукционном или индукционно-одновременном варианте. У 40 (87 %) из 46 была IV стадия, причем у 18 (39,1 %) из них — регионарные метастазы, у 3 (7,5 %) — отдаленные метастазы. У пациентов с IVA и IVB стадиями использованы все варианты ХЛТ.

Рост первичной опухоли после лечения продолжался у 45 (39,8 %) и у 39 из них завершился летальным исходом в течение 1–3 мес. Наиболее выраженное прогрессирование выявлено после ХЛТ (64,4 %), ЛТ (36,4 %), менее выраженное — после комплексного (23,3 %) и комбинированного (11,8 %) лечения.

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от варианта химиолучевого лечения и стадии по TNM

Table 5. Distribution of patients depending on the type of chemoradiotherapy and TNM stage

Варианты химиолучевой терапии Variant of chemoradiotherapy	Число пациентов в зависимости от стадии Number of patients depending on the TNM stage					Всего Total	
	II	III	IVA	IVB	IVC	абс. abs.	%
Индукционная Induction	2	—	7	7 (4)	(2)	18	39,1
Индукционно-одновременная Simultaneous induction	—	3	7 (3)	8 (5)	(1)	19	41,3
Одновременная Simultaneous	—	1	1	2	—	4	8,7
Адьювантная химиотерапия с лучевой терапией на 1-м этапе Adjuvant chemotherapy with radiotherapy at stage I	—	—	2 (1)	3 (2)	—	5	10,9
Итого Total	2	4	17	20	3	46	100,0

Примечание. В скобках указано число пациентов с регионарными метастазами.

Note. Patients with regional metastases are indicated by parentheses.

Прогрессирование в ранние сроки имело место у пациентов с IV стадией, регионарными ($n = 18$) и отдаленными ($n = 13$) метастазами. На данный момент находятся под наблюдением 6 пациентов с остаточной опухолью без активного прогрессирования на фоне лечения (продолжительность наблюдения 1 до 11 лет) (табл. 6).

Процесс рецидивирования мы оценивали в течение от 6 мес после окончания лечения.

После **хирургического лечения в самостоятельном варианте** ($n = 7$) рецидивы возникли у 4 (57,1 %) пациентов с распространенностью T2 ($n = 1$) и T3 ($n = 3$) в сроки от 9 мес до 4 лет, в среднем $2,8 \pm 0,0$ года. Неоперабельные регионарные метастазы диагностированы у 1 пациента через 6 лет после краниофациальной резекции опухоли T2N0M0 (динамическое наблюдение прекращено спустя 5 лет без признаков заболевания). От прогрессирующего рецидива умер 1 (14,2 %) пациент, от других причин (без рецидивов и метастазов) — 2 пациента через 12 и 14 лет после операции. Живы 3 (42,9 %) пациента без признаков прогрессирования и 1 (14,2 %) с регионарными метастазами без рецидива опухоли. Причиной рецидива у 2 пациентов стал неадекватный объем операции: не была удалена ситовидная пластинка, к которой опухоль интимно прилегала. Рецидив диагностирован через 9 мес.

Таблица 6. Результаты лечения эстезионейробластомы в зависимости от метода
Table 6. Treatment outcomes in patients with esthesioneuroblastoma depending on treatment

Метод лечения Treatment	Число пациентов Number of patients	Число пациентов с прогрессированием, абс. (%) Number of patients with progression, abs. (%)						Живы, абс. Alive, abs.			Умерли, абс. Death, abs.	
		с продолженным ростом continued tumor growth	с рецидивами relapses	с регионарными метастазами regional metastases	с отдаленными метастазами distant metastases	всего total	с рецидивами relapses	с регионарными метастазами regional metastases	всего total	без рецидивов и метастазов no relapses/metastases	всего total	
Хирургическое лечение как самостоятельный метод Surgery alone	7	—	4 (57,1)	1 (14,3)	—	4	—	1	3	2		
Комбинированное лечение: ЛТ, затем операция RT, then surgery	17	2 (11,8)	7 (41,2)	4 (23,5)	4 (23,5)	11	(3)	(1)	6	1		
операция, затем ЛТ surgery, then RT	7	—	4 (57,1)	1 (5,9)	—	3	(1)	—	4	1		
ХТ, затем операция chemotherapy, then surgery	8	1 (5,9)	3 (37,5)	3 (37,5)	3 (37,5)	7	(2)	(1)	1	—		
операция, затем ХТ surgery, then chemotherapy	1	1 (5,9)	—	—	—	—	—	—	1	—		
операция, затем ХТ surgery, then chemotherapy	1	—	—	—	1 (5,9)	1	—	—	—	—		
Комплексное лечение: ХЛТ, затем операция chemoradiotherapy, then surgery	31 (1)	7 (23,3)	7 (23,3)	6 (20,0)	10 (33,3)	17	2	1	13	—		
операция, затем ХЛТ surgery, then chemoradiotherapy	18	4 (22,2)	4 (22,2)	4 (22,2)	7 (38,9)	9	1	—	9	—		
ХЛТ chemoradiotherapy	13 (1)	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	3 (25,0)	8	1	1	4	—		
ХЛТ Chemoradiotherapy	46 (1)	29 (64,4)	5 (11,1)	18 (40,0)	12 (26,7)	14	—	—	31	2		
ЛТ RT	11	4 (36,4)	3 (27,3)	—	3 (27,3)	2	—	—	9	3		
ХТ Chemotherapy	3	3 (100,0)	—	2 (66,7)	—	—	—	—	3	—		
Всего Total	115 (2)	45	26	31	29	48	5	3	65	8		

Примечание. В скобках указаны пациенты, выбывшие из-под наблюдения после окончания лечения. ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия; ХТ — химиотерапия.

Note. Patient was lost to follow-up after treatment completion are indicated by parentheses. RT — radiation therapy.

Из прошедших **комбинированное лечение** рецидивы развились у 7 (41,2 %). Частота рецидивов после комбинированного лечения с предоперационной ЛТ составила 57,1 %, регионарных метастазов – 28,6 %, что аналогично результатам хирургического лечения. Безрецидивный период у этих пациентов составил от 11 мес до 2,7 года, в среднем $1,6 \pm 0,5$ года.

Лечение, включавшее операцию на 1-м этапе, которое проведено у 8 пациентов с распространенностью T2N0M0 ($n = 3$), T3N0M0 ($n = 3$), T4aN0M0 ($n = 2$), оказалось неэффективным. Безрецидивный период продолжался в среднем $1,8 \pm 0,6$ года. Регионарные метастазы выявлены в среднем через $3,8 \pm 1,2$ года, отдаленные метастазы – через 4,6 года.

Частота прогрессирования первичной опухоли и развития регионарных метастазов после лечения с использованием этих методик статистически значимо не различается. Показания к применению каждой методики определяются распространенностью процесса и схемой предшествующего лечения.

В группе комплексного лечения ($n = 31$) операция на 1-м этапе выполнена у 13 пациентов, выбыл из-под наблюдения 1 пациент. Рост опухоли при отсутствии эффекта от лечения продолжался у 3 (25 %) пациентов. Рецидивы возникли у 3 (25 %) пациентов в среднем через $3,8 \pm 1,0$ года, регионарные метастазы – у 16,7 %, отдаленные метастазы – у 25 % (через 3,1–8,6 года после лечения, в среднем через 4,6 лет). У некоторых пациентов они сопровождали рецидивный процесс. Метастазы локализовались в легких, костях, печени, оболочках мозга.

За период наблюдения умерли 4 (33,3 %) пациента в результате прогрессирования; живы 8 (66,7 %) пациентов на протяжении 1–22 лет, в среднем $8,6 \pm 2,5$ года.

Методика комплексного лечения с операцией на последнем этапе применена у 18 пациентов с распространенностью T4aN0M0 ($n = 10$), T4aN1M0 ($n = 1$), T4aN2bM0 ($n = 1$), T1N0M0 ($n = 1$), T2N0M0 ($n = 1$), T3N0M0 ($n = 1$), T4bN0M0 ($n = 3$). Непосредственный эффект ХЛТ как 1-го этапа комплексного лечения заключался в полном регрессе первичной опухоли у 2 (11,1 %) пациентов с распространенностью T1 и T4aN0M0, частичном регрессе (>50 %) при наличии остаточной опухоли – у 4 (22,2 %) пациентов с распространенностью T3–4aN0M0 и T4aN2bN0M0 и частичном регрессе (<50 %), т. е. стабилизации, у 12 (66,7 %) пациентов с распространенностью T2 ($n = 1$), T4a ($n = 7$), T4bN0M0 ($n = 3$) и T4aN1M0. Таким образом, частота выраженного регресса первичного очага составила 33,3 %.

В период наблюдения умерли в результате прогрессирования заболевания 9 (50 %) из 18 пациентов, из них 2 – без прогрессирования первичной опухоли. Живы 9 (50 %) пациентов на протяжении в среднем $7,7 \pm 1,8$ года. Результаты ХЛТ как 1-го этапа комплексного лечения статистически значимо не различались

у пациентов с выраженным регрессом первичного очага ($n = 8$) и слабо выраженным ответом ($n = 12$): живы соответственно 4 (50 %) из 8 и 5 (42 %) из 12 пациентов.

Лучевое лечение, предпринятое у 11 пациентов, у 4 (36,4 %) из них характеризовалось продолжающимся ростом опухоли в сроки от 1 до 3,5 мес и летальным исходом через 5–13 мес. Рецидив диагностирован у 3 (27,3 %) пациентов спустя 1,1–9,3 года. Безрецидивный период продолжался в среднем $4,1 \pm 2,6$ года. Умерли 9 (81,8 %) из 11 пациентов, у 3 из них отсутствовали признаки рецидива и метастазов через 24 и 44 года наблюдения, а у 2 причиной смерти стали рецидивы и отдаленные метастазы, возникшие через 4 и 5 лет. Таким образом, от прогрессирования умерли 6 (54,5 %) пациентов. Живы и продолжают наблюдаться 2 (18,2 %) пациента, 1 – без прогрессирования в течение 26 лет и 1 с остаточной опухолью после краниофациальной резекции рецидива ЭНБ (длительность наблюдения 3 года). Необходимо отметить, что в процессе наблюдения пациентов с процессом, соответствующим N0 ($n = 9$), регионарные метастазы выявлены не были.

В группе ХЛТ под наблюдением находились 45 из 46 пациентов, выбыл из-под наблюдения 1 пациент после выписки из стационара. Прогрессирование и частичный регресс опухоли (<50 %), имевшие место у 29 (64,4 %) из 45 пациентов, обусловили продолжение роста опухоли с летальным исходом в ранние сроки. Продолжают наблюдаться в течение $6,2 \pm 3,2$ года 4 (13,8 %) из 29 пациентов с частичным регрессом опухоли (>50 %). Рецидивы возникли у 5 (11,1 %) из 45 пациентов в срок от 10 мес до 9,2 года, в среднем $4,3 \pm 1,5$ года. После предпринятого по этому поводу лечения 4 из 5 пациентов умерли (в среднем через $2,6 \pm 1,5$ года).

Среди 16 (35,6 %) пациентов с полным регрессом опухоли остаются в живых без признаков заболевания 10 (62,5 %) пациентов на протяжении в среднем $12,3 \pm 4,0$ года. Умерли 6 (37,5 %) из 16 пациентов, в том числе 4 – вследствие рецидива, 2 – от интеркуррентных заболеваний при отсутствии рецидива и метастазов ЭНБ. Период с момента завершения лечения до смерти в среднем длился $10,7 \pm 1,4$ года.

Таким образом, в группе ХЛТ живы 14 (31,1 %) из 45 пациентов: 10 (22,2 %) – без признаков заболевания, 4 (8,9 %) – с остаточной опухолью без признаков прогрессирования в данный момент. Умер 31 (68,8 %) из 45 пациентов, 29 (64,4 %) пациентов – в результате прогрессирования, 2 (4,4 %) – от других причин при отсутствии рецидива и метастазов ЭНБ. Регионарные метастазы, имевшие место у 18 (39,1 %) из 46 пациентов, прогрессировали у 14 (77,8 %) из 18. Отдаленные метастазы, имевшиеся у 3 (6,5 %) из 46 пациентов и выявленные впервые в процессе наблюдения у 9 (20 %), осложнили состояние пациентов и ускорили исход заболевания. Отдаленные метастазы локализовались в костях скелета ($n = 6$), печени ($n = 3$), костном мозге

($n = 2$), мягких тканях ($n = 2$), легких ($n = 1$), средостении ($n = 1$), подмышечных лимфатических узлах ($n = 1$), молочных железах ($n = 1$), почках ($n = 1$), поджелудочной железе ($n = 1$). Отдаленные метастазы появились на фоне прогрессирования первичной опухоли ($n = 7$), рецидивов ($n = 2$), регионарных метастазов ($n = 7$) в среднем через $2,0 \pm 0,8$ года. Эффективность ХЛТ отражена в табл. 7.

Таблица 7. Частота полного регресса после химиолучевой терапии в зависимости от режима лечения и стадии по TNM

Table 7. Tumor regression after chemoradiotherapy depending on treatment regimen and TNM stage

Вариант химиолучевой терапии Variant of chemoradiotherapy	Число пациентов в зависимости от стадии Number of patients depending on the TNM stage				Всего Total
	II	III	IVA	IVB	
Индукционная ($n = 18$) Induction ($n = 18$)	2	–	2	2	6
Индукционно-одновременная ($n = 19$) Simultaneous induction ($n = 19$)	–	3	3 (1)	–	6
Одновременная ($n = 4$) Simultaneous ($n = 4$)	–	–	–	2	2
Адьювантная ($n = 5$) Adjuvant ($n = 5$)	–	–	2 (1)	–	2

Примечание. В скобках указано число пациентов с регионарными метастазами.

Note. Patients with regional metastases are indicated by parentheses.

Из 16 пациентов с полным регрессом опухоли 14 (87,5 %) не имели регионарных метастазов. У 2 пациентов с распространенностью T4aN2cM0 эффективной была индукционно-одновременная и адьювантная ХЛТ. Отметим тенденцию к более выраженному эффекту индукционно-одновременной ХЛТ, проводимой в интенсивном режиме, хотя малое число наблюдений не позволяет сделать достоверных выводов. Неэффективной была ХЛТ у 20 (44,4 %) из 45 пациентов, которые умерли в ранние сроки после лечения.

Частота рецидивирования при всех методах лечения составила 23,0 %, в среднем рецидивы развивались через $2,9 \pm 0,8$ года. Частота рецидивов среди 68 пациентов, оставшихся под наблюдением (без учета пациентов с продолженным ростом), составила 38,2 %. Частота рецидивов среди 54 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство как самостоятельный вариант лечения или как этап комбинированного лечения, составила 33,4 %; ниже она оказалась среди пациентов, у которых проведена только операция (7,4 %), а после применения комбинированного и комплексного ме-

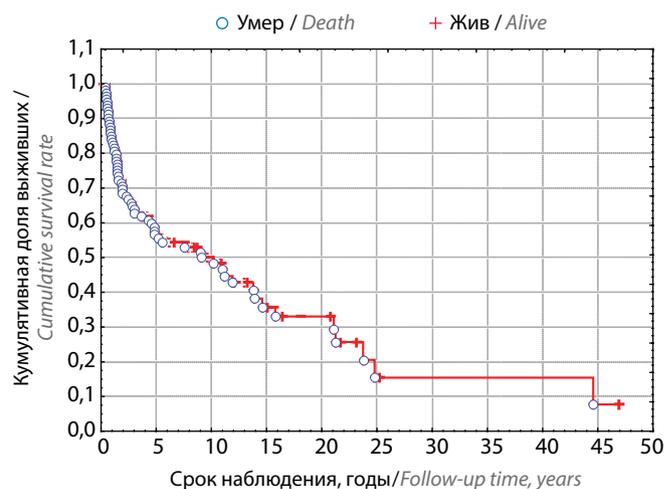
тодов она была немного выше (13,0 %). Частота рецидивов после консервативного лечения составила 14,3 %, после ХЛТ и ЛТ – 8,9 и 5,4 % соответственно. У всех пациентов с рецидивами проведена терапия в соответствии со статусом рецидивного процесса (локальный, распространенный), локализацией и возможностями. Из 26 пациентов с рецидивами 19 умерли в сроки от 1 до 14 лет, 7 человек продолжают наблюдаться, у 5 из них выявлены рецидивы и метастазы.

Установлены статистически значимые ($p = 0,003$) различия в выживаемости пациентов с метастазами ($n = 28$) и без метастазов ($n = 87$). Соответственно, остаются в живых в течение 5 лет $30,5 \pm 8,8$ и $65,2 \pm 5,2$ %, 10 лет – $20,8 \pm 7,8$ и $57,2 \pm 6,2$ %.

Анализ результатов лечения в целом показал, что возобновление роста опухоли, появление регионарных и отдаленных метастазов наблюдалось у 80 (70,8 %) из 113 наблюдавшихся пациентов.

Независимо от метода лечения 1-летняя общая выживаемость составила $83,2 \pm 3,5$ %, 3-летняя – $63,0 \pm 4,6$ %, 5-летняя – $56,6 \pm 4,8$ %, 10-летняя – $49,2 \pm 5,1$ %, 15-летняя – $35,8 \pm 5,9$ %, медиана выживаемости – 9,8 года (см. рисунок, табл. 8).

Статистически значимые различия в выживаемости выявлены между пациентами со II и IV, III и IV, IVA–V и IVC стадиями ($p < 0,05$). В уровне бессобытийной выживаемости не обнаружено статистически значимых различий между пациентами с разными стадиями ($p > 0,05$): 5-летняя выживаемость при II–III стадии составила 44,0 %, IVA–V стадии – 31,1 %, 10-летняя – соответственно 29,3 и 25,7 %, медиана выживаемости – соответственно 4,1; 1,2 и 0,5 года. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при I–II стадии составила $58,6 \pm 12,4$ %, 10-летняя – $48,9 \pm 13,5$ %, при III стадии – $50,8 \pm 12,5$ %, при IVA стадии – соответственно $52,2 \pm 9,1$ и $43,5 \pm 9,2$ %, при IVB стадии – $41,2 \pm 9,5$ и $36,0 \pm 9,6$ %, при IVC стадии – 0 %.



Общая выживаемость пациентов с эстезионеуробластомой
Overall survival of patients with esthesioneuroblastoma

Таблица 8. Общая выживаемость пациентов с эстезионейробластомой в зависимости от стадии по TNM

Table 8. Overall survival of patients with esthesioneuroblastoma depending on TNM stage

Стадия Stage	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %					Максимальная продолжитель- ность жизни, лет Maximum survival, years	Медиана выживаемо- сти, лет Median survival, years
	1-летняя 1-year	3-летняя 3-year	5-летняя 5-year	10-летняя 10-year	15-летняя 15-year		
I–II (n = 19)	100,0	83,3 ± 8,8	77,4 ± 10,0	77,4 ± 10,0	31,1 ± 14,4	21,7	13,6
III (n = 16)	100,0	85,5 ± 8,3	80,2 ± 10,3	64,2 ± 13,5	64,2 ± 14,5	25,2	22,1
IVA (n = 42)	75,5 ± 6,6	57,3 ± 7,9	51,6 ± 8,0	34,1 ± 8,4	25,6 ± 9,7	23,2	5,4
IVB (n = 33)	72,7 ± 7,8	52,1 ± 9,1	46,0 ± 9,3	44,0 ± 9,3	34,3 ± 9,5	46,9	3,5
IVC (n = 5)	60,0 ± 21,9	–	–	–	–	1,5	1,4

Таблица 9. Общая выживаемость пациентов с эстезионейробластомой в зависимости от метода лечения

Table 9. Overall survival of patients with esthesioneuroblastoma depending on TNM on treatment regimen

Вид лечения Treatment	Общая выживаемость, % Overall survival rate, %					Максимальная продолжитель- ность жизни, лет Maximum survival, years	Медиана выживаемо- сти, лет Median survival, years
	1-летняя 1-year	3-летняя 3-year	5-летняя 5-year	10-летняя 10-year	15-летняя 15-year		
Хирургическое вмеша- тельство как самостоя- тельный метод (n = 7) Surgery alone (n = 7)	100,0	100,0	85,7 ± 13,2	63,7 ± 13,2	–	42,9	13,0
Лучевая терапия (n = 11) Radiotherapy (n = 11)	81,8 ± 11,3	58,6 ± 14,5	54,5 ± 15,0	54,5 ± 15,0	27,3 ± 12,5	24,8	10,9
Комбинированное лечение (n = 17) Combination treatment (n = 17)	88,2 ± 7,8	74,7 ± 12,0	74,7 ± 12,0	59,7 ± 16,0	39,8 ± 16,0	39,8	15,8
Комплексное лечение (n = 31) Comprehensive treatment (n = 31)	86,7 ± 6,2	65,6 ± 8,8	61,8 ± 8,9	55,6 ± 9,1	47,7 ± 11,3	47,5	11,4
Химиолучевая терапия (n = 46) Chemoradiotherapy (n = 46)	80,0 ± 6,0	55,1 ± 7,5	45,7 ± 7,4	35,9 ± 7,7	28,3 ± 8,4	46,9	4,8

Анализ общей выживаемости в зависимости от метода лечения (табл. 9) показал, что после хирургического вмешательства как самостоятельного варианта лечения 5-летняя выживаемость составила 85,7 %, 10-летняя – 63,7 %, причем эти цифры оказались выше, чем при других методах лечения, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,1$, $p = 0,6$). ЛТ как самостоятельный метод характеризуется постоянством показателей выживаемости (в течение 3–10 лет – на уровне 54,5 %, при 15-летнем сроке наблюдения число выживших сокращается в 2 раза – до 27,3 ± 12,5 %). Комбинированное и комплексное лечение по показателям выживаемости не

различаются между собой, хотя уровень 3- и 5-летней выживаемости при комбинированном лечении был несколько выше (74,7 %), чем при комплексном лечении (65,6 и 61,8 %), 10-летняя выживаемость при обоих методах была одинаковой (59,7 и 55,6 %), а 15-летняя – выше при комплексном лечении (47,7 %), чем при комбинированном (39,8 %). ХЛТ обеспечила высокую 1-летнюю выживаемость (80 %), но 3-летняя выживаемость снизилась до 55,1 %, 5-летняя – до 45,7 %, 10-летняя – до 35,9 %. Статистически значимо бо́льшая продолжительность жизни зарегистрирована только у пациентов, прошедших комбинированное лечение (медиана 15,8 года), в сравнении

с этим показателем у пациентов после ХЛТ (медиана 4,8 года) ($p = 0,04$).

Отдаленные метастазы в процессе наблюдения возникли у 24 (21,2 %) из 113 пациентов. У 4 из 5 пациентов, у которых на момент начала лечения уже имелись отдаленные метастазы, произошло их прогрессирование. Частота отдаленного метастазирования составила 25,7 %.

Из 113 пациентов живы 48 (42,5 %), из них 17 (35,4 %) – с рецидивами (в том числе 1 с регионарными метастазами, 1 – с отдаленными метастазами, 6 – с остаточной опухолью без активного прогрессирования), 1 – без рецидива первичной опухоли с регионарными метастазами, 1 – с отдаленными и регионарными метастазами, 3 – с отдаленными метастазами. Пациенты без признаков заболевания составили 27,4 % при длительности наблюдения от 7 мес до 46 лет.

За период наблюдения умерли 65 (57,5 %) из 113, из них 9 (13,8 %) умерли от других причин при отсутствии рецидива, регионарных и отдаленных метастазов в сроки от 1,8 до 43 лет, в среднем через $16,3 \pm 4,4$ года. Таким образом, число умерших от опухолевого процесса составило 56 (49,5 %) из 113, а число пациентов без прогрессирования – 40 (35,4 %) из 113. Это пациенты с I ($n = 1$), II ($n = 9$), III ($n = 9$), IVA ($n = 12$), IVB ($n = 9$) стадией.

Заключение

Основной проблемой в лечении ЭНБ является высокая запущенность. К моменту установления диагноза распространенный опухолевый процесс с поражением переднего (55,6 %) и среднего (44,4 %) отделов основания черепа, интракраниальным ростом (26 %) развился у 83,5 %, регионарные метастазы возникли у 24,3 %, отдаленные метастазы – у 4,3 % пациентов.

Эффективным лечением местно-распространенной ЭНБ считается применение комбинации хирургического, лучевого, химиотерапевтического методов в сочетаниях, оптимально использующих возможности каждого метода.

Наиболее оправданно проведение ХЛТ с операцией на заключительном этапе лечения. Общая 15-летняя

выживаемость в 1,2–1,7 раза выше при комплексном лечении ($47,7 \pm 11,3$ %), чем при других методах. Показатели 3-, 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости ($49,3 \pm 11,8$ %) и медиана выживаемости (7,2 года) являются наиболее высокими при комплексном лечении.

Чувствительность опухоли к ЛТ и ХТ, определяющая степень клинического регресса опухоли, влияет на непосредственные и отдаленные результаты лечения. ХЛТ оказалась эффективной у 34,8 % пациентов с местно-распространенной ЭНБ, а у 9 (20,0 %) из 45 пациентов с частичным регрессом она свидетельствовала о возможности сдерживания агрессивного течения опухоли и увеличения продолжительности жизни.

Анализ результатов хирургических операций, проведенных 64 пациентам самостоятельно и в комбинации с ЛТ и ХЛТ показал, что планируемый объем операции удалось выполнить у 67,1 % (43 из 64), условно радикальные операции – у 7,8 % (5 из 64), нерадикальные операции – у 16 (25 %) пациентов (у 13 первичных и у 3 с рецидивами). При планировании консервативного лечения после хирургического лечения, условно радикальные хирургические вмешательства местно-распространенной ЭНБ являются оправданными.

Тактика лечения определяется распространенностью поражения (стадия). Как показали наши исследования, необходимо учитывать степень злокачественности, уровень пролиферативной активности опухолевого процесса, возраст, соматическое состояние, сопутствующую патологию.

Многофакторный анализ показал, что все используемые методы лечения не ухудшают прогноз жизни пациента и могут применяться в соответствии с показаниями в каждом конкретном случае.

Среди анализируемых признаков наиболее значимыми прогностическими факторами, ухудшающими результаты лечения у пациентов ЭНБ являются следующие: распространенный опухолевый процесс степени Т3–4, поражение регионарных лимфатических узлов до начала лечения, отдаленное метастазирование, степень злокачественности Nuams G4, уровень пролиферативной активности Ki-67 более 21 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Штиль А.А., Королев В.А., Зайцев В.Б. Ольфакторные нейрогенные опухоли. Оренбург: Южный Урал, 1996. 80 с. [Shtil A.A., Korolev V.A., Zaitsev V.B. Olfactory neurogenic tumors. Orenburg: Yuzhny Ural, 1996. 80 p. (In Russ.).]
2. Воробьев Ю.И., Гарбузов М.И., Попов Н.В., Ретинская И.И. Лучевая терапия эстезионеробластом. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2002;47(5):58–60. [Vorobev Yu.I., Garbuzov M.I., Popov N.V., Retinskaya I.I. Radiotherapy treatment of esthesioneuroblastomas. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 2002;47(5):58–60. (In Russ.).]
3. Мудунов А.М. Эффективность химиолучевой терапии и результаты лечения пациентов с эстезионеробластомой. Клиницист 2010;(1):30–2. [Mudunov A.M. Efficacy of chemoradiotherapy and the treatment outcome of patients with esthesioneuroblastoma. Klinitsist = Clinician 2010;(1):30–2. (In Russ.).]

4. Лукач Э.В., Паламар О.И., Дихтярук В.Я. и др. Эстезионеуробластома: состояние диагностики и лечения в Украине. Оториноларингология. Восточная Европа 2014;(1):97–103. [Lukach E.V., Palamar O.I., Dikhtyaryuk V.Ya. et al. Neuroblastoma olfaktorna state of diagnosis and treatment in Ukraine. Otolaryngologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe 2014;(1):97–103. (In Russ.)].
5. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976;37(3):1571–6.
6. Morita A., Ebersold M.J., Olsen K.D. et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993;32(5):706–14. DOI: 10.1227/00006123-199305000-00002.
7. Ward P.D., Heth J.A., Thompson B.G., Marentette L.J. Esthesioneuroblastoma: results and outcomes of a single institution's experience. *Skull Base* 2009;19(2):133–40. DOI: 10.1055/s-0028-1096195.
8. Banuchi V.E., Dooley L., Lee N.Y. et al. Patterns of regional and distant metastasis in esthesioneuroblastoma. *Laryngoscope* 2016;126(7):1556–61. DOI: 10.1002/lary.25862.
9. Wertz A., Hollon T., Marentette L.J. et al. Surgical treatment of olfactory neuroblastoma: major complication rates, progression free and overall survival. *J Neurol Surg B Skull Base* 2018;79(2):151–5. DOI: 10.1055/s-0037-1605593.
10. Yuan Y., Ye J., Qiu H. et al. Exploration of the optimal treatment regimens for Esthesioneuroblastoma: a single center experience in China. *J Cancer* 2018;9(1):174–81. DOI: 10.7150/jca.21605.
11. Kim N., Lee C.G., Kim E.H. et al. Patterns of failures after surgical resection in olfactory neuroblastoma. *J Neurooncol* 2019;141(2):459–66. DOI: 10.1007/s11060-018-03056-0.
12. Smith R.R., Klopp C.N., Williams J.V. Surgical treatment of cancer of frontal sinuses and adjacent areas. *Cancer* 1954;7(5):991–4.
13. 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.
14. Roxbury C.R., Masaru I.L., Gallia G., Reh D.D. Endoscopic management of esthesioneuroblastoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49(1):153–65. DOI: 10.1016/j.otc.2015.09.010.
15. Rastogi M., Bhatt M., Chufal K. et al. Esthesioneuroblastoma treated with non-craniofacial resection surgery followed by combined chemotherapy and radiotherapy: an alternative approach in limited resources. *J Clin Oncol* 2006;36(10):613–9. DOI: 10.1093/jco/hyl086.
16. Nikapota A., Sevitt T., Lund V.J. et al. Outcomes of radical conformal radiotherapy and concomitant cisplatin chemotherapy for olfactory neuroblastoma – a review of a single centre experience. *Abstr Am Soc Clin Oncol* 2006;24(1):18.
17. Sohrobi S., Drabick J.J., Crist H. et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for advanced esthesioneuroblastoma: a case series and review of the literature. *J Clin Oncol* 2011;29(13):358–61. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.9278.
18. Noh O.K., Lee S.W., Yoon S.M. et al. Radiotherapy for esthesioneuroblastoma: is elective nodal irradiation warranted in the multimodality treatment approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):443–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.067.
19. Modesto A., Blanchard P., Tao Y.G. et al. Multimodal treatment and long-term outcome of patients with esthesioneuroblastoma. *Oral Oncol* 2013;49(8):830–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.013.
20. Bartel R., Gonzalez-Compta X., Cisa T. et al. Importance of neoadjuvant chemotherapy in olfactory neuroblastoma treatment: series report and literature review. *Acta Otorinolaringol Esp* 2018;69(4):208–13. DOI: 10.1016/j.otorri.2017.07.001.
21. Singh S., Singh L., Ranjan R. et al. Correlating the treatment outcome with tumor staging, grading, and various treatment modalities in patients with esthesioneuroblastoma. *South Asian J Cancer* 2019;8(2):124–6. DOI: 10.4103/sajc.sajc_273_18.
22. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2011. С. 40–44. [TNM Classification of malignant tumours, 7 edn. Transl. from English. Moscow: Logosfera, 2011. Pp. 40–44. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность к.м.н. Т.Д. Таболиновской за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

Acknowledgment. The authors thank T.D. Tabolinovskaya, MD, PhD for her essential support, consultations, and manuscript editing.

Вклад авторов

Е.Р. Оганян: ассистирование на операциях, проведение химиотерапии, курирование пациентов, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: проведение операций, научное редактирование, научное консультирование и исправления в процессе написания рукописи;

С.Б. Алиева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, научное консультирование;

Н.Н. Пирогова: статистический анализ данных;

А.А. Маркович: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Л.А. Курбанова: техническое редактирование рукописи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.R. Oganyan: assisting in operations, conducting chemotherapy, supervising patients, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.M. Mudunov: performing operations, scientific editing, scientific consulting and corrections in the process of writing a manuscript;

S.B. Alieva: reviewing of publications on the article's theme, scientific editing, scientific consulting;

N.A. Pirogova: statistical analysis;

A.A. Markovich: reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data;

L.A. Kurbanova: technical editing of the manuscript, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Р. Оганян / E.R. Oganyan: <https://orcid.org/0000-0001-6287-4836>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Л.А. Курбанова / L.A. Kurbanova: <https://orcid.org/0000-0002-9941-3694>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.08.2020. **Принята к публикации:** 08.10.2020.
Article submitted: 26.08.2020. **Accepted for publication:** 08.10.2020.