

**ОГАНЯН ЕРАНУИ РАЗМИКОВНА**

**ЭСТЕЗИОНЕЙРОБЛАСТОМА. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ТАКТИКА  
ЛЕЧЕНИЯ.**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор РАН

**Мудунов Али Мурадович**

**Официальные оппоненты:**

**Новожилова Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением опухолей головы и шеи государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы».

**Раджабова Замира Ахмед Гаджиевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая хирургическим отделением опухолей головы шеи федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский онкологии им Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «21» апреля 2022 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2022 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Эстеziонейробластома (ЭНБ), известная также как ольфакторная нейробластома (ОНБ) – редкая злокачественная опухоль полости носа и переднего отдела основания черепа. ЭНБ была выделена из группы синоназальных злокачественных опухолей в силу своей исключительной особенности развития из нейроэпителия обонятельных рецепторов, расположенных в четко определенной обонятельной зоне носовой полости и решётчатой пластинки. В настоящее время сводные статистические данные о ЭНБ, опубликованные различными департаментами и отдельными клиниками некоторых зарубежных стран, свидетельствуют о зарегистрированных 2145 случаях этого заболевания во всём мире. Описательный характер представленных клинических данных не систематизирован, не отражает связи клинических проявлений с распространенностью процесса, структурными особенностями, степенью дифференцировки и другими факторами, характеризующими заболевание. Мы не встретили в литературе работ по изучению влияния структурных особенностей ЭНБ на клинико-биологическое течение опухоли и прогноз.

Для оценки распространенности опухоли предложен ряд классификаций. В большинстве публикаций распространенность ЭНБ оценивается по схеме, предложенной в 1976 году Kadish S. et al. и дополненной в 1993 году Morita A. et al. В ряде современных публикаций распространенность ЭНБ представлена классификацией в формате измененной TNM. Публикуемые обобщенные за десятилетия наблюдений ретроспективные данные мета-анализов предоставляют противоречивую информацию о выживаемости и прогнозе. Отсутствие единой системы стадирования ЭНБ не способствует выработке единых подходов к тактике лечения.

Изучение степени дифференцировки ЭНБ, предпринятое в 1983 году V. J. Huams, привело к созданию патоморфологической классификации, выделяющей 4 степени злокачественности опухоли, влияющей на течение заболевания, лечение и прогноз. Не все исследователи однозначно оценивают прогностическое значение степени дифференцировки ЭНБ, и некоторые отрицают её значимость. Однако большинство авторов считают дифференцировку опухоли важнейшим фактором прогноза.

Изучение маркера пролиферации показало колебания индекса Ki-67 в ЭНБ пределах 2–50%, его высокую корреляцию со степенью дифференцировки опухоли по Huams и прогностическую значимость.

ЭНБ диагностируется на поздней стадии более чем у 80%, имеет характер сочетанного поражения полости носа, околоносовых пазух (ОНП), костных и мягкотканых структур лицевого черепа, нередко полости черепа и мозга. Подобное положение требует использования

эффективных методов лечения, среди которых основным на настоящий момент является хирургический.

Предложенная Smith R. R. et al. краниофациальная резекция получила широкое признание и в настоящее время является наиболее общей хирургической методикой с доказанной эффективностью и минимальными побочными эффектами. В последнее десятилетие в онкологическую практику вошёл метод малоинвазивной эндоскопической хирургии, показывающий высокие результаты общей и безрецидивной 5-летней выживаемости. Лучевая терапия (ЛТ) играет важнейшую роль в лечении ЭНБ и до настоящего времени применяется в качестве самостоятельного метода у 18,4% пациентов, обеспечивая локальный контроль в 38–58% случаев.

Применение химиотерапии (ХТ) в лечении распространенных форм ЭНБ включает проведение курсов ХТ в сочетании с ЛТ последовательно или одновременно и операцию на завершающем этапе в случае остаточной опухоли.

Как видно из представленного материала, тактика лечения ЭНБ определяется многими факторами, влияющими на результаты и прогноз заболевания. Определяющими прогностическими критериями являются распространенность и степень дифференцировки опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, вид и методика лечения.

Наш клинический опыт, накопленный к настоящему времени по ЭНБ, позволяет провести исследование этого заболевания, оценить эффективность лечения и определить влияние различных прогностических факторов на выбор лечебной тактики.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения эстезионейробластомы в зависимости от клинических и морфологических особенностей опухоли.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности клинического течения эстезионейробластомы.
2. Изучить прогностическую значимость клинико-морфологических признаков (стадии, степени дифференцировки, индекса пролиферативной активности Ki-67, регионарных и отдаленных метастазов, а также пола, возраста, методов лечения).
3. Проанализировать корреляцию современной международной клинической классификации TNM для полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП) и модифицированной классификации распространенности ЭНБ по Kadish.
4. Изучить отдаленные результаты различных методов лечения (лучевого, хирургического, комбинированного, комплексного).

### **Методология и методы и исследования**

В основу настоящей работы положены данные о 115 пациентах ЭНБ, которые лечились и наблюдались в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1965 г. по 2019 г. Критерием отбора явились данные гистологического исследования послеоперационного материала или пересмотра гистологических препаратов после проведенного ранее обследования в других лечебных учреждениях. Сбор и анализ данных пациентов проводился на базе госпитального регистра, архива отделения патологической анатомии, лаборатории клинической цитологии и поликлинического архива. Были изучены и проанализированы истории болезней, гистологические и цитологические заключения, записи в поликлинических картах, непосредственные и отдаленные результаты лечения. Для ЭНБ разработан кодификатор, в базу данных которого внесены ряд основных оцениваемых информационных признаков, отвечающих задачам исследования. Прослеженность для оценки показателей выживаемости составила 98,3%.

Для изучения уровня пролиферативной активности (Ki-67) использовали антитела к антигену клеточной пролиферации Ki67 (MIB-1). Степень дифференцировки «Grade» (G) исследовалась по классификации Huams.

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах исследований формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ «SPSS 19/0 for Windows».

### **Научная новизна**

Впервые на большом клиническом материале проведено изучение эстезионейробластомы – редкой опухоли нейроэпителиальной природы. Изучены вопросы статистики, морфологической структуры, особенности клинического течения новообразования. Апробирована международная классификация TNM для оценки степени распространенности ЭНБ и классификация Кадиш –Морита, применяемая в международной практике, установлена степень корреляции между ними. Классификация TNM более детально характеризует степень T и N, оптимизирует выбор лечебной тактики. Создан алгоритм диагностических методов для ЭНБ, выделены основные морфологические критерии в дифференциальной диагностике ЭНБ от других новообразований, локализующихся в полости носа. Изучены современные методы лечения ЭНБ и результаты лечения. Изучены клинико-морфологические факторы прогноза, произведена корреляция между полученными результатами и выживаемостью пациентов, определены критерии эффективности лечения и характер течения заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Теоретическая значимость работы заключается в изучении редкой опухоли нейроэктодермальной природы впервые в России с представлением данных госпитальной статистики, особенностей клинического течения, методов диагностики и лечения. Показан низкий уровень своевременной диагностики и высокий уровень местнораспространенных стадий ЭНБ. Рекомендован алгоритм обследования пациентов с новообразованиями полости носа и околоносовых пазух, позволяющий своевременно диагностировать ЭНБ, подчеркнута роль современных рентгенологических и морфологических методов диагностики. Для определения стадий и прогрессирования ЭНБ предложено применить международные стандарты, изложенные в седьмом издании Классификации TNM для полости носа и решетчатого лабиринта. Представлена панель маркеров, подтверждающих диагноз ЭНБ. Оценена эффективность применяемых в настоящее время методов лечения. Определены клинические и морфологические факторы неблагоприятного прогноза и течения ЭНБ. Для лечения ЭНБ рекомендован комплексный подход с использованием современных хирургических, эндохирurgicalических, радиологических методик, химиотерапии с учетом степени злокачественности и уровня пролиферативной активности опухоли.

### **Личный вклад**

Автор работал в рамках представленной темы с 2012 года. Все экспериментальные данные и результаты, содержащиеся в диссертации, получены лично автором и представляют собой законченное самостоятельное научное исследование. Текст и выводы сформулированы и написаны автором.

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация, выполненная Оганян Ерануи Размиковной, соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. ЭНБ является редкой злокачественной опухолью нейроэпителия обонятельных рецепторов слизистой оболочки полости носа и решетчатого лабиринта, поражающей взрослых и детей, имеет длительный бессимптомный инфильтративный рост, позднее регионарное и отдаленное метастазирование, диагностируется в поздней стадии у 83,6% пациентов.

2. Морфологическими критериями биологического поведения опухоли являются степень дифференцировки опухоли по классификации Nuams и уровень пролиферативной активности, измеряемый индексом пролиферации Ki-67. Установлено, что 61,7% пациентов ЭНБ имеют низкодифференцированные и недифференцированные структуры с высокой митотической

активностью опухоли у 64,7% исследованных и являются факторами неблагоприятного прогноза жизни.

3. Международная классификация TNM для ЗО полости носа и решетчатой пазухи полностью характеризует анатомическую распространенность первичной опухоли, регионарное и отдаленное метастазирование ЭНБ на момент постановки диагноза и является предпочтительной в сравнении с классификациями Кадиш и Кадиш – Морита, применяемыми в международной практике. Оценка отдаленных результатов по классификациям сопоставима с учетом корреляционных соотношений между ними.

4. Сравнительный анализ применяемых в настоящее время методов лечения ЭНБ не показал достоверно лучших результатов по показателям 5–10-летней общей, бессобытийной, безрецидивной выживаемости. Продолжительность жизни достоверно определяется распространенностью первичной опухоли, наличием регионарных и отдаленных метастазов и в степени T3-4N1-3-M1 являются факторами неблагоприятного прогноза жизни.

5. Комбинация хирургического, лучевого, химиотерапевтического способов в сочетаниях, оптимально использующих возможности каждого метода, является эффективным лечением ЭНБ. Наиболее оправданной является методика ХЛТ с операцией на заключительном этапе лечения.

6. Радикальность операции в комплексе лечения ЭНБ является значимым фактором, обеспечивающим у 67,1% пациентов 5–10-летнюю выживаемость  $72,2 \pm 7,2 - 61,9 \pm 9,1\%$ .

7. Хирургическая методика условно радикальной операции местнораспространенной ЭНБ является оправданной в условиях продолженного консервативного лечения; медиана оперированных радикально пациентов 14,3 лет, оперированных нерадикально – 10,7 лет ( $p > 0,05$ ).

8. Продолжительность жизни пациентов ЭНБ зависит от распространенности опухолевого процесса на момент установления диагноза. 5–10-летняя выживаемость местнораспространенной (IVA–B) стадии достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) локализованной (I–II) и III стадии – 48,8 и 39,0% в сравнении с 77,4 и 80,2–64,2% соответственно. Выживаемость пациентов с регионарными метастазами (28) и без метастазов (87), ( $p = 0,003$ ) составила, соответственно, 5 лет -  $30,5 \pm 8,8$  и  $65,2 \pm 5,2\%$ , 10 лет –  $20,8 \pm 7,8$  и  $57,2 \pm 6,2\%$ . Частота регионарного прогрессирования среди поступивших на лечение с регионарными метастазами составила 71,4%, без регионарных метастазов (N0) – 12,9%.

9. Факторами неблагоприятного прогноза жизни пациентов ЭНБ являются: распространенность первичной опухоли T3–T4, наличие регионарных и отдаленных метастазов, высоко злокачественный характер опухоли (G4 по классификации Нуамс), индекс пролиферации Ki-67  $> 21\%$ .

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения и результаты диссертации внедрены в практику обследования и лечения пациентов онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи) НИИ клинической онкологии им. ак. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова. Полученные результаты используются для обучения студентов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Российской Федерации

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи), онкологического отделения лекарственных методов лечения №2 химиотерапевтического) отдела лекарственного лечения, патолого-анатомического отделения и лаборатории клинической цитологии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенодиагностического, отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, состоявшейся 20 апреля 2021 года.

### **Публикации**

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 2 статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований. Материалы диссертации представлены на международном конгрессе «Редкие опухоли» 2019 г., Москва, на VII ежегодном конгрессе российского общества специалистов по опухолям головы и шеи 2021 г. Москва, на IV Международном форуме онкологии и радиотерапии 2021 г. Москва.

### **Объем и структура работы**

Диссертация включает введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 200 страницах машинописного текста. Содержит 43 таблицы, 69 рисунков. Указатель литературы включает 356 ссылки на литературные источники (из них 52 отечественных и 304 иностранных авторов).

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**



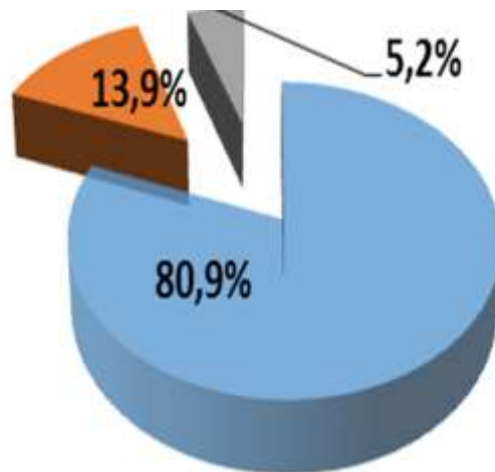
В исследование включены данные о 115 пациентах ЭНБ, которые лечились и наблюдались в ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России в период с 1965 по 2019 гг. Среди всех злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух, доля ЭНБ составила 9,6% (115 из 1202 больных). Число заболевших женщин было достоверно выше ( $p = 0,05$ ) чем мужчин –  $57,4 \pm 4,6\%$  в сравнении с  $42,6 \pm 4,6\%$ . Соотношение полов составило 1 : 1,3. Заболеваемость зарегистрирована в каждой возрастной группе. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рисунке 1.



**Рисунок 1** - распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

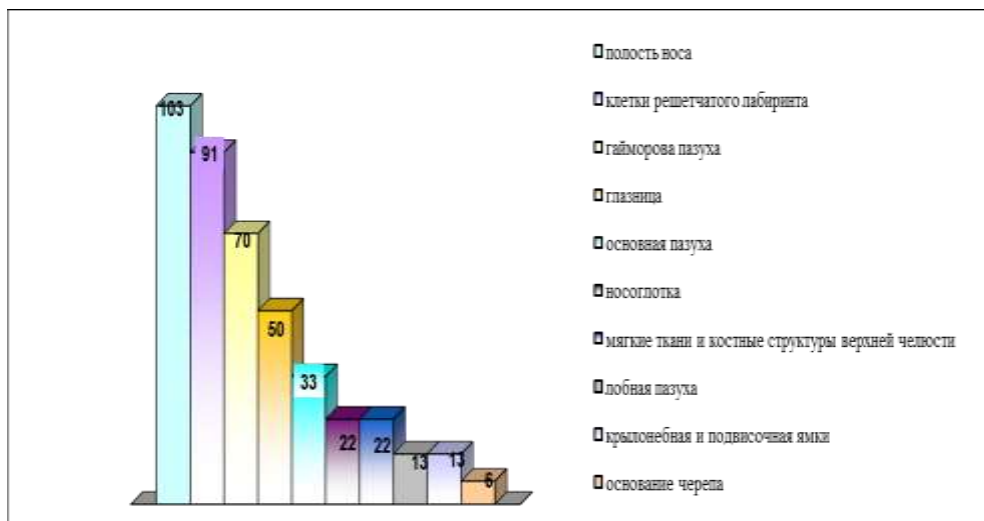
#### **Клиническое течение опухолевого процесса.**

В подавляющем большинстве случаев 80,9% наблюдалась односторонняя заложенность носа, нарушение носового дыхания, снижение обоняния, слизисто - гнойные выделения, носовые кровотечения, 13,9% - полипозное образование носового хода, 5,2% - онемение кожи щеки, боль, подвижность зубов (Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Клинические симптомы в начальный период заболевания

При оценке степени вовлеченности в опухолевый процесс различных локализаций в нашем исследовании чаще всего происходило сочетанное поражение полости носа, околоносовых пазух, костных и мягкотканых структур лицевого черепа (Рисунок 3).



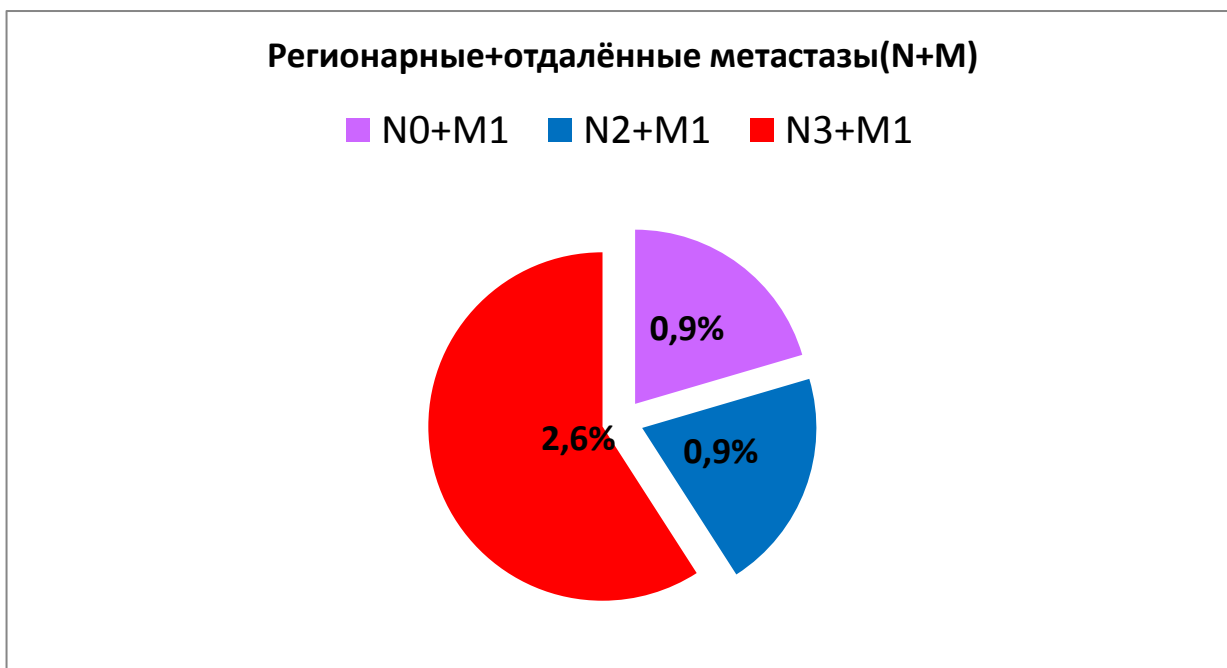
**Рисунок 3** - Степень вовлеченности в опухолевый процесс различных локализаций

#### Частота метастазирования ЭНБ

Частота регионарного метастазирования представлена на рисунке 4, составила 24,4%. Частота отдаленного метастазирования составила 4,3% , в 4 из 5 случаев отдаленные метастазы сочетались с регионарными (Рисунок 5).

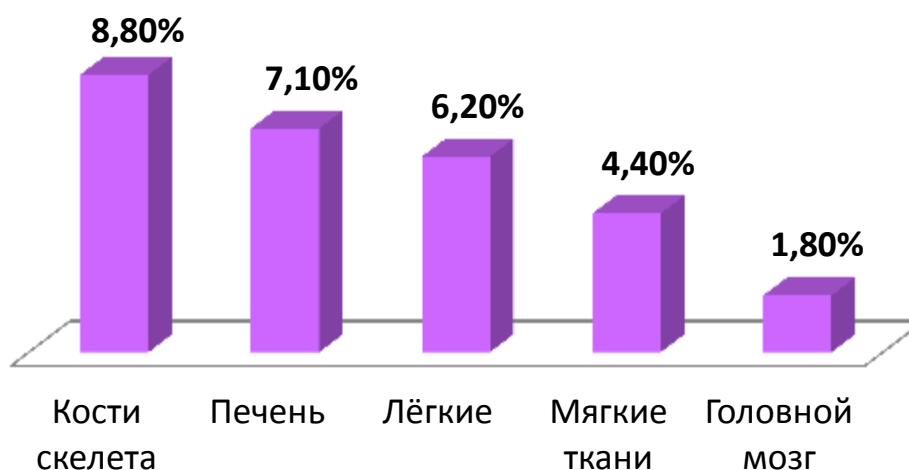


**Рисунок 4** - Частота регионарного метастазирования



**Рисунок 5** – Частота отдаленного метастазирования ЭНБ **4,3% (n = 5)**

Отдаленные метастазы характеризуются разнообразием локализаций. В нашем материале чаще всего было поражение костей скелета – печени – легких. Наиболее агрессивно проявляется метастазирование в ЦНС (Рисунок 6).



**Рисунок 6** – Локализация отдаленных метастазов ЭНБ

Нами выработан алгоритм обследования больных диагнозом ЭНБ. Это жалобы, методы визуализации, морфологическое подтверждение, оценка распространённости опухоли по КТ и МРТ, при диссеминированном процессе ПЭТ КТ (Рисунок 7).

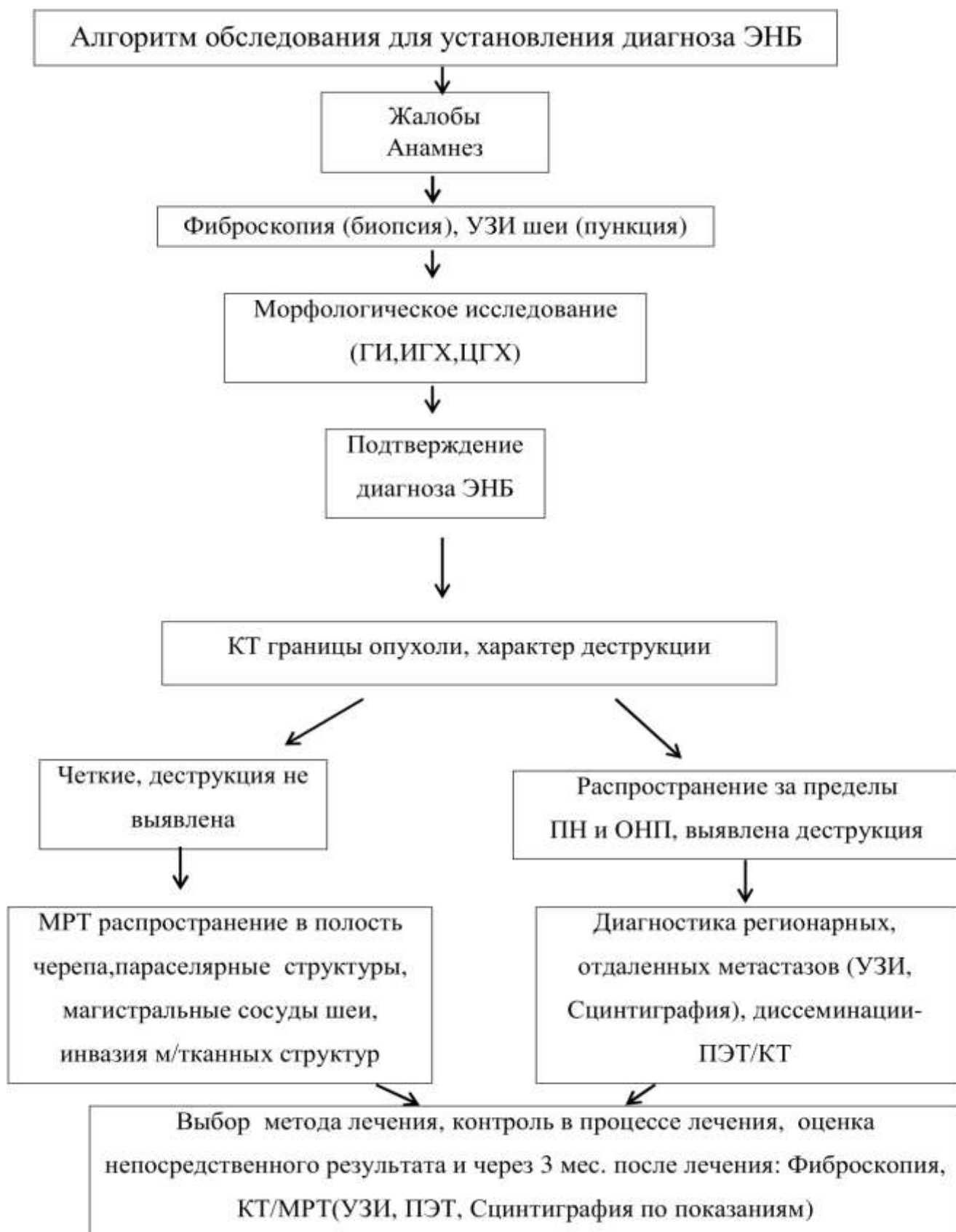
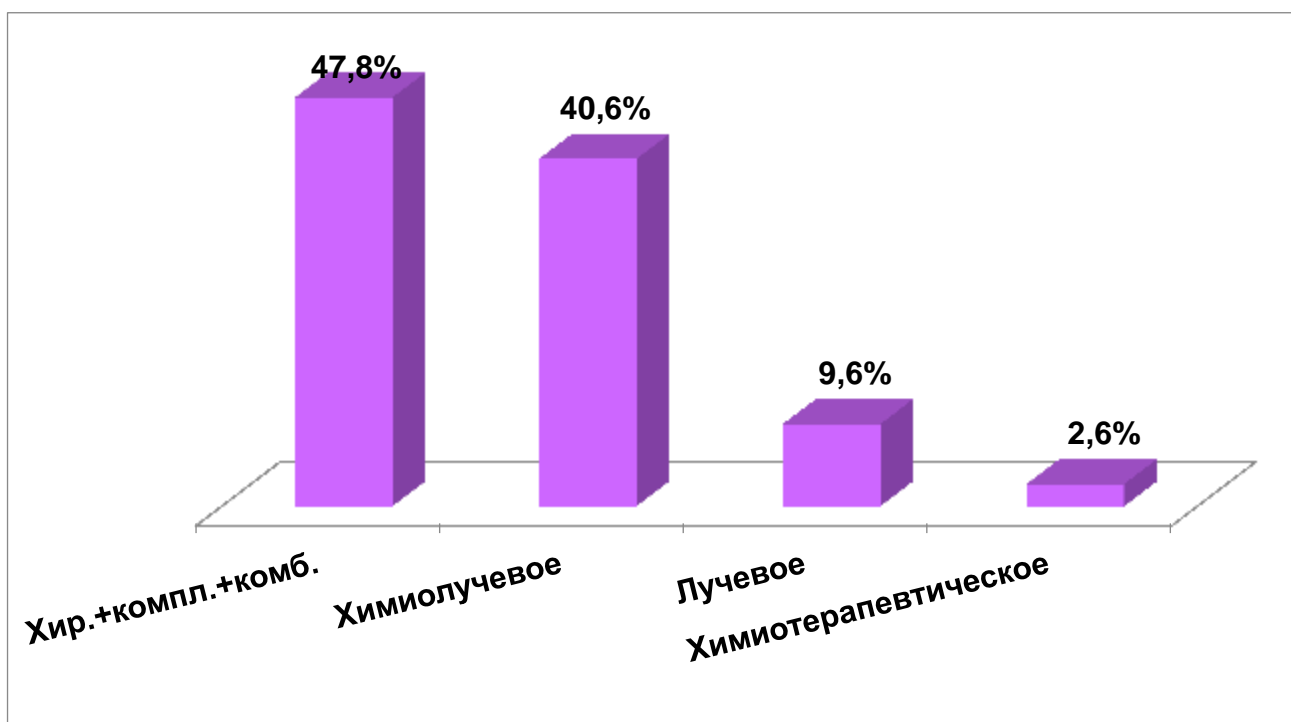


Рисунок 7 – Алгоритм обследования для установления диагноза ЭНБ

### Методы лечения

Выбор метода лечения определялся с учетом стадии, возраста, соматического состояния и сопутствующей патологии. В подавляющем большинстве случаев, лечение пациентов с ЭНБ использовались комплексное или химиолучевое лечение. При ограниченных опухолях использовались самостоятельное хирургическое или лучевое лечение. В нашем исследовании большинство пациентов было с распространенными стадиями - 70 % были с IV стадией, 14% с III стадией, это влияло на выбор тактики лечения. В связи с этим большинство пациентов получили комплексное и химиолучевое лечение (Рисунок 8).



**Рисунок 8** – Виды проводимого лечения

**Хирургические методы лечения.** Хирургическое вмешательство является важным компонентом в лечении пациентов с ЭНБ. Мы активно использовали хирургические вмешательства в лечении наших пациентов, их было примерно в 62 % случаев (71 из 115). Это сохранные операции (трансфациальный доступ с боковой ринотомией или эндоназальные хирургические вмешательства) и расширенно-комбинированные операции (краниофациальные резекции). Распространенный опухолевый процесс с интракраниальным ростом и поражением твердой мозговой оболочки является показанием к краниофациальной резекции.

В последнее десятилетие получили развитие органосохраняющие методики оперативного вмешательства путем малоинвазивного трансназального эндоскопического доступа, который также обеспечивает радикальное удаление опухоли. Данным методом в нашей клинике прооперировано 10.4% (12) пациентов- 8 первичных и 4 - с рецидивом ЭНБ

после лечения. Преимущества: позволяет выполнять практически все объемы хирургических вмешательств в области переднего отдела наружного основания черепа без использования травматичных видов доступов, значительно снижает частоту послеоперационных осложнений и сроки реабилитации, позволяет избежать выполнения сложных реконструктивных этапов.

**Комбинированное лечение.** Комбинированное лечение получили 14,8% (17 из 115) пациентов.

**Комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией на 1-м этапе.** В предоперационном облучении использовалась методика дистанционной гамма-терапии традиционным фракционированием дозы – РОД по 2 Гр в день, СОД – 34–50 Гр, в среднем 41,6 Гр+ для 5 из 7 пациентов.

**Хирургический этап в комбинированном лечении с предоперационной ЛТ** осуществлялся боковой ринотомией с подходом по Муру или Веберу –Фергюсону.

**Комбинированное лечение с операцией на 1-м этапе** получили 8 пациентов. Боковая ринотомия проводилась по Муру (4), по Денкеру (1), эндоскопическая операция выполнена 3 пациентам.

**Послеоперационный курс ЛТ** проведен 8 пациентам с распространенностью первичной опухоли Т2 – 3, Т3 – 3, Т4а.

**Комбинацию ХТ с дооперационным и послеоперационным облучением** получили двое пациентов.

**Комплексное лечение** заключалось в комбинации всех трех методов лечения (ХТ, ЛТ, операция) в различном сочетании. Комплексное лечение получили 26,9% (31 из 115) пациентов.

**Лучевая терапия в самостоятельном варианте** проведена 11 пациентам.

**Химиотерапия** применяется в лечении распространенных форм ЭНБ в программе консервативного химиолучевого лечения, а также в адьювантном режиме как фактор, сдерживающий агрессивный опухолевый рост, замедляющий течение болезни, как компонент сочетанного лечения. Проведена 71% пациентам. Основной схемой химиотерапии является АСОР + цисплатин.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

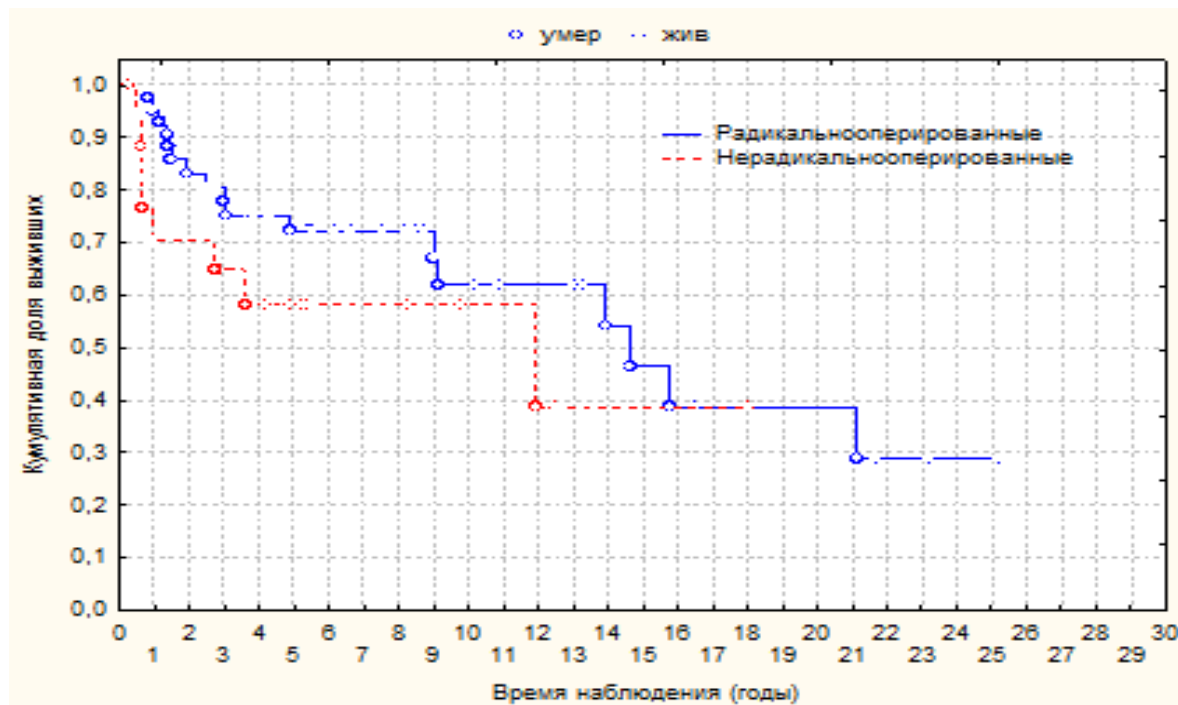
### **Отдаленные результаты лечения. Факторы прогноза**

Период наблюдения пациентов составил от 1 до 562,8 месяцев. 5 летняя общая выживаемость составила 56,6%, 10 летняя – 49,2%. Что говорит о длительном течении заболевания (Таблица 1).

**Таблица 1** - Общая выживаемость в процентах

Пациенты	Общая выживаемость в процентах, лет						Медиана, лет
	1	3	5	10	15	Макс.	
n= 115	83,2%	63,0%	56,6%	49,2%	35,8%	46,9 %	9,8

Среди хирургических операций, проведенных пациентам, выполнить планируемый объем операции нам удалось у 67,1% , условно радикальные операции составили 7,8 % , не радикальными операции оказались у 25% пациентов. Всем пациентам после не радикальных операций назначено консервативное лечение. Анализ выживаемости оперированных радикально и не радикально показал - Медиана выживаемости оперированных радикально 14,7 лет, оперированных не радикально – 10,7 лет (Рисунок 9). Таким образом, оправданной является хирургическая методика условно радикальной операции в условиях продолженного консервативного лечения.

**Рисунок 9** - Общая выживаемость оперированных радикально и не радикально

Анализируя все виды проводимого лечения, оценивая отдаленные результаты лечения, пришли к выводу: Самые худшие результаты лечения были получены при консервативных

методах лечения. Общая 15 – летняя выживаемость в 1.5 выше при комплексном лечении в сравнении с другими методами. Наиболее оправданной является методика ХЛТ с операцией на заключительном этапе лечения при условии остаточной опухоли (Таблица 2).

**Таблица 2** - Общая выживаемость в зависимости от методов лечения

Вид лечения	Общая выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет
Хирургический, n = 7	100	100	85,7±13,2	63,7±13,2	42,0±13,0	14,9 лет 13,9±13,0	13,0
ЛТ n = 11	81,8±11,3	58,6±14,5	54,5±15,0	54,5±15,0	27,3±12,5	42,9 лет 13,6±12,4	10,9
КБ n = 17	88,2±7,8	74,7±12,0	74,7±12,0	59,7±16,0	39,8±16,0	39,8 лет 25,2±19,5	15,8
КМ n = 31	86,7±6,2	65,6±8,8	61,8±8,9	55,6±9,1	47,7±11,3	47,5 лет 23,2±11,4	11,4
ХЛТ n = 46	80,0±6,0	55,1±7,5	45,7±7,4	35,9±7,7	28,3±8,4	46,9 лет 10,6±8,6	4,8

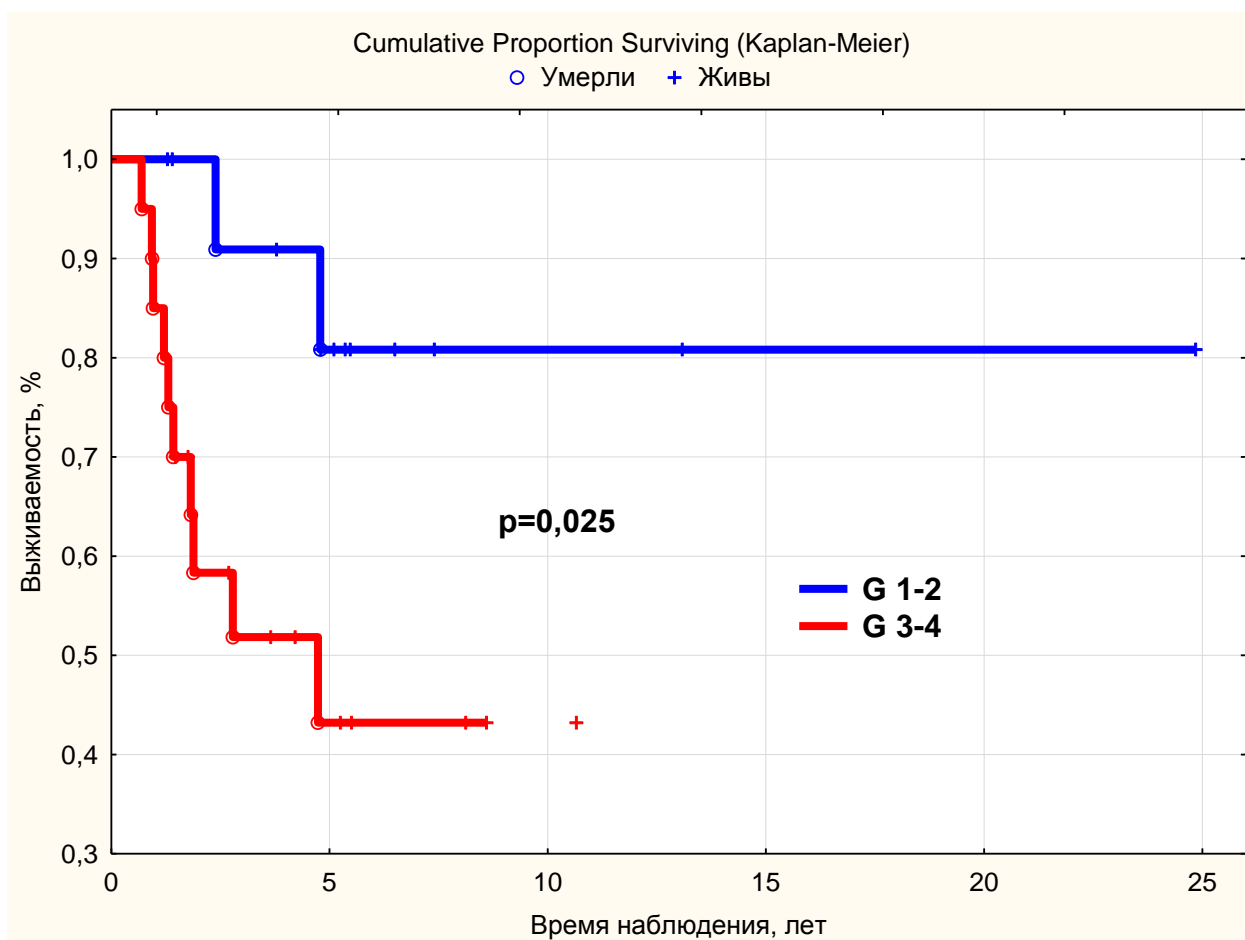
*Примечание.* ЛТ – лучевая терапия, КБ – комбинированное лечение, КМ – комплексное лечение, ХЛТ – химиолучевая терапия

Степень злокачественности G так же является фактором прогноза в оценке общей выживаемости. Он изучен у 30% пациентов. При оценке общей выживаемости в зависимости от степени злокачественности G выявлена достоверная разница в показателях выживаемости между группами пациентов с G1-G2 и G3-G4. Таким образом, степень злокачественности G является фактором прогноза в оценке общей выживаемости (Таблица 3, Рисунок 10).

**Таблица 3** - Общая выживаемость в зависимости от степени злокачественности G

Степень G n=34	Общая выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет.
1-2 N=13	100	90,9	80,8	80,8	80,8	24,8 80,8	Не достигнута
3-4 N=21	85,0	51,9	43,2	43,2	-	10,74 3,2	3,2



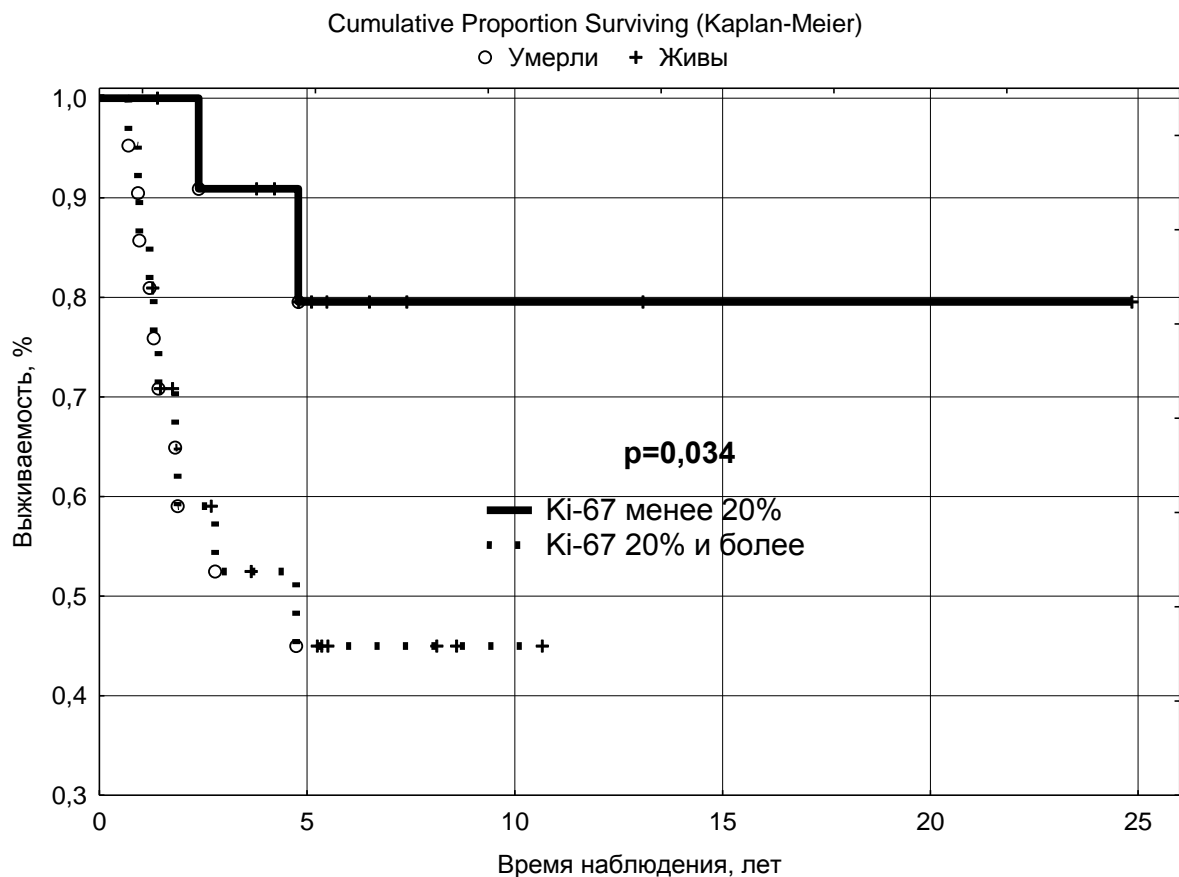


**Рисунок 10** - Общая выживаемость в зависимости от степени злокачественности G

Также полученные данные констатируют взаимосвязь длительности жизни и уровнем Ki-67. При высоком уровне Ki-67 длительность жизни достоверно уменьшалась. Согласно полученным данным определяется четкая зависимость продолжительности жизни от степени злокачественности опухоли (Таблица 4, Рисунок 11).

**Таблица 4** – общая выживаемость в зависимости от уровня Ki – 67

Ki-67 n=34	Общая выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет.
До 20% N=12	100	90,9±8,7	79,5±13,1	79,5±13,1	79,5±13,1	24,8 79,5±13,1	Не достигнута
20 и более N=22	85,7±7, 6	52,5±11,8	45,0±12,3	45,0±12,3	-	10,7 45,0±12,3	3,4

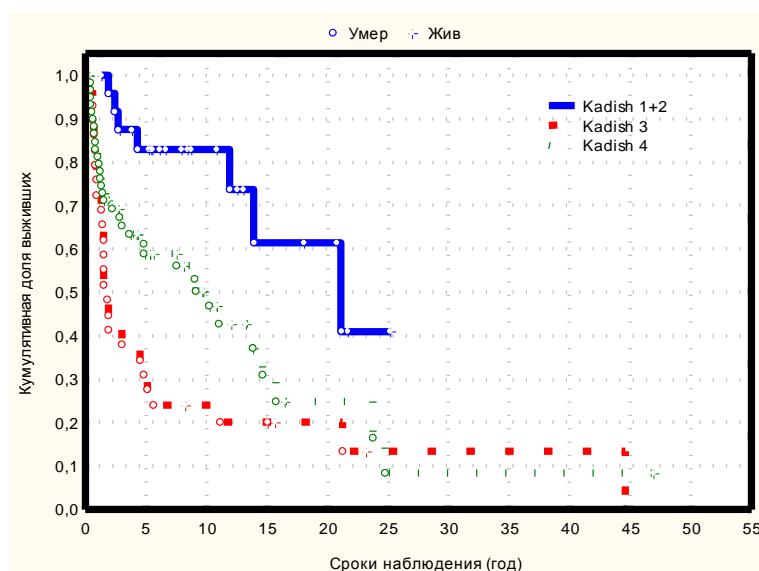


**Рисунок 11** - Влияние пролиферативной активности на продолжительность жизни пациентов с ЭНБ

С целью выяснения корреляционной связи классификации TNM и классификации Кадиш – Морита в оценке распространенности ЭНБ и выяснения факторов прогноза мы провели анализ общей выживаемости по классификации Кадиш – Морита (Таблица 4, Рисунок 12).

**Таблица 4** - Общая выживаемость пациентов с ЭНБ в соответствии с классификацией Кадиш – Морита

Стадия Кадиш – Морита	Общая выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет
A-B n = 25	100,0	87,5± 6,7	82,9± 7,8	82,9± 7,8	61,4± 11,2	25,2 лет 40,9±19,2	21,0
C n = 61	80,5± 5,2	65,3± 6,1	59,9± 6,3	46,9± 7,6	31,1± 9,4	46,9 лет 8,3±7,4	9,8
D n = 29	69,0± 8,6	37,9± 9,0	29,3± 8,4	22,1± 7,9	20,1± 7,6	23,2 лет 13,4±7,5	1,7



**Рисунок 12** - Общая выживаемость пациентов с ЭНБ в соответствии с классификацией Кадиш – Морита

Разница в показателях выживаемости между группами в классификации Кадиш – Морита достоверна ( $p = 0,01$ ;  $p = 0,008$ ). Сравнивая показатели выживаемости двух классификаций, мы выяснили, что для I-II стадий TNM и A-B стадий Кадиш – Морита достоверной разницы нет. Стадия C по Кадиш показывает более низкую выживаемость, чем III, IVA-B стадии TNM. Суммируемые III и IVA-B стадии TNM равнозначны по показателям выживаемости стадии C по Кадиш и составили (лет): 1– 82,7%, 3 – 65,0%, 5 – 59,3%, 10 – 47,4%.

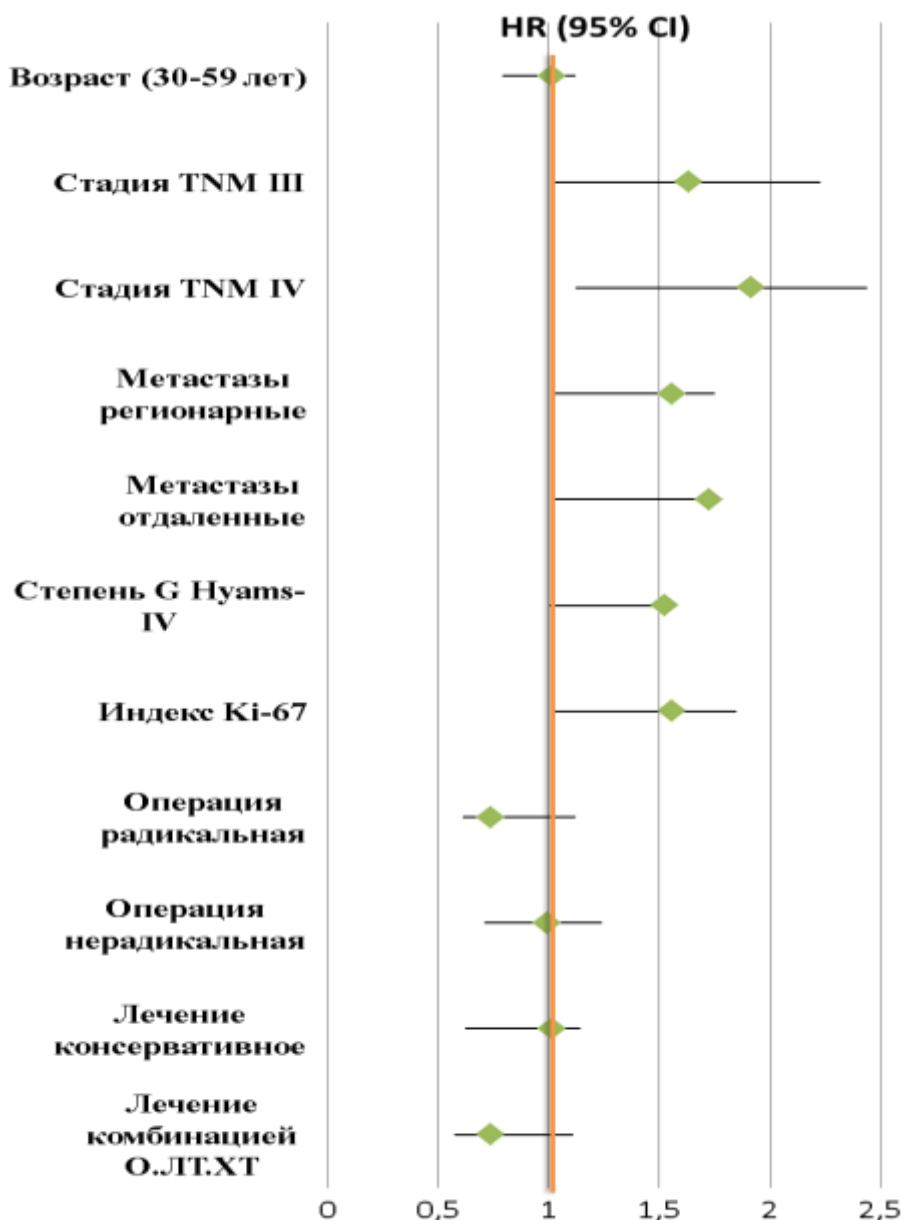
Таким образом, данные стадии C свидетельствуют о выживаемости пациентов в соответствии с распространенностью первичной опухоли без учета метастатического компонента опухолевого процесса и подтверждают, что основную роль в процессах выживаемости пациентов ЭНБ играет распространенность первичной опухоли. Стадия D Кадиш показывает, какую значительную роль в продолжительности жизни играет процесс метастазирования у трети пациентов с ЭНБ. Выживаемость этих пациентов является невысокой уже в первый год наблюдения и прогрессивно снижается на протяжении 10 лет с 69,0 до 22,1% с медианой 1,7 лет. Отдельно регионарное и отдаленное метастазирование стадия D не выделяет. Полученные данные по выживаемости в отношении регионарного метастазирования, рассчитанные по TNM, коррелируют с показателями выживаемости стадии D Кадиш. Неблагоприятным фактором прогноза является IV стадия TNM, коррелирующая с C стадией Кадиш – Морита (Таблица 5).

**Таблица 5** - Многофакторный анализ результатов лечения в соответствии с TNM и стадиями Кадиш – Морита

TNM	Стадия TNM	Число	К-М	Прогрессирование				Живы	Умерли
				ПР	РЦ	РМ	ОМ		
T1N0M0	I	4	A	–	3	–	–	1*	3/1***
T2N0M0	II	15	B	–	5	5	3	11(1*1*/1**/1**)	4/2***
T3N0M0	III	6	B	–	1	1	2	6(1**/1^)	1
T3N0M0	III	9	C	1	4	–	–	5(1*,1 O/O)	3/2***
T3N1M0	III	1	D	–	1	–	–	–	1
T3N2cM0	IVA	1	D	–	–	–	1	1	–
T4aN0M0	IVA	34(2)	C	14	7	4	6	13(2*,1**,2o/o/1^)	19/2***
T4aN1M0	IVA	1	D	1	–	–	1	–	1
T4aN2aM0	IVA	1	D	1	–	1	1	–	1
T4aN2bM0	IVA	1	D	–	–	1	1	–	1
T4aN2cM0	IVA	4	D	3	–	3	–	1	3
T3N3M0	IVB	1	D	1	–	1	1	–	1
T4aN3M0	IVB	1	D	1	–	1	1	1–O/O	–
T4bN0M0	IVB	18	C	9	2	1	3	8/2–O/O	10/1***
T4bN1M0	IVB	4	D	3	–	2	–	1	3
T4bN2bM0	IVB	4	D	3	1	3	2	–	4
T4bN2cM0	IVB	2	D	1	1	2	1	–	2
T4bN3M0	IVB	3	D	2	–	2	1	–	3/1***
T2N0M1	IVC	1	D	1	–	–	1	–	1
T3N3M1	IVC	1	D	1	–	1	1	–	1
T4aN3M1	IVC	1	D	1	–	1	1	–	1
T4bN2cM1	IVC	1	D	1	–	1	1	–	1
T4bN3M1	IVC	1	D	1	–	1	1	–	1
Всего		113		45	26	31	29	48{17}	65/9***
%		100,0		39,8	23,0	27,4	25,7	42,5	57,5

*Примечание.* К–М – стадии по классификации Кадиш – Морита; ПР – продолженный рост; РЦ – рецидив; РМ – регионарный метастаз; ОМ – отдаленный метастаз; \* – пациент с рецидивом; \*\* – пациент с рег. метастазом; \*\*\* – без рецидива и мтс; & – пациент с продолженным ростом; ^ – пациент с отдаленными мтс; число в круглых скобках (2) – выбывшие из-под наблюдения, в фигурных скобках – количество пациентов с признаками заболевания.

**Многофакторный анализ** продемонстрировал, что наиболее значимые прогностические факторы ухудшающие результаты лечения, это распространённость процесса T3-T4, наличие регионарных и отдаленных метастазов, степень злокачественности G3-4, уровень Ki-67 более 21% (Рисунок 13).



**Рисунок 13** - Значимые прогностические факторы ухудшающие результаты лечения

## ВЫВОДЫ

1. Основной проблемой для ЭНБ является высокая запущенность на момент постановки диагноза у 83,6% пациентов. Характерной особенностью ЭНБ является сочетанное поражение костных и мягкотканых структур лицевого черепа, у 82,6% носивших распространенный характер с вовлечением глазницы у 43,8%, интракраниальным ростом в 26% случаев.

2. Критериями агрессивного клинического течения ЭНБ являются распространённость первичной опухоли T3-T4 (ОР-1,63,  $p = 0,041$ , и 1,91,  $p = 0,020$  соотв.), наличие регионарных и отдаленных метастазов (ОР – 1,55,  $p = 0,046$ , и 1,72,  $p = 0,047$ , соотв.), высокозлокачественный характер опухоли (G4 по классификации Нюамс, ОР – 1,52,  $p = 0,05$ ), индекс пролиферации Ki-67 > 21% (ОР – 1,55,  $p = 0,049$ ).

3. Международная классификация TNM для ЗО полости носа и решетчатой пазухи полностью характеризует анатомическую распространённость первичной опухоли, регионарное и отдаленное метастазирование ЭНБ на момент постановки диагноза и является предпочтительной в сравнении с классификациями Кадиш и Кадиш – Морита. Оценка отдаленных результатов по классификациям сопоставима с учетом корреляционных соотношений между ними.

4. Для высокодифференцированной локальной ЭНБ с низким уровнем пролиферативной активности клеток и степенью распространённости первичной опухоли T1 адекватным является выполнение радикальной хирургической операции. Комбинация хирургического, лучевого, химиотерапевтического является эффективным лечением ЭНБ при III-IV стадии. Наиболее оправданной является методика ХЛТ с операцией на заключительном этапе лечения. Общая 15-летняя выживаемость в 1,2–1,7 раза выше при комплексном лечении ( $47,7 \pm 11,3\%$ ) в сравнении с другими методами. Показатели 3–5–10-летней безрецидивной выживаемости ( $49,3 \pm 11,8$ ) с медианой (7,2 лет) для комплексного метода являются наиболее высокими.

5. Высокая частота продолженного роста (36,4–64,4%) и регионарного метастазирования (40%) после окончания консервативного лечения свидетельствуют о целесообразности применения хирургического этапа в лечении ЭНБ.

### **Практические рекомендации**

1. Для оценки анатомической распространённости первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов ЭНБ целесообразно применение современной Международной клинической классификации для полости носа, решётчатой пазухи. Символы TNM в соответствии со стадией четко детализируют локализацию первичной опухоли, полноценно характеризуют метастатический процесс, что является важным в выборе оптимальной лечебной тактики и оценки прогноза заболевания.

2. В плане долечебного обследования необходимо обязательное морфологическое подтверждение диагноза ЭНБ с ИГХ исследованием, указанием степени морфологической дифференцировки (G) Нюамс и индекса пролиферативной активности Ki-67.

3. В комплекс обязательного обследования первичной опухоли должны быть включены КТ/МРТ, эндоскопическое исследование верхних дыхательных путей; для оценки

регионарных зон и возможных очагов отдаленного метастазирования – радионуклидное и ультразвуковое исследования.

4. Степень клинической регрессии ХЛТ (полная регрессия, регрессия более 50%) как первого этапа лечения местно-распространенной ЭНБ является основанием для продолжения лечения по радикальной программе ЛТ до СОД 70 греЙ на первичную опухоль, 50 Гр на шейные лимфоузлы при степени N0.

Наличие остаточной опухоли после радикального курса ХЛТ в режиме индукционной или индукционно – одновременной неoadьювантной ХТ является показанием к хирургическому вмешательству, объем которого и вид доступа определяются данными контрольных КТ/МРТ исследований и состоянием пациента. Нерезектабельная опухоль, отказ или наличие противопоказаний к хирургическому вмешательству являются основанием для продолжения поддерживающей ХТ в адьювантном режиме с учетом состояния и выраженности побочных реакций у пациента.

#### **СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Таболиновская, Т.Д. 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 // Опухоли головы и шеи. — 2016. — №1. — С. 13- 27.

2. **Оганян, Е.Р.** Тактика лечения пациентов с эстеziонейробластомой и отдаленные результаты/ Е.Р. Оганян, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, Н.А. Пирогова, А.А. Маркович, Л.А. Курбанова // Опухоли головы и шеи. — 2020. — №3. — С. 27-39.

