

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ОГАНЯН ЕРАНУИ РАЗМИКОВНА

**ЭСТЕЗИОНЕЙРОБЛАСТОМА.
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Мудунов Али Мурадович

Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Анатомо-топографические, патоморфологические особенности обонятельной зоны полости носа.....	11
1.2 Эпидемиология. Статистика. Патогенез .	14
1.3 Морфологическое строение.....	16
1.4 Маркёры невралжной дифференцировки в дифференциальной диагностике эстеziонейробластомы.....	19
1.5 Морфологические критерии злокачественности.....	22
1.6 Клинические проявления, оценка степени распространения опухоли.....	24
1.7 Современные методы диагностики.....	28
1.8 Современные методы лечения, результаты лечения и факторы прогноза.....	32
Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА	41
2.1 Материал и методы.....	41
2.2 Морфологическое исследование.....	47
2.3 Иммуногистохимический метод исследования.....	48
2.4 Статистический анализ.....	53
Глава 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА	55
Глава 4. ДИАГНОСТИКА ЭСТЕЗИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ	70
Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ.....	89
5.1 Хирургическое лечение.....	90
5.2 Комбинированное лечение.....	100
5.3 Комплексное лечение.....	103
5.4 Лучевая терапия.....	106
5.5 Химиотерапия.....	108
5.6 Лечение регионарных метастазов.....	115
Глава 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	162
Выводы.....	170
Практические рекомендации.....	171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Эстеziонейробластома (ЭНБ), известная также как ольфакторная нейробластома (ОНБ) – редкая злокачественная опухоль полости носа и переднего отдела основания черепа. Развиваясь в одной из самых сложных в анатомо-топографическом отношении области головы и шеи, ЭНБ представляет значительные проблемы для диагностики и решения вопросов адекватной лечебной тактики. 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 [35; 68]. 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 [83; 214; 281; 299; 303; 312]. Морфологические исследования опухоли, предпринятые в 1924 году Berger R. L., Lue R. [72] и продолжающиеся в настоящее время на ультраструктурном и молекулярно-генетическом уровнях, показали структурное разнообразие, сложность гистогенеза, пути которого представляются исследователями по-разному. Интерес к ЭНБ проявили клиницисты – оториноларингологи, которые, учитывая редкость развития опухоли, сообщали о каждом случае, накапливая клинический материал. В литературе появилось множество публикаций, включающих в основном 8–15–40 случаев. Авторы отметили неспецифичность симптоматики, прогрессивный местно-деструктивный рост первичной опухоли с разрушением окружающих структур и интракраниальным ростом, скрытое течение опухолевого процесса, регионарное и отдаленное метастазирование, склонность к рецидивированию после проведенного лечения [65; 192; 206; 338; 350; 352]. Однако 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, использующих схематически клинические данные и рентгенологические исследования (КТ, МРТ и/или ПЭТ). В большинстве публикаций распространенность ЭНБ оценивается по схеме, предложенной в 1976 году Kadish S. et al. [193] и дополненной в 1993 году Morita A. et al. [266]. В ряде современных публикаций распространенность ЭНБ представлена классификацией в формате измененной TNM [76; 124]. 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.

Многочисленные гистопатологические исследования ЭНБ и ее структурных вариантов обнаружили экспрессию маркеров невральная дифференцировки, подтверждающих нейроэктодермальную природу, и определили морфологический портрет опухоли [3; 11; 42; 51; 71–73; 75; 125; 232; 315; 316; 342].

Иммуногистохимические (ИГХ) исследования показали, что в клетках ЭНБ, как и в других опухолях нейроэктодермального генеза, определяется экспрессия нейрон-специфической энolahзы (NSE), синаптофизина, хромогранина, S-100 протеина [5; 59; 73; 179; 316], и не выражена экспрессия эпителиальных маркеров [99; 169; 313]. ИГХ является необходимой при затруднениях в установлении диагноза на светооптическом уровне в случаях низкодифференцированных и недифференцированных синоназальных карцином и других, имеющих общий с ЭНБ фенотип, мелко-круглоклеточных опухолей [109; 116; 241; 342].

ИГХ и цитогенетические (ЦГ) исследования, предпринятые в последнее десятилетие, определили новые опухолевые маркеры для ЭНБ (кальретин, Vcl-2, SSTR2A), которые расширили применяемую в настоящее время дифференциально-диагностическую панель [16; 18; 20; 22; 104; 114; 205; 232; 241; 346]. Использование дифференциально-диагностической панели антител отечественными патоморфологами для ЭНБ предпринято с 2010 года, а молекулярно-генетические исследования находятся на начальной стадии практического использования.

Изучение степени дифференцировки ЭНБ, предпринятое в 1983 году V. J. Nuams [179], 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 [20; 45; 73]. Однако большинство авторов считают дифференцировку опухоли важнейшим фактором прогноза [1; 4; 59; 102; 179; 198; 304].

Одним из способов определения злокачественности является изучение пролиферативной активности опухолевых клеток – индекс Ki-67 (клон MIB-1). Изучение маркера пролиферации показало колебания индекса Ki-67 в ЭНБ пределах 2–50%, его высокую корреляцию со степенью дифференцировки опухоли по Nuams и прогностическую значимость [229].

В настоящее время изучается влияние иммунной системы на рост и прогрессию злокачественных опухолей. В опухолевых клетках новообразований обнаружена экспрессия ингибиторных лигандов PDL1 и PDL2 [21]. Повышенная экспрессия блокирующих молекул PDL1 в клетках опухоли, опухоль инфильтрирующих иммунных клетках в исследованиях демонстрируют неблагоприятный клинический исход [300] и имеют прогностическое значение для многих злокачественных новообразований.

В алгоритм современного обследования входят: эндоскопия верхних дыхательных путей с биопсией опухоли для гистологического исследования, спиральная компьютерная томография с контрастным усилением (СКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие диагностировать характер, степень и границы опухолевого поражения в области основания черепа [39; 50]. В комплекс лучевой диагностики рекомендуют ввести ПЭТ-исследование для уточнения регионарных и отдаленных метастазов и выбора адекватной лечебной тактики [72].

ЭНБ диагностируется на поздней стадии более чем у 80% [1; 36–38; 51; 52], имеет характер сочетанного поражения полости носа, околоносовых пазух (ОНП), костных и мягкотканых структур лицевого черепа, нередко полости черепа и мозга [5; 39–43]. Подобное положение требует использования эффективных методов лечения, среди которых основным на настоящий момент является хирургический.

Хирургия краниофациальной зоны развивалась, используя доступы от типичной боковой ринотомии до лицевых и комбинированных с аналогичным видом резекций. Комплексный подход к этой зоне основан на принципах и методах онкологической практики и нейрохирургических методик. Предложенная Smith R. R. et al. [306] краниофациальная резекция получила широкое признание и в настоящее время является наиболее общей хирургической методикой с доказанной эффективностью и минимальными побочными эффектами [9; 32; 47; 236; 253], исключая состояние генерализации и отдаленного метастазирования [168]. Важным результатом является не только повышение выживаемости, но и устранение дефектов тканей лица, максимальное восстановление утраченных функций и повышение качества жизни. Современные методики реконструкции тканевых дефектов позволяют провести хирургические вмешательства любого объема при опухолевом поражении краниофациальной зоны [27; 39; 46].

В последнее десятилетие в онкологическую практику вошёл метод малоинвазивной эндоскопической хирургии, показывающий высокие результаты общей и безрецидивной 5-летней выживаемости [88; 144; 156; 157; 171; 214; 237; 238)]. По данным Gallia G. L. et al. [156] эндоскопические резекции, выполненные пациентам ЭНБ в стадии А, В, С по Kadish в период 2006–2017 г., показали 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость 92,9% и 100% соответственно. Однако авторы сообщили, что в 35% случаев при плановом гистологическом исследовании в крае резекции были обнаружены фокусы опухоли, что потребовало проведения лучевой терапии и химиотерапии. В литературе сообщается о сочетании эндоназальной и краниофациальной техник операций с 5-летней безрецидивной выживаемостью 80,8% [111; 157; 171].

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 [83]. Чувствительность ЭНБ к лучевой терапии позволяет активно

использовать её в комбинированном и комплексном лечении. Большинство исследователей считают хирургическую операцию и лучевую терапию (в сочетании с химиотерапией или без неё) стандартом лечения первичной ЭНБ [38; 88; 125; 168; 189; 238; 270; 325]. Остается открытым вопрос о неоадьювантном или адьювантном режиме ЛТ.

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 [32; 38; 46; 66; 142; 234; 259; 261; 262; 276; 287; 299]. Эффективность данного подхода выражается в регрессии опухоли, иногда выраженной (более 50–70%) на первом этапе лечения, и возможности проведения консервативного лечения. Важную роль в достижении локального контроля над опухолью играет возможность не только лечебного, но и превентивного воздействия на регионарные зоны.

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. Неблагоприятное влияние на прогноз оказывает возраст менее 20 и более 50 лет, женский пол, прогрессирующее рецидивирование.

Анализ литературы показал колебание данных по общей 5-летней выживаемости для ЭНБ в среднем от 34,7 до 93%, что характеризует разнородность клинического материала вследствие отсутствия единой оценки распространенности процесса, предпочтительных подходов авторов к методам лечения, различных возможностей диагностики и лечения в соответствии с периодами исследований, малой выборки большинства исследуемых групп из-за редкой патологии данного заболевания.

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).

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, эндохирurgical, радиологических методик, химиотерапии с учетом степени злокачественности и уровня пролиферативной активности опухоли.

Методология и методы 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%.

Морфологическое изучение материала проводилось в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей ВОЗ. С целью верификации диагноза проводилось гистологическое исследование удаленной опухоли или биопсийного материала. Гистологические стекла-препараты, парафиновые блоки пациентов, поступивших в клинику на обследование и лечение из других медицинских учреждений, пересматривались. Диагноз ЭНБ на светооптическом уровне был установлен у 59,1% (68 из 115) пациентов. В случае возникновения трудностей диагностического плана был применен электронно-микроскопический (ЭК) метод исследования. В период 1968–2009 гг. ЭК-исследование было выполнено у 3,5% (4 из 115) пациентов. ИГХ метод исследования проводили по стандартной методике на образцах опухоли 43 (37,4%) пациентов с использованием широкой панели моноклональных антител, включающей маркеры нервной, эпителиальной, мезенхимальной дифференцировки.

Учет экспрессии в клетках цитоплазматических маркеров проводился полуколичественным методом.

Для изучения уровня пролиферативной активности (Ki-67) использовали антитела к антигену клеточной пролиферации Ki67 (MIB-1). Определение индекса пролиферации Ki-67 вычислялось как среднее от числа меченых на 100 учтённых ядер (при учете 500–1000 опухолевых клеток).

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».

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 T3-4N1-3M1 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–V) 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±8,8 и 65,2±5,2%, 10 лет – 20,8±7,8 и 57,2±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 Nyams), индекс пролиферативной активности опухоли Ki-67 > 21%.

Степень достоверности и апробация результатов

Анализ 115 случаев ЭНБ с длительным периодом наблюдения позволяет рассматривать данный материал как достаточный для решения поставленных задач, учитывая редкость патологии и отсутствие достаточного опыта лечения данных пациентов в отечественных онкоучреждениях. Проведен многосторонний анализ результатов обследования, лечения и морфологических исследований, корректный статистический анализ полученных данных.

Основные положения диссертации представлены в публикациях и на научных конференциях в 2015–2021 гг.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анатомо-топографические, патоморфологические особенности обонятельной зоны полости носа

С целью понимания природы, клинической картины, планирования вариантов хирургического лечения изучаемой нами злокачественной опухоли, развивающейся в структуре основания черепа, представляем необходимые, по нашему мнению, наиболее важные анатомо-топографические и патофизиологические данные.

Полость носа, занимая центральное положение в лицевом отделе головы, находится в тесной анатомической и функциональной взаимосвязи с другими структурами лицевого черепа и основанием черепа. В области лицевого черепа полость носа граничит своей латеральной стенкой в верхней части с лабиринтом решётчатой кости и глазницей, ниже – с верхнечелюстной пазухой, кзади – с крылонёбной ямкой. В области наружного основания черепа структурными элементами, составляющими его костный скелет, являются: верхний носовой ход и решётчатая пластинка носовой полости, клетки решётчатого лабиринта, основная пазуха, орбита, носоглотка, подвисочная и височная ямки, большое затылочное отверстие и мыщелки затылочной кости [148]. Все составляющие наружного основания черепа сообщаются между собой и внутренним основанием черепа посредством множественных каналов и щелей, что, в свою очередь, может быть одним из путей опухолевой инвазии. Так, развивающаяся в крыше носа эстезионеробластома через отверстия решётчатой пластинки проникает в переднюю черепную ямку, из области над верхней раковиной – в клиновидную пазуху, из верхнего носового хода – в задние ячейки решётчатого лабиринта, из области среднего носового хода – в передние и средние решётчатые ячейки, в лобную и верхнечелюстную пазухи (Рисунок 1).

Однако наиболее вероятным путем распространения опухоли из первичного очага в полости носа является непосредственная инфильтрация окружающих тканей с эрозией костных структур основания: решётчатой пластинки, задней орбитальной стенки, лобной пазухи с проникновением в переднюю черепную ямку. В среднюю черепную ямку опухоль может проникнуть только в случае значительного распространения, прорастая в носоглотку, основную пазуху, подвисочную ямку. Твердая мозговая оболочка является защитным барьером на пути проникновения опухоли в полость черепа. Поражение твердой мозговой оболочки не является противопоказанием к радикальной операции. Выполнение хирургического вмешательства возможно при распространении опухоли на так называемые «немые» с функциональной точки зрения зоны мозга (лобную и височную доли) без выраженных неврологических расстройств и фатальных последствий [100; 119].

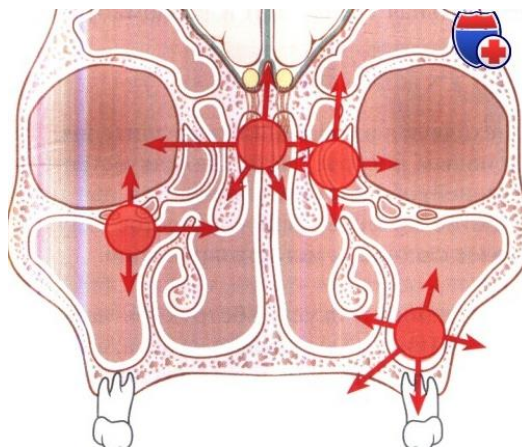


Рисунок 1 – Схематическое изображение вариантов распространения опухоли

В отличие от других злокачественных опухолей полости носа различной гистогенетической структуры ЭНБ развивается в четко локализованной обонятельной зоне слизистой оболочки из ольфакторного эпителия (Рисунок 2). Ольфакторный эпителий представляет собой универсальный сенсорный орган, особенностью которого является то, что его нейроны постоянно регенерируют и заменяются в течение жизни. Площадь обонятельной зоны полости носа с двух сторон около 10 кв. см.

Топографически обонятельная область (*regio olfactoria*) расположена в верхних отделах полости носа, от свода до нижнего края средней носовой раковины. Обонятельный эпителий слизистой оболочки покрывает верхнюю носовую раковину с обеих её сторон, среднюю – со свободной стороны, обращённой к перегородке, и верхнюю часть носовой перегородки, до уровня свободного края средней раковины [17]. В процессе развития периферической части обонятельного анализатора, нервные стволики (обонятельные нити), выходящие из нижней поверхности обонятельной луковицы, проникают через отверстия решётчатой пластинки в полость носа (Рисунок 3), где оканчиваются в эпителии слизистой оболочки особыми концевыми аппаратами – обонятельными клетками.

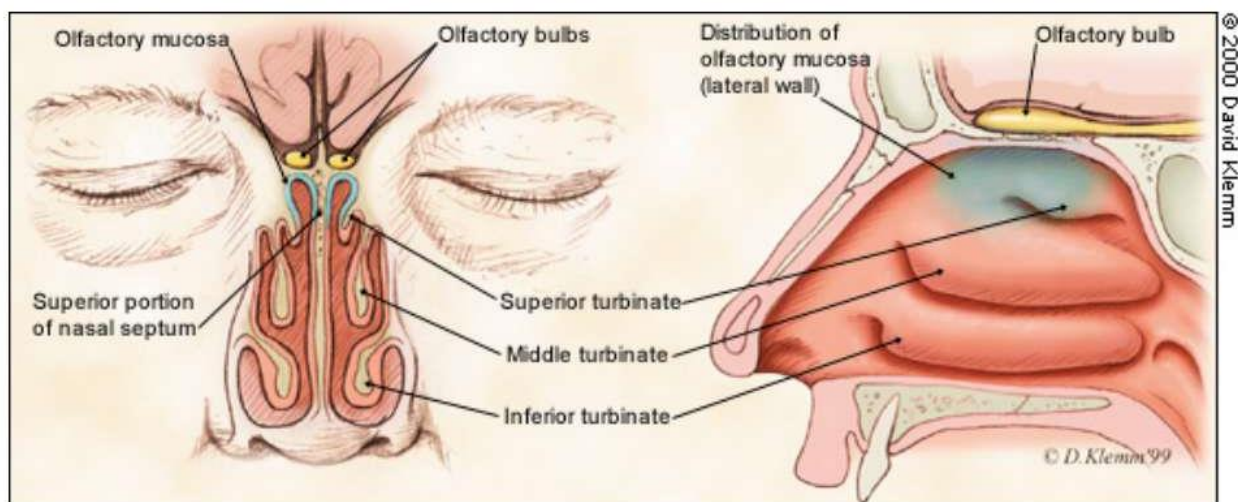
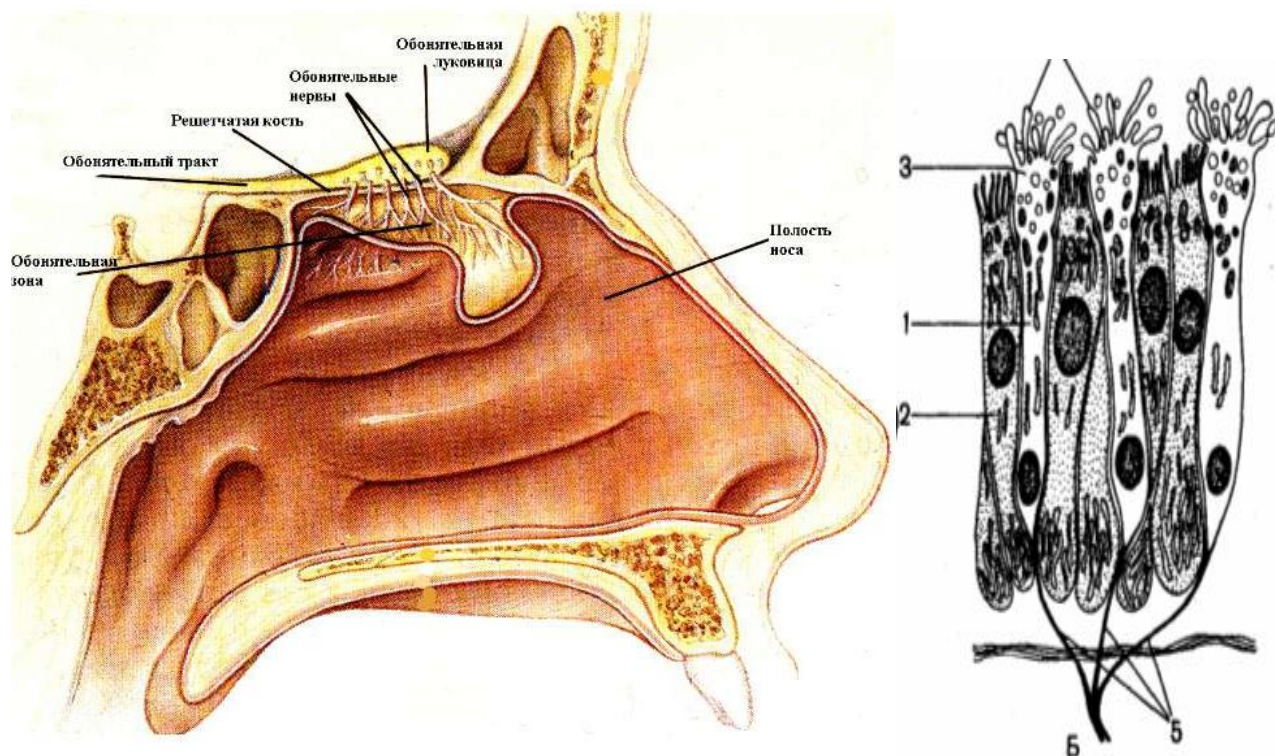


Рисунок 2 – Фас и профиль рецепторной части обоняния. Иллюстрация из сообщения (Klemm C. D., 2000)



Примечание. 1 – тело обонятельной клетки, 2 – опорная клетка, 3 – булава, 4 – микроворсинки, 5 – обонятельные нити

Рисунок 3 – Место обонятельной зоны и схема строения обонятельного эпителия

Обонятельный нейроэпителий состоит из расположенных строго по порядку биполярных обонятельных рецепторных клеток, микроворсинчатых, поддерживающих (сустентукулярных) и недифференцированных базальных клеток [17]. Обонятельная рецепторная клетка (нейросенсорная клетка) – это биполярный нейрон (их около 40 млн), имеет центральный и периферический отростки [100]. Короткий периферический отросток (дендрит) заканчивается утолщением (обонятельная булава), от которого к слизистому слою направляется от 10 до 20 обонятельных ресничек. Центральные отростки – аксоны собираются в обонятельные нити (20–40), проникающие через решетчатую пластинку и оканчивающиеся в обонятельной луковице синапсами. Центральные обонятельные структуры находятся в основании черепа под лобной долей мозга. Обонятельные клетки – единственный вид нейронов, имеющий у взрослого индивидуума предшественника в виде стволовых клеток. Нейросенсорные клетки располагаются между базальными и опорными клетками, имеют сосудистую строму с фиброваскулярным компонентом. Базальные клетки обеспечивают возможность стволовым клеткам замещать разрушенные или изношенные нейросенсорные элементы: рецепторные и опорные клетки. Генетические исследования показывают, что ЭНБ зарождаются из мультипатентных базальных клеток и эволюционируют в незрелые нейрональные и эпителиальные сустентукулярные клетки [77; 138; 169; 224]. Обонятельный эпителий лежит на

базальной мембране, под которой располагаются трубчато-альвеолярные обонятельные (боуменовы) железы. Их протоки открываются на поверхности слизистой оболочки обонятельной области, выделяемая слизь способствует эффективной обонятельной рецепции.

1.2 Эпидемиология. Статистика. Патогенез

Эстезионеробластома (ольфакторная нейrogenная опухоль) имеет эстезионеробластоме сообщали [60; 72; 83; 87; 102; 132; 142; 163; 164; 184; 224; 230; 245; 249; 292]. Их сообщения носили описательный характер 1–5 наблюдений [13; 26; 36; 40; 42; 48; 53; 55; 80; 82]. Первые сообщения о интраназальной нейробластоме в английской литературе были сделаны в 1951 году L. A. Schall, M. Lineback [297]. В последующие годы число публикаций увеличилось. Появилась возможность обобщенных выводов по накопленному и изученному материалу [60; 61; 83; 112; 113; 124; 161; 162; 181; 192; 211; 212]. В 1994 году на конференции в медицинском колледже Бейлора, в Хьюстоне J. O. Fordice [147] представил данные департамента отоларингологии о 300 случаях ЭНБ. В 1997 году Broich G. et al. [83] опубликовали обзор литературы с 1924 года, включающий 2145 случаев ЭНБ во всем мире. В 2011 г. Sheehan J. M. [299] сообщил о 400 случаях ЭНБ, а в 2015 г. Stokes W. A. et al. – о 700 зарегистрированных в США пациентах [312]. Первое сообщение в России о ЭНБ у детей опубликовано в 1966 году, в последствие – у взрослых [7; 14; 24]. С этого времени в отечественной литературе периодически появлялись публикации оториноларингологии, патоморфологов и онкологов о клинических особенностях и структуре ЭНБ, результатах лечения. За период 1970–1990 годов более 20 авторов представили свои 95-летнюю историю своего изучения с того момента, когда Berger L., Luc G., Richard D. в 1924 г. впервые представили данные об ольфакторной эстезионероэпителиоме во французской литературе [72]. В 1926 г. Berger L., Coutard H. описали другой вариант ольфакторной опухоли – эстезионероцитому [71]. В течение 30–70-х годов прошлого столетия о сведения [26; 51]. Наиболее значительный отечественный клинический материал по ЭНБ за период 1965–1995 г. опубликовали А. А. Штиль и соавт. [51], и за период 1975–1999 г. – Ю. И. Воробьев и соавт. [8]. За 27 лет авторы представили данные о 137 пациентах. Обзоры литературы, опубликованные с 1924 года по настоящее время зарубежными авторами, насчитывают около 2145 зарегистрированных случаев ЭНБ во всем мире [83; 281; 312; 321; 338]. Изучение морфологической структуры, клинической картины, опыта различных видов лечения позволили выявить некую клинико-биологическую характеристику ЭНБ, представленную в многочисленных публикациях прошлого и нынешнего века.

Как видно из представленных в литературе материалов, ЭНБ – редкая злокачественная нейроэктодермальная опухоль, которая составляет среди опухолей полости носа 2,8–15,8% [8;

9; 27; 33; 39; 66; 83; 95], встречаясь с частотой 0,4 случая на 100000000 [81; 103; 266; 322; 327], среди неэпителиальных злокачественных опухолей – 61,9% [29; 44]. По мнению одних исследователей ЭНБ одинаково часто встречается у мужчин и женщин [42; 96,] не имеет географических, расовых различий, пик заболеваемости приходится на возраст 11–20 лет и 50–61 год, возрастная медиана – 57 лет [8; 65; 96]. Некоторые отметили незначительное преобладание мужчин 10–40 лет с пиком заболеваемости в 40–55 лет [8; 77; 186]; на двукратное преобладание мужчин во 2–4–6-й декадах жизни указывают другие исследователи [8; 65; 327]. Описаны случаи заболевания у новорожденных и детей от 2 до 18 лет, средний возраст на момент диагностики – 9 лет [14; 51; 55; 78; 130; 169; 229; 233; 244].

Наиболее частым местом исходного роста новообразования является полость носа (29,7–52,6%), решётчатая пазуха (38,5–2,2%) [8; 36; 39; 51]. В 38,3% случаев исходную локализацию опухоли установить не удаётся [51].

С момента первого описания велась дискуссия об источниках происхождения ЭНБ, однако единого мнения о гистогенезе опухоли не существует до настоящего времени. Большинство исследователей являются сторонниками нейроэктодермального гистогенеза [10; 15; 51; 92; 125; 126; 221; 244] и происхождение опухоли связывают с плюрипотентными клетками нейроэктодермальной ткани, способной дифференцироваться в клетки ганглия, феохромоциты, швановские клетки, меланоциты, нейроэндокринные клетки – источники роста злокачественных опухолей [68; 69; 70]. Эстеziонейробластома, как полагают, возникает из нейроэндокринных обонятельных клеток, локализующихся в слизистой оболочке полости носа (см. Рисунок 3), которые экспрессируют молекулу адгезии нервных клеток и гомолог млекопитающих гена *Drosophila-achaete-scute* (MASH) [125; 258; 311; 315]. Синоназальный нейроэндокринный рак также своим источником имеет нейроэндокринные клетки, но дифференцировка этого типа рака, вероятно, идет другим путём [194; 319]. Имея в своей основе единый пул клеток – предшественников, возникающие опухоли отличаются своим биологическим поведением, реакцией на лечение и прогнозом. Гистологическое сходство ЭНБ было выявлено с группой мелкокруглоклеточных опухолей семейства саркомы Юинга, заключающееся в экспрессии маркеров нейроэктодермальной и мезенхимальной дифференцировки [35; 54; 59; 64; 68; 93; 109; 134–136; 199; 252; 258], общими цитогенетическими [258; 319; 366], биохимическими [122; 257; 372], онкогенетическими свойствами [217; 221; 342]. По мнению других исследователей, источниками происхождения могут быть эмбриональные клетки обонятельной плакиды [7; 72; 80; 87; 126; 293; 333], о чём свидетельствует иммунное окрашивание, специфичное в отношении молекулы Ver-EP4 или релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (люлиберин), вегетативные ганглии слизистой оболочки передних отделов полости носа [226; 331], нейроэктодермальные клетки небного

ганглия [245; 249], органа Якобсона в области перегородки носа [12; 98], дистопические участки ольфакторной невральной мембраны [177; 191; 227; 228; 230; 246; 331; 336; 347; 353]. Активным участником в формировании обонятельной плакоды и организации направления роста обонятельных аксонов является хемокиновый сигнальный путь, ассоциированный с молекулами CXCR4/CXCL12, регулирующий вероятность развития ЭНБ [62; 243; 251; 320]. В настоящее время проводится изучение роли хемокинов, в частности домена CXCR4, в развитии и патогенезе эстеziонейробластом [64; 151; 213; 225].

1.3 Морфологическое строение

Название опухоли происходит от греческого *esthesio* – ощущаю, отражает связь опухоли с органом обоняния. В литературе описывается под различными названиями, указывающими на представления авторов об опухоли: ольфакторная нейробластома, ольфакторная нейроцитома, опухоль обонятельной плакоды, симпатобластома носа, эстеziонейроэпителиома, обонятельная нейробластома, плазмоцитома, ретикулоцелочная карцинома. В настоящее время наиболее принятым международным названием является ольфакторная нейробластома и эстеziонейробластома. В морфологической классификации ВОЗ 2018 г. [323] описывается в разделе мелкокруглоцелочных опухолей как ольфакторная нейроцитома (ОНЦ), ольфакторная нейробластома (ОНБ), ольфакторная нейроэпителиома (ОНЭ). Усилиями зарубежных и отечественных морфологов ОНБ выделена из группы злокачественных опухолей полости носа в самостоятельную единицу с присущей ей гистологической характеристикой: дольковая архитектура мелких круглых или овальных синих опухолевых клеток с малой цитоплазмой, круглыми ядрами с четко выраженным хроматином, формирование гнезд с расположенной между ними васкуляризированной фиброзной стромой под интактной слизистой оболочкой, наличие межклеточных нейрофибрилл, псевдо-и истинных розеток, имеет нейроэндокринный фенотип (Рисунок 4 а, б, в).

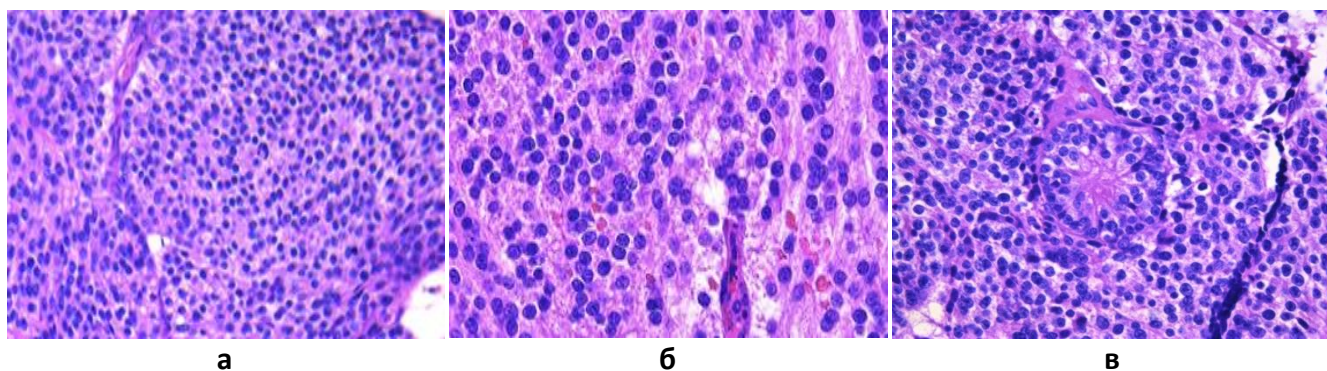


Рисунок 4 – Морфологическая структура ЭНБ: **а, б)** мелкие круглые синие клетки с дольковой структурой; **в)** розетки Flexner – Wintersteiner

Истинные розетки (Flexner-Wintersteiner) состоят из пространств, выложенных столбчатыми клетками с ядрами, ориентированными радиально вокруг пространств. Цитоплазма со-

держит секреторные гранулы, похожие на катехоламиновые [3; 16; 20; 42; 48; 71; 72; 238; 323; 325; 330].

Нейробластическая дифференцировка объединяет ОНБ в группу мелкокруглоклеточных опухолей нейроэктодермальной природы, которые могут развиваться в полости носа [232; 235; 241; 254; 310]. Это нейроэндокринная карцинома, меланома, рабдомиосаркома, низкодифференцированная синоназальная карцинома, лимфома, плазмацитома, саркома Юинга и неопухолевый процесс. Опухоль гистологически похожа на нейробластому симпатических ганглиев, мозгового вещества надпочечников, сетчатки глаза наличием маленьких, круглых, нейроэпителиальных клеток, расположенных в розетку или разделенных волокнистыми элементами, наличием мембран с гранулами, похожих на опухоли АПУД-системы [255; 329]. Различия ЭНБ от других, морфологически сходных злокачественных новообразований, на светооптическом уровне проявляются признаками, характерными для обонятельного нейроэпителиа: наличие нейрофибрилл, розеток и розеткоподобных структур, на ультраструктурном уровне – редкими десмосомами в клетках, различным числом дендритных отростков, снабжённых микротрубочками, филаментами, нейросекреторными гранулами и клетками, переходящими в тонкие отростки с булавовидными расширениями на концах. В течение последнего десятилетия значительно расширились возможности для ИГХ исследований редких опухолей, как ЭНБ [263].

Морфологическое разнообразие структурных сочетаний в опухолевой ткани позволило выделить 3 варианта строения ольфакторной нейрогенной опухоли [11; 16; 20; 45; 51; 52; 75; 125; 176; 318], утвержденного Международной классификацией болезней по онкологии МКБ-0, 3-1, пересмотра 2011 года [35] как нейроцитомы, нейробластомы, нейроэпителиомы. Эстеziонейробластома является наиболее распространенным морфологическим типом с характерными, несколько полиморфными клетками, образующими псевдорозетки, со скудным фибриллярным матриксом. Ультраструктурной особенностью является более скудная цитоплазма с редкими десмосомами и различным числом дендритных отростков, которые снабжены микротрубочками, филаментами, могут быть плотные нейросекреторные гранулы и светлые пузырьки. Можно наблюдать клетки, переходящие в тонкие отростки с булавовидными расширениями на концах, подобно обонятельным везикулам. В цитоплазме наблюдаются микротрубочки, нейросекреторные гранулы, выросты с микротрубочками, напоминающие рецепторные окончания сенсорных клеток [45].

ЭНЦ [71] – самый редкий морфологический тип, представленный хорошо отграниченными гнёздами небольших мономорфных темных клеток (нейроцитов), разделенных стромой, формирующих параллельные ряды или реже растущих диффузно. Их круглые или овальные ядра богаты хроматином. Цитоплазмы мало, митозы редки,

нейрофибриллы образуют густое, как войлок, сплетение. Количество нервных клеток и нейрофибрилл в различных участках опухоли неодинаково. Чем больше клеток, тем меньше волокон – и наоборот.

Морфологическая картина ЭНЭ, которая описывается как редкий подтип ЭНБ [138; 171; 172; 316] представлена мономорфными опухолевыми клетками с крупными ядрами округлой или овальной формы, плохо различимой цитоплазмой с продукцией нейропиля – тонкого светло-розового фибриллярного материала, продуцированного недифференцированными нейробластами [150; 333; 339]. Имеет эпителиальную компоновку клеток. Клетки располагаются преимущественно беспорядочно, компактно или рыхло, в зависимости от количества стромы. В отличие от типичных ЭНБ в ней присутствуют характерные эпителиальные признаки – высокое содержание клеток, иммуноположительных к цитокератину и поверхностному антигену эпителиоцитов [274], а также способность формировать истинные розетки по типу так называемых розеток Флекснера – Винтерштейнера, местами псевдорозетки в виде венчика, в центре которого определяется нежнофибрилярная субстанция. Истинные розетки редки, образованы радиально расположенными высокопризматическими клетками, в просвете розеток могут быть видны мукоидные массы [23; 274; 316; 343]. По мнению Алиева Б. М., Пробатовой Н. А. [1] истинные розетки (флекснеровские) отсутствуют. Электронная микроскопия обнаруживает в клетках экспрессию маркеров кератина АТ1/АЕ3, САМ5.2, Вег-ЕР4 [150], незначительное количество десмосом, тонофиламентов, микроворсинок или кинетоцилий, однако при этом везикулы с плотным ядром в целом не определяются [345]. В настоящее время в научной литературе отсутствуют значимые публикации, касающиеся прогноза ольфакторных нейроэпителиом. Авторы рекомендуют обратить внимание на выявление Вег-ЕР4 и LH-RH.

Вопрос о выделении вариантов ОНБ поддерживается не всеми морфологами, так как они не имеют различий в оценке распространенности, степени дифференцировки и прогноза [150]. Отсутствуют работы о влиянии структурных особенностей на клинико-биологическое проявление опухоли. Не находят значимых причин для выделения ЭНЦ, считают, что ЭНЦ не имеет характерных морфологических признаков, похожа на ЭНБ, клетки которой несколько крупнее и могут находиться с клетками ЭНЦ в одной опухоли [3; 20; 51]. Некоторые морфологи предлагали объединить два варианта: ЭНБ и ЭНЦ. Нахождение смешанной морфологической картины ЭНБ и ЭНЦ предполагает вероятность перехода между различными вариантами опухоли в процессе патогенеза [20; 221]. Вызывают дискуссию опухоли смешанной морфологической структуры, представленные в публикациях как ганглионейробластомы, низкодифференцированные синоназальные карциномы, нейроэндокринные карциномы, тератокарциносаркомы в сочетании с ОНБ. Ряд авторов не отрицают возможность

трансформации одной опухоли в другую, не исключается возможность множественности опухолевых зачатков [61; 67; 172; 209; 284; 297; 305]. Для более детального изучения опухоли, смешанного с ОНБ морфологического строения, предлагают выделить в отдельную группу [359].

1.4 Маркёры невральной дифференцировки в дифференциальной диагностике эстезионейробластомы

На современном этапе морфологическое изучение опухоли дополнилось новыми методами исследования – иммуногистохимическими (ИГХ), цитогенетическими (ЦГ). Важной задачей ИГХ помимо гистогенетического типирования является определение степени злокачественности опухоли и выявление прогностических маркёров, что позволяет более обоснованно и достоверно прогнозировать течение болезни, чувствительность опухоли к лечебным средствам, выявить факторы, влияющие на прогноз заболевания [213]. В клетках ЭНБ была обнаружена экспрессия маркёров невральной дифференцировки, подтверждающих нейроэктодермальную природу опухоли [4–6; 54; 59; 63; 73; 99; 135; 149; 174; 254; 334]. Маркёры невральной дифференцировки [199; 319] представлены невральными белками: нейронспецифической енолазой (NSE) (клон BBS/NC/ VI-H14), хромогранином (клон LK2H10) – мембранным белком семейства кислых гликопротеинов, локализующихся в растворенной фракции нейронсекреторных гранул, синаптофизин – содержимым пресинаптических везикул нервных клеток, S-100 протеином, участвующим в регуляции ионного обмена клеток нервной ткани на периферии опухолевых гнёзд, Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) в некоторых случаях – белок нейрофиломота (NFTP), p53 (клон DO-7). Маркеры эпителиальной дифференцировки, как правило, выражены незначительно [6; 63; 99; 149; 169; 174; 217; 278; 313; 316; 339]. Опухолевые клетки являются отрицательными с CD45RB, HMB45, CD99, десмином. В ряде случаев отмечается экспрессия цитокератинов (СК) – СК-18, (клон AT1/AE3), карциноэмбрионального антигена (CEA), CAM5.2, Ber-EP4, виментина (клон VIM3B4), эпителиального мембранного антигена (EMA), выраженная экспрессия раково-эмбрионального антигена и CD99 – эпитопа гена MIC2 (у больной ЭНЭ [311]). Наиболее полное ИГХ исследование показало, что в клетках опухолей нейроэктодермального генеза NSE положительна в 95% случаев, синаптофизин – в 77%, S-100 протеин – в 67%, эпитоп MIC2 гена – p30/32(CD99) – в 95% случаев [92; 93; 94; 127; 217; 311; 315; 316]. ИГХ исследование кальретина и p63 как дифференциально-диагностических маркеров с другими синоназальными опухолями в 21 образце ЭНБ провели Wooff J. C. et al. [346]. 95,2% показали кальретин окрашивание с интенсивностью от умеренного – 75% до сильного – 85,7% и не показало окрашивания для p63. Авторы рекомендуют применение кальретина как маркёра в ИГХ трудных случаев диагностики ЭНБ.

Изучение корреляции клинико-патологического проявления с прогнозом ЭНБ в соответствии с клинической стадией и степенью дифференцировки опухоли с использованием антител CXL12, CCR4, AE/AE3, CAM5.2, Ber-EP4, BCL-2 и MIB-1 показали увеличение индекса MIB-1 низкодифференцированных опухолей, а уровень экспрессии Bcl-2 коррелирован с оценкой степени Nyams [304]. Хемокины CXL12, CCR4 и эпителиальные маркеры AE/AE3, CAM5.2, Ber-EP4 не играют роли в качестве прогностических факторов [62; 64; 150; 151; 320]. ИГХ исследование 26 образцов ЭНБ, выполненное иммунным окрашиванием с помощью различных антител в отношении белка S-100, показало, что высокое содержание клеток, иммунореактивных в отношении белка S-100 при низком индексе Ki-67 свидетельствует о более благоприятном прогнозе [174]. ИГХ исследование содержания антиапоптозной молекулы Bcl-2 в ЭНБ. свидетельствует о том, что иммунная реактивность опухоли в отношении молекулы Bcl-2 может быть использована для прогнозирования ответа на неоадьювантную химиотерапию, при этом экспрессия Bcl-2 ассоциирована с более низкой выживаемостью [205], которая также является значимым прогностическим фактором. Молекула Bcl-2 может стимулировать ангиогенез при ЭНБ и соответственно являться новой мишенью для препаратов, его блокирующих [114]. ИГХ анализ экспрессии Bcl-2 рекомендован у больных ЭНБ. Таким образом, в результате ИГХ исследования доказана взаимосвязь между исходом заболевания и степенью дифференцировки опухоли; прогноз связан со степенью экспрессии молекул MIB-1 и Bcl-2 [114; 115].

Учитывая положительный ответ многих НЭО на лечение с аналогами соматостатина и соматостатином радиорецепторных терапий, Czapiewski P. et al. [105] провели изучение SSTR2A и SSTR5 в 40 образцах ЭНБ. 75% случаев были иммунопозитивными для SSTR2A с оценкой 2+ (63,3%), 3+ (36,7%) и 7,5% – для SSTR5 с оценкой 2+. Ни синоназальные карциномы, ни синоназальные новообразования мелкокруглоклеточного характера не выражали экспрессии SSTR2A и SSTR5. Авторы рекомендуют экспрессию SSTR2A с частой степенью оценки применять для дифференциальной диагностики ЭНБ [254; 255; 298].

ЦГ исследования клеток ЭНБ выявили аномалии кариотипа, аналогичные аномалиям, выявленным в клетках саркомы Юинга – транслокацию t (11;22) (q24; q12) [120; 121; 134; 136; 138; 183; 269; 342]. Транслокация изменяет считывание информации с EWS гена при присоединении FLI1 гена 11-й хромосомы, что приводит к дисфункции транскрипции ДНК, и запускает механизм онкогенеза [116; 247]. С помощью геномного анализа 22 ЭНБ определены делеции генов 1p, 3p/q, 9p, 10p/q и амплификации генов 17q, 17p13, 20p и 22q. Специфическая делеция на хромосоме 11 и увеличение хромосомы 1p связывают с метастазированием и худшим прогнозом, поломки встречаются чаще, чем гибель, особенно при распространенной стадии ЭНБ. [79]. Ряд авторов провели матриксную сравнительную геномную гибридизацию в

13 случаях ЭНБ и установили, что изменения в гене 20q и 13q, по всей видимости, играют важную роль в прогрессировании эстезионеробластом. Наличие других хромосомных нарушений не имеет прямой взаимосвязи с характером течения заболевания и прогнозом [167]. Продолжено изучение роли генетических нарушений в генезе ЭНБ. Предполагается, что сигнальный путь SHH, гены MYC и KDR вовлечены в развитие ЭНБ [243; 373]. Мутации в генах дистрофина и ламинина альфа 2 (LAMA2) также вовлечены в развитие ЭНБ [155; 157]. В ходе экспериментальных исследований в ЭНБ выявлена экспрессия гена HASH, человеческого гомолога гена MASH, который может стать диагностическим маркером для обнаружения ЭНБ [320; 340; 343]. Клинически значимые нарушения гена CR выявлены в 21,5% образцах ЭНБ, гена TP53 в 17%, генов PIK3CA, NF1, CDKN2A, CDKN2C – в 7% [157]. Анализируя представленные в литературе данные о геномных нарушениях в ЭНБ и результаты своих исследований, Czapiewski P. et al. [104] предложили возможные терапевтические мишени в клинической практике, которые включают: рецепторные тирозинкиназы (c-kit, PDGFR-b, TrkB; EGFR); рецептор соматостатина; передачу сигналов FGF-FGFR1; сигнальный путь SHH; пути, связанные с апоптозом (Bcl-2, TRAIL) и неоангиогенез (VEGF; KDR).

Необходимы дополнительные исследования для оценки роли геномных нарушений при ЭНБ.

Методы молекулярной биологии, приведшие к открытию онкогенов и генов-супрессоров, в настоящее время являются основным направлением в изучении опухолевого процесса, где на первый план выступают не структурные особенности, а экспрессия специфических генов, так называемый «молекулярный портрет» новообразованной ткани.

В последние годы изучается влияние иммунной системы на рост и прогрессию злокачественного новообразования. Важную роль в иммунном гомеостазе играют ингибиторные лиганды PDL1 и PDL2 [21; 300]. Экспрессия PDL1 обнаружена на многих типах злокачественных опухолей, в том числе опухолях головы и шеи и нейробластомах. PDL1 и PDL2 являются перспективными терапевтическими мишенями. Повышенная экспрессия блокирующих молекул PDL1 в клетках опухоли, опухоль инфильтрирующих иммунных клетках в исследованиях демонстрирует неблагоприятный клинический исход. В настоящее время исследования по изучению механизмов регуляции противоопухолевого иммунитета, и разработка анти-PD1 и анти-PDL1 препаратов продолжается [21].

В России ИГХ исследования начали проводиться с 2000-х годов для дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения ряда опухолей у детей и с 2009 года нейроэндокринных опухолей у взрослых. Появились отечественные работы по изучению опухолей нейроэктодермального генеза, включая ольфакторную ЭНБ [4; 5; 6].

1.5 Морфологические критерии злокачественности

Для определения прогноза опухолевого заболевания используется понятие «степень злокачественности опухоли» – grade (G), которое ввел в онкологию А. Broders в 1924 году. В зависимости от числового соотношения зрелых и незрелых клеток было выделено 4 степени злокачественности (0, 1, 2, 3). Далее эта схема подвергалась изменениям, детализировалась, вводились новые онкоморфологические критерии, включающие иммуногистохимические и молекулярно-генетические показатели.

Изучение биологической природы ЭНБ, морфологических особенностей её вариантов, их влияние на выбор лечебной тактики, прогноз течения заболевания и его исхода привели к разработке в 1983 году гистологической классификации для ЭНБ по степени дифференцировки опухоли V. J. Nuams [179]. В качестве основных критериев дифференцировки выделены структура клетки, митотическая активность, ядерный полиморфизм, фибриллярный матрикс, розетки, некроз. По наличию или отсутствию в опухоли указанных признаков сформированы 4 группы (грейды), указывающие на возрастающую степень злокачественности от 1 до 4 (Таблица 1).

Таблица 1 – Основные характеристики и критерии для грейдов Nuams I–IV

<i>Структурные особенности/критерии</i>	<i>Степень злокачественности Nuams, грейды (G)</i>			
	I	II	III	IV
Структура	Дольчатая +	Дольчатая+	Вариабельная	Вариабельная
Митотическая активность	Отсутствует	Низкая	Умеренная	Высокая
Ядерный полиморфизм	Отсутствует	Умеренный	Выражен	Значительный
Фибриллярный матрикс	Выраженный	Имеется	Минимум	Отсутствует
Розетки	Гомера-Райта (НВ) розетки	Гомера – Райта (НВ) розетки	Флекснера – Винтерштайнера розетки	Флекснера – Винтерштайнера розетки +/-
Некроз	Нет	Нет	+ /нет	Частый

В материалах авторов, используемых систему грейд по Nuams, отмечено, что опухоли 3-4-го грейда имеют худший результат и плохой исход, но корреляции с распространенной клинической стадией заболевания не имеют [198]. Структурные различия, по мнению [20; 45; 73], не оказывают влияние на прогноз заболевания. В противоположность этому мнению зависимость клинического течения от гистологической структуры отметили [1]; при менее дифференцированной опухоли отмечается более агрессивное течение [242; 294]. Мы не встретили в литературе значимых работ по изучению влияния структурных особенностей ЭНБ на клиничко-биологическое течение опухоли и прогноз. По мнению ряда исследователей,

степень дифференцировки опухолевых клеток является определяющим прогностическим фактором [5; 99; 102; 169; 339; 359; 356]. ЭНБ имеет низкую дифференцировку клеток и высокую степень злокачественности (по степени Grade) – G3-G4 – в 48–78,3%, G1-G2 – в 17,4–52%, в 4,3% случаев степень дифференцировки в различных участках опухоли может быть неодинаковой [210]. Высокозлокачественные опухоли (3-4-й грейд) характеризуются более агрессивным локорегионарным течением заболевания. 10-летняя выживаемость среди них составила 40% в сравнении с 100% выживаемостью высокодифференцированной ЭНБ [102; 242]. Авторы считают, что стадия заболевания и гистопатологическая степень дифференцировки являются важными факторами выживаемости и прогноза. Метастатическая ОНБ ассоциируется со значительно худшей общей выживаемостью, а в сочетании с высокой степенью злокачественности – и с безрецидивной выживаемостью [289; 311]. Необходимо выяснить, является ли одна только гистопатологическая классификация достаточным инструментом оценки и независимым предиктором общей выживаемости. Таким образом, по данным литературы имеется взаимосвязь между исходом заболевания и гистологической степенью дифференцировки опухоли [116; 128; 160; 161; 294]. Для более детального изучения характера экспрессии ряда факторов эстеziонейробластомами необходимы дополнительные исследования. Изучение этой гистологической классификации продолжается, оценивается её прогностическое значение.

Одним из способов определения злокачественности является изучение пролиферативной активности опухолевых клеток – индекс Ki-67 (клон М1В-1), где уровень пролиферации опухолевых клеток выражается цифровыми значениями (< 2; 2–20; > 20), соответственно степени злокачественности опухоли: низкая, промежуточная, высокая. Индекс пролиферации Ki-67 может меняться в пределах одной опухоли. По данным литературы степень злокачественности опухоли по системе «грейд» соответствует уровню пролиферативной активности Ki-67 в оценке течения опухолевого процесса и прогноза. Индекс М1В-1 при высокозлокачественных ЭНБ по Нуамс был значительно выше, чем при низкокзлокачественных формах опухоли, и степень иммунного окрашивания коррелировала с гистологической степенью ЭНБ. Исследование маркёров пролиферации с использованием индекса Ki-67 показывает наличие нервной ткани, митотических фигур и некроза, высокую пролиферативную активность [22; 342]. Изучение маркёра пролиферации показало колебания индекса пролиферации Ki-67 в пределах 2 – в 50%, от 2 до 20 – в 10–50% случаев [229]. Индекс Ki-67 (клон М1В-1) также свидетельствовал о высокой степени злокачественности у 85,7% исследуемых больных, что является неблагоприятным фактором прогноза для лечения и качества жизни. Степень дифференцировки опухоли по Нуамс и индекс Ki-67 являются независимыми прогностическими факторами для ОНБ [356]. Поиск морфологических

критериев, касающихся определения экспрессии нейроэндокринных маркеров, а также установление взаимосвязей между степенью злокачественности и степенью дифференцировки опухоли остаются актуальными для исследований.

1.6 Клинические проявления, оценка степени распространения опухоли

Все авторы отмечают агрессивность течения ЭНБ. Опухоль обладает прогрессирующим инфильтративным ростом, проникает в параназальные синусы, орбиту, основание и полость черепа, метастазирует в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и отдаленные органы, характеризуется высокой частотой рецидивирования (22,3–51%) после проведенного лечения [84; 108; 154; 162; 206; 211; 212; 215; 224; 229; 230; 233; 234; 291; 303].

Клинические проявления ЭНБ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией опухоли и вовлечением в процесс соседних структур [102; 113; 123; 327; 352]. Начальный период заболевания часто протекает на фоне хронических воспалительных процессов или под «маской» острых респираторных заболеваний, что является одной из причин поздней диагностики. Клиническая картина характеризуется односторонней заложенностью носа, нарушением носового дыхания, слизистыми, слизисто-гнойными, сукровичными выделениями из полости носа, носовыми кровотечениями, припухлостью корня носа у 50–82,1% больных; головные боли, чрезмерное слезотечение и фасциальная боль наблюдаются реже – 1,3–6,4% [75; 153; 181; 192; 284; 288]. Общий опухолевый симптомокомплекс развивается лишь на стадии генерализации.

Полиповидная опухоль, красновато-синюшного цвета, плотноэластической консистенции, занимая, как правило, верхний отдел или область средней носовой раковины соответствующей половины полости носа, прогрессируя, полностью заполняет носовой ход.

Клинические проявления в дальнейшем зависят от направления роста опухоли и характеризуются степенью вовлечения в процесс окружающих структур. Опухоль проникая в носоглотку и obtурируя её просвет частично или полностью, инфильтрируя свод и боковые стенки, далее распространяется в ротоглотку и парафарингеальное пространство. Агрессивный инфильтративный рост приводит к распространению опухоли в околоносовые пазухи, орбиту, основание и полость черепа, разрушая костные структуры, вызывает деформацию наружного носа и лица, по мере роста обуславливая комплекс симптомов: ринологических, офтальмологических, стоматологических, неврологических со стороны вовлеченных в опухолевый процесс локализаций лицевого черепа [171; 197; 244; 293; 296; 301]. Интракраниальный рост опухоли выявляется у 18–44% пациентов [8; 65; 66; 200; 280; 351]. Классификацию вариантов клинического течения и симптоматики предложил А. А. Штиль с соавт. [51], исходя из локализации, направления роста, симптомов. Назальный вариант имел место у 68,3%, назофарингеальный вариант – у 25% и

краниальный вариант – у 6,7% его пациентов. Данный подход помогает в выработке оптимальной лечебной тактики и объема хирургического вмешательства.

Клиническое течение опухолевого процесса проявляется регионарным и отдаленным метастазированием, что значительно осложняет лечебный процесс и ухудшает прогноз. Метастазирование в шейные лимфатические узлы происходит у 4–11% пациентов [8; 65; 84; 110; 124; 125; 178], а по данным большинства обзоров и мета-анализов – у 22,2–27,4% [107; 108; 137; 161; 244; 288]. Частота регионарных метастазов увеличивается с распространенностью первичной опухоли и в стадии «С» составляет 44–51% [108; 179; 182; 184; 291]. Основными зонами поражения являются лимфоузлы верхней яремной группы (88%), поднижнечелюстные лимфоузлы (50%) и лимфоузлы средней яремной группы (50%); реже метастазы реализуются в лимфоузлах нижней яремной группы (38%), впередишных и заглочных лимфоузлах (13%) [65; 118; 203]. Изучение потенциального риска развития регионарных метастазов не привело к каким-либо определенным выводам. Авторы отметили, что шейные метастазы, диагностированные через несколько месяцев после окончания лечения, в 62% случаев сигнализируют о развитии отдаленного метастазирования и свидетельствуют о генерализации опухолевого процесса и плохом прогнозе для жизни [56]. Частота регионарного метастазирования после проведенного лечения составляет 17–33% [55; 65; 162; 182; 211]. Отдаленные метастазы диагностируются у 3,8–46% преимущественно в легких, костях, реже в других органах и тканях. Описаны метастазы в желудок, надпочечники, печень, средостение, трахею, околоушную, молочную железы, мягкие ткани [8; 51; 118; 268], головной мозг [190; 206; 295; 341,]. Ретроспективный анализ 10 случаев метастазов ЭНБ в головной мозг с 1945 г. по 2016 г. провели Jiang W. et al. [190]. Метастазы развились в среднем через 73 мес. после краниофациальной резекции на первом этапе комбинированного лечения. Медиана выживаемости составила 133,93 мес. На КТ исследовании дуральные метастазы имели вид фокальных узелковых утолщений твердой мозговой оболочки в терминальной стадии болезни превращающихся в кистозные образования. По их мнению, распространение метастазов по твердой мозговой оболочке происходило вдоль дуральных сосудистых артерий у пациентов в стадии генерализации [222]. Saito A. et al. [303] сообщили о 16 случаях метастазов в головной мозг, лобную долю мозга через 17 лет после лечения ЭНБ в области ситовидной пластинки без рецидива первичной опухоли, обращая внимание на неконтактное распространение опухоли. Патологический механизм метастазирования одними предполагался как циркуляция опухолевых клеток по сосудистым структурам или ретроградно через бесклапанную венозную систему [222], другими – за счет расширения кортикального метастатического очага и инфильтрации мозга [131]. Shaari S. M. и соавт. [295] считают возможным попадание опухолевых клеток в субарахноидальное пространство во время операции. Снижение кровотока

в менингеальных артериях создает условия для образования опухолевых эмболов и проникновение их в твердую мозговую оболочку. Частота отдаленного метастазирования после проведенного лечения составляет по различным источникам 25–39% [55; 211].

ЭНБ демонстрирует нейроэндокринную дифференцировку и, подобно другим нейроэндокринным опухолям, может продуцировать несколько типов пептических веществ и гормонов [53; 201; 216]. Избыточное производство этих веществ может быть причиной различных типов эндокринологических паранеопластических синдромов (ПНС), которые могут проявляться в клинической картине ЭНБ. Также могут возникать неврологические ПНС, вызванные иммунной перекрестной реактивностью в нервной системе между опухолью и организмом [219]. В литературе сообщают о ПНС в клинической картине ЭНБ: синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH), эктопический синдром АКТГ (EAS), гуморальную гиперкальцемию злокачественных новообразований (ННМ), гипертонию из-за секреции катехоламинов опухолью, опсоклонус-миоклонус-атаксию (ОМА) и паранеопластическую мозговую опухоль. Наиболее частым, описываемым в литературе, был синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH), впервые описанный Vouche J. [80]. Обобщенные данные литературы о 35 случаях ЭНБ с синдромом АДГ представили Kunc M. et al. [219]. Ретроспективный анализ показал, что секретирующих АДГ ЭНБ было 14% [165], и эти цифры занижены, так как интервал времени между началом проявления синдрома и установлением диагноза ЭНБ может исчисляться десятилетием [152]. Снижение уровня натрия и осмоляльность плазмы нормализовались в 75% случаев ЭНБ после проведенного лечения [209; 317; 347]. В мировой литературе описано 18 случаев ЭНБ секретируемой эктопический АКТГ [57; 85; 139; 154; 170; 175; 180; 196; 201; 216; 227; 231; 248]. Секреция катехоламинов без клинических проявлений в ЭНБ была выявлена путём ИГХ и молекулярного исследования в 5 случаях [85; 257; 349]. Неврологический паранеопластический синдром отметили в 2 случаях ЭНБ [317; 334] и в одном случае ЭНЭ [240].

В настоящее время отсутствует единая система оценки распространенности опухолевого процесса из-за разнородности клинического материала, малой выборки исследуемых групп и редкой патологии данного заболевания. Степень распространенности ЭНБ большинством авторов оценивается по классификации, предложенной S. Kadish и соавт. в 1976 г. [193], в которой авторы выделяют типы:

A – опухоль ограничена полостью носа;

B – опухоль поражает нос и придаточные пазухи;

C – опухоль распространяется за пределы полости носа и околоносовых пазух с вовлечением решётчатой пластинки, основания черепа или полости черепа.

На протяжении многих лет предпринимались попытки изменить классификацию Kadish. В 1993 году Morita и соавт. [266] дополнили эту классификацию группой «D» – метастазы в лимфатических узлах или отдаленных органах, считая эту классификацию упрощенной и схематичной, Biller et al. [76] предложили классификацию по принципу TNM, где

T1 – опухоль в полости носа и синусах, кроме сфеноидального, с костной эрозией передней черепной ямки или без эрозии;

T2 – распространение опухоли периорбитально или в переднюю черепную ямку;

T3 – резектабельная опухоль с костной деструкцией;

T4 – нерезектабельная опухоль.

По этой классификации предполагалось, что во всех случаях в опухолевый процесс вовлекается решетчатая пластинка, следовательно, всегда должен стоять вопрос о краниотомии. Dulguero P. [124], критикуя подобный подход, и, используя последние достижения в области визуализации опухоли (КТ и МРТ), вместе с соавторами в 1992 году предложили систему стадирования в формате TNM, основанную на КТ и/или МРТ исследованиях [124; 125]. В этой классификации символ Т определяет степень локального распространения первичной опухоли в пределах T1–T4, где

T1 – опухоль поражает носовую полость и/или придаточные пазухи носа (за исключением клиновидной); самые верхние ячейки решетчатой кости не поражены опухолью;

T2 – опухоль поражает носовую полость и/или придаточные пазухи носа (в том числе клиновидную) и распространяется на решетчатую пластинку или разрушает её;

T3 – опухоль распространяется в орбиту или в переднюю черепную ямку без вовлечения твердой мозговой оболочки;

T4 – опухоль поражает головной мозг;

N0 – нет метастазов в лимфатических узлах шеи;

N1 – есть метастазы в лимфатических узлах шеи;

M0 – отсутствие отдаленных метастазов;

M1 – наличие отдаленных метастазов.

На основании этой системы формируется план лечения и оценивается прогноз. По оценке Song C. M. et al. [308] модифицированная система классификации Kadish более точно определяет безрецидивную выживаемость, чем классификация Dulguero P., Calcaterra T. [124].

В классификации S. Kadish и соавт. оценивается локальный процесс без учета таких факторов, как-то: первичная или рецидивная опухоль, продолженный рост или остаточная опухоль после неэффективного лечения. Эти важные показатели необходимо рассматривать при выборе тактики лечения и оценке прогноза заболевания. Практически все зарубежные авторы распространенность опухолевого процесса классифицируют по модифицированной

системе S. Kadish. По данным отечественных радиологов, имеющих наибольший опыт лечения ЭНБ, за период 1975–1999 гг. из 77 пациентов опухоль в пределах полости носа была у 41,6%, что соответствовало стадии A. Kadish, в стадии B – 46,7%, 11,8% пациентов имели распространение в полость черепа [8].

Учитывая тот факт, что ЭНБ развивается из клеток нейроэпителия, расположенных в слизистой оболочке носо-решетчатого комплекса, ряд авторов [34] для описания анатомической распространенности первичной опухоли рекомендуют современную уточненную TNM-классификацию для полости носа и решетчатой пазухи [49]. В этой классификации более наглядно и детально оценена распространенность первичной опухоли, степень и особенности регионарного и отдаленного метастазирования ЭНБ.

1.7 Современные методы диагностики

ЭНБ диагностируется на поздней стадии, когда выходит за пределы первичной локализации, у 67,8–81,7%, на ранней стадии – у 11,1–22,2% пациентов [16; 20; 40; 59; 66; 73; 76; 83; 112; 125; 133; 150; 155; 153; 179; 195; 229; 288; 327; 330; 338; 352]. По Kadish стадия A регистрируется у 4–11,1%, стадия B – у 16,6–53,0%, стадия C – у 61–90% пациентов, причем у 44% отмечен интракраниальный рост, а в группе с распространенностью C – у 55,3–67%, стадия D – 11,1–21,1% [28; 96; 102; 130; 155; 223]. 72,7% детей с ЭНБ при обращении имеют IV стадию с интракраниальным распространением опухоли в 36,4% случаев [34]. В зарубежной литературе лишь отдельные авторы отмечают длительность анамнеза до установления диагноза в пределах 8–24–48 мес. [158; 168; 371]. Среди отечественных исследователей в качестве причин запущенности отмечают позднее обращение к специалисту, трудности клинического выявления ЭНБ среди множества патологических процессов неопухолевого генеза, доброкачественных и злокачественных опухолей, отсутствие онкологической настороженности у практикующих врачей [2; 5; 8; 13; 19; 25; 28; 30; 31; 34; 44; 51].

Диагностика ЭНБ основывается на клиническом, рентгенологическом, эндоскопическом и патогистологическом исследованиях. Клиническими признаками опухоли являются: указание на односторонний процесс, отсутствие положительного эффекта от применяемого лечения, постоянство симптомов с тенденцией к нарастанию и появление новых при переходе процесса на смежные структуры. Значительно усложняется диагностика при атипической локализации опухоли [70; 347; 349; 353].

В зависимости от выраженности симптомов пациент обращается к различным специалистам: оториноларингологам, стоматологам, неврологам, офтальмологам, онкологам, от действий которых зависит установление диагноза и своевременное лечение. Клиническая картина с выраженными офтальмологическими симптомами: чрезмерное слезотечение,

снижение зрения (восприятие света), косоглазие, экстраокулярные движения, паралич, двусторонний проптоз, слепота вызывают необходимость дифференциальной диагностики с неопухолевыми заболеваниями орбиты и опухолями [197; 296]. Клиническая картина стоматологических проявлений в виде болезненного инфильтрата в полости рта, подвижности зубов, рентгенологически выявляемой литической деструкции костных структур челюстей требует проведения дифференциальной диагностики с патологией этой локализации, расширения диагностических инструментальных и морфологических методик обследования. Необходимым инструментальным методом обследования является риноэпифарингоскопия, которая позволяет визуализировать опухоль и выполнить биопсию [8]. Основными видами исследований являются КТ и МРТ в аксиальной и фронтальной проекциях с использованием T2-последовательностей для лучшего отграничения объема поражения от секрета околоносовых пазух [38; 326; 348]. КТ применяется для оценки деструкции костных структур и планирования объема операции [30].

Большинство авторов согласны с тем, что выбор модальности изображений – это комбинация компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [84; 123; 131; 140; 148; 195; 279; 280; 303]. Для КТ используются аксиальная и фронтальная проекции со срезами от 1 до 5 мм с контрастным усилением. На изображениях обычно видна опухоль в форме гантели, распространяющаяся через решетчатую пластинку [123; 279; 303]. Эрозия выявляется неконтрастными методами. ЭНБ не имеет классических рентгенологических признаков, но опухоль обычно представляет собой однородную массу мягких тканей с относительно равномерным, умеренно интенсивным контрастным усилением, расположенным в верхней части полости носа. Контрастное КТ обычно показывает гомогенные массы без усиления в области зон некроза [50; 148; 303]. Эрозия кости часто наблюдается и обычно сопровождается remodelированием. Видны кальцификаты. МРТ с контрастом или без оказывает существенную помощь в оценке распространения опухоли на окружающие области, особенно когда подозревается инфильтрация мягких тканей, тканей орбиты, твердой мозговой оболочки [195; 279; 303]. В качестве контрастного вещества применяется препарат гадолиний, способствующий визуализации и дифференцированию опухоли от обструктивной секреции в параназальных синусах, выявлению менингеального и экстрадурального распространения, периневрального роста [280]. Тем не менее, сообщается о многих случаях гипердиагностики распространенности опухоли [279; 348]. Опухоль в T1 изображениях показывает гипоинтенсивный и умеренно интенсивный сигнал. Гиперинтенсивный сигнал в T2 изображениях отражает области с кистозными зонами [303; 348]. Основными методами контроля за состоянием больного после лечения также можно назвать КТ и МРТ [38; 326]. Эффективность РКТ и высокопольной МРТ в диагностике и оценке распространенности

злокачественной опухоли полости носа и ОНП составляет 80–98% [50]. Обсуждается использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностическом алгоритме ЭНБ. Исследование Brock C. S. et al. [84] показало, что ПЭТ-визуализация показана на начальном этапе обследования. В 39,2% обследуемых при обращении пациентов имели небольших размеров регионарные и отдаленные метастазы, что повлияло на тактику лечения. В литературе представлен положительный опыт диагностики и контроля лечения ЭНБ методом сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технетрилом в режиме ОФЭКТ/РКТ [25], который заслуживает дальнейшего исследования.

На долечebном этапе дифференциальный диагноз проводится с доброкачественной опухолью, полипом, хроническим этмоидитом, с другими злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух: плоскоклеточной карциномой, синоназальной недифференцированной карциномой, экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой, рабдомиосаркомой, саркомой Юинга, меланомой слизистой оболочки и нейрогенной карциномой. Среди других опухолей, которые вызывают необходимость в дифференциальном диагнозе, являются параганглиома, экстрамедуллярная плазмоцитома, аденомы гипофиза, экстракраниальные менингиомы, мезенхимальная хондросаркома и гранулоцитарные саркомы [67–70; 81; 83; 109; 330].

Основным методом, позволяющим подтвердить диагноз ЭНБ, является морфологический [5; 23; 232; 229]. Гистопатологические параметры, которые помогают дифференцировать эти опухоли, включают структуру расположения опухолевых клеток, строму, характеристики ядерного хроматина, наличие или отсутствие нейропиля и розетки. Дифференциальный диагноз высокодифференцированной ЭНБ не сложен и может быть выполнен на окрашенных участках Н&Е. Трудности при светооптическом исследовании возникают в диагностике низкодифференцированных ЭНБ. ИГХ- и ЦГ-исследования – главный диагностический критерий в дифференциальной диагностике ЭНБ с другими гистологическими типами злокачественных опухолей полости носа и околоносовых синусов [5; 6; 11; 23; 59; 99; 163; 232; 263; 274; 329]. ИГХ и ЦГ исследования позволили определить «маркерные» дифференциальные признаки, исключающие ошибки в постановке морфологического диагноза ЭНБ. Дифференциально-диагностическая панель антител применяется отечественными патоморфологами с 2010 г., а молекулярно-генетические исследования находятся пока на начальной стадии.

Диагностическая панель ИГХ исследования включает маркеры, характерные для нейроэндокринных карцином, с которыми ЭНБ имеет общий нейроэндокринный фенотип. Это NSE (neuron-specific enolase), synap (synaptophysin), CHR-A (chromogranin A), кальретин, белок S-100. Позитивность варьиабельна для виментина (VIM), глиального фибриллярного кислого

белка (GFAP), нейрофиламентов (NFP), кератина с моноклональными АТ АЕ1 и АЕ3, САМ5.2, СЕА-Р (polyclonal СЕА), CD99 [255; 315; 342; 355].

Диагностика ЭНБ атипичных локализаций вызывает необходимость использования расширенной диагностической панели для нейробластом, других нейроэктодермальных опухолей. Описывают экспрессию разной степени выраженности CD 44, CD56, NB84, PGP9.5, protein gene product 9.4, CD117, WT-1 (Wilms, tumor), CD57. В исследованиях морфологов NSE, PGP9.5, H1SL-19 выявляются в 85–100%, CHR-A – 52%, CYR-B – 45%, NFP – 80%, Synap – 75%, кальретин – 95,2%, dopamine beta-hydroxylase – 75%, причем показатели маркеров были более выражены в высокодифференцированных, чем в низкодифференцированных опухолях. Среди пептидных гормонов VIP был обнаружен в 30%, Y – в 10% случаев. CD57 был найден в некоторых нейробластомах, но обнаружен во всех случаях ганглионевром, белок, ассоциированный с микротрубочками (MAP-1) и (MAP-2) и бета-тубулин были обнаружены в 100%, однако число случаев мало. S-100 protein обнаруживается в sustentacular стромальных клетках. Авторы рекомендуют применение кальретина как маркера в ИГХ трудных случаев диагностики ЭНБ. Предполагается, что выраженная корреляция между экспрессией CD44 и стадией помогает прогнозировать клинический исход. CD44 отрицательные опухоли коррелируют с отсутствием дифференцировки. Выраженная экспрессия CD44 может рассматриваться как указатель отсутствия выраженных инфильтративных свойств с благоприятным прогнозом [342]. На низкую пролиферативную активность опухоли и более благоприятный прогноз показывает малое количество меченых клеток в P53 [22; 355].

Дифференциальный диагноз при ИГХ проводится с недифференцированными формами переходного клеточного рака, аденокарциномы, нейроэндокринным раком, рабдомиосаркомой, гематосаркомой, лимфомой, параганглиомой, опухолью Абрикосова. Включение окрашивания СК8/18 улучшает дифференциальную диагностику между ЭНБ и НЭР [329]. В диагностике ЭНБ необходимо исследование генов [343]. Нейробластомы были негативны в отношении CD99, в противоположность саркомы Юинга и ES-PNET, где этот маркер выявлялся в 100% случаях. Анти-бета2-микроглобулин негативен для нейробластом и в 75% позитивен для ES-PNET. Иммуногистохимический маркер NB (моноклональное АТ) в 95,5–100% случаев находят в нейробластомах. Альвеолярные и эмбриональные рабдомиосаркомы, лимфобластные лимфомы и легочные мелкоклеточные карциномы негативны по NB84, но в некоторых случаях иммунореактивны по NB84 в рабдомиосаркоме, эстезионейробластоме, остеосаркоме и более выражены в медуллобластоме. Панель АТ включает NB84, CD99, СК, лимфоидные и мышечно-специфические маркеры для диагностики нейробластомы [59]. Для PNET CHR-A, TTF1, десмин обычно негативен, но синаптофизин позитивен в 1/3 случаев, СК – в 1/4 случаев, кальретин – в 15% и некоторых случаях ЕМА. Гистологический дифференциальный диагноз проводится с

недифференцированными формами аденокарциномы, нейроэндокринным раком, рабдомиосаркомой, гематосаркомой, лимфомой, параганглиомой, опухолью Абрикосова, в категории PNET включает другие опухоли с высокой клеточной пролиферацией и скудной цитоплазмой. Выявленные онкогенетические, цитогенетические, иммуногистохимические свойства клеток помогают провести дифференциальную диагностику [213; 343]. Пока ещё традиционно используются критерии морфологического исследования опухолевого процесса.

1.8 Современные методы лечения, результаты лечения и факторы прогноза

По данным самого большого обобщенного опубликованного статистического материала [65], больные с локализованным процессом подвергались хирургическому лечению в 25,2% случаев, лучевой терапии (ЛТ) в самостоятельном варианте – в 18,4%, химиотерапии (ХТ) – в 13,2%, чаще всего применялся комбинированный метод, сочетающий операцию с пред- или послеоперационной ЛТ – в 43,2%. Объем хирургического вмешательства предполагает радикальное удаление опухоли от малоинвазивных эндоскопических операций [9; 13; 24; 33; 40; 51; 60; 86; 102; 185; 237; 256; 265; 277; 332; 337] до обширных краниофациальных резекций при распространенном процессе и интракраниальном росте опухоли [27; 32; 34; 39; 46; 207; 233; 236; 238; 253; 286; 338; 344]. Типичные методики включают лицевые, черепные и комбинированные черепно-лицевые доступы и аналогичные виды резекций (боковая ринотомия, резекция верхней челюсти и бифронтальная кранитомия с использованием фациального лоскута Weber – Ferguson). Наиболее общей хирургической методикой с доказанной эффективностью и минимальными побочными эффектами является краниофациальная резекция [27; 46; 47; 51; 173]. Краниофациальная хирургия является основой лечения ЭНБ независимо от стадии и степени дифференцировки, исключая состояния генерализации и отдаленного метастазирования [153; 236]. Альтернативой краниофациальной резекции, по мнению Ward P. D. et al. [338], является трансглабеллярная-субкраниальная методика, описанная Raveh J. et al. [286]. Анализ оперированных по методике Raveh J. (60% – стадия А и 40% – стадия С) показал 100%-ю общую выживаемость, безрецидивную выживаемость в 5 и 15 лет 49% и 24%, соответственно. Сравнение хирургических методик по функциональным послеоперационным показателям свидетельствует, что только 45% пациентов после комбинации трансфациальной и транскраниальной методик вернулись к своим прежним занятиям [286]. По данным Сдвижкова А. М. и соавт. [46] интракраниальное распространение опухоли и вовлечение в патологический процесс твёрдой мозговой оболочки и мозгового вещества достоверно не ухудшает продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода. Наиболее эффективным методом лечения распространенного опухолевого процесса является комбинация предоперационной ЛТ, операции и послеоперационной ЛТ. Леченные

только оперативно имели 5- и 10-летнюю безрецидивную выживаемость 26,7% и 0%, соответственно, получившие комбинированное лечение – 83,3%. Рецидивы развились в среднем через 6,8 лет, им была проведена ЛТ и операция. Комбинированное лечение является предпочтительным [338], так как пациенты имели более длительный безрецидивный период. Однако дополнительное лечение не оказывает влияния на выживаемость. Пациенты с положительным краем резекции были лечены дополнительно ХТ. 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с рецидивами составила 49% и 24% соответственно, со стадией В 5 и 15 лет живы 57%, со стадией С – 5 лет – 30%, 15 лет – 0%. Авторы считают, что высококодифференцированная опухоль и негативный край резекции – недостаточные критерии для отказа от послеоперационной лучевой терапии [113; 124; 146; 187; 223; 266].

В различные периоды в онкологической практике рекомендации по лечению варьировались от минимально инвазивных эндоскопических методик до комбинации агрессивных методов лечения, включающих краниофациальную резекцию и химиолучевую терапию [74; 88; 90; 112; 113; 238; 338]. На основании мета-анализа и обзора данных литературы, включающих 390 случаев, большинство исследователей считают хирургическую операцию и лучевую терапию (в сочетании с химиотерапией или без неё) стандартом лечения первичной ЭНБ [38; 125; 173; 189; 215; 238; 338].

Оценка влияния метода лечения при ЭНБ у больных, степень распространенности процесса у которых оценивалась по классификации Kadish, показала, что оптимальным является комбинированное лечение с послеоперационной лучевой терапией. Доказательством явилось значительное улучшение показателей выживаемости, в сравнении с применением только хирургии или лучевой терапии [97; 166; 236]. 5-летний локальный контроль для получивших комбинированное лечение составил 87,4%, для получавших только хирургическое лечение – 42%, только лучевое лечение – 38–58,0%, в стадии С – 18,9%. Для всех методов лечения общая 5-летняя выживаемость, безрецидивная выживаемость и локальный уровень контроля составили соответственно 66–76%, 56,3–61,8% и 73% [37–40, 96; 166; 214; 237; 238]. Оптимальным лечением ЭНБ является вариант хирургической резекции с последующей лучевой терапией для первичных поражений в основном стадии А и В системы Kadish и включение химиотерапии для прогрессирующих, рецидивирующих и метастатических процессов. Важными факторами прогноза являются модифицированная система оценки распространенности опухоли по системе Kadish, состояние лимфатических узлов, вид лечения, возраст [97; 159; 160; 325], но стадия по Kadish не являлась значимым прогностическим фактором для оценки безрецидивной выживаемости [166; 236].

Тесная анатомо-топографическая связь опухоли с структурами основания черепа и естественное желание хирурга осуществить радикальную операцию явились поводом для

комбинации трансфациальной и нейрохирургической методик операций для ЭНБ. Такие подходы позволяют осуществлять блок-резекции опухоли с контролем мозга и зрительного нерва [111; 119; 125; 189; 191; 236–238].

Однако прогресс функциональной эндоскопической хирургии в течение последних десятилетий в результате совершенствования хирургической техники и применения передовых технологий, таких как навигационные системы, сделали эндоскопическую резекцию ЭНБ технически хорошо выполнимой и эффективной при соответствующей выборке больных [90; 91; 156; 214; 332; 363; 337]. Сравнительный анализ 453 случаев ЭНБ, оперированных эндоназальной методикой, краниофациальной резекцией и сочетанной кранионазальной операцией выявил локальные рецидивы в 8% в эндоскопической группе оперированных, 22,1% – в группе краниофациальных резекций и 16, 7% – в группе кранионазальных операций. Однако авторы утверждений о лучших результатах эндохирургии [88; 156], должны учитывать, что краниофациальные резекции выполняются в стадии опухоли С и D, а эндоскопическая хирургия ограничена стадиями А и В по Kadish. Большинство авторов считают, что эндоскопическая резекция соответствует онкологическим принципам при условии выполнения базовых хирургически контрольных функций: чистый край резекции и возможность интрадуральной диссекции [111; 156; 238; 239; 335; 337]. Это положение подтверждает анализ 16- летнего опыта лечения ЭНБ у 361 пациента [91]. По локальному контролю и показателям выживаемости правильно спланированная и выполненная эндоскопическая операция может заменить краниофациальную резекцию. Приводятся данные о эндоскопической резекции за период с 2006 по 2017 гг. пациентам с распространенностью А, В, С и рецидивов. Негативный край резекции интраоперационно был у всех, кроме одного случая, однако при плановом гистологическом исследовании фокус опухоли был обнаружен у 35% оперированных. Лечение этих пациентов было дополнено лучевой терапией и химиотерапией. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 92,9% и 100% соответственно, осложнения (ликворея) – 5% [144; 156; 207]. В литературе сообщается о сочетании эндоназальной и краниофациальной техник операций с 5-летней безрецидивной выживаемостью 80,8% [111]. Многофакторный анализ хирургических методик лечения свидетельствует о более успешных результатах выживаемости в группе эндоскопической хирургии в сравнении с традиционной хирургией при ограниченных опухолевых процессах. Локорегиональные рецидивы возникают у 23% в среднем через 49 мес. после лечения (диапазон 3–143 мес.), отдаленное метастазирование регистрируется у 26% пациентов [223].

Хирургические методики сочетают со стереотаксической радиохирургией или адьювантной послеоперационной радиотерапией [97; 188; 337], с минимально инвазивной эндоскопической эндоназальной хирургией и радиотерапией [337]. Общая 5-летняя

выживаемость леченных комбинацией эндоназальной резекции и адьювантной лучевой терапии или радиохимиотерапии составила 91,6% [337]. Критический анализ о роли эндоскопической хирургии и показаниях к ней сделали в своем обзоре G. X. Paracharalampous et al. [277].

Лечение регионарных метастазов осуществляется шейной диссекцией с послеоперационной лучевой терапией. Результат успешного лечения пациентов с регионарными метастазами составляет 29% в сравнении с 64% пациентов, которые не имели регионарных метастазов [125]. Процесс метастазирования после лечения растянут во времени от 36 мес. до 10 и более лет, в среднем составляя 60 мес. Регионарные рецидивы возникают после лечения у 80% пациентов с регионарными метастазами. Частота регионарных рецидивов колеблется в пределах 17–25% [55; 65; 107; 108; 289; 356].

В настоящее время вопрос о профилактическом воздействии на зоны регионарного распространения опухоли остается открытым [110]. Профилактическое хирургическое иссечение клетчатки шеи при ЭНБ не проводится, что поддерживается всеми исследователями. Роль electiveного лучевого воздействия на регионарные зоны недостаточно ясна. За electiveное облучение регионарных зон выступают Hollen T. R. et al. [176], представляя данные о 100% региональном контроле через 5 лет среди пациентов, получавших electiveное лучевое лечение, в сравнении с 69% для тех, кто не получал electiveную ЛТ. Electiveное облучение регионарных зон не нужно проводить при сочетанной ХЛТ первичной опухоли [289]. Частота отдаленного метастазирования составила 39% в среднем через 40 мес. после лечения (для А/В стадии – 20%, для С/Д стадии 75%), выживаемость через 5 лет была 42% в сравнении с 92% в случаях без отдаленных метастазов [65].

Продолжается дискуссия о месте ЛТ в лечении ЭНБ: как самостоятельный метод, как пред- или послеоперационное воздействие в комбинированном лечении, в сочетании с ХТ и операцией в комплексном лечении или в сочетании с ХТ в качестве самостоятельного консервативного метода. ЛТ, вследствие радиочувствительности нейроэктодермальных структур и возможности не только лечебного, но и превентивного воздействия на регионарные зоны, играет важную роль в достижении локального контроля над опухолью [66; 75; 97; 83; 88; 110; 124; 129; 130; 140; 145; 146; 282; 328].

Большинство исследователей при комбинированном лечении отдают предпочтение предоперационной ЛТ [34; 36; 44; 65; 83; 88; 129; 156; 179; 193; 295; 282; 345], которая, вызывая редукцию опухоли, способствует увеличению выживаемости и улучшению прогноза; 5-летняя выживаемость – 81%, 10-летняя выживаемость – 54%. Довольно часто с ЛТ лечение начинают в запущенных С/Д стадиях по Kadish [352]. Послеоперационную ЛТ рекомендуют лишь в случае локальной инвазии, регионарных метастазов, низкой степени дифференцировки опухоли, нерадикальных вмешательств и рецидивов [51; 129; 145; 146; 236; 276; 277; 293; 324]. Лучевая

терапия проводится в режиме интенсивной модулированной радиотерапии (IMRT) с суммарной дозой излучения около 60 Грей [106; 117; 345] и/или стереотаксической радиохирургии (Гамма-нож), когда имеется высокий риск радиационного повреждения зрительного нерва, хиазмы или ствола мозга. Граница толерантности этих структур находится в пределах 54 Грей [141; 188; 272].

ЭНБ классифицируется как чувствительная к химиотерапии, хотя эффективность её в схемах лечения до сих пор остаётся неясной [143; 202; 208; 220; 250; 276; 307]. Применение неoadьювантной ХТ дает возможность оценить чувствительность опухоли к лекарственному лечению; ответ на лечение оценивается как значимый прогностический фактор [2; 38; 31; 34; 141; 220; 250; 307]. Многие исследователи поддерживают применение схем ХТ на основе цисплатина у пациентов с локальным и регионарным распространением процесса и/ или в случаях высокого уровня G (G3-G4) по Huams [168; 204; 208; 250; 261]. Анализ результатов адьювантной химиотерапии ЭНБ распространенностью стадии С показал достоверное увеличение сроков регрессии опухоли с высокой степенью злокачественности (139,5 мес.) в сравнении с низкоккачественными опухолями (32,2 мес.). Степень дифференцировки – важный критерий для рекомендации химиотерапии агрессивной, высококкачественной ЭНБ [220].

Описан подход к эффективному лечению высокодифференцированных местнораспространенных опухолей без интракраниального роста и отдаленных метастазов путем эндоназального удаления опухолевых масс с последующими курсами химио- и лучевой терапии [168; 277; 314]. Анализ бессобытийной выживаемости показал, что неoadьювантная химиотерапия показана у пациентов с местнораспространенным процессом и интракраниальным распространением (С стадия по Kadish) в сочетании с краниофациальной резекцией и лучевой терапией; 5-летняя выживаемость составила 88,9% [66; 130; 141]. Применение адьювантной ХТ в лечении распространенных форм ЭНБ включает проведение ее курсов в сочетании с ЛТ последовательно или одновременно и операцию на завершающем этапе [32; 38]. Авторы отмечают эффективность данного подхода, проявляющуюся в регрессии опухоли, иногда выраженной (более 50–70%). Эти результаты явились основанием для консервативной химиолучевой терапии (ХЛТ), проводимой в максимальных режимах и дозах, сочетающих свою активность, когда операция выполняется только в случае остаточной опухоли [37; 38; 46; 47; 130; 141; 218; 259; 262; 270; 329]. Конкуренцию хирургическому лечению в объеме краниофациальной резекции с адьювантной радиотерапией, распространенной ЭНБ может составить ХЛТ, как считают Kim H. J. et al. [204], сравнивая безрецидивную 5-летнюю выживаемость этих методов (68% в сравнении с 42% при статистически недостоверной разнице). ХЛТ среди пациентов, 75% из которых имели распространенность стадии С,

продемонстрировала полный ответ в 62,5%, частичный ответ – в 37,5% случаев, 3-летнюю локорегиональную безрецидивную выживаемость – в 62,5%; медиана выживаемости составила 38 мес., 3-летняя безрецидивная выживаемость – 72,9%, общая выживаемость – 71,4% [287]. ХЛТ как 1-й этап лечения ЭНБ с СОД ЛТ 45 Гр рекомендуют Lou A. H., et al. [234], Мудунов А. М. [38]. При выраженном эффекте консервативное лечение может быть продолжено до радикальной дозы ЛТ 60–70 Гр или выполнена органосохранная операция. 5-летняя и 15-летняя безрецидивная выживаемость (БРЦВ) показывает 86,5% и 82,6%, соответственно [234]. Наиболее эффективно используемые препараты: цисплатин, адриамицин, доксорубицин, ифосфамид, этопозид, винкристин, циклофосфамид. Метод химиолучевой терапии стал рассматриваться как самостоятельный в лечении местнораспространенного опухолевого процесса [143; 168]. Адьювантную ХТ рекомендуют в случае неоперабельной остаточной опухоли, локального и регионарного рецидива, отдаленных метастазов. Она способствует увеличению общей 5-летней выживаемости [2; 9; 39; 91; 276; 271; 338].

Отдельно рассматривается вопрос о паллиативном лечении, которое может быть предпринято по поводу распространенной первичной и рецидивной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов. Предполагается, что лечение этой категории пациентов, в конечном итоге, не имеет задачи получить излечение больного по целому ряду объективных причин: нерезектабельность первичной опухоли и метастазов, значительно отягощенный соматический статус, препятствующий радикальному лечению, терминальное состояние пациента. Современная онкология располагает комплексом лечебных воздействий, способных перевести активную фазу болезни в состояние стабилизации, увеличить продолжительность жизни и её качество. Хирургическое удаление локальных метастазов ЭНБ в головной мозг, а при множественности поражения – стереотаксическую лучевую терапию и химиотерапию рекомендуют Jiang G. Y. et al. [188]. По их данным, продолжительность жизни после появления метастазов в головной мозг составила в среднем 60,9 мес.

Сравнительные данные по результатам лечения ЭНБ отдельных авторов и наиболее крупных обзоров, опубликованных в литературе, представлены в таблице 2. Данные как отдельных авторов, так и аналитические обзоры, объединяют материалы более 50 исследователей за период 1967–2016 гг. и включают от 15 до 511 пациентов ЭНБ от 5 до 82 лет. Распространенность процесса по Kadish соответствовала: А – 6–23%, В – 30–35%, С – 45–70–90% с преимущественным преобладанием стадии С.

Авторы проанализировали связь между клиническим течением и методами лечения по результатам 5–10–15-летней выживаемости

Таблица 2 – Сравнительные данные отдаленных результатов лечения ЭНБ, представленные в литературе

Автор	Метод лечения	К	Н	Выживаемость OS, DFS, %			PЦ	OS/DFS с МТС	OS/DFS без МТС
				5 лет	10 лет	15 лет			
Elkon D et al. 1967–1977 n = 97 (132)		A B C		88,9 83,3 52,9 66,3/56,3/ 73,0 DFS87,4 DFS51,2	60,5/DFS 41,9 78,4/ DFS47,1 49,7/ DFS38,4 80,0 40,0	64,0/ DFS50,0 47,0/ DFS17,0 69,0/ DFS74,0			
Chao KS et al. 1976–1996 n = 25 (96)	Все методы Комбинир. ЛТ								
Zhao LJ et al. 1978–2001 n = 49 (356)	Все методы	B D	2 4				7,0	/53,4	17,8/0,0
Kumar R.1979 2001 n = 47 (218)	Все методы О+ЛТ/Хирург ия О+ХЛТ+ЛТ	B C							
Chen, YF.et al., 1980-2003 n = 53 (97)	Все методы Хирургия. ЛТ ХТ Хир+ЛТ с/без ХТ Комбинир.	A B C		41,0 100,0 37,0	31,0 42,0 38,0	0,0 56,0 87,4			
Jethanamest, D. et al. 1979–2001 n = 50 (186)	Комб-О+ЛТ О+ЛТ+ХТ	A- B C		DFS86,5 DFS82,6	64,8 DFS50,0				
Dulguerov P.et al 1990–2000 n = 390 (125)	Все методы Хирургия+ЛТ ЛТ и ХТ Хирургия. Хи- рур+ЛТ+ХТ ЛТ 2кХТ+ЛТ+КФ Р	C	1 2 3 4	41,0 / DFS41,0 65,0	51,0 48,0 47,0	37,0 72,0 DFS 62,0		29,0	64,0
Ward PD et al. 1994– 2006 n = 15 (338)	Все методы Хирургия Хирургия+ЛТ	B C		100,0/ DFS49,0 DFS24,0	DFS26,7 DFS 0,0 DFS83,3 DFS83,3	DFS 57,0 DFS 57,0 DFS 30,0 DFS 0,0			
Banuchi VE et al. 1979–2016 n = 57 (65)	Все методы КФ резекция Эдоск/резекц ия	A B C D		85,0 OS75,0 DFS69,0	DFS56,0 DFS46,0	DFS0,0	50,0	42,0	92,0

Автор	Метод лечения	К	Н	Выживаемость OS, DFS, %			РЦ	OS/DFS с МТС	OS/DFS без МТС
				5 лет	10 лет	15 лет			
	Комбинир								
Wertz A et al., 1987–2015, n = 41 (344)		В С	2 3 4	100,0/ DFS74,0 OS100,0 DFS38,0		84,0/ DFS48,0 OS70,0 DFS23,0			
Komotar R. J. et al., 1985– 2010 n = 453 (214)	Эндоск. до- ступ КФ доступ ЭН доступ			98,1	81,3	100,0	8,0 2,1 6,7		
Yuan Y et al., 1986–2011 n = 44 (350)	Все методы О+ЛТ О+ХЛТ+ЛТ/ Хир			42,7 DFS39,1 OS28,9/ DFS21,7	OS67,5 DFS60,0	OS33,3 DFS18,7			
Prakash S. P., 2006 (284)				70,0			0,0		
Kiyota N. et al., 2008 (208)				70,0			0,0		
Lapierre A., 1993–2016 (223)				100,0/ DFS70,0 OS90,0/ DFS50,0					
Hashimoto H. et al. n = 15 (171)	Хир(эндоск) +ЛТ			91,6					
Koch, M. et al. (210)	ХЛТ	В С		76,2 OS86,7	OS63,6	OS60,0	6,9		
Gallia G. L. et al. 2018 n = 19 (156)	Эндоскоп рез + ЛТ			92,0/DFS 92,9					
Broich G. et al n = 234 (83)	Хирургия ЛТ Комбинир			DFS68,3	62,5 53,8	72,5			
Singh S. et al., 2019 n = 21 (304)	Хирургия Хир+ЛТ/+ХТ	В D	2 4	63,6 30,0	100,0	31,25	0,0 3,7		
Platek M. E. et al. 1973–2006 n = 511 (281)	Хирургия Хирургия+ЛТ ЛТ			68,0	73,0	35,0			

Примечание: К – стадия Kadish; Н – стадия Нуамс; выживаемость – OS – общая, DFS – безрецидивная; РЦ – рецидив; МТС – метастаз; ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия

Высокие результаты продемонстрировали пациенты, получившие мультимодальное лечение для стадии С (краниофациальная резекция, ЛТ и ХТ) [186; 210; 218].

Послеоперационные осложнения составили 15–40%: церебральная ликворея, фронтальные лобные абсцессы, интракраниальные гемorragии и инфекции [39; 46; 91; 207; 344]. Сравнительный анализ 5-летней выживаемости показал преимущество комбинированного лечения перед хирургическим и лучевым методами [350]. В своем исследовании Vanuchi et al. [65] сообщают о возможности хирургического лечения у 92% пациентов, и только 7% являются неоперабельными. Основным доступом является субкраниальный доступ (77%), транскраниальный эндоскопический подход – у 11%, эндоскопическая резекция – у 8% и краниотомия – у 2% пациентов. Факторами, достоверно связанными с общей выживаемостью, были: интракраниальное распространение опухоли, положительные края резекции, метастазы. Возраст, пол, стадия, тип операции, адьювантное лучевое лечение не влияли на общую выживаемость [312]. О многоуровневом регионарном метастазировании сообщают Howell M. C. et al. [178]. За электроивное облучение регионарных зон выступают Hollen T. R. et al. [176], представляя данные о 100% региональном контроле через 5 лет среди пациентов, получавших электроивное лучевое лечение, в сравнении с 69% для тех, кто его не получал. Высокие результаты общей 5-летней выживаемости (91,6%) минимально инвазивной эндоскопической резекции в сочетании с последующей адьювантной лучевой терапией или радиохимиотерапией представили Turri-Zanonia Mario et al. [329]. Анализ отдаленных результатов лечения в соответствии с классификацией ЭНБ по Kadish показал, что важными факторами прогноза являются модифицированная система оценки распространенности опухоли по системе Kadish, состояние лимфатических узлов, вид лечения, возраст [97; 304; 312]. Анализ литературы показал колебание данных по общей 5-летней выживаемости для ЭНБ в среднем от 34,7 до 93,0%, частоту рецидивов от 29,6 до 51%, что характеризует разнородность клинического материала вследствие отсутствия единой оценки распространенности процесса, предпочтительных подходов авторов к методам лечения, малой выборки исследуемых групп из-за редкой патологии данного заболевания.

Определяющими клиническими прогностическими критериями являются распространенность и степень дифференцировки опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Негативными прогностическими факторами являются: высокая степень анаплазии, интракраниальное распространение, рецидивы и метастазы, женский пол, возраст менее 20 лет и более 50 лет.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА

2.1 Материал и методы

В основу настоящей работы положены данные о 115 больных ЭНБ, которые лечились и наблюдались в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России в период с 1965г. по 2018 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: возраст, пол, длительность анамнеза до установления диагноза, до начала лечения, клиническая и морфологическая характеристика опухолевого процесса, методы и методики лечения, результаты лечения, продолжительность жизни. Прослеженность для оценки показателей выживаемости составила 98,3%. Частота обращения пациентов с ЭНБ за период наблюдения представлена на рисунке 5.

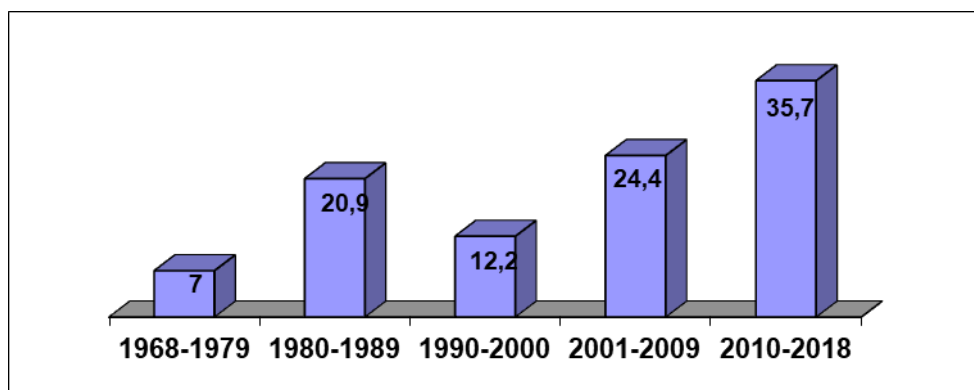


Рисунок 5 – Распределение пациентов ЭНБ по годам наблюдения (в процентах)

Как следует из представленных данных, более трети пациентов (35,7%) поступили в клинику за последние 8 лет, что в большей степени связано с совершенствованием методов морфологической диагностики на фоне роста заболеваемости злокачественными опухолями ПН и ОНП. Большинство пациентов (79%) были жителями крупных городов, 21% – жителями сельской местности.

С целью выяснения семейных накоплений онкозаболеваний у пациентов с ЭНБ выяснен онкоанамнез, наличие вредных бытовых и профессиональных факторов. Онкозаболевания родственников отмечены у 21,4% пациентов: по материнской линии – у 14 (13,6%), по

отцовской линии – у 8 (7,8%) человек. 78,6% пациентов с ЭНБ не имели родственников, страдающих злокачественными заболеваниями. Среди заболеваний у родственников с материнской стороны были: рак щитовидной железы, рак прямой кишки (4), рак матки (3), рак легкого, рак желудка, лимфосаркома, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак предстательной железы. По отцовской линии у родственников были: рак предстательной железы (4), рак легких, рак глотки, рак гортани, саркома кости. Первично множественный злокачественный опухолевый процесс диагностирован у 4 (3,5%) пациентов (карцинома влагалища, прямой кишки, почки, ретинобластома). Рак почки в стадии T3N0M0 выявлен одновременно с ЭНБ. О курении сообщили 18,3% пациентов. Воздействие вредных профессиональных факторов среди пациентов не выявлено.

У 66,0% (76 из 115) пациентов ЭНБ сопутствовали хронические воспалительные процессы в ПН и ОНП, лечение которых было безуспешным (Таблица 3).

До поступления в клинику части пациентам (54,8%) по месту жительства в районных поликлиниках и стационарах с целью уточнения клинического диагноза проведена биопсия из ПН и ОНП. Среди всех ЗО полости носа и ОНП доля ЭНБ составила 9,6% (115 из 1202 больных). Среди ЗО полости носа ЭНБ диагностирована у 14,2% (70 из 492), среди ЗО ОНП – у 7,4% (45 из 610). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рисунке 6.

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.

Таблица 3 – Фоновые процессы, сопровождающие ЭНБ ПН и ОНП

<i>Фоновые процессы</i>	<i>Число пациентов</i>	<i>%</i>
Полипозный риносинусит	25	32,9
Хронический гайморит	19	25,0
Хронический этмоидит	9	11,9
Хронический ринит	7	9,2
Хронический вазомоторный ринит	2	2,6
Хронический риносинусит	4	5,2
Полисинусит	3	4,0
Кисты ГП	3	4,0
Аденоиды	2	2,6
Искривление носовой перегородки	2	2,6
Всего	76	100

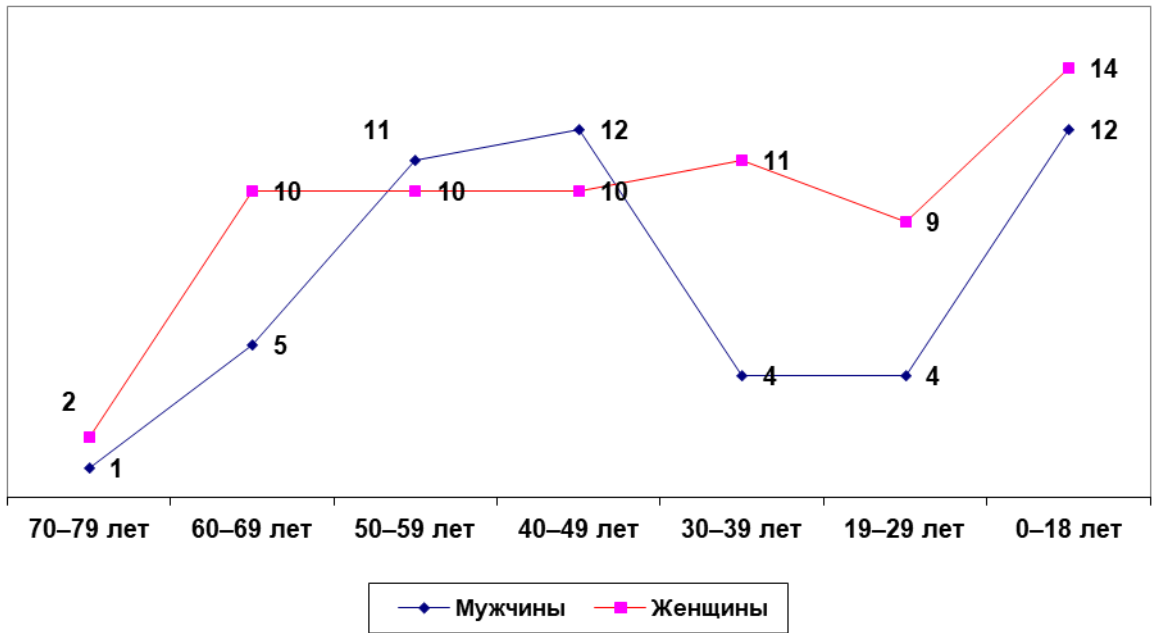


Рисунок 6 – Половозрастная характеристика больных

Пик заболеваемости отмечен в первой возрастной категории – 22,6% (26 из 115) и в возрастной группе 40–59 лет – 37,5% (43 из 115), что согласуется с данными литературы. В старшей возрастной группе наблюдалось всего 3 (2,6%) пациентов. Женщины по возрастным группам распределились сравнительно равномерно, мужчины в 47% составили возрастную группу 40–59 лет. Средний возраст мужчин 47,8 лет, женщин – 45,9 лет. Все 26 пациентов первой возрастной категории были в диапазоне от 2 до 17 лет (2 года – 2, 3 года – 2, 5 лет – 1, 6 лет – 3, 9 лет – 1, 10 лет – 4, 11 лет – 2, 13 лет – 2, 14 лет – 1, 15 лет – 1, 16 лет – 3, 17 лет – 4). Дети в возрасте 2–9 лет составили 34,6%, 10–17 лет – 65,4%. Средний возраст заболевших детей – 10,6 лет. Таким образом, большинство пациентов были трудоспособного возраста, а пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 10–17 лет у детей и 40–59 лет у взрослых.

Сравнительный анализ показателей заболеваемости ЭНБ и других ЗО ПН и ОНП выявил преобладание лиц более старшего возраста в последней категории – пик заболеваемости для них – 60–75 лет.

Местом исходного роста первичной опухоли (ПО) в 60,9% (70 из 115) случаев была полость носа (ПН), в 39,1% (45 из 115) – решётчатый лабиринт (РЛ). Поражение справа и слева было примерно одинаковым при локализации процесса в ПН и РЛ – 43,4% и 42,6% соответственно. Двусторонний процесс диагностирован у 13,9% (16 из 115) пациентов; в клетках РЛ выявлен у 13,3% (6 из 45), в ПН – у 14,2% (10 из 70).

Развиваясь в верхнем отделе полости носа и клетках решётчатого лабиринта, опухоль заполняет соответствующую половину полости носа, разрушая латеральную стенку, проникает в гайморову пазуху, из клеток решётчатого лабиринта через медиальную стенку орбиты

распространяется в полость глазницы, через решётчатую пластинку проникает в переднюю черепную ямку. При значительном распространении в опухолевый процесс вовлекается основание черепа, основная пазуха, носоглотка, ротогортаноглотка, мягкие ткани и костные структуры лицевого черепа, крылонёбная и подвисочная ямки, турецкое седло, лобная пазуха, процесс переходит на другую половину носовой полости и ОНП. Передний отдел основания черепа был поражен у 64 (55,6%), средний отдел основания черепа – у 51 (44,4%) больных. Сочетанное поражение полости носа, ОНП, костных и мягкотканых структур лицевого черепа имело место у всех наших больных, у 82,6% (95 человек) из них этот процесс носил распространенный характер (Рисунок 7).

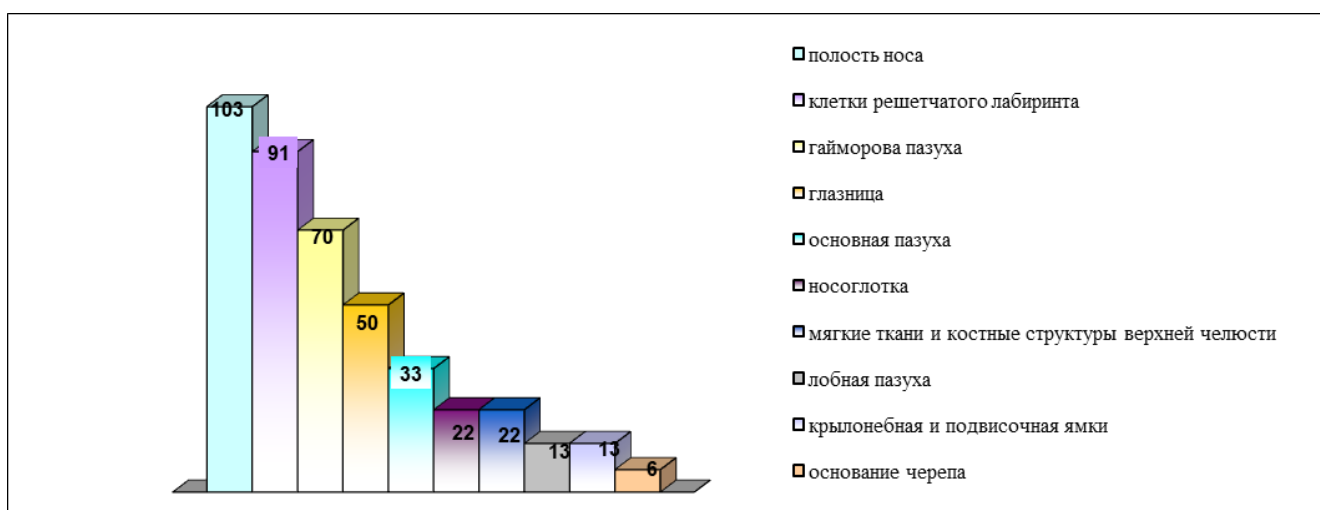


Рисунок 7 – Степень вовлеченности в опухолевый процесс различных локализаций лицевых зон черепа, n = 115

ПН была вовлечена в процесс у 103 (89,6%), клетки решётчатого лабиринта – у 91 (79,1%), гайморова пазуха – у 70 (61,4%), глазница – у 50 (43,8%), основная пазуха – у 33 (28,9%), лобная пазуха – у 13 (11,3%), носоглотка – у 22 (19,3%), мягкие ткани и костные структуры лицевого черепа – у 22 (19,3%), крылонебная и подвисочная ямки – у 13 (11,4%), основание черепа – у 6 (5,3%) человек. Интракраниальный рост ЭНБ в полость черепа был у 30 (26,0%) больных, причем у 29 из них опухоль распространялась в переднюю черепную ямку, у одного больного – в среднюю черепную ямку.

В настоящее время степень распространенности ЭНБ большинством авторов оценивается по классификации, предложенной Kadish S. в 1976 году [36], в которой автор выделяет 3 стадии: «А» – опухоль ограничена полостью носа; «В» – опухоль поражает придаточные пазухи носа; «С» – опухоль распространяется за пределы полости носа и околоносовых пазух. В 1993 г. Morita дополнил классификацию 4-й стадией «D», характеризующей наличие регионарных и отдаленных метастазов. Распределение больных по данной классификации представлено на рисунке 8.

В классификации Kadish – Morita оценивается локальный процесс без учета таких показателей как первичная или рецидивная опухоль, продолженный рост или остаточная

опухоль после неэффективного лечения. Эти важные факторы необходимо учитывать при выборе тактики лечения и оценки прогноза заболевания. Слишком широко трактуется стадия «С». Дополненная классификация с выделением группы пациентов с метастазами не характеризует метастатический процесс, объединяет регионарные и отдаленные метастазы в одну группу, не отражает индивидуальных особенностей опухолевого процесса в каждом конкретном случае.

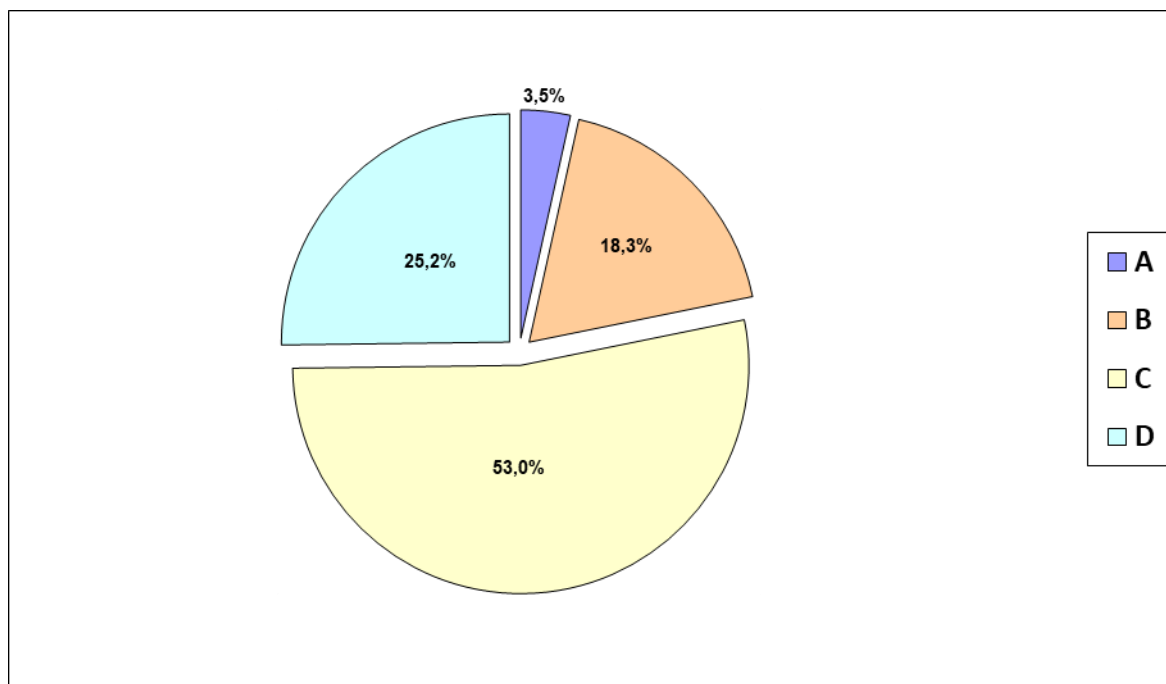


Рисунок 8 – Распространенность опухолевого процесса по Kadish – Morita

Учитывая недостатки классификации Kadish – Morita, мы представили свой клинический материал, объединив стадии Kadish со степенью N классификации TNM, распределив больных с регионарными и отдаленными метастазами соответственно стадиям первичной опухоли (Таблица 4).

Таблица 4 – Распространенность опухолевого процесса ЭНБ

Стадия	Число пациентов	Регионарные метастазы				Отдаленные метастазы	%
		N0	N1	N2	N3	M1	
A	4	4	–	–	–	–	3,5
B	22	22 (1*)	–	–	–	1	19,1
C	89	61	6	14 (1*)	8 (3*)	4	77,4
Всего	115	87	6	14	8	5	
%	100	75,6	5,2	12,2	7,0	4,3	100

Примечание * – пациенты с отдаленными метастазами

Таким образом, в клинику обратились пациенты с распространенным опухолевым процессом: 3,5% имели стадию «А», 19,1% – стадию «В», 77,4% – стадию «С». Регионарные (РМ) метастазы к моменту поступления были у 24,3% (28 из 115) с распространенностью первичной опухоли стадии «С», отдаленные (ОМ) метастазы – у 4,3% пациентов стадии «В» (1) и «С» (4). РМ выявлены преимущественно в лимфатических узлах верхней и средней яремной групп, в околоушных, поднижнечелюстных, реже – в надключичных лимфоузлах на стороне поражения. Двусторонние множественные РМ были у 42,8% (12 из 28) больных. ОМ локализовались в печени, мягких тканях, лимфоузлах средостения, костях скелета.

Учитывая тот факт, что ЗО (ЭНБ) развивается из клеток нейроэпителия, расположенных в слизистой оболочке носо-решётчатого комплекса, мы решили для описания анатомической распространенности первичной опухоли применить символы TNM Международной клинической классификации для полости носа и решётчатой пазухи [20]. В классификации TNM более наглядно и детально оценена распространенность первичной опухоли, степень и особенность регионарного метастазирования ЭНБ (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов с ЭНБ по стадиям и в соответствии с TNM-классификацией

Стадия		T	Число пациентов	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	M1
I	3,5%	T1	4	4	–	–	–	–	–	–
II	13,0%	T2	15	15	–	–	–	–	–	–
III	14,0%	T3	16	15	1	–	–	–	–	–
IVA	36,5%	T3	1	–	–	–	–	1**	–	–
		T4a	41	34	1	1	1	4**	–	–
IVB	28,7%	T3	1	–	–	–	–	–	1	–
		T4a	1	–	–	–	–	–	1**	–
		T4b	31	18	4	–	4	2**	3	–
IVC	4,3%	T2	1	1	–	–	–	–	–	1
		T3	1	–	–	–	–	–	1**	1
		T4a	1	–	–	–	–	–	1**	1
		T4b	2	–	–	–	–	1**	1**	2
<i>Всего</i>			<i>115</i>	<i>87</i>	<i>6</i>	<i>1</i>	<i>5</i>	<i>8</i>	<i>8</i>	<i>5</i>
<i>Примечание.</i> ** – пациенты с двусторонними регионарными метастазами										

Среди больных I стадия была у 3,5%, II – у 13,0% (15 из 115), III – у 14% (16 из 115), IV – у 69,6% (80 из 115). Стадия IV по степени распространения первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов распределена на три группы: стадия А – 42 (36,5%) пациента, стадия В – 33 (28,7%) пациента, стадия С – 5 (4,3%) пациентов. Без метастазов на лечение поступили 75,6% пациентов (87 из 115). Среди больных с регионарными метастазами (28) у 15 опухолевый процесс локализовался в ПН, у 13 – в решётчатой пазухе, в большинстве случаев РМ носили

множественный инфильтративный характер, в сочетании с распространенной первичной опухолью и ОМ свидетельствовали о генерализованном процессе. 11,3% (13 из 115) пациентов поступили в клинику после расширенных диагностических операций наружным или эндоскопическим доступом в других лечебных учреждениях, когда кроме частичной или тотальной биопсии видимого новообразования производили выскабливание слизистой оболочки одной, двух или всех ОНП. Такие оперативные вмешательства мы квалифицировали как нерадикальные, диагностируя остаточную опухоль (О/О) – 7, или активный продолженный рост опухоли (ПР) – 6.

Распределение пациентов по методам лечения (n = 115) представлено на рисунке 9.

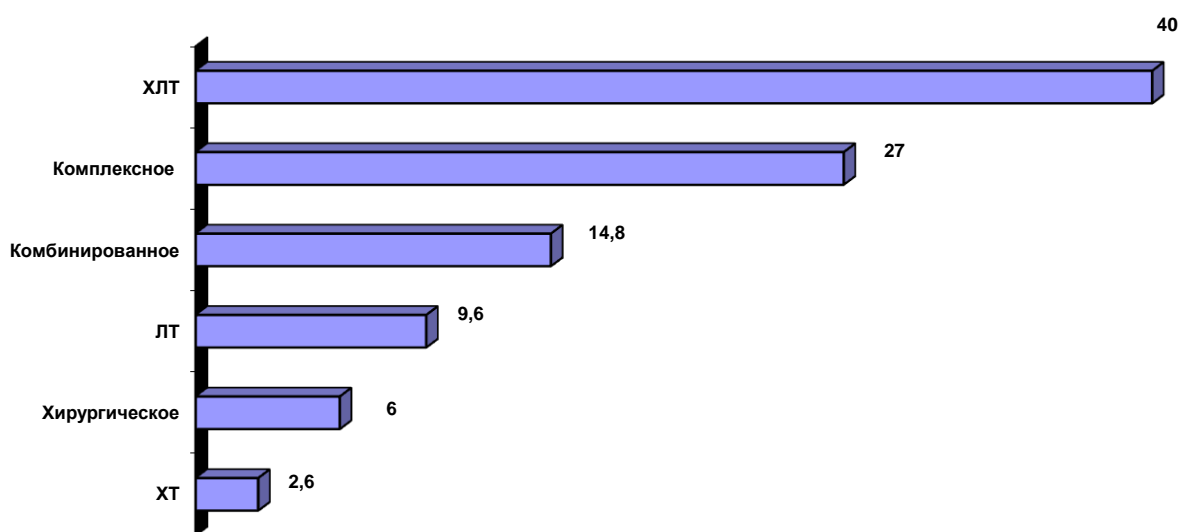


Рисунок 9 – Методы лечения пациентов ЭНБ (в процентах)

ХЛТ получили 46 пациентов, комплексное лечение – 31, комбинированное – 17. Комплексное лечение осуществлялось двумя вариантами: а) с операцией на первом этапе и последующей химиолучевой терапией (n = 13) и б) химиолучевой терапией на первом этапе и операцией на завершающем этапе лечения (n = 18). Комбинированное лечение проводилось с операцией и лучевой терапией (n = 8), с лучевой терапией и операцией (n = 7), с химиотерапией и операцией (n = 2). Лучевую терапию в самостоятельном варианте получили 11 пациентов, хирургическое лечение – 7, химиотерапию – 3 пациента.

2.2 Морфологическое исследование

Морфологическое изучение материала проводилось в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей ВОЗ. С целью верификации диагноза проводилось гистологическое исследование удаленной опухоли или биопсийного материала. Гистологические стекла-препараты, парафиновые блоки пациентов, поступивших в клинику на обследование и лечение из других медицинских учреждений, пересматривались.

Материал для световой микроскопии фиксировали в 10%-м нейтральном забуферном при pH-7,0 растворе формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону. Диагноз ЭНБ на светооптическом уровне был установлен у 59,1% (68 из 115) пациентов. В случае возникновения трудностей диагностического плана был применен электронно-микроскопический (ЭК) метод исследования. Для ЭК изучения был использован свежий и фиксированный в формалине материал, обработанный стандартным способом. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме ЛКБ-3 (Швеция), контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца, срезы просматривали и фотографировали в электронном микроскопе JEM-1200-EX-11. Ультраструктурная оценка ЭНБ проводилась на основании ультраструктурных особенностей опухолевых клеток. В период 1968–2009 гг. ЭК исследование было выполнено у 3,5% (4 из 115) пациентов.

2.3 Иммуногистохимический метод исследования

Метод ИГХ для исследования ЭНБ стал применяться в клинике с 2010 г. и значительно расширил возможности морфологической диагностики этой редкой опухоли с недифференцированными нейроэктодермальными структурами. Для ИГХ исследования серийные парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм депарафинизировали и регидратировали по стандартной схеме. Исследование проводили по стандартной методике на образцах опухоли 43 (37,4%) пациентов с использованием широкой панели моноклональных антител, включающей маркеры невральная, эпителиальная, мезенхимальная дифференцировки. Для изучения уровня пролиферативной активности (Ki-67) использовали антитела к антигену клеточной пролиферации Ki67 (MIB-1), фирма «Dako». Степень дифференцировки «Grade» (G) исследовалась по классификации Huams.

Невральные опухолевые маркеры – нейрон специфическая энолаза (NSE), хромогранин (мембранный белок семейства кислых гликопротеинов, локализующийся в растворенной фракции нейросекреторных гранул), синаптофизин – содержимое пресинаптических везикул нервных клеток, CD56 – маркер молекул нейроадгезии, Leu7(CD57) – антигенный маркер для естественных киллеров, S-100 протеин (S-100)-регулятор ионного обмена клеток нервной ткани, белок нейрофиламента (NFTP).

Маркеры эпителиальной дифференцировки – глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), цитокератин (СК) – полипептидный комплекс, состоящий из 19 полипептидов, эпителиальный мембранный антиген (EMA) – антиген, представленный комплексом цитокератинов с высокомолекулярной массой.

Маркеры мезенхимальной дифференцировки – виментин (цитоплазматический белок промежуточных филаментов), десмин (Des) – промежуточная нить скелетных мышц (Z зона),

мышечно-специфический актин – сократительные белки класса альфа поперечнополосатой, гладкой мускулатуры, миокарда и класса гамма гладкой мускулатуры. Эпитоп M1C 2 гена – p30/32(CD99), представленный иммуноглобулинами класса G1.

Оценка результатов ИГХ исследования

Учет экспрессии в клетках цитоплазматических маркеров (ХГА, СФ, цитокератинов, ЭМА) проводился полуколичественным методом: а) отсутствие экспрессии – 0; б) слабая экспрессия – «+»; в) умеренно выраженная экспрессия – «++»; г) интенсивная экспрессия – «+++». Экспрессия мембранного маркера CD56 проводилась на клеточной мембране «+», отсутствие – «-». «+/-» – позитивная в ряде случаев (переменная реактивность)

Митотический индекс (МИ) – процентное соотношение делящихся клеток от общего числа проанализированных клеток. Для определения митотического индекса гистологические препараты изучали при 400-кратном увеличении (репрезентативное поле зрения, РПЗ) с последующим пересчетом среднего показателя на 10 РПЗ. Доля митотически активных клеток в пределах 0–5% характеризует низкую митотическую активность, до 10% – умеренную, более 10% – высокую.

Индекс пролиферации Ki-67 вычислялся как среднее от числа меченых ядер на 100 учтенных ядер (при учете 500–1000 опухолевых клеток). Подсчет меченых ядер проводился в репрезентативных полях зрения с относительно равномерным распределением опухолевых клеток, сверху вниз и слева направо. Учет не проводился на периферии срезов, где чаще наблюдается фоновое неспецифическое окрашивание.

Степень дифференцировки ЭНБ определялась по системе «Grade» – по классификации Нюамс, представленной в главе I, где G1 – высокодифференцированная опухоль, G2 – умеренно дифференцированная опухоль, G3 – низкодифференцированная опухоль, G4 – недифференцированная опухоль.

ИГХ маркеры, исследуемые в клетках ЭНБ, представлены в Таблице 6.

Клетки ЭНБ дают положительную реакцию с антителами к маркерам: NSE – 87,5%, синаптофизину – 86,1%, хромогранину А – 59,4%, S-100 протеину – 57,7%, панцитокератинам – 27,0%, цитокератину 18 – 40%, GFAP – 14,3%, Ki-67 – 100%, CD56 – 100,0%, CD99 – 22,2%, виментину – 56,5%, кальретинину – 66,7%. В клетках ЭНБ отмечено отсутствие экспрессии СК 5/6, СК5/14, СК 7 и маркеров других синоназальных карцином (Таблица 6).

Таблица 6 – ИГХ маркеры, экспрессируемые клетками ЭНБ

Маркеры	Число исследуемых	Экспрессия	%	Отсутствие экспрессии	%
СФ	36	31	86,1	5	13,9
ХГА	32	19	59,4	13	40,6

S-100	26	15	57,7	11	42,3
NSE	16	14	87,5	2	12,5
NFTP	4	4	100,0	–	–
панСК	26	7	27,0	19	73,0
СК18	10	4	40,0	6	60,0
СК7	10	–	–	10	100,0
СК5/14	3	–	–	3	100,0
СК5/6	6	–	–	6	100,0
EMA	13	3	23,0	10	77,0
GFAP	7	1	14,3	6	85,7
CD45	15	1	6,7	14	93,3
CD56	14	14	100,0	–	–
CD99	18	4	22,2	14	77,8
CD3	6	1	16,7	5	83,3
CD10	2	–	–	2	–
CD20	8	1	12,5	7	87,5
CD117	1	1	–	–	–
MITF	1	1	–	–	–
HMB45	8	3	37,5	5	62,5
TTF-1	8	2	25,0	6	75,0
NEUN	1	1	–	–	–
P63	8	–	–	8	100,0
Melan A	5	2	40,0	3	60,0
Кальретинин	3	2	66,7	1	33,3
Виментин	23	13	56,5	10	43,5
Десмин	7	–	–	7	100,0
Миогенин	2	2	–	–	–
GD2	2	2	100,0	–	–
Ki-67	34	34	100,0	–	–

В 33.5% ЭНБ фокально экспрессирует низкомолекулярные СК (панСК и СК18), что соответствует публикациям в литературе. Дифференциальная диагностика ЭНБ проводится со всеми злокачественными синоназальными опухолями, развивающимися в ПН и ОНП. В алгоритм ИГХ исследования добавляют определенный набор антител, уточняющий гистогенетическую структуру и нозологический вариант опухоли. Дифференциально-диагностические ИГХ-маркеры ЭНБ и других синоназальных злокачественных опухолей представлены в таблице 7.

Таблица 7 – ИГХ реактивность злокачественных синоназальных опухолей

Маркеры	Злокачественные синоназальные опухоли								
	ONB	NPC	SCC	SNUC	SCUNC	MMM	Lymph	RMS	PNET/EWS
CK	-	+	+	+	+	-	-	-	*R+
NSE	+	-	-	+/-	+	-	-	-	+/-
CG	+/-	-	-	-	+	-	-	-	-
SYN	+/-	-	-	-	+	-	-	-	+/-
S100	+*	-	-	-	+	+	-	-	+/-
HMB-45	-	-	-	-	-	+	-	-	-
LCA	-	-	-	-	-	-	+/-	-	-
CD56	-	-	-	-	-	-	+/-	-	-
CD45	-	-	-	-	-	-	+	-	-
EMA	-	+	-	+	+	-	-	-	-
CD99	-	-	-	-	-	-	-/+	-	+
VIM	-	-	-	-	-	+	+/-	+	+
DES	-	-	-	-	-	-	-	+	-
MYF4	-	-	-	-	-	-	-	+	-

Примечание. * – экспрессия в периферических sustentacularных клетках; * – R+ редко положительная экспрессия; ONB – ольфакторная нейробластома; SCC – плоскоклеточная карцинома; SNUC – синоназальная недифференцированная карцинома; NPC – носоглоточная карцинома; SCUNC – мелкоклеточная недифференцированная нейроэндокринная карцинома; MMM – злокачественная меланома слизистой оболочки; RMS – рабдомиосаркома; Lymph – злокачественная лимфома; PNET/EWS – примитивная (периферическая) нейроэктодермальная опухоль/экстраоссальная саркома Юинга

С 1999 г., когда Н. Nishimura продемонстрировал роль PD1 как блокатора иммунного ответа и его лигандов, экспрессируемых на поверхности опухоли и вовлеченных в процесс уклонения опухоли от распознавания иммунной системой, начато изучение PD1 и его лигандов PDL1, PDL2 в канцерогенезе [168]. В результате взаимодействия PD1/PDL1 блокируется активация и пролиферация Т-лимфоцитов, продукция ими цитокинов и хемокинов (13). Активация PD1/PDL1 пути является одним из ключевых механизмов развития иммуносупрессии при злокачественных новообразованиях, поэтому молекула PD1 и ее лиганды – перспективные терапевтические мишени. Повышение экспрессии PDL1 на клетках самой опухоли и на опухолинфильтрирующих тканях блокирует противоопухолевый иммунный ответ и способствует прогрессии новообразования (35). В исследование включено изучение экспрессии PDL1 клетками ЭНБ у 9 пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 – Экспрессия PDL1 в клетках ЭНБ

Пациент n = 9	Экспрессия PDL 1 в клетках ЭНБ					Фоновая реакция +/-	Статус опухоли P/N
	М %	ЦП %	Я 0 -1	Контур Н +/-	Контур В +/-		
1	-	-	-	-	-	+	N
2	-	-	-	+	-	-	N
3	-	-	-	+	+	-	N
4	-	7	0-1+	+	-	-	P
5	-	-	-	+	-	-	N
6	15	15	0-1+	+	-	-	P
7	-	80	1+	+	+	-	P
8	-	10	0-1+	+	+	-	P
9	-	-	-	+	-	-	N

Примечание. М – мембранная экспрессия. ЦП – цитоплазматическая экспрессия. Я – ядерная экспрессия. Контур: Н – наружный, В – внутренний Статус опухоли: P – позитивный, N – негативный

Позитивная экспрессия PDL1 клетками ЭНБ отмечена у 44,4% (4 из 9) исследуемых: в 3 случаях ЦП экспрессия отмечена в 7–15% и в одном случае была высокой – 80%.

Ki-67 является ядерным протеином, сверхэкспрессия которого наблюдается в процессе митотического цикла. Пороговым значением индекса Ki-67 (выраженного в %) для опухолей с нейроэндокринной дифференцировкой низкой степени злокачественности является 2%, для умеренной степени злокачественности – до 20%, а для низкодифференцированных и недифференцированных опухолей высокой степени злокачественности – 20% и более.

Уровень пролиферативной активности опухолевых клеток определяется в пределах до 2, до 20, более 20% – индекс Ki67 (клон MIB-1) (Таблица 9, Рисунок 10).

Таблица 9 – Уровень пролиферативной активности у пациентов ЭНБ

Число пациентов (n = 34)	Ki-67 < 2	Ki-67 < 20	Ki-67 ≥ 20
		2 (5,9%)	10 (29,4%)

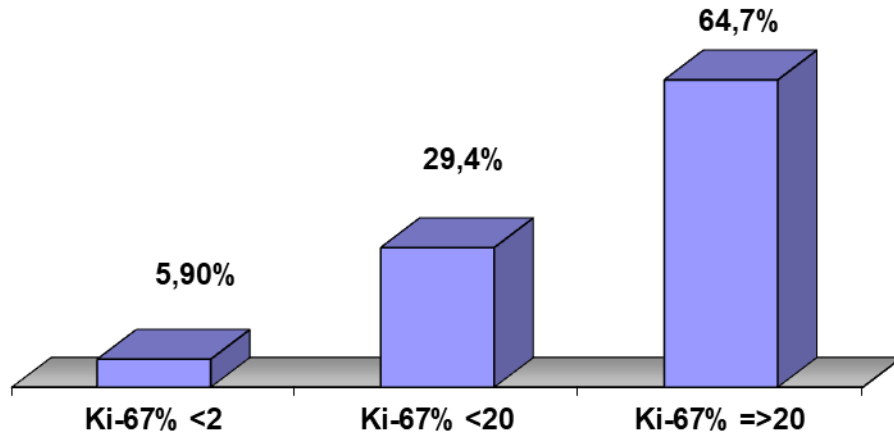


Рисунок 10 – Уровень пролиферативной активности у пациентов ЭНБ (n = 34)

Уровень Ki-67 свидетельствует о высокой степени злокачественности у 64,7% исследуемых, что является неблагоприятным фактором прогноза для лечения и жизни у более половины пациентов.

Степень злокачественности у пациентов ЭНБ представлены в таблице 10 и рисунке 11

Таблица 10 – Степень злокачественности у пациентов ЭНБ (n = 34)

Число пациентов (n = 34)	G1	G2	G3	G4
	4 (11,8%)	9 (26,5%)	9 (26,5%)	12 (35,2%)

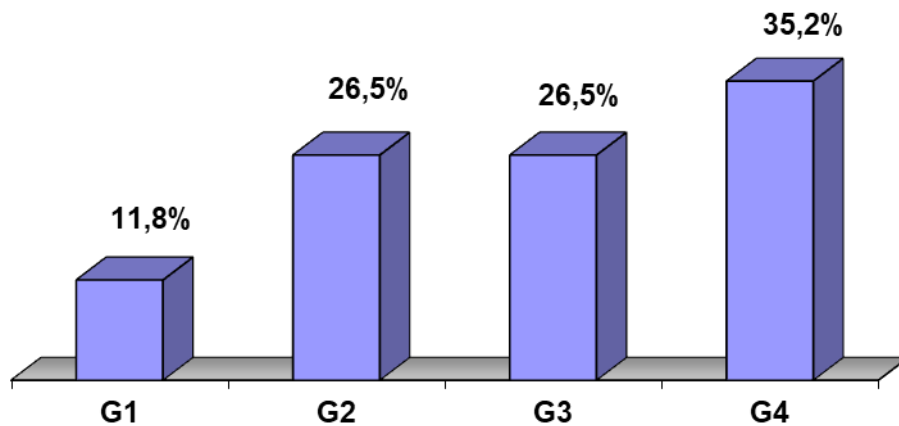


Рисунок 11 – Степень злокачественности у пациентов ЭНБ (n = 34)

По степени злокачественности ЭНБ представлена низкокодифференцированными (G3) и недифференцированными (G4) типами опухоли в 61,7% случаев. Высокодифференцированными (G1) и умереннодифференцированными (G2) опухоли составили 38,3%, в 5,8% (2 из 34) случаев степень дифференцировки в отдельных участках опухоли была различной.

2.4 Статистический анализ

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. Материал обработан методом математической статистики (Kaplan – Meier Life Table), методом описательной параметрической статистики с определением максимальных и минимальных значений признака, медианы (Me), средней арифметической (M) и ее средней ошибки (m), доверительных интервалов, критериев Стьюдента и Манна–Уитни. Выживаемость оценивалась по методу Каплана – Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовался логарифмический ранговый критерий (log – rank). Во всех случаях применяли 95%-й доверительный интервал и двусторонний P. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Отдаленные результаты лечения оценивались по следующим критериям:

1) *общая выживаемость (OS)* – рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения;

2) *безрецидивная выживаемость (DFS)* – характеризует группу пациентов, достигших полной ремиссии, и определяет, какая часть из них имеет возможность прожить указанный срок без признаков возврата заболевания, рассчитывалась от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или последней явки пациента;

3) *бессобытийная выживаемость (BSS)* – характеризует группу пациентов, достигших полной ремиссии, рассчитывалась от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины, приведшей к ней.

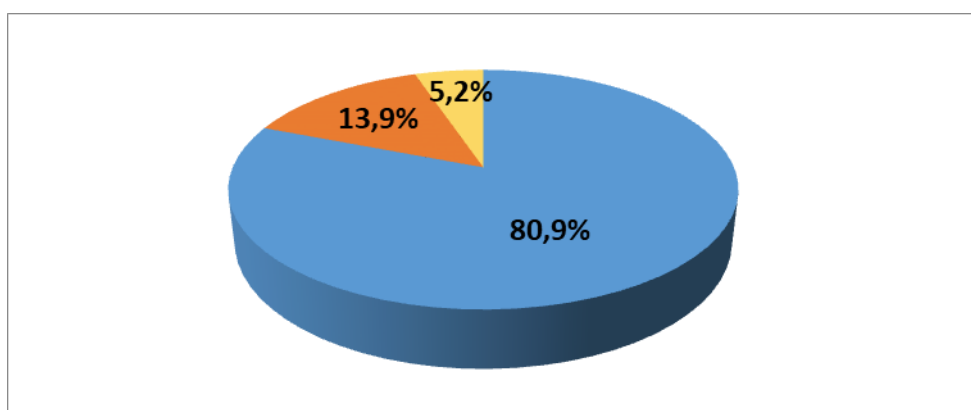
Для малых выборок и для типа распределения, отличного от нормального, достоверность различия средних оценивалась с помощью непараметрических критериев – медианного, Vann – Whitney U test. Сравнение больных, характеристик опухолей и распространенности заболевания и достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывался точный критерий Фишера. Меру линейной связи оценивали с помощью критерия корреляции Пирсона, коэффициента корреляции рангов Spearman. Статистическая независимость между прогностическими признаками оценивалась с помощью модели пропорциональных рисков Кокса (многофакторный анализ).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Клинические проявления ЭНБ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией опухоли и вовлечением в процесс соседних структур. Начальный период заболевания часто протекает на фоне хронических воспалительных процессов в ПН и ОНП или под «маской» острых респираторных заболеваний, что является одной из причин поздней диагностики. На начальной стадии развития, появляясь в верхних отделах носовой полости, опухоль заполняет всю половину носа, инфильтрирует параназальные синусы, основание черепа, проникает в орбиту, полость черепа, разрушая костные структуры, вызывает деформацию наружного носа и лица, по мере роста обуславливая соответствующий симптомокомплекс.

Проявления опухолевого заболевания в начальный период не отличаются от симптомов, характерных для хронического риносинусита, гайморита, этмоидита, сфеноидита, и не вызывают озабоченности оториноларингологов, если в этот период к ним обращаются пациенты.

Клиническая картина характеризуется односторонней заложенностью носа, нарушением носового дыхания, слизистыми, слизисто-гнойными, нередко сукровичными выделениями из полости носа, носовыми кровотечениями (Рисунок 12).



Примечание. 80,9% – носовые: односторонняя заложенность носа, нарушение носового дыхания, снижение обоняния, слизистые, слизисто-гнойные, сукровичные выделения, носовые кровотечения; 13,9% – полипозное образование носового хода; 5,2% – онемение кожи щеки, боль и подвижность зубов.

Рисунок 12 – Клинические симптомы в начальный период заболевания

Симптоматика в дальнейшем зависит от направления роста опухоли и характеризуется степенью вовлечения в процесс окружающих структур. Обструкция полости носа может не вызывать неприятных ощущений и не сопровождаться выделениями из носа. Иногда агрессивный инфильтративный рост приводит к возникновению деформации наружного носа и других зон лицевого черепа (Рисунок 13), что заставляет обратиться к врачу.

Жалобы, с которыми обратились пациенты, были весьма разнообразны и составляли целый комплекс симптомов различной выраженности, прогрессивно развиваясь, несмотря на проводимую симптоматическую терапию.

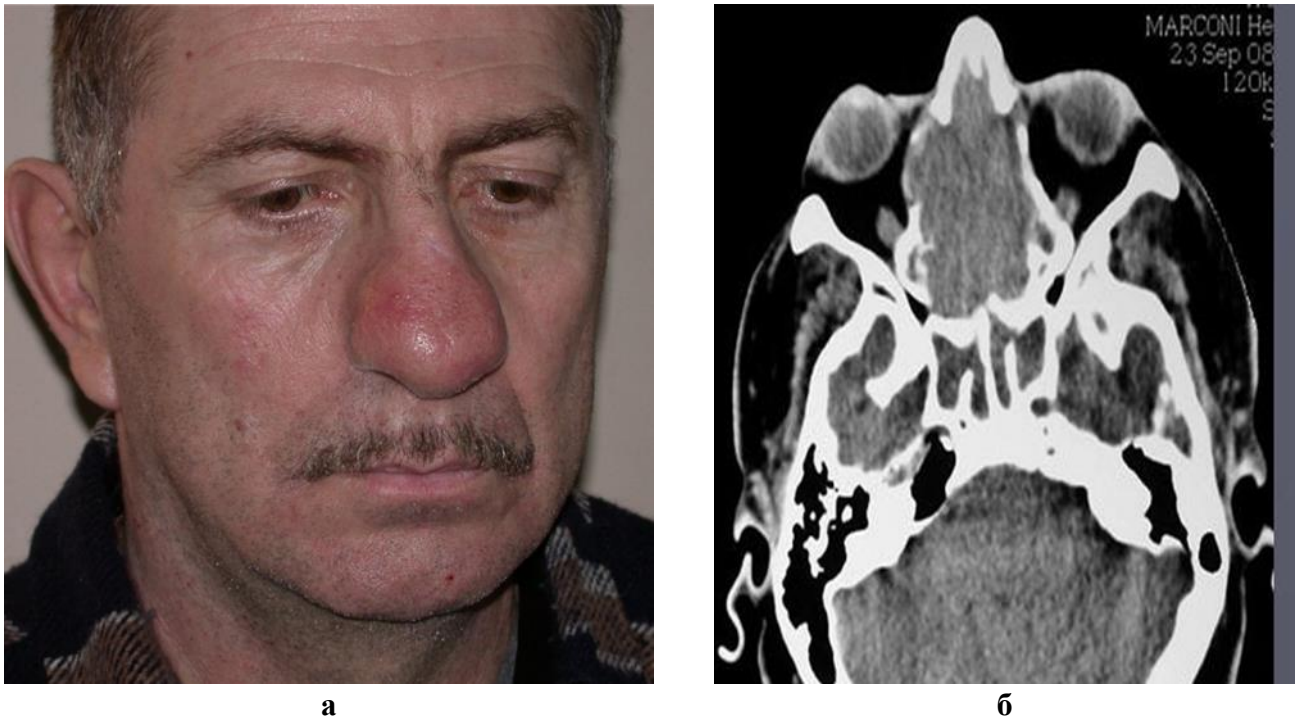


Рисунок 13 – (а) внешний вид и (б) КТ пациента с ЭНБ полости носа. Опухоль обтурирует просвет правого носового хода, разрушает хрящи, перегородку носа, распространяясь на другую половину носа, деформирует наружный нос

Анализ выраженности клинических проявлений ЭНБ приведен в таблице 11.

Изучение анамнеза показывает, что нарушение носового дыхания через пораженную половину носа первоначально выражено не резко, затем прогрессивно ухудшается, вплоть до полного отсутствия. В качестве первых проявлений заболевания нарушение носового дыхания отмечалось наиболее часто – у 59,1% (68 из 115) пациентов. В последующем, по мере развития опухолевого процесса, появляется ощущение заложенности носа, переходящее в стойкий тягостный симптом со снижением обоняния вплоть до anosmia, наблюдающейся у 4,5% пациентов. В случае распространения процесса из полости носа в задние клетки РЛ и носоглотку нарушение носового дыхания развивается поздно, когда опухоль достигает больших размеров.

Таблица 11 – Местные симптомы пациентов с ЭНБ (n = 115)

<i>Симптомы заболевания</i>	<i>Число симптомов</i>	<i>%</i>
Нарушение носового дыхания и обоняния:		
затруднение дыхания	36	31,3
заложенность носа	23	20,0
отсутствие дыхания	4	3,5

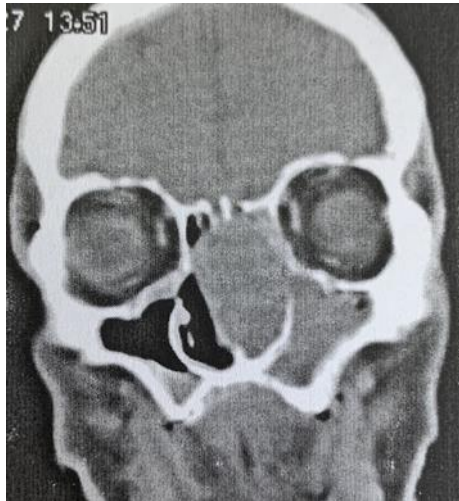
аносмия	5	4,3
Односторонние выделения из носа:		
слизистые	18	15,6
гнойные	16	14,0
кровянистые	28	24,3
Носовое кровотечение	5	4,3
Опухоль в полости носа	16	13,9
Боль	40	34,8
Глазные симптомы (экзофтальм, слезотечение, ограничение подвижности глазного яблока, снижение остроты зрения, диплопия)	41	35,6
Деформация лица	20	17,4
Деформация ротоглотки, мягкого и твердого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти, тризм	13 2	11,3 1,7
Онемение кожи щеки	3	2,6
Снижение слуха	4	3,5
Аносмия	5	4,3
Увеличение шейных лимфатических узлов	28	24,3

Следующим по частоте симптомом, с которым обратились пациенты, были выделения слизистого, слизисто-гнойного и кровянистого характера – 53,9% (62 из 115). Заболевание начиналось с появления одностороннего насморка в виде слизистых выделений из носа, в ряде случаев сопровождающегося субфебрильной температурой, у части пациентов выделения сразу были с примесью крови или имели слизисто-гнойный характер. Поводом для обращения служили острое начало и появление крови в выделениях из носа.

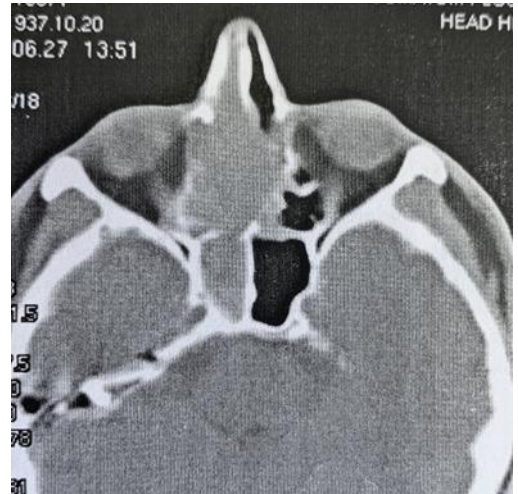
Кровотечение – один из основных симптомов опухолевого поражения полости носа и ОНП, указывающий на сторону поражения. Выделение крови с двух сторон свидетельствует об опухоли полости носа с деструкцией носовой перегородки и распространением на другую половину носа, Носовые кровотечения зачастую носят рецидивирующий характер и требуют безотлагательного вмешательства и тщательного обследования на предмет наличия опухоли. Кровотечение как первый симптом при обращении пациентов имело место у 4,3% (5 из 115). На этом этапе может быть выставлен неверный диагноз и рекомендовано неадекватное лечение, как было у наших 3 пациентов. В сложных случаях необходимо уточняющее иммуногистохимическое исследование.

Приводим пример одного из них (Рисунок 14). Пациент **Р., 69 лет, и/б 2007/13971**, поступил в клинику с остро начавшимся кровотечением из правой половины носа, которое было остановлено тампонированием и внутривенным введением кровоостанавливающих препаратов. Ранее жалоб со стороны носовой полости не предъявлял. При осмотре полости носа

дыхание справа отсутствует. Общий носовой ход обтурирован опухолью с гладкой поверхностью серого цвета. Рентгенологическое исследование (рентгенография, КТ) показало образование, занимающее носовую полость, гайморову и решетчатую пазухи с распространением в орбиту справа, сцинтиграфия – повышенное накопление РФП в области костей носа, верхней челюсти.



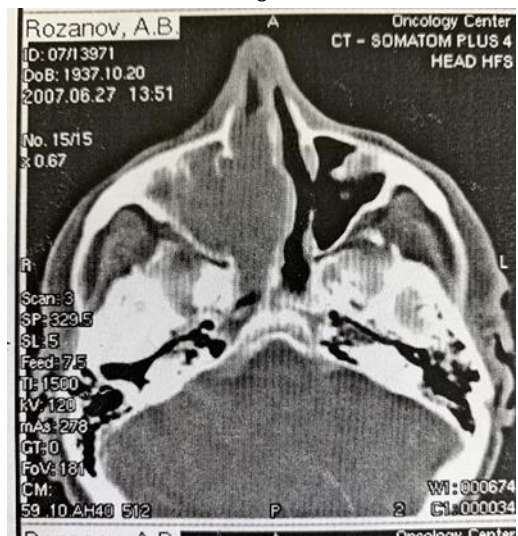
а



б



в



г

Рисунок 14 (а, б, в, г) – КТ исследование пациента Р. Опухоль обтурирует носовой ход, занимает верхнечелюстную, решетчатую пазухи, распространяется в правую орбиту

Предположительное морфологическое заключение – гемангиоэндотелиома, пересмотр готовых препаратов и блоков в Онкоцентре, куда поступил пациент для дальнейшего обследования и лечения, – эстезионероэпителиома. Последующее обследование в специализированном онкостационаре позволяет исправить ошибки диагностики и начать лечение. Симptom, на который пациент сразу обращает внимание – это обнаружение опухоли в полости носа (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Внешний вид пациентки К. с ЭНБ правой половины полости носа. Кровоточащая опухоль полностью obtурирует просвет носового хода, вызывая деформацию наружного носа

Число таких пациентов у нас составило 13,9% (16 из 115). Однако не всегда бывает адекватным действие специалиста, что усложняет течение болезни и способствует прогрессированию. Так, пациентка **К., 56 лет, и/б 2013/13442**, обратилась в местную поликлинику в связи с опухолью в полости носа справа. Произведено эндоназальное удаление новообразования без гистологического исследования. Через 2 мес. выявлена быстрорастущая гипervasкулярная бугристая опухоль, заполняющая носовые ходы, по данным КТ исходящая из клеток решетчатого лабиринта и распространяющаяся в переднюю черепную ямку с интракраниальным компонентом. В клинической картине экзофитному компоненту сопутствовали нарастающее затруднение носового дыхания и рецидивирующее кровотечение в течение 10 мес. Обычно у большинства таких пациентов к моменту обращения имеется распространенная опухоль. Только у одного пациента из этой группы процесс соответствовал T2 распространению.

Симптом боли, сопровождающий развитие опухоли, обычно проявляется вместе с другими симптомами, имеет различную интенсивность и локализацию, диагностирован в 34,8% (40 из 115). Боль, которая носит общий характер и характеризуется пациентом как головная боль, отмечена у 3 человек с распространением опухоли в носоглотку, у 13 – с опухолью полости рта и у 16 – с опухолью решетчатого лабиринта. Локальная боль, указывающая на прогрессирующие очаги поражения, наблюдалась в одном случае с распространением опухоли в носоглотку, появившись с симптомом диплопии, в 3 случаях опухоли полости носа с

локализацией в орбите, верхнечелюстной пазухе и метастатических узлах шеи, в 4 случаях опухоли РЛ, локализующейся в передней стенке ГП с иррадиацией в зубы (1) и орбиту (3).

Для выяснения возможности рассматривать боль как ранний симптом развития опухолевого процесса в ПН, мы оценили TNM у этих пациентов. Ранняя стадия в категории T1 – 1, T2 – 6 – 10% (7 из 70) у пациентов с опухолью ПН и T2 – 2,2% (1 из 45) – у пациентов с опухолью РЛ, стадия T3 – 3 (4,3%) с опухолью ПН, 1 (2,2%) – с опухолью РЛ, T4 – 10 (14,3%) с опухолью ПН, 18 (40%) – с опухолью РЛ. Интенсивная боль более характерна для пациентов T3и в большей степени T4 с опухолью РЛ. Среди всех 40 пациентов боль не была ранним симптомом развития опухоли, первым симптомом, с которым обратились к врачу, и свидетельствовала о прогрессирующем характере как в общем, так и локальном выражении. По мере роста опухоли локальная боль приобретала невралгический характер, принуждая обращаться к окулисту, стоматологу, неврологу.

Представляем пример клинической картины ЭНБ полости носа в стадии T2N0M0 пациентки **З., 41 г., и/б 2006/17420**. В течение 3,5 лет заложенность носа, периодические слизисто-гнойные выделения, затрудненное носовое дыхание слева, боль в лице с иррадиацией в орбиту, субфебрильная температура. Обратилась в поликлинику по месту жительства, выявлены полипы в левой половине носа, которые удалили. Только через 3,5 года по данным КТ выявлено мягкотканное образование в левой половине носа, вдоль носовой перегородки размерами 3,0×1,0 см в поперечнике, распространяющееся на клетки РЛ. Гистологическое исследование – ЭНБ.

Офтальмологические проявления характеризуются нарушением функции глазодвигательных нервов (ограничение движения глазного яблока, его смещение), экзофтальмом, диплопией, слезотечением, прогрессирующей потерей зрения вплоть до полной слепоты, появлением компонента опухоли у медиального угла глаза, в полости глазницы. Глазные симптомы разной степени выраженности наблюдались у 35,6% (41 из 115) пациентов с вовлечением орбиты в опухолевый процесс. Основным офтальмологическим симптомом в 83,0% (34 из 41) был экзофтальм, от умеренно выраженного (Рисунок 16 а) до значительного по степени выстояния из орбиты (Рисунок 16 б).

В 38,2% (13 из 34) сопутствующим симптомом экзофтальма было прогрессирующее снижение зрения вплоть до полной его потери, имевшей место у 2 пациентов. Диплопия отмечена в 3 случаях без симптомов экзофтальма. В клинической картине офтальмологическая симптоматика развивается постепенно, проявляясь отеком век, снижением зрения, слезотечением, сужением глазной щели, ограничением движений глазного яблока, инфильтрацией тканей орбиты, экзофтальмом со смещением глаза кпереди или кнаружи при локализации в РЛ, периорбитальным отеком.



а



б

Рисунок 16 – (а) – внешний вид пациента с ЭНБ клеток решетчатого лабиринта – умеренно выраженный экзофтальм с периорбитальным отеком; **(б)** – внешний вид пациента с ЭНБ левой половины полости носа – экзофтальм со смещением левого глазного яблока кнаружи с инфильтрацией периорбитальных тканей и прорастанием кожи в области внутреннего угла глаза

Пример. Пациент Ж., 62 лет, и/б 02/18224 госпитализирован в клинику с жалобами на боль в левой половине лица, левом глазу, слезотечение, припухлость тканей орбиты. При обследовании диагностирована распространенная ЭНБ с поражением полости носа, ОНП и орбиты. Осмотр офтальмолога: экзофтальм, глазная щель слева уменьшена в размерах, плотный отек нижнего века, движение левого глазного яблока ограничено кнаружи, репозиция несколько затруднена, опухоль в полости левой орбиты. По данным КТ опухоль поражает все левые ОНП, проникает в нижнемедиальные отделы левой орбиты, отесняет внутреннюю прямую мышцу глазного яблока.

Опухолевое поражение орбиты имело место у 43,5% (50 из 115) наших пациентов и в 82,0% (41 из 50) проявлялось клинической офтальмологической симптоматикой. У 18,0% (9 из 50) пациентов поражение орбиты выявлено лучевыми методами диагностики и интраоперационно.

Деформация лица наблюдается в поздних стадиях болезни, когда процесс выходит за рамки первичной локализации опухоли. Число пациентов с выраженной деформацией лица составило 17,4% (20 из 115). Обтурируя общий носовой ход, смещая или разрушая носовую перегородку, патологический процесс распространяется на здоровую сторону. Опухолевые массы вызывают деформацию наружного носа, инфильтрируют мягкие ткани в области корня носа, периорбитальную, височную, лобную области с поражением кожи и деструкцией костных структур. Разрушение латеральной стенки полости носа приводит к распространению процесса

в верхнечелюстную пазуху с разрушением её стенок и выходом в мягкие ткани щеки, скуловой области. Инфильтрация нижней стенки верхнечелюстной пазухи приводит к деформации твердого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти, подвижности зубов на стороне поражения с последующей деструкцией кости, выпадением зубов, образованием свищевых ходов, сообщающихся с полостью рта (Рисунок 17).



Рисунок 17 – ЭНБ полости носа справа с поражением ГП – деструкция нижней стенки пазухи, альвеолярного отростка правой верхней челюсти. На поверхности опухоли, выступающей в полость рта, видны формирующиеся свищевые ходы

Характерными симптомами являются: зубная боль с иррадиацией по ходу тройничного нерва, расшатывание зубов, нарушение кожной чувствительности, отек, инфильтрация мягких тканей, переходной складки верхней челюсти. Боль с иррадиацией в зубы может возникать при отсутствии изменений альвеолярного отростка и зубов и является настораживающим в отношении опухолевого процесса симптомом, как и онемение кожи в зоне иннервации тройничного нерва. Деформация твердого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти с симптомами поражения тройничного нерва, костной деструкцией были у 7,8% (9 из 115) пациентов, причем у 3 из них зубная боль была первым симптомом, с которым обратились к стоматологу.

Распространение опухоли из полости носа, задних клеток решетчатого лабиринта в носоглотку приводит к частичному или полному перекрытию ее просвета, инфильтрации свода и боковых стенок, распространению в ротоглотку, парафарингеальное пространство (Рисунок 18)

Носоглотка была вовлечена в опухолевый процесс в 19,1% (22 из 115) случаях. Прогрессирующий опухолевый инфильтрат распространяется на мягкое небо, стенки ротоглотки (3) и парафарингеально, вызывая функциональные расстройства. Снижение слуха наблюдалось у 4 пациентов с явлениями выраженного тубоотита в одном случае.



Рисунок 18 – Вид со стороны полости рта пациента с ЭНБ, распространяющейся в ротоглотку и парафарингеальное пространство. Мягкое небо, правая боковая стенка ротоглотки инфильтрированы опухолью

Распространение опухолевого процесса в подвисочную и крылонебную ямки наблюдали у 11,3% (13 из 115) пациентов, причем вовлечение в процесс обеих ямок было у 5 (29,4%) человек. Пациенты жаловались на гнусавость, неловкость и затруднение при проглатывании пищи, жидкая часть которой выливалась изо рта, ограниченное открывание рта (тризм) при вовлечении в процесс крыловидных мышц. Неврологическая симптоматика проявлялась парезом глазодвигательных мышц в связи с поражением глазодвигательного (III) и отводящего нервов (VI), снижением зрения до полной потери при вовлечении зрительного нерва (II), онемением кожи щеки на стороне поражения при вовлечении второй ветви тройничного нерва (V). О вовлечении симпатического ствола свидетельствовал синдромом Горнера у пациентки, историю болезни которой мы приводим.

Пациентка Т., 37 лет, и/б 2010/7570 лечилась и наблюдалась в клинике с диагнозом ЭНБ решетчатого лабиринта T4aN0M0 с 2010 года. По данным обследования опухоль 3,8×3,0×4,5 см распространялась в ПН, ГП, орбиту ретробульбарно, смещая зрительный нерв, истончая (разрушая) переднюю стенку основной пазухи и заднюю стенку ГП, проникая в крылонебную ямку. Клиническая картина характеризовалась заложенностью носа, болью в правой орбите, снижением зрения, симптомом Горнера, отеком нижнего века справа. Через 4 года после проведенного комплексного лечения, опухолевый процесс прогрессировал, распространяясь через верхнюю орбитальную стенку в полость турецкого седла, на решетчатую кость. Одновременно были выявлены регионарные и отдаленные метастазы в кости скелета, в дальнейшем – в головной мозг. В клинической картине появилась нарастающая головная боль,

картина тугоухости, сенсорная тугоухость, выраженный тризм, функциональные расстройства глотания, прием пищи затруднен.

Поражение основания черепа характеризуется неврологическим дефицитом, выступающим в клинической картине этих пациентов. Поражение черепных нервов в области основания черепа имелось у 10 пациентов и выражалось в орбитальном синдроме с основным проявлением – офтальмоплегией (поражение периферических отделов III и VI нервов – отводящего и глазодвигательного, $n = 3$). Подобные изменения проявляются снижением зрения на стороне поражения, также вызванном поражением интраорбитального отдела зрительного нерва ($n = 4$) и отеком периорбитальных тканей обусловленным венозным застоем ($n = 3$).

Параселлярный синдром ($n = 6$) проявляется синдромом поражения второй ветви тройничного нерва (онемение, парестезии) в области средней зоны лица на стороне поражения ($n = 3$). Застойные явления диска зрительного нерва, сопровождающиеся потерей зрения ($n = 2$), выпадение функций III и VI нервов при отсутствии поражения тканей орбиты ($n = 1$).

Неврологическая симптоматика наблюдалась у 26% (30 из 115) пациентов с интракраниальным распространением ЭНБ. Регионарное и отдаленное метастазирование завершают клиническую картину опухолевого процесса.

Суммируя клинические проявления ЭНБ можно выделить варианты течения ЭНБ в соответствии с локализацией поражения и преимущественными путями прогрессирования местнодеструктирующей опухоли полости носа, какой является ЭНБ. Поскольку изучаемые пациенты имели в основном распространенный процесс (III-IV), а в ряде случаев находились в стадии генерализации, мы тщательно изучали историю развития заболевания, последовательность появления симптомов, сопоставляя с данными обследования для выяснения картины развития и возможности оказания наиболее эффективной помощи. Выделено три клинко-анатомического варианта ЭНБ: ринологический, носоглоточный и краниальный (неврологический).

Ринологический путь – это распространение опухоли от места своего развития (верхняя стенка полости носа), где опухоль может локализоваться и далее распространяться в РЛ, передние, средние клетки пазухи, обуславливая клинику ЭНБ решетчатого лабиринта. При преимущественном направлении вниз, в полость носа развивается ЭНБ полости носа и на ранних стадиях барьером для проникновения опухоли вверх служит решетчатая пластинка. Развиваясь в полости носа и обтурируя его просвет, опухоль проникает в верхнечелюстную пазуху, вызывая соответствующую симптоматику, рентгенологическую семиотику. Процесс выходит за рамки пазух и носит уже распространенный характер, вовлекая орбиту, основную пазуху, развиваются процессы деструкции, опухоль стремится к основанию и в полость черепа, в мягкие ткани лицевого черепа, появляются регионарные и отдаленные метастазы.

Основные симптомы: заложенность носа, нарушение носового дыхания, снижение обоняния,

односторонние выделения, кровотечения. Далее слезотечение, деформация латеральной стенки носа, передней стенки верхнечелюстной пазухи, прогрессирующие глазные симптомы, головная или локальная боль, ухудшение зрения.

Носоглоточный путь. Опухоль из исходной зоны роста (задние отделы верхнего носового хода) через задние клетки решетчатого лабиринта распространяется в хоану и носоглотку, далее, в основном, в ротоглотку, редко – гортаноглотку. **Основные симптомы:** ранние симптомы аналогичны симптомам ринологического варианта, однако нарушение дыхания при этом варианте развивается позже. Клиническая симптоматика выражена после заполнения полости носоглотки на 2/3, возможно снижение слуха, тяжесть в голове, выбухание мягкого, возможно твердого неба, головная боль общего характера, распространение в подвисочную, крыловидную ямку, метастазирование.

Краниальный путь. Осуществляется путем распространения деструктирующей опухоли из решетчатого лабиринта на основание черепа, из свода носоглотки с деструкцией основной пазухи, задней и верхней стенки орбиты, крылонебной ямки с разрушением турецкого седла, проникновением в полость черепа, переднюю и среднюю черепную ямки. **Основные симптомы:** затруднение носового дыхания, заложенность носа, кровотечения, позднее – деформация тканей лица, выраженная головная боль, неврологические симптомы. Клиническое течение опухолевого процесса проявляется регионарным и отдаленным метастазированием, что значительно осложняет лечебный процесс и ухудшает прогноз для больного. Регионарными лимфатическими узлами для полости носа и ОНП являются заглочочные, околоушные, поднижнечелюстные и глубокие шейные лимфатические узлы, преимущественно верхней и средней групп (Рисунок 19).

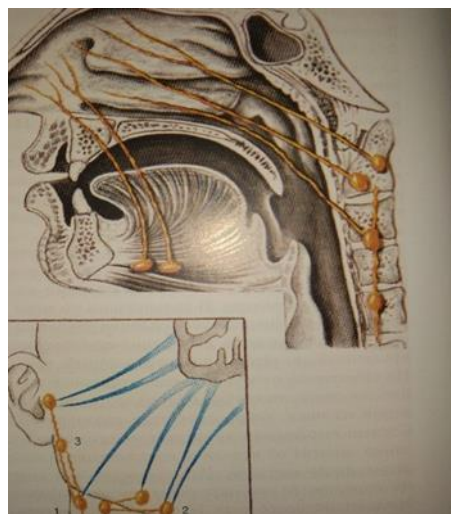


Рисунок 19 – Основные направления оттока лимфы от полости носа: 1 – глубокие шейные лимфоузлы; 2 – поднижнечелюстные лимфоузлы; 3 – околоушные лимфоузлы

При распространенном опухолевом процессе поражаются нижние яремные лимфоузлы (рисунок 20) и лимфоузлы противоположной опухоли стороны шеи.

Характеристика процесса метастазирования представлена в таблице 12 и на рисунке 20.



Рисунок 20 – Конгломерат метастатических узлов в левой надключичной области у пациентки с распространенной ЭНБ полости носа

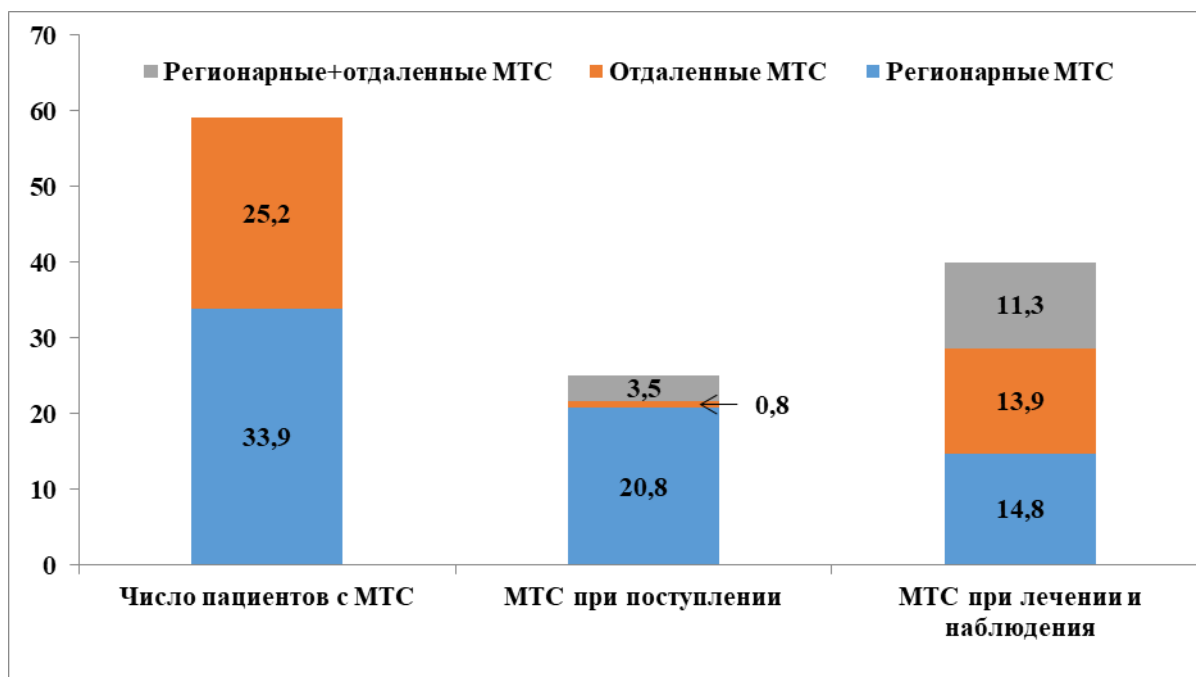


Рисунок 21 – Частота метастазирования ЭНБ (в процентах)

Из 115 пациентов с регионарными метастазами обратились 28 (24,3%) человек, с отдаленными метастазами – 5 (4,3%), в 4 из 5 случаев отдаленные метастазы сочетались с регионарными. Именно увеличенные лимфатические узлы шеи явились поводом для обращения к врачу 11 пациентов, у 6 из которых процесс распространился в носоглотку. Анамнез заболевания до появления узлов на шее насчитывал от 1,5 до 8 лет, на такие симптомы как заложенность и выделения из носа, головная боль обычно внимания не обращали.

Таблица 12 – Частота метастазирования ЭНБ в соответствии с локализацией опухоли

Локализация	Число пациентов с метастазами		Метастазы при поступлении			Метастазы в период лечения и наблюдения		
	Р	О	Р	О	Р + О	Р	О	Р + О
Полость носа n = 70	20 28,6 %	16 22,8%	13 18,6%	1 1,4%	2 2,8%	3/6* 12,8%	8 11,4%	2/6* 11,4%
Решетчатый лабиринт, n = 45	19 42,2%	13 28,9%	11 24,4%	–	2 4,4%	3/5* 17,8%	8 17,8%	2/3* 11,1%
Всего n = 115	39 33,9%	29 25,2%	24 20,8%	1 0,8%	4 3,5%	17 14,8%	16 13,9%	13 11,3%
<i>Примечание.</i> n – число пациентов в группе, Р – регионарные метастазы, О – отдаленные метастазы, * – пациенты с прогрессирующими метастазами								

После длительного существования без динамики, лимфоузлы быстро увеличивались, сопровождая экзофтальм, припухлость мягких тканей лица, нарушение зрения и другие симптомы. Частота регионарного и отдаленного метастазирования составила соответственно 33,9% и 25,2% и в определенной мере зависела от локализации процесса. Так для пациентов с локализацией процесса в полости носа регионарные метастазы диагностированы у 28,6%, отдаленные – у 22,8%, в решетчатой пазухе соответственно 49,2% и 28,9%. Регионарные метастазы в решетчатой пазухе реализовались в 1,7 раза чаще, чем при поражении полости носа. Мы проанализировали пациентов, которые поступили в клинику с метастазами. Из 15 пациентов с опухолью в ПН прогрессирование наблюдалось у 12 (80,0%), с опухолью в РЛ – у 61,5% (8 из 13). Отдаленные метастазы прогрессировали у всех 5 пациентов, у троих из них отмечена генерализация регионарных и отдаленных метастазов.

Регионарные метастазы локализовались наиболее часто в подчелюстной зоне на стороне поражения, далее в верхней трети шеи, в средней и нижней части с одинаковой частотой. Метастатические конгломераты располагались в надключичной области (см. рисунок 21), реже – в средней трети шеи, и еще реже – в подчелюстной зоне, достигая размеров до 8×10 см у пациентов с вовлечением в опухолевый процесс носоротоглотки. Метастатические узлы меньших размеров 3×4 см также носили инфильтративный характер, не смещались по отношению к сосудисто-нервному пучку шеи, прорастая мышцы, клетчатку, нервы, вызывая болевой синдром. В двух случаях метастазы размером до 3 см располагались в толще щеки у края нижней челюсти, в месте вхождения лицевой артерии и вены в поднижнечелюстную область. В 4 случаях с локализацией опухоли в ПН (1) и в РЛ (3) диагностированы метастазы в околоушные лимфоузлы. Ретрофарингеальные метастазы выявлены только у одного пациента в процесс прогрессирования метастатического процесса (через 3 мес. после иссечения впередишного метастаза были выявлены метастазы по заднему краю кивательной мышцы). Прогрессирующий процесс приводит к появлению множественных метастазов на шее пораженной и противоположной стороны, внутрикожной диссеминации.

Отдаленные метастазы характеризуются разнообразием локализаций (Рисунок 22) и наиболее часто развивались в костях скелета, головном мозге (5) с канцероматозом оболочек головного и спинного мозга (2), печени, периферических лимфоузлах (подмышечных средостенных, забрюшинных, паховых,), мягких тканях грудной и брюшной стенки, лица, кожи туловища, молочной железе, легких, поджелудочной железе, селезенке. 4 из 5 пациентов с метастазами в головном мозге имели первичную локализацию опухоли в решетчатом лабиринте, один – в полости носа. Наиболее агрессивно проявляется метастазирование в ЦНС.

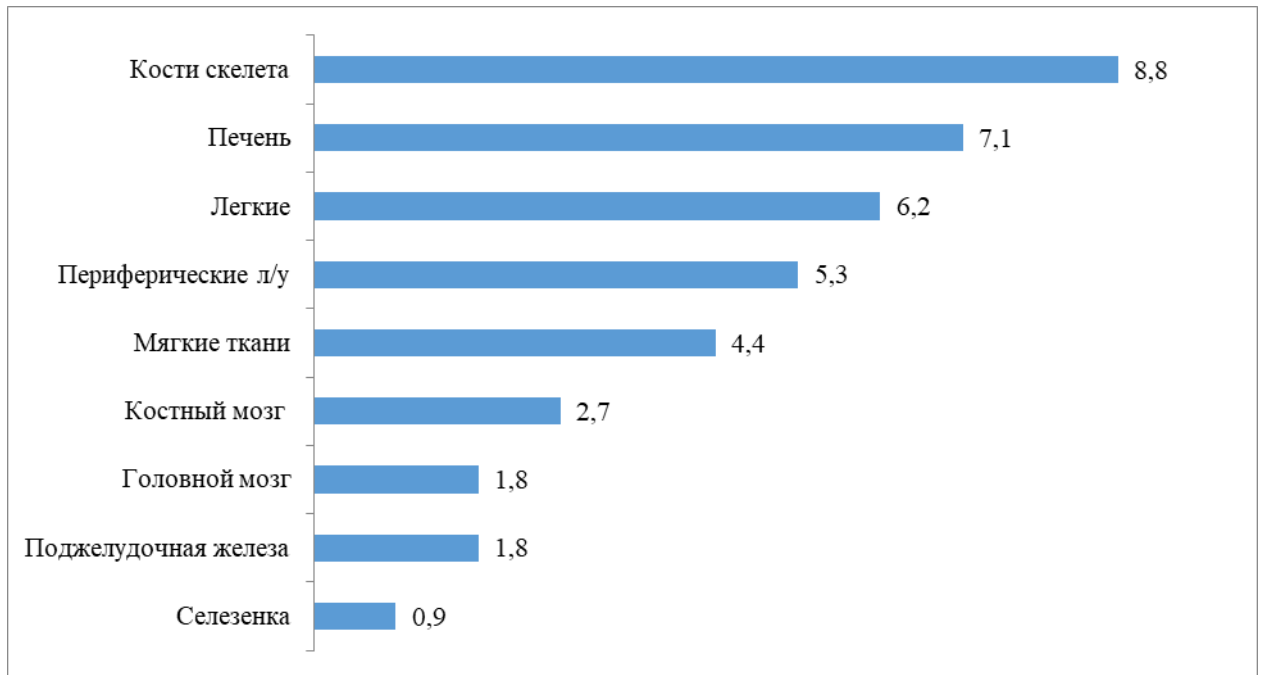
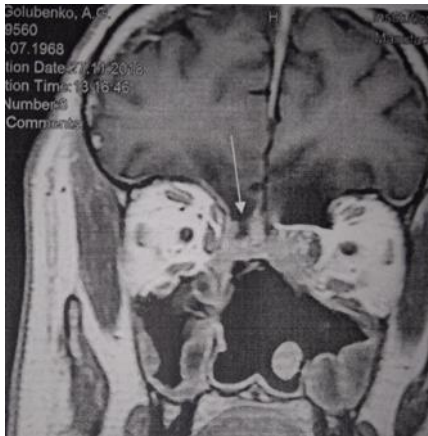


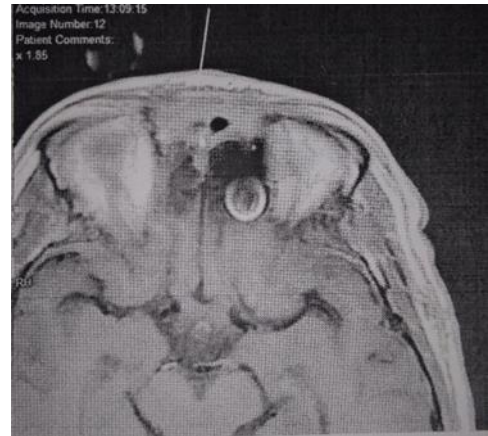
Рисунок 22 – Локализация отдаленных метастазов ЭНБ (в процентах)

Показательно наблюдение пациента Г., 50 лет, и/б 2018/19560, обратившегося с жалобами на профузное кровотечение из правой половины носа, затрудненное носовое дыхание, отек правой половины лица, головную боль, anosмию с двух сторон, увеличенные лимфоузлы шеи. В течение 1,5 мес. без эффекта лечился по месту жительства, направлен в институт, где установлен диагноз распространенной ЭНБ решетчатого лабиринта с интракраниальным ростом в стадии T4bN2aM0, получил комплексное лечение с комбинированной краниофациальной резекцией и последующей ХЛТ с полной регрессией опухоли (Рисунок 23 а, б). Через месяц после окончания лечения появилась слабость, онемение и потеря чувствительности левой нижней конечности, тремор рук, головокружение, галлюцинации, бредовое состояние. По данным МРТ лептоменингеальное патологическое контрастирование отмечается по структурам задней черепной ямки и на всем протяжении спинного мозга на уровне грудного и поясничного отделов позвоночника, продолженный рост

опухоли и регионарных метастазов. Летальный исход констатирован через 11 мес. от появления симптомов заболевания.



а



б

Рисунок 23 (а,б) – МРТ пациента Г. Состояние после комплексного лечения ЭНБ решетчатого лабиринта. В зоне операции, на уровне устьев лобных пазух и передних отделов ситовидной пластинки неравномерное утолщение слизистой, уплотнение окружающих тканей и мягкотканые формирования вдоль стенок полости носа без признаков прогрессирования

Период клинического течения для ЭНБ оценить довольно сложно, так как диагноз в основном устанавливается в распространенной стадии. В литературе описаны случайные находки при удалении полипа или пластике носовой перегородки. Мы имеем наблюдение, когда при септопластике, подслизистой вазотомии нижней носовой раковины по поводу искривления носовой перегородки обнаружен небольшой подслизистый инфильтрат, заподозрена опухоль, но биопсия не была выполнена, больного продолжали наблюдать. Через 7 лет в связи с носовым кровотечением проведено КТ и МРТ исследования: верхняя и средняя носовые раковины, медиальная стенка гайморовой пазухи, орбиты утолщены, в правой гайморовой пазухе полиповидного вида опухоль 1,9×1,2 см, передне-нижняя стенка основной пазухи узурирована. При биопсии выявлена ЭНБ. Период от случайно обнаруженного ограниченного подслизистого инфильтрата до выраженных клинических симптомов составил 7 лет. Период от первых клинических симптомов до исхода заболевания для всех больных составил от 1 до 562,8 мес., медиана 117,6 мес. Таким образом, исходя из полученных данных, можно предположительно высказать о примерно 16-летнем периоде клинического течения ЭНБ.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА ЭСТЕЗИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ

Диагностика ЭНБ наряду с другими злокачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух до настоящего времени представляет большие трудности, несмотря на возможность визуализации патологического процесса в ранней стадии его развития. Традиционно основными диагностическими методами, применяемыми для выявления и уточнения распространенности опухолей, локализованных в полости носа и околоносовых пазухах, являются: клинический, эндоскопический рентгенологический, морфологический.

Клинический метод включает тщательно собранный анамнез, осмотр, пальпацию лица и шеи, переднюю и заднюю риноскопию.

Анализ анамнеза показал, что период от первых клинических проявлений болезни до установления диагноза и начала лечения колебался у наших пациентов от 1 до 156 мес., в среднем составив 26,7 мес. (Таблица 13).

Таблица 13 – Длительность анамнеза от первичного обращения до установления диагноза

Длительность анамнеза, мес.	1–3	6–12	24	36–60	72–120	132–156
Пациенты, n = 115	34	33	15	17	13	3
%	29,6	28,7	13,0	14,8	11,3	2,6

В течение 1-го мес. обратились 19 (16,6%) пациентов, 3 мес. – 15 (13,0%), 6 мес. – 18 (15,7%), 12 мес. – 15(13,0%), 24 мес. – 15(13,0%), 3–5 лет – 17 (14,8%), 6–10 лет – 13 (11,3%), 11–13 лет – 3 (2,6%). У 28,7% (33 из 115) пациентов диагноз был установлен через 4–13 лет. Таким образом, ранняя диагностика в течение 1–3 мес. была проведена незначительному числу пациентов (29,6%).

Причинами позднего обращения к специалисту 57,8% (59 из 102) пациентов назвали неверную оценку своего состояния (вирусная инфекция, аллергическая реакция, хронический ринит, синусит), 39,2% (40 из 102) пациентов – неадекватное, длительное, неэффективное лечение и наблюдение у отоларингологов в районных поликлиниках по месту жительства. В течение 5 мес. – 10 лет пациенты лечились и наблюдались с диагнозами: вазомоторный ринит, рецидивирующий полипозный синусит, абсцедирующая киста гайморовой пазухи, хронический гайморит, этмоидит, периостит. Неоднократно удаляли так называемые «полипы» без гистологического исследования, удаляли зубы, выскабливая опухолевые массы из лунок, рассекали опухолевый инфильтрат. Представленные данные свидетельствуют о недостаточной осведомленности об онкопатологии ПН, ОНП и отсутствии онкологической настороженности у практикующих врачей.

Показательно приведенное наблюдение пациента Джейнейди М., 37 лет, и/б 68/766. С жалобами на головную боль, диплопию, неприятные ощущения в левом глазу обследовался в нейрохирургическом стационаре с подозрением на опухоль головного мозга, диагноз не подтвержден, пациент выписан без рекомендаций. Через 3 мес. появился лимфоузел в верхней трети шеи слева, цитологическое исследование-клетки злокачественного новообразования. Госпитализирован в Онкоцентр, где при осмотре оториноларинголога (передняя и задняя риноскопия, пальцевое исследование носоглотки) выявлена опухоль на боковой стенке носоглотки на уровне устья евстахиевой трубы, плотная, бугристая, бледно-розового цвета, размерами 1,5×1,0 см. Передняя риноскопия – носовые ходы свободные, отделяемого нет. На шее слева – плотные, смещаемые лимфоузлы 2,5×3,5 см. Диагноз ЭНБ подтвержден морфологически и рентгенологически.

Обязательным исследованием на поликлиническом приеме оториноларинголога является передняя и задняя риноскопия, орофарингоскопия позволяющие визуализировать состояние слизистой оболочки полости носа, наличие деформаций, патологических образований носо- и ротоглотки. **Риноскопия** – метод исследования полости носа с помощью носовых зеркал и носоглоточного зеркала, позволяет выявить опухоль в верхних и задних отделах полости носа. Для исключения злокачественности процесса выполняется биопсия, которая 63 пациентам проведена в районных поликлиниках и стационарах по месту жительства (Таблица 14).

Таким образом, в клинику поступили пациенты, которым в более половины случаев (54,8%) по месту жительства выполнены диагностические операции в различном объеме.

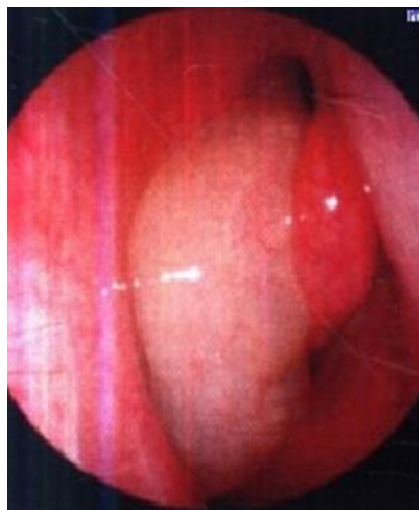
Таблица 14 – Методы операционной диагностики ЭНБ, выполненные в учреждениях общего профиля

<i>Диагностические мероприятия</i>	<i>Число пациентов</i>	<i>%</i>
Эндоскопическая полипотомия	35	55,5
Диагностическая гайморотомия	15	23,7
Диагностическая полисинусотомия	2	3,2
Боковая ринотомия с биопсией	3	4,8
Резекция носовой раковины, септопластика	2	3,2
Удаление носовой перегородки	3	4,8
Удаление кисты ГП с биопсией клеток РЛ	1	1,6
Удаление ангиофибromы полости носа	1	1,6
Биопсия лимфоузла шеи	1	1,6
Всего	63	100

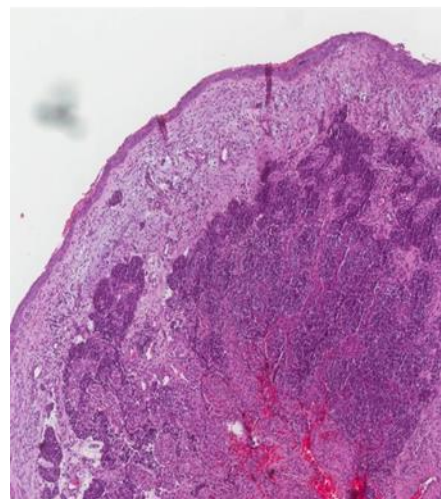
Эндоскопическое исследование

Первичная диагностика опухоли включает обязательный эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки в дополнение к рино- и фарингоскопии. Осмотр является этапом фиброскопии верхних дыхательных путей, которая как обязательный метод долечевой диагностики применяется при обследовании пациента. Цель исследования – обнаружение патологии и постановка максимально точного диагноза, при отсутствии морфологического подтверждения – биопсия. Фиброскопия также проводится всем госпитализированным пациентам в качестве контроля в процессе консервативного лучевого, лекарственного или химиолучевого лечения, при дальнейшем наблюдении – для выявления продолженного роста и рецидивирования. Исследование выполняется при помощи гибкого эндоскопа, оснащенного видеокамерой, которая фиксирует состояние слизистой оболочки (изображение передается на монитор компьютера с возможностью цветной видеозаписи и фотосъемки, что важно для получения объективной документации). Процедура может проводиться без анестезии, при необходимости делается локальное обезболивание Sol. Lidocaini 10%. Эндоскопическое исследование через носовой ход бывает невыполнимо в связи с обтурацией носового хода опухолью и сужением другой половины полости носа опухолевой инфильтрацией, а также узкими носовыми ходами (анатомический вариант). В таких случаях осуществляется задняя эпифарингоскопия, позволяющая оценить состояние носо-ротоглотки. Проанализировано 82 протокола фиброскопии полости носа. Эндоскопический осмотр через носовые ходы оказался невыполним у 13 из 82 обследуемых пациентов (15,8%), 12 была выполнена задняя эпифарингоскопия, в одном случае она не удалась из-за выраженного рвотного рефлекса, непереносимости анестетика, невозможности удержания загубника. Из 82 пациентов в 4 случаях не была выявлена опухоль в полости носа при фиброскопии, диагностированная при РКТ исследовании у 3 и повторной фиброскопии через 3 мес. у одного пациента, что подтвердили данные взятой при повторном исследовании биопсии. Чувствительность метода 96,3%. Ложноположительных случаев не отмечено, специфичность – 100,0%, точность – 96,3%. Размер опухоли, выявляемый при фиброскопии в полости носа, составляет 0,3–1,5 см.

Эндоскопическая картина ЭНБ при небольших размерах имеет вид полипа мягкоэластической или более плотной консистенции, покрытого неизменной слизистой оболочкой, иногда с выраженными сосудами (Рисунок 24 а, б).



(а)



(б)

Рисунок 24 – (а) – эндоскопическая картина ЭНБ полости носа; (б) – микрофото: Полиповидный рост опухоли. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 50$

Эндоскопическая картина при распространенном процессе представляет инфильтрат с деструкцией задних отделов носовой перегородки, медиальной стенки ГП, клеток РЛ, который распространяется в носоглотку, суживая ее просвет, на мягкое небо, боковую стенку глотки. Специфических эндоскопических признаков, характерных для ЭНБ, не выявлено, достоверность эндоскопического диагноза подтверждается гистологическим исследованием биопсийного материала (Рисунок 25).

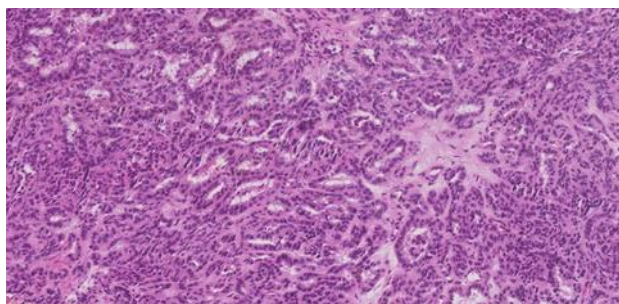


Рисунок 25 – ОНБ. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 50$

Дифференциальная диагностика проводится с неопухолевыми процессами и доброкачественными опухолями (полипоз, аденома, ангиофиброма).

Важнейшей функцией является контроль в процессе консервативного лечения. Частота проводимых исследований определяется числом этапов лечения. При ЛТ фиброскопия осуществляется после завершения каждого этапа и при возникновении лучевой реакции, при ХТ – после каждых 2 курсов терапии. Эндоскопическая оценка непосредственного результата проводится после окончания лечения и каждые 3 мес. последующего наблюдения в течение 1 года, затем 2 раза в год в течение 3 лет и далее ежегодно. Эндоскопический контроль проведен

96 пациентам, леченым ЛТ и ХТ как в самостоятельном, так и в сочетанном варианте. Продолженный рост при фиброскопии диагностирован в 26 (27%) случаях, рецидив – в 21 (21,8%) случаев. Таким образом, прогрессирование на этапах консервативного лечения выявлено в 47,8% исследований. Ошибки в эндоскопической оценке прогрессирования возникают в результате выраженной реакции слизистых оболочек на повреждающее воздействие радиации и химиотерапии в виде отека, гиперемии, синехий. При подозрении на начало опухолевого роста контрольная фиброскопия проводится после стихания реакций с обязательной биопсией из подозрительных на опухоль участков.

Лучевая диагностика

Традиционные методы рентгенодиагностики опухолей полости носа и ОНП (обзорная рентгенография, томография, использование контрастных веществ) не давали четкого изображения тени опухоли и не позволяли с уверенностью судить о ее наличии и распространении, однако до 90-х годов прошлого века являлись единственными методами рентгенологического исследования опухолей этой локализации.

В настоящее время лучевые методы диагностики являются ведущими в алгоритме исследований опухолей полости носа и ОНП. Визуализация опухолей с помощью рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) обеспечили возможность точной оценки границ опухолевого поражения, определения распространенности первичной опухоли (стадии процесса) и выбора адекватной тактики лечения, объема хирургической операции и контроля проведенного лечения. Эти общие положения в полной мере относятся к ЭНБ, как опухоли, локализующейся в крыше носа и распространяющейся в ОНП и основание черепа.

Достоинством КТ является высокая четкость изображения костных структур, оптимальная для оценки состояния полости носа, ОНП, орбиты и основания черепа, широкая доступность и простота исследования. Однако возможности КТ ограничены в оценке поражения интракраниальных (твердая мозговая оболочка, головной мозг) и парасагитальных структур (решетчатая пластинка, носоглотка), невозможности дифференцировать гнойное содержимое пазух от опухолевой ткани.

МРТ имеет преимущества при получении изображений мягкотканых структур, в определении степени вовлечения в опухолевый процесс твердой мозговой оболочки, тканей головного мозга, крылонебной и подвисочной ямок, уточнении границ опухолевого инфильтрата и эксудата. Получение многоплоскостного изображения обеспечивает лучшую, чем при КТ, пространственную ориентацию и большую наглядность.

Основной задачей КТ является определение степени местного распространения ЭНБ и костно-деструктивных изменений. Под контролем КТ проводится топометрическая подготовка к лучевому лечению, а также оценка эффективности консервативного и хирургического лечения в процессе динамического наблюдения пациентов.

МРТ исследование показано при необходимости уточнения границ опухоли в различных плоскостях, четкой визуализации пределов инвазивного роста, определении истинных границ опухолевых и воспалительных изменений на T2-взвешенных томограммах, как контроль эффективности лечения и фиксации новых анатомических взаимоотношений в операционной зоне. КТ и МРТ являются взаимно дополняющими методами диагностики опухолей полости носа и ОНП (Рисунок 26 а, б, в).

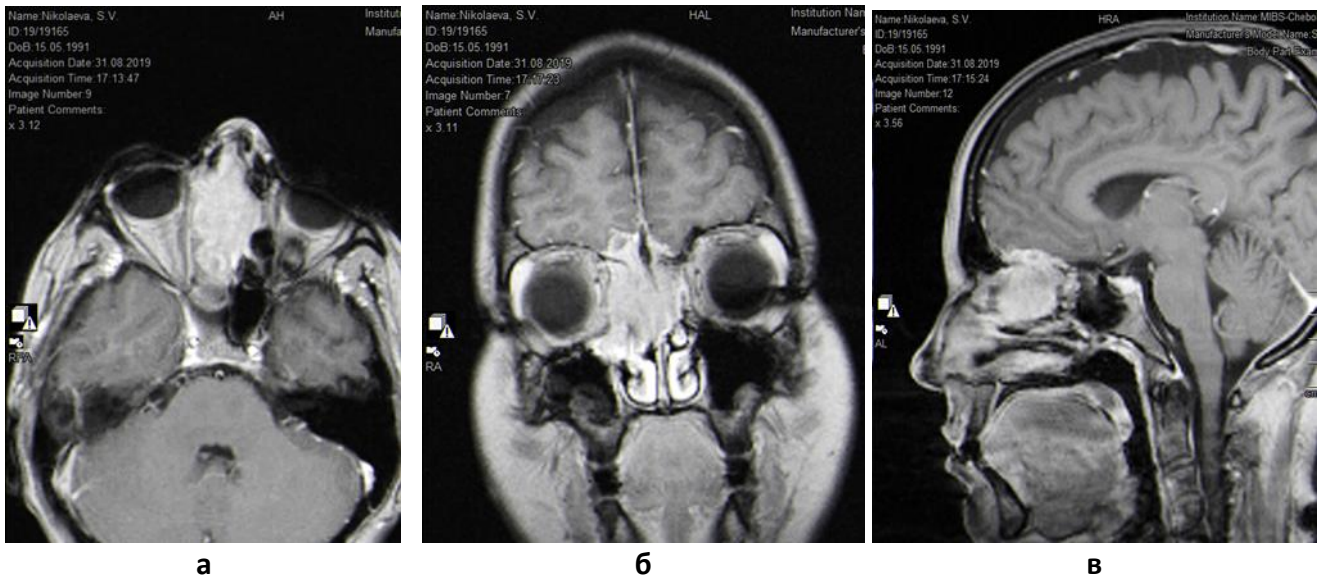


Рисунок 26 (а, б, в) – КТ, МРТ-картина опухоли решетчатого лабиринта с интракраниальным распространением. В правой половине решетчатого лабиринта, незначительно заходя на левую половину, определяется опухоль размером $4,6 \times 2,0 \times 4,0$ см. Опухоль разрушает ситовидную пластинку, распространяется на ТМО, но без перифокального отека. Размеры интракраниального компонента составляют $2,1 \times 1,1$ см по коронарным срезам, до 2,8 см по сагиттальным срезам. пазухах, а также в правой половине определяются Застойные изменения в правых лобной, гайморовой, основной пазухах

Исследование с контрастированием улучшает изображение контуров опухоли. Однако каких-либо надежных специфических рентгенологических признаков для ЭНБ не обнаружено. Принципы последовательности применения методов лучевой диагностики основываются на тех задачах, которые выполняет каждый из методов. В алгоритме обследования пациентов с подозрением на ЭНБ на первом этапе проводилось КТ исследование с целью определения локализации, распространенности первичной опухоли, её размеров, формы роста, состояния

окружающих тканей и границ деструкции. При наличии признаков поражения интракраниальных структур выполнялось МРТ. У пациентов с подозрением на метастазы в области основания черепа и магистральных сосудов проводилось дополнительное КТ или мультиспиральное КТ (МСКТ) с контрастным усилением для детальной оценки взаимоотношения опухоли и сосудов и решения тактических вопросов лечения.

Исследования проводились на поликлиническом уровне в процессе обследования, гистологическое заключение о наличии ЭНБ имелось у всех пациентов. Все лучевые исследования, проведенные в других лечебных учреждениях, были пересмотрены в отделении рентгенодиагностики Онкоцентра. Всем госпитализированным в клинику КТ и МРТ повторялось при необходимости в предоперационном периоде, через 3 мес. после хирургического лечения, в качестве контрольного обследования в процессе этапов консервативного лечения и его окончания и далее каждые 3 мес. в процессе наблюдения для выявления прогрессирования опухолевого процесса.

КТ-исследование обычно проводили без контрастного усиления в положении пациента лежа на спине и животе в двух взаимно перпендикулярных проекциях – аксиальной и фронтальной. Для уточнения изображения КТ в ряде случаев исследование проводили с внутривенным контрастированием. В плане обследования пациента при подозрении или наличии отдаленных метастазов выполняли КТ брюшной полости, КТ грудной полости в мультиспиральном режиме без контрастного усиления.

МРТ исследование проводили в трех плоскостях: аксиальной, фронтальной и сагитальной. Обычно МРТ картина представляла объемное образование гетерогенного характера гипоинтенсивного сигнала на изображениях по T1 и гиперинтенсивного сигнала в режиме T2. Наибольший эффект для диагностики опухоли, степени ее инвазии имели T2 взвешенные изображения.

Лучевые методы исследования представлены в таблице 15.

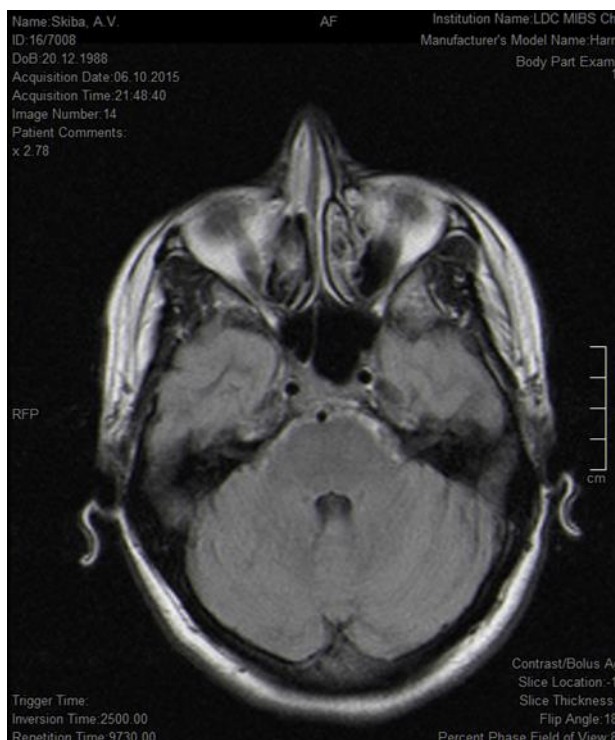
Таблица 15 – Лучевые методы исследования

<i>Пациенты</i>	<i>P-T-графия</i>	<i>КТ</i>	<i>МРТ</i>	<i>КТ / МРТ</i>
n = 115	10	98	7	52/31

Рентгено-томография проводилась пациентам в период, когда КТ и МРТ исследования не выполнялись. С целью уточнения распространенности поражения и возможности планирования хирургического лечения перед операцией 52 пациентам было выполнено КТ, 31 из них – МРТ. В 13,5% (7 из 52) случаях на основании заключения КТ и МРТ опухолевый процесс признан неоперабельным. МРТ исследование уточнило распространение процесса и границы поражения (прорастание в полость черепа, придаточные пазухи носа, мягкие ткани

лица, глазницу, крылонёбную и подвисочную ямки, состояние пазух с вторичными изменениями, возникающими вследствие блокады отверстий, сообщающих пазухи с полостью носа. Целесообразность КТ-МРТ исследований демонстрирует наблюдение пациента Скиба А. В., и/б 2016/7008, который оперирован с диагнозом хронический этмоидит, киста ГП по месту жительства. Гистологический диагноз – ЭНБ. Проведен послеоперационный МРТ-контроль – исследование ПН, ОНП, головного мозга с использованием стандартной комбинации импульсных последовательностей (в режиме T1-ВИ, T2-ВИ, T2 Fsat, DWI) в 3 ортогональных проекциях: сагитальной, аксиальной и коронарной с внутривенным контрастированием (гадовист 15 мл). По МРТ характеристикам выявлено образование мягкой тканной структуры (рецидив), явления полисинусита (Рисунок 27 а, б, в). Рекомендованное контрольное КТ подтвердило наличие опухоли в полости носа и решетчатой пазухе (Рисунок 28 а, б, в), что позволило выбрать адекватную лечебную тактику – ХЛТ.

Информативность лучевых методов исследования сравнивали с данными интраоперационной ревизии и последующим морфологическим исследованием среди оперированных пациентов (52 – с КТ и 31 – с МРТ исследованиями). Вопрос операбельности у 10 пациентов основывался на данных рентгено-томографической картины. В 2 случаях выявлен ложноотрицательный (ЛО) результат, чувствительность – 80,0%. Исследование КТ без контрастного усиления в одном случае не диагностировало остаточную опухоль в клиновидной пазухе после нерадикальной операции по месту жительства. Повторное исследование КТ с усилением показало наличие опухоли, что было подтверждено интраоперационно.



а



б



В

Рисунок 27 (а, б, в) – Эстезионейробластома клеток решетчатого лабиринта, состояние после операции-биопсии, продолженный рост опухоли. В полости носа справа, прилегая к носовой перегородке, отмечается участок по МРТ характеристикам соответствующий мягкой тканевой структуре. Выраженное утолщение слизистой ячеек решетчатой кости с обеих сторон. Кистозная структура в задних отделах основной пазухи

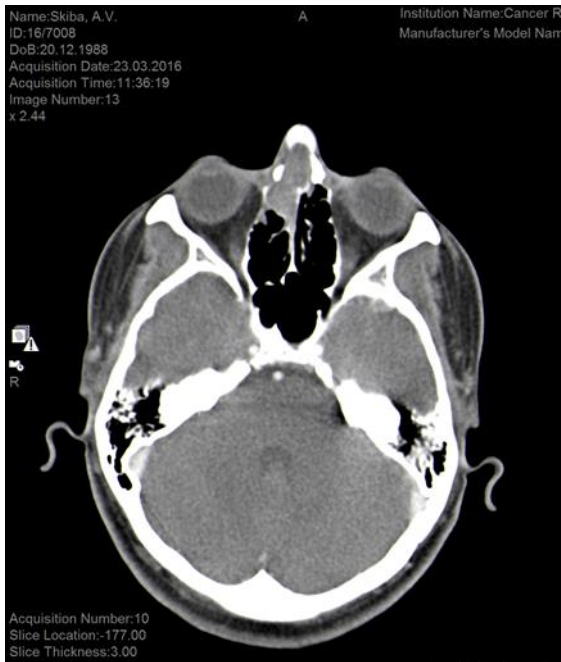
Ложноположительный (ЛП) результат КТ был выявлен в 3 случаях гипердиагностики в отношении инфильтрации твердой мозговой оболочки (1), деструкции стенок основной пазухи, медиальной стенки правой орбиты (1), что не подтвердилось на операции, и диагностики рецидива (1) через год после комбинированного лечения (по данным эндоскопии – пансинусит). От повторной операции пациентка отказалась и продолжает наблюдаться без прогрессирования в течение 8 лет. Чувствительность КТ составила 98,1%, специфичность – 100%, точность – 92,3%. ЛП результат МРТ диагностирован в 3 случаях, когда не подтверждена интраоперационно деструкция твердой мозговой оболочки (2), основной пазухи и орбиты (1). Чувствительность МРТ – 100%, специфичность – 100%, точность – 90,3%. Размер опухоли в поперечнике колебался от 1,6×1,85 см до 1,2×12,8 см, в среднем составив 3,9×3,9 см. Интракраниальная часть опухоли составляла от 1,1×0,9 см до 4,6×4,3 см, в среднем – 2,78×2,42 см. В полости орбиты размеры опухоли в среднем были 2,35×1,7 см. Проведенные исследования показывают сложность оценки нерадикально оперированных и рецидивных процессов, взаимную дополняемость методов КТ и МРТ в комплексной лучевой диагностике, местно-распространенной ЭНБ.



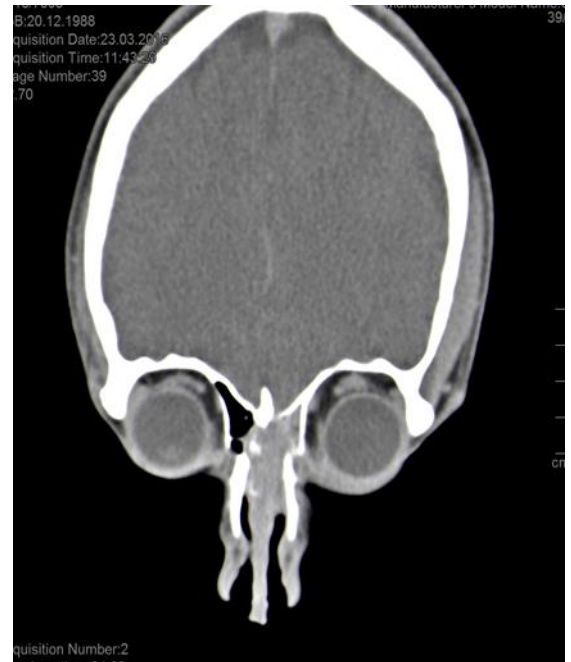
а



б



в



г

Рисунок 28 (а, б, в, г) – КТ пациента С. Эстеziонейробластома клеток решетчатого лабиринта справа, состояние после операции-биопсии, продолженный рост опухоли. Образование в проекции верхнего и среднего носового хода. Опухолевый инфильтрат без четких контуров $3,7 \times 1,3 \times 2,4$ см в правой половине РЛ от сетевидной пластинки до края нижней носовой раковины с поражением кости наружного носа; (а, б) – КТ аксиальная проекция; (в) – КТ аксиальная проекция; (г) – КТ фронтальная проекция

Радионуклидная диагностика

В качестве метода, дополняющего лучевые методики (КТ, МРТ) исследования и контроля за состоянием опухоли, метастазированием более широко стала применяться

позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ с контрастом и без контраста), позволяющая выявлять очаги патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) во всем теле. В качестве РФП применяется ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) с целью оценить активность и распространенность опухолевого процесса, динамику в сравнении с ранее проведенным исследованием. Особенно ПЭТ/КТ рекомендуется у пациентов с значительным местным распространением, так как у них повышен риск отдаленного метастазирования. Учитывая распространенность ЭНБ при первичном обращении, некоторые зарубежные исследователи рекомендуют ПЭТ/КТ включать в алгоритм первичного комплексного обследования. Выполняется серия КТ и реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм (от макушки до середины бедра, пятки). Отмечается физиологическое накопление препарата и наличие очагов патологической ткани с гиперметаболической активностью РФП. Отрицательным моментом для проведения ПЭТ/КТ является отказ от исследования пациентам, у которых в анализе крови, сделанном в день исследования, повышен уровень глюкозы более 11 ммоль/л. В качестве примеров ПЭТ исследований представляем картины ПЭТ/КТ (внутривенное контрастирование 100 мл «Омнипак» + per os).

Пациент Лебедева Е. В., и/б 2017/11235. В объемном образовании полости носа и решетчатой кости определяются очаги патологического накопления ¹⁸F-ФДГ с макс SUV 14,94. Опухоль занимает всю левую и частично правую половину полости носа (поперечник на уровне скуловой кости до 5,0×6,0 см, сохранен нижний носовой ход), костные структуры не дифференцируются. Опухоль замещает всю левую ГП с деструкцией ее стенок; разрушает медиальную стенку левой орбиты с распространением в полость орбиты примерно на 2,0 см со смещением и деформацией ее структур – наиболее метаболически активная часть опухоли. Образование замещает все ячейки решетчатой кости и распространяется вверх, разрушая сетевидную пластинку, в полость черепа – размеры интракраниального компонента до 3,2×1,6 см с макс SUV 9,44, без перифокального отека. Медиальная стенка правой глазницы также частично разрушена опухолевым процессом. Лобная пазуха заполнена содержимым без повышенного накопления РФП – реактивные изменения. В ВЧП справа слой жидкости до 1,7 см – без повышенного накопления РФП – реактивные изменения. Ячейки сосцевидного отростка справа воздушны. В объемном образовании пара- и ретрофарингеально слева (макс SUV 16,39) максимальный поперечник до 5,0×2,7 см, опухоль распространяется вверх в подвисочную ямку с частичным разрушением крыла основной и передних отделов ячеек сосцевидного отростка левой височной кости с вовлечением сигмовидного синуса, спускается вниз паравертебрально по левой стороне вдоль С1-С2 (протяженность до 6,5 см). Опухоль сливается с аналогичными узловыми образованиями на шее слева, медиальнее ГКС мышцы с макс SUV 18,49, в поперечнике до 4,0×3,8 см, общая протяженность опухоли около 8,0 см.

Яремные сосуды проходят по медиальной поверхности узлов на шее, далее ВСА и ВЯВ проходят в толще конгломерата. На момент исследования получены данные о наличии патологической ткани с гиперметаболической активностью РФП в полости носа и решетчатой кости (с указанной распространенностью преимущественно на левые отделы лицевого скелета и интракраниально), а также парафарингеально и в верхней трети шеи слева. Других очагов патологического накопления РФП в исследуемых границах не выявлено.

Приводим пример успешного ПЭТ/КТ контроля пациентки Усик Г.Г., 65 лет, и/б 2017/24584. Жалобы на боль в области правой верхней челюсти с иррадиацией в правый глаз, гнойные выделения из правой половины носа, затрудненное носовое дыхание. 22.11.2013 в лоротделении по месту жительства произведена диагностическая гайморотомия, удаление кистозного образования с диагнозом: хронический одонтогенный гайморит, киста ГП. Состояние оставалось без заметной положительной динамики несмотря на активное противовоспалительное лечение. Рентгено-томография показала затемнение правой верхнечелюстной пазухи. 13.01.2015 – повторная операция: правосторонняя гайморотомия, этмоидтомия с выскабливанием слизистой оболочки пазух. Пересмотр гистологических препаратов 2013 г. и 2015 г. показал наличие ЭНБ. При контрольном исследовании КТ 28.12.2017 в передней и медиальной стенках правой ГП определяются дефекты (возможно послеоперационные). Заднелатеральная стенка утолщена до 0,7 см. С учетом результатов осмотра патологических изменений в пазухах не выявлено. Контроль ПЭТ/КТ проводится через 3 мес., пациентка продолжает наблюдаться без рецидива опухоли. В нашем материале ПЭТ/КТ было выполнено 10 пациентам: 8 в случае выраженного прогрессирования рецидивного процесса, двум – как контрольное обследование в процессе наблюдения. У пациентки контрольное ПЭТ/КТ выявило регионарные яремные метастазы, подтвержденные пункцией лимфоузла, множественные отдаленные метастазы в периферических лимфоузлах (загрудинных, средостенных, внутригрудных, забрюшинных, паховых) и обоих легких на фоне отсутствия какой-либо симптоматики. В 3 случаях отмечена генерализация в виде агрессивного распространения рецидивного процесса в полости черепа и метастатического инфильтрата вокруг ОСА и шейных позвонков. Выявленная активная патологическая ткань с гиперфиксацией РФП в зоне рецидивного процесса (6 пациентов) и регионарных метастазов – у 1 явились основанием для выполнения детального МРТ обследования и принятия решений тактического характера.

Радионуклидное исследование выполняется с целью диагностики костных метастазов в процессе первичного обследования и при дальнейшем наблюдении пациентов в случае прогрессирования и патологических симптомов в костях скелета, а также в качестве локального контроля после завершения консервативного лечения. В настоящее время применяется методика изотопного исследования для исключения остаточной опухоли, локального рецидива

после хирургического лечения и определения границ поражения. Исследование проводится на аппарате Siemens Symbia T2 с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -фосфотех с активностью (МБк) 740, доза облучения для сцинтиграфии всего тела 4,1 мЗв. Дифференциальный диагноз поражения специфического и неспецифического характера определяется по уровню накопления РФП. Выдается заключение о наличии или отсутствии признаков локального и метастатического поражения. Сцинтиграмма представлена на рисунке 29.

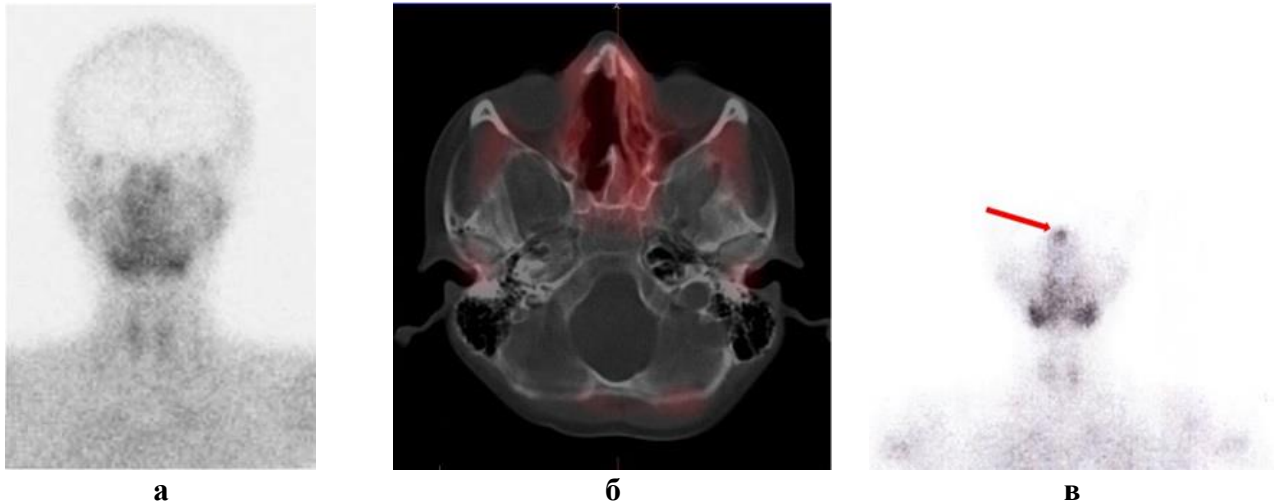


Рисунок 29 – Сцинтиграфия пациента Р., и/б 2011/1263. Исследование с ^{99m}Tc -Технетрилом. Статический прицельный снимок головы в передней проекции (а). В проекции носоглотки справа отмечается низкоинтенсивная гиперфиксация РФП (136%). Аксиальный срез ОФЭКТ/РКТ (б). Определяется объемное образование в правом носовом ходе, интенсивно и равномерно накапливающее РФП. Остаточная опухоль после ПХТ

Ультразвуковое исследование выполняется в процессе первичной амбулаторной диагностики для выявления регионарного метастатического поражения и состояния основных путей отдаленного метастазирования: печень, почки, забрюшинные лимфоузлы. Современные методики ультразвуковой томографии имеют практически 100%-ю чувствительность в выявлении метастатических поражений лимфатических узлов в области шеи, являющихся регионарными зонами для ЭНБ. Ультразвуковая картина метастазов ЭНБ в регионарных лимфоузлах не отличается от метастазов других синоназальных злокачественных опухолей. В нашем исследовании проанализированы протоколы УЗИ шеи 115 первичных пациентов, у 28 (24,3%) из них диагностированы метастазы в паравертебральных, ретрофарингеальных (2), впредидушных (2), подчелюстных (10), верхних и средних яремных (9), надключичных (2), подбородочных (1) лимфатических узлах, во всех случаях подтвержденные цитологически. Метастаз, как правило, представляет собой гипоэхогенное образование при небольших

размерах с четкими или с неровными контурами, при больших размерах окруженное гипоэхогенным ободком неравномерной толщины (Рисунок 30).



Рисунок 30 – УЗИ шеи. В верхней и средней трети шеи определяются множественные патологически измененные (метастатические) лимфоузлы

При доплерографии основным признаком метастатического поражения лимфоузлов является хаотичный интранодулярный или смешанный, перинодулярный кровоток. Визуализируемые размеры регистрируются от 0,3–0,5–10 мм (Рисунок 31).

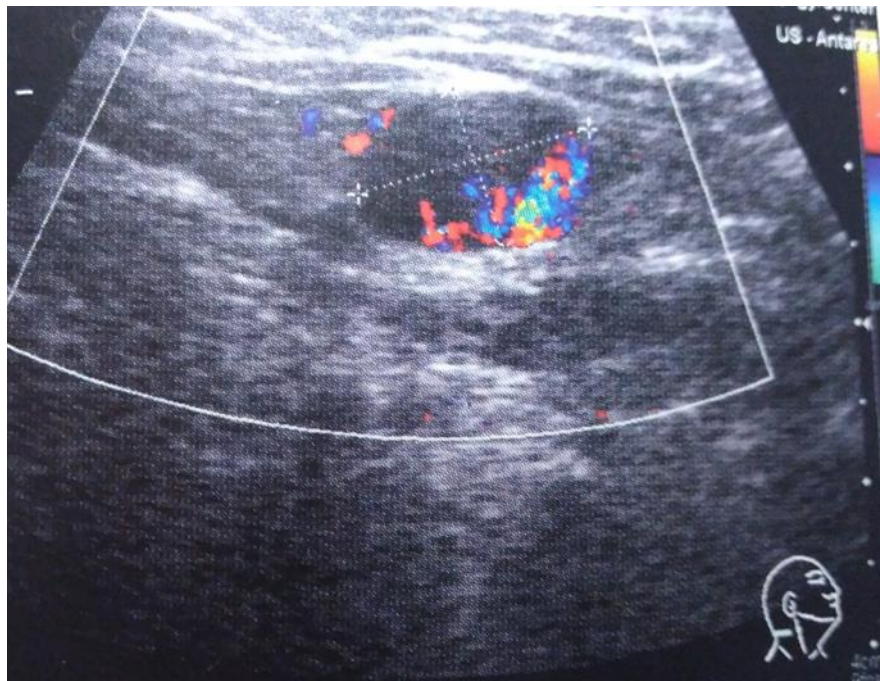


Рисунок 31 – УЗИ-картина с доплерографией метастатического поражения лимфоузлов шеи

Ценным для оценки распространенности метастатического процесса явились данные УЗИ опухолевой инфильтрации мышц и магистральных сосудов шеи, имеющие вид конгломератов, окружающих магистральные сосуды шеи. Конгломераты метастатических узлов в надключичной области диагностированы у трех пациентов.

Важную роль УЗИ играет в мониторинге пациентов после лечения и при динамическом наблюдении.

В процессе наблюдения выявлено появление метастазов у 11 и прогрессирование метастазирования у 20 пациентов.

Общее число диагностированных УЗИ исследованием регионарных метастазов составило 33,9% (39 из 115). Ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов не отмечено. Метод УЗИ диагностики регионарного метастазирования ЭНБ в наших наблюдениях имел 100%-е чувствительность, специфичность и точность.

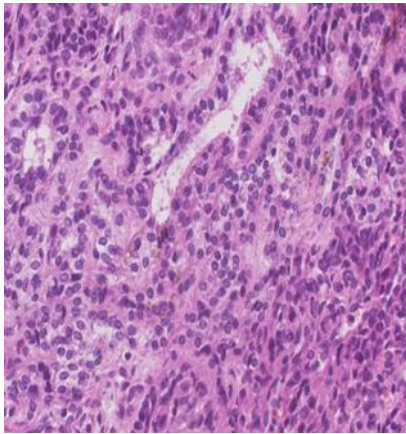
Морфологическое исследование

Цитологическое исследование как один из методов морфологической долечевой диагностики у пациентов с ЭНБ проводится путем получения отпечатков с биопсийного материала из опухоли в полости носа, пунктата ОНП и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) увеличенных лимфоузлов шеи. В случаях необходимости пункции лимфоузлов, находящихся в непосредственной близости с сосудами шеи, исследование проводится под визуальным ультразвуковым контролем датчика.

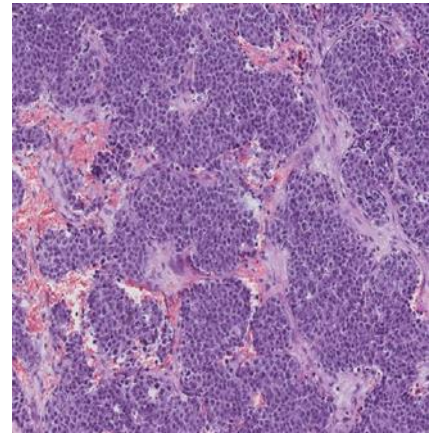
Аналізу подвергнуты результаты цитологического исследования 65 пациентов: мазки-отпечатки (40), пунктат увеличенных лимфоузлов (25). Нужно отметить, что 20 пациентов представили стекла и блоки исследований, проведенных по месту жительства в других лечебных учреждениях. Материал оказался неинформативным из-за препаратов плохого качества у 7 (10,8%) пациентов. Данных за опухоль не найдено в 7 (12,0%) исследуемых материалах. Диагноз злокачественного новообразования был установлен в 89,6% (52 из 58) случаев, что очень важно на первом этапе обследования пациента и дает возможность направления в специализированное онкологическое учреждение для необходимого профильного обследования. Специфический диагноз злокачественного новообразования (ОНБ) был установлен у 57,7% (30 из 52) человек. Трудности в интерпретации цитоморфологической картины возникли в 40,4% случаев (21 из 52), где было высказано заключение о наличии злокачественного новообразования недифференцированного типа, эпителиальной природы. Ложноотрицательный результат ЦИ был в 7 случаях, ложноположительный – в одном. Чувствительность ЦИ – 87,7%, точность – 86,2%. Сложность цитологической интерпретации в большом числе случаев объясняется исследованиями у пациентов с распространенными, низкодифференцированными и недифференцированными

структурами, нарушениями техники взятия материала и приготовления стекла-препаратов. Цитоморфологическую картину ЭНБ необходимо дифференцировать с другими низкодифференцированными формами синоназальных злокачественных опухолей. Трудности дифференциальной диагностики на светооптическом уровне требуют внедрения в цитологическую практику электронно-микроскопического и иммуноморфологического методов, которые могут в определенной мере объективизировать информацию, фиксируемую визуально при распознавании этой опухоли. Гистологические особенности строения ЭНБ находят свое отражение в цитологической картине. Основными цитологическими признаками является присутствие мелких округлых клеток монотипного вида с атипией ядер, нейроэндокринной дифференцировкой.

Гистологическая характеристика ЭНБ описана в главе 1. Морфологические особенности ЭНБ, изученные в нашем исследовании, представлены на рисунках 32, 33, 34.

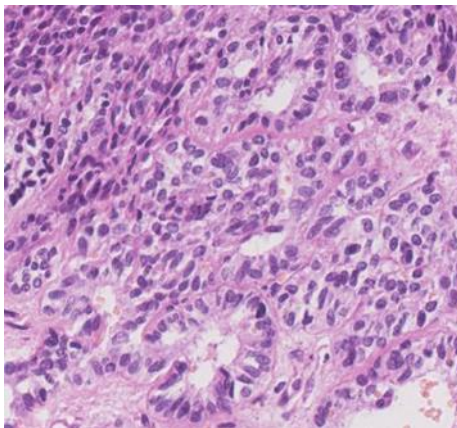


а

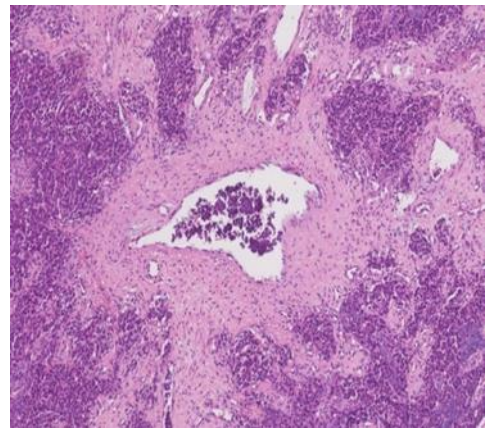


б

Рисунок 32 – (а) ольфакторная нейробластома. Структура опухоли представлена однотипными, среднего размера, темными клетками и пучковой фибриллярной стромой. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 200$; (б) опухолевые дольчатые структуры разделены фиброваскулярными септами. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 100$



а



б

Рисунок 33 – (а) представлена истинная розетка Flexner–Wintersteiner, сформированная из крупных клеток призматической формы и окруженная эозинофильными волокнами, окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 650$. (б) Опухолевый эмбол в просвете кровеносного сосуда. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 50$

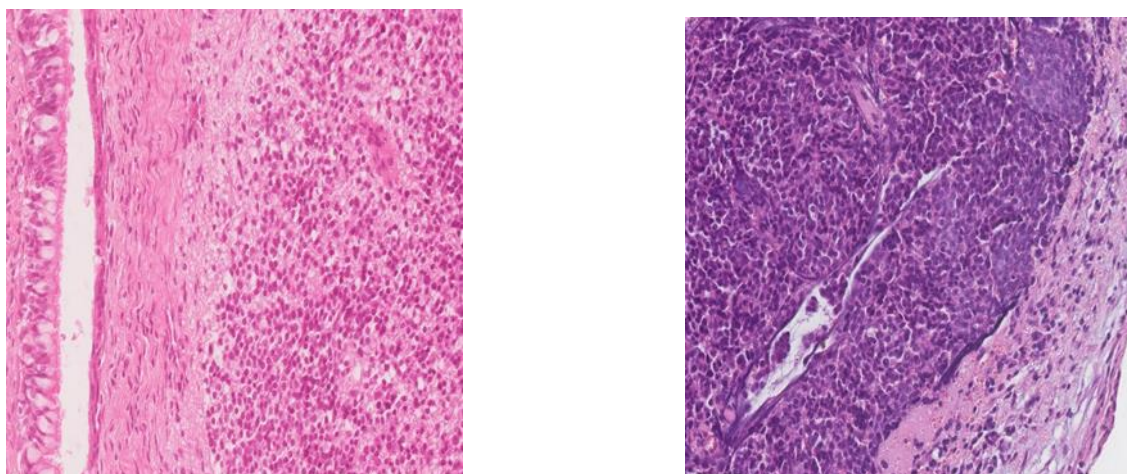


Рисунок 34 – (а) эндофитный рост опухоли. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 100$; (б) опухолевый эмбол в лимфатической щели. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение $\times 100$

Успехи клинической диагностики опухолей основываются на комплексном использовании различных методов исследования. Значение различных диагностических методов ЭНБ представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Информативность результатов обследования пациентов ЭНБ

Признаки информативности	Вид исследования						
	Эндоскопия	КТ	МРТ	УЗИ	ПЭТ/КТ	Сцинтиграфия	ЦИ
Локализация	+	+	+	–	+	+	–
Размер	+	+	+	–	+	+	–
Форма роста	+	+	+	–	+	–	–
Степень инвазии	–	+	+	–	+	–	–
Костная деструкция	–	+	+	–	+	+	–
Местная распространенность	+	+	+	–	+	+	–
РМТС	–	+	+	+	+	–	+
ОМТС	–	+	+	+	+	+	–
Интракраниальный рост, степень инвазии ТМО	–	+	+	–	+	–	–
Уточнение морфологии (биопсия, пункция)	+	–	–	–	–	–	+
Возможность локального контроля	+	+	+	–	+	+	–
Регионального контроля	–	+	+	+	+	–	–

Суммируя весь представленный материал, рекомендуемый диагностический алгоритм исследований для установления диагноза ЭНБ ПН выглядит следующим образом:

1. Тщательный опрос для выяснения жалоб и анамнеза с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

2. Физикальное обследование: физикальный осмотр, включающий осмотр полости носа, полости рта, ротоглотки (передняя и задняя риноскопия, эпифарингоскопия) и пальпация (бимануальная) тканей лица, регионарных лимфоузлов. Общеклиническая диагностика с целью оценки общеклинического статуса пациента.

3. Фиброэндоскопическое исследование для уточнения состояния полости носа, ОНП, носоглотки, ротоглотки (степень обтурации носовых ходов, протяженность опухолевого поражения, проведение биопсии, пункции ОНП).

4. Определение морфологической природы опухоли: гистологическое, цитологическое, ИГХ исследования.

5. РКТ придаточных пазух носа, основания черепа, головного мозга (при подозрении на интракраниальное распространение) с внутривенным контрастированием для определения распространенности опухолевого процесса, степени взаимоотношения с соседними анатомическими структурами, костной деструкции, выбора адекватной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению.

6. Для уточнения степени инвазии мягкотканых, интракраниальных, параселлярных структур, оценки опухолевых и воспалительных изменений показано МРТ.

7. Для оценки регионарного метастазирования показано УЗИ шеи, для выявления отдаленных метастазов рекомендуется выполнить УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

8. При подозрении на метастатическое поражение костей скелета рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию, при подозрении на диссеминированный процесс – ПЭТ-КТ (Рисунок 35).

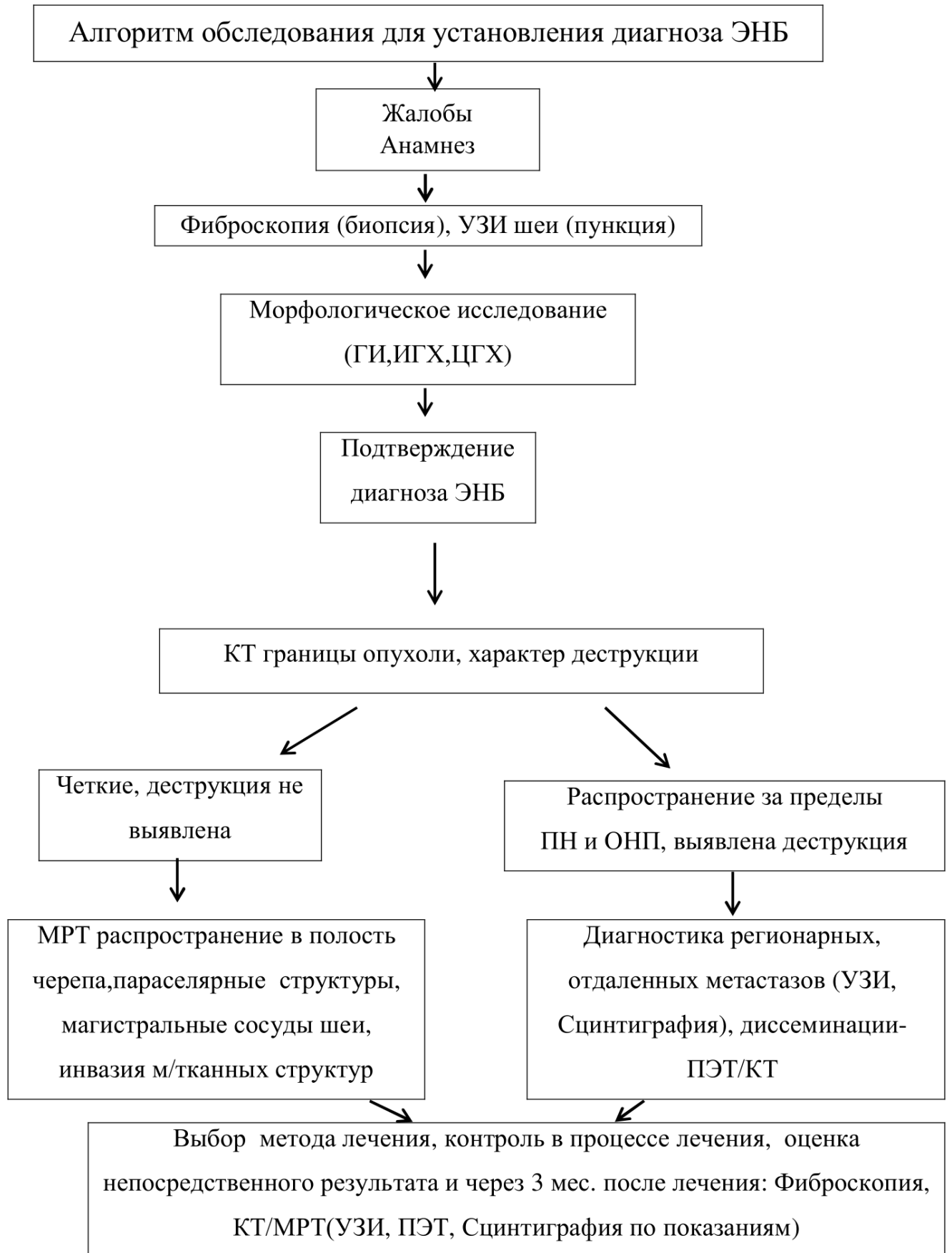


Рисунок 35 – Алгоритм обследования для установления диагноза ЭНБ

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ

В лечении ЭНБ применяется весь комплекс методов: хирургический, лучевой, химиотерапевтический самостоятельно или в комбинации в соответствии с распространенностью опухоли. Виды проведенного лечения представлены в диаграмме (Рисунок 36): хирургическое 7 – 6,1%, комбинированное 17 – 14,8%, комплексное 31 – 26,9%, химиолучевое 46 – 40,0%, лучевое 11 – 9,6%, химиотерапевтическое – 3 – 2,6% .

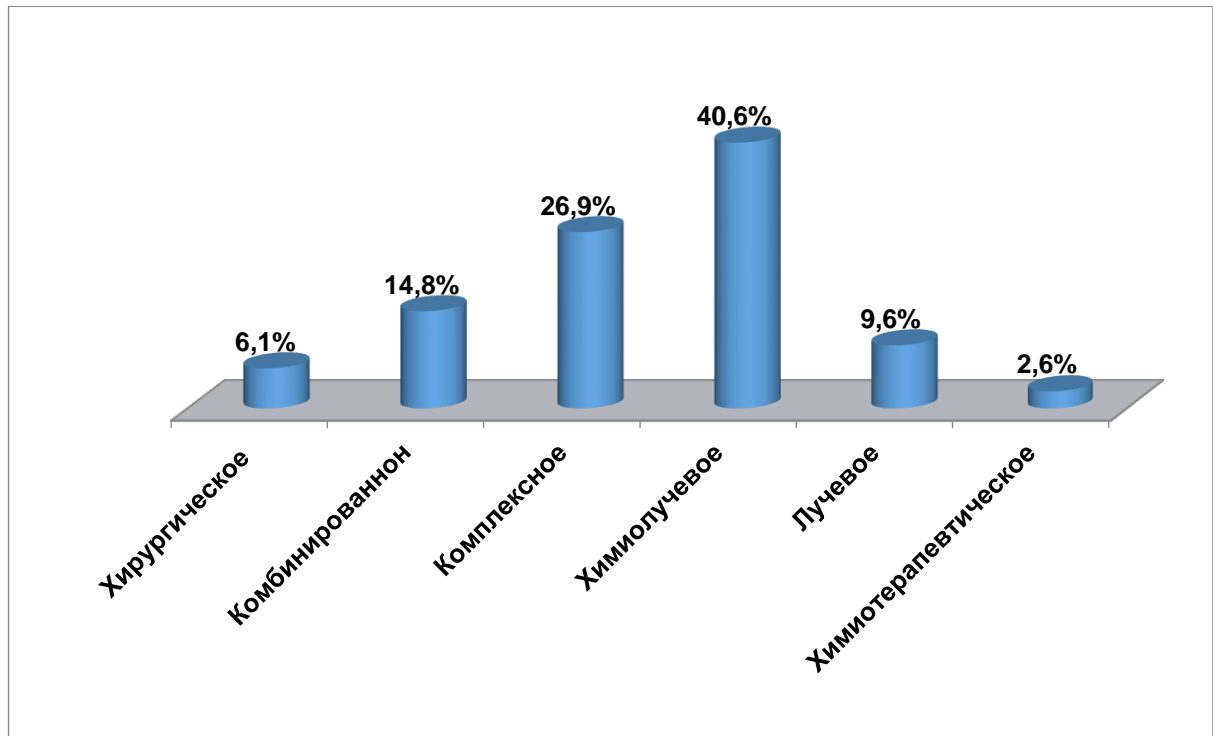


Рисунок 36 – Виды проводимого лечения

Выбор метода лечения определялся с учетом распространенности поражения (стадии), возраста, соматического состояния, сопутствующей патологии и согласия пациента.

До настоящего времени радикальное хирургическое вмешательство занимает ведущее место в комплексе методов лечения ЭНБ, постоянно совершенствуя оперативную технику, разрабатывая и применяя новые технологии. Наш опыт практической хирургии включает 55 операций первичных опухолей, 7 (12,7%) из которых выполнены как самостоятельный вариант, остальные 48 (87,3%) – в комбинации с лучевой и химиолучевой терапией. В процессе наблюдения диагностированы рецидивы у 9 пациентов, которым провели повторные операции. Характеристика проведенного лечения представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Методы хирургического лечения ЭНБ в самостоятельном и сочетанном вариантах в соответствии с полом, возрастом, стадией по Кадиш – Морита и TNM

Методы лечения	Пол	Возраст, лет (сред.)	Стадия Кадиш – Морита	T	N	M	Число пациентов	
	Ж/М						47,6	абс.
Хирургический	6/1	46,8/52 47,6+	A-1 B-3 C -3,0	T1-1 T2-3 T3 -3	– – –	– – –	7	12,7
Комбинированный	9/8	47,2/43,1 45,3+	A-1 B-9 C-6 D-1	T1-1 T2-7 T3-4/1** T4a-3 T4b-2	– – N1 – –	– – – – –	17	30,9
Комплексный	16/15	35/40 37,6+	A-2 B-4 C-20 D-5	T1-2 T2-2 T3-4/1** T4a-18/3** T4b-5/1**	– – N2c N1 N2a N2b N1	– – – – – –	31	56,4
Всего	31/24	47,6+	55	55	6	1	55	100,0

Примечание: О – операция. ЛТ – лучевая терапия. ХТ – химиотерапия; ** – пациенты с регионарными метастазами

5.1 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте получили 7 пациентов: 6 женщин и один мужчина, средний возраст 47,6 лет, с распространенностью процесса T1-1, T2-3, T3-3 (по Кадиш – Морита: A-1, B-3, C-3). Опухолевый процесс у пациентов локализовался в верхнем и среднем отделах полости носа на стороне поражения, отдавливая медиальную стенку верхнечелюстной пазухи в одном случае (1), распространялась в верхнечелюстную пазуху у 6, в клетки решетчатого лабиринта – у 6, на медиальную стенку орбиты – у 2, инвазировала ситовидную пластинку в одном (1) случае.

Принципы хирургических операций остаются в том же объеме, как и при других злокачественных опухолях полости носа и верхнечелюстной пазухи, однако имеют свои особенности при интракраниальном распространении. Типичной операцией для ранних стадий ЭНБ полости носа является вариант трансфасциального субкраниального доступа – боковая ринотомия, который позволяет выполнить удаление опухоли в полости носа с резекцией передней и медиальной стенок верхнечелюстной пазухи, резекцию клеток решетчатого лабиринта, передней стенки основной пазухи. Разрушение костных структур верхнечелюстной пазухи, решетчатой пазухи, носовых костей, твердого неба, скуловой кости, крыловидных отростков вызывает необходимость выполнения тотальной резекции верхней челюсти

соответственно стороне поражения. Вовлечение в процесс медиальной и нижнеглазничной стенок орбиты расширяет оперативное вмешательство до объема резекции указанных структур, но при условии отсутствия поражения тканей орбиты.

Изолированная резекция медиальной и латеральной стенок орбиты не требует дополнительных мероприятий по восстановлению при сохранности крыши орбиты, однако отсутствие нижнеглазничной стенки вызывает смещение глазного яблока с функциональными расстройствами зрения и косметическим дефектом. Нижнеглазничная стенка восстанавливается методом пластики перикраниальным апоневротическим лоскутом и/или височной мышцей, глазное яблоко фиксируется, нарушения зрения не происходит.

Инфильтрация орбитальных тканей является показанием к расширенной резекции верхней челюсти с экзентерацией орбиты. Для выполнения хирургических вмешательств используются различные модификации боковой ринотомии, обеспечивающей наиболее широкий подход к опухоли, в каждом случае руководствуясь ее местоположением, величиной и степенью распространения на соседние структуры.

Применяются доступы по Денкеру (Denker), Муру (Moure), Вебер – Фергюсону (Weber – Ferguson), Зимонту (Zimont) и др. Наиболее часто применяется разрез Вебера – Фергюсона и Мура с модификациями. Характеристика хирургического лечения в самостоятельном варианте представлена в таблице 18.

Объем резецированных тканей включал иссечение опухоли полости носа с резекцией верхней и средней носовых раковин, медиальной, передней стенок верхнечелюстной пазухи, резекцию клеток решетчатого лабиринта (2) с ситовидной пластинкой (1), медиальной стенки орбиты (2) с экзентерацией орбиты (1), краниофациальную резекцию (1).

Таблица 18 – Характеристика хирургического лечения в соответствии с распространенностью первичной опухоли (категория T), самостоятельный вариант хирургического лечения

Объем операции	Локализация первичной опухоли	Категория T			Число наблюдений n = 7
		T1	T2	T3	
Электрорезекция верхней челюсти внутривидеальным доступом по Денкеру	Полость носа		1	–	2
	Решетчатая пазуха	–	1	–	
Типичная электрорезекция верхней челюсти доступом по Веберу – Фергюссону	Полость носа	–	–	1	1
Электрорезекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты доступом по Муру	Полость носа	–	–	1	1
Электрорезекция верхней челюсти доступом по Муру	Полость носа	1	–	1	2
Краниофациальная резекция доступом по Зуттеру	Решетчатая пазуха	–	1	–	1
Всего		1	3	3	7

Для предоставления полноты картины хирургического лечения мы проанализировали все хирургические вмешательства, выполненные пациентам с первичным и рецидивным опухолевым процессом (Таблица 19). Операции по поводу первичной опухоли проведены 55 пациентам и 9 пациентам с рецидивами, реализовавшимися после хирургического (2), лучевого (1), комбинированного (3), комплексного (1) лечения и ХЛТ (2). Операции с резекцией решетчатой пластинки и удалением интракраниального компонента опухоли произведены 16 (25%) пациентам, 6 из них – трансназальным доступом. Резекция твердой мозговой оболочки выполнена у 10 (62,5%) человек. Электрорезекция верхней челюсти на соответствующей поражению стороне с экзентерацией орбиты выполнена у 7,8%, когда опухолевая инфильтрация захватывала ткани глазницы, распространяясь в ретробульбарное пространство. В случаях (12), когда ткани глазницы не были поражены, но имелась деструкция тонкой медиальной стенки и нижнеорбитальной стенки, в область резекции включались только эти зоны, сохраняя глаз. Реконструктивная методика нижнеглазничной стенки разработана и не вызывает сложностей.

Таблица 19 – Виды доступов и объем хирургических операций при лечении ЭНБ в составе комбинированного и комплексного лечения

Трансфациальный субкраниальный доступ	Вид и объем хирургического вмешательства	Кол-во	%
Боковая ринотомия	Удаление опухоли ПН + РЛ / РЛ + ПН с резекцией медиальной, передней стенок ГП	12/8 n = 20	31,3
	Удаление опухоли ПН + РЛ / РЛ + ПН + резекция верхней челюсти с резекцией нижнеглазничной и медиальной стенок орбиты	9(2)/3(1) n = 12	18,7
	Удаление опухоли ПН / РЛ+ тотальная резекция верхней челюсти	1 2 n = 3	4,7
	Удаление опухоли ПН / РЛ, расширенная резекция верхней челюсти (экзентерация орбиты, резекция крыловидного отростка)	4(2)/1 n = 5	7,8
Комбинированный краниофациальный доступ	Краниофациальная резекция опухолей с интракраниальным ростом, исходящих из ПН/РЛ	3/5 n = 8	12,6
Комбинированный кранионазальный доступ	Удаление опухоли ПН, РЛ-ов, ГП с интракраниальным ростом	1	3,1
	Удаление опухоли РЛ с распространением в переднюю черепную ямку	1 n = 2	
Передний субкраниальный доступ	Удаление опухоли РЛ с распространением в переднюю черепную ямку	n = 2	3,1
Трансназальный доступ	Удаление опухоли ПН	8(2)	18,7
	Удаление опухоли РЛ	4(1) n = 12	
Всего		64	100
<i>Примечание.</i> В скобках указаны пациенты, оперированные повторно по поводу рецидива			

Распространение процесса в сторону основания черепа чаще всего происходит путем разрушения решетчатой пластинки, однако интимное прилегание опухоли к решетчатой пластинке без признаков ее деструкции не является абсолютным показанием к резекции. Показанием к резекции ситовидной пластинки является ее частичное или полное разрушение. При подозрении на деструкцию, определяемую, по данным КТ и МРТ, вопрос о резекции решается на операции. При незначительном поражении твердой мозговой оболочки проводится ее резекция с последующим закрытием дефекта основания черепа васкуляризированным лоскутом с носовой перегородки, возможны другие варианты. Схема краниофациальной резекции представлена на рисунке 37.

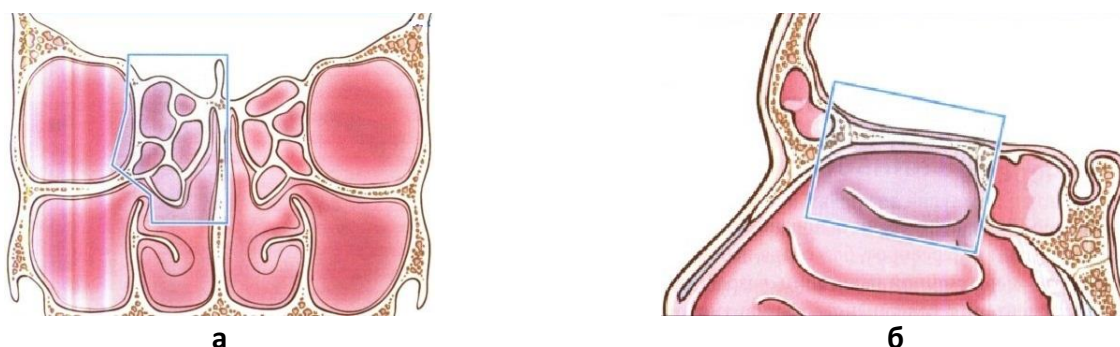


Рисунок 37 – Схема объема операции при (а) односторонней передней и (б) краниофациальной резекции [Архипова А. Х. и др., 2019]

Распространенный опухолевый процесс с интракраниальным ростом и поражением твердой мозговой оболочки является показанием к краниофациальной резекции – комбинированном оперативном вмешательстве с краниотомией. Представляем пример краниофациальной резекции пациента И., 54 лет, и/бол. 2003/21023. МРТ исследование представлено на рисунке 38.

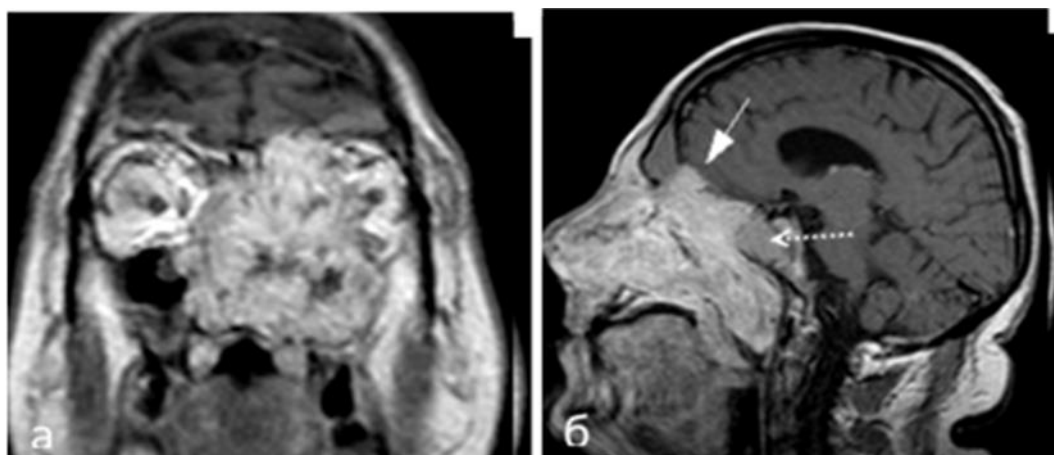


Рисунок 38 – Эстезионейробластома решетчатого лабиринта T4bN0M0. МРТ исследование без контрастного усиления в режиме T1 (а) фронтальная проекция, (б) сагитальная проекция

В опухолевый процесс вовлечены: полость носа, левая верхнечелюстная пазуха, левая и правая орбиты с деструкцией сетевидной пластинки решетчатой кости и распространением в переднюю черепную ямку (**б**) сагитальная проекция Опухоль полностью выполняет полость носа, носоглотку, передние отделы основной и лобной пазух, в обеих пазухах присутствует субстрат с МР-сигналом характерным для жидкости (пунктирная стрелка). Опухоль разрушает решетчатую кость, поражает твердую мозговую оболочку (обычная стрелка) без признаков вовлечения вещества мозга.

Операция начинается с выполнения транскраниального этапа. После выполнения кожного разреза с выкраиванием кожно-апоневротического лоскута с головы и перикраниального надкостничного лоскута (Рисунок 38 а, б, в), выполняется бифронтальная краниотомия, схематически представленная на рисунках и схемах 39, 40.

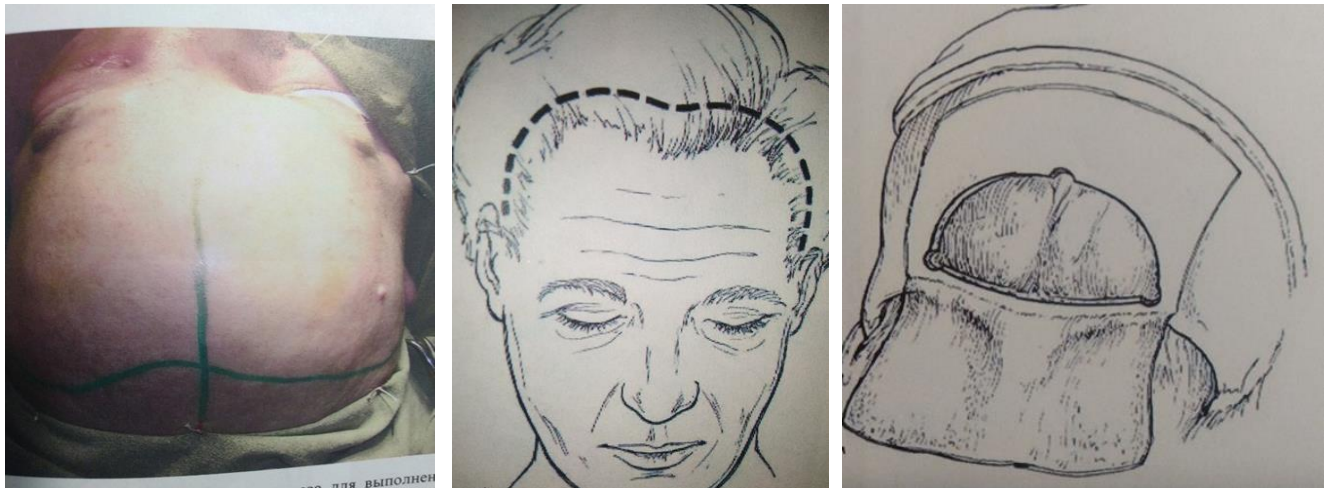
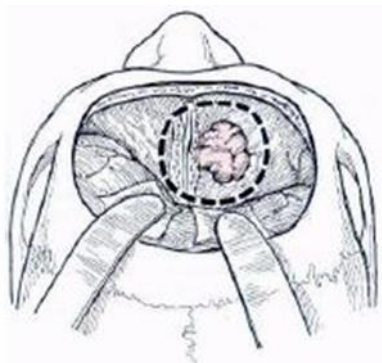
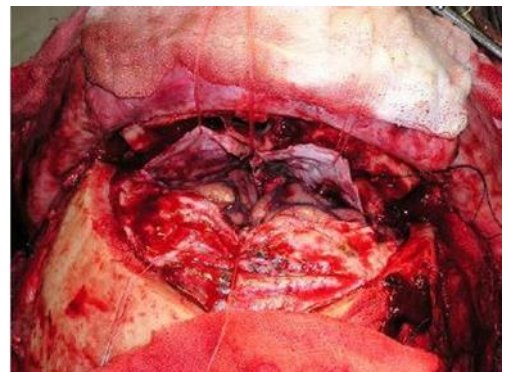
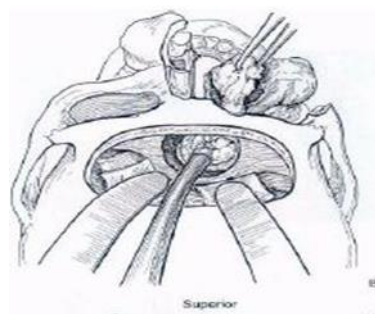
**а****б****в**

Рисунок 39 – Линии кожного разреза (**а**), схематическое изображение доступа (**б**); схема выкраивания перикраниального надкостничного лоскута (**в**)

**а****б**



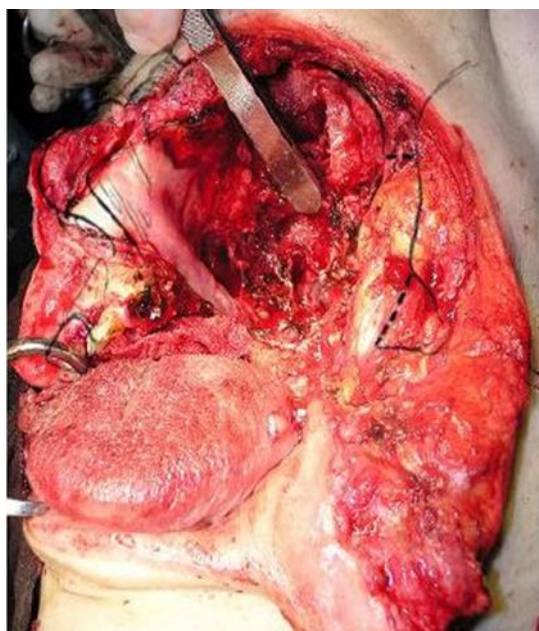
в



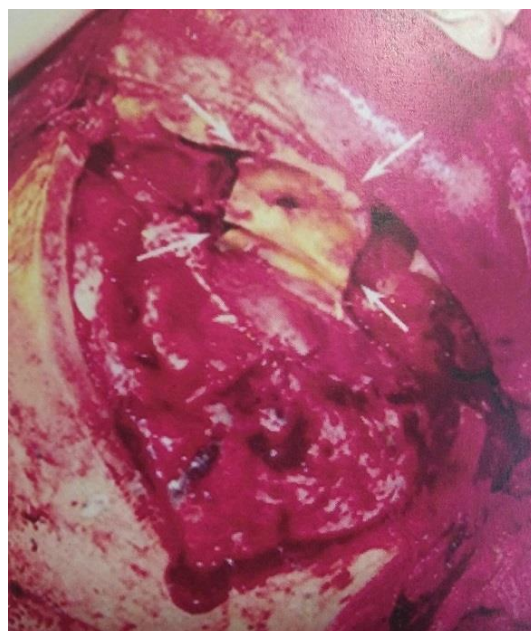
г

Рисунок 40 – Схематическое изображение этапа мобилизация твердой мозговой оболочки в области передней черепной ямки с обнажением зоны опухолевого поражения основания черепа (а). Выполнена резекция пораженного участка твердой мозговой оболочки (б). Дефект твердой мозговой оболочки замещен лоскутом височной фасции с восстановлением герметичности дурального мешка (в). Схематическое изображение транскраниального этапа удаления пораженных тканей (г)

Через краниотомное окно выполнена резекция пораженного отдела основания черепа, полость черепа сообщается с полостью носа. Стандартным трансфациальным доступом по Веберу – Фергюсону, произведено удаление пораженных тканей лицевого скелета (см. рисунок 39) с экзентерацией левой орбиты. Блок удаленных тканей включает левую верхнюю челюсть, медиальную, нижнюю, наружную стенки орбиты, решетчатую кость вместе с решетчатой пластинкой (Рисунок 41).



а



б

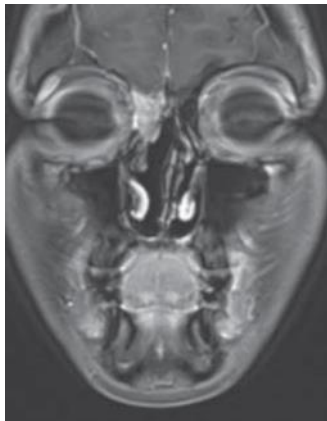
Рисунок 41 – Вид операционной раны после краниофациальной резекции в объеме левой верхней челюсти с экзентерацией левой орбиты, медиальной, нижней, наружной стенок орбиты, решетчатой кости с решетчатой пластинкой (а). Дефект основания черепа замещен расщепленным костным лоскутом (б)

Выполнена мобилизация левой височной мышцы, укрыт дефект в области наружного основания черепа. КТ контроль перемещенных лоскутов в области передней черепной ямки и лоскута височной мышцы. В последнее десятилетие получили развитие органосохраняющие методики оперативного вмешательства к опухолям полости носа путем малоинвазивного **трансназального эндоскопического доступа**, обеспечивающего радикальное удаление опухоли. Конструктивные особенности эндоскопов позволяют достаточно свободно манипулировать микроинструментами в зоне операции, обеспечивают мощное освещение операционного поля, увеличение анатомических структур до 20 раз. Перед операцией дополнительно проводится МРТ с контрастным усилением, КТ – ангиография с 3D реконструкцией, эндоскопическое исследование для оценки состояния границ опухоли, индивидуальных анатомических особенностей носовой полости. Предварительно проводится анемизация слизистой оболочки полости носа. Доступ к опухоли осуществляется посредством формирования трансназального коридора трансэтмоидальным или транскрибриформным подходом для возможности манипуляции в области передней черепной ямки и обонятельного гребня. При недостаточной ширины решетчатой пластинки производится дополнительное расширение операционной зоны за счет выполнения этmoidотомии с парциальной резекцией средней носовой раковины на стороне поражения. Границы трансназального коридора: латерально – средняя носовая раковина, сверху – решетчатая пластинка, снизу – твердое небо. При формировании комбинированного трансназального/трансэтмоидального коридора латеральной границей является ситовидная пластинка, а верхней границей – решетчатая ямка и решетчатая пластинка. Резекция опухоли проводится парциально с помощью отсоса – диссектора. Закрытие дефекта основания черепа выполняется фрагментом жировой клетчатки, субдурально – частью широкой фасции бедра. Трепанационное окно заполняется хрящом или кусочком кости перегородки носа. Экстракраниально укладывается гемостатическая губка. Все ткани фиксируются биологическим фибринтромбированным клеем. Подобная операция выполняется в плане комплексного химиолучевого лечения. Представлен пример трансназальной операции рецидива ЭНБ после комплексного лечения в стадии T4aN0M0 пациента Р., 16 лет, и/б 2011/1263 (Рисунки 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48).

Операция проводится под эндотрахеальным наркозом. Носовая ветвь крылонебной артерии коагулируется. С помощью интраназальной дрели сошник отсоединяется от сфеноидального роострума, клиновидная пазуха вскрывается, производится резекция сошника и проксимального, отдела перегородки носа. После рассечения этмоидо-сфеноидального комплекса, удаляется назальная часть опухоли. Открывается доступ через крышу решетчатого лабиринта и продырявленную пластинку к интракраниальной части опухоли.



Рисунок 42 – Эстезионеробластома. Эндоскопическая картина: деформация опухолью средней носовой раковины и решетчатого лабиринта



а



б

Рисунок 43 – МРТ рецидива ЭНБ: интраназальная (**а**), и интракраниальная (**б**) часть опухоли



Рисунок 44 – КТ рецидива ЭНБ пациентки Р. Интраназальная и интракраниальная часть опухоли

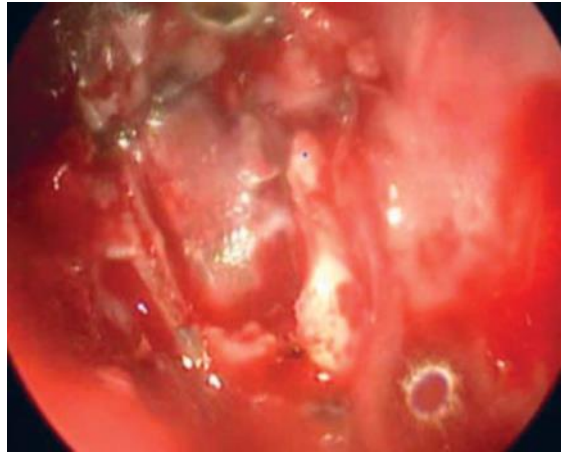


Рисунок 45 – Эстезионейробластома: хирургический этап выделения коридора в ситовидной пластинке

Обязательным этапом операции является резекция твердой мозговой оболочки в зоне прилегания опухоли из-за высокого риска ее поражения.

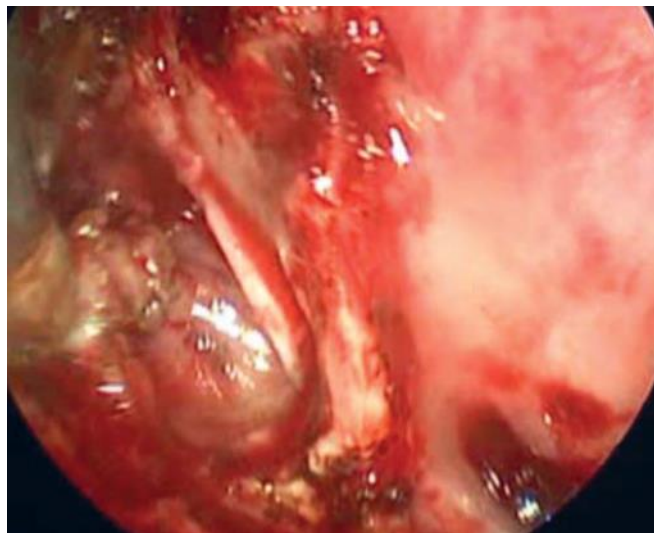


Рисунок 46 – Эстезионейробластома. Удаление внутричерепной части опухоли.

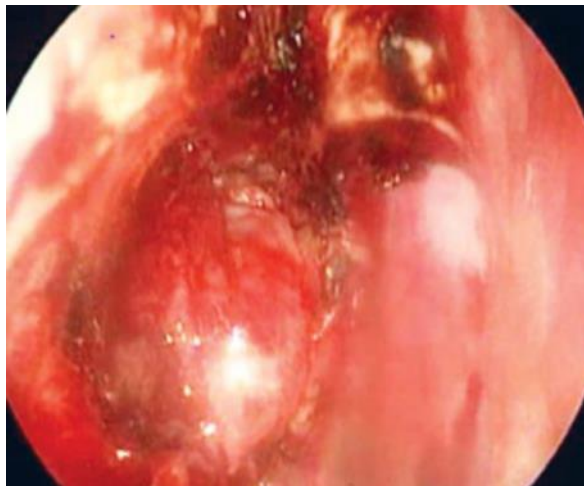


Рисунок 47 – Эстезионейробластома. Этап операции: закрыт дефект твердой мозговой оболочки лоскутом из широкой фасции бедра

Резецирована твердая мозговая оболочка в области прилегания опухоли. Интракраниальная часть опухоли удалена. По возможности желательно удаление опухоли одним блоком. Операция заканчивается заготовкой пластического материала и восстановлением дефекта основания черепа. Формируется многокомпонентный лоскут, включающий широкую фасцию бедра пациента, помещенную в окно дефекта интра- и экстрадурально.

Жировая ткань стабилизирует лоскут, все слои которого пропитываются фибринотромбиновым клеем. Такой подход к пластическому этапу операции создает условия для первичного заживления раны. Целесообразно использовать дополнительный (третий) слой – васкуляризованный лоскут носовой перегородки. В полость носа устанавливается гемостатический тампон для механического удержания пластического материала и профилактики кровотечения. Послеоперационный период протекает под регулярным эндоскопическим контролем с санацией операционной полости, назначается диета и ограничение физической активности, контролируется функция носового дыхания.

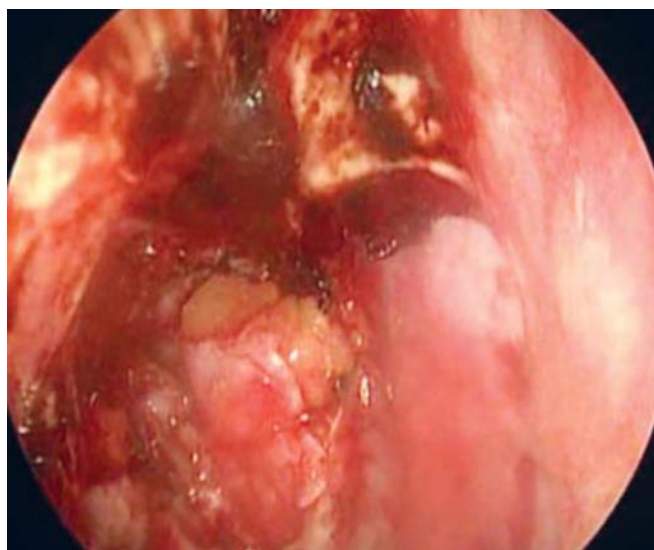


Рисунок 48 – Эстезионеробластома. Этап пластики: жировой лоскут помещен в рану

Методом **трансназальной эндоскопической операции** прооперировано 18,7% пациентов (8 человек: с T2 (2), T3 (2), T4a (2), T4b (2) и 4 – с рецидивом ЭНБ после лечения: комплексного T4aN0M0, комбинированного T2N0M0, хирургического T2N0M0, лучевого T3N0M0. В одном случае T4aN0M0 с абсцедированием мягких тканей левой щеки удалось выполнить эндоназальную часть операции, далее лечение продолжено консервативно (ХЛТ). У пациента с T4bN0M0 краниотомия сочеталась с трансназальным эндоскопическим удалением опухоли. 5 пациентам эндоскопическая операция выполнялась в плане комплексного лечения: двум – на первом этапе, 3 – после ХЛТ. В плане комбинированного лечения эндоскопическая операция проведена на первом этапе у пациентов с процессом T2 и T3 и лучевой терапией через

3–8 нед., на втором этапе – на остаточную опухоль в области основной пазухи у пациента с процессом T2. В процессе операции в одном случае был обнаружен дефект твердой мозговой оболочки 0,5 см, закрытый перемещенным васкуляризированным лоскутом с носовой перегородки. Осложнений в послеоперационном периоде не отмечено ни у одного пациента.

5.2 Комбинированное лечение

Комбинированное лечение получили 14,8% (17 из 115) пациентов: 9 женщин и 8 мужчин, средний возраст которых составил 45,3 + лет. Распространенность первичной опухоли соответствовала: T1 – 1, T2 – 7, T3 – 4, T4a – 3, T4b – 2. Регионарные метастазы в подчелюстной области были у пациента с локализацией первичной опухоли в полости носа в стадии T3 (таблица 1). Лечение проведено по схеме: ЛТ + О – у 7 (41,2%), О + ЛТ – у 8 (47,0%), ХТ + О и О + ХТ – у 2 (11,8%) 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, пять дней в неделю, СОД – 34–50 Гр, в среднем 41,6 Гр+ для 5 из 7 пациентов. Двум пациентам предоперационная лучевая терапия на первичную опухоль проведена в полной радикальной СОД 64–70 Гр. Опухолевый процесс распространенностью T2 занимал полость носа, верхнечелюстную и решетчатую пазухи (3), с распространением на медиальную стенку орбиты – T3 (1), с выходом в мягкие ткани верхней челюсти с деструкцией стенок ГП и альвеолярного отростка верхней челюсти – T4a (1), с интракраниальным ростом опухоли – T4b (1). Лучевое лечение при распространенности T2 проводилось с двух встречных полей, при T4 – с трех полей (двух встречных и переднего поля) с блоками на глаза при включении орбит в зону облучения. Лучевое лечение регионарных метастазов проводилось с двух сторон шеи в СОД 50 Гр пациенту с T3N1M0 и профилактическое облучение лимфоузлов шеи проведено пациенту с интракраниальным распространением опухоли, (T4bN0M0) в СОД 50 Гр. Показанием к операции являлся эффект регрессии опухоли менее 50% и остаточная опухоль после радикальной дозы лучевой терапии (2). Операция проводилась через 3,7–6,5 нед., в среднем через 4,8+ нед., в одном случае пациенту с интракраниальным ростом опухоли – через 14 недель после стихания местных и общей лучевых реакций. Комбинированное лечение с ХТ на 1 этапе включало курс ХТ по схеме ТАР и операцию через 6 недель пациенту с процессом T4bN0M0 в объеме краниоорбитофациальной резекции с удалением левой верхней челюсти, решетчатого лабиринта, экзентерацией глазницы, бифронтальной краниотомией с резекцией костей основания черепа в области передней черепной ямки (1). Опухоль из РЛ распространялась на обонятельные луковицы с двух сторон, криста гали, твердую мозговую

оболочку. Пластика дефекта основания черепа осуществлена внутренней кортикальной пластинкой лобной кости, перикраниальным надкостничным лоскутом. Дефект мягких тканей закрыт мобилизованной височной мышцей и фасцио-цервико-пекторальным кожно-фасциальным лоскутом (операция в диссертации А.М. Мудунова) У нас я взяла в описание хирургических операций. В результате предоперационной лучевой терапии частичная регрессия явилась обоснованием уменьшения объема удаляемых тканей в сравнении с планируемым по данным долечебного обследования у части пациентов (4) – 57,1%.

Хирургический этап в комбинированном лечении с предоперационной ЛТ осуществлялся боковой ринотомией с подходом по Муру или Веберу –Фергюсону. Типичная электрорезекция верхней челюсти и клеток РЛ без удаления ранее вовлеченной в процесс медиальной стенки орбиты (1), электрорезекция передней и медиальной стенок ГП, резекция клеток РЛ без удаления регрессированной опухоли в полости носа (1), иссечение опухоли полости носа, резекция передней, медиальной стенок ГП и частично нижнеглазничной стенки орбиты, без вскрытия ранее вовлеченной основной пазухи (1), расширенная электрорезекция верхней челюсти с резекцией скуловой кости, медиальной стенки орбиты, удаление остаточной опухоли из крылонебной ямки с предварительной перевязкой правой НСА (1), удаление наружной стенки полости носа с носовыми раковинами, полипами, передней стенкой ГП и опухолью в клетках РЛ с фрагментом решетчатой кости (1), резекция носовых раковин, носовой кости, медиальной стенки ГП, РЛ с опухолью, резекция ситовидной пластинки, твердая мозговая оболочка оказалась интактной, ранее определялась её инфильтрация (1).

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. Опухолевый процесс распространенностью Т2 занимал полость носа, верхнечелюстную и решетчатую пазухи (1), полость носа и решетчатую пазуху (2), с распространением на нижнюю стенку ГП и альвеолярный отросток верхней челюсти – Т3 (1), на нижнеглазничную стенку орбиты – Т3 (1), на область решетчатой пластинки –Т3 (1), опухолевый процесс в РП с распространением на ситовидную пластинку, ГП, основную пазуху – Т4а (1) и в переднюю черепную ямку – Т4b (1). Объем проведенных на 1-м этапе операций включал: при Т2 – тотальную электрорезекцию верхней челюсти, удаление опухоли полости носа с носовыми раковинами (1), эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли с клетками решетчатого лабиринта, задним отделом средней носовой раковины и содержимым основной пазухи под видеоконтролем (1), полисинусотомию по Муру (1). Объем операций при Т3 включал: электрорезекцию верхней челюсти с оставлением непораженных задней и нижнеглазничной стенок ГП, иссечение опухоли полости носа с носовыми раковинами, кюретаж клеток РЛ и основной пазухи (1), эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли полости носа и слизистой

оболочки обеих верхнечелюстных пазух (1), боковую ринотомию по Муру, резекцию средней носовой раковины, клеток РЛ, части ситовидной пластинки с опухолью, твердая мозговая оболочка укрыта гемостатической губкой (1). Объем операций при Т4 включал: электрорезекцию верхней челюсти, резекцию решетчатой кости с опухолью в клетках РЛ, ситовидная пластинка визуально была интактна и не удалялась (1), эндоскопическую эндоназальную двустороннюю этмоидотомию (1). Комбинированное лечение с операцией на 1 этапе и полихимиотерапией на 2 –м по схеме АСОР+Pt проведена пациенту с Т2 опухолью в полости носа и верхнечелюстной пазухе подходом по Денкеру.

Среди оперированных на 1 этапе пациентов в 4 случаях операция носила нерадикальный характер в связи с необходимостью хирургического вмешательства по причине острого обильного носового кровотечения (2) и отсутствия уточненного морфологического диагноза ЭНБ (2). Условия для послеоперационного лучевого воздействия были продиктованы характером и объемом проведенных операций.

Послеоперационный курс ЛТ проведен 8 пациентам с распространенностью первичной опухоли Т2 – 3, Т3 – 3, Т4а – 2 с локализацией опухоли в решетчатом лабиринте у 5 и в полости носа у 3 человек. Облучение осуществлялось традиционным фракционированием дозы РОД 2 Гр в день до СОД 25–67 Гр, в среднем 47,5 Гр через 3–8 нед., в среднем через 5,2 нед. после выполненной на первом этапе операции. ЛТ в полной радикальной СОД 60 Гр проведена пациенту с Т3 процессом с 3 полей, пациенту с Т2 процессом после нерадикальной операции проведена конформная лучевая терапия на первичную опухоль СОД 67 Гр и лимфоузлы шеи на стороне поражения 40 Гр с 3 полей РОД 2,4 Гр, 5 фракций на аппарате «Тиратрон» с топометрической подготовкой на КТ томографе с использованием рентгеноконтрастных меток и дозиметрического планирования. Пациенту с Т4а поражением РЛ, ГП и распространением на ситовидную пластину ЛТ осуществлялась с 3 полей в СОД 60 Гр в течение 2,5 мес. Пациенту с поражением полости носа в стадии Т3 после нерадикальной операции эндоназального удаления опухоли ПН и эндоскопической операции на обеих верхнечелюстных пазухах ЛТ (источник – фотоны, энергия излучения 6МЭВ) проводилась на полость носа и решетчатую пазуху в СОД 40 Гр в течение 2 мес). Послеоперационная ЛТ в СОД 38 Гр на первичную опухоль и регионарные лимфоузлы шеи с двух сторон (аппарат Clinoc 6EX, направленное облучение 1–5, 3D, IMRT, подготовка КТ) осуществлена пациенту после операции удаления опухоли решетчатого лабиринта с резекцией ситовидной пластинки. Таким образом, послеоперационная ЛТ проводилась с учетом операционных данных, корректирующих данные дооперационного обследования. Профилактический курс ЛТ на шейно-надключичные зоны получили 2 пациента.

Комбинацию ХТ с дооперационным и послеоперационным облучением получили двое: пациент с поражением Т2 после нерадикальной операции в объеме удаления

новообразования ПН и левой верхнечелюстной пазухи доступом по Денкеру и пациент с T4b, которому курс ХТ проведен на первом этапе комбинированного лечения. В первом случае ХТ после операции проведена через 3 нед. по схеме АСОР + Pt, во втором – по схеме «ТАР» на первом этапе с последующей через 6,5 нед. операцией в объеме краниофациальной резекции с удалением клеток РЛ, левой верхней челюсти с экзентерацией глазницы, бифронтальной краниотомией.

5.3 Комплексное лечение

Комплексное лечение заключалось в комбинации всех трех методов лечения (ХТ, ЛТ, операция) в различном сочетании. Комплексное лечение получили 26,9% (31 из 115) пациентов, из них 16 женщин в возрасте от 10 до 65 лет, в среднем 35+ лет и 15 мужчин возрасте от 6 до 80 лет, в среднем 40+ лет. Распространенность первичной опухоли была T1 – 2 (6,4%), T2 – 2 (6,4%), T3 – 4 (13,0%), T4a – 18 (58,1%), T4b – 5 (16,1%), регионарные метастазы имели 5 пациентов (16,1%): N1 – 2, N2a – 1, N2b – 1, N2c – 1, в соответствии со степенью Кадиш – Морита: А – 2, В – 4, С – 20, D – 5. Первичная опухоль в полости носа локализовалась у 18, в решетчатой пазухе – у 13 пациентов. В опухолевый процесс орбита была вовлечена в 48,4% (15 из 31), основная пазуха – в 35,5% (11 из 31), лобная пазуха – в 13,0% (4 из 31), подвисочная и крылонебная ямка – в 3,2% (1 из 31), передняя черепная ямка – в 32,2% (10 из 31). Показанием к комплексному лечению пациентов с процессом T1 и T2 были нерадикальные операции, выполненные по месту жительства (4).

Комплексное лечение с химиолучевой терапией на 1-м этапе проведено 58% (18 из 31) пациентам. Задачей комплексного лечения является стабилизация агрессивного опухолевого прогресса, регрессия опухоли и метастазов, позволяющая завершить лечение радикальной операцией. Лечение в этой группе заключалось в сочетании ХТ с ЛТ в различных вариантах, соответствующих поставленным задачам. В системной химиотерапии наиболее эффективными препаратами для ЭНБ являются: цисплатин, адриамицин, доксорубицин, винкристин, циклофосфан, карбоплатин, этопозид, ифосфамид, циклофосфамид

Химиолучевое лечение у двух пациентов проведено в режиме индукционной терапии в одном случае 5 фторурацилом 250 мг в/в, 3 раза в неделю до СД 3000 мг, в другом – цисплатином 20 мг/м², в/в, каждые 5 дней до СД 200 мг в период всего курса ЛТ. Лечение у 16 пациентов начиналось с неoadъювантной химиотерапии, включающей 1-2 курса терапии по схеме CAP (4), 1–5 курсов по схеме АСОР+Pt (8), 2 курса EP (1), 4 курса DVCEP (1), 5 курсов PVCK (1), 7 курсов DVCK (1). Срок между курсами был в основном 2–3 недели. Этап ЛТ начинался без перерыва (4), через 5 дней (3), через 3 недели (3), через 4 недели (5) и продолжился у 6 пациентов с последующей последовательной ХЛТ без перерыва по схеме CAP, АСОР (3), VCK, EP в размере 1–3 курсов с интервалами между курсами 21 день.

Лучевая терапия осуществлялась методом дистанционной гамма-терапии, фотонной терапией (5) в соответствии с размерами поражения с 2-3 полей (двух боковых и одного переднего). Размеры и расположение полей менялись соответственно характера распространения опухоли. В 9 случаях в опухолевый процесс была вовлечена орбита, и глазное яблоко экранировалось свинцовыми блоками, в одном случае – с двух сторон. Режим лечения заключался в 5-дневном облучении разовой дозой 2–2,4 Гр до СОД 40 – 66 Гр, в среднем 47,8 Гр+. Двум пациентам ЛТ проводилась в расщепленном режиме. Метастазы в регионарных лимфатических узлах (2) облучались с переднего и заднего полей до СОД 45,6–52 Гр, профилактическое облучение проведено одному пациенту в СОД 50 Гр.

Этап ХЛТ характеризовался отсутствием эффекта (2), стабилизацией (2), регрессией менее 50% (9), остаточной опухолью (5), отсутствием эффекта со стороны метастатических узлов (1), что определило показания для следующего этапа лечения – операции. **Хирургическое вмешательство** выполнялось в сроки от 2 до 8 недель, в среднем через 4,5+ нед., одному пациенту – через 16,5 недель в связи с отсроченным эффектом ХЛТ. Боковая ринотомия с подходом по Веберу выполнена 9, подходом по Муру – 3, краниофациальная блоковая резекция – 2, эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли 4 пациентам. Объем резецируемых тканей соответствовал запланированному на основании произведенных непосредственно перед операцией КТ и МРТ исследований. Оперативное вмешательство носило в основном расширенный характер и включало: иссечение опухоли полости носа на стороне поражения у 6 пациентов с резекцией носовой кости (1), верхней и средней носовых раковин (5), носовой перегородки (3). Резекция верхней челюсти у 8 пациентов включала резекцию передней стенки ГП (4), медиальной стенки ГП (6), медиальной стенки орбиты (2), всех стенок ГП (2) с пластикой нижнеглазничной стенки (2), экзентерацию орбиты (1), основной пазухи (2), крыловидного отростка основной кости (1), части твердого неба с альвеолярным отростком с пораженной стороны (1). Резекция клеток решетчатого лабиринта произведена 11 пациентам. Объем эндоназальных операций включал удаление опухоли полости носа (2), полости носа, ГП, клеток решетчатого лабиринта (1), пластика дефекта твердой мозговой оболочки лоскутом с носовой перегородки (1), удаление остаточной опухоли передней черепной ямки и обонятельной щели с пластикой дефекта твердой мозговой оболочки трехслойным лоскутом: жировая ткань, широкая фасция бедра, средняя носовая раковина (1). По поводу регионарных метастазов T4aN2bM0 одновременно с первичной опухолью выполнена типичная операция Крайля слева (1), условно радикальная, так как морфологическое исследование показало, что в 17 из 18 удаленных лимфоузлов найдены метастазы рака с тотальным вытеснением элементов лимфоузла, прорастанием капсулы и выходом в окружающую жировую ткань. Двум пациентам проведена послеоперационная

поддерживающая ХТ: одному 2 курса АСОР+ Pt с интервалом между курсами 21 день, второму – после эндоназальной операции – 2 курса ХТ второй линии: Е 50 мг/м² с 1-го по 21-й день с интервалом 28 дней.

Комплексное лечение с операцией на 1-м этапе

Комплексное лечение с операцией на 1-м этапе проведено 42,0% (13 из 31) пациентам. В двух случаях объем операции заключался в конхэктомии и резекции средней носовой раковины, септопластики с морфологическим исследованием удаленных тканей, в которых обнаружены разрастания ЭНБ. Процессы, вышедшие за пределы полости носа, были у 84,6% (11 из 13), у 46,1% была вовлечена орбита, у 30,7%; – основная пазуха, у 46,1% – передняя черепная ямка.

Боковая ринотомия с подходом по Веберу выполнена 3, подходом по Муру – 6, краниофациальная блоковая резекция – 3, эндоскопическая эндоназальная резекция – 1. Оперативное вмешательство включало: иссечение опухоли полости носа на стороне поражения у 4 пациентов с резекцией носовой кости (1), верхней и средней носовых раковин (4), носовой перегородки (1). Резекция клеток решетчатого лабиринта произведена 5 пациентам, гайморотомия (3), этмоидотомия – нерадикальная операция с оставлением части опухоли (1), полисинусотомия (1 – нерадикальная операция), резекция передней стенки ГП (3), медиальной стенки ГП (5), медиальной стенки орбиты (2) с инфильтрацией орбитальных тканей (1), ситовидной пластинки (1), кюретаж основной пазухи (2). Краниофациальная резекция: бифронтальная краниотомия с мобилизацией интракраниального компонента опухоли и трансфациальный этап с электрорезекцией обеих верхних челюстей, резекцией решетчатых пазух, петушиного гребешка, блоковое удаление опухоли, пластика, эндопротез в полость рта (1 – операция условно радикальная), бифронтальная краниотомия с мобилизацией интракраниального компонента опухоли, пластика дефекта основания черепа и эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли основания черепа (1 – нерадикальная операция – остаточная опухоль в ячейках решетчатой кости), краниофациальная резекция: бифронтальная краниотомия с мобилизацией интракраниального компонента опухоли под УЗИ навигацией, пластика дефекта основания черепа лоскутом жировой клетчатки из передней брюшной стенки, перемещенным надкостничным лоскутом и трансфациальный этап с подходом по Муру и удалением опухоли полости носа, решетчатого лабиринта (1). Эндоназальная резекция средней носовой раковины с биопсией опухоли, септопластика (1 – нерадикальная операция). Нерадикальная операция выполнена у 6 пациентов, условно радикальная – у одного, что составило 53,8% (7 из 13). Значительная распространенность опухолевого процесса (84,6%) и нерадикальный характер операций в 53,8% случаев явились показанием к дополнительному **послеоперационному химиолучевому лечению**. Химиолучевое лечение у одного пациента проведено в режиме индукционной терапии 5 фторурацилом 250 мг в/в, 3 раза в неделю до СД 3000 мг. 8 пациентов

получили ХТ по схеме ACOP + Pt в режиме 1 курса (1), двух (3), трех (4), двое – по схеме DVCK (5 и 8 курсов), один – по схеме VACP – 2 курса, один – по схеме CAP (2 курса). Консервативное лечение начинали через 3 дня – 6 нед., в среднем через 2,5+ нед. Интервалы между курсами ХТ в основном были в пределах 21 дня. ЛТ проводилась в сочетании с ХТ в режиме одновременной (7) и последовательной (6) терапии.

Лучевое лечение после окончания курсов ХТ начиналось через 3–4 недели. Лучевая терапия осуществлялась методом дистанционной гамма-терапии (10), фотонной терапией в плане 3D, IMRT, КТ подготовкой (3) в соответствии с размерами поражения с двух боковых полей. Размеры и расположение полей менялись соответственно характера распространения опухоли и выполненной операции (объема удаленных тканей). В 6 случаях в опухолевый процесс была вовлечена орбита, и глазное яблоко экранировалось свинцовыми блоками, в одном случае – с двух сторон. Режим лечения заключался в 5-дневном облучении разовой дозой 2-2,4 Гр до СОД 38–70 Гр, в среднем 57,8 Гр+. Трём пациентам ЛТ проводилась в расщепленном режиме. Метастазы в регионарных лимфатических узлах (3) облучались с переднего и заднего полей до СОД 50–70 Гр, в среднем 54,3 Гр+, профилактическое облучение шеи проведено 4 пациентам в СОД 60–70 Гр.

Консервативная терапия

Показаниями для консервативного лечения являлись: распространенный опухолевый процесс, высокая степень злокачественности с агрессивным клиническим течением, наличие противопоказаний к хирургическому лечению и отказ от операции. Структура методов консервативного лечения представлена в таблице 20.

5.4 Лучевая терапия

Лучевое лечение проводилось на аппарате «АГАТ-Р», «РОКУС-М» или тормозным излучением высоких энергий на линейном ускорителе электронов «Filips» с энергией излучения 6 МЭВ, 18 МЭВ, 20 МЭВ. В ряде случаев применялось сочетанное лучевое лечение с использованием внутрисполостной ЛТ на аппарате «Селектрон». Лечение проводилось по радикальной программе на первичную опухоль и шейно-надключичные зоны с включением средостения с двух или трех полей в соответствии с размерами поражения. В зависимости от размеров и локализации опухоли в зону лучевого воздействия включали полость носа, решетчатый лабиринт, верхнечелюстную пазуху с соответствующей стороны.

Границы облучения расширялись при распространении опухоли в глазницу, носоглотку, основную и лобную пазухи, крылонёбную, подвисочную ямки, мягкие ткани верхней челюсти, на другую половину лицевого черепа. При выявлении деструкции большого крыла основной кости или других отделов основания черепа последние также включались в зону облучения.

Таблица 20 – Методы консервативного лечения в соответствии с полом, возрастом, распространенностью TNM и стадиями Кадиш – Морита

Методы лечения	Пол М/Ж	Возраст средний	Стадии Кадиш – Морита	Категории TNM			Число пациентов	
				T	N	M	абс.	%
ХЛТ	16/30	32,0 + 29,6/34,4	B-4 C-24 D-18	T2-2 T3-5/1** T3-1**/1*** T4a-18/5** T4b-18/9** T4b-2**/2***	N3 N2-4 N3-1 N1-3 N2-4 N3-2 N2-1 N3-1	M1 M1 M1	4 24 18	8,7 52,2 39,1
Всего				46	18	3	46	76,7
ЛТ	6/5	44,4+ 33,2/41,0	B-1 C-7 D-3	T2-2/1*** T3-2 T4b-1** T4a-3 T4b-1** T4b-2	– – N3 – N2b –	M1 – – – – –	1 7 3	9,0 63,7 27,3
				11	2	1	11	18,3
ХТ	1/2	42,0+ 42/34–50	C-2, D-1	N4b T4b N4a	– N2b N3	– – M1	2 1 3	5,0
Всего	23/36	38,9+	60	3	22	5	60	100,0

Примечание. ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; ** – пациенты с регионарными метастазами; *** – пациенты с отдаленными метастазами

Методика лечения заключалась в использовании дистанционной гамма-терапии (ДГТ) в статическом режиме расщепленным курсом традиционным фракционированием дозы с 2-недельным перерывом между курсами разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр в день до суммарной очаговой дозы (СОД) 66–88 Гр. Применялся также метод традиционного фракционирования РОД 2 Гр без расщепления дозы до СОД 52–70 Гр. В зависимости от задач лучевой терапии и ее переносимости применяли различные режимы фракционирования и ритмы облучения. С целью выбора адекватного объема облучаемых нормальных пограничных тканей и величин СОД применялось планирование лучевой терапии с использованием 3D планирующей системы. Конформный вариант лучевой терапии с поэтапным топометрическим контролем и коррекцией программы лечения в процессе облучения использовался для повышения эффективности лечения.

Лучевая терапия в самостоятельном варианте проведена 11 пациентам: 10 – с локализацией первичной опухоли в полости носа в стадии T2N0M1-1, T2N0M0 (1), T3N0M0 (2),

T4aN0M0 (3), T4bN0M0 (2), T4bN3M0 (1) и в решетчатой пазухе в стадии T4bN2bM0 (1). Сочетанное поражение имело место у всех 11 пациентов: у 5 в опухолевый процесс была вовлечена носоглотка, у 4 – орбита, у 4 – верхнечелюстная пазуха с мягкими тканями верхней челюсти (1), у 2 – основная пазуха, причем в 2 случаях поражение полости носа и решетчатой пазухи было двусторонним. У одного пациента было диагностировано поражение крылонебной ямки, турецкого седла с распространением в среднюю черепную ямку. Таким образом, у 8 пациентов процесс был неоперабельным: по распространенности первичной опухоли (8) и регионарным метастазам у 2 из них, в связи с отдаленными метастазами в одном случае. Двое пациентов отказались от операции, предложенной в плане комбинированного лечения.

Лучевая терапия традиционным методом (РОД 2 Гр 5 дней в неделю до СОД 70 Гр) с двух височно-околоушных полей (справа и слева) размером 8×9 см на первичную опухоль и шейно-надключичную область тангенциально спереди полем 8×12 см с двух сторон до СОД 50–70 Гр проведена 2 пациентам, до СОД 64 Гр – 2, фракционированием облучения дважды в день через 5 час, РОД 1,2 Гр до СОД 50 Гр с двух полей размером 6×10 см – одному пациенту. Сочетанная лучевая терапия проведена 2 пациентам (с распространением в среднюю черепную ямку (1) и в решетчатую пазуху, носоглотку, орбиту, лобную пазуху (1). Облучение проводилось с 3 полей обычным фракционированием разовой дозы 2,1 Гр до СОД 70 Гр, через 2 мес. – внутриволостное облучение разовой очаговой дозой 6,6 Гр 3 раза в неделю до СОД 33Гр; шейно-надключичная область, включая передне-верхнее средостение, облучалась с одного переднего поля размером 22×16–18 см. Лучевая терапия расщепленным курсом традиционным фракционированием дозы с 3-недельным перерывом между курсами проводилась 3 пациентам на первичную опухоль с 3 полей до СОД 51 Гр, 63 Гр, 74 Гр и шейно-надключичную область с одного переднего поля до СОД 42–50–54 Гр.

5.5 Химиотерапия

Химиотерапия применяется в лечении распространенных форм ЭНБ в программе консервативного химиолучевого лечения, а также в адъювантном режиме как фактор, сдерживающий агрессивный опухолевый рост, замедляющий течение болезни. Лечебный процесс включает проведение ее курсов в сочетании с ЛТ последовательно или одновременно на дооперационном этапе, особенно в случае значительного местного распространения, 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, назначается адъювантная ХТ. Химиотерапия в комплексном консервативном лечении играет важную роль и дает возможность у определенной группы пациентов получить радикальный эффект, т.е. полную

регрессию опухоли. Химиотерапия проводится в максимальных режимах и дозах, наиболее эффективно используемые препараты: цисплатин, адриамицин, доксорубицин, ифосфамид, этопозид, винкристин, циклофосфамид. Лекарственное лечение проводится по строго индивидуальной программе для каждого пациента с учетом особенностей опухолевого процесса, возраста, наличия хронических сопутствующих заболеваний. При эстезионейробластоме обычно назначается от 1-2-3 до 8 курсов с учетом этапов планируемого комплекса лечения с последующей возможной коррекцией в зависимости от эффективности и переносимости терапии. Адъювантная химиотерапия обычно продолжается 4–6 месяцев, в некоторых случаях может длиться до одного–двух лет. Самостоятельно химиотерапия может использоваться только как паллиативное лечение с целью торможения роста и метастазирования опухоли, сдерживания прогрессирования заболевания. В комплексе симптоматического лечения химиотерапия способна уменьшить выраженность болевых, воспалительных и других патологических симптомов и улучшить качество жизни. Распределение пациентов, получивших ХТ в соответствии с методами лечения, представлено в таблице 21.

Таблица 21 – Распределение пациентов, получивших ХТ в соответствии с методами лечения

Вид химиотерапии	Методы лечения				Пациенты	
	КБ	КМ	ХЛТ	ПХТ	абс.	%
Полихимиотерапия	2	31	46	3	82	100,0
Поддерживающая	–	2	4	–	6	
%	2,4	37,8	56,1	3,7		100,0

Примечание. КБ – комбинированный, КМ – комплексный. ХЛТ – химиолучевая терапия, ПХТ – паллиативная химиотерапия

Химиотерапия проведена 71,3% пациентам (82 из 115) ЭНБ практически у всех как компонент сочетанного лечения. В 59,8% случаев представлена в консервативном, в основном, химиолучевом лечении. В самостоятельном варианте ПХТ выполнена у 3,7% (3 из 82) пациентов. Поддерживающая химиотерапия, предназначенная для профилактики рецидивов злокачественного новообразования после завершения основного курса химиотерапии, проведена 7,3% (6 из 82) пациентам.

Паллиативная химиотерапия проводилась трем пациентам: двум женщинам 34 и 50 лет и мужчине 42 лет с распространенностью опухолевого процесса в стадиях T4bN0M0, T4bN2bN0, T4aN3M1 соответственно. Опухолевое поражение занимало решетчатые пазухи, лобные пазухи, орбиты, в одном случае с двух сторон, мягкие ткани лба, периорбитальной зоны, щеки,

распространяясь в переднюю черепную ямку с инфильтрацией твердой мозговой оболочки, костной деструкцией основания черепа. Метастатический конгломерат в надключичной зоне и метастазы в верхних и средних яремных лимфоузлах, отдаленные метастазы в печени явились основанием к попытке паллиативной химиотерапии. Два курса индукционной химиотерапии по схеме АСОР были безуспешны у пациента с интракраниальным ростом и деструкцией основания черепа. Пациенту с регионарными и отдаленными метастазами, поражением мягких тканей лица лечение проводили по схеме EP 5 курсов, VAC 3 курса с частичной регрессией и сохранением эффекта в течение 7 мес. с последующей генерализацией. Пациенту с процессом T2bN2bM0 лечение также провели по схеме EP (6 курсов, с перерывом 21 день между курсами) со стабилизацией в течение 4 мес.

Химиотерапия как системная терапия оказывает влияние не только на саму опухоль, но и на все органы и ткани, что выражается характерными побочными эффектами химиотерапии. Отрицательное влияние химиопрепаратов проявляется чаще всего угнетением иммунной, кроветворной, желудочно-кишечной и других систем. Комбинация химиопрепаратов и лучевой терапии не только повышает эффективность лечения, но и значительно повышает риски побочных реакций.

Побочные реакции проявились гастротоксичностью в виде тошноты и рвоты у 15,8% (13 из 82) пациентов, гематологической токсичностью у 29,3% (24 из 82) пациентов в виде лейкопении у 45,8% (11 из 24), лейкоцитоза (3) с клинической картиной фебрильной нейтропении (1), панцитопенией III-IV степени (2) с клинической картиной гибкового сепсиса, почечной недостаточностью (1), апластической анемией II степени (1), IV степени (7). Аллопеция отмечена в одном случае и у одного пациента наблюдался постинъекционный некроз в области предплечья в связи с попаданием химиопрепарата в подкожную клетчатку.

Химиолучевое лечение

Химиолучевая терапия является методом, одновременно или последовательно использующим лучевую и лекарственную терапию с целью усиления повреждающего воздействия наиболее чувствительных к лекарственной терапии пролиферирующих клеток опухоли и повышении их чувствительности к лучевому воздействию. Кумуляция эффектов химио- и лучевой терапии создает возможность для проведения радикального лечения и полной регрессии опухоли. Учитывая морфологические структурные особенности ЭНБ в качестве лекарственных препаратов применяли широкий спектр химиопрепаратов: доксорубин (антрациклиновый антибиотик), винкристин (препарат группы растительных алколоидов), циклофосфан (препарат алкилирующего действия), цисплатин, карбоплатин (препараты платины), иофосфамид, циклофосфамид (цитостатики алкилирующего действия), фторурацил (группа антиметаболитов), этопозид

(ингибитор топоизомеразы), блеомицин (гликопептидный антибиотик), метотрексат (антиметаболит). Комбинация препаратов определила ряд схем, наиболее эффективной и применяемой является сочетание доксорубицина, винкристина, циклофосфана, преднизолона – схема АСОР, в сочетании с цисплатином – схема АСОР+Pt (цисплатин может быть заменен карбоплатином по схеме Кальверта АUC-5). Основной схемой химиотерапии является АСОР + цисплатин, которая проводится в следующем режиме:

1-й день – доксорубицин 40 мг/м², винкристин 2 мг, циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно, струйно; 4-й день – цисплатин в дозе – 100 мг/м² на фоне нагрузки 0,9%-м раствором натрия хлорида (2000 мл) в/венно капельно; 1–5-й дни – преднизолон в дозе 1 мг/кг внутрь.

После проведения первого курса химиотерапии без перерыва подключается лучевая терапия, которая осуществляется в два этапа по радикальной программе. В перерыве между двумя этапами лучевой терапии проводится повторный курс химиотерапии. Доза препаратов устанавливается индивидуально, перерыв между курсами химиотерапии составляет 21 день, количество курсов варьирует от 1 до 5–8. Длительность цикла ХТ составляет 3–5–8–15 дней. После завершения основного курса химиотерапии в ряде случаев назначается поддерживающая химиотерапия, которую получили 8,7% (4 из 46) пациентов.

Химиолучевая терапия сопровождалась рядом побочных реакций, характерных для химиотерапии, выраженных гастротоксичностью в виде тошноты, рвоты у 17,4% (8 из 46) пациентов и гематологической токсичностью у 30,4% (14 из 46) в виде лейкоцитопении (7), апластической анемии (1), панцитопении III степени с клиникой грибкового сепсиса, почечной недостаточностью (1) и IV степени (5). Лучевые реакции возникли в процессе лучевой терапии у 34,8% (16 из 46) пациентов в виде эпителиита слизистых оболочек полости рта и глотки, сухого и влажного дерматита соответственно полей облучения, в сочетании с выраженным конъюнктивитом (5), атрофией зрительного нерва (2) с потерей зрения (1), постлучевой катарактой (1).

Химиолучевое лечение получили 40% (46 из 115) первичных пациентов в возрасте от 2 до 72 лет, в среднем 32,0+ лет с преимущественной локализацией процесса в полости носа – 22,6%, в решетчатой пазухе – 17,4%. Распространенность по системе TNM в первой группе с локализацией первичной опухоли в полости носа соответствовала T2N0M0 (1), T3N0M0 (4), T3N3M0 (1), T3N3M1(1), T4aN0M0 (6), T4aN2cM0 (2), T4bN0M0 (4), T4bN1-2b-cM0 (5), T4bN3M0 (1), T4bN3M1 (1)-стадии – II – 1, III – 4, IVA – 8, IVB – 11, IVC – 2; по стадии Кадиш – Морита – B – 3, C – 12, D – 11. Регионарные метастазы при первичном поступлении были у 38,5% (10 из 26), причем в 2

случаях конгломераты лимфоузлов локализовались в надключичной области, а в 5 случаях были двусторонними. Отдаленные метастазы локализовались в подмышечных лимфоузлах на стороне поражения, в обеих молочных железах, внутрикожные – в области шеи и грудной стенки – у 7, 7% (2 из 26) пациентов. В опухолевый процесс были вовлечены: полость носа (26), верхнечелюстная пазуха (18) с двусторонним процессом (2), поражением мягких тканей верхней челюсти (4), с деструкцией альвеолярного отростка (1) и парафарингеальных тканей (1), решетчатой пазухой (12), орбита (11), носоглотка (7), ротоглотка (2), гортаноглотка (1), основная пазуха (4), лобная пазуха (1), подвисочная и крылонебная ямка (3), передняя черепная ямка (2), основание черепа (2) с деструкцией костей (1).

Распространенность по системе TNM с локализацией первичной опухоли в решетчатой пазухе соответствовала T2N0M0 (1), T4aN0M0 (7), T4aN2M0 (2), T4aN3M0 (1), T4bN0M0 (5), T4bN1-2-3M0 (3), T4bN2cM1 (1) – стадии II – 1, IVA – 9, IVB – 9, IVC – 1; по Кадиш – Морита – В – 1, С – 12, D – 7. Регионарные метастазы при первичном поступлении были у 35% (7 из 20), отдаленные метастазы в кости, костный мозг – у 5% (1 из 20) пациентов. Опухолевый процесс распространялся из решетчатой пазухи в двух случаях на противоположную решетчатую пазуху, в орбиту (15), полость носа (16) с инвазией носовой кости (1), верхнечелюстную пазуху (13) с поражением мягких тканей лица (1), основную пазуху (11), лобную пазуху (5) с деструкцией лобной кости (1), носоглотку (4), крылонебную и подвисочную ямки (4), переднюю черепную ямку (11).

Варианты химиолучевого лечения выделены в 4 группы:

I группа: индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией;

II группа: индукционно-одновременная ХЛТ, когда индукционная химиотерапия на первом этапе сочеталась с одновременной химиолучевой терапией на втором этапе;

III группа: одновременная химиолучевая терапия;

IV группа: адьювантная химиотерапия с предшествующей лучевой терапией.

Распределение пациентов по вариантам химиолучевого лечения представлено в таблице 22.

Таблица 22 – Распределение пациентов по вариантам химиолучевого лечения в соответствии со стадиями TNM

Варианты химиолучевой терапии	Стадии TNM					Всего	
	II	III	IVA	IVB	IVC	абс.	%
Индукционная	2	–	8	6	1	17	37,0
Индукционно-одновременная	–	3	8	7	2	20	43,4
Одновременная	–	1	2	1	–	4	8,7
Адьювантная химиотерапия с лучевой терапией на I этапе	–	–	2	3	–	5	10,9

Итого	2	4	20	17	3	46	100,0
%	4,3	8,7	43,5	37,0	6,5	100,0	

Большинству пациентов проведена химиолучевая терапия в режиме индукционной и индукционно-одновременной (последовательной) терапии (80,4%). 87% пациентов имели IV стадию, причем 8,1% (3 из 37) из них – отдаленные метастазы. У пациентов IVA и IVB стадии использовались все варианты ХЛТ. Схемы химиотерапии, применяемые в лекарственном лечении приведены в таблице 23.

Таблица 23 – Схемы химиотерапии в химиолучевом лечении ЭНБ

Схема химиотерапии	Варианты химиолучевой терапии					Всего	
	I	II	III	IV	V	абс.	%
АСОР*	5	8	1	1	3	18	30,0
АСОР+Pt	10	2	2		1	15	25,0
АСОР+Pt+G					1	1	1,7
САР	1	–			1	1	1,7
РФ*	1					1	1,7
DPCE	1					1	1,7
С			1			1	1,7
ABVD		2				2	3,3
РА*		2				2	3,3
VC*		1				1	1,7
VAC*		1				1	1,7
CA*		1				1	1,7
PD		1			1	2	3,3
DVCK*		2		3		5	8,5
VP*				1		1	1,7
PG*				1		1	1,7
CVAM		2				2	3,3
EP*				2		2	3,3
CVAD		1				1	1,7
IEC*				1		1	1,7
Всего	18	23	3	9	7	60	100,0

Примечание. Отмечены схемы, участвующие в различных сочетаниях

В консервативном химиолучевом лечении ЭНБ было использовано 60 комбинаций 11 химиопрепаратов, основными из которых были комбинации АСОР и АСОР+Pt (55%). Наибольшее число комбинаций применялось в вариантах индукционно-одновременной и индукционной ХЛТ– 38,3% (23 из 60) и 30% (18 из 60).

Лучевой этап для пациентов I группы в 11 случаях начинался через одну неделю, в 5 случаях – через 3–5 нед., и в одном случае – через 2 дня после окончания курсов ХТ. Лучевая терапия осуществлялась методом дистанционной гамма-терапии (11), фотонной терапией в плане 3D, IMRT, КТ подготовкой (6) в соответствии с размерами поражения с 2-3 полей. Размеры и расположение полей соответствовали характеру распространения опухоли. Полость носа была вовлечена в опухолевый процесс у 14, верхнечелюстная пазуха – у 10 (с поражением мягких тканей лица в одном случае), решетчатая пазуха – у 10 (с двусторонним процессом в одном случае), основная пазуха – у 5, лобная пазуха – у 3, орбита – у 8, основание черепа – у трех, передняя черепная ямка – у 4 пациентов. Регионарные метастазы диагностированы у 5 пациентов, у двух – двусторонние с над- и подключичным распространением с противоположной стороны. При вовлечении орбиты глазное яблоко экранировалось свинцовыми блоками, в одном случае глазное яблоко входило в зону облучения, другое – экранировалось. Режим лечения заключался в 5-дневном облучении разовой дозой 2–2,4 Гр до СОД 50–70 Гр на первичную опухоль и 40–70 Гр на регионарные метастазы. У пациента с инфильтратом мягких тканей лица традиционный режим облучения был изменен на лечение дважды в день через 5 часов в связи с распадом опухоли на СОД 24 Гр. У 6 человек лечение проводилось в два этапа. Профилактическое облучение шеи проведено 3 пациентам в СОД 50 – 64–70 Гр.

Лучевой этап в группе индукционно-одновременного лечения проводился методом ДГТ (12) и фотонным пучком (2) с 2-3 полей соответственно объему пораженных тканей первичной опухоли и регионарных метастазов с двух сторон (8) и профилактического облучения регионарных зон (2). Решетчатая пазуха была поражена у всех пациентов этой группы (14) с двух сторон у одного из них, с вовлечением орбиты (7)/ с двусторонним поражением в одном случае. В полости носа опухоль занимала верхний и средний отделы (12), в одном случае – всю носовую полость. В опухолевый процесс вовлечены: верхнечелюстная пазуха (11), основная пазуха (3), лобная пазуха (2) с деструкцией лобной кости и мягкими тканями лба (1), носоглотка (6), крыловидная, подвисочная ямка (2), передняя черепная ямка (5). Облучение первичной опухоли в монорежиме получили 9 пациентов в СОД 30–70 Гр, регионарных лимфоузлов – в СОД 14–50 Гр, подведя локально на метастатический узел СОД 61 Гр (1). Лечение в 2 этапа проведено 5 пациентам до СОД 65 Гр.

Лучевая терапия для 6 пациентов с индукционно-одновременной химиотерапией в интенсивном режиме проведена традиционным методом соответственно размерам поражения, в трех случаях – с расщеплением дозы до СОД 66–70 Гр, на шею с двух сторон – до СОД 40 Гр, у трех пациентов – в монорежиме до СОД 50,4–56,8 Гр в сочетании в одном случае с облучением электронным пучком (8 Гр) подмышечных метастазов на фоне введения цисплатина. Профилактическое облучение регионарных зон проведено двум пациентам в СОД 40 Гр.

Дистанционная гамма-терапия в группе «одновременная» ХЛТ (4) проведена в традиционном режиме расщепленным курсом в СОД на первичный очаг 53,5–66 Гр, профилактическое облучение шейно-надключичных зон в СОД 24–40 Гр получили два пациента.

В группе адьювантной ХЛТ дистанционная гамма-терапия проведена всем пациентам в два этапа в традиционном режиме на первичный очаг в СОД 60 – 78 Гр, на шейно-надключичные зоны – в СОД 40–70 Гр в связи с регионарными метастазами (3), в одном случае – профилактически в СОД 54 Гр.

Побочные реакции возникли у 29,4% (5 из 17) пациентов индукционной группы ХЛТ и проявились гастротоксичностью в виде тошноты, рвоты в сочетании гематологической токсичностью у 2 (11,8%), в виде лейкопении (1) и панцитопении IV степени (1) с летальным исходом после первого этапа лечения на фоне прогрессирования опухолевого процесса в стадии T4bN1M0 с интракраниальным распространением процесса.

ХЛТ сопровождалась побочными реакциями в индукционно-одновременной группе у 42,8% (6 из 14) пациентов, которые проявлялись лейкотромбопенией (2), гематологической токсичностью III-IV степени выраженности (4) с клиникой грибкового сепсиса, почечной недостаточностью (1). Гастротоксичность в виде тошноты, рвоты наблюдалась у 2 из 6 пациентов.

Побочные реакции в группе интенсивного режима индукционно-одновременной ХЛТ наблюдались у 50% (3 из 6) пациентов в виде лейкотромбопении у 2 и апластической анемии в одном случае. Проявления лучевой реакции выразились в виде островкового эпителиита слизистой оболочки полости рта и глотки и влажного эпидермита в области шеи соответственно полям облучения в одном случае – 16,7% (1 из 6).

5.6 Лечение регионарных метастазов

Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является показанием к комбинированному или комплексному лечению пациента независимо от размеров первичной опухоли. Методика лечения регионарных метастазов изложена в описании соответствующих разделов лечения. Хирургическое лечение первичной опухоли в стадии T1N0M0 не предполагает

хирургического и лучевого воздействия на зоны регионарного метастазирования. Регионарные метастазы N1-N2-N3 подвергаются комбинированному или комплексному лечению одновременно с воздействием на первичный очаг. Хирургический метод в лечении регионарных метастазов является ведущим. В случае неоперабельных регионарных метастазов проводится ЛТ по радикальной программе с локальным воздействием на отдельные метастатические узлы и курсы ХТ с учетом индивидуальной переносимости препаратов. Профилактическое лучевое воздействие на регионарные зоны (N0) осуществляется при распространенности первичной опухоли T2-T3-T4 в процессе комбинированного и комплексного лечения. Учитывая степень распространения первичной опухоли у пациентов без метастатического поражения лимфоузлов в план ЛТ входит облучение шейно-надключичных зон. Локализация регионарных метастазов в нижней трети шеи, надключичных областях обуславливает включение в зону лучевого воздействия передне-верхнего средостения. Облучение регионарных зон получили 29 пациентов со степенью T2-T3-T4N0M0, 28 – при лечении первичной опухоли, один пациент – при лечении рецидивной опухоли в плане лучевого (7), комбинированного (4), комплексного (7) лечения и ХЛТ (11). Хирургическое вмешательство на зонах регионарного метастазирования проведено 7 пациентам: в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи на стороне поражения (3) в связи с прогрессированием метастатического процесса после лучевого лечения в стадии T4N3bM0, после химиолучевой терапии в стадии T4bN1M0, после комбинированного лечения в стадии T2N0M0 и операции Крайля (1) на втором этапе комплексного лечения в стадии T4aN2bM0. Объем операций у 2 пациентов был ограничен иссечением метастатических узлов: в одном случае метастаз в области лицевой вены у края нижней челюсти диагностирован через 2 мес. после завершения комплексного лечения в стадии T4aN0M0, в другом случае (T4aN0M0) – частичное иссечение метастатических узлов в верхней трети шеи на стороне поражения. В одном случае объем операции по поводу реализованных через 5 лет регионарных метастазов во впередишные лимфатические узлы после комплексного лечения ЭНБ в стадии T2N0M0 заключался в субтотальной резекции околоушной слюнной железы на стороне поражения.

ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Оценка результатов лечения представляет собой многофакторный анализ клинического материала с целью выявления основных клинических и морфологических показателей, влияющих на результаты лечения и прогноз жизни пациентов с эстезионеробластомой. Отдаленные результаты лечения изучались путем определения частоты и характера прогрессирования первичной опухоли, регионарного и отдаленного метастазирования, продолжительности жизни, летальности путем анализа показателей общей, бессобытийной, безрецидивной выживаемости и влияния на эти показатели пола, возраста и критериев агрессивности опухоли.

Период наблюдения пациентов составил от 1 до 562,8 месяцев, медиана наблюдения 117,6 месяцев. Общая выживаемость пациентов с ЭНБ за период наблюдения представлена в таблице 24, на рисунке 49.

Таблица 24 – Общая выживаемость пациентов с ЭНБ.

Пациенты	Общая выживаемость в процентах, лет						Медиана, лет
	1	3	5	10	15	Макс.	
n = 115	83,2 ±3,5	63,0 ±4,6	56,6 ±4,8	49,2 ±5,1	35,8 ±5,9	46,9 лет 7,7±6,5	9,8

Общая выживаемость пациентов независимо от методов лечения составила от 83 до 7,7% с периодом наблюдения 46,9 лет и медианой 9,8 лет. 5 лет прожили 56,6%, 10 лет – 49,2%.

Влияние пола на длительность жизни пациентов с ЭНБ представлено в таблице 25 и на рисунках 49, 50.

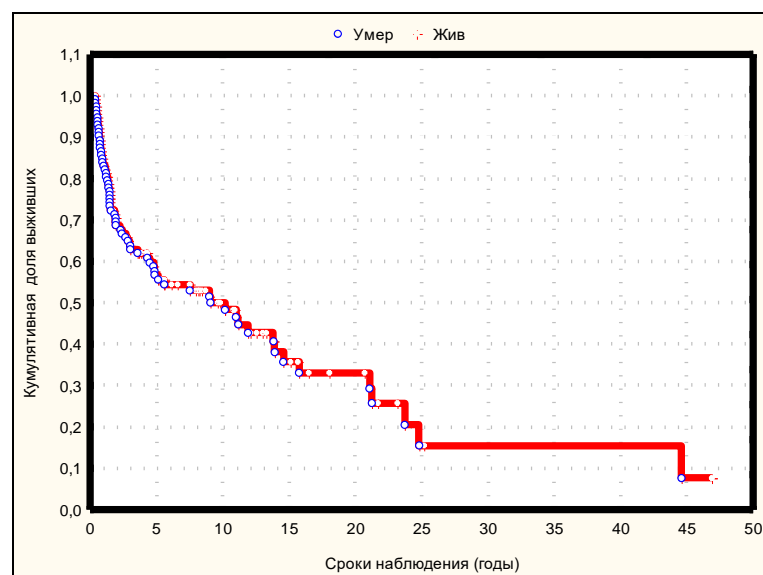
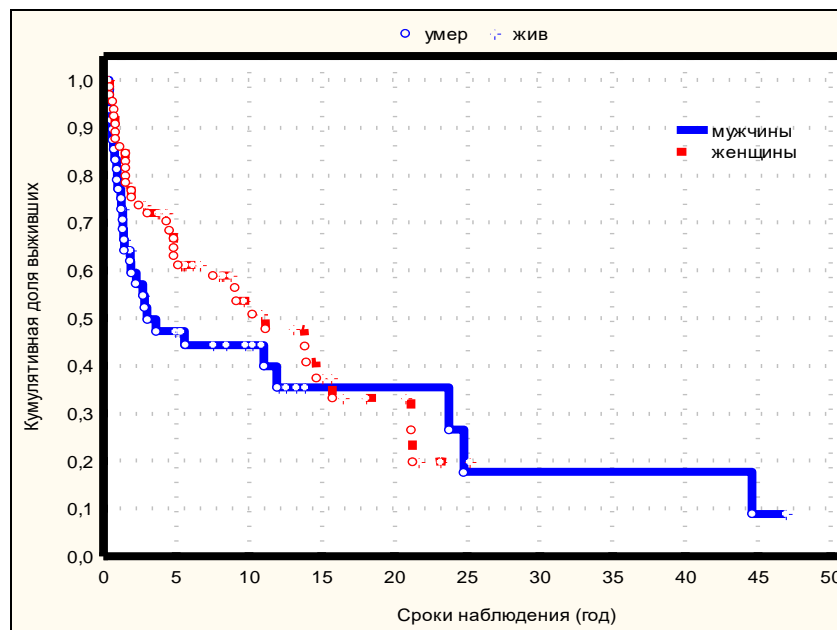


Рисунок 49 – Общая выживаемость пациентов с ЭНБ

Таблица 25 – Выживаемость пациентов с ЭНБ в соответствии с полом

Пол	Общая выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет
Мужчины n = 49	76,1± 6,1	48,5± 7,5	47,3± 7,5	44,3± 7,6	35,5± 8,3	46,9 лет 8,9±7,9	3,0
Женщины n = 66	86,2± 4,3	72,1± 5,1	62,2± 6,3	50,8± 7,1	37,5± 7,9	25,2 лет 20,0±8,7	10,9
	Бессобытийная выживаемость в процентах, лет						
Мужчины	42,3± 7,2	33,7 ± 7,0	29,5± 6,7	22,6± 6,4	22,6± 6,4	46,0 лет 22,6±6,4	0,5
Женщины	66,1± 5,9	51,2± 6,3	36,3± 6,3	31,5± 6,3	23,9± 7,1	21,2 лет 16,3±8,0	3,1
	Безрецидивная выживаемость в процентах, лет						
Мужчины	72,7± 6,8	47,5± 8,3	40,1± 8,2	33,4± 8,1	33,4± 8,1	46,0 лет 33,4±8,1	2,6
Женщины	73,7± 5,5	59,0± 6,2	53,2± 6,4	33,4± 8,1	25,1± 8,0	21,2 лет 16,3±8,0	3,1

**Рисунок 50** – Общая выживаемость пациентов ЭНБ в зависимости от пола

Достоверно выше ($p < 0,05$) определяются только показатели 3-летней общей и одногодичной бессобытийной выживаемости у женщин. Тенденция к более высокой выживаемости женщин в 5–10-летний период не подтверждается статистически ($p = 0,22$), в 15-летний период показатели выживаемости женщин и мужчин уравниваются. Однако при медиане общей выживаемости женщин в 3,6 раза и бессобытийной выживаемости в 6,2 раза выше, чем мужчин, максимальная продолжительность жизни женщин 25,2 лет, мужчин – 46,9 лет. Процесс прогрессирования первичной опухоли и метастазов (бессобытийная выживаемость) у мужчин происходит в более короткий промежуток времени. Показатели

безрецидивного течения и выживаемости мужчин и женщин не имеют достоверных различий (Рисунок 51).



Рисунок 51 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от пола

Результаты лечения ЭНБ в соответствии с возрастом представлены в таблице 26 и рисунках 52, 53. При сравнении возрастных групп достоверной разницы влияния возраста на общую выживаемость у наших пациентов не отмечено ($p = 0,12$, $p = 0,19$, $p = 0,92$). Однако имеется тенденция к увеличению продолжительности жизни в первой возрастной группе: 5–10–15-летняя выживаемость в группе до 29 лет в 1,5–2 раза выше, чем у пациентов среднего возраста и в 1,8 раза выше, чем у пожилых пациентов. Медиана в средней группе пациентов меньше в 1,7–2,8 раза, чем в двух других группах. Частота прогрессирования выше в средней возрастной группе (30–59 лет) о чем свидетельствует медиана бессобытийной (1,1 лет) и безрецидивной (2,8 лет) выживаемости.

Таблица 26 – Выживаемость пациентов ЭНБ в зависимости от возраста

Возраст, лет	Общая выживаемость в процентах, лет						Медиана лет
	1	3	5	10	15	Макс.	
До 29 n = 38	79,0±6,6	65,6±7,7	79,0±6,6	79,0±6,6	52,9±9,2	46,9 лет 37,0±11,9	15,7
	Бессобытийная выживаемость в процентах, лет						
	60,5±8,0	49,3±8,2	32,8±7,9	27,8±7,7	22,0±10,1	15,4±8,1	3,0
30–59 n = 58	Безрецидивная выживаемость в процентах, лет						
	75,2±7,2	59,8±8,4	55,8±8,7	46,9±9,4	40,0±10,1	32,1±10,9	7,7
	81,2±5,1	62,6±6,6	51,0±7,0	39,3±7,5	29,1±8,4	44,6 лет 9,0±8,4	5,5
30–59 n = 58	Бессобытийная выживаемость в процентах, лет						
	51,6±6,7	37,0±6,5	29,8±6,4	24,8±6,2	22,0±6,3	43,7лет	1,1

						20,7±6,4	
	Безрецидивная выживаемость в процентах, лет						
	70,6±6,1	48,3±7,0	38,3±7,2	35,3±7,2	29,4±7,2	29,4±7,2	2,8
60 и более n = 19	84,2±8,4	54,7±12,0	54,7±12,0	43,7±13,0	14,6±12,7	14,6 лет 14,6±12,4	9,5
	Бессобытийная выживаемость в процентах, лет						
	61,1±11,4	45,8±12,7	45,8±12,7	36,7±13,0	36,7±13,0	20,6 лет 36,5±13,4	2,7
	Безрецидивная выживаемость в процентах, лет						
	77,8±9,8	55,2±12,5	55,2±12,5	49,8±15,0	49,8±15,0	20,6 лет 49,8±15,0	7,2

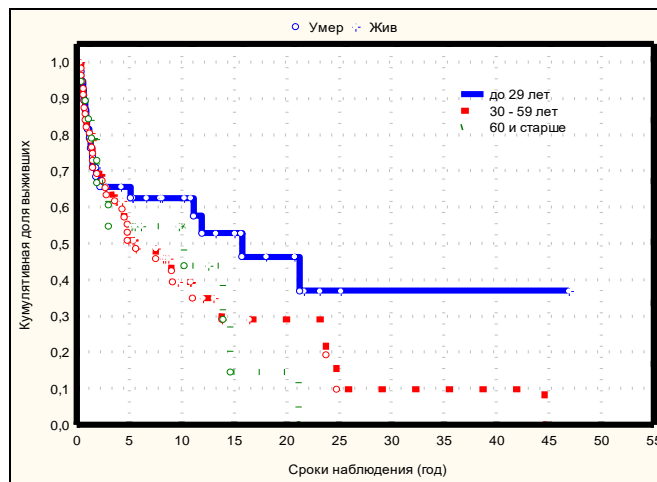


Рисунок 52 – Общая выживаемость пациентов с ЭНБ в зависимости от возраста

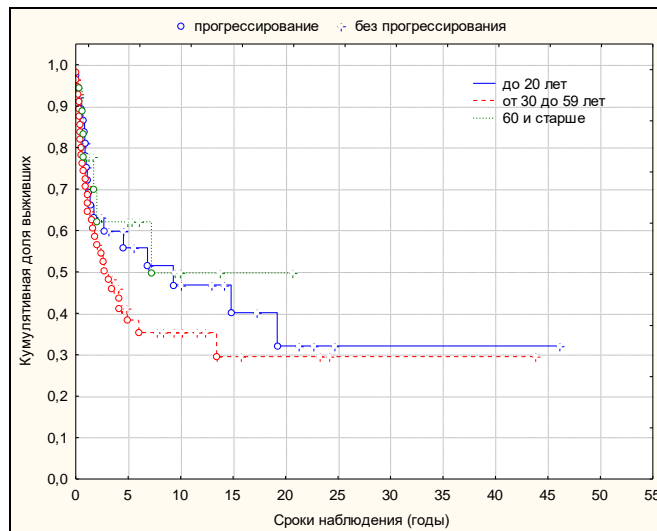


Рисунок 53 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста

Мы провели детальный многофакторный анализ влияния половозрастных показателей на результаты лечения ЭНБ, представленный в таблице 27.

Таблица 27 – Результаты лечения пациентов в соответствии с полом и возрастом

Пол Возраст, лет	Число пациентов	Прогрессирование				Живы	Умерли	
		ПР	РЦ	РМТС	ОМТС			
0–18	М	12	8	1	5	5	3	9 (75%)
	Ж	14	5	4	3	2	10	4 (28,6%)

19–29	М	4	3	1	1	–	3	1
	Ж	9	2	2	4	6	5	4 (44,4%)
30–39	М	4	–	2	–	–	2	2 (1*)
	Ж	11	3	3	3	3	4	7 (63,6%)
40–49	М	12 (1**)	6	3	4	3	4	7 (1*)
	Ж	10	4	4	2	2	4	6 (60,0%)
50–59	М	11	6	1	5	2	3	8 (1*)
	Ж	10 (1**)	4	2	2	3	4	5 (55,5%)
60–69	М	5	1	1	–	3	2	3 (1*)
	Ж	10	2	2	2	–	3	7 (4*)
> 70	М	1	–	–	–	–	1	–
	Ж	2	1	–	–	–	–	2 (1*)
Всего	М	49 (1**)	24	9	15	13	18	30 (4*)
	Ж	66 (1**)	21	17	16	16	30	35 (5*)
Всего		115 (2**)	45	26	31	29	48	65 (9*)
%		100	39,8	23,0	27,4	25,7	42,5	57,5

Примечание. * – умершие от других причин; ** – пациенты, выбывшие из-под наблюдения после завершения лечения

Анализ результатов лечения среди пациентов мужского пола показал, что **от прогрессирования умерли 54,2% (26 из 48), причем 24 из 26 пациентов (92,3%) умерли от прогрессирования первичной опухоли.** Рецидивы в период наблюдения возникли у **18,7%** (9 из 48), регионарные метастазы – у **31,2%** (15 из 48), отдаленные метастазы – у **27%** (10 из 48). Максимальное количество пациентов с прогрессированием первичной опухоли наблюдалось в первой возрастной группе (0–18 лет) – **75%**, что явилось причиной летальности в 1-й год наблюдения. Рассматривая повозрастные данные, мы отметили, что более высокая частота рецидивов была в группе 30–39 лет (**50%**), меньшая – в возрасте 0–18 (**8,3%**) и 60–69 лет (**9,0%**). Регионарные метастазы в период наблюдения возникли в большей степени в первой возрастной группе (**41,7%**) и отсутствовали в 30–39 и 60–69 лет. Отдаленные метастазы отмечены у **60%** пациентов 60–69 лет и отсутствовали у пациентов 19–39 лет.

Анализ результатов лечения женщин показывает колебание числа умерших от 28,6% до 75% в различных возрастных группах за счет **продолженного роста опухоли в 32,3%** (21 из 65), **рецидивов в 26,1%** (17 из 65), **регионарных в 24,6%** (16 из 65) и **отдаленных метастазов в 24,6%** (16 из 65). Таким образом, **от прогрессирования первичной опухоли умерли 58,4% женщин.** Данные женщин по возрастным группам свидетельствуют об ухудшении результатов в возрастной группе 30–39 лет (63,6% летальных случаев) в сравнении с группой 60–69 лет (30% летальных случаев) в два раза. В возрастных группах 40–49 лет и 50–59 лет эти показатели примерно одинаковы (60% и 55,5% летальных случаев).

Сравнительный анализ результатов лечения мужчин и женщин свидетельствует об ухудшении результатов лечения у женщин в показателях по частоте рецидивов. Частота

рецидивирования у женщин в 1,4 раза выше, чем у мужчин (26,1% в сравнении с 18,7%, соответственно). Процесс регионарного и отдаленного метастазирования не имеет существенной разницы по гендерному признаку. Влияние возраста на результаты лечения отмечено лишь тенденцией к снижению числа рецидивов и увеличению частоты регионарного и отдаленного метастазирования в возрасте до 30 лет в сравнении с возрастом 30–59 лет, соответственно 20,5% (8 из 39) и 33,3% (13 из 39) в сравнении с 27,8% (15 из 54) и 29,6% (16 из 54). Среди пожилых пациентов (60–69 лет и старше) продолженный рост был у 4 (22,2%), рецидивы у 3 (16,7%), регионарные метастазы у 2 (11,1%), отдаленные метастазы у 3 (16,7%), умерли от прогрессирования 5 (27,8%) пациентов. Несмотря на некоторую повозрастную разницу показателей прогрессирования, полученные данные не являются достоверными.

Влияние исходного роста опухоли на общую выживаемость представлено в таблице 28 и на рисунке 54.

Таблица 28 – Выживаемость пациентов в соответствии с локализацией ЭНБ

Локализация	Общая выживаемость в процентах, лет						Медиана, лет
	1	3	5	10	15	Макс.	
Полость носа n = 70	85,3 ±4,3	67,0 ±5,8	55,4 ±6,2	50,7 ±6,2	40,4 ±6,4	46,8 лет 6,5±6,2	11,1
Решетчатый ла- биринт, n = 45	77,8 ±6,4	59,3 ±7,4	56,5 ±7,6	44,3 ±8,2	28,7 ±9,3	25,2 лет 28,7±9,3	8,9
	Безрецидивная выживаемость в процентах, лет						
Полость носа	77,4 ±	52,5 ±6,4	46,7 6,2±	38,9 6,8±	38,9 ±6,8	46,0 лет 33,3±7,8	4,0
Решётчатый ла- биринт	50,8 ±7,4	57,4 ±8,0	50,4 ±8,4	45,8 ±8,9	28,7 ±11,3	24,6 лет 28,7±11,3	8,4

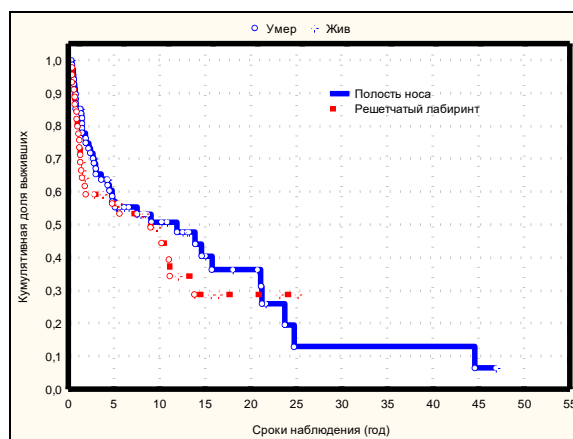


Рисунок 54 – Соотношение общей выживаемости и исходной локализации опухоли

Как видно из представленных данных, имеется разница в показателях общей выживаемости после 15 лет в сторону большей продолжительности жизни у пациентов с ЭНБ полости носа в сравнении с пациентами ЭНБ решётчатого лабиринта, соответственно 46,8 и 25,2 лет, хотя число дольше живущих с ЭНБ полости носа невысоко – 6,5%. Максимальный

срок живущих с ЭНБ решетчатого лабиринта (25,2 лет) составляет 28,7%. Частота прогрессирования у пациентов ЭНБ полости носа после 10 лет сохраняется на прежнем уровне, безрецидивная выживаемость – 38,9%, у пациентов ЭНБ РЛ увеличивается в 15-летний период, безрецидивная выживаемость – 28,7%. Медиана безрецидивной выживаемости пациентов ЭНБ полости носа в 2 раза меньше, чем у пациентов ЭНБ решетчатого лабиринта. Достоверной разницы в показателях выживаемости в зависимости от локализации не выявлено ($p = 0,1$). Процесс прогрессирования опухоли у пациентов с локализацией в решетчатом лабиринте протекает агрессивнее и определяет более короткий максимальный бессобытийный (15,7 лет) и безрецидивный (24,6 лет) период выживаемости ($p = 0,1$, $p = 0,89$).

Мы проанализировали результаты лечения у пациентов, у которых имело место распространение опухоли в носоглотку, орбиту и полость черепа. Показатели общей выживаемости, беспрогрессирующего и безрецидивного течения вне зависимости от методов лечения для группы пациентов с вовлечением в процесс носоглотки (22) составили, соответственно, 5 лет – $44,6 \pm 10,8\%$ (медиана 4,5 лет), $31,8 \pm 9,9\%$ (медиана 1,0 лет), $48,0 \pm 10,8\%$ (медиана 3,7 лет), 10 лет – $44,6 \pm 10,8\%$, $31,8 \pm 9,9\%$, $48,0 \pm 10,8\%$ с максимальной продолжительностью жизни 46,9 лет. Для группы пациентов с поражением орбиты (50) показатели выживаемости составили, соответственно, 5 лет – $45,5 \pm 7,2\%$, $25,4 \pm 6,4\%$, $42,4 \pm 7,5\%$, 10 лет: $35,0 \pm 7,3\%$, $20,0 \pm 6,1\%$, $35,6 \pm 7,7\%$ с максимальным периодом наблюдения 23,2 лет и медианой 2,8, 0,8, 2,4 лет. Для группы пациентов с интракраниальным распространением опухоли (30) показатели выживаемости и бессобытийного, безрецидивного течения составили, соответственно, 5 лет – $36,1 \pm 9,8\%$, $18,1 \pm 8,3\%$, $36,6 \pm 10,6\%$, 10 лет – $30,0 \pm 10,2\%$, $18,1 \pm 8,3\%$, $36,6 \pm 10,6\%$ с периодом наблюдения 15 лет, безрецидивным периодом наблюдения 10 лет и медианой 2,9, 1,6, 0,5 лет. Таким образом, распространение в орбиту и интракраниально оказывает влияние на течение опухоли, продолжительность жизни этих пациентов сокращается до 15–10 лет (Рисунок 55).

Известно, что основное влияние на течение заболевания и результаты лечения оказывает распространенность опухоли в период обращения пациента к врачу и начала лечебного процесса. Результаты лечения в соответствии с распространенностью TNM и стадиями Кадиш – Морита представлены в таблице 29 и рисунке 56. I и II стадии объединены вследствие малочисленности пациентов I стадии.

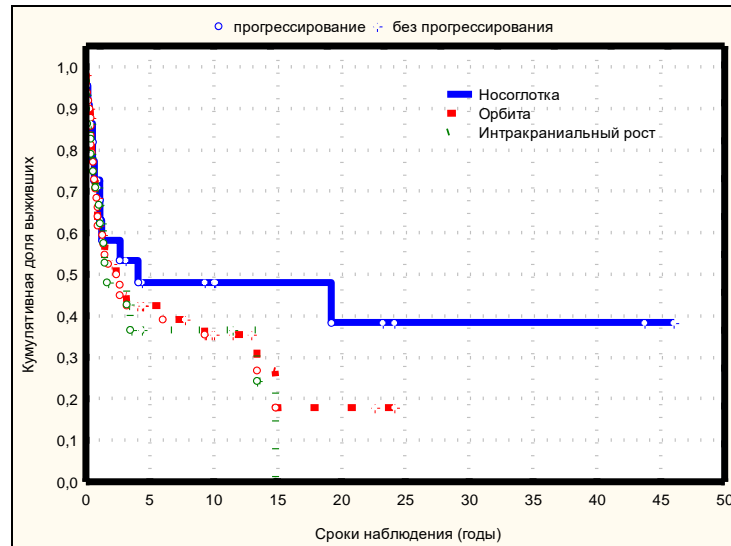


Рисунок 55 – Безрецидивная выживаемость ЭНБ с распространением в носоглотку, орбиту, интракраниально

Таблица 29 – Общая выживаемость пациентов ЭНБ в соответствии со стадиями TNM

Стадия TNM	Общая выживаемость в процентах, лет						Медиана, лет
	1	3	5	10	15	Макс.	
I-II n = 19	100,0	83,3± 8,8	77,4± 10,0	77,4± 10,0	31,1± 14,4	21,7 лет 21,5±18,2	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 лет 32,1±24,1	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 лет 25,6±9,7	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 лет 6,9±6,4	3,5
IVC n = 5	60,0± 21,9	–	–	–	–	1,5 лет 20,0±17,9	1,4

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

Выживаемость для **I+II** стадии составила: 3 года – 83,3%, 5–10 лет – 77,4%, максимальная – 21,7 лет у 21,5% пациентов. Выживаемость у пациентов **III** стадии составила: 3 года – 85,5%, 5 лет – 80,2%, 10–15 лет – 64,2%, максимальная – 25,2 лет у 32,1% пациентов; имеется достоверная разница в показателях 3–5-летней и 10–15-летней выживаемости. Достоверной разницы в показателях выживаемости между **I+II** и **III** стадиями нет ($p = 0,29$). Между **IVA** и **IVB** стадиями достоверной разницы в показателях выживаемости не найдено ($p = 0,91$).

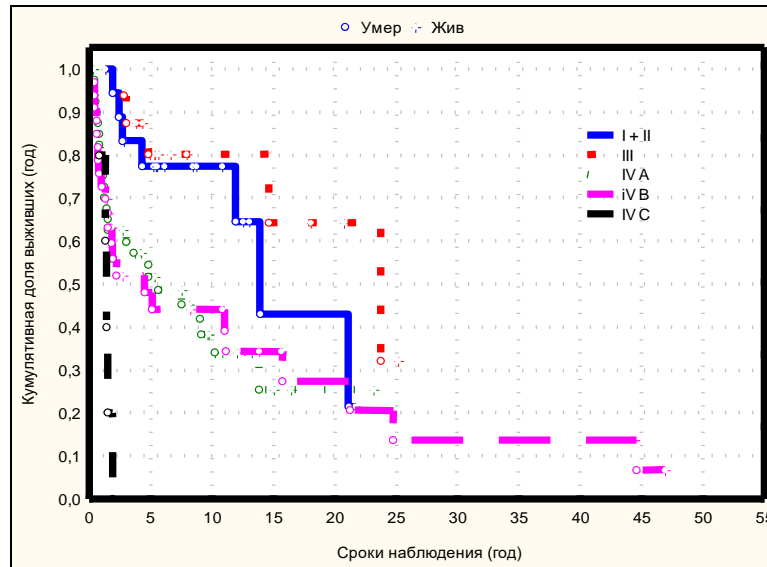


Рисунок 56 – Общая выживаемость в соответствии с распространенностью процесса по TNM

Объединенные показатели **IVA–B** стадий показали, что 5 лет живы 48,8%, 10 лет – 39,0%. С **IVC** стадией 1 год прожили 60% пациентов, максимальный срок жизни составил 1,5 года. Достоверная разница показателей выживаемости отмечена у пациентов между **II** и **IV**, **III** и **IV**, **IVA-B** и **IVC** стадиями ($p < 0,05$). Анализ бессобытийной выживаемости не выявил достоверной разницы показателей между стадиями ($p > 0,05$). 5-летняя выживаемость для II-III стадии 44,0%, для IVA-B – 31,1%, 10 – летняя, соответственно, 29,3% и 25,7% с медианой 4,1–1,2–0,5 лет. Стадии TNM характеризуют ЭНБ как единый опухолевый симптомокомплекс в этапном процессе клинического течения заболевания. Классификация TNM дает возможность оценить прогностическое значение поражения регионарных лимфоузлов, указывающее на агрессивное поведение опухоли и влияние на отдаленные результаты лечения. Мы рассмотрели зависимость общей выживаемости от наличия или отсутствия регионарных метастазов (Таблица 30, Рисунок 57). Регионарные метастазы до начала лечения имелись у пациентов III и IV стадий (Таблица 32).

Таблица 30 – Общая выживаемость в соответствии с регионарным метастазированием

РМТС	Общая выживаемость в процентах, лет						Медиана, лет
	1	3	5	10	15	Макс.	
1 n = 87	86,2 ±3,8	70,9 ±5,2	65,2 ±5,2	57,2 ±6,2	39,4 ±8,0	46,8 лет 14,8±8,5	13,4
2 n = 28	69,6 ±8,8	39,3 ±9,2	30,5 ±8,8	20,8 ±7,8	20,8 ±7,8	23,2 лет 13,9±7,7	1,5

Примечание. 1 – пациенты без регионарных метастазов, 2 – пациенты с регионарными метастазами

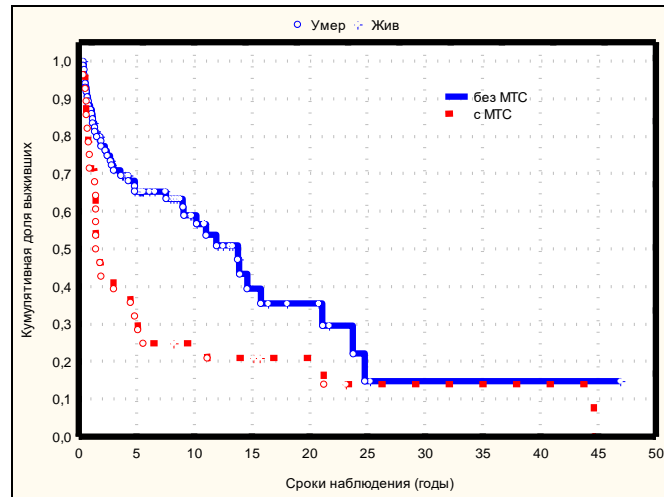


Рисунок 57 – Общая выживаемость в соответствии с регионарным метастазированием

Влияние процесса метастазирования на продолжительность жизни пациентов ЭНБ свидетельствует достоверная разница показателей выживаемости пациентов с метастазами (28) и без метастазов (87), ($p = 0,003$). Соответственно, 5 лет живы $30,5 \pm 8,8$ и $65,2 \pm 5,2\%$, 10 лет – $20,8 \pm 7,8$ и $57,2 \pm 6,2\%$.

Продолжительность жизни пациентов с метастазами в 1,2–2,7 раза меньше в сравнении с пациентами без регионарных метастазов. Летальность в группе пациентов с регионарными лимфоузлами составила 85,7% (24 из 28), а в группе без поражения лимфоузлов – 47,1% (41 из 87). Очевидную роль в разнице показателей летальности играет отдаленное метастазирование, сопровождавшее пациентов с регионарными метастазами в 14,3% случаев (4 из 28) против 1,1% (1 из 87) в группе без первичного поражения регионарных зон.

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 31, Рисунок 58).

Таблица 31 – 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	$87,5 \pm 6,7$	$82,9 \pm 7,8$	$82,9 \pm 7,8$	$61,4 \pm 11,2$	25,2 лет <i>Продолжение таблицы 31</i>	21,0
C n = 61	$80,5 \pm 5,2$	$65,3 \pm 6,1$	$59,9 \pm 6,3$	$46,9 \pm 7,6$	$31,1 \pm 9,4$	46,9 лет $8,3 \pm 7,4$	9,8
D n = 29	$69,0 \pm 8,6$	$37,9 \pm 9,0$	$29,3 \pm 8,4$	$22,1 \pm 7,9$	$20,1 \pm 7,6$	23,2 лет $13,4 \pm 7,5$	1,7

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–V стадии TNM. Суммируемые III и IVA–V 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%.

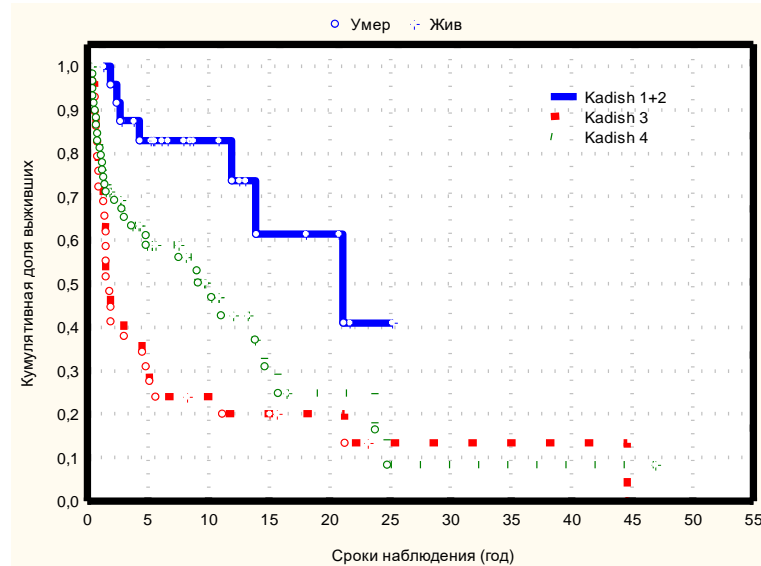


Рисунок 58 – Общая выживаемость в соответствии со стадиями Кадиш – Морита

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. Детальный многофакторный анализ результатов лечения в соответствии с распространенностью опухолевого процесса по двум системам классификации представлен в таблице 32.

Анализ результатов лечения основан на изучении 113 из 115 пролеченных пациентов. Двое пациентов с T4aN0M0 выбыли из-под наблюдения после выписки из стационара. Один пациент оперирован: трепанация черепа, удаление опухоли основания черепа с пластикой дефекта твердой мозговой оболочки надкостничным лоскутом с временным эндопротезом в полости рта. Условная радикальность операции явилась показанием к послеоперационной

лучевой терапии, проведенной на фоне ХТ 5ФУ в СД 3000 мг. Другому пациенту проведено консервативное лечение: ХЛТ в индукционном режиме с регрессией опухоли более 50%.

Из 113 пациентов в процессе наблюдения **живы 42,6% (48 из 113)** для всех стадий, причем **35,4% (17 из 48) живы с рецидивами (6)**, один из них – с регионарными, один – с отдаленными метастазами, **6 – с остаточной опухолью без активного прогрессирования**, без рецидива первичной опухоли с регионарными метастазами (**1**), отдаленными и регионарными метастазами (**1**), отдаленными метастазами (**3**) (таблица 33). Пациенты **без признаков заболевания составили 27,4% (31 из 113) в сроки наблюдения от 7 мес. до 46 лет.**

За период наблюдения **умерли 57,5% (65 из 113), 13,8% (9 из 65)** из них умерли от других причин без рецидива, регионарных и отдаленных метастазов в сроки от **1,8 до 43 лет, в среднем 16,3±4,4 лет.** Это пациенты с распространенностью T1N0M0 (1), T2N0M0 (2), T3N0M0 (2), T4aN0M0 (2), T4bN0M0 (1), T4bN3M0 (1). Таким образом, число умерших от опухолевого процесса составило **49,5% (56 из 113).**

Анализ результатов лечения по стадиям TNM показывает, что без прогрессирования наблюдались 35,4% (40 из 113). Это пациенты с I стадией– (1), II стадией – (9), III стадией – (9), IVA – 12, IVB – 9.

Таблица 32 – Результаты 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
<p><i>Примечание.</i> К–М – стадии по классификации Кадиш – Морита; ПР – продолженный рост; РЦ – рецидив; РМ – регионарный метастаз; ОМ – отдаленный метастаз; * – пациент с рецидивом; ** – пациент с регионарным метастазом; *** – без рецидива и метастазов; & – пациент с продолженным ростом опухоли; ^ – пациент с отдаленными метастазами; число в круглых скобках (2) обозначает выбывших из-под наблюдения, в фигурных скобках – пациентов с признаками заболевания</p>									

Прогрессирование при I стадии возникло у 3 из 4 (75%) пациентов в сроки 1,2–1,9–7 лет, в среднем через 3,4±1,8 лет, двое умерли, один продолжает наблюдаться в течение 5 лет на фоне ХЛТ, один пациент умер от интеркуррентного заболевания через 15 лет после лечения без прогрессирования.

Из 15 пациентов со II стадией прогрессирование отмечено у 8 (53,3%): рецидивы у 5 (33,3%), с регионарными (3) и отдаленными метастазами у двух из них. Регионарные метастазы диагностированы у 2 (13,3%), отдаленные – у одного пациента без прогрессирования первичной опухоли (6,7%). После предпринятого лечения без прогрессирования наблюдаются 7 человек в сроки от 7 мес. до 21,2 лет, в среднем 7,0±2,8 лет. С признаками поражения наблюдаются 4 пациентов: 2 с рецидивом и отдаленными метастазами в одном случае, 2 – без прогрессирования первичной опухоли с отдаленными (1) и с регионарными (1) метастазами в сроки от 5,2 до 12,4 лет, в среднем 9,2 ±1,6 лет. Умерли 4 из 15 (26,7%) пациентов, двое от прогрессирования через 4 и 11 лет, двое – от других причин. Учитывая то, что прогрессия с летальным исходом имела место у 2 из 15 (13,3%) пациентов, положительный результат II стадии оценивается как 76,7% при наблюдении от 7 мес. до 21,2 лет.

Среди 16 пациентов с III стадией живы 68,7% (11 из 16), от опухолевого процесса умерли 3, двое – от других причин. Частота регионарных метастазов составила 12,5% (2 из 16). Рост регионарных метастазов возобновился у пациента с N1 одновременно с рецидивом через 2

года после лечения. У пациента с N0 регионарные метастазы появились через 5 лет после лечения без прогрессирования первичной опухоли, но с отдаленными метастазами в легкие, лимфатические узлы средостения и другие периферические лимфоузлы.

В группе стадии IVA (32) продолженный рост опухоли после лечения наблюдался у 43,7% (14 из 32), рецидивы у 21,9% (7 из 32), регионарные метастазы – у 12,5% (4 из 32), отдаленные метастазы – у 18,7% (6 из 32) пациентов. Живы 40,6% (13 из 32), причем 2 из них имеют остаточную опухоль с прогрессией в одном случае, 2 – рецидивы и регионарные метастазы (1), один – отдаленные метастазы. Без признаков заболевания наблюдаются 25,0% (8 из 32). За период наблюдения умерли 59,4% (19 из 32), от прогрессирования – 17 (53,1%), двое – от других причин.

Среди пациентов с IVA стадией и регионарными метастазами (8) продолженный рост отмечен у 5 (62,5%), прогрессия регионарных метастазов – у 5 (62,5%) сопровождалась появлением отдаленных метастазов у 4 (50%). Живы 2 (25%) без прогрессирования в течение 9 и 14 лет, остальные (6) умерли.

Пациенты с распространенной первичной опухолью T4b без регионарных метастазов (18) живы в 44,4% случаев (8 из 18), двое из них – с остаточной опухолью, от прогрессирования умерли 50% (9 из 18).

Из 15 пациентов стадии IVB с регионарными метастазами степени N1-2-3 живы двое (13,3%) без прогрессирования в стадии T4bN1M0 в течение 7 лет и продолженного роста в стадии T4aN3M0. От прогрессирования умерли 12 человек (80,0%), один умер от других причин (6,7%).

Все 5 пациентов со стадией IVС умерли в течение 10 мес. после начала консервативного лечения.

Прогрессирование выражено продолженным ростом первичной опухоли, рецидивами, регионарными и отдаленными метастазами.

Продолженный рост характеризует пациентов с частичной регрессией первичной опухоли и пациентов, у которых после полного непосредственного эффекта лечения возобновился рост опухоли в течение ближайшего периода наблюдения (3 месяцев), необходимых для реализации эффекта и регрессии послеоперационных, лучевых, лекарственных реакций на лечение.

Продолженный рост первичной опухоли выявлен у 39,8% (45 из 113) пациентов 39 из которых умерли, 6 продолжают наблюдаться с остаточной опухолью без активного прогрессирования на фоне лечения от 1 до 11 лет. В большинстве случаев агрессивный рост первичной опухоли сопровождался регионарными метастазами у 11, отдаленными метастазами – у 6, регионарными и отдаленными метастазами – у 7 пациентов и завершился летальным

исходом через 1–3 мес. после окончания основного курса лечения. У 3 пациентов время от прогрессирования до летального исхода составило от 4–5,6 до 13 лет, в среднем $7,5 \pm 2,8$ лет. Длительный период стабилизации после лечения наблюдался у 6 пациентов с клиническим эффектом более 50% регрессии опухоли. Продолженный рост опухоли был отмечен у пациентов III стадии T3N0M0 (1), IVA стадии T4aN0M0 (2), IVB стадии T4aN3M0 (1), T4bN0M0 (2). В 4 случаях из 6 опухолевый процесс стабилизировался в течение 1–5 лет, у 2 пациентов через 3,5 и 4,7 лет стабилизации отмечено прогрессирование, характеризующееся продолженным ростом опухоли и регионарных метастазов на фоне ХЛТ и поддерживающих курсов ХТ на протяжении 7 лет у пациента с T4aN3M0 и возобновлением роста остаточной опухоли, появлением регионарных и отдаленных метастазов у пациента с процессом T4aN0M0 (от предложенного лечения отказался). Обращает внимание факт, что все пациенты с регионарными (18) и отдаленными (13) метастазами, сопровождавшими опухолевый процесс, умерли в ранние сроки после лечения.

Таким образом, продолженный рост опухоли развивается, в основном, при распространенном процессе в стадии IVA и IVB у пациентов с регионарными и отдаленными метастазами в течение 1–3 мес. от окончания лечения.

Рецидив (возврат заболевания в первичном очаге опухоли) бывает ранним и поздним и является результатом различных причин: неадекватной оценки распространенности опухоли, методического подхода к лечению и погрешностей технического исполнения, биологическими особенностями опухоли, обуславливающими ее агрессивное течение.

Анализ рецидивирования в зависимости от стадии TNM показывает, что из 4 пациентов с I стадией рецидивы возникли у 3 в сроки через 1,2–1,9–7 лет, в среднем через $3,4 \pm 1,8$ лет после комбинированного и комплексного лечения. У одного пациента процесс рецидивировал повторно через год. Всем пациентам проведено лечение рецидивной опухоли. Один пациент жив в течение 4,9 лет с прогрессированием рецидивной опухоли, двое умерли: один – от прогрессирования, другой – в послеоперационном периоде от осложнений (менингита) на фоне продолженного роста.

Из 15 пациентов со II стадией рецидивы развились у 5 (33,3%) в сроки через 1,1 до 4,7 лет, в среднем через $2,8 \pm 0,7$ лет. У 2 пациентов процесс рецидивирования происходил в течение 7 лет (5 раз), сопровождаясь в последний раз регионарными метастазами в околоушной области, и 11 лет (7 раз), сопровождаясь регионарными и отдаленными метастазами с появлением первого рецидива, несмотря на проводимое лечение. В одном случае вместе с рецидивом диагностированы метастазы в легкие и лимфоузлы средостения, пациент умер через 2 года. Двое пациентов отказались от лечения, один из них умер от прогрессирования. Трое

пациентов из 5 продолжают наблюдаться, один из них с рецидивом и отдаленными метастазами.

III стадия характеризовалась рецидивами у 43,7% (7 из 16) пациентов. Сроки рецидивирования составили от 8 мес. до 3,6 лет, в среднем через $3,3 \pm 1,4$ лет. В 3 случаях рецидивы возникли после хирургического лечения в сроки от 9 мес. до 3,6 лет, в среднем через $2,7 \pm 0,9$ лет, в 2 – после комбинированного лечения через 2–13 лет, в среднем через $7,5 \pm 5,5$ лет, после ХЛТ – через 8 мес. и ЛТ – через 1 год по одному наблюдению. Локальный рецидив в послеоперационной полости был подвергнут криодеструкции, пациент наблюдался 5 лет без признаков заболевания и умер от инфаркта миокарда. У пациента после комбинированного лечения в стадии T3N1M0 с предоперационной ЛТ регионарные метастазы регрессировали и лечение было завершено только операцией на первичном очаге. Через 2 года диагностирован рецидив с распространением в переднюю и среднюю черепные ямки, продолженный рост регионарных метастазов. Паллиативное лучевое лечение было безуспешным, через 8 мес. констатирован летальный исход. Пациент с рецидивом через год после радикального лучевого лечения оперирован с оставлением части интракраниального компонента опухоли и продолжает наблюдаться без прогрессирования в течение 3 лет и без консервативного лечения в связи с противопоказаниями к лучевой и лекарственной терапии. Таким образом, из 7 пациентов от прогрессирующего рецидивного процесса умерли 2 (28,6%), один умер от других причин, остальные (4) наблюдаются без прогрессирования (2), один – с остаточной опухолью, в другом случае эффект после протонной лучевой терапии не оценен (лечение продолжается).

Процесс рецидивирования при IVA стадии составил 17,5% (7 из 40) и сопровождался регионарным (2) и отдаленным (4) метастазированием. Сроки рецидивирования составили от 4 мес. до 6,8 лет, в среднем $3,8 \pm 0,9$ лет. Рецидивы возникли после комплексного (4), комбинированного (2) и химиолучевого лечения. В двух случаях рецидивирование носило множественный характер и происходило на протяжении 7 и 8 лет. По поводу рецидивов после комбинированного лечения 7 раз проводилось криогенное лечение рецидивной опухоли и лучевая терапия без положительного результата. Рецидив, возникший после комплексного лечения через 4 мес., несмотря на активно проводимое лечение (ЛТ, ПХТ, операцию) через 6 лет прогрессировал метастазами в кости, через 8 лет регионарными метастазами в лимфоузлы шеи и отдаленными метастазами в головной мозг с летальным исходом. Таким образом, из 7 пациентов умерли 4, трое живы: один – без рецидива и метастазов после хирургического лечения, двое продолжают наблюдаться с прогрессирующим рецидивом, регионарными метастазами (1) и отдаленными метастазами по оболочкам мозга после удаления обширного метастаза головного мозга.

Рецидивы отмечены у 9,0% (3 из 33) пациентов с IVB стадией после ХЛТ в сроки 2,8, 9, 3,2 лет, в среднем через $5,0 \pm 2,0$ лет. У пациента с T4bN0M0 рецидив возник через 2,8 лет и многократно развивался вновь после проводимого в течение 14 лет лечения (ЛТ, ХТ, операции).

Через 4,8 лет после рецидивирования диагностированы регионарные и отдаленные метастазы в кости скелета, очаги которых подвергались облучению. Отдаленные метастазы в костях скелета сопутствовали повторному рецидивированию после лечения, у другого пациента с T4bN0M0 процесс рецидивировал дважды с промежутком в 6 лет и сопровождался отдаленными метастазами в костях скелета. У пациента с T4b2cM0 рецидив возник через 19 лет после лечения. Все пациенты умерли. Безрецидивный период составил в среднем для всех стадий $3,7 \pm 1,3$ лет. Безрецидивная выживаемость в соответствии со стадиями TNM и Кадиш – Морита, независимо от методов лечения, представлена в таблице 33, рисунках 59, 60.

Таблица 33 – Безрецидивная выживаемость в соответствии с TNM и Кадиш – Морита

Стадия TNM	Безрецидивная выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет
I+II n = 19	88,6 $\pm 8,7$	71,9 $\pm 11,1$	58,6 $\pm 12,4$	48,9 $\pm 13,5$	48,9 $\pm 13,5$	21,2 лет 48,9 $\pm 13,5$	7,1
III n = 16	87,3 $\pm 11,6$	72,1 $\pm 12,3$	50,8 $\pm 12,5$	50,8 $\pm 12,5$	50,8 $\pm 12,5$	24,6 лет 50,8 $\pm 12,5$	3,4
IVA n = 42	62,6 $\pm 8,0$	56,2 $\pm 8,0$	52,2 $\pm 9,1$	43,5 $\pm 9,2$	32,6 $\pm 11,5$	22,6 лет 32,6 $\pm 11,5$	5,4
IVB n = 33	72,2 $\pm 7,9$	45,3 $\pm 9,5$	41,2 $\pm 9,5$	36,0 $\pm 9,6$	27,8 $\pm 9,6$	46,0 лет 21,6 $\pm 9,8$	2,5
IVC n = 5	–	–	–	–	–	1,7 лет	0,92
Стадия Кадиш – Морита	Безрецидивная выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет
A–B n = 25	90,0 \pm 6,7	79,4 \pm 7,2	67,2 \pm 11,1	67,2 \pm 11,1	67,2 \pm 11,1	24,6 лет 67,2 $\pm 11,1$	
C n = 61	68,5 \pm 6,2	49,9 \pm 7,1	59,9 \pm 6,3	45,2 \pm 7,0	38,9 $\pm 7,7$	46,0 лет 32,7 $\pm 8,4$	2,7
D n = 29	68,1 \pm 9,4	46,2 \pm 10,2	38,5 \pm 10,4	32,1 \pm 10,4	24,1 $\pm 9,9$	43,7 лет 16,1 $\pm 9,5$	1,9

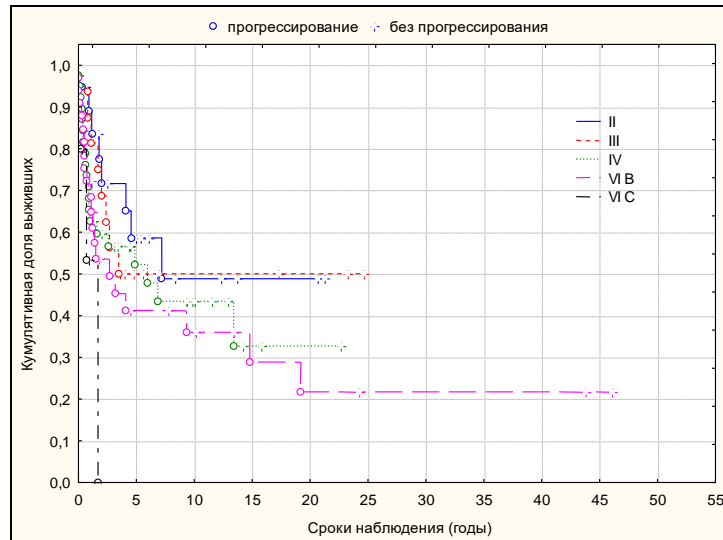


Рисунок 59 – Безрецидивная выживаемость в соответствии с TNM

Показатели безрецидивного течения и выживаемости за период наблюдения для I-II стадии составили 5 лет – $58,6 \pm 12,4\%$, 10 лет – $48,9 \pm 13,5\%$, для III – 5–10–15 лет – $50,8 \pm 12,5\%$, для IVA – 5 лет – $52,2 \pm 9,1\%$, 10 лет – $43,5 \pm 9,2\%$, для IVB – 5 лет – $41,2 \pm 9,5\%$, 10 лет – $36,0 \pm 9,6\%$, для IVC – 0%.

Безрецидивная выживаемость для стадии Кадиш – Морита A–B составила за период наблюдения $74,2 \pm 9,4\%$, для стадии C – $55,9 \pm 6,6\%$, для стадии D – $46,2 \pm 10,1\%$. По показателям безрецидивной выживаемости I-II стадии TNM коррелируют со стадией A–B Кадиш, а стадия C соответствует показателям III + IV стадий TNM.

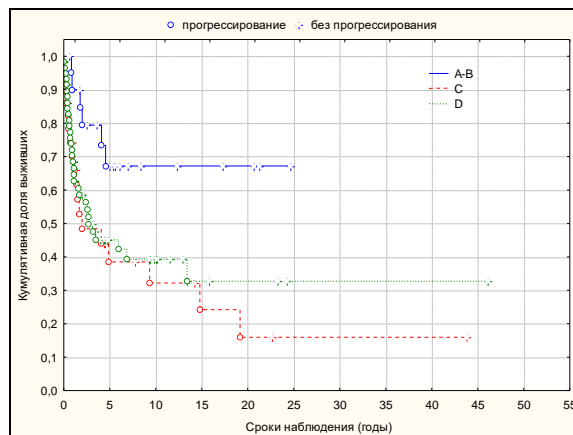


Рисунок 60 – Безрецидивная выживаемость пациентов с ЭНБ в соответствии со стадиями Кадиш – Морита

Сравнительный анализ 5–10-летней выживаемости по Кадиш – Морита не выявил достоверной разницы с данными, представленными стадиями TNM ($p > 0,05$). Безрецидивное течение без дальнейшей прогрессии для I-II стадии TNM отмечено с 10-летнего периода, для III стадии и стадий A-B по Кадиш – с 5-летнего периода наблюдения. В классификации Кадиш –

Морита стадия С коррелирует со стадиями IVA–B, указывая на прогрессирующее течение опухолевого процесса во весь период наблюдения.

Метастазирование является одним из основных факторов, отягчающих течение опухолевого процесса, усложняющих лечебную тактику и отрицательно влияющих на результаты лечения и прогноз жизни пациента. Влияние регионарного метастазирования на выживаемость пациентов с ЭНБ представлено в таблице 34 и на рисунке 61.

Таблица 34 – Выживаемость пациентов с регионарными метастазами

PMTC	Общая выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет
n = 39	72,2± 10,2	47,9± 9,9	40,7± 9,3	34,4± 8,8	22,6 ± 10,9	–	6,3

Из 28 пациентов, поступивших с регионарными метастазами в лимфатических узлах шеи, прогрессирование отмечено у 20 (71,4%), лечение 8 пациентов было эффективным (T4bN2bM0, T4bN3M0, T3N2cM0, T4bN1M0, T4aN2cM0, T4aN3M0, T4aN1M0, T3N1M0). Среди наблюдаемых 85 пациентов со степенью N0 прогрессирование диагностировано у 11 (12,9%) с категорией T2 (5), T3 (1), T4a (4), T4b (1). Общее количество пациентов с регионарными метастазами составило 34,5% (39 из 113).

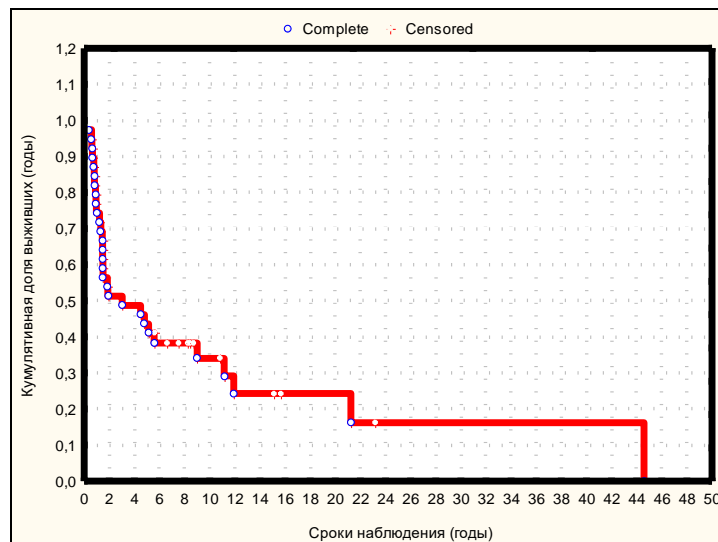


Рисунок 61 – Выживаемость пациентов с регионарными метастазами

В процессе наблюдения при II (T2N0M0) стадии частота регионарного метастазирования составила 33,3% (5 из 15) в сроки от 2,2 до 7,6 лет, в среднем $4,5 \pm 1,1$ лет. В 3 случаях метастазы возникли на фоне рецидивирующего процесса: одновременно с рецидивами (2), через 2,5 года (1), у двух других пациентов – без прогрессирования первичной опухоли. По поводу метастазов 3 проведено комбинированное лечение в объеме типичной шейной диссекции (2) и

субтотальной резекции околоушной слюнной железы с впередишными регионарными метастазами и ЛТ в СОД 50Гр. Двое пациентов отказались от лечения, наблюдаются с регионарными метастазами.

При III стадии (T3N0M0) двусторонние метастазы возникли у одного пациента (6,7%) через 4,5 лет одновременно с отдаленными метастазами; в течение 1,5 лет проводится ХЛТ. При T3N1M0 метастаз полностью регрессировал в процессе предоперационной лучевой терапии, через 2 года возник рецидив с последующим летальным исходом.

Опухолевый процесс T4aN0M0 характеризовался регионарным метастазированием у 12,5% (4 из 32) пациентов в сроки от 2 мес. до 8 лет, в среднем $3,7 \pm 2,0$ лет. У двух пациентов регионарные метастазы развились одновременно с продолженным ростом опухоли и локализовались в одном случае в лимфоузле в области лицевой вены у края нижней челюсти, в другом – в подчелюстной области на стороне поражения. Регионарные метастазы, появившиеся через 6 и 8 лет после окончания лечения на фоне рецидивирования и отдаленного метастазирования, свидетельствовали о генерализации опухолевого процесса. Трое из четырех пациентов умерли, один наблюдается с рецидивом и ретрофарингеальными метастазами.

Из 8 пациентов IVA стадии со степенью N1-2 у 5 (62,5%) диагностировано прогрессирование регионарных метастазов на фоне продолженного роста первичной опухоли, несмотря на проведенное комплексное (2) и химиолучевое лечение (3). Одному из 5 пациентов в хирургическом лечении было отказано по причине распространенности метастазов степени N2c. На фоне ХЛТ летальный исход наступил через 5,6 лет. Регрессия регионарных метастазов в процессе ХЛТ с частичной регрессией первичной опухоли отмечена у 3 пациентов, однако рост регионарных метастазов возобновился через 7 мес. – 2,6 лет, в среднем через $1,6 \pm 0,5$ лет. Хирургическое лечение в объеме операции Крайля в плане комплексного лечения, проведенное пациенту с T4aN2bM0 было безуспешным, через 2 мес. метастазы реализовались с противоположной стороны. Летальный исход отмечен у всех 5 пациентов.

Регионарные метастазы при T4bN0M0 диагностированы у одного пациента (5,5%) на фоне агрессивного продолженного роста первичной опухоли и отдаленных метастазов с летальным исходом через 5 мес. Прогрессирование регионарных метастазов при T4bN1M0 (4) имело место в двух случаях одновременно с продолженным ростом первичной опухоли с летальным исходом после первого курса ХЛТ у одного и через 1 мес. после окончания ХЛТ у другого пациента. Полная регрессия регионарных метастазов наступила у пациента в процессе комплексного лечения, и он наблюдается без признаков заболевания 7 лет. Регионарные метастазы также перестали определяться после ХЛТ у другого пациента, на одном из этапов лечения было выполнено иссечение клетчатки шеи, однако агрессивный рост неизлеченной первичной опухоли привел к летальному исходу через 9 мес.

Регионарные метастазы степени N2 (6) у 4 пациентов прогрессировали вместе с продолженным ростом первичной опухоли в сроки от 5 до 22 мес., у 2 – через 9 лет после ЛТ и ХЛТ, сопутствуя рецидивному процессу.

Двое из трех пациентов с регионарными метастазами степени N3 умерли от продолженного роста опухоли и неподвижных метастатических конгломератов через 9 мес. Пациент с регионарными метастазами T4bN3M0 после комбинированного лечения регионарных метастазов и лучевой терапии первичной опухоли наблюдался без признаков заболевания 19 лет. Регионарные метастазы у пациентов стадии IVC (4) имели степень распространенности N2c (1), N3 (3) и прогрессировали на фоне паллиативного химиолучевого лечения с летальным исходом.

Отдаленные метастазы в процессе наблюдения возникли у 21,2% (24 из 113) и прогрессировали у 4 из 5 пациентов, поступивших на лечение с отдаленными метастазами. Частота отдаленного метастазирования составила 25,7% (29 из 113). Зависимость частоты отдаленного метастазирования от распространенности опухоли свидетельствует, что при I стадии отдаленных метастазов не зарегистрировано, при II стадии их число составило 20% (3 из 15), при III стадии – 12,5% (2 из 16), при IVA – 25,0% (10 из 40), IVB стадии – 27,3% (9 из 33). В одних случаях отмечено последовательное развитие метастатических очагов, в других выявляется множественный характер поражений, свидетельствующий о генерализации процесса на завершающем этапе болезни. Отмечена тенденция к увеличению частоты отдаленного метастазирования с распространенностью первичной опухоли, однако, без статистической достоверности. Отдаленные метастазы диагностированы у пациентов с продолженным ростом первичной опухоли и рецидивами после лечения у 55,2% (16 из 29), с продолженным ростом и регионарными метастазами – у 31,0% (9 из 29), при прогрессии регионарных метастазов – у 7,4% (2 из 29), при частичной регрессии опухоли и регионарных метастазов при завершеном лечении – у 7,4% (2 из 29). Отдаленные метастазы без признаков локального прогрессирования и регионарного метастазирования после лечения выявлены у 17,2% (5 из 29). В результате лечения полностью регрессировали отдаленные метастазы в 6,9% (2 из 29) случаев. 79,3% (23 из 29) пациентов с отдаленными метастазами умерли от прогрессирования, 6 продолжают наблюдаться после появления отдаленных метастазов в сроки от 5 мес. до 12 лет, в среднем $9,2 \pm 2,8$ лет. Отдаленные метастазы сопутствовали рецидивам (3) и регионарным метастазам (1) после комбинированного лечения в стадии T2-3N0M0 (2) и комплексного лечения в стадии T3-4aN0M0 (2), T3N2cM0 (1), прогрессии остаточной опухоли после ХЛТ в стадии T4aN0M0 (1). В качестве примера отдаленного метастазирования, возможности и целесообразности лечения приводим наблюдение пациента **Т., 58 лет, и/б 2007/9375**. 29.01.2007 по месту жительства произведена биопсия опухоли полости носа слева,

установлен диагноз: ЭНБ T2N0M0, госпитализирована в клинику, где 24.05.2007 г. произведена операция: электрорезекция левой верхней челюсти с подходом по Веберу – Фергюсону с удалением передней, нижнеглазничной, части задней стенок верхнечелюстной пазухи, нижней носовой раковины (верхняя, средняя носовые раковины, медиальная стенка пазухи были удалены во время предыдущей операции (биопсии) с последующей через 4 нед. ДГТ на область верхней челюсти в СОД 50 Гр. Через 2 года диагностирован рецидив и регионарные метастазы, и 18.09.2009 произведена операция: удаление рецидива, фасциально-фулярное иссечением клетчатки шеи слева с последующим облучением шеи в СОД 50 Гр. Рецидивная опухоль исходила из клеток РЛ, метастазы обнаружены в 23 из 26 удаленных лимфоузлов. При контрольном обследовании выявлены метастазы в костях (ключица, бедро слева, позвоночник), проводились курсы ХТ (кселода, циклофосфан). В последующие 6 лет опухоль неоднократно (5 раз) рецидивировала в операционной полости, решетчатой пазухе, носоглотке с хирургическим и эндоназальным её удалением. В 2016 г. произведено удаление селезенки с морфологическим подтверждением метастаза ЭНБ, в 2017 г. – иссечение метастаза в рубце передней брюшной стенки (операция нерадикальная), по всей вероятности, имплантационного. Пациентка продолжает наблюдаться более 12 лет, проводится биотерапия. При повторном патоморфологическом исследовании удаленных рецидивных, метастатических тканей на светооптическом уровне – ЭНБ с меланоцитарной дифференцировкой (пигментный вариант) с МТС в селезенку. Степень дифференцировки опухоли соответствовала G3, уровень пролиферативной активности Ki-67 в опухоли селезенки – 88% и 48% – в опухоли брюшной стенки. Анализируя эту историю болезни, нужно отметить нерадикальность первого хирургического вмешательства, длительный период (5 мес.) до начала радикальной операции и отсутствие ревизии клеток РЛ во время операции, которые явились источником роста рецидивной опухоли. Многократно рецидивирующий процесс способствовал регионарному и отдаленному метастазированию. Активная позиция в отношении лечения прогрессирующей опухоли позволяет продлить жизнь пациенту.

Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов являются кости скелета (8,8%), печень (7,1%), легкие (6,2%), лимфатические узлы средостения, забрюшинные, подмышечные, паховые лимфоузлы (5,3%), мягкие ткани (4,4%), костный мозг (2,7%), головной мозг (1,8%), поджелудочная железа (1,8%), селезенка (0,9%). Эффективность лечения ЭНБ находится в прямой зависимости от применяемых методов лечения. Общая выживаемость в соответствии с методами лечения представлена в таблице 35 и на графике 62.

Анализ общей выживаемости по методам лечения показывает, что после самостоятельного хирургического лечения 5-летняя выживаемость составила 85,7%, 10-летняя

– 63,7% и эти цифры оказались выше, чем при других методах лечения, но без достоверной разницы значений ($p = 0,1$, $p = 0,6$).

Таблица 35 – Общая выживаемость пациентов ЭНБ в соответствии с методами лечения

Вид лечения	Общая выживаемость в процентах, лет						Медиана, лет
	1	3	5	10	15	Макс.	
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

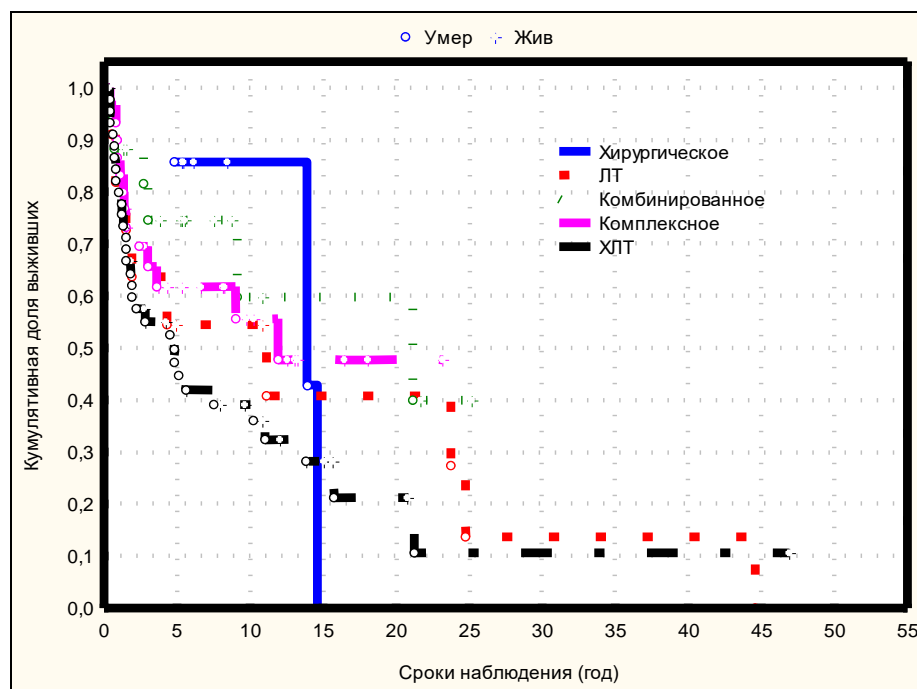


Рисунок 62 – Общая выживаемость в соответствии с методами лечения

Лучевая терапия как самостоятельный метод показала монотонность результатов выживаемости в течение 3–10 лет на уровне 54,5%, сократив в 2 раза число живущих при 15-летнем сроке наблюдения (27,3±12,5%). Комбинированное и комплексное лечение не показали достоверной разницы показателей выживаемости между собой, хотя цифры 3–5 летней выживаемости при комбинированном лечении были несколько выше – 74,7%, в сравнении с 3–5-летней выживаемостью (65,6–61,8%) при комплексном лечении. 10-летняя

продолжительность жизни для обоих методов была одинаковой (59,7 и 55,6%), а 15-летняя – выше при комплексном лечении (47,7% в сравнении с 39,8%).

Консервативный метод ХЛТ показал высокие результаты одногодичной выживаемости (80%), снижаясь при 3-летней выживаемости до 55,1%, при 5-летней – до 45,7%, при 10-летней – до 35,9%. Достоверно большая продолжительность жизни зарегистрирована только у пациентов, получивших комбинированное лечение (медиана 15,8 лет) в сравнении с химиолучевым (медиана 4,8 лет), $p = 0,04$.

Безрецидивная выживаемость представлена в таблице 36 и на рисунке 63.

Сравнительный анализ показал, что в первый год наблюдения все методы лечения демонстрируют довольно высокие цифры безрецидивной выживаемости, которые уменьшаются в 1,3–1,7 раза в 3 года, сохранив тенденцию в 5 лет и далее, кроме комплексного лечения. Показатели 3-, 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости, и медиана для комплексного метода наиболее высокие.

Таблица 36 – Безрецидивная выживаемость в соответствии с методами лечения

Метод лечения	Безрецидивная выживаемость в процентах, лет					
	1	3	5	10	Макс.	Медиана, лет
Хирургический, n = 7	85,7±13,2	57,1±18,7	42,9±18,7	42,9±18,7	13,7 лет 42,9±18,7	3,8
ЛТ n = 11	72,7±11,6	45,5±15,0	45,5±15,0	36,4±14,5	43,7 лет 36,4±14,5	1,7
КБ n = 17	72,8±11,4	41,8±12,8	41,8±12,8	41,8±12,8	25,2 лет 41,8±12,8	2,5
КМ n = 31	74,3±8,4	69,7±9,1	63,3±10,2	49,3±11,8	22,6 лет 49,3±11,8	7,2
ХЛТ n = 46	70,6±6,9	55,4±7,7	45,8±8,2	41,9±8,3	46,0 лет 11,6±10,0	4,0

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

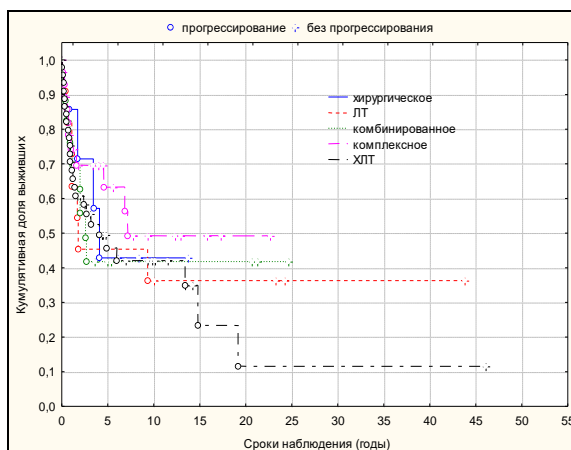


Рисунок 63 – Безрецидивная выживаемость в соответствии с методами лечения

Анализ безрецидивной выживаемости не выявил достоверной разницы показателей между методами лечения, однако 3–5-летняя выживаемость после комплексного лечения выше в сравнении с другими методами в 1,3–1,5–1,7 раза.

Многофакторный анализ результатов лечения ЭНБ в соответствии с методами лечения представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Результаты лечения ЭНБ в соответствии с методами лечения

Методы лечения	Число пациентов	Прогрессирование				Живы	Умерли
		ПР	РЦ	РМТС	ОМТС		
Хирургический	7	–	4 (57,1%)	1 (14,3%)		4/1** (57,1%)	3(2***) 42,9%
Комбинированный	17	2 (11,8%)	7 (41,2%)	4 (23,5%)	4 (23,5%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)
ЛТ + О	7	–	4 (57,1%)	1	–	3 (1*)**	4/1***
О + ЛТ	8	1	3 (37,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	7 (2*)^ (1**)	1
ХТ + О	1	1	–	–	–	–	1
О + ХТ	1	–	–	–	1	1	–
Комплексный	31(1)	7 (23,3%)	7 (23,3%)	6 (20,0%)	10 (33,3%)	17 (56,7%)	13 (43,3%)
ХЛТ + О	18	4 (22,2%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	7 (38,9%)	9/1*/1**/1^ (50%)	9 (50%)
О + ХЛТ	13(1)	3 (25%)	3(25%)	2 (16,7%)	3 (25%)	8/1*/^ (66,7%)	4 (33,3%)
ХЛТ	46(1)	29 (64,4%)	5 (11,1%)	18(40,0%)	12 (26,7%)	14 (31,1%)	31 (2***) (68,9%)
ЛТ	11	4(36,4%)	3 (27,3%)	–	3 (27,3%)	2 (18,2%)	9(81,8%)
ХТ	3	3	–	2	–	–	3
Всего	115(2)	45	26	31	29	48	65
%		39,8	23,0	27,4	25,7	42,5	57,5

Примечание. *– пациенты с рецидивами; ** – пациенты с регионарными метастазами; ***– пациенты без рецидива и регионарных метастазов; в скобках () – пациент выбыл из-под наблюдения после окончания лечения

Хирургическое лечение получили 7 (6,1%) пациентов с распространенностью Т1 (1), Т2 (3), Т3 (3). Рецидивы возникли у 4 (57,1%) пациентов с Т2 (1) и Т3 (3) в сроки от 9 мес. до 4 лет, безрецидивный период составил в среднем $2,8 \pm 0,7$ лет. Неоперабельные регионарные метастазы диагностированы у пациента через 6 лет после краниофациальной резекции процесса Т2N0M0 (прекратил динамическое наблюдение после 5 лет без признаков заболевания). За период наблюдения от прогрессирующего рецидива умер один пациент (14,2%), двое умерли от других причин без рецидива и метастазов через 12 и 14 лет после операции. Живы 3 (42,9%) пациентов без прогрессирования, один – с регионарными метастазами (14,2%) без рецидива

опухоли. По поводу рецидивов проведено лечение с эффектом полной регрессии опухоли у 3 пациентов (криодеструкция локального очага опухоли в операционной полости, трансаназальное удаление опухоли, ХЛТ). Причиной рецидива у 2 пациентов явился неадекватный объем операций (в случае процесса T2 с подходом по Денкеру удалена опухоль полости носа с кюретажем слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи, в другом наблюдении в объем удаляемых тканей не была включена ситовидная пластинка, к которой опухоль интимно прилегала, рецидив диагностирован через 9 мес.

Среди хирургических операций, проведенных 64 пациентам (55 – первичные, 9 – по поводу рецидивов) самостоятельно и в комбинации с ЛТ и ХЛТ, выполнить планируемый объем операции нам удалось у 67,1% (43 из 64), условно радикальные операции составили 7,8% (5 из 64), нерадикальными операции оказались у 16 (25%) пациентов (у 13 первичных и у 3 с рецидивами). Всем пациентам с продолженным ростом и рецидивами назначено консервативное лечение в соответствии с общим состоянием и степенью выраженности прогрессирования. Анализ выживаемости оперированных радикально и нерадикально представлен на рисунке 64. В течение периода наблюдения (25 лет) выживаемость была выше в 1-й (93,0±3,8%), 3-й (75,2±6,8%), 5-й (72,2±7,2%), 10-й (61,9±9,1) годы в сравнении с оперированными нерадикально (1-й год – 70,6±11,0%, 3–5 лет – 58,2±12,1%, 10 лет – 48,5±15,0%), однако, без достоверности значений ($p = 0,7$). Медиана оперированных радикально 14,7 лет, оперированных нерадикально – 10,7 лет. Таким образом, оправданной является хирургическая методика условно радикальной операции (оставление) технически неудалимой части опухоли) в условиях продолженного консервативного лечения.

Одним из факторов, оценивающих непосредственные результаты хирургического лечения, являются осложнения. Выделяют осложнения, возникающие в процессе хирургического вмешательства, и послеоперационные (ранние и поздние). К ранним осложнениям относят ликворею, менингит, гематому, некроз перемещенных лоскутов (частичный или тотальный), неврологические нарушения. Поздние осложнения относят к особенностям реконструктивной хирургии, проявляющимся в деформации лица или отдельных его зон, энтофтальме, смещении глазного яблока, слезотечении, диплопии, остеомиелите костей черепа. Послеоперационные осложнения возникли у 9 из 64 оперированных пациентов, включая операции по поводу рецидивов (3), что составило 14,1%. Ликворея возникла у 5 (7,9%) пациентов, оперированных с распространенностью T4aN2aM0, T3N0M0 (2), T4aN0M0 и распространенным рецидивом после комбинированного лечения.

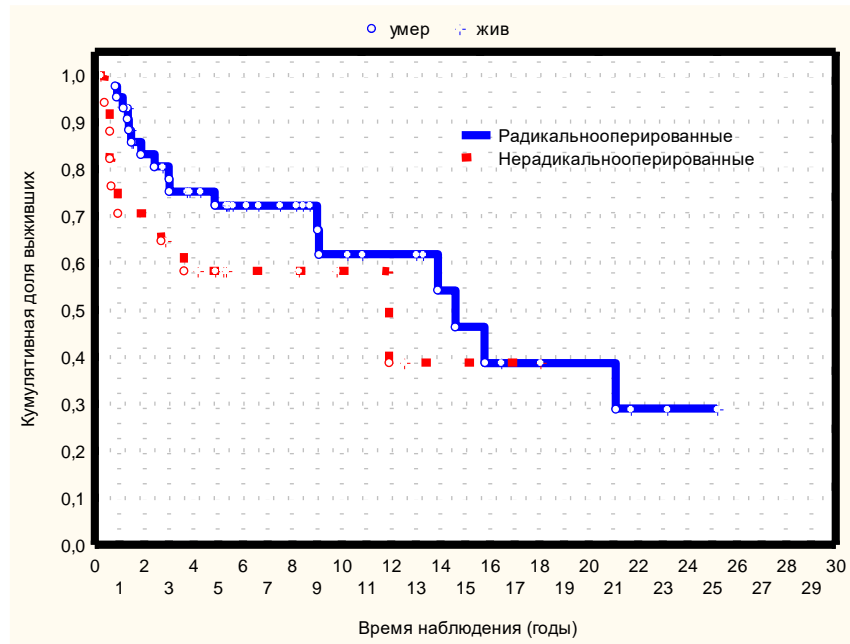


Рисунок 64 – Общая выживаемость оперированных радикально ($n = 43$) и нерадикально ($n = 18$)

В двух случаях ликворея была диагностирована на операции с наружным подходом и при эндоназальном удалении опухоли. В первом случае область дефекта тампонирована, у другого пациента дефект закрыт лоскутом с перегородки носа. В послеоперационном периоде истечения ликвора не наблюдалось. У двух других пациентов ликворея выявлена на 9-е сутки послеоперационного периода после удаления тампона из полости носа. В течение 10 суток активного консервативного лечения явления ликвореи купированы у одного пациента. Ликворея у другого пациента потребовала хирургического вмешательства дважды: на 7-е сутки была выполнена эндоназальная пластика дефекта основания черепа и на 15-е сутки – комбинированная пластика ликворной фистулы с положительным исходом лечения. Во всех случаях проводилась активная антибиотикотерапия под контролем бактериологических посевов ликвора и раневого отделяемого, назначался режим питания с ограничением жидкости, использовалось приподнятое положение головного конца кровати.

Менингит развился у 2 (3,2%) пациентов, в одном случае, описанном выше, – на фоне транзиторной ликвореи и был купирован в течение двух недель, в другом – с летальным исходом на 58-е сутки после операции на фоне ликвореи, раневой инфекции и прогрессирующего опухолевого процесса.

Острый пансинусит развился у пациента после эндоназальной операции в плане комплексного лечения с ХЛТ на первом этапе в стадии T4aN1M0. Острый воспалительный процесс в ОНП был купирован в течение 10 дней с помощью антибиотиков.

Частичный некроз кожных лоскутов с расхождением швов у внутреннего угла глаза был иссечен с пластикой дефекта местными тканями. Причиной явилось нарушение трофики

истонченного кожного лоскута над дефектом резецированных верхней челюсти и орбиты. Необходимо тщательно планировать пластический этап операции.

Таким образом, частота летальных осложнений в послеоперационном периоде составила 1,6% (n = 1).

Лучевое лечение предпринято у 11 (9,6%) пациентов. Продолженный рост опухоли возник у 4 (36,4%) пациентов с T4aN0M0 (2), T4bN0M0, T2N0M1 в сроки от 1 до 3,5 мес. с летальным исходом через 5–13 мес. Рецидивы диагностированы у 3 (27,3%) пациентов с T4bN2bM0, T3N0M0, T2N0M0 в сроки от 1,1 до 9,3 лет, безрецидивный период составил в среднем $4,1 \pm 2,6$ лет. Рецидивы возникли у пациентов с ретробульбарным распространением в одном случае, двусторонним поражением РП в другом и у отказавшегося от операции в стадии T3N0M0. Регионарные метастазы (2) в одном случае с T4bN3M0 были оперированы в плане комбинированного лечения, в другом подверглись полной регрессии. Отдаленные метастазы появились у 2 пациентов с T2N0M0, T4bN2bM0 на фоне рецидивов и прогрессировали у пациента с T2N0M1. Метастазы локализовались в легких, средостении, костях, печени, мягких тканях передней брюшной стенки. Умерли 9 (81,8%) из 11 пациентов: 4 от продолженного роста, двое – от рецидивов и отдаленных метастазов через 4 и 5 лет, 3 – без рецидива и метастазов на 24 и 44 годы наблюдения. Таким образом, от прогрессирования умерли 6 (54,5%) пациентов. Живы и продолжают наблюдаться двое пациентов (18,2%), один – без прогрессирования в течение 26 лет, другой – с остаточной опухолью после краниофациальной резекции рецидива ЭНБ в течение 3 лет.

В ответ на лучевое воздействие в тканях развиваются лучевые реакции различной степени выраженности. Обычно к концу лечения на коже появляется сухой десквамативный, а иногда и влажный эпидермит. Признаки реактивного радиоэпителиита на слизистой оболочке проявляются гиперемией и отеком тканей с последующим развитием островкового, затем и пленчатого эпителиита соответственно размерам полей наружного облучения. Степень выраженности лучевых реакций зависит от способа и методики лучевого воздействия. На протяжении последующих лет после окончания лучевого лечения наблюдаются тканевые реакции, переходящие в стойкие трофические изменения. Кожа полей облучения остается пигментированной, появляется дисхромия кожи (участки пигментации перемежаются с участками кожи, лишенными пигмента). Расширенные капилляры образуют телеангиоэктазии. Кожа полей облучения с течением времени истончается, становится ломкой и сухой, снижается секреция сальных и потовых желез. Развивается атрофия подкожной жировой клетчатки и подлежащих мышц. Атрофические и рубцовые процессы ведут к западению и деформации области облучения. Однако все эти изменения сугубо индивидуальны и колеблются от незначительных реакций до выраженных проявлений. В полости рта снижается саливация,

развивается потеря вкусовых ощущений, наступает резкая сухость слизистых оболочек носа, полости рта и глотки. Слизистая оболочка становится бледной и атрофичной, в тканях на месте опухоли образуются рубцы. Среди серьёзных лучевых осложнений развиваются остеонекрозы костных структур лицевого черепа, что бывает достаточно трудно дифференцировать от бластоматозных изменений тканей. Частота лучевых реакций представлена в 5 главе.

Комбинированное лечение проведено 17 (30,9%) пациентам в режиме ЛТ + О (7), О + ЛТ (8) и ХТ + О (2). Частота рецидивов в методике с предоперационной ЛТ составила 57,1%, регионарных метастазов – 28,6% и соответствовала аналогичным результатам хирургического лечения в отношении рецидивов. Безрецидивный период у этих пациентов составил от 11 мес. до 2,7 лет. в среднем через $1,6 \pm 0,5$ лет. При T4aN0M0 после первого рецидива процесс носил рецидивирующий характер в течение 6 последующих лет (7 раз) несмотря на проводимое лечение. При T3N1M0 на этапе предоперационной ЛТ регионарные метастазы полностью регрессировали, но с возвратом первичной опухоли через 2 года старые метастатические очаги вновь «проснулись». У пациента с T2N0M0, отказавшегося от лечения 7-го рецидива, через 2,5 года появились регионарные метастазы. От прогрессирования умерли трое, один пациент умер от других причин без рецидива и метастазов через 20 лет. Живы 3 пациентов, один из них с рецидивом и регионарными метастазами (отказался от лечения).

Методика комбинированного лечения с операцией на первом этапе использована у 8 пациентов с распространенностью T2N0M0 (3), T3N0M0 (3), T4aN0M0 (2). У пациента с T4aN0M0 лечение оказалось неэффективным, агрессивный продолженный рост опухоли диагностирован через месяц после условно радикальной операции и ЛТ в СОД 50 Гр (ситовидная пластинка, к которой прилегала опухоль, исходящая из решетчатой пазухи, не удалялась). Рецидив в одном случае с T2N0M0, возникший через 2 года после электрорезекции левой верхней челюсти и ЛТ в СОД 50 Гр в последствии прогрессировал 9 раз через 7–8 мес. на фоне отдаленного метастазирования и сокращения сроков появления рецидива до 4 мес. несмотря на хирургическое удаление рецидивных опухолей и повторное облучение в СОД 50 Гр. Безрецидивный период среди 3 пациентов с рецидивами составил от 6 мес. до 2,8 лет, в среднем $1,8 \pm 0,6$ лет. Регионарные метастазы возникли у 3 из 8 пациентов в сроки от 2 до 6 лет, в среднем через $3,8 \pm 1,2$ лет и сопутствовали рецидивному процессу у 2 из них. Отдаленные метастазы (3) развились на фоне прогрессирующего рецидивирования у 2 пациентов с T2N0M0 через 2 и 5 лет и явились первоначальным клинико-рентгенологическим проявлением процесса метастазирования; регионарные метастазы диагностированы позже на 5–12 мес. Локализовались метастазы в костях позвоночника, ребрах, в селезенке, передней брюшной стенке и околоушной слюнной железе. У пациента с T3N0M0 отдаленные метастазы диагностированы без прогрессирования первичной опухоли и регионарных метастазов через 7

лет в легкие и еще через 7 лет в кости скелета. Из 8 пациентов умер 1 (12,5%), остальные (7) живы в сроки от 6 мес. до 20 лет, в среднем $7,4 \pm 6,0$ лет и наблюдаются с рецидивом (2) и регионарными (1), отдаленными (1) метастазами, без признаков опухоли (3), без рецидива, но с регионарными (1) и отдаленными (1) метастазами.

Применение в комбинации ХТ с операцией, вызванное активным прогрессивным ростом ЭНБ на фоне рецидивирующего хронического полипозного синусита в стадии T4aN0M0 стабилизировало опухолевый процесс, однако после краниофациальной резекции через месяц продолженный рост завершился летальным исходом через 4 мес. При T2N0M0 после операции выявлены два очага в легких, в результате проведенных 2 курсов ХТ по схеме ACOP+Pt пациент наблюдается без признаков опухоли и метастазов в течение 5 лет.

Сравнительный анализ двух методик в комбинированном лечении по результатам лечения в отношении прогрессирования первичной опухоли и регионарных метастазов не имеет статистически значимой разницы. Однако отдаленные метастазы зарегистрированы в 44,4% (4 из 9) в группе О + ЛТ и не найдены в группе ЛТ + О. У пациентов с предоперационной ЛТ и ХТ умерли 62,5% (5 из 8) человек, с послеоперационной ЛТ и ХТ – 11,1% (1 из 9), разница статистически достоверна.

Методика комплексного лечения с операцией на первом этапе использована у 13 пациентов, однако один пациент с T4aN0M0 после комбинированной операции (краниотомии и резекции лицевого черепа) с одновременной ХЛТ выбыл из-под наблюдения после выписки из стационара (житель другой республики). Продолженный рост опухоли в результате отсутствия эффекта от лечения имел место у пациентов с T4aN0M0, T4aN2aM0 через один месяц после его окончания с летальным исходом в течение 1–3,5 мес. Один пациент с T4bN0M0 и остаточной опухолью после лечения наблюдается в течение одного года без прогрессирования. Рецидивы возникли у трех пациентов с T1-2N0M0 и T4aN0M0 в сроки от 1,8 до 4,9 лет, в среднем через $3,8 \pm 1,0$ лет. В одном случае при T2N0M0 рецидивирование продолжилось на протяжении 4 лет (5 раз). Безрецидивный период составил $3,8 \pm 1,0$ лет. Регионарные метастазы при T4aN2aM0 прогрессировали, а при T2N0M0 появились через 8,6 лет после окончания лечения. Отдаленные метастазы сопровождали рецидивный процесс у пациентов с T4aN0M0, T4aN2aM0 и появились у пациента с T3N2cM0 через 3,1 лет после лечения. Метастазы локализовались в легких, костях, печени, по оболочкам мозга. Метастазы в легких были успешно оперированы, пациент наблюдается без прогрессирования 22 года.

За период наблюдения умерли 4 (33,3%) от прогрессирования, живы 8 (66,7%) в сроки от одного года до 22 лет, в среднем $8,6 \pm 2,5$ лет. Пациент с T4bN0M0 после лечения наблюдается с остаточной опухолью без прогрессирования в течение года. Пациент с распространенным

рецидивом после нерадикальной операции процесса T1N0M0 и ХЛТ получил повторно ХЛТ и наблюдается 4,9 лет без активного прогрессирования.

Методика комплексного лечения с операцией на последнем этапе применена у 18 пациентов с распространенностью T4aN0M0 (10), T4aN1M0 (1), T4aN2bM0 (1), T1N0M0 (1), T2N0M0 (1), T3N0M0 (1), T4bN0M0 (3). Непосредственный эффект ХЛТ, как первого этапа комплексного лечения, заключался в полной регрессии первичной опухоли у 2 (11,1%) пациентов с T1 и T4aN0M0, частичной регрессии более 50% (наличие остаточной опухоли) у 4 (22,2%) с T3 –T4aN0M0 и T4aN2bN0M0 и частичной регрессии менее 50% (стабилизации) у 12 (66,7%) с T2(1),T4a (7), T4b (3)N0M0 и T4aN1M0. Таким образом, частота выраженной регрессии первичного очага составила 33,3% (8 из 18).

Продолженный рост возник через 1–3 мес. у пациентов с T4aN0M0 (2), T4aN1M0 (1),T4bN0M0 (1) с летальным исходом. В 2 случаях ХЛТ первого этапа лечения стабилизировала процесс, в двух других – регрессия опухоли была значительно менее 50%.

Рецидивы имели место у пациентов с распространенностью T4aN0M0 (3) и T1N0M0 (1) в сроки от 4 мес. до 6,9 лет, в среднем через $3,3 \pm 1,4$ лет. Эффект от ХЛТ при T4aN0M0 был менее 50% (2) и более 50% (1).

Регионарные метастазы появились у 3 пациентов, у одного пациента прогрессировали в сроки от 3 мес. до 7,9 лет, в среднем через $3,5 \pm 1,7$ лет и в двух случаях возникли в стадии генерализации.

Отдаленные метастазы диагностированы у 38,9% (7 из 18) в сроки от 1 мес. до 8,6 лет, в среднем $4,6 \pm 1,1$ лет и явились непосредственной причиной смерти 4 пациентов без прогрессирования первичной опухоли у 3 из них. Метастазы локализовались в молочных железах, печени, почках, костях, легких, периферических лимфоузлах. костном мозге, головном мозге,

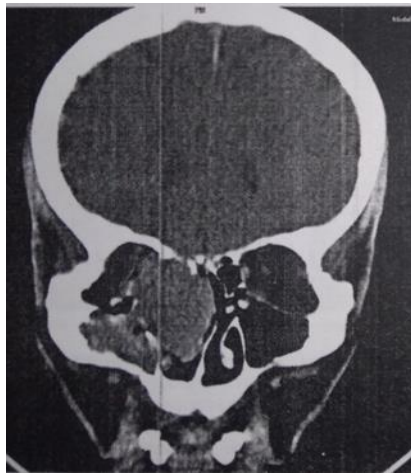
В период наблюдения умерли от прогрессирования 50% (9 из 18) пациентов, двое из них – без прогрессирования первичной опухоли. Живы 50% (9 из 18) пациентов в сроки от 9 мес. до 15,8 лет, в среднем $7,7 \pm 1,8$ лет. Один пациент наблюдается после повторного ХЛТ лечения рецидива 2,5 года без прогрессирования. У пациента, оперированного по поводу метастаза в головной мозг, через один месяц диагностированы метастазы по оболочкам мозга, получает таргетную терапию.

Сравнительный анализ ХЛТ как первого этапа комплексного лечения среди пациентов с выраженной регрессией первичного очага (8) и слабо выраженной реакцией (12) не выявил среди них достоверной разницы результатов: живы 50% (4 из 8) и 41,7% (5 из 12) пациентов.

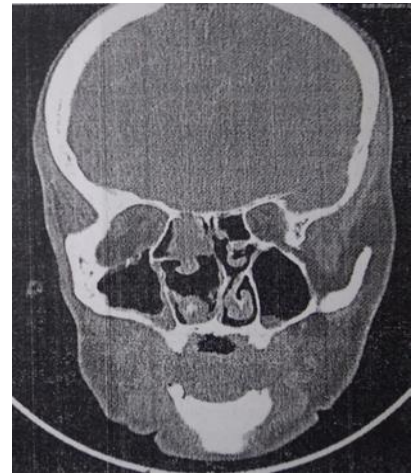
Отдаленные результаты химиолучевого лечения прослежены у 45 из 46 пролеченных пациентов, один выбыл из–под наблюдения после выписки из стационара.

В результате химиолучевого лечения отсутствие эффекта и частичная регрессия опухоли отмечены у 60,0% (29 из 46), полная регрессия – у 34,8% (16 из 46) пациентов.

Пример эффективной ХЛТ демонстрирует наблюдение пациента С., 58 лет, и/б 2005/13109. ХЛТ ЭНБ распространенностью T4aN0M0 проведена в индукционно-одновременном режиме в 2 этапа: I этап – 2 курса ХТ по схеме АСОР (через 24 дня) + через 3 нед. по окончании ХТ – ЛТ в СОД 45 Гр на первичную опухоль на фоне 3-го курса ХТ; II этап – ЛТ на первичную опухоль в СОД 26 Гр на фоне 4-го курса ХТ. Лучевое лечение проведено с 3 полей: 2 боковых поля размером 6×10 см и переднее поле 5×9 см. Положительный эффект – регрессия опухоли отмечен после I этапа лечения (Рисунок 65 а, б), наблюдается без прогрессирования 11 лет.



а



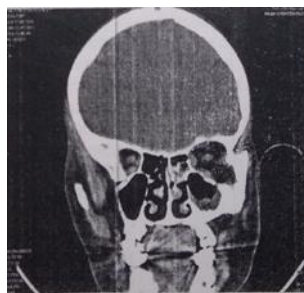
б

Рисунок 65 – КТ пациента С.: а – до лечения, б – после окончания I этапа ХЛТ-выраженная регрессия опухоли

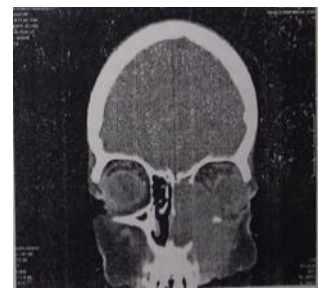
Прогрессирование и частичная регрессия опухоли (менее 50%), имевшая место у большинства пациентов, способствовали продолженному росту опухоли, реализованному в ранние сроки на завершающем этапе лечения и в первые 3–5 мес. после его окончания. Пример бурного прогрессирования в ранние сроки после положительного непосредственного результата ХЛТ представлен наблюдением пациента М., 50 лет, и/б 2004/5416 (Рисунок 66).



а



б



в

Рисунок 66 – КТ пациента М. ЭНБ полости носа T4bN2bM0: а –до лечения, б – после окончания ХЛТ(регрессия опухоли), в – рецидив через 2 мес.

У всех 29 пациентов зарегистрирован продолженный рост опухоли. Умерли 55,5% (25 из 45) наблюдавшихся пациентов: 20 – в сроки от 1 до 11 мес., в среднем $5,3 \pm 0,6$ мес., 5 человек умерли в более поздние сроки, от 2,4 до 13,7 лет, среднем через $5,7 \pm 2,1$ лет. Четверо пациентов – 13,8% (4 из 29) с частичной регрессией опухоли более 50% продолжают наблюдаться в сроки от 1 до 15,5 лет, в среднем $6,2 \pm 3,2$ лет. Одному пациенту радикальное удаление остаточной опухоли было выполнить невозможно из-за анатомических особенностей расположения опухоли. Через 3,5 года оперирован в связи с очагами в легких, по данным гистологического исследования – туберкулезными; продолжает наблюдаться 15,5 лет без прогрессирования. В другом случае остаточная опухоль после 5,2 лет стабильности начала прогрессировать, пациентка от предложенного лечения отказалась. У двух других пациентов состояние опухолевого процесса остается стабильным, без активного прогрессирования.

Рецидивы возникли у 11,1% (5 из 45) пациентов в сроки от 10 мес. до 9,2 лет, в среднем $4,3 \pm 1,5$ лет. В одном случае рецидивирующий процесс наблюдался в течение 6 лет, был оперирован 4 раза, проведено лучевое лечение. Четверо из 5 пациентов умерли в сроки от 8 мес. до 7 лет, в среднем через $2,6 \pm 1,5$ лет после предпринятого по этому поводу лечения. Продолжительность периода от завершения лечения до смерти составила от 7 до 14 лет, в среднем $10,7 \pm 1,4$ лет.

Среди 16 пациентов с полной регрессией опухоли живы 10 (62,5%) без признаков заболевания в сроки от 2 до 46,2 лет, в среднем $12,3 \pm 4,0$ лет. Умерли 37,5% (6 из 16) пациентов, четверо от рецидива, двое – от интеркуррентных заболеваний без рецидива и метастазов ЭНБ.

Таким образом, в группе химиолучевого лечения живы 31,1% (14 из 45): 10 – без признаков заболевания (22,2%), 4 (8,9%) с остаточной опухолью без прогрессирования на настоящий момент. Один пациент выбыл из-под наблюдения после завершения лечения. Умерли 68,8% (31 из 45), 29 пациентов – от прогрессирования (64,4%), 2 (4,4%) – от других причин без рецидива и метастазов ЭНБ.

Регионарные метастазы, имевшие место у 39,1% (18 из 46) пациентов прогрессировали у 77,8% (14 из 18), сопровождая продолженный рост и рецидивы. В процессе лечения у 4 пациентов отмечена регрессия метастазов степени N2c (2) и N3 (2). В период наблюдения регионарные метастазы возникли у двух пациентов с распространенностью T4aN0M0 и T4bN0M0 на фоне прогрессирования первичной опухоли через 2 нед. и 7 мес.

Отдаленные метастазы (26,5%), имевшиеся у 6,5% (3 из 46) и появившиеся у 9 (20%) человек в процессе наблюдения, осложнили и ускорили исход заболевания. Отдаленные метастазы локализовались в костях скелета (6), печени (3), костном мозге (2), мягких тканях (2), легких (1), средостении (1), подмышечных лимфоузлах (1), молочных железах (1), почках (1),

поджелудочной железе (1). Отдаленные метастазы появились на фоне прогрессирования первичной опухоли (7), рецидивов (2) регионарных метастазов (7) в сроки от 1 мес. до 7 лет, в среднем через $2,0 \pm 0,8$ лет. Срок существования отдаленных метастазов составил от 0,5 мес. до 8 лет, в среднем $2,6 \pm 1,0$ лет. Наиболее длительно существуют костные метастазы, лечение которых проводится курсами химиотерапии и локальным облучением метастатических очагов. Наибольшую опасность представляют метастазы в позвоночник, кости таза и конечностей, приводящие к патологическим переломам и необходимости хирургического вмешательства, которое было проведено пациенту с метастазом в бедро.

Среди 16 пациентов с полной регрессией опухоли 14 (87,5%) не имели регионарных метастазов. У 2 пациентов с T4aN2cM0 эффективной была методика индукционно-одновременной и адьювантной ХЛТ. Анализируя эффективность различных методик ХЛТ можно лишь отметить тенденцию к более выраженному результату индукционно-одновременного варианта, проводимого в интенсивном режиме. Малое число наблюдений не позволяет сделать достоверных выводов. Однако необходимо отметить неэффективность ХЛТ у 55,5% пациентов, 44,4% из которых умерли в ранние сроки после лечения.

Таблица 38 – Бессобытийная (DFS) выживаемость в соответствии с методами лечения.

Метод лечения	Бессобытийная выживаемость в процентах, лет					
	1	3	5	10	Макс.	Медиана, лет
Хирургический, n = 7	85,7±13,2	57,1±18,2	42,9±18,7	21,4±17,8	13,7 лет 21,4±17,8	3,8
ЛТ, n = 11	54,6±15,0	45,5±14,5	45,5±14,5	36,4±14,5	43,7 лет 36,4±14,5	1,4
КБ, n = 17	63,7±11,7	31,9±11,8	28,3±12,0	18,9±12,0	21,2 лет 18,9±12,0	2,0
КМ, n = 31	60,3±9,2	54,6±9,4	32,6±9,7	30,2±9,7	17,2 лет 30,2±9,7	4,5
ХЛТ, n = 46	46,8±6,9	36,6±7,4	28,5±7,0	25,7±6,7	46,0 лет 10,2±8,1	0,84

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

Анализ лечения ЭНБ в целом (таблица 38) показал, что возобновление роста опухоли, регионарных и отдаленных метастазов отмечено у 80 из 113 наблюдавшихся пациентов, что составило 70,8%.

Анализ бессобытийной выживаемости в соответствии с методами лечения не выявил достоверной разницы показателей среди них. Однако, анализируя наблюдаемые периоды, можно сказать, что прогрессирование с летальным исходом было наиболее выражено среди пациентов, получавших ХЛТ и ЛТ на первом году наблюдения. В последующий 3–5-летний период прогрессирование в большей степени отмечалось среди получавших комбинированное и

химиолучевое лечение, стабилизировалось у пациентов в группе ЛТ. Процесс прогрессирования в виде рецидивов и метастазов продолжился у пациентов со всеми видами терапии, но в большей степени имел место при комбинированном лечении, а более оптимистически выглядел в группе ЛТ, затем комплексного и химиолучевого лечения. Максимальный срок наблюдения зафиксирован среди пациентов, получавших консервативное лечение (ЛТ и ХЛТ). Максимальный срок наблюдения после комплексного лечения 17,2 лет, после комбинированного лечения 21,2 лет. График бессобытийной выживаемости представлен на рисунке 67.

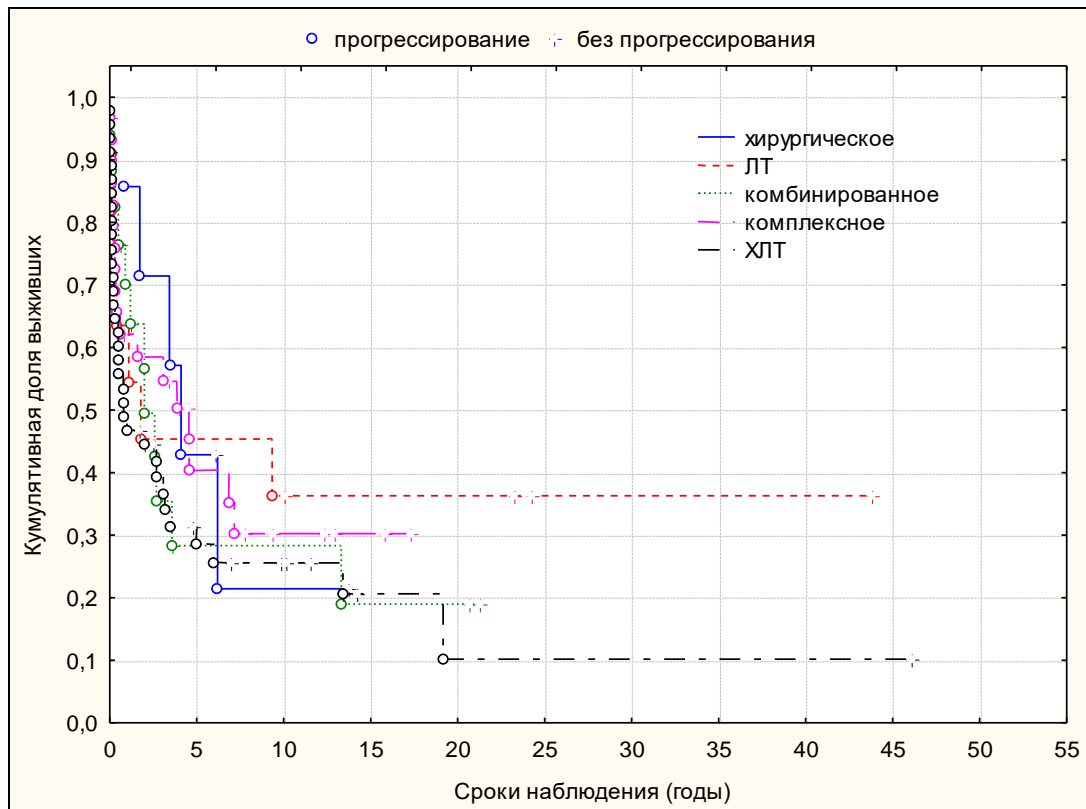


Рисунок 67 – Бессобытийная выживаемость в соответствии с методами лечения

Проблему для лечения представляют рецидивы, возникшие у 26 (23,0%) пациентов. Хирургическое лечение удалось провести 9 (34,6%) пациентам в объеме:

- а – электроиссечение РЦ опухоли с экзентерацией орбиты, перевязкой правой НСА;
- б – удаление опухоли левого носового хода с резекцией клеток РЛ, являющихся исходной локализацией опухоли;
- в – краниофациальная резекция путем трепанации черепа (1), комбинированным доступом (1);
- г – эндоназальное удаление рецидивной опухоли носовой полости, клеток РЛ (3);
- д – криодеструкция РЦ опухоли в операционной полости (2).

Умерли 3 пациента: двое от прогрессирования через 6–7 лет, один – от инсульта без рецидива и метастазов через 14 лет. 3 пациентов наблюдаются без прогрессирования от 9 мес. до 3 лет, один из них – с остаточной опухолью после краниотомии; живы с прогрессирующим рецидивом 6 и 11 лет (2) и отдаленными метастазами по оболочкам мозга (1). Наши наблюдения пациентов (2) с прогрессированием метастатического процесса по оболочкам мозга после краниофациальных операций с удалением компонента опухоли из полости черепа (16,7%) подтверждают риск такого пути метастазирования, описанного другими авторами.

Лучевая терапия проведена на РЦ опухоль 3 пациентам в режиме ДГТ СОД 50 Гр, 80 Гр и протонной терапии в СОД 64 Гр с остаточной опухолью; двое умерли через 1,2–2 года после облучения, пациент с остаточной опухолью после протонной терапии наблюдается 2 года без активного прогрессирования.

Комбинированное лечение с предоперационной сочетанной ЛТ в СОД 56 Гр и последующей электрорезекцией левой верхней челюсти получил пациент, который умер, прожив 14 лет с прогрессирующим рецидивированием и отдаленными метастазами в костях.

ХЛТ получили 4 пациента с рецидивами, возникшими через 7,2 лет и 4,6 лет после комплексного лечения, через 2,8 лет после хирургического лечения и через 3,2 лет после ХЛТ с регрессией рецидивных опухолей. Прогрессирование возникло через 4 и 6 лет у двух пациентов вместе с отдаленными метастазами в позвоночник, рукоятку грудины, головной мозг и локальным метастазом в крестец с летальным исходом. Двое пациентов наблюдаются без прогрессирования более 4 лет.

Симптоматическую химиотерапию в режиме схем CAP, ACOP + Pt с курсами поддерживающей терапии предприняли 6 пациентам с эффектом в виде стабилизации и продления жизни в течение 1–2 лет. Схема ПХТ цисплатин + циклофосфан + доксолом + эндоксан с включением также гемзара, этопозида обеспечивают некоторую стабилизацию опухолевого роста рецидивной опухоли и сопутствующих отдаленных метастазов в сроки в среднем $2,7 \pm 1,4$ лет. Из 26 пациентов в различные сроки (от 0,8 до 14 лет), в среднем $3,6 \pm 0,9$ лет после повторного лечения от прогрессирования рецидивного процесса умерли 53,8% (14 человек), остальные продолжают наблюдаться в течение 0,9–11 лет, в среднем $4,6 \pm 0,9$ лет. Максимальный срок без прогрессирования мы наблюдали после хирургического лечения (от 0,9 до 14 лет), в среднем $5,9 \pm 1,5$ лет, после ХЛТ в среднем $4,2 \pm 0,8$ лет, после ЛТ – $1,7 \pm 0,4$ лет. Таким образом, в лечении рецидивов могут использоваться все способы лечения в соответствии со статусом рецидивного процесса (локальный, распространенный), с учетом ранее проводимого лечения и возможностями методов. Активная позиция в лечении рецидивного процесса с использованием операции, современных методик ЛТ, ХТ в различном сочетании стабилизирует опухолевый рост, продлевая жизнь пациентов.

Лечение регионарных метастазов проведено 36 из 39 пациентов, трое от лечения отказались. У 20 из 28 поступивших с метастазами пациентов в процессе лечения наблюдалось прогрессирование, у 8 отмечен непосредственный положительный результат. У 11 пациентов метастазы реализовались в различные сроки после лечения (от 2 нед. до 6,2 лет), в среднем через $3,2 \pm 0,8$ лет. Хирургическое лечение (иссечение) регионарного метастаза, реализованного в зоне лимфатического коллектора в толще щеки с последующим прогрессированием, проведено одному пациенту. Лучевая терапия как самостоятельное лечение проведено пациенту с распространенностью T4bN2bM0 и T3N1M0 с полной регрессией метастазов в течение 10 и 2 лет. Комбинированное лечение регионарных метастазов проведено 6 пациентам: 5 – в объеме фасциально-фулярного иссечения шейной клетчатки, одному выполнена операция Крайля с последующим прогрессированием вследствие выхода опухолевых клеток в подкожно-жировую клетчатку. Лучевой этап проводился как предоперационно, так и послеоперационно. Комплексное лечение с ХЛТ на первом этапе и шейной диссекцией на втором не остановило прогрессирования первичной опухоли и регионарных метастазов, пациент умер через 3 мес. Основной группе пациентов с регионарными метастазами, которым хирургическое лечение не было показано по совокупной распространенности первичной опухоли и метастазов в большей степени N2c и N3, проводилась ХЛТ (18) с прогрессированием в течение 1–3 мес. и летальным исходом. В некоторых случаях (3) стабилизация после лечения носила длительный характер (2,4, 3,5, 9,2 лет), однако рост регионарных метастазов возобновлялся с появлением поздних рецидивов и отдаленного метастазирования. При отсутствии эффекта ХЛТ пациентам (7) дополнительно были предприняты курсы ХТ без положительного эффекта.

Вопрос о профилактическом воздействии на пути лимфооттока регионарных зон не вызывает острой дискуссии в отношении ЭНБ. При хирургическом лечении первичной опухоли T1–T3 профилактическая операция на шее не выполняется, частота регионарного метастазирования составляет 14,3%. При комбинированном и комплексном лечении эти цифры составляют 23,5% и 20%. Профилактическое лучевое воздействие проводится у пациентов со степенью N0 при лучевом, комбинированном, комплексном и химиолучевом лечении в СОД 50 Гр. Методика лечения включает облучение первичной опухоли и шеи с двух сторон.

Отдаленные метастазы диагностированы у 29 пациентов: у 5 человек – к моменту лечения, у 24 – в процессе лечения и наблюдения. ОМТС локализовались в костях скелета (11), легких (7), мягких тканях (5), средостении (4), периферических лимфоузлах (4), печени (6), головном мозге (4), поджелудочной железе (3), селезенке (1), молочных железах (1), костном мозге (3), по оболочкам мозга (2). Лечение отдаленных метастазов проводилось в комплексе с лечением первичной опухоли и регионарных метастазов. В соответствии с локализацией метастазов и состоянием пациента лекарственное, лучевое лечение проводилось 21 пациенту самостоятельно или в сочетании с ХТ: на

печень, легкие, средостение по радикальной программе в СОД 50–63 Гр с локальным воздействием на средостение отдельным полем в СОД 14 Гр, на кости скелета по 24 Гр на очаг, на периферические лимфоузлы (подмышечные) электронами E17MЭВ РОД 2 Гр, СОД 8–14 Гр, (забрюшинные, парааортальные) – через решетчатую диафрагму РОД 4–6 Гр полем 20×14 см, СОД 98 Гр. Использовались схемы CAP, ACOP, VAC, EP. Хирургическое лечение выполнено 6 пациентам в объеме спленэктомии, лобэктомии, субтотальной резекции околоушной слюнной железы, резекции молочных желез, иссечения мягкотканых опухолевых узлов, краниотомии с удалением метастаза. Четверо пациентов получили только симптоматическое лечение. Длительность жизни с момента диагностики ОМТС у 19 умерших пациентов составила от 1 до 33 мес., в среднем $1,2 \pm 0,9$ лет. Двое пациентов с костными метастазами умерли через 7,7 и 8,3 лет. Угрозу для жизни представляют метастазы в костный мозг (3), все пациенты умерли в течение 1–3 недель. Живы 8 пациентов: трое в течение 5–11 и 20 лет с костными метастазами без прогрессирования в другие органы, остальные 5 наблюдаются от 1 мес. до 10 лет, проводится лечение новых прогрессирующих опухолевых очагов. Оценка общей выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия регионарных и отдаленных метастазов приведена в таблице 39.

Таблица 39 – Общая выживаемость пациентов ЭНБ в соответствии с регионарными и отдаленными метастазами

РМТС ОМТС	Общая выживаемость в процентах, лет						Медиана, лет
	1	3	5	10	15	Макс.	
1 n = 39	72,2± 10,2	47,9± 9,9	40,7± 9,3	34,4± 8,8	22,6± 10,9		6,3
2 n = 29	79,3± 7,5	58,6± 9,1	43,8± 9,2	36,2± 9,3	14,5± 8,8	25,2 лет 14,5±8,8	4,4
n = 68	76,5±5,1	54,4±6,0	44,1±6,0	34,9±6,1	23,3±6,3		4,3
<i>Примечание.</i> 1 – пациенты с регионарными метастазами (РМТС), 2 – пациенты с отдаленными метастазами (ОМТС)							

Отмечена более низкая выживаемость среди пациентов с регионарными метастазами и максимальным сроком наблюдения 15 лет в сравнении с выживаемостью и большим сроком наблюдения (25,2 лет) в группе пациентов с отдаленными метастазами. Таким образом, регионарное метастазирование более агрессивно проявляется в клиническом течении болезни, влияя на продолжительность жизни. Общая выживаемость пациентов с регионарными и отдаленными метастазами составляет: 5 лет – $44,1 \pm 6,0\%$, 10 лет – $34,9 \pm 6,1\%$, 15 лет – $23,3 \pm 6,3\%$ с медианой 4,3 лет, практически идентичной медиане пациентов с отдаленными метастазами (4,4 лет).

Степень дифференцировки опухоли (G) и ее влияние на течение опухолевого процесса, лечение и продолжительность жизни изучены у 34 пациентов и представлены на рисунке 68.

Зависимость продолжительности жизни от степени злокачественности ЭНБ представлена в таблице 40 и на рисунке 69.

Таблица 40 – Общая выживаемость в соответствии со степенью злокачественности G

Степень G, n = 34	Общая выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет
I n = 4	100,0	100,0	75,4± 21,3	–	–	6,6 лет 75,0±21,3	
II n = 9	100,0	85,7± 13,2	88,7± 13,2	85,7± 13,2	85,7± 13,2	25,2 лет 85,7±13,2	
III n = 9	90,0± 9,5	80,0± 12,6	60,1± 16,5	53,3± 17,5	–	–	
IV n = 12	70,8 ±12,5	25,0± 14,4	25,0± 14,4	–	–	–	1,8

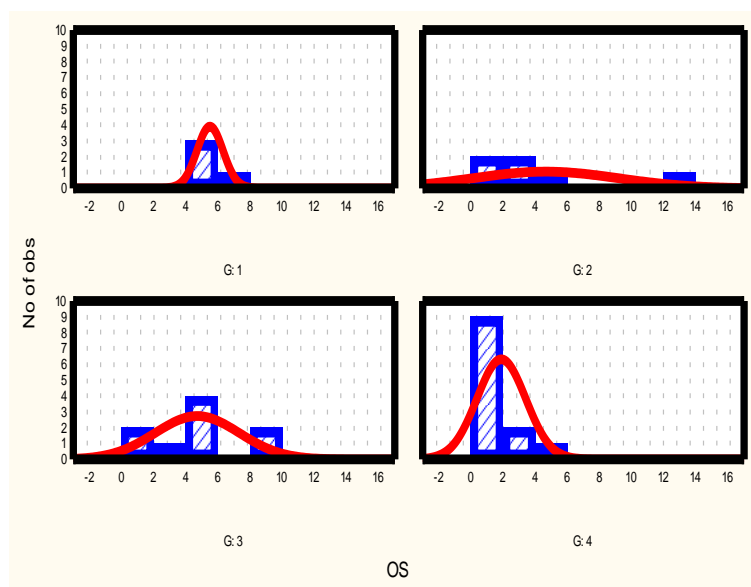


Рисунок 68 – Уровень степени злокачественности G1–G4 (n = 34)

Достоверная разница в показателях выживаемости определяется между группами пациентов с G1–G3 ($p = 0,02$), G3-G4 ($p = 0,006$), G2–G4 ($p = 0,01$), и нет достоверной разницы показателей между группами G1-G2 и G2-G3.

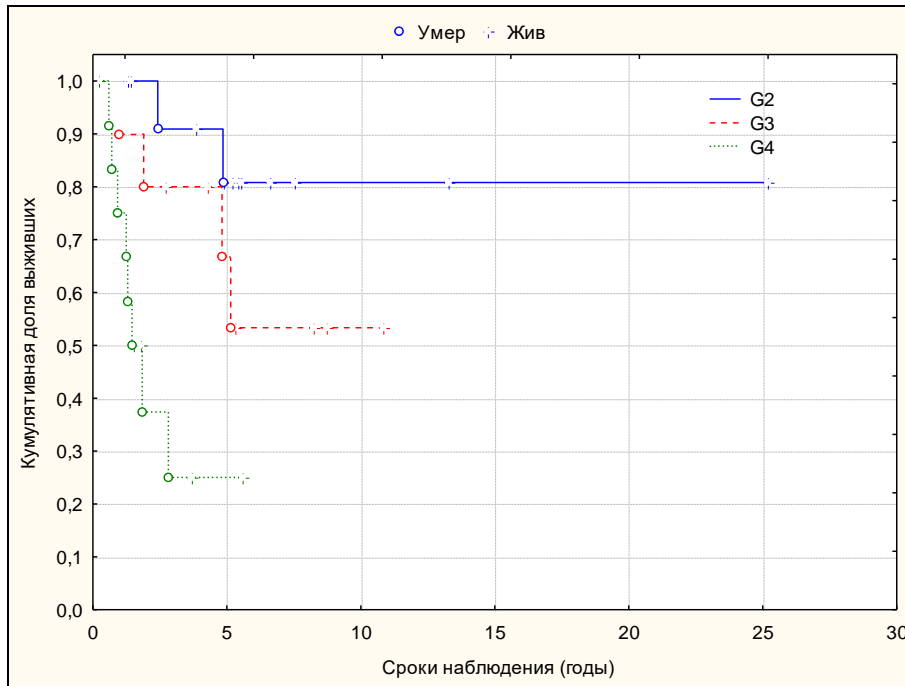


Рисунок 69 – Соотношение общей выживаемости и степени злокачественности ЭНБ

Степень дифференцировки ЭНБ является важнейшим прогностическим фактором. Степень злокачественности G является фактором прогноза в оценке общей выживаемости ($p = 0,002$). Злокачественный потенциал опухолей с нейроэндокринной дифференцировкой оценивают с помощью уровня пролиферативной активности Ki-67. Нами был изучен уровень пролиферативной активности Ki-67 у 34 пациентов. Влияние пролиферативной активности на продолжительность жизни пациентов с ЭНБ представлено в таблице 41. В своем анализе мы ориентировались на границы индекса Ki-67, используемые для оценки нейроэндокринных опухолей (от 0 до 2, от 3 до 20 и более 21, где Ki-67 – до 10%, до 30% и более 30%).

Таблица 41 – Общая выживаемость в соответствии с уровнем пролиферативной активности Ki-67

n = 34 Ki – 67%	Общая выживаемость в процентах, лет						
	1	3	5	10	15	Макс.	Медиана, лет
I – (0– 2) n = 6	100,0	66,7± 19,2	66,7± 19,2	66,7± 19,2	66,7± 19,2	25,2 лет 66,7±19,2	–
II – (3–20) n = 7	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–	–
III – (> 21) n = 21	80,0± 8,9	45,0± 12,1	32,1± 11,5	30,0± 11,8	–	–	2,1

Полученные данные констатируют взаимосвязь длительности жизни и **Ki-67**. При низком уровне Ki-67 продолжительность жизни не менялась в течение 3–15 лет у 66,7%, составив максимум 25,2 лет. При Ki-67 до 30% выживаемость оставалась без изменений в течение 10 лет у всех пациентов. При высоком уровне Ki-67 длительность жизни достоверно

уменьшалась в течение 1, 3 и 5 лет и практически не изменялась, оставаясь низкой в течение 5–10 лет. Сравнительный анализ между I-II группами не достоверен из-за малочисленности и достоверен с III группой, $p = 0,015$. Оценка результатов лечения с учетом морфологических критериев злокачественности в соответствии с распространенностью опухолевого процесса, оценка уровня влияния этих факторов на процессы прогрессирования и выживаемость представлены в таблице 42.

Таблица 42 – Результаты лечения ЭНБ в соответствии с критерием злокачественности G, степенью пролиферативной активности Ki-67 и распространенностью опухолевого процесса по TNM

G	Ki-67%	T	N	M	Кол-во	(ПР) РЦ	PMTC	OMTC	Живы	Умерли
G1	10	T2	0	0	1	–	1	–	1	–
	4	T3	0	0	1	1	–	–	1*	–
	2	T3	0	0	1		1	1	1	–
	5	T4a	0	0	1	(1)	–	1	–	1
G1	Ki-67-5,3±1,7 %			4	2	2	2	3(75%)	1(25%)	
G2	5	T1	0	0	1	1	–	–	–	1
	10	T2	0	0	1	–	–	1	1	–
	23	T2	0	0	1	1	–	–	1	–
	30	T2	0	0	1	(1)	–	–	1	–
	4	T3	0	0	1	–	–	1	1	–
	15	T3	0	0	1	–	–	–	1	–
	2	T4a	0	0	1	–	–	–	1	–
	15	T4a	0	0	1	1	1	–	1	–
	10	T4b	0	0	1	–	–	–	1	–
G2	Ki-67 – 12,7±3,1%			9	4	1	2	8 (89%)	1 (11%)	
G3	88	T2	0	0	1	1	1	1	1*	–
	45	T2	0	0	1	–	–	–	–	1**
	20	T2	0	0	1	1	1	–	1*	–
	15	T3	0	0	1	-	-	-	1	-
	75	T3	3	0	1	(1)	1	1	-	1
	20	T4a	0	0	1	–	–	–	1	–
	90	T4a	2c	0	1	(1)	1	–	–	1
	80	T4b	0	0	1	(1)	–	–	–	1
	80	T4b	1	0	1	–	–	–	1	–
G3	Ki-67 – 57,0±10,6%			9	5	4	2	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
	50	T3	0	0	1	(1)	–	–	–	1
	70	T3	0	0	1	–	–	–	1	–
	60	T4a	0	0	1	(1)	–	–	–	1
	50	T4a	0	0	1	–	–	–	–	–
	90	T4a	0	0	1	–	–	–	1	–
	80	T4a	2a	0	1	(1)	1	1	–	1
G4	30	T4a	3	1	1	(1)	1	1	–	1
	70	T4b	0	0	1	(1)	–	–	1*	–

	50	T4b	0	0	1	–	–	–	1	–
	80	T4b	2b	0	1	(1)	1	–	–	1
	25	T4b	2b	0	1	(1)	1	–	–	1
	90	T4b	2c	1	1	(1)	1	1	–	1
G4	Ki-67 – 62,1± 6,3%			12	8	5	3	4 (33,3%)	7 (58,3%)	
<i>Примечание.</i> ПР – продолженный рост (в таблице заключен в скобки), РЦ – рецидив, РМТС – регионарные метастазы, ОМТС – отдаленные метастазы, * – наличие остаточной опухоли, ** – смерть от других причин										

Степень злокачественности и уровень пролиферативной активности опухоли были оценены у 34 пациентов с распространенностью T1 (1), T2(7), T3 (8), T4 (18), степенью N0 (25), N1 (1), N2 (5), N3 (2), M1 (2). Регионарные метастазы имели место у пациентов G3-4, отдаленные метастазы – у пациентов G4, что свидетельствует о факторе G, как о показателе распространенности и его прогностическом значении в клиническом течении заболевания. Стадия заболевания коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. Степень злокачественности не является постоянной величиной, с развитием опухоли степень злокачественности повышается как в самой опухоли, так и в метастазах, что подтверждают наши наблюдения. Так, у пациента с T4aN0M0 в одной части опухоли степень злокачественности соответствовала G3, в другой – G4, у пациента с T2N0M0 со степенью злокачественности G2 (35%), G метастаза в передней брюшной стенке была 48%, а G метастаза в селезенке – 88%. Согласно полученным данным (Таблица 43) определяется четкая зависимость продолжительности жизни от степени злокачественности опухоли. При G1-2 живы 75–89%, при G3-4 – 55,6–36,4% пациентов, умерли соответственно 25 – 11% и 44,4 – 63,6% пациентов.

Уровень Ki-67 варьировал от 2% до 90%. При степени злокачественности G1 уровень пролиферативной активности находился в границах от 2 до 10%, в среднем составил 5,3±1,7%. При G2 уровень Ki-67 колебался от 4 до 30%, в среднем –12,7±3,1%. При G3 значения Ki-67 составили от 20 до 90%, в среднем – 57,0±10,6%, при G4 уровень Ki-67 был от 25 до 90%, в среднем – 62,1±6,3%. Выявляется соответствие между степенью G и Ki-67. Для процесса T1-T2 уровень пролиферативной активности (агрессивности) составил 28,8%, для T3 – 29,4%, для T4 – 51,5%, для пациентов без регионарных метастазов – 31,7%, с метастазами – 68,7%. Наиболее выражен уровень Ki-67 при распространенности T4 и регионарных метастазах. Однако, мы не обнаружили достоверной корреляционной связи между выживаемостью и индексом пролиферативной активности Ki-67. Многофакторный анализ корреляционной связи между степенью G, индексом Ki-67 и выживаемостью показал прогностическую значимость степени злокачественности G и Ki-67. Индекс Ki-67 имеет довольно широкий диапазон показателей и свидетельствует об агрессивности процесса в определенный момент времени, которая может

увеличиваться или уменьшаться, чем, вероятно, можно объяснить различные периоды относительного покоя, роста, стабилизации, агрессии в клиническом течении опухолевого процесса и его особенностях. Изучение показателя митотической активности при ЭНБ необходимо продолжить и использовать при определении наиболее эффективной лечебной тактики.

Степень дифференцировки опухоли (G1) и индекс пролиферации Ki-67 (до 5%) были исследованы только у одного пациента с длительным периодом стабилизации (57 мес.) опухоли РЛ с интракраниальным ростом и отдаленными метастазами в кости скелета, печень, поджелудочную железу после паллиативной ХЛТ в стадии T4aN0M0. Длительный период стабилизации, возможно, объясняет высококодифференцированная структура с довольно низким уровнем пролиферативной активности опухоли.

Рассмотрены основные клинические и морфологические параметры, влияющие на общую, бессобытийную, безрецидивную выживаемость пациентов с ЭНБ (однофакторный анализ), а также проведен многофакторный анализ влияния распространенности опухолевого процесса, применяемых в настоящее время методов лечения на вероятность и характер прогрессирования заболевания.

При проведении многофакторного анализа определены факторы неблагоприятного прогноза жизни пациентов ЭНБ, Неблагоприятными клиническими факторами прогноза (Таблица 43) являются: распространенность первичной опухоли T3-T4, регионарные и отдаленные метастазы. Такие клинические факторы как пол, возраст, локализация опухоли, метод лечения не оказывают влияние на прогноз жизни и возврата заболевания. Морфологическими факторами неблагоприятного прогноза течения заболевания являются степень злокачественности G3-G4 и уровень пролиферативной активности Ki-67, определяемый при ИГХ исследовании > 21%.

Среди анализируемых признаков наиболее значимыми прогностическими факторами, ухудшающими результаты лечения у пациентов ЭНБ являются следующие: распространенный опухолевый процесс степени T3-T4, поражение регионарных лимфатических узлов, отдаленные метастазы до начала лечения, степень злокачественности Nuams G4, уровень пролиферативной активности Ki-67 более 21%.

Таблица 43 – Факторы прогноза для ЭНБ

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА	ОР	95%-й ДИ	p
Прогноз жизни			
Возраст (30–59 лет)	1,01	0,79–1,12	0, 12
Стадия TNM III	1,63	1,03–2,23	0,041

Стадия TNM IV	1,91	1,12–2,44	0,020
Метастазы регионарные	1,55	1,01–1,75	0,046
Метастазы отдаленные	1,72	1,01–1,39	0,047
Степень G Huams – IV	1,52	1,00–1,39	0,05
Индекс Ki-67	1,55	1,01–1,85	0,049
Операция радикальная	0,73	0,61–1,12	0,56
Операция нерадикальная	0,99	0,71–1,24	0,45
Лечение консервативное	1,01	0,62–1,14	0,23
Лечение комбинацией О, ЛТ, ХТ в различном сочетании	0,73	0,57–1,11	0,34
<i>Примечание.</i> ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал			

На основании совокупности изученных прогностических факторов выбор тактики лечения ЭНБ определяется, прежде всего, распространенностью первичной опухоли, наличием и выраженностью регионарных метастазов, локализацией и характером отдаленных метастазов на момент установления диагноза. Учет степени злокачественности и уровня пролиферативной активности, влияющих на биологическое поведение опухоли и клиническое течение заболевания позволяет уточнить тактические вопросы и расширить использование существующих современных методов лечения заболевания.

Нерадикальные операции, выполненные по месту жительства у 54,8% пациентов ЭНБ, являлись фактически расширенной биопсией. Стратегия лечения у них определялась как у впервые выявленных пациентов. Для ЭНБ характерным является применение хирургического, лучевого, химиотерапевтического методов лечения самостоятельно или в комбинации между собой.

Для высокодифференцированной локальной ЭНБ с низким уровнем пролиферативной активности клеток и степенью распространенности первичной опухоли T1 адекватным является выполнение радикальной хирургической операции. Высокая частота РЦ (57,1%) не позволяет рекомендовать хирургическое лечение в самостоятельном варианте для опухолей распространенностью T2-3.

Длительный безпрогрессивный период у 36,4% пациентов, пролеченных ЛТ в самостоятельном варианте, дает основание рекомендовать ЛТ у пациентов с высокой чувствительностью к лучевому воздействию при процессе T2-3. Отсутствие регрессии опухоли после I этапа лечения (СОД 45 Гр) является показанием к радикальной операции. Нерадикальные операции у 25% пациентов, явились показанием к назначению во втором этапе

консервативного лечения (ЛТ или ХЛТ), характеризуя как комбинированный или комплексный методы.

Методика комбинированного лечения проводится при Т2 первичной опухоли. Режим предоперационной или послеоперационной ЛТ определяется отсутствием или наличием неблагоприятных прогностических факторов на начало планируемого лечения (агрессивный рост опухоли, опухолевые клетки в краях резекции, интракраниальное направление роста опухоли с вовлечением ситовидной пластинки, противопоказания к ХТ).

При Т3-4а рекомендовано комплексное лечение с ХТ или ХЛТ в индукционном или индукционно-одновременном режиме с операцией остаточной опухоли при наличии ее резектабельности. При отказе от хирургического вмешательства, наличии нерезектабельной опухоли Т4b рекомендована ЛТ или конкурентная ХЛТ. Основным режимом ХТ является схема АСОР + Pt и СОД ЛТ 66–70 Гр. Выявленная эффективность ХЛТ у 35,6% позволяет рекомендовать этот метод лечения в качестве самостоятельного при распространенной ЭНБ.

Воздействие на зоны регионарного метастазирования степени N0 проводится в процессе комбинированного и комплексного лечения первичной опухоли в режиме предоперационной ЛТ/ХЛТ и самостоятельной ХЛТ с облучением шеи с двух сторон, при распространенном процессе с включением шейно-надключичных зон и переднего средостения в СОД 50–60 Гр. Лечение регионарных метастазов осуществляется в плане комбинированного, комплексного лечения и операции в объеме фасциально-футлярного иссечения шейной клетчатки, операции Крайля. Неоперабельные регионарные метастазы, экстракапсулярное распространение опухолевых метастатических клеток являются показанием к консервативной ХЛТ, ЛТ по радикальной программе и курсы ХТ в соответствии с переносимостью химиопрепаратов и общим состоянием пациента.

Подход к лечению РЦ осуществляется по принципу лечения первичной опухоли с использованием хирургической операции в соответствии с локальным или распространенным характером опухоли и возможной резектабельностью РЦ и метастатических очагов, использованием современных видов и методик ЛТ (протоновая терапия, интенсивно-модулированная ЛТ – IMRT, стереотаксическая радиохирugia, стереотаксическая радиотерапия), системной ХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным госпитальной статистики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России ЭНБ является редкой злокачественной нейроэктодермальной опухолью и составляет 9,6% среди других злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух. Заболеваемость у женщин встречается чаще, чем у мужчин, однако, без статистической достоверности, соотношение полов составляет 1 : 1,3. Средний возраст мужчин – 47,8 лет, женщин – 45,9 лет, средний возраст заболевших детей – 10,6 лет. Пик заболеваемости взрослых приходится на возрастной интервал 40–59 лет. Сравнительный анализ показателей заболеваемости ЭНБ и других ЗО ПН и ОНП выявил преобладание лиц более старшего возраста в последней категории – пик заболеваемости для них приходится на возраст 60–75 лет.

ЭНБ в отличие от других злокачественных опухолей полости носа развивается в четко локализованной обонятельной зоне слизистой оболочки верхнего отдела полости носа и решётчатого лабиринта. ЭНБ поражает передний (55,6%) и средний (44,4%) отделы основания черепа с характерной особенностью сочетанного вовлечения в опухолевый процесс костных и мягкотканых структур лицевого черепа и стремлением к интракраниальному росту у 26% пациентов.

Основной проблемой для ЭНБ является высокая запущенность. К моменту установления диагноза распространенный опухолевый процесс был у 83,6%, регионарные метастазы имели 24,3%, отдаленные метастазы – 4,3% пациентов.

Причинами запущенности являются: скрытое течение болезни под «маской» острых респираторных инфекций и хронических воспалительных процессов, позднее обращение к врачу 58,7% пациентов, незнание онкопатологии полости носа и недостаточное использование современных методов диагностики врачами общей лечебной сети. Длительность анамнеза до установления диагноза в среднем составила 26,7 мес., а у 28,7% пациентов – в сроки от 4 до 13 лет. Неадекватные операционные вмешательства в учреждениях общего профиля были выполнены 54,8% пациентам.

Патоморфологической особенностью ЭНБ является морфологическое разнообразие структурных сочетаний в опухолевой ткани, что позволило ЭНБ выделить из группы злокачественных опухолей полости носа в самостоятельную единицу с присущей ей гистологической характеристикой. Для ЭНБ характерна дольковая архитектура мелких круглых или овальных синих опухолевых клеток с малой цитоплазмой, круглыми ядрами с четко выраженным хроматином, формирование гнезд с расположенной между ними васкуляризированной фиброзной стромой под интактной слизистой оболочкой, наличие межклеточных нейрофибрилл, псевдо- и истинных розеток.

Морфологическое изучение материала проводилось в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей ВОЗ методами световой, электронной микроскопии и иммуногистохимическим исследованием.

ИГХ исследование выявило характерную для ЭНБ экспрессию маркеров невральной дифференцировки: синаптофизина, хромогранина, S-100 протеина, нейронспецифической энolahзы (NSE), маркера молекул нейрoадгезии (CD56), белка нейрофиламента (NFTR). Из маркеров эпителиальной дифференцировки определялась экспрессия виментина, СК-18. В ряде случаев была выражена экспрессия кальретинина, РЭА и CD99 – эпитопа MIC2 гена. Степень выраженности маркерных экспрессий различных тканевых структур, наблюдаемых в ЭНБ, подтверждает мнение ряда морфологов о структурных вариантах ЭНБ, что требует дальнейших детальных морфологических исследований.

ЭНБ по степени злокачественности, определяемой для ЭНБ классификацией Nyaams, в 61,7% исследованных случаев является высокозлокачественной опухолью с низкодифференцированными (G3) и недифференцированными (G4) структурами.

Изучение митотической активности ЭНБ и уровня индекса пролиферации Ki-67(клон MIB-1) свидетельствовало о высокой митотической активности опухоли у 64,7% исследованных пациентов.

Для установления диагноза ЭНБ рекомендован алгоритм последовательно проводимых диагностических исследований наиболее полно отражающих клинико-морфологическую картину заболевания и определяющих выбор оптимальной лечебной тактики для пациента. Клиническими признакам опухоли являются: указание на односторонний процесс, отсутствие положительного эффекта от применяемого лечения, постоянность симптомов с тенденцией к нарастанию и появление новых при переходе процесса на смежные структуры. Анализ диагностических процедур показал, что в поликлинической практике отсутствует назначение эндоскопического исследования у больных с подобным анамнезом. В то же время риноэпифарингоскопия позволяет визуализировать опухоль и выполнить биопсию. Рентгенологическое исследование полости носа и ОНП проводится лишь в случае выраженных клинических проявлений (боль, деформация лица, припухлость мягких тканей щечной, подглазничной областей). Задачей врача поликлинического звена является необходимость направления больного при подозрении на опухолевый процесс в профильное (онкологическое) учреждение, где имеется возможность полноценного фиброэндоскопического и рентгенологического обследования. Задачей эндоскопического исследования является уточнение состояния полости носа, ОНП, носоглотки, ротоглотки, проведение биопсии, пункции для установления морфологической природы новообразования, динамический контроль над состоянием первичной опухоли в процессе и после лечения. Основным видом

лучевой диагностики являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением в аксиальной и фронтальной проекциях с использованием T2 последовательностей для определения распространенности опухолевого процесса, степени взаимоотношения с соседними анатомическими образованиями, костной деструкции, степени инвазии мягкотканых, интракраниальных, параселлярных структур, выбора адекватной лечебной тактики, показаний к хирургическому лечению и контроля в процессе динамического наблюдения после лечения.

На этапе долечебной диагностики дифференциальный диагноз проводится с доброкачественной опухолью, полипом, хроническим этмоидитом, с другими злокачественными новообразованиями полости носа и ОНП. Основным методом, позволяющим подтвердить диагноз ЭНБ, является морфологический.

Главным диагностическим критерием в дифференциальной диагностике ЭНБ с другими гистологическими типами злокачественных опухолей полости носа и околоносовых синусов на современном этапе является ИГХ и ЦГ исследования. Дифференциальный диагноз проводится с недифференцированными формами плоскоклеточного рака, аденокарциномы, нейроэндокринным раком (НЭР), рабдомиосаркомой, гематосаркомой, лимфомой, параганглиомой.

В план обследования должны быть включены: УЗИ шеи для оценки регионарного метастазирования, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для оценки отдаленного метастазирования, при подозрении на костные метастазы – остеосцинтиграфия, при подозрении на генерализацию – ПЭТ-КТ исследование.

Для оценки анатомической распространенности первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов ЭНБ целесообразно применение современной Международной клинической классификации для полости носа, решетчатой 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.

Сравнительный анализ двух классификаций для ЭНБ (TNM) и Кадиш – Морита, которой пользуются большинство зарубежных исследователей, подтверждает мнение ряда публикаций об очень широкой трактовке распространенности процесса, вышедшего за границы полости носа – стадия С и, следовательно, о предполагаемом объеме операции можно говорить только предположительно. В TNM для каждой степени Т размер пораженных тканей четко определен, как и объем резецируемых тканей. Границы резектабельности определены как степень Т4А, а нерезектабельности – Т4В. В оценке результатов лечения (показатели выживаемости) стадии С (Кадиш – Морита) коррелируют с показателями выживаемости III + IVA-B стадий TNM, что

необходимо учитывать при сравнении публикуемых результатов. Выживаемость пациентов с регионарными и отдаленными метастазами степени N + M коррелирует с выживаемостью пациентов стадии D.

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

Клинические проявления в начальный период неспецифичны, но настороженность должны вызвать у больного и врача, к которому он обратится, односторонность ринологических симптомов: заложенность носа, нарушение носового дыхания, слизистые, нередко сукровичные выделения, носовые кровотечения прогрессирующего характера на фоне полипозных образований носового хода, отмеченные у 94,8% пациентов.

Развитой период заболевания характеризуется местно-деструктивным ростом опухоли с преимущественным направлением в полость носа, гайморову пазуху, передние, средние, задние клетки решётчатого лабиринта, в орбиту, хоану, носоглотку, на основание черепа.

Клинические проявления представляют сочетание симптомов: ринологических, офтальмологических, стоматологических, неврологических со стороны вовлеченных в опухолевый процесс локализаций лицевого черепа. Интракраниальный рост опухоли выявлен у 26% пациентов.

Анализ клинических проявлений и клинического течения ЭНБ позволил выделить основные пути распространения опухоли с характерной симптоматикой и рентгенологической семиотикой: ринологический, носоглоточный, краниальный.

Несмотря на высокую морфологическую степень злокачественности опухоли, регионарные метастазы развиваются довольно поздно при значительной распространенности первичной опухоли у 24,3% пациентов и в сочетании с отдаленными метастазами (4,3%) свидетельствуют о генерализации процесса.

Регионарное метастазирование имеет определенные особенности распространения, поражая в первую очередь последовательно глубокую цепь яремных лимфоузлов, затем впередишные и очень редко – ретрофарингеальные лимфатические узлы. Отдаленные метастазы характеризуются разнообразием локализаций, однако наиболее часто развиваются в костях скелета, печени, легких, головном мозге с канцероматозом оболочек головного и спинного мозга,

В лечении ЭНБ применялся весь комплекс методов: хирургический (6,1%), лучевой (9,6%), химиотерапевтический (2,6%), химиолучевой (40,6%), комбинированный (14,8%), комплексный (26,9%) в соответствии с распространенностью опухоли.

Выбор метода лечения определяется с учетом распространенности поражения (стадии), возраста, соматического состояния, сопутствующей патологии и согласия пациента. Как показали наши исследования, необходимо учитывать степень злокачественности и уровень пролиферативной активности опухолевого процесса.

До настоящего времени радикальное хирургическое вмешательство занимает ведущее место в комплексе методов лечения ЭНБ, постоянно совершенствуя оперативную технику, разрабатывая и применяя новые технологии. Типичной операцией для ранних стадий ЭНБ полости носа является вариант трансфасциального субкраниального доступа – боковая ринотомия с различными модификациями, обеспечивающими наиболее широкий подход к опухоли, в каждом случае руководствуясь ее местоположением, величиной и степенью распространения на соседние структуры, и трансназальный доступ, занимающий в последнее время основные позиции. Операции с резекцией решетчатой пластинки и удалением интракраниального компонента опухоли выполнены 25% пациентам, резекция твердой мозговой оболочки – 62,5%, экзентерация орбиты – 7,8%

Типичной операцией для местнораспространенной первичной опухоли с интракраниальным ростом является комбинированный краниофасциальный, кранионазальный и передний субкраниальный доступы. Показателем радикальности хирургического вмешательства является возможность удаления опухоли в пределах здоровых тканей. Среди хирургических операций, проведенных 64 пациентам (55 – первичные, 9 – по поводу рецидивов) самостоятельно и в комбинации с ЛТ и ХЛТ, выполнить планируемый объем операции нам удалось у 67,1% (43 из 64), условно радикальные операции составили 7,8% (5 из 64), нерадикальными операции оказались у 16 (25%) пациентов в связи с массивной инфильтрацией окружающих тканей.

Сравнительный анализ оперированных радикально (43) и нерадикально (18) в течение периода наблюдения (25 лет) показал более высокую выживаемость в первой группе (в 1-й год – $93,0 \pm 3,8\%$, 3-й – $75,2 \pm 6,8\%$, 5-й – $72,2 \pm 7,2\%$, 10-й – $61,9 \pm 9,1\%$ годы) в сравнении с оперированными нерадикально (1-й год – $70,6 \pm 11,0\%$, 3–5 лет – $58,2 \pm 12,1\%$, 10 лет – $48,5 \pm 15,0\%$), однако, без достоверности значений ($p = 0,7$). Медиана оперированных радикально 14,7 лет, оперированных нерадикально – 10,7 лет. Таким образом, оправданной является хирургическая методика условно радикальной операции (оставление технически неудалимой части опухоли) в условиях продолженного консервативного лечения.

Осложнения после хирургических вмешательств в области переднего основания черепа возникли у 14,1% из 64 пациентов: ликворея (7,9%), менингит (3,2%), некроз перемещенных лоскутов (3,1%), острый пансинусит (1,6%). Ликворея, осложненная менингитом, явилась причиной смерти в 1,6% ($n = 1$) случаев.

Высокая чувствительность ЭНБ к лучевой и химиотерапии явились основанием к применению этих методов в комплексном лечении распространенного опухолевого процесса. Хирургическое лечение в комбинации с лучевой и химиотерапией получили в плане комбинированного метода 17 (30,9%) и комплексного метода – 31 (56,4%) пациент. Опыт использования ЛТ, ХТ для лечения распространенной ЭНБ выявил довольно большую группу пациентов с высокой эффективностью ответа на консервативное лечение – полную регрессию опухоли у 34,8% пациентов. Химиолучевой метод получил самостоятельное значение для лечения распространенной эстезионейробластомы. ХЛТ, предпринятая у 44,4% пациентов ЭНБ с распространенной первичной опухолью, регионарными и отдаленными метастазами оказалась бесперспективной; летальный исход наступил в среднем через 5,3 мес. от прогрессирования опухолевого процесса. Однако регрессия опухоли более 50%, наблюдавшаяся у 11,1% пациентов, увеличила продолжительность жизни до 5,7 лет. При отсутствии возможности хирургической операции (противопоказания, отказ) показано продолжение консервативного лечения и динамическое наблюдение, которое показывает отсутствие агрессивного проявления остаточной опухоли от 4 до 16 лет у 13,8% пациентов. Чувствительность опухоли к ЛТ/ХТ, выраженная в степени клинической регрессии опухоли, является фактором, влияющим на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Прогрессирование заболевания выражено продолженным ростом первичной опухоли, который составил 39,8% для всех методов лечения в течение первых 3 мес.: для ХЛТ – 64,4%, ЛТ – 36,4%, КМ – 23,3%, КБ – 11,8% и указывает на неадекватность выбранной лечебной тактики у пациентов в основном IVA–V стадии с регионарными и отдаленными метастазами и, вероятно, низкую чувствительность к ХЛТ у ряда пациентов.

Частота рецидивов для всех методов лечения составила 23,0%, безрецидивный период так называемых «ранних» рецидивов для всех стадий составил в среднем 2 года, «поздних» рецидивов – 8,7 лет. Частота рецидивов для хирургического лечения – 57,1%, КБ – 41,2%, КМ – 23,3%, ЛТ – 27,3%, ХЛТ – 11,1% и при II стадии рецидив диагностирован у 33,3%, III – у 43,7%, IVA – у 17,5%, IVB – у 9% пациентов. Более низкая частота рецидивов у пациентов с IV стадиями объясняется прогрессированием за счет продолженного роста и летальностью этих пациентов в ранние сроки. Причинами развития рецидивов, по-видимому, являются: неадекватная оценка распространенности опухоли, методологического подхода к лечению и погрешностей техничного исполнения, биологические особенности опухоли, обуславливающие ее клиническое течение с периодами агрессии и относительного покоя.

Частота регионарного метастазирования ЭНБ составила 35,4%, прогрессирование среди поступивших на лечение с регионарными метастазами составило 71,4%, без регионарных метастазов (N0) – 12,9%, составив в общем 27,4%, в сроки от 2 мес. до 8 лет.

Частота отдаленного метастазирования ЭНБ составила 25,7%, продолжительность жизни пациентов с отдаленными метастазами колебалась от 5 мес. до 12 лет, в среднем – 9,2 лет. Особенностью прогрессирования ЭНБ в ряде случаев является последовательность появления вместо «рецидив–метастаз» пути «метастаз – рецидив». Это указывает на целесообразность элективного воздействия на пути регионарного лимфооттока в процессе лечения первичной опухоли стадии T1-4N0M0.

Продолжительность жизни пациентов ЭНБ независимо от методов лечения составила 5 лет – 56,6±4,8%, 10 лет – 49,2±5,1%, безрецидивная выживаемость соответственно – 50,7±10,8% и 44,8±11,2%. При локальном распространении процесса 5 лет прожили – 77,4±10,0%, 10 лет – 77,4±10,0% больных.

Анализ влияния методов лечения на отдаленные результаты и прогноз для жизни пациентов с ЭНБ не выявил достоверной разницы показателей общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости. Однако показатели 3–5–10-летней безрецидивной выживаемости и медиана для комплексного метода наиболее высокие и составляют, соответственно, 69,7±9,1%, 63,3±10,2%, 49,3±11,8% с максимальным сроком наблюдения 22,6 лет, медианой 7,2 лет.

В настоящее время наиболее эффективным лечением местнораспространенной ЭНБ является комбинация хирургического, лучевого, химиотерапевтического способов в сочетаниях, оптимально использующих возможности каждого метода.

Анализируя влияние половозрастных характеристик на результаты лечения и прогноз для жизни пациентов с ЭНБ, мы выяснили, что показатели выживаемости отличаются только в отдельные периоды наблюдения и уравниваются к 15-летнему периоду, однако, при медиане общей выживаемости женщин в 3,6 раза и бессобытийной выживаемости в 6,2 раза выше, чем мужчин, максимальная продолжительность жизни женщин 25,2 лет, мужчин – 46,9 лет. Процесс прогрессирования первичной опухоли и метастазов (бессобытийная выживаемость) у мужчин происходит в более короткий промежуток времени. Показатели безрецидивного течения и выживаемости мужчин и женщин не имеют достоверных различий.

Влияния возраста на общую выживаемость не отмечено ($p = 0,12$, $p = 0,19$, $p = 0,92$). Однако, интенсивность прогрессирования в различных возрастных группах происходит по-разному, о чем свидетельствуют показатели медианы бессобытийной (1,1 лет) и безрецидивной (2,8 лет) выживаемости в средней возрастной группе (30–59 лет). Прогрессирование, наиболее выраженное в первой возрастной группе (0–18) в 1-й год наблюдения явилось причиной летальности 75% пациентов. Наиболее выраженная частота рецидивов была в группе 30–39 лет (50%), меньшая – в возрасте 0–18 (8,3%) и 60–69 лет (9,0%).

Летальность от прогрессирования первичной опухоли у мужчин 92,3%, у женщин – 58,5%. Процесс регионарного и отдаленного метастазирования не имеет существенной разницы по гендерному признаку.

Фактор исходной локализации ЭНБ не выявил достоверной разницы в показателях выживаемости ($p = 0,1$). Процесс прогрессирования опухоли у пациентов с локализацией в решетчатом лабиринте протекает агрессивнее и определяет более короткий максимальный бессобытийный (15,7 лет) и безрецидивный (24,6 лет) период выживаемости ($p = 0,1$, $p = 0,89$).

Интракраниальное распространение оказывает влияние на течение опухоли, продолжительность жизни этих пациентов ограничена 15-летним сроком наблюдения; 5–10-летняя бессобытийная выживаемость составила $18,1 \pm 8,3\%$, безрецидивная выживаемость – $36,6 \pm 10,6\%$.

На основании совокупности изученных прогностических факторов выбор тактики лечения ЭНБ определяется, прежде всего, распространенностью первичной опухоли, наличием и выраженностью регионарных метастазов, локализацией и характером отдаленных метастазов на момент установления диагноза. Учет степени злокачественности и уровня пролиферативной активности, влияющих на биологическое поведение опухоли и клиническое течение заболевания, позволяет уточнить тактические вопросы и расширить использование существующих современных методов лечения заболевания. Таким образом, фактором, достоверно влияющим на прогноз жизни и возврата заболевания, выбора тактики лечения у пациентов с ЭНБ является стадия опухолевого процесса (TNM), степень злокачественности (G), уровень пролиферативной активности Ki-67.

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 распространенность первичной опухоли Т3-Т4 (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 Nuams, 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 распространенность 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 высококодифференцированной локальной ЭНБ с низким уровнем пролиферативной активности клеток и степени распространенности первичной опухоли Т1 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 распространенности первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов ЭНБ целесообразно применение современной Международной клинической классификации для полости носа, решетчатой 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) Нуамс 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 Гр на первичную опухоль, 50 Гр на шейные лимфоузлы при степени N0. Наличие остаточной опухоли после радикального курса ХЛТ в режиме индукционной или индукционно – одновременной неоадьювантной 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 с учетом состояния и выраженности побочных реакций у пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев. Б.М. Тактика лечения ольфакторных (эстеziонейрогенных) опухолей / Б.М. Алиев, Н.А. Пробатова // Вопросы онкологии. – 1991. – Т. 37. – С. 215–219.
2. Алиева, С.Б. Химиолучевая терапия местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки: автореф. дис....д-ра мед. наук: 14.01.12 / Алиева Севил Багатуровна. – М., 2013. – 29 с.
3. Апатенко, А.К. Эстеziонейробластома носа / А.К. Апатенко // Вестник оториноларингологии. – 1968. – № 6. – С. 86–89.
4. Бударин, М.А. Факторы прогноза у детей с саркомами нейроэктодермального гистогенеза / М. А. Бударин // Вопросы онкологии. – 2002. – № 3. – Т. 48. – С. 335–339.
5. Бударин, М.А. Новые подходы в диагностике и перспективы лечения некоторых видов сарком нейроэктодермального гистогенеза у детей / М.А. Бударин. – URL: <https://medicum.chat.ni/article0108.html> (дата обращения: 21.06.2015).
6. Буланов. Д.В. Злокачественные мелкокруглоклеточные опухоли семейства саркомы Юинга: современные представления о гистогенезе, иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркерах /Д.В. Буланов // Молекулярная медицина. – 2013. – № 1. – С. 12–15.
7. Быстрова, В.В. Эстеziоневробластома полости носа / В.В. Быстрова // Арх. патологии. – 1966. – Т. 28, № 5. – С. 60–65.
8. Воробьёв, Ю.И. Лучевая терапия эстеziонейробластом / Ю.И. Воробьёв, М.И. Гарбузов, Н.В. Попов. И.И. Ретинская // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2002. – Т. 47, № 5 – С. 58–60.
9. Гарюк, Т.П. Эстеziонейробластома полости носа и околоносовых пазух / Г.П. Гарюк. Л.Л. Загоруева. А.М. Шевченко. Т.В. Почуева // Вестник оториноларингологии. – 1992. – № 4. – С. 26–27.
10. Головин, Д.И. Опухоли носа и придаточных пазух / Д.И. Головин, И.В. Двораковская. – Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1972. – 94 с.
11. Головин, Д.И. Ошибки и трудности диагностики опухолей / Д.И. Головин. – Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние. – 1982. – 305 с.
12. Григорьев, Б.А. Эстеziонейробластома носа у ребенка / Б.А. Григорьев, Т.Н. Пославская // Арх. патол. – 1987.– Т. 49, № 4. – С. 69–72.
13. Гюсан, А.О. Клиническое наблюдение эстеziонейробластомы / А.О Гюсан, Р.Х. Узденова // Российская ринология. – 2009. – №4. – С. 26–27.
14. Дурнов, Л.А. Детская онкология: учебник / Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко, В.И. Курмашов. – Курск: Курский гос. мед. ун-т; М.: Литера, 1997. – С. 192, 264, 305–308.
15. Емельянова, Г.С. К вопросу о нейроэндокринных опухолях / Г.С. Емельянова // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 34.

16. Ермилов, В.В. Клинико-морфологические особенности эстеziобластомы с обширным распространением опухолевого процесса / В.В. Ермилов, О.В. Сгибнева, Ю.М. Глаголев // Вестн. оторинолар. – 1990. – № 4. – С. 61–65.
17. Зернов, Д. Руководство описательной анатомии человека/Д. Зернов // Часть III, издание VI. – Москва, 1899. – С. 788–789; 895–896; 1040–1044.
18. Иванцов, А.О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей /А.О. Иванцов, Д.Е. Мацов // Практическая онкология. – Санкт-Петербург: Центр Томм, 2011. – Т. 12, № 4. – С. 185–193.
19. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – С. 11, 15–16.
20. Катенкамп, Д. Эстеziобластома / Д. Катенкамп, Н. А Филиппова, Н. Т. Райхлин // Арх. патологии. – 1988. – № 12. – С. 12–17.
21. Ключагина, Ю.И. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей / Ю.И Ключагина, З.Ф. Соколова, М.Ф. Барышникова // Онкопедиатрия. – 2017. – № 4(1). – С. 49–55.
22. Ковылина, М.В. Прогностическое значение иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53 после радикальной простатэктомии / М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, И.П. Сергейко, Т.Н. Моисеенко, К.Б. Колонтарев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь // Онкоурология. – 2014. – №1. – С. 49–52.
23. Краевский, Н.А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Н.А. Краевский, А.Г. Смольянкина, Д.С. Сапкисова. – М., 1993. – Т. 1. – С. 338–339; 433–436.
24. Кручинина, И.Л. Эстеziонейробластома в детском возрасте / И.Л. Кручинина, Г. В. Поляков // ЖУНГБ. – 1979. – № 1. – С. 31–33.
25. Крылов, А.С. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc-технетрилом в мониторинге эстеziонейробластомы/ А.С. Крылов, С.В. Ширяев, А.Д. Рыжков, Е.В. Михайлова, М.О. Гончаров, Д.Д. Севрюков // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 16 (2). – С. 97–102.
26. Кузнецова, В.Д. Эстеziобластома носоглотки / В.Д. Кузнецова, С.Н. Кравченко // Вестн. отолар. – 1975. – № 2. – С. 91–92.
27. Лазарев, А.Ю. Злокачественные опухоли основания черепа: тактика и стратегия комплексного лечения /А.Ю. Лазарев, В.П. Сакович, А.Г. Гинзбург [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 85–92.
28. Лукач, Э.В. Эстеziонейробластома: состояние диагностики и лечения в Украине / Э.В. Лукач, О.И. Паламар, В.Я. Дихтярук, Е.И. Клочков, С.А. Бурьянова // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 1. – С. 97–103.

29. Любаев, В.Л. Эстезионейробластома полости носа и околоносовых пазух / В.Л. Любаев // Вестник оториноларингологии. – 1992. – № 4. – С. 26–27.
30. Любаев, В.Л. Роль магнитно-резонансной и компьютерной томографии в диагностике опухолей околоносовых пазух и полости носа / В.Л. Любаев, Р.А. Хасанов, О.М. Мелузова // Материалы IX Российского онкологического конгресса. – Москва, 22–24 ноября 2005. – URL: <http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/09/33.php>.
31. Маркович, А.А. Нейроэндокринные опухоли головы и шеи / А.А. Маркович, К.В. Орлова, Н.Ф. Орел, С.О. Подвязников // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 3. – С. 32–36. [=Markovich A.A., Orlova K.V., Orel N.F., Podvyeznikov S.O. Neuroendocrine tumors of the head and neck. Opukholi golovy i shei // Head and Neck Tumors. – 2011. – № 3. – P. 32–36. (In Russ.)].
32. Махмудов, У.Б. Доступ к эстезионейробластоме передней черепной ямки через переднюю стенку гипертрофированной лобной пазухи / У.Б. Махмудов, В.А. Черкаев, А.И. Белов, А.Г. Винокуров, Н.А. Мурусидзе, С.В. Тяншин // Вопросы нейрохирургии. – 1998. – №1. – С. 33–35.
33. Меркулов, О.А. Эндоскопически ассистированный эндоназальный подход в хирургическом лечении эстезионейробластомы у детей / О.А. Меркулов // Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 1. – С. 37–41. [=Merkulov O.A. Endoscope-assisted endonasal approach in the surgical treatment of esthesioneuroblastoma in children. Opukholi golovy i shei // Head and Neck Tumors. – 2012. – № 1. – P. 37–41. (In Russ.)].
34. Меркулов, О.А. Метод трансназального эндоскопического удаления опухоли в комплексном лечении детей с эстезионейробластомой / О.А. Меркулов, В.А. Горбунова, В.Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2017. – №1. – С. 33–44.
35. Международная классификация болезней, третье издание, первый пересмотр – онкология (МКБ-0-3), – СПб. : «Вопросы онкологии, 2017. – 107 с.
36. Минкин, А.У. Комплексная диагностика и лечение предраковых заболеваний и злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух / А.У. Минкин. – Архангельск, 2005. – 255 с.
37. Мудунов, А.М. Хирургические вмешательства при опухолях околоносовых пазух и подвисочной ямки / А.М. Мудунов, Е. Г. Матякин, О.М. Мелузова // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. – Москва, 23–/25 ноября 2004 г. – URL: <http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/08/03.php>.
38. Мудунов, А.М. Выбор тактики и результаты лечения больных эстезионейробластомой / А.М. Мудунов // Современная онкология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 10–12.
39. Мудунов, А.М. Опухоли основания черепа. Клиника, диагностика, лечение: дис. д-ра мед. наук: 14.01.12 / Мудунов Али Мурадович. – М., 2010. – 459 с.

40. Мустафаев, Д.М. Эстезионейробластома полости носа (Ольфакторная нейробластома) / Д.М. Мустафаев, В.М. Свистушкин, В.И. Самбулов, С.Б. Цагадаева, О.А. Носова, А.В. Ратова, П.С. Ершов // Российская оторинология. – 2009. – № 5 (42). – С. 85–91.
41. Надеев, А.П. Опыт использования иммуногистохимического метода в дифференциальной диагностике опухолей центральной нервной системы / А.П. Надеев, В.А. Жукова, М.А. Козяев, М.А. Травин, К.Е. Яценко // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 51–55.
42. Насыров, В.А. Эстезионейробластома полости носа / В.А. Насыров, С.А. Пухова // Журн. ушных, нос. и горл. болезней. – 1986. – № 6. – С. 66–67.
43. Орлова, К.В. Изучение клиничко-морфологических и молекулярно-биологических аспектов карциномы Меркеля: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.12. / Орлова Кристина Вячеславовна. – М., 2015. – 26 с.
44. Подвязников, С.О. Диагностика и лечение злокачественных опухолей слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух / С.О. Подвязников, А.И. Пачес, Т.Д. Таболиновская // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 6 (48). – С. 90–96.
45. Райхлин, Н.Т. Ультроструктура опухолей человека / Н.Т. Райхлин, Г. Давид, К. Лапиш / Руководство для диагностики. – М. – 1981 – С. 79–85.
46. Сдвижков, А.М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14/ Сдвижков Александр Михайлович. – М., 1997. – 32 с.
47. Сдвижков, А.М. Опухоли области основания черепа / А.М. Сдвижков, С. И. Тяншин, И. В. Солдатов // Опухоли головы и шеи / под ред. А.И.Пачеса. – М.: Практическая медицина, 2013. – С. 361–382.
48. Скуднев, Д.М. Эстезионеврицитомы полости носа с прорастанием в гайморову пазуху / Д.М. Скуднев // Вестн. отолар. – 1969. – № 32. – С. 97–98.
49. Собин, Л.Х. TNM. Классификация злокачественных опухолей / Л.Х. Собин, М.К. Господарович, К. Виттекинд: перевод. изд. TNM Classification of Malignant Tumours, 7 ed. – М.: Логосфера, 2011. – С. 40–44.
50. Хасанов, Р.А. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в выборе тактики лечения у больных злокачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух: дис. Канд. мед. наук: 14.00.14 / Хасанов Ринат Амирович. – М., 2006. – 126 с.
51. Штиль, А.А. Ольфакторные нейрогенные опухоли / А.А. Штиль, В.А. Королёв, В.Б. Зайцев. – Оренбург: Южный Урал, 1996. – 80 с.
52. Штиль, А.А. Злокачественные новообразования полости носа и носовых пазух / А.А. Штиль. – СПб.: Эскулап, 2000. – 141 с.

53. al Ahwal, M. Olfactory neuroblastoma: report of a case associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion / M. al Ahwal, N. Jha, J.M. Nabholtz, J. Hugh, I. Birchall, G.K. Nguyen // *J Otolaryngol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 437–439.

54. Ambros, I.M. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors: evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration/ I.M. Ambros, P.F. Ambros, S. Strehl, et al // *Cancer.* – 1991. – Vol. 67(7). – P. 1886–1893.

55. Angio, G.J. Esthesioneuroblastoma / G.J. Angio, A.E. Evans // *Medical and Paediatric Oncology.* – 1989. – Vol. 17. – P. 433–438.

56. Arcuri, R.A. Patterns of failure and outcome in esthesioneuroblastoma / R.A. Arcuri // *Arch Otolaryngol.* – 2003. – Vol. 129(11). – P. 1186–1192.

57. Arnesen, M.A. Cushing's syndrome secondary to olfactory neuroblastoma / M.A. Arnesen, B.W. Scheithauer, S. Freeman // *Ultrastruct Pathol.* – 1994. – Vol. -18. – P. 61–68.

58. Atsushi, Saito. Non-contiguous Meningeal Recurrence of Olfactory Neuroblastoma: A Case Report and Literature / Atsushi Saito, Takashi Sasaki, Tomoo Inoue, Hiroshi Uenohara // *NMC Case Report Journal.* – 2018. – Vol. 5. – P. 69–72.

59. Axe, S. Esthesioneuroblastoma. Intermediate filaments, neuroendocrine, and tissue-specific antigens / S. Axe, F.P. Kuhajda // *Am J Clin Pathol.* – 1987. – Vol. 88(2). – P.139–145.

60. Bachar, G. Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret Hospital experience / G. Bachar, D.P. Goldstein, M. Shah, A. Tandon, J. Ringash, G. Pond, et al// *Head Neck.* – 2008. – Vol. 30(12). – P.1607–1614.

61. Bäck, L. The developing management of esthesioneuroblastoma: a single institution experience / L. Bäck, M. Oinas, P. Pietarinen-Runtti, K. Saarilahti, J. Vuola, R. Saat, J. Öhman, C. Haglund, M. Niemelä, I. Leivo, J. Hagström, A. A. Mäkitie // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 269. – P. 213–221.

62. Balkwill, F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4 / F. Balkwill // *Semin Cancer Biol.* – 2004. – Vol.14. – 171–179.

63. Banerjee, A.K. Intracranial olfactory neuroblastoma: evidence for olfactory epithelial origin / A.K. Banerjee, B.S. Sharma, R.K. Vashista, V.K. Kak // *J Clin Pathol.* – 1992. – 45(4). – P. 299–302.

64. Banisadr, G. Characterization and visualization of [125I] stromal cell-derived factor-1 α binding to CXCR4 receptors in rat brain and human neuroblastoma cells / G. Banisadr, E. Dicou, T. Berbar, W. Rostene, A. Lombet, F. Haour // *J Neuroimmunol.* – 2000. – Vol.110. – P. 151–160.

65. Banuchi, V.E. Patterns of regional and distant metastasis in esthesioneuroblastoma / V.E. Banuchi, L. Dooley, N.Y. Lee, D.G. Pfister, S. McBride, N. Riaz, M.H. Bilsky, I. Ganly, J.P. Shah, D.H. Kraus and L.G. Morris // *The Laryngoscope.* – 2016. – Vol. 126. – P. 1556 – 1561.

66. Bartel, R. Importance of neoadjuvant chemotherapy in olfactory neuroblastoma treatment: Series report and literature review / R. Bartel, X. Gonzalez –Compta, T. Cisa, F.D. Cruellas, A. Torres, A. Rovira, M. Manos // *Acta Otorinolaringol.* – 2018. – Vol. 69(4). – 208 – 213.
67. Bates, T. Ganglioneuroblastic transformation in olfactory neuroblastoma / T. Bates, D.D. Plessis, T. Polvikoski, P. Sloan, A. McQueen, D. Meikle, C. Kelly, M. Robinson // *Head Neck Pathol.* – 2012. Vol. 6(1). – P. 150 – 155.
68. Bell, D. Neuroendocrine neoplasms of the sinonasal region / D. Bell, E.Y. Hanna, R.S. Weber, et al // *Head Neck.* – 2016.– Vol.38. – №1. – P. 2259 – 2266.
69. Bell, D. WHO classification of tumors of the head and neck. 4th ed. Tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. Olfactory neuroblastoma. In: EI-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. / D. Bell, A. Franchi, M. Gillison, L.D.R. Thompson, B.M. Wenig // Lyon: IAC Press. – 2017. – P.57–59.
70. Bell, D. Sinonasal Neuroendocrine Neoplasms: Current Challenges and Advances in Diagnosis and Treatment, with a Focus on Olfactory Neuroblastoma / D. Bell // *Head and Neck Pathology.* – 2018. Vol.12 (1). – P.22–30.
71. Berger, L. L'Estesioneurocitome olfactory / L. Berger, H. Coutard // *Bul. Ass. Franc. Cancer.* – 1926. – № 15. – P. 404–414.
72. Berger, L. L'esthesioneuroepitheliome olfactif / L Berger, G Luc, D Richard // *Bull Assoc Franc Etude Cancer.* – 1924. – Vol.13. – P. 410–421.
73. Berry, J. Relationship between atypia, neuron-specific enolase (NSE) positivity, and nuclear morphometry in Ewing's sarcoma / J. Berry, D. Faiclough, D. Parham // *Mod Pathol.* – 1992. – Vol.45. – P. 185–276.
74. Bhattacharyya, N. Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation / N. Bhattacharyya, A.F. Thornton, M.P. Joseph, et al // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1997. – 123. – P. 34 – 40.
75. Bhoweer, A.K. Esthesioneuroblastoma / A.K. Bhoweer, A.P. Chitre // *J Indian Acad Oral Med Radiol.* – 2008. – Vol. 20(4). – P. 157 – 161.
76. Biller, H.F. Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation / H.F. Biller, W. Lawson, V.P. Sachdev, P. Som // *Laryngoscope.* – 1990. – Vol. 100(11). – P. 1199–1201.
77. Bishop, J.A. Malignant Neoplasms of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses, and Nasopharynx / J.A. Bishop, D.R. Lester; – In L.D. R Thompson. – Third Edition// *Head and Neck Pathology.* – 2019. – P. 51–100.
78. Bisogno, G. Esthesioneuroblastoma in pediatric and adolescent age. A report from the TREP project in cooperation with the Italian Neuroblastoma and Soft tissue sarcoma Committees BMC /G. Bisogno, P. Soloni, M. Conte et al // *BMC Cancer.* – 2012. – Vol.12.– P. 117– 121.

79. Bockmuhl, U. CGH pattern of esthesioneuroblastoma and their metastases / U. Bockmuhl, X. You, M. Pacyna-Gengelbach, H. Arps, W. Draf, I. Petersen // *Brain Pathol.* – 2004. – Vol.14. – P.158–163.
80. Bouche, J. A further case of tumor of the olfactory placode / J. Bouche, G. Guiot, P. Tessier, C. Frèche, P. Narcy // *Sem Hop.* – 1967. – Vol. 43. – P. 587–591.
81. Bradley, P.J. Diagnosis and management of esthesioneuroblastoma. Current opinion in otolaryngology / P.J. Bradley, N.S. Jones and I. Robertson // *Head and neck surgery.* – 2003. – Vol. 11. – N2. – P.112 – 118.
82. Bradshaw, R. B. Olfactory neuroblastoma; an uncommon nasal tumor / R. B. Bradshaw // *J. Laryng.* – 1967. – Vol.81. – P. 1177–1181.
83. Broich, G. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924 / G. Broich, A. Pagliari, F. Ottaviani // *Anticancer Res.* – 1997. – Vol.17(4A). – P. 2683–2706.
84. Brock, C.S. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumours benefit oncology / C.S. Brock, S.R. Meikle, P. Price. // *Eur.J.Nucl.Med.* – 1997. – Vol.24. – P. 691 –705.
85. Buohliqa, L. Possible esthesioneuroblastoma metastasis to paranasal sinuses. Clinical report and literature review / L. Buohliqa, D. Prevedello, R.L. Carrau, S. Upadhyay, P. Nicolai, R. Cavalieri, R.L. Doici // *Head Neck.* – 2016. – Vol. 38(2). - P. 32 – 36.
86. Cakmak, O. Endoscopic removal of esthesioneuroblastoma / O. Cakmak, N.T. Ergin, C. Yilmazer, F. Kayaselçuk, O. Barutcu // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2002. – Vol.64 (3). – P. 233– 238.
87. Calvet, J. L'Evolution des tumeurs de la placode olfactive / J. Calvet, J. Claux, R. Lo, J. Coll et H. Hamouzin // *Rev. Otoneuro-ophth.* – 1964. – Vol. 36. – P. 156–158.
- Cante, D. Olfactory neuroblastoma treated with minimally invasive surgery and adjuvant radiotherapy: a case report and review of the literature / D. Cante, C. Piva, P. Sciacero, P. Franco, E.
88. Petrucci, V. Casanova Borca, F. Marola, L. Tubino, G. Vellani, M.R. La Porta // *BJR Case Rep.* – 2018. – DOI 10.1259/bjrcr.
89. Castañeda, V.L. Cytogenetic and molecular evaluation of clinically aggressive esthesioneuroblastoma / V.L. Castañeda, M.S. Cheah, V.A. Saldivar, C.M. Richmond, R.T. Parnley // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* – 1991. – Vol.13. – P.62–70.
90. Castelnuovo, P.G. Esthesioneuroblastoma Endonasal Endoscopic Treatment / P.G. Castelnuovo, G. Delu, F. Sherze, A. Pistochini, C. Camdria, H. Battaglia // *Skull Base: An Interdisciplinary Approach.* – 2006. – Vol. 16. – P. 25– 29.

91. Castelnovo, P.G. Treatment of esthesioneuroblastoma: a 16-year meta-analysis of 361 patients / P.G. Castelnovo, G. Delù, F. Sberze, A. Pistochini, C. Cambria, P. Battaglia, et al // *Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119(7). – P.1412– 1416.
92. Cavazzana, A.O. Olfactory neuroblastoma is not a neuroblastoma but is related to primitive neuroectodermal tumor (PNET). – In: Evans, A.E., ed. *Advances in Neuroblastoma Research* / A.O. Cavazzana, S. Navarro, R. Noguera, et al // Philadelphia: Alan R. Liss, 1988. – vol 2. – P. 463–474.
93. Cavazzana, A.O. Peripheral neuroepithelioma: a light microscopic, immunocytochemistry, and ultrastructural study / A.O. Cavazzana, V. Nifo, J. Roberts, et al // *Mod.Pothol*. – 1992. – Vol.5. – P. 71–78.
94. Cavazzana A.O. Olfactory neuroblastoma is not a neuroblastoma but is related to primitive neuroectodermal tumor (PNET). – In: Evans, A.E., ed. *Advances in Neuroblastoma* / A.O. Cavazzana, S. Navarro, R. Noguera, et al // 2008. – Vol.28(4). – P. 525 –537.
95. Chan, L.P. Huge sphenoid sinus olfactory neuroblastoma: a case report / L.P. Chan, L.F. Wang, C.F. Tai, C.C. Wu, W.R. Kuo // *Kaohsiung J Med Sci*. – 2009. – Vol. 25(2). – P. 87–92.
96. Chao, K. S. Esthesioneuroblastoma: the impact of treatment modality /K. Chao, C. Kaplan, J. R. Simpson, B. Haughey, G. J. Spector, D. G. Sessions, M. Arquette// *Head Neck*. – 2001. – Vol.23(9). – P. 749– 757.
97. Chen, Y.F. Clinical analysis of 53 cases of esthesioneuroblastoma / Y.F. Chen, A.K. Yang, Q. Zhang, D. Ouyang, W.K. Chen, F.J. Chen // *Ai Zheng*. – 2009. – Vol. 28(3). – P. 308– 311.
98. Cho, Kyu-Sup Lee. Primary olfactory neuroblastoma originating from the posterior nasal septum / Lee Kyu-Sup Cho, Duk-Gyu, Choi Kyung Un, Roh Hwan-Jung// *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. – 2010. – Vol. 142(5). – P. 776–777.
99. Choi, H.S. Immunohistochemical diagnosis of olfactory neuroblastoma / H.S. Choi, P.J. Anderson // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 1985. – Vol.44(1). – P.18–31.
100. Clara, M. *Das Nervensystem des Menschen* / M. Clara // J. A. Barth. – 3. Aufl. Leipzig, 1959. – Vol.20. – P. 1–8.
101. Coelho, Andreia. Esthesioneuroblastoma: A case with prolonged disease control / Andreia Coelho, Lúcia Águas, Lígia Osório, Paulo Linhares // 2016. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/309434489>.
102. Constantinidis, J. Olfactory neuroblastoma: The University of Erlangen- Nuremberg experience 1975– 2000 / J. Constantinidis, H. Steinhart, M. Koch, M. Buchfelder, A. Schaezner, M. Weidenbecher, H. Iro // *Otolaryngol Head and Neck Surg*. – 2004. – Vol. 130(5). – P. 567–574.
103. Cummings, C. W. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* / C. W Cummings, B. H. Haughey, J. R. Thomas, L. A. Harker and P. W. Flint. – 4th Edition // New York: Elsevier Mosby, 2005. – URL: <https://b-ok.xyz/book/887672/e6d154>

104. Czapiewski, P. Genetic and molecular alterations in olfactory neuroblastoma: implications for pathogenesis, prognosis and treatment / P. Czapiewski, M. Kunc, J. Haybaeck // *Oncotarget*. – 2016, – Vol.7(32). P.52584 – 52596.
105. Czapiewski, P. Frequent expression of somatostatin receptor 2a in olfactory neuroblastomas: a new and distinctive feature / P. Czapiewski, M. Kunc, A. Gorczyński, J. Haybaeck, et al // *Hum Pathol*. – 2018. – Vol.79.– P. 144–150.
106. Daly, M. E. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Malignancies of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses / M. E. Daly, A. M. Chen, M. K. Bucci, et al // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2007. – Vol. 67. – No 1.– P. 151–157.
107. Damar M. Late neck metastasis in esthesioneuroblastoma: a casereport /M. Damar, N. Baserer, S. Ozkara, R. Yilmazer // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. –2012. – Vol. – 22(4). – 228 –231.
108. Davis, R.E. Esthesioneuroblastoma and neck metastasis / R.E. Davis, M.C. Weissler // *Head Neck*. – 1992. – Vol. 14. – P. 477–482.
109. Dellattre, O. The Ewing family of tumors – A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts / O. Dellattre, J. Zucman, B. Plougastel, et al // *Nature*. – 1992. – Vol. 359. – P. 162–165.
110. Demiroz, C. Esthesioneuroblastoma: is there a need for elective neck treatment? / C. Demiroz, O. Gutfeld, M. Aboziada, D. Brown, L.J. Marentette, A. Eisbruch // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2011. – Vol. 81. – P. 255–261.
111. Devaiah, A.K. Esthesioneuroblastoma: Endoscopic Nasal and Anterior Craniotomy Resection / A. Devaiah, C. KLarsen, O. Tawfic, et al // *Laryngoscope*. – 2003. – Vol. 113. – No. 12. – P.2086–2090.
112. Devaiah, A. K. Treatment of Esthesioneuroblastoma: A 16-Year Meta-Analysis of 361 Patients / A.K. Devaiah, M.T. Andreoli // *Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119, No. 7. – P. 1412 – 1416.
113. Diaz, E.M. Olfactory neuroblastoma: 22-year experience at one comprehensive cancer center / E.M. Diaz, R.H. Johnigan, C. Pero, et al // *Head Neck*. 3rd – 2005. – Vol. 27. – P. – 138–149.
114. Diensthuber, M. T. Expression of bcl-2 is associated with microvessel density in olfactory neuroblastoma. / M. T. Diensthuber, M. Potinius, T. Rodt, A.C. Stan, H.J. Welkoborsky, M. Samii, J. Schreyogg, T. Lenarz, J. Stover // *Neurooncol*. – 2008. – Vol.89. – P.131–139.
115. Diensthuber, M. Co-expression of transforming growth factor-beta1 and glial cell line-derived neurotrophic factor in vestibular schwannoma /M. Diensthuber, A. Brandis, T. Lenarz, T. Stöver // *Otol Neurotol*. – 2004. – Vol.25. – P.359–365.
116. Dierick, A.M. The prognostic significance of the DNA content in Ewing's sarcoma: a retrospective cytophotometric and flow cytometric study / A.M. Dierick, M. Langlois, P. Van Oostveldt, et al // *Histopathology*. – 1993. – Vol.23. – P. 333–339.

117. Dirix P. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal cancer: improved outcome compared to conventional radiotherapy / P. Dirix, B. Vanstraelen, M. Jorissen, V. Poorten Vander, S. Nuyts // *Intensity Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol.78(4). – P. 998–1004.
118. Dombrowski, J. Esthesioneuroblastoma with bilateral metastases to the parotid glands /J. Dombrowski, E.S. Bolesta, A.S. Hussaini, M. Varvares // *Head & Neck.* – 2016. – Vol.38(7). – P. 2457 – 2460.
119. Donald, P.J. *Surgery of the skull base* / P.J Donald// Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. – 704 p.
120. Douglass, E.C. A second nonrandom translocation t (11;22) and other chromosomal rearrangements in Ewing's sarcoma / E.C. Douglass, M. Valentine, A.A. Green, et al // *JNCI.* – 1986. – Vol.77. – P. 1211–1215.
121. Douglass, E. S A second nonrandom translocation, der (16) t (1;16) (q21; q13), in Ewing sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor/ E.S. Douglass, S.T. Rowe, M. Valentine, et al // *Cytogenet.Cell. Genet.* – 1990. – Vol.53. – P. 87–90.
122. Druckrey, H. Selektive Erzeugung von Carcinomen der Nasenhöhle durch N, N'-dinotrospiperazin und N-Nitrospiperidin/ H. Druckrey, D. Schmähl, W. Dischler // *Z. Krebsforsch.* – 1964. – Vol. 66. – P. 138–150.
123. Dublin, A.B. Imaging characteristics of olfactory neuroblastoma (Esthesioneuroblastoma) / A.B. Dublin, M. Bobinski // *J Neurol Surg B Skull Base.* – 2016. – Vol. 77. – P. 1–5.
124. Dulguerov, P. Esthesioneuroblastoma: The UCLA Experience 1970–1990 / P. Dulguerov, T. Calcaterra // *Laryngoscope.* – 1992. – Vol. 102, No. 8. – P. 843–849.
125. Dulguerov, P. Esthesioneuroblastoma: A Meta-Analysis and Review / P. Dulguerov, A.S. Allal, T.C. Calcaterra // *Lancet Oncology.* – 2001. – Vol. 2, No.11. – P. 683–690.
126. Le Duran, N.M. Plasticity in neural crest cell differentiation / N.M. Le Duran, C. Ziller // *Curr. Opin.Cell.Biol.* – 1993. – Vol.5. – P. 1036–1043.
127. Dworzak, M. Ewing`s tumor X mouse hybrids expressing the MIC2 antigen: analyses using fluorescence CDD-banding and non-isotopic ISH / M. Dworzak, C. Stock, S. Strehl, et al // *Hum.Genet.* – 1992. – Vol. 88. – P. 273–278.
128. Eden, B.V. Esthesioneuroblastoma. Long-term outcome and patterns of failure—the University of Virginia experience / B.V. Eden, R.F. Debo, J.M. Larner, M.D. Kelly, P.A. Levine, F.M. Stewart, R.W. Cantrell, W.C. Constable // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. – P. 2556–2562.
129. Eich, H.T. Radiotherapy of Esthesioneuroblastoma / H.T. Eich, T. Staar, S. Micke, O. Micke, et al / *International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics.* – 2001. – Vol. 49. – No.1.– P. 155–160.

130. Eich, H.T. Multimodality Therapy Including Radiotherapy and Chemotherapy Improves Event-Free Survival in Stage C Esthesioneuroblastoma / H.T. Eich, B. Hero, S. Staar, O. Micke, H. Seegenschmiedt, A. Mattke, F. Berthold, R.P. Muller // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2003. – Vol. 179. – No.4. – P. 233–240.

131. Eisen, M.D. Use of preoperative MR to predict dural, perineural, and venous sinus invasion of skull base tumors/ M.D. Eisen, D.M. Yousem, K.T. Montone et al / *AJNR Am J Neuroradio*. – 1996. – Vol. 117. – P.1937–1957.

132. Elkon, D. Esthesioneuroblastoma / D. Elkon, S.I. Hightower, M.L. Lim, R.W. Cantrell, W.C. Constable // *Cancer*. – 1979. – Vol. 44. – P.1087–1094.

133. Faragalla, H. Olfactory neuroblastoma a review and update / H. Faragalla, I. Weinreb // *Adv Anat Pathol*. – 2009. – Vol.16(5). – P.322–333.

134. Fellingner, E.J. Biochemical and genetic characterization of the HBA71 Ewing's sarcoma cell surface antigen / E.J. Fellingner, P. Garin-Chesa, S. L. Su, et al // *Cancer.Res.* – 1991. – Vol.51. – P. 336–340.

135. Fellingner, E.J. Comparison of cell surface antigen HBA71 (p30/32MIC2), neuron-specific enolase, and vimentin in the immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma of bone / E.J. Fellingner, P. Garin-Chesa, D.B. Glasser, et al // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1992. – Vol.16. – P.746–755.

136. Feng, Y. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor / Y. Feng, C.C. Broder, P.E. Kennedy, E.A. Berger // *Science*. – 1996. – Vol. 272. – P.872–877.

137. Ferlito, A. Contemporary clinical commentary: esthesioneuroblastoma: an update on management of the neck / A. Ferlito, A. Rinaldo, P.H. Rhys-Evans // *Laryngoscope*. – 2003. – Vol.113. – P.1935–1938.

138. Finkelstein, S.D. Pathology and genetics of head and neck tumors / S.D. Finkelstein, T. Hirose, S.R. Vandenberg // In: Barnes L. (ed) *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. – Lyon, France, 2005. – P. 66–70.

139. Fish, S. Ectopic ACTH syndrome caused by olfactory neuroblastoma / S. Fish, S. Harish, E. Tapino, et al // *Resident Staff Physician*. – 2005. – Vol.51. – P. 30–35.

140. Fisher, Y. J. Clinical and radiological aspects of esthesioneuroblastomas / Y.J. Fisher, F. Eggeman, K. Schulte-Mattler, P. Distelmair // *Aspekte. Klin. Oncol.* – Stuttgart, New York. – 1984. – 291 p.

141. Fitzek, M.M. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy / M.M. Fitzek, A.F. Thornton, M. Varvares, et al // *Cancer*. – 2002. – Vol.94(10). – P. 2623–2634.

142. Fitz-Hugh, G. S. Olfactory neuroblastoma. Esthesioneuroepithelioma /G.S. Fitz-Hugh, M.S. JR Allen, T.N. Rucker, P.M. Sprinkle //Arch. otolaryngol. – 1965. – Vol.81. – P. 161–168.
143. Fizazi, K. 1796 Rapidly recycled doxorubicin, ifosfamide and cisplatin + G-CSF (API-AI regimen) associated with surgery and radiotherapy: a highly effective therapy in adults with the Ewing's sarcoma family of tumors / K. Fizazi, N. Dohollou, J.Y. Blay, et al // Journal of clinical oncology. – 1998. – Vol. 12(3). – P. 736–743.
144. Folbe, A. Endoscopic Endonasal Resection of Esthesioneuroblastoma: A Multicenter Study /A. Folbe, I. Herzallah, U. Duvvuri, et al. // American Journal of Rhinology & Allergy. – 2009. – Vol. 23. – No. 1. – P. 91–94.
145. Foote, R.L. Esthesioneuroblastoma: role of adjuvant radiotherapy/ R.L. Foote, A. Marita, M.J. Ebersold, et al //Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. – 1992. – Vol.24. P. 201.
146. Foote, R. L. Esthesioneuroblastoma: The Role of Adjuvant Radiation Therapy / R.L. Foote, A. Morita, M.J. Ebersold, et al // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 1993. – Vol. 27. – No. 4. – P.835 – 842.
147. Fordice, J. O. Esthesioneuroblastoma / J.O. Fordice // Article with archived information about the disease. – 2009. – 14 Jun. –URL: <http://www.bcm.edu/oto/grand/3394.html>.
148. Francies, O. Imaging review of the anterior skull base /O. Francies, L. Makalanda, D. Paraskevopolous, A. Adams // Acta Radiologica Open. – 2018. –Vol.7(5) – Режидоступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977432>.
149. Frierson, H.F. Olfactory neuroblastoma: Additional immunohistochemical characterization /H.F. Frierson, Jr, G.W. Ross, S.E. Mills, et al. // Am. J. Clin.Pathol. – 1990. – Vol.94. – P. 547–553.
150. Fukushima, S.Y. Clinopathological analysis of olfactory neuroblastoma /S.Y. Fukushima, Y. Sugita, D. Niino, H. Mihashi, K. Ohshima // Brain Tumor Pathology. – 2012. – Vol. 29. – № 4. – P. 207–215.
151. Fulton, A.M. The chemokine receptors CXCR4 and CXCR3 in cancer /A.M. Fulton // Curr Oncol Rep. – 2009. – Vol.11. – P.125–131.
152. Gabbay, U. A case and a series of published cases of esthesioneuroblastoma (ENB) in which long-standing paraneoplastic SIADH had preceded ENB diagnosis /U. Gabbay, L. Leider-Trejo, G. Marshak, M. Gabbay, D.M. Fliss // J. Ear Nose Throat. – 2013. – P. 92 – 96.
153. Gabory, de L. Long-term results of 28 esthesioneuroblastomas managed over 35 years / de L. Gabory, H.M. Abdulkhaleq, V. Darrouzet, J.P. Bébéar, D. Stoll // Head Neck. – 2011. – Vol. – 33. – P. 82–86.
154. Galioto, S. Metastatic esthesioneuroblastoma secreting adrenocorticotrophic hormone in pediatric patients /S. Galioto, A. Di Petrillo, M. Pastori, A. Arcchi // J Craniofac Surg. – 2011, – Vol.22. – P. 1924– 1929.

155. Gallia, G.L. Genomic analysis identifies frequent deletions of Dystrophin in olfactory neuroblastoma /G.L. Gallia, M. Zhang, Y. Ning, M.C. Haffner, D. Batista, et al // *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9(1). – P.5410.
156. Gallia, G.L. Endonasal endoscopic resection of olfactory neuroblastoma: an 11-year experience / G.L. Gallia, A.O. Asemota, A.M. Blitz, A.P. Lane, W. Koch, D.D. Reh, M. Ishii // *J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 1. – P. 1–7.
157. Gay, L.M. Comprehensive Genomic Profiling of Esthesioneuroblastoma Reveals Additional Treatment Options /L.M. Gay, S. Kim, K. Fedorchak, M. Kundranda, Y. Odia, C. Nangia, J. Battiste, G. Colon-Otero, S. Powell, J. Russel, J.A. Elvin, J.A. Vergilio, J. Suh, S.M. Ali, J.P. Stephens, V.A. Miller, J.S. Ross // *Oncologist.* – 2017. – Vol. 22(7). – P.834–842.
158. Ghaffar, S. Olfactory neuroblastoma: a case report and review of the literature / S. Ghaffar, I. Salahuddin // *J. Ear Nose Throat.* – 2005. – Vol.84(3). – P. 150– 152.
159. Glaubiger, D.L. Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma / D.L. Glaubiger, R.W. Makuch, J. Scliwarz // *Cancer.* – 1980. – Vol. 45. – P. 2213–2219.
160. Glaubiger, D.L. Influence of prognostic factors on survival in Ewing's sarcoma / D.L. Glaubiger, R.W. Makuch, J. Scliwarz // *Natl Cancer Inst Monogr.* – 1981. –Vol. 56. – P. 285–288.
161. Gore, MR. Salvage Treatment of Late Neck Metastasis in Esthesioneuroblastoma: A Meta-Analysis / M. R. Gore and A. M. Zanation // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* – 2009. – Vol. 135. – No.10. – P. 1030–1034.
162. Gore, M.R. Salvage Treatment of Local Recurrence in Esthesioneuroblastoma: A Meta-analysis /M.R. Gore, A.M. Zanation // *Skull Base.* – 2011. – Vol.21(1). – P. 1–6.
163. Görsch, H. Die Neuroblastoma des Olfactorius. Ergebnisse der Pathologie/ H. Görsch// *Acta otolaryngol.* – 1966. – Vol.48. – P. 81–101.
164. Grahne, B. Olfactory neuroblastoma /B. Grahne //Acta otolaryngol. – 1965. – Vol. 59. – P. 55–64.
165. Gray, S.T. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in patients with olfactory neuroblastoma / S.T. Gray, E.H. Holbrook, M.H. Najm, P.M. Sadow, W.T. Curry, D.T. Lin // *Otolaryngol. – Head Neck Surg.* – 2012. – Vol. 147. – P.147– 151.
166. Gruber, G. Esthesioneuroblastoma: Irradiation Alone and Surgery Alone Are Not Enough / G. Gruber, K. Laedrach, B. Baumert, et al // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2002. – Vol. 54.– No. 2. – P. 486–491.
167. Guled, M. Array comparative genomic hybridization analysis of olfactory neuroblastoma / M. Guled, S. Myllykangas, H.F. Frierson, S.E. Mills, S. Knuutila, E.B. Stelow // *Mod Pathol.* – 2008. – Vol.21. – P. 770–778.

168. Gupta, S. Esthesioneuroblastoma Chemotherapy and Radiotherapy for Extensive Disease: A Case Report / S. Gupta, N. Husain, S. Sundar // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 118. – DOI 10.1186/1477-7819-9-118.

169. Hamilton, G. Characterization of a human endocrine tissue and tumor-associated Ewing's sarcoma antigen / G. Hamilton, E.J. Fellingner, I. Schratte, et al // *Cancer Res*. – 1988. – Vol.48. – P. 6127–6134.

170. Han, J.Y. Bilateral adrenalectomy: lifesaving procedure in severe Cushing syndrome / J.Y. Han, L. Mirsadraei, M.W. Yeh, J.D. Suh, W.H. Yong, M. Bergsneider, A.P. Heaney // *Endocr Pract*. – 2012. – Vol.18. – P. 85–90.

171. Hashimoto, H. Malignant neuroepithelioma (peripheral neuroblastoma): a clinicopathologic study of 15 cases / H. Hashimoto, M. Enjoji, T. Nakajima, et al // *Am. J. Surg. Pathol*. – 1983. – Vol.7. – P.309–318.

172. Hassoun, J. Esthesioneuroepithelioma, a true neurosensorial tumor. Light- and electron-microscopic study of a case with endocranial extension. / J. Hassoun, D. Gambarelli, F. Grisoli, A. Henric, M. Toga // *Acta Neuropathol*. – 1981. – Vol. 55. – P. 77–80.

173. Herr, M.W. Esthesioneuroblastoma: an update on the Massachusetts eye and ear infirmary and Massachusetts general hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy / M.W. Herr, R.K. Sethi, J.C. Meier, K.J. Chambers, A. Remenschneider, A. Chan, W.T. Curry, F.G. Barker, D.G. Deschler, D.T. Lin // *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. – 2014. – Vol.75(1). – P. 58–64.

174. Hirose, T. Olfactory neuroblastoma. An immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study / T. Hirose, B.W. Scheithauer, M.B. Lopes, H.A. Gerber, H.J. Altermatt, S.G. Harner, S.R. Vandenberg // *Cancer*. – 1995. – Vol.76. – P. 4–19.

175. Hodish, I. Location of ectopic adrenocortical hormone-secreting tumors causing Cushing's syndrome in the paranasal sinuses / I. Hodish, T.J. Giordano, M.N. Starkman, D.E. Schteingart // *Head Neck*. – 2009. – Vol. 31. – P. 699–706.

176. Hollen, T.R. Esthesioneuroblastoma of the Nasal Cavity / T.R. Hollen, C.G. Morris, J.M. Kirwan, R.J. Amdur, J.W. Werning, M. Vaysberg, W.M. Mendenhall // *Am J Clin Oncol*. – 2015. – № 3. – Vol. 38. – P. 311–314.

177. Holmes, M. Ectopic primary olfactory neuroblastoma of the maxillary sinus / M. Holmes, Sy Su, D. Bell // *Ann Diagn Pathol*. – 2016. – Vol. 22. – P. 45 – 48.

178. Howell, M.C. Patterns of regional spread for esthesioneuroblastoma / M.C. Howell, B.F. Branstetter, C.H. Synderman // *Am J Neuroradiol*. – 2011. – Vol.32. – P. 929–933.

179. Hyams, V. J. Olfactory Neuroblastoma /V. J. Hyams, J. Batsakis and L. Michaels, Eds., Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear. – Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1988. – P. 240 – 248.
180. Inagaki, M. Metyrapone for Cushing's Syndrome /M. Inagaki // Am J Psychiatry. – 2002. – №7. – Vol. 159. – P. 1246–6.
181. Ingeholm, P. Esthesioneuroblastoma: a Danish clinicopathological study of 40 consecutive cases / P. Ingeholm, S.A. Theilgaard, C. Buchwald, H.S. Hansen, D. Francis //APMIS. – 2002. – Vol.110(9). – P.639 – 645.
182. Jackson, G. Esthesioneuroblastoma. Case report /G. Jackson, R. Francisco, A. Jorge, et al // Arq.neuropsiquiat. – 2002. – Vol.60. – N2.– P. 303–307.
183. Jaffe, R. The neuroectodermal tumor of bone /R. Jaffe, M. Santamaria, E.J. Yunis, et al // Am J Surg Pathol. – 1984. – Vol. 8. – P. 885 – 898.
184. Jakumeit, H. D. Neuroblastoma of the olfactory nerve / H.D. Jakumeit // Acta Neurochirurgica. – 1971. – Vol. 25. №1–2. P. 99–108.
185. Jane, J.A. Surgery for tumours of the paranasal sinus /J. Jane // J Clin Neurosci. – 1999. – Vol. 6(2). – P.184.
186. Jethanamest, D. Esthesioneuroblastoma (Olfactory Neuroblastoma) with Hemorrhage / L.G. Morris, D.I. Kutler, P. Sampath Prakash, M.C. Park, D. Huang, C. Deville, S. Cortez, P. Chougule // An Unusual Presentation: Skull Base. – 2006. – Vol. 16. – P. 169–174.
187. Jethanamest, D. Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors / D. Jethanamest, L.G. Morris, A.G. Sikora, D.I. Kutler // Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133(3). – P. 276–280.
188. Jiang, H. Z. Olfactory Neuroblastoma Treated by Endoscopic Surgery Followed by Combined External Beam Radiation and Gamma Knife for Optic Nerve and Chiasm Sparing: A Case Report / H. Z Jiang, A. L. Elaimy, G. C. Jones et al // Journal of Medical Case Reports. – 2011. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper> doi:10.1155/2011/765645 doi: 765645b30f2439314387dc44f0039f8d63923d748b.pdf
189. Jiang, G. Y. Therapy and prognosis of intracranial invasive olfactory neuroblastoma / G. Y. Jiang, F. C. Li, W. K. Chen, A. M. Liu, W. Q. Cai // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2011. – Vol. 6. – P. 951–955.
190. Jiang, W. Non-contiguous meningeal metastases of olfactory neuroblastoma / W. Jiang, J. Liu, P.J. Gullane, et al // J Neurooncol. – 2016. – Vol.126. – P. 201–203.

191. Joseph, S.T. Special considerations in esthesioneuroblastoma of sphenoclivial region / S.T. Joseph, A.V. Moiyadi, D.R. Nair, P.V. Pawar, P.S. Pai // *Int J Head and Neck Surg.* – 2012. – Vol. 3(3). – P. 158–162.
192. Jurgens, H. Malignant peripheral neuroectodermal tumors. A retrospective analysis of 42 patients /H. Jurgens, V. Bier, D. Harms, et al // *Cancer.* – 1988. – Vol.61. – P. 349–357.
193. Kadish, S. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases / S. Kadish, M. Goodman, C.C. Wang // *Cancer.* – 1976. – Vol.37(3). – P. 1571–1576.
194. Kao, H.L. Head and neck large cell neuroendocrine carcinoma should be separated from atypical carcinoid on the basis of different clinical features, overall survival, and pathogenesis / H.L. Kao, W.C. Chang, W.Y. Li et al // *Am J Surg Pathol.* – 2012. – Vol.36. – P.185 – 192.
195. Kairemo, K. J. Imaging of Olfactory Neuroblastoma—An Analysis of 17 Cases /K. J. Kairemo, A. P. Jekunen, M. S. Kestila // *Auris Nasus Larynx.* – 1998. – Vol. 25. – No. 2. – P. 173–179.
196. Kanno, K. Olfactory neuroblastoma causing ectopic ACTH syndrome / K Kanno, Y Morokuma, T Tateno, Y Hirono, K Taki, RY Osamura, Y Hi-rata // *Endocr J* 2005. – Vol. 52. – P. 675– 681.
197. Karti, O. Olfactory Neuroblastoma: A Rare Cause of External Ophthalmoplegia, Proptosis and Compressive Optic Neuropathy / O. Karti, M.O. Zengin, O. Celik, T. Tokat, T. Kusbeci // *Turk J Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 48(2). – P. 92–94.
198. Kaur, G. The prognostic implications of Hyam's subtype for patients with Kadish stage C esthesioneuroblastoma /G. Kaur, A. J. Kane, M. E. Sughrue, M. Madden, M. C. Oh, M. Z. Sun, M. Safae, I. El-Sayed, M. Aghi, M. W. McDermott, M. S. Berger & A. T. Parsa // *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* – 2012. – Vol. 2. – P. 281–286.
199. Kawaguchi, K. Neuron-specific enolase and Leu-7 immunoreactive small round-cell neoplasm: the relationship to Ewing`s sarcoma in bone and soft tissue / K. Kawaguchi, M. Koike // *Am J Clin Patol.* – 1986. – Vol.86. – P. 79–83.
200. Kenmochi, M. A rare case of olfactory neuroblastoma with intracranial extension / M. Kenmochi, T. Ohashi, K. Ochi, H. Yazaki, S. Ogino, T. Shinagawa // *Auris Nasus Larynx.* – 2003. – Vol.30. – P. 111–114. – DOI 10.1016/s0385-8146(02)00136-0.
201. Kenny, Yu. Ectopic Cushing`s syndrome secondary to olfactory neuroblastoma /Yu. Kenny, Federico Roncaroli, Tara Kearney, David Ewins, Deepa Beeharry, Thomas Naylor, David Ray, Rajiv Bhalla, Kanna Gnanalingham // *Acta Neurochirurgica.* – 2018. – Vol. 160, №5. – P. 1023–1026.
202. Kim, D.W. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma / D.W. Kim, Y.H. Jo, J.H. Kim, et al // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101. – P. 2257–2260.

203. Kim, H. J. Retropharyngeal lymph node metastasis from olfactory neuroblastoma: a report of two cases/H.J. Kim, J. Kim, J. H. Yoon // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 263(8). – P.778–782.
204. Kim, H.J. Surgical treatment versus concurrent chemoradiotherapy as an initial treatment modality in advanced olfactory neuroblastoma /H.J. Kim, C.H. Kim, B.J. Lee, Y.S. Chung, J.K. Kim, Y.S. Choi, J.H. Yoon // *Auris Nasus Larynx.* – 2007. – Vol. 34(4). – P. 493–498.
205. Kim, J.W. Expression of Bcl-2 in olfactory neuroblastoma and its association with chemotherapy and survival / J.W. Kim, I.G. Kong, C.H. Lee, D.Y. Kim, C.S. Rhee, Y.G. Min, C.W. Kim, J.H. Chung // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 139. – P. 708–712.
206. Kim, Y.S. Recurrent olfactory neuroblastoma in remote leptomeninges, mimicking intracranial meningioma / Y.S. Kim, S. Jung, W.Y. Jang, K.H. Lee, K.S. Moon and I.Y. Kim // *World neurosurgery.* – 2016. – Vol. 96. – P. 612 – 614.
207. Kim, N. Patterns of failures after surgical resection in olfactory neuroblastoma / N. Kim, S. Chang-Ok, E.H Kim, C. G. Lee // *J Neuro-Oncol.* – 2019. – Vol. 141. – №2. – P. 459 – 466.
208. Kiyota, N. Nonplatinum – based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma / N. Kiyota, M. Tahara, S. Fujii, et al // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112. – P. 885–891.
209. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. Sinonasal teratocarcinoma (mixed olfactory neuroblastoma-craniopharyngioma) presenting with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone /B.K. Kleinschmidt-DeMasters, S.M. Pflaumer, T.D. Mulgrew, K.O. Lillehei // *Clin Neuropathol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 63–69.
210. Koch, M. Long-term experiences in the therapy of esthesioneuroblastoma /M. Koch, J. Constantinidis, A. Dimmltr, Strauss, Y. Iro // *Laryngorhinootologie.* – 2006. – Vol. 85(10). – P. 723–730.
211. Koka, V.N. Aesthesioneuroblastoma /V.N. Koka, M. Julieron, J. Bourhis, F. Janot, A.M. Le Ridant, P. Marandas, B. Luboinski, G. Schwaab // *J Laryngol Otol.* – 1998. – Vol.112(7). – P. 628–633.
212. Kolze, V. Olfactory esthesioneuroma /V. Kolze // *Acta otolaryng.* – 1968. – Vol.65. – P. 397–402.
213. Komatani, H. Expression of CXCL12 on pseudopalisading cells and proliferating microvessels in glioblastomas: an accelerated growth factor in glioblastomas /H. Komatani, Y. Sugita, F. Arakawa, K. Ohshima, M. Shigemori // *Int J Oncol.* – 2009. – Vol.34. – P. 665–672.
214. Komotar, R.J. Endoscopic endonasal compared with anterior craniofacial and combined cranionasal resection of esthesioneuroblastomas /R.J. Komotar, R.M. Starke, D.M. Raper, V.K. Anand, T.H. Schwartz // *World Neurosurg.* – 2013. – Vol. 80(1–2). – P. 148 –159.

215. König, M. Olfactory neuroblastoma: a single-center experience / M. König, T. Osnes, P. JebesenJan, J. F. Evensen, R.T. Meling // *Neurosurg Rev.* – 2018. – Vol. 41. – № 1. – P. 323 – 331. – DOI 10.1007/s10143-017-0859-3.
216. Koo, B.K. Two cases of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome with olfactory neuroblastoma and literature review / B.K. Koo, J.H. An, K.H. Jeon, et al // *Endocr J.* – 2008. – Vol. 55. – P. 469– 475.
217. Kovar, H. Overexpression of the pseudoautosomal gene MIC2 in Ewing`s sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor /H. Kovar, M. Dworzak, S. Strehl, et al // *Oncogene.* – 1990. – Vol. 5. – P.1067–1070.
218. Kumar, R. Esioneuroblastoma: Multimodal management and review of literature / R. Kumar // *World J Clin Cases.* – 2015. – Vol. 3(9). – P. 774–778.
219. Kunc, M. Paraneoplastic syndromes in olfactory neuroblastoma / M. Kunc, A. Gabrych, P. Czapiewski, K. Sworzak // *Contemp Oncol (Pozn).* – 2015. –Vol.19(1). –P.6–16.– <https://www.researchgate.net/publication/280392564>.
220. Kushner, B.H. Very-high-dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults / B.H. Kushner, P.A. Meyers, W.L. Gerald, et al // *Journal of Clinical Oncology.* – 1995. – Vol.13(11). – P. 2796–2804.
221. Ladanyi, M. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor / M. Ladanyi, W. Gerald // *Cancer.Res.* – 1994. – Vol.54. – P. 2837–2840.
222. Laigle-Donadey F. Dural metastases / F. Laigle-Donadey, S. Taillibert, K. Mokhtari, J. Hildebrand, J.Y. Delattre // *J Neurooncol.* – 2005. – Vol. 75. – P. 616 – 657.
223. Lapierre, A. Esthesioneuroblastoma. A Single institution, s experience and general literature review / A. Lapierre, I. Selmaji, T. Brahmi, S. Yossi // *Cancer Radiother.* – 2016. – P. 783–789. – DOI 10.1016/j.canrad.2016.05.01520(8).
224. Largiader, F. Ein seltener Nasentumor: das Aesthesioneuroepitheliom des Olfaktorius /F. Largiader // *Pract. oto-rhino-laryng.* –1961 –Vol.23. – P. 373.
225. Lazarini, F. Role of the alpha-chemokine stromal cell-derived factor (SDF-1) in the developing and mature central nervous system / F. Lazarini, T.N. Tham, P. Casanova, F. Arenzana-Seisdedos, M. Dubois-Dalcq // *Glia.* – 2003.–Vol. 42. –P.139–148.
226. Lee, J. Y. Primary olfactory neuroblastoma originating from the inferior meatus of the nasal cavity / J. Y. Lee, H. K. Kim // *Am J Otolaryngol.* – 2007. – Vol.28 (3). – P. 196–200.
227. Leon-Soriano, E. Bilateral Synchronous Ectopic Ethmoid Sinus Olfactory Neuroblastoma: A Case Report / E. Leon-Soriano, C. Alfonso, L. Yebenes, J. Garcia- Polo, L. Lassaletta, J. Gavilan // *Am J Case Rep.* – 2016. – Vol. 17. – P. 268–273.

228. Leong-Perng, Ch. Huge sphenoid sinus olfactory neuroblastoma: a case report /Ch. Leong-Perng, L.F. Wang, Ch.F. Tai, Ch.Ch. Wu, W.R. Kuo // *Kaohsiung J Med Sci.* - 2009. – Vol.25(2). – P. 87–92.
229. Lester, D. Olfactory Neuroblastoma /D. Lester, R. Thompson // *Head and Neck Pathology.* – 2009. – Vol. 3. – No.3. – P. 252–259.
230. Lewis, J. S. Nasal tumours of olfactory origin / J. S. Lewis, R. V. P. Hutter, H. R. Tollefsen, F. W. Foote // *Arch. Otolaryng.* – 1965. – Vol. 81. – P. 169–174.
231. Lin, H.H. Refractory post-herpetic neuralgia as an initial presentation of olfactory neuroblastoma-related ectopic ACTH syndrome /H.H. Lin, C.M. Lin, H.K. Tseng // *Int J Gerontol.* – 2009. – Vol.3. – P. 81–84.
232. Llombart-Bosch, A. Histology, immunohistochemistry, and electron microscopy of small round cell tumors of bone /A. Llombart-Bosch, G. Contesso, A. Peydro-Olaya, et al // *Semin Diagn Pathol.* – 1996. – Vol. 13 (3). – P. 153–170.
233. Lochrin, C. Esthesioneuroblastoma/ C. Lochrin // *Med Pediatr Oncol.* – 1989. – Vol.17. – P.433–438.
234. Loy, A.H. Esthesioneuroblastoma: continued follow-up of a single Institution,s experience /A.H. Loy, J.F. Reibel, C.Y. Thomas, et al // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 132. – P. 134–138.
235. Luksch, R. Prognostic value of clinicopathologic characteristics including neuroectodermal differentiation in osseous Ewing's sarcoma family of tumors in children /R. Luksch, G. Sampietro, P. Collini et al // *Tumori.* – 1999. – Vol. 85(2). – P.101–107.
236. Lund, V.J. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses – a 17-year experience / V.J. Lund, D.J. Howard, W.I. Wei, A.D. Cheesman // *Head Neck.* – 1998. – Vol.20(2). – P. 97–105.
237. Lund, V.J. Endoscopic resection of malignant tumors of the nose and sinuses /V.J. Lund, D.J. Howard, W.I. Wei // *Am J Rhinol.* – 2007. – Vol.21(1). – P. 89–94.
238. Lund, V. J. European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base /V. J. Lund, H. Stammberger, P. Nicolai, et al. // *Rhinol.* – 2010. – Vol. 1. – No.22. – P. 46–51.
239. Luong, A. Management of sinonasal neoplasms: defining the role of endoscopy/ A. Luong, M.J. Citardi, P.S. Batra // *Am J Rhinol Allergy.* – 2010. – Vol/. 24(2). – P.150–155.
240. Maeda, K. Paraneoplastic cerebellar degeneration in olfactory neuroepithelioma / K. Maeda, T. Sasaki, Y. Murata, et al // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2006. – Vol. 77. – P. 123 – 124.
241. Maletz, N. Ewing's sarcoma: pathology, tissue culture and cytogenetics / N. Maletz, L.E. McMorro, M.A. Greco, et al // *Cancer.* – 1986. – Vol. 58. – P. 252–257.

242. Malouf, G.G. Low- and high-grade esthesioneuroblastomas display a distinct natural history and outcome / G.G. Malouf, O. Casiraghi, E. Deutsch, J. Guigay, S. Temam, J. Bourhis // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol.49(6). – P. 1324–1334.
243. Mao, L. Activation of sonic hedgehog signaling pathway in olfactory neuroblastoma / L. Mao, Y.P. Xia, Y.N. Zhou, R.L. Dai, X. Yang, Y.J. Wang, S.J. Duan, X. Qiao, Y.W. Mei, B. Hu // *Oncology*. – 2009. – Vol.77. – P. 231–243.
244. Marina, N.M. Peripheral neuroectodermal tumor (peripheral neuroepithelioma) in children: a review of the St. Jude experience and controversies and management / N.M. Marina, E. Etcubanas. D.M. Parham, et al // *Cancer*. – 1989. – Vol. 64. – P. 1952–1960.
245. Martin, J.F. Les tumeurs nerveuses des fosses nasales (à propos de deux observations personnelles) / J.F. Martin, M. Dargent, M. Gignoux // *Ann. oto-laryng.* – 1949. – Vol. 66. – P. 253.
246. Matsunaga, M. Sphenoid esthesioneuroblastoma arising from the hindmost olfactory filament / M. Matsunaga, T. Nakagawa, T. Sakamoto, J. Ito // *Auris Nasus Larynx*. – 2015. – Vol.42(2). – P. 170 – 172.
247. May, W.A. The Ewing's sarcoma EWS/FLI-1 fusion gene encodes a more potent transcriptional activator and is a more powerful transforming gene than FLI-1 / W.A. May, S.L. Lessnick, B.S. Braun, et al // *Mol Cell Biol*. – 1993. – Vol. 13. – P. 7393–7398.
248. Mayur, N. Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone production by olfactory neuroblastoma /N. Mayur, R.E. Bordoni, D. Locandro, M. McLaughlin // *Endocr Pract*. – 2014. – Vol.20. – P. 47–52.
249. McCormack, L.J. Neurogenic tumors of the nasal fossa /L.J. McCormack, H.E. Harris // 1955. – *J Am Med Assoc*. – Vol. 157. – P. 318–321.
250. McElroy, E.A. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: The Mayo Clinic Experience / E.A. McElroy, J.C. Buckner, J.E. Lewis // *Neurosurgery*. – 1998. – Vol. 42. – P. 1023–1028.
251. McGrath, K.E. Embryonic expression and function of the chemokine SDF-1 and its receptor, CXCR4 / K.E. McGrath, A.D. Koniski, K.M. Maltby, J.K. McGann, J. D. Palis // *Biol*. – 1999. – Vol.213. – P. 442–456.
252. McGahey, B.E. Fine-needle aspiration biopsy of small round blue cell tumors of childhood /B.E. McGahey, A.T. Moriarty, W.A. Nelson, M.T. Hull // *Cancer*. – 1992. – Vol.69. – P.1067 – 1073.
253. McCutcheon, I.E. Anterior transcranial (craniofacial) resection of tumors of the paranasal sinuses: surgical technique and results / I. E. McCutcheon, J.B. Blacklock, R.S. Weber, et al // *Neurosurgery*. – 1996. – Vol.38(3). – P.471–479.
254. Meis-Kindblom, J.M. Differential diagnosis of small round cell tumors / J.M. Meis-Kindblom, G. Stenman, L.G. Kindblom // *Semin Diag Pathol*. – 1996. – Vol. 13(3). – P. 231–241.

255. Menon, S. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: case series and review of literature / S. Menon, P. Pai, M. Sengar, J.P. Aggarwal, S.V. Kane // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2010. – Vol. 53(1). – P.28–34.
256. Merkulov, O.A. Endoscope-assisted endonasal approach in the surgical treatment of esthesioneuroblastoma in children / O.A. Merkulov // *Head and Neck Tumors.* – 2012. – Vol. (1). – P. 37–41.
257. Micheau, C. Dopamine-B-hydroxylase and catecholamines in an olfactory esthesioneuroma /C. Micheau, F. Guerinot, C. Bohuon, J. Brugere // *Cancer.* – 1975. – Vol. 35. – P. 1309 – 1312.
258. Miettinen, M. Histogenesis of Ewing`s sarcoma. An evaluation of intermediate filaments and endothelial cell markers / M. Miettinen, V.P. Lehto, I. Virtanen // *Virchows Arch.B. Cell.Patol.* – 1982. – Vol. 41. – P. 277–284.
259. Millon R.R. Cassini N.J. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach/ R.R. Millon, N.J. Cassini – 2nd edn. – Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1984. – P. 75–142.
260. Mintzer, D.M. Esthesioneuroblastoma (Olfactory Neuroblastoma) with Ectopic ACTH Syndrome: a multidisciplinary case presentation from the Joan Karnell, cancer center of Pennsylvania Hospital / D.M. Mintzer, S. Zheng, M. Nagamine, J. Newman, M. Benito // *Oncologist.* – 2010. – Vol. 15. – P. 51 – 58.
261. Mishima, Y. Combination chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with continuous-infusion cisplatin and etoposide) and radiotherapy with stem cell support can be beneficial for adolescents and adults with esthesioneuroblastoma / Y. Mishima, E. Nagasaki, Y. Terui, T. Irie, S. Takahashi, Y. Ito, et al // *Cancer.* –2004. – Vol.101(6). – P. 1437– 1444.
262. Modesto, A. Multimodal treatment and long-term outcome of patients with esthesioneuroblastoma/ A. Modesto, P. Blanchard, Y.G. Tao, M. Rives, F. Janot, E. Serrano, et al.//*Oral Oncol.* – 2013. – Vol.49(8). – P. 830– 834.
263. Moll, R. Immunocytochemical analysis offittapps (ccj) (v5n2) / R. Moll, I. Lee, V.E. Gould // *Ultrastructural Pathology.* – 1985. – Vol. 6. – P. 15–27.
264. Monroe, A.T. Radiation therapy for esthesioneuroblastoma: rationale for elective neck irradiation. / AT Monroe, RW Hinerman, RJ Amdur, CG Morris, WM Mendenhall // *Head Neck.* – 2003. – Vol. 25. – P. 529–534.
265. Monteiro, E.M. Endoscopic Treatment of Esthesioneuroblastoma / E.M. Monteiro, M.G. Lopes, E.R. Santos, et al // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* – 2011. – Vol. 77. – No.2. – P. 171–177.
266. Morita, A. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management / A. Morita, M.J. Ebersold, K.D. Olsen, R.L. Foote, J.E. Lewis, L.M. Quast. // *Neurosurgery.* – 1993. – Vol.32(5). – P. 706–715.

267. Morita, A. Current Concepts in the Management of Tumors of the Skull Base / A. Morita, L.N. Sekhar, D.C. Wright // *Journal of the Moffitt Cancer Center*. – 2008. – Vol. 5. – P. 1526–2359.

268. Mrad, K. Esthesioneuroblastoma metastatic to the breast in a young woman / K. Mrad, D. Mansouri, M. Driss, et al // *Acta Cytol.* – 2005. – Vol. 49(4). – P. 427–430.

269. Mugneret, F. Chromosomes in Ewing's sarcoma. II. Nonrandom additional changes, trisomy 8 and der(16) t(1;16) / F. Mugneret, S. Lizard, A. Aurias, et al // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1988. – Vol. 32. – P. 239–245.

270. Nichols, A.C. Esthesioneuroblastoma: The Massachusetts Eye and Ear Infirmary and Massachusetts General Hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy / A.C. Nichols, A.W. Chan, W.T. Curry, et al // *Skull Base*. – 2008. – Vol. 18. – P. 327–337.

271. Nikapota, A. Outcomes of radical conformal radiotherapy and concomitant cisplatin chemotherapy for olfactory neuroblastoma – a review of a single centre experience / A. Nikapota, T. Sevitt, V.J. Lund, et al // *Abstr Am Soc Clin Oncol*. – 2006. – No.1. – Vol. 24. – 18 s.

272. Nishimura, H. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma / H. Nishimura, T. Ogino, M. Kawashima, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – Vol. 68(3). – P. 758–762.

273. Noh, O.K. Radiotherapy for esthesioneuroblastoma: is elective nodal irradiation warranted in the multimodality treatment approach? / O.K. Noh, S.W. Lee, S.M. Yoon, S.B. Kim, S.Y. Kim, C.J. Kim, K.J. Jo, E.K. Choi, S.Y. Song, J.H. Kim, S.D. Ahn // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2011. – Vol. 79(2). – P. 443–449.

274. Okabe, H. Immunohistochemical demonstration of cytokeratin in human embryonic neurons arising from placodes / H. Okabe, T. Okubo, H. Adachi, T. Ishikawa, Y. Ochi // *Brain Dev*. – 1997. – Vol. 19. – P. 347–352.

275. Ozsahin, M. Outcome and prognostic factors in olfactory neuroblastoma: a rare cancer network study / M. Ozsahin, G. Gruber, O. Olszyk, O. Karakoyun-Celik, B. Pehlivan, D. Azria, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2010. – Vol. 78(4). – P. 992–997.

276. Porter, A. B. Retrospective review of adjuvant chemotherapy for esthesioneuroblastoma / A.B. Porter, D.M. Bernold, C. Giannini, et al // *J Neurooncol*. – 2008. – Vol. 90. – P. 201–204.

277. Papacharalampous, G. X. Olfactory Neuroblastoma Treated by Minimally Invasive Endoscopic Resection and Postoperative Adjuvant Radiotherapy: A Representative Case and an Updated Review / G.X. Papacharalampous, G.P. Kotsis, P.V. Vlastarakos, E. P. Papadopoulou, P.K. Saravakos and D.I. Davilis // *Journal of Cancer Therapy*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1074–1079.

278. Perentes E. Immunohistochemical recognition of human neuroepithelial tumors by anti-Leu 7 (HNK-1) monoclonal antibody / E Perentes, L.J. Rubinstein // *Acta. Neuro-pathol.* – 1986. – Vol. 69. – P. 227–233.

279. Pickuth, D. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Features of Olfactory Neuroblastoma: An Analysis of 22 Cases / D. Pickuth, S. H. H. Kobrunner, R. P. Spielmann / *Clinical Otolaryngology*. – 1999. – Vol. 24.– No. 5. – P. 457–461.

280. Pickuth, D. Imaging of recurrent esthesioneuroblastoma / S.H. Heywang- Kobrunner, R.P. Spielmann, D.E. Halle // *12th Europ. Congr. Radiol.* – Vienna, 2000. – P.141.

281. Platek, M.E. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database / M.E. Platek, M. Merzianu, T.L. Mashtare, S.R. Popat, N.R. Rigual, G.W. Warren, et al /// *Radiat Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – 41p.

282. Polin, R.S. The role of Preoperative Adjuvant Treatment in the Management of Esthesioneuroblastoma: The University of Virginia Experience/ R.S. Polin, J.P. Sheehan, A.G. Chenelle, et al // *Neurosurgery*. – 1998. – Vol.42. – No.5. – P. 1029–1037.

283. Polonowski, J.M. Esthesioneuroblastoma: complete tumor response after induction chemotherapy / J.M. Polonowski, D. Brasnu, F.X. Roux, et al // *Ent.J.* – 1992. – Vol.69. – P. 743–745.

284. Prakash, S.P. Esthesioneuroblastoma (Olfactory Neuroblastoma) with Hemorrhage/ S.P. Prakash, M.C. Park, D. Huang, C. Deville, S. Cortez, P. Chougule// *An Unusual Presentation.* – *Skull Base.* – 2006. – Vol. 16. – P. 169 – 174.

285. Prasad, K.C. Endoscopic-assisted excision of esthesioneuroblastoma / K.C. Prasad, A. Kumar, S.C. Prasad, D. Jain // *J Craniofac Surg.* – 2007. – Vol. 18 (5). – P. 1034 – 1038.

286. Raveh, J. The subcranial approach for fronto-orbital and anteroposterior skull-base tumors / J Raveh, K Laedrach, K Leibinger, et al.// *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* – 1993. – Vol.119(4). – P. 385 –393.

287. Rastogi, M. Esthesioneuroblastoma treated with non- craniofacial resection surgery followed by combined chemotherapy and radiotherapy: An alternative approach in limited resources / M. Rastogi, M. Bhatt, K. Chufal, M. Srivastava, M. Pant, K. Srivastava, S. Mehrotra // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 36(10). – P. 613–619.

288. Rimmer, J. Olfactory Neuroblastoma: a 35-year experience and suggested follow-up protocol / J. Rimmer, V.J. Lund, T. Beale, W.I. Wei, D. Howard // *Laryngoscope.* – 2014. – Vol.124. – P. 1542 – 1549.

289. Rinaldo, A. Esthesioneuroblastoma and cervical lymph node metastases: clinical and therapeutic implications / A. Rinaldo, A. Ferlito, A.R. Shaha, et al // *Acta Otolaringol.* – 2002. – Vol.122(2). – P. 215– 221.

290. Roxbury, C. R. Endoscopic Management of Esthesioneuroblastoma / C. R Roxbury. I. L. Masaru, G. Gallia, D. D. Reh // *Otolaryngologic Clinics of North America.* – 2016. – Vol.49 (1). – P. 153–165.

291. Saito, A. Non-contiguous Meningeal Recurrence of Olfactory Neuroblastoma: A Case Report and Literature Review / A. Saito, T. Sasaki, T. Inoue, A. Narisawa, T. Inoue, Sh. Suzuki, M. Ezura and H. Uenohara // *NMC Case Rep J.* –2018. – Vol.5(3). – P. 69 – 72.

292. Schall, L.A. Primary intranasal neuroblastoma; report of 3 cases / L. A. Schall, M. Lineback // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1951. – Vol.60. – P. 221–229.

293. Schmalisch, K. Sellar neuroblastoma mimicking a pituitary tumour: case report and review of the literature / K. Schmalisch, T. Psaras, R. Beschorner, J. Honegger // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2009. – Vol. 111. – P.774 – 778.

294. Senchak, A. Low-grade esthesioneuroblastoma presenting as SIADH: a review of atypical manifestations /A. Senchak, J. Freeman, D. Ruhl, J. Senchak, C. Klem // *Case Rep Otolaryngol.* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/9c69/a8987af10d59b7efbfaf3f81dbbc3f7f6102>.

295. Shaari, C.M. Central nervous system metastases from esthesioneuroblastoma / C.M. Shaari, P.J. Catalano, C. Sen, K. Post // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1996. – Vol.114. – P. 808–812.

296. Shahriari, M. Esthesioneuroblastoma Presenting with Bilateral Proptosis and Blindness in a Child: A Case Report /M. Shahriari, N. Shakibazad and M. Moradi // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol.11(8). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28969258>.

297. Schall LA, Lineback M (1951) Primary intranasal neuroblastoma; report of 3 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 60:221–229

298. Sharma, Sh. Round Cell Tumors: Classification and Immunohistochemistry / Sh. Sharma, R. Kamala, D. Nair, T. R. Ragavendra, S. Mharte, R. Sabharwal, B. K. Choudhury and V. Rana // *Indian J Med Paediatr Oncol.* – 2017. – Vol.38(3). – P. 349–353.

299. Sheehan, J. M. Esthesioneuroblastoma / J. M. Sheehan (2011) – In J. A. Jane (Ed.) *Youmans// Neurological Surgery.* – 6th ed. – 2016. – URL: <https://www-clinicalkey-com/content/book/3-s2.0-B9781416053163001465>

300. Shen, J. K. Programmed cell death ligand 1 expression in osteosarcoma / J.K. Shen, G.M. Cote, E. Choy, et al // *Cancer Immunol Res.* – 2014. – Vol. 2(7). – P. 690 – 698.

301. Shen, J. An isolated orbital mass with proptosis and diplopia: An uncommon metastasis from intracranial olfactory neuroblastoma in a Chinese patient / J Shen, Sh Feng, H. Cui // *OncoTargets and Therapy.* – 2016. – Vol. 9. – P. 5281 – 5286.

302. Saito, A. Non-contiguous Meningeal Recurrence of Olfactory Neuroblastoma: A Case Report and Literature Review / A. Saito, T. Sasaki, T. Inoue, A. Narisawa, T. Inoue, Sh. Suzuki, M. Ezura and H. Uenohara // *NMC Case Rep J.* –2018. – Vol.5(3). – P. 69 – 72.

303. Sasajima, T. High uptake of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine related to olfactory neuroblastoma revealed by single-photon emission CT /T. Sasajima, H. Kinouchi, N. Tomura, J. Watarai, R. Mizoi // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21 (4). – P. 717–720.

304. Singh, S. Correlating the treatment outcome with tumor staging, grading, and various treatment modalities in patients with esthesioneuroblastoma / S. Singh, L. Singh, R. Ranjan, M.K. Singh, A. Thakar, S.C. Sharma // *South Asian J Cancer.* – 2019. – Vol. 8(2). – P. 124–126.

305. Slootweg, P.J. Rhabdomyoblasts in olfactory neuroblastoma / P.J. Slootweg, H. Lusben // *Histopathology.* – 1991. – Vol.19. – P.442–453.

306. Smith, R.R. Surgical treatment of cancer of frontal sinuses and adjacent areas / R.R. Smith, C.N., Klopp, J.V. Williams // *Cancer.* – 1954. – Vol. 7. – P.991–994. – DOI 10.1002/1097-0142(195409)7:5<991:AID-CNCR2820070523>3.0.CO

307. Sohrabi, S. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for advanced esthesio-neuroblastoma: a case series and review of the literature / S. Sohrabi, J.J. Drabick, H. Crist, D. Goldenberg, J.M. Sheehan, H.B. Mackley // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 358 – 361.

308. Song C.M. Treatment modalities and outcomes of olfactory neuroblastoma / C.M. Song, T.B. Won, C. H. Lee, D.Y. Kim, C.S. Rhee // *Laryngoscope.* – 2012. – Vol.122(11). – P. 2389–2395. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070733>.

309. Stammberger, H. Possibilities and Limitations of Endoscopic Treatment of Nasal and Paranasal Sinus Malignancies / H. Stammberger, W. Anderhuber and C. Walch // *Acta Oto-Laryngologica.* – 1999. – Vol. 53. – P. 199 – 205.

310. Stelow, E. B. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base / E.B. Stelow, J. A. Bishop // *Head and Neck Pathology.* – 2017. – 11(1). – P. 3 – 15.

311. Stevenson, A. J. CD99 (P30/32MIC2) neuroectodermal/Ewing's sarcoma antigen as an immunohistochemical marker: review of more than 600 tumors and the literature experience / A. J. Stevenson, J. Chatten, F. Bertoni, et al // *Appl Immunohistochem.* – 1994. – Vol. 2. – P. 231–240.

312. Stokes, WA. Is sex an independent prognostic factor in esthesioneuroblastoma? / W.A. Stokes, P.R. Camilon, S.M. Banglawala, S.A. Nguyen, R. Harvey, W. A. Vandergrift & R. J. Schlosser // *American journal of rhinology & allergy.* – 2015. – Vol. 5. – P. 369–372.

313. Sugita, Y. Olfactory neuroepithelioma: An immunohistochemical and ultrastructural study / Y. Sugita, Kenichiro Kusano, Osamu Tokunaga, Toshihiro Mineta, Masamitsu Abe, Harada Hiroshi, Minoru Shigemori // *Neuropathology.* – 2006. – Vol.26. – N.5. – P. 400–409. – DOI 10.1111/j.1440-1789.2006.00703.x.

314. Suriano, M. Endoscopic treatment of esthesioneuroblastoma: a minimally invasive approach combined with radiation therapy / M. Suriano, M. De Vincentiis, A. Colli, G. Benfari, A. Mascelli, A. Gallo // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 136. – P.104 – 107.
315. Tabyaoui, I. Immunohistochemical expression of CD44s in human neuroblastic tumors: moroccan experience and highlights on current data / I. Tabyaoui, N. Tahiri-Jouti, Z. Serhier, M. Bennani-Othmani, H. Sibai, M. Itri, S. Benchekroun, S. Zamiati // *Diagn Pathol.* – 2013. – Vol. 8(39). – URL: <http://www.diagnosticpathology.diagnomx.eu/vs/1034403150888863>.
316. Takahashi, H. Esthesioneuroepithelioma: a tumor of true olfactory epithelium origin. An ultrastructural and immunohistochemical study / H. Takahashi, S. Ohara, M. Yamada, et al // *Acta.Neropathol.* – 1987. – Vol.75. – P. 147 – 155.
317. Takahashi, H. Esthesioneuroblastoma: a nasal catecholamine-producing tumor of neural crest origin / H. Takahashi, K. Wakabayashi, F. Ikuta, K. Tanimura // *Acta Neuropathol.* – 1988. – Vol.76. – P. 522–527.
318. Takahashi, H. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) and olfactory neuroepithelioma / H. Takahashi, N. T. Shinkei // Article in Japanese. – 1994. – Vol. 46(12). – P. 1134–1141.
319. Taxy, J. B. The spectrum of olfactory neural tumors. A light-microscopic immunohistochemical and ultrastructural analysis / J.B. Taxy, N.K. Bharani, S.E. Mills, et al // *Am.J. Surg.Pathol.* –1986. – Vol.10. – P. 687–695.
320. Terasaki, M. CXCL12/CXCR4 signaling in malignant brain tumors: a potential pharmacological therapeutic target / M. Terasaki, Y. Sugita, F. Arakawa, Y. Okada, K. Ohshima, M. Shigemori // *Brain Tumor Pathol.* – 2011. – Vol. 28. – P.89–97.
321. Terence, Fu. Comparison of Outcomes for Open versus Endoscopic Approaches for Esthesioneuroblastoma: A Systematic Review and Individual Patient-Level Pooled / Fu Terence, E. Monteiro, D. P. Goldstein, J. de Almeida // *Analysis Journal of Neurological Surgery. Part B: Skull Base.* – 2015. – Vol.76. – S. 01. – URL: <https://www.researchgate.net/signup.SignUp.html>
322. Thompson, L. D. Olfactory neuroblastoma / L.D. Thompson // *Head Neck Pathol.* – 2009. – Vol.3. – P. 252–259.
323. Thompson, L.D.R. New tumor entities in the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: Nasal cavity, paranasal sinuses and skull base / L.D.R. Thompson, A. Franch // *Virchows Arch.* – 2018, – Vol.472(3). – P. 315–330. – URL: <https://medic.studio/patologicheskaya-anatomiya/golova-sheya-67036.html>
324. Timey, J.F. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma Review and meta-analysis of the published results of randomized clinical trials / J.F. Timey, V. Mosseri, L.A. Stewart, et al // *Brit.J. Cancer.* – 1995. – Vol.72.– P.469–457.

325. Tsokos, M. Peripheral primitive neuroectodermal tumors: diagnosis, classification, and prognosis / M. Tsokos. - In A. J. Garvin, T.J. O`Leary, J. Bernstein, et al // *Pediatric Molecular Pathology. Quantitation and Applications. Perspectives in Pediatric Pathology.* – Basel: Karger,1992. – vol. 16. – P. 27–98.

326. Tsujii, H. The value of treatment planning using CT and an immobilizing shell in radiotherapy for paranasal sinus carcinomas / H. Tsujii, T. Kamada, Y. Matsuoka, A. Takamura, T. Akazawa, G. Irie // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1989. – Vol.16(1). – P. 243– 249.

327. Tufano, R.P. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: hospital of the University of Pennsylvania experience 1990–1997/R.P.Tufano, N.A. Mokadam, K.T. Montone, et al // *Amer J Rhinol.* – 1999. – Vol.13(2). – P.117–123.

328. Turc-Carel, C. Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t (11 ;22) (q24; q 12)/ C. Turc-Carel, I. Philip, M. P. Berger, et al // *Cancer. Genet. Cytogenet.* – 1984. – Vol.12. – P.1–19.

329. Turri-Zanonia, M. The clinicopathological spectrum of olfactory neuroblastoma and sinonasal neuroendocrine neoplasms: Refinements in diagnostic criteria and impact of multimodal treatments on survival / M. Turri-Zanoni, R. Maragliano, P. Battagliaa, M. Giovannardi, et al // *Oral Oncology.* – 2017. – Vol.74. – P. 21–29. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/322743489>.

330. Uccella, S. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck and olfactory neuroblastoma. Diagnosis and classification/ S. Uccella, G. Ottini, C. Facco, R. Maragliano, S. Asioli, F. Sessa, S. La Rosa // *Pathologica,* – 2017. – Vol.109(1). – P. 14–30. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28635990>.

331. Unal, A. An atypical esthesioneuroblastoma of the inferior nasal cavity and maxillary sinus: report of a case / A. Unal, S. Ozlugedik, M.S. Tezer, S. Kulacoglu, M. Ozcan // *Tumori.* – 2006. – Vol.92(5). – P. 440–443.

332. Unger, E. Combined Endoscopic Surgery and Radiosurgery as Treatment Modality for Olfactory Neuroblastoma / E. Unger, K. Haselsberger and C. Walch // *Acta Neurochirurgica.* – 2005. – Vol. 147. – No. 6.– P. 595–601.

333. Utsuki, S. Olfactory neuroepithelioma arising from the olfactory placode / S. Utsuki, N. Kawano, H. Oka, S. Shimizu, T. Sagiuchi, H. Saegusa, K. Fujii, S. Yagishita, H. Okabe // *Clin Neuropathol.* – 2000. – Vol.19. – P. 7–12.

334. Van Diest, D. Paraneoplastic Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia (OMA) syndrome in an adult patient with esthesioneuroblastoma / D. Van Diest, H. De Raeve, J. Claes, P. M. Parizel, D. De Ridder, P. Cras // *J Neurol.* – 2008. – Vol. 255. – P. 594–596.

335. Vergani, F. Combined transcranial and endoscopic nasal resection for esthesioneuroblastoma. Technical note / F. Vergani, E. Pirola, L. Fiori, F. Pagni, F. Parmigiani, E. P. Sganzerla // *J Neurosurg Sci.* – 2007. – Vol.51 (2). – P. 99–102.

336. Von Zeidler, S. Atypical esthesioneuroblastoma invading oral cavity: a case report and review of the literature/ S.von Zeidler, R. Guidi, R. de Cássia Gonçalves, A.R. Aguiar, E. Mendonça, A. Batista, R. Ribeiro-Rotta // *Diagnostic Pathology.* – 2014. – Vol.9. – P. 1746 – 1596. – Режим доступа: <http://www.diagnosticpathology.diagnomx.eu/vs/1168853011139286>.

337. Walch, C. The Minimally Invasive Approach to Olfactory Neuroblastoma: Combined Endoscopic and Stereotactic Treatment / C. Walch, H. Stammberger and W. Anderhuber // *Laryngoscope.* – 2000. – Vol. 110. – No. 4. – P. 635–640.

338. Ward, P. D. Esthesioneuroblastoma: Results and Outcomes of a Single Institution, s Experience / P.D. Ward, J.A. Heth, B.G. Thompson, L. J. Marentette // *Skull Base.* – 2009. – Vol.19(2). – P. 133–140.

339. Weidner, N. Immunohistochemical profile of monoclonal antibody 013: antibody that recognized glycoprotein p30/32MIC2 and is useful in diagnosing Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma / N. Weidner, J. Tjoe // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1994. – Vol.18. – P. 486–494.

340. Weiss, G. J. Paired tumor and normal whole genome sequencing of metastatic olfactory neuroblastoma / G. J. Weiss, W. S. Liang, T. Izatt, S. Arora, et al // *PLOS ONE.* – 2012. – DOI 10.1371/journal.pone.0037029.

341. Wen, Jiang. Non- contiguous leptomeningeal metastasis of olfactory neuroblastomas: a long-term multiinstitutional experience / Jiang Wen, Y.S. B. Kim, P. Gullane, F. Gentili // *Neurooncology.* – 2016. – Vol.126(1). – P. 201 – 203.

342. Whang-Peng, J. Cytogenetic characterization of selected small round cell tumors of childhood / J. Whang-Peng, T. J. Triche, T. Knutsen // *Cancer Genet Cytogenet.* – 1986. – Vol.21. – P. 185–208.

343. Whang-Peng, J. Translocation f (11 22) in esthesioneuroblastoma/ J. Whang-Peng, C.E. Freter, T. Kunsten, et al // *Cancer. Genet and Cytogenet.* –1987. – Vol. 29 (1). – P.155–157.

344. Wertz, A. Surgical Treatment of olfactory neuroblastoma: Major Complication Rates, Progression Free and Overall Survival / A. Wertz, T. Hollon, L. J. Marentette, S.E. Sullivan, J.B. McHugh, E.L. McKean // *J Neurol Surg B Skull Base.* – 2018, – Vol.79(2). – P.151–155.

345. Wiegner E. A. Intensity-modulated radiotherapy for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical outcomes and patterns of failure / E.A. Wiegner, M. E. Daly, J. D. Murphy, J. Abelson, C. H. Chapman, M. Chung, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol.83(1). – P. 243– 251.

346. Wooff, J.C. Calretinin staining facilitates differentiation of olfactory neuroblastoma from other small round blue cell tumors in the sinonasal tract / J. C. Wooff, I. Weinreb, B. Perez-Ordenez, J. F. Magee, M. J. Bullock // *Am J Surg Pathol.* – 2011. – Vol. 35(12). – P. 1786 – 1793. – URL: <https://www.pubfacts.com/detail/22020045>.
347. Wormald, R. Ectopic olfactory neuroblastoma: report of four cases and a review of the literature / R. Wormald, P. Lennon, T. P. Dwyer // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 268. – P.555–560.
348. Yousem, D. M. Imaging of the Olfactory System: Seminars in Ultrasound, CT & MR / D. M. Yousem, K. K. Oguz and C. Li // *Acta Oto-Laryngol.* – 2001. – Vol. 22. – No. 6. – P. 456–472.
349. Yu, J. Ectopic Cushing's syndrome caused by an esthesioneuroblastoma / J. Yu, C.A. Koch, A. Patsalides, R. Chang, R. M. Altemus, L. K. Nieman, K. Pacak // *Endocr Pract.* – 2004. – Vol.10. – P.119– 124.
350. Yuan, Y, Exploration of the optimal treatment regimes for Esthesioneuroblastoma a single center experience in China / Y. Yuan, J. Ye, H. Qiu, S. Niu, B. Wen, D. Wang, X. Cao, Y. Ren // *J Cancer.* – 2018. – Vol. 9(1). – P. 174–181.
351. Yu, Yao. Dural recurrence among esthesioneuroblastoma patients presenting with intracranial extension: Dural Recurrence of Esthesioneuroblastoma / Y. Yu, I. H. El-Sayed, M. W. Mcdermott, S. S. Yom // *Laryngoscope.* – 2018. – Vol. 128. – P. 2226 – 2233.
352. Zafereo, M. E. Esthesioneuroblastoma: 25-Year Experience at a Single Institution-Head & Neck Surgery/ M. E. Zafereo, S. Fakhri, R. Prayson, et al // *Otolaryngology.* – 2008. – Vol. 138, No. 4.– P. 452–458.
353. Zahedi, F. D. Ectopic Esthesioneuroblastoma of the Sphenoclivus: A Rare Entity / D. F. Zahedi, S. B. Gendeh, S. Husain, R. Kumar, K. T. Yean // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* – 2017. – Vol. 69. – P. 125–129.
354. Zanation, A. M. When, How and Why to Treat the Neck in Patients with Esthesioneuroblastoma: A Review / A. M. Zanation, A. Ferlito, A. Rinaldo, et al // *European Archives of OtoRhino-Laryngology.* – 2010. – Vol. 267. – No. 11. – P. 1667–1671.
355. Zhang, M. Diagnosis and management of esthesioneuroblastoma / M. Zhang, L. Zhou, D. H. Wang, W.T. Huang, S.Y. Wang // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* – 2010. – Vol. 72(2). – P. 113–118.
356. Zhao, L. J. Prognostic factors and outcome of esthesioneuroblastoma / L. J. Zhao, L. Gao, G. Z. Xu, S.Y. Li, G. L. Xiao// *Chinese journal of oncology (Zhonghua Zhong Liu Za Zhi).* – 2005. – Vol. 27(9). – P. 561–564.

