



Эволюция лечения детей с эстезионейробластомой (1969–2019)

А.Д. Родина¹, А.С. Крылов¹, Т.В. Горбунова^{1,2}, В.А. Королев¹, О.А. Меркулов¹, Н.В. Иванова¹, В.Г. Поляков¹⁻³

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Введение. Эстезионейробластома – редкая нейроэктодермальная злокачественная опухоль. Частота встречаемости этой патологии у детей до 15 лет составляет 0,1 случая на 100 тыс. детского населения. Данные о заболеваемости, течении и лечении эстезионейробластомы у детей значительно разнятся в зависимости от периода наблюдений и методов статистической обработки данных.

Цель исследования – изучить факторы риска, оценить методы и перспективы лечения эстезионейробластомы у детей.

Материалы и методы. В исследование включены 29 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом «эстезионейробластома», которым проводилось специальное лечение в Научно-исследовательском институте онкологии и гематологии Национального исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1969 по 2019 г. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 10 лет. В исследовании участвовали 6 (20 %) пациентов, у которых опухоль развилась в раннем возрасте (до 3 лет). Эстезионейробластома одинаково часто встречалась как у мальчиков, так и у девочек. Преобладали пациенты с IV стадией заболевания – 15 (51 %) случаев. Первичная опухоль распространялась в верхнечелюстную пазуху в 25 (86 %) случаях, орбиту – в 10 (34 %), клетки решетчатого лабиринта – в 18 (62 %), полость черепа – в 12 (41 %) случаях. Лекарственное лечение получили 28 (96 %) пациентов. Лучевая терапия проводилась 27 (93 %) пациентам, при этом в случае первичной опухоли суммарная очаговая доза составила 50 Гр. Пораженные лимфатические узлы шеи облучались у 10 (35 %) пациентов (суммарная очаговая доза – 40 Гр). Хирургическое лечение проводилось 10 (35 %) пациентам.

Результаты. За период наблюдения от 3 мес до 50 лет живы 9 (34 %) пациентов. Умерли от прогрессии опухоли 14 (48 %) больных, от осложнений специального лечения – 1 (3 %) больной. Выбыли из-под наблюдения (на разных этапах лечения) 5 (17 %) детей.

Заключение. Факторами крайне неблагоприятного прогноза течения эстезионейробластомы являются возникновение опухоли в раннем детском возрасте, отсутствие адекватной диагностики отдаленных метастазов до начала специфического лечения, диссеминация опухолевого процесса, а также высокий индекс Ki-67. При распространенных стадиях данного заболевания хирургическое лечение эффективно только в сочетании с химиолучевой терапией. Отдаленные результаты лечения детей с эстезионейробластомой неудовлетворительные в связи с высоким риском развития рецидива и диссеминации опухоли.

Ключевые слова: эстезионейробластома у детей, факторы прогноза, химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение

Для цитирования: Родина А.Д., Крылов А.С., Горбунова Т.В. и др. Эволюция лечения детей с эстезионейробластомой (1969–2019). Опухоли головы и шеи 2021;11(3):56–71. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-56-71.

Evolution of treatment for children with esthesioneuroblastoma (1969–2019)

A.D. Rodina¹, A.S. Krylov¹, T.V. Gorbunova^{1,2}, V.A. Korolyov¹, O.A. Merkulov¹, N.V. Ivanova¹, V.G. Polyakov¹⁻³

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 12/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Anastasia Dmitrievna Rodina dr.rodinaAD@yandex.ru

Introduction. Esthesioneuroblastoma is a rare neuroectodermal malignant tumor. The incidence of this tumor in children under 15 years of age is 0.1 per 100,000 pediatric population. The information on incidence, disease course, and treatment of esthesioneuroblastoma in children vary significantly and depend on the follow-up period and statistical methods.

Objective – to assess risk factors for esthesioneuroblastoma and evaluate treatment strategies used in children and their prospects.

Materials and methods. This study included 29 patients aged 2 to 17 years diagnosed with esthesioneuroblastoma and treated at the Research Institute of Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia between 1969 and 2019. The median age upon diagnosis was 10 years. Six patients (20 %) developed the disease early in their life (being under 3 years of age). Esthesioneuroblastoma was equally common in boys and girls. More than half of the patients ($n = 15$; 51 %) had stage IV disease. The primary tumor invaded the maxillary sinus ($n = 25$; 86 %), orbit ($n = 10$; 34 %), ethmoid sinus ($n = 18$; 62 %), and cranial cavity ($n = 12$; 41 %). The majority of children ($n = 28$; 96 %) received pharmacotherapy and radiotherapy ($n = 27$; 93 %); the total focal dose was 50 Gy in case of primary tumor. The affected cervical lymph nodes were irradiated in 10 (35 %) patients (total focal dose 40 Gy). Ten (35 %) patients have undergone surgery.

Results. The follow-up period varied between 3 months and 50 years. Nine (34 %) patients are still alive. Fourteen patients (48 %) died due to tumor progression; 1 (3 %) patient died due to complications from special treatment. Five (17 %) patients were lost to follow-up at different stages.

Conclusion. The following risk factors were associated with poor prognosis in children with esthesioneuroblastoma: disease onset in early childhood, no adequate diagnosis of distant metastases prior to specific treatment initiation, disseminated disease, and high Ki-67 index. In patients with advanced cancer, surgeries were effective only in combination with chemoradiotherapy. Long-term treatment outcomes in children with esthesioneuroblastoma are poor due to high risk of recurrence and tumor dissemination.

Key words: esthesioneuroblastoma in children, predictive factors, chemotherapy, radiation therapy, surgery

For citation: Rodina A.D., Krylov A.S., Gorbunova T.V. et al. Evolution of treatment for children with esthesioneuroblastoma (1969–2019). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;13(1):56–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-56-71.

Введение

Эстезионейробластома (ЭНБ) — мелкокруглоклеточная опухоль, исходящая из нейронов обонятельного или так называемого ольфакторного эпителия, выстилающего решетчатый лабиринт, полость носа и носоглотку [1]. Опухоли полости носа у детей составляют не более 3–5 % всех злокачественных опухолей детского возраста, из них на долю эстезионейробластом приходится 1–6 %.

Первые сведения о эстезионейробластоме были опубликованы в 1924 г. L. Berger и соавт. [2]. В отечественной литературе случаи этой опухоли у взрослых впервые были описаны в 1966 г. В.В. Быстровой, а у детей — в 1979 г. И.Л. Кручининой и В.Г. Поляковым, которые обобщили опыт диагностики и лечения этой редкой патологии [3].

Клинические проявления ЭНБ, описанные различными авторами, разнообразны и неспецифичны [4].

Первичная диагностика опухоли включает осмотр, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки с проведением прицельной биопсии новообразования для морфологической верификации [5]. В целях оценки распространенности первичной опухоли проводится магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография основания черепа

и околоносовых пазух (ОНП) с внутривенным контрастированием. Отдаленные и регионарные метастазы выявляются на основании данных радиоизотопных исследований скелета и мягких тканей, ультразвукового исследования мягких тканей шеи, органов брюшной полости и КТ органов грудной полости. Для морфологического подтверждения диагноза перед назначением специального лечения обязательно выполняются гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования.

В клинической практике используется несколько классификаций ЭНБ. Первая была предложена в 1976 г. S. Kadish и соавт. Она основана на степени распространенности опухоли: образование ограничено носоглоткой (стадия А), поражает ОНП (стадия В) и основание черепа (стадия С). В 1993 г. Данная классификация была модифицирована А. Morita и соавт.: в нее включена еще одна стадия — D (опухоль распространяется за пределы полости носа и ОНП) [4] (табл. 1).

В основу гистологической классификации ЭНБ Hyams (1988) положены степень дифференцировки клеток, признаки наличия стромы, митозов и очагов некроза (табл. 2). Среди оториноларингологов и хирургов большее распространение получила классификация Kadish–Morita [6]. При стадии А, практически

Таблица 1. Классификация эстезионеуробластомы по Kadish–Morita
Table 1. Classification esthesioneuroblastoma by Kadish–Morita

Стадия Stage	Характеристика Characteristic
A	Опухоль локализована в полости носа Tumor is located in the nasal cavity
B	Опухоль распространяется на околоносовые пазухи Tumor invades the paranasal sinuses
C	Опухоль распространяется за границы околоносовых пазух Tumor invades beyond the paranasal sinuses
D	Наличие регионарных и отдаленных метастазов Presence of regional and distant metastases

Таблица 2. Гистологическая классификация Hyams (1988)
Table 2. Histological classification according by Hyams (1988)

Степень дифференцировки Differentiation grade	Характеристика Characteristic
I	Дольчатое строение нейрофибриллярной матрицы. Клетки мелкие, однородные, без митотической активности. Нет очагов некроза, часто встречаются псевдорозетки (Homer-Wright rosettes) Lobular structure of the neurofibrillary matrix. Cells are small, homogeneous, without mitotic activity. No areas of necrosis, rare Homer-Wright rosettes
II	Менее выраженная матрица. Less pronounced matrix. Значительная атипия клеток с митозами Significant atypia of cells with mitoses
III	Сохранена лобулярная архитектура. Lobular architectonics is preserved. Нарастание признаков атипии с усилением митозов и очагов некроза. Increasing signs of atypia with increased mitosis and necrotic areas. Наличие настоящих нервных розеток (Flexner-Wintersteiner rosettes) Presence of Flexner-Wintersteiner rosettes
IV	Клетки недифференцированные, так как отсутствует дольчатость строения. Cells are undifferentiated, since there is no lobular structure. Наличие клеточной атипии, некрозов и митотической активности Presence of cellular atypia, necrosis and mitotic activity

не встречающейся у детей, применяют только хирургическое лечение. В случае наличия опухолевых клеток в краях резекции или остаточной опухоли проводится

лучевая терапия (ЛТ). При стадии В применяют хирургическое лечение с последующим послеоперационным облучением области первичной опухоли. При стадии С используют комбинированное лечение, включающее неoadъювантные режимы химиотерапии (ХТ) с последующим хирургическим лечением и адъювантную ХТ и/или ЛТ. При стадии D показаны системная ХТ и паллиативная ЛТ на области первичной опухоли и метастазов [7]. В отечественной онкологии для стадирования ЭНБ используют классификацию TNM (Tumor, Nodus and Metastasis) 7-го пересмотра (раздел «Опухоли полости носа и околоносовых пазух») [8].

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом «ЭНБ» до 18 лет, законные представители которых дали согласие на все виды противоопухолевого лечения.

Результаты исследования фиксировались лечащими врачами в медицинских картах пациентов и анализировались авторами данной статьи. Был использован метод статистического наблюдения. Результаты обрабатывались с помощью программы SPSS 15 (Statistical Package for the Social Sciences — статистический пакет для общественных наук).

В исследование были включены 29 пациентов от 2 до 17 лет, которые наблюдались и лечились в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1969 по 2019 г. Заболевание одинаково часто встречалось у мальчиков (15 случаев) и девочек (14 случаев). Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 10 лет.

Основные жалобы пациентов: затруднение носового дыхания — 18 (62 %) случаев, слизисто-гнойное отделяемое из носа — 14 (48 %), головная боль и головокружение — 6 (20 %), экзофтальм, нарушение зрения — 8 (27 %), субфебрилитет — 5 (17 %), общая слабость — 2 (6 %) случая. Анамнез заболевания от появления первых признаков болезни до постановки диагноза в нашем исследовании составил в среднем 5 мес.

Распространенность опухоли оценивалась на основании данных комплексного обследования, включающего МРТ и/или КТ основания черепа и ОНП с внутривенным контрастированием (рис. 1), ультразвуковое исследование мягких тканей шеи и органов брюшной полости, КТ органов грудной полости и радиоизотопного исследования.

Анатомические зоны распространения первичной опухоли: верхнечелюстная пазуха — 25 (86 %) случаев, орбита — 10 (34 %), клетки решетчатого лабиринта — 18 (62 %), основная пазуха — 12 (41 %), носоглотка — 10 (34 %), полость носа — 6 (20 %). Распространение

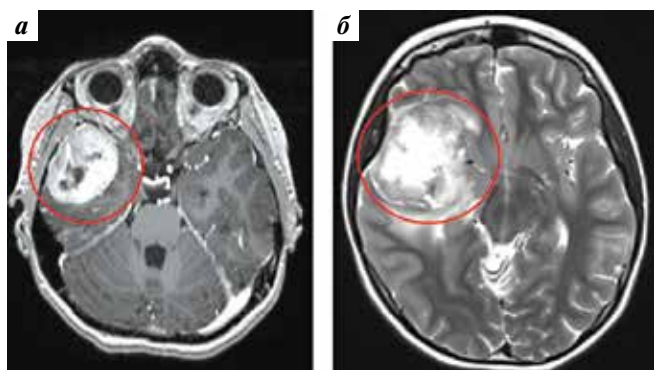


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациентки, 12 лет, с диагнозом «эстезионеуробластома слева». Метастаз (с зоной некроза в центральных отделах) эстезионеуробластомы в правую лобно-височную область и островковую долю размерами $5,4 \times 4,7 \times 4,9$ см: а – в аксиальной проекции в T1-режиме; б – в аксиальной проекции в T2-режиме

Fig. 1. Magnetic resonance images of a 12-year-old female patient diagnosed with left-sided esthesioneuroblastoma. A $5,4 \times 4,7 \times 4,9$ cm metastasis (with necrosis in the central parts) from esthesioneuroblastoma in the right frontotemporal area and insular lobe: а – axial T1-weighted image; б – axial T2-weighted image

новообразования в полость черепа отмечено в 12 (41 %) случаях, в основном в переднюю черепную ямку.

Важными методами диагностики были скинтиграфии костей и мягких тканей с использованием туморотропных радиофармацевтических препаратов (РФП). Скинтиграфия костей позволяет оценить минеральный костный обмен. Основная задача данного метода исследования с применением туморотропных РФП (^{99m}Tc -технетрила и ^{123}I -метайодбензилгуанидина (^{123}I -MIBG) – оценка активности опухолевой ткани. Скинтиграфия мягких тканей применялась как для первичной диагностики, так и для оценки эффективности проводимого лечения. Также этот метод использовался в период динамического наблюдения (рис. 2). Сканирование скелета было проведено 12 (41 %) пациентам, исследование мягких тканей с ^{99m}Tc -технетрилом – 8 (27 %) и с ^{123}I -MIBG – 3 (10 %) пациентам.

Определение стадии заболевания проводилось по 2 классификациям: TNM 7-го пересмотра (2009) (в соответствии с разделом МКБ-10 «Злокачественные новообразования губы, полости рта и носоглотки») и Kadish–Morita. Согласно классификации Kadish–Morita, преобладали пациенты с местно-распространенной стадией заболевания (стадией В) – 9 (31 %) пациентов, а также с регионарными и отдаленными метастазами (стадиями С и D) – 9 (31 %) и 11 (37 %) пациентов соответственно. Наличие отдаленных метастазов, распространение ЭНБ в полость черепа и поражение ЛУ шеи соответствуют IV стадии классификации TNM.

Метастазы в регионарные ЛУ были обнаружены у 12 (41 %) пациентов. Отдаленные метастазы (множественные метастатические поражения костей и кост-

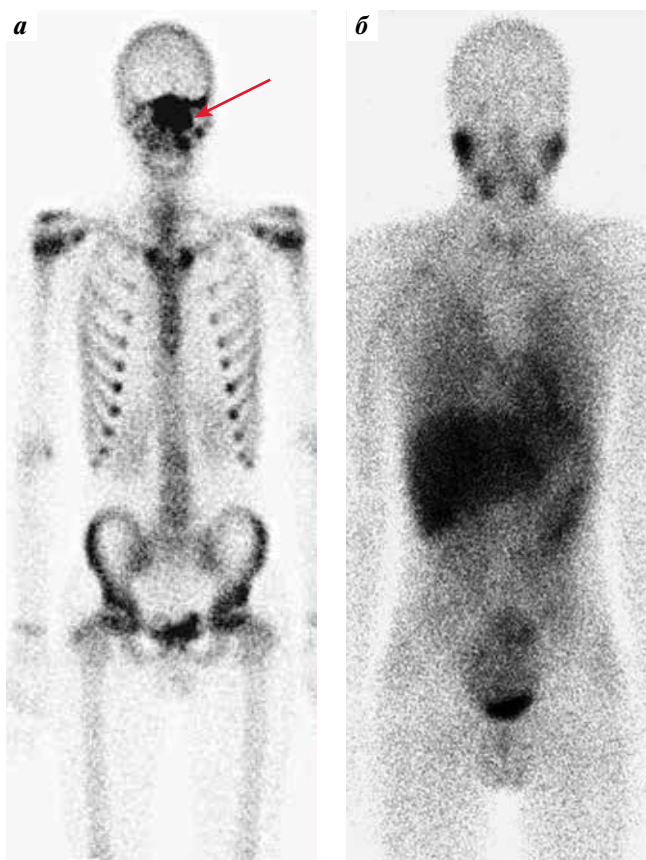


Рис. 2. Скинтиграммы костей и мягких тканей пациента, 14 лет, с диагнозом «эстезионеуробластома слева», выполненные до начала лечения: а – в передней проекции. Определяется интенсивная аккумуляция радиофармацевтических препаратов в проекции решетчатой кости, левой верхнечелюстной пазухи, медиальной и верхней стенок левой орбиты (показано стрелкой); б – с использованием ^{123}I -MIBG в передней проекции. Патологической гипераккумуляции радиофармацевтических препаратов не выявлено

Fig. 2. Baseline scintigraphy image of a 14-year-old male patient diagnosed with left-sided esthesioneuroblastoma: а – frontal view. There is an intensive accumulation of contrast agent in the projection of the ethmoid bone, left maxillary sinus, and medial and upper walls of the left orbit (arrow); б – ^{123}I -MIBG scintigraphy image, frontal view. No pathological accumulation of contrast agent

ного мозга) при первичной диагностике выявлены у 3 (10 %) пациентов.

Всем больным проведена биопсия опухоли и/или регионарного ЛУ. Диагноз «ЭНБ» гистологически подтвержден у всех пациентов. В 11 (38 %) случаях проводилось иммуногистохимическое исследование для уточнения гистогенеза опухоли (рис. 3). Основными молекулярно-генетическими маркерами при анализе гистологических препаратов были накопление синаптофизина – у 6 (20 %) пациентов, варибельная экспрессия цитокератинов – у 9 (31 %) пациентов и нейрон-специфической енолазы (NSE) – у 1 (3 %) пациента. В ходе ретроспективного анализа послеоперационного материала мы отметили зависимость уровня выживаемости от значения показателя Ki-67. У 4 (13,8 %) пациентов с высоким индексом Ki-67 (>80 %) был

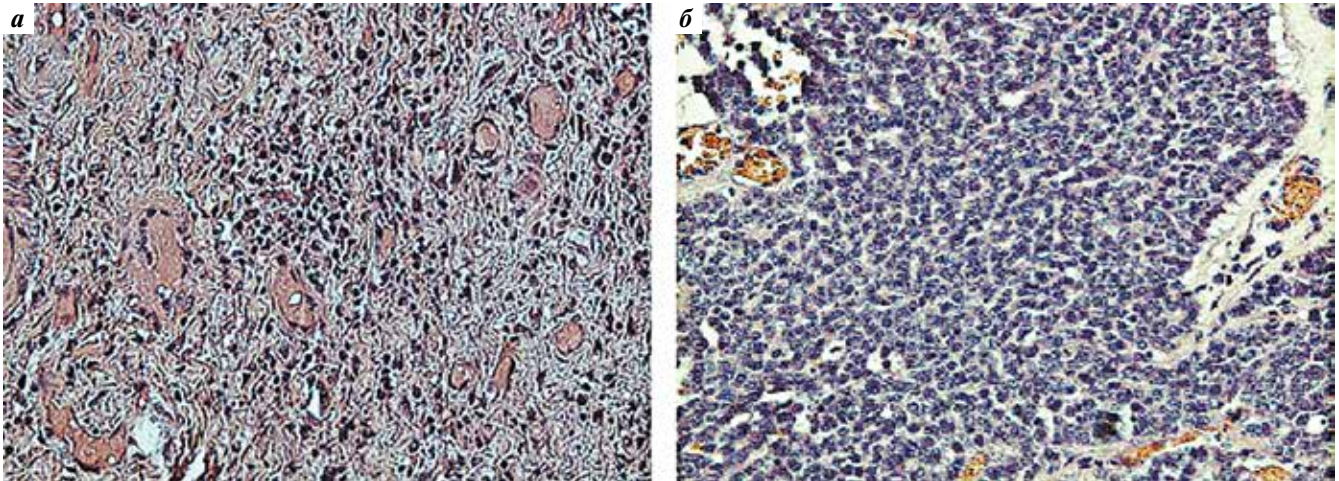


Рис. 3. Диагностическое гистологическое исследование опухолевой ткани: а – в грануляционной ткани выявляются комплексы клеток опухоли с круглыми гиперхромными ядрами, очаги некроза опухоли. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли обнаружена экспрессия CD56 (++) и синаптофизина (++); б – гнездовидное разрастание ольфакторной нейробластомы с высокой митотической активностью

Fig. 3. Diagnostic histological examination of tumor tissue: а – granulation tissue contains clusters of tumor cells with round hyperchromatic nuclei and areas of tumor necrosis. Immunohistochemical examination demonstrated expression of CD56 (++) and synaptophysin (++) in tumor cells; б – nested growth of olfactory neuroblastoma with high mitotic activity

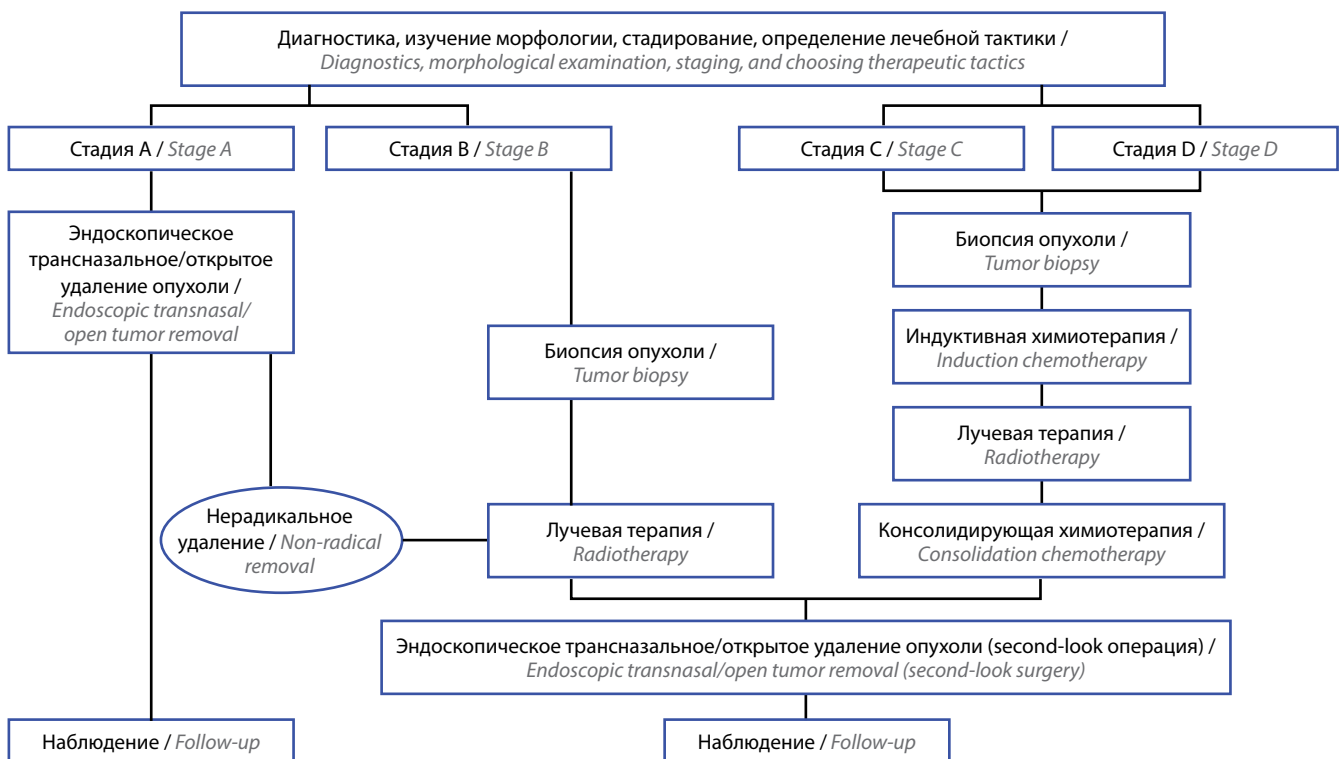


Рис. 4. Тактика лечения детей с эстезионеуробластомой

Fig. 4. Treatment strategy for children with esthesioneuroblastoma

неблагоприятный прогноз заболевания (умерли на различных этапах лечения).

Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ЭНБ показал, что курсы индуктивной ХТ прошли 28 (97 %) пациентов. Основной режим ХТ по схеме VDC/Carbo (винкристин в дозе 1 мг/м² в 1-й и 8-й дни;

циклофосфан в дозе 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни; доксорубин в дозе 20 мг/м² во 2-й и 4-й дни; карбоплатин в дозе 360 мг/м² в 1-й день) (схема 1), предложенный акад. РАН, проф. В.Г. Поляковым и включающий от 6 до 10 курсов ХТ, проводился 23 (85 %) пациентам. Тактика лечения детей с ЭНБ представлена на рис. 4.

Два (7 %) пациента получали препараты: винкристин в дозе 1 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни; циклофосфан в дозе 500 мг/м² в 1–7-й дни; доксорубин в дозе 30 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни (схема 2). Одному (3 %) пациенту проводилась полихимиотерапия (ПХТ) препаратами доксорубин в дозе 90 мг в 1–2-й дни; цисплатин в дозе 120 мг в 3–4-й дни (схема 3). Один (3 %) пациент получал карбоплатин в дозе 300 мг/м² в 1-й день; этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–3-й дни (схема 4). Суммарно проведено 4 курса ХТ.

Положительная динамика (сокращение размеров опухоли более чем на 50 %) после курсов неоадьювантной ПХТ по схеме 1 отмечена у 11 (39 %) пациентов, стабилизация опухоли — у 10 (36 %), прогрессирование заболевания — у 2 (7 %). Затем больные были переведены на 2-ю линию препаратов. Терапия проводилась по схеме: ифосфамид в дозе 1800 мг/м² в 1–5-й дни; этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни; карбоплатин в дозе 500 мг/м² в 5-й день. У 2 пациентов после 4 курсов ПХТ по схеме 2, у 1 после введения препаратов по схеме 3 и у 1 после проведения лечения по схеме 4 размеры опухоли сократились менее чем на 50 %. Мы оценили суммарный эффект после неоадьювантной ПХТ. Частичный эффект достигнут у 14 (50 %) больных, стабилизация опухоли наблюдалась у 12 (42 %), прогрессирование заболевания — у 2 (8 %).

Лучевая терапия проводилась 27 (93 %) пациентам. В зону облучения включали полость носа, решетчатый лабиринт и верхнечелюстную пазуху на стороне поражения. Границы воздействия расширялись при распространении опухоли в орбиту, основную, лобную пазуху, крылонебную ямку, мягкие ткани лица. Методика лечения заключалась в использовании 3D-конформного облучения в режиме 1,8–2,4 Гр/сут 5 дней/нед. Проводилась ЛТ первичной опухоли (суммарная очаговая доза (СОД) 50,4 Гр). У 10 (37 %) больных в зону облучения дополнительно включали ЛУ (СОД 45,0 Гр). Эффективность лечения оценивали через 1 мес. После завершения курса ЛТ и угасания лучевых реакций полный эффект был достигнут у 1 (4 %) пациента, частичный — у 14 (51 %). Стабилизация опухоли наблюдалась у 5 (19 %) больных, прогрессирование заболевания — у 3 (11 %). Выбыли из-под наблюдения на данном этапе 4 (15 %) пациента.

Адьювантная ПХТ проведена 13 (54 %) пациентам. Из них 9 (69 %) больных получали лечение по схеме 1. Терапия по схеме 4 (VAC: винкристин в дозе 1,5 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни; циклофосфан в дозе 1200 мг/м² в 1-й день; дактиномицин в дозе 0,045 мг/кг в 1-й день) проведена 2 (15,4 %) пациентам. В остальных случаях (2 (15,4 %) пациента) лечение осуществлялось по индивидуальным схемам ранее не применявшимся препаратами с включением этопозид и ифосфамида. Результативность ПХТ оценена у 25 пациентов. Полный эффект был достигнут в 17 (68 %) случаях, частичный —

в 1 (4 %), прогрессирование заболевания наблюдалось в 7 (28 %) случаях.

Хирургическое лечение 15 (51,7 %) из 29 пациентов выполнялось на различных этапах. У 2 (7 %) больных опухоль была удалена с использованием традиционного доступа. В дальнейшем эти пациенты были направлены на консультацию онколога и находились под его наблюдением. У 3 (10 %) больных хирургическое вмешательство выполнено на 1-м этапе лечения с последующим проведением противоопухолевой терапии. У 10 (35 %) пациентов хирургический этап проводился в связи с наличием остаточной опухолевой ткани после химиолучевой терапии. Из них у 7 (70 %) больных опухоль была удалена эндоскопически (трансназальным методом) и у 3 (30 %) — открытым доступом.

Многокомпонентное лечение, включающее химиолучевую терапию и удаление опухоли, было проведено 13 (44 %) пациентам. Характеристика пациентов с ЭНБ представлена в табл. 3.

Наблюдение продолжалось от 3 мес до 50 лет. Из 29 включенных в наше исследование детей живы 9 (34 %). Выбыли из-под наблюдения 5 (17 %) пациентов. Умерли от прогрессирования заболевания 14 (48 %) больных, из них на фоне проведения лечения — 2 (6 %), в ранние сроки после окончания лечения (до 3 мес) — 6 (20 %), в период 5-летнего наблюдения — 6 (20 %). В 1 (3 %) случае пациент умер от токсического гепатита. Пятилетняя общая выживаемость составила 66 % (рис. 5).

Негативные события у большинства пациентов происходили в течение 5 лет после завершения лечения. При увеличении сроков наблюдения показатель общей выживаемости не изменялся. Уровень 4-летней безрецидивной выживаемости в этой группе составил 55 % (рис. 6).

Прогрессирование опухоли на фоне лечения отмечалось у 8 (27 %) пациентов. Рецидивы заболевания возникли у 7 (24 %) больных, из них у 3 (43 %) наблюдался локальный рецидив, у 4 (58 %) — регионарное и отдаленное метастазирование. После проведения противорецидивного лечения 2 (28,6 %) пациента с локальными рецидивами живы, у 1 (14,3 %) через 2 года развился повторный рецидив, и пациент умер от прогрессирования заболевания. Все больные с регионарными и отдаленными рецидивами умерли от прогрессирования опухолевого процесса. Показатель 4-летней безрецидивной выживаемости составил 28 % (см. рис. 6). Результаты противорецидивного лечения пациентов представлены в табл. 4.

Обсуждение

Заболеваемость ЭНБ среди взрослого населения составляет примерно 0,4–1 случай на 1 млн человек в год [9]. У детей эта опухоль встречается крайне редко, поэтому сообщения о случаях ее развития в детском возрасте представлены отдельными наблюдениями или небольшими их сериями [10].

Таблица 3. Характеристика пациентов с эстезионейробластомой

Table 3. Characteristics of patients with esthesioneuroblastoma

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадии по классифика- ции Kadish— Morita Kadish-Morita stage	Стадии по TNM TNM stage	Метастазы Metastasis	Неoadъювантная ПХТ (кол-во ци- клов) Neoadjuvant PCT (number of cycles)
1	М M	9	B	II	Нет No	—
2	Ж F	13	D	III	В шейные ЛУ с одной стороны Unilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (4)
3	Ж F	2	B	II	Нет No	VDC/Carbo (6)
4	М M	2	D	IVB	В шейные ЛУ с 2 сторон, кости, костный мозг Bilateral metastases to cervical LNs, bones, bone marrow	VDC/Carbo (5)
5	М M	17	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (4)
6	М M	5	B	II	Нет No	VDC/Carbo (4)
7	Ж F	6	B	III	Нет No	—
8	Ж F	10	D	IV	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (2)
9	Ж F	6	D	IVB	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (4)
10	М M	17	B	II	Нет No	VDC/Carbo (4)
11	Ж F	4	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (4)
12	М M	6	D	IV	В шейные ЛУ с 1 стороны Unilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (7)
13	М M	3	D	IV a	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC (7)
14	Ж F	13	D	III	В шейные ЛУ с 1 стороны Unilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (5)
15	Ж F	10	C	II	Нет No	VDC/Carbo (2)
16	Ж F	5	C	III	Нет No	VDC/Carbo (2)
17	Ж F	5	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (4)

Ответ на ХТ Response to CT	Хирургический этап Surgery	ЛТ, Гр RT, Gy	Адьювантная ПХТ (кол-во циклов) Adjuvant PCT (number of cycles)	Эффект лечения Treatment effect	Статус Survival status
—	На 1-м этапе/R0 At the 1 st stage/R0	—	—	Рецидив через 6 лет Relapse after 6 years	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	—	45,6	—	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	—	45,6	VDC/Carbo (4)	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	45,6	VDC/Carbo (3)	Полный ответ/прогрессирование заболевания через 1 мес Complete response/progressive disease after 1 month	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	45,6	IE (2)	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	—	45,6	—	Полный ответ Complete response	Жив Alive
—	На 1-м этапе/R0 At the 1 st stage/R0	—	—	Полный ответ/рецидив через 4 года Complete response/relapse after 4 years	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	На 1-м этапе/R1 At the 1 st stage/R1	63,6	—	Полный ответ Complete response	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow-up
Стабилизация Stable disease	—	66,0	VDC/Carbo (3)	Полный ответ/рецидив через 4 года Complete response/relapse after 4 years	Жив Alive
Частичный эффект Partial response	—	45,6	—	Полный ответ/рецидив через 2 года Complete response/relapse after 2 years	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	0	50,4	—	Полный ответ Complete response	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	45,6	VDC/Carbo (1)	Частичный эффект/прогрессирование заболевания через 1 мес Partial response/progressive disease after 1 month	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	45,6	VAC (1)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	—	25,2	—	Полный ответ/смерть от осложнения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	На 1-м этапе/R1 At the 1 st stage/R1	50,4	VAC (1)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	45,6	—	Нет данных No data	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow
Стабилизация Stable disease	—	45,6	VDC/E/Carbo (4)	Полный ответ Complete response	Жив Alive

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадии по классифика- ции Kadish— Morita Kadish-Morita stage	Стадии по TNM TNM stage	Метастазы Metastasis	Неоадьювантная ПХТ (кол-во ци- клов) Neoadjuvant PCT (number of cycles)
18	Ж F	14	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (2)
19	М M	2	B	II	Нет No	VDC/Carbo (1)
20	Ж F	10	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (2)
21	Ж F	11	C	III	Нет No	VDC/Carbo (9)
22	М M	4	B	III	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC (8)
23	М M	3	B	III	Нет No	VDC/Carbo (1)
24	М M	16	C	IV	Нет No	VDC/Carbo (2)
25	Ж F	15	D	IV	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDCE (4)
26	М M	3	D	IV	В шейные ЛУ с 1 стороны Unilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (4)
27	Ж F	17	D	IVA	В кости Metastasis to bones	VDC/Carbo (4)
28	Ж F	11	B	II	В шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastases to cervical LNs	VDC/Carbo (4)
29	М M	15	D	IVB	В шейные ЛУ с 2 сторон, костный мозг Bilateral metastases to cervical LNs, bone marrow	VDC/Carbo (4)

Примечание. М — мужской; Ж — женский; ПХТ — полихимиотерапия; ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ЛУ — лимфатические узлы; V — винкристин; D — доксорубицин; I — ифосфамид; E — этопозид; Carbo — карбоплатин; A — актиномицин D; C — циклофосфамид; R0 — полная резекция

Наш опыт подтверждает крайне редкую встречаемость ЭНБ в онкопедиатрии. Ограниченное число наблюдений не позволяет получить достоверную информацию о заболеваемости, течении и тактике лечения

детей с этой патологией. В соответствии с данными, которые сообщаются в ежегодно обновляемом документе Rare Cancers of Childhood Treatment (PDQ®, «Лечение редких онкологических заболеваний у детей»),

Окончание табл. 3

The end of table 3

Ответ на ХТ Response to CT	Хирургический этап Surgery	ЛТ, Гр RT, Gy	Адьювантная ПХТ (кол-во циклов) Adjuvant PCT (number of cycles)	Эффект лечения Treatment effect	Статус Survival status
Частичный эффект Partial response	—	45,6	—	Нет данных No data	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow
Прогрессирование заболевания Progressive disease	—	45,6	—	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	45,6	—	Нет данных No data	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow
Частичный эффект Partial response	На 1-м этапе/R1 At the 1 st stage/R1	50,4	VDC/Carbo (4)	Полный ответ/рецидив через 2 года Complete response/relapse after 2 years	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	60,0	VDC/Carbo (4)	Полный ответ/рецидив через 3 мес Complete response/relapse after 3 months	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	30,0	VDC/Carbo (1)	Полный ответ/рецидив через 1 год Complete response/relapse after 1 year	Умер Dead
Частичный эффект Partial response	—	66,0	—	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Стабилизация Stable disease	—	50,4	—	Нет данных No data	Выбыл из-под наблюдения Lost to follow
Стабилизация Stable disease	—	50,4	VDC/Carbo (4)	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Стабилизация Stable disease	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	50,4	—	Полный ответ Complete response	Жив Alive
Частичный эффект Partial response	Остаточная опухоль/R0 Residual tumor/R0	30,0	VDC/Carbo (4)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
Прогрессирование заболевания Progressive disease	—	50,4	VDC/Carbo (1)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead

Note. M – male; F – female; PCT – polychemotherapy; CT – chemotherapy; RT – radiation therapy; LNs – lymph nodes; V – vincristine; D – doxorubicin; I – ifosfamide; E – etoposide; Carbo – carboplatin; A – actinomycin D; C – cyclophosphamide; R0 – complete resection

заболеваемость ЭНБ у детей до 15 лет составляет 0,1 случая на 100 тыс. случаев злокачественных опухолей в год. В базе данных Surveillance, Epidemiology, and end Results (SEER) содержатся сведения о 41 (8 %) ребенке с ЭНБ

(из 511 пациентов с данным заболеванием). В ретроспективном исследовании Z.M. Soler и T.L. Smith сообщается о серии наблюдений 24 детей младше 14 лет с этой патологией [11]. В наше исследование вошли

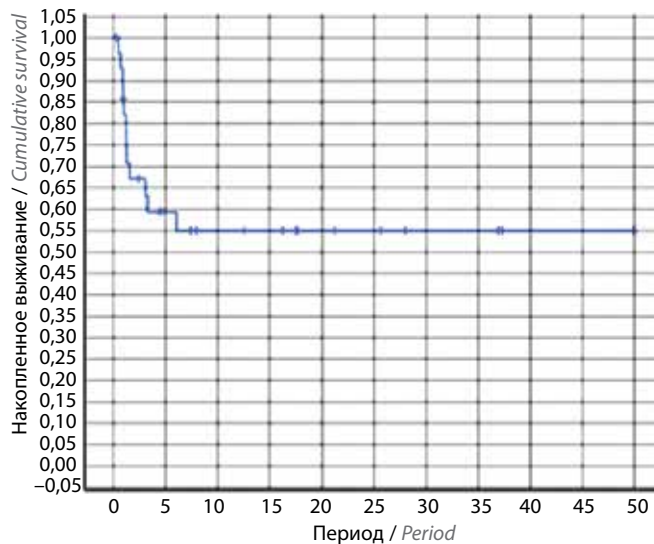


Рис. 5. Пятилетняя общая выживаемость у детей с эстезионеуробластомой

Fig. 5. Five-year overall survival in children with esthesioneuroblastoma

29 пациентов от 2 до 17 лет. 22 (76 %) больных были моложе 14 лет, из них 6 (20 %) — младше 3 лет. Дети раннего возраста являются сложными пациентами в связи с морфофункциональными особенностями. С одной стороны, обнаружение ЭНБ в этом возрасте позволяет предположить врожденный характер опухоли, а с другой — проведение противоопухолевой терапии у детей до 3 лет сопряжено с высоким риском развития токсических реакций.

В литературе содержатся данные о преобладании среди детей с ЭНБ девочек (75 %) [11]. Мы же не обнаружили различий в заболеваемости в зависимости от пола, несмотря на то что наблюдали много случаев и продолжительность периода наблюдения была довольно большой.

Клинические проявления ЭНБ, представленные в нашем исследовании, подтверждаются данными медицинской литературы [1]. Авторы сообщают о частом вовлечении в процесс верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта, что подтверждается нашими данными (27 и 19 % случаев соответственно). Остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения скинтиграфии с ^{123}I -MIBG — узкоспецифичным РФП, используемым для диагностики опухолей нейрогенной природы, к которым относится и ЭНБ. В медицинской литературе имеется небольшое количество научных работ, указывающих как на успешное, так и на неудачное применение скинтиграфии с применением ^{123}I -MIBG для диагностики ЭНБ [12–14]. В нашем исследовании скинтиграфия с ^{123}I -MIBG была выполнена лишь у 3 детей (результат отрицательный). Двум пациентам исследование проведено в процессе ПХТ, у 1 больного — до начала лечения (см. рис. 2). Исследование мягких тканей с неспецифичным туморо-

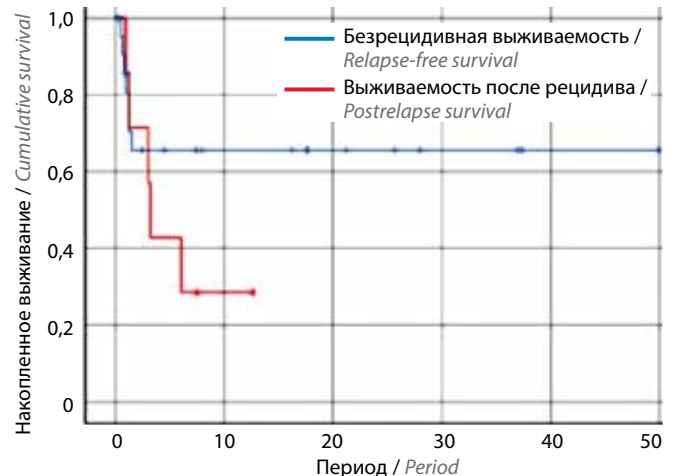


Рис. 6. Показатели 4-летней безрецидивной и пострецидивной выживаемости

Fig. 6. Four-year relapse-free and postrelapse survival

тропным РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом проведено 8 (27 %) пациентам. До начала лечения исследование выполнено в 2 (7 %) случаях (результат положительный) и в 6 (20 %) случаях в процессе терапии (из них у 3 (10 %) пациентов результат положительный, у 1 — неопределенный и у 2 — отрицательный). Всем пациентам параллельно выполнялось сканирование скелета.

Радионуклидные исследования у этих пациентов, как правило, выполнялись неоднократно с целью контроля лечения и выявления ранних рецидивов заболевания. Сканирование скелета всего тела проводилось у 12 (41 %) больных. При стартовом исследовании, выполненном до начала лечения у 4 (14 %) пациентов, патология была выявлена у 3 детей. Восьми больным 1-е исследование проведено после начала терапии. У всех обнаружена патология — гипераккумуляция РФП в костях, вовлеченных в опухолевый процесс. Отдаленных костных метастазов ни у кого выявлено не было. Следует отметить невысокую специфичность скинтиграфии костей, обусловленную повышенной аккумуляцией РФП надкостницей при наличии реактивных изменений. Напротив, скинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом показала хорошие результаты при определении активной опухолевой ткани. В связи с малой выборкой пациентов сделать статистически достоверные выводы на сегодняшний момент не представляется возможным.

Наибольшее распространение среди зарубежных исследователей получила классификация ЭНБ Kadish—Morita. Показатели 5-летней общей выживаемости пациентов при А стадии достигают 90 %. Снижение уровня 5-летней общей выживаемости коррелирует со стадией заболевания, т. е. с распространением опухоли за пределы клеток решетчатого лабиринта и верхнечелюстных пазух. У пациентов с диссеминированными стадиями и/или распространением опухоли за пределы сидовидной пластинки решетчатой кости этот показатель

Таблица 4. Результаты противорецидивного лечения пациентов с эстезионеуробластомой
Table 4. Results of anti-relapse treatment of patients with esthesioneuroblastoma

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадия по классификации Kadish–Morita Kadish–Morita stage	Стадия по TNM TNM stage	Вид рецидива Type of relapse	Время возникновения рецидива Time to relapse	Противорецидивное лечение (кол-во циклов) Anti-relapse treatment (number of cycles)	Эффект лечения Treatment effect	Статус Survival status
1	М M	9	B	II	Локальный Local	6 лет 6 years	ХТ: VDC/Carbo (4)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
2	Ж F	6	B	III	Локальный Local	4 года 4 years	ХЛТ: VDC/Carbo (4)	Полный ответ Complete response	Жив Alive
3	Ж F	6	D	IVB	Метастазирование в шейные ЛУ с 2 сторон Bilateral metastasis to cervical LNs	4 года 4 years	ХЛТ: VDC/Carbo (4)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
4	М M	17	B	II	Диссеминация процесса Tumor dissemination	2 года 2 years	Полный ответ: рецидив через 9 мес	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead
5	Ж F	11	C	III	Диссеминация процесса Tumor dissemination	2 года 2 years	ХЛТ: 4 VDC/Carbo (4)	Полный ответ/2-й рецидив через 6 лет Complete response/2 nd relapse after 6 years	Умер Dead
6	М M	4	B	III	Локальный Local	3 мес 3 months	ХЛТ: VDC/Carbo (4)	Полный ответ Progressive disease during treatment	Жив Alive
7	М M	3	B	III	Диссеминация процесса Tumor dissemination	1 год 1 year	ХЛТ: VDC/Carbo (4)	Прогрессирование заболевания на фоне лечения Progressive disease during treatment	Умер Dead

Примечание. М – мужской; Ж – женский; ЛУ – лимфатические узлы; V – винкристин; D – доксорубицин; C – циклофосфамид; Carbo – карбоплатин
Note. M – male; F – female; LNs – lymph nodes; V – vincristine; D – doxorubicin; C – cyclophosphamide; Carbo – carboplatin

не превышает 40 %. В нашей работе не было пациентов с А стадией. Мы наблюдали детей с С и D стадиями. По классификации TNM, которая в большей степени отражает онкологический прогноз, мы наблюдали пациентов с IV (51,7 % случаев) и III (27,5 % случаев) стадиями, что соответствует D стадии по классификации Kadish—Morita. С учетом представленного выше распределения пациентов по стадиям очевидно, что долгосрочный прогноз крайне неблагоприятен.

Особое внимание следует обратить на группу пациентов раннего возраста ($n = 6$) (младше 3 лет). У 3 (50 %) из них наблюдались регионарные, а у 1 (17 %) — отдаленные метастазы. После окончания лечения живы 2 (33 %) пациента раннего возраста. Из больных старше 3 лет ($n = 23$) живы 7 (77 %) детей. Более 5 лет прожили 9 (34 %) пациентов, вошедших в наше исследование, только у 1 из них была D стадия. Обращают внимание неудовлетворительные результаты лечения детей до 3 лет.

А.М. Zanation и соавт. сообщают о редком метастазировании ЭНБ в ЛУ шеи (5 % случаев) [15]. Напротив, по нашим наблюдениям, у 28 % пациентов обнаружены метастазы в ЛУ шеи. Одному больному выполнялась двусторонняя шейная лимфодиссекция. Пациент жив без признаков болезни (период наблюдения — более 5 лет).

Интерпретация результатов морфологических исследований опухолевого материала, представленная в нашей работе, основана на обнаружении маркеров, о которых сообщается в аналогичных исследованиях ЭНБ [16]. К сожалению, в ряде случаев иммуногистохимическое исследование не было проведено, что затрудняет анализ материала. По имеющимся в нашем распоряжении данным, наличие высокого индекса Ki-67 отрицательно влияет на прогноз заболевания, однако небольшое количество наблюдений не позволяет дать достоверную информацию.

В медицинской литературе накоплен опыт лечения взрослых больных ЭНБ. Мы проанализировали данные, полученные за большой период времени, и можем утверждать, что пациенты с этой патологией курабельны на ранних стадиях болезни. Показана эффективность хирургического метода лечения взрослых с ЭНБ при А стадии по классификации Kadish—Morita. Дискуссионным остается вопрос о проведении ХТ и/или ЛТ при В стадии по классификации Kadish—Morita после радикального удаления опухоли. Несмотря на отсутствие единого мнения о лечении локализованной ЭНБ, авторы единодушно постулируют необходимость химиолучевой терапии у пациентов с распространенными стадиями болезни. Лекарственное лечение включает препараты платины, доксорубин, этопозид, циклофосфамид, ифосфамид и винкристин в различных комбинациях [16].

Наши данные показывают, что ЭНБ является химиочувствительной опухолью, но небольшая статисти-

ческая выборка не позволяет однозначно высказаться об эффективности каждой из предложенных схем ХТ. Можно предположить, что преимущество есть у многокомпонентной схемы лекарственного лечения (схема 1), которая включает 4 препарата. У пациентов, получивших такое лечение, в 50 % случаев удалось добиться сокращения размеров опухоли уже на стадии индукции. При применении схем лечения 2, 3 и 4 была достигнута стабилизация опухоли. Однако после применения индуктивной ХТ удалось добиться сокращения размеров опухоли более чем на 50 % только в 11 (39 %) случаях. В результате применения платиносодержащих препаратов опухоль была стабилизирована в 14 из 25 случаев. Такого же эффекта мы добились в 2 случаях после проведения ХТ без использования платиносодержащих лекарств. Наши наблюдения показывают, что, несмотря на исторически сложившееся предпочтительное использование препаратов платины для лечения ЭНБ, их эффективность нельзя считать высокой.

Клинический случай

Девочка, 11 лет. Диагноз: ЭНБ. Больна с сентября 2010 г. [17]. По месту жительства проведены 9 курсов ПХТ по схеме 2. Удалось добиться сокращения размеров опухоли. Пациентка направлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина на консультацию. При анализе представленных данных МРТ установлено наличие остаточной опухолевой ткани в решетчатом лабиринте справа, что подтвердилось в ходе сцинтиграфии костей с ^{99m}Tc -технетрилом. После комплексного обследования проведено трансназальное эндоскопическое удаление новообразования. Гистологическое заключение: ЭНБ с признаками лечебного патоморфоза I степени. Проведены 4 курса ПХТ по схеме VDC/Carbo и ЛТ. Ребенок наблюдался в течение 4 лет — без признаков рецидива заболевания. При плановом обследовании по данным КТ и МРТ обнаружен рецидив заболевания. Проведена контрольная сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc -технетрилом, подтверждена активность патологического процесса (рис. 9 б, в). После комплексного обследования выполнено повторное трансназальное эндоскопическое удаление рецидивной опухоли (ЭНБ) справа с пластикой дефекта основания черепа с использованием трансплантата из фасции бедра. Гистологическое заключение: ольфакторная нейробластома с признаками лечебного патоморфоза I степени. После операции проведены 6 курсов ПХТ, ЛТ (СОД 45 Гр) и дополнительно 1 курс ПХТ.

Спустя 2 года при контрольном обследовании по данным МРТ в правой лобно-височной области и островковой доле обнаружено объемное образование размерами до $5,4 \times 4,7 \times 4,9$ см с вовлечением твердой мозговой оболочки. Сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc -технетрилом подтвердила патологическую активность образования (рис. 8). Позже выполнено микрохирургическое удаление опухоли лобно-височной области и островковой доли головного

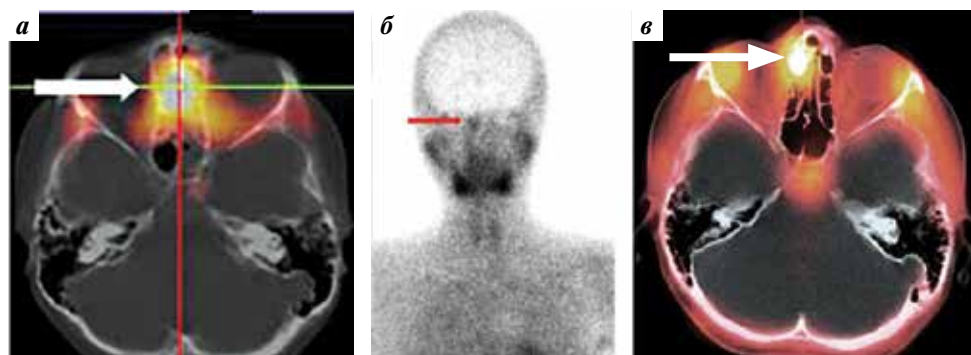


Рис. 7. Радиоизотопные исследования пациентки, 14 лет, с диагнозом «эстезионеуробластома слева»: а — ОФЭКТ/КТ, аксиальный срез головы. Объемное образование решетчатого лабиринта с интенсивным накоплением радиофармацевтических препаратов (показано стрелкой). Состояние после 9 курсов полихимиотерапии, стартовое исследование; б — статическая сцинтиграмма в передней проекции. Стрелкой указана область с патологической аккумуляцией радиофармацевтических препаратов; в — дополнительное исследование в объеме ОФЭКТ/КТ головы. Выявлена активная патологическая ткань в клетках решетчатого лабиринта справа — 1-й рецидив. ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгеновской компьютерной томографией

Fig. 7. Radioisotope examinations of a 14-year-old female patient diagnosed with left-sided esthesioneuroblastoma: а — SPECT/CT scan of the brain; axial view. Large formation in the ethmoid sinus with intensive accumulation of contrast agent (arrow). The scan was made after 9 courses of polychemotherapy (baseline examination). Static scintigraphy image, frontal view; б — static scintigram in the anterior projection. Arrow indicates an area with pathological accumulation of radiocontrast agents; в — additional SPECT/CT of the head. Active pathological tissue in the cells of the ethmoid sinus (right side): first relapse. SPECT/CT — single-photon emission computed tomography/x-ray computed tomography

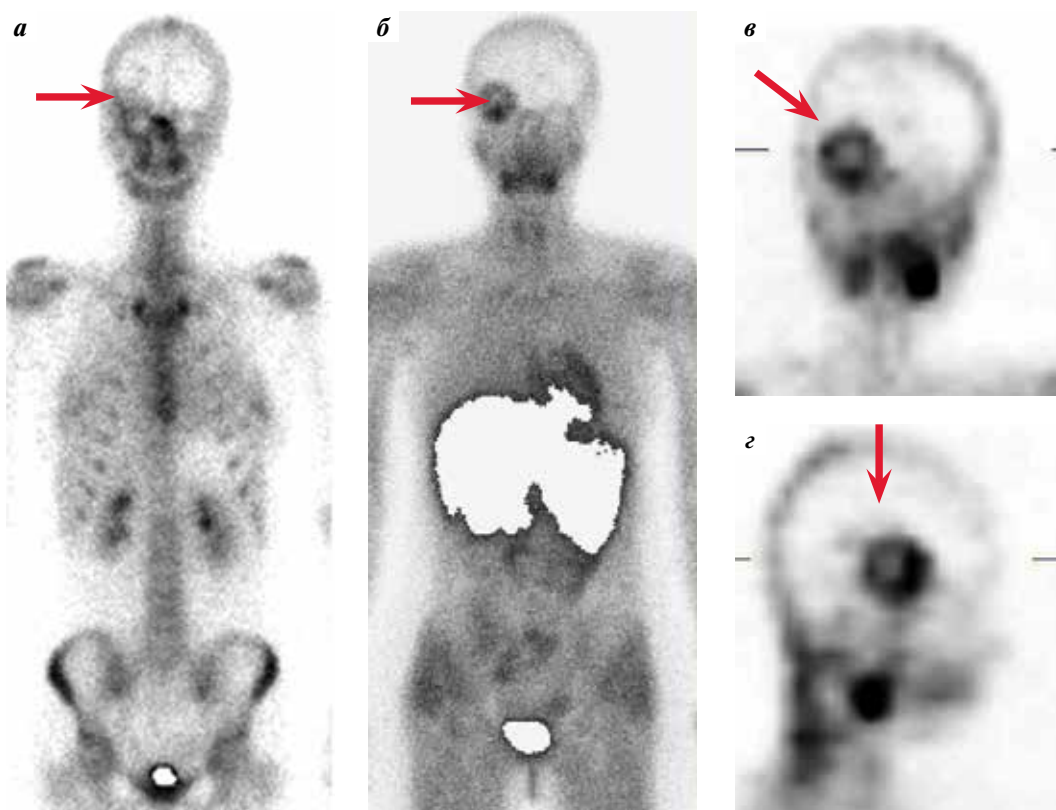


Рис. 8. Сцинтиграфические исследования пациентки, 14 лет, с диагнозом «эстезионеуробластома слева» при 2-м рецидиве заболевания: а — сцинтиграмма костей в передней проекции. Определяется неравномерное повышенное распределение радиофармацевтических препаратов в проекции лобной и решетчатой костей; б — сцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом в передней проекции. Отмечается зона патологической гипераккумуляции радиофармацевтических препаратов соответственно рецидиву; в, г — однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгеновской компьютерной томографией, срезы во фронтальной и сагиттальной проекциях (соответственно). Область патологии указана стрелками

Fig. 8. Scintigraphy image of a 14-year-old female patient diagnosed with left-sided esthesioneuroblastoma (second relapse): а — scintigraphy image of bones, frontal view. There is a non-homogenous increased distribution of contrast agent in the projection of the frontal and ethmoid bone; б — ^{99m}Tc -scintigraphy image, frontal view. There is an area of pathological hyperaccumulation of contrast agent, which indicates cancer recurrence; в, г — single-photon emission computed tomography/x-ray computed tomography, frontal and sagittal views (respectively). Pathological area is indicated by arrows

мозга. Гистологическое заключение: ольфакторная нейробластома (метастаз). Проведен курс ЛТ (СОД 50,4 Гр).

Заключение

При подозрении и/или морфологической верификации ЭНБ во всех случаях обязательна консультация онколога для определения стратегии лечения и проведения наблюдения.

Эстезионейробластома редко встречается у детей раннего возраста. Течение заболевания у этой категории пациентов носит агрессивный характер. Для определения стадии заболевания и планирования лечения необходимы оценка костных структур основания черепа, интракраниального распространения, выявление регионарных и отдаленных метастазов. Целесообразно определять стадию ЭНБ одновременно по классифи-

кациям Kadish—Morita и TNM. Такой подход дает наиболее полное представление не только о возможности выполнения радикального хирургического лечения, но и о прогнозе заболевания в целом.

К факторам риска ЭНБ можно отнести возникновение новообразования в раннем возрасте, отсутствие своевременной и адекватной диагностики, наличие отдаленных метастазов до начала специфического лечения, высокий индекс Ki-67, а также диссеминацию опухолевого процесса.

В дальнейшем необходимо проводить исследования, направленные на изучение особенностей течения, диагностики и лечебных подходов в отношении детей с ЭНБ, основанные на обмене сведениями, а также формировать единую базу данных редких опухолей, возникающих в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benoit M.M., Bhattacharyya N., Faquin W., Cunningham M. Cancer of the nasal cavity in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;121(1):e141–6. DOI: 10.1542/peds.2007-1319.
2. Berger L., Luc R., Richard D. L'esthesioneuroepitheliome olfactif. *Bull Assoc Fr Etude Cancer* 1924;13:410–21.
3. Кручинина И.Л., Поляков В.Г. Эстезионейробластома в детском возрасте. Журнал ушных, носовых и горловых болезней 1979;39(1):31–3. [Krushinina I.L., Polyakov V.G. Esthesioneuroblastoma in childhood. *Journal of otology, rhinology, and laryngology = Journal of Ear, Nose and Throat* 1979;39:31–3. (In Russ.).]
4. Kumar S., Perlman E., Pack S. et al. Absence of EWS/ FL11 fusion in olfactory neuroblastomas indicates these tumors do not belong to the Ewing's sarcoma family. *Hum Pathol* 1999;30(11):1356–60. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90068-0.
5. Меркулов О.А., Горбунова Т.В., Поляков В.Г. Метод трансназального эндоскопического удаления опухоли в комплексном лечении детей с эстезионейробластомой. *Онкопедия* 2017;4(1):31–42. [Merkulov O.A., Gorbunova T.V., Polyakov V.G. Transnasal endoscopic surgery in complex treatment of esthesioneuroblastoma in children. *Oncopediatrics* 2017;4(1):31–42. (In Russ.).] DOI: 10.15690/onco.v4i1.1682.
6. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976;37(3):1571–6. DOI: 10.1002/1097-0142(197603)37:3<1571::aid-cnrc2820370347>3.0.co;2-l.
7. Горбунова Т.В., Родина А.Д., Шишков Р.В. и др. Подходы к лечению детей с эстезионейробластомой: обзор литературы. *Онкопедия* 2019;6(2):78–86. [Gorbunova T.V., Rodina A.D., Shishkov R.V. et al. Approaches to the treatment of children with esthesioneuroblastoma: a review of the literature. *Oncopediatrics = Oncopediatrics* 2019;6(2):78–86. DOI: 10.15690/onco.v6i2.2019.
8. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. Курск, 1997. 381 с. [Durnov L.A., Goldobenko G.V., Kurmashov V.I. *Pediatric oncology*. Kursk, 1997. 381 p. (In Russ.).]
9. Wormald R., Lennon P., O'Dwyer T.P. Ectopic olfactory neuroblastoma: report of four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(4):555–60. DOI: 10.1007/s00405-010-1423-8.
10. Bisogno G., Soloni P., Conte M. et al.: Esthesioneuroblastoma in pediatric and adolescent age. A report from the TREP project in cooperation with the Italian Neuroblastoma and Soft Tissue Sarcoma Committees. *BMC Cancer* 2012;12:117. DOI: 10.1186/1471-2407-12-117.
11. Soler Z.M., Smith T.L. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? *Laryngoscope* 2012;122(2):244–5. DOI: 10.1002/lary.22450.
12. Sasajima T., Kinouchi H., Tomura N. et al. High uptake of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine related to olfactory neuroblastoma revealed by single-photon emission CT. *Am J Neuroradiol* 2000;21:717–20.
13. Kalevi J.A. Kairemo A., Antti P., Ramsay H.A. Imaging of olfactory neuroblastoma – an analysis of 17 cases. *Auris Nasus Larynx* 1998;25:173–9. DOI: 10.1016/s0385-8146(98)00003-0.
14. Prado G.L., Itabashi Y., Noda H. et al. Olfactory neuroblastoma visualized by Technetium-99m-ECD SPECT. *Radiat Med* 2001;19(5):267–70.
15. Zanation A.M., Ferlito A., Rinaldo A. et al. When, how and why to treat the neck in patients with esthesioneuroblastoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(11):1667–71. DOI: 10.1007/s00405-010-1360-6.
16. Venkatramani R., Pan H., Furman W.L. et al. Multimodality treatment of pediatric esthesioneuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(3):465–70. DOI: 10.1002/pbc.25817.
17. Крылов А.С., Ширяев С.В., Рыжков А.Д. и др. ОФЭКТ/ПКТ с ^{99m}Tc-технетрилом в мониторинге эстезионейробластомы. *Сибирский онкологический журнал* 2017;16(2):97–102. [Krylov A.S., Shiryayev S.V., Ryzhkov A.D. et al. SPECT/CT with ^{99m}Tc-MIBI in monitoring of esthesioneuroblastoma. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2017;16(2):97–102. (In Russ.).] DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102.

Вклад авторов

А.Д. Родина, А.С. Крылов: концепция исследования, сбор данных, написание текста статьи;

Т.В. Горбунова: концепция исследования; противоопухолевая терапия, научное редактирование статьи;

В.А. Королев: концепция исследования, научное редактирование статьи;

О.А. Меркулов, Н.В. Иванова: хирургическое сопровождение пациента, противоопухолевая терапия;

В.Г. Поляков: концепция исследования, сбор данных, написание текста статьи, руководство исследовательской группой, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.D. Rodina, A.S. Krylov: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;

T.V. Gorbunova: developing the research design, antitumor therapy, scientific editing of the article;

V.A. Korolyov: developing the research design, scientific editing of the article;

O.A. Merkulov, N.V. Ivanova: surgical support of the patient, antitumor therapy;

V.G. Polyakov: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing, leadership of the research group, text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Родина / A.D. Rodina: <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>

А.С. Крылов / A.S. Krylov: ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Т.В. Горбунова / T.V. Gorbunova: <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>

О.А. Меркулов / O.A. Merkulov: <http://orcid.org/0000-0002-8533-0724>

Н.В. Иванова / N.V. Ivanova: <http://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

В.Г. Поляков / V.G. Polyakov: <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 11.03.2021. **Принята к публикации:** 26.04.2021.

Article submitted: 11.03.2021. **Accepted for publication:** 26.04.2021.