КЛИНИЦИСТ № 1'2010

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭСТЕЗИОНЕЙРОБЛАСТОМОЙ

А.М. Мудунов

Отделение опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Контакты: *Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru*

Цель исследования *– оценка отдаленного прогноза у пациентов с эстезионейробластомой в зависимости от вида проводимой терапии.*
Материалы и методы. *В период с 1980 по 2008 г. в нашей клинике находились на лечении 24 пациента с эстезионейробластомой. Все больные имели распространенные формы опухолей. Регионарные метастазы выявлены у 5 (20,8%) пациентов. Лучевая (ЛТ)/химиолучевая (ХЛТ) терапия в самостоятельном варианте проведена 12 (50%) больным, ЛТ/ХЛТ в сочетании с операцией – 11 (45,8%), только операция выполнена 1 (4,2%) пациенту.*
Результаты. *Общая 5-летняя выживаемость составила 34,7%. В обеих группах (при консервативном и хирургическом лечении) зарегистрировано одинаковое число выживших пациентов – 6 (50%). Развитие местных рецидивов в 1-й группе зафиксировано в 6 (50%), во 2-й – в 3 (25%) случаях. Отдаленные метастазы чаще встречались в группе оперированных больных. В группе пациентов, получивших ЛТ в дозе >60 Гр, отдаленные результаты лечения также оказались лучше.*
Заключение. *Включение химиотерапии и ЛТ в лечебный план наряду с увеличением дозы ЛТ >60 Гр – основные факторы улучшения показателей выживаемости пациентов с эстезионейробластой. Операция является методом выбора для лечения устойчивых к химиолучевому воздействию форм опухолей.*

Ключевые слова: *эстезионейробластома, химиотерапия, лучевая терапия, комплексное лечение, отдаленные результаты*

EFFICIENCY OF CHEMORADIOTHERAPY AND THE RESULTS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH ESTHESIONEUROBLASTOMA

A.M. Mudunov

Department of Upper-Airway and Digestive Tract Tumors, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: *to assess a long-term prognosis in patients with esthesioneuroblastoma depending on the treatment modality used.*
Subjects and methods. Twenty-four patients with esthesioneuroblastoma were treated at our clinic in 1980 to 2008. All the patients had disseminated forms of the neoplasm. Regional metastases were found in 5 (20.8%) patients. Radio/chemoradiotherapy (RT/CRT) alone and in combination with surgery was performed in 12 (50%) and 11 (45.8%) patients, respectively; surgery only was made in 1 (4.2%) patient.
Results. *Five-year overall survival was 34.7%. The equal number of survivors [n = 6 (50%)] were recorded in both groups. Local recurrences were observed in 6 (50%) in Group 1 and in 3 (25%) in Group 2. Distant metastases were more common in the group of the patients operated on. The long-term results were also better in the patients receiving RT in a dose of > 60 Gy.*
Conclusion. *Incorporation of chemotherapy and RT into the treatment protocol along with an increase of the dose of > 60 Gy is factors to improve survive in patients with esthesioneuroblastoma.*

Key words: *esthesioneuroblastoma, chemotherapy, radiotherapy, multimodality treatment, long-term results*

Введение

Эстезионейробластома – редко встречающаяся опухоль, которая составляет 3% среди всех злокачественных опухолей полости носа. С момента первого упоминания этой опухоли в литературе (Бергер и Люк, 1924) в мире описано всего около 1000 случаев данного заболевания [1]. В связи с этим до сих пор не накоплено достаточно данных о преимущественной тактике лечения, целесообразности и последовательности применения различных терапевтических методик, а также о возможных прогностических критериях в этой группе пациентов. Актуальность выработки адекватной тактики лечения обусловлена высокой агрессивностью данного вида опухоли, сопровождающейся частым поражением основания черепа. Так, частота развития местных рецидивов после проведенного лечения составляет 20–40%, регионарных – 10–44%, отдаленных (в основном, в легкие и кости) – 15–46% [2].

В настоящее время основными прогностическими критериями считаются распространенность опухоли в соответствии с классификацией Kadish (1976) с выделением 3 стадий (А – опухоль ограничена полостью носа, В – поражает полость носа и придаточ-

ные пазухи и С – распространяется за пределы полости носа и придаточных пазух) [3] и гистопатологическая классификация Hyam (1983) с выделением 4 степеней дифференцировки (I–II степень – более, III–IV – менее дифференцированные опухоли) [4]. При этом самый неблагоприятный прогноз отмечают у пациентов с распространенностью опухолевого процесса стадии С (Kadish) и имеющих III–IV степень дифференцировки опухоли [5, 6].

Цель исследования – оценка отдаленного прогноза у пациентов с эстезионейробластомой в зависимости от вида проводимой терапии.

Материалы и методы

В период с 1980 по 2008 г. в нашей клинике находились на лечении 24 пациента с эстезионейробластомой. У 19 (79,2%) больных распространение опухоли соответствовало стадии В и у 5 (20,8%) – стадии С по классификации Kadish. Регионарные метастазы до начала лечения имели место у 5 (20,8%) пациентов.

Вид терапевтического воздействия определялся размерами опухолевого очага, а также чувствительностью опухоли к проводимой химиолучевой терапии (ХЛТ). На сегодняшний день нет единого мнения по поводу тактики лечения пациентов с эстезионейробластомой. Одни авторы считают целесообразным выполнение только оперативных вмешательств, особенно на ранних стадиях, другие предпочитают комбинированное лечение с использованием пред- или послеоперационной лучевой терапии (ЛТ), а третьи выступают за проведение ЛТ в самостоятельном варианте [6].

В исследуемой группе ЛТ/ХЛТ в самостоятельном варианте (суммарная очаговая доза – СОД 40–70 Гр) получили 12 (50%) больных, комбинированное лечение с предоперационной ЛТ/ХЛТ (СОД 40–66 Гр) – 11 (45,8%), только хирургическое лечение – 1 (4,2%) пациент. Таким образом, были прооперированы 12 (50%) больных. Всего ЛТ в разных дозах была проведена 23 (95,8%) пациентам. Химиотерапию (ХТ) получили 18 (75%) больных.

В последнее время ХТ все чаще используют на дооперационном этапе, особенно при распространенных опухолях, наличии регионарных или отдаленных метастазов. Следует отметить, что всем пациентам в исследуемой группе было проведено превентивное облучение зон регионарного метастазирования на шее, а при выявлении регионарных метастазов больные получали ЛТ до начала лечения. В случае если к моменту окончания ЛТ не происходило значительной регрессии метастазов в лимфатических узлах шеи, пациентам выполняли хирургическое вмешательство в объеме фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи.

Начиная с середины 1990-х годов, на I этапе лечения мы обычно проводим ХЛТ. При этом основным режимом является схема ACOP+Pt (адриабластин, циклофосфан, винкристин, преднизолон, цисплатин). Подобная тактика имеет некоторые преимущества – например, в ряде случаев при наличии чувствительных опухолей она позволяет провести консервативное лечение либо органосохраняющую операцию. Основным критерием для определения возможности назначения консервативной терапии таким больным мы считаем наличие у них полной регрессии опухоли после проведения I этапа ЛТ в СОД 45 Гр (рис. 1).

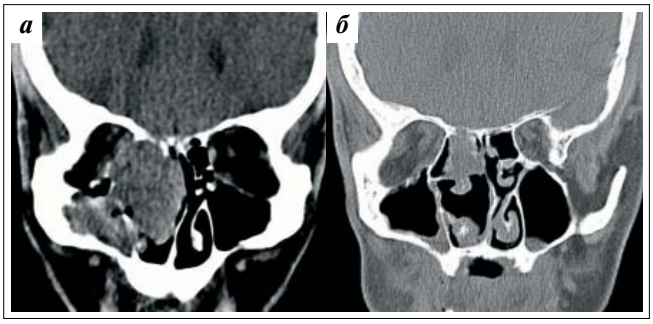

Рис. 1. *Эффект ХЛТ: а) до начала лечения; б) по окончании I этапа (СОД 45 Гр) – выраженная регрессия опухоли*

Иногда опухолевый процесс протекает непредсказуемо, и даже после того как удается добиться полной клинической регрессии опухоли, после окончания ХЛТ в некоторых случаях происходит бурное прогрессирование опухолевого процесса (рис. 2).

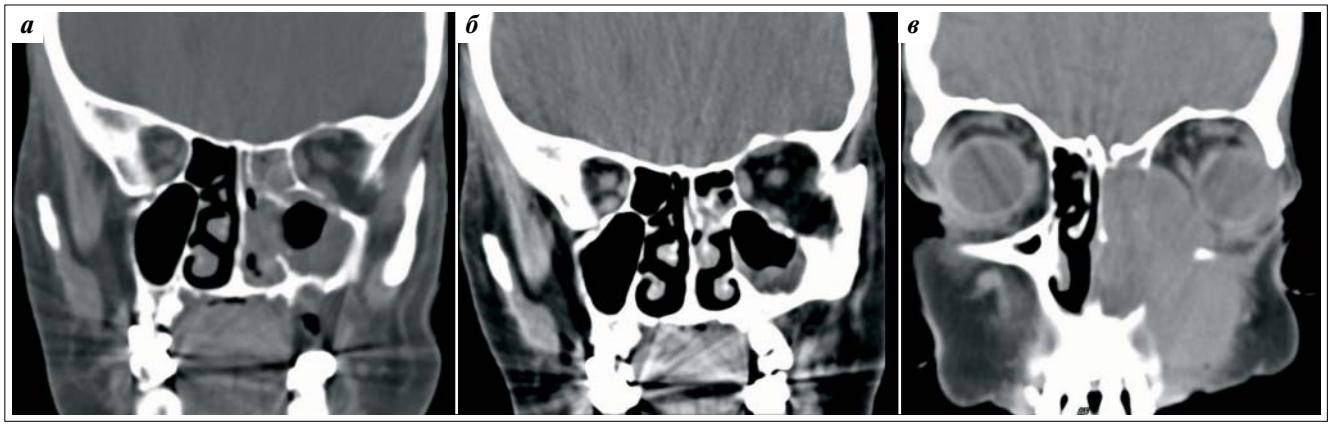

Рис. 2. *Эффект ХЛТ: а) до начала лечения; б) по окончании I этапа (СОД 45 Гр) – полная регрессия опухоли; в) рецидив, развившийся через 2 мес после завершения лечения*

В случае если после окончания ЛТ имеется остаточная опухоль, целесообразно выполнение хирургического вмешательства. При этом решающую роль в определении объема операции играет степень регрессии опухолевого очага. При наличии частичной (>50%) регрессии опухоли возможно осуществление органосохраняющего вмешательства, а при стабилизации (<50%) опухолевого процесса показано выполнение расширенно-комбинированных хирургических вмешательств, в основном в объеме краниофасциальных резекций.

Результаты и обсуждение

Отдаленные результаты лечения прослежены в сроки от 4 до 120 мес (10 лет), при этом получены следующие показатели. Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 34,7±12,3% (медиана 15,9 мес), безрецидивная – 29,1±10,9% (медиана 10 мес). В группе консервативного лечения (ЛТ/ХЛТ в самостоятельном варианте) 6 (50%) пациентов живы в сроки от 0,5 года до 8 лет. В группе оперированных больных живы также 6 (50%) пациентов в сроки от 4 мес до 10 лет. Интересно, что развитие местных рецидивов в 1-й группе наблюдалось в 6 (50%) случаях, в то время как во 2-й – всего в 3 (25%), большинство рецидивов (88,9%) возникли в сроки до 1 года. Частота выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах после окончания основного лечения оказалась одинаковой в обеих группах и составила 8,3% (по одному больному), что отражает адекватность использования данной лечебной тактики в обеих группах. При этом отдаленные метастазы чаще имели место в группе оперированных больных – 33,3% (n=4), чем в группе пациентов, получавших консервативное лечение – 16,7% (n=2), что обусловлено большим количеством курсов проведенной ХТ во 2-й группе пациентов (3–4 курса против 1–2).

Следовательно, прослеживается объективное влияние ХТ на частоту развития отдаленных метастазов в сторону ее снижения. Хирургическое вмешательство также способствует значительному уменьшению частоты возникновения местных рецидивов.

При оценке результатов лечения в зависимости от суммарной дозы ЛТ, подводимой к опухолевому очагу, получены следующие результаты. В подгруппе больных, которым ЛТ проводили в дозе >60 Гр (n=12), живы 7 (58,3%) пациентов в сроки от 5 мес до 10 лет, из них 2 – с проявлениями заболевания. В подгруппе пациентов, получавших ЛТ в дозе <60 Гр (n=11), живы 5 (45,5%) человек в сроки от 7 мес до 3 лет. Частота местного рецидивирования составила 33,3 и 45,5%, регионарного метастазирования – 8,3 и 9,1% и отдаленного метастазирования – 25 и 27,3% в 1-й и 2-й подгруппах соответственно. Следует отметить, что различия между указанными подгруппами оказались статистически незначимыми, однако указанная тенденция не может быть проигнорирована.

Таким образом, применение ЛТ в дозах >60 Гр увеличивает эффективность местного воздействия и улучшает отдаленные результаты лечения пациентов с эстезионейробластомой.

Заключение

Включение ХТ и ЛТ в лечебный план наряду с увеличением дозы подводимой ЛТ до ≥60 Гр – основные факторы, обеспечивающие улучшение показателей выживаемости пациентов с распространенными формами эстезионейробластом. При этом проведение ХТ обусловливает снижение частоты развития отдаленных метастазов за счет воздействия на микрометастазы в системном кровеносном русле. Хирургическое вмешательство служит методом выбора для лечения устойчивых к химиолучевому воздействию форм опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Broich G., Pagliari A., Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. Anticancer Res 1997;17(4A):2683–706.
2. Eich H.T., Staar S., Micke O. et al. Radiotherapy of esthesioneuroblastoma. Int J Radiat Oncol 2001;49(1):155–60.
3. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976;37:1571–6.
4. Hyams V.J. Tumors of the upper respiratory tract and ear. In: Atlas of tumor pathology. 2nd series, Fascicle 25. Hyams V.J., Batsakis J.G., Michaels L. eds. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1988; p. 240–8.
5. Foote R.L., Morita A., Ebersold M.J., et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27(4):835–42.
6. Biller H.F., Lawson W., Sachdev V.P., Som P. Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation. Laryngoscope 1990;100(11):1199–201.