

Нейроэндокринные опухоли головы и шеи

А.А. Маркович¹, К.В. Орлова¹, Н.Ф. Орел¹, С.О. Подвязников²

¹ НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

² кафедра онкологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Контакты: Алла Анатольевна Маркович a-markovich@yandex.ru

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) составляют наиболее гетерогенную и сложную для диагностики и лечения группу опухолей человека. В последние годы увеличивается интерес исследователей к лечению НЭО редких локализаций, в том числе и в области головы и шеи. В данной статье рассмотрены различные подтипы НЭО головы и шеи, такие как: опухоли носоглотки и синусов (НГС) и носоглоточные опухоли (ННГ). Варианты лечения этих опухолей зависят от множества факторов (локализации опухоли, патоморфологического диагноза, включая степень дифференцировки опухоли и проведения иммуногистохимического исследования на наличие экспрессии нейроэндокринных маркеров, наличия/отсутствия биохимических маркеров НЭО в сыворотке крови пациента). В нашей клинической практике мы также редко встречаемся с НЭО области головы и шеи, поэтому не все врачи осведомлены о возможности такой локализации НЭО и пациенты проходят обследование без учета возможности развития этой патологии. В настоящее время существует необходимость исследования новых режимов и вариантов лечения НЭО области головы и шеи с целью улучшения качества жизни и выживаемости данной категории пациентов.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли головы и шеи, опухоли носоглотки и синусов, носоглоточные опухоли, степень дифференцировки, маркеры нейроэндокринных опухолей, принципы лечения и диагностики

Neuroendocrine tumors of the head and neck

A.A. Markovich¹, K.V. Orlova¹, N.F. Ore¹, S.O. Podvyaznikov²

¹Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Neuroendocrine tumors (NETs) constitute the most heterogeneous and difficult to diagnose and to treat group of human tumors. Recently, the interest of investigators has increased in the treatment of NETs at rare sites, including those in the head and neck. This paper considers different subtypes of head and neck NETs, such as nasopharyngeal and sinus tumors and non-nasopharyngeal ones. Treatment options for these tumors depend on a multitude of factors (tumor site, pathomorphological diagnosis, including tumor differentiation grade, immunohistochemical examination for the expression of neuroendocrine markers, presence/absence of biochemical markers of NETs in the serum of a patient). In our clinical practice, we also encounter NETs in the head and neck rarely therefore not all physicians are aware of this site of NET and the patients are examined, without keeping in mind that this pathology may develop. As of now, there is a need to study new treatment regimens and options for head and neck NETs to improve quality of life and survival rates in this category of patients.

Key words: neuroendocrine tumors of the head and neck, nasopharyngeal and sinus tumors, non-nasopharyngeal tumors, differentiation grade, markers of neuroendocrine tumors, principles of treatment and diagnosis

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) составляют наиболее неоднородную и сложную для диагностики и лечения группу опухолей человека. Учитывая, что нейроэндокринные клетки имеются во всех органах, локализация первичной опухоли так же может быть в любом органе.

НЭО различаются по степени дифференцировки и могут быть высокодифференцированными (типичные и атипичные карциноиды) и низкодифференцированными (мелкоклеточные и крупноклеточные). Прогноз заболевания, а также выбор варианта лечения при НЭО зависит от варианта морфологической классификации.

Наиболее часто НЭО встречаются в органах

желудочно-кишечного тракта и легких / средостении, по поводу диагностики и лечения которых имеются многочисленные публикации. В последние годы увеличивается интерес исследователей к лечению НЭО редких локализаций, в том числе и в области головы и шеи.

НЭО области головы и шеи разделяются на подтипы: опухоли носоглотки и синусов (НГС) и носоглоточные опухоли (ННГ) и имеют разнообразный гистологический спектр.

Носоглоточные нейроэндокринные опухоли

НЭО ННГ разделяются на высокодифференцированные, умеренно-дифференцированные и недиффе-

ренцированные опухоли. Терапевтические подходы различны в зависимости от типа опухоли [1]. Прогноз при высокодифференцированных опухолях благоприятный, а при недифференцированных опухолях отмечается быстрое течение и крайне неблагоприятный прогноз [2]. Неносоглоточные опухоли, которые могут быть потенциально отнесены к НЭО, включают: параганглиому (вненадпочечниковая локализация феохромоцитомы), медулярный рак щитовидной железы, аденому/карциному гипофиза, карциному Меркеля, которые не будут подробно рассматриваться в этой публикации [1].

Нейроэндокринные опухоли гортани

Наиболее часто в области головы и шеи локализируются НЭО гортани, занимающие 2-е место после плоскоклеточного рака [3, 4] и относящиеся к ННГ опухолям.

НЭО гортани разделяют на 2 большие категории на основании их тканевого происхождения: эпителиальные и нейрогенные. К группе нейрогенного происхождения относится параганглиома, которая является относительно неактивной опухолью и имеет хороший прогноз. Основным методом лечения параганглиом является хирургический. Эпителиальные НЭО включают типичные и атипичные карциноиды и мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы. Прогноз у этих больных зависит от подтипа опухоли: при мелкоклеточных карциномах медиана выживаемости составляет менее года, а при атипичных карциноидах около 30 % больных переживают 10-летний рубеж [5, 6]. При НЭО гортани соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет 3 : 1 соответственно, возраст 50–70 лет, более 70 % заболевших являются курильщиками [7].

В ретроспективном исследовании J. Barker et al. оценено лечение 23 больных с нематастатическими неносоглоточными НЭО [1]. Большинство больных (13 случаев) имели локализацию опухоли в области гортани. По гистологическому строению в основном (21 случай) это были мелкоклеточные недифференцированные карциномы. У части пациентов выполнялось хирургическое лечение ± лучевая терапия (ЛТ), другие пациенты подвергались ЛТ ± химиотерапия (ХТ) по схеме эпозид + цисплатин (EP) от 4 до 6 курсов. Двухлетняя и 5-летняя выживаемость составили 53 % и 33 % соответственно. Через 2 года в группе пациентов, получивших химиолучевое лечение, метастазы выявлялись у 39 % больных, в группе без ХТ – у 79 %. На основании полученных результатов авторы предлагают для лечения пациентов с ННГ НЭО последовательную ХТ и ЛТ. Полная доза ЛТ рекомендуется пациентам, достигшим полного эффекта после индукционной ХТ. Учитывая довольно частое возникновение метастазов в головной мозг

при данном виде опухолей (через 2 года – 25 %, через 5 лет – 44 %), авторы рекомендуют выполнение профилактического облучения на область головного мозга у больных с полной ремиссией. Однако их оппоненты считают это нецелесообразным в связи с более низким процентом возникновения данного вида метастазов по сравнению с мелкоклеточным раком легкого [8].

В японском исследовании проанализирована эффективность разных методов лечения у 33 пациентов с карциноидами гортани. Авторы отмечают, что при карциноидах ЛТ неэффективна, а при хирургическом пособии минимальный отступ в пределах здоровых тканей ассоциируется с высоким риском локального рецидива. Для лечения данного вида опухолей рекомендуется оптимальный хирургический отступ (частичная ларингэктомия) и селективная шейная лимфодиссекция даже при ранних стадиях болезни [9]. Встречаются единичные публикации об эффективном использовании пролонгированного октреотида и ХТ капецитабином с оксалиплатином (XELOX) у больных с карциноидами гортани [7].

Большая часть публикаций посвящена мелкоклеточным НЭО гортани, в них на примере небольших групп больных обсуждаются наиболее оптимальные варианты лечения этих редких опухолей. Авторы сходятся во мнении, что самыми эффективными для данных НЭО являются ЛТ и ХТ. Хирургическое лечение предпочтительно использовать при остаточных опухолях и рецидивах на месте первичной локализации и шее. Наиболее часто применяемыми препаратами служат цисплатин, эпозид, циклофосфан, доксорубин, винкристин, метотрексат и ломустин [8, 10, 11, 17].

Мелкоклеточные НЭО гортани могут сопровождаться паранеопластическими синдромами, схожими с синдромами при мелкоклеточном раке легкого. Имеются описания случаев развития АКТГ-эктопированного синдрома, несвойственной секреции антидиуретического гормона (синдром Шварца–Бартера), синдром миастении Итона–Ламберта или эктопическая продукция гормонов [8].

На основании имеющихся в настоящее время результатов лечения НЭО гортани предлагается следующий алгоритм:

– **типичные карциноиды** – «консервативное» хирургическое лечение, включая трансоральную лазерную хирургию; при наличии клинических и морфологически подтвержденных метастазов на шее – билатеральная селективная шейная лимфодиссекция (уровень II, III);

– **атипичные карциноиды** – радикальное хирургическое лечение и послеоперационная ЛТ при наличии метастазов в лимфатические узлы шеи;

– **мелкоклеточные НЭО гортани** – химиолучевая терапия по аналогии с мелкоклеточным раком легкого [8, 12];

— **крупноклеточные опухоли** — в настоящее время не существует стандартной терапии для этого типа опухолей, так как данный гистологический вариант опухолей гортани стали выделять недавно. Обсуждаются различные виды лечения по аналогии с подобными крупноклеточными опухолями легких. Учитывая агрессивный характер течения, наиболее перспективными считаются новые препараты для системной терапии [13].

Нейроэндокринные опухоли носоглотки и синусов

НЭО НГС являются редкими опухолями, клиническое поведение которых мало исследовано. Опухоли НГС имеют 4 основных гистологических варианта: эстезионеробластома (ЭНБ), недифференцированная карцинома носоглотки, нейроэндокринная карцинома и мелкоклеточная недифференцированная карцинома [14].

В последнее 10-летие появились публикации, посвященные ретроспективной оценке эффективности лечения НЭО НГС в различных зарубежных клиниках с целью выработки алгоритма лечения. В работе А. Likhacheva et al. [2, 15] представлен опыт лечения 20 пациентов, получавших терапию в онкологическом центре М.Д. Anderson в период с 1992 по 2008 г. Больные распределялись следующим образом: 7 пациентов имели умеренно-дифференцированные НЭО (атипичный карциноид), 13 пациентов — низкодифференцированные НЭО (мелко- и немелкоклеточные). В основном подход в лечении зависел от степени дифференцировки опухоли.

При умеренно-дифференцированных опухолях все больные (за исключением одного) были оперированы и получили ЛТ. Выживаемость без прогрессирования у пациентов, подвергшихся комбинированному лечению, составила 63 мес, а у больного без оперативного лечения — 11 мес.

При низкодифференцированных опухолях НГС больше половины пациентов получили хирургическое лечение и все пациенты также получали ЛТ. Выживаемость без прогрессирования у оперированных больных составила 16 мес, без операции — 7,6 мес.

Таким образом, авторы сделали вывод, что в их исследовании локальный контроль не зависел от морфологической дифференцировки. Дифференцировка опухоли имела прогностическое значение в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, а ее значение в терапевтическом эффекте было минимально. Эти выводы контрастируют с данными по лечению умеренно-дифференцированных НЭО гортани, когда степень дифференцировки опухоли коррелирует с выбором метода лечения [16].

В другом исследовании, выполненном в этом центре, анализ терапевтических возможностей проведен для 2 больших групп больных: с ЭНБ и не с ЭНБ, куда вошли синоназальные недифференцированные карциномы, нейроэндокринные карциномы и мелкоклеточные карциномы [14]. Было показано, что у пациентов с ЭНБ удается достичь хорошего локального и отдаленного контроля заболевания при использовании только локального лечения: операция + послеоперационная ЛТ. Для другой группы пациентов с успехом использовалась системная терапия в сочетании с ЛТ в зависимости от морфологического варианта и ответа на ХТ и ЛТ. Полученная в исследовании выживаемость больных представлена в таблице.

Также было убедительно показано, что ЭНБ имеет лучший прогноз, чем другие НЭО носоглотки. Хороший результат достигается комбинацией хирургического лечения (краниофасциальная резекция) и ЛТ. До настоящего времени не ясна роль ХТ при локорегионарном распространении и резектабельном процессе. У пациентов с неоперабельными опухолями может быть использована ЛТ и ХТ (цисплатин, этопозид, винкристин, доксорубицин, циклофосфан, ифосфамид).

Для недифференцированных и мелкоклеточных опухолей НГС рекомендуется мультидисциплинарный подход с использованием ЛТ и ХТ.

М. Fitzek et al. [16, 18] представили результаты лечения 19 пациентов с ольфакторной нейробластомой и нейроэндокринной карциномой. В проспективном исследовании пациенты получали 2 курса ХТ по схеме этопозид + цисплатин, затем уплотненную (dose-

Выживаемость и число рецидивов/метастазирования больных с карциномами НГС с нейроэндокринной дифференцировкой

Морфологический вариант опухоли	В течение 5-летнего периода (%)			
	Общая выживаемость	Локальный контроль	Выживаемость без рецидива	Отдаленное метастазирование
ЭНБ	93,1	96,2	8,7	0
Нейроэндокринная карцинома	64,2	72,6	12,9	12,3
Недифференцированная карцинома	62,5	78,6	15,6	25,4
Мелкоклеточная карцинома	28,6	66,7	44,4	75,0

dense) протонно-фотонную ЛТ в суммарной очаговой дозе 69,2 Гр при разовой очаговой дозе 1,6–1,8 Гр 2 раза в день в boost-режиме. Далее у пациентов, которые имели эффект, проводилось еще 2 курса ХТ. Пятилетняя выживаемость составила 74 %, 5-летний локальный контроль – 88 %. Этот метод оказался достаточно эффективным. Авторы предлагают использовать радикальную резекцию только у пациентов, не ответивших на лечение.

Лечение пациентов с низкодифференцированными и мелкоклеточными (недифференцированными) НЭО НГС представляет значительные трудности. Это связано с плохим прогнозом, высоким процентом локальных рецидивов и отдаленного метастазирования. Опухоли обычно метастазируют в легкие, печень, кости, лимфатические узлы и головной мозг. Хирургический вариант лечения для этого вида опухолей не подходит. Основными методами лечения является ХТ и ЛТ. Медиана выживаемости таких пациентов составляет 14,5 мес [17, 19, 20].

Как и НЭО других локализаций, НЭО НГС могут обладать эндокринной активностью и вырабатывать различные гормоны. Паранеопластические синдромы при НЭО области головы и шеи встречаются редко, поэтому имеется очень небольшое число публикаций на эту тему. Описывается гиперэкспрессия антидиуретического гормона, кортикотропина, кальцитонина, серотонина и паратгормона; встречаются случаи одновременной секреции нескольких гормонов. Для мелкоклеточных НЭО НГС зафиксированы случаи эктопической секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ) и -меланоцит-стимулирующего гормона (интермедин, (-МСГ)), кортизола, кальцитонина.

В нашей клинической практике мы так же редко встречаемся с НЭО в области головы и шеи, поэтому не все врачи осведомлены о возможности такой локализации НЭО, и пациенты проходят обследование без учета данной патологии. У нас имеются 2 случая метастатических НЭО с поражением печени, легких и костей без выявленного первичного очага, когда уже в процессе длительного лечения и дополнительных обследований первичные очаги в области ротоглотки и полости носа были выявлены случайно, исходя из жалоб больных на поперхивание и затруднение носового дыхания.

В настоящее время у нас наблюдается 5 пациентов с различными локализациями НЭО в области головы

и шеи. Двоим из них были выполнены операции, еще двоим проведено химиолучевое лечение. Все пациенты получили различные виды системной терапии: ХТ с использованием препаратов платины, этопозида, таксанов и фторпроизводных, биотерапию аналогами соматостатина и α -интерферонами. Интересным представляется опыт применения аналогов соматостатина у больных с повышением уровня биохимических маркеров крови, в частности хромогранина А (субклинический карциноидный синдром). Терапия аналогами соматостатина в дозе 20–30 мг каждые 28 дней в рамках комплексного либо комбинированного лечения может привести к длительной стабилизации первичного очага и отдаленного метастатического поражения, также ее можно назвать терапией спасения для больных, у которых резервы других видов лечения исчерпаны и/или имеются проявления тяжелой токсичности. Данный вид лечения для НЭО области головы и шеи является довольно новым и является перспективным в плане дальнейших исследований.

Исходя из собственного опыта ведения больных с НЭО различных локализаций, считаем необходимым включать в алгоритм обследования больных с метастатическими НЭО из неизвестного первичного очага, а также для пациентов с карциноидным синдромом без видимой опухолевой патологии фиброларингоскопию и компьютерную томографию лицевого скелета.

Для определения тактики лечения НЭО области головы и шеи обязательным должно быть иммуногистохимическое исследование опухоли с определением степени дифференцировки и наличия экспрессии нейроэндокринных маркеров. Также у всех больных с верифицированными НЭО головы и шеи необходимо проводить исследование таких биохимических маркеров крови, как хромогранин А и серотонин, а при наличии определенной клинической симптоматики и других биологически активных веществ (кальцитонина, адренкортикотропного гормона, паратгормона и др.), учитывая возможность использования аналогов соматостатина для НЭО.

Несмотря на редкую встречаемость НЭО области головы и шеи существует острая необходимость исследований новых эффективных противоопухолевых средств и схем для лечения данной патологии, что должно радикально повлиять на качество жизни и выживаемость больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker J., Glisson B., Garden A. et al. Management of Nonsinonasal Neuroendocrine Carcinomas of the Head and Neck. Presented at the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (abstract 2058), Chicago, Illinois, May 31–June 3, 2003.
2. Likhacheva A., Rosenthal D., Hanna E. et al. Sinonasal Neuroendocrine Carcinoma: Impact of Differentiation Status on Response and Outcome. *Head & Neck Oncology* 2011;3:32.
3. Mills S. Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol* 2002;15:264–78.
4. Ferlito A., Devaney K., Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: advances in identification, understanding and management. *Oral Oncology* 2006;42:770–88.
5. Ferlito A., Silver C., Bradford C., Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview. *Head & Neck* 2009 Dec;31(12):1634–6. DOI 10.1002/hed
6. Monroe A., Morris C., Lee E. et al. Small Cell Carcinoma of the head and neck: the university of Florida experience. *Hong Kong College of radiologists* 2005;8:83–6.
7. Procopio G., Ricotta R., Fusi A. et al. Neuroendocrine tumors of the larynx: a clinical report and literature review. *Tumori* 2006;92:72–5.
8. Singh H., Chauhan A. Primary Small Cell Carcinoma of the Larynx: Report of a rare tumor. www.hindawi.com/crim/oncmed/aip/978676.pdf
9. Ebihara Y., Watanabe K., Fujishiro Y. et al. Carcinoid tumors of the larynx: clinical analysis of 33 cases in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007 Dec;559:145–50.
10. Ferlito A., Lewis J., Rinaldo J.S.Jr. The evolving management of laryngeal neuroendocrine carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(9):1247–8.
11. Ferlito A., Shaha A., Rinaldo A. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: diagnosis, treatment and prognosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002;64(2):108–13.
12. Patel K., Chandana S., Wiese D., Olsen B., Conley B. Unusual presentation of large-cell poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the epiglottis. *J Clin Oncol* 2010;28:e461–3.
13. Chung E., Baek S., Kwon S., Woo J., Jung K. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008;1:217–20.
14. Rosenthal D., Barker J., El-Naggar A. et al. Sinonasal carcinoma with neuroendocrine differentiation: patterns of failure according to histologic phenotype. *Forty-Fifth Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, Salt Lake City, UT, October 19–23, 2003.
15. Rischin D., Coleman A. Sinonasal malignancies of neuroendocrine origin. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:1297–316.
16. Fitzek M., Thornton A., Várvares M., Ancukiewicz M., McIntyre J. et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* 2002;94:2623–34.
17. Wenig B. Undifferentiated malignant neoplasms of the sinonasal tract. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:699–712.
18. Tzu-Chieh Lin, Ming-Hsui Tsai. Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Nasal Cavity. *Mid Taiwan J Medicine* 2009;14:41–5.
19. Babin E., Rouleau V., Védrine P. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 2006;120:289–97.
20. Kameya T., Shimosato A., Abe K., Ebihara S., Ono I. Neuroendocrine carcinoma of the paranasal sinuses: a morphological and endocrinologic study. *Cancer* 1980;45:330–9.