

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(46\).2020.12](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(46).2020.12)**В. А. Каширин, А. Н. Щербина, Н. В. Рудик***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина***V. A. Kashirin, A. N. Shcherbina, N. V. Rudik***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

НЕЙРОБЛАСТОМА ПОЛОСТИ НОСА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Nasal neuroblastoma: review and case report

Резюме

Синоназальная нейробластома – редкая злокачественная опухоль с широкой вариабельностью клинических проявлений, что может вызывать затруднения в диагностике и препятствовать прогрессу в понимании клинического течения и улучшении результатов лечения. Основные жалобы больных – заложенность носа, ринорея, рецидивирующие носовые кровотечения, гипо- или anosmia. Вариантами лечения являются хирургические вмешательства с предварительной или адъювантной лучевой и химиотерапией.

Представлен клинический случай и краткий обзор литературы о диагностике этих новообразований, их клинической, гистологической классификации и лечении.

Ключевые слова: нейробластома, полость носа, диагностика, классификация, лечение.

Abstract

Sinonasal neuroblastoma is a rare malignant tumor with a wide variability of clinical manifestations, which may cause diagnostic difficulty and have hindered the progress in understanding the clinical course and improving outcomes of treatment. Patients often present with nasal obstruction, rhinorrhea, recurrent epistaxis, hyposmia, or anosmia. Treatment options consist of surgical resection and before or followed radiation and chemotherapy.

We present a case report and short literature review about diagnostic, clinical and histological classification and treatment of this tumor.

Keywords: neuroblastoma, nasal cavity, diagnostic, classification, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли слизистой оболочки носа составляют 0,5% всех злокачественных новообразований человека [1]. Причем, частота развивающихся в нейроэпителиальной зоне злокачественных опухолей, среди всех новообразований полости носа и околоносовых пазух составляет до 15,8%, среди которых доля нейробластом составляет 3% [2, 3]. Вместе с тем, нейробластомы, входящие в редкую группу злокачественных опухолей нейроэктодермальной природы, могут возникать и в органах или тканях, которые обычно не содержат нейроэндокринных клеток и не обязательно подразумевают эмбриологическое

происхождение из нейроэктодермы, но, скорее, отражают общий фенотип, характеризующийся экспрессией множества генов, кодирующих как эндокринные, так и нейрональные функции [4]. Однако, для нейробластом, развивающихся в слизистой оболочке полости носа, существует и особо подчеркивается дополнительная клиническая характеристика – ольфакторная нейробластома, вероятными местами возникновения, которой являются нейроэпителиальные клетки обонятельной мембраны, эктопический обонятельный эпителий в слизистой оболочке полости носа, сошничково-носовой орган Якобсона, gangl. Sphenopalatinum, клетки поглощения и декарбоксилирования предшественника амина [5–7].

С момента первого описания L. Berger, R. Luc (1924), подчеркивающего редкость опухоли, в англоязычной литературе к 1997 году было отмечено 945 зарегистрированных случаев интраназальной нейробластомы, а в РОНЦ им. Н. Н. Блохина, в период с 1965 по 2014 годы, лечились и наблюдались 78 больных с носовой нейробластомой [2, 8].

В классификации ВОЗ (2005) карциноидная

опухоль, атипичная карциноидная опухоль и мелкоклеточный рак нейроэндокринного типа классифицированы как три основных подтипа синоназальных опухолей, однако, в последние годы появились рекомендации о включении крупноклеточной и комбинированной нейроэндокринной карциномы, в качестве отдельных объектов в этот раздел классификации опухолей головы и шеи (табл. 1) [9–14].

Таблица 1

Классификация нейроэндокринных карцином по степени дифференциации

Класс (Grade)	Характеристика
1	Хорошо дифференцированная нейроэндокринная карциноидная опухоль (NET – Neuroendocrine Tumors)
2	Атипичная умеренно дифференцированная нейроэндокринная карциноидная опухоль (NET – Neuroendocrine Tumors)
3 – крупноклеточный тип	Атипичная, умеренно дифференцированная нейроэндокринная карцинома (LCNEC – Large Cell Neuroendocrine Carcinoma)
3 – мелкоклеточный тип	Слабо дифференцированная нейроэндокринная карцинома (SCNEC – Small Cell Neuroendocrine Carcinoma)
3 – комбинированный тип	Мелкоклеточный рак, нейроэндокринный тип, комбинированный с немелкоклеточным раком (плоскоклеточный рак, аденокарцинома)

В зависимости от локализации и гистологической характеристики нейроэндокринные новообразования весьма неоднородны. Так, хорошо дифференцированные нейроэндокринные опухоли (WD-NET – well-differentiated neuroendocrine tumors, в таблице соответствуют 1 и 2 степени дифференциации) относительно индолентны, могут развиваться в течение многих лет или даже десятилетий, редко метастазируют и содержат очень похожие на неопухолевые нейроэндокринные клетки. Напротив, слабо дифференцированные нейроэндокринные опухоли (PD-NEC – Poorly-differentiated neuroendocrine carcinomas, в таблице соответствуют 3 степени дифференциации) характеризуются агрессивным ростом и склонностью к метастазированию [17–19].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Возникая преимущественно в верхних отделах полости носа (верхний носовой ход; верхняя носовая раковина, решетчатая пластинка (lamina cribrosa) и верхние этмоидальные клетки), интраназальные нейробластомы встречаются в любом возрасте (2–94 года), но с бимодальным распределением во 2-м и 6-м десятилетиях жизни и без гендерных различий. На первых этапах своего развития новообразования практически ни чем себя не проявляют, но, со временем, больные начинают отмечать одностороннюю заложенность носа (в 70% случаев) и значительно реже anosмию (5% случаев) и ринорею. Однако,

по мере роста, опухоль может распространяться в прилежащие околоносовые пазухи (клетки решетчатого лабиринта, основную и верхнечелюстную пазухи), носовую часть глотки, крыло-небную ямку, орбиту, а через ситовидную пластинку решетчатой кости в переднюю черепную ямку, проявляя себя рецидивирующими носовыми кровотечениями (в 50% случаев), неврологическими и/или офтальмологическими симптомами (головная и/или лицевая боль, «заложенность» уха, слезотечение, диплопия, экзофтальм, птоз, офтальмоплегия, амвроз). При этом, риноскопическая картина характеризуется наличием красно-коричневого, полиповидного образования, расположенного вначале высоко в полости носа, но, со временем, выполняющего всю соответствующую его полость [20–23].

В оценке распространенности новообразования ключевую роль играют как компьютерная томография (КТ), так и магнитно-резонансная томография (МРТ). Причем, если КТ более информативна при оценке состояния костных структур (fovea ethmoidalis, lamina papyracea), то МРТ намного более точна в оценке орбитальной и/или внутричерепной инвазии, что имеет определяющее значение при классификации синоназальных опухолей (рис. 1) [20, 24–28].

За годы изучения нейрогенных опухолей были созданы многочисленные классификации, в основу которых были положены различные принципы верификации этих новообразований [29–31]. Однако для ольфакторных нейробластом, первая клиничес-

кая классификация, рассматривающая распространенность новообразования и как прогностический фактор, была создана лишь в 1967 году и с теми или иными модификациями, применяется до настоящего времени (табл. 2) [32–35].

Как и многие другие, эта классификация имеет достаточно спорных моментов, но адаптация ее к системе TNM способствовала разработке международной классификации опухолей носа (табл. 3, 4) [36–38].

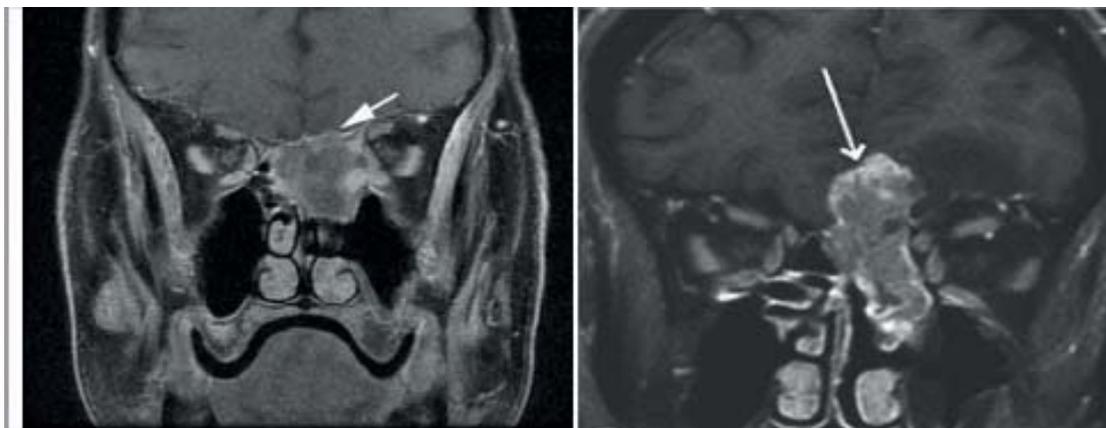


Рис. 1. Новообразования выполняют верхнюю часть полости носа с распространением через ситовидную пластинку (cribriform plate, lamina cribrosa) в переднюю черепную ямку

Таблица 2

Стадийная классификация ольфакторных нейробластом (S. Kadish et al., 1967)

Стадия А	Стадия В	Стадия С	Стадия D
Опухоль ограничена полостью носа	Опухоль распространяется на околоносовые пазухи	Опухоль распространяется за пределы полости носа и околоносовых пазух	Опухоль с регионарными или отдаленными метастазами

Таблица 3

Классификация синоназальный нейробластом по системе TNM

T1	Опухоль, полости носа и/или околоносовые пазухи (исключая основную и верхние этмоидальные клетки)
T2	Опухоль, полости носа и/или околоносовые пазухи с распространением и эрозией ситовидной пластинки
T3	Опухоль, распространяющаяся на орбиту или в переднюю черепную ямку
T4	Вовлечение в опухолевый процесс головного мозга
N0	Нет регионарных метастазов
N1	Любые метастатические шейные лимфатические узлы
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица 4

Международная классификации опухолей носа

Стадия	Опухоль	Метастазы	
		Регионарные	Отдаленные
I	Не выходит за пределы одной стенки полости носа	–	–
IIa	Захватывает другую стенку носовой полости	–	–
IIb	Не выходит за пределы одной или распространяется на другую стенку носовой полости	Одиночный на стороне поражения	–
IIIa	Переходит на вторую половину носовой полости или за пределы костных структур и распространяется на соседние анатомические зоны	–	–
IIIb		Множественные одно- или двусторонние	–
IVa	Распространяется в носоглотку, полость черепа или мягкие ткани лица	–	–
IVb	Любая степень распространенности	±	+

ГИСТОПАТОЛОГИЯ СИНОАЗАЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Диагностика нейроэндокринных новообразований основывается на гистопатологии опухоли и на оценке характера пролиферации. Однако, первое может быть проблематичным из-за отсутствия четко определенных гистологических критериев, а определение фракции митозов (> 20 митозов/10 полей или Ki-67 $> 20\%$),

может быть недостаточным, чтобы отличить WD-NET от PD-NEC. Вместе с тем, гистопатологическая дифференциация не только способствует установлению правильного диагноза, но является и ключевым элементом для принятия правильной лечебной тактики (табл. 5, 6) (рис. 2) [39–43].

Следует отметить, что биопсия проводится на завершающем этапе обследований, а из-за потенциально значительного кровотечения должна использоваться с осторожностью.

Таблица 5

Гистопатологическая классификация ольфакторных нейробластом

Микроскопические особенности	Степень			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Строение	Дольчатое		± Дольчатое	
Плеоморфизм	Отсутствует или незначительный	Присутствует	Достаточно выраженный	Явно выраженный
Нейрофибрилярный матрикс	Достаточно выражен	Присутствует	Может присутствовать	Присутствует
Розетки	Псевдорозетки Homer Wright		Розетки Flexner-Wintersteiner	
Митозы	Отсутствуют	Присутствуют	Достаточно выражены	Явно выражены
Некроз	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует	Явно выраженный
Железы	Могут присутствовать			
Кальцификация	Переменная		Отсутствует	

Таблица 6

Отдельные иммуногистохимические результаты для круглоклеточных синоазальных опухолей

Опухоль	CK	S-100	LCA	NSE	Chromogranin	Synaptophysin	Destium	CD99	EBV*
SNUC	+	R+		+/-	-/+	-/+		R+	
ONB	-/+	+/-†		+	-/+	+/-			
SCNC	+‡	R+		+/-	-/+	-/+		R+	
NPC	+	R+		-/+					
TWS/PNET	R+	-/+		-/+		-/+		+§	
MM	R+	+		-/+		R+		-/+	
ML			+						+
RMS	R+	R+		-/+			+	-/+	

Примечание: CK – цитокератин; LCA – общий антиген лейкоцитов; NSE – нейрон-специфическая енолаза; EBV – вирус Эпштейна-Барра;

SNUC – синоазальная недифференцированная карцинома; ONB – ольфакторная нейробластома; SCNC – мелкоклеточная нейроэндокринная (недифференцированная) карцинома; NPC – носоглоточная карцинома; EWS/PNET – саркома Юинга/слабо дифференцированная нейроэктодермальная опухоль; MM – злокачественная меланома; ML – злокачественная лимфома; RMS – рабдомиосаркома;

«+» – положительный; «+/-» – часто положительный; «-/+» – иногда положительный; «R+» – редко положительный;

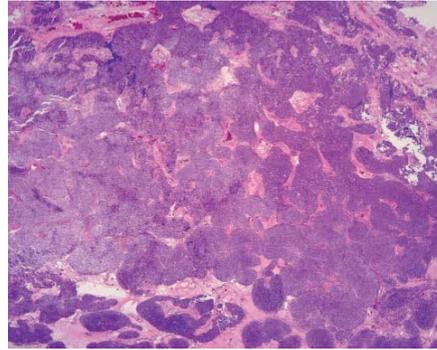
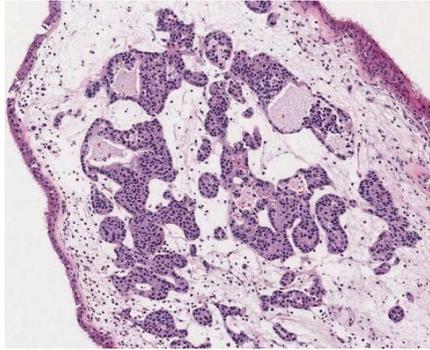
* – Гибридизация *in situ* для РНК, кодируемой EBV (вирус Эпштейна – Барр) повышает чувствительность по сравнению с иммуногистохимическим обнаружением латентного мембранного белка;

† – Иммунореактивный в периферических сентинетальных клетках;

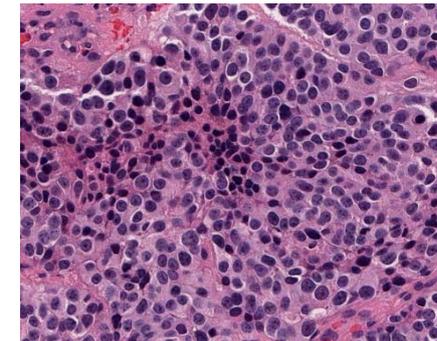
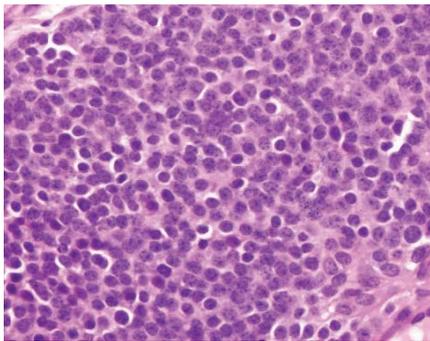
‡ – Часто демонстрирует перинуклеарную точечную иммунореактивность по Гольджи;

§ – Мембранозное окрашивание является наиболее специфичным;

|| – Иммунореактивный при экстранодальных НК/Т-клеточных лимфомах носового типа

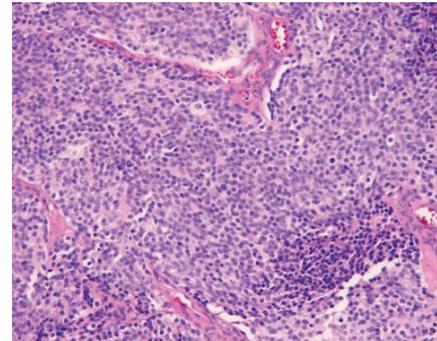
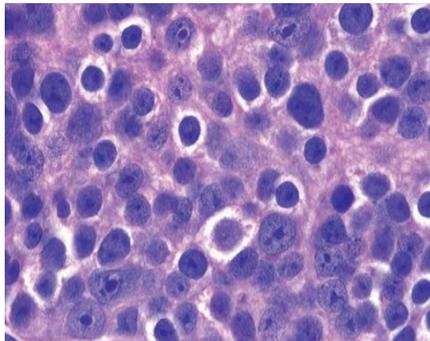


Tumor in situ – при інтактному респіраторному епітелії в отечної васкуляризованій стромі островки «примітивних» опухолевих кліток



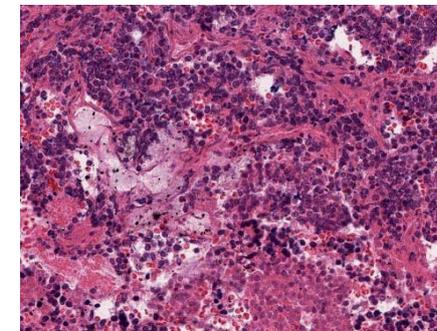
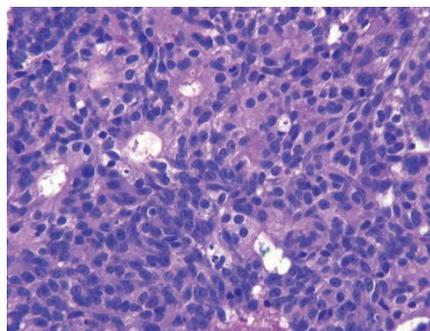
Grade I – слой розположених в синцитії опухолевих кліток з ніжним ядерним хроматином і очень високим ядерно/цитоплазматическим отношением

Grade II – анізоцитоз і анізонуклеоз, пікноз. Тем не менше, все еще существует хорошая архитектура



Grade III – маленькіе, кругліе, синіе клітки, немного больше зрелых лимфоцитов, высокое ядерно/цитоплазматическое отношение, плеоморфизм с легко определяемыми крупными ядрышками, розетки Flexner-Wintersteiner

Grade III – васкуляризованная строма, гнезда опухоли расположены в небольших псевдорозетках со слабым эозинофильным фибриллярным материалом в центре



Grade III – множество «подобных воздуховодам» пространств с неклицированными столбчатыми клетками, расположенными вокруг центрального просвета – розетки Flexner-Wintersteiner

Grade IV – некроз опухоли (нижняя часть поля) и отсутствие роста органоидов

Рис. 2. Ольфакторная нейробластома – гистопатологическая градация [20]

ЛЕЧЕНИЕ, ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ПРОГНОЗ

Проблема лечения синоназальных нейробластом обусловлена их редкостью, локализацией с вовлечением в процесс пограничных

структур и различиями в биологической активности. Вместе с тем, достаточный опыт клинических наблюдений позволил сформулировать рекомендации для выбора тактики планируемого конкретного большого лечения (табл. 7) [46–50].

Таблица 7

**Рекомендации к выбору методов специального лечения
с учетом стадийной классификации ольфакторных нейробластом**

Стадия	Операция	Лучевая терапия (ЛТ)	Химиотерапия (ХТ)
A	При гарантии радикального удаления новообразования	При отсутствии уверенности в радикальном удалении новообразования – адьювантная ЛТ	
B	Операция, с последующей адьювантной ЛТ, является методом выбора		
		Неoadьювантная ЛТ и/или ХТ использоваться в неоперабельных случаях	
C	Неoadьювантная ХТ и ЛТ → Операция → Адьювантная ХТ		
D	Операция, системная ХТ и паллиативная ЛТ на локальные и метастатические очаги		
В клинической практике до 50–75% опухолей диагностируются в стадии C			

В настоящее время исключительно хирургический метод при ольфакторных нейробластомах применяется крайне редко и только в тех случаях, когда есть четкое убеждение, подтвержденное данными КТ и МРТ исследований, о не вовлечении в опухолевый процесс ситовидной пластинки и/или верхних этмоидальных клеток. Причем, в подавляющем большинстве случаев, используется кранио-лицевой доступ (исключение – опухоли категории T1), позволяющий проводить резекцию опухоли по блокам, с лучшей оценкой внутричерепного распространения новообразования и снижением риска травматизации головного мозга и зрительных нервов [51–55]. Вместе с тем, из-за локального инфильтративного характера роста нейробластом, всегда существуют сомнения в чистоте хирургической границы резекции, что обосновывает, в дополнение к хирургическому вмешательству, проведение и адьювантной лучевой терапии [56–58].

Точная роль адьювантной химиотерапии в протоколах лечения больных с синоназальными нейробластомами до сих пор дискуссионна, но при распространенных опухолях неoadьювантная химиотерапия (возможно сочетание с неoadьювантной лучевой терапией) уменьшает размер опухоли и симптомы компрессии, что способствует, в дальнейшем, полному удалению новообразования. Основными препаратами при химиотерапии нейробластом являются цисплатин, этопозид, адриамицин, винкристин и циклофосфамид. Однако, в настоящее время предпочтительным режимом химиотерапии является цисплатин (33–75 мг/м² в 1-й день) и этопозид (100 мг/м² в 1, 2 и 3 дни), с индивидуальным назначением количества циклов [59–65].

Данные литературы, о показателях 5-летней безрецидивной выживаемости больных, весьма переменчивы. Так, по данным P. Dulguerov et al. (1992) безрецидивный статус при проведении комбинированного лечения был достигнут у 92% пациентов, по сравнению с 14% только при хирургических вмешательствах и 40% для одного облучения [66]. По данным T. J. Ow et al. (2014) – обследовано и пролечено 70 больных, из которых у 77% диагностированы нейробластомы категории T3 и T4, а у 38% опухоль идентифицировали в стадии C или D. У пациентов, которые прошли только хирургическое лечение, медиана выживаемости составила 7,3 года, у пациентов, которые прошли комбинированное лечение (операция + адьювантная лучевая терапия) – 18,2 месяцев. Среднее время до рецидива заболевания составило 6,9 года. Общая пятилетняя безрецидивная выживаемость – 52% [67]. По данным N. Konuthula et al. (2017) пятилетняя выживаемость при нейробластомах стадии A составила 80,0%, стадии B – 87,7%, стадии C – 77,0%, стадии D – 49,5% [68].

Вместе с тем, метаанализ публикаций (1990–2000) с учетом клинической и гистопатологической характеристики новообразования и методов проведенного лечения, показал, что выживаемость при нейробластомах I–II класса (I–II grades – гистопатологическая градация V. J. Huams, 1988), составила 56% (SD 20) по сравнению с 25% (SD 20) в III–IV классах (отношение шансов 6/2). Причем, выживаемость при комбинированном лечении составила 65%, при лучевой и химиотерапии – 51%, только при хирургических вмешательствах – 48%, при комплексном лечении (операция + лучевая терапия и химиотерапия) – 47% и 37%, только для луче-

вой терапії [63, 66, 69–71].

Таким образом, в прогнозировании исходов лечения синоназальных нейробластом большинство авторов выделяют три фактора – стадийность новообразования, вид проведенного лечения и гистологию опухоли, из которых последняя является основным предиктором.

СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная С., 1958 года рождения, поступила в ЛОР-клинику с жалобами на практически полное отсутствие носового дыхания.

При передней риноскопии левая половина носа obturирована новообразованием с гладкой поверхностью, не отличающимся окраской от окружающих тканей и смещающим перегородку носа вправо. Средние отделы полости носа не просматриваются. При зондировании новообразование плотное, легко кровоточит. При задней риноскопии – левая хоана выполнена новообра-

зованием, выступающим в носовую часть глотки. Патологического отделяемого в носовых ходах нет, регионарные лимфатические узлы не увеличены.

На серии КТ-сканов в проекции полости носа, преимущественно в левой ее половине, определяется объемное образование условными размерами 70 × 34 × 44 мм, в структуре которого, вследствие деструкции, не определяются носовые раковины. Данное образование распространяется в правую половину полости носа, ремодулируя перегородку и правые носовые раковины. Опухоль распространяется на левую хоану и в полость левой гайморовой пазухи, ремодулируя и частично фрагментируя медиальную ее стенку. Образование распространяется вверх, в сторону решетчатого лабиринта, с деструкцией нижней стенки лабиринта и ремодуляцией межчелюстных перегородок. Горизонтальный уровень жидкости в правой гайморовой пазухе (рис. 3).



Рис. 3. Больная С. КТ признаки объемного процесса полости носа с распространением в околоносовые пазухи

20.03.2019 выполнено частичное удаление новообразования из полости носа (материал для биопсии), что и с первых этапов операции сопровождалось интенсивным кровотечением (остановлено тампонадой).

Данные гистологического исследования операционного материала (окраска гематоксилин-эозином) – в представленном материале фрагменты слизистой оболочки, покрытые эпителием респираторного типа. В подлежащей строме – опухоль из солидных клеток с тонким ободком цитоплазмы, гиперхромными ядрами содержащие грубодисперсный хроматин. Группы клеток разделены выраженным фиброваскулярным матриксом. Выражена митотическая активность (больше 10 на 10 полей зрения при большом увеличении). Некроз клеток отсутствует. Опухолевые комплексы на отдельных участках формируют розетки (Homer-Wrightrosettes). В ткани вокруг опухоли умеренная лимфоцито-

тиоплазмочитарная инфильтрация. Строение опухоли наиболее соответствует ольфакторной нейробластоме.

Заключение (Б № 8544–47 ВГ-48-52 от 27.03.2019) – эстезионейробластома, Grade II.

Для подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики с другими мелкоклеточными опухолями проведено иммуногистохимическое исследование в медицинском центре «ЮЛИС» (г. Запорожье). Была назначена иммуногистохимическая панель: P63 (Diagnostic Bio Systems, клон DBR 16.1), Cytokeratin (DAKO, клон AE1/AE3), Cytokeratin 5/6 (DAKO, клон D5/16B4), S100 (DAKO – поликлональный), CD45/LCA (Diagnostic Bio Systems, клон LK2H10), Synaptophysin (DAKO, клон DAK-SYNAP), Chromogranin A (Diagnostic Bio Systems, клон LK2H10), CD56 (DAKO, клон 123C3) (рис. 4).

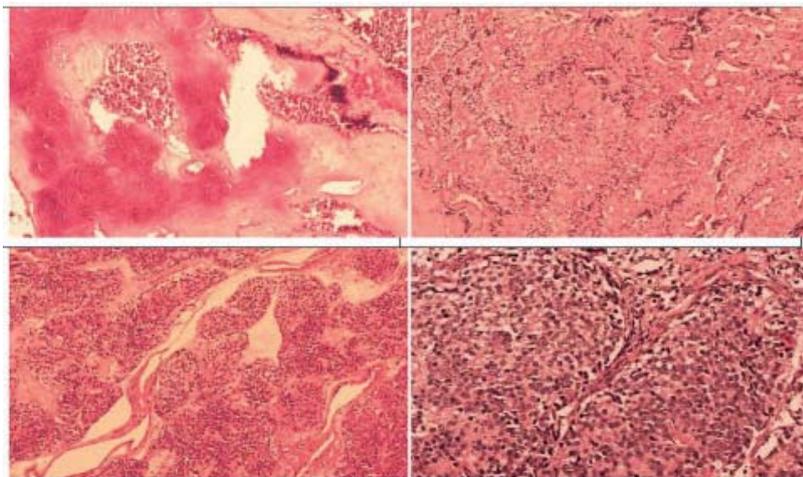


Рис. 4. Клетки новообразования негативны на панцитокератин, CD45/LCA, cytokeratin 5/6 и P63, что исключает карциному или лимфому. Клетки опухоли позитивны на CD56, Synaptophysin Chromogranin A. Обозначенный фенотип подтверждает диагноз ольфакторной нейробластомы (эстезионейробластомы (WHO Grade II, ICD-09522/3)

Больная консультирована в институте отоларингологии им. проф. О. С. Коломийченка НАМН Украины. Диагноз подтвержден. Рекомендовано проведение химиолучевой терапии с последующим решением вопроса о возможности выполнения хирургического лечения.

Неoadъювантная химиотерапия, состоящая из эпопозида и цисплатина, является потенциально эффективным терапевтическим вариантом в лечении местно-распространенной эстетической нейробластомы до хирургической резекции. Вместе с тем, по мере возрастания стадийности синоназальных нейробластом местные рецидивы синоназальных нейробластом отме-

чаются у 20–40%, а регионарные и отдаленные метастазы у 25–50% пациентов [6–15].

К сожалению, проведенная в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере химиолучевая терапия эффекта не имела, что и послужило основанием для выполнения больной, с эндоназальным доступом, хирургического удаления новообразования (рис. 5).

Контрольные осмотры больной (январь, март 2020) данных, за рецидив новообразования не выявили. Находится под динамическим наблюдением в ЛОР-клинике Запорожской областной клинической больницы.

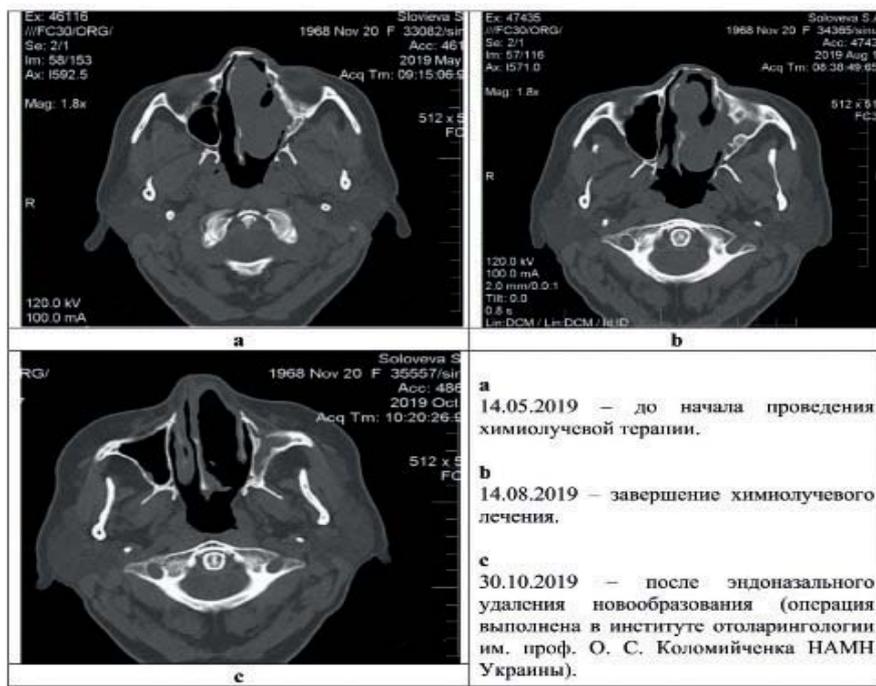


Рис. 5. КТ-сканы на этапах наблюдения за больной С

ЛІТЕРАТУРА

1. Gavrilyuk DV, Dykhno Yu.A., Khlebnikova FB Rare localization of melanoma. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2013; 5: 82–83.
2. Tabolinovskaya TD, Mudunov AM, Alieva SB, Orel NF et al. Esthesioneuroblastoma: clinical course, long-term results of treatment. *Opukholi golovy i shei*. 2016; 6 (1): 13–27. DOI: 10.17 650/2222-1468-2016-6-1-13-27.
3. Chadha S, Pannu KK. Esthesioneuroblastoma: A Case Report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 63 (1): 44–46. DOI: 10.1007/s12070-011-0186-x.
4. Shah K, Perez-Ordóñez B. Neuroendocrine Neoplasms of the Sinonasal Tract: Neuroendocrine Carcinomas and Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol*. 2016; 10 (1): 85–94. DOI: 10.1007/s12105-016-0696-7.
5. Hwang S-K, Paek S-H, Kim DG et al. Olfactory Neuroblastomas: Survival Rate and Prognostic Factor. *J Neuro-Oncology*. 2002; 59 (3): 217–226. DOI: 10.1023/a:1019937503469.
6. Sampath P, Park MC, Huang D et al. Esthesioneuroblastoma (Olfactory Neuroblastoma) with Hemorrhage: An Unusual Presentation. *Skull Base*. 2006; 16 (3): 169–173. DOI: 10.1055/s-2006-939677.
7. Suhodolo IV., Gereng EA. Structural and functional organization of cells of the diffuse endocrine system in the respiratory tract in normal and pathological conditions. *Byulleten sibirskoy meditsiny*. 2008; 1: 71–75.
8. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res*. 1997; 17 (4A): 2683–706.
9. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Ed.) *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours, 3rd Edition*. Lyon: IARC Press; 2005.
10. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21 (3): 395-407. DOI:10.1016/j.hoc.2007.04.011.
10. Kusafuka K, Ferlito A, Lewis JS, Jr, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2012; 48: 211–215. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.09.016.
11. Su SY, Bell D, Hanna EY. Esthesioneuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, and sinonasal undifferentiated carcinoma: differentiation in diagnosis and treatment. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 18: S149–S156. DOI: 10.1055/s-0034-1390014.
12. Kayakabe M, Takahashi K, Okamiya T, et al. Combined small cell carcinoma of the sinonasal tract associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: a case report. *Oncol Lett*. 2014; 7: 1253–1256. DOI: 10.3892/ol.2014.1882.
13. Bell D, Hanna EY, Weber RS et al. Neuroendocrine neoplasms of the sinonasal region. *Head Neck*. 2016; 38 (1): E2259–2266. DOI: 10.1002/hed.24152.
14. Kao HL, Chang WC, Li WY, et al. Head and neck large cell neuroendocrine carcinoma should be separated from atypical carcinoid on the basis of different clinical features, overall survival, and pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36: 185–192. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318236d822.
15. Xu B, Chetty R, Perez-Ordóñez B. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck: some suggestions for the new WHO classification of head and neck tumors. *Head Neck Pathol*. 2014; 8: 24–32. DOI: 10.1007/s12105-014-0531-y.
16. Likhacheva A, Rosenthal DI, Hanna E et al. Sinonasal neuroendocrine carcinoma: impact of differentiation status on response and outcome. *Head Neck Oncol*. 2011; 3: 32. DOI: 10.1186/1758-3284-3-32.
17. Basturk O, Tang L, Hruban RH. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Patol*. 2014; 38 (4): 437–447. DOI: 10.1097/PAS.000000000000169.
18. Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E. The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015: 92–103. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.92.
19. Tang LN, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am J Surg Patol*. 2016; 40 (9): 1192–1202. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000662.
20. Laster DR. Olfactory Neuroblastoma. *Head Neck Pathol*. 2009; 3 (3): 252–259. DOI: 10.1007/s12105-009-0125-2.
21. Abdel-Rahman O, Kamal K. Sphenoidal esthesioneuroblastoma treated with sequential chemo radiotherapy: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Ther*. 2014; 10 (4):

1101-1103. DOI: 10.4103/0973-1482.146110.

22. Peng X, Liu Y, Peng X, Wang Z et al. Clinical features and the molecular biomarkers of olfactory neuroblastoma. *Pathol Res Pract*. 2018; 214 (8): 1123–1129. DOI: 10.1016/j.prp.2018.06.002.

23. Manelfe C, Bonafé A, Fabre P, Pessey J J. Computed tomography in olfactory neuroblastoma: one case of esthesioneuroepithelioma and four cases of esthesioneuroblastoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1978; 2 (4): 412–420.

24. Rosengren J E, Jing B S, Wallace S, Danziger J. Radiographic features of olfactory neuroblastoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1979; 132 (6): 945–948.

25. Shanley D J, Buckner A B. Esthesioneuroblastoma demonstrated on bone scan. Correlation with CT and MRI. *Clin Nucl Med*. 1992; 17 (3): 231–232.

26. Bustillo A, Telischi F, Weed D et al. Octreotide scintigraphy in the head and neck. *Laryngoscope*. 2004; 114 (3): 434–440.

27. Dublin AB, Bobinski M. Imaging Characteristics of Olfactory Neuroblastoma (Esthesioneuroblastoma). *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016; 77 (1): 1–5. DOI: 10.1055/s-0035-1564053.

28. Zozulya YA, Verkhoglyadova TP, Shamaiev MI, Malysheva TA. Histobiological principles of the classification of the nervous system tumors and its clinical significance. *Ukraїnskiy neyrokhirurgichniy zhurnal*. 2001; 1: 32–41.

29. Minkin AU. Comprehensive diagnosis and treatment of precancerous diseases and malignant tumors of the upper jaw, nasal cavity and accessory (MD). 2005. Moscow. Russian Federation.

30. Squillaci S. Olfactory neuroblastoma with focal ganglioneuroblastic differentiation: a case report with literature review. *Pathologica*. 2014; 106 (2): 61–66.

31. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer*. 1976; 37 (3): 1571–1576.

32. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery*. 1993; 32 (5): 706–715.

33. Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD et al. Esthesioneuroblastoma: An Update on the UCLA Experience, 2002–2013. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2015; 76 (1): 43–49. DOI: 10.1055/s-0034-1390011.

34. Palejwala SK, Sharma S, Le CH et al. Complications of Advanced Kadish Stage Esthesioneuroblastoma: Single Institution Experience and Literature Review. *Cureus*. 2017; 9 (5): e1245. DOI: 10.7759/cureus.1245.

35. Biller HF, Lawson W, Sachdev VP, Som P. Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation. *Laryngoscope*. 1990; 100 (11): 1199–1920. DOI:10.1288/00005537-199011000-00013

36. Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope*. 1992; 102 (8):843–849.

37. Konuthula N, Iloreta AM, Miles B et al. Prognostic significance of Kadish staging in esthesioneuroblastoma: An analysis of the National Cancer Database. *Head Neck*. 2017; 39 (10): 1962–1968. DOI: 10.1002/hed.24770.

38. Joshi RR, Husain Q, Roman BR et al. Comparing Kadish, TNM, and the modified Dulguerov staging systems for esthesioneuroblastoma. *J Surg Oncol*. 2019; 119 (1): 130–142. DOI: 10.1002/jso.25293.

39. Riazimand S H, Brieger J, Jacob R, Welkoborsky H J, Mann W J. Analysis of cytogenetic aberrations in esthesioneuroblastomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002; 136 (1):53–57. DOI: 10.18632/oncotarget.9683.

40. Holland H, Koschny R, Krupp W. et al. Comprehensive cytogenetic characterization of an esthesioneuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007; 173 (2): 89–96. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.09.024.

41. Faragalla H, Weinreb I. Olfactory neuroblastoma: a review and update. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16 (5): 322–331. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181b544cf.

42. Cohen ZR, Marmor E, Fuller GN, DeMonte F. Misdiagnosis of olfactory neuroblastoma. *Neurosurg Focus*. 2002; 12 (5): e3. DOI:10.3171/foc.2002.12.5.4.

43. Renner G. Small cell carcinoma of the head and neck: a review. *Semin Oncol*. 2007; 34 (3): 3–14. DOI: 10.1053/j.seminoncol.

44. Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear. Armed Forces Institute of Pathology Fascicles, 2nd series. Washington. American Registry of Pathology Press. 1988.

45. Andrew M. Bellizzi, MD, T. David Bourne et al. The Cytologic Features of Sinonasal Undifferentiated Carcinoma and Olfactory Neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 2008; 129 (3): 367–376. DOI: 10.1309/C00WN1HHJ9AMBjVT.

46. Olsen K D, DeSanto L W. Olfactory neuroblastoma. Biologic and clinical behavior. *Arch Otolaryngol*. 1983; 109 (12):797–802.

47. Jekunen A P, Kairemo K JA, Lehtonen H P, Kajanti M J. Treatment of olfactory neuroblastoma.

- A report of 11 cases. *Am J Clin Oncol*. 1996; 19 (4): 375–378.
48. Koch M, Constantinidis J, Dimmler A et al. Long-term experiences in the therapy of esthesioneuroblastoma. *Laryngorhinootologie*. 2006; 85 (10): 723–730. DOI: 10.1055/s-2006-925298.
49. Nunley SR, Klass C, McLean JN et al. Combined modality therapy of esthesioneuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 136 (6): 998–1002. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.11.051
50. Planek ME, Merzianu M, Mashtare TL et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiation Oncology*. 2011; 6: 41.
51. Rastogi M, Bhatt M, Chufal K et al. Esthesioneuroblastoma treated with non-craniofacial resection surgery followed by combined chemotherapy and radiotherapy: An alternative approach in limited resources. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36 (10): 613–619. DOI: 10.1093/jjco/hyl086
52. Kim HJ, Kim CH, Lee BJ et al. Surgical treatment versus concurrent chemoradiotherapy as an initial treatment modality in advanced olfactory neuroblastoma. *Auris Nasus Larynx*. 2007; 34 (4): 493–498. DOI: 10.1016/j.anl.2007.02.005
53. Planek ME, Merzianu M, Mashtare TL et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiation Oncology*. 2011; 6: 41.
54. Patel SG, Singh B, Stambuk HE et al. Craniofacial surgery for esthesioneuroblastoma: report of an international collaborative study. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012; 73 (3): 208–220. DOI: 10.1055/s-0032-1311754
55. Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery*. 1998; 42: 1029–1037.
56. Diaz EM, Johnigan RH, Pero C et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck*. 2005; 27 (2): 138–149. DOI: 10.1002/hed.20127.
57. Lapierre A, Selmaji I, Samlali H et al. Esthesioneuroblastoma: A single institution's experience and general literature review. *Cancer Radiother*. 2016; 20 (8): 783–789. DOI: 10.1016/j.canrad.2016.05.015.
58. Gruber G, Laedrach K, Baumert B et al. Esthesioneuroblastoma: irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54 (2): 486–491. DOI: org/10.1016/S0360-3016(02)02941-3.
59. McElroy EA, Buckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience. *Neurosurgery*. 1998; 42: 1023–1027; discussion 1027–1028.
60. Kim DW, Jo YH, Kim JH, et al. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. *Cancer*. 2004; 101 (10): 2257–2260. DOI:10.1002/cncr.20648.
61. Porter AB, Bernold DM, Giannini C et al. Retrospective review of adjuvant chemotherapy for esthesioneuroblastoma. *J Neurooncol*. 2008; 90 (2): 201–204. DOI: 10.1007/s11060-008-9645-y.
62. Kiyota N, Tahara M, Fujii S, et al. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma: A retrospective analysis of 12 cases. *Cancer*. 2008; 112 (4): 885–891. DOI: 10.1002/cncr.23246.
63. Aljumaily RM, Nystrom JS, Wein RO. Neoadjuvant chemotherapy in the setting of locally advanced olfactory neuroblastoma with intracranial extension. *Rare Tumors*. 2011; 3 (1): e1. DOI: 10.4081/rt.2011.e1.
64. Kumar R, Ghoshal S, Bharti S, Das A, Khosla D, Kumar N, Kapoor R, Sharma SC. Survival and failure outcomes in locally advanced esthesioneuroblastoma: a single centre experience of 15 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270(6): 1897–1901. DOI: 10.1007/s00405-012-2280-4.
65. Gandhoke CS, Dewan A, Gupta D et al. A rare case report of mixed olfactory neuroblastoma: Carcinoma with review of literature. *Surg. Neurol. Int*. 2017; 26 (8): 83. DOI: 10.4103/sni.sni_30_17.
66. Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970–1990. *Laryngoscope*. 1992; 102: 843–849.
67. Ow TJ, Hanna EY, Roberts OB et al. Optimization of long-term outcomes for patients with esthesioneuroblastoma. *Head Neck*. 2014; 36 (4): 524–530. DOI: 10.1002/hed.23327.
68. Konuthula N, Illoreta AM, Miles B et al. Prognostic significance of Kadish staging in esthesioneuroblastoma: An analysis of the National Cancer Database. *Head Neck*. 2017; 39 (10): 1962–1968. DOI: 10.1002/hed.24770.
69. Van Gompel J J, Giannini C, Olsen K D. et al. Long-term outcome of esthesioneuroblastoma: Hyams grade predicts patient survival. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012; 73 (5):331–336. DOI: 10.1055/s-0032-1321512.
70. Kaur G, Kane A J, Sughrue M E. et al. The prognostic implications of Hyam's subtype for patients with Kadish stage C

esthesioneuroblastoma. J Clin Neurosci. 2013; 20(2): 281–286. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.05.029.

71. Joshi RR, Husain Q, Roman BR et al. Comparing Kadish, TNM, and the modified Dulguerov staging systems for esthesioneuroblastoma. J Surg Oncol. 2019; 119 (1): 130–142. DOI: 10.1002/jso.25293.

Стаття надійшла до редакції 20.03.2020