ESTEZIONEUROBLASTÓM – 10 ROČNÉ SKÚSENOSTI S LIEČBOU

Zuzana Kohútová[1], Pavel Doležal[2], Tibor Barta[2], Viliam Gál[3]
[1]1. ORL odd. FN Trnava
[2]I. ORL klinika Bratislava
[3]Alpha Medical s.r.o., Patológia Bratislava Ružinov

Úvod: **Estezioneuroblastóm (ENB) je raritný zhubný nádor pochádzajúci z čuchového neuroepitelu. Zatiaľ neexistuje všeobecne akceptovaný staging systém a chýba aj jednotnosť v terapeutických postupoch.** ***Cieľ:*** **Cieľom práce je zhodnotiť prognózu pacientov s ENB a porovnať výsledky liečby pacientov s estezioneuroblastómom na I. ORL klinike s výsledkami väčších štúdií. Posúdiť najvhodnejší algoritmus liečby u pacientov s touto diagnózou.** ***Materiál, metódy:*** **Retrospektívne sa hodnotí súbor 6 pacientov s estezioneuroblastómom, 2 z nich boli diagnostikovaní a všetci liečení na I. ORL klinike v rokoch 2000-2010. Diagnóza ENB bola histologicky potvrdená u každého pacienta. Všetci pacienti boli primárne liečení chirurgickou liečbou, primárnou endoskopickou endonazálnou chirurgiou, u 3 pacientov bola zrealizovaná operácia predným subfrontálnym prístupom k prednej báze lebečnej, u jedného pacienta cestou vonkajšieho prístupu - laterálnou rinotómiou, mediálnou maxilektómiou, u 2 bola zrealizovaná pooperačná RAT a u jedného pooperačná CHT v pokročilom štádiu ochorenia.** ***Výsledky:*** **Priemerný čas sledovania pacientov bol 74,1 mesiacov. Všetci pacienti zo súboru podstúpili chirurgickú liečbu, 2 z nich absolvovali RAT. 5 pacientov bolo sledovaných 5 a viac rokov, všetci títo prežívali, 1 pacient je sledovaný asi 2 roky. 5 rokov bez rekurencie ochorenia prežíval 1 pacient. 2 pacienti exitovali. Priemerný čas od stanovenia diagnózy po 1. recidívu je 14 mesiacov.** ***Záver:*** **Ako hlavné prognostické faktory sú Kadishov, alebo Dulguerov staging systém, voľné resekčné okraje. Otázny je význam Hyamsovho gradingu. V liečbe sa väčšinou preferuje kombinovaná chirurgická liečba s adjuvantnou rádioterapiou. Z chirurgických postupov sa v súčasnosti dostávajú do popredia nové postupy spojené s transnazálnou endoskopickou chirurgiou. Objektívne porovnanie s osvedčenou kraniofaciálnou resekciou je však zatiaľ nepostačujúce (malé množstvo štúdií, počas relatívne krátkeho obdobia). Predbežné výsledky v 5-ročnom celkovom prežívaní a prežívaní bez príznakov ochorenia sú porovnateľné.**
Kľúčové slová: estezioneuroblastóm, olfaktorický neuroblastóm, endoskopická minimálne invazívna chirurgia, predná lebečná báza, kraniofaciálna chirurgia

ESTHESIONEROBLASTOMES – 10 YEARS EXPERIENCES WITH TREATMENT

Introduction: **Esthesioneuroblastoma (ENB) is a rare malignant tumor derived from olfactory neuroepithelium. Up to date there is no acceptable staging system as well as standardised therapeutic approach.** ***Objectives:*** **the aim of this article is to evaluate the prognosis of the patients suffering from ENB and to compare the results of the treatment of the patients with ENB at 1st. ORL clinic with those from larger studies worldwide. Consider the optimal treatment algorytm in patients with this diagnose.** ***Material, methods:*** **retrospectively analyse group of 6 patients with ENB, 2 were diagnosed and all of them treated at 1st. ORL clinic during 2000-2010. The diagnose of ENB was histologicaly verified in each patient. All of the patients were treated primarily with surgical procedure, primary endoscopic endonasal surgery, in 3 of them front subfrontal approach to the skull base was realised, in one patient external approach via lateral rhinotomy, medial maxilectomy was realised, in two patients postoperative RAT was realised and in one postoperative CHT in advanced stage of disease.** ***Results:*** **The avarage time of observation was 74.1 months. All of the patients underwent surgical treatment, two of them underwent RAT. Five patients were observed 5 or more years, all of them survived, one was observed 2 years. Five years without recurrence of the disease survived 1 patient. Two patients died. The avarage time from setting the diagnose to 1st. recurrence is 14 months.** ***Conclusion:*** **The main prognostic factors are Kadish or Dulguer staging system, free excision margins. Controversial is Hyams grading. Combined surgical treatment with adjuvant radiotherapy is preferred. Among surgical procedures new approches with transnasal endoscopic surgery are preferred. The objective comparation with proven craniofacial resection is although insufficient (not many studies, relatively short period). Preliminary results in 5-years survival and survival without symptoms are comparable.**
Key words: Esthesioneuroblastoma, olfactory neuroblastoma, endoscopic, minimally invasive surgery, anterior skull base, craniofacial surgery

Otorinolaryngol. chir. hlavy krku 2011; 5 (1): 13-18

Úvod

Estezioneuroblastóm (ENB), alebo olfaktorický neuroblastóm (ONB), je zriedkavý malígny nádor neuroepitelového pôvodu nosovej dutiny[5,13,21,6,9]. Štruktúry, ktoré bývajú porušené prerastaním nádoru sú orbita, lebečná báza, buď lamina cribrosa, alebo aj mozgové obaly a frontálny lalok[2]. ENB predstavuje asi 3-6 % zo všetkých zhubných nádorov nosovej a prínosových dutín[16,14,1,17]. Incidencia sa odhaduje na 4 prípady na 10 miliónov obyvateľov. Vo väčšine štúdií sa uvádza rovnaký výskyt ochorenia u oboch

Tabuľka 1. Histologický grading podľa Hyamsa[19]

Mikroskopické črty	Grade I	Grade II;	Grade III	Grade IV
Architektúra	Lobulárna	Lobulárna	Lobulárna +/-	Lobulárna +/-
Pleomorfizmus	Absentuje - nepatrný	Prítomný	Výraznejší	Výrazný
NF matrix	Výraznejší	Prítomný	Môže byť prítomný	Prítomný
Rozety	HR	HR	FW	FW
Mitózy	Absentujú	Prítomné	Výraznejšie	Výrazné
Nekrózy	Absentujú	Absentujú	Prítomné	Výraznejšie
Žľazy	Môžu byť prítomné	Múžu byť prítomné	Môžu byť prítomné	Môžu byť prítomné
Kalcifikácie	Kolísavé	Premenlivé	Absentujú	Absentujú

Tabuľka 2. Klasifikácie podľa Kadisha, Morita a Dulguerova

Kadish stage	Rozsah tumoróznej infiltrácie
A	nosová dutina
B	nosová dutina a PND
C	cez ND a PND, vrátane účasti lamina cribrosa, lebečnej bázy, orbity, intrakrania, lymfatických uzlín, distálnych metastáz
Kadish staging modif. Moritom	
A	nosová dutina
B	nosová dutina a PND
C	cez ND a PND, vrátane účasti lamina cribrosa, lebečnej bázy, orbity, intrakrania
D	tumor s metastázami do krčných lymfatických uzlín a distálne metastázy
Dulguerova klasifikácia	
T1	ND a/alebo PND (okrem klinovej dutiny a najkraniálnejšou časťou čuchových dutín)
T2	ND a/alebo PND (vrátane klinovej) s prerastaním do lamina cribrosa alebo eróziou lamina cribrosa
T3	prerastanie tumoru do orbity, alebo do prednej jamy lebečnej, bez invázie dury
T4	tumor infiltruje mozog
N0	bez krčného nálezu
N1	prítomné metastázy do krčných LU
M0	bez metastáz
M1	distálne metastázy

pohlaví, v širokom vekovom rozmedzí, medzi 3.-90. rokom života[14,11,6,17].

Patologický grading systém opísal Hyams[14]. Má 4 stupne, niekedy sa zvykne zjednodušiť na dva stupne - low grade (Hyams stupne I a II) a high grade (Hyams stupeň III a IV)[11,19].

Bol navrhnutý a založený na stupni diferenciácie, bunkovej anaplázie, mitotického stupňa, množstve neurofibríl v stróme, frekvencii roziet, prítomnosti nekrózy a stupňa jadrovej atypie **(tabuľka 1)**[7,11]. I. stupeň znamená dobrú prognózu a IV. nepriaznivú[14]. V súčasnosti nie je jednotný staging systém a ani jednotný liečebný postup pri ENB[1]. Asi najčastejšie sa používa staging podľa Kadisha, ktorý je kritizovaný pre jednoduchosť[4]. Na TNM klasifikácii sú založené Billerova a Dulguerova klasifikácia **(tabuľka 2)**[9,4].

Materiál

V rokoch 2000-2010 sa na I. ORL klinike liečilo 6 pacientov s diagnózou ENB. Hodnotenie záznamov pacientov sa analyzovalo retrospektívne. Diagnózu určil histopatológ a stanovil aj grading nádoru podľa Hyamsa. Na stanovenie štádia choroby sme použili staging systém Kadisha a Dulguerova.

Demografické údaje a údaje týkajúce sa liečby sa sumarizovali použitím deskriptívnej štatistiky. Snahou bolo vyhodnotiť pravdepodobné prognostické faktory prežívania a recidívy pacientov s ENB.

V súbore boli 3 ženy a 3 muži, vo vekovom rozmedzí od 15 do 74 rokov, s vekovým priemerom 39,5 roka. Priemerný čas stanovenia diagnózy od vzniku prvých príznakov bol 19 mesiacov. Najčastejším symptómom bola jednostranná nosová obštrukcia a najčastejší lokálny nález bol tumor v nosovej dutine. Rozsah ochorenia v čase stanovenia diagnózy a histologický grading je uvedený **v tabuľke 3**.

Tabuľka 3. Rozsah ochorenia u pacientov

Kadish stage	
A	1
B	4
C	1
TNM stage	
T1	2
T2	3
T3	1
N	0
M	0

Metódy

Ako primárna liečba bola u všetkých pacientov endoskopická endonazálna resekcia, po ktorej nenasledovala pooperačná RAT alebo CHT. 3 pacienti s endoskopicky potvrdenou recidívou ochorenia podstúpili resekciu nádora zo subfrontálneho prístupu na prednú lebečnú bázu (po predchádzajúcich TER). 1 pacient absolvoval resekciu nádoru na pracovisku v cudzine vonkajším prístupom (laterálna rinotómia a mediálna maxilektómia s resekciou časti nosa), s pozitívnymi resekčnými okrajmi. Infiltrácia orbity sa nezistila ani raz, 3-krát bola popísaná infiltrácia intrakránia, z toho raz mozgu. Rádioterapiu absolvovali dvaja pacienti, jeden v TD 56Gy a druhý 50Gy. RAT sa vykonala v pokročilom štádiu ochorenia C podľa Kadisha, po operácii vonkajším prístupom na prednú bázu, pri obidvoch pacientoch. Jedna pacientka absolvovala intratékalnu chemoterapiu v terminálnom štádiu ochorenia.

Výsledky liečby primárneho nádora

5 pacientov malo recidívu ochorenia, 5 lokálnu, 2 regionálnu, u jedného pacienta bola suponovaná regionálna recidíva, ale prestal chodiť na ďalšie vyšetrenia. Distálne metastázy sa nepotvrdili ani u jedného pacienta. V úvode ochorenia nemal pozitívny krčný nález ani jeden pacient. 2 pacienti z 5, ktorí mali recidívu ochorenia, boli živí priemerne 93,5 mesiacov od stanovenia diagnózy. Obaja pacienti mali už v čase stanovenia diagnózy staging T2-3, T3 podľa Dulguerova a B-C, C podľa Kadisha. Z počtu 6 pacientov bolo viac ako 5 rokov sledovaných 5 pacientov, títo prežívali 5 rokov a viac, 1 pacient je sledovaný 2 roky. Priemerný čas sledovania pacientov bol 74,1 mesiacov (medián 78 mesiacov, minimálne 24 a maximálne 108 mesiacov), priemerný vek pacientov 39,5 rokov (medián 35, najmladší pacient mal 15 rokov a najstarší 74). 5-ročné prežívanie bez relapsu ochorenia je iba u jedného pacienta, 5-ročné prežívanie bez znakov lokálnej recidívy je tiež iba u jedného pacienta a 5-ročné prežívanie bez znakov regionálnej recidívy ochorenia je u 4 pacientov.

Výsledky liečby regionálnych metastáz

Všetci pacienti mali v úvode ochorenia N0 nález. Pacienti s A-B stupňami podľa Kadisha sú bez dokázanej regionálnej recidívy od začiatku ich sledovania. Dvom pacientom sa potvrdila regionálna recidíva ochorenia, po opakovaných lokálnych recidívach. Vykonala sa u nich selektívna krčná disekcia. 1. pacient, ktorý mal v úvode stupeň B podľa Kadisha, mal pozitívny krčný nález o 33 mesiacov od diagnostikovania jeho ochorenia. U toho istého pacienta došlo aj ku progresii lokálneho nálezu na štádium C podľa Kadisha, alebo z T2N0M0 na T4N1M0, tak isto práve pri tomto pacientovi sa stanovil 2-3 stupeň ochorenia podľa Hyamsa (patológ sa skôr prikláňa ku grade-u 3, čo znamená „high grade“). Tento absolvoval RAT 49 mesiacov po selektívnej krčnej disekcii. Druhý pacient mal od úvodu C štádium ochorenia podľa Kadisha, k regionálnej recidíve u neho došlo 65 mesiacov od stanovenia diagnózy. Rádioterapiu absolvoval pred objavením sa regionálnej recidívy ochorenia.

Diskusia

Estezioneuroblastóm je raritný nádor, s nešpecifickou symptomatológiou, ktorá v úvode pripomína chronickú sinusitídu. V čase diagnózy ide u väčšiny pacientov o pokročilý nádor[2]. Štúdie sa snažia identifikovať prognostické faktory a najvhodnejšie terapeutické postupy. Z niektorých štúdií vyplýva, že hlavnými prognostickými ukazovateľmi sú staging ochorenia v čase diagnózy, histologický grading, voľné resekčné okraje. Prognosticky nepriaznivá je skorá recidíva ochorenia.

Staging systém

Zatiaľ nie je všeobecne akceptovateľný staging systém ochorenia. V literatúre sa používajú hlavne 2 klasifikácie, podľa Kadisha a Dulguerova. Zdá sa, že obidve korelujú s klinickými výsledkami[1]. Klasifikácia poľa Kadisha je jednoduchá a využíva sa v mnohých štúdiách. V detailnom sledovaní rozsahu lokálneho šírenia choroby je však limitovaná. Systému chýba určenie regionálneho rozšírenia choroby, čo je dôležité na odhadnutie a porovnanie výsledkov[1]. Mnohí autori nereflektujú staging ochorenia podľa Kadisha. Dulguerov a Calcaterra navrhli detailnejší staging systém, ktorý ja založený na TNM klasifikácii a diferencuje medzi nosovou dutinou, prínosovými dutinami, lamina cribrosa, ako aj rozšírenie do prednej lebečnej jamy, dury a mozgu. Hovorí aj o regionálnej a distálnej účasti a delí rozsah ochorenia na tradičné TNM kategórie, na ktoré Kadish staging systém nemyslí. Preto by Dulguerov systém mal byť všeobecne akceptovaný staging systém, pri sledovaní pacientov s ENB[1]. Zdá sa, že pomocou obidvoch systémov možno predpokladať prežívanie a rekurenciu, ale detailnejší Dulguerov systém umožní lepšiu interpretáciu výsledkov medzi liečebnými modalitami[1].

Jethanamest a kol. v r.2007 retrospektívne hodnotili celkové prežívanie a prežívanie bez príznakov choroby u 311 pacientov. Zistili, že priemerné prežívanie pacientov so štádiom A je 145,6 mesiacov, B 149,5 mesiacov a C 72,5 mesiacov a D 53,7 mesciacov. 10-ročné celkové prežívanie a prežívanie bez príznakov ochorenia bolo A 90 % a 83,4 %, B 68,3 % a 49 %, C 66,7 % a 38,6 % a 35,6 % a 13,3 %[10].

Histologický grading

Ako možný prognostický faktor prežívania a prognózy pacientov s ENB je stupeň histopatologickej diferenciácie ENB (grading podľa Hyamsa). Morita popísal signifikantne vyššie 5-ročné prežívanie u pacientov s „low-grade“ tumormi - 80 %, v porovnaní s „high-grade“ nádormi - 40 %[2]. Niektorí autori tvrdia, že pri high grade nádoroch sa častejšie vyskytuje insuficiencia na liečbu, lokálne rekurencie ochorenia, nodálne alebo distálne metastázy, kým iní nepopisujú koreláciu medzi prežívaním a histologickým gradingom[4,20].

Tabuľka 4. Jednotlivý pacienti zo súboru podľa stagingu a gradingu ochorenia a času prvej recidívy

RECIDÍVA mesiace od DG PACIENT	KADISH S.	HYAMS G.	LOKÁLNA	REGIONÁLNA	DISTÁLNA
1	B	2-3	1	33	68/retroperiton.LU USGsusp.
2	C	2	14	64	
3	A	2	25		
4	B	2	9	39/USG susp.	
5	B	1			
6	B	2-3	19		

V tabuľke 4 je stručne zosumarizovaný súbor pacientov z I. ORL kliniky podľa stagingu a gradingu a času prvých recidív ochorenia.

Resekčné okraje

Nedávna medzinárodná štúdia malígnych nádorov lebečnej bázy, so súborom 1 307 pacientov dokazuje, že množstvo lokálnych recidív sa zdvojnásobí a prežívanie zredukuje na polovicu u pacientov s pozitívnymi chirurgickými okrajmi. K podobným záverom došli aj Zafereo a kol. a Resto a kol., ktorí potvrdili, že pozitívne chirurgické okraje v iniciálnej resekcii mali štatisticky negatívny dopad na celkové prežívanie, prežívanie bez prejavov choroby aj recidívu ochorenia[21,4]. Na ORL klinike sa pri polovici (50 %) prvých endoskopických resekcií nedá vyjadriť z dokumentovaného histopatologického vyšetrenia k resekčným okrajom. Neboli peroperačne zrealizované, pretože nebol k dispozícii patológ. Pri 2 (33 %) boli negatívne okrajové excízie a pri jednej (16 %) pozitívne. Pacient, ktorý mal potvrdenú perzistenciu nádoru v okrajových excíziách, mal zrealizovanú resekciu nádoru zo subkraniálneho prístupu.

Primárna terapia

Doteraz neexistuje všeobecne akceptovaná štandardná terapia ENB. Monoterapia v zmysle chirurgickej resekcie sa odporúča vo väčšine ENB v štádiu A podľa Kadisha, kde môže byť touto cestou dosiahnuté kompletné odstránenie nádoru. Kombinovaná liečba sa odporúča pri väčších nádoroch[2]. Jethanamest a kol. v r.2007 zistili, že najdlhšie stredné prežívanie bolo u tých, ktorí absolvovali kombinovanú liečbu - 216,8 mesiacov, nasledovali pacienti so samostatnou chirurgickou liečbou - 208 mesiacov, samostatnou RAT 92,8 mesiacov a na poslednom mieste boli pacienti bez liečby - 53,7 mesiacov[10]. Podobne, Morita a kol. boli tiež toho názoru, že samostatná chirurgická resekcia je efektívna pri „low grade“ nádoroch, ak sú voľné resekčné okraje[4].

Spaulding a kol. dokázali zlepšenie prognózy pri pokročilých nádoroch u pacientov s multimodálnou liečbou, keď spozorovali vzostup 5-ročného prežívania pacientov s C štádiom podľa Kadisha, z 50 % na 88 %[2].

Otázkou je tiež, ak sa zvolí chirurgická liečba, či zvoliť CFR (kraniofaciálna resekcia), externú terapiu na prednú bázu cez subkraniálny prístup, laterálnu rinotómiu, poprípade iné vonkajšie prístupy, endoskopicky asistovanú kranionazálnu resekciu (EA-CNR), transnazálnu endoskopickú resekciu (TER), alebo transnazálnu endoskopickú resekciu nádoru prednej bázy (TER-ASB)[4]. Nedávnym trendom v liečbe je endoskopická liečba. Stammberger a kol., Walch a kol. a Unger a kol. a Suriano a kol., Folbe a kol. popísali štúdie s pacientmi s ENB, liečenými kombinovane endoskopickou resekciou s adjuvantnou stereotaktickou rádiochirurgiou alebo RAT[18,3,8]. Týmto prístupom možno riešiť pacientov s A a B štádiom ochorenia, a podľa niektorých dokonca i s C štádiom podľa Kadisha[30,35]. Tvrdili, že endoskopická liečba má menšiu morbiditu a porovnateľné výsledky s CFR[8].

V roku 2001 bola Casianom a kol. popísaná prvá blokovú transnazálna endoskopická resekcia nádoru prednej bázy lebečnej, v ktorej bola obsiahnutá kosť prednej lebečnej bázy a nad ňou ležiaca dura. Výkon bol zrealizovaný bez vykonania otvorenej kraniotómie[3]. Casiano a kol. v roku 2001 publikovali súbor 5 pacientov liečených endoskopicky blokovou resekciou nasledovanou RAT. Všetci boli v štádiu ochorenia A-B podľa Kadisha, sledovaní boli priemerne 31 mesiacov. Na základe prieskumu vyvodili, že výsledky sú porovnateľné s tradičnými postupmi[8].

Napriek tomu, že je snaha veriť vyvíjajúcim sa a expandujúcim endoskopickým postupom, transkraniálne a subkraniálne postupy sú stále zlatým štandardom, s ktorými všetky ostatné terapeutické postupy potrebujeme porovnať, spolu s primeraným sledovaním[1,8].

Na ORL klinike sa ako primárna liečba vo všetkých prípadoch použila transnazálna endoskopická chirurgia, bez adjuvantnej predoperačnej alebo pooperačnej rádioterapie. 1 pacient je po endoskopickej resekcii bez znakov lokoregionálnej recidívy. Ostatní pacienti mali lokálnu recidívu priemerne 14 mesiacov od primárnej resekcie. 3 pacienti podstúpili reoperáciu zo subkraniálneho prístupu. Jeden z nich s voľnými resekčnými okrajmi, bez znakov ochorenia, je sledovaný 24 mesiacov, u dvoch pacientov sa potvrdila recidíva pri kontrolných endoskopiách, ktorí exitovali 108 a 79 mesiacov od stanovenia diagnózy.

Rádioterapia, chemoterapia

Dokázalo sa, že pooperačná rádioterapia zlepšuje lokálnu kontrolu ochorenia, hlavne ENB, ktoré sú buď „high grade“, pokročilého stupňa, veľkého objemu, alebo majú extenzívnu lokálnu inváziu[1]. Pooperačná rádioterapia by sa mala zvážiť v skorom štádiu ochorenia, za účelom zredukovania rizika rekurencie ochorenia[1]. Úloha chemoterapie zostáva nejasná a kontroverzná[1]. Sústreďuje sa skôr na liečbu pacientov s recidívami alebo metastázami[21].

Nález, recidíva, prežívanie

Úloha elektívnej krčnej liečby pri ENB je kontroverzná. Incidencia metastáz do krčných lymfatických uzlín je veľmi variabilná a kolíše podľa literatúry od 0 do 48 %[2,12]. Prítomnosť palpačných lymfatických uzlín v úvode ochorenia je zlým prognostickým ukazovateľom[12]. Preventívna liečba pri N0 náleze sa všeobecne neodporúča. Stupeň histopatologickej diferenciácie bol najdôležitejší a jediný známy rizikový faktor pre vznik rekurencie[2]. Podobné výsledky mali aj práce Morita a Eriksena. Regionálne rekurencie sa popisujú v 37-62 % prípadov, z toho 70-80 % sa vyvinie počas prvých 2 rokov[2]. Regionálne recidívy sa popisujú aj po viac ako 10 rokoch[4]. Viacerí autori udávajú, že incidencia vzdialených metastáz u pacientov s ENB je medzi 12-25 %, najčastejším miestom sú pľúca, mozog, kosti[4]. Najčastejšie recidívy sú lokálne, a to 20-40 %[15].

Eich a kol. retrospektívne hodnotili liečbu 47 pacientov s ENB. 5-ročné celkové prežívanie bolo 64 %, z toho 50 % malo voľné resekčné okraje. Pacienti, ktorí absolvovali multimodalitnú liečbu, mali signifikantne lepšie prežívanie bez recidívy v porovnaní s ostatnými (74 % vs. 41 %)[11].

U dvoch pacientoch na ORL klinike sa potvrdili krčné metastázy. Jeden 33 mesiacov a druhý 65 mesiacov od diagnostikovania ENB. Bola u nich vykonaná selektívna krčná disekcia, bez následnej RAT. Jeden pacient bol po adjuvantnej rádioterapii.

Náš súbor pacientov na klinike mal celkové 5-ročné prežívanie 100 %. Priemerný čas sledovania pacientov bol 74,1 mesiacov. 5-ročné prežívanie bez relapsu ochorenia je 20 %, bez znakov lokálnej recidívy ochorenia 20 % a bez znakov regionálnej recidívy 80 %. Priemerná doba vzniku 1 recidívy je 14 mesiacov. Pacienti, ktorí exitovali mali 2. a 3. štádium poľa Hyamsa.

V porovnaní s inými štúdiami sú výsledky horšie, kde napr. priemerné prežívanie bez znakov choroby je okolo 50-80 %, v našom súbore 20 %. Priemerný čas vzniku rekurencie ochorenia je 4 roky, v našom súbore 14 mesiacov. Priemerný vznik lokálnej recidívy u asi 30 % pacientov, 16 % regionálnej, 17 % distálnej, v našom súbore 83 %, 33 % a 16 %.

Záver

Výsledky liečby závisia od dostupnosti a využitia moderných diagnostických metód a stanovenia správnej diagnózy. V posledných štúdiách sa 5-ročné prežívanie pohybuje od 50-80 %. Akokoľvek, systém Kadish klasifikácie zostáva prognosticky neznámy, ale dostupné údaje prežívania pre štádiá A,B, C sú 72 %, 59 % a 47 %. Prognostické faktory prežívania, ktoré sa objavujú u autorov meta-analýz, sú nízky Hyamsov histopatologický grade (56 % pre I-II stupeň, 25 % pre III-IV stupeň) a absencia krčných metastáz (64 % pre N0, 29 % pre N+). Iné pravdepodobné, ale nepreukázané prognostické faktory sú: nízky proliferačný index, úplnosť chirurgickej resekcie a zmenšenie nádoru po CHT.

Počas posledných desaťročí sa prognóza pacientov s ENB výrazne zlepšila, vďaka pokrokom v interdisciplinárnych multimodálnych liečebných stratégiách[2]. V liečbe ENB sa preferuje multimodalitný prístup. Malé nádory pod lamina cribrosa sa môžu liečiť samostatnou resekciou bez adjuvantnej RAT. CHT nevedie k lepšiemu prežívaniu, preto jej význam je zatiaľ nejasný. Dôraz sa kladie na nevyhnutnosť sledovania pacientov, dlhodobo od primárnej liečby, pre možnosť vzniku recidívy ochorenia aj po 10-15 rokoch od kompletnej liečby[1].

Zafero a kol. (2008) navrhli terapeutickú schému k liečbe estezioneuroblastómov, na základe vlastných skúseností **(tabuľke 5)**. Protokol je založený na TNM klasifikácii.

Tabuľka 5. Terapeutická schéma podľa Zafareo a kol.[21]

T stage	Liečba
T1	MIER+/-postooper.RAT
T2	MIER+postooper.RAT
Malé T3	MIER, EA-CNR,al.tCFR+post.CHTRAT
Veľké T3 alebo T4	Predoper.CHTRAT+MIER, EA-CNR,al.tCFR

Tradičná CFR sa považuje za zlatý štandard pri resekcii nádorov prednej bázy. Morbidita a mortalita, ktoré sa spájajú s týmto prístupom, sú dosť vysoké. Celkové veľké komplikácie sú časté, 30-50 % všetkých operácií, vrátane intrakraniálnych, orbitálnych, infekčných, kozmetických a systémových. Perioperačná mortalita sa pohybuje od 0-13 %.

Rozvoj endoskopicky asistovanej CFR resekcie (CNR), kde je predná báza zhora sprístupnená cez bifrontálnu kraniotómiu a endoskopicky zdola, má význam v nahradení viac invazívnej CFR. V poslednom období sa s pokrokom endoskopických technológií a chirurgických skúseností dostáva do povedomia TER - transnazálna endoskopická resekcia ASB. Jej snahou je vyhýbať sa otvorenej kraniotómii. Potenciálne výhody sú redukcia operačného času, anestetického rizika, dĺžky hospitalizácie, pooperačnej bolesti a iných menších komplikácií. Chirurg by mal byť pripravený peroperačne zhodnotiť rozsah ochorenia a podľa nálezu schopný zmeniť prístup na otvorený. Endoskopicky asistovaná CFR je voľbou pri jednoznačnom intrakraniálnom šírení ochorenia. Pri postihnutí dna nosa, prerastaní do mäkkých častí tváre, laterálnej extenzii do čeľustných dutín, orbity, pterygomaxilárneho priestoru a infratemporálnej jamy je indikovaná klasická CFR[3].

Sledovanie pacientov by malo rutinne obsahovať CT, MRI. Kontroly v úvode by mali byť každých 6 mesiacov, neskôr raz ročne, s dôrazom na klinické vyšetrenie[4].

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Kohútová Zuzana
ORL odd. FN Trnava
Žarnova 11, 917 75 Trnava
e-mail: zkohutova222@gmail.com

Literatúra

1. Bachar G, Goldstein D P, Shas M, Tandon A, et al.: Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret hospital Experience, 2008 [online] in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com), DOI: 10.1002/hed.20920.

2. Constantinidis J, Steinhart H, Koch M, Buchfelder M et al.: Olfactory neuroblastoma: The University of Erlangen - Nuremberg experience 1975-2000, Otolaryngol Haed Neck Surg, 2004, 30 (5), s. 567-573.

3. Dave S P, Bared A, Casiano R R: Surgical outcomes and safety of transnasal endoscopic resection for anterior skull tumors, Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 136, s. 920-927.

4. Diaz E M, Johnigan III R H, Pero C, El-Naggar A K, et al.: Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center, Published online 13 January 2005 in Wiley InterScience, (www.interscience.wiley.com), DOI:10.1002/hed.20127.

5. Doležal P, Sičák M: Nádory nosa a PND, In: Sičák M a kolektív: Rinológia - choroby nosa a prínosových dutín, Martin, Kozák-Press, 2006, s.132, s.145-147.

6. Dulguerov P, Abdelkarim S A: Esthesioneuroblastoma, 2006, [cit. 11.5.2009], http://www.emedicine.medscape.com/article/278047

7. Emerson L L, Layfield L J, Frame R: Pleomorfic olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma): histopatological findings and clinical course, Histopatol, 2007, 51, s. 430-432.

8. Folbe A, Herzallah I, Duvvuri U, Bublik M, et al.: Endoscopic endonasal resection of esthesioneuroblastoma: A multicenter study, Am J Rhinol Allergy, 2009, 23, s. 91-94.

9. Fordice J O: Esthesioneuroblastoma, Bobby R,Alford of Otorynolaryngology - Head and Neck Surgery, 1994, [cit.28.8.2009] http://bcm.edu/oto/grand/3394.html

10. Jethanamest D, Morris L G, Sikora A G, Kutler D I: Esthesioneuroblatoma. A Population-Based Analysis of Survival and Prognostic Factors, Arch Otolaryngol Haed Neck Surg, 2007, 133, s. 276-280.

11. Klepin H D, McMullen K P, Lesser G J: Esthesioneuroblastoma, Curent Treatment Options in Oncology, 2005, 6, s. 509-518.

12. Loy A H, Reibel J F, Read P W, Thomas C Y, et al.: Esthesioneuroblastoma. Continued Follow-up of a Single Institutiions Experience, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132, s. 134-138.

13. Lukáš J, Slavíček A, Betka J, Kasík P, Miřejovský P: K problematice estezioneuroblastomu, Otorynolaryngol., Prague, 1995, 44 (3), s.150-154.

14. McLean J N, Nunley S R, Klass C, Moore C et al.: Combined modality therapy of esthesioneuroblastoma, Otolaryngol Haed Neck Surg, 2007, 136, s. 998-1002.

15. Oskouian R J, Jane J A, Dumont A S, Sheehan J M, et al.: Esthesioneuroblastoma:Clinical Presentation, Radiological, and Pathological Features, Treatment, Review of the Literature, and the University of Virginia Experience, 2002, [cit.11.5.2009]. http://www.medcscape.com./viewarticle/436113

16. Plzák J, Jeřábková P, Skřivan J, Betka J: Nádory nosní dutiny a vedlejších nosních dutin - přehled nových poznatkú, Otorynolaryng. a Foniat, Prague, 2006, 55 (1), s. 39-49.

17. Somenek M, Shera N C, Petruzzelli G J: Esthesioneuroblastoma, 2009, Oncology, [cit.9.11.2009], http://emedicine.medscape.com/article/278047-treatment

18. Suriano M, Vincentiis M, Colli A, Benfari G, et al.: Endoscopic treatment of esthesioneuroblastoma: A minimally invasive approach combined with radiation therapy. Otolaryngol Haed Neck Surg, 2007, 136, s. 104-107.

19. Thompson L D R: Olfactory neuroblastoma, Haed and Neck Pathol, 2009, 3, s. 252-259.

20. Unger F, Haselberger K, Walch C, Stammberger H, Papaefthymiou G: Combined endoscopic surgery and radiosurgery as treatment modality for olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma), Acta Neurochir, 2005, 147, s. 592-602.

21. Zafereo M E, Fakhri S, Prayson R, Barta P S, Lee J, Lanza D C, Citardi M J: Esthesioneuroblastoma: 25 - year experience at a single institution, Otolaryngol Haed Neck Surg, 2008, 138, s. 452-458.