

Rami E. Saade¹, Ehab Y. Hanna², Diana Bell³

¹Department of Head and Neck Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Stany Zjednoczone

²Department of Neurosurgery, Division of Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Stany Zjednoczone

³Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Stany Zjednoczone

Rokowanie i biologia nerwiaka węchowego: rola systemu klasyfikacji stopnia złośliwości Hyamsa

Prognosis and biology in esthesioneuroblastoma: the emerging role of Hyams grading system

Przedrukowano za zgodą z: *Curr. Oncol. Rep.* 2015; 17: 423

Artykuł jest częścią cyklu publikacji na temat *Nowotworów głowy i szyi*

Adres do korespondencji:

Rami E. Saade
 Department of Head and Neck Surgery,
 The University of Texas MD Anderson
 Cancer Center
 1515 Holcombe Boulevard (Unit 123),
 Houston, TX 77030, Stany Zjednoczone
 e-mail: resaaade@mdanderson.org

STRESZCZENIE

Nerwiak węchowy (*esthesioneuroblastoma*) jest nowotworem wywodzącym się z zatok obocznych nosa i jamy nosowej, o specyficznych cechach klinicznych i patologicznych oraz różnorodnym obrazie i naturalnym przebiegu. Charakterystyka nowotworu jest wybitnie niejednorodna. Dotychczas stosowano kilka systemów klasyfikacji zaawansowania klinicznego, z których żaden nie został uznany za obowiązujący. Niedawno opracowano system klasyfikacji stopnia złośliwości Hyamsa, którego zaletą jest możliwość wykorzystania go jako czynnika prognostycznego. W artykule przedstawiono rokowanie i biologię nerwiaka węchowego. Szczegółowym celem publikacji była krytyczna ocena przydatności każdego z systemów stratyfikacyjnych (oceny stopnia zaawansowania klinicznego w korelacji z klasyfikacją złośliwości nowotworu) do określenia grup ryzyka i opracowania wytycznych postępowania. **Słowa kluczowe:** *esthesioneuroblastoma*, nerwiak węchowy, Hyams, Kadish, Morita, zaawansowanie, złośliwość, rokowanie, wyniki

ABSTRACT

Esthesioneuroblastoma is a sinonasal tumor with distinct clinicopathologic features, multiple facets, and a spectrum of behavior. Characterization of this disease is challenging, and clinically, several staging systems have been used with no consensus on a single scheme. Recently, the Hyams histological grading system has emerged as a promising prognostication tool that offers an added value to stage. This review addresses prognosis and biology in esthesioneuroblastoma. More specifically, we sought to present a critical appraisal on the value of each of these stratification systems, stage vs. grade, in identifying risk groups and guiding management.

Key words: *esthesioneuroblastoma*, olfactory neuroblastoma, Hyams, Kadish, Morita, stage, grade, prognosis, outcome

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 1: 53–59

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, nr 1, 53–59
 © Springer Science+Business Media
 New York 2014
 Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel
 Wydanie polskie:
 VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wprowadzenie

Nerwiak węchowy (ENB, *esthesioneuroblastoma*) jest rzadkim nowotworem złośliwym przewodów nosowych i zatok obocznych nosa, opisanym po raz pierwszy

przez Bergera i Richarda w 1924 roku [1]. Uważa się, że nerwiak węchowy, zwykle zlokalizowany w okolicy sklepienia jamy nosowej, wywodzi się z wyspecjalizowanego nabłonka nerwowego węchowego. Nie określono dotychczas dokładnej lokalizacji i rodzaju komórek,

z których pochodzi nowotwór, a w ostatnich dekadach ten sam rodzaj nowotworu określano różnymi nazwami, takimi jak nerwiak węchowy, rak neuroendokryny, *estezioneuroepitelioma* czy *estezioneurocytoma*. Niemniej jednak wspólne pochodzenie określono jako grzebień neuronalny/niedojrzałe neurony węchowe, co sugerowały obecność typowych filamentów neuronalnych w komórkach guza i wyniki analiz molekularnych [2]. Najczęściej przyjętą i akceptowaną nazwą pozostaje *estezioneuroblastoma* i nerwiak węchowy.

Nowotwory jamy nosowej oraz zatok obocznych nosa są stosunkowo rzadką, zróżnicowaną i heterogenną grupę nowotworów złośliwych. Nerwiak węchowy stanowi jedynie 3% wszystkich nowotworów jamy nosowej i zatok obocznych nosa [3]. Początkowo sugerowano bimodalny wiek występowania nowotworu, jednak ostatnie publikacje wskazują na raczej na jego pojawianie się we wszystkich grupach wiekowych, za szczytem zachorowań w piątej i szóstej dekadzie [4, 5]. Nerwiak węchowy często ma niespecyficzny obraz kliniczny, początkowo przypominający łagodną chorobę zapalną, co powoduje nierzadkie opóźnienia rozpoznania. Upośledzenie drożności nosa i krwawienie z nosa są typowymi wczesnymi objawami klinicznymi, jednakże w zależności od lokalizacji i zaawansowania mogą występować inne, bardziej charakterystyczne objawy. Pełne badanie przedmiotowe i ocena endoskopowa giętym fiberoskopem, uzupełnione o tomografię komputerową (TK) z podaniem środka kontrastowego oraz badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) są kluczowe w procesie diagnostyki. W obrazie histologicznym wysoko zróżnicowane nerwiaki węchowe tworzą gniazda lub pliki komórek w zrębie nerwowo-włóknistym. Jądra komórkowe są małe, okrągłe lub owalne, z ziarnistą chromatyną typu „sól i pieprz”. Charakterystyczna jest budowa gruczołowa, z rozetami prawdziwymi ze światłem (Flexner-Wintersteiner) lub pseudorozetami (Homera-Wrighta). Typowy profil immunohistochemiczny nerwiaka węchowego wykazuje rozlane barwienie specyficzne dla komórek nerwowych enolazy, chromograniny i synaptofizyny oraz różnego stopnia dodatnie barwienie S-100.

Trudności w charakterystyce nerwiaka węchowego

Nerwiak węchowy klasyfikowany jest w kategorii nowotworów zbudowanych z małych, okrągłych komórek i wymaga szczegółowej i złożonej diagnostyki różnicowej uwzględniającej niezróżnicowanego raka jamy nosowej i zatok obocznych nosa (SNUC, *sinonasal undifferentiated carcinoma*), raka neuroendokrynnego (NEC, *neuroendocrine carcinoma*), jamy nosowej i zatok obocznych nosa, raka drobnokomórkowego (SmCC,

small cell carcinoma), czerniaka, gruczolaka przysadki, mięsaka z mięśni poprzecznie prążkowanych (*rhabdomyosarcoma*) i chłoniaka [6]. Cohen i wsp. [7] przedstawili przypadki błędnego rozpoznania, podkreślając częste mylenie innych rodzajów nowotworów z nerwiakiem węchowym. Spośród 12 chorych skierowanych do specjalistycznego ośrodka 3 poziomu referencyjności z rozpoznaniem nerwiaka węchowego tylko u 2 potwierdzono rzeczywiście rozpoznanie wstępne po analizie materiału tkankowego przez patologa wyspecjalizowanego w diagnostyce nowotworów głowy i szyi. Pozostali chorzy wymagali istotnej zmiany zaproponowanego początkowo planu leczenia. Faktycznie w przełomowej publikacji Rosenthala i wsp. [8], dotyczącej wyników leczenia i rokowania u chorych na nowotwory złośliwe jamy nosowej i zatok obocznych nosa o różnicowaniu w kierunku neuroendokrynnym, opisano dwie odrębne grupy: ENB i nie-ENB (SNUC, NEC i SmCC). W przeciwieństwie do nie-ENB, w grupie chorych na ENB odnotowano statystycznie znamienne lepsze przeżycie całkowite, przeżycie bez przerzutów odległych oraz odsetki wyleczeń miejscowych. W związku z tym zastosowanie odpowiedniego leczenia i uzyskanie lepszych wyników wymaga przede wszystkim właściwej diagnozy, postawionej najlepiej przez wyspecjalizowanego patologa narządów głowy i szyi.

Poza rzadkim występowaniem i złożoną diagnostyką różnicową być może jednym z najbardziej wymagających aspektów wpływających na postępowanie u chorych na ENB jest szerokie spektrum cech biologicznych, jakie mogą wykazywać poszczególne przypadki — od nowotworów o powolnym rozwoju do bardzo agresywnego przebiegu z występowaniem przerzutów odległych.

W związku z tym optymalne postępowanie u chorych na ENB polega na właściwej stratyfikacji chorych w celu określenia grupy ryzyka i indywidualizacji postępowania. Zasadniczo stosuje się dwa systemy stratyfikacyjne: stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu i stopnia złośliwości. Oba są wykorzystywane do planowania leczenia. Brak uniwersalnych zasad skłonił do opracowywania przez poszczególne ośrodki własnych, często dyskusyjnych zaleceń dotyczących postępowania. Z wyjątkiem bardzo wczesnego i jedynie miejscowo zaawansowanego nowotworu, największą szansę na wyleczenie daje strategia wielodyscyplinarnego leczenia skojarzonego. Najbardziej wyspecjalizowane ośrodki za „złoty standard” postępowania uznają leczenie chirurgiczne i uzupełniającą radioterapię [9]. Znaczenie chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej w bardziej zaawansowanych przypadkach pozostaje nieznane, a wskazania do wycięcia regionalnych węzłów chłonnych lub objęcia ich napromienianiem są dyskusyjne. Celem porównania wartości prognostycznej klasyfikacji zaawansowania klinicznego w porównaniu z klasyfikacją histologiczną w ENB jest skuteczniejsze przewidywanie

wyników leczenia i w związku z tym bardziej odpowiedni dobór leczenia skojarzonego.

Wykorzystanie systemów oceny zaawansowania klinicznego

Zaproponowano kilka systemów oceny zaawansowania klinicznego, ale żaden z nich nie został powszechnie zaakceptowany. System Kadisha był pierwszym systemem klasyfikacji zaawansowania klinicznego w ENB. Początkowo opracowano go na podstawie grupy jedynie 17 chorych, jednak pozostał najbardziej popularnym i uproszczonym docelowym systemem klasyfikacji [10]. Główne ograniczenia dotyczą tego, że system ocenia jedynie zaawansowanie miejscowe nowotworu. Stopień Kadish A dotyczy jedynie przypadków nowotworu ograniczonego do jamy nosowej, Kadish B uwzględnia nacieki zatok przynosowych, Kadish C zaś — przejście guza poza zatoki przynosowe. W późniejszym czasie Dulguerov i Calcaterra [11] i Biller i wsp. [12] zaproponowali bardziej szczegółową klasyfikację, opartą na systemie TNM. Klasyfikacja Dulguerova wyróżnia guzy wewnątrzczaszkowe i/lub przechodzące w obręb oczodołu, natomiast w systemie klasyfikacji Billera wyróżniono operacyjne i nieoperacyjne guzy naciekające tkanki mózgu. Ponadto w obu systemach klasyfikacji uwzględniono zajęcie regionalnych węzłów chłonnych szyi oraz obecność przerzutów odległych. Wcześniej już wykazano, że przerzuty do węzłów chłonnych mają istotny wpływ na rokowanie i wiążą się z pogorszeniem wyników leczenia. W doniesieniu z Princess Margaret wykazano, że stopień zaawansowania według klasyfikacji Dulguerova ściśle korelował z przeżyciem i ryzykiem nawrotów [13]. Zafereo i wsp. [14] także wykazali, że systemy oparte na klasyfikacji TNM (Dulguerova i Billera) w przeciwieństwie do skali Kadisha mogą bardziej wiarygodnie określać chorych o spodziewanym gorszym przeżyciu wolnym od nowotworu. W związku z tym, uwzględniając wpływ regionalnych i odległych przerzutów na pogorszenie rokowania, Morita zaproponował bardziej odpowiednią i praktyczną modyfikację systemu Kadisha [15]. Utworzono czwartą kategorię D, uwzględniającą zajęcie węzłów chłonnych szyi oraz obecność przerzutów odległych. Na podstawie tej klasyfikacji Jethanamest i wsp. [5] dokonali przeglądu bazy danych SEER i wykazali znaczne zróżnicowanie wyników leczenia wśród chorych zakwalifikowanych do poszczególnych grup, z pogorszeniem zmiennych czasu przeżycia w podgrupie D. Poszczególne systemy klasyfikacji mają na celu lepsze scharakteryzowanie przebiegu klinicznego ENB, jednak są dalekie od ideału. Niektórzy z autorów stosowali je jako czynniki predykcyjne wyników leczenia, jednak dla innych pozostają one wątpliwym i suboptymalnym narzędziem stratyfikacji chorych.

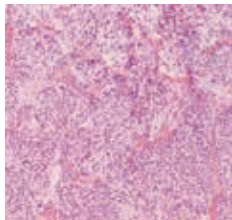
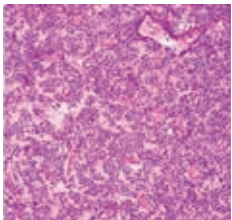
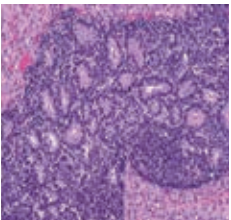
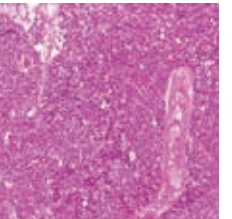
Dodatkowa wartość systemów klasyfikacji histologicznej

Być może metaanaliza Dulguerova opublikowana w 2001 roku była jednym z najwcześniejszych doniesień, w którym odnotowano możliwą rolę predykcyjną oceny histologicznej ENB w odniesieniu do wyników leczenia [16]. Chociaż ocena stopnia złośliwości nie była głównym analizowanym parametrem i została określona jedynie w kilku badaniach, wykazano, że nowotwory o znacznej złośliwości wiążą się z gorszymi wynikami leczenia. W 2010 roku Kane i wsp. [17] opublikowali metaanalizę potwierdzającą wartość prognostyczną zmodyfikowanego systemu klasyfikacji Kadisha, zajęcia węzłów chłonnych oraz wieku w chwili rozpoznania, jak już wcześniej odnotowano na podstawie przeglądu bazy SEER. Autorzy wykazali jednak dodatkowo, że wyższy stopień złośliwości (na podstawie kryteriów Hyamsa) jest czynnikiem predykcyjnym gorszego rokowania.

W związku z tym, poza oceną zaawansowania klinicznego, ocena stopnia złośliwości umożliwia lepsze określenie biologii nowotworu. System oceny stopnia złośliwości Hyamsa, zaproponowany w latach 80. ubiegłego wieku przez *American Forces Institute of Pathology* [18], jest skalą obejmującą całe spektrum zróżnicowania nerwiaka węchowego: od przypadków o powolnym przebiegu do bardziej agresywnych postaci. Ocena 1–4 nadawana jest na podstawie nasilenia głównych niekorzystnych cech, w tym aktywności mitotycznej, pleomorfizmu jądra komórkowego, tworzenia rozetek, martwicy, zaburzeń architektury komórki oraz niewielkiej ilości macierzy włóknistej (ryc. 1).

Zaproponowany system ma kilka niewątpliwych wad. Po pierwsze, ocena stopnia złośliwości może być subiektywna, z możliwością rozbieżności w ocenie poszczególnych patologów. Po drugie, rozpoznanie oparte na biopsji aspiracyjnej i biopsji gruboigłowej może powodować błędy zależne od jakości materiału tkankowego, takie jak niedostateczna liczba komórek nowotworowych lub ocena jedynie części próbki o niższym stopniu złośliwości. Po trzecie, ocena histologiczna może się wiązać z trudnościami w interpretacji postaci nisko zróżnicowanych, ponieważ mogą one przypominać bardziej agresywne nowotwory z grupy nie-ENB. Oczywiście problem ten w dużo mniejszym stopniu dotyczy dużych ośrodków, wyspecjalizowanych w leczeniu chorych na nowotwory głowy i szyi. Jednak w mniejszych ośrodkach, gdzie przypadki ENB obserwowane są sporadycznie, nawet najbardziej doświadczeni patolodzy mogą nie mieć wystarczającego doświadczenia w zakresie rozróżniania subtelnych niuansów.

W związku z tym początkowe dane, potwierdzające wartość omawianego systemu prognostycznego zostały przyjęte krytycznie. Obecnie jednak coraz więcej dowodów naukowych wykazuje tendencje w kierunku

Hyams	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Architektura	Zrazikowa	Zrazikowa	Zmienna	Zmienna
Aktywność mitotyczna	Brak	Obecna	Znacząca	Zaznaczona
Pleomorfizm jądra komórkowego	Brak	Umiarkowany	Znaczący	Zaznaczony
Macierz włóknista	Znacząca	Obecna	Minimalna	Brak
Rozety	HW	HW	FW	FW
Martwica	Brak	Brak	Obecna +/-	Częsta
Hematoksylina i eozyna				

Rycina 1. Główne cechy i kryteria kwalifikacji do stopnia złośliwości I, II, III i IV w skali Hyamsa oraz odpowiadające im obrazy histologiczne po barwieniu hematoksyliną i eozyną. HW — pseudorozety Homera-Wrighta; FW — światło Flexner-Wintersteiner

walidacji stopnia złośliwości jako istotnego narzędzia przewidywanego rokowania i wpływającego na wybór właściwego postępowania.

Jedną z ostatnich publikacji oceniających wartość prognostyczną systemu klasyfikacji Hyamsa u chorych na ENB pochodzi z kliniki Mayo [19*]. Badacze uznali zmodyfikowany system Kadisha, przerzuty w węzłach chłonnych, wiek i wyższy stopień złośliwości według Hyamsa za istotne czynniki prognostyczne. Spośród 109 chorych na ENB u 87 dostępny był materiał do ponownej oceny histologicznej. Chorych zakwalifikowano do grupy o niskim (Hyams I–II) i wysokim (Hyams III–IV) stopniu złośliwości. Odnotowano, że aż do 46% analizowanych przypadków wykazywało cechy wysokiego stopnia złośliwości. Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 63%, czyli mniej niż 73% wskazane w pracy Dulguerova. W grupie badanej w Mayo wykazano, że stopień złośliwości według Hyamsa jest statystycznie istotnym czynnikiem prognostycznym, a stopień 4 w tej skali wiąże się ze szczególnie złymi wynikami. Możliwe zastrzeżenie do tego doniesienia to retrospektywne włączenie chorych z lat 1962–2009, z których 35% miało rozpoznanie patologiczne stwierdzone przed 1990 rokiem, a więc w erze, gdzie SNUC nie było jeszcze w pełni rozpoznane, ponieważ po raz pierwszy ten typ nowotworu został opisany w 1986 roku przez Friersona i wsp. [20]. Natomiast ENB o wysokim stopniu złośliwości i SNUC mają wiele wspólnych cech w budowie histologicznej. Z tego powodu istnieje obawa, że niektóre przypadki ENB o wysokim stopniu złośliwości mogą być pomyłone ze SNUC. Ma to istotne znaczenie ze względu na to, że SNUC jest odrębną jednostką histologiczną o gorszym rokowaniu i w stosunku do niej obowiązują odmienne schematy leczenia.

Następna była publikacja *University of California* w San Francisco (UCSF), w której Kaur i wsp. [21*] ocenili 20 chorych z zaawansowanym ENB (naciekanie poza zatoki przynosowe, Kadish C). W analizie retrospektywnej odsetek 5-letniego i 10-letniego przeżycia całkowitego dla ENB o niskim stopniu złośliwości wyniósł 86% w porównaniu z odpowiednio 56% i 28% dla ENB o wysokim stopniu złośliwości. Autorzy wyciągnęli wniosek, że stopień w klasyfikacji Hyamsa jest uzupełnieniem oceny zaawansowania klinicznego i najlepszym narzędziem do przewidywania rokowania w zaawansowanych przypadkach (Kadish C), a także powinien być wykorzystywany jako wskazówka do kwalifikacji chorych do leczenia adiuwantowego.

W Instytucie Gustawa Roussy także podjęto ocenę wartości klasyfikacji złośliwości według Hyamsa w ENB [22*]. W analizie 44 chorych wykazano, że stopień złośliwości według Hyamsa jest niezależnym czynnikiem przewidyującym czas przeżycia całkowitego, podobnie jak stopień zaawansowania T według Dulguerova. W analizie wykazano 2 odmienne typy obrazu klinicznego i nawrotów nowotworu w korelacji do klasyfikacji Hyamsa. Pierwsza grupa (stopień III i IV według klasyfikacji Hyamsa) wiązała się z większym zaawansowaniem miejscowym (stopień T4), częstszymi i bardziej nasilonymi przerzutami regionalnymi, częstszą nieoperacyjnością nowotworu i przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych. W przeciwieństwie do tego, w przypadkach o niskim stopniu złośliwości (stopień I i II w klasyfikacji Hyamsa) dochodziło do późnej progresji miejscowej lub regionalnej.

Ostatnim doniesieniem w piśmiennictwie dotyczącym ENB jest duży jednośrodkowy przegląd retrospektywny z MD Anderson (MDA) [23*]. W 121 przy-

padkach spośród 124 rozpoznanych ENB oceniono stopień złośliwości według Hyamsa, a w 109 — stopień zaawansowania klinicznego według zmodyfikowanej skali Kadisha. Histologicznie 62% nowotworów wykazywało niski stopień złośliwości (I/II), 21% — wysoki stopień (III/IV), a w 17% stwierdzono przerzuty odległe. Odsetki 5-letniego przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) wyniosły odpowiednio 75% i 60%. Chorzy na ENB z przerzutami mieli statystycznie znamienne gorsze przeżycie całkowite. W przypadkach ENB o wysokim stopniu złośliwości odnotowano statystycznie znamienne gorsze DFS. Spośród 109 chorych, u których oceniono zaawansowanie kliniczne, u 16% stwierdzono stopień zaawansowania klinicznego A, u 33% — stopień B, u 43% — stopień C, a u 8% — stopień D. W wynikach analizy nie wykazano żadnych statystycznie istotnych różnic w zakresie nawrotów, przerzutów odległych lub odsetka przeżycia 5-letniego ani w zależności od zmodyfikowanej oceny stopnia zaawansowania klinicznego Kadisha, ani stopnia zaawansowania klinicznego TNM. Podsumowując, należy stwierdzić, że w tej dużej populacji chorych na ENB, wysoki stopień złośliwości statystycznie istotnie wiązał się z niekorzystnymi wynikami leczenia, w przeciwieństwie do zaawansowania klinicznego.

Każda z omówionych 4 publikacji przybliżyła określenie wartości i przydatności klasyfikacji stopnia złośliwości według Hyamsa. Ogólnie rzecz biorąc, wysoki stopień złośliwości (III/IV według Hyamsa) wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem i jest czynnikiem prognostycznym pogarszającym przeżycie wolne od nowotworu (MDA). W zaawansowanych klinicznie przypadkach ocena stopnia złośliwości w klasyfikacji Hyamsa ma praktyczną wartość prognostyczną i może być wskazówką przy kwalifikacji do leczenia adiuwantowego (UCSF). Nadal pozostaje do wyjaśnienia, czy sama ocena stopnia złośliwości histologicznej według Hyamsa jest wystarczającym narzędziem stratyfikacyjnym i niezależnym czynnikiem przepowiadającym przeżycie całkowite (Mayo) (tab. 1).

W celu optymalizacji znaczenia prognostycznego skali oceny stopnia złośliwości Gallagher i wsp. [24] dokonali ponownej oceny kryteriów Hyamsa i podjęli próbę określenia dodatkowych zmiennych histologicznych, które mogłyby być czynnikami predykcyjnymi wyników leczenia. Dokonano retrospektywnej oceny 27 chorych na ENB. Autorzy potwierdzili, że martwica i mitozy są statystycznie istotnymi czynnikami przepowiadającymi przeżycie całkowite i przeżycie wolne od nowotworu, ale nie jako parametry indywidualne. Wykazano, że przerost gruczołowy, niebędący typowym kryterium systemu klasyfikacji złośliwości histologicznej Hyamsa, jest także pozytywną zmienną prognostyczną. Wiązał się on z dłuższym przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od choroby, ale tylko w skojarzeniu

z brakiem cech wrzecionowatych i martwicy. W gruncie rzeczy badanie to wskazuje na konieczność aktualizacji kryteriów histologicznych Hyamsa w celu uzyskania bardziej wartościowych informacji prognostycznych dotyczących ENB.

Przyszłe kierunki i perspektywy

Celem interesującego badania Kim i wsp. [25] było określenie markerów ENB o znaczeniu prognostycznym. W 65% próbek (15 spośród 17 nowotworów) odnotowano immunoreaktywność Bcl-2 (cząsteczki antyapoptotycznej i proangiogennej) [26]. Choć Bcl-2 nie okazała się statystycznie istotnym czynnikiem przepowiadającym przeżycie ($p = 0,06$), to autorzy obserwowali bezpośredni trend w kierunku lepszej odpowiedzi na chemioterapię neoadiuwantową u chorych z nasiloną ekspresją Bcl-2. Fukushima i wsp. [27] wykazali później silną zależność między ekspresją Bcl-2 a wyższymi stopniami złośliwości w klasyfikacji Hyamsa. Oczywiście, prace te są nadal na poziomie badawczym i nie przekładają się jeszcze na praktykę kliniczną. Podejmowane są stałe wysiłki w celu analizy cech biologicznych ENB, w związku z czym zmienia się rozumienie przebiegu choroby. Przewiduje się rosnącą rolę markerów molekularnych w poprawie oceny rokowania i wyborze strategii leczenia. Nadal pozostają do opracowania udoskonalone narzędzia do rozpoznania patologicznego ENB, wpływające na postępowanie kliniczne.

Ostatecznym celem jest określenie kluczowych zmian molekularnych w ENB oraz rozwój terapii ukierunkowanych molekularnie. Nerwiak węchowy jest rzadką chorobą, wymagającą międzyośrodkowej i międzynarodowej współpracy. Zcentralizowana opieka nad chorymi na ENB dałaby możliwość zebrania większej liczby chorych i zastosowania ujednoliconej bazy danych, służącej gromadzeniu informacji i publikacji wyników.

Wnioski

Dotychczas stosowano kilka systemów oceny stopnia zaawansowania klinicznego do stratyfikacji chorych na ENB na grupy ryzyka i do wyboru postępowania klinicznego. Żaden pojedynczy system klasyfikacji nie okazał się jednak wiarygodnym czynnikiem predykcyjnym wyników leczenia. W ostatnim czasie wykazano, że system klasyfikacji histopatologicznej Hyamsa odpowiednio charakteryzuje biologię guza i jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zaawansowania miejscowego choroby oraz gorszego przeżycia wolnego od choroby. Pełne wykorzystanie systemu klasyfikacji stopnia złośliwości Hyamsa w ocenie rokowania pozostaje jeszcze do ustalenia. Jest to jednak wartościowy czynnik,

Tabela 1. Podsumowanie 4 przeglądów retrospektywnych, oceniających wartość systemu klasyfikacji Hyamsa jako czynnika predykcyjnego wyników leczenia nerwiaka węchowego (ENB, *esthesioneuroblastoma*) zarodkowego

Badania u chorych na ENB, oceniające wartość prognostyczną systemu klasyfikacji Hyamsa	Schemat badania	Całkowita liczba chorych na ENB	Liczba chorych, u których określono stopień aktywności choroby w klasyfikacji Hyamsa	Chorzy z wysokim stopniem złośliwości w klasyfikacji Hyamsa (III–IV) (%)	Czynniki predykcyjne wyników leczenia
Van Gompel i wsp., 2012 [19*] (Mayo)	Przegląd retrospektywny 1960–2009	109	87	46	Klasyfikacja według zmodyfikowanej skali Kadisha, skali Hyamsa, przerzuty w węzłach chłonnych oraz wiek są czynnikami predykcyjnymi OS
Kaur i wsp., 2013 [21*] (UCSF)	Przegląd retrospektywny 1995–2009	20 (we wszystkich przypadkach stopień w skali Kadisha C)	20	56	Klasyfikacja według skali Hyamsa jest czynnikiem predykcyjnym PFS u chorych klasyfikowanych do grupy C w skali Kadisha
Malouf i wsp., 2013 [22*] (IGR)	Przegląd retrospektywny 1979–2009	44	31	58	W porównaniu z guzami o niskiej złośliwości, ENB o wysokim stopniu złośliwości wykazują odrębną charakterystykę w momencie rozpoznania oraz gorsze wyniki w zakresie DFS i OS
Bell i wsp., 2014 [23*] (MDA)	Przegląd retrospektywny 1992–2013	124	121	21	Klasyfikacja w skali Hyamsa i przerzuty w węzłach chłonnych są czynnikami predykcyjnymi DFS. Wiek jest czynnikiem predykcyjnym OS. Klasyfikacja według zmodyfikowanej skali Kadisha nie jest czynnikiem predykcyjnym wyników leczenia

OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; DFS (*disease-free survival*) — przeżycie wolne od choroby; MDA — *MD Anderson*; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji choroby; UCSF — *University of California* w San Francisco

uwzględniany w planowaniu postępowania u chorych na zaawansowanego klinicznie ENB oraz w kwalifikacji do leczenia adiuwantowego. Ocena stopnia złośliwości histologicznej ENB przynosi dodatkową wartość, poza oceną stopnia zaawansowania klinicznego, dlatego powinna być traktowana jako cenne uzupełnienie w procesie podejmowania decyzji.

Zgodność z Zasadami Etyki Lekarskiej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa człowieka i zwierząt oraz świadoma zgoda na udział w badaniu — artykuł nie zawiera żadnych badań z udziałem ludzi lub zwierząt, prowadzonych przez autorów.

Piśmiennictwo

Artykuły o szczególnym znaczeniu, opublikowane w ostatnim czasie, zostały następująco wyróżnione: *ważne

- Berger L., Richard D. L'esthesioneuroepitheliome olfactif. Bull. Assoc. Franc. Etude Cancer 1924; 13: 410–412.
- Ow T.J., Bell D., Kupferman M.E., Demonte F., Hanna E.Y. Esthesioneuroblastoma. Neurosurg. Clin. N. Am. 2013; 24: 51–65.
- 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: 2683–2706.
- Platek M.E., Merzianu M., Mashtare T.L. i wsp. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. Radiat. Oncol. 2011; 6: 41.
- Jethanamest D., Morris L.G., Sikora A.G., Kutler D.I. Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007; 133: 276–280.

6. Bell D., Hanna E.Y. Sinonasal undifferentiated carcinoma: morphological heterogeneity, diagnosis, management and biological markers. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2013; 13: 285–296.
7. Cohen Z.R., Marmor E., Fuller G.N., Demonte F. Misdiagnosis of olfactory neuroblastoma. *Neurosurg. Focus* 2002; 12: 1–6.
8. Rosenthal D.I., Barker J.L., El-Naggar A.K. i wsp. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation. *Cancer* 2004; 101: 2567–2573.
9. Ow T.J., Hanna E.Y., Roberts D.B. i wsp. Optimization of long-term outcomes for patients with esthesioneuroblastoma. *Head Neck* 2014; 36: 524–530.
10. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma — a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976; 37: 1571–1576.
11. Dulguerov P., Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970–1990. *Laryngoscope* 1992; 102: 843–849.
12. Biller H.F., Lawson W., Sachdev V.P., Som P. Esthesioneuroblastoma: surgical treatment without radiation. *Laryngoscope* 1990; 100: 1199–1201.
13. Bachar G., Goldstein D.P., Shah M. i wsp. Esthesioneuroblastoma: the Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck* 2008; 30: 1607–1614.
14. Zafereo M.E., Fakhri S., Prayson R. i wsp. Esthesioneuroblastoma: 25-year experience at a single institution. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 138: 452–458.
15. Morita A., Ebersold M.J., Olsen K.D. i wsp. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993; 32: 706–715.
16. Dulguerov P., Allal A.S., Calcaterra T.C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001; 11: 683–690.
17. Kane A.J., Sughrue M.E., Rutkowski M.J. i wsp. Posttreatment prognosis of patients with esthesioneuroblastoma: clinical article. *J. Neurosurg.* 2010; 113: 340–351.
18. Hyams V.J., Batsakis J.G., Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear. *Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC*, 1988; 240–248.
- 19.* VanGompel J.J., Giannini C., Olsen K.D. i wsp. Long-term outcome of esthesioneuroblastoma: Hyams grade predicts patient survival. *J. Neurol. Surg. B. Skull Base* 2012; 73: 331. Wyniki leczenia ENB różnią się u poszczególnych chorych, a czynnikiem prognostycznym jest głównie zaawansowanie nowotworu w momencie rozpoznania (stopień zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Kadish oraz przerzuty w węzłach chłonnych) oraz wyższy stopień złośliwości według klasyfikacji Hyamsa.
20. Frierson H.F., Mills S.E., Fehner R.E., Taxy J.B., Levine P.A. Sinonasal undifferentiated carcinoma: an aggressive neoplasm derived from schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 11: 771–772.
- 21.* Kaur G., Kane A.J., Sughrue M.E. i wsp. The prognostic implications of Hyam's subtype for patients with Kadish stage C esthesioneuroblastoma. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20: 281–286. U chorych z zaawansowaną chorobą (stopień C według klasyfikacji Kadish) indywidualne cechy patologiczne guza są najlepszym sposobem określania rokowania oraz kwalifikacji chorych do bardziej agresywnych metod leczenia adiuwantowego.
- 22.* Malouf G.G., Casiraghi O., Deutsch E. i wsp. Low- and high-grade esthesioneuroblastomas display — a distinct natural history and outcome. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 1324–1334. Występowanie i nawroty ENB o niskim i wysokim stopniu złośliwości histologicznej się różnią, wiążąc się z odmiennym rokowaniem. W związku z tym należy je traktować jako odrębne jednostki chorobowe.
- 23.* Bell D., Saade R., Roberts D. i wsp. Prognostic utility of Hyams histological grading and Kadish-Morita staging systems for esthesioneuroblastoma outcomes. *Head Neck Pathol.* 2014; 16: 1–9. W przeciwieństwie do stopnia zaawansowania klinicznego, wysoki stopień złośliwości ENB wiązał się ze statystycznie znaczącymi gorszymi wynikami leczenia i pogorszeniem przeżycia wolnego od choroby. Ocena stopnia złośliwości powinna być z pewnością uwzględniona w określaniu rokowania i procesie podejmowania decyzji terapeutycznych u chorych na ENB.
24. Gallagher K.K., Spector M.E., Pepper J.P. i wsp. Esthesioneuroblastoma updating histologic grading as it relates to prognosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2014; 123: 353–358.
25. Kim J.W., Kong I.G., Lee C.H. i wsp. Expression of Bcl-2 in olfactory neuroblastoma and its association with chemotherapy and survival. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 139: 708–712.
26. Diensthuber M., Potinius M., Rodt T. i wsp. Expression of bcl-2 is associated with microvessel density in olfactory neuroblastoma. *J. Neurooncol.* 2008; 89: 131–139.
27. Fukushima S., Sugita Y., Niino D., Mihashi H., Ohshima K. Clinicopathological analysis of olfactory neuroblastoma. *Brain Tumor Pathol.* 2012; 29: 207–215.