

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-109-114



Индукционная химиотерапия с включением доцетаксела и доксорубина и последующей протонной лучевой терапией при платинорезистентной нерезектабельной синоназальной недифференцированной карциноме

А.А. Качмазов¹, Л.В. Болотина¹, А.Л. Корниецкая¹, В.А. Толстов², А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский институт онкологии им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ГБУ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Андрей Александрович Качмазов andrewkachmazov@gmail.com

Синоназальная недифференцированная карцинома представляет собой редкое и агрессивное новообразование и имеет крайне неблагоприятный прогноз. В подавляющем большинстве случаев данная опухоль исходно нерезектабельна в связи с характерным для нее быстрым локальным ростом. Постановка верного морфологического диагноза невозможна без тщательной дифференциальной диагностики ряда низкодифференцированных опухолей полости носа и околоносовых пазух. В литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения и приведены результаты небольшого количества ретроспективных исследований. В связи с отсутствием статистически значимых данных, полученных в рамках рандомизированных клинических исследований, в настоящий момент не существует общепризнанных рекомендаций по лечению синоназальной недифференцированной карциномы. Оптимальной стратегией лечения данного заболевания представляется использование агрессивного мультимодального подхода, предполагающего применение радикальной хирургии, прецизионной лучевой терапии и интенсивной химиотерапии. Возможности таргетного системного воздействия при синоназальной недифференцированной карциноме по-прежнему практически не изучены. В настоящий момент наилучшие результаты могут быть достигнуты при применении индивидуального подхода к лечению, предпочтительно в условиях многопрофильных онкологических центров с участием опытных специалистов в области онкологических заболеваний головы и шеи. В данной статье мы представляем клинический случай достижения полного радиологического ответа после индукционной химиотерапии с включением доцетаксела и доксорубина и протонной лучевой терапии на область первичной опухоли у 53-летней пациентки с исходно нерезектабельной платинорезистентной синоназальной недифференцированной карциномой.

Ключевые слова: синоназальная недифференцированная карцинома, опухоли головы и шеи, химиотерапия, индукционная химиотерапия, протонная лучевая терапия

Для цитирования: Качмазов А.А., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. и др. Индукционная химиотерапия с включением доцетаксела и доксорубина и последующей протонной лучевой терапией при платинорезистентной нерезектабельной синоназальной недифференцированной карциноме. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):109–14. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-109-114.

Induction chemotherapy with docetaxel and doxorubicin followed by proton beam radiation therapy for platinum-resistant unresectable sinonasal undifferentiated carcinoma

A.A. Kachmazov¹, L.V. Bolotina¹, A.L. Kornietskaya¹, V.A. Tolstov², A.A. Fedenko¹

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

²S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5th Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia

Contacts: Andrei Aleksandrovich Kachmazov andrewkachmazov@gmail.com

Sinonasal undifferentiated carcinoma is a rare and aggressive tumor with an extremely poor prognosis. In the vast majority of cases, this tumor cannot be resected due to its rapid local growth. Correct morphological diagnosis is impossible without a thorough differential diagnosis between sinonasal undifferentiated carcinoma and a number of low-grade tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. Very few case reports and retrospective studies on sinonasal undifferentiated carcinoma have been published so far. No unified widely accepted guidelines on sinonasal undifferentiated carcinoma treatment are currently available due to the lack of statistically significant data from randomized clinical trials. The optimal treatment strategy should be based on an aggressive multimodal approach involving radical surgery, precision radiation therapy, and intensive chemotherapy. The benefits of systemic targeted therapy for patients with sinonasal undifferentiated carcinoma are still unclear. The best results can be achieved by employing tailored treatment approaches preferably in multidisciplinary cancer centers, where healthcare professionals experienced in managing patients with head and neck tumors can be involved.

In this article, we report a case of complete radiological response after induction chemotherapy with docetaxel and doxorubicin and proton radiation therapy for the primary tumor area in a 53-year-old female patient with non-resectable platinum-resistant sinonasal undifferentiated carcinoma.

Key words: sinonasal undifferentiated carcinoma, head and neck cancer, chemotherapy, induction chemotherapy, proton therapy

For citation: Kachmazov A. A., Bolotina L. V., Kornietskaya A. L. et al. Induction chemotherapy with docetaxel and doxorubicin followed by proton beam radiation therapy for platinum-resistant unresectable sinonasal undifferentiated carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(3):109–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-109-114.

Введение

Синоназальная недифференцированная карцинома (sinonasal undifferentiated carcinoma; SNUC) — это редкое агрессивное злокачественное новообразование, возникающее из эпителия полости носа и околоносовых пазух. Эта карцинома является одним из 30 гистологических подтипов синоназальных новообразований и имеет ряд морфологических характеристик, отличающих ее от других низкодифференцированных опухолей данной локализации [1, 2]. Постановка диагноза зачастую происходит уже при наличии значительной локальной распространенности опухоли в связи с ее быстрым местным ростом. В ретроспективном анализе, проведенном S. T. Gray и соавт., у всех 19 пациентов с SNUC, включенных в исследование, было первично выявлено заболевание стадии T4, среди них у 14 (74 %) больных наблюдалась инвазия опухоли в твердую мозговую оболочку (ТМО), у 12 (63 %) — в стенку глазницы [3]. По разным данным, у 10–30 % пациентов исходно выявляется метастатическое поражение шейных лимфатических узлов, в то время как отдаленные метастазы встречаются крайне редко [4].

Нерезектабельность заболевания на момент постановки диагноза, агрессивный рост опухоли и высокая частота локальных рецидивов обуславливают крайне неблагоприятный прогноз у пациентов с SNUC. По данным крупнейших метаанализов, проведенных по данной тематике, медиана общей и опухоль-специфической выживаемости не превышает 25 мес [5, 6].

Исторически SNUC относили к низкодифференцированным ольфакторным нейробластомам или не классифицировали в связи с отсутствием четких

патоморфологических критериев [7]. H. F. Frierson и соавт. впервые описали данную патологию как эпителиальное новообразование с неясным гистогенезом, отсутствием плоскоклеточной или железистой дифференцировки и такими микроскопическими характеристиками, как высокая митотическая активность, обширные некрозы и васкуляризация [8].

В отличие от других низкодифференцированных плоскоклеточных и назофарингеальных карцином, в клетках SNUC в основном выявляется экспрессия низкомолекулярных цитокератинов CK8 и CAM 5.2 и отсутствует этиологическая связь с наличием вирусов Эпштейна–Барр и папилломы человека [9, 10].

В настоящий момент не существует общепринятых клинических рекомендаций по лечению SNUC, однако с учетом имеющихся данных оптимальной стратегией представляется мультимодальный подход с использованием радикальной хирургии, лучевой терапии (ЛТ) и интенсивной химиотерапии (ХТ) [5, 11].

В данной статье мы представляем наш опыт комбинированного лечения пациентки с исходно нерезектабельной местно-распространенной SNUC.

Клинический случай

Пациентка О., 53 лет, в сентябре 2018 г. обратилась в частную клинику с жалобами на носовые кровотечения, слезотечение, заложенность носа. По поводу предполагаемой фибромы было проведено нерадикальное хирургическое лечение. По результатам гистологического исследования верифицирована плоскоклеточная карцинома. Вскоре после операции в связи с продолжающимися носовыми кровотечениями и появлением болевого синдрома

выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) лицевого отдела черепа. В проекции левого решетчатого лабиринта выявлено опухолевое образование размерами $50 \times 35 \times 42$ мм с распространением в левую гайморову пазуху. При дополнительном обследовании данных, свидетельствующих о регионарном и отдаленном метастазировании, не получено.

В декабре 2018 г. пациентка обратилась в Московский научно-исследовательский институт онкологии им. П.А. Герцена, где проведен пересмотр гистологического материала. В ходе микроскопического исследования выявлены выраженный клеточный полиморфизм опухоли, высокая митотическая активность, обширные поля некроза, диффузная экспрессия СК8, а также отсутствие нейроэндокринной дифференцировки, в связи с чем новообразование было классифицировано как рб3- и EBV-негативная SNUC (рис. 1).

Из-за угрозы профузного кровотечения на 1-м этапе было принято решение о проведении внутриартериальной химиоэмболизации с использованием цисплатина. Однако после 2 курсов терапии отмечены усугубление клинической симптоматики и значительный рост опухоли. По данным МРТ-исследования, проведенного в феврале 2019 г., обнаружены увеличение ранее определяемого образования (размеры $72 \times 53 \times 45$ мм) с распространением в носовую полость, клетки решетчатой кости справа, верхние и нижние носовые раковины с обеих сторон, клиновидную пазуху с разрушением костных перегородок, деструкцией носовой перегородки, деформацией медиальной и нижней стенок левой орбиты, прилеганием к медиальной стенке правой орбиты. Признаков интракраниального роста не выявлено (рис. 2).

К моменту поступления в отделение химиотерапии Московского научно-исследовательского института

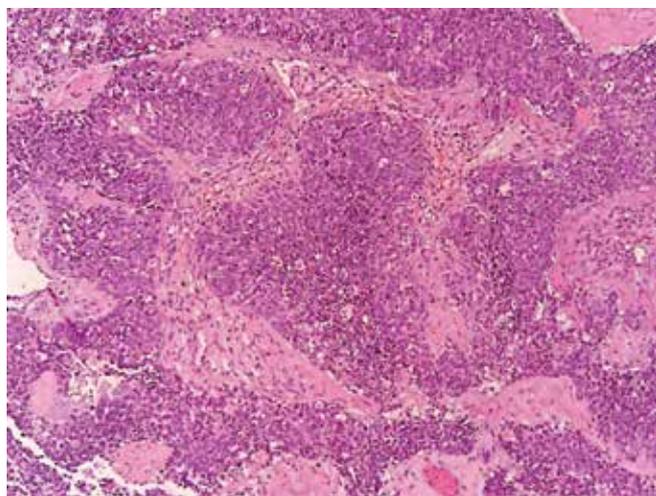


Рис. 1. Микроскопическая картина плеоморфных клеток синоназальной недифференцированной карциномы

Fig. 1. Microscopic examination: pleomorphic cells of sinonasal undifferentiated carcinoma

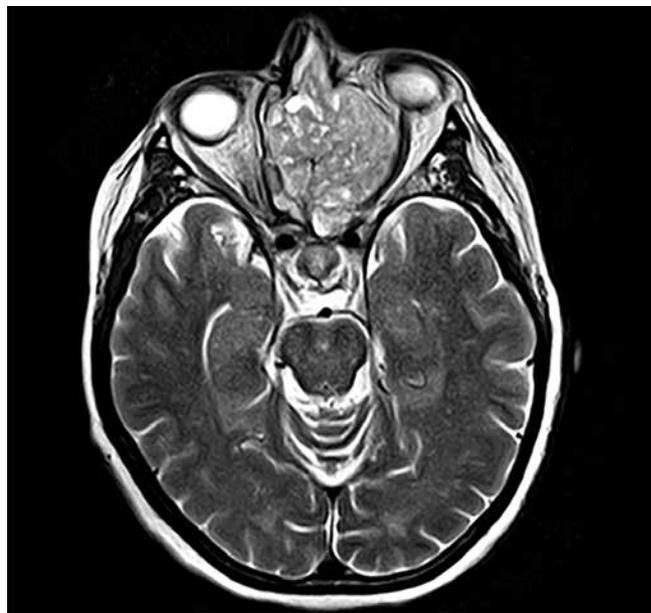


Рис. 2. Магнитно-резонансная картина образования в левой полости носа с деструкцией костей и инвазией в стенку глазницы

Fig. 2. Magnetic resonance images of the formation in the left nasal cavity with bone destruction and invasion into the orbital wall

онкологии им. П.А. Герцена у пациентки отмечены визуальные изменения левой подглазничной области, левосторонний экзофтальм, выраженный болевой синдром, требующий постоянного приема наркотических анальгетиков, и частый эпистаксис. С учетом нерезектабельности опухолевого процесса было принято решение о проведении индукционной ХТ с последующим обсуждением возможности ЛТ. С февраля по март 2019 г. проведены 3 курса ХТ по схеме: доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 + доксорубицин в дозе 50 мг/м^2 в 1-й день 21-дневного цикла на фоне профилактической стимуляции Г-КСФ в межкурсовом периоде.

Клинически отмечена выраженная положительная динамика: снижение болевого синдрома, уменьшение экзофтальма, слезотечения и частоты носовых кровотечений. По данным контрольного МРТ-исследования выявлен частичный опухолевый ответ (согласно критериям RECIST 1.1). С учетом прилегания опухоли к ряду критических анатомических структур и высокого риска повреждения хиазмы при проведении стандартной фотонной ЛТ, а также с целью осуществления максимально прецизионного лечения на межотделенческом консилиуме принято решение о применении протонной ЛТ.

С мая по июнь 2019 г. в условиях Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба пациентке была проведена комбинированная радиотерапия: протонная ЛТ на область первичной опухоли (суммарная доза — 66 Гр) и профилактическая фотонная ЛТ на область шейных лимфатических узлов (суммарная доза — 46 Гр). В ходе лечения клинически значимых нежелательных явлений не наблюдалось. По данным МРТ-исследования лицевого

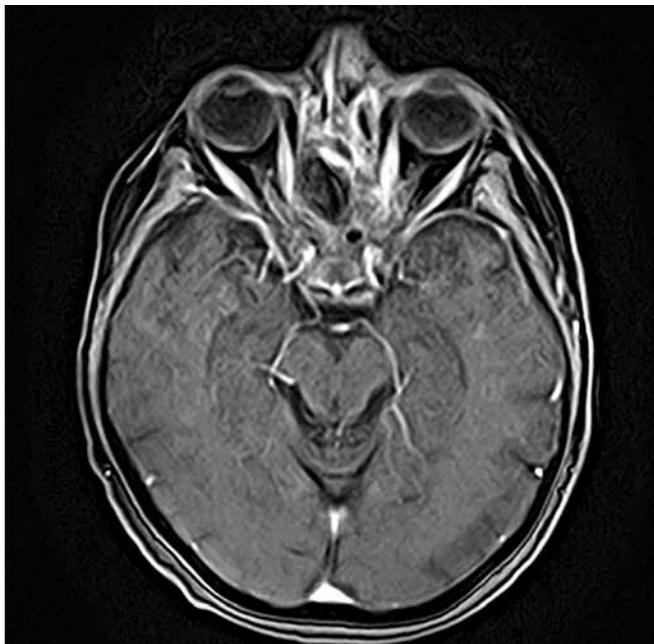


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациентки О. после комбинированной радиотерапии. Полный клинический ответ на проведенную индукционную химиотерапию и протонную лучевую терапию

Fig. 3. Magnetic resonance images of the patient after combination radiotherapy. Complete clinical response to induction chemotherapy and proton radiation therapy

отдела черепа, проведенного в июле 2019 г., достигнут полный клинический опухолевый ответ (рис. 3). С учетом достигнутого результата пациентка оставлена под динамическим наблюдением.

Спустя 6 мес после лечения по данным контрольного МРТ-исследования лицевого отдела черепа выявлен местный рецидив в решетчатом лабиринте, по поводу чего предпринята попытка сальважной резекции решетчатой кости с пластикой местными тканями. После операции проведены 3 курса послеоперационной ХТ по схеме: этопозид + цисплатин. Контрольное обследование выявило продолженный рост опухоли в зоне резекции. Попытки дополнительного молекулярно-генетического тестирования для подбора индивидуального плана лечения оказались безуспешными. Опухоль определена как микросателлитно стабильная, PD-L1-, NTRK-, Her²/neu- и BRCA1- и BRCA2-негативная. В мае 2020 г. начата 3-я линия лечения гемцитабином в монорежиме, однако в связи с отсутствием объективного ответа и нарастанием болевого синдрома терапия была прервана после 2-го курса. На фоне быстрого прогрессирования заболевания и ухудшения общего статуса пациентка скончалась в августе 2020 г., через 23 мес с момента постановки диагноза.

Обсуждение

Главной причиной отсутствия общепризнанных рекомендаций по лечению SNUC является невозможность получения статистически достоверных данных

в рамках проспективных клинических исследований в связи с редкой встречаемостью данного заболевания, а также сложностью дифференциальной диагностики различных низкодифференцированных опухолей синоназальной локализации.

С учетом имеющихся данных, которые в основном представлены рядом ретроспективных анализов и одноцентровых клинических наблюдений, оптимальное лечение SNUC должно предполагать использование максимально агрессивного мультимодального подхода. Радикальная резекция с последующим проведением ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ) считается стандартной тактикой лечения данного заболевания [5, 12]. В случае исходной нерезектабельности опухолевого процесса или сомнительной возможности выполнения радикального хирургического лечения альтернативой является применение индукционной ХТ с последующей ЛТ или ХЛТ. По данным анализа результатов лечения, проведенного в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона Техасского университета (University of Texas M.D. Anderson Cancer Center), 5-летняя общая выживаемость 16 пациентов с SNUC составила 62,5 %, при этом в 40 % случаев хирургическое вмешательство не выполнялось [13]. По другим данным, применение ХЛТ позволило улучшить отдаленные результаты лечения по сравнению с операцией, даже при достижении отрицательных краев резекции (R0) [14].

Крупный метаанализ, включавший 167 случаев SNUC из 30 исследований, показал, что наиболее часто используемые диапазоны доз ЛТ составляют от 50 до 65 Гр. Тем не менее предполагается наличие взаимосвязи с лучшим локальным контролем над заболеванием у больных, которым была реализована более высокая доза облучения: >60 Гр [15]. Более прецизионные методы радиотерапии, такие как ЛТ с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) или протонная ЛТ, связаны с уменьшением риска отсроченной токсичности, особенно постлучевой ретинопатии, при сохранении возможности увеличения суммарной дозы облучения [11, 16].

Индукционная ХТ при SNUC способствует циторедукции опухоли с возможностью достижения полного ответа [17]. По результатам анализа Национальной базы данных онкологических заболеваний (National Cancer Database), из 435 больных SNUC 72,6 % пациентов получали ХТ на том или ином этапе лечения. Чаще всего применялись платиносодержащие схемы, среди которых наиболее часто используемым цитостатиком был цисплатин [18]. A.S. Abdelmeguid и соавт. опубликовали результаты лечения 95 пациентов с SNUC, которым проводилась индукционная ХТ с последующей ХЛТ или хирургическим лечением. Полный клинический ответ на индукционную ХТ был достигнут в 6 % случаев, частичный ответ – в 61 % случаев. Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость

в группе индукционной ХТ и ХЛТ составила 81 % против 54 % в группе индукционной ХТ и хирургического лечения ($p = 0,001$). Стоит отметить, что полученные результаты напрямую связаны с выбором последующей за индукционной ХТ тактикой лечения: при достижении объективного ответа проводилась ХЛТ, в случае стабилизации или прогрессирования заболевания – попытка хирургического лечения. Тем не менее данные результаты свидетельствуют о прогностической роли результатов индукционной ХТ в отношении общей выживаемости пациентов [19].

К сожалению, применение таргетной терапии при SNUC в настоящий момент остается малоизученным. С целью поиска потенциальных мишеней для проведения данного лечения А. Gelbard и соавт. провели исследование 12 онкогенов и генов-супрессоров (*AKT*, *BRAF*, *CDK4*, *EGFR*, *FBXW7*, *JAK2*, *c-KIT*, *KRAS*, *PDGFR*, *PI3K*, *VEGF*, β-катенин) в 13 гистологически подтвержденных образцах SNUC. Ни один из образцов не продемонстрировал наличия активирующих мутаций [20]. При анализе 112 образцов различных синоназальных злокачественных новообразований в 5 % образцов SNUC была определена амплификация гена *FGFR1* [21]. Существуют данные о выявлении амплификации гена *ERBB2* и гиперэкспрессии HER2 в клеточной линии SNUC. Кроме того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* латаниб показал возможность подавления сигнального пути и привел к регрессу объема опухоли [22]. В ряде клинических случаев была продемонстрирована эффективность иммунной и таргетной терапии при на-

личии амплификации *MET* у сильно предлеченных пациентов с SNUC, что может свидетельствовать о возможности персонализированного лечения данного редкого новообразования в будущем [23, 24].

Заключение

Синоназальная недифференцированная карцинома представляет собой высокоагрессивное новообразование, имеющее неблагоприятный прогноз. На данный момент нет единых алгоритмов лечения данного заболевания. Происходящее в последнее время планомерное накопление клинического материала с применением современных методов локального воздействия способствует увеличению показателей выживаемости при данной редкой нозологии, но не отменяет необходимости дальнейших исследований, направленных на определение оптимальной последовательности комбинированной терапии и возможных мишеней для таргетного воздействия.

В настоящий момент одной из важнейших составляющих успешного лечения SNUC является грамотная и полноценная морфологическая диагностика. Тактика терапии должна выработываться на индивидуальной основе, предпочтительно в условиях многопрофильных онкологических центров, имеющих современное оснащение, и с участием опытных специалистов в области онкологических заболеваний головы и шеи. Приведенный в данной статье клинический случай демонстрирует потенциал применения персонализированного лечения при исходно нерезектабельной SNUC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Turner J.H., Reh D.D. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: A historical analysis of population-based data. *Head Neck* 2012;34(6):877–85. DOI: 10.1002/hed.21830.
- Bishop J.A. Newly Described Tumor Entities in Sinonasal Tract Pathology. *Head Neck Pathol* 2016;10(1):23–31. DOI: 10.1007/s12105-016-0688-7.
- Gray S.T., Herr M.W., Sethi R.K.V. et al. Treatment outcomes and prognostic factors, including human papillomavirus, for sinonasal undifferentiated carcinoma: A retrospective review. *Head Neck* 2015;37(3):366–74. DOI: 10.1002/hed.23606.
- Ejaz A., Wenig B.M. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2005;12(3):134–43. DOI: 10.1097/01.pap.0000163958.29032.56.
- Chambers K.J., Lehmann A.E., Remenschneider A. et al. Incidence and survival patterns of sinonasal undifferentiated carcinoma in the United States. *J Neurol Surg Part B Skull Base* 2015;76(2):94–100. DOI: 10.1055/s-0034-1390016.
- Van der Laan T.P., Iepsma R., Witjes M.J.H. et al. Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: the importance of differentiation grade in determining treatment strategy. *Oral Oncol* 2016;63:1–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.002.
- López-Hernández A., Vivanco B., Franchi A. et al. Genetic profiling of poorly differentiated sinonasal tumours. *Sci Rep* 2018;8(1):3998. DOI: 10.1038/s41598-018-21690-6.
- Frierson H.F., Mills S.E., Fechner R.E. et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma. An aggressive neoplasm derived from schneiderian epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 1986;10(11):771–9.
- Franchi A., Moroni M., Massiet D. et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma, nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma, and keratinizing and non-keratinizing squamous cell carcinoma express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1597–604. DOI: 10.1097/00000478-200212000-00007.
- Agaimy A., Franchi A., Lund V.J. et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): from an entity to morphologic pattern and back again – a historical perspective. *Adv Anat Pathol* 2020;27(2):51–60. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000258.
- Al-Mangani A., van Rooij P., Mehilal R. et al. Combined-modality treatment improved outcome in sinonasal undifferentiated carcinoma: single-institutional experience of 21 patients

- and review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(1):293–9. DOI: 10.1007/s00405-012-2008-5.
12. De Bonnecaze G., Verillaud B., Chaltiel L. et al. Clinical characteristics and prognostic factors of sinonasal undifferentiated carcinoma: a multicenter study. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8(9):1065–72. DOI: 10.1002/alr.22143.
 13. Rosenthal D.I., Barker J.L., El-Naggar A.K. et al. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation. Cancer 2004;101(11):2567–73. DOI: 10.1002/cncr.20693.
 14. Lin E.M., Sparano A., Spalding A. et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma: a 13-year experience at a single institution. Skull Base 2010;20(2):61–7. DOI: 10.1055/s-0029-1236165.
 15. Reiersen D.A., Pahilan M.E., Devaiah A.K. Meta-analysis of Treatment Outcomes for Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. Otolaryngol Neck Surg 2012;147(1):7–14. DOI: 10.1177/0194599812440932.
 16. Tanzler E.D., Morris C.G., Orlando C.A. et al. Management of sinonasal undifferentiated carcinoma. Head Neck 2008;30(5):595–9. DOI: 10.1002/hed.20748.
 17. Musy P.Y., Reibel J.F., Levine P.A. Sinonasal undifferentiated carcinoma: the search for a better outcome. Laryngoscope 2002;112(8):1450–5. DOI: 10.1097/00005537-200208000-00023.
 18. Khan M.N., Konuthula N., Parasher A. et al. Treatment modalities in sinonasal undifferentiated carcinoma: an analysis from the national cancer database. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7(2):205–10. DOI: 10.1002/alr.21861.
 19. Abdelmeguid A.S., Bell D., Hanna E.Y. Sinonasal undifferentiated carcinoma. Curr Oncol Rep 2019;21(3):26. DOI: 10.1007/s11912-019-0776-4.
 20. Gelbard A., Hale K.S., Takahashi Y. et al. Molecular profiling of sinonasal undifferentiated carcinoma. Head Neck 2014;36(1):15–21. DOI: 10.1002/hed.23267.
 21. Schröck A., Göke F., Wagner P. et al. Fibroblast growth factor receptor-1 as a potential therapeutic target in sinonasal cancer. Head Neck 2014;36(9):1253–7. DOI: 10.1002/hed.23443.
 22. Takahashi Y., Lee J., Pickering C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2/neu as a novel therapeutic target in sinonasal undifferentiated carcinoma. Head Neck 2016;38(Suppl 1):E1926–E1934. DOI: 10.1002/hed.24350.
 23. Robinson H., Green M., Radkar G. et al. Targeting MET amplification with crizotinib in a case of sinonasal undifferentiated carcinoma. Cancer Invest 2021;39(3):235–9. DOI: 10.1080/07357907.2021.1884695.
 24. Denaro N., Merlano M., Numico G. et al. Complete response to immunotherapy in sinonasal undifferentiated carcinoma. Tumori 2021: 3008916211026971. DOI: 10.1177/03008916211026971.

Вклад авторов

A.A. Качмазов: написание текста рукописи, проведение лечения, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Л.В. Болотина, А.А. Феденко: научное редактирование, научное консультирование, анализ полученных данных;
А.Л. Корниецкая: разработка тактики лечения, анализ полученных данных, научное консультирование;
В.А. Толстов: получение данных для анализа, оформление иллюстративного материала.

Authors' contribution

A.A. Kachmazov: article writing, treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtaining data;
L.V. Bolotina, A.A. Fedenko: scientific editing of the article, performed scientific consulting, analysis of the obtaining data;
A.L. Kornietskaya: development of treatment tactics, analysis of the obtained data, performed scientific consulting;
V.A. Tolstov: obtaining data for analysis, design of the illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Качмазов / A.A. Kachmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>
Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
А.Л. Корниецкая / A.L. Kornietskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>
В.А. Толстов / V.A. Tolstov: <https://orcid.org/0000-0001-6917-6520>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0353-4472-5600>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.09.2021. **Принята к публикации:** 28.09.2021.

Article submitted: 02.09.2021. **Accepted for publication:** 28.09.2021.