

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-70-76>

Неoadъювантная терапия ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа с хорошим клиническим результатом (клинический случай)

И.Н. Ворожцов¹, Н.С. Грачев^{1,2}, Е.И. Чечев¹, А.С. Краснов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Игорь Николаевич Ворожцов dr.vorozhtsov@gmail.com

Ювенильная ангиофиброма носоглотки – доброкачественная высокоvascularизированная опухоль, которая встречается чаще всего у детей и юношей 9–19 лет. Основными клиническими проявлениями данной патологии служат затруднение носового дыхания и носовое кровотечение.

В отделение онкологии и детской хирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева поступил 16-летний юноша с жалобами на полное отсутствие носового дыхания, носовые кровотечения, храп, гнусавость, экзофтальм справа, нарушение зрения. Пациент проходил длительное (на протяжении 5 мес) терапевтическое лечение по поводу риносинусита и аденоидных вегетаций. В анамнезе – неудачная попытка аденотомии. По данным мультиспиральной компьютерной томографии головы с контрастным усилением – ювенильная ангиофиброма носоглотки IVa стадии (по классификации Fisch–Andrews). За 2 мес объем опухоли увеличился на 30 %. Пациенту проведена неoadъювантная терапия сиролимусом в рамках пилотной фазы проспективного клинического исследования. Через 9 мес приема препарата отмечаются сокращение объема опухоли на 37 %, восстановление зрения, улучшение клинко-рентгенологической картины.

Ключевые слова: ангиофиброма, носоглотка, основание черепа, эндоскопия, сиролимус, неoadъювантная терапия

Для цитирования: Ворожцов И.Н., Грачев Н.С., Чечев Е.И., Краснов А.С. Неoadъювантная терапия ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа с хорошим клиническим результатом (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2024;14(1):70–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-70-76>

Neoadjuvant therapy of juvenile angiofibroma of the nasopharynx and base of the skull with good clinical outcome (clinical case)

I.N. Vorozhtsov¹, N.S. Grachev^{1,2}, E.I. Chechev¹, A.S. Krasnov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samora Mashela St., Moscow 117198, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education of the Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Igor Nikolaevich Vorozhtsov dr.vorozhtsov@gmail.com

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma is a benign, highly vascularized tumor that occurs mainly in children and young men of pubertal age 9–19 years old. Often manifested by difficulty in nasal breathing and nosebleeds. We report a 16-year-old boy with complaints of a complete absence of nasal breathing, nosebleeds, snoring, nasality, exophthalmos on the right side, visual impairment. Undergoing therapeutic treatment for rhinosinusitis and adenoid vegetations for 5 months and an unsuccessful attempt at adenotomy in history. When contacting the Department of Oncology and Pediatric Surgery Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology according to imaging with contrast enhancement juvenile angiofibroma of the nasopharynx IVA stage to Fisch–Andrews with a 30 % increase in volume in 2 months. The patient was initiated on neoadjuvant therapy Siroliimus

as part of a pilot phase of a prospective clinical trial. After 9 months of taking the drug, there is a reduction in the tumor by 37 %, restoration of vision, clinical and radiological improvement.

Keywords: angiofibroma, nasopharynx, skull base, endoscopic endonasal approach, sirolimus, neoadjuvant therapy

For citation: Vorozhtsov I.N., Grachev N.S., Chechev E.I., Krasnov A.S. Neoadjuvant therapy of juvenile angiofibroma of the nasopharynx and base of the skull with good clinical outcome (clinical case). Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1):70–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-70-76>

Введение

Ювенильная ангиофиброма носоглотки (ЮАН) представляет собой редкое доброкачественное, локально агрессивное и высоковазкуляризованное образование [1], встречающееся в основном у детей и юношей 9–19 лет. Средний возраст пациентов составляет 15 лет, частота встречаемости ЮАН – 1 случай на 5000–50000 обращений к оториноларингологу [1, 2]. Имеются также единичные публикации о выявлении данной патологии у женщин [3].

К начальным проявлениям заболевания относится заложенность носа, в связи с чем пациенты длительное время получают консервативное лечение по поводу риносинусита без дополнительного обследования [2]. Часто наблюдается носовое кровотечение. При большом распространении опухоли появляются жалобы на полное отсутствие носового дыхания, одностороннее снижение слуха, асимметрию лица, ухудшение зрения, экзофтальм.

Ювенильная ангиофиброма носоглотки может проникать в различные анатомические структуры и области параназальной локализации, поражать основание черепа с распространением интракраниально, что встречается довольно часто (до 20 % случаев) [4, 5]. Инвазия в орбиту, подвисочную ямку, щеку, кавернозный синус и переднюю или среднюю черепную ямку может привести к высоким хирургическим рискам, в том числе при выполнении предоперационной эмболизации [6].

Традиционное лечение ЮАН включает хирургическую резекцию с использованием открытых доступов, таких как транснебный, трансчелюстной, остеотомию по Ле Фор 1, трансфациальный доступ по Муру, транспозицию верхней челюсти, а также латеральную краниотомию по Fisch [7, 8]. В последнее время стандартом терапии является использование трансназальных эндоскопических подходов, в том числе с применением интраоперационной навигационной системы [9, 10]. Аджьювантная лучевая терапия потеряла популярность из-за риска повреждения гипофиза и развития вторичных злокачественных новообразований [11], но ее проводят пациентам, у которых выполнение хирургического локального контроля связано с высокими рисками хирургического вмешательства.

В последние десятилетия сформировалось понимание ангиогенеза, что в совокупности с молекулярно-генетическими исследованиями позволило сформули-

ровать гипотезы точечного воздействия на причину формирования ряда заболеваний. Это дало возможность использовать в терапии уже имеющиеся препараты, успешно применяемые для других целей. Одним из таких лекарственных средств является сиролимус – мощный ингибитор mTOR-пути (mTOR – мишень рапамицина млекопитающих), отвечающий в том числе за выработку фактора, индуцируемого гипоксией 1- α , который регулирует транскрипцию генов, стимулирующих рост клеток и ангиогенез, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Сиролимус, связываясь с белком FK506, образует комплекс FKBR12, тем самым ингибирует mTOR-путь по аллостерическому типу. Данный препарат доказал свою эффективность в лечении многих сосудистых аномалий [12–16]. Однако имеется только одна публикация об успешном применении сиролимуса при ЮАН (у 3 пациентов) [17].

В данной статье описан клинический случай успешного лечения ЮАН сиролимусом. Терапия повысила качество жизни пациента: улучшилось его общее самочувствие, полностью восстановилось зрение, что позволило больному продолжить обучение в школе.

Клинический случай

Пациент, 16 лет, обратился в отделение онкологии и детской хирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева с жалобами на отсутствие носового дыхания, знусавость, храп, рецидивирующее носовое кровотечение, асимметрию лица за счет экзофтальма справа и снижение зрения на правый глаз. После 10 мес консервативного лечения риносинусита, не давшего результатов, попытки аденотомии по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы с контрастным усилением (КУ) отмечена отрицательная динамика в виде увеличения объема опухоли на 30 % за 2 мес наблюдения.

Объемное образование проникало в область орбиты справа и слева, окружало зрительные нервы с двух сторон, распространялось интракраниально в область хиазмы, кавернозный синус справа и слева, окружало сегменты S_5 , S_6 внутренней сонной артерии справа и слева. Опухоль была размерами 61 × 56 × 60 мм, имела ровный контур, интенсивно накапливала контрастный препарат. Ее объем до начала терапии составил 127 мл (рис. 1).

До начала терапии сиролимусом пациент получил консультацию офтальмолога. Выполнено исследование

полей зрения, по данным которого отмечается выпадение полей зрения правого глаза (рис. 2).

На основании клинико-рентгенологических данных установлен диагноз: ювенильная ангиофиброма носоглотки

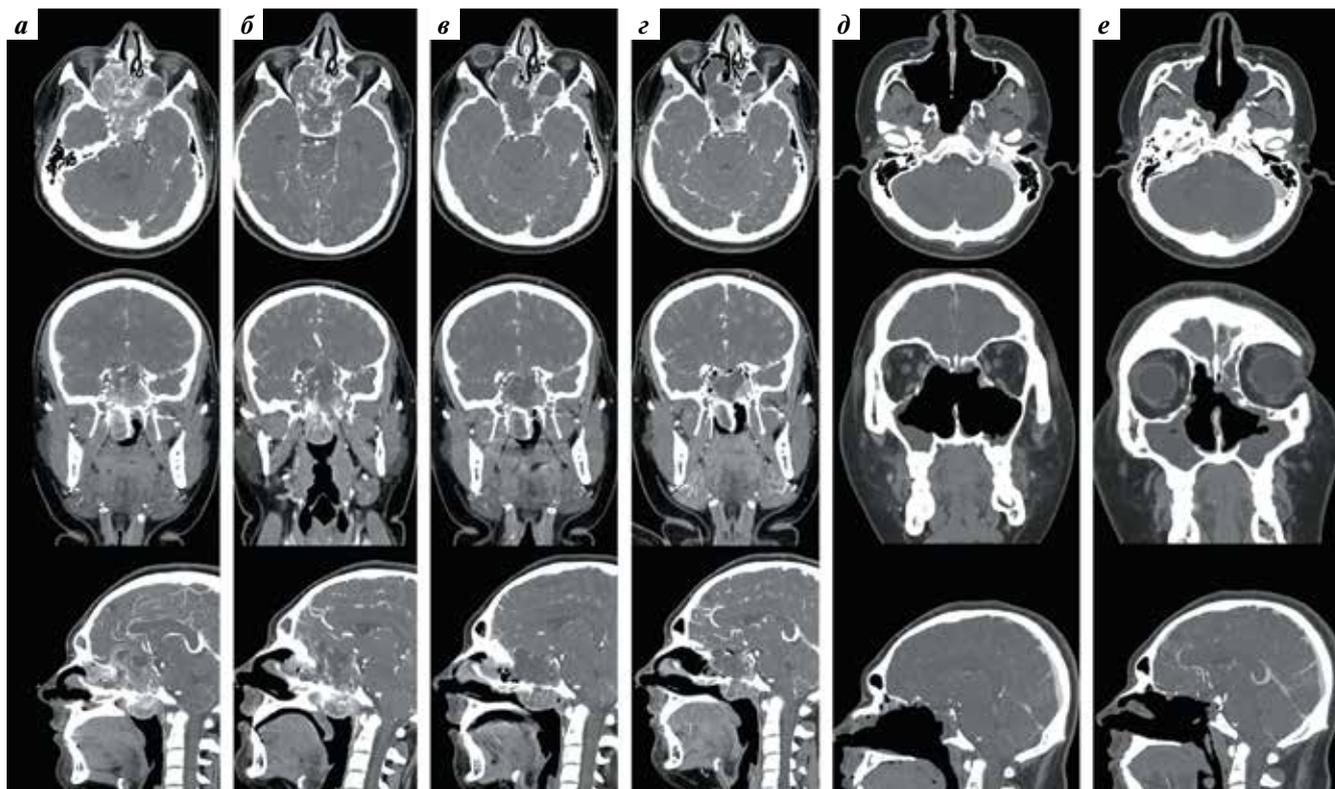


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография головы с контрастным усилением пациента в динамике: а – перед лечением сиролимусом; б – через 3 мес от начала терапии; в – через 6 мес от начала терапии; г – через 9 мес от начала терапии; д – на 4-е сутки после операции (наличие остаточного компонента ювенильной ангиофибромы носоглотки не выявлено); е – через 9 мес после операции (данных, свидетельствующих о рецидиве заболевания, не получено)

Fig. 1. Contrast-enhanced dynamic spiral computed tomography of the head: а – prior to sirolimus therapy; б – 3 months after the start of therapy; в – 6 months after the start of therapy; г – 9 months after the start of therapy; д – on day 4 after the surgery (residual component of juvenile nasopharyngeal angiofibroma is not found); е – 9 months after the surgery (no evidence of disease recurrence was found)

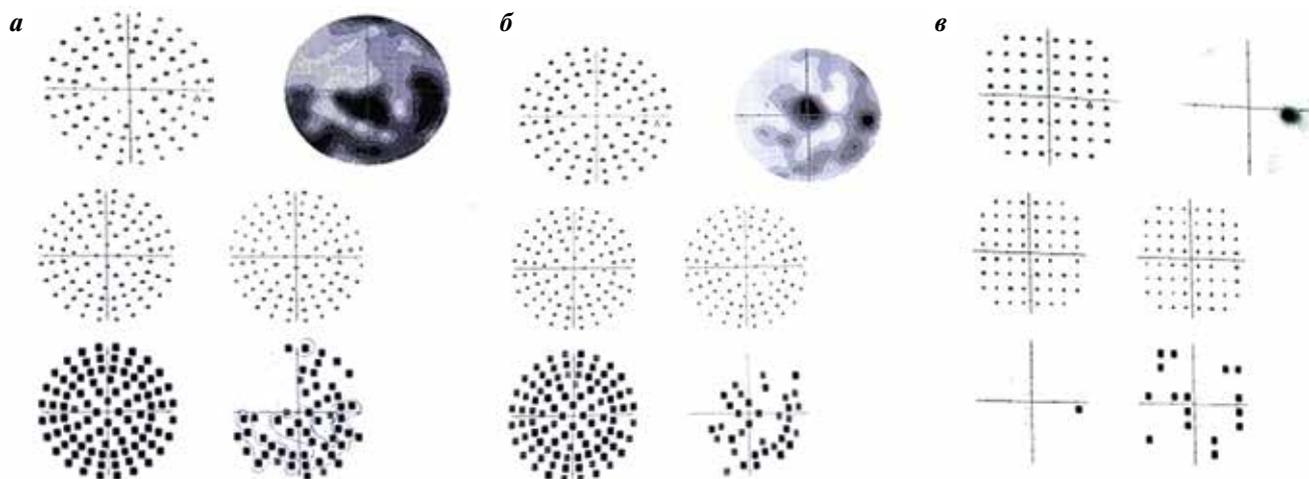


Рис. 2. Исследования полей зрения пациента (правый глаз): а – до начала терапии сиролимусом; б – через 3 мес от начала терапии; в – через 6 мес от начала терапии

Fig. 2. Examination of the patient's visual fields (right eye): а – prior to sirolimus therapy; б – 3 months after the start of therapy; в – 6 months after the start of therapy

и основания черепа, IVa стадия по классификации Fish–Andrews.

С учетом распространения опухоли, крайне высоких рисков оперативного лечения (массивное, жизнеугрожающее кровотечение, повреждение зрительных нервов с возможной потерей зрения, интраоперационное повреждение глазодвигательных мышц с возможным развитием косоглазия и диплопии в послеоперационном периоде, нарушение обоняния и возникновение назальной ликвореи в раннем послеоперационном периоде, вероятность остаточного компонента опухоли после хирургического лечения) пациент включен в проспективное открытое нерандомизированное интервенционное исследование с группой исторического контроля «Эффективность и безопасность сиролимуса у детей и подростков с ювенильной ангиофибромой основания черепа» в рамках пилотной фазы исследования с целью проведения неоадьювантной терапии ингибитором *mTOR* сиролимусом. Оно выполнено в соответствии с международным стандартом этических норм и качества научных исследований Good Clinical Practice (GCP) и зарегистрировано на clinicaltrials.gov.

Неоадьювантная терапия сиролимусом начата с дозы 0,8 мг/м²/день с ее титрованием под контролем концентрации препарата в крови с целью достижения терапевтической дозы (5–15 нг/мл). Лечение проводилось под контролем токсичности препарата на основе данных общего и биохимического анализов крови, коагулограммы и общего анализа мочи.

С 4-го дня лечения пациент стал отмечать улучшение самочувствия: облегчение носового дыхания, появление густого слизистого отделяемого из носа и субъективное улучшение зрения.

Через 2 нед лечения сиролимусом достигнута целевая терапевтическая дозировка, и пациент выписан из стационара. Специфическая терапия продолжена по месту жительства.

Через 3 мес терапии сиролимусом пациенту выполнены контрольные МСКТ и МРТ головы с КУ, по данным которых отмечено не только уменьшение объема опухоли на 10,3 % (с 127 мл до 114 мл), но и значительное сокращение сосудистого компонента опухоли за счет его замещения кистозным компонентом, не накапливающим контрастный препарат (рис. 1, б).

Пациент повторно получил консультацию офтальмолога. Выполнено исследование полей зрения, по данным которого выявлена значительная положительная динамика: расширение полей зрения с нижней и височной сторон справа (рис. 2, б). Также отмечены уменьшение экзофтальма справа и снижение асимметрии лица. Наблюдалось нежелательное явление — стоматит I степени, который, по данным литературы, встречается у 20–40 % пациентов, получающих терапию сиролимусом [18].

Через 6 мес в ходе контрольных МСКТ и МРТ головы с КУ выявлены продолжение сокращения объема опухоли на 37 % по сравнению с инициальной визуализацией

(с 127 до 80 мл) (рис. 1, в) и практически полное замещение опухолевой ткани кистозным компонентом. Отмечены также восстановление носового дыхания, умеренная гнусавость и храп, полное восстановление зрения (рис. 2), уменьшение асимметрии лица.

Из серьезных нежелательных явлений наблюдалось рожистое воспаление голени, развившееся после 5 мес приема препарата. В связи с этим назначена антибактериальная терапия, на время прохождения которой лечение сиролимусом прекращено. После полного купирования клинических проявлений нежелательного явления пациент возобновил прием препарата. После достижения терапевтической концентрации сиролимуса больной выписан домой для продолжения терапии.

Через 9 мес в ходе контрольных МСКТ и МРТ головы с КУ выявлено уменьшение объема опухоли до 75,65 мл по сравнению с инициальной визуализацией, отмечалось сохранение кистозного компонента опухоли, не накапливающего контрастный препарат (рис. 1, г). Пациент повторно был проконсультирован офтальмологом. Выполнено исследование полей зрения, по данным которого отмечено почти полное нивелирование выпадения полей зрения (рис. 2, в).

С учетом ремоделирования образования в виде замещения сосудистого компонента кистозным, менее выраженной динамики сокращения объема опухоли за последние 3 мес терапии по данным МСКТ головы с КУ (с 80 до 75,65 мл) принято решение о проведении хирургического лечения.

Оперативное вмешательство включало предоперационную ангиографию и эмболизацию сосудов, питающих опухоль. Эмболизированы микросферами правая верхнечелюстная и левая верхнечелюстная артерии. По данным контрольной ангиографии выявлено сохранение гиперваскулярного участка в задних отделах опухоли, кровоснабжаемого из системы внутренней сонной артерии (из видневой артерии справа). После ангиографии и эмболизации сосудов, питающих опухоль, в 1-е сутки после операции начат второй этап хирургического лечения: трансназальное эндоскопическое удаление ЮАН.

Трансназальный этап хирургического лечения подразумевал выполнение эндоскопического доступа по Денкеру с резекцией средних и нижних носовых раковин с двух сторон с целью формирования доступа к латеральным отделам опухоли и клипирования верхнечелюстных артерий с двух сторон. После отключения опухоли от кровоснабжения проведена мобилизация опухоли от разрушенной крыши полости носа; интраоперационно отмечалось интракраниальное и интрадуральное распространение опухоли. Линейный дефект твердой мозговой оболочки составлял до 1 см интрадурально и экстрадурально, интракраниально уложен тахокомб, интраоперационно купирована ликворея. Продолжено выделение опухоли от разрушенных костей конуса орбит справа и слева,

твердой мозговой оболочки в проекции гипофиза. Отмечалось диффузное кровотечение из венозного сплетения крыловидного отростка с двух сторон. Выделены видиевы артерии с двух сторон; они коагулированы. Опухоль мобилизована от предпозвоночной фасции и удалена. Послеоперационная полость носа укрыта гемостатической пеной Floseal, установлены 2 носовых тампона, которые на 3-и сутки после операции удалены.

Объем интраоперационной кровопотери составил 1700 мл в связи с кровопотерей менее 20 % объема циркулирующей крови; гемотрансфузия не проводилась. Осложнений после хирургического вмешательства не отмечено, состояние пациента после операции стабильное.

В ходе контрольных МСКТ головы и МРТ мягких тканей головы с КУ данных, свидетельствующих о наличии остаточной опухоли, не получено (рис. 1, д), и на 6-е сутки после операции пациент выписан из стационара. Однако на 10-е сутки после хирургического вмешательства у него развилось осложнение сосудистого доступа в виде окклюзивного тромбоза брахиоцефальной вены в месте, где располагался катетер Certofix Duo. Больной госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева для дообследования и проведения антикоагулянтной терапии. Отмечались отеки шеи справа, верхней конечности справа и болезненность при пальпации в области отека и при отведении правой руки. Связь развития тромбоза и приема сиролимуса в рамках неoadьювантной терапии ЮАН маловероятна.

Пациенту назначена антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия подкожно под контролем анти-Ха-активности. Через 14 сут от начала данного лечения больной переведен на пероральный прием антикоагулянтов; назначен ривароксабан. Клинические проявления окклюзивного тромбоза брахиоцефальной вены справа купированы. Через 1 мес от начала пероральной антикоагулянтной терапии в связи со стабилизацией тромбоза брахиоцефальной вены по данным контрольного ультразвукового исследования и отсутствием клинических проявлений данное лечение прекращено.

Через 9 мес после хирургического вмешательства по результатам МСКТ головы и МРТ мягких тканей головы с КУ данных, свидетельствующих о рецидиве, не получено (рис. 1, е), пациент находится под динамическим наблюдением.

Обсуждение

По данным разных авторов, частота развития рецидивов ЮАН после лечения колеблется от 5 до 55 % [19, 20]. На этот показатель непосредственно влияет радикальность удаления опухоли. По данным 11-летнего ретроспективного исследования А.Е. Ратук и соавт., частота рецидивов составляет 20,8 % и существенно различается в возрастных группах младше (34,7 %) и старше (8 %) 14 лет [21]. Предпринимались несколько попыток лечения

ЮАН, в том числе с использованием целекоксиба, талидомида, интерферона, этопозида и флутамида. В качестве адьювантной терапии при развитии рецидива после хирургического этапа лечения применение этих препаратов имело переменный успех [17, 22].

Хотя по классификации Международного общества изучения сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) [23] ЮАН не включена в группу сосудистых аномалий, ряд авторов относит данное заболевание к вазопролиферативным опухолям [24, 25].

При ЮАН наблюдается высокая экспрессия VEGF – ключевого регулятора ангиогенеза, который действует как потенциальный восходящий стимулятор и нижестоящий эффектор сигнального пути mTOR [13, 14, 26, 27], представляющей собой серин/треонинкиназу, находящуюся в цитоплазме и играющую большую роль в нескольких внутриклеточных сигнальных путях, способствующих развитию опухоли. Регуляция пути mTOR очень сложна и опосредована серией взаимодействий, связывающих передачу сигналов рецептора VEGF и другие клеточные стимулы, а также фосфатидилинозитол-3-киназу и активацию пути Akt/протеинкиназы В. Этот процесс приводит к выработке индуцируемого гипоксией фактора 1- α , который регулирует транскрипцию генов, стимулирующих рост клеток и ангиогенез, включая VEGF. Наоборот, ингибирование mTOR приводит к подавлению VEGF и ангиогенеза. В недавнем исследовании сообщалось, что системная инъекция сиролимуса ингибировала β -катенин, что снижало экспрессию VEGF в мышечных моделях остеоартрита. Это указывает на другой путь ингибирования ангиогенеза [28]. Кроме того, подобные изменения β -катенина наблюдаются в крови пациентов с лимфатическими мальформациями [29].

Несмотря на новые данные о некоторых молекулярных мишенях, таких как VEGF и посредники пути Wnt/ β -катенин, антиангиогенные препараты, особенно сиролимус, активно не использовались для лечения ЮАН [17]. Единственное сообщение о первом опыте применения сиролимуса в качестве адьювантной и неoadьювантной терапии данного заболевания опубликовано К. Fernandez и соавт. в 2020 г. Авторы представили клинические наблюдения успешного применения данного препарата у 3 юношей на различных этапах лечения [17]. В нашей статье описан первый в РФ случай неoadьювантной терапии ЮАН ингибитором m-TOR. По данным МСКТ и МРТ головы с КУ после 9 мес приема сиролимуса отмечены значимое уменьшение объема опухоли, практически полное восстановление зрения, значительное сокращение хирургических рисков, что подтверждено в ходе хирургического лечения. В настоящее время пациент полностью завершил лечение и находится под наблюдением в катарактальной группе.

Заключение

Наш опыт показывает, что сиролimus безопасен и эффективен в качестве неoadъювантной терапии ЮАН. Однако необходимы дополнительные иссле-

дования, чтобы определить, как наилучшим образом применять этот препарат в лечении данной патологии, в том числе у пациентов с рецидивом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chandler J.R., Moskowitz L., Goulding R., Quencer R.M. Nasopharyngeal angiofibromas: staging and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93(4 Pt. 1):322–9. DOI: 10.1177/00034894809300408
- Краснов А.С., Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Терещенко Г.В. Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(4):185–97. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197
Krasnov A.S., Grachev N.S., Vorozhtsov I.N., Tereshchenko G.V. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(4):185–97. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197
- Patrocínio J.A., Patrocínio L.G., Borba V.H.C. et al. Nasopharyngeal angiofibroma in an elderly woman. *Am J Otolaryngol* 2005;26(3):198–200. DOI: 10.1016/j.amjoto.2004.08.012
- Thakar A., Hota A., Bhalla A.S. et al. Overt and occult vidian canal involvement in juvenile angiofibroma and its possible impact on recurrence. *Head Neck* 2016;38:E421–5. DOI: 10.1002/hed.24012
- Nicolai P., Berlucchi M., Tomenzoli D. et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: when and how. *Laryngoscope* 2003;113(5):775–82. DOI: 10.1097/00005537-200305000-00003
- Önerci M., Gumus K., Cil B., Eldem B. A rare complication of embolization in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(3):423–8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2004.10.015
- Sun X.C., Wang D.H., Yu H.P. et al. Analysis of risk factors associated with recurrence of nasopharyngeal angiofibroma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39(1):56–61. DOI: 10.2310/7070.2009.080220
- Mann W.J., Jecker P., Amedee R.G. Juvenile angiofibromas: changing surgical concept over the last 20 years. *Laryngoscope* 2004;114(2):291–3. DOI: 10.1097/00005537-200402000-00020
- Schreiber A., Bertazzoni G., Ferrari M. et al. Management of persistent juvenile angiofibroma after endoscopic resection: analysis of a single institution series of 74 patients. *Head Neck* 2019;41(5):1297–303. DOI: 10.1002/hed.25555
- Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Фролов С.В., Полев Г.А. Хирургические методы лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(4):205–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-205-209
Grachev N.S., Vorozhtsov I.N., Frolov S.V., Polev G.A. Surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(4):205–9. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-205-209
- Mallik S., Benson R., Bhaskar S., Mohanti B.K. Long-term treatment outcomes of juvenile nasopharyngeal angiofibroma treated with radiotherapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35(2):75–9.
- Hammill A.M., Wentzel M., Gupta A. et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(6):1018–24. DOI: 10.1002/pbc.23124
- Shirazi F., Cohen C., Fried L., Arbiser J.L. Mammalian target of rapamycin (mTOR) is activated in cutaneous vascular malformations *in vivo*. *Lymphat Res Biol* 2007;5(4):233–6. DOI: 10.1089/lrb.2007.1012
- Vignot S., Faivre S., Aguirre D., Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol* 2005;16(4):525–37. DOI: 10.1093/annonc/mdi113
- Perry B., Banyard J., McLaughlin E.R. et al. AKT1 overexpression in endothelial cells leads to the development of cutaneous vascular malformations *in vivo*. *Arch Dermatol* 2007;143(4):504–6. DOI: 10.1001/ARCHDERM.143.4.504
- Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angio-myolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140–51. DOI: 10.1056/NEJM0A063564
- Fernández K.S., de Alarcon A., Adams D.M., Hammill A.M. Sirolimus for the treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(4):e28162. DOI: 10.1002/pbc.28162
- Calvo A.S., Rochefort J., Javelot M.J. et al. Management of mTOR inhibitors oral mucositis: current state of knowledge. *J Oral Med Oral Surg* 2019;25(1):11. DOI: 10.1051/mbcb/2018027
- Roche P.H., Paris J., Régis J. et al. Management of invasive juvenile nasopharyngeal angiofibromas: the role of a multimodality approach. *Neurosurgery* 2007;61(4):768–77; discussion 777. DOI: 10.1227/01.NEU.0000298905.71259.BB
- Liu Z., Hua W., Zhang H. et al. The risk factors for residual juvenile nasopharyngeal angiofibroma and the usual residual sites. *Am J Otolaryngol* 2019;40(3):343–6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.11.010
- Pamuk A.E., Özer S., Süslü A.E. et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A single centre's 11-year experience. *J Laryngol Otol* 2018;132(11):978–83. DOI: 10.1017/S0022215118001779
- Thakar A., Gupta G., Bhalla A.S. et al. Adjuvant therapy with flutamide for presurgical volume reduction in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Head Neck* 2011;33(12):1747–53. DOI: 10.1002/hed.21667
- Miller D.D., Gupta A. Histopathology of vascular anomalies: update based on the revised 2014 ISSVA classification. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35(3):137–46. DOI: 10.12788/j.sder.2016.053
- Beham A., Beham-Schmid C., Regauer S. et al. Nasopharyngeal angiofibroma: true neoplasm or vascular malformation? *Adv Anat Pathol* 2000;7(1):36–46. DOI: 10.1097/00125480-200007010-00006
- Sternberg S.S. Pathology of juvenile nasopharyngeal adolescent males angiofibroma; a lesion of adolescent males. *Cancer* 1954;7(1):15–28. DOI: 10.1002/1097-0142(195401)7:1<15::aid-cnrcr2820070104>3.0.co;2-i
- Sun Y., Wu Z. Expression of PCNA, VEGF and bFGF in endothelial cells of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2006;20(23):1076–8. (In Chinese).
- Mishra A., Mishra S.C., Tripathi A.M., Pandey A. Clinical correlation of molecular (VEGF, FGF, PDGF, c-Myc, c-Kit, Ras, p53) expression in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(11):2719–26. DOI: 10.1007/s00405-018-5110-5
- Ma L., Liu Y., Zhao X. et al. Rapamycin attenuates articular cartilage degeneration by inhibiting β -catenin in a murine model of osteoarthritis. *Connect Tissue Res* 2019;60(5):452–62. DOI: 10.1080/03008207.2019.1583223
- Kim T., Tafoya E., Chelliah M.P. et al. Alterations of the MEK/ERK, BMP, and Wnt/ β -catenin pathways detected in the blood of individuals with lymphatic malformations. *PLoS One* 2019;14(4):e0213872. DOI: 10.1371/journal.pone.0213872

Вклад авторов

И.Н. Ворожцов: написание текста статьи, анализ полученных данных;
Н.С. Грачев: научное редактирование;
Е.И. Чечев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.С. Краснов: анализ полученных данных.

Authors' contribution

I.N. Vorozhtsov: article writing, analysis of the data obtained;
N.S. Grachev: scientific editing;
E.I. Chechev: obtaining data for analysis of the data obtained;
A.S. Krasnov: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID authors

И.Н. Ворожцов / I.N. Vorozhtsov: <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>
Н.С. Грачев / N.S. Grachev: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
Е.И. Чечев / E.I. Chechev: <https://orcid.org/0000-0002-2607-9795>
А.С. Краснов / A.S. Krasnov: <https://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 20.02.2024. **Принята к публикации:** 22.03.2024.

Article submitted: 20.02.2024. **Accepted for publication:** 22.03.2024.