

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа

А.С. Краснов, Н.С. Грачёв, И.Н. Ворожцов, Г.В. Терещенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа (ЮАН) является редкой доброкачественной опухолью, поражающей почти исключительно подростков мужского пола. Обычно симптомы ЮАН выявляются в течение 15–24 мес до обращения за медицинской помощью. ЮАН в основном диагностируется у пациентов в возрасте от 14 до 25 лет. Ангиофиброма состоит из сложной смеси кровеносных сосудов и фиброзной стромы. Эта особенность определяет свойство опухоли массивно кровоточить даже после минимальных хирургических манипуляций. Опухоль обычно растет кзади и вверх, вовлекая клиновидную пазуху, может распространяться кпереди в полость носа с вовлечением клеток решетчатой кости. При латеральном распространении поражает пространство крыловидно-небной ямки, а также может распространяться в подвисочную ямку, в область жевательных мышц и мягких тканей щеки. В этом обзоре мы кратко изложим историю изучения, клиническую картину, этиологию, патогенез, лучевую диагностику заболевания, а также представим актуальные способы лечения и возможные осложнения при лечении ЮАН.

Ключевые слова: ювенильная ангиофиброма, основание черепа, этиология, патогенез, диагностика, лечение

Краснов А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 185–197.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma

A.S. Krasnov, N.S. Grachev, I.N. Vorozhtsov, G.V. Tereschenko

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is a rare benign tumor that affects almost exclusively male adolescents. Usually, symptoms of JNA are detected within 15–24 months before seeking medical help. JNA is mainly diagnosed in patients aged 14 to 25 years. Angiofibroma consists of a complex mixture of blood vessels and a fibrous stroma. This feature of their structure determines the property of the tumor to bleed massively even after minimal surgical procedures. The tumor usually grows posteriorly and upward, involving the sphenoid sinus. Under certain circumstances, it can spread anteriorly into the nasal cavity with the involvement of ethmoid cells. With lateral spread, it affects the space of the pterygo-palatine fossa and can also spread into the infratemporal fossa through the expanded pterygo-maxillary fissure, into the region of the chewing muscles and soft tissues of the cheek. In this review, we briefly outline the study history, and current aspects of etiology, pathogenesis, diagnostic and treatment methods of JNA.

Key words: juvenile angiofibroma, skull base, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

Krasnov A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 185–197.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа (ЮАН) является редкой доброкачественной опухолью, поражающей почти исключительно подростков мужского пола. Обычно симптомы ЮАН выявляются в течение 15–24 мес до обращения за медицинской помощью [1–4]. Лишь в нескольких исследованиях сообщалось о ЮАН у женщин [4–6]. N.B. Neel и соавт. [7] и J. Conley и соавт. [8] при анализе серии наблюдений, включающих 150 и 38 случаев соответственно, не сообщали о пациентах женского пола. B. Gruber и соавт. [9] обнаружили лишь 28 случаев ЮАН у женщин с 1930 по 1981 г.

ЮАН в основном диагностируется у пациентов от 14 до 25 лет, средний возраст составляет 15 лет [1, 10, 11]. Небольшое число пациентов старше 30 лет свидетельствует о том, что после этого возраста ЮАН практически не встречается [12–14].

Исторически ЮАН, вероятно, была включена в ранние описания носовых полипов, выполненных Гиппократом в IV веке до н. э. [15], и к XVIII веку они уже определялись по индивидуальной характеристике. Твердые волокнистые полипы дифференцировали от мягких слизистых полипов.

Половая избирательность ангиофибромы в те годы оставалась практически незаметной за исключением нескольких отдельных клиницистов, таких как Legouest, который в 1865 г. отметил склонность к этим опухолям у мужчин, или Gosselin, который в 1876 г. наблюдал тенденцию к самопроизвольной регрессии ангиофибром после достижения пациентами половой зрелости. Примерно в то же время (1878 г.) Bensch в Германии опубликовал первый всеобъемлющий отчет по этой опухоли, однако не он, а Chauveau 1906 г. был первым, кто предложил термин «ювенильная ангиофиброма» [16].

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 25.06.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:

Краснов Алексей Сергеевич, научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexey.s.krasnov@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 25.06.2020
Accepted 25.07.2020

Correspondence:

Alexey S. Krasnov, a researcher at the Department of Diagnostic Radiology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: alexey.s.krasnov@gmail.com

Попытки хирургического удаления ангиофибром предпринимались еще во времена Римской империи, во II веке римский врач А.К. Цельс в своем сборнике по хирургии описал их удаление с помощью проволочного троса и отрыв опухоли с помощью щипцов. Горячие железные прижигания и инъекции прижигающих средств применялись в более поздние века. Langenbeck в 1834 г. предложил один из первых хирургических доступов к носу и носоглотке [17]. Во 2-й половине XIX века трахеотомии и перевязка обеих наружных сонных артерий были упомянуты в качестве предварительных шагов перед операцией на носоглотке. В 1900 г. N. Senn опубликовал работу, в которой цитировал труды Ollier и Rogue [18], где были представлены описания различных хирургических подходов к носоглотке. Некоторые из них были недавно заново открыты.

В 1948 г. H. Martin и соавт. [19] дали следующее определение ЮАН: «...специфическое сосудистое, не инфильтрирующее, по существу, доброкачественное новообразование, возникающее в носоглотке или задней полости носа у подростков мужского пола».

Международная классификация болезней относит ЮАН в неспецифическую подгруппу D10.6 – доброкачественные образования носоглотки.

Этиология ЮАН обсуждается до сих пор, выдвигается большое количество гипотез:

- 1) ЮАН возникает из надкостницы [20];
- 2) ЮАН представляет собой особый тип гемангиомы [21];
- 3) ЮАН представляет собой ответ соединительной ткани носоглотки надкостницы на эктопический очаг сосудистой ткани [22];
- 4) ЮАН является специфическим типом фиброматоза [23].

На сегодняшний день точной причины, будь то генетическая, гормональная или молекулярная, которая могла бы объяснить возрастное и половое распределение, склонность к быстрому росту и потенциал для спонтанной инволюции, не выявлено.

Для объяснения преобладания заболевания у лиц мужского пола была выдвинута гипотеза, что ЮАН может быть зависимой от тестостерона опухолью, которая возникает из фиброваскулярного очага в носоглотке, находящегося в состоянии покоя до наступления половой зрелости [24]. Эстрогены, действуя антагонистично, ингибируют высвобождение трофических гормонов из гипофиза, вызывая снижение выработки тестостерона и, следовательно, уменьшение размера опухоли [25].

Гормональная теория предполагает, что высокий уровень эстрогена действует как защита по отношению к ЮАН у женщин. M.E. Johns и соавт. наблюдали снижение массы ЮАН при эстрогенной терапии у 6 пациентов [26], в то время как S. Johnsen и соавт.

сообщали, что терапия тестостероном была связана с увеличением опухоли [27].

Феномен спонтанной регрессии опухоли после полного формирования вторичных половых признаков послужил основой для гипотез, в основе которых была недостаточность тестостерона. Однако последующие эксперименты по лечению пациентов с ЮАН не дали результатов. Наблюдались случаи быстрого роста опухоли и рецидивирования на фоне терапии тестостероном [19, 28].

Исследовалась роль блокаторов рецепторов тестостерона – флутамида и ципротерона ацетата в лечении ЮАН. Исследования *in vitro* показали, что блокирующие тестостерон агенты снижают скорость роста фибробластов ЮАН [29].

В последние десятилетия была популярна эстрогенная терапия, о чем свидетельствует серия исследований, посвященных использованию эстрогенов при ЮАН [22, 27, 30]. Однако отсутствие полного регресса опухоли, а также вторичные неблагоприятные сердечно-сосудистые и феминизирующие эффекты терапии эстрогенами способствовали прекращению такого лечения.

В ходе ряда генетических исследований ЮАН были выявлены некоторые закономерности хромосомной экспрессии. Обнаружены более высокие уровни экспрессии хромосом 6, 12 и X и потеря экспрессии хромосом 17 и Y. Примечательно, что нет никаких изменений в экспрессии 3p22.1 (местоположение гена бета-катенин, чье участие в опухолевой трансформации и прогрессии некоторых злокачественных опухолей в настоящее время не вызывает сомнений) [31]. Были идентифицированы сходные паттерны экспрессии и хромосомного дисбаланса как в стромальных, так и в эндотелиальных клетках опухоли, что подразумевает общий механизм регуляции [32].

Высокая васкуляризация ЮАН, подтвержденная иммуногистохимией, связана с ангиогенным фактором роста (АФР), который, в свою очередь, связан с высокой плотностью сосудов в опухоли [33, 34]. Увеличение уровня АФР связано с наличием большого количества рецепторов эстрогена [35]. АФР локализован как на эндотелиальных, так и на стромальных клетках. Пролиферативный индекс и экспрессия АФР не определяют степень ее агрессивности [36].

В ряде исследований установлено наличие возможной связи между синдромом семейного полипоза кишечника и ЮАН. Так, сообщалось, что ЮАН развивается в 25 раз чаще у пациентов с синдромом семейного полипоза кишечника [33, 37, 38].

Ангиофиброма состоит из сложной смеси кровеносных сосудов и фиброзной стромы. Микроскопически в опухоли определяются округлые фибробласты (яйцевидные или веретенообразные)

с большим количеством соединительной ткани. Кровеносные сосуды, из которых по большей части состоит ЮАН, выстланы округлыми эндотелиальными клетками, содержащими мало или вообще не имеющими гладких мышц или эластических волокон [33]. Эта особенность их строения определяет свойство опухоли массивно кровоточить даже после минимальных хирургических манипуляций.

Отдельного упоминания заслуживает работа A. Beham и соавт. [39], которые в ходе анализа иммуногистохимических и электронно-микроскопических данных пришли к выводу о том, что в тканях ангиофибромы встречаются прерывистые сосудистые базальные пластинки, очаговое отсутствие перicyтов и выраженная неравномерность слоев гладких мышц. В толстых гладкомышечных слоях ориентация мышечных клеток часто нарушается, а отдельные клетки различаются как по размеру, так и по форме. Иногда мышечные слои периферически распадаются на отдельные клетки, создавая впечатление независимых от сосудов гладкомышечных клеток в строении. Суммируя полученные данные, авторы утверждают, что ангиофибромой следует считать сосудистой мальформацией.

Задачей любой системы стадирования является помощь в выборе вариантов лечения и прогнозировании его исходов. Стадирование ЮАН исторически основывалось на анатомических факторах.

Первая система классификации ЮАН была введена R.B. Sessions и соавт. в 1981 г. [40], за которой последовала классификация J.R. Chandler [41]. Она включала в себя особенности системы стадирования AJCC для назофарингеального рака, но не учитывала экстраназофарингеальные локализации.

В классификации J.C. Andrews и соавт. [42] учтено вовлечение твердой мозговой оболочки. В классификации D. Radkowski и соавт. [43] сделан упор на инвазию опухоли за пределы крыловидных пластин. Переход хирургического лечения ЮАН от открытого к эндоскопическому способу также привел к изменению системы стадирования. Появилась классификация M. Önerci и соавт. [44], в которой учтены соответствующие изменения. J.F. Carrilo и соавт. [45] добавили размер опухоли в качестве независимого прогностического фактора в эпоху эндоскопической резекции, а C.H. Snyderman и соавт. [46] учитывали распространение опухоли на основание черепа и остаточный сосудистый компонент, чтобы предсказать вероятность возникновения рецидива. Указанные классификации представлены в таблице.

Длительное время считалось, в том числе и отечественными авторами, что ангиофиброма исходит из структур носоглотки [47, 48].

По данным других литературных источников считается, что местом исходной локализации ЮАН является область клиновидно-небного отверстия и/или крыловидно-небной ямки (рисунки 1) [49–53]. Не менее заслуженные авторы с мировым именем в области хирургии ЮАН на основе анализа своего опыта (242 пациента с ЮАН) предполагают, что губчатая кость основания крыловидных отростков может являться исходным местом локализации опухоли [54]. Большое количество клинических наблюдений демонстрируют первично нетипичную экстраназофарингеальную локализацию ЮАН [55–68]. Наиболее часто авторы указывают носовую перегородку в качестве исходной нетипичной локализации. Описаны варианты первичного билатерального возникновения ЮАН [69–71].

Опухоль обычно растет кзади и вверх, вовлекая клиновидную пазуху. При определенных обстоятельствах может распространяться кпереди в полость носа с вовлечением клеток решетчатой кости. При латеральном распространении поражает пространство крыловидно-небной ямки (рисунки 2), а также может распространяться в подвисочную ямку через расширенную крыловидно-верхнечелюстную щель, в область жевательных мышц и мягких тканей щеки.

В случае значительных размеров ЮАН часто окружает критические анатомические структуры, включая внутреннюю сонную артерию, вовлекает орбиту через нижнюю глазничную щель и расширяет кавернозный синус [72].

Вовлечение костей происходит двумя путями: компрессионной резорбцией от прямого давления на костные структуры с остеокластической активацией и распространением вдоль сосудов, проникающих в кости губчатого вещества базальных отделов крыловидных отростков [73].

Интракраниальное распространение при ЮАН встречается часто. По данным некоторых авторов, до 20% случаев [74]. Инфильтрация твердой мозговой оболочки не характерна [75].

Биопсия опухоли при ЮАН не применяется ввиду значительного риска кровотечения. Основную роль в диагностике играют клиническая картина и лучевая диагностика. Визуализация при ангиофиброме решает широкий спектр задач. Сложность лечения ЮАН возрастает пропорционально увеличению ее размеров и вовлечению большого количества смежных областей и достигает своего пика при интракраниальном распространении.

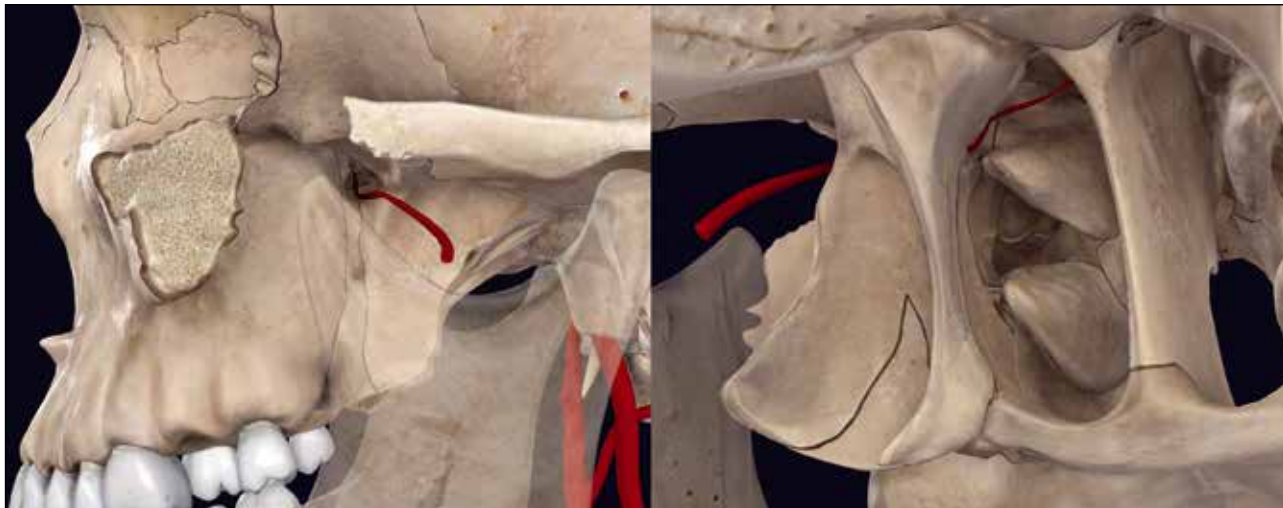
Возможности выявления ЮАН на ранней стадии развития классическими методами диагностики ограничены. Несмотря на то, что затемнения при ЮАН могут определяться на классических рентгенограммах черепа (рисунки 3) и могут иметь косвенные проявления при рутинных методах луче-

Рисунок 1

Трехмерная реконструкция демонстрирует область крыловидно-небного отверстия, канала и одноименной артерии, проходящей через канал. Слева – вид со стороны крыловидно-небной ямки (скуловая кость удалена, нижняя челюсть полупрозрачна), справа – вид на носовые раковины со стороны носоглотки. Изображения получены с помощью программы Complete Anatomy 2020

Figure 1

The three-dimensional reconstruction shows the area of the pterygopalatine foramen and canal as well as the artery in the canal. The left image: a view from the pterygopalatine fossa (the cheekbone is removed, the mandible is semi-transparent), the right image: the nasal turbinates as seen from the nasopharynx. The images were generated using Complete Anatomy 2020

**Рисунок 2**

Объемная реконструкция ЮАН, выполненная по методу Н.С. Грачёва и соавт. [115]

Figure 2

A three-dimensional reconstruction of JNA generated using the technique proposed by N.S. Grachev et al. [115]



вого обследования, таких как ортопантомография (рисунки 4), специфическая диагностика затруднена из-за нехватки чувствительности и специфичности методов.

Ангиография используется для определения источника кровоснабжения опухоли, сосудистого состава опухоли и ее венозного оттока. Поскольку кровоснабжение опухоли может осуществляться билатерально, необходимо изучение ветвей наружных и внутренних сонных, а также позвоночных артерий

Рисунок 3

Рентгенограмма черепа пациента с ЮАН в передне-задней проекции. Определяется снижение прозрачности левого верхнечелюстного синуса. Источник: S. Mishra и соавт. (2013) [116]

Figure 3

An anteroposterior skull X-Ray in a patient with JNA showing a decrease in the transparency of the left maxillary sinus. Source: S. Mishra et al. (2013) [116]

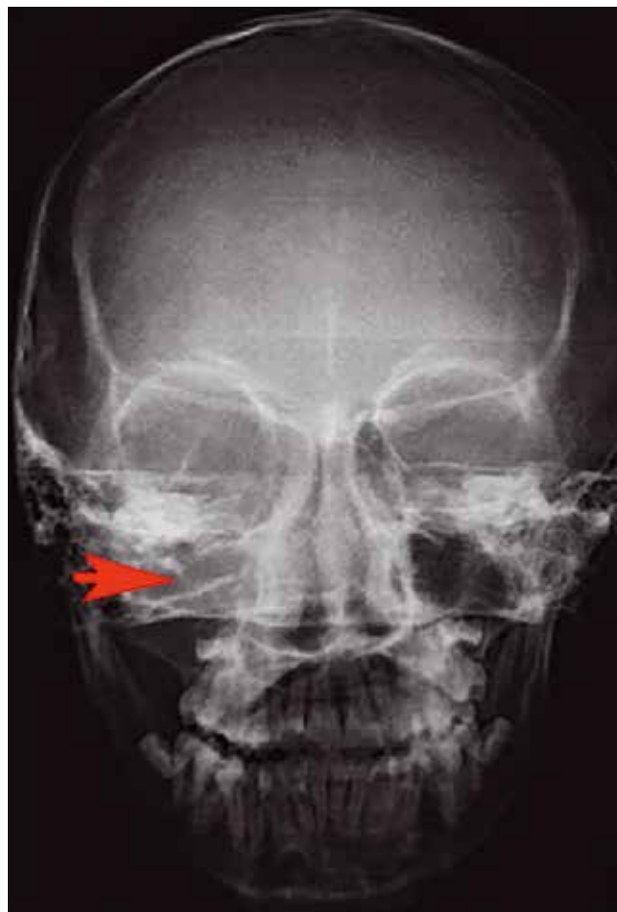


Рисунок 4

Ортопантомограмма пациента с ЮАН. Отмечается несимметричность костных элементов дистальных отделов верхнечелюстных синусов за счет исчезновения пластинок крыловидного отростка слева, которая позволяет заподозрить их смещение за пределы видимой зоны изображения или разрушение. Выявлены несимметричность визуализации левых отделов полости носа, отсутствие видимых просветов среднего и нижнего носовых ходов, а также носовых раковин на фоне сохранности симметрии снимка в целом, что позволяет исключить ошибку укладки или съемки как причину возникновения этих находок

Figure 4

A panoramic X-Ray in a patient with JNA. The bones in the distal part of the maxillary sinuses are asymmetric because of the disappearance of the pterygoid plates on the left suggesting that they are either displaced and thus not visible on the radiograph, or destroyed. The left portions of the nasal cavity appear asymmetric, the middle and inferior nasal meatuses and nasal turbinates are not visible. At the same time, the image itself is largely symmetrical, which means that these findings cannot be explained by positioning issues or imaging problems



с обеих сторон. Наиболее частым является вариант кровоснабжения опухоли ветвями наружной сонной артерии [76].

Для предоперационной диагностики ЮАН в настоящее время рутинно применяют мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастным усилением и ангиографию. В литературных источниках указывается, что ЮАН имеет типичные рентгенологические признаки, которые помогают в предоперационной диагностике, не подвергая пациентов опасности биопсии [77].

На МСКТ ЮАН имеет следующие рентгенологические проявления:

1) неоднородное по плотности мягкотканное образование без капсулы, преимущественно дольчатой структуры, которое располагается вокруг клиновидно-небного отверстия в крыловидно-небной ямке вблизи крыловидно-небного канала или непосредственно связанное с ним;

2) интенсивно накапливает контрастный препарат, начиная с ранней артериальной фазы;

3) разрушает по типу эрозии, раздвигает или смещает прилежащие костные структуры (щели, каналы и т. д.). Чаще всего эрозирует или разрушает заднюю стенку крыловидно-небного отверстия и основание медиальной крыловидной пластинки;

4) при распространении в крыловидно-нижнечелюстную щель смещает кпереди заднюю стенку верхней челюсти;

5) при распространении кзади вызывает эрозии клиновидной кости, может проникать в костномозговое пространство губчатой костной ткани;

6) кальцинаты не характерны;

7) возможно как унилатеральное (чаще всего), так и билатеральное поражение.

Изгиб задней стенки верхнечелюстной пазухи кпереди на простом рентгеновском снимке был впервые описан С.В. Holman и W.E. Miller как «антральный знак» (знак Холмана–Миллера) (рисунок 5) [78]. В настоящее время этот признак не считается специфическим для ЮАН. Расширение клина крыловидных отростков при ЮАН, видимое при МСКТ-исследовании, описывается как знак Рам Харан (Ram Haran) (рисунок 6) [54].

Рекомендовано использование 3D-реконструкции компьютерной томографической (КТ) ангиографии в целях оценки эффективности хирургического лечения ЮАН, а также вероятности ее рецидива [79]. В исследовании Z. Xiao и соавт. у 18 пациентов с ЮАН на 320-срезовой МСКТ не было никаких существенных различий в количестве установленных источников артериального кровоснабжения ЮАН по сравнению с данными, полученными с помощью 4D-КТ и цифровой субтракционной ангиографии ($p > 0,05$). При этом эффективная лучевая нагрузка при последней была значительно выше [80].

Перфузионную КТ при ЮАН в своей работе исследовали И.Н. Щурова и соавт. [81]. Они пришли к выводу о том, что КТ-перфузия – высокоэффективный и малоинвазивный метод, который позволяет осуществлять дифференциальную диагностику рецидивов и резидуальных ЮАН после оперативного лечения. По их данным, при перфузионной КТ для ЮАН характерны достаточно однородные изменения гемодинамических показателей, а именно CBV $21,78 \pm 13,35$ мл/100 г, CBF $104,7 \pm 35,22$ мл/100 г. В опухолевой ткани показатели были достоверно повышены у всех 14 больных по сравнению с аналогичными показателями белого вещества головного мозга (CBV $2,09 \pm 1,62$ мл/100 г, CBF $23,60 \pm 13,07$ мл/100 г), слизистой придаточных пазух носа (CBV $6,84 \pm 8,03$ мл/100 г, CBF $42,79 \pm 35,26$ мл/100 г) и височной мышцы (CBV $2,28 \pm 1,58$ мл/100 г, CBF $13,61 \pm 11,6$ мл/100 г).

Что касается чувствительности и специфичности метода МСКТ по отношению к ЮАН, то показатели равны 100% и 97,4% соответственно для первичной диагностики [82] и 75% и 83% соответственно для выявления остаточной опухоли на раннем послеоперационном этапе [83]. Однако следует заметить, что

Таблица

Характеристика классификаций ЮАН

Table

Classification systems for Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA)

Группа авторов, год Group of authors, year	Стадия Stage				
	I	II	III	IV	V
T.N. Janakiram et al., 2017	Стадия Ia: ЮАН располагается в области крыловидного клина или околоносовых пазухах Стадия Ib: Ia + распространение в носоглотку Stage Ia: JNA is located in the area of the pterygoid wedge or in the paranasal sinuses Stage Ib: Ia + extension into the nasopharynx	Стадия IIa: Ib + распространение в полость носа/минимально в крыловидно-небную ямку Стадия IIb: распространение в подвисочную ямку Стадия IIc: распространение в подвисочную ямку и мягкие ткани щеки/крыловидную ямку/нижнеглазничную щель/латерально вдоль большого крыла клиновидной кости Stage IIa: Ib + extension into the nasal cavity/ minimal involvement of the pterygopalatine fossa Stage IIb: extension into the infratemporal fossa Stage IIc: extension into the infratemporal fossa and soft tissues of the cheek/the pterygoid fossa/ the inferior orbital fissure/laterally along the greater wing of the sphenoid bone	Стадия IIIa: распространение в четырехугольное пространство, полость Меккеля Стадия IIIb: распространение в кавернозный синус, окружает внутреннюю сонную артерию Stage IIIa: extension into the quadrangular space, Meckel's cave Stage IIIb: Extension into the cavernous sinus, engulfment of the internal carotid artery	Стадия IVa: распространение парафарингеально перед шиловидным отростком над нижней границей нижней челюсти Стадия IVb: интракраниальное распространение Stage IVa: Extension into the prestyloid parapharyngeal space above the lower border of the mandible Stage IVb: intracranial extension	Стадия V: Массивное парафарингеальное, максимальное интракраниальное распространение, билатеральное распространение Stage V: Massive parapharyngeal extension, maximal intracranial extension, bilateral extension
C.H. Snyderman et al., 2010	Полость носа, медиальная крыловидно-небная ямка Nasal cavity, medial pterygopalatine fossa	Придаточные пазухи носа, латеральная крыловидно-небная ямка; отсутствие остаточной васкуляризации Paranasal sinuses, lateral pterygopalatine fossa; no residual vascularity	Эрозия основания черепа, орбиты, подвисочной ямки; отсутствие остаточной васкуляризации Erosion of the skull base, the orbit, the infratemporal fossa; no residual vascularity	Эрозия основания черепа, орбиты, подвисочной ямки; наличие остаточной васкуляризации Erosion of the skull base, the orbit and the infratemporal fossa; residual vascularity	Интракраниальное распространение; наличие остаточной васкуляризации; M – медиальное распространение; L – латеральное распространение Intracranial extension with residual vascularity; M: medial extension L: lateral extension
J.F. Carrillo et al., 2008	Локализация в носоглотке, носовой ямке, верхнечелюстном антруме, передних ячейках решетчатой кости и крыловидном синусе Tumors location in the nasopharynx, nasal fossa, maxillary antrum, anterior ethmoid cells, and pterygoid sinus	Инвазия в крыловидно-верхнечелюстную ямку или подвисочную ямку кпереди от пластинок крыловидного отростка: Стадия IIa: с наибольшим диаметром < 6 см Стадия IIb: с наибольшим диаметром ≥ 6 см Invasion into the pterygomaxillary fossa or infratemporal fossa anterior to pterygoid plates: Stage IIa: with max. diameter < 6 cm Stage IIb: with max. diameter ≥ 6 cm	Инвазия в подвисочную ямку кзади от пластинок крыловидного отростка или задние ячейки решетчатой кости Invasion into the infratemporal fossa posterior to pterygoid plates or posterior ethmoid cells	Экстенсивная инвазия основания черепа > 2 см или интракраниальная инвазия Extensive skull base invasion >2 cm or intracranial invasion	Отсутствует Not applicable
M. Önerci et al., 2006	Нос, носоглотка, ячейки решетчатой кости и клиновидный синус или минимальное распространение в крыловидно-верхнечелюстную ямку Nose, nasopharynx, ethmoid and sphenoid sinuses or minimal extension into the pterygomaxillary fossa	Верхнечелюстной синус, полностью заполняет крыловидно-верхнечелюстную ямку, распространение в переднюю черепную ямку, ограниченное распространение в подвисочную ямку Maxillary sinus involvement, full occupation of the pterygomaxillary fossa, extension into the anterior cranial fossa, limited extension into the infratemporal fossa	Глубокое распространение в губчатую кость основания черепа или тела и крыловидных отростков, облитерация орбиты, кавернозного синуса Deep extension into the cancellous bone of the skull base or the body and pterygoid processes of the sphenoid; orbital, cavernous sinus obliteration	Интракраниальное распространение между гипофизом и внутренней сонной артерией, опухоль локализуется латеральнее по отношению к внутренней сонной артерии, распространение в среднюю черепную ямку и экстенсивное интракраниальное распространение Intracranial extension between the pituitary gland and the internal carotid artery, tumor localization lateral to the internal carotid artery, extension into the middle cranial fossa and extensive intracranial extension	Отсутствует Not applicable

D. Radkowski et al., 1996	<p>Стадия Ia: распространение ограничено полостью носа и носоглоткой</p> <p>Стадия Ib: распространение ограничено полостью носа и носоглоткой с распространением в 1 синус или более</p> <p>Stage Ia: tumour limited to the nasal cavity and nasopharynx</p> <p>Stage Ib: Ia + extension into ≥ 1 sinuses</p>	<p>Стадия IIa: минимальное распространение через крыловидно-небную ямку в медиальные отделы крыловидно-верхнечелюстной ямки</p> <p>Стадия IIb: полностью занимает крыловидно-верхнечелюстную ямку, смещая заднюю стенку верхнечелюстного синуса кпереди, эрозия орбиты, смещение ветвей верхнечелюстной артерии</p> <p>Стадия IIc: подвисочная ямка, щека, распространение кзади от крыловидных отростков</p> <p>Stage IIa: minimal extension through the pterygopalatine fossa into the medial pterygomaxillary fossa</p> <p>Stage IIb: full occupation of the pterygomaxillary fossa with the displacement of the posterior wall of the maxillary sinus forward, orbit erosion, displacement of the maxillary artery branches</p> <p>Stage IIc: extension into the infratemporal fossa, cheek, extension posterior to the pterygoid processes</p>	<p>Эрозия основания черепа:</p> <p>Стадия IIIa: минимальное интракраниальное распространение</p> <p>Стадия IIIb: интракраниальное распространение с/без вовлечения кавернозного синуса</p> <p>Erosion of the skull base:</p> <p>Stage IIIa: minimal intracranial extension</p> <p>Stage IIIb: intracranial extension with or without the involvement of the cavernous sinus</p>	Отсутствует Not applicable	Отсутствует Not applicable
J.C. Andrews et al., 1989	<p>Опухоль ограничена носоглоткой; разрушение костей незначительно или ограничено крыловидно-небной ямкой</p> <p>Tumour limited to the nasopharynx; bone destruction negligible or limited to the pterygopalatine fossa</p>	<p>Распространение в крыловидно-небную ямку или верхнечелюстной, клиновидный синус, ячейки решетчатой кости с разрушением костей</p> <p>Extension to the pterygopalatine fossa, or the maxillary, sphenoid or ethmoid sinus with bone destruction</p>	<p>Распространение в подвисочную ямку или область орбиты:</p> <p>Стадия IIIa: без интракраниального распространения</p> <p>Стадия IIIb: экстрадуральное, (параселлярное) распространение</p> <p>Extension into the infratemporal fossa or orbital region:</p> <p>Stage IIIa: without intracranial involvement</p> <p>Stage IIIb: with extradural (parasellar) involvement</p>	<p>Интракраниальная, интрадуральная опухоль:</p> <p>Стадия IVa: с инфильтрацией кавернозного синуса, перекреста зрительных нервов или гипофиза</p> <p>Стадия IVb: без инфильтрации кавернозного синуса, перекреста зрительных нервов или гипофиза</p> <p>Intracranial intradural tumor:</p> <p>Stage IVa: with the infiltration of the cavernous sinus, optic chiasm or pituitary gland</p> <p>Stage IVb: without the infiltration of the cavernous sinus, optic chiasm or pituitary gland</p>	Отсутствует Not applicable
J. R. Chandler et al., 1984	<p>Опухоль ограничена носоглоткой</p> <p>Tumor limited to the nasopharynx</p>	<p>Распространение в полость носа или клиновидный синус</p> <p>Extension into the nasal cavity or sphenoid sinus</p>	<p>Опухоль в антруме или в области орбиты, решетчатой кости, крыловидно-верхнечелюстной ямке, подвисочной ямке и/или щеке</p> <p>Tumor located in the antrum, or in the orbit, ethmoid bone, pterygomaxillary fossa, infratemporal fossa and/or cheek</p>	Интракраниальное распространение Intracranial extension	Отсутствует Not applicable
R.B. Sessions et al., 1981	<p>Стадия Ia: распространение ограничено полостью носа и носоглоткой</p> <p>Стадия Ib: распространение ограничено полостью носа и носоглоткой с распространением в 1 синус или более</p> <p>Stage Ia: tumour limited to the nasal cavity and nasopharynx</p> <p>Stage Ib: Ia + extension into ≥ 1 sinuses</p>	<p>Стадия IIa: минимальное распространение в крыловидно-верхнечелюстную ямку</p> <p>Стадия IIb: полностью занимает крыловидно-верхнечелюстную ямку с/без эрозии орбиты</p> <p>Стадия IIc: распространение в подвисочную ямку с/без распространения в область щеки</p> <p>Stage IIa: minimal extension into the pterygomaxillary fossa</p> <p>Stage IIb: full occupation of the pterygomaxillary fossa with or without orbit erosion</p> <p>Stage IIc: extension into the infratemporal fossa with or without extension into the cheek</p>	<p>Интракраниальное распространение</p> <p>Intracranial extension</p>	Отсутствует Not applicable	Отсутствует Not applicable

Рисунок 5
МСКТ с контрастным усилением у пациента с ЮАН, аксиальная проекция. Знак Холмана–Миллера

Figure 5
Axial contrast-enhanced multispiral computed tomography (MSCT) in a patient with JNA. The Holman-Miller sign

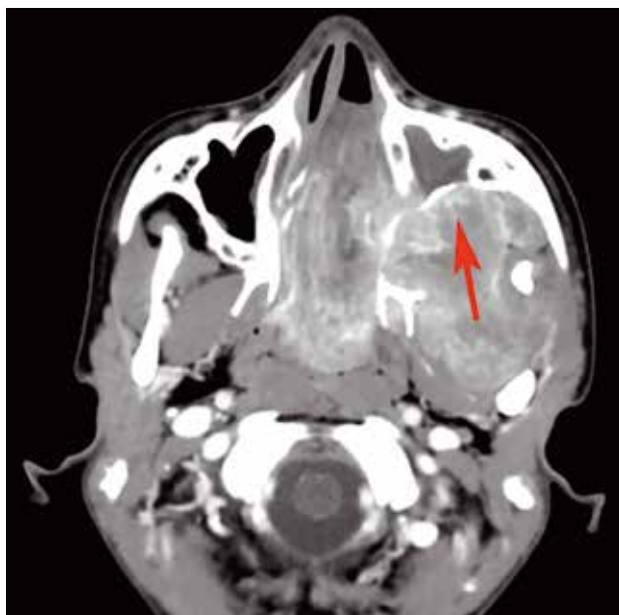
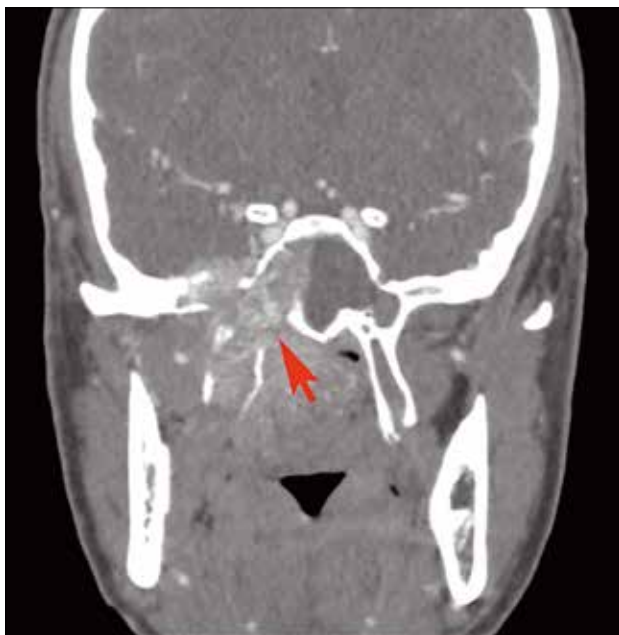


Рисунок 6
МСКТ с контрастным усилением у пациента с ЮАН, корональная проекция. Клиновидный отросток справа расширен. Знак Рам Харан (Ram Haran) [54]. Прилежащие костные структуры разрушены опухолью

Figure 6
Coronal contrast-enhanced MSCT in a patient with JNA. The pterygoid wedge is widened on the right. The Ram Haran sign [54]. The adjacent bones are destroyed by the tumor



оба исследования были проведены на небольшом числе пациентов: 20 и 8 человек с ЮАН соответственно. Причем в первом исследовании ЮАН выявляли среди множества других новообразований носоглотки в широком диапазоне возрастов.

Конусно-лучевая КТ получила значительное распространение в России и мире за последние 20 лет. Сегодня методика повсеместно внедрена в практику стоматологов и оториноларингологов ввиду своей высокой информативности и относительной безопасности за счет сниженной по сравнению с МСКТ лучевой нагрузки. Методика нашла свое применение и за пределами зубочелюстной зоны [84]. При ЮАН метод может быть использован для уточнения степени вовлечения костей в опухолевый процесс и степени их разрушения (рисунок 7).

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) ЮАН имеет следующие характеристики.

На T2-взвешенных изображениях ЮАН демонстрирует переменный сигнал от изоинтенсивного до гиперинтенсивного. В толще опухоли могут визуализироваться участки гипоинтенсивного сигнала в виде линий или точек, которые отражают явление пустоты потока, которое относится к потере сигнала, возникающей при быстром движении крови. На T1-взвешенных изображениях ЮАН имеет преимущественно изоинтенсивный характер сигнала. Повышение магнитно-резонансного сигнала на T1-взвешенных изображениях возможно при развитии кровотечения. После внутривенного введения контрастного вещества магнитно-резонансный сигнал от опухоли интенсивно повышается в раннюю артериальную фазу, имеет интенсивный однородный характер повышения в венозную и отсроченную фазы исследования.

Опухоль может содержать кистозные включения. Они считаются признаками регресса опухоли на фоне химиолучевого лечения [76].

Исследование на тему применения МРТ в диагностике ангиофибром было проведено A.G. Alimli и соавт. [49], они установили отсутствие ограничения диффузии и высокие средние значения ADC при ЮАН.

Преимуществом МРТ является ее способность дифференцировать жидкость в синусах и утолщение слизистой от внутрисинусовых компонентов опухоли, а также эффективно выявлять отек костного мозга клиновидной кости, который негативно влияет на успех хирургического вмешательства [67, 71, 78].

Есть данные о том, что комбинация МРТ и МСКТ имеет большие чувствительность и специфичность, чем каждый из методов в отдельности [85].

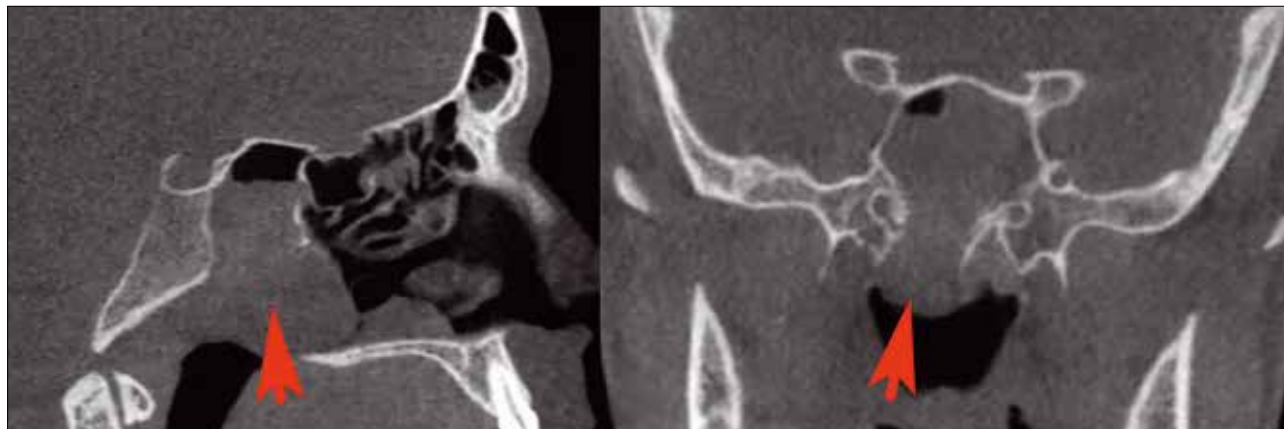
МРТ играет существенную роль в обнаружении внутричерепного, дурального и интракавернозного распространения опухоли и позволяет выявить ее связь с внутренними сонными артериями и гипофизом. Повышение контрастности твердой мозговой оболочки на постконтрастных T1-взвешенных изображениях является важным признаком инвазии. Некоторые исследования указывают на то, что последовательности FLAIR с контрастом более чувстви-

Рисунок 7

Конусно-лучевая КТ пациента с ЮАН. Определяется мягкотканное образование в проекции носоглотки с распространением в клиновидный синус

Figure 7

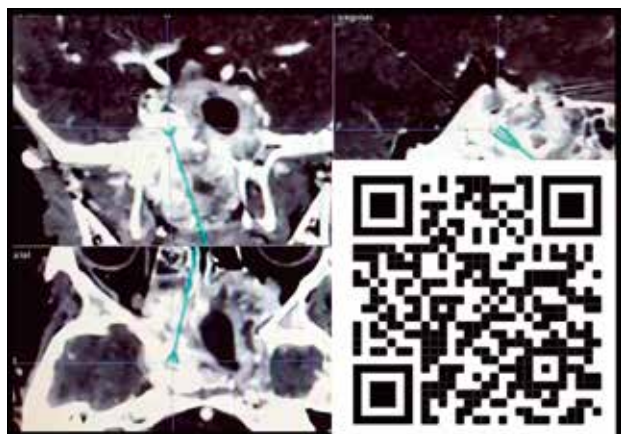
Cone-beam computed tomography in a patient with JNA showing a soft-tissue mass in the projection of the nasopharynx with extension into the sphenoid sinus

**Рисунок 8**

Компьютерно-ассистированная навигационная система в действии. Фрагмент операции с комментариями. Отсканируйте QR-код, чтобы увидеть видеозапись операции

Figure 8

Computer-assisted navigation system in use. An excerpt from the surgery video with commentary. Scan the QR code to watch the recording



тельны при обнаружении лептоменингеального распространения [86].

Отдельные исследования о роли позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), говорят о ее эффективности в дифференциальной диагностике рецидивов ЮАН в раннем послеоперационном периоде.

Простат-специфический мембранный антиген (PSMA) экспрессируется в эндотелиальных клетках опухолевых сосудов различных доброкачественных и злокачественных новообразований вне простаты, включая ЮАН. При ПЭТ/КТ-визуализации отмечается положительный захват PSMA, меченого Ga, у пациента с остаточным компонентом ЮАН после первичной операции при отсутствии такового в области послеоперационного фиброза в отличие от MPT с контрастным усилением, что было подтверждено биопсией [87].

Учитывая специфику опухоли, пол и возраст пациента играют принципиальную роль в диагностике ЮАН. По данным отечественных авторов [81], рентгенологически ЮАН необходимо дифференцировать с каверномой, гемангиоперицитомой, богато васкуляризированными малигнизировавшими опухолями и рабдомиосаркомой. М.В. Нерсисян в своей диссертации [88] привела перечень патологий, которые необходимо дифференцировать с ЮАН: гемангиома, рабдомиосаркома, менингиома, метастазы, экстракраниальная краниофарингиома, эстезионейробластома, хондрома, хондросаркома.

Начальные жалобы, как правило, представлены насморком. Нередко к насморку присоединяется эпистаксис. С учетом того, что жалобы редко вызывают тревогу у пациентов на ранних этапах развития болезни, они вовремя не обращаются за специализированной помощью. На поздних стадиях клиническая картина представлена нарушением носового дыхания, симметрии лица и рецидивирующими носовыми кровотечениями.

Для лечения ЮАН на протяжении времени использовались различные методы, включая применение эстрогенов, антиандрогенов, стероидов и лучевую терапию, но хирургическое вмешательство остается основным вариантом лечения [79].

Несмотря на значительные успехи в развитии хирургических методов и инструментов, хирургия ЮАН остается одной из самых сложных задач для хирургов-онкологов из-за проблем, связанных с особенностями этой опухоли (хирургический доступ, кровопотеря, рецидивы).

В разные периоды использовались различные хирургические подходы, такие как транспалатальный, срединный декортационный доступ по Кассону, максиллотомия по Le Fort I, трансантральная, латеральная ринотомия и подвисочные подходы [89, 90].

Эндоназальный доступ при ЮАН имеет низкий процент рецидивов и минимально травмирует прилежащие мягкие ткани, в детском возрасте это особенно важно [74, 91–94]. Время пребывания в стационаре сокращается до 3–6 дней в зависимости от типа операции в сравнении с 15–20 днями при радикальных операциях [95]. Преимущества эндоскопической эндоназальной хирургии включают в себя улучшенную визуализацию и снижение процента осложнений по сравнению с традиционными подходами [96–98].

Прорывом в этой области хирургии стала возможность эндоскопической пластики дефектов основания черепа и устранения назальной ликвореи с более высоким процентом успешных результатов, чем при открытом доступе [99–102].

В настоящий момент широкое распространение получило использование компьютерно-ассоциированной навигационной системы (КАНС) при хирургии ЮАН, при которой позиция эндоскопа уточняется при помощи МСКТ (рисунки 8). В недавно опубликованной работе И.Н. Ворожцов и соавт. пришли к выводу, что использование КАНС в эндоназальной хирургии ЮАН способствует сокращению времени операции и анестезии, минимизации кровопотери, более ранней реабилитации детей в раннем послеоперационном периоде [103]. И.Н. Ворожцов также сформулировал показания для КАНС при трансназальной эндоскопической хирургии у детей [104].

Количество рецидивов ЮАН непосредственно зависит от полноты удаления опухоли и послеоперационной оценки КТ. По данным 11-летнего ретроспективного исследования А.Е. Ратук и соавт., частота рецидивов составляет 20,8% и существенно различается в возрастных группах младше 14 лет (34,7%) и старше 14 лет (8%) [105].

Предоперационная эмболизация была введена для уменьшения необходимости переливания крови и облегчения резекции опухоли. Сторонники предоперационной эмболизации подчеркивают ее эффективность в снижении кровопотери и более сухом операционном поле. Однако некоторые авторы обнаружили, что эмболизация снижает кровопотерю

только при ЮАН высоких стадий [106] или вообще не уменьшает ее. Улучшение контроля кровотечения из-за эмболизации коррелировало либо с более низкой частотой рецидивов, либо с повышенной частотой неполной резекции опухоли из-за неспособности заметить некротическую опухолевую ткань во время операции. Кроме того, предоперационная эмболизация удлиняет среднее время нахождения пациента в стационаре [105].

Крыловидный канал, крыловидный отросток и крыловидно-небное отверстие являются наиболее частым местом локализации остаточной опухоли [107].

Хирургическое лечение ангиофибром сопровождается большим количеством осложнений. Слезная гипосекретия (постоянная или временная) может появиться, если ЮАН возникает около крыловидно-небного отверстия рядом с крыловидно-небным ганглием и видиевым нервом (нерв крыловидного канала). Эти структуры могут быть повреждены или частично удалены во время операции [108]. Эмболизация может приводить к утрате зрительной функции [109, 110]. Билатеральной потерей зрения сопровождалось тампонирование носа у пациента с ЮАН [111]. Описаны офтальмоплегия и субатрофия зрительного нерва [112], спонтанный разрыв интракавернозного тракта внутренней сонной артерии при ЮАН большого размера [113]. Ликворея также описана в качестве осложнения при лечении ЮАН флутиамидом [114], послеоперационных кровотечениях и травматизации верхнечелюстного нерва [104].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Krasnov A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Vorozhtsov I.N. ORCID: <https://orcid.org/000-0003-3986-3770>

Tereschenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Литература

1. López F., Triantafyllou A., Snyderman C.H., Hunt J.L., Suárez C., Lund V.J., et al. Nasal juvenile angiofibroma: Current perspectives with emphasis on management. *Head Neck* 2017; 39 (5): 1033–45. DOI: 10.1002/hed.24696
2. Tan G., Ma Z., Long W., Liu L., Zhang B., Chen W., et al. Efficacy of Preoperative Transcatheter Arterial Embolization for Nasopharyngeal Angiofibroma: A Comparative Study. *cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40 (6): 836–44. DOI: 10.1007/s00270-017-1587-3
3. Gupta R., Agarwal S.P. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Combined Approach for Excision, Transpalatal and Endoscopic; A New Perspective. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 70 (1): 125–9. DOI: 10.1007/s12070-016-1027-8
4. Patrocínio J.A., Patrocínio L.G., Borba B. H.C., De Santi Bonatti B., Guimarães A.H.B. Nasopharyngeal angiofibroma in an elderly woman. *Am J Otolaryngol* 2018; 39 (5): 1033–45. DOI: 10.1002/hed.24696

- laryngol 2005; 26 (3): 198–200. DOI: 10.1016/j.amjoto.2004.08.012
5. Osborn D.A., Sokolowski A. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma in a Female: Report of a Case. *Arch Otolaryngol* 1965; 82 (6): 629–32. DOI: 10.1001/archotol.1965.00760010631014
 6. Szymańska A., Korobowicz E., Gołabek W. A rare case of nasopharyngeal angiofibroma in an elderly female. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263 (7): 657–60. DOI: 10.1007/s00405-006-0041-y
 7. Neel H.B., Whicker J.H., Devine K.D., Weiland L.H. Juvenile angiofibroma. Review of 120 Cases. *Am J Surg* 1973; 126 (4): 547–56. DOI: 10.1016/s0002-9610(73)80048-0
 8. Conley J., Healey W.V., Blaugrund S.M., Erzini K.H. Nasopharyngeal angiofibroma in the juvenile. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126 (4): 825–37.
 9. Gruber B., Kron T.K., Goldman M.E., Matz G.J. Nasopharyngeal angiofibroma in two young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93 (6): 803–6. DOI: 10.1177/019459988509300620
 10. Briant T.D.R., Berman J. Nasopharyngeal angiofibroma: A twenty-year study. *Laryngoscope* 1978; 88 (8 Pt 1): 1247–51. DOI: 10.1288/00005537-197808000-00005
 11. Rupa V., Mani S., Backianathan S., Rajshekhar V. Management and Outcome in Patients with Advanced Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *J Neurol Surg B* 2018; 79 (4): 353–60. DOI: 10.1055/s-0037-1608658
 12. Windfuhr J.P., Remmert S. Extranasopharyngeal angiofibroma: etiology, incidence, and management. *Acta otolaryngol* 2004; 124 (8): 880–9. DOI: 10.1080/00016480310015948
 13. Economou T.S., Abemayor E., Ward P.H. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: An update of the ucla experience, 1960–1985. *Laryngoscope* 1988; 98 (2): 170–5. DOI: 10.1288/00005537-198802000-00010
 14. Jacobsson M., Petruson B., Svendsen P., Berthelsen B. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A report of eighteen cases. *Acta Otolaryngol* 1988; 105 (1–2): 132–9. DOI: 10.3109/00016488809119456
 15. Acuna R.T. Juvenile nasopharyngeal fibroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90 (5 Pt 1): 420–2. DOI: 10.1177/000348948109000502
 16. Chauveau C. Histoire des Maladies du Pharynx. Paris: J.B. Balliere et Fils; 1906.
 17. Langenbeck C.J.M. Nosologie und therapie der chirurgischen krankheiten. Dieterich'schen Buchhandlung; 1834.
 18. Senn N. The Pathology and Surgical Treatment of Tumors Ed 2. W.B. Saunders & Co., Philadelphia, Pa; 1900.
 19. Martin H., Ehrlich H. Juvenile Angiofibroma. *Ann Surg* 1948; 127 (3): 513–36. DOI: 10.1097/0000658-194803000-00012
 20. Szymańska A., Szymański M., Czekajski-Chehab E., Szczerbo-Trojanowska M. Invasive growth patterns of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: radiological imaging and clinical implications. *Acta Radiol* 2014; 55 (6): 725–31. DOI: 10.1177/02841851135061895
 21. Sternberg S.S. Pathology of juvenile nasopharyngeal angiofibroma—a lesion of adolescent males. *Cancer* 1954; 7 (1): 15–28. DOI: 10.1002/1097-0142(195401)7:1<15::aid-cnrc2820070104>3.0.co;2-i
 22. Schiff M. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. a theory of pathogenesis. *Laryngoscope* 1959; 69: 981–1016. DOI: 10.1288/00005537-195908000-00001
 23. Allen P.W. The fibromatoses: A clinicopathologic classification based on 140 cases Part 1. *Am J Surg Pathol* 1977; 1 (3): 255–70.
 24. Montag A.G., Tretiakova M., Richardson M. Steroid Hormone Receptor Expression in Nasopharyngeal Angiofibromas: Consistent Expression of Estrogen Receptor β . *Am J Clin Pathol* 2006; 125 (6): 832–7. DOI: 10.1309/W5CM-3A3N-H7P4-F5P2
 25. Kruk-Zagajewska A., Piatkowski K., Thielemann A. Value of free testosterone and estrogen-progesterone receptor concentration in juvenile patients with angiofibroma. *Otolaryngologia polska. Otolaryngol Pol* 2002; 56 (5): 561–5.
 26. Johns M.E., Macleod R.M., Cantrell R.W. Estrogen receptors in nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope* 1980; 90 (4): 628–34. DOI: 10.1288/00005537-198004000-00009
 27. Johnsen S., Kloster J.H., Schiff M. The action of hormones on juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A case report. *Acta Otolaryngol* 1966; 61 (1): 153–60. doi: 10.3109/00016486609127052
 28. Leoncini E., Ricciardi W., Cadoni G., Arzani D., Petrelli L., Paludetti G., et al. Adult height and head and neck cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Eur J Epidemiol* 2014; 29 (1): 35–48. DOI: 10.1007/s10654-013-9863-2
 29. Hagen R., Romalo G., Schwab B., Hoppe F., Schweikert H.U. Juvenile nasopharyngeal fibroma: Androgen receptors and their significance for tumor growth. *Laryngoscope* 1994; 104: 1125–9.
 30. Johns M.E., Macleod R.M. Estrogen receptors in nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 1980; 90: 628–34.
 31. Isaeva A.V., Zima A.P., Shabalova I.P., Ryazantseva N.V., Vasil'eva O.A., Kasoyan K.T., et al. β -Catenin: Structure, Function and Role in Malignant Transformation of Epithelial Cells. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 70, 475–483 (2015). (In Russ.).
 32. Silveira S.M., Domingues M.A.C., Butugan O., Brentani M.M., Rogatto S.R. Tumor microenvironmental genomic alterations in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Head Neck* 2012; 34: 485–92.
 33. Gleeson M. Juvenile angiofibroma. In Gilbert R.W., Gleeson M., Scott-Brown W.G. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. Hodder Arnold 2008; 187: 2237–45.
 34. Brieger J., Wierzbicka M., Sokolov M., Roth Y., Szyfter W., Mann W.J. Vessel density, proliferation, and immunolocalization of vascular endothelial growth factor in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130 (6): 727–31. DOI: 10.1001/archotol.130.6.727
 35. Liu Z., Wang J., Wang H., Wang D., Hu L., Liu Q., Sun X. Hormonal receptors and vascular endothelial growth factor in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Immunohistochemical and tissue microarray analysis. *Acta otolaryngol* 2015; 135 (1): 51–7. DOI: 10.3109/00016489.2014.952774
 36. Abraham S.C., Montgomery E.A., Giardiello F.M. Frequent beta-catenin mutations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Am J Pathol* 2001; 158 (3): 1073–8. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64054-0
 37. Andrade N.A.D., Santos J., Andrade C.D., Dantas P., Silva M. Nasopharyngeal angiofibroma: review of the genetic and molecular aspects. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2008; 12: 442–9.
 38. Makek S.M., Andrews C.J., Fisch U. Malignant Transformation of a Nasopharyngeal Angiofibroma. *Laryngoscope* 1989; 99: 1088–92.
 39. Beham A., Beham-Schmid C., Regauer S., Auböck L., Stammberger H. Nasopharyngeal Angiofibroma: True Neoplasm or Vascular Malformation? *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 36–46. DOI: 10.1097/00125480-200007010-00006
 40. Sessions R.B., Zarin D.P., Bryan R.N. Nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Dis Child* 1981; 135 (6): 535–7. DOI: 10.1001/archpedi.1981.02130300035013
 41. 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: 10.1177/000348948409300408
 42. Andrews J.C., Fisch U., Aeppli U. The surgical management of extensive nasopharyngeal angiofibromas with the infratemporal fossa approach. *Laryngoscope* 1989; 99: 429–37.
 43. Radkowski D., McGill T., Healy G.B., Ohlms L., Jones D.T. Angiofibroma: Changes in staging and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 122–9.
 44. Önerci M., Öğretmenoğlu O., Yücel T. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A

- revised staging system. *Rhinology* 2006; 44: 39–45.
45. Carrillo J.F., Maldonado F., Albores O., Ramírez-Ortega M.C., Oñate-Ocaña L.F. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Clinical factors associated with recurrence, and proposal of a staging system. *J Surg Oncol* 2008; 98: 75–80.
 46. Snyderman C.H., Pant H., Carrau R.L., Gardner P. A new endoscopic staging system for angiofibromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 588–94.
 47. Аютин Р.Г., Кременецкая Л.Е. Клинико-анатомические формы юношеской ангиофибromы основания черепа. Журнал ушных, носовых и горловых болезней 1990; 1–4.
 48. Яблонский С.В. Ангиофибromы основания черепа у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
 49. Alimli A.G., Ucar M., Oztunali C., Akkan K., Boyunaga O., Damar C., et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Magnetic resonance imaging findings. *J Belg Soc Radiol* 2016; 100 (1): 63. DOI: 10.5334/jbr-btr.1090
 50. Gullane P.J., Davidson J., O'Dwyer T., Forte V. Juvenile angiofibroma: A review of the literature and a case series report. *Laryngoscope* 1992; 102 (8): 928–33. DOI: 10.1288/00005537-199208000-00014
 51. Lloyd G., Howard B., Cheesman A. Juvenile angiofibroma: the lessons of 20 years of modern imaging. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 127–34.
 52. Sennes L.U., Butugan O., Sanchez T.G., Bento R.F., Tsuji D.H. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: the routes of invasion. *Rhinology* 2003; 41 (4): 235–40.
 53. Yamada M., Tsunoda A., Tokumaru T., Aoyagi M., Kawano Y., Yano T., et al. Surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma with lateral extension to the infratemporal fossa. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41 (4): 359–63. DOI: 10.1016/j.anl.2014.02.009
 54. Janakiram T.N., Sharma S.B., Samavedam U.C., Deshmukh O., Rajalingam B. Imaging in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Clinical Significance of Ram-haran and Chopstick Sign. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 69: 81–7.
 55. Nomura K., Shimomura A., Awata-guchi T., Murakami K., Kobayashi T. A case of angiofibroma originating from the inferior nasal turbinate. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33: 191–3.
 56. Handa K.K., Kumar A., Singh M.K., Chhabra A.H. Extranasopharyngeal angiofibroma arising from the nasal septum. *Intl J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58: 163–6.
 57. Hamdan A.L., Moukarbel R.V., Kattan M., Natout M. Angiofibroma of the nasal septum. *Middle East J Anaesthesiol* 2012; 21 (4): 653–5.
 58. Hiraide F., Matsubara, H. Juvenile nasal angiofibroma: A case report. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 239 (3): 235–41. DOI: 10.1007/BF00464249
 59. Singhal S.K., Gupta N., Verma H., Dass A., Kaur A. Extranasopharyngeal angiofibroma: Report of two cases. *Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci* 2014; 15: 73–6.
 60. Gupta M., Motwani G., Gupta P. Extranasopharyngeal angiofibroma arising from the infratemporal region. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 58: 312–5.
 61. Lee B.H. Parapharyngeal angiofibroma: A case report. *Iran J Radiol* 2015; 12 (3): e17353. DOI: 10.5812/iranjradiol.12(3)2015.17353
 62. Atmaca S., Bayraktar C., Yildiz L. Extranasopharyngeal angiofibroma of the posterior nasal septum: a rare clinical entity. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2013; 23 (5): 295–8. DOI: 10.5606/kbbihtisas.2013.29795
 63. Kim H.D., Choi I.S. Extranasopharyngeal angiofibroma mimicking choanal polyp in patients with chronic paranasal sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46: 302–5.
 64. Pašalić I., Trninić I., Nemir J., Jednačak H., Žarković K., Mrak G. Rare Infratentorial and Supratentorial Localization of Juvenile Angiofibroma: A Case Report. *Pediatr Neurosurg* 2016; 51 (6): 313–7. DOI: 10.1159/000448051.
 65. Keskin G., Ila K. Juvenile angiofibroma originating from the sphenoid sinus: a case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2013; 23: 235–8.
 66. Kitano M., Landini G., Mimura T. Juvenile angiofibroma of the maxillary sinus. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 230–2. DOI: 10.1016/s0901-5027(05)80225-5
 67. Celik B., Erisen L., Saraydaroglu O., Coskun H. Atypical angiofibromas: A report of four cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 415–21.
 68. Chakrabarti R.N., Venkataramaiah N.R., Ravikala Rao V.P.P. Extranasopharyngeal juvenile angiofibroma. A case report. *Indian J Cancer* 1973; 10: 471–4.
 69. Morkenborg M.L., Frendo M., Stavngaard T., Von Buchwald C. Bilateral, independent juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Case report. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 1032–5.
 70. Wu E.C., Chark D.W., Bhandarkar N.D. Bilateral juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Report of a case. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4 (7): 603–6. DOI: 10.1002/alr.21322
 71. Mishra A., Mishra S.C. True bilateral nasopharyngeal angiofibroma: report and review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 3435–8.
 72. Thakar A., Hota A., Bhalla A.S., Gupta S.D., Sarkar C., Kumar R. Overt and occult vidian canal involvement in juvenile angiofibroma and its possible impact on recurrence. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1: E421–5. DOI: 10.1002/hed.24012
 73. Nicolai P., Schreiber A., Bolzoni Villaret A. Juvenile Angiofibroma: Evolution of Management. *Int J Pediatr* 2012; 2012: 412545. DOI: 10.1155/2012/412545
 74. Nicolai P., Berlucchi M., Tomenzoli D., Cappiello J., Trimarchi M., Maroldi R., et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: when and how. *Laryngoscope* 2003; 113 (5): 775–82. DOI: 10.1097/00005537-200305000-00003
 75. Danesi G., Panciera D.T., Harvey R.J., Agostinis C. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Evaluation and surgical management of advanced disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 581–6.
 76. Schick B., Kahle G. Radiological Findings in Angiofibroma. *Acta Radiol* 2000; 41: 585–93.
 77. Lloyd G., Howard D., Lund Valerie J., Savy L. Imaging for juvenile angiofibroma. *J Laryngol Otol* 2000; 114.
 78. Holman C.B., Miller W.E. Juvenile nasopharyngeal fibroma-Roentgenologic characteristics. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 94: 292.
 79. Sun X., Li H., Liu Z.-F., Hu L., Yu H.-P., Wang J.-J., et al. Endoscopic assisted sublabial and buccolabial incision approach for juvenile nasopharyngeal angiofibroma with extensive infratemporal fossa extension. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76 (10): 1501–6. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.07.003
 80. Xiao Z., Zheng Y., Li J., Chen D., Liu F., Cao D. Four-dimensional CT angiography (4D-CTA) in the evaluation of juvenile nasopharyngeal angiofibromas: comparison with digital subtraction angiography (DSA) and surgical findings. *Dentomaxillofac Radiol* 2017; 46 (8): 20170171. DOI: 10.1259/dmfr.20170171
 81. Щурова И.Н., Нерсисян М.В., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Капитанов Д.Н. Применение перфузионной КТ в диагностике юношеских ангиофибром основания черепа. Медицинская визуализация 2010; 17–25.
 82. Islam T., Rahman M., Nabi S., Khondker L., Sultana S. Role of CT in the Evaluation of Nasopharyngeal Angiofibroma in Para Nasal Sinus. *Banglad Med J* 2014; 41: 27–30.
 83. Kania R.E., Sauvaget E., Guichard J.-P., Chapot R., Huy P.T.B., Herman P. Early postoperative CT scanning for juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Detection of residual disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26 (1): 82–8.
 84. Casselman J.W., Gieraerts K., Volders D., Delanote J., Mermuys K., De Foer B., et al. Cone beam CT: Non-dental applica-

- tions. *JBR-BTR* 2013; 96 (6): 333–53. DOI: 10.5334/jbr-btr.453
85. Choi H.Y., Yoon D.Y., Kim E.S., Baek S., Lim K.J., Seo Y.L., et al. Diagnostic performance of CT, MRI, and their combined use for the assessment of the direct cranial or intracranial extension of malignant head and neck tumors. *Acta Radiol* 2019; 60 (30): 301–7. DOI: 10.1177/0284185118778883
 86. Griffiths P.D., Coley S.C., Romanowski C.A.J., Hodgson T., Wilkinson I.D. Contrast-enhanced fluid-attenuated inversion recovery imaging for leptomeningeal disease in children. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 719–23.
 87. Thakar A., Sakthivel P., Prashanth A., Bhalla A.S., Sharma S.C., Kumar R. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and Contrast-Enhanced MRI on Residual Disease Assessment of Juvenile Nasal Angiofibroma. *Clin Nucl Med* 2020; 45 (4): 308–9. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002951
 88. Нерсисян М.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению юношеских ангиофибром основания черепа. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 2019.
 89. Sun X., Wang D.H., Yu H.P., Wang F., Wang W., Jiang J.J., et al. Analysis of Risk Factors Associated with Recurrence of Nasopharyngeal Angiofibroma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39 (1): 56–61.
 90. 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
 91. Капитанов Д.Н. Внутриносовые эндоскопические методики в диагностике и лечении патологии основания черепа. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
 92. Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Потапов А.А., Гаврилов А.Г. Применение навигационной системы в эндоскопической хирургии околоносовых пазух и основания черепа. *Вестник оториноларингологии* 2005; (2): 12–8.
 93. Hodges J.M., McDevitt A.S., Ali A.I.E.S., Sebelik M.E. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Current treatment modalities and future considerations. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 62 (3): 236–47. DOI: 10.1007/s12070-010-0073-x
 94. Lund V.J., Stammberger H., Nicolai P., Castelnovo P., Beal T., Beham A., et al. European Rhinologic Society Advisory Board on Endoscopic Techniques in the Management of Nose, Paranasal Sinus and Skull Base Tumours. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010; 22: 1–143.
 95. Labadie R.F., Davis B.M., Fitzpatrick J.M. Image-guided surgery: what is the accuracy? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13 (1): 27–31. DOI: 10.1097/00020840-200502000-00008
 96. Пискунов Г.З., Чучуева Н.Г. Эндоскопическая риносинусхирургия – современное состояние вопроса, неудачи, будущее. *Российская ринология* 2000; (4).
 97. Lund V.J., Holmstrom M., Scadding G.K. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991; 105 (10): 832–5. DOI: 10.1017/S0022215100117463
 98. Stammberger H., Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery: Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; 247 (2): 63–76. DOI: 10.1007/BF00183169
 99. Гофман В.Р., Черемилло В.Ю., Киселев А.С., Андроненков В.А. Диагностика и лечение назальной ликвореи. *Российская ринология* 2003; 78.
 100. Абдулкеримов Х.Т. Эндоскопически ассистированные операции при лечении назальной ликвореи. *Российская ринология* 2001; 141 (2).
 101. Lanza D.C., O'Brien D.A., Kennedy D.W. Endoscopic repair of cerebrospinal fluid fistulae and encephaloceles. *Laryngoscope* 1996; 106 (9 Pt 1): 1119–25. DOI: 10.1097/00005537-199609000-00015
 102. Mattox D.E., Kennedy D.W. Endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks and cephaloceles. *Laryngoscope* 1990; 100 (8): 857–62. DOI: 10.1288/00005537-199008000-00012
 103. Vorozhtsov I.N., Grachev N.S., Nasedkin A.N. Endoscopic surgery of the paranasal sinuses and skull base neoplasms with the use of the computer-assisted navigation system (cans) in pediatric practice. *Al'm Klin Med* 2016; 44: 809–13. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-809-813
 104. Ворожцов И.Н. Результаты эндоскопической эндоназальной хирургии новообразований под контролем КТ-навигационных систем у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2017. С. 112–114.
 105. Pamuk A.E., Özer S., Süslü A.E., Akgöz A., Önerci M. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a single centre's 11-year experience. *J Laryngol Otol* 2018; 132 (11): 978–83. DOI: 10.1017/S0022215118001779
 106. Moulin G., Chagnaud C., Gras R., Gueguen E., Dessi P., Gaubert J.Y., et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Comparison of blood loss during removal in embolized group versus nonembolized group. *Cardiovasc Int Radiol* 1995; 18 (3): 158–61. DOI: 10.1007/BF00204142
 107. Liu Z., Hua W., Zhang H., Wang J., Song X., Hu L., 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
 108. Rong Z., Zixiang Y., Chang L., Guoxing X., Sheng Z., Yuanteng X., et al. Lacrimal hyposecretion: a surgical complication of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Otolaryngol* 2008; 29 (6): 367–71. DOI: 10.1016/j.amjoto.2007.10.006
 109. 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
 110. Trivedi M., Desai R.J., Potdar N.A., Shinde C.A., Ukirde V., Bhuta M., Nair A.G. Vision loss due to central retinal artery occlusion following embolization in a case of a giant juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Craniofac Surg* 2015; 26 (5): e451–3. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001936
 111. Sahoo A.K., Preetam C., Kumar R., Samal D.K. Bilateral blindness following anterior nasal packing in a case of nasopharyngeal angiofibroma. *J Laryngol Otol* 2016; 130 (11): 1072–3. DOI: 10.1017/S0022215116008987
 112. Bonavolontà G., Villari G., De Rosa C., Summartino A. Ocular complications of juvenile angiofibroma. *Ophthalmologica* 1980; 181 (6): 334–9. DOI: 10.1159/00030907
 113. Succo G., Gisolo M., Crosetti E., Bergui M., Danesi G. Spontaneous ICA rupture: A severe late complication after giant nasopharyngeal angiofibroma resection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77 (4): 581–4. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012
 114. Panda S., Phalak M., Thakar A., Dharanipathy S. Cerebrospinal Fluid Leak in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma – Rare Sequelae of Flutamide-Induced Tumor Shrinkage. *World Neurosurg* 2018; 120: 78–81. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.07.288
 115. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Краснов А.С. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения ювенильных ангиофибром носоглотки с использованием метода 3D-реконструкции компьютерной томографической ангиографии. *Альманах клинической медицины* 2017; 45: 511–7.
 116. Mishra S., Praveena N.M., Panigrahi R.G., Gupta Y.M. Imaging in the Diagnosis of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *J Clin Imaging Sci* 2013; 3 (Suppl 1): 1. DOI: 10.4103/2156-7514.109469