

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

РЕКОМЕНДОВАН ВАК МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

Председатель
редакционного совета
академик РАН М.Д. Алиев

Главный редактор
профессор В.А. Горбунова

Научный редактор
профессор Н.И. Переводчикова

Заместители главного редактора
А.А. Феденко, Б.Ю. Бохян

Ответственный секретарь
Е.А. Сушенцов

Редакционная коллегия

О.А. Анурова канд. мед. наук	И.Р. Сафин канд. мед. наук
О.П. Близнюков д-р мед. наук	Э.Р. Мусаев д-р мед. наук, проф.
Я.В. Вишневская канд. мед. наук	Б.Е. Полоцкий д-р мед. наук, проф.
А.М. Гарин д-р мед. наук, проф.	В.А. Соболевский д-р мед. наук, проф.
Г.И. Губина канд. мед. наук	В.А. Соколовский д-р мед. наук
Б.И. Долгушин д-р мед. наук, проф. член-корр. РАН	Е.В. Степанова д-р биол. наук
Д.В. Нисиченко канд. мед. наук	Д.Л. Строяковский канд. мед. наук
А.И. Карселадзе д-р мед. наук, проф.	В.В. Тепляков д-р мед. наук, проф.
М.Р. Личиницер д-р мед. наук, проф., академик РАН	С.И. Ткачев д-р мед. наук, проф.
А.Б. Лукьянченко д-р мед. наук, проф.	Е.М. Трещалина д-р мед. наук, проф.
	С.А. Тюляндин д-р мед. наук, проф.
	Т.К. Харатишвили д-р мед. наук, проф.

Редакционный совет

Д.А. Алиев (Азербайджан)	Н.Е. Кушлинский (Москва)
А.Т. Амирасланов (Азербайджан)	А.Ф. Лазарев (Барнаул)
С.Х. Атаев (Туркмения)	Г.М. Манихас (Санкт-Петербург)
Р.О. Гагуа (Грузия)	А.Н. Махсон (Москва)
А.М. Галстян (Армения)	В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
Г.И. Гафтон (Санкт-Петербург)	С.Н. Наврузов (Узбекистан)
В.В. Дворниченко (Иркутск)	Г.А. Серикбаев (Казахстан)
А.Г. Дедков (Украина)	И.В. Поддубная (Москва)
Л.В. Демидов (Москва)	В.Г. Поляков (Москва)
Д.З. Закиряходжаев (Таджикистан)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
И.В. Залуцкий (Беларусь)	Г.А. Франк (Москва)
И.Б. Зборовская (Москва)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
З.Г. Кадагидзе (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
Б.Б. Султангазиева (Киргизия)	И.Б. Щепотин (Украина)
Б.И. Копнин (Москва)	Ю.В. Шишкин (Москва)

Содержание

■ От редакции

Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, С.А. Щипахин, А.С. Неред, М.Д. Алиев

Новый метод реконструкции и 3D-технологии влечения больных с опухолью крестцово-подвздошного сочленения 3

■ Саркомы костей

Г.П. Котельников, А.Е. Орлов, В.В. Стадлер, Р.В. Хобта, Д.А. Огурцов, В.В. Иванов, А.Н. Николаенко, С.А. Приходько

Опыт эндопротезирования крупных суставов при опухолях костей в Самарской области 11

И.В. Булычева, Бертони Франко, Патриция Баччини, Соллаци Клаудио, Брандао Кристина, Арауйо Фернанда, Калил Рикардо

Экстрааксиальная хордома. Современное представление о морфологии и молекулярных механизмах. Обсуждение клинических наблюдений 16

Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов, В.В. Бурляев, М.Д. Алиев

Шкала оценки прогноза при метастазах рака молочной железы в позвоночник 27

■ Педиатрическая онкология

И.В. Нечушкина, А.И. Карселадзе

Пекомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение 32

Т.С. Бельшева, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панферова, И.А. Трофимов, М.Д. Алиев

Современные подходы к диагностике сосудистых мальформаций у детей 44

■ Саркомы мягких тканей

Р.Б. Азимова, В.А. Соболевский

Перфорантные лоскуты в хирургическом лечении злокачественных опухолей кожи и мягких тканей голени и стопы 54

■ Экспериментальная онкология

В.Ю. Ивашков

Пересадка васкуляризированных лимфатических узлов в лечении лимфатического отека руки. Анатомическое исследование пахового лимфатического лоскута. Методика двойного контрастирования лимфоузлов 61

■ Хроника научной жизни

Конгрессы, конференции, форумы 67

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей 69

Учредители

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

Издательство ООО «Фармарус Принт Медиа»

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций

Регистрационный номер
ПИ № ФС 77–37915 от 03.012.2009

Выходит 4 раза в год

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Использование материалов журнала допускается только по согласованию с редакцией

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

Издательство ООО «Фармарус Принт Медиа»

Генеральный директор
Екатерина Родникова

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Художественно-технические редакторы
Лидия Вязьмина

Корректор
Мария Козлова

Отдел рекламы:
Тел./факс 8 (499) 724-39-02,
тел. 8 (495) 335-08-14
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Отдел реализации и подписки:
Тел. 8 (499) 724-39-02
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Адрес редакции:
117342, Москва,
Профсоюзная ул., д. 69, офис 208
Эл. почта: pharmpri@com2com.ru

© ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

© Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

© ООО «Фармарус Принт Медиа»

Подписка на 1-е полугодие 2017 г.
Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс — 13157

Отпечатано в типографии
ООО «Арт-реклама»
117587, г. Москва, ул. Кировоградская,
д. 14, корп. 1, офис 101

Тираж 4500 экз.
Цена свободная

Contents

■ Editorial

Sofronov D.I., Musaev E.R., Sushentsov E.A., Shipakhin S.A., Nered A.S., Aliev M.D.

New method of reconstruction and 3D-technologies in the treatment of patients with tumors of the sacroiliac joint..... 3

■ Bone Tumors

Kotelnikov G.P., Orlov A.E., Stadler V.V., Hobta R.V., Ogurtsov D.A., Ivanov V.V., Nikolaenko A.N., Prichodko S.A.

Experience in endoprosthesis replacement of large joints in patients with bone tumors in the Samara region 11

Boulytcheva I.V., Franco Bertoni, Patrizia Bacchini, Claudio Sollacci, Isabel Cristina Brandao, Fernanda Indelli Araujo, Ricardo K. Kalil

Extra-axial chordoma. Modern pathology. Clinical presentation of two cases..... 16

Musaev E.R., Stepanova A.M., Gutorov S.L., Burljaev V.V., Aliyev M.D.

The scale of assessment of prognosis for breast cancer metastases to the spine..... 27

■ Pediatric oncology

Nechushkina I.V., Karseladze A.I.

PEComa. Literature review and case report..... 32

Belysheva T., Mikhailova E., Panferova T., Trofimov I., Aliev M.

Modern approaches to diagnostics of vascular malformations in children ... 44

■ Soft tissue sarcomas

Azimova R.B., Sobolevsky V.A.

Propeller perforator flaps in distal lower leg: evolution and clinical applications 54

■ Experimental oncology

Ivashkov V.Ju.

Vascularized lymph node transplantation in the treatment of hand lymphedema. Anatomic study of inguinal lymph flap. The technique of double staining of lymph nodes 61

■ Chronicles

Congresses, Conferences 67

■ For Authors

Instructions for Authors 69

УДК 616-006.3.04

НОВЫЙ МЕТОД РЕКОНСТРУКЦИИ И 3D-ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ

Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, С.А. Щипахин, А.С. Неред, М.Д. Алиев
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: опухоли костей таза, крестцово-подвздошное сочленение, реконструкция, хирургическое лечение, 3D-моделирование

Представлен опыт хирургического лечения 28 пациентов с реконструкцией тазового кольца после обширных резекций по поводу опухолей крестцово-подвздошной локализации. Средний возраст 38 лет (18–64). По морфологическому типу опухоли наиболее часто встречались: хондросаркома – 9 (32,1%), саркома Юинга – 6 (21,4%), хордома – 2 (7,1%), метастатические опухоли – 4 (14,3%). Средняя продолжительность операции составила 390 (270–750) мин. Объем интраоперационной кровопотери в среднем составил 3200 (1000–9000) мл. Послеоперационные осложнения отмечены у 9 (32,1%) пациентов. Средний период наблюдения составил 37,8 (6–113) мес. Рецидивы отмечены у 6 пациентов в сроки от 4 до 36 мес. Средний показатель по шкале MSTS составил 72,5% (43,3–93,3%).

Введение. Лечение опухолей костей таза остается одной из сложных и малоизученных проблем клинической онкологии, что в значительной мере обусловлено анатомо-топографическими особенностями таза и трудностями ранней диагностики опухолей данной локализации. Как правило, большинство пациентов с опухолевыми поражениями костей таза поступают в специализированные учреждения поздно, когда опухоль достигает значительных размеров, что усложняет либо делает невозможным проведение радикального лечения или выполнение сохранных операций [1–3]. Если ранее выполнение калечащих операций данному контингенту пациентов считалось адекватным методом лечения, то в настоящее время подходы к хирургическому лечению опухолей костей таза предполагают наряду с удалением опухоли выполнение реконструктивно-пластических операций [2, 3].

В последние годы в связи с появлением новых методов диагностики, позволяющих точно оценить распространенность опухолевого процесса, совершенствованием хирургической техники, а также разработкой различных вариантов реконструктивных вмешательств частота выполнения сохранных операций значительно увеличилась [4–6]. Все

большее распространение в онкоортопедии находит применение современных биоматериалов и фиксирующих систем для реконструкции тазового кольца, позволяющих значительно сократить количество калечащих операций, снизить частоту осложнений, ускорить реабилитацию и улучшить качество жизни пациентов наряду с оптимизацией функционального результата лечения и онкологического прогноза для пациента [7, 8]. Однако нерешенным остается вопрос выбора оптимального метода реконструкции при опухолях крестцово-подвздошной локализации [15]. В данной работе мы представляем наш опыт хирургического лечения опухолей крестцово-подвздошной локализации с нарушением целостности тазового кольца.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России. В отделе общей онкологии с 2005 по 2015 г. было проведено хирургическое лечение 28 больных с опухолями костей таза крестцово-подвздошной локализации, все операции выполнены с реконструктивным этапом.

У всех пациентов с первичными и метастатическими опухолями костей таза диагноз был подтвержден морфологически. 11 (39,3%) больных до поступления в клинику не получали специфического лечения, 17 (60,7%) больным было проведено лечение по поводу опухоли, из них 4 (14,2%) пациентам только хирургическое лечение, 6 (21,4%) больным только медикаментозная терапия, 7 (25%)

Адрес для корреспонденции

Д.И. Софронов
E-mail: mdsufronov@gmail.com

больных получали комбинированное лечение. Семь (25%) пациентов оперированы по поводу рецидивных опухолей.

Выбор тактики лечения осуществляли индивидуально с учетом состояния больного, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, локализации первичной опухоли и характера метастатического процесса. При выполнении операции фиксировали ее длительность и объем кровопотери. В послеоперационном периоде контролировали появление осложнений и регистрировали длительность пребывания пациента в стационаре. В дальнейшем мониторинг состояния пациентов проводили каждые 3 мес после лечения в течение первого года, а затем каждые 6 мес в течение второго года и до 5 лет с момента окончания лечения.

Среди больных, включенных в исследование, было 16 (57,1%) мужчин и 12 (42,9%) женщин. Во всех возрастных группах мужчин было несколько больше. Средний возраст больных составил 39 лет (от 18 до 72 лет). Среди участников исследования преобладали пациенты во второй декаде жизни (32,1%, n=9). Распределение по морфологическому типу опухоли: хондросаркома — 9 (32,1%), саркома Юинга — 6 (21,4%), хордома — 2 (7,1%), метастатические опухоли — 4 (14,3%), другие опухоли — 7 (25%) (см. таблицу). Клиническая стадия первичных злокачественных опухолей определялась по классификации Enneking [4].

Всем пациентам с выявленным патологическим процессом в костях таза проводилось комплексное обследование: компьютерная и магнитно-резонансная томография костей таза, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, регионарных зон, сцинтиграфия костей, трепан-биопсия с последующим морфологическим исследованием. Стандартное обследование направлено на уточнение диагноза, оценку распространенности опухолевого процесса, функциональную оценку, выявление сопутствующих заболеваний. На основании этих данных определялись тактика лечения, планирование объема и характер оперативного вмешательства.

В настоящее время широкое применение получила 3D- и мультипланарная реконструкция, выполняемая на основании данных компьютерной томографии, позволяющая осуществлять предоперационное планирование этапов операции, а также виртуально моделировать элементы металлоконструкции. По данным КТ при помощи программного обеспечения Magics 8.0 (Materialise), Photoshop CS2 (Adobe), Mimics 6.3 (Materialise) выполняли компьютерное моделирование области предстоящего вмешательства. При этом отдельно выделяли опухоль, прилежащие анатомические структуры, определяли объем удаляемых тканей, планировали варианты реконструкции костного и мягкотканного дефектов (рис. 1 а, б).

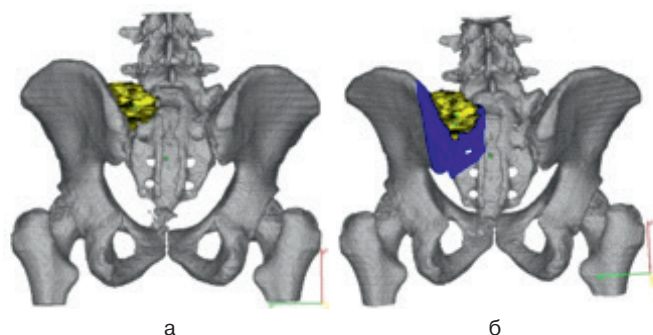


Рис. 1. Компьютерное моделирование хирургического вмешательства: а) модель опухоли; б) модель предполагаемого объема резекции

На основании данных компьютерной томографии (КТ) создавали 3D-модель костей таза конкретного больного с оценкой истинных размеров деструкции кости и планирования реконструктивного этапа. КТ также использовали в качестве основы при применении навигационной системы BrainLab (Германия) (рис. 2), что позволяло не

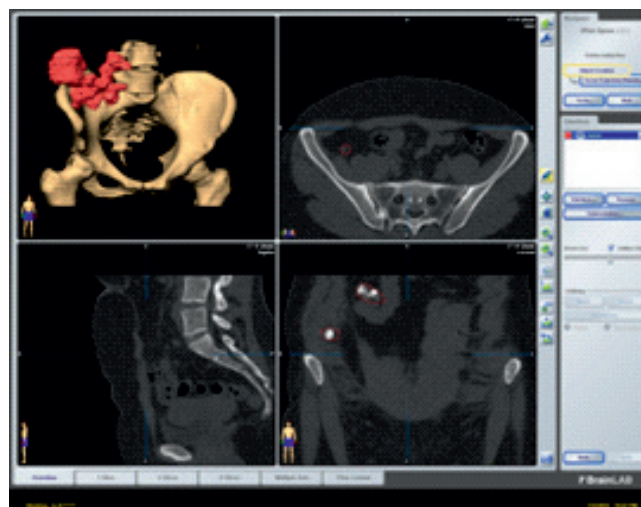


Рис. 2. Модель таза с опухолью, размерами предполагаемой резекции на рабочей станции навигационной системы

только радикально выполнять резекции костей таза, но и устанавливать системы стабилизации при реконструкции тазового кольца с высокой степенью точности. Расчет диаметра и длины винтов, а также их направление производили с помощью рабочей станции навигационной системы, учитывая анатомические особенности каждого больного.

Хирургический доступ осуществляли комбинированным способом в положении больного на боку. Кожный разрез выполняли от задней нижней ости подвздошной кости, вдоль гребня подвздошной кости до передней верхней ости, а затем до паховой складки. При распространении опухоли — медиальнее боковой массы крестца. Оперативный доступ дополняли срединным вертикальным разрезом от

Таблица. Характеристика оперированных больных

№	Пол/ возраст	Гистология	Края резекции/ Навигация	Остеосинтез	Осложнения	Рецидив/ метастазы	Статус	Наблюдение (мес)	MSTS (%)
1	М/56	Метастаз рака почки	ХЛ	Спицевой+ПММА	Инфицирование	Нет/через 35 мес	УОП	74	76,6
2	Ж/41	Хондросаркома	Нет	МОС	Поверх. некроз	Нет/нет	УОДП	113	46,6
3	Ж/37	Альвеолярная саркома	Нет	Спицевой+ПММА	Инфицирование	Через 38 мес/нет	УОП	56	80
4	М/25	Хондросаркома	Нет	Спицевой+ПММА	Поверх. некроз	Через 4 мес/нет	УОП	44	40
5	Ж/33	Хордома	Нет	Спицевой+ПММА	Нет	Нет/нет	ЖБП	110	80
6	М/30	Эпендимома	ХЛ+ЛТ	МОС	Нет	Через 5 мес/нет	УОП	10	43,3
7	Ж/50	Хордома	ХЛ+ЛТ	Спицевой+ПММА	Нет	Нет/нет	ЖБП	94	73,3
8	Ж/18	Саркома Юинга	ХТ	МОС	Нет	Нет/через 5 мес	УОП	13	86,6
9	М/22	Саркома Юинга	ХТ	МОС	Нет	Нет/через 18 мес	УОП	32	70
10	М/34	Саркома Юинга	ХТ+ЛТ	МОС	Нет	Нет/через 7 мес	УОП	18	60
11	М/61	Метастаз рака почки	ХЛ+ХТ	МОС	Поверх. некроз	Нет/нет	ЖБП	64	80
12	Ж/35	Хондросаркома	Нет	МОС	Нет	Через 36 мес/нет	УОП	46	80
13	М/61	Метастаз рака почки	ХЛ	МОС	Нет	Нет/нет	УОДП	26	60
14	Ж/30	Ангисаркома	ХТ	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	47	73,3
15	М/19	Саркома Юинга	ХЛ+ЛТ	МОС	Нет	Через 14 мес/ 15 мес	УОП	17	80
16	М/19	Саркома Юинга	ХТ	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	42	93,3
17	М/42	Хондросаркома	Нет	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	36	73,3
18	Ж/39	ГКО	Нет	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	30	80
19	Ж/42	Хондросаркома	Нет	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	18	80
20	М/23	ЗОПН	ХЛ+ХТ+ЛТ	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	20	76,6
21	М/58	Хондросаркома	Нет	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	21	80
22	М/37	Хондросаркома	ХЛ	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	16	80
23	М/62	Хондросаркома	Нет	МОС	Инфицирование	Нет/ через 30 мес	УОП	31	60
24	Ж/64	Хондросаркома	Нет	МОС	Нет	Через 6 мес/нет	ЖСР	11	73,3
25	Ж/23	Метастаз рака яичников	ХЛ+ХТ	Нет	Поверх. некроз	Нет/через 2 мес	УОП	3	66,6
26	Ж/43	Саркома Юинга	ХЛ+ХТ+ЛТ	МОС	Инфицирование Нет	Нет/нет	ЖБП	57	86,6
27	М/36	Хондросаркома	ХЛ	МОС	Нет	Нет/нет	ЖБП	6	83,3
28	М/19	Остеосаркома	ХТ	МОС	Гематома	Нет/нет	ЖБП	6	76,6

Примечание: ГКО – гигантоклеточная опухоль; ЗОПН – злокачественная опухоль периферических нервов; ХЛ – хирургическое лечение; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ПММА – полиметилметакрилат; МОС – металлоостеосинтез; ЖБП – жив без прогрессирования; ЖСР – жив с рецидивом; УОП – умер от прогрессирования; УОДП – умер от других причин.

остистого отростка L3-позвонка до копчика, соединяясь на уровне задней верхней ости подвздошной кости с разрезом, проходящим вдоль гребня подвздошной кости.

Для выполнения высокоточных резекций использовали навигационную систему BrainLab (Германия).

Для улучшения функционального результата и дальнейшего качества жизни пациентов, а также с целью более раннего начала их реабилитации выполняли реконструктивные операции с использованием металлоостеосинтеза или спицевого остеосинтеза с костным цементом. В большинстве случаев для закрытия дефекта мягких тканей использовали перемещенный ректоабдоминальный лоскут.

Динамическое наблюдение осуществлялось через каждые 3 мес в течение первых двух лет после операции, далее через каждые 6 мес сроком до 5 лет после лечения. Оценку общего состояния пациентов и функциональный статус больных после хирургического вмешательства оценивали по шкале MSTS (Musculo-Skeletal Tumor Staging / System/, 1993).

Клиническое наблюдение

Больной К., 36 лет. Диагноз: вторичная хондросаркома правой подвздошной кости. Состояние после хирургического лечения в 2012 г. Рецидив (R1).

Из анамнеза: в 2004 г. пациент обнаружил образование плотной консистенции в области крестцово-подвздошного сочленения (рис. 3 а). Лечение не проводилось. С января 2012 г. отмечает рост образования. 28.06.2012 г. по месту жительства выполнена открытая биопсия образования. Гистологическое заключение – хондросаркома G1. Направлен в РОНЦ.

21.08.2012 г. выполнена резекция правой подвздошной кости. Опухоль удалена единым блоком в пределах здоровых тканей (рис. 3 б). Признаков

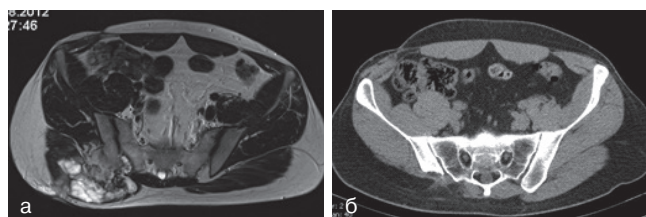


Рис. 3. Данные обследований до и после хирургического лечения в 2012 г.: а) магнитно-резонансная томография таза до операции; б) компьютерная томография таза после операции

истинного врастания в крестец не выявлено. Осложнений хирургического лечения не было.

Морфологическое исследование операционного материала (№ 29256/12): вторичная хондросаркома G2, развившаяся на фоне костно-хрящевого экзостоза. В декабре 2014 г. выявлен рецидив опухоли (рис. 4 а, б).

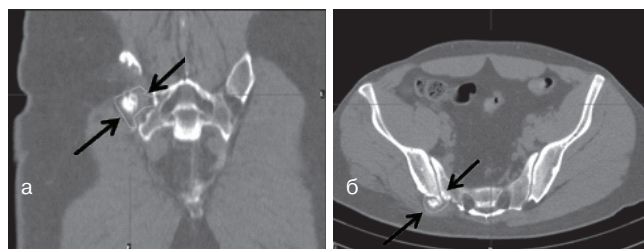


Рис. 4. Компьютерная томография выявленного рецидива заболевания до операции: а) фронтальная проекция; б) аксиальная проекция

Учитывая расположение опухоли, ее морфологический тип и предшествующее хирургическое вмешательство, было принято решение о выполнении операции в объеме резекции крестцово-подвздошного сочленения с реконструкцией тазового кольца и пластикой перемещенным ректоабдоминальным лоскутом. Совместно с компанией ООО «Конмет» разработана и внедрена в практику универсальная наkostная пластина с полиаксиальной головкой для дополнительной фиксации крыла в узкой его части (рис. 5). Также разработаны коннекторы для

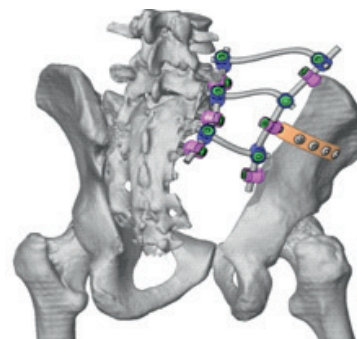


Рис. 5. Фиксирующая система в сборе. Компьютерная 3D-модель

продольных титановых балок, позволяющие жестко фиксировать их между собой, что придает конструкции повышенную стабильность и жесткость. Дополнительно была разработана специальная форма продольной балки с резьбовыми насечками на поверхности для увеличения площади соприкосновения между балками и снижения вероятности люфта в данной области. Модифицирован и способ установки системы. Каждый из винтов соединяется продольной балкой вдоль опиала кости, таким образом формируется монолитная конструкция, и распределение нагрузки происходит между тремя винтами с одной стороны и двумя винтами и пластиной – с другой. Балки, расположенные вдоль опиала кости, соединяются поперечными балками при помощи коннекторов. На изобретение и способ установки системы подана заявка в Федеральную службу по интеллектуальной собственности (Регистрационный № 2016127886).

По данным компьютерной томографии была изготовлена стереолитографическая трехмерная

модель таза пациента с предполагаемым объемом резекции. По данной модели была смоделирована фиксирующая система (рис. 6 а, б).

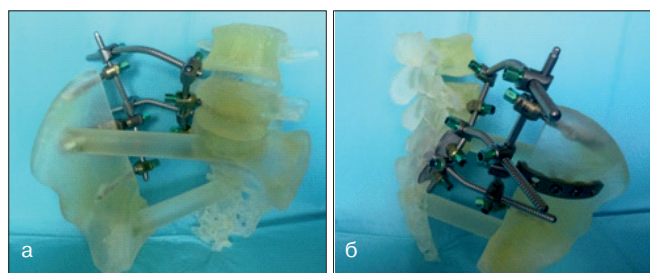


Рис. 6. Стереолитографическая трехмерная модель таза пациента с предполагаемым объемом резекции и фиксирующей системой в сборе: а) вид спереди; б) вид сбоку

Пациенту выполнена операция в запланированном объеме (рис. 7 а–г).

в соответствии с предоперационным планированием (рис. 8 а, б).

Результаты

Хирургические результаты

Средняя продолжительность операции в группе больных с резекциями опухолей составила 390 (270–750) мин. Объем интраоперационной кровопотери в среднем составил 3200 (1000–9000) мл. Для обеспечения адекватной трансфузии собственных компонентов крови на 14 операциях использовался аппарат «CellSaver». С целью адекватного закрытия послеоперационной раны у 15 больных использовали перемещенный ректоабдоминальный лоскут, в одном случае использовали поясничный лоскут на перфорантном сосуде. Средняя продолжительность нахождения больного в стационаре составила 32 (16–73) сут. Резекция единым блоком выпол-

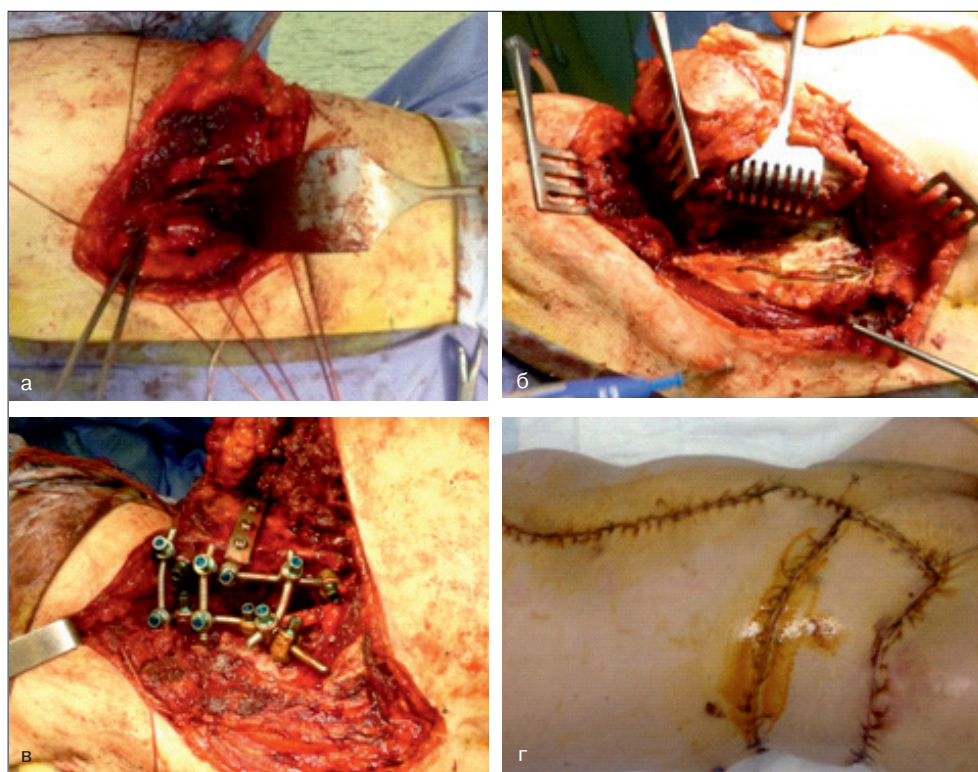


Рис. 7. Этап выделения подвздошных сосудов: а) забрюшинный доступ; б) мобилизация опухоли сзади; в) фиксирующая система собрана; г) вид раны после ушивания (вид сбоку)

Во время операции выполнялась мобилизация опухоли и резекция костей таза согласно предоперационному планированию.

В послеоперационном периоде пациент получал антибактериальную терапию. Рана зажила первичным натяжением. Вертикализирован на 6-е сутки с ограничением опоры на правую ногу. При контрольной рентгенографии отмечается стабильная фиксация оперированного сегмента

нена в 27 случаях, в одном случае опухоль удалена кускованием.

Онкологические результаты

При микроскопическом исследовании операционного материала положительный край резекции с индексом R1 был выявлен у 4 (14,3 %) пациентов. В двух случаях — с высокодифференцированной хондросаркомой. В случае с эпендимомой и ме-

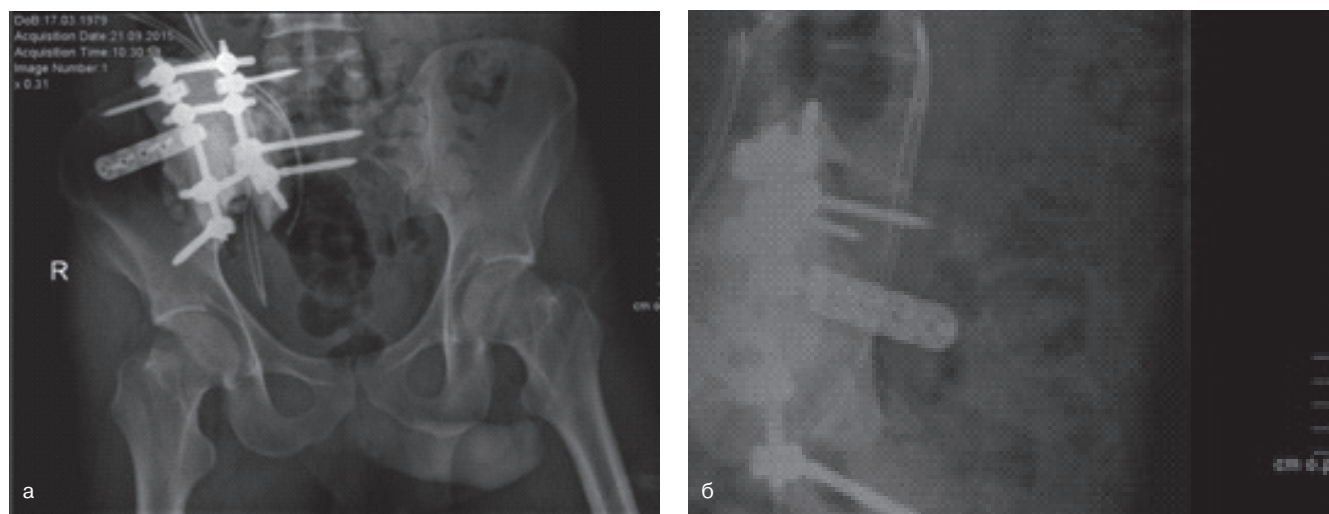


Рис. 8. Рентгенограмма после операции: а) прямая проекция; б) боковая проекция

тастазом рака яичников была вскрыта капсула опухоли, при этом края резекции были негативными. Средний период наблюдения составил 37,8 (6–113) мес. Локальный рецидив после операции развился у 6 (21,4%) из 28 пациентов в сроки от 4 до 38 мес (в среднем 18 мес). Тринадцать пациентов умерли. Одиннадцать — от прогрессирования основного заболевания в виде локального рецидива и/или метастазов в легких. Двое пациентов умерли от острой сердечно-сосудистой недостаточности через 113 и 26 мес после операции без признаков рецидива и прогрессирования на момент смерти. Анализ выживаемости больных с опухолями костей таза показал, что в течение первого года умерли двое больных, выживаемость была на уровне 92,9%. 3-летняя выживаемость прооперированных больных с опухолями костей таза составила 75%. 5-летняя выживаемость составила 53,6%. Оценка уровня 5-летней безрецидивной выживаемости показала, что выживаемость составила 56,5%.

Функциональные результаты

Функциональные результаты были очень разные и зависели от типа резекции, сохранности мягких тканей и нервных структур. Вертикализацию больных проводили на 2–5-е сутки после операции. Использование дополнительных средств опоры рекомендовали всем больным. Средний интервал от операции до начала передвижения без средств дополнительной опоры у таких больных составил 3 (2–8) мес. Оценка функционального результата в первый срок — через 3 мес после хирургического лечения — показала, что значение этого показателя было $68,8 \pm 3,8\%$. Функциональный результат на момент оценки в 6 мес, как правило, не изменялся, как и к 12 мес после операции. Так, сравнение показателя среднего общего балла оценки функционального

состояния пациентов (MSTS) в отдаленном периоде после хирургического лечения показало, что уровень данного показателя составил $72,5 \pm 4,3\%$.

Осложнения

Летальных исходов во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде не было. Послеоперационные осложнения отмечены у 9 (32,1%) пациентов. У 4 (14,3%) пациентов отмечен поверхностный некроз краев послеоперационной раны. В двух случаях это привело к диастазу краев раны, что потребовало провести первичную хирургическую обработку с последующим наложением вторичных швов. Инфицирование ложа металлоконструкции наблюдалось у 4 (14,3%) пациентов, преимущественно в случаях закрытия раны без перемещения ректоабдоминального лоскута. Трем больным выполнены ревизионные операции с установкой приточно-отточной промывной системы. Во всех случаях удалось купировать воспалительный процесс, сохранив при этом металлоконструкцию. У 1 (3,5%) пациента после резекции крестцово-подвздошного сочленения и большой ягодичной мышцы сформировалась гематома в области послеоперационной раны, которая путем многократных пункций была эвакуирована. Перелом крестцово-подвздошного сочленения возник у 1 пациентки спустя 1 мес после операции, однако это не сопровождалось клиническими проявлениями нестабильности и не требовало хирургической коррекции.

Перелом продольной штанги металлоконструкции отмечен у 1 (3,5%) пациента, что потребовало хирургической коррекции. У двух пациентов рентгенологически были диагностированы признаки асептической нестабильности, однако это не сопровождалось клиническими проявлениями и требовало хирургической коррекции.

Обсуждение результатов

Ортопедические результаты хирургического лечения больных опухолями костей таза крестцово-подвздошной локализации, оцененные шкале MSTS, составили $72,5 \pm 4,3\%$.

Полученные данные согласуются с результатами других авторов. Так, в работе Nassif и соавт. (2012) были ретроспективно оценены данные 6 пациентов, которые подверглись илеосакральной резекции с реконструкцией тазового кольца. Средний возраст пациентов составил 41 год. Оценка по шкале MSTS показала, что среднее значение показателя было на уровне 72% [9].

В исследовании Sabourin и соавт. (2009) было показано, что среднее значение по шкале MSTS у 12 больных с опухолями костей таза крестцово-подвздошной локализации составило 61%, однако у пациентов после гемисакрэктомии уровень этого показателя был значительно меньше. При исключении пациентов, перенесших гемисакрэктомию, среднее значение по шкале MSTS увеличилось до 77%, что согласуется с результатами нашего исследования [10].

Преимущества этого использованного вида реконструкции особенно выражены у больных, при хирургическом лечении которых удалось сохранить крестцовые корешки, при этом отсутствовал неврологический дефицит конечности на стороне оперативного вмешательства.

Применение данного подхода способствует хорошему сращению кости и отличается низкой частотой осложнений, хотя выполнение реконструктивного этапа занимает, как правило, много времени. По нашему мнению, выполнение пластики васкуляризированной костью является целесообразным у больных с доброкачественными или высокодифференцированными опухолями рассматриваемой локализации, что подтверждается данными других исследователей [8, 9, 11].

Анализ выживаемости больных с опухолями костей таза показал, что в течение первого года выживаемость составила 92,9%, 3-летняя выживаемость прооперированных больных с опухолями костей таза составила 75%. 5-летняя выживаемость составила 53,6%.

В зарубежной литературе сообщают о сходных результатах оценки выживаемости данных категорий больных. Так, Puri и соавт. (2014) изучали онкологические и функциональные результаты у больных со злокачественными опухолями таза после выполнения щадящей резекции. Проанализированы 106 случаев безметастатических злокачественных опухолей костей таза, при этом показатель выживаемости колебался от 24 до 122 мес, составив в среднем 55 мес. У 21 (23%) пациента были выявлены местные рецидивы. Общая 5-летняя выживаемость прооперированных пациентов составила 67% [12].

Анализ результатов применения навигационной системы свидетельствовал о том, что в группе больных, которым операция выполнялась без использования навигационной системы, 5-летняя выживаемость составила 54,2%, тогда как в группе 2 уровень выживаемости составил 84,6%, при этом последнее значение было достоверно выше.

Использование современных методов навигации при резекции костей таза в нашем исследовании значимо влияло на радикальность хирургического вмешательства, что согласуется с данными других авторов [13, 14].

Таким образом, хирургическое лечение опухолей костей таза до настоящего времени представляет собой сложную проблему клинической онкологии. Резекции костей таза характеризуются высокой частотой нерадикально выполненных оперативных вмешательств и соответственно большим числом рецидивов и худшей выживаемостью по сравнению с аналогичными опухолями длинных трубчатых костей. Однако в последнее время прогресс в развитии рентгенодиагностики, компьютерных технологий и возможности использования 3D-моделирования позволяет специалистам более точно определять локализацию опухоли, ее связь с окружающими структурами, повышает возможности пространственного восприятия этой сложной анатомической зоны. При помощи современных технологий и инженерных решений создаются и модернизируются новые системы фиксации. При этом выполнение оперативного вмешательства на основании данных предоперационного планирования значительно снижает число нерадикально выполненных операций и позволяет повысить эффективность хирургического лечения опухолей костей таза крестцово-подвздошной локализации, повысить выживаемость больных и улучшить функциональные результаты.

Внедрение в практику предоперационного планирования с применением интраоперационной навигации при опухолях костей таза позволяет уменьшить число рецидивов путем увеличения числа радикальных операций. Разработанная в нашем отделении система фиксации костей таза позволяет уменьшить число осложнений, связанных с механической нестабильностью, однако требуется проведение дополнительных исследований и набор клинического материала для статистически достоверных выводов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mayerson J.L., Wooldridge A.N., Scharschmidt T.J. Pelvic resection: current concepts. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2014, v. 22 (4), p. 214-222.
2. Nassif N., Buchowski J. Iliosacral Reconstruction With Minimal Spinal Instrumentation. Clin. Orthop. Relat. Res. 2013, v. 471, p. 947-955.

3. Menendez L.R., Ahlmann E.R., Falkinstein Y., Allison D.C. Periacetabular reconstruction with a new endoprosthesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 2009, v. 467 (11), p. 28-31.
4. Давыдов М.И., Максимович Д.И., Заридзе Д.Г. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2015, т. 26, с. 1.
5. Алиев М.Д., Поддубная И.В., Мусаев Э.Р. и соавт. К вопросу о реконструкции тазового кольца при опухолях крестцово-подвздошного сочленения. Вестник последипломного медицинского образования. 2008, № 2, с. 41-47.
6. Zang J., Guo W., Yang Y., Xie L. Reconstruction of the hemipelvis with a modular prosthesis after resection of a primary malignant peri-acetabular tumour involving the sacroiliac joint. Bone Joint J. 2014, v. 96-B (3), p. 399-405.
7. Державин В.А., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В. Реконструкция тазового кольца у пациентов с опухолевым поражением крестцово-подвздошного сочленения. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 38-44.
8. Varga P.P., Szoverfi Z., Lazary A. Surgical resection and reconstruction after resection of tumors involving the sacropelvic region. Neurol. Res. 2014, v. 36 (6), p. 588-596.
9. Nassif N.A., Buchowski J.M., Osterman K., McDonald D.J. Surgical technique: Iliosacral reconstruction with minimal spinal instrumentation. Clin. Orthop. Relat. Res. 2013, v. 471 (3), p. 947-955.
10. Sabourin M., Biau D., Babinet A. et al. Surgical management of pelvic primary bone tumors involving the sacroiliac joint. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2009, v. 95, p. 284-292.
11. Zhou Y., Min L., Liu Y. et al. Finite element analysis of the pelvis after modular hemipelvic endoprosthesis reconstruction. Int. Orthop. 2013, v. 37 (4), p. 653-658.
12. Puri A., Pruthi M., Gulia A. Outcomes after limb sparing resection in primary malignant pelvic tumors. Eur. J. Surg. Oncol. 2014, v. 40 (1), p. 27-33.
13. Мусаев Э.Р., Шипахин С.А., Сушенцов Е.А. и др. Первый опыт применения навигационной системы в хирургическом лечении опухолей костей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011, № 3, с. 10-15.
14. Chao A.H., Neimanis S.A., Chang D.W. et al. Reconstruction after internal hemipelvectomy: outcomes and reconstructive algorithm. Ann. Plast. Surg. 2015, v. 74 (3), p. 342-349.
15. Алиев М.Д., Мусаев Э.Р. Хирургическое лечение первичных опухолей костей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011, № 3, с. 3-9.

Статья поступила 25.08.2016 г., принята к печати 02.09.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

NEW METHOD OF RECONSTRUCTION AND 3D-TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TUMORS OF THE SACROILIAC JOINT

Sofronov D.I., Musaev E.R., Sushentsov E.A., Shipakhin S.A., Nered A.S., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: pelvic tumor, sacro-iliac joint, reconstruction, navigation, 3D-modeling

The paper presents experience of surgical treatment of 28 patients with reconstruction of the pelvic ring after extensive resection for tumors sacroiliac localization. The mean age of patients was 38 years (18 to 64). According to histological type of the tumors most frequently were: chondrosarcoma – 9 (32,1%), Ewing's sarcoma – 6 (21,4%), chordoma – 2 (7,1%), metastases – 4 (14,3%), others – 3 (9%). Mean operative time was 390 minutes (270 to 750). The volume of intraoperative blood loss averaged 3200 mL (1000 to 9000). Postoperative complications were observed in 9 (32,1%) patients. Average follow-up was 37,8 months (6–113 months). Recurrence were observed in six patients in the period from 4 to 36 months. The mean MSTS score at last available follow-up was 72,5% (43,3–93,3%).

Опыт эндопротезирования крупных суставов при опухолях костей в Самарской области

Г.П. Котельников¹, А.Е. Орлов^{1,2}, В.В. Стадлер^{1,2}, Р.В. Хобта², Д.А. Огурцов¹, В.В. Иванов^{1,2}, А.Н. Николаенко^{1,2}, С.А. Приходько¹

¹ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

² ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Ключевые слова: эндопротезирование, опухоли костей, Самарская область

Эндопротезирование является основным методом выбора органосохраняющего лечения опухолей костей. Оно позволяет улучшить качество жизни онкологических больных и не ухудшает прогноз заболевания. В период с 2012 по 2015 г. впервые в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере было выполнено 14 вмешательств по поводу злокачественных опухолей длинных трубчатых костей с использованием онкологического эндопротезирования. Объем вмешательства — резекция суставного конца бедренной, большеберцовой или плечевой кости с замещением пострезекционного дефекта модульными эндопротезами Oncology Salvage System (Biomet). Среднее время выполнения операции составило $5 \pm 0,65$ ч. Средний объем интраоперационной кровопотери — 1085 ± 188 мл. Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациента после операции составила $22 \pm 2,85$ дня. Всем пациентам в послеоперационном периоде назначалась антибактериальная и антикоагулянтная терапия. Средняя продолжительность антибиотикотерапии после операции составила $6 \pm 1,5$ сут. Осложнений не было. Анатомо-функциональный статус у всех пациентов был оценен как хороший.

Введение

Онкологическая ортопедия — относительно молодое направление в современной инновационной онкологии. В структуре онкологической заболеваемости первичные опухоли костей составляют от 0,2 до 2% от всех злокачественных новообразований. Костные саркомы могут развиваться в любом сегменте скелета, но наиболее часто локализуются в метадиафизах бедренной, плечевой и большеберцовой костей [1].

Эндопротезирование является основным методом выбора органосохраняющего лечения опухолей костей. Оно позволяет улучшить качество жизни онкологических больных и не ухудшает прогноз заболевания. Во многих медицинских учреждениях США и Европы, а также в крупных онкологических клиниках России органосохраняющие хирургические вмешательства являются стандартом лечения больных злокачественными опухолями костей. В настоящий момент эндопротезированию подвергаются практически все крупные суставы. Сегодня

в литературе сформулированы показания к онкологическому эндопротезированию у пациентов с первичным и метастатическим опухолевым поражением длинных костей:

- 1) первичные злокачественные опухоли длинных костей;
- 2) массивное доброкачественное опухолевое поражение длинных костей;
- 3) солитарное метастатическое поражение:
 - а) угроза или состоявшийся патологический перелом длинной кости;
 - б) прогнозируемая продолжительность жизни пациента более 6 мес [2–5].

В настоящее время у 90% пациентов со злокачественным поражением длинных костей возможно органосохранное хирургическое лечение в объеме сегментарной резекции с эндопротезированием. При таком подходе инфекционные (3–13%) и механические (1–5%) послеоперационные осложнения при выполнении эндопротезирования диагностируются достоверно реже, чем после применения других методов органосохранных хирургических вмешательств [6].

В настоящее время в клиническую практику внедрены наиболее современные модульные конструкции. Преимущества модульных систем над протезами индивидуального дизайна позволяют:

Адрес для корреспонденции

Андрей Николаевич Николаенко
E-mail: nikolaenko.83@inbox.ru

1. Реконструировать значительные дефекты в области коленного, плечевого и тазобедренного суставов.

2. Реконструировать костно-суставные дефекты различной протяженности (вплоть до тотального замещения кости).

3. Сократить время, необходимое для изготовления индивидуального протеза, так как модульный протез собирается во время операции.

4. Собрать систему протеза в соответствии с размерами удаленного сегмента кости интраоперационно.

Модульный протез включает в себя суставной компонент, тело и ножки. Все составные части имеют различные размеры [7–9].

Для замещения больших костных дефектов размеры эндопротезов у онкологических больных должны быть больше, чем в ортопедии. Однако такие мегапротезы изменяют биомеханику сустава. В частности, при сгибательных и разгибательных движениях в шарнирном узле протеза увеличивается длина плеча рычага, в связи с чем снижается стабильность мегапротеза. При этом функциональные и психологические результаты эндопротезирования намного выше по сравнению с ампутацией или внешним протезом [10–12].

Вышеизложенное говорит о целесообразности применения эндопротезирования как метода выбора в плане комбинированного лечения пациентов с опухолевым поражением длинных костей, позволяющего достичь высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости, адекватного косметического и функционального результатов и, как следствие, улучшения качества жизни больных.

Цель исследования: оценить ближайшие результаты эндопротезирования крупных суставов как метода выбора в лечении больных с опухолями костей.

Материалы и методы

В период с 2012 по 2015 г. впервые в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере было выполнено 14 вмешательств по поводу злокачественных опухолей длинных трубчатых костей с использованием онкологического эндопротезирования. Мужчин было 6, женщин — 8. Объем вмешательства — резекция суставного конца бедренной, большеберцовой или плечевой кости с замещением пострезекционного дефекта модульными эндопротезами Oncology Salvage System (Biomet).

По анатомическим зонам: тазобедренный сустав (4), коленный (8) и плечевой сустав (2). По гистологической форме опухоли: гигантоклеточная опухоль — 3 пациента, остеосаркома — 5 пациентов, лейомиосаркома — 1 пациент, хондросаркома — 5 пациентов.

Пациентам с гигантоклеточными опухолями было проведено только хирургическое лечение.

Пациентам с остеосаркомой и лейомиосаркомой было выполнено эндопротезирование в комплексе с неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапией, пациентам с хондросаркомой — хирургическое лечение, затем полихимиотерапия.

Предоперационное обследование больных включало открытую биопсию опухоли с обязательной цито- и гистологической верификацией опухоли, рентгенографию и компьютерную томографию грудной клетки, скintiграфию костей скелета и УЗИ органов брюшной полости. Уровень резекции пораженной кости определяли по данным рентгенографии, которую выполняли в натуральную величину и с масштабной линейкой [13] (рис. 1).

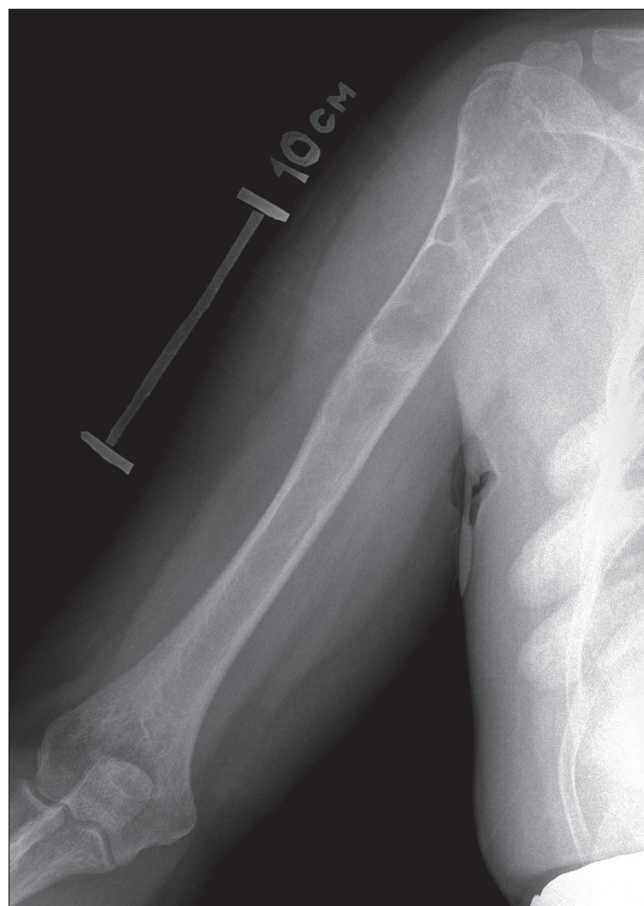


Рис. 1. Пациентка П., 32 года. Диагноз: гигантоклеточная опухоль правой плечевой кости. Рентгенограмма правой плечевой кости с масштабной линейкой

По данным КТ судили о распространении опухоли по костномозговому каналу или наличии солидного компонента (рис. 2). В случае подозрения о вовлеченности в опухолевый процесс магистральных сосудов или при больших размерах опухоли дополнительно проводили исследование магистральных сосудов (УЗДГ).

Оперативные вмешательства проводились под комбинированным обезболиванием. В случае операции на нижней конечности использовалась

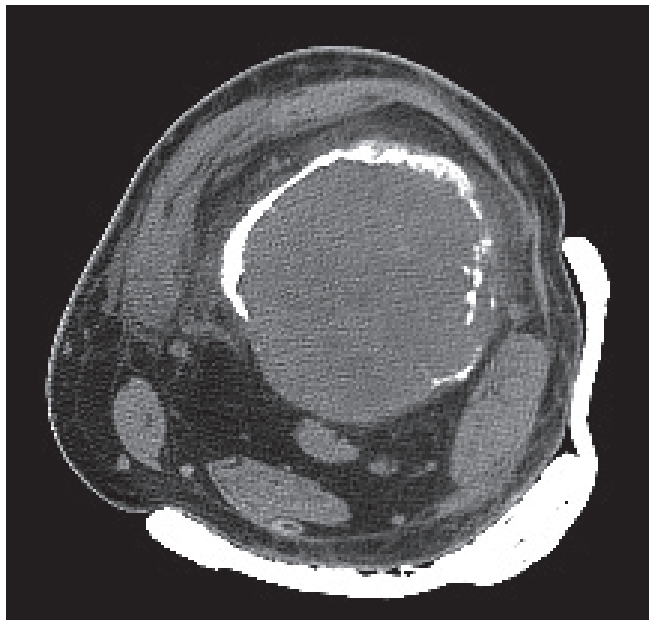


Рис. 2. Пациент В., 58 лет. Диагноз: остеосаркома дистального отдела левой бедренной кости T2N0M0 G3 2-й ст. Компьютерная томограмма левого бедра

эпидуральная аналгезия с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких. Уровень пункции эпидурального пространства на уровне L1–L2. Аналгезия осуществлялась ропивакаином 0,75% болюсно. В послеоперационном периоде с целью купирования болей использовался 0,2% ропивакаин. В случае операции на верхней конечности использовали блокаду плечевого сплетения 0,5% ропивакаином по А. Winnie в сочетании с эндотрахеальным наркозом. В проекции опухоли выполнялся продольный разрез кожи и мягких тканей необходимой протяженности для адекватного доступа к магистальному сосудисто-нервному пучку и его мобилизации с обязательным иссечением постбиопсийного рубца. Основными этапами операции были:

- мобилизация магистрального сосудисто-нервного пучка;
- мобилизация и последующее удаление опухоли с пораженным сегментом кости, окружающими мягкими тканями и рубцом после биопсии в едином блоке;
- имплантация эндопротеза и адекватная мышечная пластика с целью его укрытия для профилактики инфекционных осложнений.

При резекции проксимального отдела большеберцовой кости для реконструкции дефекта удаленных тканей и формирования ложа эндопротеза выполнялась транспозиция медиальной головки икроножной мышцы на сосудистой ножке. Данная методика описана в литературе, и ее применение достоверно снижает риск возникновения послеоперационных инфекционных и трофических осложнений [14] (рис. 3).

Использованная нами модульная система OSS (Biomet) имеет принцип скрепления элементов между собой с помощью конусного механизма, основанного на принципе крепления конуса Морзе. Шарнир предполагает две степени свободы: сгибание до 80° и ротация $\pm 10^\circ$. Для предоперационного планирования эндопротеза имеются шаблоны, учитывающие стандартное увеличение рентгеновского снимка (110%). Для коррекции планируемого дефекта предусмотрены удлиняющие эндопротезы, диафизарные вставки от 30 до 120 мм с шагом в 10 мм, а для интрамедуллярной фиксации компонентов – комплекты ножек необходимой длины 90–125–150–225 мм, прямых и анатомических, как цементной, так и бесцементной фиксации, и соответствующий набор инструментов. Главным удобством этих систем является то, что в случае ошибки предоперационного планирования или при интраоперационных находках всегда есть возможность внести необходимые изменения в устанавливаемый эндопротез.

Дренирование послеоперационной раны осуществляли на 3–5-е сутки. Рентгенологический контроль выполняли на следующие сутки после

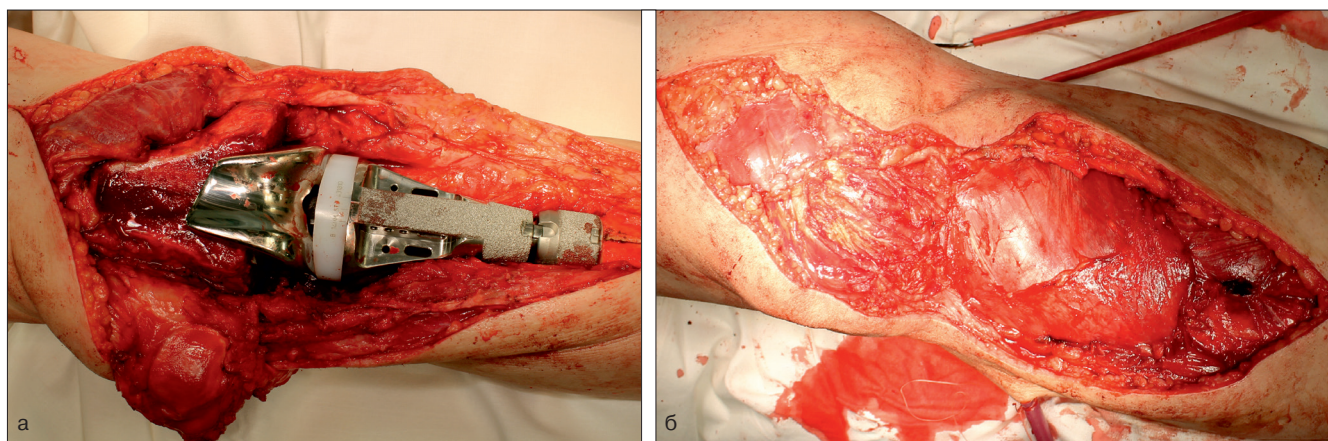


Рис. 3. Пациент К., 52 года. Диагноз: гигантоклеточная опухоль проксимального отдела правой большеберцовой кости. Операция — проксимальная резекция правой большеберцовой кости с эндопротезированием и транспозицией медиальной головки икроножной мышцы; а) имплантирован эндопротез (проксимальная голень); б) медиальная головка икроножной мышцы на питающем сосуде перемещена в область эндопротеза

операции. После удаления дренажей пациенту разрешали вставать и ходить с дополнительной опорой на костыли с дозированной нагрузкой на оперированную конечность; движения в оперированном суставе как пассивные, так и активные. По снятии швов пациенту рекомендовали увеличивать амплитуду движений в суставе в среднем на 10–15° ежедневно, но через 1–1,5 мес сгибание в суставе должно составлять не менее 100°. Через 4 нед больной увеличивал дозированную нагрузку до полной, продолжая при этом использовать в качестве дополнительной опоры костыли. Через 6–8 нед после операции разрешали ходить с дополнительной опорой на трость. В случае протезирования плечевого сустава пациент носил бандаж для плеча в течение 4 нед, затем алгоритм реабилитации был таким же.

Всем пациентам в послеоперационном периоде выполнялись контрольная рентгенография конечности (рис. 4), УЗИ мягких тканей вокруг раны и ЦДК сосудов нижних конечностей.

Результаты лечения в анализируемой группе оценивались по трем критериям: онкологическому, хирургическому и ортопедическому (анатомо-функциональный результат). Для оценки онкологического результата пациенты были разделены на две группы в зависимости от проведенного лечения — хирургического и комбинированного. Срок наблюдения составил 12 мес. Диспансерное наблюдение проводилось в консультативно-диагностическом отделении Самарского областного клинического онкологического диспансера. При контрольном обследовании (раз в три месяца) проводились УЗИ

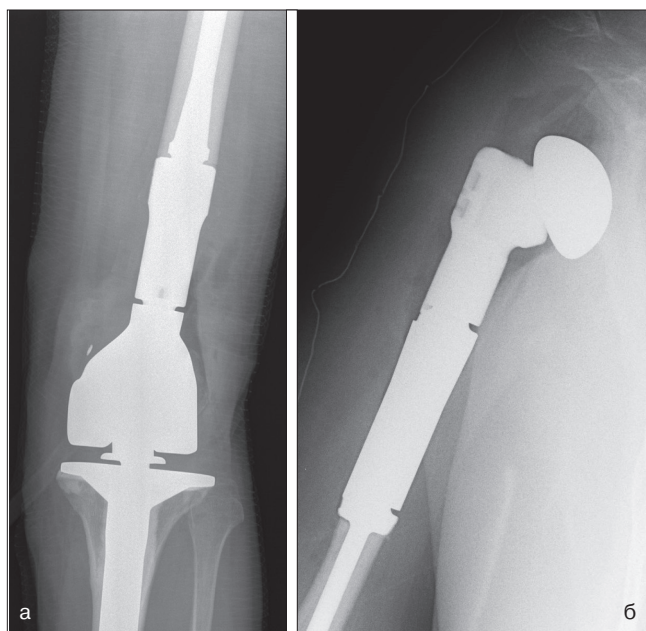


Рис. 4. Рентгенограммы, выполненные на первые сутки после операции; а) пациент В., 58 лет. Операция — дистальная резекция левой бедренной кости с эндопротезированием; б) Пациентка А., 77 лет. Операция — проксимальная резекция правой плечевой кости с эндопротезированием

брюшной полости и периферических лимфатических узлов, рентгенография пораженного сегмента конечности и компьютерная томография грудной клетки. Также однократно выполнялась сцинтиграфия костей скелета.

Оценку функциональных возможностей и качества жизни прооперированных больных проводили при помощи модифицированной шкалы MSTS, которая представляет универсальный опросник, позволяющий оценить степень выраженности болевого синдрома, контрактуры и функциональные возможности эндопротеза.

Он состоит из шести позиций:

1. Боль 1–5 баллов.
2. Функция 1–5 баллов (амплитуда активных движений).
3. Походка 1–5 баллов.
4. Способность ходить 1–5 баллов.
5. Использование дополнительных средств опоры 1–5 баллов.
6. Эмоциональное принятие результата лечения 1–5 баллов.

По сумме баллов вычислялся процент от максимального — 30 баллов. Итоговую оценку основных параметров по шкале MSTS выставляли согласно такой градации результатов: неудовлетворительно (от 0 до 25%) — выраженные боли, стойкая контрактура, низкие функциональные возможности; удовлетворительно (от 25 до 50%) — наличие умеренных болей, средней степени выраженности контрактуры и ограничения функции; хороший (от 50% и выше) — незначительные по выраженности боли или их отсутствие, легкая контрактура и незначительное ограничение функциональных возможностей.

Оценка хирургического результата включала в себя: среднее время выполнения операции, средний объем интраоперационной кровопотери, среднюю продолжительность пребывания в стационаре, среднюю продолжительность антибиотикотерапии после операции.

При исследовании использовали пакет прикладных программ «Statistica» фирмы StatSoft, Inc. (США) для персонального компьютера.

Результаты

Онкологический результат. Хирургическое лечение получили пациенты с гигантоклеточными опухолями длинных костей. При контрольных обследованиях данной группы пациентов в течение 12 мес прогрессии выявлено не было. У пациентов с остеосаркомой, получивших неоадьювантную и адьювантную полихимиотерапию в комплексе с эндопротезированием, прогрессии заболевания также не было выявлено.

У пациентки с лейомиосаркомой при втором контрольном обследовании было выявлено метастазирование в легкие. У двух пациентов с хондро-

саркомой из пяти было выявлено метастазирование в легкие при втором и третьем контрольном обследовании соответственно.

Хирургический результат. Среднее время выполнения операции составило $5 \pm 0,65$ ч. Средний объем интраоперационной кровопотери — 1085 ± 188 мл. Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациента после операции составила $22 \pm 2,35$ дня. Всем пациентам в послеоперационном периоде назначалась антибактериальная и антикоагулянтная терапия. Средняя продолжительность антибиотикотерапии после операции составила $6 \pm 1,5$ суток. Осложнений не было.

Анатомо-функциональный статус у всех пациентов был оценен как хороший.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования вышеизложенной методики в хирургическом лечении пациентов с опухолями длинных трубчатых костей, позволяющей достичь хороших функциональных и косметических результатов, в короткие сроки провести реабилитацию и социальную адаптацию пациентов. Данные операции положили начало новому направлению в Самарской онкологической ортопедии, а именно — эндопротезированию крупных суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asavamongkolkul A., Eckardt J.J., Eilber F.R. et al. Endoprosthetic reconstruction for malignant upper extremity tumors. Clin. Orthop. Relat. Res. 1999, p. 207-220.
2. Махсон Н.Е., Махсон А.Н. Адекватная хирургия при опухолях плечевого и тазового пояса. Монография. Реальное время. М., 1998, с. 5-6.
3. Мачак Г.Н. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения остеосаркомы. Автореферат дис. д-ра мед. наук. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. М., 2007, с. 43-45.
4. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. Руководство. СПб.: Сотис. 2000, с. 288.
5. Aliev M.D., Teplyakov V., Sicheva L. et al. Modern orthopaedic treatment of metastatic lesion of long bones. 17th Annual Meeting of the EMSOS, Oslo, Norway, 9-11 June 2004, p. 46.
6. Соколовский В.А., Дмитриева Н.В., Сушенцов Е.А. Инфекционные осложнения после эндопротезирования больных с опухолями костей. Вопросы онкологии. Науч.-практ. журн. 2005, т. 51, № 3, с. 342-346.
7. Bacci G., Ferrari S., Lari S. et al. Osteosarcoma of the limb: amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. J. Bone Joint Surgery Br. 2002, p. 88-92.
8. Berutti A., Dogliotti L. et al. Differential Patterns of Bone Turnover in Relation to Bone Pain and Disease Extent in Bone in Cancer Patients with Skeletal Metastases. Clinical Chemistry. 1999, No. 5, p. 1240-1247.
9. Brown J., Cook R., Major P. et al. Bone Turnover Markers as Predictors of Skeletal Complications in Prostate Cancer, Lung Cancer and Other Solid Tumors. Journal of The National Cancer Institute. 2005, No. 1.
10. David C. Dahlin, Mark B. Coventry et al. Osteogenic Sarcoma a study of six hundred cases. J. Bone Joint. Surg. Am. 1967, p. 101-110.
11. Dennis A. Casciato. Manual of Clinical Oncology. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2004, p. 510-527.
12. Grimer R.J., Carter S.R. et al. Endoprosthetic replacement of the proximal tibia. The journal of bone and joint surgery. 1998, p. 488-494.
13. Marcove R.C., Mike V., Hajack J.V. et al. Osteogenic sarcoma under the age of twentyone. A review of one hundred and forty-five operative cases. J. Bone Joint. Surg. 1970, p. 411-423.
14. Simon M.A., Aschliman M.A., Thomas N. et al. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. J. Bone Joint. Surg. Am. 1986, p. 1331-1337.

Статья поступила 01.09.2016 г., принята к печати 04.09.2016 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

EXPERIENCE IN ENDOPROSTHESIS REPLACEMENT OF LARGE JOINTS IN PATIENTS WITH BONE TUMORS IN THE SAMARA REGION

Kotelnikov G.P.¹, Orlov A.E.^{1,2}, Stadler V.V.^{1,2}, Hobta R.V.², Ogurtsov D.A.¹, Ivanov V.V.^{1,2}, Nikolaenko A.N.^{1,2}, Prichodko S.A.¹

¹ Samara state medical University

² Samara regional clinical Oncology dispensary

Key words: endoprosthesis, bone tumors, Samara region

Arthroplasty is a common method of selection of organ-preserving treatment of bone tumors. It allows to improve the quality of life of cancer patients and does not worsen the prognosis of the disease. In 2012–2015, for the first time in Samara regional clinical oncologic dispensary was performed 14 interventions for malignant tumors of the long bones using cancer surgery. The amount of interference resection of the articular end of the femur, tibia or humerus with displacement post-resection defect modular endoprostheses Oncology Salvage System (Biomet). The average time of surgery was $5 \pm 0,65$ hours. The average amount of intraoperative blood loss — 1085 ± 188 ml. Average duration of hospital stay of the patient after surgery was $22 \pm 2,85$ days. All patients in the postoperative period was prescribed antibiotic and anticoagulant therapy. The average duration of antibiotic therapy after surgery was $6 \pm 1,5$ days. There were no complications. The anatomic and functional status of all patients was evaluated as good.

ЭКСТРААКСИАЛЬНАЯ ХОРДОМА. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МОРФОЛОГИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ. ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

И.В. Булычева¹, Бертони Франко², Патриция Баччини³, Соллацци Клаудио⁴, Брандао Кристина⁴, Арайо Фернанда⁴, Калил Рикардо⁵

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

² Университет Болоньи, госпиталь Вилла Эрбоса, Италия

³ Госпиталь Вилла Эрбоса, Италия

⁴ Отделение ортопедической хирургии системы госпиталей реабилитации, Италия

⁵ Отделение патологии, центр Камарго, Италия

Ключевые слова: хордома, паракордома, экстрааксиальная хордома, миоэпителиома, брахиури, опухоли костей

Изначально в навании «экстрааксиальная хордома» прослеживается некоторая неопределенность. В монографиях по мягким тканям подобную по гистологическому строению опухоль относят к группе миоэпителиом или к смешанной опухоли, дифференцируют с миксоидной хондросаркомой и называют паракордомой. В публикациях по костной патологии опухоль описывается в неразрывной связи с хордомой. В англоязычной литературе опухоли присвоено название экстрааксиальной хордомы (extra-axial chodoma). В любом случае дифференциально-диагностический лист для указанной группы опухолей един и включает смешанную опухоль, миксоидную хондросаркому, оссифицирующую фибромиксоидную опухоль, а также хордому. Дифференциальная диагностика строится на основании клинических проявлений, локализации, но, главное, на основе морфологических признаков, зависящих от преобладания определенного типа клеточных элементов и стромы. Известные на сегодняшний день цитогенетические изменения крайне скудны (множественные отклонения с трисомией 15 и моносомией 1, 16, 17; короткие der2(2)5(2;4)del(3q), потеря 9, 19, 20, 22, комплексный кариотип с потерей 1, 2, 6 и короткой der(5)t(1p;5q). Генетические поломки не обладают специфичностью и не позволяют с достоверностью объединить паракордому и экстрааксиальную хордому ни с группой миоэпителиальных опухолей, ни с классической хордомой. Иммунопероксидазный метод также не характеризуется четкими различиями и демонстрирует перекрестную реактивность с CK 8/18, AE1/AE3, 14,1/10, 7, 20, CAM5.2, EMA, collagen, CD34, GFAP, calponin. Важнейшим диагностическим тестом, позволяющим различить паракордому и экстрааксиальную хордому, является положительная реакция с брахиури, характерная для экстрааксиальной хордомы. С учетом перечисленных особенностей можно предположить, что мы лишь приближаемся к пониманию истинной природы опухоли под названием «экстрааксиальная хордома».

В англоязычной литературе описано лишь более десятка наблюдений экстрааксиальной хордомы. В отечественной литературе подобные публикации отсутствуют. Предлагается описание двух клинических наблюдений редкого заболевания с

детальным морфологическим обоснованием и примерами иммуногистохимического исследования, данными клинического обследования и лучевой диагностики.

Клинический пример № 1

Женщина, 18 лет, с жалобами на усиливающуюся боль в левом коленном суставе на протяжении 4 лет. Заболевание сопровождалось ограничением подвижности в конечности и нарастанием отека. Лу-

Адрес для корреспонденции

Ирина Владиславовна Булычева
E-mail: irena@boulytcheva.com

ческие методы исследования выявили опухолевидное образование в проксимальном латеральном эпифизе левой большеберцовой кости (рис. 1–5).

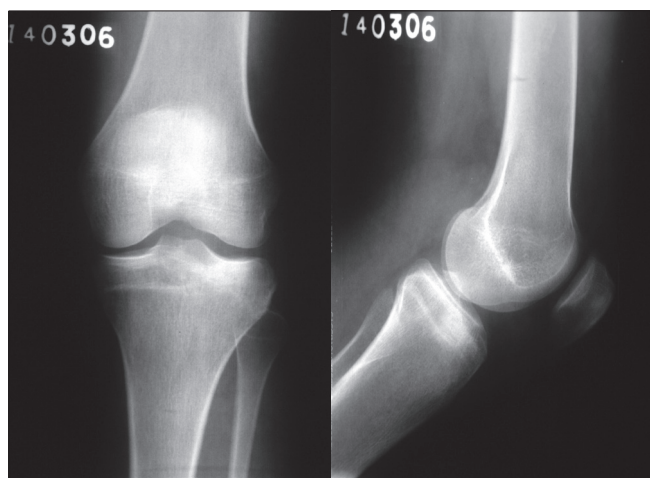


Рис. 1. Склерозированный очаг в большеберцовой кости



Рис. 2. Небольшой по размерам (2×2 см) очаг поражения в эпифизе большеберцовой кости. КТ

Больной произведена открытая биопсия опухоли и кюретаж. Необходимо подчеркнуть, что на операции хирург не мог различить нормальную ткань от патологической. В патологоанатомическое отделение были доставлены белесовато-желтые фрагменты губчатой кости. При микроскопиче-

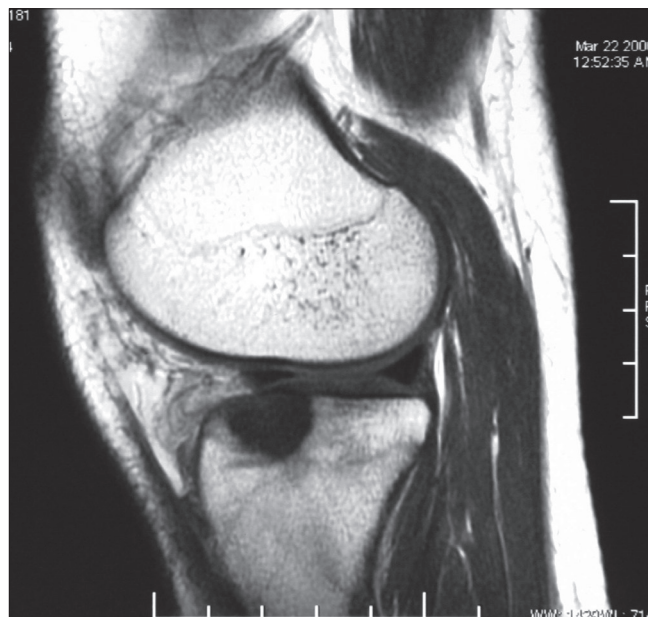


Рис. 3. Подтверждение наличия очага поражения на МРТ

ском исследовании в межтрабекулярных пространствах были обнаружены крупные растительные клетки полигональной формы, некоторые клетки с пенистой или вакуолизированной цитоплазмой (рис. 6, 7). Дифференциально диагностический лист включал: миксоидную хондросаркому, метастатическую миоэпителиому, опухоль нотохорды (экстрааксиальную хордому, метастаз классической хордомы, доброкачественную опухоль нотохорды). На основании имеющихся гистологических данных диагноз миксоидной хондросаркомы был отвергнут.

Для исключения метастаза миоэпителиомы и подтверждения генеза опухоли из нотохорды было выполнено иммуногистохимическое исследование: цитокератины AE1/AE3⁺, высокомолекулярные цитокератины (34βE12)⁻, низкомолекулярные цитокератины (35βH11)⁺, цитокератин 7⁻, цитокератин 19⁺, цитокератин 20⁻, белок S100⁺, хромогранин⁻, глиальный фибриллярный кислотный белок⁻, брахиури⁺ (рис. 8).

Результаты иммуногистохимического исследования подтверждают родство опухоли с нотохордой. В отличие от доброкачественной опухоли нотохорды описываемое нами поражение относится к высокодифференцированным новообразованиям (very low grade), клинически заболевание проявляло себя в течение 4 лет, на рентгенологических изображениях имеется склерозированный очаг, опухоль характеризовалась крайне медленным ростом, гистологическая картина характеризовалась отсутствием инвазивного роста, митозов и минимальными признаками клеточной атипии (табл. 1, 2).

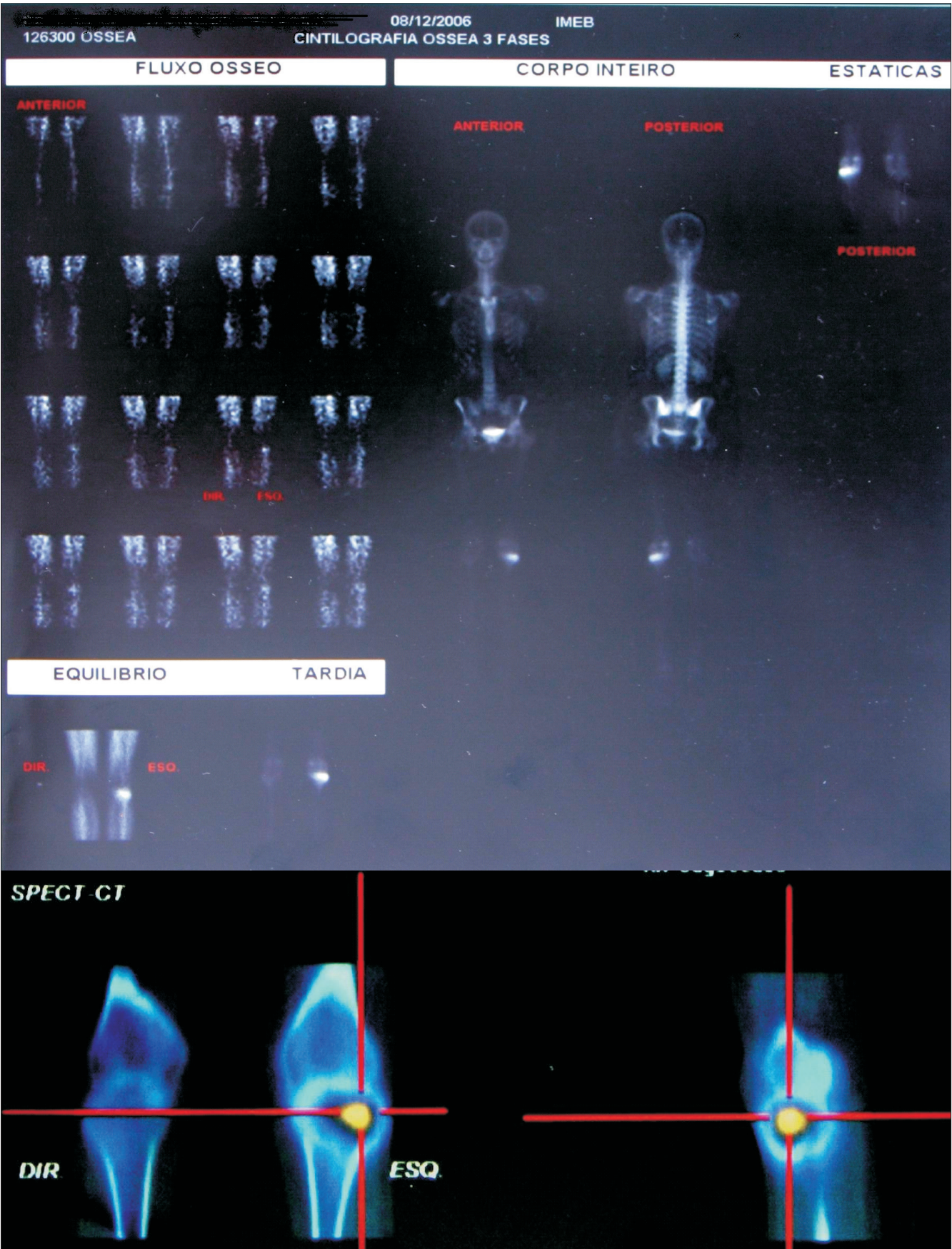


Рис. 4. Положительный сигнал при сканировании скелета

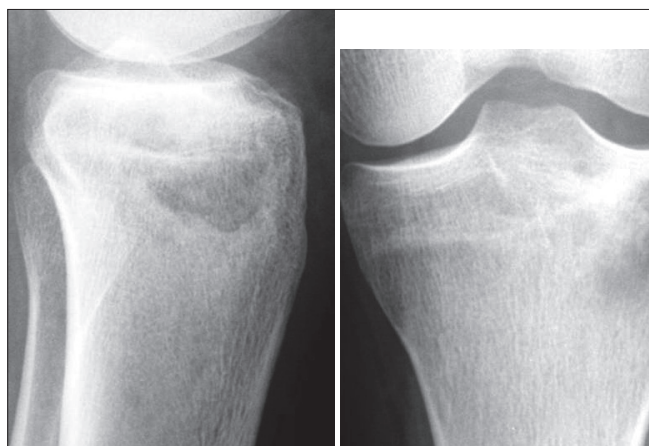


Рис. 5. Клиническое наблюдение 1. Пациентка 18 лет. Рентгенологическая картина очага поражения в эпифизе большеберцовой кости после операции

Клинический пример № 2

Молодой человек, 18 лет, отмечал боль в левом колене на протяжении 7 мес. При пальпации определялась четкая болезненная зона в латеральном мышечке левой бедренной кости. На рентгенограммах и томограммах определялся незначительный по размерам очаг с четкими контурами (рис. 9–11). Новообразование имело положительный сигнал при сканировании скелета. Изначально больному произведена радиочастотная абляция. Через 45 дней после процедуры симптомы возобновились. В феврале 2012 г. больному произведена открытая биопсия с удалением очага. На основании морфологического исследования поставлен диагноз экстрааксиальной хордомы (рис. 12–14). В январе 2015 г. возник рецидив. Произведена резекция *en block*.

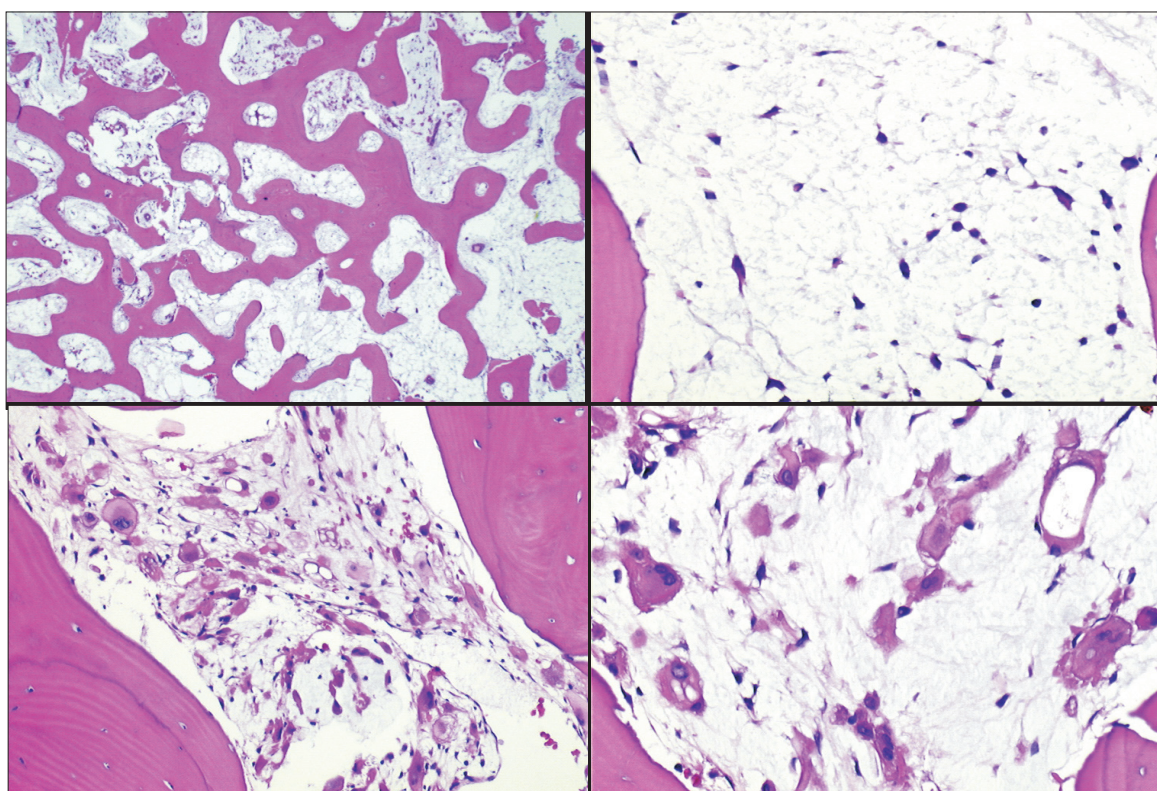


Рис. 6. Среди костных трабекул располагаются отдельные крупные вакуолизованные растительные клетки. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Различное увеличение ($\times 100$, $\times 200$, $\times 400$)

Таблица 1. Рентгенологические различия

Хордома	Доброкачественная опухоль нотохорды (ДОН)
Размеры опухоли >5 см	Опухоль располагается в пределах одной кости
Литический, разрушающий кость очаг	Очаг поражения не изменяет конфигурацию кости
Сопровождается выраженным мягкотканым компонентом	Мягкотканый компонент отсутствует
Характеризуется прогрессирующим ростом с врастанием в окружающие ткани и органы	Как правило, без прогрессии или роста. На T1 МРТ сигнал слабой интенсивности. T2-сигнал выраженной интенсивности

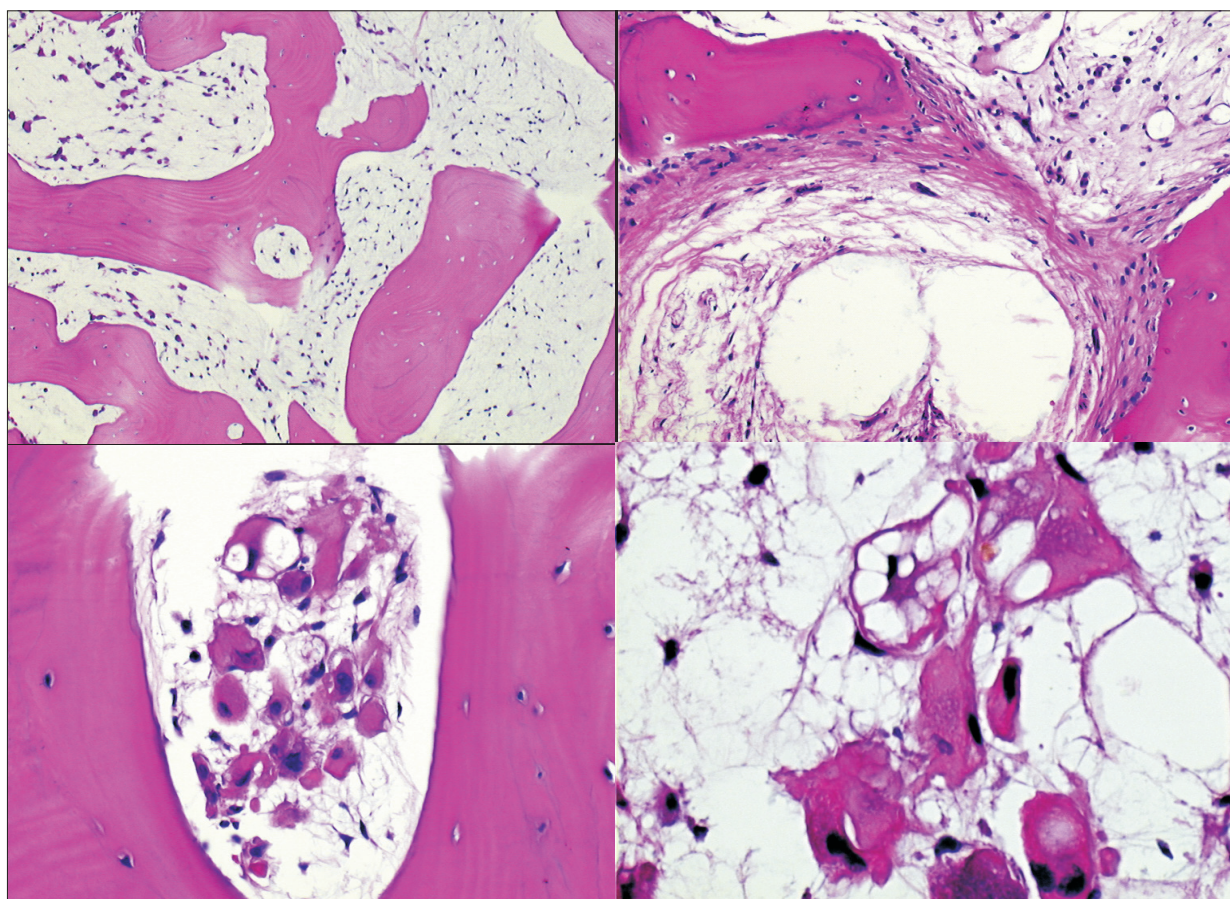


Рис. 7. Опухолевые клетки располагаются группами и отдельными элементами, часть клеток характеризуется вакуолями в цитоплазме. Микропрепараты, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$

Таблица 2. Гистологические различия

Хордома	Доброкачественная опухоль нотохорды (ДОН)
Дольчатое строение, отсутствие жирового костного мозга	Диффузное расположение растительных клеток с островками жирового костного мозга
Различная степень плеоморфизма: мукоидный матрикс, синцитиальные цепочки растительных клеток	Отсутствие цитологической атипии, матрикс скорее гранулярный, чем мукоидный; синцитиальные цепочки растительных клеток не встречаются
Незначительное количество митозов, переменное количество зон некроза	Отсутствие некрозов и митозов
Почти полное разрушение предшествовавших трабекул	Трабекулярные структуры сохранены, некоторое утолщение трабекул и подчеркнутые цементирующие линии
Чрезвычайно деструктивный рост	Крайне медленный рост или полное отсутствие признаков роста, нет остеобласт/остеокласт активности

В обоих клинических наблюдениях отмечаются положительные отдаленные результаты без признаков повторных рецидивов, в первом случае с 2010 г., во втором — с 2015 г.

Обсуждение

Впервые диагноз *chordoma periphericum* был предложен в 1955 году Laskowski [6, 20]. Затем Dabska опубликовала 5 случаев Laskowski и 5 соб-

ственных наблюдений, сходных по гистологическому строению с классической хордомой, но локализованных вне позвоночника под общим названием «парахордома» [1, 10–12]. В литературе сохранялась дискуссионность терминологии и гистогенеза «хордомоподобных» опухолей [7, 16]. Дифференциальная диагностика между сходными по гистологическому строению опухолями различной локализации проводится прежде всего на основе

различий в иммунопероксидазной реактивности ткани опухоли [17]. К примеру, паракордома негативна к цитокератинам 1/10 и 9, данные маркеры позитивны в классической аксиальной хордоме. Таким образом, паракордома оказалась ближе по иммунофенотипу миоэпителиальной группе опухолей мягких тканей, что нашло отражение в классификации ВОЗ [11, 16] (табл. 3).

Большинство публикаций указывают на принципиальную разницу между экстрааксиальной хордомой и паракордомой/миоэпителиомой мяг-

Таблица 3. Иммуногистохимическая панель, характеризующая экстрааксиальную хордому

CK AE1/AE3	+
CK HMW (34βE12)	—
CK LMW (35βE11)	+
CK7	—
CK19	+
CK20	—
S-100	+
Chromogranin A	—
GFAP	—
Brachyury	+

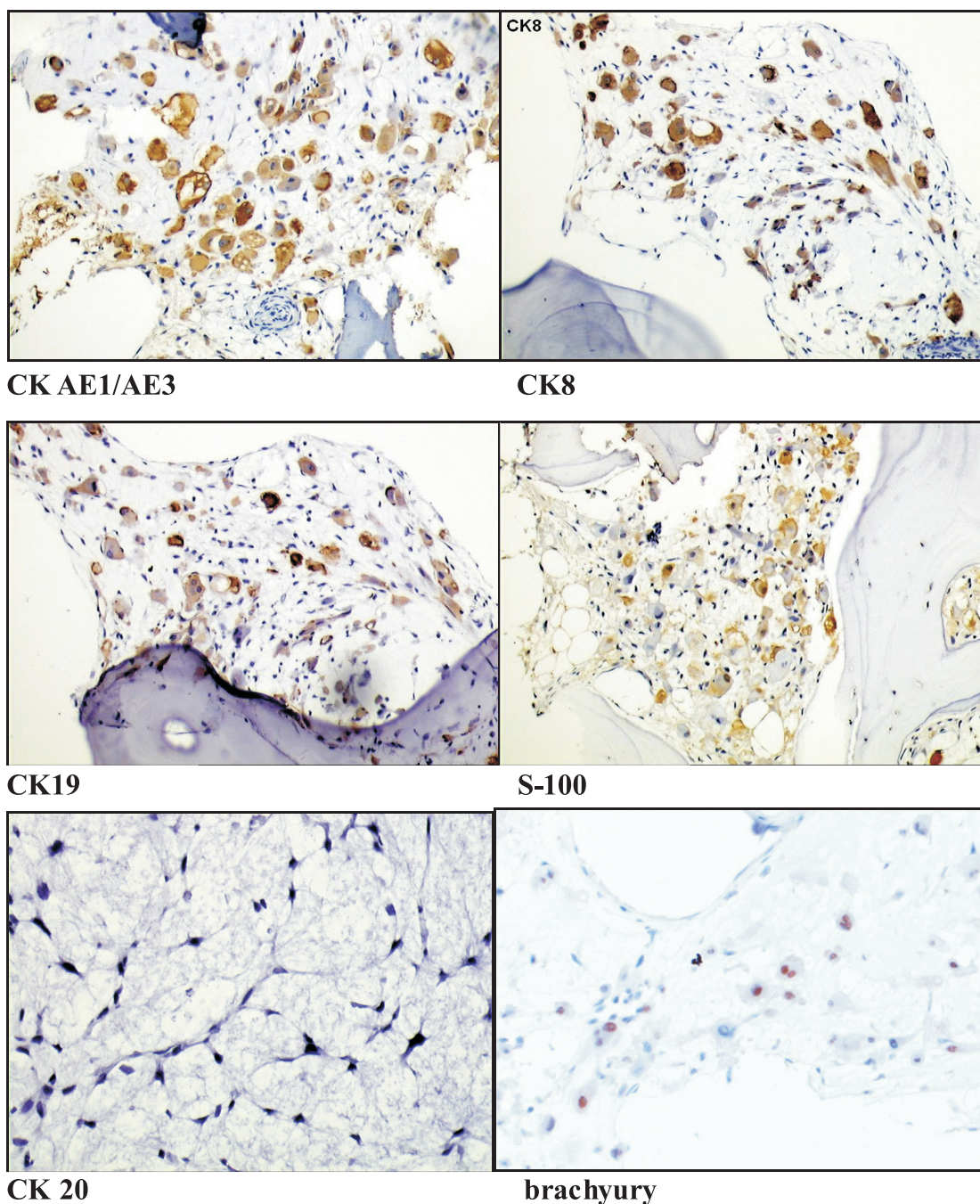


Рис. 8. Иммуногистохимическая панель, характерная для экстрааксиальной хордомы (положительная реакция с антителами к цитокератину 19 и брахиури)

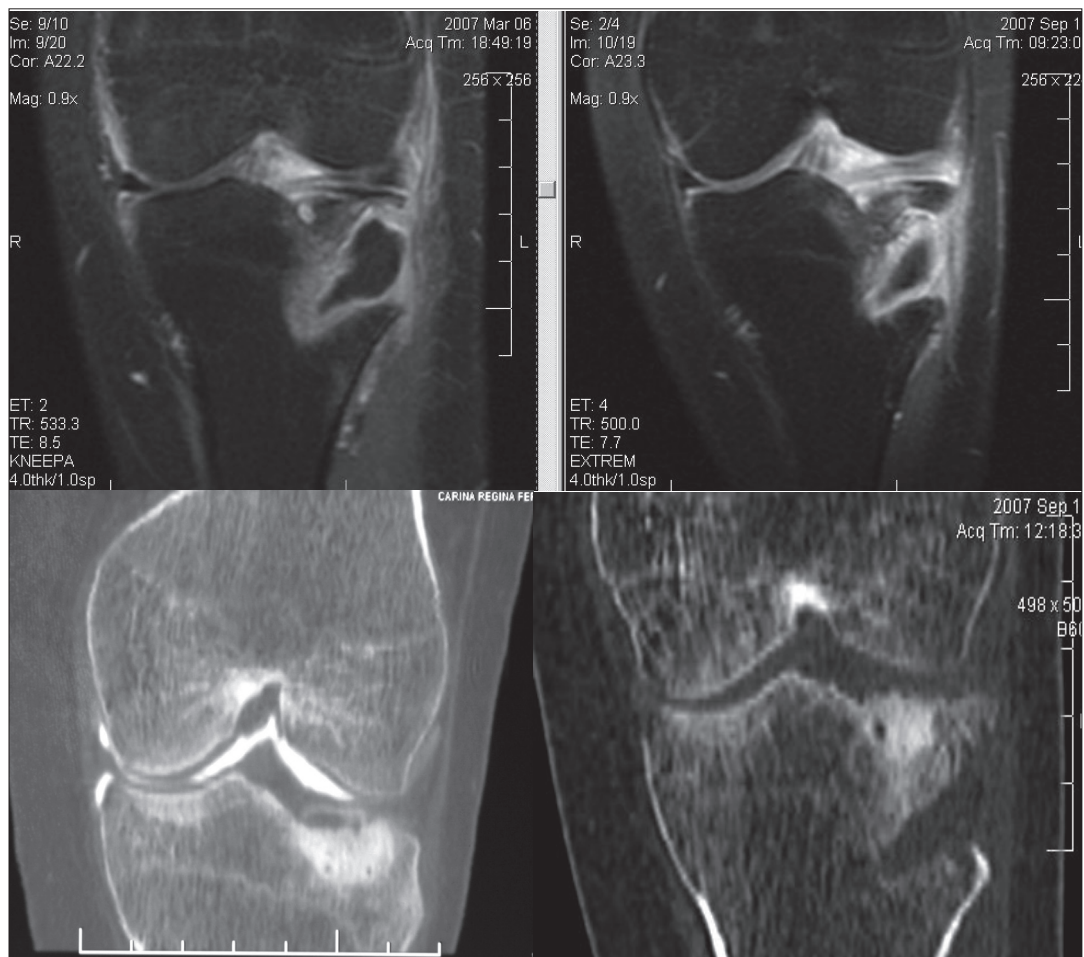


Рис. 9. Клиническое наблюдение 1. Контрольное рентгенологическое исследование через 6/12 мес после операции

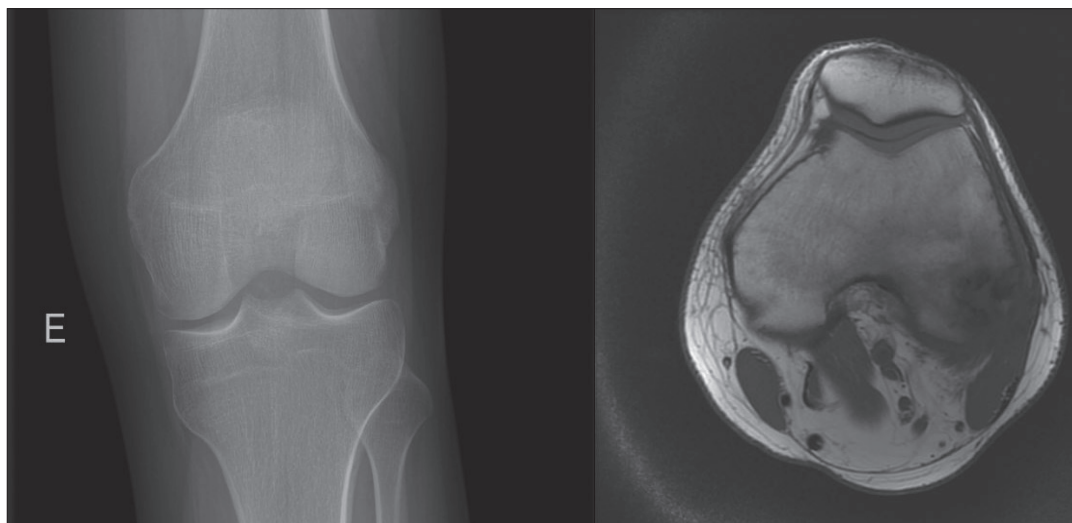


Рис. 10. Клиническое наблюдение 2. Рентгенологическая картина и магнитно-резонансная томограмма в режиме T1 очага поражения в бедренной кости

ких тканей в иммунореактивности ядер опухолевых клеток по отношению к brachyury [19, 22, 23, 27, 29].

Брахури относится к семейству T-box гена, отвечающего за транскрипцию фактора развития

задних мезодермальных структур эмбриона [3, 12]. Маркер широко известен и используется для диагностики хордомы с высокой чувствительностью (90–100%) и специфичностью (100%) [2, 3, 13]. Так,

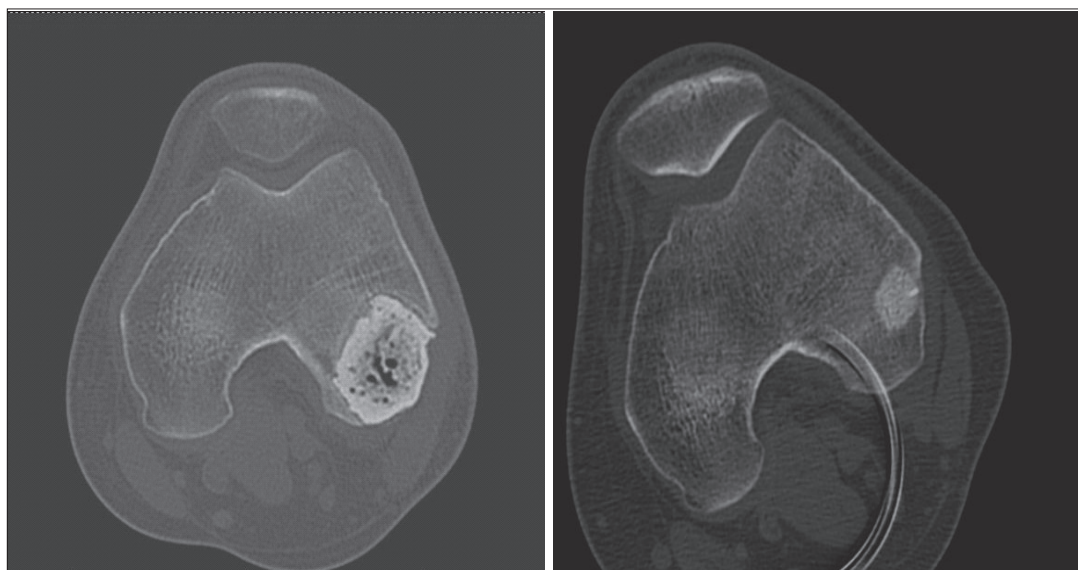


Рис. 11. Компьютерная томограмма, демонстрирующая наличие склерозированного очага поражения в мыщелке бедренной кости

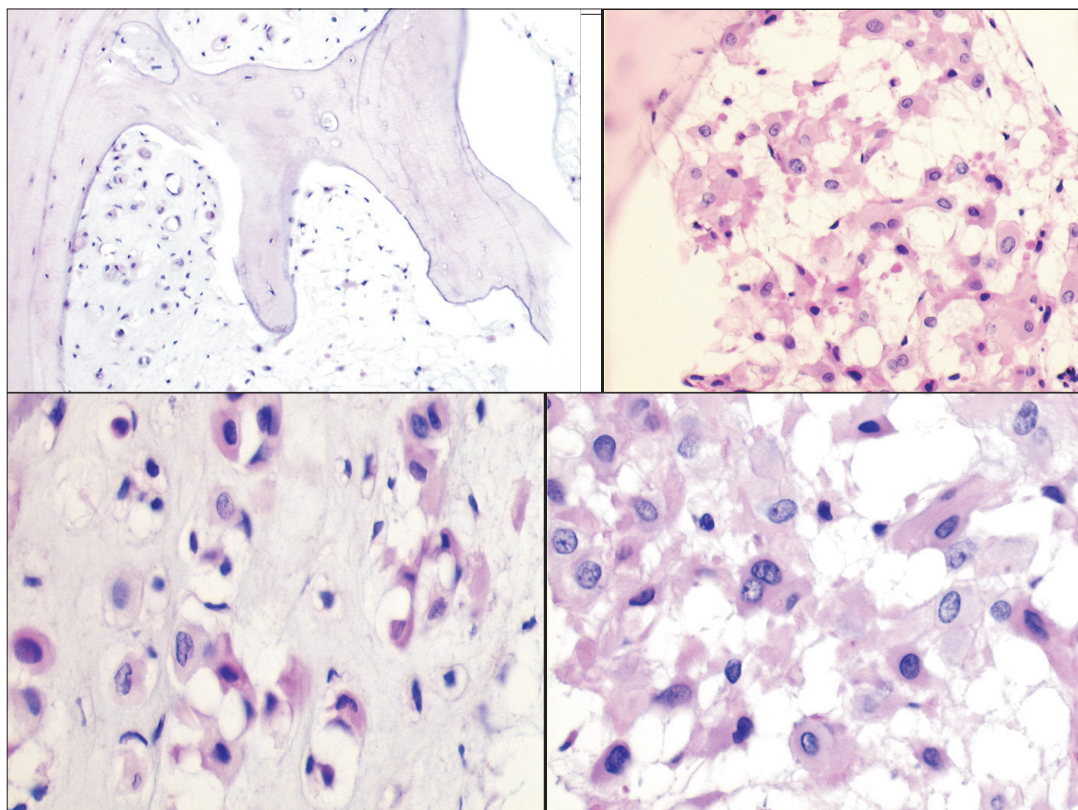


Рис. 12. Гистологическая картина, демонстрирующая комплексы растительных клеток в междуглазковых пространствах. Микропрепараты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$

Tirabosco и соавт. в своих работах продемонстрировали, что иммунореактивность к брахиури помогает отличить скелетную и мягкотканную экстрааксиальную хордому от паракордомы, карциномы и саркомы, а также других опухолей-мимиков [2]. На основании своих 8 наблюдений авторы утверждают,

что иммунопозитивность к брахиури и СК19 характерна для экстрааксиальной хордомы. Опухоли с отрицательной иммунопероксидазной реакцией с брахиури должны быть классифицированы в спектре паракордомы/миоэпителиомы/смешанной опухоли [7–9, 31]. Помимо случаев экстрааксиаль-

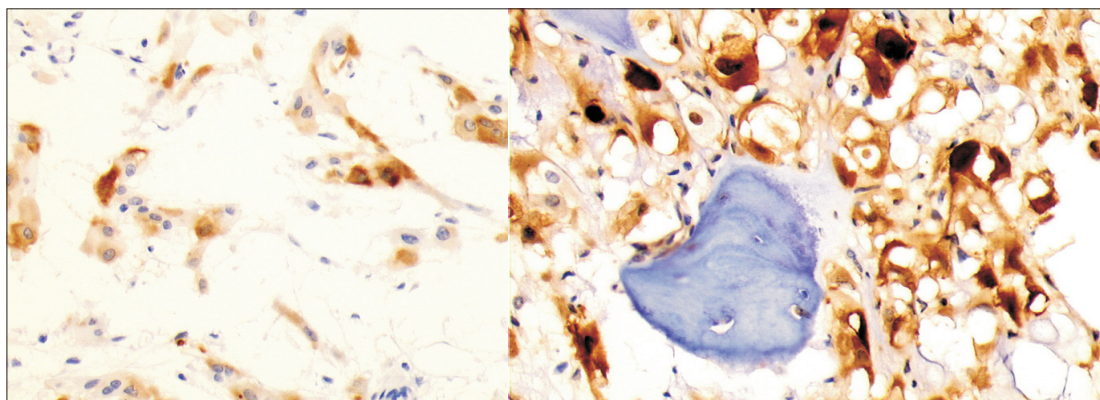


Рис. 13. Иммуногистохимическая реакция с общими цитокератинами и белком S-100, положительная реакция характерна для экстрааксиальной хордомы

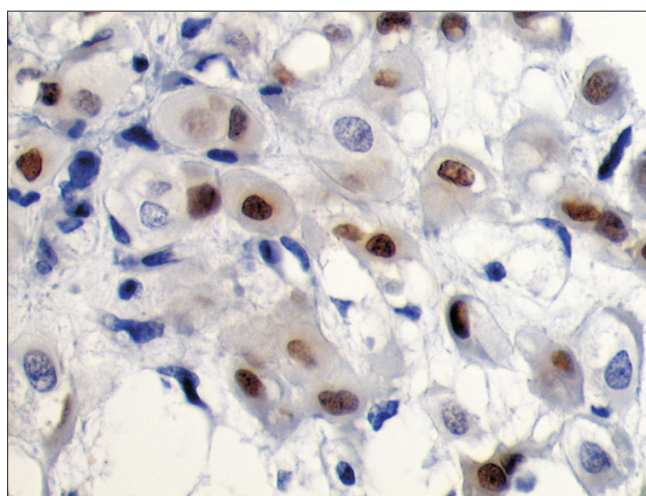


Рис. 14. Положительная реакция с брахиури в ядрах растительных клеток экстрааксиальной хордомы

ной хордомы, опубликованных Dabska и соавт., в публикациях на английском языке мы обнаружили 2 случая Joshua E. Lantos и соавт., и еще 3 наблюдения других авторов оказались без подтверждения реакции с брахиури [14–16]. Среди описанных наблюдений большинство опухолей располагались интрамедуллярно (8 интрамедуллярно и 2 интракортикально). В трех случаях (два в проксимальном отделе большеберцовой кости и один в дистальном отделе бедренной кости) констатирован локальный рецидив. Экстраоссальный компонент наблюдался в 4 случаях. Приведенные данные говорят об исключительной редкости описываемого нами заболевания [20, 21, 24].

Рентгенологические изменения, описываемые в большинстве наблюдений, заключаются в наличии интракортикального или интрамедуллярного литического очага с периостальной реакцией в виде утолщения кортикальной пластинки и зоной склероза вокруг литического очага. Интенсивный сигнал на МРТ сходен с аксиальной хордомой

и, наиболее вероятно, обоснован вакуолизированной клеточной составляющей и миксоидной стромой описываемой опухоли [25]. Отек вокруг очага поражения описывается в значительном количестве наблюдений, что объясняется авторами ранним распространением опухоли и отражает реакцию кости и мягких тканей на рост новообразования [4, 5, 30]. Данный признак требует уточнения на основании изучения большего количества наблюдений экстрааксиальной хордомы. При рецидивах очаги поражения характеризовались литическими характеристиками и множественным поражением.

В целом дифференциальный диагноз экстракортикальных поражений в длинных костях с перифокальным отеком включает прежде всего эозинофильную гранулему, периостальную хондрому, периостальную хондросаркому, периостальную остеобластому, остеому, абсцесс Броди и метастаз. Эозинофильная гранулема практически неотличима от скелетной экстрааксиальной хордомы именно из-за перифокального отека, обусловленного ранними изменениями в активной стадии [18, 26, 28].

В заключение следует сказать, что скелетная экстрааксиальная хордома встречается крайне редко, опухоль имеет аналогичное с классической хордомой гистологическое строение, и правильный диагноз помогает установить иммунопероксидазная реакция с брахиури. Рентгенологические признаки экстрааксиальной хордомы включают наличие литического очага на момент диагностики и в случаях рецидивов, интенсивный сигнал опухолевой ткани в жидкостном режиме МРТ, что созвучно изменениям при классической хордоме.

Отличительными особенностями можно считать периостальную реакцию, утолщение кортикала, а также перифокальный отек. Мультифокальность при рецидивах созвучна с аксиальной хордомой и на-

стойчиво указывает на важность детального исследования хирургического поля для детализации зоны поражения с целью полноценного удаления всех структур имеющейся опухоли во время резекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali S., Leng B., Reinus W.R., Khilko N., Khurana J.S. Parachordoma/myoepithelioma. *Skeletal. Radiol.* 2012. [Epub. ahead of print.]
2. Azouz E.M., Saigal G., Rodriguez M.M., Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr. Radiol.* 2005, v. 35, p. 103-115.
3. Bonneville F., Savatovsky J., Chiras J. Review. Imaging of cerebellopontine angle lesions: an update. Part 2: intraaxial lesions, skull base lesions that may invade the CPA region, and nonenhancing extra-axial lesions. *Eur. Radiol.* 2007, v. 17 (11), p. 2908-2920. Epub. 2007 Jun 14.
4. Brennan P.M., Summers D.M., Ironside J., Fitzpatrick M.O. Chordoma masquerading as a nerve root tumor – a clinical lesson. *Br. J. Radiol.* 2009, v. 82 (983), p. 231-234. Doi: 10.1259/bjr/13776141.
5. Churg R., Tawabi H., Lucas D.R., Biermann J.S., Schuetze S.M., Baker L.H. Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor. *The Oncologist.* 2007, v. 12, p. 1344-1350.
6. Dabska M. Parachordoma. A new clinicopathologic entity. *Cancer.* 1977, v. 490, p. 1586-1592.
7. DiFrancesco L.M., Davanzo Castillo C.A., Temple W.J. Extra-axial chordoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006, v. 130, p. 1871-1874.
8. DeComas A.M., Penforis P., Harris M.R., Meyer M.S., Pochampally R.R. Derivation and characterization of an extra-axial chordoma cell line (EACH-1) from a scapular tumor. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2010, v. 92 (5), p. 1231-1240. doi: 10.2106/JBJS.I.00594.
9. DiFrancesco L.M., Davanzo Castillo C.A., Temple W.J. Extra-axial chordoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006, v. 130 (12), p. 1871-1874.
10. Erdem E., Angtuaco E.C., Hemert V.H., Park J.S., Ossama A. Comprehensive review of intracranial chordoma. *Radiographics.* 2003, v. 23, p. 995-1009.
11. Fisher C. Parachordoma exists – but what is it? *Adv. Anat. Pathol.* 2000, v. 7, p. 141-148.
12. Fisher C., Miettinen M. Parachordoma: a clinicopathologic and immunohisto- chemical study of four cases of an unusual soft tissue neoplasm. *Ann. Diagn. Pathol.* 1997, v. 1, p. 3-10.
13. Folpe A.L., Agoff S.N., Willis J., Weiss S.W. Parachordoma is immunohistochemically and cytogenetically distinct from axial chordoma and extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999, v. 23, p. 1059-1067.
14. Hemalatha A.L., Srinivasa M.R., Parshwanath H.A. Parachordoma of tibia – a case report. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2003, v. 46, p. 454.
15. Hendrix R.W., Rogers L.F., Davis Jr T.M. Cortical bone metastases. *Radiology.* 1991, v. 181, p. 409-413.
16. Hornick J.L., Fletcher C.D.M. Myoepithelial tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 101 cases with evaluation of prognostic parameters. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 27, p. 1183-1196.
17. Jambhekar N.A., Rekhi B., Thorat K., Dikshit R., Agrawal M., Puri A. Revisiting chordoma with brachyury, a new age marker. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010, v. 134, p. 1181-1187.
18. Kilpatrick S.E., Limon J. Mixed tumour/myoepithelium/parachordoma. In: Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F., editors. *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumour of soft tissue and bone.* Lyon, France: IARC Press. 2002, p. 198-199.
19. Koh J.S., Chung J.H., Lee S.Y. et al. Parachordoma of the tibia: report of a rare case. *Pathol. Res. Pract.* 2000, v. 196, p. 269-273.
20. Laskowski J. Zarys onkologii. In: Kolodziejska H., editor. *Pathology of tumors.* Warsaw: PZWL. 1955, p. 91-99.
21. Lantos Joshua E., Narasimhan P. Agaram, John H. Healey, Sinchun Hwang. Recurrent skeletal extra-axial chordoma confirmed with brachyury: Imaging features and review of the literature. *Skeletal. Radiology.* 2013, v. 42 (10), p. 1451-1459.
22. Nakatani T., Yamamoto T., Akisue T., Marui T., Hitora T., Kawamoto T. et al. Periosteal osteoblastoma of the distal femur. *Skeletal. Radiol.* 2004, v. 33, p. 107-111.
23. Nielsen G.P., Mangham D.C., Grimer R.J., Rosenberg A.E. Chordoma periphericum: a case report. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001, v. 25, p. 263-267.
24. O'Donnell P., Tirabosco R., Vujovic S., Bartlett W., Briggs T.W.R., Henderson S. et al. Diagnosing an extra-axial chordoma of the proximal tibia with the help of brachyury, a molecule required for notochordal differentiation. *Skeletal. Radiol.* 2007, v. 36, p. 59-65.
25. Oakely G.J., Fuhrer K., Seethala R.R. Brachyury, SOX-9, and podoplanin, new markers in the skull base chordoma vs chondrosarcoma differential: a tissue microarray-based comparative analysis. *Mod. Pathol.* 2008, v. 21, p. 1461-1469.
26. Povysil C., Matejovsky Z. A comparative ultrastructural study of chondrosarcoma, chordoid sarcoma, chordoma and chordoma periphericum. *Pathol. Res. Pract.* 1985, v. 179, p. 546-559.
27. Robinson P., White L.M., Sundaram M., Kandel R., Wunder J., McDonald D.J. et al. Periosteal chordoid tumors: radiologic evaluation with pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 2001, v. 177, p. 1183-1188.

28. Suzuki H., Yamashiro K., Takeda H., Nojima T., Usui M. Extra-axial soft tissue chordoma of wrist. *Pathol. Res. Pract.* 2011, v. 207, p. 327-331.
29. Tirabosco R., Mangham D.C., Rosenberg A.E., Vujovic S., Bousdras K., Pizzolitto S. et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008, v. 23, p. 572-580.
30. Van Akkooi A.C., van Geel A.N., Bessems J.H., den Bakker M.A. Extra-axial chordoma. *J. Bone Jt. Surg. (Br.)* 2006, v. 88, p. 1232-1234.
31. Vujovic S., Henderson S.R., Presneau N., Odell E., Jaques T.S., Tirabosco R. et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J. Pathol.* 2006, v. 209, p. 157-165.

Статья поступила 12.01.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендовано к публикации Э.Р. Мусаевым

EXTRA-AXIAL CHORDOMA. MODERN PATHOLOGY. CLINICAL PRESENTATION OF TWO CASES

Boulytcheva I.V.¹, Franco Bertoni², Patrizia Bacchini³, Claudio Sollacci⁴, Isabel Cristina Brandao⁴,
Fernanda Indelli Araujo⁴, Ricardo K. Kalil⁵

¹Department of Pathology. Central Cancer Institution named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²University of Bologna & Gruppo San Donato Casa di Cura Villa Erbosa, Bologna, Italy

³Gruppo San Donato Casa di Cura Villa Erbosa, Bologna, Italy

⁴Department of Orthopaedic Surgery, Sarah Network of Rehabilitation Hospitals, Italy

⁵Department of Pathology, A.C. Camargo Cancer Center, Italy

Key words: chordoma, parachordoma, chordoma periphericum, extra-axial chordoma, myoepithelioma, brachyury, bone tumor, MRI, radiography

The very existence of extra-axial chordoma has been questioned since its initial description, and in fact, similar tumor is described in soft tissue in part of a morphological spectrum that includes mixed tumor and myoepithelioma. In bone, the entity has been described as extra-axial chordoma. In any case, only a small number of tumors bearing histological resemblance to axial chordoma arising from the bone or soft tissue outside the axial skeleton have been reported. These lesions have historically been referred to as parachordoma, chordoma periphericum (CP), or extra-axial chordoma (EAC). With the introduction of the immunohistochemical stain brachyury. The very existence of extra-axial chordoma has been questioned since its initial description, and in fact, similar tumor is described in soft tissue in part of a morphological spectrum that includes mixed tumor and myoepithelioma. In bone, the entity has been described as extra-axial chordoma. In any case, only a small number of tumors bearing histological resemblance to axial chordoma arising from the bone or soft tissue outside the axial skeleton have been reported. These lesions have historically been referred to as parachordoma, chordoma periphericum (CP), or extra-axial chordoma (EAC). With the introduction of the immunohistochemical stain brachyury, a sensitive and specific marker for notochordal origin, chordomas arising in extra-axial locations (i.e., CP, EAC), are now diagnosed with more accuracy and distinguished from parachordoma, which resembles chordoma on histology. The differential diagnosis between EAC and parachordoma is clinically important, EAC positive for brachyury tends to grow and recur with local bone destruction. Prior the specific marker brachyury, the diagnosis of EAC was challenging and therefore the imaging features of EAC have not been comprehensively described. Now, there are only a few cases reporting the cytogenetics of the entity: trisomy 15 and loss of chromosome 1, 16 and 17 in one case with chromosomal studies, a loss of chromosomes 9, 10, 20 and 22, a loss of chromosome 17 and a structural rearrangement of chromosome 3 [del (3q)] and chromosomes 2 and 4 [t (2p; 4q)] in a recurrent tumor. Because studies about cytogenetics of parachordoma are rare, the characteristic need to be further explored. We report two cases of recurrent EAC confirmed by the expression of brachyury arising from the distal femur and proximal tibia and describe the imaging findings from radiography and MRI at initial diagnosis and at recurrence.

ШКАЛА ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОЗВОНОЧНИК

Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов, В.В. Бурляев, М.Д. Алиев

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в позвоночник, оценка прогноза, шкала

Рак молочной железы — важная проблема современной онкологии. Заболеваемость им ежегодно растет. Рак молочной железы имеет особенную предрасположенность к метастазированию в кости скелета, вызывая такие осложнения, как болевой синдром, патологические переломы, компрессионный синдром, что значительно отягощает течение основного заболевания. В настоящее время не существует специализированных шкал для оценки прогноза при метастазах рака молочной железы в позвоночник, в которых бы учитывались как биологические свойства опухоли, так и ортопедические и неврологические особенности каждой пациентки.

На основании оценки 76 пациенток была разработана математическая шкала оценки прогноза при метастазах рака молочной железы в позвоночник.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Заболеваемость РМЖ неуклонно растет, и ежегодно в мире выявляют 1,3 млн вновь заболевших. За 6 лет прирост заболеваемости РМЖ составил 11,5%.

РМЖ имеет особенную предрасположенность к появлению вторичного поражения костей. При РМЖ метастазы в кости встречаются у более 60% больных (Жукова Л.Г. и соавт., 2014). По данным Manders и соавт. [1], у 70% пациенток, у которых в анамнезе был РМЖ, с течением времени будут выявлены метастазы в кости. Coleman [2] отмечает, что при вскрытии у 70% умерших пациенток, страдавших РМЖ, были выявлены метастазы данной локализации.

Чаще поражаются поясничный и грудной отделы позвоночника (59 и 57% случаев соответственно). Далее идут кости таза (49%), ребра (30%), бедренные кости (24%), кости черепа (20%), шейный отдел позвоночника (17%) и плечевые кости (13%) [3].

В большинстве случаев поражение костей носит множественный характер, а солитарное — в 20–40% [4]. Изолированное метастатическое поражение костной системы при РМЖ, по некоторым данным,

встречается у 17–37% пациенток с диссеминированным РМЖ [5].

Бессимптомное поражение костной системы метастазами РМЖ встречается крайне редко. Наиболее частыми проявлениями костных метастазов являются болевой синдром, патологические переломы, компрессионный синдром и гиперкальциемия [6]. Метастазы в кости значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни больного и приводят к ее сокращению, поскольку обуславливают возникновение болевого синдрома, приводят к инвалидизации, не позволяют вести активный образ жизни, в ряде случаев затрудняют получение адекватного системного лечения [7].

Показатели выживаемости при метастазах РМЖ в костях значительно выше, чем при метастатическом поражении других внутренних органов. Так, в исследованиях Coleman [8], основанных на анализе 489 больных, продолжительность жизни при метастазах в кости составила 24 мес, а при метастазах в печень — лишь 3 мес. Ожидаемая продолжительность жизни пациенток при наличии только метастатического поражения костной системы составляет 48 мес, а 5-летняя выживаемость — 39%. Другие авторы отметили безусловно большую продолжительность жизни у пациенток с метастатическим поражением костей по сравнению с висцеральными метастазами, что в среднем составило 24–36 мес [9].

Таким образом, метастазы в кости являются «благоприятным» прогностическим признаком, несмотря на то, что в большинстве случаев поражение носит множественный характер. Относительно

Адрес для корреспонденции

А.М. Степанова
E-mail: stepanovas@list.ru

благоприятный прогноз у этих больных делает актуальным проведение паллиативного лечения, улучшающего качество жизни пациентов.

В основе лечения диссеминированного РМЖ всегда лежит системное лечение, к которому РМЖ является высокочувствительным. Оно включает в себя применение химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии в зависимости от особенности первичной опухоли и ее молекулярного субтипа [10]. В последнее время назначение бисфосфонатов является обязательным для пациенток с диссеминированным РМЖ. Препараты данной группы позволяют снизить риск развития осложнений, связанных с костной диссеминацией.

Локальное лечение при диссеминированной стадии болезни всегда является паллиативным и направлено на улучшение качества жизни [11]. Одновременное использование системного и различных видов локального лечения позволяет осуществлять профилактику осложнений костного метастазирования, значительно уменьшить симптомы, обусловленные наличием костных метастазов, поддержать хорошее качество жизни пациентов в течение длительного периода [11].

Основной целью хирургического лечения является уменьшение или предотвращение появления неврологического дефицита и болевого синдрома [11], а задачей — улучшение качества жизни за счет уменьшения болевого синдрома, коррекции патологического перелома, декомпрессии нервных структур, сохранения более высокого функционального статуса. Выбор тактики всегда основывается на возможности проведения комплексного лечения, на онкологическом и ортопедическом прогнозе пациентки, ожидаемой продолжительности жизни. Необходимо также учитывать ожидаемый после операции неврологический статус больного и его общее состояние [12].

В случае метастатического поражения позвоночника РМЖ применяются малоинвазивные методики и открытые операции.

Онкологическая оценка прогноза пациенток по специализированным шкалам является одним из ведущих критериев, определяющих тактику локального лечения.

Существует множество шкал для определения прогноза и выбора объема хирургического лечения при метастазах солидных опухолей в позвоночник (шкалы Tokuhashi, Tomita, модифицированная шкала Bauer). Однако в них не учитываются факторы, характерные непосредственно для РМЖ.

Разработка прогностической шкалы

На основании анализа лечения 76 больных с метастазами РМЖ в позвоночник нами предпринята попытка построения модели влияния ряда параметров на выживаемость пациенток, позволяющих

оценить целесообразность того или иного вмешательства на позвоночнике.

Современные прогностические шкалы основываются, как правило, на системе подсчета баллов по нескольким основным прогностическим факторам. Эту систему мы положили в построение и нашей математической модели.

Учитывая большое количество факторов, влияющих на онкологический и ортопедический прогнозы при РМЖ, на первом этапе в нашей работе проводился однофакторный анализ таких показателей, как возраст, менструальный статус, размер первичной опухоли (T), количество пораженных лимфоузлов (N), рецепторный статус опухоли, статус HER 2, степень злокачественности опухоли (G), уровень Ki-67, безрецидивный интервал, локализация метастазов, их количество, локализация метастазов в позвоночнике, статус ECOG на момент обращения.

Также проводился однофакторный анализ признаков, влияющих на отдаленные ортопедические и неврологические результаты (длительность компрессии спинного мозга, неврологический статус, результаты стероидной пробы, степень нестабильности позвоночника по шкале SINS). Данный анализ позволил нам выделить отдельные факторы, достоверно влияющие на отдаленные результаты.

Учитывая вторичный характер опухолевого поражения, разнородный характер группы больных, обращения в РОНЦ из других лечебных учреждений, зачастую невозможно адекватно оценить объем полученного лечения. Поэтому в нашу работу не был включен такой показатель, как объем и адекватность проведенной системной терапии.

При однофакторном анализе признаков, влияющих на отдаленные онкологические и ортопедические результаты, мы выделили семь, достоверно влияющих на выживаемость после локального лечения больных РМЖ с метастазами в позвоночник: рецепторный статус опухоли ($p=0,003$), статус Her 2 ($p=0,021$), безрецидивный интервал ($p=0,04$), локализация метастазов ($p=0,015$), их количество ($p=0,054$), оценка неврологического статуса по шкале Frankel на момент обращения ($p=0,076$), оценка по шкале нестабильности позвоночника SINS ($p=0,005$).

Для установления возможности практического применения мы исследовали прогностическую роль различных сочетаний факторов, выбранных в ходе однофакторного анализа. Далее к каждому признаку был вычислен свой регрессионный коэффициент, при этом все регрессионные коэффициенты статистически значимы ($p \leq 0,05$) при допустимой погрешности в 5%. Предложенная модель правильно (100%) предсказывает прогнозы для наложенных ограничений (тройного негативного субтипа РМЖ и «компрессии») и с 5%-ной ошибкой — для чувствительности и специфичности. Значения чувстви-

тельности и специфичности превышают 94%, при этом числовое значение специфичности чуть выше (95,24 против 94,12%), что допустимо на практике.

Сформированная модель достаточно легка в применении (см. таблицу): исходные характеристики каждой пациентки (столбец 1) оцениваются в баллах (столбец 2), каждый балл умножается на свой коэффициент регрессии (столбец 3).

Таблица. Описание прогностических факторов и коэффициентов регрессии в математической модели

Факторы и их состояние	Баллы	Коэффициент регрессии
Неврологический статус (Frankel)		
Е	1	0,58
D	2	
A, B, C	3	
Локализация метастазов		
Скелет и мягкие ткани	1	0,62
Скелет и печень	2	
Скелет и ЦНС/легкие	3	
Количество метастазов		
Солитарный	1	1,45
Единичные	2	
Множественные	3	
Статус рецепторов гормонов		
РЭ, РП+	1	0,18
РП+, РЭ– или РП–, РЭ+	2	
РП, РЭ–	3	
Статус HER2/NEU		
HER–	1	3,59
HER+ (с терапией трастузумабом)	2	
HER+ (без трастузумаба)	3	
Безрецидивный интервал		
Более 2 лет	1	1,48
Менее 2 лет	2	
На момент выявления заболевания	3	
Шкала нестабильности позвоночника SINS		
Отсутствие признаков нестабильности	1	1,13
Угроза нестабильности	2	
Нестабильность	3	

Сюда же прибавляется такой показатель, как «Компрессия», который объединяет в себе все основные показания к хирургическому лечению:

- компрессия спинного мозга костными отломками;
- быстро нарастающий неврологический дефицит;
- нестабильность позвоночника с соответствующей клинической картиной;

- неэффективность лучевой терапии, проведенной на очаг поражения позвоночника.

При этом отсутствие этих факторов оценивается как ноль, а присутствие с помощью отрицательных баллов (–3).

Дополнительно в формулу вводится постоянная величина под названием «Constanta», равная –15,18.

Далее вычисляется сумма.

Таким образом, наша математическая модель выглядит так.

$$R = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n,$$

где: R – показатель прогноза при метастазах РМЖ в позвоночник;

b – постоянный коэффициент регрессии;

b₀ – показатель «constant»;

x – оценочный балл на каждый признак.

Полученная сумма в дальнейшем оценивается, и определяется прогноз для каждой конкретной пациентки.

- если $R \leq 0,07$, то для данного больного онкологический и ортопедический прогноз неблагоприятный;

- если $R = -0,15 < R < 0,07$, то прогноз промежуточный;

- если $R \geq -0,15$, онкологический и ортопедический прогнозы благоприятные.

На примере наших 76 пациенток была ретроспективно проверена работоспособность модели. Также была проведена проспективная оценка адекватности работы модели на 17 больных, не вошедших в исследование. Модель правильно предсказывает прогнозы пациенток, в том числе при тройном негативном раке и ограничении на показания к оперативному лечению метастазов в позвоночник.

Одной из самых важных частей нашего исследования была оценка отдаленных результатов локального лечения пациенток, поделенных на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов согласно нашей математической модели.

В группу благоприятного прогноза вошли 24 (31,6%) пациентки, промежуточного – 19 (25%) и неблагоприятного – 33 (43,4%) пациентки.

При сравнении медиан выживаемости без прогрессирования после локального лечения в группах благоприятного и промежуточного прогнозов при благоприятном она больше (14,5 и 5,9 мес), а разница между ними статистически значима (HR 0,62; p=0,002). В случае благоприятного и неблагоприятного прогноза (14,5 и 3,4 мес) в первом случае она также больше, что статистически значимо (HR 0,58; p=0,001). Медианы выживаемости без прогрессирования после локального лечения в группах промежуточного и неблагоприятного прогнозов составили 5,9 и 3,4 мес соответственно, и разница между ними статистически значима (HR 0,67; p=0,02) (рис. 1).

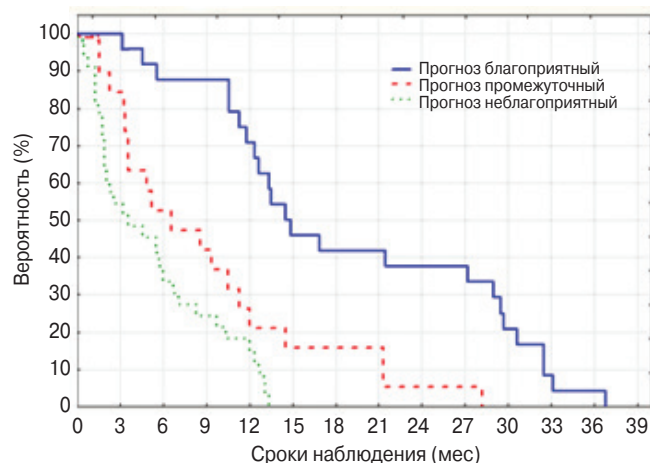


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования после локального лечения в группах прогноза согласно математической модели

При сравнении медиан общей выживаемости после локального лечения в группах благоприятного и промежуточного прогнозов при благоприятном она больше, и разница между ними статистически значима (HR 0,57; $p=0,009$). В случае благоприятного и неблагоприятного прогнозов, согласно нашей математической модели (48,7 и 11,8 мес), в первом случае она больше, что статистически значимо (HR 0,41; $p=0,003$). Медианы общей выживаемости после локального лечения в группах промежуточного и неблагоприятного прогнозов составили 36,5 и 11,8 мес соответственно, и разница между ними статистически значима (HR 0,67; $p=0,008$) (рис. 2).

Как в любой из существующих прогностических шкал, в нашей было необходимо соотнести группы прогноза с ожидаемой продолжительностью жизни.

Точкой отсчета продолжительности жизни групп неблагоприятного прогноза в большинстве прогностических шкал является срок жизни менее 6 мес. Шесть месяцев — это та продолжительность жизни, при которой большинство шкал (Tomita, Tokuhashi,

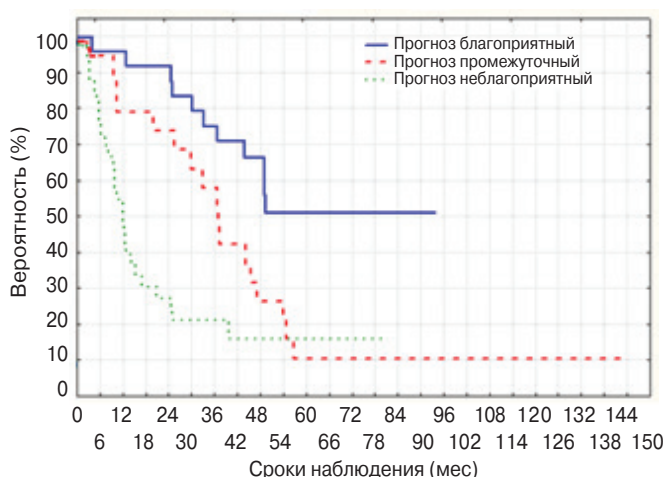


Рис. 2. Общая выживаемость после локального лечения в группах прогноза согласно математической модели

Вауер и др.) рекомендуют отказаться от хирургического лечения и применять симптоматическую терапию. Именно поэтому в ходе нашей работы для определения плохого прогноза мы выбрали этот срок жизни.

Однако в нашем исследовании медиана общей выживаемости после локального лечения в группе неблагоприятного прогноза составила 11,8 мес. Ввиду этого в нашей разработанной шкале мы установили временной промежуток ожидаемой продолжительности жизни от 6 мес до 1 года.

По данным литературы, средняя продолжительность жизни при метастазах РМЖ в позвоночник составляет 24–36 мес (Ueno и соавт., 2009; Coleman и соавт., 2014). В ходе нашей работы в группе промежуточного прогноза медиана общей выживаемости составила 36,5 мес. Таким образом, при определении продолжительности жизни в группе промежуточного прогноза мы остановились на сроках 1–3 года.

Медиана общей выживаемости после локального лечения в группе благоприятного прогноза в нашем исследовании составила 48,7 мес, и, исходя из этого, нами была рекомендована ожидаемая продолжительность жизни более 3 лет.

Таким образом, результаты применения нашей математической модели выглядят так:

- если R больше 0,07, то для данного больного онкологический и ортопедический прогноз неблагоприятный, ожидаемая продолжительность жизни от 6 мес до 1 года;
- если $-0,15 < R < 0,07$, то прогноз промежуточный, ожидаемая продолжительность жизни от 1 года до 3 лет;
- если R меньше $-0,15$, онкологический и ортопедический прогнозы благоприятные, ожидаемая продолжительность жизни более 3 лет.

Заключение

Применяя на практике разработанную математическую модель, можно с большой долей вероятности предсказать отдаленные онкологические и ортопедические результаты локального лечения и, исходя из них, выбрать адекватный объем хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manders K., van de Poll-Franse L.V., Creemers G.J., Vreugdenhil G., van der Sagen M.J., Nieuwenhuijzen G.A., Roumen R.M., Voogd A.C. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer*. 2010, v. 6, p. 179.
2. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.* 2006, v. 12 (20 Pt. 2), p. 6243–6249.
3. Chow E., Finkelstein J.A., Sahgal A., Coleman R.E., DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Metastatic cancer to the bone: Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2011, p. 2192–2204.

4. James J.J., Evans A.J., Pinder S.E., Gutteridge E., Cheung K.L., Chan S., Robertson J.F. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological – radiological correlations and prognostic features. *Br. J. Cancer*. 2008, v. 89, No. 4, p. 660-665.
5. Plunkett T.A., Smith P., Rubens R.D. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. Implications for management. *Eur. J. Cancer*. 2010, v. 36, p. 476-482.
6. Bob T.Li., Wong Matthew H., Pavlakakis N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J. Clin. Med*. 2014, v. 3, p. 1-24.
7. Ripamonti C., Bandieri E., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol*. 2011, p. 22.
8. Coleman R.E., Holen I.; eds. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshow J.H., Kastan M.B., Tepper J.E. Bone metastasis: Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier. 2014, p. 739-763.
9. Ueno N.T., de Souza J.A., Booser D. et al. Pilot study of targeted skeletal radiation therapy for bone-only metastatic breast cancer. *Clin. Breast. Cancer*. 2009, v. 9, p. 173-177.
10. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Воронцов А.Ю. Эндокринотерапия рака молочной железы: оптимальная последовательность и вопросы преодоления резистентности. *Фарматека*. 2012, № 18.
11. Ibrahim A., Crockard A., Antonietti P., Boriani S., Büniger C., Gasbarrini A. et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007. *J. Neurosurg. Spine*. 2012, v. 8, No. 3, p. 271-278.
12. Shehadi J.A., Sciubba D.M., Suk I., Suki D., Maldaun M.V., McCutcheon I.E., Nader R., Theriault R., Rhines L.D., Gokaslan Z.L. Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients. *Eur. Spine J*. 2007, v. 16 (8), p. 1179-1192.

Статья поступила 02.08.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.
Рекомендована к публикации А.К. Валиевым

THE SCALE OF ASSESSMENT OF PROGNOSIS FOR BREAST CANCER METASTASES TO THE SPINE

Musaev E.R., Stepanova A.M., Gutorov S.L., Burljaev V.V., Aliyev M.D.

Key words: breast cancer, metastases in the spine, assessment of the prognosis, scale

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Breast cancer – is the important problem of modern oncology. Its incidence is increasing every year. Breast cancer has particular predisposition to metastasize to the bones. It causes such complications as the pain syndrome, pathologic fractures, compression syndrome, which significantly aggravates the underlying disease. There are no specific scales for evaluating the prognosis of metastatic breast cancer in the spine, which would be considered the biological properties of the tumor, as well as orthopedic and neurological characteristics of the patient.

On the basis of 76 patients, the mathematical scale was developed, which can predict the individual prognosis for breast cancer metastases in the spine.

УДК 616.018. 616-006.34

ПЕКОМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.В. Нечушкина¹, А.И. Карселадзе²

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва

² НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: пекомы, дети, взрослые, диагностика, лечение, прогноз

С 2002 г. в международной классификации опухолей мягких тканей и костей выделено семейство мезенхимальных опухолей, обозначенных общим термином «пекомы» (PEComas). Обзор литературных данных подтверждает трудности своевременной диагностики и отсутствие существенного прогресса в лечении больных. Несмотря на достижения в области изучения пеком, гистологическая природа этих неоплазий до сих пор остается неясной. Требуется дальнейшее изучение прогностических факторов для проведения адекватного лечения. Больные, получившие лечение по поводу пеком различных локализаций, требуют тщательного динамического наблюдения независимо от потенциала опухоли, так как возможно развитие поздних рецидивов и метастазов. В статье представлены данные о лечении девочки 11 лет с пекомой влагалища и последующем наблюдении в течение 10 лет без признаков прогрессирования заболевания.

Пекомы — опухоли мезенхимальной природы, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток, которые экспрессируют как меланоцитарные (HMB-45, Melan-A, MiTF), так и мышечные маркеры (SMA, десмин, миозин), а также виметин, рецепторы к эстрогену и др. По уровню экспрессии маркеров пекомы отличаются друг от друга. Пекомы с преобладанием веретенообразных клеток показывают высокую экспрессию мышечных маркеров и ограниченную экспрессию меланоцитарных маркеров. В обычных эпителиоидных клетках экспрессия маркеров носит противоположный характер [1].

В течение 1991 г. в печати появилось несколько работ, описывающих клетки в опухолях легких, почек, печени со светлой эозинофильной цитоплазмой. При гетерогенности этих опухолей отмечалась общая закономерность — наличие в клетках опухоли меланоцитарных и мышечных маркеров [2–5]. В настоящее время описаны пекомы у детей без маркеров мышечной дифференцировки [6]. Впервые, по данным Martignoni и соавт., об особых светлоклеточных опухолевых клетках отмечено в работе Aritz в 1943 г. [7]. В работе Bonetti и соавт. была подчеркнута важная деталь — рост опухолевых клеток вокруг тонкостенных ветвящихся

сосудов [8]. Появился термин «периваскулярная эпителиоидная клетка» (perivascular epithelioid cell), в сокращенном виде PEC. Дальнейшие клинические исследования показали, что, кроме классической локализации, легкие, почки и печень, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток могут быть в поджелудочной железе. Это позволило Zamboni и соавт. сформулировать положение о семействе мезенхимальных опухолей, состоящих из периваскулярных эпителиоидных клеток, и обозначить данную группу опухолей общим термином «пекомы» (PEComas) [9]. В 2002 г. данные опухоли включены в международную классификацию опухолей мягких тканей и костей [10].

В литературе при описании классических локализаций периваскулярных эпителиоидных опухолей чаще используют термины AML, LAM и светлоклеточная «сахарная» болезнь легкого CCST, так как они более широко известны клиницистам и патологоанатомам [7]. Термины PEComa или PEComa-NOS (not otherwise specified) часть исследователей использует только при описании опухолей, локализованных вне почки, легких, печени, так как эти опухоли имеют особенности: значительное преобладание пациентов женского пола и наличие эпителиоидных веретенообразных клеток [11]. В эту же группу входят и пекомы связочного аппарата ССММТ (светлоклеточные миомеланоцитарные опухоли серповидной связки / круглой связки). В настоящее время, по данным международной

Адрес для корреспонденции

Иннеса Викторовна Нечушкина
E-mail: ivnechushkina@mail.ru

классификации, эти опухоли образуют большое семейство образований мезенхимальной природы, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток, которые экспрессируют как меланоцитарные, так и мышечные маркеры, под общим названием PECComas. Такой подход дает возможность изучения многочисленных случаев пекком различных локализаций и особенностей их клинического течения.

Ранние исследования показывали, что источником развития пекком могут быть стенки сосудов [8] или специфические мышечные клетки [12]. Современные достижения эмбриологии показали, что источником опухолевых клеток могут являться стволовые клетки нервного гребешка, способные дифференцироваться в процессе развития в мышечные и меланоцитарные клетки [14]. Исследования в этой области продолжаются.

PECComa-NOS обычно имеют неоднородную плотность, хорошо ограничены, но не имеют четко выраженной капсулы. На разрезе опухоли от светло-коричневого до серо-красного цвета с фокусами кровоизлияний и некроза [14]. Периваскулярное расположение опухоли, а также интимная связь со стенками сосудов помогают в диагностике заболевания. Thway и Fisher считают, что клетки пекком не только окружают сосуды, но и участвуют в формировании стенок сосудов, часто инфильтрируя мягкие мышцы мелких и средних сосудов [15]. При морфологическом исследовании возможно обнаружение опухолевых клеток вокруг мелких сосудов вдали от первичной опухоли, а также распространение опухолевых клеток на окружающие органы [16, 17].

У больных с ангиомиолипомами почек часто устанавливается диагноз туберозного склероза (TSC) — генетического заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванным мутациями генов *TSC1* и *TSC2*, локализованных на хромосомах 9q34 и 16p13. Гены *TSC1* и *TSC2* контролируют клеточный рост и пролиферацию через внутриклеточные сигнальные комплексы TORC1 и TORC2. TOR — мишень рапамицина (target of rapamycin). У млекопитающих данная мишень имеет обозначение mTORC1 и mTORC2. Иммунодепрессант рапамицин применялся у больных с туберозным склерозом после пересадки легких. В процессе его применения установлен факт уменьшения сопутствующих опухолевых образований у данной категории больных. Установлено, что истинной мишенью иммунодепрессанта рапамицина является комплекс mTORC1. Установлено, что повреждение генов *TSC1* и *TSC2* ведет к формированию опухолевых образований [18]. У больных с туберозным склерозом процент развития ангиомиолипом очень высокий (от 50 до 80%). При наличии злокачественных опухолей чаще выявляется мутация гена *TSC2*, а не гена *TSC1* [19].

Цитогенетические исследования опухолей у пациентов с пеккомами различных локализаций

показали, что хромосомные нарушения отмечены во всех случаях, и они имеют множественный характер. Наиболее часто обнаруживаются потери на коротком плече 19-, 16-, 17-, 1-й хромосом, а также приобретения на X-хромосоме и длинных плечах 12-, 3-, 5-, 2-й хромосом. Частые потери на коротком плече 16-й хромосомы, где расположен ген *TSC2*, указывают на значение этого гена в развитии неоплазий даже при отсутствии у больных туберозного склероза [20, 21]. Предполагается наличие гена супрессора опухолевого роста на 19-й хромосоме, повреждение которого сопровождается развитием опухолей [22].

Исследования Argani с соавт. показали очень высокое число повреждений гена *TFE3* в клетках пекком [6]. Другие авторы также отмечают повреждение гена *TFE3*, расположенного на коротком плече X-хромосомы [23, 24]. Белок E3, регулируемый геном *TFE3* и обнаруженный в большинстве опухолевых клеток, является транскрипционным фактором, ответственным за перенос генетической информации внутри клетки. Повреждения гена *TFE3* установлены в клетках пекком и у детей [25]. Исследования показывают, что повреждение гена *TFE3* у больных с пеккомами сопровождается клиническими особенностями: более молодой возраст, минимальный уровень мышечных маркеров [6]. Кроме того, установлено, что у этой группы больных таргетная терапия mTOR ингибиторами неэффективна [26, 27].

Таким образом, изучение данной группы больных показало влияние генетических нарушений на течение заболевания. Определение повреждения генов *TSC1*, *TSC2* и *TFE3* увеличивает возможности своевременной диагностики и прогноза лечения, а также указывает пути в разработке новых лечебных подходов у больных с пеккомами.

Пеккомы с клетками веретенообразной формы содержат рецепторы прогестерона, что наводит на мысль о возможной роли прогестерона в развитии данных опухолей [28, 29]. Другие исследователи указывают на значение повышения уровня эстрогенов и рекомендуют короткие курсы гормональных препаратов [30]. Клинические наблюдения показывают обострение заболевания в период беременности или назначения гормональных препаратов [31, 32]. В дифференциальной диагностике с другими опухолями матки Bosincu и соавт. предлагают определять рецепторы прогестерона и эстрогенов в клетках пеккомы [33]. Рецепторы эстрогенов и прогестерона часто определяются в клетках ангиомиолипом почки [34]. Изменение уровня гормонов и возможность их патологической секреции клетками пеккомы отмечена Korytnaya и соавт. [35]. У 47-летней женщины с аменореей и галактореей выявлены высокие цифры пролактина. Уровни гормона нормализовались после удаления пеккомы больших размеров с

поражением дистального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ангиомиолипома (AML) — мезенхимальная опухоль, наиболее часто поражает почки, печень, редко другие анатомические зоны. Спорадические случаи AML почек встречаются у пациентов в 4–6-й декадах жизни, значительно преобладают женщины, как правило, односторонние, больших размеров. Ангиомиолипому почек диагностируют и в более молодом возрасте, в 3–4-й декадах жизни. В этом случае нет выраженного преобладания пациенток женского пола. Ангиомиолипому почек небольших размеров, двусторонние, могут иметь мультифокальный рост. Данное течение заболевания чаще обнаруживается у больных с туберозным склерозом. Кроме развития AML, у больных с туберозным склерозом развиваются симптомы поражения ЦНС (умственная отсталость, судороги), кожные проявления (ангиофиброма лица), рабдомиомы сердца, астроцитомы, гипотиреоз. Поражение печени диагностируется только у 5–10%, возможно обусловленное спорадическими случаями с потерей гетерозиготности 16p-хромосомы. У больных с туберозным склерозом чаще диагностируются доброкачественные поражения, однако возможно злокачественное течение процесса [11].

Лимфангиомиоматоз (LAM) — более редкое заболевание, диагностируемое у женщин пременопаузального возраста. Заболевание имеет спорадический характер, но может быть и у 30% пациенток с TSC [17]. Отмечается двустороннее интерстициальное поражение легких. Прогноз различный, однако в большинстве случаев заболевание медленно прогрессирует с развитием легочной недостаточности и необходимостью проведения трансплантации легкого как единственно возможного способа лечения. Средняя продолжительность жизни без трансплантации 8–10 лет. LAM может быть обнаружена в лимфатических узлах, средостении, малом тазу. В этих случаях образование имеет четкие хорошо ограниченные опухолевые массы и обозначается как лимфангиомиома [36].

Светлоклеточная «сахарная» опухоль легкого (CCST) — редкое заболевание, впервые описано Liebow и Castleman в 1963 г. [37, 38]. Дальнейшие исследования показали, что в клетках данного новообразования обнаружен маркер HMB-45 и что эти клетки имеют много общего с эпителиоидными клетками AML [2]. Изучение клеток опухоли позволило предположить, что AML и CCST являются клиническими проявлениями одного и того же поражения и CCST является моноклеточным вариантом AML [12]. Большинство этих опухолей являются доброкачественными [39]. Однако еще в 1988 г. описано появление метастазов в печени через 9 лет после удаления доброкачественной сахарной опухоли легкого [40]. После описания в 1996 г. Zamboni

и соавт. [9] светлоклеточной «сахарной» опухоли в поджелудочной железе появилось сообщение о поражении матки [41]. С того времени описано большое количество анатомических областей, где была обнаружена CCST. Последовало выделение данных поражений в отличие от классических термином «внелегочные» CCST или пекомы других локализаций. Все это в настоящее время объединено под термином **PEComa-NOS (not otherwise specified)** [14]. За последние годы появились публикации о поражении круглой связки печени, печени, прямой кишки, вульвы, влагалища, яичника, сердца, молочной железы, общего желчного протока, мочевого пузыря, простаты, уретры, основания черепа, орбиты, кожи, костей, мягких тканей бедра, передней брюшной стенки и т. д. [42–54]. Учитывая большое количество сообщений о различных локализациях процесса, пекому считают «вездесущей» опухолью.

Hornick и Fletcher проанализировали по данным литературы и своим наблюдениям наиболее частые локализации PEComa-NOS [11]. Установлено, что наиболее часто поражается забрюшинное пространство, органы брюшной полости и малого таза: 23% — желудочно-кишечный тракт и брыжейка, 19% — забрюшинное пространство, 9% — малый таз, 7% — матка, 33% — мягкие ткани. При поражении желудочно-кишечного тракта пекомы поражают толстую кишку (58,3%), прямую кишку (20,8%), тонкую кишку (8,3%), двенадцатиперстную кишку (8,3%), желудок (4,3%) [55]. В малом тазу пекомы могут быть на стенке таза или в дугласовом пространстве, нарушая функции окружающих органов [56–58]. Преобладают поражения у женщин, соотношение 6:1, независимо от локализации процесса. По данным Armah и Parwani, 38% всех PEComa-NOS составляют поражения матки, средний возраст пациенток 54 года [14]. При других локализациях PEComa-NOS также отмечено преобладание женщин. В эту же группу входят и больные со светлоклеточными миомеланоцитарными опухолями серповидной связки / круглой связки (CCMMT). Эти опухоли диагностируются в основном у девочек со средним возрастом 11 лет. Типичными жалобами являются наличие болезненного образования в животе [49, 59].

Множественные поражения PEComa-NOS чаще всего устанавливаются при поражении малого таза и половых органов у больных с TSC. Такое явление получило название **пекоматоз**. У одной пациентки с TSC и пекомой шейки матки установлено интраабдоминальное распространение процесса — пекоматоз с поражением тонкой кишки, ворот яичника. Данный случай был расценен как мультифокальный рост, наблюдаемый при поражении лимфоузлов ангиомиолипомой почки [60]. Пекоматоз диагностирован и у других больных с туберозным склерозом. В англоязычной литературе описаны 5 больных с

подобным течением заболевания. Отмечен случай пекоматоза и у больной без туберозного склероза [61, 62].

Первое сообщение о поражении матки сделано Реа и соавт. в 1996 г. [41]. К настоящему времени в англоязычной литературе описано 78 случаев пеком матки [1]. Опухоль чаще описывается в виде полиповидного новообразования эндометрия. Исследования Vang и Kempson [63] позволили выделить две группы пеком матки: группа А — клетки опухоли НМВ45-позитивны, группа В — фокусы НМВ45-позитивных клеток и выраженная реакция на актин и десмин. Пекомы матки обычно имеют доброкачественное течение заболевания, однако это не исключает выявление метастазов пекомы матки в момент первичного обращения [64, 65]. Очень мало сообщений о связи пеком матки с TSC. В случае сочетания пекомы матки с TSC отмечено агрессивное течение заболевания [33]. На пекоматоз как отдельный подтип течения пеком гинекологического тракта указывают Conlon и соавт. [1]. Кроме матки, которая поражается наиболее часто, в процесс могут быть вовлечены лимфатические узлы, широкая связка матки, большой сальник, брюшина и стенка кишки. Размеры опухолевых поражений колеблются от 0,8 до 6 см. Кроме того, у больных с пекомами гинекологического тракта диагностируются **склерозирующие пекомы**, прогноз заболевания которых изучается. Авторы указывают, что большинство пеком гинекологического тракта имеют спорадический характер и не связаны с туберозным склерозом.

Поражение яичников, вульвы, влагалища встречается значительно реже, чем поражения матки. Anderson и соавт. [66] впервые описали поражение яичника у больной 39 лет с туберозным склерозом, двусторонними ангиомиолипомами почек. В литературе описано 5 случаев пеком яичника. В 3 случаях, описанных в последние годы, отмечено повреждение гена *TFE3* [23, 24]. Поражение вульвы и влагалища впервые описано Tazelaar и соавт. [39] в 2001 г. у 20-летней пациентки. Гигантская злокачественная пекома шейки матки и влагалища описана также у пациентки 52 лет. Проведена предоперационная лучевая терапия без эффекта с последующей радикальной операцией в объеме удаления матки, влагалища, мочевого пузыря и резекции кишки [67]. Schoolmeester и соавт. [26] при изучении пеком гинекологического тракта у 16 больных установили, что только у 3 больных было поражение придатков и влагалища, основная масса опухолевых поражений была локализована в матке.

После описания в 2000 г. Folpe и соавт. пеком у детей и подростков от 3 лет до 21 года были установлены клинические и морфологические особенности пеком детского возраста [59]. Средний возраст детей с пекомами составляет 11 лет. В большинстве

случаев образования, локализованные в брюшной полости, являлись причиной болевого синдрома. Опухолевые клетки имели веретенообразную форму. Данная группа опухолей получила название «светлоклеточные миомеланоцитарные опухоли» или «веретенноклеточные пекомы». Данные опухоли возникали в основном в связках, поэтому в семействе пеком название этих опухолей уточнено как **светлоклеточные миомеланоцитарные опухоли серповидной связки / круглой связки (ССММТ)**. Описано поражение широкой связки матки у 12-летней девочки с рецидивом в малом тазу через 1 год [68]. Однако опухоли связок встречаются и у взрослых пациентов [69], в том числе с поражением круглой связки матки [70].

Проведен анализ по данным литературы по частоте пеком у детей [71]. Отмечено более 40 случаев пеком в детском возрасте. Как правило, пекомы диагностируются у детей старше 5 лет. В 9% случаев они диагностируются как вторые опухоли после лечения детей с нейробластомами или рабдомиосаркомами. В обзоре приводятся данные о 33 детях с пекомами различных локализаций. Поражение связок установлено у 30% детей, поражение кишечной трубки — 27%, поражение малого таза — 15%, влагалища и матки — 6%. Другие локализации (молочная железа, уретра, глаз) описываются в виде единичных случаев.

Описана пекома матки у девочки 9 лет, которая после операции получила 45 Гр на малый таз и химиотерапию препаратами винкристин, ифосфамид и доксорубин. Через 16 мес после окончания лечения у девочки установлен диагноз острого лимфобластного лейкоза, от которого больная умерла [72, 73].

Первый случай пекомы влагалища у 8-летней девочки описан в 2007 г. Девочка после биопсии опухоли и установленной рабдомиосаркомы влагалища получила 3 курса химиотерапии. На фоне лечения опухоль увеличилась в размерах. Произведена резекция влагалища вместе с опухолью, после которой установлен диагноз пекомы. Дальнейшего лечения девочка не получала [74]. Второе сообщение о пекоме влагалища у 6-летней девочки опубликовано в 2014 г. [75]. В обоих случаях после удаления опухоли дальнейшего лечения больные не получали. Однако имеется сообщение о рецидиве заболевания у 16-летней пациентки с пекомой влагалища после удаления опухоли и химиотерапии [76].

Злокачественное течение пеком кишки, матки, малого таза отмечено Bonetti и соавт. в 2001 г. на основании выявления метастазов в лимфоузлах и яичнике [77]. Наблюдение после операции показало дальнейшее развитие отдаленных метастазов в печени, легких, костях. Постепенно в литературе накапливалось количество публикаций о возможности злокачественного течения пеком как у жен-

цин, так и у мужчин, которое может возникнуть в отдаленные сроки после оперативного лечения [33, 78–81]. Martignoni и соавт., анализируя литературные данные, сообщают о 55 случаях злокачественного течения пеком, из них только у 14,5% больных нет признаков болезни после лечения [7]. Части пациентам проводилось повторное иссечение опухоли. От прогрессирования заболевания погибли 22 (40%) пациента. Наступление смерти отмечено в сроки от 3 мес до 5 лет с момента установления диагноза. Большинство пациентов погибали первые 1,5–2 года. Смерть наступала на фоне прогрессирования заболевания с поражением печени, легких, лимфатических узлов, появления рецидивов и т. д. Обращает на себя внимание факт, что с признаками болезни живут 24 (43,6%) пациента от 6 мес до 10–11 лет при наличии метастазов в легких, печени, лимфатических узлах. Метастазы появляются через многие годы после удаления первичной опухоли. Описано клиническое наблюдение, когда больной после удаления первичной опухоли забрюшинного пространства оперируется дважды: через 9 лет по поводу метастазов в печени и в тимусе и легких через 17 лет [82]. Описано клиническое наблюдение пациента, который жив в течение 4 лет после удаления забрюшинной пекомы при наличии метастазов в головной мозг и легкие [16].

Таким образом, злокачественные пекомы различных локализаций имеют особенности клинического течения заболевания. После удаления первичной опухоли трудно предсказать злокачественное течение процесса, а метастазы появляются через многие годы после удаления опухоли. Сложности первичной диагностики подтверждает наблюдение пациентки, оперированной по поводу гепатоцеллюлярного рака правой доли. Через 9 лет у пациентки выявлены множественные метастазы в легкие, поджелудочную железу, мочевой пузырь, мягкие ткани. Только после морфологического пересмотра удаленной опухоли печени установлено наличие пекомы печени [83]. В большинстве случаев у больных со злокачественными пекомами в первую очередь отмечается поражение лимфатических узлов [84]. Изучение частоты появления метастазов у больных с пекомами матки показало, что только у 6,8% случаев диагностируются метастатические поражения легких, костей, яичников, печени, надпочечников, париетальной и висцеральной брюшины [85]. По данным других авторов, локальные рецидивы диагностируются у 8,7%, а метастазы у 20,3% больных [64].

Учитывая такие клинические особенности течения пеком, возникла необходимость определения критериев злокачественности, которые позволили своевременно поставить правильный диагноз. Были разработаны критерии злокачественности на основании изучения опухолевых клеток у 26 больных пекомами различных локализаций [64]. По их данным,

риск рецидива или развития метастазов связан с размерами опухоли (более 8 см), наличием некрозов в опухоли, митотическим индексом $>1/50$ HPF (поле зрения на большом увеличении). Кроме того, имеют значение инфильтративный рост, клеточная атипия, инвазия сосудов и другие находки, которые могут свидетельствовать о возможности злокачественного роста. При рассмотрении критериев все опухоли были разделены на три группы: доброкачественные, опухоли с неясным потенциалом роста и злокачественные. Опухоли, не имеющие ни одного фактора риска, являются доброкачественными, опухоли, имеющие один из признаков, — опухоли неясного прогноза и опухоли, имеющие 2 и более факторов, являются злокачественными. Особенно подчеркивается значение размеров опухоли. Размеры опухоли более 8 см при отсутствии других факторов риска требуют отнести данную опухоль в группу опухолей неясного прогноза. Затем появились модификации в оценке критериев прогноза. Другие авторы считают критическим размером 5 см [85, 86]. При анализе 234 случаев PEComa-NOS, описанных в англоязычной литературе, только размеры опухоли свыше 5 см и высокая митотическая активность ($1/50$ HPF) являются достоверными факторами рецидивов после удаления опухоли. Опухоли, не имеющие ни одного из этих признаков, считаются доброкачественными, а опухоли, имеющие один из признаков, относятся к опухолям с неясным прогнозом [87]. Эти же авторы в другом сообщении указывают, что при наличии критериев злокачественности у 71% больных развиваются метастазы или рецидив [88]. Другие авторы указывают на значение 4 и более факторов для определения злокачественного поражения [26].

Хирургическое лечение остается основным методом лечения больных с пекомами различных локализаций. К сожалению, химиотерапия и лучевое лечение не показали каких-либо значительных результатов как у взрослых, так и у детей [89–92]. Хирургическое лечение остается основным методом и при лечении рецидивов или метастазов. Проведенный Musella и соавт. анализ литературных данных за последние семьдесят лет показывает, что хирургическое лечение больных с пекомами гинекологического тракта остается основным методом лечения, а проведение адъювантной терапии может быть рекомендовано больным с высоким риском прогрессирования заболевания в качестве попытки контроля течения опухолевого процесса [93].

Редкость данных опухолей затрудняет исследование по использованию новых препаратов и их режимов у больных пекомами различных локализаций. Bleeker и соавт. проанализировали лечение 234 пациентов, больных злокачественными пекомами, представленных в англоязычной литературе [87, 88]. Роль неоадъювантной терапии до сих пор остается

неясной из-за малого количества наблюдений. Эффект от лечения практически отсутствует или он минимальный. Изучаются вопросы применения **химиотерапии** у больных с плохим прогнозом после операции. Количество рецидивов в этой группе больных составляет 45%, а смертей от болезни — 15%. Авторы делают вывод, что химиотерапия, лучевая терапия неэффективны в данной группе больных, возможно, следует обратить внимание на применение таргетных препаратов.

Рапамицин (ингибитор m-TOR) был предложен как терапевтический агент при лечении ангиомиолипомы почек и лимфангиолейомиоматозиса. Исследования показали, что mTOR-ингибиторы нормализуют клеточную пролиферацию и ангиогенез и возможно попытаться применить данный препарат и его аналоги при лечении злокачественных пеком других локализаций [7, 34, 94, 95]. Ретроспективное исследование применения ингибиторов m-TOR (сиролимус, темсиролимус) показало очень короткий эффект лечения. У части больных отмечена только стабилизация или прогрессирование процесса [96]. Исследователи подчеркивают быстрое восстановление объема опухолевых масс после окончания приема сиरोлимуса [97]. Исследования Schoolmeester и соавт. показали, что транслокация гена *TFE3* может сопровождаться потерей эффективности лечения ингибиторами m-TOR [27]. Кроме того, необходимо помнить, что ингибиторы m-TOR (сиролимус, темсиролимус) эффективны при повреждении гена *TSC1*. При злокачественных формах чаще повреждается ген *TSC2*.

Кроме того, установлено, что лечение таргетными препаратами сопровождается большим количеством осложнений, большинство которых связано с генерализованной антипролиферативной активностью. Множественные язвы имеют дозозависимый эффект. При уменьшении дозы препарата количество язв сокращается. Отмечено появление значительных отеков нижних конечностей. Применение препаратов значительно ухудшает заживление послеоперационных ран, что следует учитывать при назначении препарата больным, которым планируется оперативное лечение. Нарушения жирового обмена (гиперхолестеринемия, гиперглицеринемия), острые интерстициальные пневмонии, протеинурия, склонность к развитию инфекций также отмечены у пациентов, получающих ингибиторы m-TOR. Отмечена гонадальная токсичность с уменьшением сперматогенеза у мужчин. У 52% женщин отмечено нарушение менструального цикла. Больные, получающие ингибиторы m-TOR, должны быть информированы об указанных осложнениях [95].

Предпринимались попытки применения ингибиторов m-TOR и у детей. Девочка 2 лет по поводу неоперабельной опухоли брюшной полости и малого таза получила 2 курса химиотерапии препара-

тами винкристина, дактиномицина, ифосфамида без эффекта. Была выполнена попытка хирургического лечения, после которого установлено, что опухоль исходит из пупочной связки. Было произведено удаление опухоли, резекция сальника и узлов на брюшине. Химиотерапия продолжена с добавлением в схему лечения адриамицина. Через 6 мес после лечения диагностирован рецидив в виде множественных узлов в брюшной полости и метастаз в печени. Проведение хирургического и лучевого лечения было признано невозможным. Была предпринята попытка лечения сиरोлимусом совместно с этопозидом. Получен частичный эффект только в отношении метастаза в печени. В течение 3 лет отмечался медленный рост образований. После появления жалоб на боли в животе и нарушения пассажа по кишке девочка оперирована повторно. Произведена резекция подвздошной кишки. На операции установлены множественные поражения брюшины, малого таза и кишечника. Спустя 6 лет после установления диагноза при наличии множественных поражений брюшной полости и метастазах в печени девочка жива [71].

Есть сообщения о попытках **гормонотерапии** с кратковременным и очень ограниченным ответом [57]. Учитывая наличие в опухоли рецепторов прогестерона и эстрогенов, предпринимаются попытки лечения ингибиторами ароматазы, снижающими уровни эстрогенов. В течение года больной с забрюшинной пекомой проводились попытка лучевой терапии, химиотерапии доксорубицином, лечение сиरोлимусом. Лечение эффекта не дало. Резко нарастала дыхательная недостаточность. Учитывая, что 90% опухолевых клеток содержали рецепторы эстрогенов и прогестерона, назначен летрозол — ингибитор ароматазы, аналог тамоксифена. Через 12 нед лечения получен выраженный клинический эффект, не требовалось проведения оксигенотерапии. Эффект наблюдался в течение 16 мес наблюдения [98].

Таким образом, радикальное хирургическое вмешательство остается основным методом лечения. **Адьювантное лечение (химиотерапия, лучевая терапия) рассматривается лишь у больных с локальными рецидивами или при наличии метастазов [72, 99].**

Остается очень высоким процент больных, живущих при наличии опухолевых поражений. Больные экстренно оперируются повторно при возникновении осложнений, только 43,75% больных живы без признаков болезни. Средний срок наблюдения 26 мес [26].

Мы приводим клиническое наблюдение пекомы влагалища у девочки 11 лет.

Из анамнеза известно, что в 11 лет у девочки появились кровянистые выделения из влагалища, которые были расценены как *menses*. Выделения резко усилились после падения. Девочка экстренно

госпитализирована в больницу по месту жительства. При обследовании установлена опухоль влагалища, размерами 2×3 см. Биопсия образования сопровождалась обильным диффузным кровотечением. С диагнозом «невус влагалища» больная направлена на консультацию в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

По данным ультразвукового исследования, в проекции правой стенки влагалища и малой половой губы объемное образование неправильной формы, размерами 2×3 см. Образование с множественными сосудами, диаметром 0,1–0,15 см, с коллатеральным спектром кровотока.

28.09.2006 г. опухоль влагалища удалена. Отмечалась выраженная кровоточивость. Девочка получила только хирургическое лечение.

Макроскопическое описание удаленной опухоли

Фрагмент стенки влагалища размером 3,5×2,5×2,5 см со слизистой оболочкой. В толще стенки на расстоянии 0,1–0,2 см от ближайших краев резекции определяется опухолевый узел с четкими границами 2,2 см в диаметре. Узел имеет мягко-эластическую консистенцию и пеструю, серовато-коричневую поверхность разреза.

Для проведения исследований материал фиксировался в нейтральном формалине, проводился по общепринятой методике, заливался в парафин, резались срезы толщиной 5 микрон. Для уточнения гистогенеза опухоли, кроме традиционных окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином, PAS реакции, окраска на железо, были поставлены иммуногистохимические реакции:

Виментин, клон Bi(V9), BioGenex, разведение 1:1400; Цитокератин 7, клон (OV-TL12/30), Cell Marque, разведение 1:140; Цитокератин 18, клон (DC10), DBS разведение 1:700; Цитокератин 19 (клон RCK108, DAKO разведение 1:700); Кальпонин (клон CALP BioCare, разведение 1:700); HMB45 (CellMarque, разведение 1:140); Melan A (клон A103, разведение BioGenex, 1:700); MITF (клон C5/05, CellMarque, разведение 1:140); AE1/AE3 (DBS, разведение 1:350); c-kit (клон YR145, CellMarque, разведение 1:140); S-100 (клон Rb, DAKO, разведение 1:500); P53 (клон DO-7, BioGenex, разведение 1:1400); CD99 (клон 12E7, DAKO, разведение 1:700); NSE (клон MRQ-55, CellMarque, разведение 1:140); TEF3 (клон MRQ37, CellMarque, разведение 1:140); CD10, (клон 56C6, CellMarque, разведение 1:140); Cdx2 (клон EPR2764Y, CellMarque, разведение 1:70); Ki-67 (клон SP6, CellMarque, разведение 1:210); Тирозиназа (клон T311, DBS разведение 1:210); ЭМА (клон E29, DBS, разведение 1:1400); Гладкомышечный актин (клон 1A4, BioGenex, разведение 1:3500); Кальдесмон (клон h-CD, BioGenex, разведение 1:350).

Микроскопическое описание

На малом увеличении видны четкие границы опухолевого узла с псевдокапсулой и альвеолярный характер ее структуры. Тонкие сосудисто-фиброзные прослойки делят опухолевую ткань на дольки разного размера. Часть долек почти полностью заполнена опухолевыми клетками, часть же выстлана одним слоем клеток, оставляя пустыми центральные их отделы (рис. 1).

Общее впечатление опухоли в целом некоторой «гипернефроидности». Сходство со светлоклеточным раком, в том числе раком почки, чрезвычайно высоко (рис. 2).

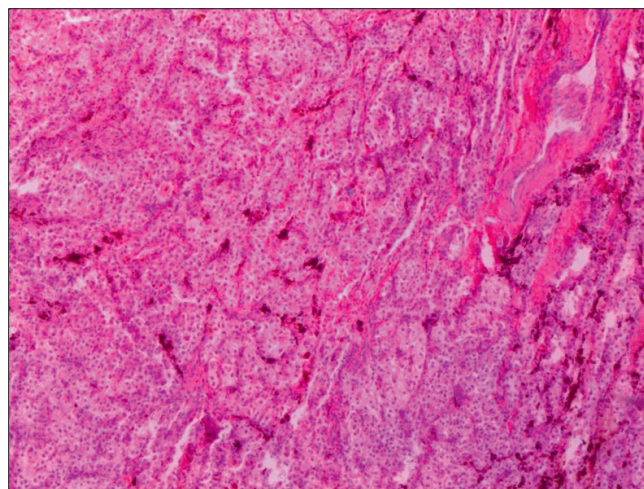


Рис. 1. Общий вид опухоли, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×4

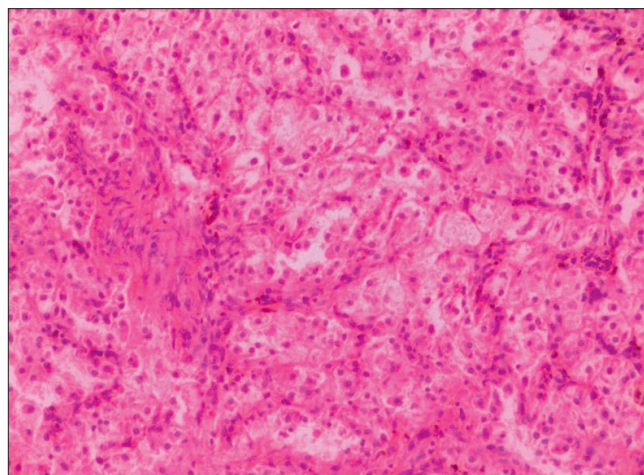


Рис. 2. То же самое, на большем увеличении, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×10

По всей толще опухоли разбросаны в виде гнезд разного размера макрофаги со скоплением бурого пигмента в цитоплазме. Встречаются скопления лимфоидной ткани без формирования фолликулов с примесью большого числа гистиоцитов, в том числе многоядерных. Опухолевые клетки в преобладающем большинстве имеют «эпителиальный» вид.

Форма их полигональная с хорошо очерченной клеточной границей. Цитоплазма в перинуклеарной области эозинофильная с постепенным просветлением к периферическим отделам цитоплазмы, в других клетках целиком оптически пустая. Ядра округлые, хроматин тонкодисперсный и содержит несколько мелких ядрышек, среди которых одно ядрышко значительно крупнее, амфофильное. Небольшая клеточная популяция имеет веретенноклеточный вид с эозинофильной цитоплазмой и обнаруживается чаще вблизи кровеносных сосудов. Встречаются переходы между обоими типами клеточных элементов. Признаки митотической активности не выражены. В опухолевой ткани много капилляров самой разнообразной формы и калибра. При окраске на железо часть пигментных макрофагов дает положительную реакцию. PAS-реакция отрицательная.

Проведенные с целью уточнения гистогенеза новообразования иммуногистохимические реакции дали следующие результаты: в отдельных клетках TFE3 (рис. 3); положительными оказались реакции к HMB45 — интенсивная, распространенная (рис. 4); тирозиназа (рис. 5); индекс метки Ki-67

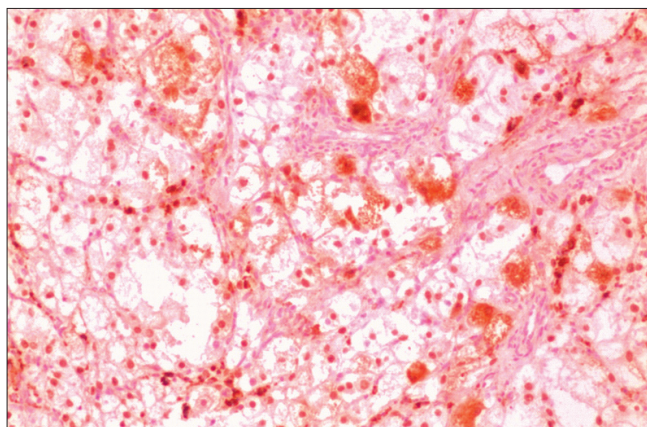


Рис. 3. Положительная реакция на TFE3. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

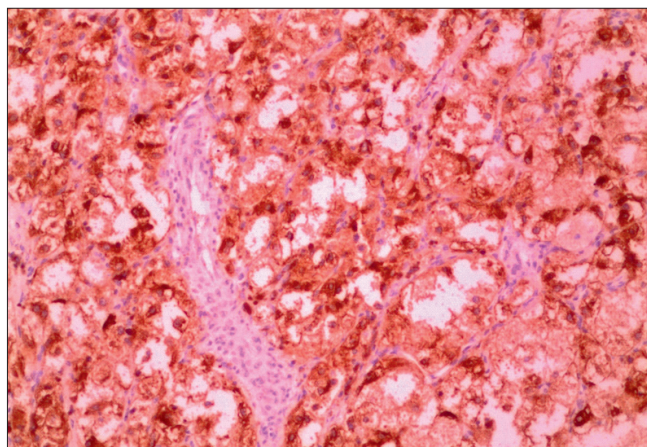


Рис. 4. Положительная реакция на HMB45. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

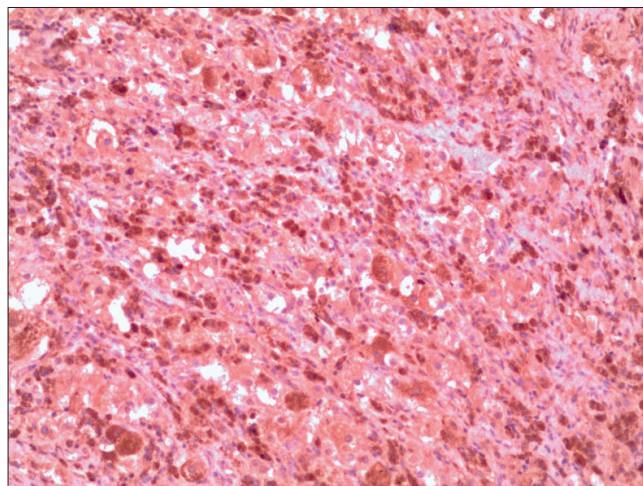


Рис. 5. Положительная реакция на тирозиназу. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

низкий и не превышает 5% (рис. 6, 7); C-kit окрашивается очагово (рис. 8); Melan A; примерно в 10% опухолевых клеток реакция AE1/AE3 слабоочаговая

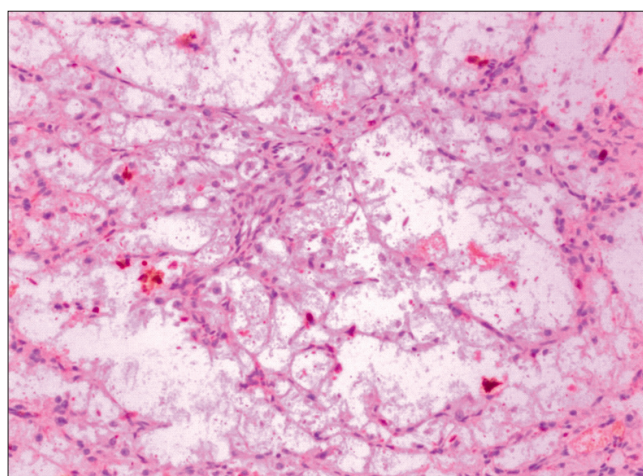


Рис. 6. Реакция на Ki-67 в очагах с низкой пролиферативной активностью. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

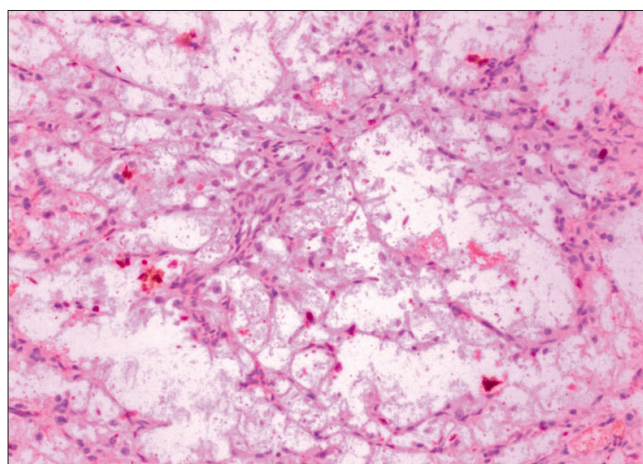


Рис. 7. Реакция на Ki-67 в очагах более выраженной пролиферации. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

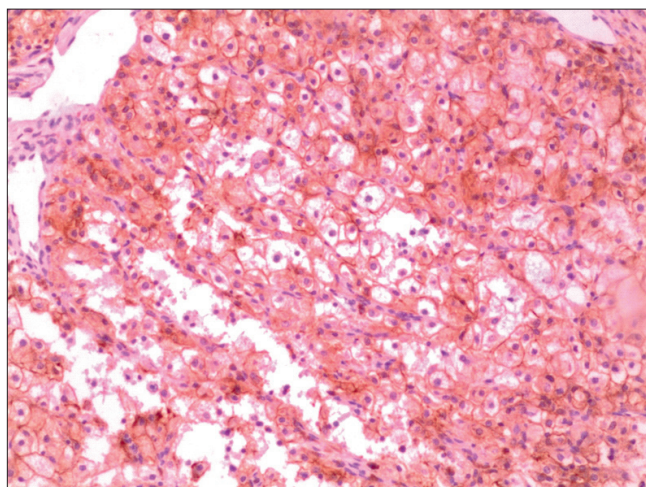


Рис. 8. Реакция на c-kit. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

(рис. 10); реакция ЭМА слабоочаговая, CD 99 распространное слабое мембранное окрашивание.

Остальные иммуногистохимические реакции на кальпонин, ЦК7, ЦК 18, ЦК 19, S-100, p53, виментин (рис. 9), NSE, гладкомышечный актин, кальдесмон, Cdx2, CD10 отрицательны. MITF красится только в макрофагах.

Таким образом, описанное наблюдение представляет собой большой интерес с точки зрения гистологической верификации диагноза. По изначальной концепции пекома — это опухоль, клетки которой демонстрируют одновременное наличие маркеров меланоцитарной и гладкомышечной дифференцировки. В нашем наблюдении меланоцитарная направленность дифференцировки убедительно доказана, однако гладкомышечные маркеры в опухолевых клетках не определяются. По литературным данным, подобная неполнота фенотипа характерна для опухолей детского возраста. У детей пекомы часто не экспрессируют гладкомышечные маркеры.

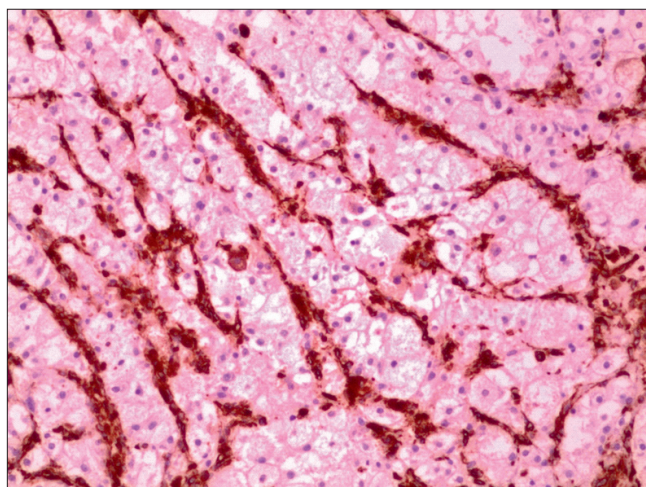


Рис. 9. Положительная реакция на виментин в клетках стромы. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

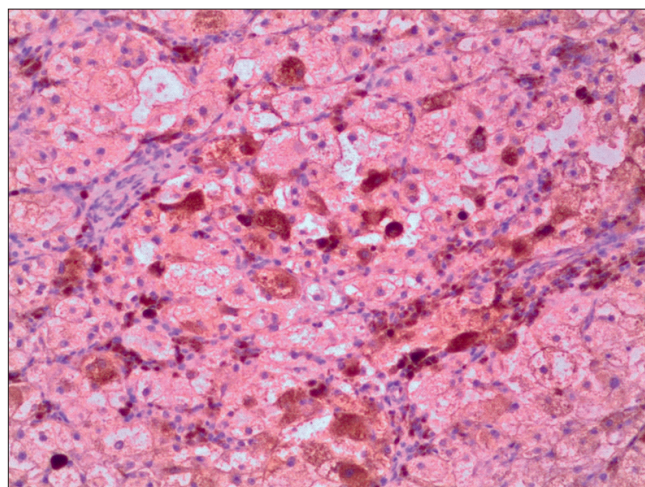


Рис. 10. Очаговая реакция на AE1/AE3. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

Возникает вопрос, как в подобных случаях исключить опухоли чисто меланоцитарной природы — меланомы, невусы? В нашем наблюдении меланому можно исключить на основании микроскопической картины новообразования, обнаружения маркеров, не характерных для меланомы (например, TFE3), отсутствие S-100 и клинического течения процесса. Девочка наблюдается в течение 10 лет, данные о наличии опухолевых образований при регулярных обследованиях не получены.

Однако, несмотря на достижения в области изучения пеком, гистологическая природа этих неоплазий до сих пор остается неясной [8, 34]. Требуется дальнейшее изучение прогностических факторов для проведения адекватного лечения [92]. Больные, получившие лечение по поводу пеком различных локализаций, требуют тщательного динамического наблюдения независимо от потенциала опухоли, так как возможно развитие поздних рецидивов и метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Conlon N., Soslow R.A., Murali R. Perivascular epithelioid tumors (PEComas) of the gynaecologicalgynecological tract. *J. Clin. Pathol.* 2015, v. 68, p. 418-426
2. Pea M., Bonetti F., Zamboni G. et al. Clear cell tumors and angiomyolipoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991, v. 15, p. 199-202.
3. Pea M., Bonetti F., Zamboni G. et al. Melanocyte-marker HMB-45 is regularly expressed in angiomyolipoma of kidney. *Pathology.* 1991, v. 23, p. 185-188.
4. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Cellular heterogeneity in lymphangiomyomatosis of the lung. *Hum. Pathol.* 1991, v. 22, p. 727-728.
5. Chan J.K., Tsang W.Y., Pau M.Y. et al. Lymphangiomyomatosis and angiomyolipoma: closely related entities characterized by hamartomatous proliferation of HMB-45-positive smooth muscle. *Histopathology.* 1993, v. 23, p. 445-455.
6. Argani P., Aulmann S., Illei P.B. et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010, v. 34, No. 10, p. 1395-1406.
7. Martignoni G., Pea M., Reghellin D. et al. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008, v. 452, p. 119-132.

8. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. PEC and sugar. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992, v. 16, p. 307-308.
9. Zamboni G., Pea M., Martignoni G. et al. Clear cell 'sugar' tumor of pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, v. 20, p. 722-730.
10. Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F. World health organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002.
11. Hornick J.L., Fletcher C.D. PEComa: what do we know so far? *Histopathology*. 2006, v. 48, No. 1, p. 75-82.
12. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Clear cell ('sugar') tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma – the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology*. 1994, v. 26, p. 230-236.
13. Fernandez-Flores A. Evidence on the neural crest origin of PEComas. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2011, v. 52, p. 7-13.
14. Armah H.B., Parwani A.V. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009, v. 133, No. 4, p. 648-654.
15. Thway K., Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015. pii: S1092-9134(15)00090-8. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003.
16. Weinreb I., Howard D., Latta E. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Arch.* 2007, v. 450, p. 463-470.
17. Han J.M., Lee K.H., Kim S.J. et al. A case of lymphangioleiomyomatosis originated in the pelvic cavity. *J. Gynecol. Oncol.* 2008, v. 19, No. 3, p. 195-198.
18. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 2006, v. 355, p. 1345-1356.
19. Al-Saleem T., Wessner L.L., Scheithauer B.W. et al. Malignant tumors of kidney, brain and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer*. 1998, v. 83, p. 2208-2216.
20. Pan C.C., Jong Y.J., Chai C.Y. et al. Comparative genomic hybridization study of perivascular epithelioid cell tumor: molecular genetic evidence of perivascular epithelioid cell tumor as a distinctive neoplasm. *Hum. Pathol.* 2006, v. 37, No. 5, p. 606-612.
21. Pan C.C., Chung M.Y. et al. Constant allelic alteration on chromosome 16p (TSC2 gene) in perivascular epithelioid tumor (PEComa): genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. *J. Pathol.* 2008, v. 214, p. 387-393.
22. Knuutila S., Aalto Y., Autio K. et al. DNK copy number losses in human neoplasms. *Am. J. Pathol.* 1999, v. 155, p. 683-694.
23. Lee S.E., Choi Y.L., Cho J. et al. Ovarian perivascular epithelioid cell tumor not otherwise specified with transcription factor E3 gene rearrangement: a case report and review of the literature. *Hum. Pathol.* 2012, v. 43, No. 7, p. 1126-1130.
24. LeGallo R.D., Stelow E.B., Sukov W.R. et al. Melanotic Xp11.2 neoplasm of the ovary: report of a unique case. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, v. 36, No. 9, p. 1410-1414.
25. Cho H.Y., Chung D.H., Khurana H. et al. The role of TFE3 in REComa. *Histopathology*. 2008, v. 53, No. 2, p. 236-249.
26. Schoolmeester J.K., Howitt B.E., Hirsch M.S. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014, v. 32, No. 2, p. 176-188.
27. Schoolmeester J.K., Dao L.N., Sukov W.R. et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015, v. 39, No. 3, p. 394-404.
28. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. The perivascular epithelioid cell and related lesions. *Adv. Anat. Pathol.* 1997, v. 4, p. 343-358.
29. Stone C.H., Lee M.W., Amin M.B. et al. Renal angiomyolipoma: further immunophenotypic characterization of an expanding morphologic spectrum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001, v. 125, p. 751-758.
30. Whale C.I., Johnson S.R., Phillips K.G. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a case-control study of perinatal and early life events. *Thorax*. 2003, v. 58, p. 979-982.
31. Matsui K., Takeda K., Yu Z.H., Valencia J. et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, v. 161, p. 1002-1009.
32. Logginiidou H., Ao H., Russo I., Henske E.P. Frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2000, v. 117, p. 25-30.
33. Bosincu L., Rocca P.C., Martignoni G. et al. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: clinicopathologic study of two cases with aggressive features. *Mod. Pathol.* 2005, v. 18, p. 1336-1342.
34. Folpe A.L., Kwiatkowski D.J. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum. Pathol.* 2010, v. 41, p. 1-15.
35. Korytnaya E., Liu J., Camelo-Piragua S. et al. Ectopic prolactin secretion from a perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, v. 99, No. 11, p. 3960-3964.
36. Matsui K., Tatsuguchi A., Valencia J. et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum. Pathol.* 2000, v. 31, p. 1242-1248.
37. Liebow A.A., Castlemay B. Benign «clear cell tumors» of the lung [abstract]. *Am. J. Pathol.* 1963, v. 43, p. 13-14.
38. Liebow A.A., Castlemay B. Benign clear ('sugar') tumors of the lung. *Yale J. Biol. Med.* 1971, v. 43, p. 213-222.
39. Tazelaar H.D., Batts K.P., Srigley J.R. Primary extrapulmonary sugar tumors (REST): a report of four cases. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, No. 6, p. 615-622.
40. Sale G.E., Kulander B.G. 'Bening' clear-cell tumor (sugar tumor) of a lung with hepatic metastases ten years after resection of pulmonary primary tumor [letter]. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988, v. 112, p. 1177-1178.
41. Pea M., Martignoni G., Zamboni G. et al. Perivascular epithelioid cell. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, v. 20, p. 1149-1153.
42. Давыденко П.И., Кармазановский Г.Г., Широков В.С. и др. Опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток: проблемы диагностики. *Хирургия*. 2013, № 7, с. 4-12.
43. Mentzel T., Reissauer S., Rutten A. et al. Cutaneous clear cell myomelanocytic tumour: a new member of the growing family of perivascular epithelioid cell tumors (PEComas). Clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven cases. *Histopathology*. 2005, v. 46, p. 498-504.
44. Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of soft tissue: case report with ultrastructural study. *ARMIS*. 2004, v. 112, p. 98-104.
45. Govender D., Sabaratnam R.M., Essa A.S. Clear cell 'sugar' tumor of the breast: another extrapulmonary site and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002, v. 26, p. 670-675.
46. Lehman N.L. Malignant PEComa of the skull base. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 1230-1232.
47. Pan C.C., Yang A.H., Chiang H. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor involving prostate. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003, v. 127, p. 96-98.
48. Sadeghi S., Krigman H., Maluf H. Perivascular epithelioid clear cell tumor of the common bile duct. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 1107-1110.

49. Tanaka Y., Ijiri R., Kato K. et al. HMB-45/melan-A and smooth muscle actin-positive clear-cell epithelioid tumor arising in the ligamentum teres hepatis: additional example of clear cell 'sugar' tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 1295-1299.
50. Insabato L., De Rosa G., Terracciano L.M. et al. Primary monotypic epithelioid angiomyolipoma of bone. *Histopathology.* 2002, v. 40, p. 286-290.
51. Iyengar P., Deangelis D.D., Greenberg M. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the orbit: a case report and review of the literature. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2005, v. 8, p. 98-104.
52. Koutlas I.G., Pambuccian S.T., Jessurum J. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the oral mucosa. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005, v. 129, p. 690-693.
53. Yanai H., Matsuura H., Sonobe H. et al. Perivascular epithelioid clear cell tumor of the jejunum. *Pathol. Res. Pract.* 2003, v. 199, p. 47-50.
54. De Dominicis G., Boscaino A., Marsilia G.M. et al. Clear cell "sugar" tumors of urethra: a previously undescribed occurrence and review of published data. *Urology.* 2009, v. 74, p. 542-543.
55. Kanazawa A., Fujii S., Godai T. et al. Perivascular epithelioid cell tumors of the rectum: report of a case and review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 2014, v. 12, p. 12-18.
56. Sun F., Chen C.L., Chen R.J., Ding L. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of male pelvic cavity: a case report and literature review. *Chin. J. Cancer Res.* 2012, v. 24, No. 4, p. 399-402.
57. Kim H.S., Park M.I., Suh K.S. Lymphangiomyomatosis arising in pelvic cavity: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2005, v. 20, p. 904-907.
58. Gronchi A., Diment J., Colecchia M. et al. Atypical pleomorphic epithelioid angiomyolipoma localized to the pelvis: a case report and review of the literature. *Histopathol.* 2004, v. 44, No. 3, p. 292-295.
59. Folpe A.L., Goodman Z.D., Ishak K.G. et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the falciform ligament/ligament teres: a novel member of the perivascular epithelioid clear cell family of tumors with a predilection for children and young adults. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 1239-1246.
60. Fadare O., Parkash V., Yilmaz Y. et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intra-abdominal 'PEComatosis': a clinicopathological study with comparative genomic hybridization analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2004, v. 2, p. 35.
61. Yang W., Li G., Wei-qiang Z. Multifocal PEComa (PEComatosis) of the female genital tract and pelvis: a case report and review of the literature. *Diagn. Pathol.* 2012, v. 7, p. 23-28.
62. Fang C.L., Lin Y.H., Chen W.Y. Microscopic endometrial perivascular epithelioid cell nodules: a case report with the earliest presentation of a uterine perivascular epithelioid cell tumor. *Diagnostic Pathology.* 2012, v. 7, p. 117-124.
63. Vang R., Kempson R.L. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002, v. 26, No. 1, p. 1-13.
64. Folpe A.L., Mentzel T., Lehr H.A. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas) of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005, v. 29, p. 1558-1575.
65. Cossu A., Paliogiannis P., Tanda F. et al. Uterine perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): report of two cases and literature review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2014, v. 35, No. 3, p. 309-312.
66. Anderson A.E., Yang X., Young R.H. Epithelioid angiomyolipoma of the ovary: a case report and literature review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2002, v. 21, No. 1, p. 69-73.
67. Natella V., Merolla F., Giampaolino P. et al. A huge malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix and vagina. *Pathology – Research and Practice.* 2014, v. 210, p. 186-188.
68. Kim H.S., Lim S.J., Choi H., Park K. et al. Malignant clear-cell myomelanocytic tumor of broad ligament – a case report. *Virchows Arch.* 2006, v. 448, p. 867-870.
69. Tan Y., Zhang H., Wang X.C. Clear myomelanocytic tumor of falciform ligament/ligament teres. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2014, v. 57, No. 3, p. 453-455.
70. Pattamapaspong N., Khunamornpong S., Phongnarisorn C., Pojchamarnwiputh S. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the round ligament mimics leiomyoma on computed tomography. *Singapore Med. J.* 2009, v. 50, No. 7, p. 239-242.
71. Allaggio R., Cecchetto G., Martignoni G. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor in children: description of case and review of the literature. *J. Ped. Surg.* 2012, v. 47, p. 31-40.
72. Jeon I.S., Lee S.M. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005, v. 27, No. 12, p. 681-684.
73. Jeon I.S., Yi D.Y. Acute lymphoblastic leukemia secondary to chemoradiotherapy for perivascular epithelioid cell tumor of uterus. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009, v. 26, No. 2, p. 85-88.
74. Ong L.Y., Hwang W.S., Wong A. et al. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. *J. Pediatr. Surg.* 2007, v. 42, p. 564-566.
75. Cho H.J., Lee M.K., Kang B.M. et al. A 6-year-old girl with vaginal spotting who was diagnosed with perivascular epithelioid cell neoplasm after vaginoscopic resection. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2014, v. 57, No. 5, p. 409-411.
76. Kalyanasundaram K., Parameswaran A., Mani R. Perivascular epithelioid cell tumor of urinary bladder and vagina. *Ann. Diagn. Pathol.* 2005, v. 9, No. 5, p. 275-278.
77. Bonetti F., Martignoni G., Colato C. et al. Abdominopelvic sarcoma of perivascular epithelioid cells. Report of four cases in young women, one with tuberous sclerosis. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, p. 563-568.
78. Martignoni G., Pea M., Regaud G. et al. Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 889-894.
79. Dimmler A., Seitz G., Hohenberger W. et al. Late pulmonary metastasis in uterine PEComa. *J. Clin. Pathol.* 2003, v. 56, p. 627-628.
80. Greene L.A., Mount S.L., Schned A.R. et al. Recurrent perivascular epithelioid cell tumor of the uterus (PEComa): an immunohistochemical study and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2003, v. 90, p. 677-681.
81. Pan C.C., Yu I.T., Yang A.H. et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the urinary bladder. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 27, p. 689-692.
82. Lau S.K., Marchevsky A.M., McKenna R.J. et al. Malignant monotypic epithelioid angiomyolipoma of the retroperitoneum. *Int. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 11, p. 223-228.
83. Parfitt J.R., Bella A.J., Izawa J.I. et al. Malignant neoplasm of perivascular epithelioid cells of the liver. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006, v. 130, p. 1219-1222.
84. Darai E., Bazot M., Barranger E. et al. Epithelioid angiomyolipoma of the uterus: a case report. *J. Reprod. Med.* 2004, v. 49, No. 7, p. 578-581.
85. Kang J.B., Seo J.W., Park Y., Jang P.R. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the uterus with lung metastasis. *Korean J. Pathol.* 2014, v. 48, p. 454-457.

86. Fadare O. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus: an outcome-based clinicopathologic analysis of 41 reported cases. *Adv. Anat. Pathol.* 2008, v. 15, No. 2, p. 63-75.
87. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. «Malignant» perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma.* 2012, v. 2012, Article ID 541626, 12 pages, doi: 10.1155/2012/541626.
88. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *Rare Tumors.* 2012, v. 4, p. 14.
89. De Leon D.C., Perez-Montiel D., Bandera A. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of abdominal origin. *Ann. Diagn. Pathol.* 2010, v. 14, p. 173-177.
90. Wu J.H., Zhou J.L., Cui Y. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the retroperitoneum. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013, v. 6, No. 10, p. 2251-2256.
91. Peng J., Yu B., Wang J. et al. An unresectable malignant perivascular epithelioid cell tumor resistant to multiple combined chemotherapies: a unique case report. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010, v. 32, No. 4, p. 136-138.
92. Zekry N., Rettenmaier M.A., Abaid L.N. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms: a systemic review of prognostic factors. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2009, v. 6, No. 5, p. 527-532.
93. Musella A., De Felice F., Kyriacou A.K. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the uterus: a systematic review. *Int. J. Surg.* 2015, v. 19, p. 1-5.
94. Wagner A.J., Malinowska-Kolodziej I., Morgan J.A. et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010, v. 28, No. 5, p. 835-840.
95. Pirson Y. Tuberous sclerosis complex — associated kidney angiomyolipoma: from contemplation to action. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013, v. 28, p. 1680-1685.
96. Benson C., Vitfell-Rasmussen J., Maruzzo M., Fisher C. et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res.* 2014, v. 34, No. 7, p. 3663-3668.
97. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymph-angioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008, v. 358, No. 2, p. 140-151.
98. Le P., Garg A., Brandao G. et al. Hormonal manipulation with letrozole in treatment of metastatic malignant pecoma. *Curr. Oncol.* 2014, v. 21, No. 3, p. 518-520.
99. Armah H.B., Parwani A.V. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature. *Diagnostic Pathology.* 2007, v. 2, p. 45, doi: 10.1186/1746-1596-2-45.

Статья поступила 19.08.2016 г., принята к печати 25.08.2016 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

PECOMA. LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Nechushkina I.V.¹, Karseladze A.I.²

¹ Pediatric Oncology & Hematology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

² Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

Key words: PEComa, pediatric patients, adult patients, diagnosis, treatment, prognosis

The family of mesenchymal tumors called PEComas (Perivascular Epithelioid Cell Tumors) has been included in the International Classification of Soft Tissue and Bone Tumors since 2002. Literature review confirms difficulties of timely diagnosis and absence of progress in the treatment results. In spite of advances in research of PEComas histological nature of these tumors is still unclear. Further research of prognostic factors is needed to give proper treatment. Patients with PEComas of different primary sites require close follow-up after the treatment irrespective of malignant potential of tumors, as late recurrence and metastases are possible. This paper presents a case report of 11-year-old girl with vaginal PEComa, who is disease-free 10 years after the treatment.

УДК 616-003.311.03

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СОСУДИСТЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ У ДЕТЕЙ

Т.С. Бельшева, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панферова, И.А. Трофимов, М.Д. Алиев

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: сосудистые мальформации, МРТ, магнитно-резонансная томография, диагностика, синдром Штурге–Вебера, синдром Клиппеля–Треноне, капиллярная мальформация, венозная мальформация, артериовенозная мальформация, лимфатическая мальформация

Сосудистые мальформации являются актуальной проблемой педиатрии ввиду функциональных, косметических, психологических нарушений и социальной дезадаптации у данной категории больных. В статье представлены клинико-диагностические характеристики различных сосудистых мальформаций, а также их корреляция с инструментальными лучевыми методами исследований, среди которых обязательными являются ультразвуковая диагностика с применением доплерографии и магнитно-резонансная томография с динамическим внутривенным контрастированием.

Введение

Сосудистые мальформации встречаются с частотой 0,3–5,4% в популяции, могут поражать любую часть тела, нередко имеют мультифокальный характер, представляют собой одну из социально значимых проблем в современной педиатрической практике [1]. Редкость и разнообразие клинических проявлений данной группы заболеваний обуславливают необходимость использования различных методов дифференциальной диагностики.

В настоящее время, согласно дополненной классификации сосудистых аномалий, предложенной ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2007), выделяют низкоскоростные сосудистые мальформации («low flow»), к которым относятся в первую очередь капиллярные (КМ), венозные (ВМ) и лимфатические мальформации (ЛМ); высокоскоростные сосудистые мальформации («high flow») — артериальные мальформации (АМ), артериовенозные фистулы (АВФ), артериовенозные мальформации (АВМ) и сложные (комбинированные) сосудистые мальформации, представляющие собой различные сочетания вышеперечисленных типов сосудистых поражений.

Наиболее распространенные формы сосудистых мальформаций

Капиллярные мальформации (КМ) встречаются с частотой 3:1000 новорожденных, выявляются при

рождении, частота проявления признака не зависит от пола, около 80% поражений приходится на область головы и шеи [2]. Характерно спорадическое распространение, однако есть описание семейных случаев [3]. Гистологическая картина характеризуется увеличением числа расширенных капилляров и посткапиллярных венул, расположенных в папиллярном и частично ретикулярном слоях дермы без признаков пролиферации эндотелия. Иммуногистохимически определяется уменьшение числа нейронов дермы, обуславливающее нарушение нервной регуляции патологических сосудов.

Пламенеющий невус, «винное пятно» (от англ. Port wine stain) или капиллярная ангиодисплазия (КАД) — наиболее часто встречающийся тип врожденного сосудистого поражения. Клинически представлен ярко-розового цвета пятном или пятнами с четкими границами, неправильных очертаний, расположенными преимущественно по ходу одной, двух или трех ветвей тройничного нерва, определяющими клиническую картину в виде одно- или реже двустороннего поражения кожи лица. При локализации на коже туловища, конечностей пятна могут занимать целые анатомические области (рис. 1).

Пламенеющий невус может входить в состав целого ряда синдромов. Синдром Штурге–Вебера (СШВ) — врожденная патология, возникающая спорадически с частотой 1:20 000–50 000 новорожденных. В 1879 г. Штурге первым описал пациента с эпилепсией, капиллярной мальформацией кожи лица и буфтальмом [4]. Позднее Дарк, Волланд, Крэббе и Паркс Вебер охарактеризовали структуру и распределение внутричерепных кальцификатов. Полный синдром включает в себя триаду: I — КМ

Адрес для корреспонденции

Т.С. Бельшева
E-mail: klinderma@bk.ru

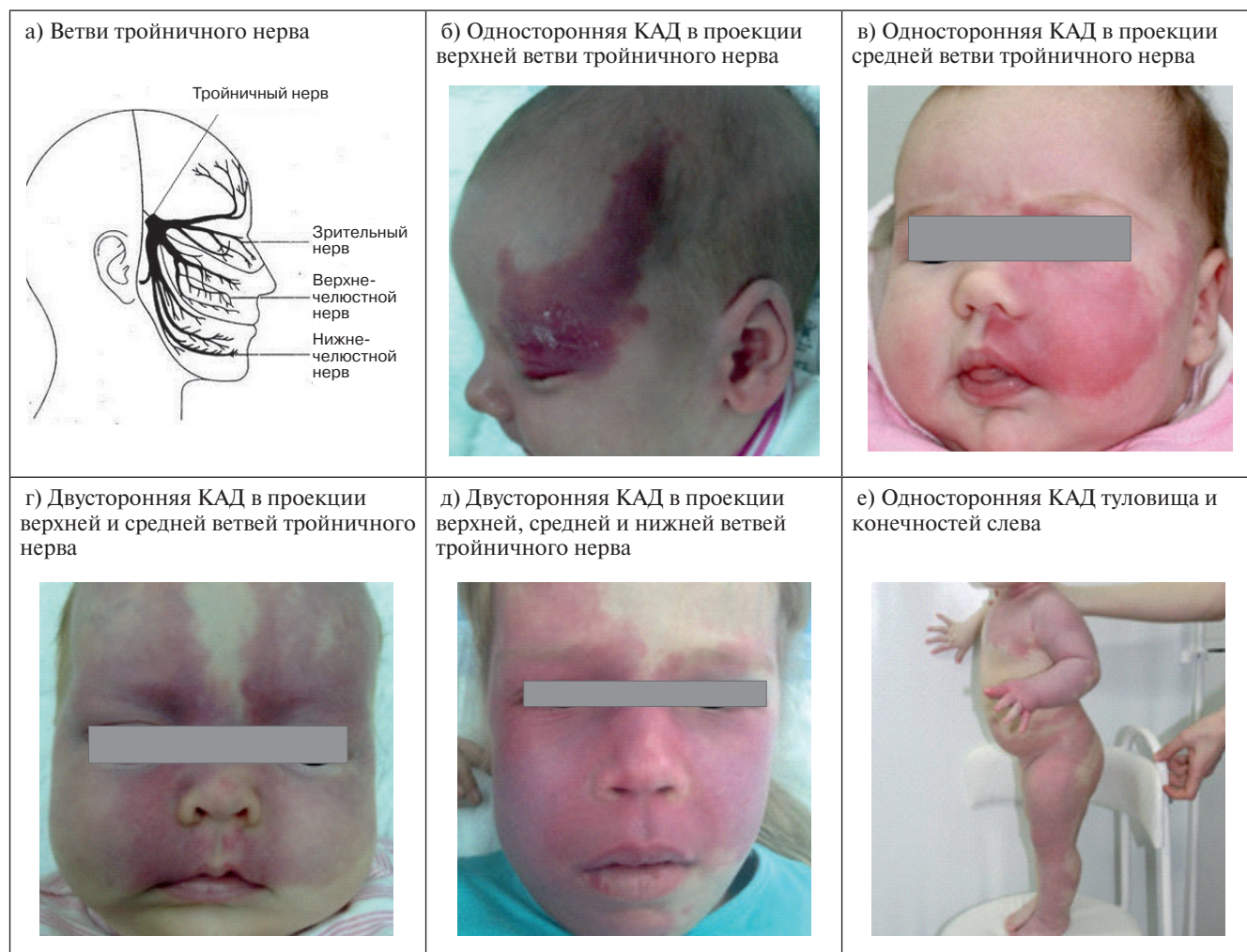


Рис. 1. Локализация КАД. Поражение кожи лица по ходу ветвей тройничного нерва (а); верхняя ветвь/зрительный нерв (V1 – *n. ophthalmicus*) (б); средняя ветвь/верхнечелюстной нерв (V2 – *n. maxillaris*) (в) и нижняя ветвь/нижнечелюстной нерв (V3 – *n. mandibularis*), пациенты с двусторонним КАД (г, д). Поражение туловища и верхних/нижних конечностей (е)

кожи лица («винное пятно»); II – ипсилатеральное поражение центральной нервной системы (ангиоматоз мягкой и паутинной оболочек головного мозга), вызывающее эпилепсию, мигрень, транзиторные ишемические атаки, гемипарезы, гемиянестезию, выпадение полей зрения, амавроз, умственную отсталость; III – сосудистая мальформация хориоидеи глаза в сочетании с глаукомой. Имеются сообщения о пациентах с сосудистыми мальформациями мягкой и паутинной оболочек головного мозга и хориоидеи без КМ кожи лица. Сочетание КМ кожи лица с глаукомой при отсутствии поражения ЦНС также может представлять собой форму СШВ. Патогенез обусловлен мозаичной соматической мутацией R183Q в гене *GNAQ*, расположенном на длинном плече 9-й хромосомы (9q21).

Клинически риск наличия СШВ коррелирует с расположением «винного пятна» и повышается у пациентов с КМ, расположенной по ходу первой ветви тройничного нерва, особенно с вовлечением кожи век, а также при двустороннем поражении

кожи лица. Судороги являются одним из самых распространенных неврологических симптомов СШВ, встречаются у 55–90% пациентов. Характерны парциальные припадки, но могут быть и генерализованные судороги. В 75% случаев возникают на первом году жизни. У пациентов с двусторонним поражением оболочек головного мозга приступы отмечаются в первые месяцы жизни, что часто приводит к умственной отсталости [5]. Диффузное сосудистое поражение мозговых оболочек способно вызвать смерть ребенка за счет неконтролируемого эпилептического статуса. Глаукома – самое частое офтальмологическое проявление СШВ. Она связана с ипсилатеральной сосудистой мальформацией хориоидеи глаза и выявляется при исследовании глазного дна. Глаукома может развиваться на противоположной КМ стороне и присутствует уже при рождении у 2/3 пациентов. Ранняя постановка диагноза помогает предотвратить потерю зрения.

Синдром Клиппеля–Треноне (СКТ) встречается у 1:30 000 новорожденных. Характеризуется

наличием комбинированных аномалий: КМ на коже в сочетании с гипертрофией мягких тканей и костей пораженной конечности, варикозным расширением вен с поражением глубоких вен или без такового [6, 7]. Синдром КТ следует отличать от синдрома Паркса-Вебера, при котором КМ сочетается с множественными артериовенозными шунтами и аневризмами с гипертрофией и варикозным расширением вен конечностей [8]. При СКТ варикозное расширение вен наблюдается с рождения или развивается в детстве в сочетании с гипертрофией конечности, поражения обычно односторонние. Ярко-красные, с синюшным оттенком пятна с четкими границами и географическими очертаниями, располагающиеся на латеральной поверхности бедра, колена, голени, имеют прогноз хуже, чем диффузно рассеянные розовые пятна без четких границ. Клинические проявления включают атрофию кожи, появление бугорков и гипергидроз. Возможное поражение глубоких вен способно привести к целлюлиту, изъязвлению, тромбофлебиту, субъективно — выраженной болезненности [9]. У пациентов с видимым поражением вен нижних конечностей могут также наблюдаться поражения вен таза, ректальное кровотечение и гематурия [8]. Угрожающими жизни осложнениями являются тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, сепсис, коагулопатия [7]. Синдром КТ может сочетаться с СШВ. Внекожные проявления в виде увеличения конечности обусловлены гипертрофией мягких тканей и костей. Наличие лимфатической мальформации способствует развитию слоновости.

Причина большинства случаев СКТ неизвестна. В ряде случаев у некоторых больных имеется истинная атрезия глубоких вен в результате дефектов мезодермального зачатка [7]. Хотя СКТ обычно является спорадическим заболеванием, имеются семейные случаи СКТ, наследуемые по аутосомно-доминантному типу. Гемигипертрофия и сосудистые поражения встречаются значительно чаще у членов семей больных СКТ, что указывает на многофакторное наследование СКТ.

Венозная мальформация (ВМ) возникает спорадически, может проследиваться аутосомно-доминантный путь наследования [3]. Присутствует при рождении, способна проявляться при взрослении ребенка. Клинически мальформации представлены мягкими, легко поддающимися сдавлению, объемными образованиями голубоватого цвета, холодными на ощупь, увеличивающимися в объеме при венозных пробах, а также после кровотечения. Образования могут быть локализованными или распространенными. В 40% случаев располагаются в области головы и шеи. Наиболее типичная локализация — губы, язык, щеки, периорбитальная область и окологлоточное пространство. Нередко ВМ вовлекают в процесс более глубоко распо-

ложенные ткани, сопровождаются болезненностью. Возможны периодические кровотечения, обструкция дыхательных путей, нарушение формирования прикуса, затруднение речи [10]. При локализации в области конечностей венозные мальформации могут поражать скелетные мышцы, суставы. Процесс часто остается нераспознанным до первых жалоб пациента — боль является самым частым симптомом. Нередки осложнения ВМ, такие как тромбозы, кровотечения [11].

Гистологическая картина ВМ представлена поражениями с нечеткими границами, состоящими из редких, выстланных тонким эндотелием сосудистых полостей. Молекулярные механизмы спорадических ВМ до сих пор неизвестны, описаны семейные случаи с аутосомно-доминантным типом наследования, характерна генетическая гетерогенность заболеваний.

Артериовенозные мальформации (АВМ) — сосудистые поражения с быстрым кровотоком, состоящие из артериальных и венозных сосудов, напрямую соединенных между собой без промежуточной капиллярной сети. Распределение по полу составляет 1:1, от 40 до 60% поражений видны при рождении, около 30% выявляется в раннем детском возрасте [12]. Наиболее часто АВМ встречаются в области головы и шеи. Заболевание проходит четыре стадии. Стадия I («фаза покоя») обычно длится с момента рождения до юности. Во время этой стадии АВМ может быть неяркой или иметь вид КМ, гемангиомы в стадии инволюции. Местное повышение температуры и легкое колебание кожи в области поражения — признаки высокоскоростного компонента. Некоторые АВМ остаются в спокойном состоянии в течение всей жизни. Стадия II — фаза прогрессирования, чаще всего начинается в юности и может быть обусловлена началом пубертатного периода, травмой или беременностью. Сосудистое образование увеличивается в размере, темнеет, деформирует окружающие структуры. Кожные изменения напоминают саркому Капоши. Во время стадии III происходит деструкция глубоких структур со спонтанным изъязвлением, болью и кровотечением. Может отмечаться литическое поражение костной ткани. Последняя, IV стадия характеризуется сердечной недостаточностью. Она возникает в связи с высоким сбросом крови из артерий в вены.

Артериовенозные мальформации развиваются преимущественно в процессе раннего эмбриогенеза в результате нарушения регрессии артериовенозных соустьев в первичных сосудистых сплетениях. Хотя большинство случаев АВМ являются спорадическими, существует несколько наследственных синдромов с мутацией в гене *RASA1* [13].

Лимфатические мальформации (ЛМ) могут быть первичными или вторичными, локализованными или диффузными (лимфедема). Локализованные

врожденные ЛМ часто называют «лимфангиомы». Их разделяют на два типа: микрокистозные и макрокистозные поражения; ЛМ могут сочетаться с другими видами сосудистых мальформаций. Приблизительно 65–75% ЛМ являются врожденными или появляются в течение первых 2 лет [14]. Развиваются несколько чаще у мальчиков.

Макрокистозные ЛМ в 55–90% случаев локализируются в области шеи и подмышечной области. Поражение представляет собой диффузное увеличение подкожных масс вследствие расширения аномальных сосудов. Большинство макрокистозных ЛМ протекает асимптомно, но могут сопровождаться болезненностью. Крупные ЛМ в области шеи способны привести к обструкции дыхательных путей, затруднению приема пищи, нарушениям развития речи, деформации костей. Возможны инфекционные осложнения. Поражения черепа могут являться причиной болей, деформации костей, периорбитальных отеков, врожденной катаракты, стробизма, экзофтальма, диплопии.

Микрокистозные ЛМ присутствуют с рождения, однако часто остаются незамеченными до момента инфицирования или кровотечения. Обычно они локализируются в области верхних конечностей, подмышечных впадинах, груди. Также их называют *lymphangioma circumscriptum*, так как они представлены множественными сгруппированными тонкостенными пузырьками или гиперкератотическими папулами, как правило, локализованными на одном участке. В очагах могут присутствовать более глубокие компоненты, вызывающие диффузный отек тканей. Наиболее характерным симптомом является лимфорея, осложненная изъязвлениями, кровотечениями и вторичной инфекцией. При длительно существующих микрокистозных ЛМ может развиться плоскоклеточная карцинома. Лимфатические мальформации способны сочетаться с КМ.

Существует несколько генов, которые могут вызвать развитие ЛМ. Доказано наличие мутаций в области гена, экспрессирующего VEGFR-3 в длинном плече 5-й хромосомы (5q).

Диагностика сосудистых мальформаций

При диагностике сосудистых опухолей или пороков развития кожи важным этапом является подробный **клинический осмотр** с применением **физикальных методов исследования**. Так, может оказаться информативной пальпация патологического образования, определение симптома сжатия и наполнения, аускультация с помощью фонендоскопа (при артериовенозных шунтах выслушивается шум сброса крови из артериального русла в венозное) [15].

Помимо анамнестических данных и данных физикального обследования в дифференциальной диагностике младенческих гемангиом и сосудистых

мальформаций применяется **метод ультразвукового исследования**. Доступный, неинвазивный и безвредный (с точки зрения отсутствия лучевой нагрузки и необходимости проведения манипуляции под наркозом), этот метод позволяет в ряде случаев определить локализацию, размеры, скорость кровотока и структурные особенности сосудистых образований кожи и мягких тканей. К более информативным методам исследования можно отнести **цветное дуплексное сканирование (ЦДС)** [15]. Ультразвуковая доплерография позволяет оценить скорость и характер кровотока сосудистых образований, в частности гемангиом [16].

Компьютерная томография в настоящее время используется редко. **Компьютерная томография с ангиографией (КТ-АГ)** может применяться для визуализации образований с высокими и средними скоростями кровотока, которые хорошо накапливают контрастный препарат. Так, КТ-АГ используется для диагностики артериовенозных, в ряде случаев – венозных мальформаций [11]. Однако данный метод менее информативен, чем МРТ, в силу низкого тканевого разрешения, сопряжен со значительной лучевой нагрузкой, обусловленной необходимостью проведения нескольких фаз (преконтрастная, артериальная, венозная, отсроченная фазы), проводится с внутривенным введением йодсодержащих рентген-контрастных веществ, являющихся аллергенами для ряда пациентов.

Магнитно-резонансная томография с в/в контрастированием из всех современных методов позволяет наиболее точно определить локализацию, истинный объем, степень вовлечения прилежащих анатомических структур, в большинстве случаев определить приводящие и отводящие сосуды, выявить шунты, а также дифференцировать сосудистые мальформации и высокоvascularизированные опухоли.

По мнению некоторых авторов, МРТ при **капиллярных мальформациях** малоинформативна [17]. Однако, по нашему мнению, современные высокопольные аппараты МРТ позволяют визуализировать распространенность КМ. Капиллярные мальформации выявляются в последовательностях T2 с подавлением сигнала от жировой ткани в виде диффузных слабо или умеренно гиперинтенсивных участков в коже, подкожно-жировой клетчатке или в виде мелкочаистой сосудистой сети. Применение МР-контрастных препаратов в последовательностях T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани улучшает визуализацию капиллярных мальформаций (рис. 2).

Диагноз капиллярной мальформации обычно устанавливается клинически, однако эритема на коже может скрывать артериовенозную мальформацию, располагающуюся в более глубоких анатомических структурах. Различные авторы [17] приходят

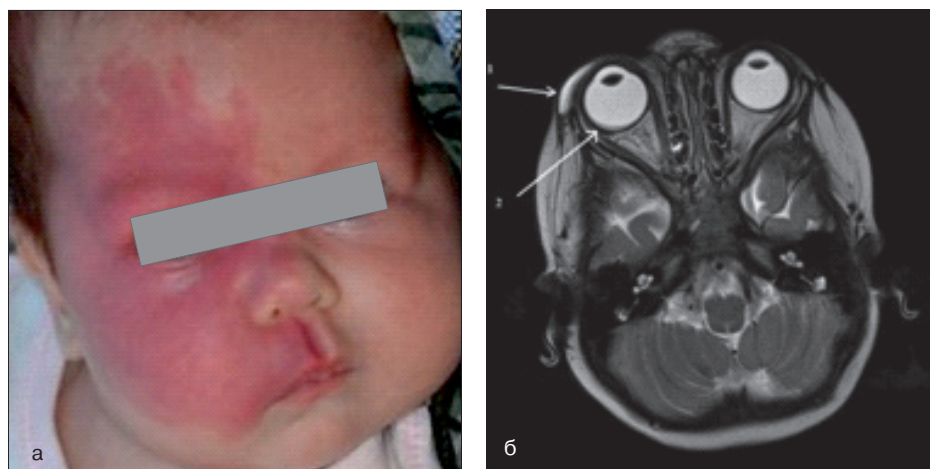


Рис. 2, а, б. Пациентка М., 1 год 5 мес, диагноз: капиллярная мальформация в проекции верхней и средней ветвей тройничного нерва справа, орбиты и правого глаза (а). МРТ головного мозга, мягких тканей лица. T2. Аксиальный срез (б). Определяется утолщенное гиперинтенсивное правое верхнее веко (1) и утолщение сетчатки (2)

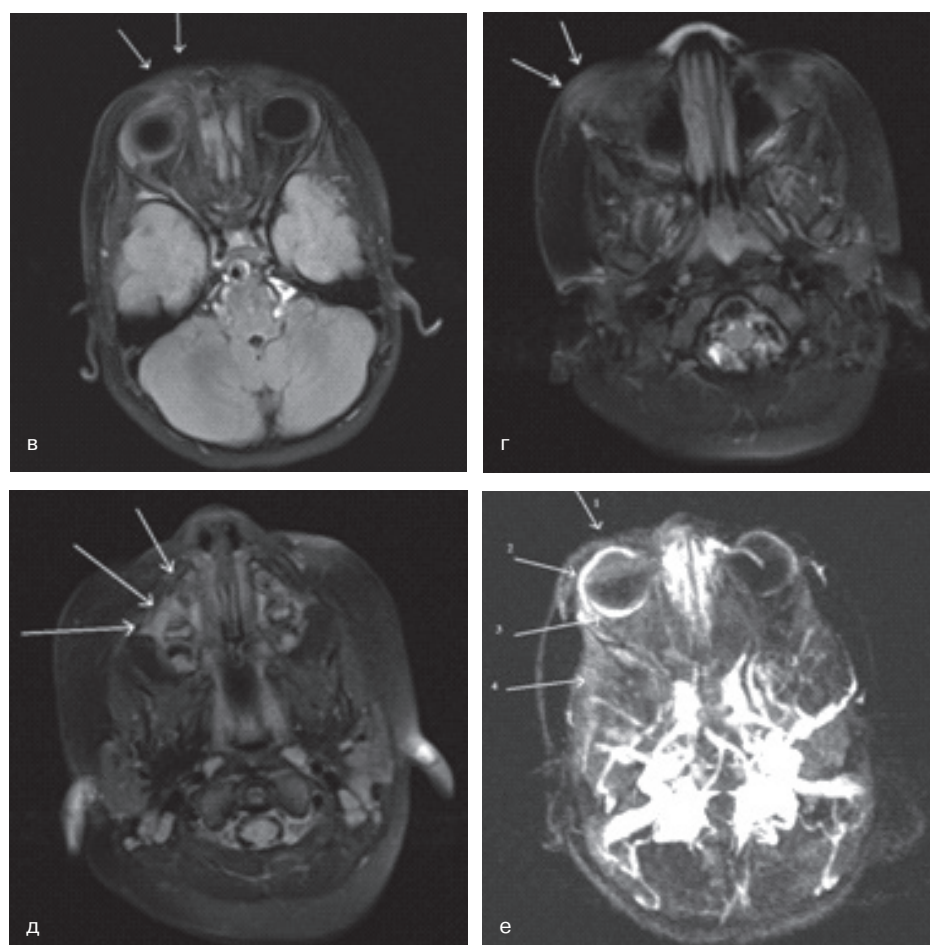


Рис. 2, в–д. T2 с подавлением сигнала от жировой ткани. Визуализируется утолщение мягких тканей лобной области, переносицы справа, на фоне которых определяются единичные извитые сосуды (в). Гиперинтенсивная зона отражает капиллярную мальформацию мягких тканей вышеуказанной локализации (указано стрелками). Аналогичные изменения определяются в мягких тканях щеки (г; указано стрелками), в увеличенном в объеме альвеолярном отростке правой верхнечелюстной кости (д; указано стрелками)

Рис. 2, е. Динамическое внутривенное контрастирование с препаратом гадолиния. МР. Определяется повышенное накопление контрастного препарата в правой половине лица (1 – верхнее веко, 2 – склеры, 3 – сетчатки, 4 – мышцы подвисочной ямки)

к единому мнению, что МРТ имеет чрезвычайную значимость для исключения подлежащей патологии или наличия сочетанного синдрома.

Синдром Штурге–Вебера должен быть заподозрен у всех пациентов с КМ кожи лица по ходу глазного нерва (*n. ophthalmicus*) — первой ветви тройничного нерва, включая «зону водораздела» — области совместной иннервации глазного нерва и верхнечелюстного нерва (*n. maxillaries*) — второй ветви тройничного нерва. Всем детям, находящимся в группе риска, показано выполнение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

Магнитно-резонансные исследования с в/в контрастированием высокоинформативны при наличии лептоменингеальных и окулярных сосудистых мальформаций даже на ранней стадии их развития. Также этот метод более чувствителен в выявлении патологии серого и белого вещества, расширенных глубоких вен, чем компьютерная томография (рис. 3).

различной толщины септами. Для макрокистозных ЛМ характерен низкий сигнал на T1-ВИ, высокий сигнал на T2-ВИ и отсутствие усиления внутри образования после контрастирования. При в/в контрастировании отмечается накопление контрастного препарата только в септах и по периферии ЛМ. Сигнал от содержимого полостей ЛМ в T1-ВИ может варьироваться от низкого до высокого в случае инфицированных ЛМ в зависимости от отсутствия или наличия белкового компонента. Проявления микрокистозных ЛМ неспецифичны и могут выявляться в виде локального утолщения мягких тканей [17]. МРТ применяется с целью проведения дифференциального диагноза между лимфатическими мальформациями и другими образованиями, содержащими жидкость, а также с целью определения глубины залегания ЛМ и степени вовлечения окружающих анатомических структур (рис. 4).

Встречаются смешанные лимфатико-венозные мальформации. В таких случаях на МРТ отмечается

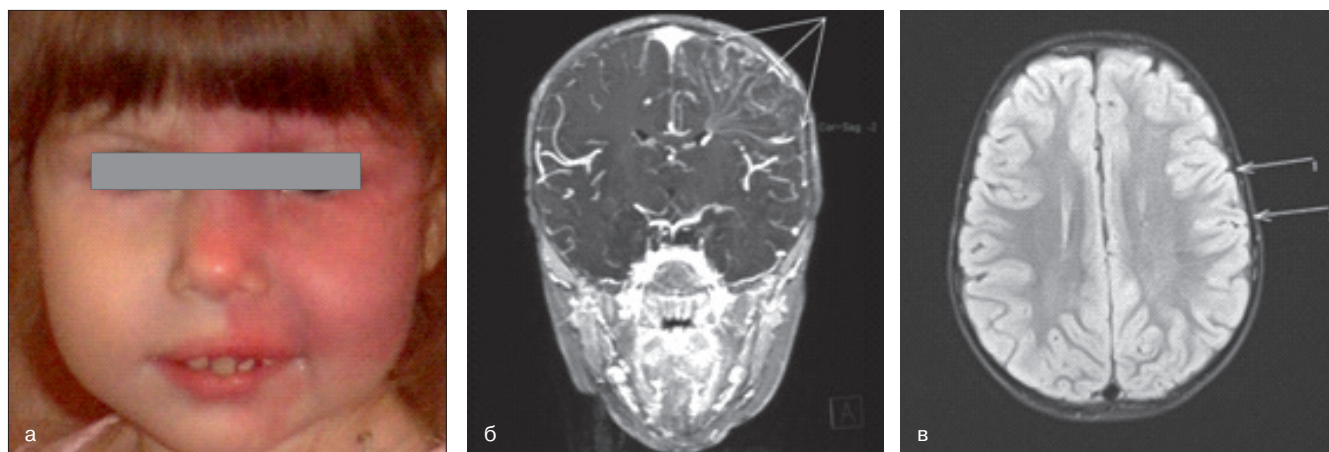


Рис. 3. Пациентка К., 4 года, диагноз: СШВ, капиллярная мальформация в проекции верхней и средней ветвей тройничного нерва слева (а). Из анамнеза: поражение кожи лица выявлено при рождении, увеличивалось в диаметре пропорционально росту ребенка. В возрасте 3 мес диагностирована врожденная глаукома, 6 мес — зафиксирован первый судорожный приступ; б) МРТ головного мозга (T1iso с внутривенным контрастированием. 3D-реконструкция, МР. Визуализируются расширенные глубокие вены мозга (указаны стрелками); в) МРТ, BLADE — умеренно выраженная атрофия коры головного мозга слева — признаки СШВ

Венозные мальформации представлены варикозно расширенными венами с признаками дисплазии, сообщающимися посредством добавочных венул. При МРТ визуализируется скопление извитых структур, разделенных септами, с высокой интенсивностью сигнала на T2-ВИ и с промежуточной интенсивностью сигнала на T1-ВИ. При введении контрастного препарата всегда отмечается диффузное усиление сигнала в зоне ВМ. Флеболиты часто присутствуют внутри венозных мальформаций, на МРТ представлены округлыми структурами с низкой интенсивностью сигнала [17].

Лимфатические мальформации (лимфангиомы) относятся к типу «low-flow» мальформаций, на МРТ представлены тонкостенными расширенными сосудами или жидкостными полостями, разделенными

неравномерное накопление контрастного препарата в сосудистых структурах: контрастное вещество накапливается в венозных сосудах и не определяется в лимфатических. Такой смешанный характер контрастирования позволяет поставить диагноз: смешанная лимфатико-венозная мальформация (рис. 5).

Артериовенозные мальформации (АВМ) диагностируются на основании клинических характеристик и радиологических исследований. Дифференциальная диагностика включает сосудистые мальформации, сосудистые опухоли и в редких случаях другие новообразования. Аускультация зоны поражения (характерный шум) или ультрасонография с доплерографией могут использоваться для определения характеристик потока. УЗИ с доплерографией и МРТ с динамическим в/в контра-

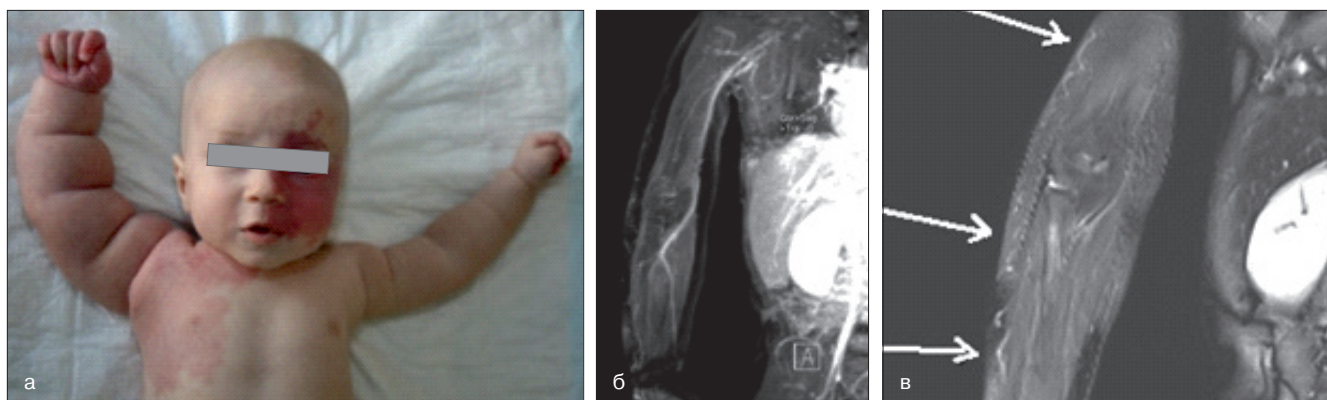


Рис. 4. Пациент Т., 3 мес, диагноз: распространенная капиллярная мальформация кожи и мягких тканей лица слева, ½ передней грудной стенки справа, правой верхней конечности. Синдром Клиппеля–Треноне (а)

Рис. 4, б, в. Тот же пациент, 2 года 6 мес; б) МРТ всего тела с динамическим внутривенным контрастированием, фрагмент, МР. Визуализируются нормальные артерии плеча и предплечья. Артериальные мальформации, шунты не определяются; в) МРТ всего тела, фрагмент, TIRM. Коронарный срез. Правая верхняя конечность увеличена в объеме по сравнению с левой. В утолщенной подкожно-жировой клетчатке определяются множественные извитые сосуды мелкого и среднего калибра (указано стрелками)

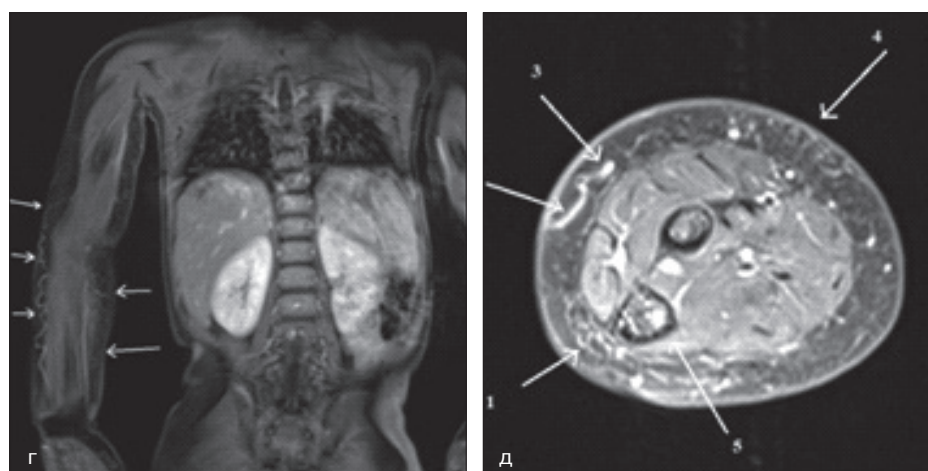


Рис. 4, г. T1 vibe с внутривенным контрастированием (препарат гадолиния). Контрастируются извитые венозные патологические сосуды и капилляры в утолщенных мягких тканях правой верхней конечности (указано стрелками)

Рис. 4, д. МРТ предплечья, T1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. В утолщенной подкожно-жировой клетчатке определяются множественные извитые сосуды мелкого (1, 4) и среднего (2, 3) калибра; в костномозговом канале костей предплечья – множественные извитые сосуды (5)

стированием позволяют дифференцировать АВМ с другими сосудистыми аномалиями, определить распространенность поражения. При АВМ на МРТ выявляется диффузное усиление сигнала и извитые структуры. АВМ характеризуются высокой скоростью кровотока в сосудах, что проявляется при МРТ без в/в контрастирования в виде признака «пустоты потока» («flow-void») на T1- и T2-ВИ, а при МРТ с динамическим в/в контрастированием – графиком кривой накопления контрастного препарата с высоким артериальным пиком, отражающим быстрое накопление и быстрое вымывание контрастного препарата через а/в шунты. МРТ позволяет выявить распространение АВМ на костные структуры в виде участков повышенного сигнала в T2-ВИ и

пониженного в T1-ВИ (рис. 6). Данный метод незаменим как для определения распространенности процесса перед оперативным вмешательством, так и в качестве контрольного метода при выполнении внутриартериальной эмболизации.

Ангиографическое исследование является уточняющим методом для подтверждения наличия артериовенозных коммуникаций, выявляя раннее контрастирование вен без капиллярной фазы наряду с функционально расширенными артериями. АГ с одномоментной эмболизацией может являться самостоятельным методом лечения или выполняется перед оперативным вмешательством, требующим предоперационной эмболизации артерий с целью снижения возможной кровопотери. Исследование



Рис. 5, а, б. Пациентка О., 12 лет, диагноз: сочетанная лимфатико-венозная мальформация левого плеча с вовлечением кожи и подкожно-жировой клетчатки (а). Из анамнеза: поражение кожи выявлено в детском возрасте, увеличение числа папул с началом периода полового созревания; б) МРТ плеча, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани

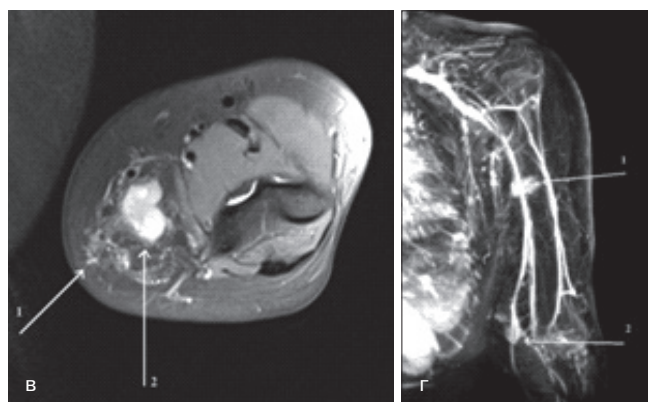


Рис. 5, в. Определяется значительное увеличение в объеме подкожно-жировой клетчатки за счет множественных расширенных сосудистых структур (стрелки 1), жидкостных округлых образований (стрелки 2), фиброзных тяжей

Рис. 5, г. Динамическое внутривенное контрастирование с препаратом гадолиния. МР. Отмечается накопление препарата в раннюю венозную фазу на единичных участках в нижней (1) и верхней (2) третях плеча. Определяются приводящие венозные ветви, питающие вышеописанный участок в нижней трети плеча и подкожную капиллярную сеть, от и.в. *basilica* и *brahialis*. Заключение: картина обширной смешанной (венозной, капиллярной, лимфатической) мальформации левого плеча с вовлечением кожи и подкожно-жировой клетчатки

информативно для определения приводящих сосудов, однако является инвазивным, его применение сопряжено с ионизирующим излучением.

В сложных диагностических случаях показано выполнение диагностической биопсии с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Для гемангиомы в фазе роста характерно наличие пролиферирующих эндотелиоцитов, положительный результат на определение маркера — GLUT-1. Сосудистые пороки развития представлены нормальным эндотелием без признаков пролиферации и всегда являются GLUT-1 отрицательными.

Заключение

Комплексное обследование с применением современных лучевых диагностических методик

пациентов с сосудистыми мальформациями кожи, особенно обширными, показало, что видимые изменения могут являться внешним проявлением более распространенного патологического процесса. Это диктует необходимость выполнять МРТ с внутривенным контрастированием головного мозга пациентам с сосудистыми мальформациями кожи лица, преимущественно с поражением I и II ветвей тройничного нерва с вовлечением кожи век. При обширных поражениях кожи конечностей или туловища необходимо проведение МРТ с в/в контрастированием всей пораженной конечности или сегмента тела с обязательной оценкой мягких тканей и костных структур. Полученные данные позволяют проводить дифференциальную диагностику различных сосудистых аномалий, установить точный диагноз и определить оптимальную тактику ведения пациентов с данной группой заболеваний, что обуславливает эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белянина Е.О., Баранник М.И. Современные представления о врожденных сосудистых аномалиях. Часть II. Ангиодисплазии. Пластическая хирургия и косметология. 2013, № 3, с. 415-431.
2. Jia W., Sun V., Tran N. et al. Long-term blood vessel removal with combined laser and topical rapamycin antiangiogenic therapy: implications for effective port wine stain treatment. *Lasers Surg. Med.* 2010, v. 42, p. 105-112.
3. Revencu N., Boon L.M., Mendola A. et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum. Mutat.* 2013, v. 34, p. 1632-1641.
4. Sturge W.A. A case of partial epilepsy apparently due a lesion of one of the vasomotor centers of the brain. *Clin. Soc. Trans.* 1879, v. 12, p. 162-167.
5. Paller A.S. The Sturge-Weber syndrome. *Pediatr. Dermatol.* 1987, v. 4, No. 4, p. 300-304.
6. Klippel L.M., Trenaunay P. Du naevus variqueux oste ohypertrophique. *Arch. Gen. Med. Paris.* 1900, v. 185, p. 641-672.
7. Timur A.A., Sadgephour M., Graf A. et al. Identification and molecular characterization of a de novo supernumerary

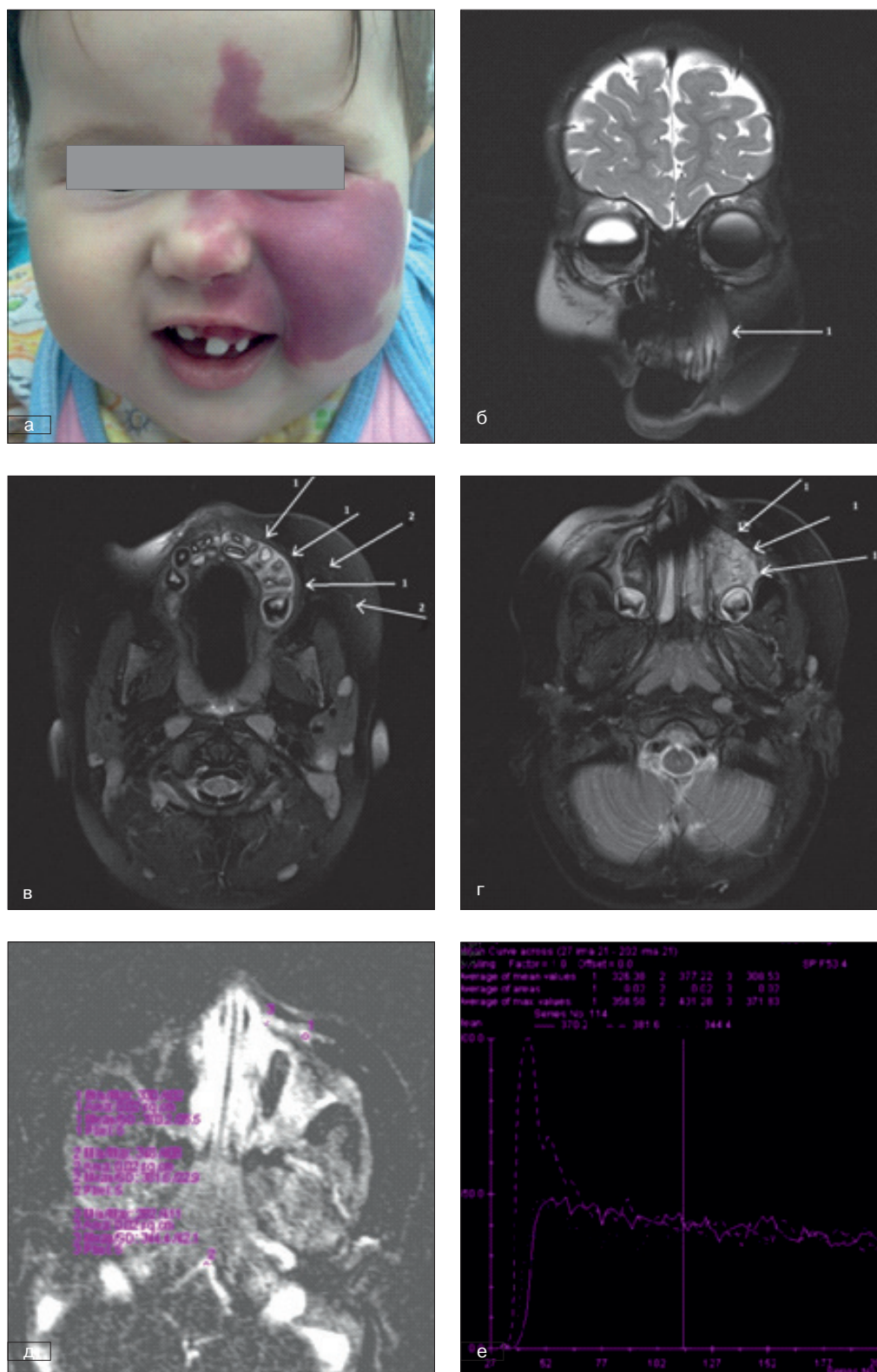


Рис. 6. Пациентка Н., 1 год 3 мес. а) смешанная АВМ и КМ левой половины лица в зоне иннервации I и II ветвей тройничного нерва; б – г) МРТ, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани; в – д) МРТ головного мозга, мягких тканей лица. T2 с подавлением сигнала от жировой ткани. Аксиальный срез. На серии снимков отмечаются деформация и повышение сигнала от альвеолярного отростка левой верхнечелюстной кости (1), смещение зубов. В утолщенной подкожно-жировой клетчатке визуализируются извитые сосуды (капилляры) мелкого диаметра (стрелки 2); д) МРТ, динамическое внутривенное контрастирование. ROI 1, 3 – АВ шунт; ROI 2 – *a. basillaris*; е) график кривых накопления контрастного препарата в *a. basillaris* (2), АВ-шунтах (1, 3)

- ring chromosome 18 in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann. Hum. Genet.* 2004, v. 68, p. 353-361.
8. Baskerville P.A., Ackroyd J.S., Lea Thomas M. et al. The Klippel-Trenaunay syndrome: clinical radiological and haemodynamic features and management. *Br. J. Surg.* 1985, v. 72, p. 232-236.
 9. Gloviczki P., Driscoll J. Klippel-Trenaunay syndrome: current management. *Phlebology.* 2007, v. 22, No. 6, p. 291-298.
 10. Евдокимов Г.В. Актуальные вопросы комплексной диагностики и лечения венозной дисплазии челюстно-лицевой области у детей. «Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике онкология в стоматологии». Сб. тр. 4-й Всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2007, с. 121-122.
 11. Сапелкин С.В. Оптимизация диагностической и лечебной тактик у больных с ангиодисплазиями. Автореферат дис. д-ра мед. наук. М., 2009, 21 с.
 12. Иванов А.В. Врожденная ангиодисплазия в форме артериовенозных коммуникаций в челюстно-лицевой области у детей. «Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике онкология в стоматологии»: Сб. тр. 4-й Всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2007, с. 128-129.
 13. Eerola I., Boon L.M., Mulliken J.B. et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 2003, v. 73, p. 1240-1249.
 14. Ferrell R.E. Research perspective in inherited lymphatic disease. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2002, v. 979, p. 39-51.
 15. Надточий А.Г., Дьякова С.В., Кулаков О.Б. и соавт. Традиционная эхография и доплерография в диагностике сосудистых новообразований челюстно-лицевой области у детей. *Стоматология.* 1994, № 3, с. 73-77.
 16. Петруничев В.В. Методы диагностики гемангиом челюстно-лицевой области у детей. *Стоматологические заболевания у детей.* Сб. науч. тр. Тверь, 2000, с. 156-160.
 17. Hasso A.N. *Diagnostic Imaging of the Head and Neck.* 2011, 700 p.
- Статья поступила 29.08.2016 г., принята к печати 05.08.2016 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF VASCULAR MALFORMATIONS IN CHILDREN

Belysheva T., Mikhailova E., Panferova T., Trofimov I., Aliev M.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: vascular malformations, MRI, magnetic resonance imaging, diagnostics, Sturge-Weber syndrome, Klippel-Trenaunay syndrome, capillary malformations, venous malformations, arteriovenous malformation, lymphatic malformation

Vascular malformations in children is a serious problem due to the functional, cosmetic, psychological disorders and social disadaptation. Article describes clinical diagnostic features of vascular malformations and their correlation with radiologic methods including US – Doppler and MRI with dynamic contrast enhancement.

УДК 616-006.3.04

ПЕРФОРАНТНЫЕ ЛОСКУТЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ ГОЛЕНИ И СТОПЫ

Р.Б. Азимова, В.А. Соболевский

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: саркома мягких тканей, голень, стопа, перфорантные лоскуты

Замещение обширных дефектов нижней трети голени и стопы после удаления злокачественных опухолей по-прежнему представляет сложную проблему для реконструктивных хирургов. После долгой эволюции реконструктивных методик, начинавшихся с лоскутов со случайным кровоснабжением, кросс-пластики, использования филатовского стебля, появившихся позже кожно-мышечных и кожно-фасциальных методов, произошла переоценка работ Manchot и Salmon (1983) благодаря Teilor и Palmer (1987), которые открыли эру перфорантных лоскутов. Это направление было популяризировано Koshima и Soeda в 1989 г., а также Kroll и Rosenfeld в 1988 г., которые отдельно описали применение таких лоскутов. Перфорантные лоскуты — основанные на принципе строения ангиосом, свободные и на ножке, стали очень популярны благодаря таким преимуществам, как возможность выделения лоскута нужного размера в продолжение реципиентной зоны и соответственно эстетически малозначимой, относительной простоте данной техники в сравнении с пересадкой микрохирургических лоскутов. Появился термин «замена подобного подобным» — «like-by-like». Использование в качестве ножки перфорантного сосуда стало возможно благодаря лучшему пониманию принципов кровоснабжения кожи, сосудистой анатомии нижних конечностей — концепции ангиосом и перфоросом и нововведений в дизайне лоскутов. В данной статье описывается история развития перфорантных лоскутов, техника выделения основных перфорантных лоскутов, используемых для замещения дефектов дистальной трети голени и стопы, собственный опыт.

Введение. Историческая справка

Замещение дефектов дистальных отделов голени и стопы, дном которых являются сухожилия, кости или искусственные материалы (цемент), продолжает оставаться сложной проблемой, требующей новых решений. При отсутствии определенных знаний особенностей кровоснабжения, изначально использовались лоскуты со случайным кровоснабжением, ограниченные соотношением длины лоскута к его ширине, что обеспечивало их жизнеспособность. Такие лоскуты не всегда были применимы на стопе и голени из-за небольших размеров и ограниченной дуги ротации. Almeida и соавт. [1] представили данные о том, что при использовании лоскутов со случайным кровоснабжением некроз наступает в 25% случаев. В 1972 г. McGregor и Jackson [2] использовали и описали лоскут с осевым кровоснабжением. Такие лоскуты имеют более надежные результаты приживления, но заставляют

пожертвовать магистральным сосудом. Ger [3, 5] в 1966 г. и Orticochea [4] в 1972 г. описали кожно-мышечные лоскуты с осевым кровотоком. Результаты их использования были надежными, но эти перемещенные лоскуты не достигали в нижнюю треть голени и на стопу. В 1981 г. Ponten [8] описал методику включения глубокой фасции в кожный лоскут, что позволяет игнорировать соотношение длины к ширине. Однако в работе Shatrie и Quaba также имеется 25% некроза таких лоскутов при использовании на голени. Переоценка понимания кровоснабжения лоскутов произошла после появления работ Manchot [9], Salmon и Taylor [10] и Palmer и соавт. [11], которые описали постоянные территории, кровоснабжаемые определенным перфорантом — ангиосомой («angiosoma»). Ангиосомы состоят из участка поверхностных тканей, кровоснабжаемых артерией и веной, отходящих от основного сосудистого пучка, прободают все слои и после глубокой фасции разветвляются во всех направлениях, их ветви соединяются между собой и образуют единую сеть в пределах кожных покровов. В результате этих исследований, а также после публикаций трудов Koshima и Soeda [12], Kroll и Rosenfeld [13] в 1989 г.

Адрес для корреспонденции

Р.Б. Азимова

E-mail: ranoazimova78@gmail.com

перфорантные лоскуты начали широко использоваться в реконструктивной хирургии. Изначально перфорантные лоскуты стали применяться в свободном варианте — ALT (лоскут боковой поверхности бедра), DIEP лоскут — глубокой нижней надчревной артерии, TDAP (перфорантный лоскут торакодорсальной артерии) и т. д. Новый взгляд на сосудистую анатомию и увеличение клинического опыта подтвердили, что регионарные перфорантные лоскуты являются простым и надежным способом для замещения дефектов голени и стопы. Работы Saint-Суг и соавт., которые определили сосудистые территории *perforasom* — перфорасомы нижней конечности, позволили лучше понять их значение в формировании лоскутов-пропеллеров на голени. Каждой ангиосомой кровоснабжается определенная территория — перфорасома, между перфорасомами есть прямые и косвенные сосудистые связи. При выделении лоскута на одной ангиосоме происходит гиперперфузия через перфорант данного участка тканей, что позволяет превышать территорию одного ангиосомы и объясняет выживаемость перфорантных лоскутов большой площади (Rubino и соавт.). Местные перфорантные лоскуты приобрели большую популярность в силу таких преимуществ, как: 1) сохранение основной магистральной артерии и подлежащих мышц; 2) осевое кровоснабжение лоскута, но минимальное поверхностное вмешательство; 3) замещение дефекта по принципу подобное подобным; 4) донорская зона в пределах зоны дефекта; 5) возможность полного или частичного закрытия донорской раны местными тканями; 6) методика технически проста — это микрохирургическая операция без микрососудистых анастомозов; 7) позволяет уменьшить операционное время. Концепция лоскута-пропеллера была выдвинута впервые Нуакусоки и соавт. [17], которые в 1991 г. описали кожно-жировой лоскут, ротируемый как пропеллер, кровоснабжаемый случайной подкожной сосудистой ножкой и ротированный на 90 градусов. Термин «перфорантный лоскут-пропеллер» был впервые использован для перфорантного лоскута, основанного на скелетированном перфоранте приводящей мышцы и перемещенном на 180 градусов для лечения пролежня в области большого вертела Hallock [18] в 2006 г. Окончательное определение термина «лоскут-пропеллер» было утверждено на Advisory Panel во время First Tokyo Meeting on Perforator and Propeller Flaps в 2009 г. [19]. В соответствии с вышеизложенным перфорантный лоскут-пропеллер — это островковый лоскут, в котором сосуд располагается эксцентрично, вся его территория кровоснабжается данным перфорантом, вокруг которого лоскут может вращаться от 90 до 180 градусов (рис. 1).

Более подробное описание лоскутов-пропеллеров голени представлено Тео [15] в 2006 г. С увеличением использования лоскутов-пропеллеров голени

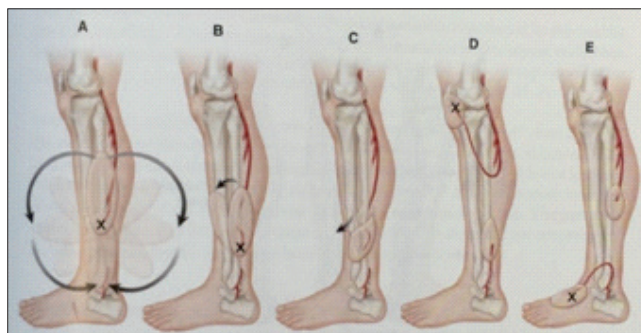


Рис. 1. Варианты ротации перфорантного лоскута

за последние 10 лет пришло и осознание, что наряду с преимуществами эти лоскуты имеют недостатки. По данным различных авторов, эти лоскуты имеют общий процент осложнений — 25,8%. Наиболее частыми осложнениями при использовании данной методики являются частичная потеря лоскута — 11,3% и венозный застой — 8,1% [6, 7, 16, 19, 22, 23, 24]. Для сравнения — полная потеря лоскутов при использовании свободных микрохирургических трансплантаций в области нижней конечности составляет от 9% (Department of Plastic Surgery Helsinki University Central Hospital University of Helsinki Finland MICROVASCULAR RECONSTRUCTION IN EXTREMITY SOFT TISSUE SARCOMA SURGERY Ian Barner-Rasmussen November 2010) до 10% (Plastic and Reconstructive Surgery, July 2015. Microsurgical Lower Extremity Reconstruction in the Subacute Period: A Safe Alternative Starnes-Roubaud, Margaret J. MD; Peric, Mirna BS; Chowdry, Farshad MD; Nguyen, Joanna T. MD; Schooler, Wesley MD, FACS; Sherman, Randolph MD, FACS; Carey, Joseph N. MD).

Для предоперационной разметки можно использовать портативный доплер, цветной доплер, дуплексное сканирование, магнитно-резонансную томографию с контрастом, компьютерную томографию высокого разрешения. Среди такого разнообразия тем не менее ручной доплер является достаточным для идентификации перфоранта, а цветное доплеровское исследование определяет диаметр перфорантов. Однако все эти методы не дают информации о жизнеспособности лоскута. Самым важным интраоперационно является определение площади жизнеспособности лоскута. Точным методом для этого является флуоресцентная инфракрасная ангиография с использованием индоцианина зеленого.

Анатомия перфорантных лоскутов голени

Все основные сосуды голени — задняя большеберцовая, передняя большеберцовая и малоберцовая артерии, а также нисходящая коленная артерия и подколенная артерия — могут давать перфоранты, на которых можно выделить лоскуты (рис. 2).

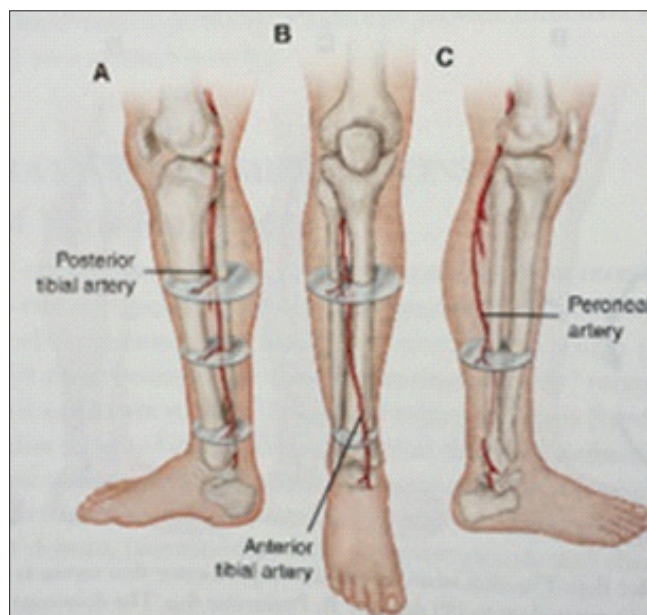


Рис. 2. Осевые сосуды голени, отдающие перфорантные сосуды

Как сообщили Geddes и соавт. [14], кожа коленной области и голени составляет 34% от общей площади покрова нижней конечности, кровоснабжается 30 ± 13 перфорантами диаметром $0,7 \pm 0,2$ мм. Они описали 6 сосудистых территорий (рис. 3).



Рис. 3. Распределение сосудистых территорий голени и стопы: 1 — подколенная артерия; 2 — малоберцовая артерия; 3 — Латеральная подошвенная артерия; 4 — передняя большеберцовая артерия; 5 — медиальная подошвенная артерия; 6 — задняя большеберцовая артерия

Хирургическая анатомия перфорантов стопы

Нисходящая артерия колена через поверхностные ветви кровоснабжает территорию по медиальной поверхности колена.

Подколенная артерия дает перфоранты, кровоснабжающие более обширную территорию — подколенную область и верхнюю часть задней поверхности голени. Отдает всего 1 перфорант к

латеральной головке икроножной мышцы, в то время как в области нижнемедиальной части медиальной головки отдает 2–3 перфоранта, но их количество может быть больше, если поверхностная суральная артерия отсутствует. Из двух поверхностных суральных артерий, одной медиальной и одной латеральной медиальная более развита, ее диаметр составляет 1 мм и более, артерия идет вместе с малой подкожной веной, суральным нервом.

Задняя большеберцовая артерия является самой крупной ветвью подколенной артерии и кровоснабжает 10% покровов всей нижней конечности. По данным Geddes и соавт. [14], она отдает 10 ± 4 кожных перфоранта. По данным других авторов, от 3 до 5 [16, 21]. Диаметр перфорантов около 1 мм. Основной отходит в средней трети голени в перегородке между длинным сгибателем пальцев и камбаловидной мышцей, где они могут достигать до 1,5 мм в диаметре. Ряд авторов описывают наиболее постоянные перфоранты в зоне от 5 до 14 см выше медиальной лодыжки. Schaverien и Saint-Cyr описали три основные зоны выхода перфорантов — от 4 до 9, от 13 до 18 и от 21 до 26 см от интермаллелярной линии. Перфоранты с наибольшим диаметром встречаются в нижней 2/3 голени, выходят через межмышечную перегородку. Постоянный кожно-фасциальный перфорант вы-

ходит на 5 см выше медиальной лодыжки. Каждая перфорантная артерия имеет две комитантные вены. В верхней трети голени венозный отток из перфорантных комитантных вен осуществляется в заднюю большеберцовую комитантную вену и большую подкожную вену, в то время как в нижней трети голени отток осуществляется в комитантные вены задней большеберцовой артерии (рис. 4).

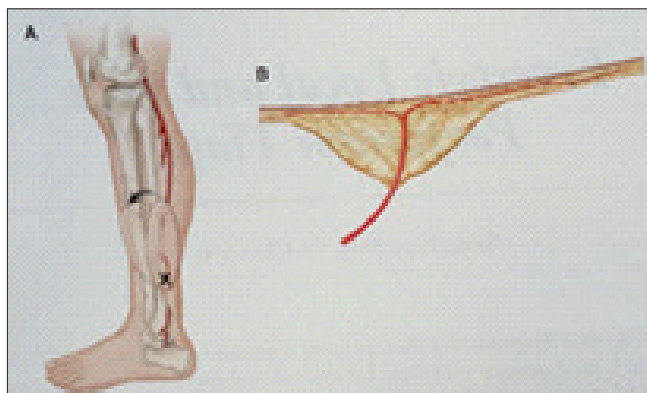


Рис. 4. Схематическое изображение перфорантного лоскута-пропеллера, кровоснабжаемого перфорантом из задней большеберцовой артерии, и вид перфоранта, дающего ветви к коже

Передняя большеберцовая артерия кровоснабжает кожную территорию $187 \pm 66 \text{ см}^2$ посредством 6 ± 3 кожно-мышечных и кожно-фасциальных перфорантов, диаметр которых $0,6 \pm 0,2 \text{ мм}$. Проксимальные перфоранты являются крупнейшими и выходят на 21–26 см проксимальнее интермаллеолярной линии между большеберцовой костью и передней большеберцовой мышцей, а также между длинным разгибателем пальцев и длинной малоберцовой мышцей и между передней большеберцовой мышцей и длинным разгибателем пальцев. Перфоранты меньшего диаметра расположены на 4–9 см проксимальнее интермаллеолярной линии.

Малоберцовая артерия кровоснабжает 5% кожных покровов голени, включая кожу латеральной лодыжки и в области ахиллова сухожилия через 5 ± 2 кожно-мышечных и кожно-фасциальных перфоранта диаметром $0,8–0,2 \text{ мм}$. Перфоранты преобладают в средней трети голени, в зоне, расположенной на 13–18 см проксимальнее латеральной лодыжки. Кожно-мышечные перфоранты выводят через камбаловидную и длинную малоберцовую мышцу, кожно-фасциальные выходят через перегородку между длинным сгибателем большого пальца и малоберцовую мышцу. Постоянный крупный перфорант проходит кпереди через межкостную мембрану на 5 см выше латеральной лодыжки.

В соответствии с данными Schaverien и Saint-Sug распределение перфорантов в направлении от дистального к проксимальному происходит таким образом: 1) на расстоянии от 4 до 9 см от самой дистальной части голени выходят перфоранты передней и задней большеберцовых артерий; 2) на расстоянии от 13 до 18 см выходят перфоранты от малоберцовой и задней большеберцовой артерии; 3) на расстоянии от 21 до 26 см выходят перфоранты от передней и задней большеберцовой артерии.

Материалы и методы

За период с 2013 по 2016 г. в отделении пластической и реконструктивной онкохирургии РОНЦ

им. акад. Н.Н. Блохина мы использовали перфорантные лоскуты-пропеллеры для замещения дефектов голени и стопы в 14 случаях. В основном мы использовали перфорантные лоскуты-пропеллеры, кровоснабжаемые перфорантами из задней большеберцовой и малоберцовой артерий для замещения дефектов стопы и голени. После удаления опухоли по ранее произведенной разметке разрез кожи продолжается в направлении перфоранта. Разрез должен быть произведен таким образом, чтобы в случае отсутствия перфоранта или его неудовлетворительного диаметра можно было произвести другой вид замещения дефекта. Разрез проводится до глубокой фасции и сопровождается субфасциальной диссекцией. При выделении все перфоранты сохраняются. В процессе диссекции перфоранты необходимо обрабатывать лидокаином для предотвращения спазма. После окончания диссекции лоскута при наличии нескольких перфорантов можно использовать пережатие последовательно каждого из них с помощью микрососудистой клипсы для оценки качества и площади кровоснабжения лоскута каждым из выделенных перфорантов. После окончательного выбора основного перфоранта остальные клипируются или перевязываются и пересекаются. Необходимо добавлять не менее 2–3 см тканей к лоскуту дистальнее перфоранта, что, по данным ряда авторов, улучшает венозный отток, а также позволяет замещать часть донорского дефекта после перемещения лоскута-пропеллера. Необходимо рассекать фасциальные тяжи в зоне выхода перфоранта с помощью продольных разрезов микрохирургическими ножницами или даже выделять перфорант в направлении ножки на глубину до 2 см при необходимости для лучшей ротации лоскута. После завершения выделения лоскута ряд авторов рекомендуют отпустить жгут, если он был наложен, и оставить лоскут в исходном положении на 10–15 мин для нормализации реперфузии. Затем лоскут ротируют в зону дефекта. Лоскут может быть ротирован по часовой и против часовой стрелки. При ушивании дефекта и донорской области нельзя допускать сильное натяжение тканей лоскута, так как это может привести к нарушению кровоснабжения в лоскуте. Если ушивание собственными тканями в донорской зоне невозможно, можно использовать пластику расщепленной кожей.

Пациент, 52 года, поступил с диагнозом «меланома правой стопы T4bN0M0 IIС стадия» (рис. 5). При обследовании других проявлений заболевания не выявлено. Произведена операция: иссечение опухоли с замещением дефекта перфорантным лоскутом-пропеллером задней большеберцовой артерии.

Результаты

При использовании перфорантных лоскутов-пропеллеров (из 14 случаев) осложнения наблю-



Рис. 5. а) меланома кожи стопы; узловая форма; б) вид стопы до операции; размечены перфоранты и дизайн лоскута-пропеллера; в) интраоперационное фото — визуализация и диссекция перфоранта; г) завершена диссекция лоскута; д) лоскут ротирован на 90 градусов в зону дефекта; е) для закрытия донорской зоны использована свободная кожная пластика; ж) вид стопы через 4 года

дались в 4 случаях. При этом краевой некроз лоскута был отмечен в 2 из 14 случаев (табл. 1). В одном из них рана зажила вторичным натяжением, во втором случае после удаления нежизнеспособных тканей и появления активных грануляций была проведена операция: пластика расщепленной кожей.

Тотальные некрозы перфорантных лоскутов-пропеллеров наблюдались также в 2 случаях из 14 (табл. 2). В одном случае рана зажила вторичным натяжением, во втором была выполнена атипичная резекция стопы.

Пациентка А., 66 лет, обратилась с диагнозом: «меланома кожи правой пяточной области» (рис. 6).

Венозный застой является наиболее частым осложнением, приводящим к некрозу дистальной части или всего лоскута. Это происходит из-за неадекватного венозного оттока из лоскута, неправильного выбора перфоранта или недостаточного выделения перфоранта от фасциальных тяжей и сдавления при ротации. При появлении признаков венозного стаза во время операции можно удалить швы и ротировать лоскут в исходное положение для нормализации реперфузии. В послеоперационном периоде при появлении признаков застоя проводятся антикоагулянтная терапия фраксипарином и герудотерапия.

Таблица 1. Краевые некрозы перфорантных лоскутов-пропеллеров

Виды перемещенных лоскутов (состав)	Возраст	Локализация дефекта	Сопутствующая патология	Предоперационное лечение	Повторная операция
Перфорантный лоскут-пропеллер (кожно-фасциальный)	66	Стопа	Нет	Не было	Пластика расщепленной кожей
Перфорантный лоскут-пропеллер (кожно-фасциальный)	63	н/3 голени	ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга. Цереброваскулярная болезнь. Варикозное расширение вен нижних конечностей	Лучевая терапия 30 Гр	Вторичное заживление раны

Таблица 2. Тотальные некрозы перфорантных лоскутов-пропеллеров

Виды перемещенных лоскутов (состав)	Возраст	Локализация дефекта	Сопутствующая патология	Предоперационное лечение	Повторная операция
Перфорантные лоскуты-пропеллеры (кожно-фасциальные)	50	Стопа	Сахарный диабет 2-го типа	2 курса ПХТ	Вторичное заживление раны
Перфорантные лоскуты-пропеллеры (кожно-фасциальные)	59	Стопа	Артериальная гипертензия 2-й ст., средний риск, хронический гастрит	Иссечение опухоли по месту жительства	Атипичная резекция стопы



Рис. 6. а) вид стопы до операции. Меланома кожи пяточной области; б) интраоперационные фото. Дефект после удаления меланомы, дистальнее выделен кожно-жировой лоскут, кровоснабжаемый перфорантом из задней большеберцовой артерии; в) лоскут перемещен на 180° на перфоранте в зону дефекта; г) вид стопы на 5-е сутки после операции. Четко видна граница дистального фрагмента венозного застоя лоскута. Несмотря на консервативные мероприятия, препараты, улучшающие микроциркуляцию, и герудотерапию, произошел некроз 1/2 дистальной части лоскута; д) вид стопы через 1 мес после операции — видны активные грануляции в зоне некроза лоскута. Для ускорения заживления раны была выполнена пластика свободной кожей

Следует отметить, что в период сбора клинического материала этот относительно новый метод был применен впервые. В процессе накопления опыта более четко обозначились показания и противопоказания для достижения хороших результатов с помощью данной методики.

Заключение

Перфорантные лоскуты-пропеллеры, используемые для замещения дефектов в дистальных отделах нижней конечности, представляют собой ценный инструмент в арсенале реконструктивных хирургов благодаря ряду преимуществ. К ним относятся относительная простота, быстрота и экономичность данной методики. Данная методика предпочтительна у пожилых пациентов, пациентов с сопутствующей патологией, ослабленным общим состоянием. Данный вид реконструкции позволяет достигнуть аналогичной текстуры, толщины, эластичности и цвета утраченных покровов после реконструкции. В случае осложнений после использования лоску-

та-пропеллера можно использовать альтернативные методы, в том числе и микрохирургическую трансплантацию тканей. Использование лоскутов-пропеллеров снижает количество осложнений в донорской зоне, так как сохраняются осевые артерии и мышцы, а послеоперационные рубцы ограничиваются областью дефекта. Однако лоскуты-пропеллеры подходят для замещения небольших и средних дефектов — 15–60 см². Противопоказаниями к использованию лоскутов-пропеллеров являются сосудистые заболевания нижних конечностей, варикозная болезнь, инсулинозависимый сахарный диабет I типа. Использование лоскутов-пропеллеров на основе перфоранта является надежным методом для замещения дефектов стопы и голени небольших и средних размеров и может служить альтернативой более сложных методов реконструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Almeida M.F., da Costa P.R., Okawa R.Y. Reverse-flow island sural flap. Plast. Reconstr. Surg. 2002, v. 109, p. 583-591.

2. McGregor I.A., Jackson I.T. The groin flap. *Br. J. Plast. Surg.* 1972, v. 25, p. 3-16.
3. Ger R. The operative treatment of the advanced stasis ulcer. A preliminary communication. *Am. J. Surg.* 1966, v. 111, p. 659-663.
4. Orticochea M. The musculo-cutaneous flap method: an immediate and heroic substitute for the method of delay. *Br. J. Plast. Surg.* 1972, v. 25, p. 106-110.
5. Ger R. The technique of muscle transposition in the operative treatment of traumatic and ulcerative lesions of the leg. *J. Trauma.* 1971, v. 11, p. 502-510.
6. Quaba O., Quaba A.A. Pedicled perforator flaps for the lower limb. *Semin. Plast. Surg.* 2006, v. 20, p. 103-111.
7. Jakubietz R.G., Jakubietz M.G., Gruenert J.G. et al. The 180-degree perforator-based propeller flap for soft tissue coverage of the distal, lower extremity: a new method to achieve reliable coverage of the distal lower extremity with a local, fasciocutaneous perforator flap. *Ann. Plast. Surg.* 2007, v. 59, p. 667-671.
8. Ponten B. The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. *Br. J. Plast. Surg.* 1981, v. 34, p. 215-220.
9. Manhot C. The cutaneous arteries of the human body. New York: Springer-Verlag. 1983.
10. Salmon M., Taylor G.I., Tempest M. Arteries of the skin. London: Churchill Livingstone. 1988.
11. Taylor G.I., Palmer J.H. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br. J. Plast. Surg.* 1987, v. 40, p. 113-141.
12. Koshima I., Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br. J. Plast. Surg.* 1989, v. 42, p. 645-648.
13. Kroll S.S., Rosenfield L. Perforator-based flaps for low posterior midline defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 1988, v. 81, p. 561-566.
14. Geddes C.R., Tang M., Yang D. et al. Anatomy of the integument of the lower extremity. In: Blondeel P.N., Morris S.F., Hallock G.G. et al., editors. *Perforator flaps: anatomy, technique & clinical applications*. St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc. 2006, p. 541-578.
15. Teo T.C. Perforator local flaps in lower limb reconstruction. *Cir. Plast. Iberlatinamer.* 2006, v. 32, p. 15-16.
16. El-Sabbagh A.H. Skin perforator flaps: an algorithm for leg reconstruction. *J. Reconstr. Microsurg.* 2011, v. 27, p. 511-523.
17. Hyakusoku H., Yamamoto T., Fumiiri M. The propeller flap method. *Br. J. Plast. Surg.* 1991, v. 44, p. 53-54.
18. Hallock G.G. The propeller flap version of the adductor muscle perforator flap for coverage of ischial or trochanteric pressure sores. *Ann. Plast. Surg.* 2006, v. 56, p. 540-542.
19. Pignatti M., Ogawa R., Hallock G.G. et al. The «Tokyo» consensus on propeller flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011, v. 127, p. 716-722.
20. Teo T.C. Perforator local flaps in lower limb reconstruction. *Cir. Plast. Iberlatinamer.* 2006, v. 32, p. 15-16.
21. Koshima I., Moriguchi T., Ohta S. et al. The vasculature and clinical application of the posterior tibial perforator-based flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992, v. 90, p. 643-649.
22. Masia J., Moscatiello F., Pons G. et al. Our experience in lower limb reconstruction with perforator flaps. *Ann. Plast. Surg.* 2007, v. 58, p. 507-512.
23. Tos P., Innocenti M., Artiaco S. et al. Perforator-based propeller flaps treating loss of substance in the lower limb. *J. Orthop. Traumatol.* 2011, v. 12, p. 93-99.
24. Pignatti M., Pasqualini M., Governa M. et al. Propeller flaps for leg reconstruction. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2008, v. 61, p. 777-783.

Статья поступила 07.09.2016 г., принята к печати 12.09.2016 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояном

PROPELLER PERFORATOR FLAPS IN DISTAL LOWER LEG: EVOLUTION AND CLINICAL APPLICATIONS

Azimova R.B., Sobolevsky V.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: soft tissue sarcoma, leg, perforator flaps

Simple or complex defects in the lower leg, and especially in its distal third, continue to be a challenging task for reconstructive surgeons. A variety of flaps were used in the attempt to achieve excellence in form and function. After a long evolution of the reconstructive methods, including random pattern flaps, axial pattern flaps, musculocutaneous flaps and fasciocutaneous flaps, the reappraisal of the works of Manhot and Salmon by Taylor and Palmer opened the era of perforator flaps. This era began in 1989, when Koshima and Soeda, and separately Kroll and Rosenfield described the first applications of such flaps. Perforator flaps, whether free or pedicled, gained a high popularity due to their main advantages: decreasing donor-site morbidity and improving functional and aesthetic outcome. The use as local perforator flaps in lower leg was possible due to a better understanding of the cutaneous circulation, leg vascular anatomy, angiosome and perforasome concepts, as well as innovations in flaps design. Somebody introduced a new expression «like-by-like». This review will describe the evolution, anatomy, flap design, and technique of the main distally pedicled propeller perforator flaps used in the reconstruction of defects in the distal third of the lower leg and foot and our experience.

УДК 611.428/08

ПЕРЕСАДКА ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ОТЕКА РУКИ. АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАХОВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ЛОСКУТА. МЕТОДИКА ДВОЙНОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ ЛИМФОУЗЛОВ

В.Ю. Ивашков

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: лимфатический отек, лимфостаз, пересадка лимфатических узлов, паховый лимфатический лоскут

Лимфедема является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое обусловлено лимфатической недостаточностью. Патологической основой лимфатического отека является отек тканей, кожи, гипертрофия подкожно-жировой клетчатки. Накопление высокобелковой интерстициальной жидкости стимулирует клеточную пролиферацию и вызывает воспаление. Хроническое воспаление в свою очередь приводит к фиброзу сохранных лимфатических коллекторов и окружающих тканей, данные изменения являются необратимыми. Комплекс повреждающих факторов, а именно: хирургическое удаление лимфатических узлов и послеоперационная лучевая терапия приводят к нарушению лимфодинамики в руке.

Одним из современных методов лечения лимфостаза является пересадка васкуляризированных лимфатических узлов. Наиболее часто используется клетчатка паховой области для перемещения в подмышечную впадину на стороне лимфостаза.

Для анатомического исследования нами было выполнено 20 операций выделения пахового лимфатического лоскута на трупах. Цель исследования: определить взаимоотношение лимфатических элементов в паховом лоскуте, оценить возможность забора латеральной поверхностной группы паховых лимфатических узлов без ущерба для лимфодинамики нижних конечностей, для чего была использована методика двойного контрастирования лимфатических коллекторов паховой области.

Наше анатомическое исследование позволяет сделать вывод о неоднородности поверхностной группы паховых лимфатических узлов, для безопасного использования лимфоузлов для пересадки в лимфатический лоскут необходимо включать только латеральные поверхностные паховые лимфоузлы.

Лимфедема является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое обусловлено лимфатической недостаточностью с низким выбросом, а также в сочетании с другими факторами (комбинированная форма). Это определение было принято в 1985 г. на заседании международного общества лимфологов [1]. Olszewski (1977) определяет лимфедему как состояние, характеризующееся увеличением массы тканей (кожи, подкожной

клетчатки, соединительной ткани) вследствие накопления богатой белками жидкости в межклеточном пространстве и лимфатических путях, увеличением числа кератиноцитов, фибробластов, мигрирующих иммунокомпетентных клеток и межклеточного вещества. Pillar (1990) представляет лимфедему как высокобелковый отек, обусловленный снижением как транспортной емкости лимфатических сосудов, так и протеолиза в тканях.

Лимфатический отек — хроническое, медленно прогрессирующее состояние, вызванное хирургической травмой, лучевой терапией, инфекцией. Патологической основой лимфатического отека является отек тканей, кожи, гипертрофия подкож-

Адрес для корреспонденции

Владимир Юрьевич Ивашков
E-mail: vladimir_ivashkov@mail.ru

но-жировой клетчатки. Накопление высокобелковой интерстициальной жидкости стимулирует клеточную пролиферацию и вызывает воспаление [2]. Хроническое воспаление в свою очередь приводит к фиброзу сохраненных лимфатических коллекторов и окружающих тканей, данные изменения являются необратимыми [3].

По данным ВОЗ, в мире лимфатический отек встречается у 10% населения земного шара (Casley-Smith J.R., Foldi M., Ryan T.J., 1985; Michelini S. et al., 2001). Среди них 65 млн человек с первичной и более 25 млн человек с вторичной формой лимфатического отека.

Таким образом, проблема диагностики и лечения лимфедемы продолжает разрабатываться как у нас в стране, так и за рубежом. Однако, несмотря на внедрение в клиническую практику современных методов диагностики и различных вариантов хирургического лечения лимфостаза, результаты лечения не являются оптимальными, остается много нерешенных проблем. Это свидетельствует о необходимости дальнейшей работы в этом направлении по совершенствованию диагностики, разработке новых, патогенетически обоснованных операций при лимфедеме, созданию комплексных программ лечения и реабилитации больных с лимфатической патологией.

Рак молочной железы и вторичный лимфостаз

Известно, что в Российской Федерации в связи с отсутствием зарегистрированного препарата для определения сигнального лимфатического узла любой вариант хирургического лечения рака молочной железы сочетается с полным удалением подмышечных лимфатических узлов. Данная процедура неизбежно сказывается на лимфатической системе руки на стороне операции. В зависимости от стадии рака молочной железы и наличия метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов пациентам назначается послеоперационная лучевая терапия. Одним из побочных явлений проведенной лучевой терапии является постлучевой фиброз тканей. Хотя современные методики проведения лучевой терапии подразумевают концентрацию максимальной дозы облучения в области удаленной опухоли и пораженных лимфатических узлов, часть облучения достается и здоровым тканям.

Комплекс повреждающих факторов, а именно: хирургическое удаление лимфатических узлов и послеоперационная лучевая терапия приводят к нарушению лимфодинамики в руке. По современным статистическим данным, лимфедема возникает у 40–85% пациентов, прошедших комплексное лечение рака молочной железы. Почему лимфостаз не возникает у всех пациентов? Дело в том, что лимфатическая система человека, как и многие другие системы, имеет определенный резерв прочности. Это означает, что даже в случае утраты большинства

лимфатических сосудов в подмышечной области лимфатическая жидкость продолжает оттекать по дополнительным лимфатическим коллекторам. Как правило, эту функцию на себя берет подлопаточный путь оттока лимфы. Но в условиях развивающегося постлучевого фиброза данный компенсаторный путь может быть также блокирован.

Основной проблемой в лечении лимфостаза является тот факт, что большинство пациентов имеют скудные сведения о данном осложнении комплексного лечения рака молочной железы, в связи с чем даже явная разница конечностей в обхвате не смущает пациентов.

Современная онкология стала гораздо более совершенной, чем десятилетие назад. Но процент пациентов, страдающих от лимфостаза в Российской Федерации, не снижается. Качество жизни пациентов, перенесших онкологические заболевания, является не менее важным пунктом, чем продолжительность жизни.

Варианты лечения

Одним из современных методов лечения лимфостаза является пересадка васкуляризированных лимфатических узлов.

Данная микрохирургическая методика основана на перемещении клетчатки, содержащей лимфатические узлы на питающем сосуде, с последующим наложением микрохирургического анастомоза в реципиентной области. Becker доложила результаты пересадки лимфатических узлов в подмышечную впадину у 17 пациентов, у 7 пациентов была выполнена пересадка лимфатических узлов в локтевую ямку [4]. У 42% пациентов удалось достичь полной регрессии лимфатического отека, в 50% случаев отмечено улучшение (в виде уменьшения объема пораженной конечности). Необходимость выполнения послеоперационной компрессионной терапии возникла у 37,5% пациентов из обеих групп [4]. С 1997 г. в литературе встречаются данные о пересадке паховых лимфатических узлов в область кисти для лечения лимфатического отека верхних конечностей у пациенток после комплексного лечения рака молочной железы. Значительное уменьшение объема пораженной конечности отмечено в 50% случаев, средний период наблюдения – 56 мес [5].

Существует несколько вариаций методики пересадки лимфатических узлов. Наиболее часто используется клетчатка паховой области для перемещения в подмышечную впадину на стороне лимфостаза. Описаны варианты пересадки лимфоузлов из подмышечной впадины с контралатеральной стороны – Travedick, шейных лимфоузлов [6], лимфатических узлов 2-го межпальцевого промежутка на стопе – Koshima.

Одним из вариантов использования данной методики является одномоментное выполнение

с реконструкцией молочной железы DIEP лоскутом [7]. Патофизиологическое обоснование ПВЛУ недостаточно изучено, общепринятая гипотеза объясняет это тем, что васкуляризированный комплекс тканей, содержащий лимфатические узлы, является стимулятором неолимфогенеза. Вновь образованные лимфатические связи с пересаженными лимфатическими узлами способствуют снятию блока пассажа лимфы в пораженной конечности. Cheng доказал возможность транспорта лимфы во вновь пересаженные лимфоузлы в реципиентной зоне: после перемещения паховых лимфатических узлов в подмышечную впадину и наложения артериального и венозного анастомозов Cheng вводил в край лимфатического лоскута индоцианин зеленый. Через 10 мин данный препарат определялся в венозном сосуде пересаженного лоскута [6].

Самым популярным лимфатическим лоскутом остается паховый. Из особенностей данного лоскута стоит отметить постоянство анатомии питающих сосудов (поверхностная огибающая подвздошную кость артерия и вена), маленький диаметр последних, низкий потенциальный риск развития лимфатического отека ноги после забора пахового лоскута. Viltanen и соавт. проанализировали отдаленные результаты состояния донорской зоны и лимфодинамики нижних конечностей после выделения пахового лимфатического лоскута. Ни у одного пациента не было выявлено каких-либо значимых изменений показателей лимфодинамики (по данным сцинтиграфии) [8].

Паховый лоскут имеет осевой тип кровообращения. Впервые он был описан McGregor, Jackson в 1972 г. [11]. Этот лоскут основан на поверхностной огибающей подвздошной артерии, которая обычно является ветвью бедренной артерии.

Анатомическая часть

Лимфатические узлы, несмотря на вариабельность форм и количества, имеют относительно постоянное расположение. В организме человека насчитывается около 600–700 лимфатических узлов (200–300 из них расположены в малом и большом сальнике) Гистологически в лимфатическом узле выделяют корковое и мозговое вещество. Аfferентные лимфатические сосуды, обычно в количестве 4–6, приносят лимфу в узел. Диаметр данных сосудов около 0,1–0,3 мм. Эfferентные лимфатические сосуды (1–2 шт.) являются выносящими лимфу из лимфатического узла. Диаметр последних около 0,5–0,9 мм (рис. 1).

Исследования, проведенные на животных, доказывают, что лимфатические узлы после их хирургического удаления не регенерируют. При перевязке эfferентного лимфатического сосуда выходящий ток лимфы компенсируется за счет интернодальных ветвей и ретроградного пути по аfferентным сосудам. При нарушении кровотока лимфатического

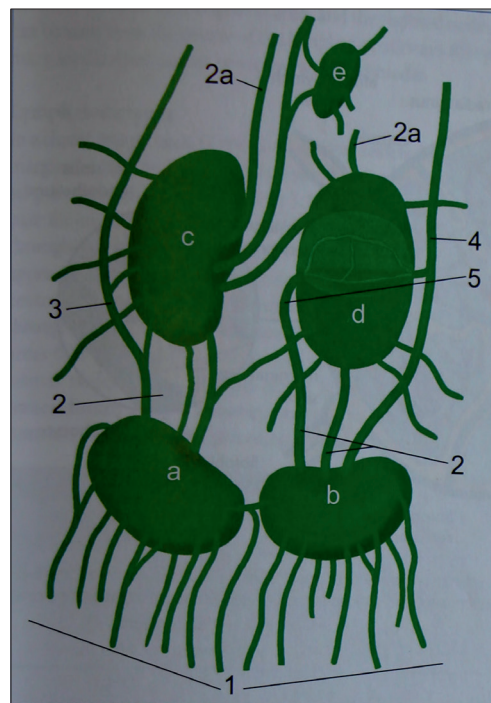


Рис. 1. Взаимосвязь лимфатических узлов. а–е) лимфоузлы. 1 — аfferентные лимфатические сосуды; 2, 2а — эfferентные лимфатические сосуды; 3–5 — интернодальные лимфатические ветви

узла наблюдаются выраженные дегенеративные изменения в его структуре, что приводит к его склерозу [9].

Лимфатические сосуды представляют собой специализированную сеть сосудов тела человека, основной функцией которой является поддержание баланса молекул белков, липидов, иммунных клеток, антигенов между интерстициальным и внутрисосудистым пространствами. Вещества с большим размером молекулы не способны вернуться в сосудистое русло сквозь стенку капилляров кровеносной системы, данный транспорт осуществляется за счет лимфатической системы [10].

Для анатомического исследования нами было выполнено 20 операций выделения пахового лимфатического лоскута на трупах.

Цель исследования: определить взаимоотношение лимфатических элементов в паховом лоскуте, оценить возможность забора латеральной поверхностной группы паховых лимфатических узлов без ущерба для лимфодинамики нижних конечностей, для чего была использована методика двойного контрастирования лимфатических коллекторов паховой области.

Описание методики контрастирования (рис. 2). Использовано 2 вида контрастных препаратов — индоцианин зеленый и метиленовый синий. До начала забора пахового лимфатического лоскута труп вводилось 1–2 мл индоцианина зеленого, концентрации 2,5 мг/мл внутривенно в гипогастраль-

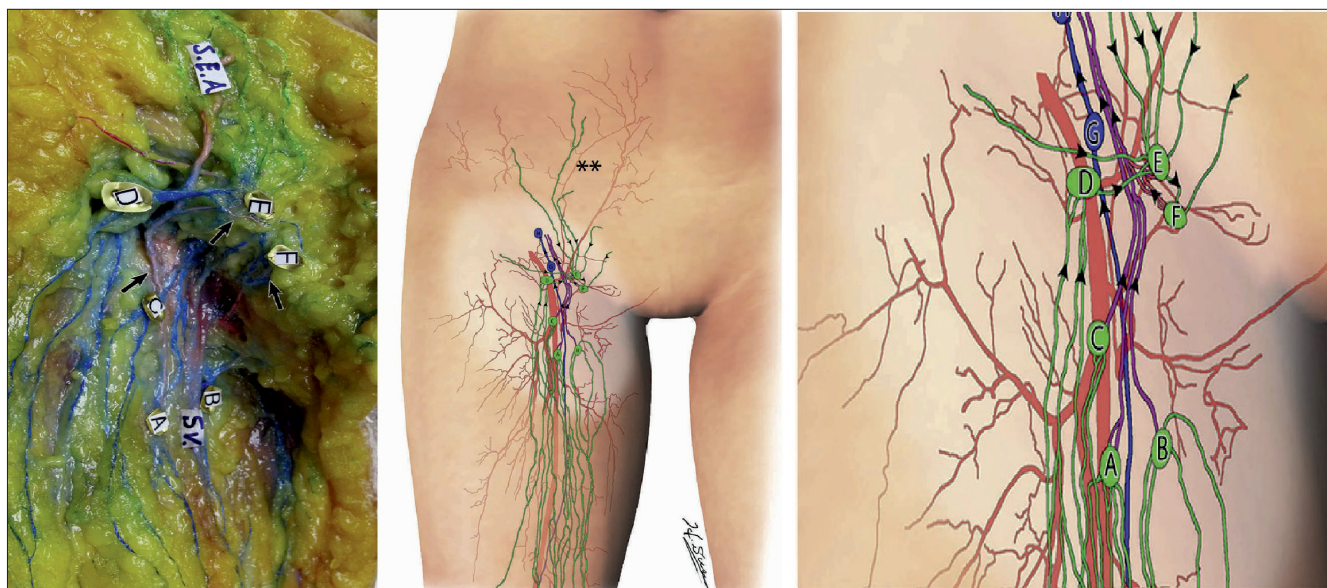


Рис. 2. Методика двойного контрастирования паховых лимфатических узлов. Синий цвет — лимфатические коллекторы конечности. Зеленый цвет — лимфатические сосуды гипогастриальной области. Буквы А–F — лимфатические узлы. Черные стрелки слева указывают на наличие сосудов, кровоснабжающих лимфатические узлы. SEA — superficial epigastric artery. SV — saphenous vein. Черными звездочками указаны места введения индоцианина зеленого для контрастирования эпигастральных лимфатических коллекторов

ную область. Метиленовый синий в концентрации 5 мг/мл вводился внутрикожно в медиальных отделах бедра на уровне коленного сустава. Далее выполнялась диссекция лимфатических структур в паховой области. Используя этот метод, мы оценивали только поверхностные группы лимфатических узлов — медиальные и латеральные. В результате были получены следующие результаты: у всех 20 (100%) исследуемых трупов были обнаружены достоверные отличия между латеральной и медиальной группой паховых лимфатических узлов. Метиленовый синий интенсивно окрашивал лимфатические сосуды, идущие от нижних конечностей, заполняя лимфатические узлы А–Z. Но лимфатические сосуды, идущие от гипогастриальной области и окрашенные индоцианином зеленым, анастомозировали с не-

сколькими лимфатическими узлами из латеральной поверхностной группы паховых лимфатических узлов (Е). Количество лимфатических узлов в данной группе составляло от 1 до 4 ($\bar{X}=3$).

Количество лимфатических узлов в медиальной группе было всегда больше, чем в латеральной, и равнялось 3–5 ($\bar{X}=4$) (см. таблицу). Во всех наблюдениях отмечено, что лимфатические узлы, находящиеся медиально от бедренного сосудисто-нервного пучка, окрашивались в синий цвет, что свидетельствует об их вовлеченности в процесс транспорта лимфы от конечностей, следовательно, включение данных лимфатических структур в паховый лимфатический лоскут может быть опасно в плане развития нарушений лимфодинамики нижних конечностей (рис. 3).

Таблица. Количество поверхностных паховых лимфатических узлов у 20 исследуемых трупов



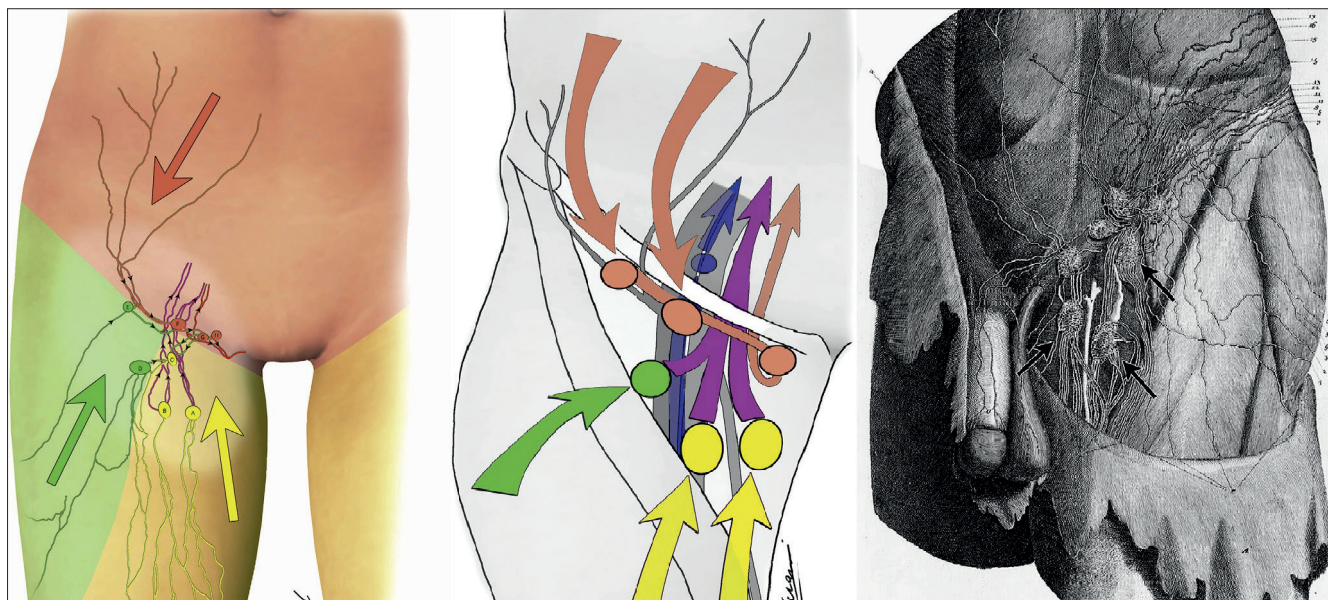


Рис. 3. Схема оттока лимфы в паховые лимфатические узлы. Желтыми стрелками отмечены лимфоузлы медиальной группы. Зеленой стрелкой – латеральная глубокая группа лимфоузлов. Красным цветом помечена латеральная поверхностная группа. Черными стрелками (справа) отмечено направление тока лимфы

При изучении латеральных поверхностных лимфоузлов мы получили следующие результаты у 18 (90%) трупов была получена однородная окраска лимфатических узлов индоцианином зеленым, в 2 (10%) случаях часть лимфатических узлов содержала в себе окраску метиленовым синим. Данный феномен объясняется наличием многочисленных связующих ветвей между лимфатическими узлами.

Кровоснабжение пахового лимфатического лоскута осуществляется *a. circumflexa ilei superficialis* (рис. 4). На этапе анатомических исследований мы лишь достоверно подтвердили кровоснабжение лим-

фатического лоскута (латеральной поверхностной группы лимфатических узлов), используя краситель метиленовый синий (рис. 5, 6).

Заключение

Таким образом, наше анатомическое исследование позволяет сделать вывод о неоднородности поверхностной группы паховых лимфатических узлов, для безопасного использования лимфоузлов для пересадки в лимфатический лоскут необходимо включать только латеральные поверхностные паховые лимфоузлы.

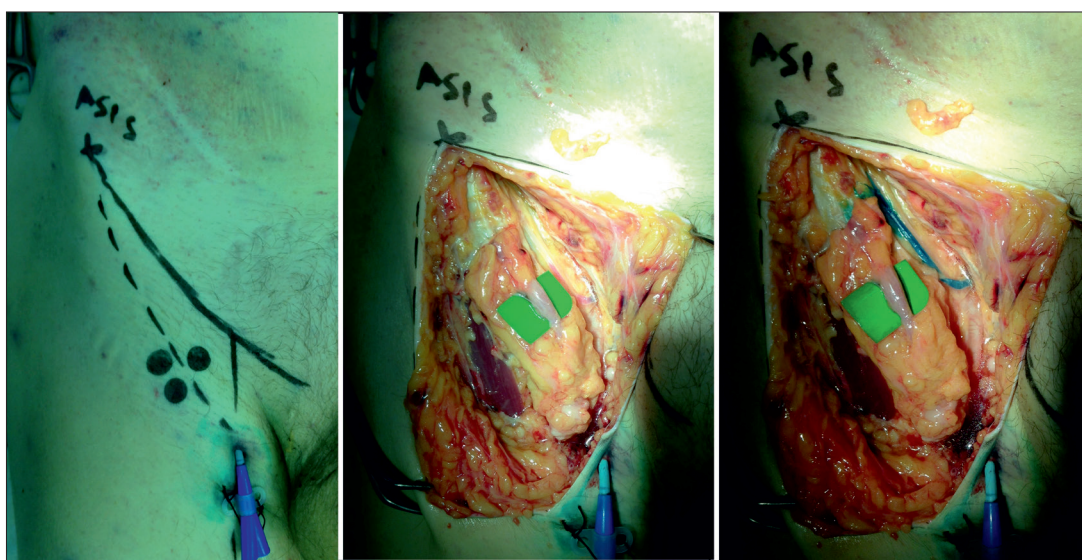


Рис. 4. Анатомические ориентиры и кровоснабжение пахового лимфатического лоскута. ASIS – spina iliaca anterior superior, размечена паховая складка (слева), маркирован лимфатический узел (в центре), в *a. circumflexa ilei superficialis* введен контраст (справа)

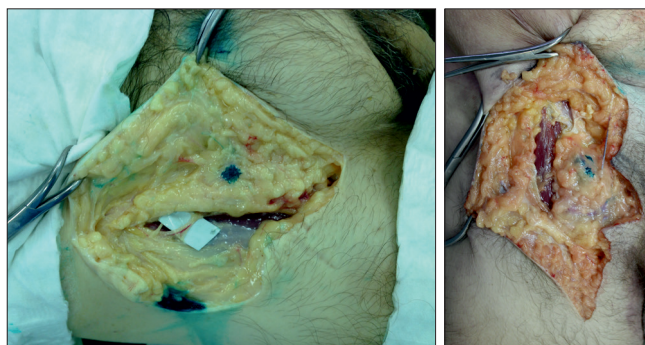


Рис. 5, 6. Латеральная поверхностная группа лимфатических узлов. Зеленым цветом контрастирован лимфатический узел поверхностной группы. На подложке (слева) *ramus superficialis a. circumflexa ilei superficialis*. Справа красной стрелкой отмечена в. *epigastrica superficialis*

ЛИТЕРАТУРА

1. Casley-Smith J.R., Foldi M., Ryan T.J. Lymphedema. Summary of the 10th International Congress of Lymphology, Adelaide, Australia. Lymphology. 1985, v. 18, p. 175-180.
2. Rockson S.G. The unique biology of lymphatic edema. Lymphat. Res. Biol. 2009, v. 7 (2), p. 97-100.
3. Kobayashi M.R., Miller T.A. Lymphedema. Clin. Plast. Surg. 1987, v. 14, p. 303-313.
4. Becker C., Assouad J., Riquet M., Hidden G. Postmastectomy lymphedema: Long-term results following microsurgical lymph node transplantation. Ann. Surg. 2006, v. 243, p. 313-315.
5. Lin C.H., Ali R., Chen S.C. et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. Plast. Reconstr. Surg. 2009, v. 123, p. 1265-1275.
6. Cheng M.H., Huang J.J., Nguyen D.H. et al. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. Gynecol. Oncol. 2012, v. 126, p. 93-98.
7. Saaristo A.M., Niemi T.S., Viitanen T.P., Tervala T.V., Hartiala P., Suominen E.A. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. Ann. Surg. 2012, v. 255, p. 468-473.
8. Viitanen T.P., Maeki M.T., Seppanen M.P. et al. Donor-site lymphatic function after microvascular lymph node transfer. Plast. Reconstr. Surg. 2012, v. 130, p. 1246-1253.
9. Foldi M., Foldi E. Foldi's textbook of lymphology. 2011.
10. Bergan J.J. Lymphatic disease. In: Glovicki P., Yao J., eds. Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum. 2nd ed. London, UK: Hodder Arnold. 2001.
11. McGregor I.A., Jackson I.T. The groin flap. Br. J. Plast. Surg. 1972, No. 25, p. 3.

Статья поступила 04.08.2016 г., принята к печати 24.08.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

VASCULARIZED LYMPH NODE TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF HAND LYMPHEDEMA. ANATOMIC STUDY OF INGUINAL LYMPH FLAP. THE TECHNIQUE OF DOUBLE STAINING OF LYMPH NODES

Ivashkov V.Ju.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: lymphedema, lymph node transplantation, inguinal lymphatic flap

Lymphedema is a chronic progressive disease, which is caused by lymphatic insufficiency. Pathophysiological basis of lymph edema is swelling of tissues, hypertrophy of subcutaneous fat. Accumulation of high protein interstitial fluid stimulates cell proliferation and causes inflammation. Chronic inflammation in turn leads to fibrosis of intact lymph collectors and surrounding tissues, these changes are irreversible. Complex disturbing factors, namely, the surgical removal of the lymph nodes and postoperative radiotherapy lymphodynamics lead to a breach in the hand.

One of the modern methods of treatment is transplantation of vascularized lymphostasis lymph nodes. The most commonly used fiber groin to move to the armpit on the side lymphostasis.

20 operations inguinal lymph discharge flap on the corpses was carried out to study the anatomical us. Objective: to determine the relationship of lymph cells in the inguinal flap, evaluate the possibility of the lateral surface of the fence group inguinal lymph nodes without compromising lymphodynamic lower extremities, which method of double contrast lymph collectors groin was used.

Our anatomical study suggests the heterogeneity of the surface groups of the inguinal lymph nodes, lymph nodes for safe use for transplantation lymph flap should include only the lateral superficial inguinal lymph nodes.

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2016

Global Spine Congress 2016 and World Forum for Spine Research 2016

13–16 April, 2016
Dubai UAE

4th International Spine Tumor Days

8–9 April, 2016
Dresden

EMSOS 29th annual meeting of the European Musculo Skeletal Oncology Society and 17th EMSOS Nurse and allied professional Group Meeting

25th, 26th, 27th May 2016
La Baule, France

ASCO Annual Meeting

3–7 June, 2016
Chicago, Illinois

IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ

15–17 июня, 2016
Минск, Беларусь

II Петербургский онкологический форум

«Белые ночи — 2016»
22–24 июня, 2016
Санкт-Петербург, РФ

37th SICOT Orthopaedic World Congress

8–10 September, 2016
Rome, Italy

**Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи
Конференция и экспертный совет EESG**

13–14 октября, 2016
Москва, РФ

MSTS (Musculoskeletal tumor society)

2016 Annual Meeting
5–7 October, 2016
Detroit, USA

EUROSPINE 2016 World Congress

5–7 October, 2016
Berlin, Germany

SMO –2016

7–11 October, 2016
Copenhagen, Denmark

**2016 CTOS ANNUAL MEETING. 21st annual meeting
of the Connective Tissue Oncology Society**

9–12 November, 2016
Lisbon, Portugal

Российский онкологический конгресс

17–19 ноября, 2016
Москва, РФ

Поздравляем с Днем Рождения!



М.Д. Алиев
8 апреля



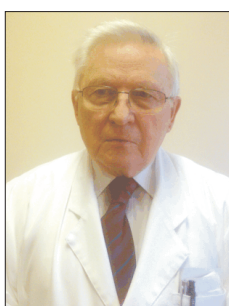
З.Г. Кадагидзе
9 апреля



Д.З. Закираходжаев
10 апреля



Л.В. Демидов
11 апреля



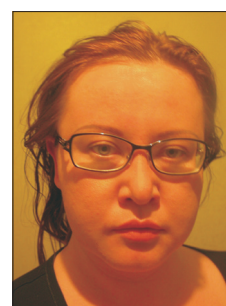
Ю.Н. Соловьев
17 апреля



О.А. Анурова
25 апреля



Б.Е. Полоцкий
27 апреля



Е.В. Степанова
4 мая



И.Р. Сафин
17 мая



Б.Ю. Бохян
13 июня



А.Н. Махсон
15 июня



Э.Р. Мусаев
20 июня

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

1. К публикации принимаются оригинальные статьи, обзоры, лекции, описание случаев из практики, письма в редакцию. Все присылаемые для публикации материалы подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами. При подаче материалов в редакцию подразумевается, что данные материалы одновременно не рассматриваются редакционными советами других изданий.

2. Рукопись направляется в редакцию с сопроводительным письмом от учреждения, в котором выполнена работа. В письме должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы.

Рукопись должна быть подписана всеми авторами и сопровождаться информационной страницей, на которой будут указаны: имя, адрес, номер телефона и факса, адрес электронной почты автора статьи, с которым редакция будет вести переписку. Данная страница должна быть подписана всеми членами авторского коллектива, что означает согласие на публикацию представленной работы. Подача материалов для публикации означает автоматическую передачу авторских прав автору издательству с момента физического их получения. Принятая к печати документация становится постоянной собственностью журнала и не подлежит частичному или полному воспроизведению без письменного разрешения редакции. **Работы, принятые для публикации другими редакциями, не принимаются.** Получение разрешений на воспроизведение иллюстраций, таблиц и т. д., опубликованных в других печатных изданиях и использованных в данном печатном материале, возлагается на автора публикации. Редколлегия оставляет за собой право сокращения объема публикаций без согласования с автором. **Рукописи авторам не возвращаются.**

3. К рассмотрению принимаются работы, написанные на русском языке. Материалы должны быть представлены в напечатанном виде в 2 экземплярах, а также в электронном виде.

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

шрифт Times New Roman, размер 12, двойной интервал, отступ по левому краю 3,5 см, выравнивание по ширине. Текст следует набирать без абзацных отступов и не использовать переносов. Распечатывать текст нужно только на одной стороне листа формата А4.

Первая страница должна содержать: название работы на русском и английском языках, список авторского коллектива (И.О. Фамилия) на русском и (Фамилия И.О.) английском языках, полное название учреждения, где проводилась данная работа (название учреждения, город) на русском и английском языках, адрес для корреспонденции на русском и английском языках (включая телефон, факс и адрес e-mail), ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языках, а также отдельной строкой информацию о количестве страниц, рисунков (цветных и черно-белых), графиков и таблиц, источников литературы.

Резюме на двух языках (рус. и англ.) обязательно для всех публикаций.

Для оригинальных статей — не более 1500 знаков с пробелами, должно содержать следующие выделенные подрубрики:

— цель работы	— Background
— материалы и методы	— Methods
— результаты	— Results
— заключение	— Conclusion

Для всех остальных публикаций (лекций, обзоров, случаев из практики, статей для рубрики «обмен опытом») резюме должно содержать не более 750 знаков с пробелами и кратко отражать суть работы.

Сокращения без расшифровки (кроме общепринятых) не допускаются. Допускается не более 5 сокращений словосочетаний. Условные обозначения специальных терминов при первом упоминании приводятся полностью. Сокращения иностранных словосочетаний приводятся по первым буквам русскоязычного эквивалента с указанием оригинального варианта. Единицы измерения должны быть приведены в системе СИ. Следует избегать использования сносок, при крайней необходимости их нужно пронумеровать и расположить внизу соответствующей страницы. По ходу текста на полях должны быть указаны последовательно номера таблиц и рисунков в квадратных скобках. Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты визируются авторами на полях рукописи, **а в электронном виде — на полях значком «визирую»**, что означает отсутствие в них ошибок или опечаток.

Для лекарственных препаратов следует указывать международные названия за исключением тех препаратов, для которых международные названия не предусмотрены.

Таблицы и иллюстрации

Число таблиц в представляемых рукописях не должно превышать 3, рисунков — не более 6 (включая цветные фотографии). Таблицы и иллюстрации (пронумерованные арабскими цифрами) должны быть расположены **на отдельных страницах**. Подписи к рисункам печатаются **на отдельных страницах**. Не следует использовать фоновую заливку таблиц и рисунков. По возможности следует сгруппировать несколько иллюстраций в единый блок для печати (макс. размер блока 180 × 225 мм). На обратной стороне каждой иллюстрации карандашом укажите номер рисунка, фамилию автора и «верх» изображения. Для электронных версий при сканировании используйте разрешение 300 dpi для цветного изображения и 800–1200 dpi для черно-белого, формат файла — TIFF.

Цветные иллюстрации: допускается включение в 1 публикацию не более 4 цветных фотографий размером 90 × 120 мм.

Литература

В списке литературы использованные источники приводятся **по порядку цитирования** в тексте с указанием всех авторов с инициалами, названия книг, журналов, места издания, издательства, года издания, тома и номера выпуска, страниц «от» и «до». Следует использовать сокращения названий журналов в соответствии с Index Medicus System. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки в тексте указывают арабскими цифрами в [квадратных скобках]. В списке литературы могут быть указаны только ссылки, использованные в тексте. Если число авторов составляет не более 4, то указываются все авторы. Если число авторов превышает 4, то указываются Ф.И.О. первых 3 авторов, а далее «соавт.» или «et al.». Правильность написания литературных источников дополнительно визируется авторами на полях списка литературы.

Оригинальные статьи

Статьи представляются в объеме до 15 страниц, включая резюме на русском и английском языках (см. пункт 3 настоящих правил), ключевые слова на русском и английском языках, дополнительно название и Ф.И.О. авторов на английском языке, подписи к рисункам, список литературы, таблицы. Текст должен содержать следующие разделы, выделенные полужирным шрифтом: Резюме, Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы, Литература. В разделе «Введение» должны быть четко сформулированы задачи исследования. В разделе «Материалы и методы» следует:

1) Описать дизайн исследования:

— Указать тип исследования (например: одномоментное, «случай-контроль», проспективное).

— Назвать популяцию, из которой набирались выборка. Если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них.

— Перечислить критерии включения и исключения наблюдений. Если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно.

— Разъяснить способ разбиения выборки на группы.

— В случае применения рандомизации назвать ее метод.

2) Давать описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами.

3) Указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя).

4) Указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»).

В разделе «Результаты» следует:

1) Расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и среднеквадратическое отклонение ($M \pm s$)»; «медиана и квартили $Me [Q_1; Q_3]$ »).

Внимание! Стандартную ошибку среднего (m) в качестве описательной статистики использовать не следует.

2) Приводить число наблюдений для каждого описываемого признака в каждой группе, как в тексте, так и в таблицах и рисунках. Также в таблицах и рисунках (либо их заголовках) необходимо указывать, какие описательные статистики на них представлены.

3) При приведении уровня значимости (p) необходимо указывать метод статистического анализа, в ходе которого данный уровень значимости рассчитан. Уровень значимости рекомендуем приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$).

4) При использовании параметрических методов статистического анализа (например, Т-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

5) При исследовании **эффективности диагностических методов** следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

6) При исследовании **эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики)** необходимо приводить результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в

результате статистического анализа данных. Выводы должны соответствовать сформулированным задачам работы.

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

Обзоры (общий объем — до 23 страниц): включают название статьи и Ф.И.О. авторов на русском и английском языках, название учреждения на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках, **резюме на русском и английском языках**. Список литературы не должен превышать 20% общего объема текста.

Лекции

Лекции (общий объем — до 23 страниц): возможен произвольный стиль изложения; название и Ф.И.О. авторов, ключевые слова и **резюме** следует **представлять** на русском и английском языках. Требования к иллюстративному материалу — такие же как для оригинальных статей. При желании авторов к лекции прилагается список литературы с обязательными ссылками в тексте по приведенным выше правилам. Список литературы к тексту лекций не должен превышать 10 наименований из числа основополагающих работ, доступных широкому кругу читателей.

Описание случаев из практики

Данные материалы должны содержать не более пяти страниц печатного текста и не более трех таблиц или рисунков.

Письма в редакцию, относящиеся к опубликованному в журнале материалам, не должны превышать одной печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

Электронная версия должна содержать только информацию, относящуюся к данной работе.

Для записи текста и иллюстраций, графиков, таблиц используйте гибкие диски 3,5", CD-ROM или Zip-диски. Допускается сжатие информации в формате zip.

Электронный носитель должен сопровождаться следующей информацией: первой строкой укажите краткое название Вашей статьи, затем Ваши имя и фамилию, затем почтовый и электронный адреса, а также номера контактных телефонов. Далее укажите программное обеспечение, в котором выполнена работа.

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

Рукописи авторам не возвращаются. **Материалы, не отвечающие данным требованиям, к публикации не принимаются.**

Адрес для отправки материалов:

Ответственному секретарю редакции
Сушенцову Евгению Александровичу
115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: 8 (495) 324-96-49, 8-916-928-63-02
E-mail: crcspine@rambler.ru

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

Н.Е. Кушлинский, И.В. Бабкина, Ю.Н. Соловьев, И.В. Булычева, Г.Н. Мачак, М.Д. Алиев

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: FGF-1, FGF-2, эндостатин, опухоли костей, сыворотка крови

Molecular-biology markers in the serum of patients with primary bone tumors

Kushlinsky N.E., Babkina I.V., Soloviev Yu.N., Bulicheva I.V., Machak G.N., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: FGF-1, FGF-2, endostatin, bone tumors, serum

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodo M., Lilli C., Bellucci C. et al. Basic fibroblast growth factor autocrine loop controls human osteosarcoma phenotyping and differentiation. *Molecular Medicine*. 2002, v. 8, No. 7, p. 393-404.

2. Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-Related Cancer*. 2000, v. 11, p. 165-197.

3. Valta M.P., Hentunen T., Qu Q. et al. Regulation of osteoblast differentiation: a novel function for fibroblast growth factor 8. *Endocrinology*. 2006, v. 147, No. 5, p. 2171-2182.

10. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза. *Биохимия*. 2003, т. 68, № 5, с. 611-631.

11. Луценко С.В., Киселев С.М., Фельдман Н.Б., Северин С.Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах. В кн.: «Введение в молекулярную медицину» Под ред. М.А. Пальцева. М., «Медицина». 2004, с. 446-495.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Оформить подписку на 1-е полугодие 2017 г.
на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» Вы можете:

- 1 — на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ» 1-й том, индекс 13157
- 2 — в издательстве, начиная с любого номера. В год выходит 4 номера журнала.

Оформить подписку в издательстве можно следующим образом:

1. Заполните формуляр подписчика и банковскую форму.
2. Вырежьте и оплатите квитанцию в любом отделении СБЕРБАНКА России.
3. Копию квитанции об оплате и формуляр подписчика перешлите нам удобным для Вас способом:

1. По почте. Адрес редакции: 117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69, оф. 208.
2. По электронной почте. farmarus@com2com.ru, pharmprg@com2com.ru

Стоимость 1 экземпляра журнала — 300 руб.,
годовой подписки — 1200 руб.



Формуляр подписчика

САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Фамилия

Имя

Отчество

Адрес доставки Почтовый индекс:

Адрес:

.....

Контактный телефон с кодом города:



Извещение

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.



Квитанция

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.