

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Implantation metastasis of Merkel cell carcinoma in a donor wound after surgical treatment with microsurgical reconstruction: a clinical case and a review

A.P. Polyakov, A.V. Mordovskiy, D.A. Miroshnichenko, I.V. Rebrikova, M.V. Ratushniy, A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, A.V. Buharov, V.A. Derzhavin, A.A. Kachmazov

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Contacts: Polyakov Andrey Pavlovich – e-mail: appolyakov@mail.ru.

Имплантиционный метастаз карциномы Меркеля в донорскую рану после хирургического лечения с микрохирургической реконструкцией: клинический пример и обзор литературы

А.П. Поляков, А.В. Мордовский, Д.А. Мирошниченко, И.В. Ребрикова, М.В. Ратушный, А.В. Бойко, А.Р. Геворков, А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.А. Качмазов

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Поляков Андрей Павлович – e-mail: appolyakov@mail.ru.

显微外科重建手术治疗后供体伤口中Merkel细胞癌的植入转移：临床病例和综述

A.P. Polyakov, A.V. Mordovskiy, D.A. Miroshnichenko, I.V. Rebrikova, M.V. Ratushniy, A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, A.V. Buharov, V.A. Derzhavin, A.A. Kachmazov

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

通讯作者: Polyakov Andrey Pavlovich – e-mail: appolyakov@mail.ru.

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.53–61

Cases of iatrogenic dissemination of tumor cells during surgery were described as early as the end of the 19th century. Currently, a small number of cases of iatrogenic surgical contamination with malignant tumors in the form of implantation metastases are described in the world literature. This is probably due to the improvement of asepsis rules, the modification of surgical techniques, and the increased oncological alertness of medical personnel during surgery.

Clinical case. In the article, we describe a clinical case of surgical resection of skin cancer on the right side of external nose (Merkel cell carcinoma), with reconstruction with a radiation flap, at the site of which, 11 months after the operation, implantation metastasis was realized in the postoperative scar of the donor wound.

Currently, Merkel cell carcinoma is a poorly understood disease, especially its metastatic potential and aggressive growth pattern. Unfortunately, there are no uniform world standards, protocols, practical recommendations, and consensus among practicing surgeons regarding minimizing the potential risks of mechanical tumor implantation during oncological operations.

Key words: skin cancer, Merkel cell carcinoma, implantation metastasis, Merkel cell polyomavirus, iatrogenic transfer of tumor cells, microsurgical reconstruction, fasciocutaneous radiation flap, systemic metastases, radiation therapy, dissemination of tumor cells

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Polyakov A.P., Mordovskiy A.V., Miroshnichenko D.A., Rebrikova I.V., Ratushniy M.V., Boyko A.V., Gevorkov A.R., Buharov A.V., Derzhavin V.A., Kachmazov A.A. Implantation metastasis of Merkel cell carcinoma in a donor wound after surgical treatment with microsurgical reconstruction: a clinical case and a review. *Head and Neck. Russian Journal.* 2022;10(4):53–61

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Случаи ятрогенной диссеминации опухолевых клеток во время хирургического вмешательства описывались еще в конце XIX века. В настоящее время в мировой литературе описано небольшое число случаев ятрогенной хирургической контаминации злокачественными опухолями в виде имплантиционных мета-

стазов. Вероятно, это связано с усовершенствованием правил асептики, модификацией хирургических методик и повышением онкологической настороженности медицинского персонала во время операции.

Клинический случай. В статье описан клинический случай удаления рака кожи наружного носа справа из клеток Меркеля, с реконструкцией кожно-фасциальным лучевым лоскутом, на месте которого через 11 месяцев после операции в послеоперационном рубце донорской раны реализовался имплантационный метастаз.

В настоящее время карцинома Меркеля является мало изученным заболеванием, в особенности ее метастатический потенциал и агрессивный характер роста. К сожалению, нет единых мировых стандартов, протоколов, практических рекомендаций и единого мнения среди практикующих хирургов относительно минимизации потенциальных рисков механической опухолевой имплантации во время онкологических операций.

Ключевые слова: рак кожи, карцинома Меркеля, имплантационный метастаз, полиомавирус клеток Меркеля, ятрогенный перенос опухолевых клеток, микрохирургическая реконструкция, кожно-фасциальный лучевой лоскут, системные метастазы, лучевая терапия, диссеминация опухолевых клеток

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Поляков А.П., Мордовский А.В., Мирошниченко Д.А., Ребрикова И.В., Ратушный М.В., Бойко А.В., Геворков А.Р., Бухаров А.В., Державин В.А., Качмазов А.А. Имплантационный метастаз карциномы Меркеля в донорскую рану после хирургического лечения с микрохирургической реконструкцией: клинический пример и обзор литературы. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2022;10(4):53–61

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

早在19世纪末，就描述了手术期间医源性传播肿瘤细胞的病例。目前，世界文献中描述了少数以植入转移形式的恶性肿瘤的医源性手术污染病例。这可能是由于无菌规则的改进，手术技术的改进以及手术期间医务人员肿瘤警觉性的提高。

临床案例：在这篇文章中，我们描述了外鼻右侧皮肤癌手术切除的临床病例（Merkel细胞癌），用放射瓣重建，术后11个月，植入转移为实现在供体伤口的术后瘢痕中。

目前，默克尔细胞癌是一种知之甚少的疾病，特别是其转移潜能和侵袭性生长模式。不幸的是，外科医生在肿瘤手术过程中没有统一的世界标准，方案，实用建议和共识，以尽量减少机械性肿瘤植入的潜在风险。

关键词：皮肤癌，默克尔细胞癌，植入转移，默克尔细胞多瘤病毒，医源性肿瘤细胞转移，显微外科重建，筋膜皮瓣，全身转移，放射治疗，肿瘤细胞传播

利益冲突：作者没有利益冲突要声明。

基金：这项研究没有资金

引用: Polyakov A.P., Mordovskiy A.V., Miroshnichenko D.A., Rebrikova I.V., Ratushnyi M.V., Boyko A.V., Gevorkov A.R., Buharov A.V., Derzhavin V.A., Kachmazov A.A. Implantation metastasis of Merkel cell carcinoma in a donor wound after surgical treatment with microsurgical reconstruction: a clinical case and a review. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):53–61

作者负责所提供数据的原创性以及发布说明性材料–表格，图纸，患者照片的可能性。

Введение

Карцинома Меркеля (КМ) является нейроэндокринным раком кожи с высоким метастатическим потенциалом, у 1/3 до 1/2 пациентов развивается рецидив или регионарные и даже отдаленные метастазы [1, 2]. По некоторым данным мировой литературы, данный тип опухоли считается более агрессивным, чем плоскоклеточный рак кожи [3], по другим данным, КМ является гораздо менее агрессивной опухолью с меньшим метастатическим потенциалом в отличие от плоскоклеточного рака кожи [4]. Данный вид опухоли в 80% случаев вызван полиомавирусом клеток Меркеля и в 20% случаев – воздействием

ультрафиолетового излучения определенного спектра [2, 3]. Случаи возникновения отдаленных метастазов при КМ редко описываются в мировой и отечественной литературе. Некоторые ученые считают, что данный вид рака чаще проявляет свойства базальноклеточного рака кожи, а, следовательно, чаще рецидив заболевания диагностируется на месте первичного опухолевого очага [5, 6]. Данному заболеванию подвержены люди с тонкой и светлой кожей, средний возраст пациентов составляет около 69 лет [4].

Еще в 1885 г. A.G. Gerster и соавт. заявили о возможности ятрогенного распространения опухолевых клеток во время операции. Данная гипотеза была связана с травмой первичной

опухоли во время оперативного вмешательства и последующим проникновением клеток из опухолевого очага в кровеносные и лимфатические сосуды с дальнейшей диссеминацией в окружающие ткани [1]. В 1896 г. H.L. Lask и соавт. также предположили, что злокачественные новообразования могут ятрогенно распространяться с помощью прямого переноса опухолевых клеток из первичного очага как механическим, так и гематогенным или лимфогенным путем [7]. В середине XX века L.V. Askertan и M.W. Wheat заявили о необходимости смены хирургических перчаток, операционного белья и инструментов, если операция проводится не только в области первичного опухолевого очага [8]. Однако в 2018 г. D. Berger-Richardson и соавт. провели опрос 351 общего хирурга в рамках исследования, только 52% меняли перчатки при резекции злокачественных опухолей для предотвращения ятрогенной диссеминации процесса. Около 57% полагают, что работа в одних перчатках приводит к местным, местно-распространенным рецидивам злокачественных новообразований, т.к. даже при биопсии зачастую выполняется исследование одного и более подозрительных образований на одном пациенте [9].

Имплантационные метастазы встречаются среди разных гистологических типов опухолей, включая плоскоклеточный рак, аденокарциному, меланому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, ангиосаркому или остеосаркому. Возможным фактором риска, способствующим такому распространению, является послеоперационная иммуносупрессия, что само по себе может привести к увеличению риска опухолевой диссеминации. Доказано, что оперативное вмешательство или травма влияют на состояние иммунной системы, вызывая уменьшение числа Т-лимфоцитов, нарушение функции NK-киллеров, нейтрофилов, и макрофагов. Таким образом, в дополнении к оперативному вмешательству или травматизации первичной опухоли, индуцирующих иммуносупрессию, риск метастазирования может увеличиваться из-за физиологического увеличения кровотока и лимфообращения в донорской ране [4].

Ятрогенное распространение опухолевых клеток и имплантационные метастазы в донорской ране – достаточно известный феномен. Ранее многие авторы описывали возникновение имплантационных метастазов в основном на месте кожных, костных, венозных, фасциальных лоскутов, а также на месте пекторального или дельтопекторального лоскута [10–18]. Также известно много случаев порт-сайт метастазирования [19]. Ввиду повсеместного применения лапароскопических методов хирургических вмешательств, начиная с лапароскопической холецистэктомии в 1990-х гг., появилось множество докладов от ученых по всему миру о порт-сайт метастазировании при удалении желчного пузыря, пораженного опухолью. Число таких случаев было достаточно большим (примерно 18–20%), поэтому со временем были приняты решения об использовании специальных расходных материалов для удаления пузыря, снижения травматизации первичного опухолевого очага и улучшения предоперационной диагностики. Благодаря данным мерам, число случаев порт-сайт метастазирования значительно уменьшилось, однако, исходя из уровня развития современной медицины, все еще остается достаточно высоким (около 10%) [20].

Разные морфологические типы опухолей могут ассоциироваться с разной степенью риска имплантации опухолевых клеток. Например, когда речь идет о переносе опухолевых клеток хирургическим инструментом, в случае плоскоклеточного рака этот феномен встречается в 40 раз чаще по сравнению с аденокарциномой. Плоскоклеточный рак чаще всего встречается

в случаях ятрогенного имплантационного метастазирования [16–19]. Развитие имплантационных метастазов при злокачественных опухолях кожи в послеоперационной ране достаточно частое осложнение. Плоскоклеточная карцинома – самая частая злокачественная опухоль, возникающая в послеоперационных ранах, но также встречались случаи с развитием базальноклеточного рака кожи, аденокарциномы, меланомы, злокачественных фиброзных гистиоцитом, аденоакантом, липосарком и остеосарком [4].

Однако данный феномен при опухолях головы и шеи не часто описывается в мировой литературе [21]. Возможная причина – редкая встречаемость данного осложнения. Однако хирурги также считают это врачебной ошибкой, поэтому неохотно докладывают данные случаи или же из-за невозможности определить действительно ли это имплантационный очаг первичной опухоли или же новая форма рака. Настороженность в отношении ятрогенного имплантационного метастазирования злокачественных клеток возникла еще в XIX веке [1, 7]. Данное осложнение особенно значимо в хирургии головы и шеи, т.к. подобные технически сложные операции занимают достаточно много времени, таким образом, создается высокая вероятность имплантационного метастазирования [21].

Безусловно, при выполнении более «простых» реконструктивных операций с применением пластики местными тканями риск возникновения такого рода осложнений значительно меньше. Однако в исследовании Hussain и соавт. сообщили о случае имплантационного метастазирования плоскоклеточного рака в местный кожный лоскут, вероятно из-за использования одной иглы, используемой для инфильтративной анестезии. Некоторые авторы заявляют, что на возможность имплантационного метастазирования также может влиять степень агрессивности опухоли. Так, при агрессивном варианте меланомы при электрокоагуляции опухолевого очага у мышей выявляли наличие частиц опухолевых клеток в дыме от электрокоагулятора [4, 20].

При лечении опухолей головы и шеи применение реконструктивных методик свободными лоскутами с использованием двух отдельных хирургических полей первично помогает избежать риска имплантационного метастазирования. Однако необходимо всегда помнить, что близость этих, хоть и разных операционных полей, также несет риск перекрестного метастазирования, в особенности при работе двух бригад хирургов одновременно. Например, брызги от костной пилы и ирригации могут спровоцировать перенос опухолевых клеток из операционного поля с первичной опухолью в донорскую рану. Также во время сложных, многочасовых операциях, где, как правило, задействовано много людей, в процессе смены операционных полей, например ассистентами, ординаторами или студентами, возможна контаминация донорской раны по неосторожности или неопытности персонала [20].

Еще одним важным фактором риска имплантационного метастазирования является использование одних хирургических перчаток и инструментов в процессе операции. Например, D. Berger-Richardson и соавт. считают, что при использовании хирургических перчаток и инструментов (более 20) риск диссеминации опухолевыми клетками достаточно высок. Также они определили, что если выполнено широкое иссечение опухоли с гистологически подтвержденными отрицательными краями резекции риск контаминации перчатками и инструментами минимален. При исследовании работы канадских хирургов доктора заявили о трех случаях, когда они были вынуждены сменить

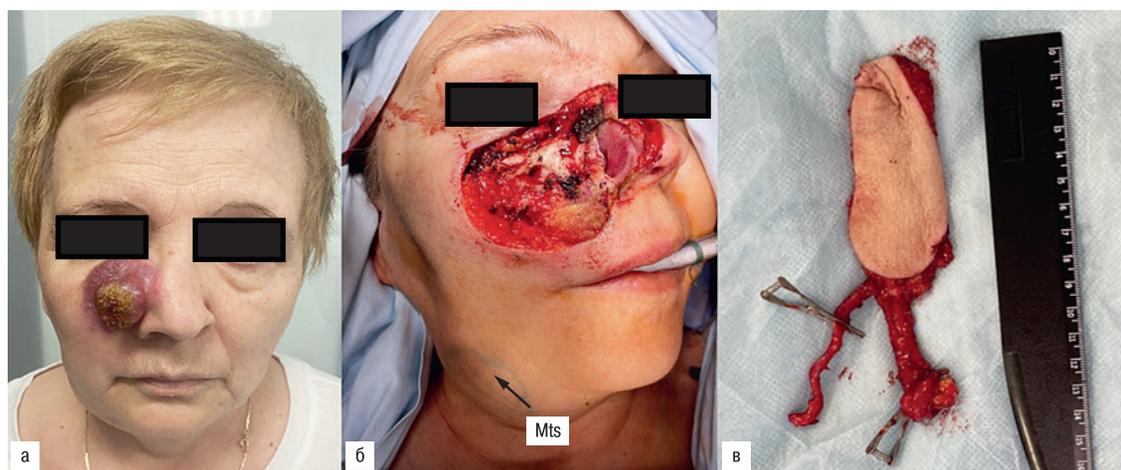


Рис. 1. Фото пациентки М. до операции (а). Интраоперационное фото после резекционного этапа первичной опухоли (б). Интраоперационное фото сформированного кожно-фасциального лучевого лоскута (в).

Fig. 1. Photo of a patient M. before the surgery (a). Intraoperative image after primary tumor resection (b). Intraoperative image of the formed fasciocutaneous radial flap (c)

хирургические перчатки с целью снижения риска контаминации опухолевыми клетками донорской раны. Это выполнялось во время определенных периодов операции: после контакта с препаратом (с опухолевой тканью), при работе в донорской области [20].

При опросе многих хирургов выяснилось, что не существует единого стандарта мер профилактики имплантационного метастазирования [21]. D. Berger-Richardson и соавт. попытались произвести стратификацию риска ятрогенных причин имплантационного метастазирования. Большинство хирургов заявляли о частой смене перчаток, в то время как хирургические инструменты меняли только при проведении операции на разных участках тела. Безусловно, смена перчаток не представляет таких технических сложностей, в то время как замена хирургического инструментария требует наличия нескольких операционных укладок для работы на реконструктивном этапе операции. Одним из главных вопросов остается частота, с которой необходимо производить смену инструментов и перчаток, т.к. во время операции происходит множество эпизодов, которые могут привести к ятрогенному распространению опухолевых клеток в рану или ложе опухоли. Ученые отмечают, что хирурги, проводящие лапароскопические операции намного чаще задумываются и стараются избегать порт-сайт метастазирования (путем применения защитных накладок на раны), чем хирурги, проводящие открытые вмешательства [20]. Одной из основных проблем является низкая осведомленность большинства хирургов о риске метастазирования через инструменты и перчатки, более половины опрошенных докторов считали это возможным теоретически, однако по данным мировой литературы данные случаи описаны редко.

В статье мы описываем клинический случай имплантационного метастаза КМ в донорскую рану (донорская зона лучевого лоскута) через 11 месяцев после операции.

Клинический случай

Пациентка М., 59 лет, обратилась в отделение микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологическо-

го института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ с жалобами на наличие опухолевого образования на коже наружного носа справа.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с лета 2019 г., когда отметила появление небольшого образования на коже носа справа. В июле 2020 г. образование начало увеличиваться в размерах, появилась гиперемия кожных покровов. Обратилась в медицинский центр «Медина», где 23.08.2020 была выполнена биопсия. По результатам гистологического исследования выявлен рост низкодифференцированной опухоли. Самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для решения вопроса о дальнейшей тактике. Дообследована, установлен настоящий диагноз: «Рак кожи из клеток Меркеля наружного носа справа IIIA ст. cT2N1aM0».

По данным иммуногистохимического исследования от 18.09.2020: в коже имеется картина карциномы из клеток Меркеля.

Тактика лечения была обсуждена на онкологическом консилиуме, рекомендовано хирургическое лечение, которое было проведено 07.10.2020 в объеме широкого иссечения опухоли кожи лица с одномоментной микрохирургической пластика кожно-фасциальным лучевым лоскутом, лимфодиссекции на шеи справа (ND I-V) (рис. 1).

По данным гистологического исследования от 16.10.2020, с учетом ранее проведенного иммуногистохимического исследования морфологическая картина соответствует карциноме кожи носа из клеток Меркеля. В 3 лимфатических узлах I, III группы жировой клетчатки шеи – метастазы рака из клеток Меркеля с экстракапсулярным распространением и вращением в околоушную слюнную железу. В связи с этим рекомендовано проведение послеоперационной лучевой терапии.

С 17.11.2020 по 24.12.2020 проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на локорегионарную область ложа удаленной опухоли правой щеки, наружного носа, включая л/у шеи Ib–V групп справа СОД 58 Гр. Далее пациентка находилась на динамическом наблюдении.

В сентябре 2021 г. отметила появление опухолевого образования плотнотканной консистенции на левом предплечье в области



Рис. 2. Фото пациентки через 9 месяцев после операции (а). Фото донорской области левого предплечья (имплантационный метастаз в послеоперационном рубце донорской раны) (б)

Fig. 2. Photo of the patient 9 months after surgery (a). Photo of the left forearm (implantation metastasis in the postoperative scar of the donor wound) (b)

послеоперационного рубца, размерами 2х2 см. Самостоятельно обратилась в МНИОИ им. Герцена. Дообследована, установлено прогрессирование заболевания – метастаз в мягкие ткани левого предплечья. По данным комплексного обследования, включая позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ), другой очаговой патологии не выявлено.

При визуальном осмотре на внутренней поверхности левого предплечья в области послеоперационного рубца определяется округлое опухолевое образование, плотно-эластической консистенции, с четкими краями, размерами до 5 см (рис. 2).

Тактика лечения обсуждена на онкологическом консилиуме, рекомендовано хирургическое лечение. Удаление опухоли мягких тканей левого предплечья с пластикой выполнено 08.10.2021. По результатам планового патоморфологического

исследования, морфологическая картина соответствует вторичному поражению мягких тканей при КМ, мелкоклеточный вариант, идентичной опухоли в материале АЖ 70105-132 от 07.10.2020. Глубокий край резекции проходит по опухоли на участке длиной 5 мм. Учитывая морфологическую структуру опухоли и ее локализацию в дистальном отделе предплечья, а также положительный край резекции по результатам планового патоморфологического исследования, пациентке рекомендовано проведение послеоперационной ДЛТ с последующим динамическим наблюдением.

С ноября 2021 по декабрь 2021 г. пациентке проведена ДЛТ СОД 45 Гр на область левого предплечья. При контрольном обследовании в декабре 2021 г. выявлено увеличение подмышечных л/у слева (рис. 3).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) подмышечных областей от 11.01.2022 в левой подмышечной области выявлен единичный л/у с неравномерно утолщенной паренхимой пониженной эхогенности, размерами до 30х10 мм. При цитологическом исследовании от 11.01.2022 – метастаз рака Меркеля. По этому поводу 04.02.2022 выполнено хирургическое лечение в объеме подмышечной лимфаденэктомии слева.

По данным гистологического исследования удаленного препарата с учетом ранее проведенного иммуногистохимического исследования и сравнительного анализа опухоли, морфологическая картина соответствует метастазу рака из клеток Меркеля в л/у с вращением в жировую клетчатку.

Пациентка отправлена на динамическое наблюдение. При контрольном обследовании в феврале 2022 г. обнаружено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения надключичных л/у слева (рис. 4).

По данным УЗИ от 17.02.2022 в левой надключичной области выявлены крайне суспензионные очаговые изменения пониженной эхогенности, гетерогенной структуры, с неровными и нечеткими контурами, при цветовом доплеровском картировании определялся умеренный сосудистый рисунок, изменения размерами 29х18 мм. Также вблизи данных изменений определялись единичные мелкие суспензионные л/у и отечная клетчатка. По данным цитологического исследования от 17.02.2022 – метастаз рака Меркеля.

На данный момент пациентка находится на системном лекарственном лечении иммунотерапевтическим препаратом авелумаб 800 мг в 1-й день, цикл 14 дней.



Рис. 3. ПЭТ-КТ от 01.01.2022, накопление радиофармпрепарата в подмышечном л/у слева (цитологически – метастаз рака Меркеля)
Fig. 3. PET-CT from 01/13/2022, accumulation of contrast in the left axillary lymph node (cytological – Merkel cell carcinoma metastasis)



Рис. 4. Метастатическое поражение надключичных л/у слева
Fig. 4. Metastatic lesion of the left supraclavicular lymph nodes

Обсуждение

Несмотря на то что чаще развитие рецидива после онкологической операции является мультифакторной проблемой, некоторые исследования предполагают важную роль хирургических перчаток и инструментов, которые несут в себе опухолевые клетки и могут служить механической причиной имплантационного метастазирования. Авторы данного исследования заявляют, что при выполнении таких комплексных операций с применением пластических и микрохирургических компонентов, как правило, необходимы несколько разных бригад хирургов, разные наборы хирургических инструментов, смена ручек для операционных ламп, а также разделение операционных полей с помощью дуг [20].

Некоторые авторы также советуют создавать специальное разделение между ложем опухоли и донорской раной, т.к. наряду с резекцией с отрицательными краями и резекцией одним блоком это поможет предупредить местный рецидив [9]. Р. Richardo и соавт. предложили несколько способов профилактики ятрогенного имплантационного метастазирования. По мнению авторов, необходимо разработать комплексные меры, в т.ч. меры, применяемые в операционной, такие как смена перчаток при удалении первичного опухолевого очага и при смене операционного поля, промывание раны стерильными растворами перед закрытием дефекта, минимизация контакта с опухолью, в особенности в случаях некротизирующих или распадающихся опухолей, первичное выполнение шейной лимфодиссекции, а затем удаление первичного опухолевого очага, меры, касаемые хирургического оборудования и инструментария: для каждого операционного поля необходим отдельный набор хирургических инструментов и расходных материалов, создание разделения в виде перегородки (дуги) между операционными полями, с целью предотвращения риска аэрозольной контаминации. И, наконец, общие хирургические меры: знания о мерах профилактики среди всех участников операции о необходимости разделения операционных полей и возможности имплантационного метастазирования, разные хирургические бригады в операционной с целью исключения пересечения операционных полей через медицинский персонал [21].

Безусловно, нельзя говорить об имплантационном метастазировании исключительно ятрогенного характера. В настоящее время не существует достоверных доказательств переноса опухолевых клеток через инструменты или перчатки, поэтому

большинство хирургов и руководства больниц задумываются также о финансовой стороне использования данных профилактических мер. К сожалению, во многих странах экономический и экологический вопросы сильно влияют на внутреннюю политику государственных учреждений, например в Канаде около 20–33% больничных отходов поступают из операционных. Поэтому, к сожалению, каждый хирург должен думать не только о медицинской и практической сторонах оперативного лечения, но и о финансовой и экологической сторонах вопроса. Например, находить компромиссы, т.е. использовать некоторые инструменты из первичного набора для простых реконструктивных вмешательств вместо того, чтобы открывать еще один набор стерильных инструментов для закрытия раны. Нельзя забывать, что в государственной структуре больницы и медицинские учреждения являются одними из самых ресурсо-затратных областей как финансово, так и экологически [20].

В данном клиническом примере необходимо также оценивать последствия имплантационного метастазирования, а именно оценивать степень биологической агрессии самой опухоли. Согласно опыту ведения пациентов с КМ в университете Висконсина (США), средний срок наблюдения составил 17 месяцев, рецидивы были отмечены у 31% пациентов, а отдаленные метастазы – у 33%. Ученые также доказали, что рецидив заболевания не всегда связан с нерадикальностью удаления опухоли и может возникать при «чистых» краях резекции (более 2,5 см). Метастазы КМ в регионарных л/у обычно развиваются уже на ранних этапах их роста, а при прогрессировании заболевания эти опухоли дают метастазы в печень, кости, легкие, головной мозг и в отдаленные л/у [22].

Учитывая вышеизложенные факторы, при проведении хирургического лечения необходимо тщательно дообследовать пациента и оценить прогностические неблагоприятные факторы, которые могут привести к лимфогенному и гематогенному метастазированию, в особенности из области имплантационного метастаза. К.Е. Fleming и соавт. выделили следующие 6 факторов неблагоприятного прогноза при КМ: пожилой возраст пациента, поздняя клиническая стадия заболевания (III/IV), «большой» размер опухоли (более 3 см), смешанная морфология опухоли, минимально выраженная лимфоидная инфильтрация опухоли, экспрессия в опухоли p63 (которая выявляется в 49,4% случаев) [23]. По данным J.H. Lai и соавт. и H. Higaki-Mori и соавт., для МСРyV-положительных КМ прогноз лучше (в одном случае наблюдалась спонтанная регрессия опухоли), чем для МСРyV-негативных опухолей: в них чаще наблюдалась экспрессия RB1 и реже – экспрессия p53 [24, 25]. В частности, в исследовании H. Sihto и соавт. общая 5-летняя выживаемость пациентов с МСРyV-положительными КМ была втрое, а в работе S. Bhatia и соавт. – вчетверо выше, чем у пациентов с МСРyV-негативными опухолями [26, 27]. Однако в этом вопросе до сих пор нет единства мнений, и, по данным других авторов, общая выживаемость пациентов не зависела от МСРyV-статуса [28].

КМ является сравнительно редко встречающимся заболеванием, которое часто диагностируется на поздних стадиях, при больших размерах первичного опухолевого очага или при наличии отдаленных микрометастазов. Однако агрессивный характер роста данного злокачественного новообразования диктует необходимость для специалистов как можно раньше начать лечение оптимальными методами терапии. В случае резектабельного заболевания хирургическая резекция – радикальный способ лечения, однако для большинства пациентов единственным вариантом остается системное лекарственное

или лучевое лечение. Радикально удалить опухоли во многих случаях не удается, к тому же у пациентов, как правило, уже имеются скрытые (не выявленные) метастазы.

Хирургия опухолей головы и шеи с использованием комбинированных свободных лоскутов несет в себе более высокий риск ятрогенных имплантационных метастазов, чем другие онкологические операции. Мы представили клинический пример данного осложнения. И что более важно, при наличии отдаленных имплантационных метастазов сохраняется повышенный риск появления регионарных имплантационных метастазов [21]. С учетом мировых и отечественных данных в нашем клиническом примере вероятной причиной метастазирования послужило несколько факторов: высокая степень агрессии опухоли, недостаточная антисептическая обработка гармонического скальпеля на реконструктивном этапе. Данные факторы в совокупности привели к лимфогенной диссеминации опухолевых клеток по лимфопутям левой верхней конечности из области имплантационного метастаза на левом предплечье. Таким образом, мы можем заключить, что в связи с агрессивной природой КМ в нашем случае при выявлении имплантационного метастаза в контралатеральной стороне от первичного опухолевого очага, а также при выявлении метастаза в подключичном л/у данное явление можно расценить как метастаз, реализованный от имплантационного метастаза.

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для более подробного изучения механизмов биологии опухолевых имплантационных метастазов для того, чтобы создать оптимальные клинические протоколы для минимизации риска метастазирования, а также учета экономической и организационной сторон этого вопроса. Необходимо дальнейшее изучение факторов риска отдаленного метастазирования и прогностически неблагоприятных факторов при КМ для адекватной оценки и выбора правильного алгоритма лечения – хирургического, лучевого или системной лекарственной терапии.

Выводы

В настоящее время КМ является мало изученным заболеванием, в особенности ее метастатический потенциал и агрессивный характер роста, что связано с небольшой выборкой подобных пациентов. К сожалению, также нет единых мировых стандартов, протоколов, практических рекомендаций и единого мнения среди практикующих хирургов относительно минимизации потенциальных рисков механической опухлевой имплантации во время онкологических операций. При выявлении таких случаев необходим тщательный разбор и исследование механизмов развития имплантационного метастазирования, например определение опухолевых клеток на перчатках или инструментах при работе в первичном очаге. Однако, несмотря на различные описанные в литературе клинические случаи, ученые не пришли к единогласному решению рекомендовать смену инструментов или хирургических перчаток во время резекции первичного опухолевого очага. Безусловно, следует помнить, что степень злокачественности опухоли также играет роль в появлении имплантационных метастазов и иногда даже смена перчаток и инструментария не сможет полностью исключить диссеминацию и имплантацию опухолевых клеток. Также необходимо производить смену инструментов и перчаток даже при процессах, подозрительных на злокачественные.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gerster A.G. II On the surgical dissemination of cancer. *Ann. Surg.* 1885; 2(8):98–109.
2. Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven N.A., et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(3):457–63.e2.
3. Stachyra K., Dudzisz-Śledź M., Bylina E., et al. Merkel Cell Carcinoma from Molecular Pathology to Novel Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(12):6305.
4. Ranario J.S., Wolthoff A.J., Hope R.H., et al. Merkel cell carcinoma in a vein graft donor site. *Cutis.* 2016;97(5):364–7.
5. Ball N.J., Tanhuanco-Kho G. Merkel cell carcinoma frequently shows histologic features of basal cell carcinoma: A study of 30 cases. *J. Cutan. Pathol.* 2007;34:612–9.
6. Harms P.W., Harms K.L., Moore P.S., et al. International Workshop on Merkel Cell Carcinoma Research Working Group. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: Current understanding and research priorities. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018;15:763–76.
7. Lack H.L. A contribution to the operative treatment of malignant disease of the larynx, with special reference to the danger of cancerous wound infection. *Lancet.* 1896;147(3798):1638–41.
8. Ackerman L.V., Wheat M.W. The implantation of cancer – an avoidable surgical risk? *Acta – Unio Int. Contra Cancrum.* 1954;10(3):143–51.
9. Gresham E., Don Parsa F. Iatrogenic Implantation of Cancer Cells During Surgery. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* 2020;79(1):4–6.
10. Yip K.M., Lin J., Kumta S.M. A pelvic osteosarcoma with metastasis to the donor site of the bone graft. A case report. *Int. Orthop.* 1996;20(6):389–91.
11. Dias R.G., Abudu A., Carter S.R., et al. Tumour transfer to bone graft donor site: a case report and review of the literature of the mechanism of seeding. *Sarcoma.* 2000;4(1–2):57–9.
12. Singh C., Ibrahim S., Pang K.S., Shanti S. Implantation metastasis in a 13-year-old girl: a case report. *J. Orthop. Surg.* 2003;11(1):94–6.
13. Gulia A., Puri A., Salunke A., et al. Iatrogenic implantation of giant cell tumor at bone graft donor site and clinical recommendations to prevent “a rare avoidable complication”. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2013;23(6):715–8.
14. Ranario J.S., Wolthoff A.J., Hope R.H., et al. Merkel cell carcinoma in a vein graft donor site. *Cutis.* 2016;97(5):364–7.
15. Bekar A., Kahveci R., Tolunay S., et al. Metastatic gliosarcoma mass extension to a donor fascia lata graft harvest site by tumor cell contamination. *World Neurosurg.* 2010;73(6):719–21.
16. Kain R., Dash S. Tumor recurrence at donor site of pectoralis major myocutaneous flap with tumor-free primary oral carcinoma. *Gulf. J. Oncolog.* 2018;1(26):64–6.
17. Kartikeyan S., Shukla M., Pandey M. Donor site metastasis after pectoralis major myocutaneous flap reconstruction for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;141(5):657–8.
18. Ashok B.C., Cherian M.T., Ashok H. Secondaries at deltopectoral flap donor site. *Indian J. Cancer.* 2002;39(4):149–50.
19. Goodwin S.J., Parnaby C.N., Chong P.S. Donor site metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Scott. Med. J.* 2007;52:56.
20. Berger-Richardson D., Xu R.S., Gladly R.A., et al. Glove and instrument changing to prevent tumour seeding in cancer surgery: a survey of surgeons' beliefs and practices. *Curr. Oncol.* 2018;25(3):e200–8.
21. Pichardo P., Purdy N., Haugen T. Implantation of Squamous Cell Carcinoma in a Free Flap Donor Site. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2020;129(9):935–40.
22. Liang E., Brower J.V., Rice S.R., Scott Med. J. Merkel cell carcinoma analysis of outcomes: A 30-year experience. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129476.
23. Fleming K.E., Ly T.Y., Pasternak S., et al. Support for p63 expression as an adverse prognostic marker in Merkel cell carcinoma: report on a Canadian cohort. *Hum. Pathol.* 2014;45(5):952–60.
24. Lai J.H., Fleming K.E., Ly T.Y., et al. Pure versus combined Merkel cell carcinomas: immuno-histochemical evaluation of cellular proteins (p53, Bcl-2, and c-kit)

- reveals significant overexpression of p53 in combined tumors. *Hum. Pathol.* 2015;46(9):1290–6.
25. Higaki-Mori H., Kuwamoto S., Iwasaki T., et al. Association of Merkel cell polyomavirus infection with clinicopathological differences in Merkel cell carcinoma. *Hum. Pathol.* 2012;43(12):2282–91.
 26. Sihto H., Kukko H., Koljonen V., et al. Merkel cell polyomavirus infection, large T antigen, retinoblastoma protein and outcome in Merkel cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(14):4806–13.
 27. Bhatia S., Storer B.E., Iyer J.G., et al. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016;108(9):djw042.
 28. Cimino P.J., Robirds D.H., Tripp S.R., et al. Retinoblastoma gene mutations detected by whole exome sequencing of Merkel cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2014;27(8):1073–87.

Поступила 01.08.22

Получены положительные рецензии 20.09.22

Принята в печать 20.06.22

Received 01.08.22

Positive reviews received 20.09.22

Accepted 26.09.22

Вклад авторов: А.П. Поляков, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, М.В. Ратушный — концепция и дизайн исследования. А.П. Поляков, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, Д.А. Мирошниченко, М.В. Ратушный, А.В. Бойко, А.Р. Геворков, А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.А. Качмазов — сбор и обработка материала. А.В. Мордовский, Д.А. Мирошниченко — написание текста. А.П. Поляков, А.В. Мордовский — редактирование.

Contribution of the authors: A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky, I.V. Rebrikova, M.V. Town Hall — the concept and design of the study. A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky, I.V. Rebrikova, D.A. Miroshnichenko, M.V. Ratushny, A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, A.V. Bukharov, V.A. Derzhavin, A.A. Kachmazov — collection and processing of material. A.V. Mordovsky, D.A. Miroshnichenko — writing the text. A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky — editing.

Информация об авторах:

Поляков Андрей Павлович — д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: appolyakov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Мордовский Александр Валентинович — к.м.н., научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: alexmord@live.com. ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Мирошниченко Дарья Андреевна — клинический ординатор отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: dariamiroshnichenko1996@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9157-5330.

Ребрикова Ирина Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Ратушный Михаил Владимирович — к.м.н., заведующий отделением микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный

медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: mvr75@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-4293-2725.

Бойко Анна Владимировна — д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии с модификацией МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: mniioi@mail.ru.

Геворков Артем Рубенович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевой терапии с модификацией МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: dr.gevorkov@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-9181-7811.

Бухаров Артем Викторович — д.м.н., заведующий группой опухолей костей и мягких тканей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: artembukharov@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Державин Виталий Андреевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкологической ортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: osteosa@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-4385-9048.

Качмазов Андрей Александрович — младший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: andrewkachmazov@hmail.com.

ORCID: 0000-0001-5530-3234.

Information about authors:

Polyakov Andrey P. — MD, PhD, head of department of microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: appolyakov@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Mordovskiy Alexander V. — MD, PhD, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; tel.: +7 (916) 188-81-93; e-mail: alexmord@live.com. ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Miroshnichenko Daria A. — clinical resident of department of microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: dariamiroshnichenko1996@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9157-5330.

Rebrikova Irina V. — MD, PhD, senior researcher of department of microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Ratushny Mikhail V. — MD, PhD, head of department of microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: mvr75@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-4293-2725.

Boyko Anna V. — MD, PhD, head of department of radiation therapy with modification P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the

National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: mnioi@mail.ru.

Gevorkov Artem R. — MD, PhD, researcher of department of radiation therapy with modification P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: dr.gevorkov@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-9181-7811.

Buharov Artem V. — MD, PhD, head of department of the group of bone and soft tissue tumors P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: artembuharov@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Derzhavin Vitaliy A. — MD, PhD, senior researcher of department of the oncological orthopedics P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: osteosa@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-4385-9048.

Kachmaov Andrey A. — MD, department of chemotherapy P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: andrewkachmazov@hmail.com.

ORCID: 0000-0001-5530-3234.