

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.04.2021
Принята к печати 15.10.2021

Контактная информация:
Хачатрян Лили Альбертовна,
канд. мед. наук, заведующая
боксованным отделением
гематологии/онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lili.2510@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-154-167

Гигантоклеточная ангиобластома

Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая, Г.В. Терещенко

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

Гигантоклеточная ангиобластома (ГКАБ) – это крайне редкая опухоль сосудистого генеза, описанная в конце XX века. Она относится к образованиям с промежуточным злокачественным потенциалом и характеризуется локально инфильтративным ростом. Опухоль не имеет каких-либо четких отличительных клинических характеристик. Диагноз устанавливается исключительно на основании гистологического исследования. В литературе обсуждаются 2 основные опции лечения данной патологии: радикальное удаление опухоли и терапия низкими дозами интерферона альфа. Как правило, это комбинированное лечение. В данной статье приводится описание собственного клинического случая. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Интерес представляют как редкость заболевания, так и особенности клинических характеристик данного случая, а именно крайне неблагоприятная локализация в области ротоглотки и соответственно невозможность проведения не только радикального удаления опухоли, но и ее резекции. Высокая вероятность развития необратимых неврологических осложнений в этой возрастной группе, связанных с терапией интерфероном альфа, ставила под сомнение возможность его применения. Впервые при данном гистологическом варианте сосудистой опухоли была применена химиотерапия, включающая метронульную терапию циклофосфаном и винбластином в комбинации с липосомальной формой доксорубина. После 8 курсов химиотерапии был получен полный клинический ответ с восстановлением проходимости дыхательных и пищеварительных путей. Период наблюдения к моменту написания статьи составил 36 мес.

Ключевые слова: *сосудистая опухоль, гигантоклеточная ангиобластома, липосомальная форма доксорубина, интерферон альфа*

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 154–167. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-154-167

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 20.04.2021
Accepted 15.10.2021

Giant cell angioblastoma

L.A. Khachatryan, I.S. Kletskaia, G.A. Tereshchenko

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

Correspondence:
Lili A. Khachatryan,
cand. med. sci., Head of Box Department
of Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Giant cell angioblastoma is an extremely rare tumor of vascular origin, described at the end of the 20th century. It belongs to tumors with intermediate malignant potential and is characterized by locally infiltrative growth. The tumor doesn't have any clear distinctive clinical characteristics. The diagnosis is established on the basis of histological examination. Two main treatment options for this pathology are discussed in the literature: radical removal of the tumor and therapy with low doses of interferon alpha. As a rule, this is a combination treatment. This article describes our own clinical case. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. Interest is in the rarity of the disease and the features of the clinical characteristics of this case, specifically the extremely unfavorable localization in the oropharynx region and, accordingly, the impossibility of carrying out not only a radical removal of the tumor, but also its resection. The high probability of developing irreversible neurological complications in this age group associated with interferon alpha therapy questioned the possibility of its use. For the first time in this histological variant of a vascular tumor, chemotherapy was applied, including metronomic therapy with cyclophosphamide and vinblastine in combination with a liposomal form of doxorubicin. After 8 courses of chemotherapy, a complete clinical response was obtained with the restoration of the patency of the respiratory and digestive tracts. The observation period at the time writing of this article was 36 months.

Key words: *vascular tumor, giant cell angioblastoma, liposomal form of doxorubicin, interferon alpha*

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 154–167.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-154-167

Гигантоклеточная ангиобластома (ГКАБ) – это очень редкая сосудистая опухоль, впервые описанная Gonzalez-Crussi и соавт. в 1991 г. [1]. ГКАБ, характеризующаяся медленным, локально инфильтративным ростом, до настоящего времени не включена в качестве отдельной нозологической единицы в гистологическую классификацию

опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения [2] и в классификацию ISSVA [3], однако, основываясь на клинических данных опубликованных случаев, а также согласно существующим классификациям сосудистых образований [4] она относится к опухолям с промежуточной степенью злокачественности (локально

инвазивный рост без склонности к метастазированию).

К настоящему времени сообщается о 15 случаях (таблица 1). Первый описанный случай [1] представлял собой врожденное массивное образование предплечья с экстенсивным ростом опухоли, который привел к необходимости ампутации конечности, несмотря на ранее проведенную резекцию. На основании морфологической картины авторы впервые предложили гистологический диагноз: ГКАБ. Спустя 10 лет было опубликовано еще 3 случая ГКАБ с локализацией в области неба, головы и руки [5]. Было показано, что эта опухоль является уникальным и редким сосудистым образованием с медленным локально инфильтративным ростом. В 2 случаях проводилось лечение интерфероном альфа-2b в сочетании с расширенной резекцией. Такое комбинированное лечение привело к выздоровлению. В последующем в литературе были описаны случаи с хорошими результатами комбинированного лечения хирургическими методами и интерфероном [6–9].

Эпидемиология

Частота встречаемости неизвестна. Опухоль выявляется не только у новорожденных, но и у детей старшего возраста и даже у взрослых. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

Патогенез

Было показано, что появление и развитие кровеносных сосудов контролируют по меньшей мере 2 группы тирозинкиназных рецепторов: TIE1 и TIE2. Одни определяют дифференцировку и пролиферацию эндотелиальных клеток, другие контролируют формирование сосудистой стенки и сосудистого «ложа». Нарушение экспрессии тирозинкиназных рецепторов или потеря одного из них могут приводить к аномальному опухолевому ангиогенезу. Связь патологических механизмов, лежащих в основе ГКАБ, с потерей тирозинкиназных рецепторов необходимо доказать. В настоящее время этиологические факторы и патогенез заболевания остаются неизвестными [12].

Клиника

Новообразование располагается, по данным литературы, преимущественно на конечностях, голове, небе. Это сосудистая опухоль с локально агрессивным ростом, без четких границ. Кожа над опухолью разной окраски: от белесого до светло-коричневого цвета, иногда с изъязвлениями. Было показано, что она может вовлекать не только мягкие ткани, но и костную ткань [6, 7, 9], что приводит к развитию болевого синдрома и может быть причиной инвалидизации пациентов.

Диагноз ГКАБ устанавливается исключительно по результатам гистологического исследования.

Гистологические изменения

Наиболее характерной гистологической особенностью данной опухоли является нодулярная, солидная и плексиформная пролиферация недифференцированных мезенхимальных клеток, фибробластов, миофибробластов и перицитов [1, 5, 7]. Строма опухоли с отеком, неравномерно выраженным фиброзом, отмечается мононуклеарная инфильтрация с примесью многочисленных гигантских многоядерных гистиоцитоподобных клеток. Наблюдается инфильтративный рост с характерной концентрической пара- и периваскулярной группировкой элементов с формированием муфтоподобных скоплений клеток вокруг многочисленных ветвящихся кровеносных сосудов [7]. Цитологическая атипия не выражена, митотическая активность низкая или не определяется.

Иммуногистохимическое исследование

ГКАБ не обладает специфическим иммунофенотипом: в веретеновидных и овальных, а также мононуклеарных и многоядерных клетках определяется экспрессия виментина, при этом реакция с маркерами мышечной дифференцировки (кальпонин, кальдесмон, десмин) в клетках образования отсутствует. В эндотелии патологических сосудов определяется экспрессия CD31, CD34, в более крупных сосудистых полостях эндотелий может экспрессировать фактор VIII. В веретеновидных клетках может определяться фокальная экспрессия SMA. Реакции с антителами к PanCK, миогенину, S100, CD1a негативная, уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 низкий – 2–5%.

Молекулярно-генетическое исследование

В настоящее время данные о генетических аномалиях в ГКАБ в литературе отсутствуют.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ГКАБ должна проводиться как с сосудистыми доброкачественными (инфантильная гемангиома), локально агрессивными (капошиформная гемангиоэндотелиома) и злокачественными (эпителиоидная гемангиоэндотелиома, богатый гигантскими клетками вариант) опухолями (таблица 2), так и с мягкоткаными новообразованиями детского возраста: доброкачественными (миофиброма), локально агрессивными (плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль), злокачественными (инфантильная фибросаркома, эмбриональная рабдомиосаркома) (таблица 3).

Таблица 1
Клинические случаи ГКАБ

Table 1
Cases reports giant cell angioblastoma (GCAB)

Источник Source	Пол Sex	Возраст Age	Локализация Location	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Лечение Treatment	Исход Follow-up
F. Gonzalez-Cruss и соавт., 1991 [1]	Женский Female	3 месяца (врожденная) 3 months (congenital)	Правое предплечье Right forearm	8,5	Ампутация в возрасте 31,5 месяца Amputation at age 31.5 months	Без признаков рецидива Uneventful post-op course
S.O. Vargas и соавт., 2001 [5]	Мужской Male	7 месяцев (врожденная) 7 months (congenital)	Мягкое небо Central palate	1,5	Субтотальное удаление Интерферон альфа Subtotal excision Interferon alpha	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни в 56 месяцев No progression of minimal residual disease at age 56 months
S.O. Vargas и соавт., 2001 [5]	Мужской Male	7 недель (врожденная) 7 months (congenital)	Правое возвышение гипотенара Right hypothenar eminence	3,3	Субтотальное удаление Интерферон альфа Subtotal excision Interferon alpha	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни в 27 месяцев No progression of minimal residual disease at age 27 months
S.O. Vargas и соавт., 2001 [5]	Женский Female	25 дней 25 days	Скальп Scalp	Нет данных No data available	Резекция Resection	Нет данных No data available
R.J. Мао и соавт., 2011 [6]	Мужской Male	15 месяцев 15 months	Левая большеберцовая кость Left tibia	0,8	Резекция Resection	Нет данных No data available
R.J. Мао и соавт., 2012 [7]	Мужской Male	4 года 4 years	Правая бедренная кость Right thighbone	3	Кюретаж Thorough curettage	Рецидив через 17 мес после операции Recurrent 17 months after surgery
S. Crivelli-Ochsner и соавт., 2013 [10]	Мужской Male	41 год 41 years	Подколенная ямка Popliteal fossa	2,4	Радикальная резекция Radical resection	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 16 мес Uneventful 16 months
L. Yu и соавт., 2015 [9]	Мужской Male	23 месяца 23 months	Правая бедренная кость Right thighbone	2	Резекция Resection	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 2 мес Uneventful 2 months
L. Yu и соавт., 2015 [9]	Мужской Male	8 лет 8 years	Левая бедренная кость Left distal femur	2	Кюретаж Thorough curettage	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 10 мес Uneventful 10 months
L. Yu и соавт., 2015 [9]	Женский Female	37 лет 37 years	Поясничный позвонок Lumbar vertebra	2	Кюретаж Thorough curettage	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 21 мес Uneventful 21 months
L. Yu и соавт., 2015 [9]	Женский Female	56 лет 56 years	Пястные кости и фаланга слева Left metacarpus and phalange	3	Кюретаж Thorough curettage	Жива с резидуальной болезнью через 10 мес Alive with disease for 10 months
Y. Ма и соавт., 2016 [11]	Женский Female	6 лет 6 years	Левая бедренная кость Left distal femur	2	Кюретаж Thorough curettage	Рецидивы в 2011 г. и 2014 г., без признаков прогрессии через 23 мес после последней операции Recurrent in 2011 and 2014 and uneventful for 23 months after the latest surgery
Y. Ма и соавт., 2016 [11]	Мужской Male	1 год 1 year	Правая бедренная кость Right distal femur	1	Кюретаж и аллотрансплантация кости Lesion clearance and allograft bone implantation	Рецидив в 2013 г., без признаков рецидива через 27 мес после последней операции Recurrent in 2013 and uneventful for 27 months after the latest surgery
Y. Ма и соавт., 2016 [11]	Мужской Male	7 лет 7 years	Левая бедренная кость Left distal femur	2	Кюретаж Thorough curettage	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 26 мес Uneventful for 26 months
R.Y. Zhang и соавт., 2018 [12]	Мужской Male	5 лет 5 years	Дистальный метафиз большеберцовой кости, пяточная и таранная кости (множественные) Distal metaphysis of tibia, calcaneus, and astragalus (multiple lesions)	2	Хирургическое Surgery only	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 12 мес Uneventful for 12 months
Настоящий случай Present case	Мужской Male	14 дней (врожденная) 14 days (congenital)	Подъязычная область с распространением в ротоглотку Sublingual with oropharyngeal spread	4,7	Химиотерапия Chemotherapy	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 36 мес Uneventful for 36 months

Таблица 2
Дифференциальная диагностика ГКАБ и сосудистых опухолей

Table 2
Differential diagnosis between GCAB and vascular tumors

Параметр Parameter	ГКАБ GCAB	Инфантильная гемангиома Infantile hemangioma	Капошиформная гемангиоэндотелиома Kaposiform hemangiioendothelioma	Эпителиоидная гемангиоэндотелиома с остеокластоподобными гигантскими клетками Epithelioid hemangiioendothelioma with osteoclast-like giant cells
Возраст Age	Врожденная/неонатальный Congenital/infancy	Неонатальный период (быстрый рост в первые недели жизни) Infancy (rapid growth in first weeks of life)	Неонатальный и ранний детский возраст Infancy, early childhood	Дети, молодые взрослые Young adults, children
Локализация Location	Полость рта, скальп, туловище, кости Oral cavity, scalp, trunk, bone	Кожа, висцеральные поражения (печень). Не поражает первично кости Skin, viscera (most often – liver), never in the bone	Кожа, мягкие ткани, висцеральные поражения. Не поражает первично кости Skin, soft tissue, visceral, never primary bone involvement	Мультицентрически: кожа, кости, и/или внутренние органы Multicentric, involving skin, bones, and/or viscera
Рост Growth	Инвазивный Invasive	Экспансивный Expansive	Инвазивный Invasive	Инвазивный Invasive
Клеточный состав Cytology	Веретеновидные мезенхимальные клетки, мононуклеары, гигантские многоядерные клетки Spindle mesenchymal cells, giant cells	Эндотелий, перicyты Endothelial cells, pericytes	Эндотелий, веретеновидные клетки Endothelial cells, spindle cells	Эпителиоидные, гигантские многоядерные клетки Epithelioid, giant cells
Строение Pattern	Пучковое Fascicular	Лобулярное Lobular	Лобулярное Lobular	Короткие тяжи, цепочки и гнезда Short strands, cords, chains, and nests
Матрикс Matrix	Миксоидный Myxoid	Нет No	Нет No	Фиброзный, миксоидный, гиалиновый Fibrous, myxoid, hyaline
Сосуды Vasculature	Аномальные ветвящиеся сосуды с концентрическими или эксцентрическими «муфтами» из клеток опухоли Abnormal ramifying vessels with concentric or excentric cellular cuffs of neoplastic cells	Капилляры Capillaries	Незрелые капилляры, щелевидные сосуды Poorly formed capillaries, slit-like vessels	Рассеянные мелкие сосуды, вазоформация не выражена, интрацитоплазматические вакуоли Scattered small lumina lined by flattened endothelia and intracytoplasmic vacuoles
Иммуногистохимия Immunohistochemistry	CD68 ⁺ гигантские клетки CD68 ⁺ giant cells	GLUT1 ⁺	Экспрессия подоплатина в веретенообразных клетках на периферии долек Podoplanin expression in spindle cells at the periphery of the lobules	CD31, FVIII, CD34 в 50% CD31, FVIII, CD34 in 50%
Генетика Genetics	Нет No	Нет No	Нет No	WWTR1–CAMTA1

Лечение

В литературе обсуждаются 2 опции:

- хирургическое лечение – радикальное удаление опухоли с хорошим долгосрочным ответом [1];
- терапия интерфероном альфа [8].

Как правило, это комбинированное лечение.

Интерфероны – это семейство белков-цитоклинов, обладающих различными химическими, антигенными и биологическими свойствами, обуславливающими сложные внутриклеточные антивирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие эффекты [13].

Выделяют 3 основных класса интерферонов (INF- α , INF- β , INF- γ) в зависимости от структуры, биологических функций и антигенности (таблица 4) [14].

Антивирусный эффект впервые был описан в 1957 г. как феномен вирусной интерференции,

состоящий в ингибции роста разнообразных вирусов в клетках под влиянием медиаторов, секретируемых другими инфицированными клетками того же вида. Сам по себе интерферон не обладает противовирусным эффектом, но стимулирует становление резистентности к вирусам в неинфицированных клетках. Это достигается путем активации Янус-активированных киназ, которые включают путем фосфорилирования сигнальные пути, ответственные за синтез белков, ингибирующих проникновение, декапсидацию, транскрипцию и/или синтез белков вируса.

IFN- α , синтезируемый лейкоцитами, представляет собой многофункциональный белок. Кроме противовирусной защиты и иммуномодулирующего действия он обладает также антипролиферативным и ангиогенным действиями, в частности в отношении сосудистых образований [15, 16].

Таблица 3
Дифференциальная диагностика ГКАБ и мягкотканых опухолей детского возраста

Table 3
Differential diagnosis between GCAB and pediatric soft tissue tumors

Параметр Parameter	ГКАБ GCAB	Миофиброма Myofibroma	Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль Plexiform fibrohistiocytic tumor	Гигантоклеточная фибробластома Giant cell fibroblastoma	Инфантильная фибросаркома Infantile fibrosarcoma	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonal rhabdomyosarcoma
Возраст Age	Врожденная/неонатальный Congenital/infancy	Врожденная/неонатальный Infancy/congenital	Дети и молодые взрослые Children and young adults	Врожденная/неонатальный Infancy/congenital	Врожденная/неонатальный Infancy/congenital	Детский Children
Локализация Location	Полость рта, скальп, туловище, кости Oral cavity, scalp, trunk, bone	Дермальная, подкожная, висцеральная Dermal, subcutaneous, visceral	Верхние конечности, нижние конечности, голова и шея Upper extremities, lower extremities, head and neck	Туловище, промежность, подмышечная область Trunk, groin, axilla	Мягкие ткани Soft tissue	Голова и шея, мочеполовая система Head and neck, genitourinary system
Рост Growth	Инвазивный Invasive	Хорошо отграниченная, экспансивный Well-circumscribed, expansive	Инвазивный Invasive	Инвазивный Invasive	Инвазивный Invasive	Инвазивный Invasive
Клеточный состав Cytology	Веретеновидные мезенхимальные клетки, мононуклеары, гигантские многоядерные клетки Spindle mesenchymal cells, giant cells	Незрелые овоидные и зрелые веретеновидные клетки Immature plump and mature spindled	Мононуклеарные эпителиоидные гистиоцитоподобные клетки, веретеновидные (мио)фибробласты, остеокластоподобные гигантские клетки Mononuclear epithelioid histiocyte-like cells, spindled (myo)fibroblasts, osteoclast-like giant cells	Извитые монорморфные веретеновидные и рассеянные гигантские многоядерные клетки Wavy bland spindle cells and scattered giant cells	От веретеновидных до овоидных клеток Spindle to ovoid	Звездчатые примитивные клетки, рабдомиобласты Stellate primitive cells, rhabdomyoblasts
Строение Pattern	Пучковое Fascicular	Бифазное, с наличием «миоидных узелков» Biphasic	Фибробластоподобные (инфильтрирующие), эпителиоидные (нодули) и гигантские клетки Fibroblast-like (infiltrating), epithelioid with cannonball nodularity and giant cells	Гипоклеточное, неупорядоченно расположенные элементы Hypocellular patternless	Пучковое Fascicular	Неупорядоченно расположенные элементы. В ботриоидном варианте – камбиальный слой Patternless
Матрикс Matrix	Миксоидный Myxoid	Коллагенизированный, миксоидно-гиалиновый Collagenous with myxohyaline changes	Миксоидный, гиалинизированный, метапластическая оссификация Myxoid change, hyalinized collagen, metaplastic bone	Миксоидный, коллагенизированный Myxoid, collagenous	Коллагенизированный, миксоидный, с примесью элементов воспаления Collagenized, inflammatory, myxoid	Миксоидный Myxoid
Сосуды Vasculature	Аномальные ветвящиеся сосуды с концентрическими или эксцентрическими «муфтами» из клеток опухоли Abnormal ramifying vessels with concentric or eccentric cellular cuffs of neoplastic cells	Многочисленные тонкостенные ветвящиеся под прямым углом сосуды с протрузией «миоидных узелков» в просвет Numerous thin-walled branching HPC-like vessels with spindle cells bulging into the lumina	Без особенностей Non-specific	Ветвящиеся псевдососудистые пространства Irregularly branching pseudovasculature spaces	Могут быть выраженными, ветвящимися Possible – prominent, HPC-like	Без особенностей Non-specific
Иммуногистохимия Immunohistochemistry	CD68 ⁺ гигантские клетки CD68 ⁺ giant cells	SMA, кальдесмон (веретенообразные клетки), CD34 (фокально в незрелых областях) SMA, Caldesmon (spindle cells), CD34 (focal in immature areas)	CD68 ⁺ гигантские клетки, SMA ⁺ веретеновидные (мио)фибробласты CD68 ⁺ giant cells, SMA ⁺ spindled (myo)fibroblasts	CD34 ⁺	TRK ⁺	Десмин, Миогенин, MyoD1 Desmin, Myogenin, MyoD1
Генетика Genetics	Нет No	Нет No	Нет No	COL1A1--PDGFB	t(12;15)(p13;q25) ->ETV6-NTRK3	Нет No

Антипролиферативный эффект достигается непосредственно цитотоксическим воздействием на опухолевые клетки и изменением их антигенного состава, а также опосредовано за счет активации макрофагов, лимфоцитов и натуральных

киллеров, усилением цитокиновой активности [17].

Антиангиогенный эффект был показан лабораторными исследованиями в 1980 г. Он реализуется за счет 2 механизмов:

Таблица 4
Классификация и характеристики интерферонов человека

Table 4
Classification and characteristics of human interferons

Характеристика Characteristic	Классы интерферонов		
	INF- α	INF- β	INF- γ
Источник Source	Лейкоциты White blood cells	Фибробласты Fibroblasts	Th1-лимфоциты Th1-lymphocytes
Число Number	> 23	1	1
Торговое обозначение Trade designation	rINF- α -2a rINF- α -2b cINF-1	rINF- β -1a rINF- β -1b	INF- γ

Примечание. rINF – рекомбинантный интерферон; cINF – консенсусный интерферон (получен путем химического синтеза).
Note. rINF – recombinant interferon; cINF – consensus interferon (obtained by chemical synthesis).

Рисунок 1
Этапы формирования сосудов (васкулогенез/ангиогенез)

Figure 1
Stages of a vascular formation (vasculogenesis/angiogenesis)

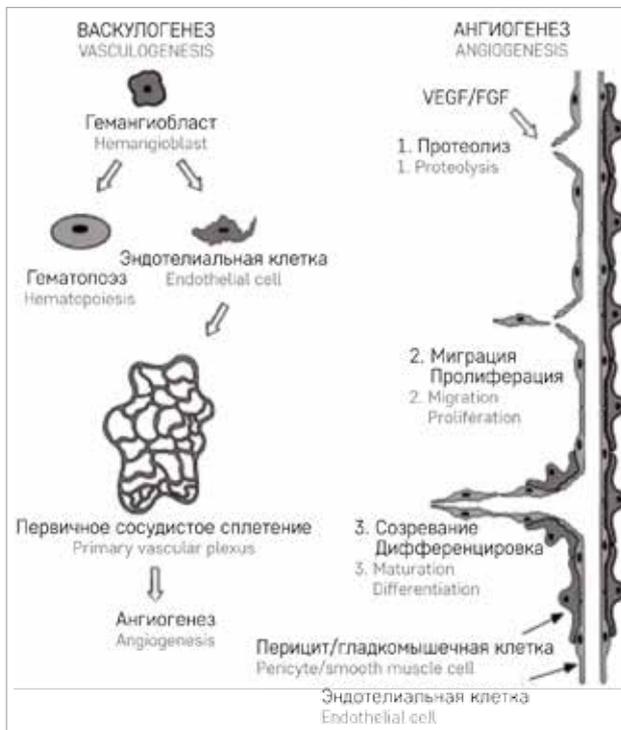
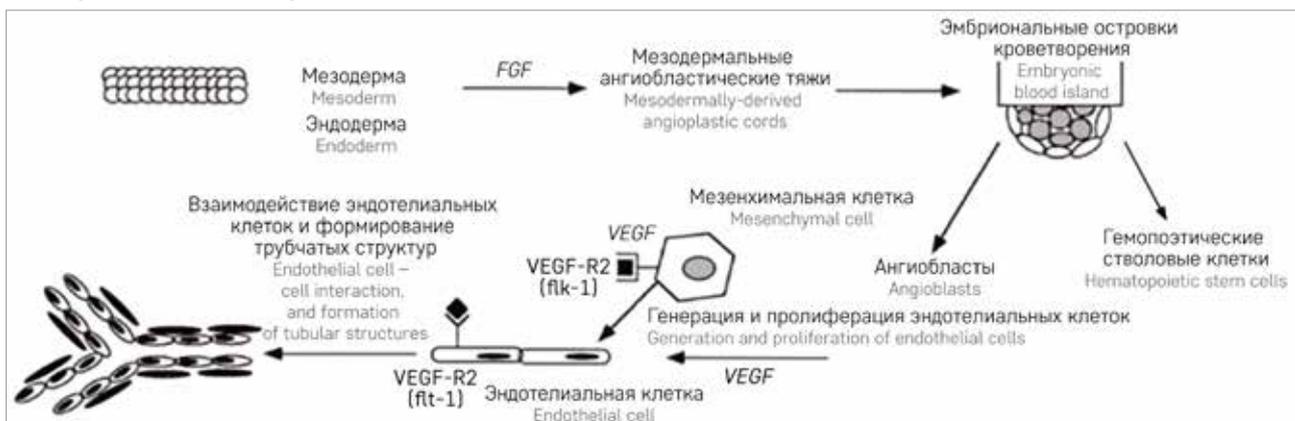


Рисунок 2
FGF-регуляция васкулогенеза

Figure 2
FGF regulation of a vasculogenesis



– блокирования миграции эндотелиальных клеток [18]. Миграция эндотелиальных клеток представляет собой один из необходимых этапов васкулогенеза – формирования новых сосудов из предшествующих (рисунки 1);

– блокирования экспрессии гена *bFGF* и синтеза соответствующего белка (basic Fibroblast Growth Factors – FGF).

FGF – это аутокринный фактор роста, который находится в цитоплазме эндотелиальных клеток пролиферирующих сосудистых новообразований. Кроме того, FGF был выделен из многих тканей, включая опухолевые [19].

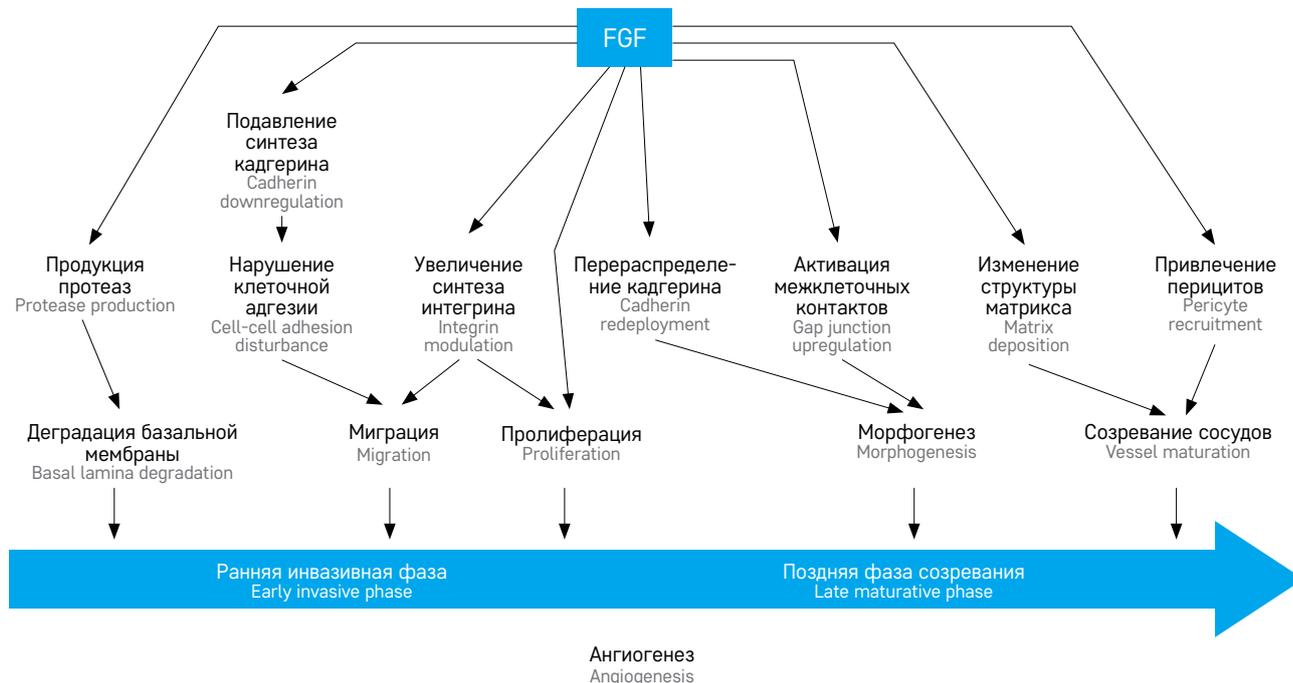
FGF обладает высокой митогенной активностью в отношении большого спектра клеток мезодермального и нейроэктодермального происхождения, к которым в том числе относят эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и фибробласты. Под действием *bFGF* ангиобласты мезодермы дифференцируются в эндотелиальные клетки в эмбриональном периоде формирования сосудов (рисунки 2).

Основной фактор роста фибробластов наряду с VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) является ведущим в процессе неоангиогенеза [20]. Его высокий уровень способствует не только клональной пролиферации эндотелиальных клеток, но и участвует во всех этапах неоангиогенеза (рисунки 3).

Первое успешное применение IFN- α было продемонстрировано в 1989 г. при лечении гемангиомы легкого (доктор Carl White, Денвер, США) [22]. В начале 1990-х годов было показано, что IFN- α эффективен в отношении инфантильных гемангиом, в частности при лечении стероидрезистентных форм. Кроме того, было выявлено, что назначение препарата серопозитивным пациентам с вирусом иммунодефицита человека приводило к купированию клинических проявлений саркомы Капоши [23, 24]. Это позволило применить IFN- α в лечении капюшечной гемангиоэндотелиомы [25].

Рисунок 3
FGF-регуляция ангиогенеза [21]

Figure 3
FGF regulation of an angiogenesis [21]



Его использование у пациентов с ГКАБ основывалось на следующих позициях [8]:

- у пациентов с ГКАБ отмечается высокий уровень FGF;
- IFN- α ингибирует гиперпродукцию FGF [26];
- IFN- α является препаратом второй линии при лечении стероидрезистентных гемангиом [27] как доброкачественных, так и с промежуточным злокачественным потенциалом, к которым относится капюшечная гемангиоэндотелиома.

Антиангиогенный эффект в отличие от антипролиферативного отмечается при низких дозах – от 1 до 3 млн Ед/м²/сут. Длительность терапии составляет от 6 до 12 мес. Эффективность лечения можно контролировать не только клинически, но также и по уровню FGF в биологических жидкостях, так как было показано, что он повышается как в крови, так и в моче в пролиферативной фазе роста сосудистых образований [28]. Было отмечено, что у пациентов с ГКАБ не развивается резистентность к IFN- α и что ингибиторы неангиогенеза, возможно, селективно воздействуют на патологический ангиогенез, щадя физиологический [8].

Прогноз

Прогноз при ГКАБ неопределенный. Данные литературы свидетельствуют том, что он в значительной степени зависит от инфильтрации подлежащих тканей, которая может оказаться самым главным маркером неблагоприятного прогноза и

быть причиной возможного рецидива заболевания [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Из анамнеза известно, что ребенок болен с рождения, когда была обнаружена опухоль правой половины языка и дна ротовой полости, плотная и безболезненная при пальпации. На основании проведенных исследований (магнитно-резонансная томография, МРТ) был поставлен диагноз: киста подъязычной слюнной железы (ранула).

На 12-е сутки жизни была предпринята попытка радикального удаления образования, однако оперативное вмешательство осложнилось кровотечением, в связи с чем была проведена расширенная биопсия. Установлен диагноз: ювенильная гемангиома с изъязвлением слизистой оболочки.

В возрасте 1 месяца ребенок поступил в детскую клиническую больницу по месту жительства.

При поступлении: деформация языка, девиация в здоровую сторону; пальпируется плотное узловое образование по правому боковому краю до корня языка и под языком с выраженной контактной кровоточивостью (из дна ротовой полости вдоль языка исходит плотное образование с белесоватыми участками, размером 4 × 2 см, достигающее

до задней стенки глотки). Образование привело к стенозу гортани с нарушением дыхания (асимметрия черпаловидных хрящей и их дискордантность с актом дыхания) и глотания. В связи с нарушением актов глотания и дыхания за счет обтурации верхних дыхательных и пищеварительных путей установлены трахеостома и назогастральный зонд.

По данным визуализации:

– ультразвуковое исследование: ткани языка несколько утолщены, в области оперативного вмешательства определяется дефект ткани до 1 см, структура языка нетипичная, кровоток не усилен;

– МРТ головы и шеи с контрастным усилением: в правых отделах ротоглотки отмечается дополнительное мягкотканное образование, размерами $4,5 \times 2,9 \times 3 \text{ см}^3$ (объем 20 см^3) с достаточно четкими контурами. Корень языка деформирован, смещен влево. Образование прилежит к углу нижней челюсти, достигает твердого неба (без признаков деструкции, периостальной реакции), приводя к сужению сагиттального размера просвета ротоглотки. Контрастирование достаточно однородное, образование имеет ту же плотность, что и язык;

– пересмотр гистологического материала (НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): определя-

ются фрагменты мышечной ткани с инвазивным ростом опухоли солидного строения. Неопластическая ткань образована ветвящимися кровеносными сосудами, расположенными среди миксоидной стромы с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, очаговыми кровоизлияниями. Перизндотелиально определяется слой перицитов, присутствуют веретеновидные фибробластоподобные клетки и крупные многоядерные элементы. Некоторые сосуды эктазированы и заполнены кровью, в отдельных присутствуют тромбы с признаками организации (рисунки 4).

Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к:

– CD31, CD34 (экспрессия в эндотелии);

– SMA (экспрессия в перицитах и гладкомышечных клетках);

– CD68 (экспрессия в гистиоцитах и гигантских многоядерных клетках).

Реакция в клетках опухоли с антителами к CD3, CD20, подопланину, MelanA, S100, десмину, MyoD1, CD38, PanCK – негативная (рисунки 5).

Заключение: морфологическая картина соответствует гигантоклеточной ангиобластоме, образование удалено нерадикально.

Рисунок 4

Гистологическое строение опухоли

А – неопластическая ткань содержит повышенное количество аномальных эктазированных ветвящихся сосудов, часть из них расширены и заполнены тромбами. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 40$; Б – инвазивный рост в поперечнополосатую мышечную ткань. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$; В – отмечается формирование концентрических пери- и параваскулярных «муфт» вокруг тонкостенных сосудов. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$; Г – «муфты» образованы округлыми, веретеновидными и многоядерными клетками. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$; Д – обильный миксоидный межклеточный матрикс и ветвящиеся сосуды. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 4

Tumor histology

А – the lesion has an increased number of abnormal ramifying vessels, part of them are ectatic and filled with thrombi. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 40$; Б – the tumor is characterized with invasive growth into the striated muscle. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 100$; В – the neoplastic cells are forming distinctive concentric or eccentric cellular cuffs around thin-walled vessels. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 200$; Г – cuffs are composed of round and spindle cells with occasional multinucleated cells. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 400$; Д – abundant myxoid matrix and ramifying vessels. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 100$

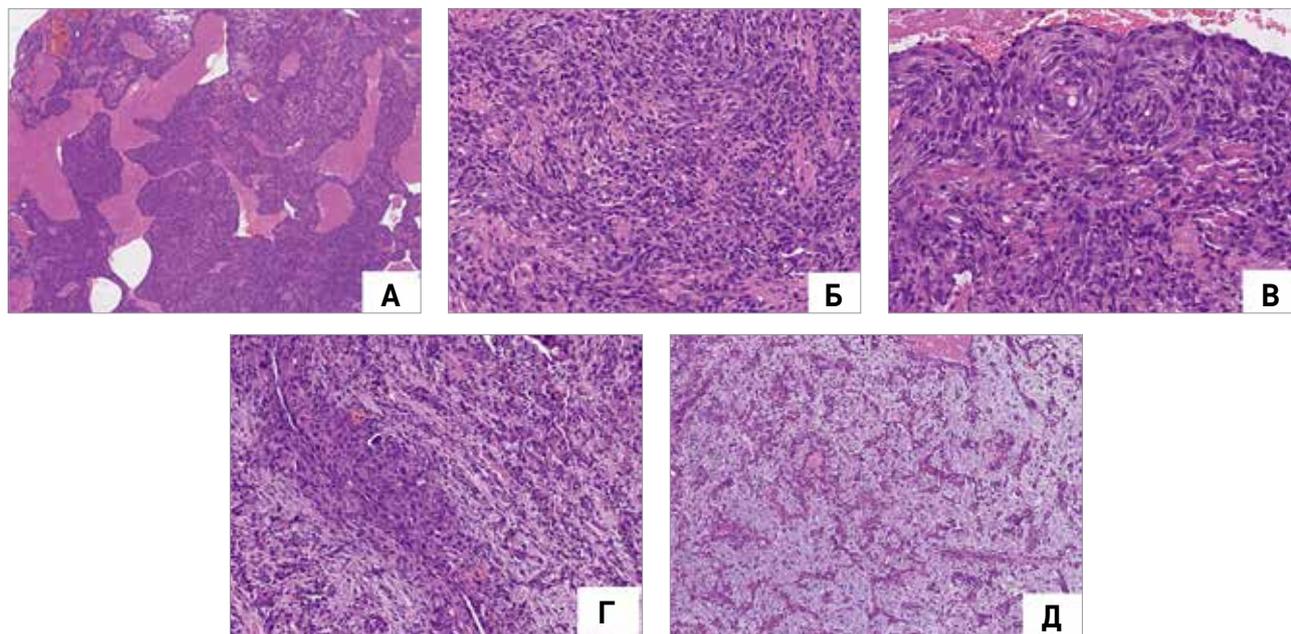
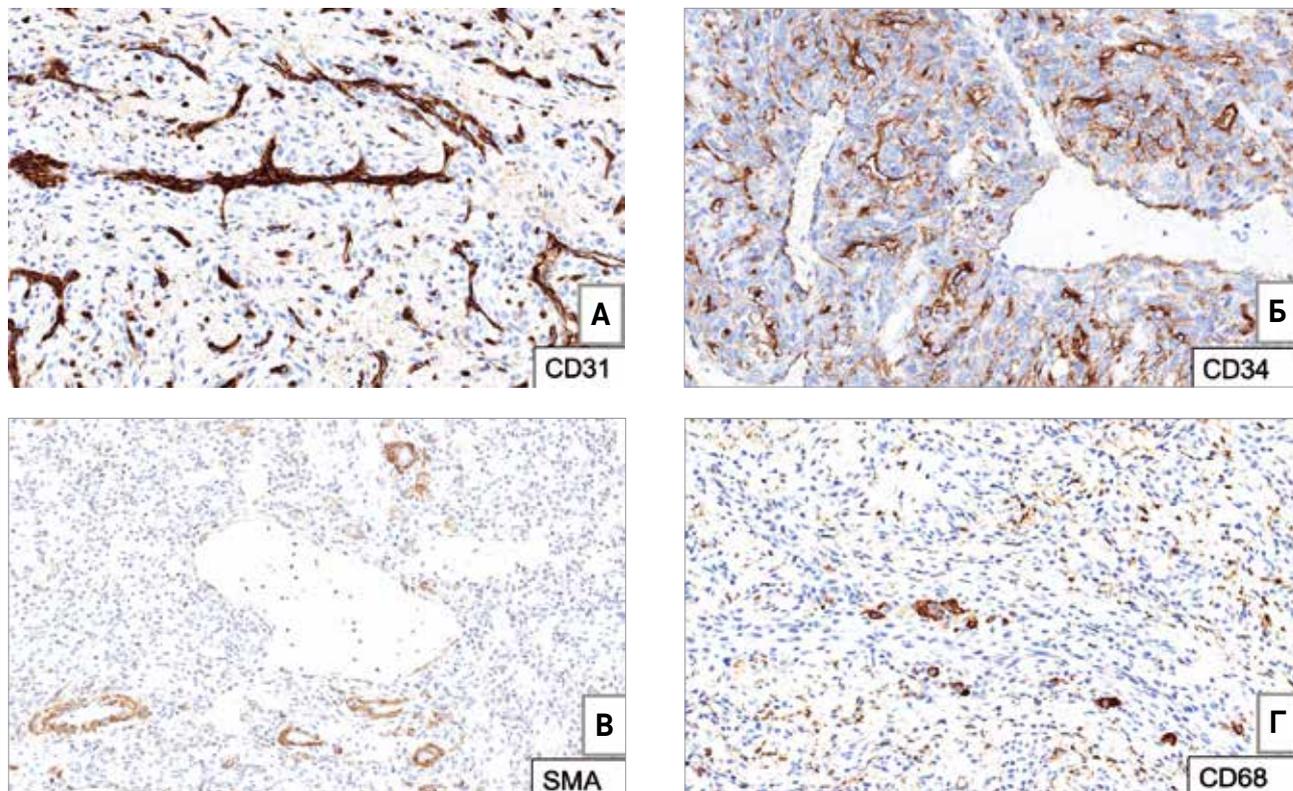


Рисунок 5**Иммуногистохимическое исследование**

А – с антителами к CD31 (экспрессия в эндотелии), × 200; Б – с антителами к CD34 (экспрессия в эндотелии), × 200; В – с антителами к SMA (экспрессия в перicyтах и гладкомышечных клетках), × 100; Г – с антителами к CD68 (экспрессия в гистиоцитах и гигантских многоядерных клетках), × 200

Figure 5**Immunohistochemistry**

А – with anti-CD31 (expression in endothelial cells), × 200; Б – with anti-CD34 (expression in endothelial cells), × 200; В – with anti-SMA (expression in pericytes and smooth muscle of the blood vessels wall), × 100; Г – with anti-CD68 (expression in histiocytes and multinucleated giant cells), × 200



В возрасте 2 месяцев ребенок был переведен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для решения вопроса о тактике дальнейшей терапии.

При поступлении: фебрильная лихорадка. Рот полностью не закрывается из-за больших размеров языка. Язык деформирован. Под ним справа, а также по правому краю пальпируется плотное, безболезненное образование, по правому краю язык дефигурирован, отмечается гиперсаливация. На передне-боковой поверхности языка наблюдается эрозивная поверхность небольших размеров с белым фибриновым налетом. Отмечается значимое сужение просвета ротоглотки за счет образования. Дыхание свистящее, шумное, через трахеостому, из которой выделяется обильное слизисто-гнойное отделяемое. Одышка до 70/мин, сатурация до 95%, множественные влажные хрипы проводного характера. Питание осуществляется через назогастральный зонд.

Проведено обследование в следующем объеме:

- общий анализ крови: лейкоциты – $24 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 86 г/л, тромбоциты – $725 \times 10^9/\text{л}$;
- микробиологическое исследование крови: рост *Staphylococcus haemolyticus*;

– компьютерная томография головы и шеи: опухолевидное образование сосудистой природы;

– МРТ: в правых отделах ротоглотки с распространением на правые отделы языка (корень, тело и кончик) определяется опухолевидное образование (объем 14 см^3), которое интенсивно накапливает парамагнетик. Контуры образования четкие, бугристые. Характеристики опухоли больше соответствуют сосудистому образованию. Образование стенозирует просвет ротоглотки (рисунок 6).

На основании проведенных исследований был поставлен диагноз: основной – ГКАБ мягких тканей дна ротовой полости, языка, ротоглотки. Осложнение: сепсис, обусловленный *Staphylococcus haemolyticus*; стеноз ротоглотки, носитель трахеостомы.

Таким образом, тяжесть состояния была обусловлена как основным заболеванием и его осложнениями, так и течением септического процесса.

После постановки диагноза и купирования септического процесса ребенку была назначена комбинированная полихимиотерапия: 2-недельная метронормальная терапия (циклофосфан в дозе $50 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ – 14 дней + винбластин в дозе $1 \text{ мг}/\text{м}^2$

3 раза в неделю) + липосомальная форма доксорубицина (Келикс) в дозе 1 мг/кг 1 раз в 21 день.

После 2 курсов терапии выполнена контрольная МРТ (рисунок 7), по данным которой отмечается сокращение размеров образования на 57%, объем опухоли составил 6 см³.

После 4 курсов терапии была отмечена выраженная положительная клиническая динамика: язык

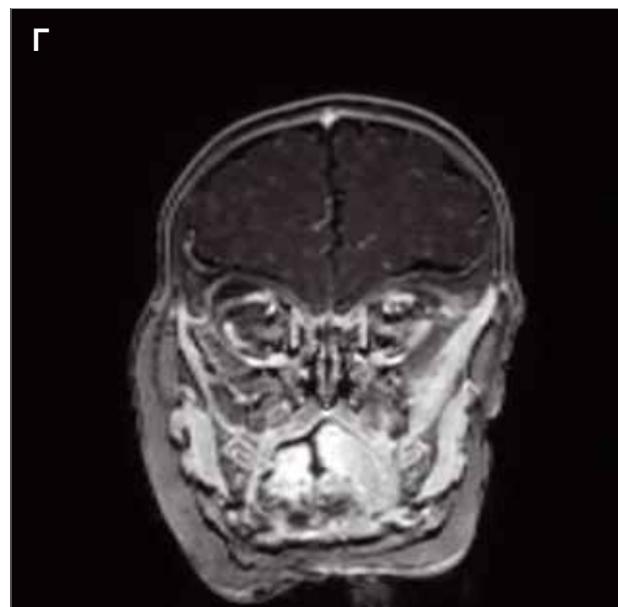
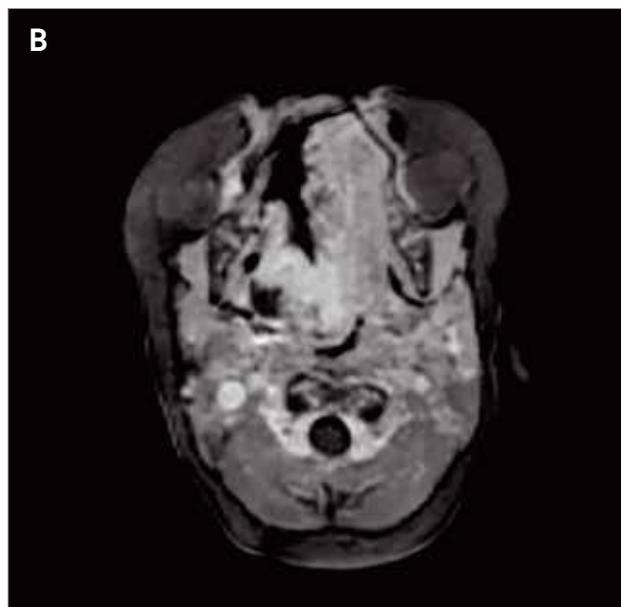
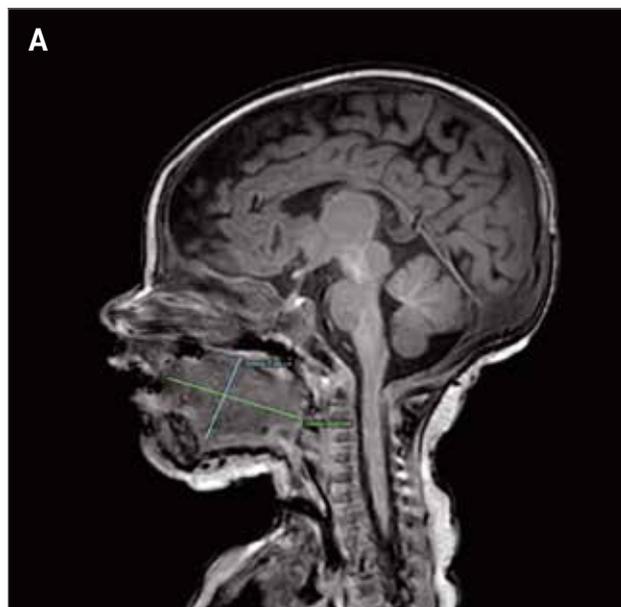
расположен в горизонтальной плоскости, его деформация выражена незначительно, корень выбухает меньше в полость ротоглотки и не соприкасается с задней стенкой глотки. Ребенок самостоятельно глотает, не поперхивается, язык участвует в акте глотания. Удален назогастральный зонд, питание осуществляется через рот. По данным контрольной МРТ отмечена дальнейшая положительная динамика –

Рисунок 6

Инициальная МРТ образования ротоглотки: T1-взвешенные изображения (T1-ВИ) в режиме 3D TEE
 А – нативное исследование (сагиттальная проекция). Отмечается увеличение размеров языка. Орган занимает всю ротовую полость, имеет неправильную форму, неровные контуры; Б–Г – исследование после внутривенного введения контрастного вещества (сагиттальная, аксиальная, корональная проекции). Выявляется образование в правой половине языка с бугристыми контурами. Образование интенсивно и неравномерно повышает МР-сигнал после введения контрастного вещества как на уровне тела, так и в корне языка. Размеры образования 44 × 29 × 22 мм (сагиттальный/корональный/вертикальный размеры), объем 14 см³. Обычная архитектоника мышцы языка не прослеживается

Figure 6

Initial MRI of oropharyngeal neoplasm. T1-weighted images 3D TEE
 A – native investigation (sagittal projection). On the sagittal T1-weighted image an increase in the size of the tongue is noted. The tongue occupies the entire oral cavity, has an irregular shape, uneven contours; Б–Г – investigation after intravenous administration of a contrast agent (sagittal, axial, coronal projections). The neoplasm of the right half of the tongue with tuberos contours intensively and unevenly increases the MR signal after the administration of a contrast agent both at the level of the body and at the root of the tongue. The size of neoplasm 44 × 29 × 22 mm (sagittal/coronal/vertical), volume of neoplasm 14 cm³. The usual architectonics of the tongue muscle isn't traced



сокращение размеров образования еще на 12%, объем 5,6 см³.

После 6 курсов терапии ребенку была удалена трахеостома в связи с полным восстановлением проходимости верхних дыхательных путей. На контрольной МРТ отмечается трансформация структуры опухоли с уменьшением ее объема на 80% по сравнению с инициальным (объем образования составил 4 см³).

Всего ребенку было проведено 8 курсов метрономной терапии и выполнено 8 введений Келикса. Длительность терапии составила 8 мес.

Таким образом, в результате проведенной терапии было отмечено сокращение размеров образования на 80% и восстановление проходимости воздухоносных и пищеварительных путей, а также разрешение инфекционных очагов.

В дальнейшем (через 6 мес после окончания терапии) была проведена контрольная МРТ (рисунки 8), которая подтвердила статус ремиссии: в правых отделах языка и ротоглотки объемных патологических образований не выявлено. Период наблюдения (от окончания терапии до момента написания статьи) составляет 36 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данный клинический случай уникален по многим параметрам. Прежде всего, конечно, из-за редкости гистологического варианта сосудистой опухоли, а также крайне неблагоприятной ее локализации (ротоглотка), которая неизбежно приводит к глубокой инвалидизации (нарушение акта жевания и естественного пассажа пищи; перекрытие просвета пище-

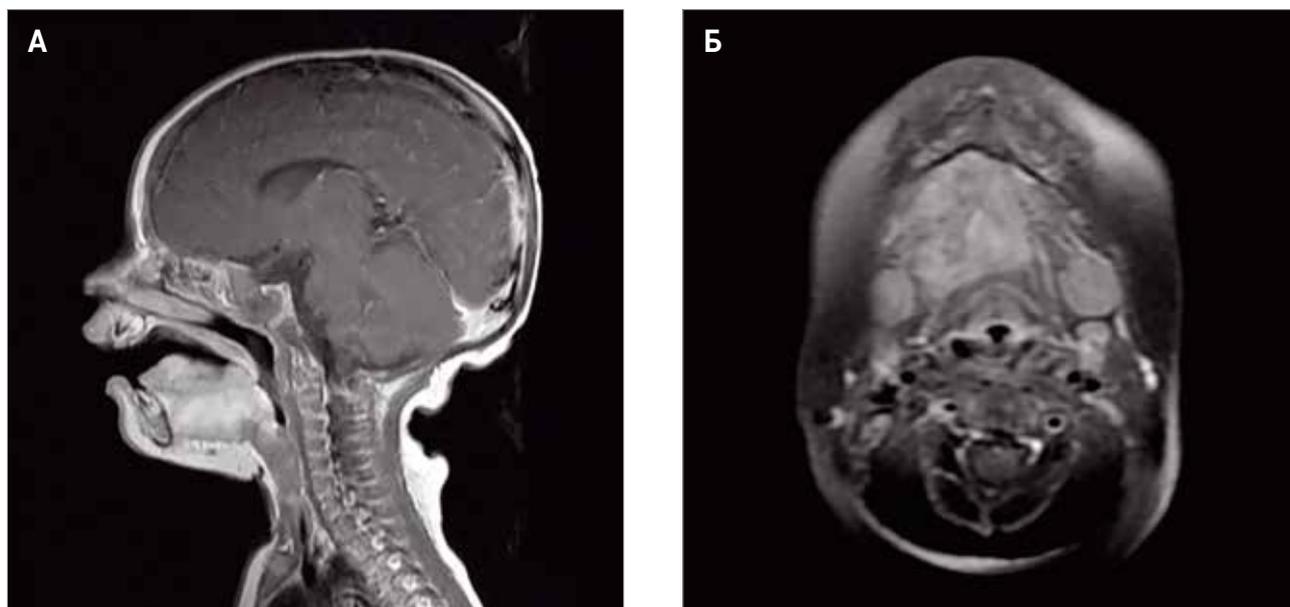
вода и верхних дыхательных путей). Особенности локализации была также обусловлена и невозможность проведения не только радикальной операции, но и резекции опухоли. Единственно возможным эффективным методом лечения, по данным зарубежных авторов, является назначение IFN- α . Однако от данной терапии было решено воздержаться ввиду тяжелых, порой инвалидизирующих побочных эффектов препарата. Его возможная эффективность несопоставима с побочными действиями, которые не ограничиваются обратимыми (наиболее частые – псевдогриппозный синдром в виде температуры, миалгий; гематологическая токсичность – нейтропения и печеночная токсичность – цитолиз, гипотиреоз), а могут приводить к потенциально серьезным, необратимым – неврологическим осложнениям в виде спастической диплегии и задержки развития [29]. Неврологические осложнения обычно наблюдаются у детей до 1 года, что значительно ограничивает его использование. Конечно же, назначение терапии с заведомо известной значимой нейротоксичностью, которая может развиваться в 10–30% случаев, ребенку с уже имеющимися тяжелыми жизнеугрожающими осложнениями, казалось невозможным. Ранее накопленный нами опыт лечения сосудистых опухолей, которые так же, как и ГКАБ, обладают локально агрессивным инфильтративным ростом и относятся к опухолям с промежуточным злокачественным потенциалом, а именно капошиформной гемангиоэндотелиомы [30], позволил предположить, что метрономная терапия в комбинации с пегилированной липосомальной формой доксорубина (Келикс) может оказаться эффективной и при данном

Рисунок 7

Контрольная МРТ образования ротоглотки (сагиттальная и аксиальная проекции)

Figure 7

Control MRI of the oropharyngeal neoplasm (sagittal and axial projections)



гистологическом варианте. ГАБ и капициформная гемангиоэндотелиома характеризуются низким пролиферативным потенциалом. Возможно, именно эта особенность позволяет достичь прекрасных результатов при использовании пегелированной липосомальной формы препарата.

Доксорубицина гидрохлорид – цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделяемый из *Streptomyces peucetius var. caesius*. Препарат относится к ингибиторам топоизомеразы II. Полагают, что

цитотоксический эффект обусловлен его способностью ингибировать синтез ДНК, РНК и белков путем внедрения доксорубицина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК, что препятствует ее раскручиванию для последующей репликации. Пегелированная липосомальная форма препарата обладает рядом преимуществ фармакокинетики, что обусловлено строением препарата:

1. Липосомы содержат поверхностно связанные гидрофильные полимеры метоксиполиэтиленгликоля

Рисунок 8

Контрольная МРТ образования ротоглотки спустя 6 мес от окончания терапии

А – нативное T2-ВИ в аксиальной проекции: прослеживается нормальная архитектура мышц языка, участков патологического МР-сигнала не выявлено; Б-Г – T1 FSE (постконтрастные серии в сагитальной и корональной проекциях): отмечается типичное равномерное контрастирование мышц языка. Контуры языка четкие, ровные. После введения контрастного вещества участков патологического повышения МР-сигнала в тканях языка не выявлено

Figure 8

Control MRI of oropharyngeal neoplasm 6 months after the end of therapy

A – native T2 weighted image in axial projection: normal architectonics of the tongue muscle is traced; no areas of pathological MR signal were detected; Б-Г – T1 FSE post-contrast series in sagittal and coronal projections: uniform contrasting of the tongue muscle. The contours of the tongue are clear, even. After the administration of a contrast agent no areas of pathological MR signal were detected



(рисунок 9). Эти линейные группы метоксиполиэтиленгликоля создают выступающую над поверхностью липосом защитную оболочку, уменьшающую возможность взаимодействия между липидной двухслойной мембраной и компонентами плазмы, что позволяет удлинить время циркуляции молекулы в кровотоке (низкая проницаемость и внутренняя водная буферная система позволяют удерживать доксорубин внутри липосомы во время его циркуляции в кровотоке).

2. Достаточно малый размер пегилированных липосом (средний диаметр приблизительно 100 нм) позволяет им проникать через дефекты кровеносных сосудов опухоли. Доксорубин становится биодоступным после трансудации липосом и их попадания в ткани (рисунок 10).

Таким образом, особенности фармакокинетики (длительный клиренс) и очень высокая биодоступность (медленное высвобождение доксорубина непосредственно в ткани опухоли после трансудации мелких липосом через сеть кровеносных сосудов опухоли), а также низкая миело- и кардиотоксичность позволили остановить выбор на этом препарате.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная химиотерапия с использованием пегилированной липосомальной формы доксорубина позволила достичь полного клинического ответа с восстановлением проходимости дыхательных и пищеварительных путей, вернуть ребенка к полноценной жизни. Безусловно, эффективность данной комбинации химиопрепаратов при ГКАБ требует дополнительных доказательств, но в настоящее время она дает надежду на возможность полного выздоровления при данном тяжелом варианте сосудистой патологии, позволяя избежать травмирующих оперативных вмешательств и инвалидизации маленьких пациентов, а также грозных неврологи-

Рисунок 9
Строение липосомальной формы доксорубина

Figure 9
The structure of the liposomal form of doxorubicin

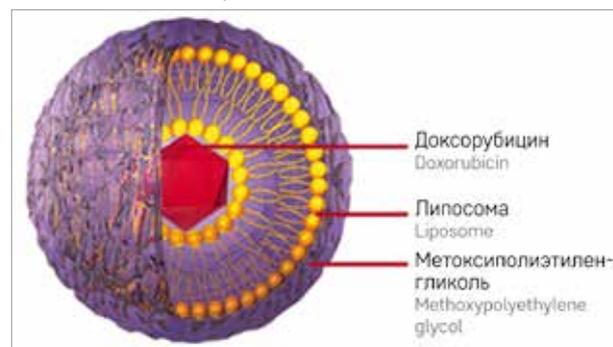
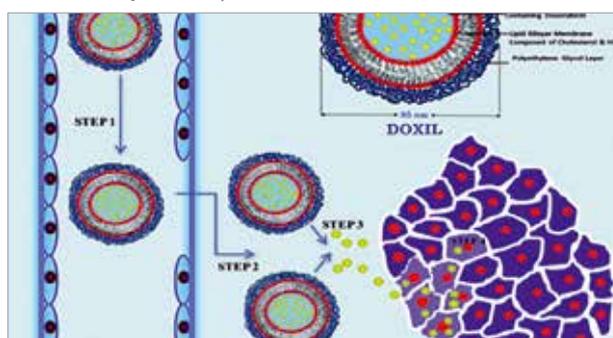


Рисунок 10
Биодоступность липосомальной формы доксорубина

Figure 10
Bioavailability of the liposomal form of doxorubicin



ческих осложнений при использовании препаратов интерферона.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

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

Литература

- Gonzalez-Crussi F., Chou P., Crawford S.E. Congenital, infiltrating giant-cell angioblastoma. A new entity? *Am J Surg Pathol* 1991; 15 (2): 175–183.
- WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and bone IARC 2020
- ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at: <http://issva.org/classification>. Accessed 27.03.2021.
- Wechsler J. *Pathologie cutanée tumorale*. 2nd edition. 2016. P. 247.
- Vargas S.O., Perez-Atayde A.R., González-Crussi F., Kozakewich H.P. Giant cell angioblastoma. Three additional occurrences of a distinct pathologic entity. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (2): 185–96.
- Mao R.J., Li Q.M., Guo Y.M., Li W.Q., Fan C.S., Zhu X.Z. Clinicopathologic study of giant cell angioblastoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011; 39 (11): 752–6.
- Mao R.J., Jiang Z.M., Zhang H.Z., Zhu X.Z., Zhang Q.L. Clinical and pathological characteristics of giant cell angioblastoma: a case report. *Diagn Pathol* 2012; 7: 113.

8. Marler J.J., Rubin J.B., Trede N.S., Connors S., Grier H., Upton J., et al. Successful antiangiogenic therapy of giant cell angioblastoma with interferon alfa 2b: report of 2 cases. *Pediatrics* 2002; 109 (2): E37.
9. Yu L., Weng Lao I., Wang J. Giant cell angioblastoma of bone: four new cases provide further evidence of its distinct clinical and histopathological characteristics. *Virchows Arch* 2015; 467 (1): 95–103.
10. Crivell-Ochsner S., Bode-Le-sniowska B., Nussbaumer-Ochsner Y., Fuchs B. Giant cell angioblastoma in an adult: a unique presentation. *Rare Tumors* 2013; 5 (3): e27.
11. Ma Y., Du R., Zheng J., Ma R., Xiao X., Chen L., et al. Giant cell angioblastoma in the femur: three additional pediatric cases provide more data of its clinicopathological features. *Int J Clin Exp Pathol* 2016; 9 (6): 6334–41.
12. Zhang R.-Y., Miao X.-M., Gao Z., Tian H.-S., Chen S. Multiple bone giant cell angioblastomas in children: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11 (11): 12745–51.
13. Caraglia M., Marra M., Tagliaferri P., Lamberts S.W., Zappavigna S., Misso G., et al. Emerging strategies to strengthen the anti-tumour activity of type I interferons: overcoming survival pathways. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9 (5): 690–704.
14. Пейдж К., Кертис М., Уокер М., Хоффман Б. Фармакология. Клинический подход. Пер. с англ.; под ред. Б.К. Романова. М.: Логосфера; 2012. 744 с.
15. Delmontte N., Curti C., Motana M., Crozet M., Vanelle P., Gensollen S. Mise au point sur traitement de l'hémangiome du nourrisson par beta-bloquant. *Therapies* 2012; 67 (3): 257–65.
16. Folkman J., Mulliken J.B., Ezekowitz R.B. Antiangiogenic therapy of haemangiomas with interferon A. The clinical applications of the interferons. London, England: Chapman Hall Medical; 1997. Pp. 255–265.
17. Fleischmann W., Fleischmann C. Mechanism of interferon's antitumor actions. In: Baron S., Coppenhaver D., Dianzini F., eds. *Interferon: Principles and Medical Applications*. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch; 1992. Pp. 299–310.
18. Brouty-Boye D., Zetter B. Inhibition of cell motility by interferon. *Science* 1980; 208: 516–8.
19. Stephan D., Weltin D., Chapelon D., Da Silva A., Lugniers C. Angiogenèse: de la physiologie à la thérapeutique. *Réanim Urgences* 2000; 9: 534–44.
20. Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P.W., Rogers R., Folkman J., Ezekowitz R.A.B. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994; 93: 2357–64.
21. Presta M., Dell'Era P., Miyola S., Moroni E., Ronca R., Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16 (2): 159–78.
22. White C., Sondheimer H.M., Crouch E.C., Wilson H., Fan L.L. Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989; 320: 1197–200.
23. Katz H.P., Askin J. Multiple hemangioma with thrombopenie: an unusual case with comments on steroid therapy. *Am J Dis Child* 1968; 115 (3): 351–7.
24. Groopman J.E., Gottlieb M.S., Goodman J., Mitsuyasu R.T., Conant M.A., Prince H., et al. Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100 (5): 671–6.
25. Orchard P., Smith C.M., Woods W.G., Day D.L., Dehner L.P., Shapiro R. Treatment of haemangiomas with alfa interferon. *Lancet* 1989; 2: 565–7.
26. Singh R., Gutman M., Bucana C.D., Sanchez R., Llansa N., Fidler I.J. Interferons alfa and beta down-regulate the expression of basic fibroblast growth factor in human carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4562–6.
27. Ezekowitz R., Mulliken J.B., Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1456–63.
28. Herron M.D., Coffin C.M., Vanderhooft S.L. Tufted angiomas: variability of clinical morphology. *Pediatr Dermatol* 2002; 19 (5): 394–401.
29. Michaud A.P., Bauman N.M., Burke D.K., Manaligod J.M., Smith R.J.H. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon alpha. *Laryngoscope* 2004; 114: 1231–6.
30. Хачатрян Л.А., Масчан А.А., Орехова Е.В., Новичкова Г.А. Терапия детей с синдромом Казабаха-Мерритт. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97 (4): 125–34.