

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

АБДУЛЖАЛИЕВ АДИЛЬ ТАХИРОВИЧ

**ОПУХОЛИ ИЗ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.2. Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Сушенцов Евгений Александрович

доктор медицинских наук

Булычева Ирина Владиславовна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Эпидемиология опухолей из оболочек периферических нервов	16
1.2. Классификация опухолей из оболочек периферических нервов	17
1.3. Аспекты диагностики и клинические симптомы опухолей из оболочек периферических нервов.....	20
1.4.1. Мутации поликомбинального супрессивного комплекса 2 (PRC2).....	25
1.4.2. Влияние нейрофиброматоза 1 типа и мутаций в гене NF-1.....	27
1.4.3. Характеристика сигнальных путей АКТ/mTOR и MEK.....	29
1.4.4. Эпителиоидные нейрогенные опухоли и мутации в гене SMARCB1/INI1	31
1.4.5. Роль мутаций гена CDKN2A в малигнизации нейрофибром	32
1.4.6. Влияние экспрессии PD-L1 в злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов.....	34
1.4.7. Опухолевое микроокружение.....	35
1.5. Результаты комбинированного и хирургического лечения опухолей из оболочек периферических нервов	38
1.5.1. Роль неоадьювантной химиотерапии	38
1.5.2. Роль неоадьювантной лучевой терапии	40
1.5.3. Хирургическое лечение опухолей из оболочек периферических нервов ..	41
1.5.4.1. Роль адьювантной химиотерапии	44
1.5.4.2. Роль адьювантной лучевой терапии	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Морфологические характеристики опухолей из оболочек периферических нервов	48
2.2. Флюоресцентная in situ гибридизация (FISH).....	49
2.3. Статистический анализ результатов	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53

3.1 Клинико-морфологическая характеристика больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов	53
3.2 Клинико-морфологическая характеристика больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов	68
ГЛАВА 4. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ИЗ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ.....	83
4.1 Экспрессия PU.1 и её прогностическое значение	83
4.2 Влияние экспрессии PD-L1 на прогноз больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов	90
4.3 Оценка статуса генов NF1 и CDKN2A с помощью реакции флюоресцентной in situ гибридизации.....	95
ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА	98
5.1 Показатели выживаемости после оперативного лечения больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов	98
5.2. Показатели выживаемости после оперативного лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Опухоли из оболочек периферических нервов (далее ООПН) представляют собой подгруппу нейроэпителиальных опухолей, развивающиеся из элементов нервной ткани, характеризующихся особым анатомическим расположением с участием многочисленных нервных стволов и отличающихся морфологическим разнообразием [141].

ООПН можно разделить на доброкачественные и злокачественные. Подавляющее большинство из ООПН доброкачественные [41]. В классификации ВОЗ от 2020 г., опухоли из оболочек периферических нервов разделяются на следующие типы: 1) шванномы; 2) нейрофибромы; 3) периневриомы; 4) зернисто-клеточные опухоли; 5) дермальные миксомы оболочки нерва 6) одиночные ограниченные невромы; 7) доброкачественные Тритон-опухоли; 8) эктопические менингиомы; 9) злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов. Первые 8 типов опухолей из этой классификации относятся к доброкачественным ООПН, вместе они составляют от 10% до 17% всех доброкачественных новообразований мягких тканей. Из доброкачественных опухолей периферических нервов чаще всего развиваются нейрофибромы, шванномы и периневромы [54]. При этом Levi и соавт. [94] высказывается о преимущественной локализации их в нижних конечностях (60,7%) по сравнению с верхними конечностями (23,6%).

Доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов (далее ДООПН), по сравнению со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов (далее ЗООПН), являются биологически менее агрессивными опухолями и имеют благоприятный прогноз [117]. ООПН, как доброкачественные, так и злокачественные, чаще возникают спонтанно, однако могут быть ассоциированы с нейрофиброматозом типа 1 (НФ-1), с предположительной частотой 1 на 2500-3500 случаев [172]. Средний возраст

больных на момент установления диагноза спорадических ЗООПН составляет 41 год, в то время как для NF1-ассоциированных ЗООПН средний возраст ниже, в среднем 28 лет [151].

Нейрофиброматоз 1 типа - аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в гене NF-1, расположенном на длинном плече 17 хромосомы и характеризуется несколькими фенотипическими особенностями, включая множественные нейрофибромы и развитие злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов [109]. Связь NF-1 и опухолей из оболочки периферических нервов изучается давно. Частота развития ЗООПН при NF-1, как сообщается, составляет около 10% [8]. Так, в работе Desai K.I. и соавт. [41], среди 442 пациентов с доброкачественными ООПН у 11,8% из них была обнаружена связь с NF-1.

Термин «злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов» в настоящее время принят вместо ранее используемых наименований: злокачественная шваннома, нейрофибросаркома и нейрогенная саркома [12]. ЗООПН занимает 6 место по распространенности среди сарком мягких тканей и составляют 5—10% от их общего числа [66]. Частота встречаемости — 1 случай на 1 млн населения в год. Около 50% случаев ЗООПН осложняются отдаленным метастазированием в течение 2 лет после установки диагноза [176]. Большинство ЗООПН возникают из крупных периферических нервов и нервных сплетений (седалищный нерв, нервные стволы плечевого сплетения, крестцового сплетения), а частота встречаемости ЗООПН интракраниальной локализации в мировой популяции составляет менее 5% [11].

В последней Классификации ВОЗ 2020 г. помимо типичной ЗООПН также выделяют 3 более редких гистологических варианта: 1) железистая ЗООПН; 2) эпителиоидная ЗООПН; 3) злокачественная тритон-опухоль.

Важнейшими этиологическими факторами развития ЗООПН являются нейрофиброматоз 1-го типа и радиотерапия, проведенная по поводу других онкологических заболеваний в анамнезе. В 8—13% случаев у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа в течение жизни развиваются ЗООПН. Связь с

облучением нейрофибромы отмечена в 10% случаев ЗООПН [71]. По данным различных наблюдений, малигнизация нейрофибромы возникает примерно через 15 лет после ее выявления [67].

Клинические проявления опухоли из оболочек периферических нервов зависят от ее локализации. Для ЗООПН характерны быстрое развитие симптомов (в течение нескольких месяцев), выраженный болевой синдром, неврологический дефицит различной степени тяжести [2]. По локализации выделяют кожные и глубокие формы образований [14]. При отсутствии лечения возможно возникновение метастазов в регионарные лимфатические узлы и внутренние органы (легкие, печень, кости и т.д.). Метастазирование осуществляется как гематогенным, так и лимфогенным путем [13].

МРТ является «золотым стандартом» в диагностике ЗООПН. Она позволяет оценить размер мягкотканого компонента опухоли и степень компрессии нервных структур, а также отношение опухоли к сосудам. Benz M. и соавт. 2010 [16], в своем исследовании сообщает о больших размерах ЗООПН в сравнении с доброкачественными, в частности, средний размер опухоли для злокачественных и доброкачественных ООПН составил 7,4x4,1 см и 4,8x2,7 см соответственно. КТ позволяет оценить степень инвазии опухоли в кости, наличие или отсутствие метастатического поражения органов грудной клетки и т.д. ПЭТ служит для оценки метаболической активности опухоли и распространенности [16]. УЗИ используется в диагностике подкожных образований для определения глубины их залегания. Остеосцинтиграфия применяется для выявления метастатического поражения костей скелета, а главным критерием выбора тактики лечения является - гистологическая верификация опухоли [150].

Гистологическое исследование показывает, что ЗООПН состоят из веретенообразных клеток с удлинёнными отростками и овальными полиморфными ядрами с высокой митотической активностью. Характерной особенностью являются множественные очаги некроза и кровоизлияний [131]. Гистологическая верификация ЗООПН в настоящее время проводится иммуногистохимическим способом, что позволяет выявить положительную

экспрессию эпителиальных маркеров: виментин, панцитокератин AE1/AE3(+++) – в железистых структурах, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), CD-34, эпителиальный мембранный антиген EMA (++) – в железистых структурах, синаптофизин (+), белок S100, транскрипционный фактор SOX-10 [75]. Критериями верификации ЗООПН служит наличие одного или нескольких признаков: зона роста — периферический нерв; нейрофиброматоз в анамнезе; гистологическая идентификация; наличие иммуногистохимических или ультраструктурных признаков шванновских клеток. Нейрофиброма и малигнизировавшаяся нейрофиброма кардинально отличаются. Так, в зависимости от гистологических признаков различают ЗООПН низкой степени злокачественности (low grade / G1) и ЗООПН высокой степени злокачественности (high grade / G2-G3) [113].

Отсутствие рентгенологической и магнитно-резонансной семиотики делает ЗООПН крайне сложной в диагностическом плане патологией, а тот факт, что любое нарушение структуры опухоли (парциальное удаление или даже пункционная биопсия) приводит к быстрому ее распространению, затрудняет диагностику и требует поиска неинвазивных диагностических методов [62].

Основным методом лечения пациентов с ООПН служит En-bloc-резекция, цель которой является достижение радикального удаления, что обеспечивает наилучший онкологический результат с точки зрения частоты местных рецидивов и прогрессирования болезни [2, 21]. Возможность радикального хирургического вмешательства по поводу ЗООПН зависит от локализации опухоли. В большинстве случаев удаление бывает субтотальным, либо сопровождается нарушением целостности опухоли [43].

Лучевая терапия стала неотъемлемой частью комбинированного лечения в контроле местного рецидива при большинстве сарком мягких тканей [23] и может быть использована в качестве адъювантного лечения или интраоперационно.

Системное лечение применяется в стадии генерализации процесса, но не имеет убедительных доказательств эффективности [87].

Средняя продолжительность жизни пациентов с ЗООПН составляет 32 мес

[53]. Медиана выживаемости с момента установки диагноза, по данным ряда авторов, составляет 3 мес. Причинами смерти пациентов являются, как правило, метастазы в легких и печени [88]. Отдаленные метастазы в органы-мишени - плевру, легкие, печень, надпочечники, мягкие мозговые оболочки, полушария мозга - выявляются в течение 2 лет с момента установки диагноза у 63% пациентов. Общая 2- и 5-летняя выживаемость больных составляет 57 и 39%, если проводится лечение [64]. Частота локальных рецидивов ЗООПН составляет от 40 до 65%. Поражение регионарных лимфоузлов выявляется редко, в большинстве случаев отмечается отдаленное метастазирование [181].

Несмотря на имеющиеся современные онкологические стандарты, лечение ЗООПН до сих пор является сложной и нерешенной задачей, а течение болезни все еще характеризуются высоким риском рецидивирования и летальности. Отсутствуют единые алгоритмы диагностики и протоколы лечения данных образований. Это связано с поздней диагностикой таких опухолей и отсутствием специфического лечения при генерализации процесса. Выживаемость больных, несмотря на проведение комбинированного лечения, остается крайне низкой. Основными факторами риска образования ЗООПН являются малигнизация доброкачественных шванном и нейрофибром после радиотерапевтического лечения и наличие нейрофиброматоза 1-го типа. Первичные ЗООПН встречаются редко. Наиболее значимыми благоприятными факторами являются: возможность тотального удаления и применения лучевой терапии, женский пол. Радикальное удаление на ранних этапах с адьювантной лучевой терапией увеличивает продолжительность жизни от 1 года до 3 лет [74].

Основными факторами неблагоприятного прогноза пациентов с ЗООПН являются большой размер опухоли, высокая степень злокачественности по данным гистологического исследования, положительный край резекции. Неблагоприятный прогноз ассоциируется также с высоким индексом пролиферации Ki-67. Stucky C. и соавт. [156] выявили, что худшая выживаемость может быть обусловлена также размером опухоли более 5 см. По другим исследованиям, выживаемость снижается при размере опухоли более 10 см [120].

Необходимо учитывать не только степень злокачественности и размер опухоли, но и место ее расположения. Приводятся случаи ЗООПН, расположенных в анатомически труднодоступной зоне. В представленных наблюдениях планирование краевой резекции (или ампутации) граничило с глубокой инвалидизацией пациентов, но при этом не исключало возможность локального рецидива. Нужно также заметить, что в данной ситуации альтернативные методы лечения не могли улучшить выживаемость.

Наибольшее значение для прогноза выживаемости и локального контроля имеют гистологический тип опухоли, отсутствие метастазов. Учитывая быстрый темп развития симптомов и скорость роста, уже на ранних стадиях заболевания можно заподозрить злокачественный характер опухоли. Современная концепция лечения сарком, а к ним относятся и ЗООПН, включает высокодозную химиотерапию или таргетную терапию. Химиотерапия применяется, как правило, в поздних стадиях и не имеет убедительных доказательств эффективности [87].

По влиянию на общую выживаемость пациентов с ЗООПН среди различных схем химиотерапии наиболее действенной считается комбинация доксорубицина и ифосфамида. Так, Кгоер J. и соавт. [87] сообщают о лучшей выживаемости при применении доксорубицина и ифосфамида в сочетании, нежели комбинации циклофосфамид, винкрестин, адриамицин и дакарбазин (CHVADIC), либо только ифосфамид, либо только антрациклин. Общая выживаемость пациентов во всех группах химиотерапии составила 4-8 мес. Различие медиан выживаемости в различных группах отличалась на 2 мес, что говорит о сопоставимости разных схем химиотерапии. В частности, применение иматиниба не показало преимуществ по сравнению с принятой терапией доксорубицином и ифосфамидом [24].

Современный хирургический подход к лечению пациентов с локально агрессивными (без отдаленных метастазов) видами ЗООПН предполагает полную циторедукцию. Так, основным методом лечения ЗООПН конечностей всегда считалась ампутация конечности либо широкая En-block-резекция опухоли в пределах края 2,5-4,0 см мягких тканей. Учитывая современные возможности

адьювантных методов лучевой и химиотерапии, в настоящее время взгляд на хирургическое лечение изменился. Например, при локализации ЗООПН в конечностях стало возможным планирование широкой резекции с сохранением функции конечности. В то же время это не может предотвратить локальных рецидивов или генерализации процесса, так как даже наличие адекватного края резекции не является гарантией тотального удаления опухоли [13].

Раннее хирургическое лечение в объеме удаления опухоли блоком является объективным предиктором лучшей выживаемости. Использование адьювантного лечения увеличивает шансы пациентов на лучшую выживаемость в случае негативного края резекции. Основным методом в алгоритме комплексного лечения ЗООПН остается радикальная хирургическая резекция [43] в то время как эффективность лучевой и химиотерапии ограничена ввиду вероятности локального рецидива и отдаленных метастазов у половины пациентов [3]. Данные обстоятельства способствуют развитию новых терапевтических стратегий, в частности использованию иммунотерапии для опухолей данного типа [4].

Учитывая тот факт, что роль периоперационного системного лечения и ЛТ все еще дискуссионна, данные обстоятельства требуют развития новых терапевтических стратегий, в частности использованию иммунотерапии для опухолей данного типа. Корреляция между частотой, а также степенью экспрессии PD-L1 и клиническим исходом ООПН в настоящий момент остается спорной. Также, для пациентов с саркомами мягких тканей также неизвестно значение компонентов опухолевой стромы, в частности макрофагов, на течение и прогноз заболевания. Полагают, что изучение макрофагов, ассоциированных с опухолью (MAO), следует считать перспективным направлением для определения проопухолевых факторов и биомаркеров, влияющих на клинико-морфологические характеристики разных онкологических заболеваний [4, 6].

Опухоли из оболочек периферических нервов – это группа первичных нейрогенных опухолей, возникающих из нервных оболочек вне центральной нервной системы. Данная нозологическая группа зачастую представляет трудности для патологоанатома и клинициста. В последнее десятилетие были

достигнуты некоторые успехи в понимании патогенеза и биологии опухолей из оболочек периферических нервов, а также распознавания наиболее их агрессивных вариантов. Вопросы диагностики, тактики лечения недостаточно освещены в отечественной литературе, а мнения различных специалистов (онкологов, нейрохирургов, хирургов) зачастую противоречивы, особенно в вопросах тактики лечения. Ведение больных с опухолями из оболочек периферических нервов остается актуальной проблемой современной онкологии и нейрохирургии.

Цель исследования

Анализ клиничко-морфологических и иммуногистохимических факторов прогноза опухолей из оболочек периферических нервов с целью оптимизации диагностики, лечения, прогнозирования заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинические особенности, вид прогрессирования и метастазирования злокачественных опухолей оболочек периферических нервов.
2. Произвести анализ отдалённых результатов хирургического лечения больных с опухолями оболочек периферических нервов.
3. Установить значение оперативного лечения с учетом наличия в анамнезе нейрофиброматоза 1 типа, локализации и размеров опухоли.
4. Оценить взаимосвязь экспрессии маркеров иммунного микроокружения злокачественных опухолей оболочек периферических нервов с прогнозом заболевания.
5. Выявить основные прогностические факторы, ассоциированные с отдалённой выживаемостью больных опухолями оболочек периферических нервов.

Научная новизна

Впервые в России, основываясь на внушительном количестве клинического материала (n=131) пациентов с опухолями оболочек периферических нервов, дана характеристика клиническому течению болезни, проанализирован морфологический профиль ООПН, установлено влияние характера и объема лечения на непосредственные и отдалённые результаты.

Теоретическая и практическая значимость

На основании комплексного анализа данных, представленным большим количеством случаев редкой нейрогенной опухоли мягких тканей, изучены непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения пациентов с опухолями из оболочек периферических нервов. Доказана целесообразность выполнения комбинированных операций при местнораспространенных формах опухолевого процесса. Определены важные факторы, определяющие долгосрочный прогноз. Изучена частота и характер прогрессирования заболевания после хирургического вмешательства. Впервые в отечественной литературе изучена частота и прогностическая значимость экспрессии маркёров, которые могут быть использованы как потенциальные мишени для лекарственного лечения. Исследованы молекулярно-генетические характеристики ЗООПН.

Методология и методы исследования

Изучены данные результатов оперативного и комбинированного лечения, а также дана оценка характеру и особенностям развития болезни 131 больного с опухолями из оболочек периферических нервов, за период с 1998 года по 2022гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследован характер клинического течения заболевания, определены непосредственные и

отдалённые результаты хирургического лечения.

Произведен гистологический анализ срезов ткани из парафиновых блоков, полученных после хирургического и/или комбинированного лечения больных с ООПН. В ходе ИГХ-исследования изучен характер экспрессии маркёров PD-L1 и PU.1 в клетках опухоли и опухолевой строме. В качестве вспомогательного диагностического инструмента для первичной и дифференциальной диагностики злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов проанализирован метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Статистический анализ произведен при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0. В независимых группах с целью выявления статистически значимых различий применялся критерий Манна-Уитни и точный критерий Фишера. Отдалённые результаты лечения, представленные показателями выживаемости (общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ)), рассчитывались по методу Kaplan-Meier. Влияние рассматриваемых прогностических факторов изучено в ходе регрессионного анализа по Cox.

Положения, выносимые на защиту

При выполнении оперативного вмешательства по поводу злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов, резекция должна сопровождаться максимально радикальным характером, которая, ввиду нередкого интимного расположения магистральных сосудов и крупных нервных стволов, способна сопровождаться стойкой послеоперационной инвалидизацией. Наличие сопутствующего нейрофиброматоза 1 типа, крупные размеры ООПН и её локализация не являются противопоказаниями к выполнению оперативного пособия. Данные об экспрессии маркеров PD-L1 у части больных потенциально применимы для создания клинических рекомендаций в вопросах изучения и оценки PD-L1 в ЗООПН, а также работ, направленных на разработку новых иммуноонкологических препаратов для лечения сарком мягких тканей. Полученные сведения относительно прогностического влияния ядерного

маркера PU.1 у больных со ЗООПН дают основания для рассмотрения последнего как важного прогностического фактора. У больных с положительным PD-L1 статусом наличие генетических нарушений в виде мутаций в генах *CDKN2A* и *NFI* способно нести вспомогательную функцию в трудных случаях дифференциальной диагностики ЗООПН.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований п. 2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)» и паспорту специальности 3.3.2 Патологическая анатомия, направление исследований п. 2. «Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания, прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследования биопсийных материалов».

Степень достоверности и апробация результатов

Представленный объем материала и его качество, с учетом редкости патологии, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Использованные в исследовании методы и модели адекватны поставленным задачам. Выводы логически вытекают из полученных результатов и достаточно обоснованы собственными и литературными данными.

Апробация диссертационной работы состоялась 29 июня 2023 года на совместной научной конференции с участием отдела общей онкологии, отделения абдоминальной онкологии №1, отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), отделения торакальной онкологии, отделения опухолей

головы и шеи, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенодиагностики, патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Результаты исследования легли в основу апробированных и внедренных в клиническую практику рекомендаций, используемых в отделе общей онкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт внедрения результатов от 28.06.2023).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология опухолей из оболочек периферических нервов

Среди общего числа всех доброкачественных новообразований мягких тканей доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов составляют от 10% до 12% [10, 41]. Они являются вторыми по распространенности среди всех экстрадуральных экстрамедулярных спинальных новообразований у взрослых, преимущественно состоящими из шванном и нейрофибром [118].

Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов занимают 6 место среди сарком мягких тканей, и на их долю приходится от 5% до 10% от их общего числа [25]. Заболеваемость составляет 0,1-0,5:100 тыс. человек в год [28]. Примерно 50% всех случаев ЗООПН возникают спорадически, в то время как другие 50% случаев наблюдаются у пациентов с нейрофиброматозом 1 типа (НФ-1) [66]. По мнению ряда авторов, пациенты с НФ-1 несут от 8% до 13% пожизненного риска развития ЗООПН [78]. Частота ЗООПН среди пациентов с НФ-1 составляет 1:3500. По оценкам, от 3% до 10% всех пациентов с ЗООПН имеют в анамнезе предшествующую лучевую терапию, а латентный период после облучения обычно составляет более 15 лет [25].

ДООПН чаще всего поражают пациентов в возрасте 20-30 лет. Мужчины и женщины страдают в равной степени [10]. Средний возраст на момент постановки диагноза среди пациентов со спорадическими ЗООПН составляет 41 год, в то время как пациенты с НФ1-ассоциированными ЗООПН, как правило, моложе (средний возраст 28 лет). Частота возникновения спорадических ЗООПН среди мужчин и женщин примерно одинакова, в то время как НФ-1-ассоциированные ЗООПН опухоли чаще встречались у мужчин [151].

1.2. Классификация опухолей из оболочек периферических нервов

Опухоли из оболочек периферических нервов охватывают спектр различных по этиологии, гистологической и молекулярной структуре, а также биологическому поведению новообразований [141]. Согласно классификации ВОЗ (2021) ООПН классифицируются на доброкачественные и злокачественные. К доброкачественным ООПН относят 9 гистологических типов: 1) шваннома, 2) нейрофиброма, 3) периневрома, 4) зернисто-клеточная опухоль, 5) миксома оболочки кожного нерва, 6) солитарная ограниченная неврома, 7) эктопическая менингиома и менинготелиальная гамартома, 8) доброкачественная Тритон-опухоль/нейромышечная хористома, 9) гибридная опухоль из оболочек периферических нервов. ЗООПН подразделяются на собственно злокачественные опухоли оболочек периферических нервов и злокачественные меланоцитарные опухоли оболочек периферических нервов. В клинической практике распространена классификация традиционных ЗООПН по этиологии: 1) спорадические, 2) НФ-1-ассоциированные, 3) радиоиндуцированные [155]. Радиоиндуцированные опухоли составляют всего 1-2%, в то время как НФ-1-ассоциированные 37-64% [163]. Спорадические встречаются в 40% случаев, причины их происхождения до сих пор активно изучаются [141]. В исследовании LaFemina и соавт. [88] спорадические ЗООПН, ассоциированные с нейрофиброматозом I типа и радиоиндуцированные встречались примерно в 45%, 45% и 10% случаев.

ЗООПН рассматриваются в качестве частного варианта мягкотканых сарком. С целью стадирования сарком мягких тканей туловища, конечностей и забрюшинного пространства применяется общепризнанная классификация TNM (8-е издание, 2017г) Международного противоракового союза (UICC) [33]. Данная система классификации основана на таких показателях, как размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, отдалённые метастазы и степень злокачественности опухоли по системе FNCLCC (Французской федерации национальных противораковых центров) [72].

Классификация степени злокачественности опухолей мягких тканей по FNCLCC.

По трехступенчатой системе FNCLCC рассчитывается сумма баллов, отображающая дифференцировку опухоли, митотический индекс и количество некрозов.

Степень дифференцировки опухоли

1 балл – саркомы, напоминающие нормальную мезенхимальную ткань взрослого человека (например, высокодифференцированные ЗООПН)

2 балла – саркомы, гистологическое типирование которых относительно определено (ЗООПН типичного строения)

3 балла – эмбриональные и недифференцированные саркомы, саркомы сомнительного типа и происхождения (низкодифференцированные ЗООПН)

Число митозов

1 балл – 0–9 митозов в 10 полях зрения х400

2 балла – 10–19 митозов в 10 полях зрения х400

3 балла – 20 и более митозов в 10 полях зрения х400

Некроз опухоли

0 баллов – нет некроза

1 балл – менее 50% площади некроза в опухоли

2 балла – 50% и более площади некроза

Определение степени злокачественности опухоли происходит путем суммирования баллов по трём пунктам: **G1** – 2-3 балла, **G2** – 4-5 баллов, **G3** – более 6 баллов.

Первичная опухоль (T)

Tx – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – Первичная опухоль не определяется

T1 – Опухоль ≤5 см в наибольшем измерении

T2 – Опухоль >5 см, но меньше 10 см в наибольшем измерении

T3 – Опухоль >10 см, но <15 см в наибольшем измерении

T4 – Опухоль >15 см в наибольшем измерении.

Метастазы в регионарные лимфоузлы (N)

Nx – Метастазы не могут быть установлены

N0 – Нет метастазов в регионарных лимфоузлах

N1 – Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах

Отдалённые метастазы (M)

M0 – Нет отдалённых метастазов

M1 – Наличие отдалённых метастазов

Стадирование сарком мягких тканей туловища, конечностей и забрюшинного пространства представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация стадирования сарком мягких тканей туловища и конечностей, забрюшинного пространства

Стадия	T	N	M	Степень дифференцировки
Стадия I	T1	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Стадия IB	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
	T4	N0	M0	G1, GX
Стадия II	T1	N0	M0	G2, G3
Стадия IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
Стадия IIIB	T3	N0	M0	G2, G3
	T4	N0	M0	G2, G3
Стадия IV	Любое T	N 1*	M1	Любое G

1.3 Аспекты диагностики и клинические симптомы опухолей из оболочек периферических нервов

Клинические проявления опухолей оболочек периферических нервов обусловлены множеством факторов, включая размеры образования, локализацию, а также степень вовлеченности в опухолевый процесс сосудисто-нервных структур [111].

Принципиально ДООПН могут возникнуть в любом отделе периферической нервной системы. Чаще всего поражаются спинномозговые корешки головы и шеи, а также нервные стволы сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей (особенно локтевые и малоберцовые нервы) [134]. Нередко местом возникновения данных опухолей является заднее средостение и забрюшинное пространство [10]. Шванномы и локализованные нейрофибромы, как самые распространенные типы ДООПН, обычно одиночные, отличаются медленным ростом и небольшими размерами (<5 см). Большинство поражений происходит в мелких нервах и, следовательно, развиваются в поверхностно. Для них характерен экспансивный экстраневральный рост. Особенно распространены на поверхностных участках кожи, где они представлены в виде узловых образований на ножке [141]. Клиническая картина обычно представляет собой безболезненное, медленно растущее опухолевое образование. Боль и неврологические симптомы встречаются не часто, за исключением опухолей больших размеров. Новообразования обычно подвижны при пальпации, за исключением места прикрепления к нерву [11].

Клинические проявления ЗООПН в целом не отличаются от таковых при саркомах мягких тканей. Они представляют собой увеличивающуюся пальпируемую опухолевую массу с наличием или отсутствием болевого синдрома [41]. Для них характерен широкий спектр симптомов - от неспецифических в виде чувства дискомфорта или боли в пояснице до появления отёка нижней конечности вследствие сдавления или инвазии магистральных вен, нарушения чувствительности и появления неврологического дефицита [76]. В работе Yao Хи

и соавт. [176] у 24% больных уже при первичном обследовании были выявлены отдалённые метастазы; в последующем у 81% пациентов отмечено прогрессирование заболевания в виде появления отдалённых метастазов. В исследовании Zou С. соавт. [181], чаще всего нервные стволы конечностей и туловища, в то время как опухоли в области головы и шеи составляли только 8–16% всех ЗООПН. Такие же результаты приводит Brandon T. и соавт. [43], где в противоположность ДООПН, большинство злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов также располагалось за пределами головы и шеи (86,3%). По данным Lafemina J. и соавт. [88] наиболее часто опухоли располагались в конечностях (41%), забрюшинно (31%), туловище (22%), голове и шее (6%). Средний размер при этом составил 8.4 см для спорадических ЗООПН, 11.2 см для НФ-1-ассоциированных, 5.5 см для радиоиндуцированных.

По данным Valentin T. и соавт. [163] наиболее частыми жалобами при наличии ЗООПН являются боль различной степени выраженности (41%), пальпируемая опухоль (36%), неврологические симптомы (15%), другие (8%). При этом боль была доминирующим симптомом при постановке диагноза НФ-1-ассоциированных ЗООПН, а наличие пальпируемого образования преобладало в случае спорадических ЗООПН.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) используются для первичной диагностики ЗООПН и ДООПН, планирования оперативного вмешательства и последующего наблюдения. Оба метода могут применяться для определения размеров опухоли и степени локальной инвазии. Так, например, Benz и соавт. [16] использовали КТ и заметили, что ЗООПН больше, чем их доброкачественные аналоги. В частности, средний размер злокачественной и доброкачественной опухолей составил 7,4 см и 4,8 см соответственно.

ЗООПН при магнитно-резонансном исследовании выглядят гипо- и изоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях [40]. Частой находкой (примерно в 66% случаев) является наличие перитуморального отёка. ЗООПН при МРТ исследовании

характеризуются веретенообразной формой, демонстрируют изо- и гипоинтенсивный сигнал в сравнении с мышечными тканями, усиление рисунка после внутривенного контрастирования, размеры обычно превышают 5 см. [169]. По данным традиционного МРТ средние размеры для ЗООПН и ДООПН составили 6,3 см и 3,9 см соответственно [40].

Многие авторы рекомендуют проведение WB-MRI («whole body MRI», МРТ всего тела) у больных с НФ-1 типа при достижении 18 лет, с целью определения внутренней опухолевой нагрузки и наличия плексиморфных нейрофибром [123]. Однако при отсутствии внутренних ПН для дальнейшего мониторинга использование WB-MRI не рекомендуется.

В исследовании Gruber Н. и соавт. [58] представлены особенности визуализации (по данным МРТ и УЗИ), которые должны вызывать настороженность в случае подозрения на ООПН, а также их дифференциации от других новообразований, происходящих из иных элементов мягких тканей:

1. Расположение в анатомической проекции нервного ствола (например, седалищный, срединный нерв).
2. Нерв, входящий или выходящий из мягких тканей (практически патогномоничный для ООПН признак).
3. Веретенообразная форма (связь с ростом по ходу пораженного нерва).
4. Знак “жирового ободка” (периферический ободок жировой ткани вокруг сосудисто-нервного пучка, хорошо визуализируемый на T1-взвешенных изображениях).
5. Аномалии развития мышц, иннервируемых пораженным нервом (атрофия/замещение жировой тканью/отек).

Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ / КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ-18ФДГ) позволяет высокой чувствительностью и специфичностью обнаруживать ЗООПН у лиц с НФ-1 и должен использоваться при подозрении на злокачественную трансформацию опухоли оболочки нервов [145]. Также ПЭТ-КТ используется с целью определения стадии, учитывая стандартную локализацию метастазов в легкие и

кости. При ПЭТ / КТ опухоли, имеющие $SUV_{max} \geq 3,5$, обычно рассматривается как потенциально злокачественные [144].

При ультразвуковом исследовании ДООПН представляют из себя новообразования солидной структуры, овальной формы, однородной гипоэхогенной структуры, с четким ровным контуром, особенностью которых является межмышечное расположение рядом с сосудисто-нервным пучком, которого опухоль сдавливает или оттесняет [20]. Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена) характеризуется конгломератом множественных узлов овальной формы, однородной структуры, средней или пониженной эхогенности, чаще с неровным четким контуром вдоль сосудисто-нервных пучков. ЗООПН при эхографии визуализируется как солидное образование, овальной формы, неоднородной структуры за счет одиночных кистовидных включением, с ровным четким контуром, местами визуализируемой псевдокапсулой по периферии опухоли [20]. При подозрении на вовлечение магистральных вен обязательным является выполнение доплерографии для оценки изменения внутрисосудистого кровотока. Несмотря на более высокую чувствительность и визуализацию мягких тканей по сравнению с ультразвуком, МРТ не рекомендуется в качестве диагностического теста первой линии поверхностных новообразований, поскольку УЗИ является более экономичным, простым и быстрым в использовании [139].

Проведение биопсии ООПН в предоперационном периоде рекомендуется выполнять в том случае, если планируется предоперационная химио- или лучевая терапия [52], так как рентгенологическая картина опухоли не всегда является патогномоничной для какого-либо гистологического подтипа (например, высокодифференцированная ЗООПН). Злокачественная трансформация при ДООПН может быть очаговой, особенно в случаях плексиформного варианта, поэтому проведение биопсии в этих случаях должно сопровождаться определением подозрительных участков, видимых на МРТ [104]. Если пораженный нерв не несет значимого функционального значения, то рекомендуется иссечение опухоли с последующим гистологическим

исследованием с первичным восстановлением нерва (нейрорафией) вместо его трансплантации [98]. В случае, когда резекция нерва сопровождается значительным функциональным нарушением, на первом этапе рекомендовано проведение тонкоигольной биопсии новообразования, с целью исключения его малигнизации [155]. У пациентов с ООПН, особенно у больных с НФ-1, типа злокачественная трансформация обычно проявляется как внезапное увеличение размера или болезненности ранее стабильной нейрофибромы, и эта особенность должна приводить к диагностической биопсии новообразования [169]. Чрескожная тонкоигольная биопсия иглой 12G или 14G под ультразвуковым или КТ-контролем на данный момент является наиболее предпочтительным методом предоперационной морфологической верификации диагноза [17].

1.4 Морфологическое строение и молекулярно-генетический ландшафт опухолей из оболочек периферических нервов

При световой микроскопии ДООПН, в большинстве случаев, это тяжи и скопления овоидных, веретенообразных или эпителиоидных клеток с ободком эозинофильной цитоплазмы, расположенной в миксоидной и/или гиалинизированной строме [17]. Частота митозов, как правило, низкая (0-2/10 репрезентативных полей зрения), без наличия атипичных митозов или очагов некроза [131]. При микроскопическом исследовании ЗООПН представляют собой пролиферацию злокачественных клеток веретенообразной формы, демонстрирующих пучковый характер роста. Ядра опухолевых клеток часто имеют форму запятой, в основном волнистого или выгнутого вида [112]. Характерна картина чередующихся гипер- и гипоцеллюлярных областей с различной степенью атипии, наличие митозов, а также зон некроза и кровоизлияний [53].

В настоящее время отсутствует единый диагностический иммуногистохимический маркер для точного установления варианта опухолей из оболочек периферических нервов. Учитывая частоту встречаемости отдельных

гистологических типов, мы рассмотрели шванномы, нейрофибромы, периневромы и ЗООПН. При всех вариантах шванном наблюдается диффузная экспрессия белков S100, SOX10 [67]. При локализации в забрюшинном пространстве, а также в средостении маркерами могут выступить глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). В случае эпителиоидной шванномы в 42% наблюдается диффузная потеря экспрессии SWI/SNF связанного, матрикс-ассоциированного, актин-зависимого регулятора хроматина (SMARCB1) [69]. При иммуногистохимическом исследовании нейрофибромы в большинстве случаев экспрессируют такие маркеры как S100, SOX10 и CD34. Непигментированные диффузные нейрофибромы могут экспрессировать меланоцитарные маркеры [135]. В периневриномах наблюдается экспрессия ЕМА, белка транспортёра (GLUT-1), Claudin-1 и CD34 при отсутствии S100 и SOX10 [47]. В свою очередь, в ЗООПН экспрессия S100 и SOX10 преимущественно очаговая, с частотой встречаемости 30-39% и 49-67% соответственно [73]. По данным различных авторов, при ЗООПН высокой степени злокачественности потеря экспрессии триметиллизина 27 гистона H3 (H3K27me3) расценивается как наиболее чувствительный и специфичный доступный маркер, экспрессия которого наблюдается в 59-85% случаев [137, 147].

1.4.1 Мутации поликомбинального супрессивного комплекса 2 (PRC2)

На данный момент известно о значительной молекулярной гетерогенности опухолей из оболочек периферических нервов [77, 78]. Так, соматические мутации поликомбинального супрессивного комплекса 2 (PRC2) встречались в 92% спорадических, 70% НФ-1-ассоциированных и 90% ЗООПН, ассоциированных с лучевой терапией случаев [92]. PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2)- мультибелковый ферментный комплекс, который выполняет функции инициации и поддержания транскрипции через специфическую посттрансляционную модификацию гистонов [46]. Он относится к группе белков Polycomb Group (PcG), имеющий первостепенное значение в процессах

дифференцировки клеток [46]. В его состав, помимо некоторых других вспомогательных, входят такие основные белки, как Enhancer of Zeste 2 (EZH2), Embryonic Ectoderm Development (EED), Suppressor of Zeste 12 (SUZ12) [66].

Гены *SUZ12* и *EED* кодируют белки комплекса PRC2 путём присоединения трёх метильных групп к лизину 27 гистона H3 [67]. В ЗООПН PRC2 инактивируется в связи с мутациями в *SUZ12* и *EED*. В совокупности они подвергаются мутации примерно в 85% ЗООПН, что часто проявляется более агрессивным характером течения заболевания [92]. Результатом этих мутаций является утрата функции триметиллирования 27 гистона H3 (H3K27me3) [68]. Изменения PRC2 обнаруживаются в почти 90% случаев ЗООПН; гомозиготные мутации (выявляемые примерно в 65% случаев) ведут к утрате функций PRC2 и потере H3K27me3 [62]. В исследовании Hornick J. и соавт. [62] выявление H3K27me3 рассматривается как наиболее эффективный метод диагностики ЗООПН, однако он не является исключительным маркером данной саркомы, в связи с тем, что подобная модификация гистона H3 выявляется в небольшой группе дедифференцированных липосарком и в отдельных веретеночлеточных меланомах. Также, некоторые работы демонстрируют вероятность применения экспрессии H3K27me3 как предиктивного маркера неблагоприятного прогноза [146].

Несмотря на связь потерь субъединиц PRC2 с патогенезом ЗООПН, мутации между основными компонентами PRC2 распределены неравномерно, а именно большинство мутаций PRC2 при ЗООПН происходят в *SUZ12* и *EED* [178]. В редких случаях, напротив, некоторые ЗООПН проявляют гиперэкспрессию каталитического компонента EZH2 [178]. Ингибирование транскрипции данного гена ухудшало пролиферацию, а также способствовало апоптозу в культивируемых или ксенотрансплантируемых клетках ЗООПН [179]. Во многих публикациях отмечается, что экспрессия EZH2 отрицательно коррелирует с уровнем экспрессии H3K27me3, однако положительно коррелирует с пролиферацией клеток ЗООПН и плохим прогнозом [140]. На сегодняшний день исследования PRC2 не могут дать точного ответа, как потеря *SUZ12* и *EED* влияет

на ЗООПН, однако имеющиеся данные позволяют предположить о том, что потеря функции PRC2 приводит к потере супрессивной метки H3K27me3 и супрессии генов-мишеней PRC2 [84]. Таким образом, учитывая, что PRC2 изменяется в значительном проценте ЗООПН, потеря экспрессии H3K27me3 имеет многообещающие перспективы в диагностике ЗООПН.

1.4.2 Влияние нейрофиброматоза 1 типа и мутаций в гене *NF-1*

Нейрофиброматоз 1 типа - наследственное заболевание, с предполагаемой частотой встречаемости 1:2000-2500 [161]. Приблизительно половина пациентов с НФ-1 типа унаследовали заболевание от родителей, в то время как, другая половина приобрела патогенный вариант гена *NF1* de novo [130]. Пересмотренные диагностические критерии НФ-1 типа в рамках рекомендаций международного консенсуса 2021г [93] включают наличие двух из шести нижеперечисленных:

- 1) ≥ 6 макул цвета «кофе с молоком»
- 2) ≥ 2 нейрофибром на коже
- 3) ≥ 2 узелков Лиша (гамартомы радужной оболочки)
- 4) глиома зрительного нерва
- 5) костные дисплазии
- 6) наличия гетерозиготного патогенного варианта *NF1* у одного из родителей

НФ-1 типа предрасполагает к развитию опухолей головного мозга, феохромоцитом, параганглиом, гастроинтестинальных стромальных опухолей, рака молочной железы, гломусных опухолей пальцев и особого тип лейкоза [59]. Дополнительными распространенными признаками, связанными с НФ-1 типа, являются такие нейрокогнитивные нарушения, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью, расстройство акустического спектра, неспособность к обучению, тем самым значительно влияя на качество жизни [116].

Одним из основных фенотипических проявлений НФ-1, является наличие нейрофибром, которые в свою очередь могут быть локальными, диффузными и

плексиформными [106]. Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов и глиомы являются наиболее частыми причинами смерти у больных с НФ-1. Так, в исследовании, включавшем 1183 пациента с НФ-1, из 131 умершего, 31 больной скончался от ЗООПН и глиом различных локализаций [48].

ЗООПН демонстрируют широкий спектр хромосомных изменений [83]. Как при НФ-1-ассоциированных, так и при спорадических ЗООПН амплификации встречаются чаще, чем делеции [49]. Считается, что нейрофиброматоз 1 типа является одним из важнейших предикторов худшей выживаемости и неблагоприятного клинического течения у пациентов с ЗООПН [170]. Ген *NF1* располагается на длинном плече 17-й хромосомы и кодирует белок нейрофибромин, который является негативным регулятором пути передачи сигнала через белок-супрессор опухолей Retrovirus Associated DNA Sequences (RAS) [42]. По данным разных авторов, при данном аутосомно-доминантном заболевании, вызванном мутацией в гене-супрессоре опухолей *NF1*, риск пожизненного развития злокачественной опухоли составляет 60%, а ожидаемая продолжительность жизни снижается на 8-21 год [48, 162]. Предполагаемый риск развития саркомы у пациентов с НФ-1 в возрасте 30 лет составил 25,1%, а к 50 годам 38,8% [162]. В исследовании Uusitalo E. и соавт. [162] 5-летняя выживаемость женщин с ЗООПН в ассоциации с НФ-1 была на 64,3% хуже (95% ДИ=55,6-74,3) в сравнении с контрольной группой, разница в 5-летней выживаемости у мужчин при этом была не существенной 56,2% (95% ДИ= 46,2-68,4). В целом, пациенты с нейрофиброматозом 1 типа значительно моложе на момент постановки диагноза ЗООПН (с пиком заболеваемости в четвертом десятилетии), а также демонстрируют как более низкую выживаемость, так и среднее время до развития местного рецидива и метастазирования [156].

В ряде работ приводятся данные о худших показателях прогноза среди НФ-1-ассоциированных ООПН относительно спорадических типов, в то же время в нашем исследовании, как и в части других не было выявлено статистически значимых отличий [48]. Эти данные также подтверждаются в работе LaFemina J. и соавт. [88], где наличие НФ-1-ассоциированных ЗООПН в сравнении со

спорадическими опухолями не имели статистической разницы в показателях БРВ, при этом 3-летняя БРВ для НФ-1-ассоциированных и спорадических форм была одинакова и составила 64%. На практике часто остается проблемой отличить сформированные злокачественные новообразования от плексиформных или диффузных нейрофибром, которые могут имитировать малигнизацию посредством бурного роста в связке с клинической симптоматикой. Несмотря на невозможность в некоторых случаях прибегнуть к радикальному лечению, даже нерадикальное хирургическое вмешательство способно значительно повлиять на качество жизни больных с ДООПН. Отдельного внимания заслуживают недавно опубликованное руководство ERN (European reference network) по эпидемиологическому надзору за опухолями у лиц с нейрофиброматозом 1 типа 2023г [30]. Рекомендации, содержащиеся в настоящей работе, касаются наблюдения и ведения больных с ООПН, в частности плексиформными нейрофибромами, развившимися на фоне НФ 1 типа. Основной целью эпиднадзора является раннее выявление новообразований, еще до того, как они станут симптомными, а также наиболее раннюю тактику хирургического лечения, направленного на профилактику развития функциональных нарушений. Помимо этого, предлагаемые рекомендации требуют значительной приверженности пациентов, в особенности в контексте динамического мониторинга, однако, в связи с индивидуальными психосоциальными потребностями данной когорты пациентов, необходим скоординированный междисциплинарный подход. Невзирая на предназначенность данного руководства для государств членов Европейского союза, авторами предлагается его применение в более широком масштабе, предварительно адаптировав относительно местной системы здравоохранения.

1.4.3. Характеристика сигнальных путей АКТ/mTOR и MEK

В настоящее время ингибирование сигнальных путей прочно заняло свою нишу в противоопухолевом лечении и с целью повышения его эффективности

активно продолжают разработки новых ингибиторов сигнальных путей. Сигнальные пути АКТ/mTOR и, в частности, митоген-активированная протеинкиназа (МАР2К или МЕК) играют важную роль в регуляции клеточных функций в ответ на внеклеточные сигналы, такие как митогены, цитокины и другие [23]. Эти пути активируются в ответ на гиперактивацию RAS у больных с дисфункцией в гене *NF-1* [82]. В исследовании Endo M. и соавт. [45] многомерный анализ выявил, что активация АКТ, mTOR и МЕК ассоциируется с худшей выживаемостью у больных с ЗООПН.

Интересно, что пути АКТ/mTOR и МЕК чаще активировались в глубоко расположенных ЗООПН, чем в поверхностных, что также являлось одним из факторов плохого прогноза для ЗООПН [45]. Известно о лучшем противоопухолевом эффекте антипролиферативной активности в исследованиях *in vitro* при совместном применении двух ингибиторов mTOR и МЕК, учитывая перекрестное взаимодействие между путями АКТ/mTOR и МАРК [45]. Доклинические испытания ингибиторов mTOR в исследовании Schulte A. и соавт. [148] *in vivo* и *in vitro* в сочетании с комбинациями ингибиторов МЕК также демонстрируют более эффективную противоопухолевую активность и снижение лекарственной резистентности при одновременном применении. Nagabushan S. и соавт. [122] сообщает о клиническом случае успешного лечения ингибиторами МЕК больной с рецидивирующей метастатической злокачественной опухоли, содержащей множественные абберации в пути МЕК. Недавнее исследование 2 фазы клинических испытаний у детей с плексиформными нейрофибромами (ПН) продемонстрировало объективный ответ у 70% больных, а также улучшение в качестве жизни в виде купирования боли при монотерапии ингибиторами МЕК [57]. Несмотря на весь прогресс в понимании молекулярной основы патогенеза ЗООПН с помощью геномных, транскриптомных, скрининговых методов, а также высокую долю ЗООПН с мутациями в пути МАРК, лечение ингибиторами МЕК требуют дальнейшей проспективной оценки в рамках клинических испытаний.

В случае злокачественной трансформации нейрофибром у больных нейрофиброматозом 1 типа, чаще всего встречалась делеция гена-супрессора

PTEN [93]. Опухолевый ген-супрессор PTEN является центральным негативным регулятором сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [22]. Известно, что делеция и снижение экспрессии в гене PTEN коррелирует с частотой злокачественной трансформации нейрофибромы в ЗООПН у людей и животных моделей [135]. Так, основным результатом в экспериментальной работе Mawrin С. и соавт. [110] стал тот факт, что только у тех мышей, у которых наблюдалась активация протоонкогена KRAS вместе с потерей одного аллеля гена PTEN, в 100% случаев развились ЗООПН, также у этих мышей наблюдалось значительное сокращение продолжительности жизни. Ни потеря экспрессии NF1, ни активация KRAS без дальнейшей потери PTEN не приводили к развитию ЗООПН у мышей. В исследовании Gregorian С. и соавт. [55] обнаружили полную потерю экспрессии PTEN в человеческих NF1-ассоциированных ЗООПН, поскольку менее 20% опухолевых клеток были PTEN-положительными. Подобным образом, в работе Bradtmoller M. и соавт. [22] обнаружили значительно сниженную экспрессию PTEN в образцах ЗООПН у человека (5%) по сравнению с нейрофибромами (30%).

1.4.4. Эпителиоидные нейрогенные опухоли и мутации в гене SMARCB1/INI1

Ген-супрессор опухолевого роста SMARCB1 (ранее hSNF5/ INI1/BAF47), локализованный в локусе 22q11.2, кодирует один из ключевых компонентов аденозинтрифосфат-зависимого комплекса ремоделирования хроматина SW1/SNF, основные механизмы действия которого еще не изучены [127]. Эпителиоидная шваннома и эпителиоидная ЗООПН относятся к редким вариантам опухолей оболочек нервов, которые проявляют различные морфологические и иммуногистохимические особенности, четко отличающие их от их типичных шванном и ЗООПН [68]. Эпителиоидные шванномы ведут себя доброкачественно, а эпителиоидные ЗООПН имеют более низкий риск рецидива и метастазирования, независимо от глубины расположения опухоли, с гораздо

более благоприятным прогнозом, чем обычные ЗООПН [68]. Потеря экспрессии SMARCB1 наблюдается в 40% эпителиоидных шванном и 70% эпителиоидных ЗООПН [60]. Большинство спорадических (обычных) шванном сохраняют экспрессию SMARCB1/INI1 в 95% случаев [129].

Вероятность развития опухолей оболочек нервов сопряжена не только с соматическими мутациями в SMARCB1, но также обнаруженными при иных наследственных синдромах мутациями, в частности, семейном шванноматозе, или как его еще называют, 3 тип нейрофиброматоза [100]. Последний представляет собой отдельное от нейрофиброматоза заболевание, при котором обнаруживаются шванномы черепных, спинальных и периферических нервов, но отсутствуют вестибулярные и интрадермальные шванномы (описан лишь один случай вестибулярной шванномы при герминальной мутации p.W131X в гене SMARCB1) [173]. По разным оценкам, почти 45% пациентов с семейным и 9% пациентов со спорадическим шванноматозом имеют герминальные мутации SMARCB1, при этом чаще встречаются миссенс-мутации и сплайсинговые мутации [19]. В исследовании Hadfield K. и соавт. [24] основная масса спорадических (обычных) шванном сохраняли экспрессию SMARCB1 /INI1 (95%), в то время как частичная потеря экспрессии INI1 наблюдалась в большинстве семейных шванноматозов, и примерно в 50% опухолей, связанных со спорадическим шванноматозом, обе из которых характеризуются герминальными мутациями SMARCB1/INI1. В случае эпителиоидных ЗООПН потеря экспрессии SMARCB1/INI1 наблюдается в 65% случаев [63]. В работе Jo V. и соавт. [69] течение эпителиоидных шванном потеря экспрессии SMARCB1/INI1 происходила в 42% спорадических эпителиоидных шванном.

1.4.5. Роль мутаций гена CDKN2A в малигнизации нейрофибром

Ген *CDKN2A* (p16, INK4A) расположен на хромосомном участке 9p21 и кодирует белки, ингибирующие циклин зависимые киназы семейства INK4. Ген *NF1*, расположенный на длинном плече 17 хромосомы, кодирует белок

нейрофибромин и катализирует инактивацию Ras [132].

Гены-супрессоры опухолевого роста p16INK4a, p14ARF, p19ARF являются продуктами гена ингибитора циклин-зависимой киназы 2A (CDKN2A) расположенном в локусе p21.3 на 9 хромосоме. [37]. Потеря данного локуса, кодирующего, среди прочего, регулятор клеточного цикла p16, является одним из самых ранних этапов злокачественной трансформации нейрофибром [19]. По данным различных авторов, абerrации генов p16INK4a и ARF приводят к развитию атипий и прогрессированию нейрофибром у больных с НФ-1 в ЗООПН [29]. В работе Vinobaid L. и соавт. [21] приводятся данные о том, что ген p16INK4A содержал мутации у 60-75% пациентов с НФ-1-ассоциированными ЗООПН, в то время как в спорадических ЗООПН, мутации встречались в 50% случаев. По данным иммуногистохимического исследования наблюдалась почти полная потеря экспрессии p16INK4A в ЗООПН, тогда как в нейрофибромах экспрессия данного белка сохранялась [75]. Одновременная потеря *NF1* и *CDKN2A*, по мнению многих авторов, приводит к трансформации плексиморфных нейрофибром в атипичные нейрофибромы, а последних - в ЗООПН [38, 137]. Генетические нарушения, а именно делеции в генах *NF1* и *CDKN2A*, характерные для ЗООПН, могут быть обнаружены с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) [132]. Из доступных источников известно, что обнаружение делеций генов *NF1* и *CDKN2A* могут помочь в дифференциальной диагностике злокачественных и ДООПН [132], а по данным Suzuki K. и соавт. 2014, может быть полезна для верификации в диагностически сложных спорадических ЗООПН с внутрикостным поражением [157]. В работе Shintaro S. и соавт., 2021, изучавшем 55 случаев ЗООПН, делеция p16/NF1 достоверно коррелировала с уровнем дифференцировки опухоли, при этом автор высказывается о предполагаемой прогностической значимости данного фактора [176].

Magallón-Lorenz M. и соавт. [99] сообщает об инактивации в генах *CDKN2A* и *NF1* во всех 15 проанализированных случаях НФ-1 ассоциированных ЗООПН, и, что любопытно, в 3 из 4 спорадических случаях ЗООПН также наблюдалось потеря экспрессии гена *NF1*. Знание о состоянии *NF1* позволяет взглянуть на

патогенез ЗООПН как на упорядоченную последовательность генетических событий [142]. Например, в случае атипичных нейрофибром никогда не наблюдаются изменения в PRC2, в то время как в случае ЗООПН потеря субъединиц PRC2 происходила чаще всего [121]. Подобным образом в опыте Miné, Manuèle и соавт. [114] у больных с нейрофиброматозом 1 типа, при наличии двойной инактивации NF1 и PRC2, но без потери в *CDKN2A* нейрофибромы никогда не прогрессировали до ЗООПН. В связи с тем, что *CDKN2A* приводит к более высокой активации циклин-зависимых киназ CDK4/6, проводятся преклинические исследования возможности совместного применения ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ингибиторами MEK при лечении ЗООПН [168].

1.4.6. Влияние экспрессии PD-L1 в злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов

Рецептор PD-1 и его лиганд PD-L1 играют важную роль в регуляции клеточного иммунного ответа, требующего активации цитотоксических Т-лимфоцитов [171]. Воздействие на сигнальный путь иммунной контрольной точки PD-1:PD-L1 лежит в основе иммунной терапии многих злокачественных новообразований, в том числе рака легкого, молочной железы, уротелиального рака [174]. Кроме того известно о корреляции между высоким уровне экспрессии PD-L1 и худшим прогнозом больных с различными типами новообразований, в том числе мягкоткаными саркомами [86],[51]. В связи с ограниченностью размеров выборки и немногочисленности представленных данных, оценивающих активность PD-L1 в ЗООПН, полученные результаты часто представляются неоднозначными.

В трудах, опубликованных Shurell E. и соавт. [150] сообщается об оценке экспрессии PD-L1 у 53 больных ЗООПН. Суммарно только в 8 из 53 случаев была замечена экспрессия данного маркёра. Невзирая на высокую степень злокачественности в 83% рассмотренных образцов, показатели выживаемости не

были связаны с экспрессией PD-L1 или наличием инфильтрирующих опухоль CD8+ лимфоцитов. В работе Haworth K.B. и соавт. [61] были проанализированы 45 образцов как доброкачественных, так и злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов, продемонстрировавших экспрессию PD-L1, однако существенной разницы в уровне экспрессии между ними обнаружено не было. Любопытные результаты приводятся в исследовании Inaguma S и соавт. [160], где экспрессия PD-L1 была обнаружена в 89% периферических шванном, в 44% нейрофибром, но только в 21% ЗООПН. В многофакторном анализе Kim J. и соавт. [79] были включены 105 пациентов с различными саркомами мягких тканей, включая ЗООПН. Было установлено, что у 3 из 6 пациентов с ЗООПН наблюдалась экспрессия как PD-1, так и PD-L1 в опухолевом микроокружении. Также экспрессия PD-L1 коррелировала со снижением общей и безрецидивной выживаемости у больных с мягкотканными саркомами, включая ЗООПН [79]. Несмотря на проводимые в настоящее время исследования по оценке возможности применения иммунотерапии у больных ЗООПН, уже сейчас в литературе представлены примеры эффективного лечения единичных пациентов с ЗООПН [120][39]. Продолжается исследование II фазы пембролизумаба у пациентов с нерезектабельными ЗООПН (NCT02691026). Исследование NCT02691026 не было закончено ввиду медленного набора пациентов, а также пандемии COVID-19. Также продолжается клиническое исследование, посвященное изучению роли Ниволумаба в комбинации с Ипилимумабом у пациентов с редкими опухолями, включая ЗООПН (NCT02834013). Исследование данной комбинации продолжается в клиническом исследовании NCT03465592, где также изучается возможность применения Ниволумаба после проведенной гаплогенной трансплантации костного мозга (гаплоген-ТКМ) у пациентов с мягкотканными саркомами, включая 18 случаев ЗООПН.

1.4.7. Опухолевое микроокружение

Гипотеза о влиянии микроокружения опухоли на её рост и

прогрессирование не нова [180]. Однако, роль врожденного иммунитета и компонентов опухолевой стромы, в частности макрофагов на течение и прогноз заболевания у больных с мягкоткаными саркомами на текущий момент в неизвестна [26, 95].

Микроокружение ЗООПН по большей части содержит Т-клетки, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные и тучные клетки [165]. Первичными патогенными клетками в случае нейрофибром являются шванновские клетки с биаллельными мутациями в гене NF1 [90]. Впервые, на тот факт, что макрофаги влияют на рост нейрофибром, обратил внимание Pradaet С. и соавт. [136]. При этом, в данной работе макрофаги составляли внушительную часть опухолевой массы последних. Кроме этого, было обнаружено повышенное содержание тучных клеток и воспалительных цитокинов в крови у пациентов с НФ-1 [90]. В работе Banerjee J. и соавт. [15], вместе с клетками ЗООПН, нейрофибромы также продуцировали и высвобождали многочисленные хемокины, факторы роста, многие из которых присутствуют в опухолевом микроокружении.

Значение макрофагов, ассоциированных с опухолью (МАО), на текущий момент рассматривается перспективным направлением в качестве определения проопухолевых факторов и биомаркеров, влияющих на клинико-морфологические характеристики различных онкологических заболеваний. Известно, что МАО способны влиять на различные характеристики воспаления, включая как про- так и противоопухолевый эффекты, пролиферацию опухолевых клеток, формирование и разрушение стромы, ангиогенез [101]. Кроме этого, они приспособлены к модифицированию экстрацеллюлярного матрикса (ЭМС), создавая при этом благоприятную среду для метастазирования различных типов опухолей [126, 149].

Упрощенно МАО делятся на две подгруппы: М1-подобные (классически активированные, обладающие провоспалительными свойствами, участвующие в фагоцитозе опухолевых клеток) и М2-подобные (альтернативно-активированные, характеризующиеся противовоспалительным эффектом, ведущие к прогрессированию новообразований) макрофаги [102]. В крупном мета-анализе

Zhang Q. и соавт. высокие уровни ассоциированных с опухолью макрофагов, как правило, были сопряжены с плохим прогнозом при большинстве типов рака [133].

При исследовании сарком различных типов (14 гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), 5 синовиальных сарком, 4 лейомиосарком и 3 других сарком) макрофаги были обнаружены в 90% (45/50) исследованных опухолей. В исследовании The Cancer Genome Atlas (TCGA), посвященном исследованию 206 сарком мягких тканей у взрослых, самые высокие показатели экспрессии макрофагов были среди дедифференцированных липосарком, миксофибросарком и недифференцированных плеоморфных сарком (НПС), однако редко в случае синовиальных сарком [9].

Традиционно для выявления в биоптатах макрофагов используются такие маркеры как CD68 и CD163 [124]. CD68 применяется в качестве панмакрофагального маркера, а CD163 окрашивает ассоциированные с опухолью макрофаги, поляризованные в сторону M2-фенотипа [136]. В ретроспективной работе Tsagozis P. и соавт. 2019 [159], содержащей в общей сложности 265 пациентов с мягкоткаными саркомами, включая 9 случаев с ЗООПН, CD68- и CD163-позитивные клетки были обнаружены во всех образцах, однако корреляции с прогнозом при этом обнаружено не было. Два исследования касательно лейомиосарком продемонстрировали связь между более высокой плотностью инфильтрации CD68+ и/или CD163+ макрофагами и худшими клиническими исходами [91].

Особое внимание заслуживает транскрипционный фактор - PU.1, кодируемый геном *Sp1*, играющий ключевую роль в клеточной регуляции иммунной системы [139]. Последняя реализуется путем активирования экспрессии генов в развитии клеток миелоидной, эритроидной и В-лимфоидной линий [27]. Тем временем, как повышенное количество PU.1 приводит к стимулированию пролиферации макрофагов, его отсутствие сопряжено с В-клеточной дифференциацией. Его наибольшее содержание отмечается как в макрофагах, так и их резидентных клетках-предшественниках [100]. Также

показано, что данный белок можно использовать в качестве иммуногистохимического маркера для выявления макрофагов в опухолях [4, 108].

Существуют разные трактовки прогностической значимости PU.1 в злокачественных новообразованиях. В исследовании Verbiest Т. и соавт. [166] было продемонстрировано его участие в прогрессировании лимфопролиферативных заболеваний. Однако, при фолликулярной лимфоме повышенная экспрессия PU.1 была ассоциирована с лучшим прогнозом [158]. Экспрессия данного белка является независимым фактором прогноза при различных солидных опухолях. Так, впервые иммуногистохимическим методом была проанализирована экспрессия PU.1 в раке молочной железы, которая явилась независимым отрицательным фактором прогноза [96]. При глиоме головного мозга также была продемонстрирована значимость PU.1 в прогрессировании болезни [175]. Также, высокое содержание макрофагов в опухоли является маркером неблагоприятного прогноза при различных типах опухолей, в том числе и в случае сарком мягких тканей [1,3]. В то время как, в недавней работе наших соотечественников, экспрессия данного белка также явилась независимым фактором прогноза при немелкоклеточном раке легкого, при этом увеличенное количество PU.1+ клеток достоверно коррелировало с благоприятным прогнозом при аденокарциноме и плохим прогнозом при плоскоклеточном раке [85].

1.5. Результаты комбинированного и хирургического лечения опухолей из оболочек периферических нервов

1.5.1 Роль неоадьювантной химиотерапии

Сведения о преимуществе неоадьювантной химиотерапии в случае лечения сарком, и ЗООПН в частности, на данный момент остаются противоречивыми [31]. Определению разницы эффективности неоадьювантной химиотерапии с учетом гистологического подтипа в сравнении со стандартной ПХТ посвящено

крупное исследование 3 фазы [56], в которое были включены 287 пациентов, из них 27 со ЗООПН (9.4%). Рандомизация основывалась на 2 группах. Первая со стандартной схемой ПХТ включала Эпирубицин (60 мг/м² в день) с Ифосфамидом (3 г/м² в день), а вторая (с учетом гистотипа) состояла из Этопозида (150 мг/м² в день) и ифосфамида 3 г/м² в день [56]. Исследование не выявило каких-либо преимуществ в показателях ответа на лечение, при этом ни один пациент не достиг полного ответа, частичный ответ отмечен у 16% больных в группе стандартной химиотерапии против 11% в группе химиотерапии с учетом гистотипа. Стабилизация процесса наблюдалась у 78% пациентов в группе стандартной химиотерапии против 80% больных в группе химиотерапии с учетом гистотипа. Прогрессирование заболевания отмечалось у 8% исследуемых в группе стандартной химиотерапии против 9% в группе химиотерапии с учетом гистотипа. При этом общая выживаемость через 46 месяцев составила 89% (95% ДИ 78-99 %) в группе стандартной химиотерапии и 64% (95% ДИ 7-90%) в группе химиотерапии с учетом гистотипа. Оценке эффективности предоперационной химиотерапии было посвящено рандомизированное исследование 2 фазы, в которое было включено 134 пациента с мягкоткаными саркомами, в том числе 22 пациента с лейомиосаркомой [102].

Widemann В. и соавт. [172] сообщает о завершении исследования 2 фазы клинических испытаний, в котором оценивалась частота объективного ответа после предоперационной химиотерапии у больных с НФ-1-ассоциированными ЗООПН III/IV стадии (по классификации AJCC) и спорадическими ЗООПН. Было включено 48 больных, из них 34 НФ-ассоциированных и 14 спорадических вариантов ЗООПН, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия, по схеме: 2 цикла (один цикл = 21 день) доксорубицина (300 мг/м²) и ифосфамида (72 000 мг/м²), за которыми следовали 2 цикла ифосфамида (72 000 мг/м²) и этопозида (2000 мг/м²) [172]. В общей сложности, после 4 циклов ПХТ, у 9 пациентов наблюдался частичный ответ (17,9% НФ-1 ассоциированных ЗООПН (95% ДИ 6,1–36,9%) и 44,4% спорадических ЗООПН (95% ДИ 13,7–78,8%)). У 24 пациентов отмечалась стабилизация (20 НФ-1-ЗООПН, 4 спорадических ЗООПН)

и у 4 пациентов прогрессирование процесса (3 НФ-1-ЗООПН, 1 спорадический ЗООПН). Таким образом, наблюдалась более низкая частота объективного ответа при лечении НФ-1-ассоциированных ЗООПН (17,9%) по сравнению со спорадическими случаями (44,4%) [172]. Аналогичные результаты приводит Ferrari A. и соавт. [50], где частота объективных ответов на химиотерапию были меньше при НФ-1-ассоциированных ЗООПН (8%) в сравнении со спорадическим (60%). В работе Valentin T. и соавт. [163] частота частичного ответа (полные ответы не наблюдались), стабилизации и прогрессирования заболевания у 69 пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию на основе доксорубина, составила 24%, 55% и 6%, соответственно.

1.5.2. Роль неоадьювантной лучевой терапии

На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные в пользу эффективности предоперационной лучевой терапии и влияния последней на общую и безрецидивную выживаемость. Предоперационная ЛТ может быть использована с целью выполнения радикальной органосохраняющей операции [8]. Результаты крупного проспективного рандомизированного исследования показали, что не было статистически значимой разницы в местном контроле сарком мягких тканей при сравнении до- и послеоперационной лучевой терапии [52]. В недавнем рандомизированном исследовании 2 фазы наших соотечественников [125] были проанализированы целесообразность и безопасность лучевой терапии, сочетающего предоперационную стереотаксическую абляционную лучевую терапию (SABR) и послеоперационную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) у пациентов с саркомами мягких тканей конечностей, включая ЗООПН. Несмотря на имеющиеся ограничения данного исследования, а именно, короткий период наблюдения (медиана 23 месяца) и небольшой объем исследования (в протокол включено 23 пациента) предварительные результаты показывают, что комбинация предоперационной SABR и послеоперационной традиционной лучевой терапии не увеличивает риск

послеоперационных осложнений и может быть применима после окончания клинических испытаний. Интересные результаты приводит Collier С. и соавт. [34] в которых оценивалась связь с временным интервалом между предоперационной лучевой терапией с последующей операций и показателями общей выживаемости у больных мягкоткаными саркомами, в том числе ЗООПН. Пятилетняя общая выживаемость была практически одинаковой во всех группах с интервалом между операциями: менее 3 недель 66% (95% ДИ 60-72%), более 9 недель 59% (95% ДИ от 48 до 69 %). В течение 10 лет не наблюдалось различий в общей выживаемости при стратификации по интервалу между неoadьювантной лучевой терапией и операцией ($p = 0,74$). Таким образом, невзирая на некоторые преимущества предоперационной лучевой терапии ее эффективность остается предметом обсуждений.

1.5.3. Хирургическое лечение опухолей из оболочек периферических нервов

В настоящее время, по мнению большинства авторов, радикальное удаление опухоли en-bloc с достижением отрицательных краев резекции остается краеугольным камнем лечения больных как с доброкачественными, так и злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов [41, 80, 163]. Однако до сих пор при ООПН наблюдается высокий процент послеоперационной инвалидизации, высокое число послеоперационных осложнений и рецидивов, проявляющихся грубыми неврологическими расстройствами, зачастую имеющими необратимый характер [35].

К удалению доброкачественных опухолей прибегают в случае наличия таких симптомов как боль, эстетические нарушения, неврологический дефицит или подозрение на злокачественную трансформацию [164]. Оптимально достижение максимального баланса между удалением опухолевой ткани и минимизацией нарушения проводимости нервных путей [89]. Stone J. и соавт. [153] сообщает о преимуществах межфасциальных резекций доброкачественных

опухолей из оболочек периферических нервов. Данная техника подразумевает сохранение опухолевой псевдокапсулы, которая образуется из эпинеурия и окружающих реактивных соединительных тканей, содержащим функциональные проводящие нервные пучки [154]. В разных источниках, при использовании данной методики, неврологическая функция, а также облегчение симптомов наблюдается у 90% пациентов с солитарными поражениями [81, 128]. Аналогично, Montano N. и соавт. [117] утверждает о возможности применения данного метода практически при опухолях любой локализации без значимой утраты неврологической функций.

Выполнение радикального хирургического лечения ЗООПН в едином блоке затрудняют такие факторы, как распространенность и множественность опухолевых узлов, частое вовлечение в неопластический процесс внутренних органов и сосудов [97]. Так, в крупном рандомизированном исследовании Martin E. и соавт. [44] было проанализировано 756 пациентов с ЗООПН (33,4% с НФ-1). В 34,4% случаев опухоль исходила из крупного нервного ствола. Из 658 пациентов, у которых проводилось хирургическое лечение, у 27,2% развилось снижение мышечной силы разной степени выраженности, а у 24,3% утрата всех видов чувствительности. Независимые факторы риска развития двигательного и/или сенсорного дефицита включали пациентов с НФ-1, симптоматическими, глубоко расположенными опухолями конечностей или нервных сплетений ($P < 0.05$) [44]. 61 больному (8,1%) было выполнено калечащие операции в объеме ампутации конечности.

Среди всех первичных новообразований позвоночника, примерно две трети составляют интрадуральные экстремедуллярные поражения — опухоли нервных оболочек, которые наполовину состоят из нейрофибром и шванном [138]. В своих трудах Safaee M. и соавт. [143] приводит частоту развития новых или прогрессирования имеющихся неврологических нарушений, а также хирургических осложнений, связанных с резекцией опухолей оболочек спинномозговых нервов. Среди 221 больного ООПН, из которых 196 оказались доброкачественными и 5 злокачественными, осложнения возникли у 70 пациентов

(32%) [143]. Из них у 34 пациентов наблюдалось развитие новых или прогрессирование имеющихся сенсорных нарушений (15%), у 12 больных развитие новых или прогрессирование двигательных нарушений (5%), 10 случаев ликвореи или псевдоменингоцеле (4%), 11 раневых инфекций (5%) [143]. Более высокая частота осложнений наблюдалась у пациентов с НФ-1, чем у пациентов со спорадическими опухолями (38% против 30%, $p=0,189$). Не было различий в частоте хирургических осложнений при использовании интраоперационного нейромониторинга и без него (67% против 69%, $p=0,797$) [163].

Нельзя не отметить, что сложность выработки адекватной хирургической тактики в данных ситуациях обусловлена локализацией новообразования на «границе интересов» различных хирургических специальностей (нейрохирургов, онкоортопедов, хирургов и др.), что требует развития совместных исследований в этой области [9]. Учитывая те обстоятельства, что в неопластический процесс часто вовлекаются функционально значимые нервные структуры, для достижения наилучшего результата в удалении опухоли и предотвращении рецидива необходимы тщательное предоперационное планирование и высокий уровень подготовки хирурга [177].

В работе Najabadi M. и соавт. [115] проанализирован опыт лечения 18 пациентов с опухолями оболочек периферических нервов забрюшинного пространства при помощи междисциплинарного подхода, сочетающего навыки висцеральных и нейрохирургов. Автор подчеркивает, что такой подход ассоциировался с более низким процентом неврологических осложнений, а также снижением болевого синдрома в сравнении с предыдущими исследованиями [115]. Таким образом мультидисциплинарный подход в условиях специализированного центра остается важным фактором в лечении сарком мягких тканей, а также сохранении лучшего качества жизни у больных с ЗООПН.

Нерешенным остается вопрос об объеме резекций, в частности крупных плексиморфных нейрофибром, у больных НФ-1, где зачастую агрессивная хирургическая тактика сопряжена с послеоперационными осложнениями и негативными последствиями, связанными с пересечением нервных образований

[70]. Dunn G. и соавт. [22] представил результаты хирургического лечения больных НФ-1-ассоциированными ЗООПН, которым проводилась полная резекция или GTR (Gross Total Resection - отсутствие остаточной опухоли после операции по данным МРТ-исследования). При многофакторном анализе было установлено, что отрицательные края резекции ($p=0,034$), а также GTR ($p=0,01$) стали статистически значимыми факторами в повышении уровня общей и безрецидивной выживаемости. Кроме этого, у пациентов с отрицательными краями резекции ($p=0,029$), а также с GTR ($p=0,007$) снизилась вероятность локального рецидива в 2,3 и 2,5 раза соответственно. Однако частота послеоперационного неврологического дефицита (в основном мышечная слабость иннервируемого участка) составила 30% [43]. Подобным образом, в исследовании Chen J. и соавт. [36] приводятся результаты хирургического лечения интрадуральных ЗООПН методом GTR, однако в результате лечения неврологическая симптоматика развилась у 62% больных (чаще всего мышечная слабость в конечностях 60%, нарушение поверхностных видов чувствительности 30%). Все еще остается не разработана хирургическая тактика при удалении данных новообразований в зависимости от степени вовлечения в процесс нервного ствола и окружающих структур, в первую очередь крупных сосудов и внутренних органов.

1.5.4.1 Роль адьювантной химиотерапии

Согласование о проведении адьювантной химиотерапии при локализованных ЗООПН до сих пор не достигнуто. В мета-анализе [133], оценивающем роль адьювантной химиотерапии в лечении локализованных мягкотканых сарком в виде комбинации доксорубина и ифосфамида, было показано значимое увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Однако в более поздних работах показано отсутствие разницы в выживаемости в обеих группах больных [32]. В рандомизированном исследовании Кроер J. и соавт. [87] представил первое сравнение, которое

показало аналогичные результаты после проведения адъювантной химиотерапии в случае ЗООПН в сравнении с другими мягкоткаными саркомами. Частота объективного ответа в случае ЗООПН и сарком других гистотипов составила 21% и 22% соответственно, выживаемость без прогрессирования 17 и 16 недель соответственно, медиана общей выживаемости 48 и 51 недель, соответственно [87]. В завершеном исследовании 3 фазы (EORTC 62012), применение комбинация Ифосфамида и Доксорубицина, по сравнению с Доксорубицином в монорежиме, показывает лучшие показатели выживаемости без прогрессирования, однако не было связано с улучшением общей выживаемости при местнораспространенных/метастатических мягкотканых саркомах, включая ЗООПН [170]. Имеющиеся на текущий момент данные о преимуществе проведения адъювантной химиотерапии у больных с ЗООПН остаются предметом дальнейших проспективных исследований.

1.5.4.2. Роль адъювантной лучевой терапии

Вопрос о применении послеоперационной лучевой терапии у больных с ЗООПН остается дискуссионным. Учитывая высокий риск развития локальных рецидивов, а также агрессивную биологию опухолевого процесса, в контексте комбинированного и комплексного лечения ЗООПН применяются методы дистанционной лучевой, интраоперационной, а также брахитерапии [97]. В работе Kahn J. и соавт. [71] исследовали результаты адъювантной лучевой терапии у пациентов со спорадическими и НФ-1-ассоциированными ЗООПН. Частота локального контроля через 5 лет для НФ1-ассоциированных опухолей составила 51%. Медиана выживаемости всех пациентов составила 46,5 месяца при 5-летней общей выживаемости 43,7%. Интересно, что медиана общей выживаемости пациентов с НФ-1-ассоциированным ЗООПН, получавших лучевую терапию, составила 33,1 месяца, тогда как медиана выживаемости среди тех, кто не получал лучевую терапию, составила 17,4 месяца. Аналогично Kar M. и соавт. [74] сообщает о достижении локального контроля и улучшении общей выживаемости

среди больных с ЗООПН после адьювантной лучевой терапии (5-летняя общая выживаемость пациентов, получавших и не получавших лучевую терапию, составила 65% и 38%, соответственно). Пятилетняя безрецидивная выживаемость среди пациентов, получавших и не получавших послеоперационную лучевую терапию, составила 42% и 0% соответственно. При этом медиана суммарных доз при спорадических и НФ-1-ассоциированных опухолей составила 58,5 Гр и 59,4 Гр [74]. Stucky С. и соавт. [156] сообщает о возможности проведения послеоперационной лучевой терапии у всех больных с ЗООПН с объемом больше 5 см, а также R1 и/или R2 краях резекции. Интересные данные приводятся в исследовании Berzaczy D. [18] где были проанализированы результаты проведения ионной терапии с кумулятивной дозой 60 Гр пациентов с ЗООПН. Несмотря на короткий период наблюдения (медиана наблюдения 17 месяцев общая выживаемость составила 75%. Согласно многим исследованиям, послеоперационная лучевая терапия ЗООПН снижает риск местного рецидива и улучшает локальный контроль, однако улучшение показателей выживаемости остается спорным [11, 167].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделе общей онкологии и онкологическом отделении абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведено ретроспективное и проспективное исследование, изучены данные непосредственных и отдаленных результатов оперативного и комбинированного лечения 131 больного с опухолями из оболочек периферических нервов за период с 1998 года по 2022 год. В результате проанализированной информации, полученной из медицинской документации архива НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» дана оценка характеру и особенностям развития ООПН. Изучены такие демографические и клинические показатели как пол, возраст, характер жалоб и степени неврологического дефицита, наличие сопутствующего нейрофиброматоза I типа в анамнезе, размер ООПН и её локализация, процент установленного диагноза до операции путем открытой или пункционной биопсии.

Стадирование пациентов со ЗООПН, а также определение наличия сосудистой инвазии осуществлялось на основании следующих методов лучевой диагностики: компьютерная и магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, ультрасонография, позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой ^{18}F . Радикальность оперативного вмешательства (R0), его длительность и объем интраоперационной кровопотери, вариант доступа, частота комбинированных, а также сопровождающихся сосудистой резекцией операций, проанализированы на основании морфологического исследования удаленного препарата и протоколов операции. У всех пациентов регистрировались данные проведенном периоперационном лечении (полихимиотерапии и лучевой терапии).

Показатель ОВ рассчитывался за период от момента хирургического вмешательства до даты последнего наблюдения или смерти больного по любой причине. Показатель БРВ рассчитывался за период от момента хирургического вмешательства до даты выявления рецидива ООПН или последнего наблюдения

больного. Проанализированы и изучены вид прогрессирования и рецидивирования. Все послеоперационные осложнения классифицированы по системе Clavien-Dindo, дано описание неблагоприятных исходов.

2.1 Морфологические характеристики опухолей из оболочек периферических нервов

Произведен гистологический анализ срезов ткани из парафиновых блоков, полученных после хирургического лечения и/или комбинированного лечения пациентов с ООПН. Все опухолевые образцы повторно пересмотрены в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Всего в работу был включен 61 больной со злокачественными и 70 с ДООПН. Среди ДООПН выделено 2 группы: шванномы 55 (79%) и нейрофибромы 15 (21%). При иммуногистохимическом исследовании ДООПН использовалась следующая панель маркеров: S100 («CellMarque»), SOX10 (клон SDM2, «CellMarque»), NSE (клон MRQ-55, «CellMarque») Ki-67 (клон MIB-1, «Dako»), GFAP (клон EP672Y, «CellMarque»), CD34 (клон QBEnd 10, «CellMarque»), NFP (клон 2F11, «CellMarque»), EMA (клон E29, «CellMarque»), CD56 (клон 123C3.D5, «CellMarque»), CD68 (клон Kp-1, «CellMarque»). Пороговое значение в 1% выбрано, исходя из данных литературы для ЗООПН и сарком мягких тканей [1, 5, 152]. В качестве контроля для иммуногистохимических реакций использованы ткани миндалина и плаценты. Антителами к PD-L1 были окрашены 46 образцов. Исследование экспрессии PD-L1 проводилось совместно в опухолевых и иммунных клетках. Допускалось присутствие гранулярного или зернистого мембранного клеточного окрашивания. На основании PD-L1-статуса больные были разделены на 2 группы: с низким уровнем экспрессии, что соответствует негативному PD-L1 статусу ($PD-L \leq 1\%$ клеток) и высоким уровнем экспрессии, характерным для положительного PD-L1 статуса ($PD-L1 > 1\%$ клеток).

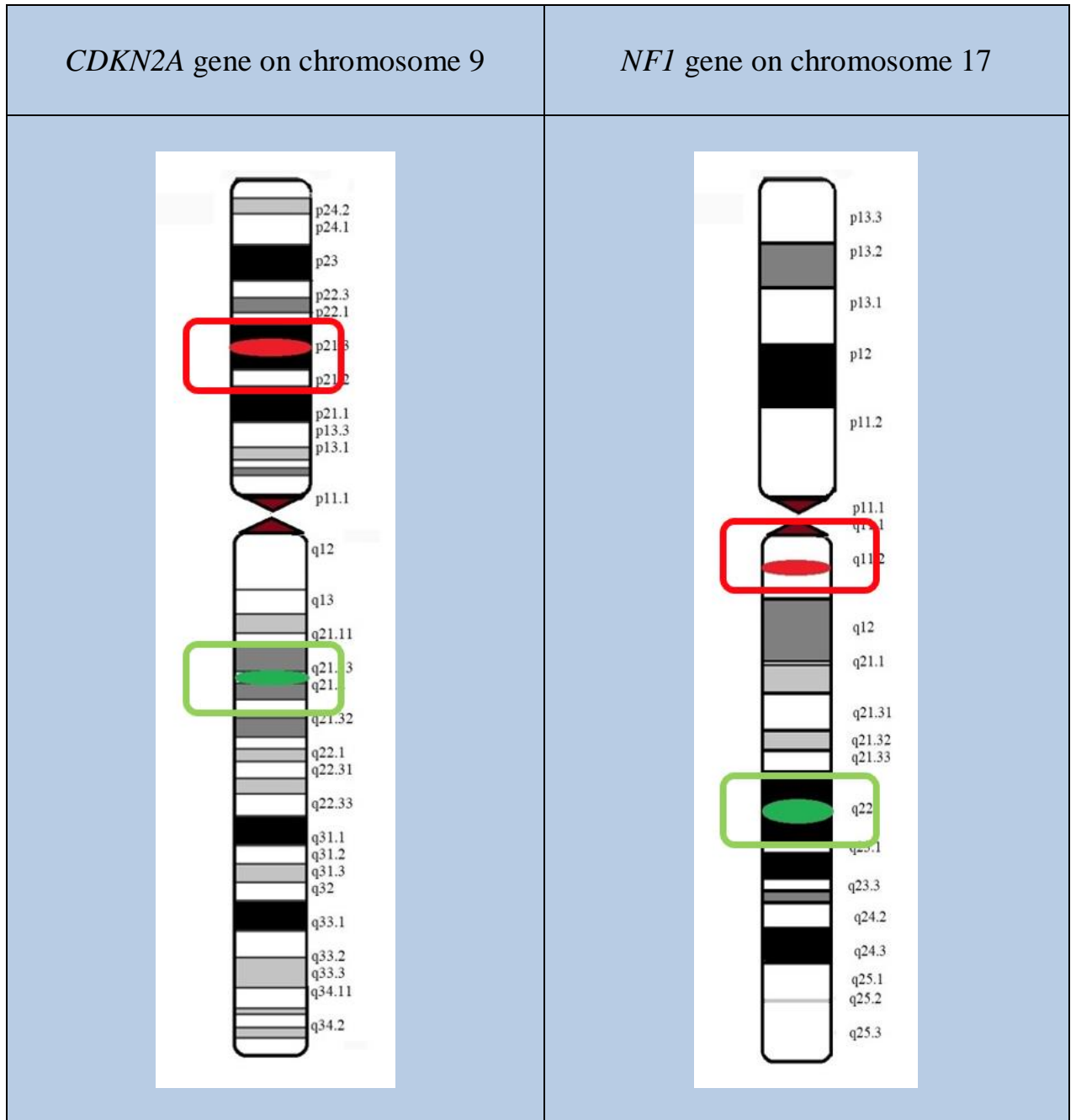
Экспрессию маркера PU.1 оценивали иммуногистохимическим способом (ИГХ) на опухолевых образцах с использованием TrisEDTA, буфер pH 9,0

(«ПраймБиоМед», РФ). Инкубация антител (4G6; «ПраймБиоМед», РФ, 1:200) к фактору PU.1 проводилась в течение 30 минут. Система детекции PrimeVision MS/RB HRP/DAВ (78-310004, «ПраймБиоМед», РФ) применялась соответственно руководству производителя. Полученные препараты оценивали с помощью микроскопа ВХ53 (Olympus, Япония), камеры INFINITY2-2С (Lumenera, Канада) и программного обеспечения Infinity analyze (Lumenera, Канада). Экспрессию PU.1 оценивали в строме опухоли. В каждом случае оценку количества PU.1 положительных клеток осуществляли при $\times 400$ в 5 независимых полях зрения путем прямого подсчета. Содержание PU.1 в строме опухоли выражали как среднее значение количества клеток в поле зрения.

2.2 Флуоресцентная in situ гибридизация (FISH)

В качестве вспомогательного диагностического инструмента для первичной и дифференциальной диагностики злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов проанализирован метод флуоресцентной in situ гибридизации (FISH). FISH-исследование проводилось при помощи флуоресцентного микроскопа AXIO Imager.Z2 (ZEISS, Германия) и программного обеспечения NEON (MetaSystems, Германия) с использованием зондов CDKN2A (9p21/9q21 tissue) (Kreatech) и NF1 (17q11)/MPO (17q22) (Kreatech).

Для определения наличия альтераций данных генов была проведена FISH в группе больных ЗООПН (n=13) с положительным PD-L1 статусом. В каждом из используемых флуоресцентных зондов исследуемый ген был помечен красным цветом, зеленым цветом был помечен контрольный локус, который служит для определения копийности хромосомы (Рисунок 1).



Красным флуорофом окрашен ген *CDKN2A* (p16), зеленым флуорофором окрашен локус *PIP5K1B* (9q21), служащий для контроля копийности. Ген *NF1* также окрашен красным цветом, зеленым - локус *MDNF1* (17q11), служащий для контроля копийности.

Рисунок 1 – Участки 9 и 17 хромосом, окрашенные флуорофором соответствующего цвета

Схематически варианты альтераций представлены на рисунке 2.

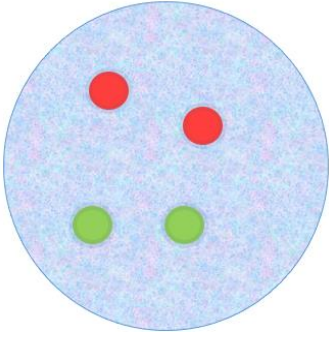
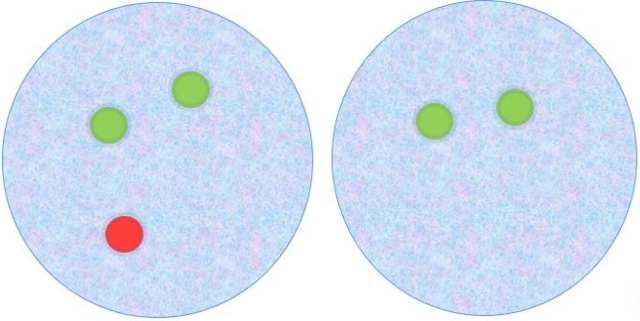
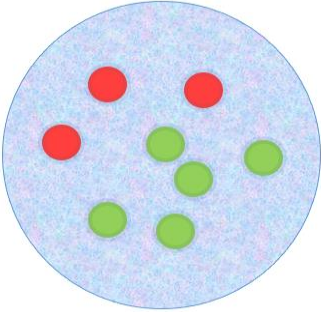
<p>Вариант нормы: 2 копии гена/2 контрольных локуса (в нашем исследовании не наблюдался)</p>	
<p>Истинная делеция: утрата одной или двух копий гена <i>NF1</i> или <i>CDKN2A</i> при наличии контрольного локуса (гетерозиготная/гомозиготная)</p>	
<p>Делеция генов <i>NF1</i> и <i>CDKN2A</i> (в нашем исследовании делеция генов <i>NF1</i> или <i>CDKN2A</i> наблюдалась на фоне полисомии 9 или 17 хромосом, соответственно)</p>	

Рисунок 2 – Участки 9 и 17 хромосом, окрашенные флуорофором соответствующего цвета

2.3 Статистический анализ результатов

Статистический анализ произведен при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 (США), Excel 16.69 (Microsoft, США) Дискретные переменные суммировались в виде чисел и процентов, непрерывные – с использованием средних значений и диапазоном в случае нормального распределения или с медианой, когда распределение отличалось от нормального. Также для описания количественных данных осуществлялся расчет стандартного отклонения (σ). С целью определения связи между экспрессией PU.1 и основными клинико-морфологическими характеристиками использовался критерий Манна-Уитни для не зависимых групп. В независимых группах с целью выявления статистически значимых различий также применялся точный критерий Фишера. Отдалённые результаты лечения, представленные показателями ОВ и БРВ рассчитывались по методу Kaplan-Meier. Для построения и оценки различий выживаемости использовались кривые Каплана–Мейера, при помощи теста log-rank. Различия считались статистически значимыми, если значения $p < 0,05$. На I этапе проведен однофакторный анализ с пошаговым включением факторов. Все факторы, достигшие $p < 0,1$ в однофакторном анализе, включены в многофакторный анализ. Для проведения многофакторного регрессионного анализа по Сох использован метод пошагового исключения факторов по Вальду, имеющих недостоверное влияние на ОВ по данным однофакторного анализа. Влияние рассматриваемых прогностических факторов изучено в ходе регрессионного анализа по Сох.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-морфологическая характеристика больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Оперативное вмешательство по поводу ДООПН проведено 70 пациентам, из которых 52 женщины (74%) и 18 мужчин (26%). Средний возраст на момент постановки диагноза составил 45 лет (медиана 48 лет, минимум - 17 лет, максимум - 84 года). Распределение больных в зависимости от возраста представлено рисунке 3.

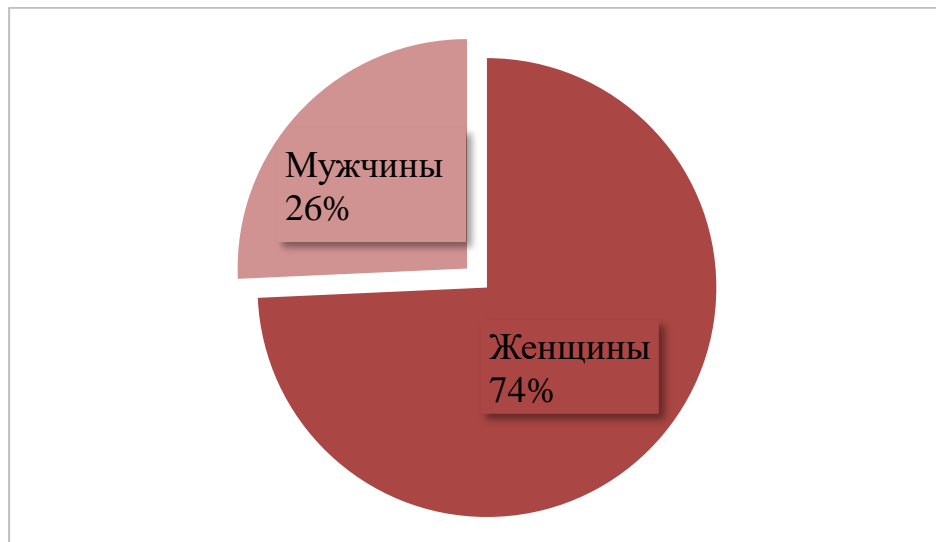


Рисунок 3 – Соотношение пациентов женского и мужского пола в группе хирургического лечения

Среди ДООПН наиболее часто в нашем исследовании встречались шванномы (n=55; 79%), реже верифицированы нейрофибромы (n=15; 21%), из которых 4 (6%) были атипичными, 2 (3%) диффузными. В результате повторного пересмотра гистологических препаратов мы не встретили периневрином, у 3 больных были диагностированы ганглионевромы, которые не были учтены в нашей работе. Обращает на себя тот факт, что в 5 (7%) случаев изначальный диагноз, установленный по результатам core-биопсии, после проведения пересмотра гистологических препаратов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина не

подтвердился (в 3 случаях дифференциальный диагноз проводился с липосаркомой, в 1 случае с гастроинтестинальной стромальной опухолью, в 1 случае с хордмой, в 1 случае с почечно-клеточным раком). Ниже в качестве примера представлено описание дифференциальной диагностики больного с объемной паравертельной опухолью поясничного отдела позвоночника, которому была проведена открытая биопсия новообразования. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата новообразование было классифицировано как дедифференцированная липосаркома G3. Учитывая морфологическую картину опухоли, размеры и её локализацию на первом этапе было решено провести химиотерапию по схеме HD AI. Проведено 3 курса химиотерапии на фоне Г-КСФ и поддержке антибиотикотерапии, противогрибковой терапии. После трех курсов по данным контрольного обследования была отмечена стабилизация опухолевого процесса. Рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме удаления забрюшинной опухоли с поражением тела L5 позвонка комбинированным доступом. При патологоанатомическом исследовании операционного материала опухольный узел был реклассифицирован как шваннома. При пересмотре гистологического исследования биопсийного материала: небольшие кусочки опухоли, имеющей аналогичное строение и кусочки жировой ткани с прослойками соединительнотканной капсулы с участками повышенной клеточности, создающие имитацию инвазивного роста, что в условиях малого количества биопсийного материала послужило причиной интерпретации опухоли как дедифференцированная липосаркома.

Распределение больных в зависимости от гистологического типа представлено на рисунке 4.

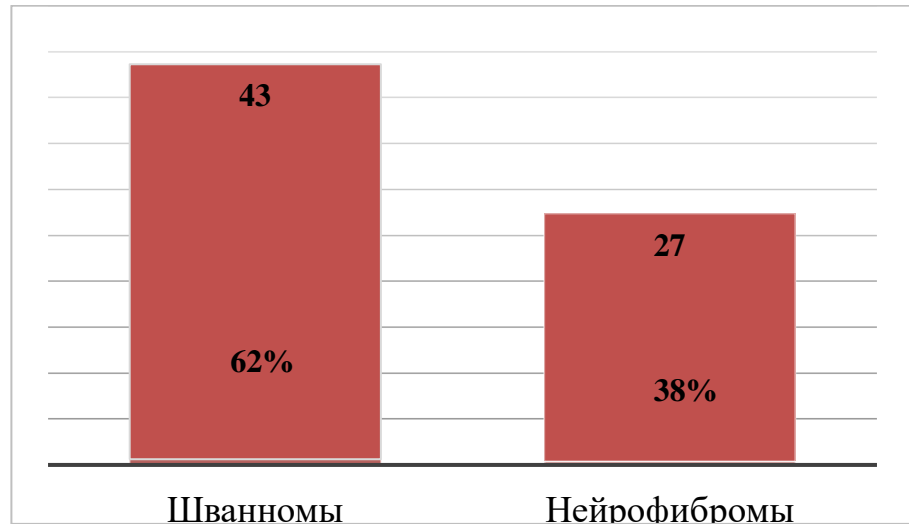


Рисунок 4 – Соотношение больных в зависимости от гистологического типа опухоли

Медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 для ДООПН составила 4% (стандартное отклонение 13,2%, минимум 1%, максимум - 45%). Средний размер опухоли составил 78 ± 20 мм (медиана – 70 мм, минимум – 20 мм, максимум – 210 мм). В зависимости от локализации опухоли располагались паравертебрально в 22 (36%) случаях (шейный, грудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника составили 1, 6, 15 случаев соответственно), забрюшинная локализация – в 14 (23%), в верхних конечностях – 13 (21%), в нижних – 12 (20%) Распределение опухолей в зависимости от расположения представлено на рисунке 5.

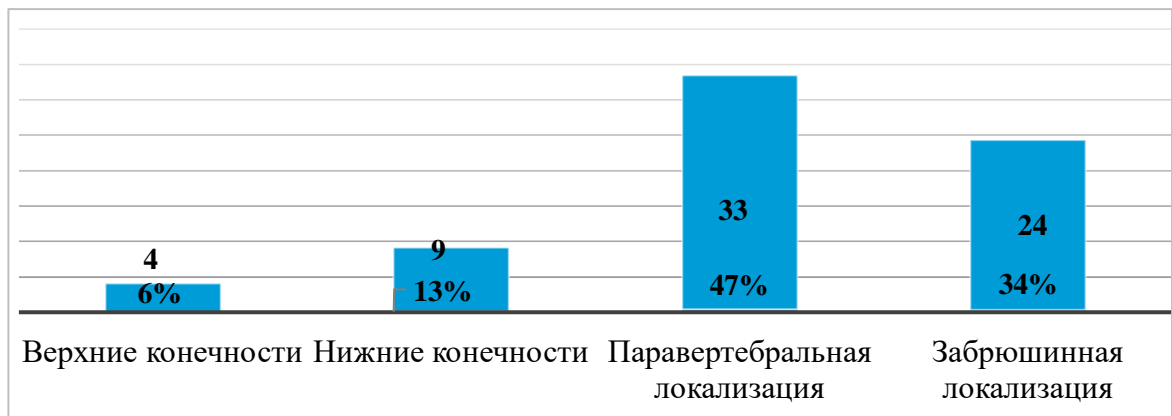


Рисунок 5 – Локализация первичной опухоли, число случаев и их процентное соотношение

В таблице 2 представлена общая характеристика исследуемой группы больных.

Таблица 2 – Общая характеристика изучаемой группы пациентов; (n=70)

Характеристика		Количество больных, n (%)	
Возраст больных, лет			
≤48, n (%)		42 (60%)	
>48, n (%)		28 (40%)	
Пол			
Мужской, n (%)		18 (26%)	
Женский, n (%)		52 (74%)	
Локализация первичной опухоли			
Конечности, n (%)		13 (19%)	
Шейный/грудной/поясничный ОП, n (%)		17 (24%)	
Крестцовый ОП, n (%)		16 (23%)	
Забрюшинная локализация, n (%)		24 (34%)	
Размер опухоли			
≤5 см, n (%)	≤8 см, n (%)	24 (34%)	31 (44%)
>5 см, n (%)	>8 см, n (%)	46 (66%)	39 (56%)
Гистологический тип			
Шванномы, n (%)		55 (79%)	
Нейрофибромы, n (%)		15 (21%)	
Характер операции			
Первичная, n (%)		60 (86%)	
Рецидивная, n (%)		10 (14%)	

Бессимптомное начало заболевания отмечено у 10 (14%) больных, в остальных случаях заболевание проявилось локальным болевым синдромом у 48 (69%) пациентов, радикулопатией у 22 (31%), наличием пальпируемого образования у 13 (19%). Неврологический дефицит развился у 20 больных (29%), в 10 случаях (14%) имели место сенсорные нарушения, реже всего встречались нарушения функций тазовых органов и мышечная слабость, которые наблюдались в 7 (10%) и 6 (9%) случаях, соответственно. После оперативного вмешательства

стойкая радикулопатия наблюдалась у 5 (7%) больных, у 6 (9%) остались чувствительные нарушения. Нарушения двигательной активности после операции сохранились у одной больной с паравертебральной опухолью справа в области С6-Th2 позвонков. Ей было проведено двухэтапное хирургическое лечение в объеме: 1 этап - декомпрессивная ламинэктомии С6-Th1 позвонков, удаление опухоли, задняя стабилизация металлоконструкцией; 2 этап - удаление паравертебральной опухоли с резекцией тел С6-Th1 позвонков, замещение дефекта аутотранспланатом из стернального отдела ключицы, спондилодез пластиной передней фиксации. Несмотря на проведенное оперативное вмешательство у больной сохраняются нейропатия локтевого нерва справа с моторным дефицитом, гипостезией в зоне дерматома С8, синдром Горнера справа. Также у 2 (3%) больных без признаков неврологического дефицита в предоперационном периоде, появились признаки ослабления функции сгибания в стопе после операции по поводу опухолей крестца. Распределение больных в зависимости от варианта клинической картины представлено на рисунке 6.

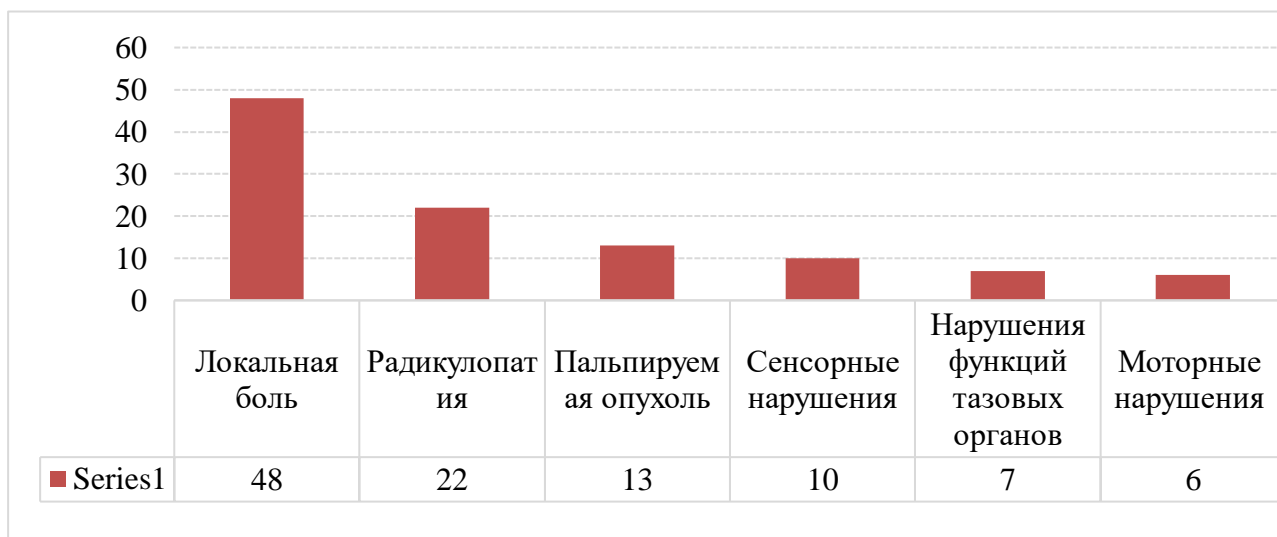


Рисунок 6 – Частота клинических проявлений, n

У 19 (27%) больных диагноз доброкачественной опухоли из оболочек периферических нервов был поставлен до операции путем выполнения core/толстоигольной биопсии, в 4 (6%) случаях при помощи открытой эксцизионной биопсии, которые, как правило, выполнялись в хирургических

стационарах по месту жительства в тех случаях, когда опухоль считалась не операбельной. В одном случае была проведена лапароскопическая биопсия у больного с тазовой опухолью.

Оперативное вмешательство у 63 (90%) пациентов было проведено открытым способом, в 5 (7%) случаях комбинированным доступом (4 операции были проведены по поводу опухолей крестца, при которых был использован задний и лапароскопический доступы, в 1 случае задний и забрюшинный доступ слева), в 2 (3%) случаях лапароскопически.

Комбинированные хирургические вмешательства с резекцией смежных внутренних органов были выполнены в 9 (13%) случаях. Характер проведенных операций в зависимости от резецируемых органов отражен в таблице 3.

Таблица 3 – распространенность комбинированных операций, проведенных по поводу доброкачественных опухолей из оболочек периферических нервов

Комбинированная операция	Количество; n (%)
Атипичная резекция легкого, резекция грудной стенки	2 (3%)
Нефрэктомия	1 (2%)
Нефрадrenalэктомия слева, спленэктомия	1 (2%)
Адреналэктомия	1 (2%)
Обструктивная резекция сигмовидной кишки	1 (2%)
Холецистэктомия	1 (2%)
Резекция мочевого пузыря, стенки влагалища	1 (2%)
Резекция правого купола диафрагмы	1 (2%)

Первичное хирургическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина проводилось у 60 (86%) больных, при этом радикальную (R0) резекцию удалось выполнить в 49 случаях (82%). Местный рецидив развился у 2 (3%) больных. У одной больной с продолженным ростом, страдавшей первично-множественными метастатическими опухолями, включая нейрофибромму крестца на уровне S1-S3

позвонков, через 10 лет после проведенной декомпрессивной ламинэктомии с одномоментным нерадикальным удалением опухоли крестца. В послеоперационном периоде по поводу рецидивной нейрофибромы крестца у пациентки было отмечено поступление ликвора по дренажу из ложа удаленной опухоли. Была установлена система наружного дренирования, однако через 3 дня у больной появились признаки менингита, который был подтвержден лабораторными методами. Несмотря на проводимую терапию больная скончалась через 2 недели от острого бактериального менингита в сочетании с грибковым сепсисом.

У одной пациентки по поводу шванномы с поражением С3-С4 позвонков было проведено хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии, удаления опухоли, окципитоспондилодез. Через 6 лет было отмечено внезапное появление болевого синдрома в области операции. По данным МРТ шейного отдела позвоночника изменений выявлено не было, однако при рентгенографии и КТ отмечался перелом левой продольной балки стабилизирующей системы. В связи с этим проведено повторное оперативное вмешательство - замена продольной балки, коррекция фиксирующей системы. В дальнейшем при контрольных обследованиях на протяжении последующих 3 лет поломок элементов металлоконструкции не наблюдалось.

Первичное хирургическое лечение в других лечебных учреждениях было проведено 10 (14%) больным, эксплоративная лапаротомия по месту жительства была проведена у 4 (6%) больных. В 2 (3%) случаях интраоперационно опухоль представлялась неоперабельной ввиду тесного прилегания последней к магистральным сосудам. У остальных 8 (11%) пациентов развился местный рецидив заболевания. Все больные из этого списка были повторно прооперированы в НМИЦ онкологии, несмотря на радикальный (R0) характер операции в 8 (80%) случаях, у 6 (75%) больных развился местный рецидив.

Оперативное вмешательство проводилось в основном в хирургических отделениях по месту жительства. Обращает на себя внимание, что при операциях, выполненных нерадикально, чаще всего опухоли располагались паравертебрально

в поясничном (15%) и крестцовом отделе позвоночника (22%), а также забрюшинно (22%), реже в шейном (19%) и грудном (7%) отделах позвоночника и нижних конечностях (15%). Нерадикально проведенных операций на верхних конечностях в нашем исследовании не было. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Степень осложнений	Послеоперационное осложнение	Количество наблюдений (n/ %)
I степень	Вторичная радикулопатия L3-L5 корешков слева, вторичная миелопатия на уровне С4-С6 позвонков	2 (9%)
I степень	Вторичный верхнеплечевой плексит слева	1 (4%)
I степень	Радикулопатия S2 нервных корешков	1 (4%)
I степень	Лимфорей после подмышечной лимфодиссекции	1 (4%)
II степень	Гемотрансфузионная терапия (переливание эритроцитарной массы)	2 (9%)
II степень	Частичная тонкокишечная непроходимость	2 (9%)
II степень	Тромбоз глубоких вен голени	2 (9%)
IIIa степень	Ликворей и сопутствующие осложнения	1 (4%)
IIIa степень	Мочевая инфекция	1 (4%)
IIIb степень	Кровотечение ложе послеоперационной раны в проекции правой m. psoas major (имбибиция мышцы?)	
IIIb степень	Инфицирование эндопротеза поясничного отдела позвоночника (ОП)	1 (4%)
IIIb степень	Абсцедирование мягких тканей правого бедра	1 (4%)
IIIb степень	Пролежень в области крестца, частичная тонкокишечная механическая непроходимость	1 (4%)
V степень	Острый бактериальный менингит, грибковый сепсис	1 (4%)

Всем пациентам определяли объем интраоперационной кровопотери (в миллилитрах) и длительность операции (в минутах). Средний объем кровопотери для ДООПН составил 1061 мл (95 % ДИ 655–1468 мл), среднее время операции 164 минуты (95% ДИ 137–191 мин.)

Резекция магистральных сосудов при ДООПН была выполнена в 13% случаев (n=9). Чаще встречалась резекция подвздошных сосудов 56% (n=5)- резекция внутренней подвздошной вены 22% (n=2), общей подвздошной вены 11% (n=1), односторонняя резекция внутренних подвздошных сосудов 11% (n=1), двусторонняя резекция внутренних подвздошных артерий 11% (n=1). Также были проведены односторонняя резекция и протезирования основания чревного ствола 11% (n=1), резекция нижней брыжеечной артерии 11% (n=1), правой позвоночной артерии 11% (n=1). Характер операций сопряженных с резекцией сосудов представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Разновидности резекций сосудов при вмешательствах по поводу доброкачественных опухолей из оболочек периферических нервов

Сосудистая резекция	Количество; n (%)
Резекция внутренней подвздошной вены	2 (22%)
Резекция общей подвздошной вены	1 (11%)
Односторонняя резекция внутренних подвздошных сосудов	1 (11%)
Двусторонняя резекция внутренних подвздошных артерий	1 (11%)
Резекция нижней брыжеечной артерии	1 (11%)
Резекция позвоночной артерии	1 (11%)
Краевая резекция основания чревного ствола с его пластикой	1 (11%)

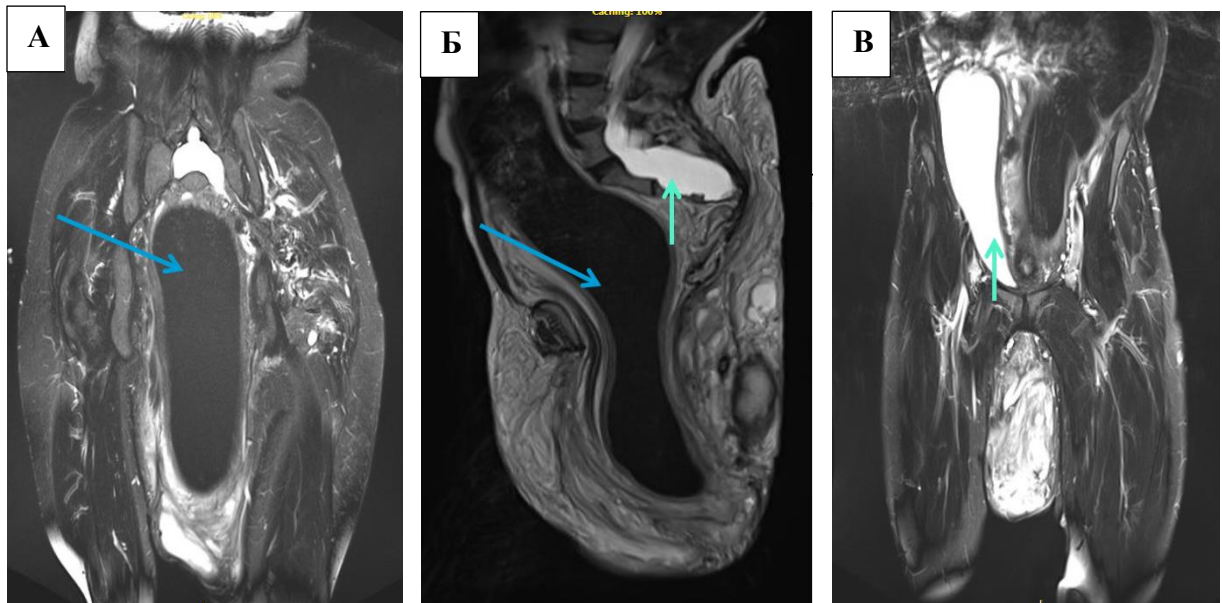
В качестве демонстрации представляем клиническое наблюдение пациентки с диффузной нейрофибромой, страдающей нейрофиброматозом I типа.

Пациентка Т., 40 лет. В анамнезе нейрофиброматоз I типа. Со слов больной отмечает впервые появление образования в мягких тканях левой ягодичной области в 2012 г, в том же году проведено нерадикальное хирургическое удаление опухоли мягких тканей левой ягодичной области по месту жительства, послеоперационное гистологическое заключение - липосаркома. В дальнейшем динамическое наблюдение. В 2022 г. (через 10 лет) отмечает появление жалоб на боли в ягодичной области слева, образование ягодичных областей, запоры. Выполнена биопсия опухоли. Гистологически в препаратах мелкие фрагменты некротизированной ткани. При дообследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выявлены признаки массивной нейрофибромы в ягодичной области с распространением на поясницу, промежность, бедра. Внешний вид больной при первичном обращении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина представлен на рисунке 7.



Рисунок 7 – Вид больной с гигантской диффузной нейрофибромой мягких тканей поясничной, левой ягодичной областей

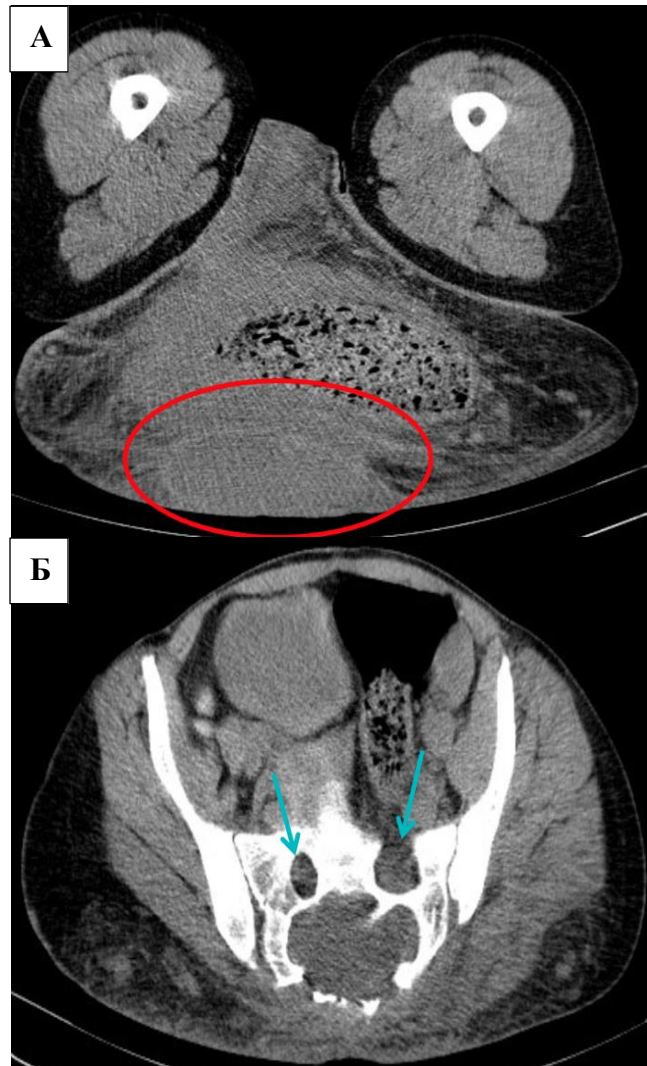
При дообследовании, по данным МРТ (Рисунок 8) помимо имеющейся опухоли, прилегающей к крестцу практически на всем протяжении и её массивного компонента, размеры которого составили 45x30x20 см, основной трудностью в радикальном удалении опухоли являлся пролапс органов малого таза, выразившийся в опущенной практически до средней трети бедер и расширенной до 8 см прямой кишке (рис. 6, обозначено синими стрелками). Анальный канал был растянут до 6 см, мочевой пузырь резко расширен, уретра справа располагалась в толще узла, правый яичник не дифференцировался. Расширение крестцового канала, заполнено ликвором либо серозным содержимым (рисунок 8, обозначено зелеными стрелками). Магистральные сосуды и седалищные нервы при этом с опухолью связаны не были. Таким образом, в опухолевый процесс вовлечены вульва, анальный канал, а размеры новообразования составляли не менее 420x320x180мм.



А – фронтальный срез, синими стрелками обозначена дилатированная прямая кишка с дистопией, Б – сагиттальный срез, синими стрелками обозначена дилатированная прямая кишка, зелеными стрелками обозначено расширение крестцового канала, В – фронтальный срез, зелеными стрелками обозначена дилатация крестцового канала

Рисунок 8 – МРТ картина малого таза – признаки пролапса тазовых органов

По данным КТ в структуре новообразования расположен овальный участок размерами 10,9x9,9x3,7 см, подозрительный в отношении злокачественного роста, в то время как крестцовый канал практически на всем протяжении расширен, максимально до 7,5 см на уровне S2-S3, с вовлечением крестцовых отверстий (Рисунок 9).

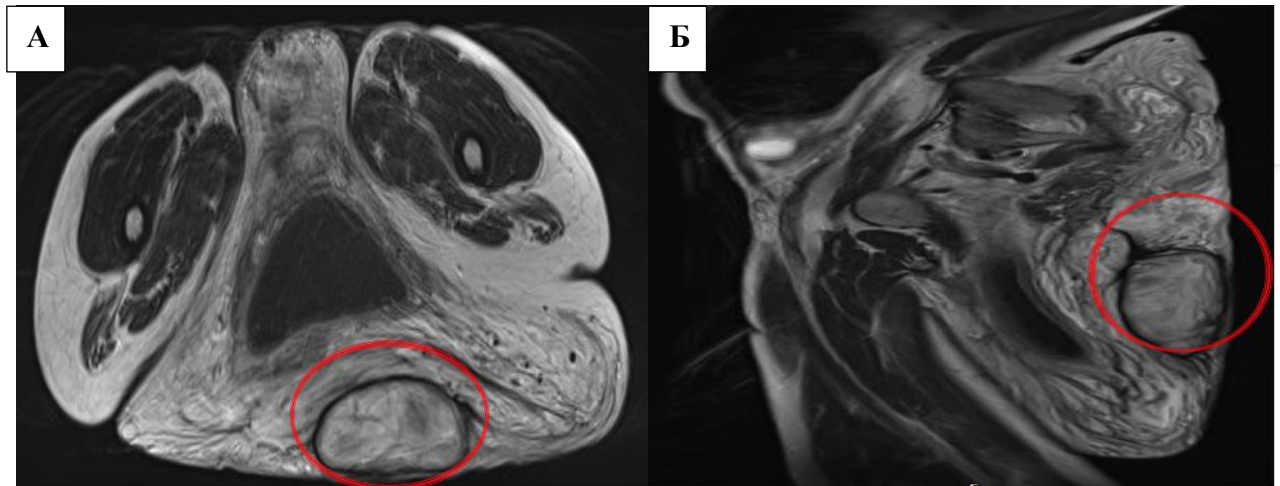


А – аксиальный срез, красным кругом отмечен опухолевый узел в пределах объемной нейрофибромы на уровне верхней трети бедер, Б – аксиальный срез, синими стрелками обозначены патогномонично расширенные на уровне S1-S3 крестцовые отверстия

Рисунок 9 – КТ картина симптомного опухолевого узла, расширенных крестцовых отверстий

В связи с инвалидизирующим характером операции, связанном с пожизненным формированием коло и эпицистостом, а также гистологическим

типом доброкачественной опухоли больная отказалась от проведения радикального оперативного вмешательства. В связи с этим было проведено удаление опухолевого очага 10,9x9,9x3,7 см (Рисунок 10, обозначен красным кругом), который, в связи с болевым синдромом, препятствовал больной находится в горизонтальном положении на спине.

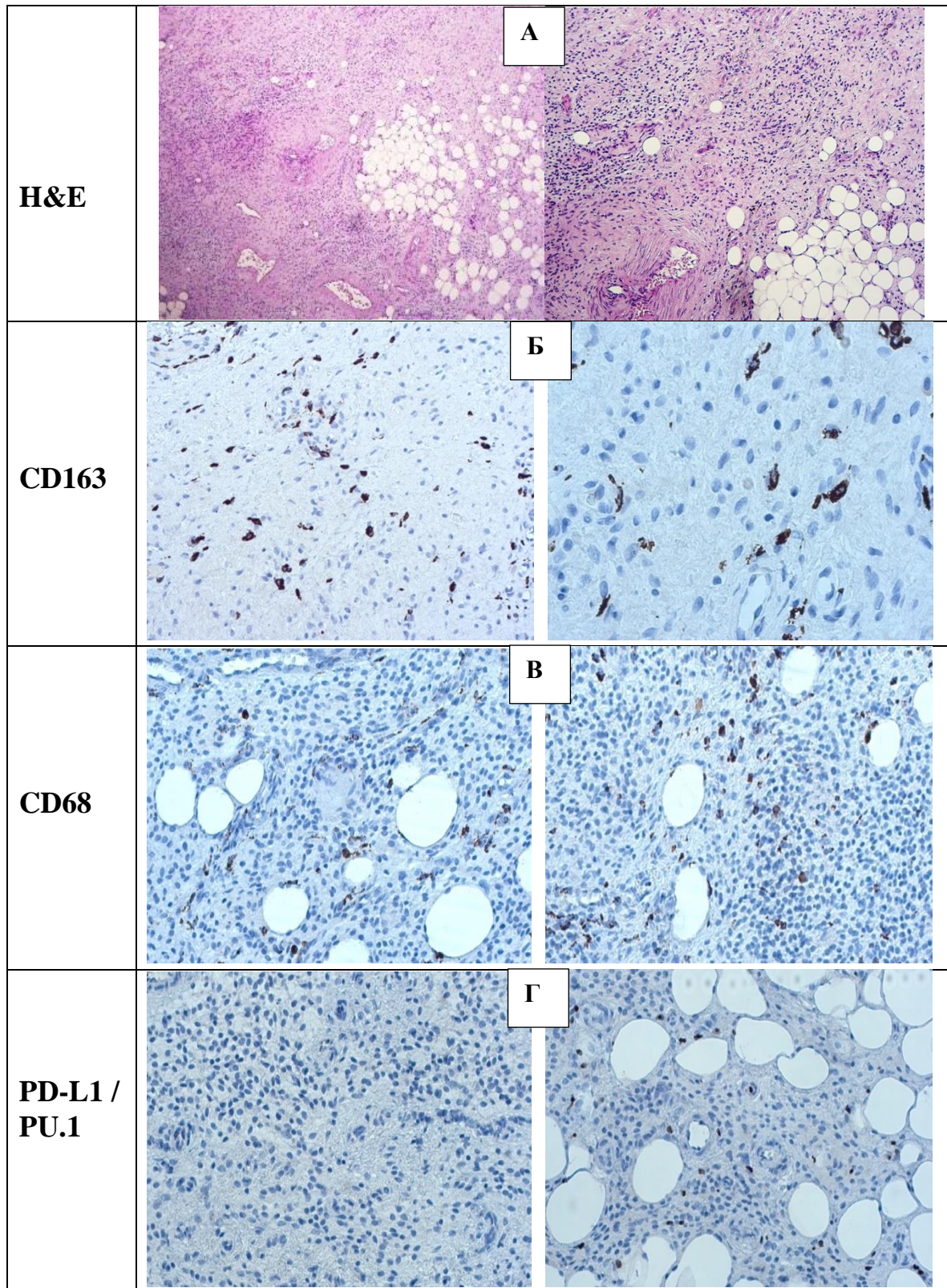


А - аксиальная проекция, Б - сагитальная проекция

Рисунок 10 – МР-картина опухолевого узла в пределах диффузной нейрофибромы по данным МРТ

Через 2 месяца после проведенного хирургического вмешательства больная отмечает значительный регресс болевого синдрома в проекции опухоли, однако нарушения функций тазовых органов, в прежде всего запоры, сохраняются в прежнем объеме.

Гистологическое заключение после резекции опухолевого узла - нейрофиброма (диффузный тип). При иммуногистохимическом анализе (в 5 полях зрения x400) среднее содержание макрофагальных клеток – CD68- 12 клеток, CD163- 20 клеток, PU.1- 15 клеток, уровень экспрессии PD-L1- 0%. Микроскопическая картина представлена на рисунке 11.



А – окраска гематоксилин-эозин, Б – макрофагальный маркер CD163, В – макрофагальный маркер CD68, Г – PD-L1 экспрессия в клетках опухоли и иммунных клеток 0%, PU.1 – в 4 полях зрения при увеличении x400 - 15 клеток

Рисунок 11 – Микроскопическая картина диффузной нейрофибромы, в левом столбце увеличение x200, в правом x400

Как мы видим, диагностика ООПН в связи с возможной повсеместной локализацией, а также множеством имеющихся имитирующих ООПН новообразований требует вовлечения клинических, гистологических, иммунофенотипических и нередко генетических данных.

3.2 Клинико-морфологическая характеристика больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Всего в исследование были включены 61 больной, среди которых было 38 женщин (62%) и 23 мужчин (38%). Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 50,8 лет (медиана 47 лет, минимум - 17 лет, максимум - 84 года). Распределение больных в зависимости от возраста представлено на рисунке 12.



Рисунок 12 – Соотношение пациентов женского и мужского пола в группе хирургического лечения

Пациентов с ЗООПН G1 было 13 (22%), с ЗООПН G2 – 21 (34%), с ЗООПН G3 – 26 (44%). Злокачественная тритон-опухоль (с рабдомиобластической дифференцировкой) была обнаружена у 2 (3%) больных, эпителиоидная ЗООПН - у одного пациента, в остальных случаях гистологический подтип указан не был и наблюдались типичные ЗООПН. Обращает на себя внимание тот факт, что в 8 (13%) случаях изначальный диагноз, установленный по результатам core-биопсии,

после проведения пересмотра гистологических препаратов в НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина не подтвердился (чаще всего дифференциальная диагностика проводилась с синовиальной саркомой n=4, 50%). Медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 для ЗООПН составила 22,5% (минимум - 20% , максимум - 90%) для ЗООПН. Средний размер опухоли составил 107±30 мм (медиана – 90 мм, минимум – 10 мм, максимум – 450 мм). У больных с НФ-1 (n=11; 18%) средний размер опухоли составил 95 мм, в спорадических случаях – 109 мм. Клинико-морфологические свойства исследуемой группы больных представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Общая характеристика изучаемой группы пациентов

Характеристика	Количество больных, n (%)
Возраст больных, лет	
≤47, n (%)	25 (41%)
>47, n (%)	36 (59%)
Пол	
Мужской, n (%)	38 (62%)
Женский, n (%)	29 (38%)
Верхние конечности, n (%)	13 (21%)
Нижние конечности, n (%)	12 (20%)
Паравертебрально, n (%)	22 (36%)
Забрюшинная локализация, n (%)	14 (23%)
Размер опухоли	
≤8 см, n (%)	37 (61%)
>8 см, n (%)	24 (39%)
Степень злокачественности	
Grade 1, n (%)	13 (22%)
Grade 2, n (%)	21 (34%)
Grade 3, n (%)	26 (44%)
Подтип	
Спорадические, n (%)	48 (79%)
НФ-1-ассоциированные, n (%)	11 (18%)
Радиоиндуцированные, n (%)	2 (3%)

В зависимости от локализации опухоли располагались паравертебрально в 22 (36%) случаях (шейный, грудной и пояснично-крестцовый отделы составили 1, 6, 15 случаев соответственно), забрюшинно – в 14 (23%), верхних конечностях – в 13 (21%), в нижних – в 12 (20%) Распределение опухолей в зависимости от расположения представлено на рисунке 13.

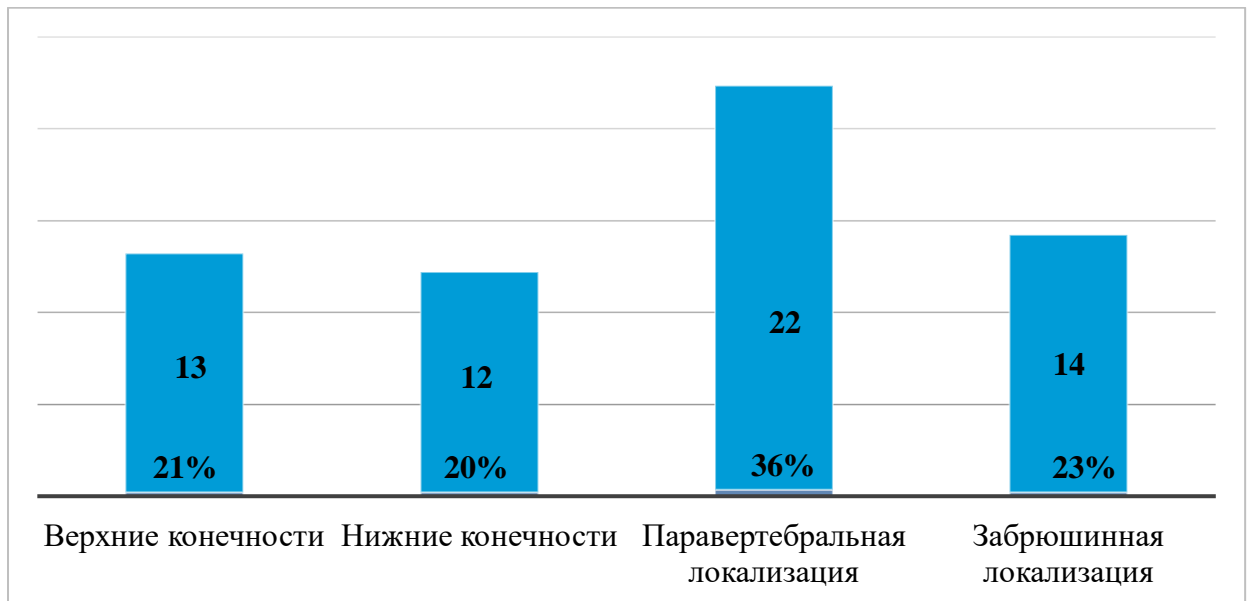


Рисунок 13 – Частота встречаемости первичной опухоли в зависимости от локализации

Бессимптомное начало заболевания отмечено у 4 (7%) больных и было обнаружено в виде случайно находки. Чаще больные обращались в лечебное учреждение по поводу локального болевого синдрома (n=46, 75%), наличием пальпируемого образования (n=31, 51%) и радикулопатии (n=19, 31%). Помимо этого, встречались сенсорные (n=5, 8%) и моторные (15%) нарушения, в одном случае у пациента определялись нарушения тазовых функций. Любопытно, что 2 и более симптомов наблюдалось у 32 (53%) пациентов.

После оперативного вмешательства радикулопатия наблюдалась у 5 (8%) пациентов, у 2 (3%) отмечались чувствительные нарушения, у одной больной - снижение двигательной активности в правой руке, наблюдавшееся и до операции, проявляется в том же объеме. Распределение больных в зависимости от варианта клинической картины представлено на рисунке 14.

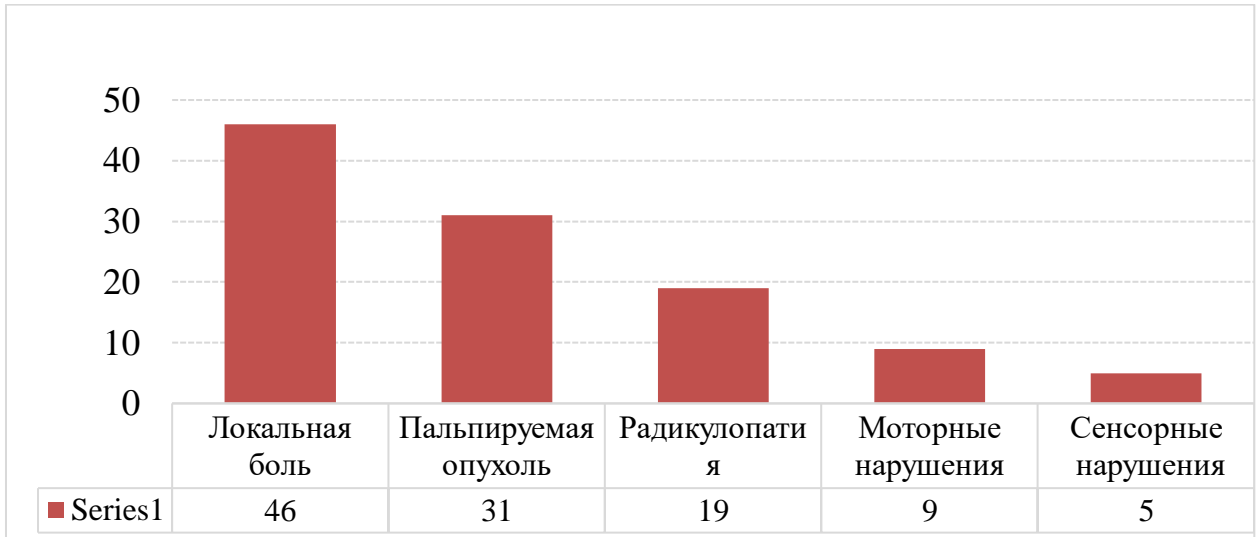


Рисунок 14 – Частота клинических проявлений у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Диагноз ЗООПН был поставлен до операции путем выполнения core/толстоигольной биопсии (n=24, 39%) или открытой эксцизионной биопсии (n=4, 7%), которые, как правило, выполнялись в хирургических стационарах по месту жительства в тех случаях, когда опухоль считалась не операбельной. Оперативное вмешательство у 57 пациентов было проведено открытым способом, в 2 случаях лапороскопическим и 2 случаях комбинированным доступом. Сосудистая инвазия наблюдалась у 8 (13%) больных, в 2 случаях производилось протезирование сосудов (в одном случае резекция правой подмышечной артерии с ее протезированием, в другом резекция супраренального отдела аорты с его протезированием, резекцией чревного ствола, реимплантацией общей печеночной артерии, резекцией и пластикой верхней брыжеечной артерии), в двух случаях (3%) односторонняя резекция обоих внутренних подвздошных сосудов, по одному случаю - резекция внутренней подвздошной вены, резекция нижней брыжеечной артерии, резекция правой яичковой вены, ятрогенное повреждение бедренной артерии с её пластикой. Комбинированные хирургические вмешательства с резекцией смежных внутренних органов были выполнены в 8 (13%) случаях, самым частым удаляемым органом при этом оказалась почка.

Распространенность и характер комбинированных операций представлены в таблице 7.

Таблица 7 – распространенность комбинированных операций, проведенных по поводу злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

Комбинированная операция	Количество; n (%)
Нефрэктомия	3 (5%)
Атипичная резекция легкого	2 (3%)
Нефрадrenalэктомия слева, дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, гемиколэктомия слева, гастрэктомия	1 (2%)
Тотальная сакрэктомия	1 (2%)
Резекция подвздошной и сигмовидной кишки	1 (2%)
Экстирпация матки с придатками, резекция мочевого пузыря, резекция влагалища, обструктивная резекция прямой кишки, резекция тонкой кишки, краевая резекция 12-перстной кишки	1 (2%)

Большинство пациентов 59 (97%) были госпитализированы в связи с первичной опухолью без признаков поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов. У 2 (3%) больных на момент постановки диагноза имелись метастазы в легких, в дальнейшем им проводилось комбинированное лечение (операция+ ПХТ). Рецидивы были отмечены у 26 (43%) больных, при этом наиболее часто наблюдался местный рецидив (n=10, 16%), у 14 (23%) больных при дальнейшем наблюдении были обнаружены отдаленные метастазы (в 5 случаях (8%) в легких, в 8 (13%) в легких и костях в совокупности с местный рецидивом, в 3 (5%) отдаленные метастазы другой локализации). Тип прогрессирования представлен на рисунке 15.

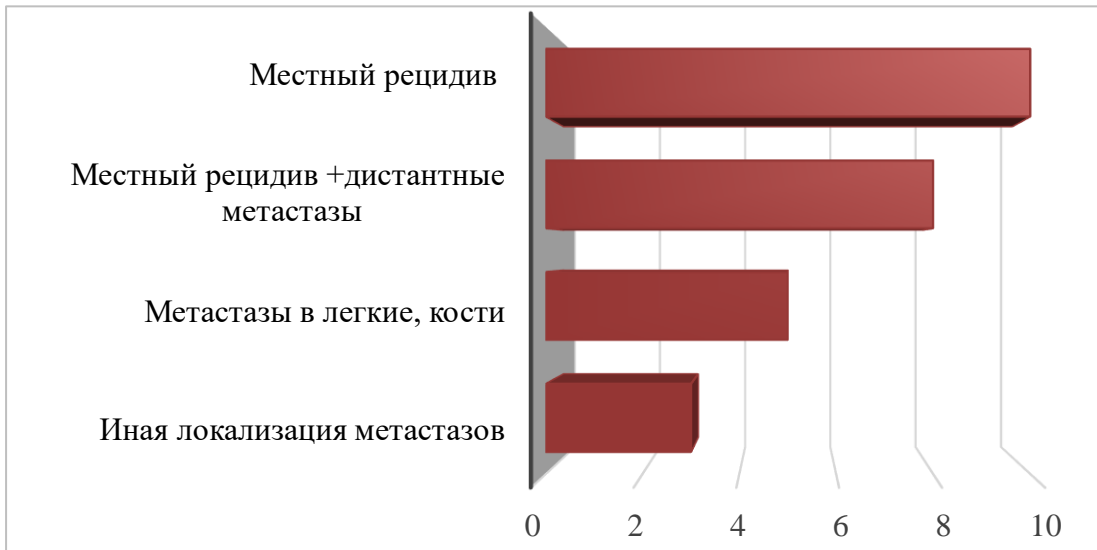


Рисунок 15 – Тип прогрессирования заболевания

Первичное хирургическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводилось 33 (54%) больным, при этом радикальную (R0) резекцию удалось выполнить в 26 (79%) случаях, местный рецидив развился у 6 (18%) пациентов. Все 6 больных в дальнейшем были повторно прооперированы в нашем центре, при этом в 5 случаях удалось выполнить радикальную (R0) резекцию. 28 (46%) пациентам было проведено первичное хирургическое лечение до обращения в НМИЦ Онкологии им Н.Н. Блохина. Из них местный рецидив развился у 18 (64%) больных. Оперативное вмешательство проводилось в основном в хирургических отделениях по месту жительства. Обращает на себя внимание, что при операциях, выполненных нерадикально, чаще всего опухоли располагались паравертебрально в поясничном (15%) и крестцовом отделе позвоночника (22%), а также в забрюшинном пространстве (22%), реже в шейном (19%) и грудном (7%) отделах позвоночника и нижних конечностях (15%). На верхних конечностях нерадикально проведенная операция была проведена в одном случае (клинический случай описан ниже). Количество нерадикальных операций в зависимости от локализации первичной опухоли представлено на рисунке 16.

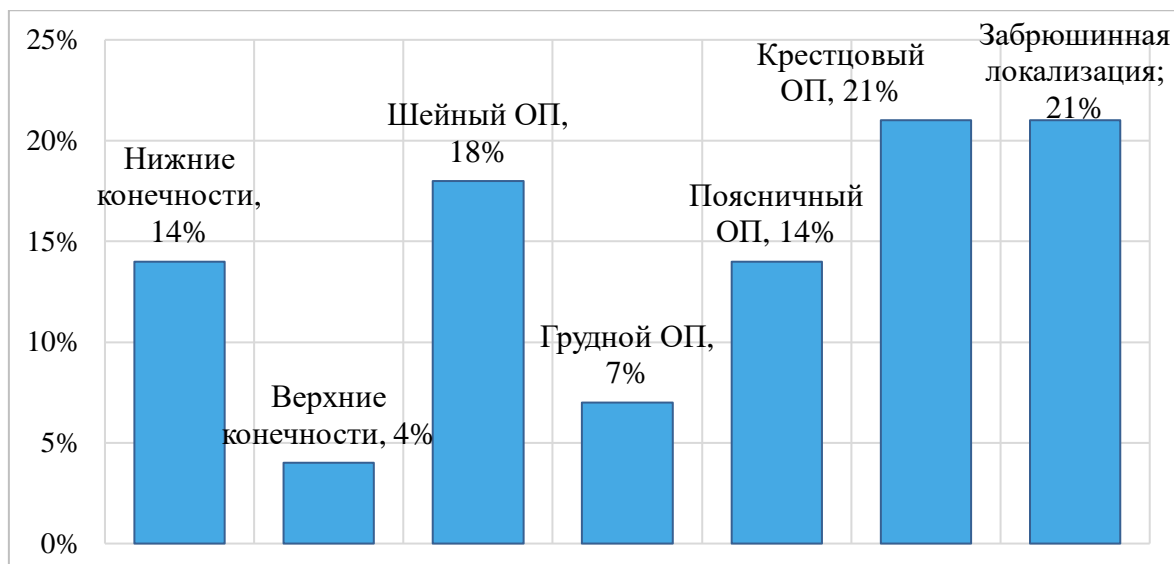


Рисунок 16 – Количество R1/R2 операций в зависимости от локализации опухоли (%)

Количество калечащих операций среди оперированных больных с ЗООПН составило 9 (17%). У 6 (10%) из них в дальнейшем наблюдались нейропатические расстройства, проявившимися фантомными болями. Характер инвалидизирующих операций и их распространенность представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характер и количество калечащих операций

Название операции	Количество; n (%)
Межлопаточно-грудная ампутация	3 (5%)
Ампутация бедра	3 (5%)
Тотальная сакрэктомия с пояснично-тазовой стабилизацией, пластикой перемещенным РАЛ	1 (2%)
Экзартикуляция плеча	1 (2%)
Межподвздошно-брюшное вычленение	1 (2%)
Всего:	9 (17%)

В качестве демонстрации представляем клиническое наблюдение нерадикально проведенной операции по поводу ЗООПН правого плечевого сплетения.

Пациентку П., 33 лет, в течение двух лет беспокоили боли в правом

плечевом суставе, слабость и онемение кончиков пальцев правой кисти. При дообследовании по месту жительства обнаружено объемное солидное новообразование, размерами 3x1,5x1,6 см, в области правого плечевого сплетения на уровне первичных стволов, с признаками плексопатии первичных стволов. У нейрохирурга по месту жительства была выполнена попытка микрохирургического удаления образования в проекции медиального пучка правого плечевого сплетения с нейрофизиологическим контролем, невролизом пучков плечевого сплетения. Гистологически верифицирована злокачественная опухоль оболочек периферических нервов G3. После операции боли купировались, увеличение объема движений в 1-3 пальцах правой кисти. Через 2 месяца после операции пациентка отмечает усиление онемения в правом предплечье, снижение силы в правом предплечье и кисти (рисунок 6). По данным МРТ выявлена картина рецидива опухоли в области правого плечевого сплетения размерами 4,5x3,1x3,4 см, которая оттесняет кверху латеральный вторичный пучок, кзади задний вторичный пучок и охватывает медиальный вторичный пучок. Обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Внешний вид пациента представлен на рисунке 17.



Картина плексопатии медиального пучка правого плечевого сплетения, проявляющаяся в виде деформации кисти («когтистая лапа»), слабости и снижении чувствительности кожи 4 и 5 пальцев (обозначено красным кругом)

Рисунок 17 – Внешний вид больной со злокачественной опухолью оболочек периферических нервов

При дообследовании МРТ-картина указывает на последствия нерадикального микрохирургического удаления ЗООПН медиального пучка правого плечевого сплетения. Кроме признаков рецидива новообразования в области правого плечевого сплетения, выявлена инвазия подключичных сосудов на всем протяжении опухолевые узлы распространяются в проекцию среднего первичного ствола. Помимо этого, определяются признаки плексопатии среднего и нижнего первичных стволов, а также медиального и заднего вторичных пучков правого плечевого сплетения, их концевых ветвей, а также вентральной ветви С7. Рентгенологическая картина инвазии подключичных сосудов злокачественной опухолью из оболочек периферических нервов на всем протяжении представлена на рисунке 18.

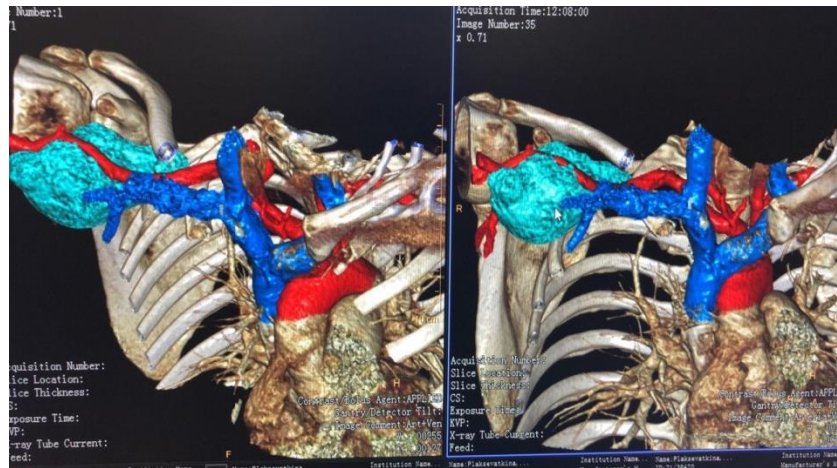


Рисунок 18 – 3D-модель, реконструированная по данным КТ/МРТ

В связи с инфильтративным характером опухолевого процесса в проекции подключичного сосудисто-нервного пучка, рекомендовано хирургическое лечение в объеме межлопаточно-грудной ампутации. Интраоперационно опухоль располагалась в 4 см от края опи́ла ключицы, интимно прилегая к сосудисто-нервному пучку. При патологоанатомическом исследовании лимфатические узлы аксиллярной области интактны. В ходе проведенного FISH-исследования статус гена SS18 отрицательный, что позволило исключить вариант синовиальной саркомы. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов с инвазией подключичного сосудисто-нервного пучка представлен на рисунке 19.

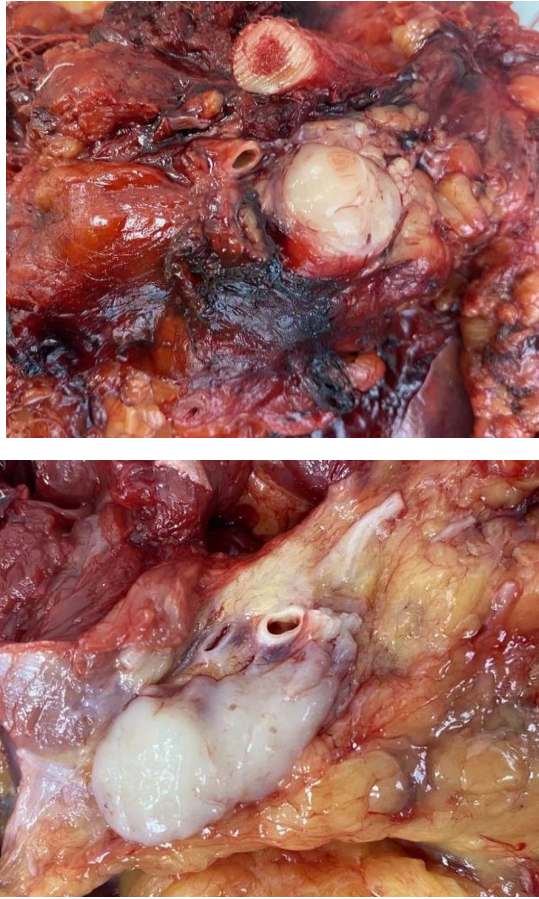


Рисунок 19 – Вид макропрепарата, инвазия опухолью подключичного сосудисто-нервного пучка

Вид послеоперационной раны через 12 суток (Рисунок 20). При контрольном обследовании через 3 месяца без признаков рецидива.



Рисунок 20 – Вид послеоперационной раны

Периоперационная лучевая/химиотерапия применялась у 33 (54%) больных. Периоперационная лучевая терапия (ЛТ) проводилась у 19 (31%) больных, неoadъювантная ЛТ у 6 (10%) послеоперационная ЛТ у 13 (21%) пациентов. Средняя суммарная очаговая доза (СОД) для периоперационной лучевой терапии составила 48 Гр (минимум 22, максимум 60), для неoadъювантной и адъювантной ЛТ СОД составила 41 Гр и 51 Гр, соответственно. Всего у 14 (23%) больных проводилась неoadъювантная полихимиотерапия (НАХТ). Режимы, использовавшиеся при НАХТ: Доксорубин в монорежиме = 2 (4%), Доксорубин 75 мг/м² в/в 72-часовая инфузия/Ифосфамид 2500 мг/м²/сут в/в 1-4 дни (AI) = 9 (15%), Гемцитабин/Доцетаксел (Gem-Tax) = 1 (2%). Ниже мы представили применявшиеся схемы, в настоящий момент не использующиеся при НАХТ (Циклофосфамид 300 мг/м² в/в 1-7 дни каждые/Дактиномицин 0,5 мг/м² в/в 1-5й дни/Винкристин 2 мг/м² в/в 1й и 8й дни (VAC)= 1 (2%), Дакарбазин 900 мг/м² /Доксорубин 60 мг/м² в/в 72-часовая инфузия/Ифосфамид 6000 мг/м² в/в 72-часовая инфузия/Месна 100-120 % дозы Ифосфамида (MAID)= 1(2%). Послеоперационная ПХТ была проведена у 8 (13%) больных, чаще всего использовались схемы AI и Gem-Tax. Госпитальная, а также послеоперационная летальность составила 0%. По стадиям 61 пациент с ЗООПН были распределены следующим образом: IA стадия - 4 (7%), IB – 7 (12%), II - 4 (7%), IIIA - 20 (33%), IIIB - 21 (35%), IV - 4 (7%). Распределение по стадиям представлено на рисунке 21.

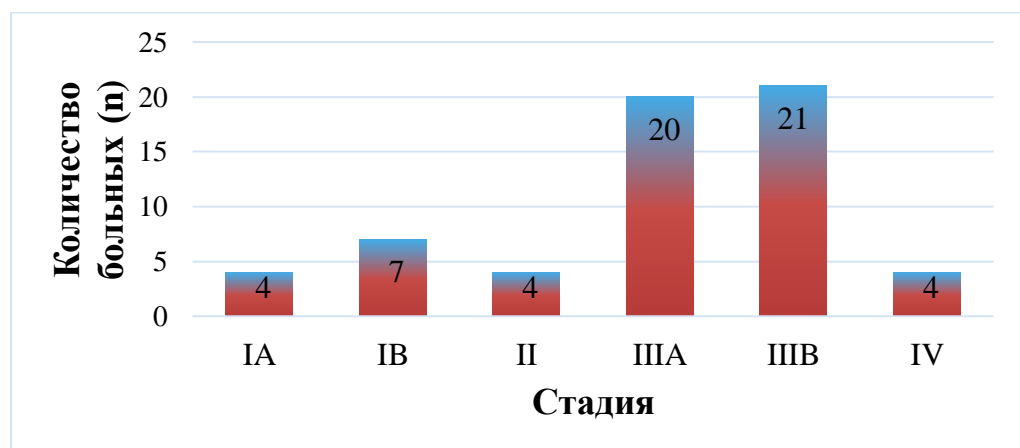


Рисунок 21 – Распределение больных в зависимости от стадии

Послеоперационные осложнения встречались в 38% (n=23) случаев. Все хирургические осложнения были классифицированы по системе Clavien-Dindo: I - 11 (55%), II – 6 (30%), IIIa - 1 (5%), IIIb - 3 (15%), IV - 1 (5%). Послеоперационных осложнений V степени не наблюдалось. Чаще всего встречалось нагноение послеоперационной раны (поверхностная инфекция n=6 (26%), глубокая n=3 (13%). При этом, только в одном случае произошло инфицирование металлоконструкции (поясничный отдел позвоночника), которая в дальнейшем была удалена. В 5 случаях (22%) наблюдалось развитие или прогрессирование неврологического дефицита (ухудшение показателя по шкале Френкеля после операции). Также стоит отметить развитие фантомных болей, которые развились у 4/6 пациентов, перенесших калечащие операции (4 межлопаточно-грудных ампутации, одно межподвздошно-брюшное вычленение, одна ампутация нижней конечности). Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 2. Интраоперационно у одной пациентки с ЗООПН L5 корешка при мобилизации опухоли развился дефект твердой мозговой оболочки (ТМО) спинного мозга, который был ушит, профилактически была установлена система наружного дренирования ликвора с люмбальным катетером, в дальнейшем признаков менингизма не наблюдалось, рана зажила первичным натяжением. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Степень осложнений	Послеоперационное осложнение	Количество наблюдений (n/ %)
I степень	Поверхностная раневая инфекция	6 (26%)
I степень	Невропатия бедренного нерва	2 (9%)
I степень	Вторичный верхнеплечевой плексит справа	1 (4%)
I степень	Радикулопатия S1 нервных корешков	1 (4%)
I степень	Лимфорей после подмышечной лимфодиссекции	1 (4%)

II степень	Гемотрансфузионная терапия (переливание эритроцитарной массы)	2 (9%)
II степень	Частичная тонкокишечная непроходимость	2 (9%)
II степень	Тромбоз глубоких вен голени	2 (9%)
IIIa степень	Ликворея и сопутствующие осложнения	1 (4%)
IIIa степень	Мочевая инфекция	1 (4%)
IIIb степень	Инфицирование эндопротеза поясничного отдела позвоночника (ОП)	1 (4%)
IIIb степень	Абсцедирование мягких тканей правого бедра	1 (4%)
IIIb степень	Формирование мочевого свища, пролежень в области крестца, частичная тонкокишечная механическая непроходимость	1 (4%)
IV степень	ДВС-синдром, развившийся на фоне массивной кровопотери	1 (4%)

Сосудистая инвазия опухоли наблюдалась у 23 (38%) больных. Резекция сосудов при ЗООПН была выполнена в 25% случаев (n=15) (Таблице 10).

Таблица 10 — Разновидности резекций сосудов при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

Сосудистая резекция	Количество; n (%)
Краевая резекция бедренной артерии	3 (20%)
Резекция общей подвздошной вены	2 (14%)
Резекция внутренней подвздошной вены	2 (14%)
Резекция и протезирование верхней брыжеечной артерии	1 (7%)
Резекция и протезирование подмышечной артерии	1 (7%)
Резекцией пораженной стенки подвздошной артерии, первичная реконструкцией артерии боковым швом	1 (7%)
Резекция яичниковой вены 7%	1 (7%)

Резекция и протезирование общей подвздошной артерии	1 (7%)
Резекция супраренального отдела аорты с его протезированием, резекцией чревного ствола, реимплантацией общей печеночной артерии, резекцией и пластикой верхней брыжеечной артерии	1 (7%)
Краевая резекция нижней брыжеечной артерии	1 (7%)
Ятрогенное повреждение бедренной артерии с её пластикой	1 (7%)

Резекция и протезирование подмышечной артерии 7% (n=1), краевая резекция бедренной артерии 20% (n=3), резекцией пораженной стенки подвздошной артерии первичная реконструкцией артерии боковым швом с 7% (n=1), резекция общей подвздошной вены 14% (n=2), резекция внутренней подвздошной вены 14% (n=2), резекция и протезирование общей подвздошной артерии 7% (n=1) резекция супраренального отдела аорты с протезирование 7% (n=1), краевая резекция чревного ствола 7% (n=1), резекция и протезирование верхней брыжеечной артерии 7% (n=1), краевая резекция нижней брыжеечной артерии 7% (n=1), яичниковой вены 7% (n=1).

ГЛАВА 4. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ИЗ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

4.1 Экспрессия PU.1 и её прогностическое значение

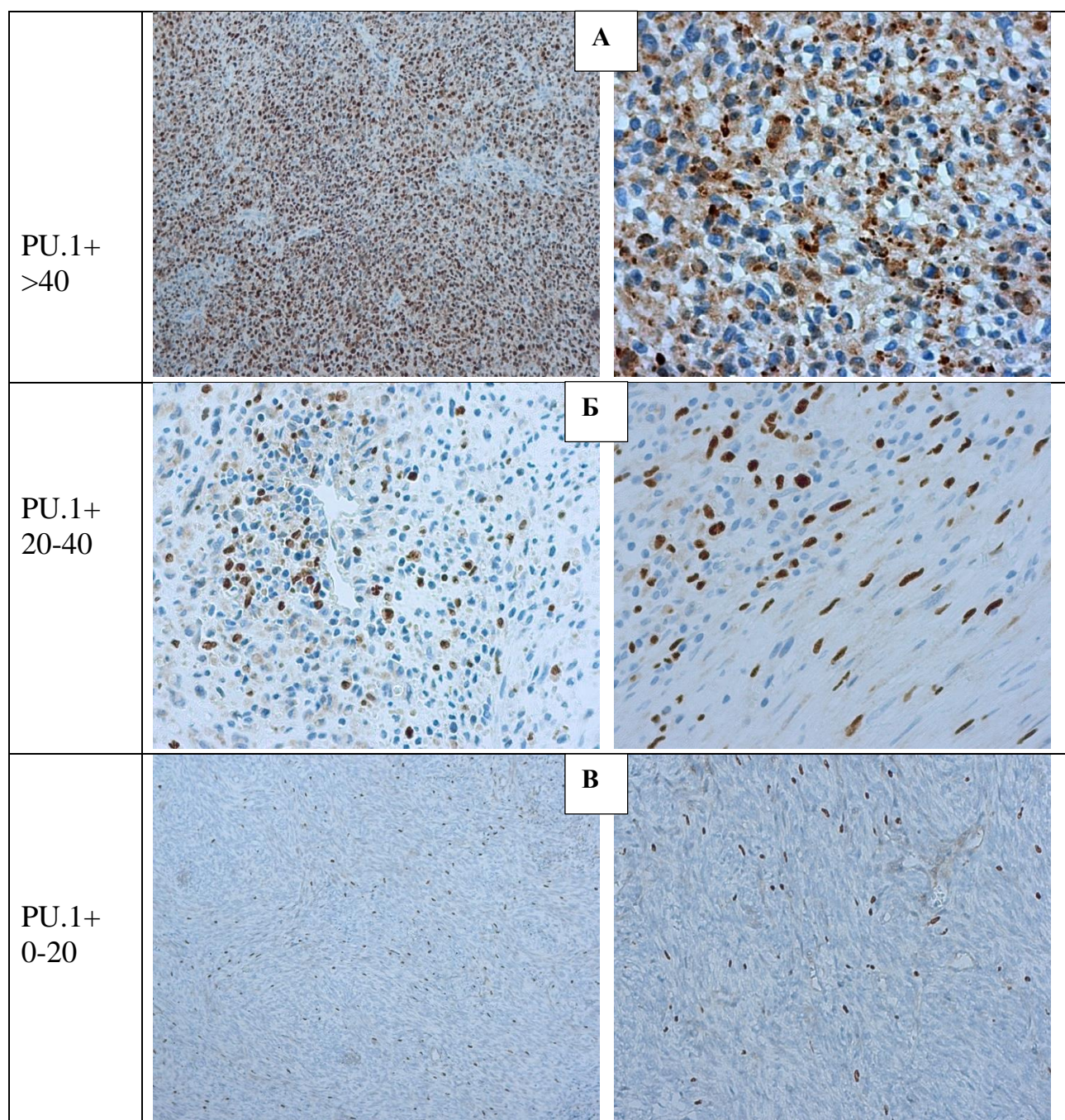
Анализ окрашивания ядерного транскрипционного фактора PU.1 был проведен у 46 больных. Экспрессия PU.1 определялась во всех 46 (100%) опухолевых образцах ЗООПН. Среднее количество окрашенных PU.1 клеток в пределах 1 поля зрения составило 22 (диапазон 3-61). Максимально выраженная экспрессия PU.1 наблюдалась в макрофагах. Для определения потенциальной клинической значимости гиперэкспрессии PU.1, а также определения взаимосвязи последней на прогноз, больные были разделены на 3 группы в зависимости от степени экспрессии: I - 0-20, II - 20-40 и III > 40 клеток в одном поле зрения, при этом окрашивание >40 клеток оценивалась нами как гиперэкспрессия. Распределение больных по степени экспрессии PU.1 было следующим: I - 28 (61%), II - 10 (22%), III - 8 (17%). Ассоциация клиничко-морфологических характеристик в зависимости от уровня экспрессии PU.1 представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Связь экспрессии PU.1 с клиничко-морфологическими характеристиками больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов, включая PD-L1 (n=46)

Факторы	Количество больных, n	PU.1	Значимость (p-value)
		Медиана (диапазон мин-макс)	
Возраст больных, лет			
≥50, n (%)	23 (50%)	16,5 (3-44)	0,709
<50, n (%)	23 (50%)	19 (4-61)	

Пол			
Мужской, n (%)	18 (39%)	17,5 (3-46)	0,973
Женский, n (%)	28 (61%)	16,5 (3-55)	
Размер опухоли			
>5 см, n (%)	39 (85%)	25 (3-61)	0,472
≤5 см, n (%)	7 (15%)	16,5 (5-41)	
Степень злокачественности			
Grade 1, n (%) / Grade 2, n (%)	12 (26%) / 14 (30%)	16,5 (4-49)	0,597
Grade 3, n (%)	20 (44%)	20 (3-61)	
Экспрессия PD-L1			
≤1%, n (%)	33 (72%)	16 (3-42)	0,004
>1%, n (%)	13 (28%)	26,2 (5-61)	
Подтип			
Спорадические, n (%)	34 (74%)	18,9 (3-55)	0,743
НФ-1-ассоциированные, n (%)	10 (22%)	19,5 (3-40)	
Ki-67%			
>20%, n (%)	22 (48%)	24,4 (3-61)	0,0002
≤20%, n (%)	24 (52%)	13,8 (4-35)	
Характер опухоли			
Первичные, n (%)	26 (57%)	18,9 (4-40)	0,902
Рецидивные, n (%)	19 (41%)	18,8 (3-55)	

Как видно из таблицы, уровень экспрессии PU.1 прямо коррелировал с уровнем экспрессии PD-L1 ($p=0,004$) и Ki-67% ($p=0,0002$). Медиана индекса пролиферации (Ki-67%) составила 18%, диапазон значений варьировал от 3 до 70%. Образцы ИГХ-препаратов PU.1 и PD-L1 отображены на рисунке 22.



А – экспрессия PU.1+ клеток >40, Б – экспрессия PU.1+ клеток 20-40, В – экспрессия PU.1+ клеток 0-20

Рисунок 22 – Образец иммуногистохимического окрашивания опухоли в зависимости от степени экспрессии PU.1

При изучении влияния уровня экспрессии PU.1 на прогноз в зависимости от степени злокачественности, были получены достоверные показатели снижения как ОВ, так и БРВ больных со ЗООПН при показателях экспрессии PU.1 >40 клеток (Рисунок 23).

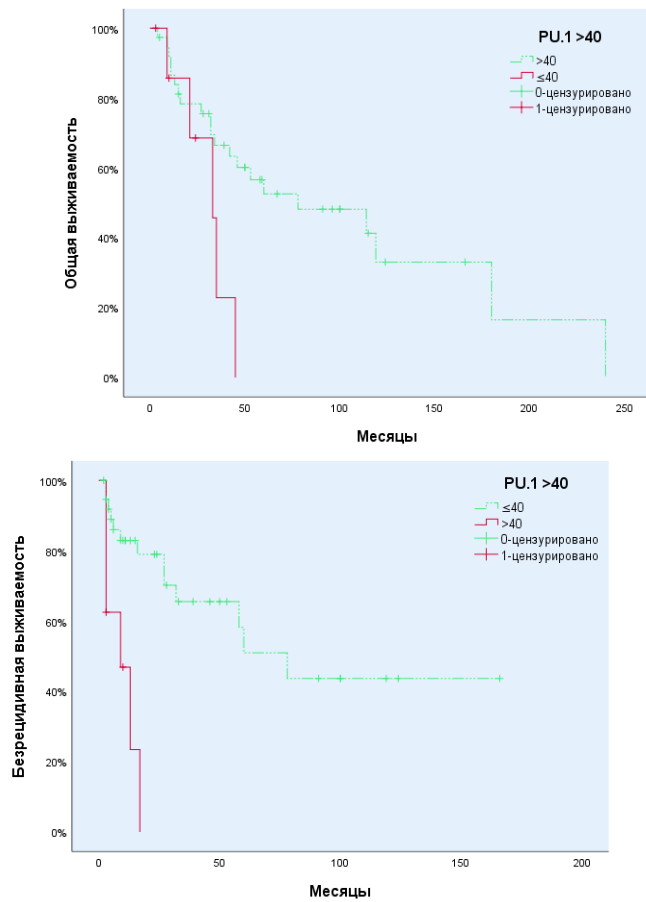


Рисунок 23 – ОВ и БРВ больных при гиперэкспрессии PU.1 >40

Медиана ОВ больных с уровнем экспрессии PU.1 >40 составила 33 мес, против 78 мес в группе <40 ($p=0,035$). БРВ у пациентов со ЗООПН с гиперэкспрессией PU.1 >40 составила 9 месяцев и 78 месяцев для опухолей с экспрессией <40 ($p<0,005$).

При дальнейшем анализе зависимости гиперэкспрессии (PU.1>40) мы получили статистически достоверную зависимость ОВ от степени злокачественности опухоли (Рисунок 24).

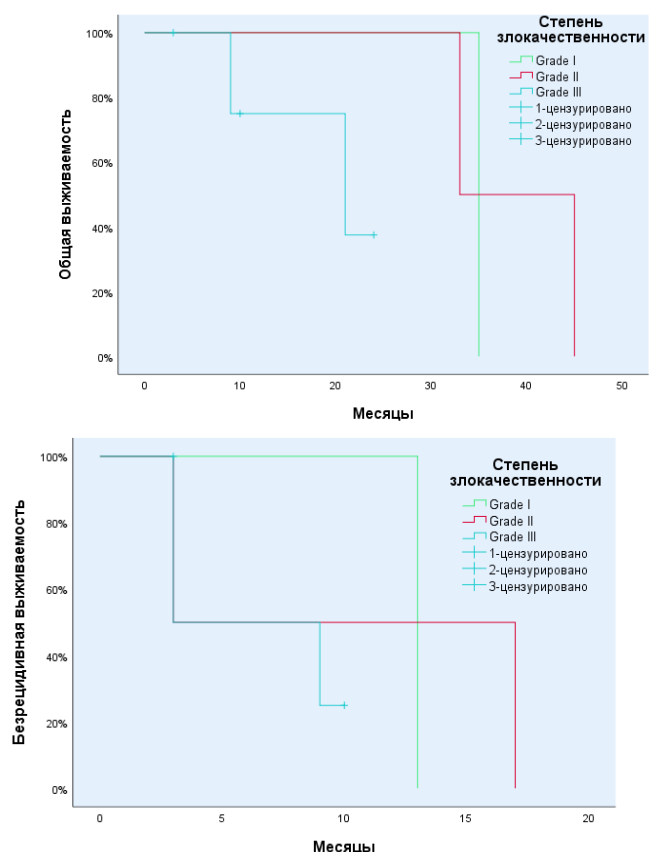


Рисунок 24 – Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от степени злокачественности при уровне экспрессии PU.1>40

Медиана ОВ для опухолей I, II, III степеней злокачественности при уровне экспрессии PU.1>40 составила 35, 33, 21 месяц, соответственно ($p=0,012$), однако статистически достоверной разницы БРВ нами получено не было, последняя составила 13, 3, 3 месяцев ($p=0,137$). Влияние экспрессии PU.1 на прогноз больных со ЗООПН в зависимости от уровня дифференцировки представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Влияние уровня экспрессии PU.1 на общую и безрецидивную выживаемость в зависимости от степени злокачественности опухоли

Уровень экспрессии PU.1	Grade	ОВ, мес	p-value	БРВ, мес	p-value
PU.1 0-20	Все	114	0,290	60	0,338
	I	240		-	
	II	114	0,077	27	0,163
	III	42		58	

PU.1 20-40	Все	119	0,481	78	0,523
	I	45		4	
	II	24	0,068	-	0,280
	III	33		78	
PU.1 \geq 40	Все	53	0,035	9	0,005
	I	35		13	
	II	33	0,012	3	0,137
	III	21		3	

При анализе влияние степени злокачественности на ОВ ($p=0,481$) и БРВ ($p=0,523$) больных с опухолями, экспрессирующими PU.1+ в 20-40 клетках не было получено статистически достоверных различий (Рисунок 25).

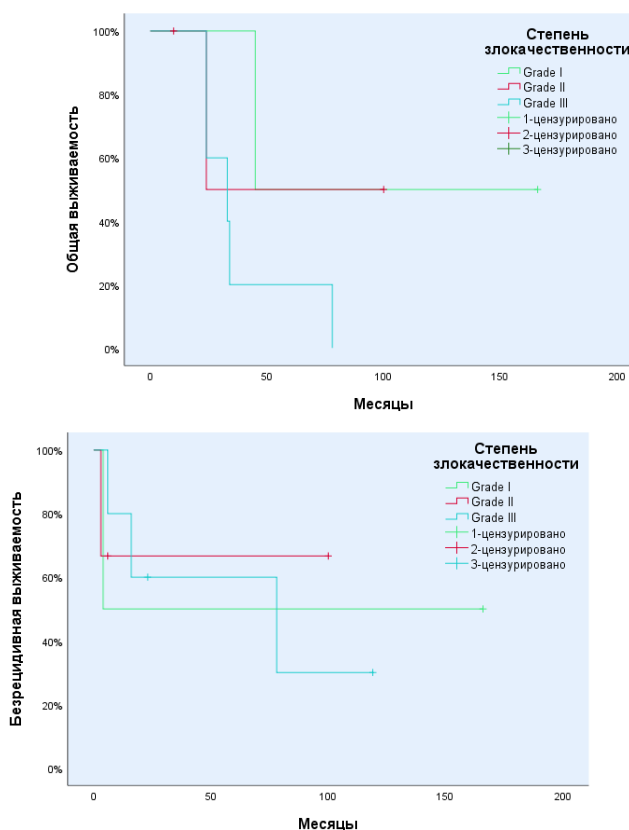


Рисунок 25 – Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от степени злокачественности при уровне экспрессии PU.1 20-40

Пятилетняя ОВ составила 119 и 53 месяцев, а БРВ 78 и 58 месяцев при PU.1 II и других степенях экспрессии, соответственно. При определении влияния степени злокачественности опухоли у больных с уровнем экспрессии PU.1+ II

степени, отмечается тренд к снижению общей выживаемости ($p=0,068$) у пациентов с ЗООПН G2.

Медиана ОВ для данной группы экспрессии PU.1 составила 45, 24, 33 месяца для опухолей I, II и III степеней злокачественности, соответственно. Однако в показателях 5-летней БРВ ($p=0,280$) медиана для опухолей II степени злокачественности не достигнута, для I и III составила 78 и 4 месяцев, соответственно (Таблица 26).

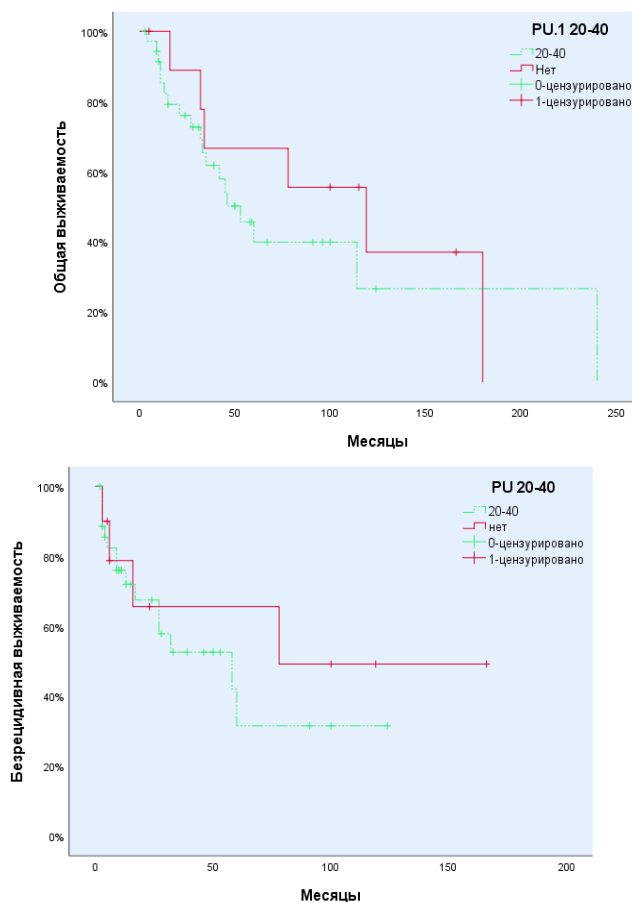


Рисунок 26 – ОВ и БРВ больных при экспрессии PU.1 20-40

Уровень экспрессии PU.1+ 0-20 клеток аналогично не оказывал влияния на отдаленные результаты, ОВ ($p=0,290$) и БРВ ($p=0,338$). Медиана 5-летней ОВ при данной степени экспрессии и других составила 114 и 45, а для БРВ 60 и 17 месяцев, соответственно (Рисунок 27).

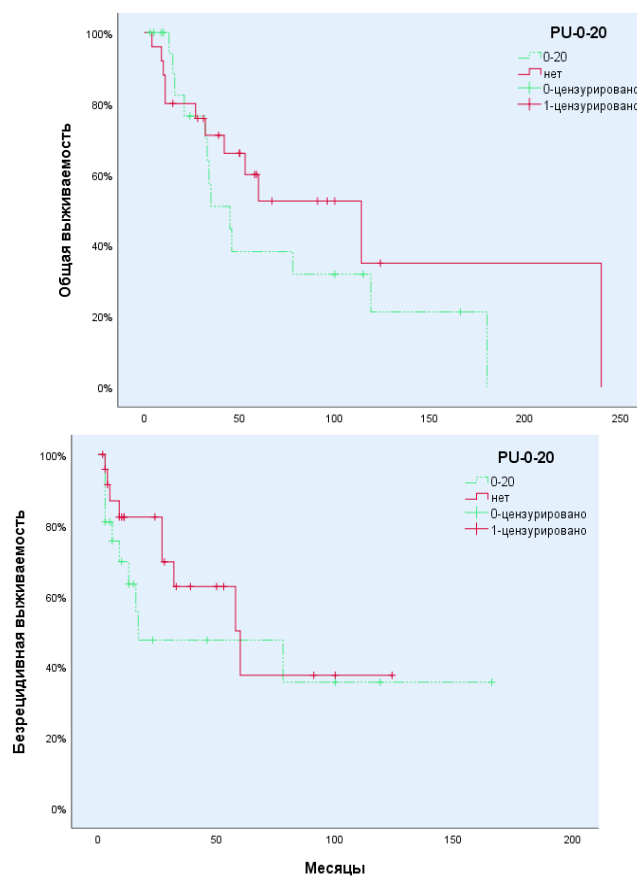


Рисунок 27 – ОВ и БРВ больных при экспрессии PU.1 0-20

4.2 Влияние экспрессии PD-L1 на прогноз больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Анализ экспрессии PD-L1 в злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов был также проведен у 46 больных. В результате исследования экспрессия PD-L1 >1% наблюдалась в 13 (28%) случаях. Общие характеристики изучаемой группы больных в зависимости от статуса PD-L1 представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Общие характеристики изучаемой группы больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов в зависимости от статуса PD-L1

Факторы	Количество больных, n (46; 100%)		Значимость (p-value)
	PD-L1≤1%; (13; 28%)	PD-L1>1%; (33; 72%)	
Возраст больных, лет			
<50, n (%)	15 (33%)	8 (17%)	0,514
≥50, n (%)	18 (39%)	5 (11%)	
Пол			
Мужской, n (%)	12 (26%)	6 (13%)	0,738
Женский, n (%)	21 (46%)	7 (15%)	
Размер опухоли			
≤5 см, n (%)	6 (13%)	1 (2%)	0,372
>5 см, n (%)	27 (59%)	12 (26%)	
Степень злокачественности			
Grade 1, n (%)	12 (26%)	0	0,036
Grade 2, n (%)	8 (18%)	6 (13%)	
Grade 3, n (%)	13 (28%)	7 (15%)	
Характер опухоли			
Первичные, n (%)	21 (46%)	6 (13%)	0,331
Рецидивные, n (%)	12 (26%)	7 (15%)	
Подтип			
Спорадические, n (%)	28 (61%)	8 (17%)	0,117
НФ-1-ассоциированные, n (%)	5 (11%)	5 (11%)	
Ki-67%			
≤20%, n (%)	18 (39%)	6 (13%)	0,746
>20%, n (%)	15 (33%)	7 (15%)	

При медиане наблюдения, равной 37 месяцам, ОВ больных с положительным PD-L1 статусом составила 35 месяцев против 114 месяцев в группе больных с уровнем экспрессии PD-L1 ≤1% (p=0,078) (Рисунок 28). Безрецидивная выживаемость у больных с положительным и отрицательным PD-L1-статусом составила 17 и 78 месяцев, соответственно (p=0,071).

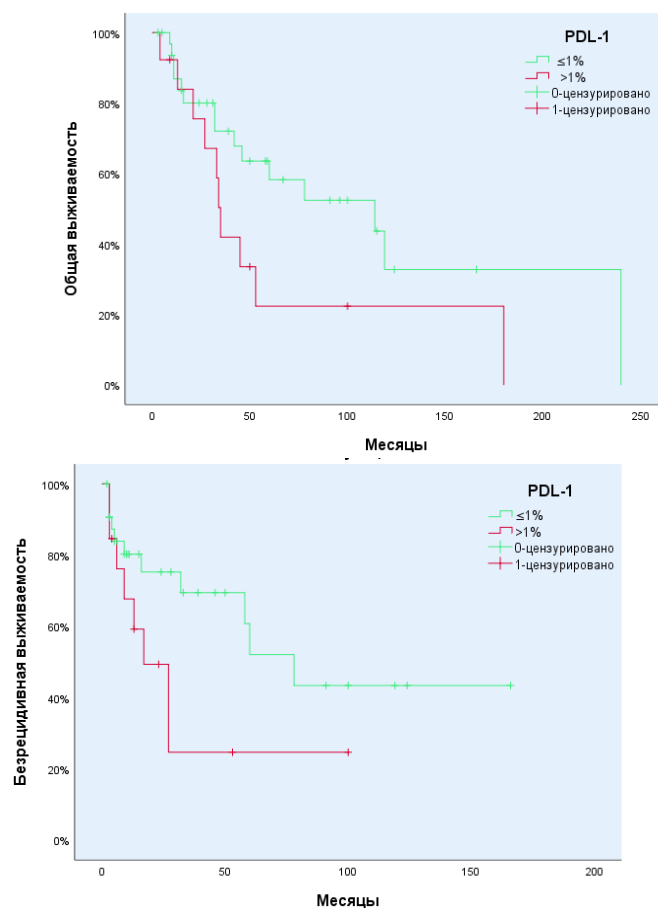


Рисунок 28 – Общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса экспрессии PD-L1 в злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов

В связи с отсутствием в нашей работе PD-L1-положительных ЗООПН G1, мы не проводили анализ выживаемости в данной группе. При ЗООПН G2 не было получено статистически достоверной разницы в показателях ОВ и БРВ (рис.27). Так, медиана ОВ больных с уровнем экспрессии PD-L1 $>1\%$ и PD-L1 $\leq 1\%$ составила 45 и 114 месяцев, соответственно ($p=0,481$). БРВ при PD-L1 негативных ЗООПН G2 не достигнута. При этом для пациентов с положительными PD-L1 статусом БРВ составила 17 месяцев ($p=0,744$) (Рисунок 29).

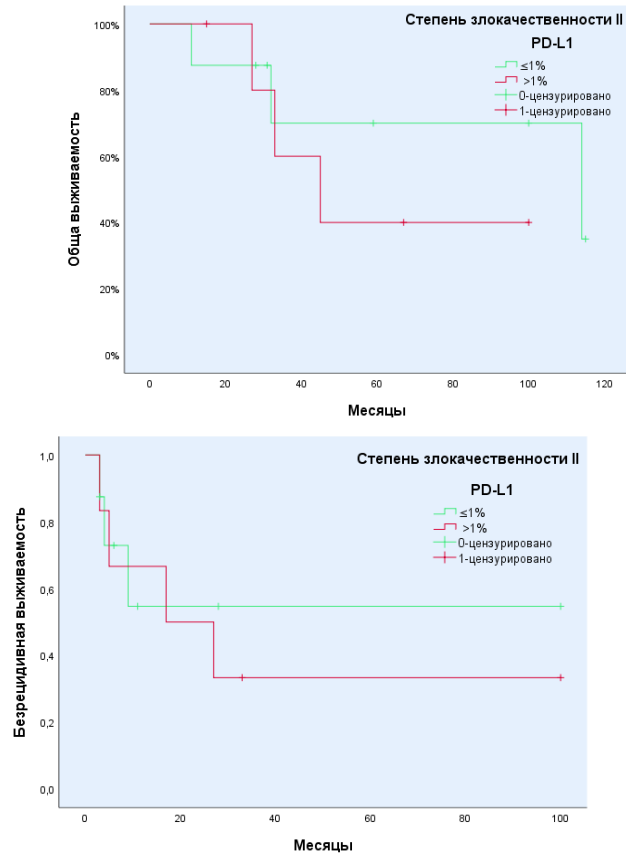


Рисунок 29 – Общая и безрецидивная выживаемость больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов G2 в зависимости от статуса экспрессии PD-L1

При ЗООПН G3 медиана ОВ составила 61 и 20 месяцев ($p=0,033$) для PD-L1+ и PD-L- опухолей, соответственно. При ЗООПН G3 БРВ была также достоверно ниже при PD $>1\%$ образцах в сравнении с отрицательными и составила 9 и 60 месяцев, соответственно ($p=0,015$) (Рисунок 30).

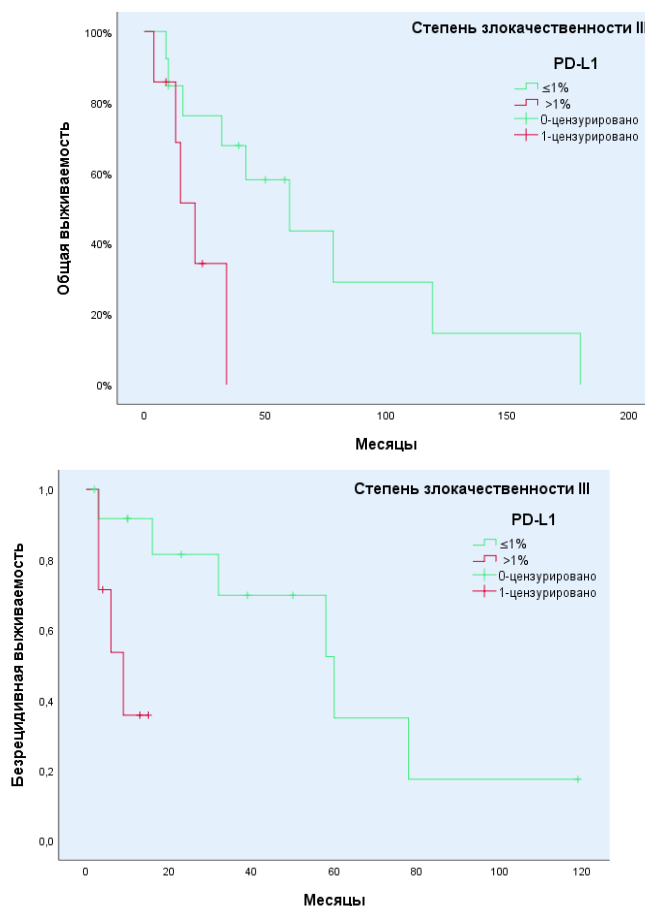


Рисунок 30 – Общая и безрецидивная выживаемость больных злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов G3 в зависимости от статуса экспрессии PD-L1

Прогноз больных (ОВ и БРВ) со ЗООПН в зависимости от степени злокачественности и статуса PD-L1 представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Взаимосвязь экспрессии PD-L1 с ОВ и БРВ в зависимости от степени злокачественности злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

	Grade	ОВ		БРВ	
		месяцы	p-value	месяцы	p-value
PD-L1 \leq 1%;	2	45	0,481	-	0,744
PD-L>1%;	2	114		17	
PD-L1 \leq 1%;	3	61	0,033	9	0,015
PD-L>1%;	3	20		60	

4.3 Оценка статуса генов *NF1* и *CDKN2A* с помощью реакции флюоресцентной *in situ* гибридизации

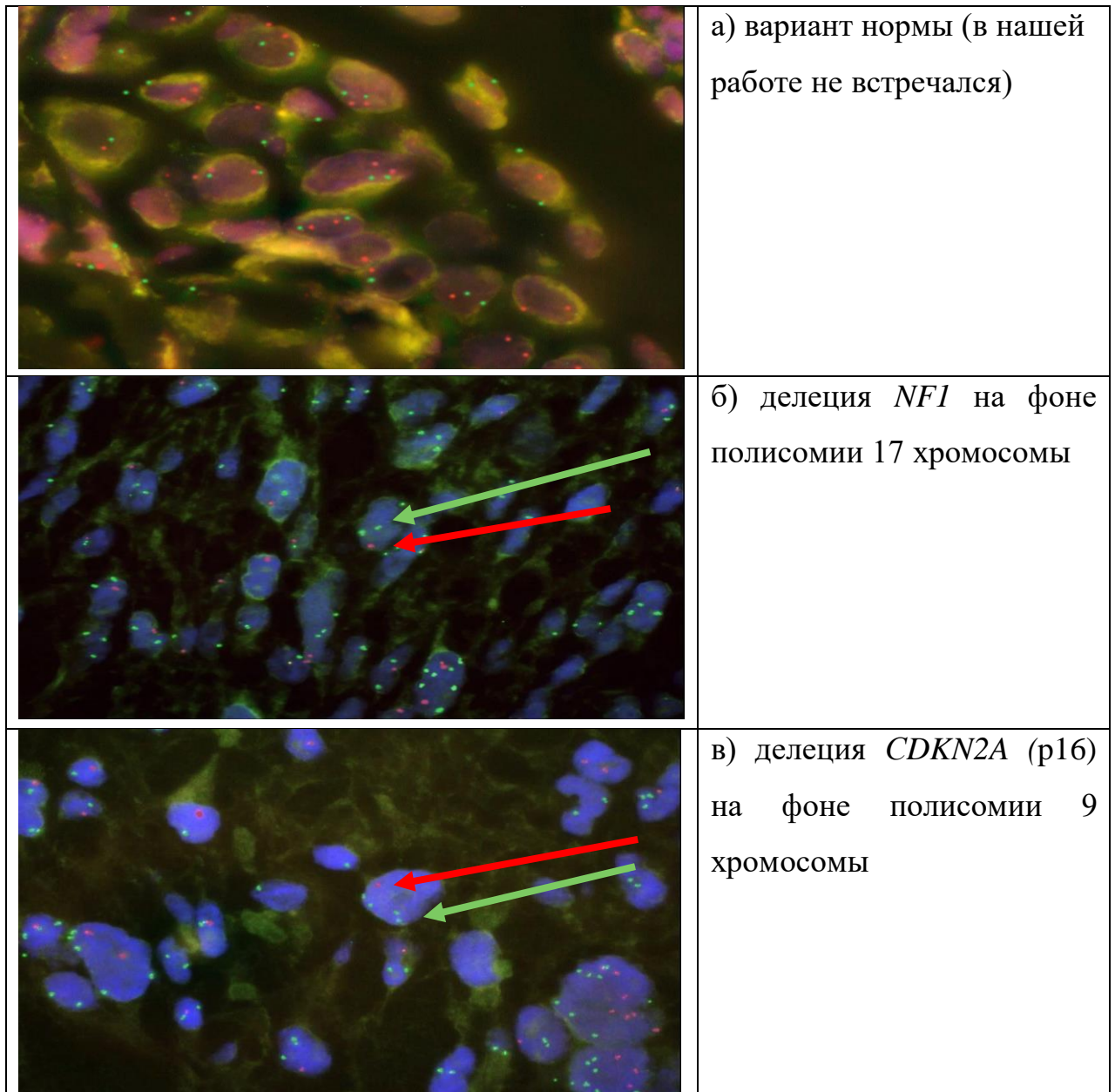
Из 13 проанализированных опухолевых образцов, в двух оценить делецию генов не удалось в связи с отсутствием гибридизации зонда с опухолевым материалом. В тех случаях, где гибридизация прошла успешно, просмотрено 100 дискретно расположенных неперекрывающихся ядер опухолевых клеток. У 4 больных в 25-40% была обнаружена трисомия-тетрасомия 9 или 17 хромосом, с соответствующим увеличением копий исследованного гена на ядро. В одном образце представлена моносомия (только 1 хромосома и 1 копия гена). По одному случаю были обнаружены гетерозиготная делеция гена *NF1* на фоне полисомии 17 хромосомы и гетерозиготная делеция гена *CDKN2A* на фоне полисомии 9 хромосомы. Классической гетерозиготной или гомозиготной делеции, при которой наблюдается утрата одного/двух генов, при наличии двух контрольных локусов, мы не встретили. Распределение исследуемых случаев в зависимости от вида генетических нарушений представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Распределение больных в зависимости от типа генетических нарушений

Всего 13 (100%) исследованных больных	
Вариант альтерации	Количество больных; (%)
Отсутствие гибридизации зонда с материалом	2; (15%)
Полисомия 9 хромосомы	4; (31%)
Полисомия 17 хромосомы	4; (31%)
Моносомия 17 хромосомы	1; (8%)
Гетерозиготная делеция <i>NF1</i> на фоне полисомии	1; (8%)
Гетерозиготная делеция <i>CDKN2A</i> на фоне полисомии	1; (8%)

Демонстрации случая ЗООПН G3 с делецией *NF1* на фоне полисомии 17 хромосомы - в 48% опухолевых клеток была обнаружена делеция гена *NF1*, при

этом последняя наблюдалась при значительном увеличении копийности 17 хромосомы. В каждом ядре отмечалось увеличение копийности как самого гена, так и контрольного локуса, однако количество контрольных локусов превышало количество копий гена *NF1*. Вывод о наличии делеции гена *NF1* был сформирован за счет значительного преобладания зеленых сигналов над красными (Рисунок 31).



Красная стрелка указывает на ген - *NF1* или *CDKN2A*, зеленая - на контрольный локус

Рисунок 31 – Делеция исследуемых генов *NF1* или *CDKN2A* наблюдалась на фоне полисомии 17 и 9 хромосом

Настоящим исследованием мы хотели оценить наличие вероятных генетических нарушений у больных с PD-L1+ статусом, а также продемонстрировать наличие дополнительных диагностических инструментов при данных типах опухоли, хотя, бесспорно, для определения их прогностической значимости необходимы дальнейшие исследования на более репрезентативной выборке.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

5.1 Показатели выживаемости после оперативного лечения больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Медиана наблюдения в общей популяции больных составила 57 месяцев (95% ДИ 149,4-222,9). Среднее время от появления симптомов до постановки диагноза составило 6 месяцев. Медиана ОВ у больных с ДООПН составила 252 месяца (95% ДИ, 149,4-222,9). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя ОВ с ДООПН составила 83%, 60% и 46%, соответственно. Медиана БРВ составила 217 мес (95% ДИ, 157,1- 207,8). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя БРВ составила 79%, 57% и 41%, соответственно.

Выполнено сравнение исходов лечения у пациентов, перенесших первичное хирургическое лечение в референсном центре (НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина) и больных, которым ранее уже были выполнены оперативные вмешательства в непрофильных лечебных учреждениях. Проведение первичных операций в специализированном центре демонстрирует тренд к лучшему прогнозу при сравнении с повторными хирургическими вмешательствами. Так, медиана ОВ при первично проведенной операции составила 159 месяцев, против 83 месяцев при повторной ($p=0,06$). Медиана БРВ при первичной операции не достигнута, в случае повторной резекции медиана БРВ составила 78 месяцев. ($p=0,0005$). Воздействие характера хирургического вмешательства на прогноз (ОВ и БРВ) отображены на рисунке 32.

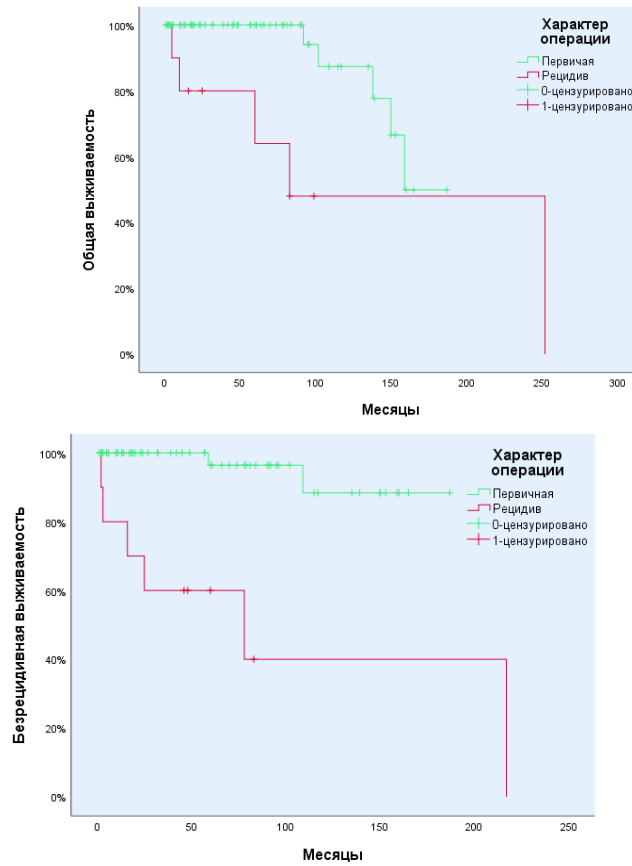


Рисунок 32 – ОВ и БРВ в зависимости от типа операции

Несмотря на это, при сравнении результатов лечения больных с ДООПН, перенесших радикальные (R0) или нерадикальные (R1/R2) операции статистически достоверной разницы в показателях ОВ (0,548) и БРВ ($p=0,993$) обнаружено не было. После радикальной операции медиана ОВ не достигнута, после нерадикальной составила 150 месяцев. После радикальной операции медиана БРВ не достигнута, после нерадикальной 117 мес. Анализ взаимосвязи радикальности хирургического лечения с показателями ОВ и БРВ представлен на рисунке 33.

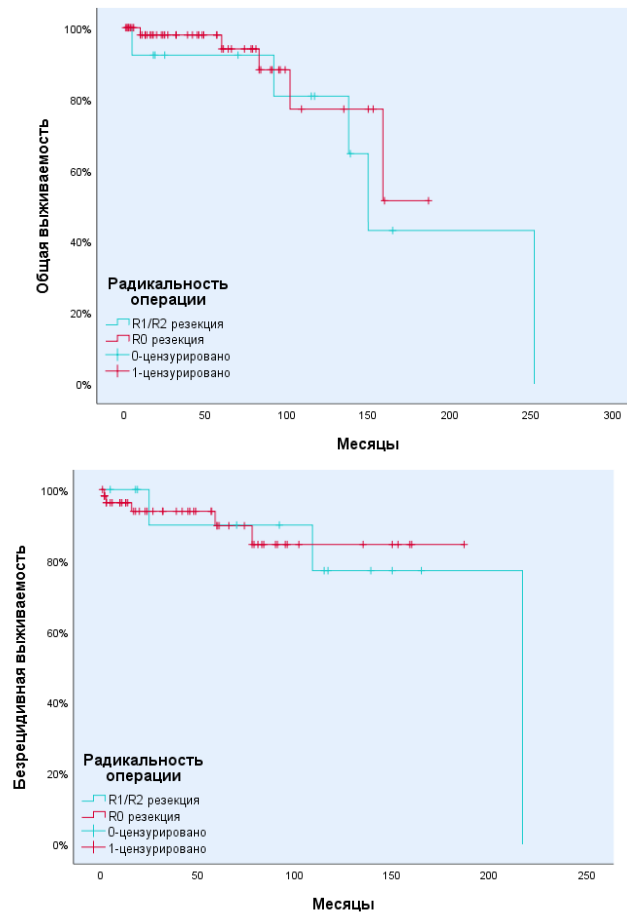


Рисунок 33 – ОВ и БРВ в зависимости от радикальности хирургического лечения

При анализе взаимосвязи гистологического типа опухоли (шванномы или нейрофибромы) с ОВ и БРВ были получены следующие результаты: медиана ОВ у больных со шванномами и нейрофибромами составила 252 и 150 месяцев, соответственно ($p=0,043$). Медиана БРВ пациентов со шванномами 217 месяцев, с нейрофибромами не достигнута ($p=0,005$). Влияние гистологического типа опухоли на ОВ и БРВ отражено на рисунке 34.

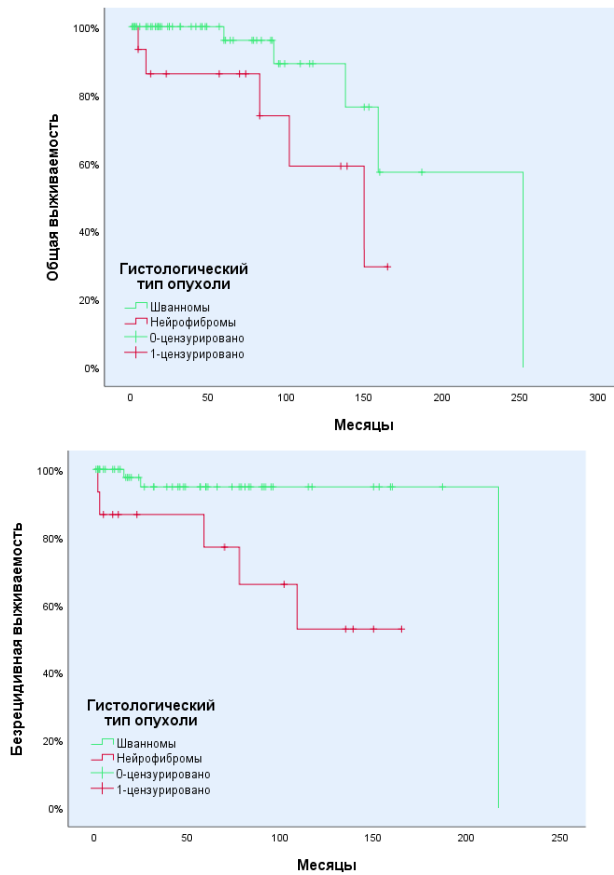


Рисунок 34 – ОВ и БРВ в зависимости от типа гистологического типа доброкачественных опухолей из оболочек периферических нервов

Также было проанализировано влияние размеров первичной опухоли на показатели ОВ и БРВ. Произведено разделение больных на 2 подгруппы, при размерах опухоли более или менее 5 см. Размеры опухоли достоверно не оказывали негативное влияние на ОВ ($p=0,503$) и БРВ ($p=0,208$). Медиана ОВ при размерах опухоли ≤ 5 см не достигнута, а при размерах >5 см составила 159 месяцев. При оценке БРВ больных с опухолями >5 см медиана составила 217 месяцев, при ≤ 5 см не достигнута (Рисунок 35).

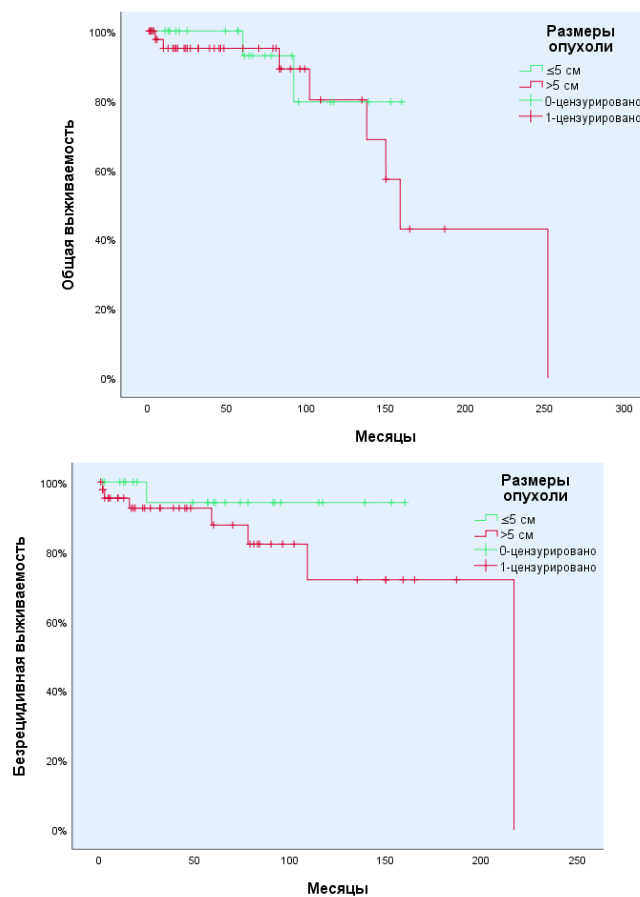


Рисунок 35 – ОВ и БРВ в зависимости от размеров опухоли

В соответствии с данными проведенного анализа, локализация ДООПН не является прогностически значимым фактором, влияющим на БРВ ($p=0,234$) и ОВ ($p=0,884$) (Рисунок 36).

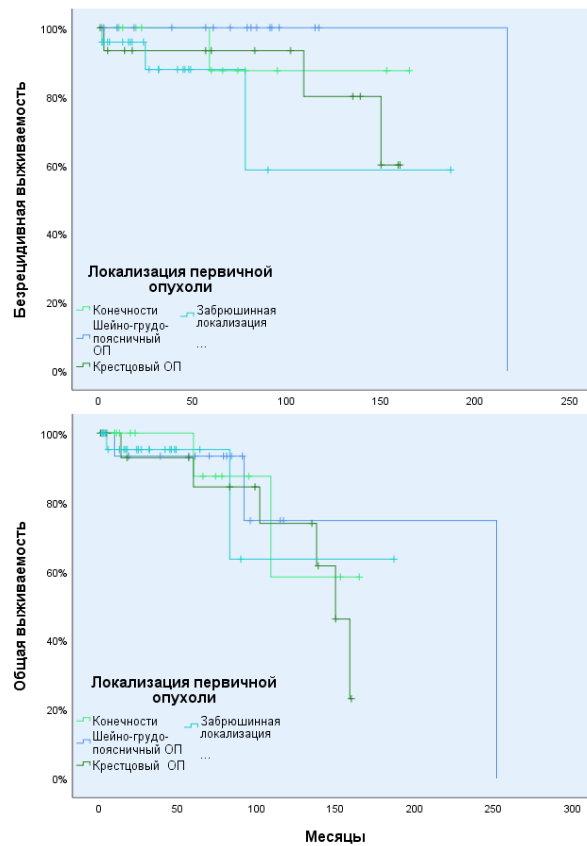


Рисунок 36 – ОВ и БРВ в зависимости от типа локализации опухоли

Как показало наше исследование, комбинированные операции по поводу ДООПН были проведены в 9 (13%) наблюдениях. При сопоставлении показателей выживаемости в зависимости от типа операции различия оказались статистически не значимы. Медиана ОВ ($p=0,572$) при комбинированных вмешательствах (с резекцией смежных органов) составила 138 мес. против 252 мес в группе стандартных операций. Медиана БРВ при типовых операциях составила 217 месяцев, при комбинированных - 100 месяцев ($p=0,307$) (Рисунок 37).

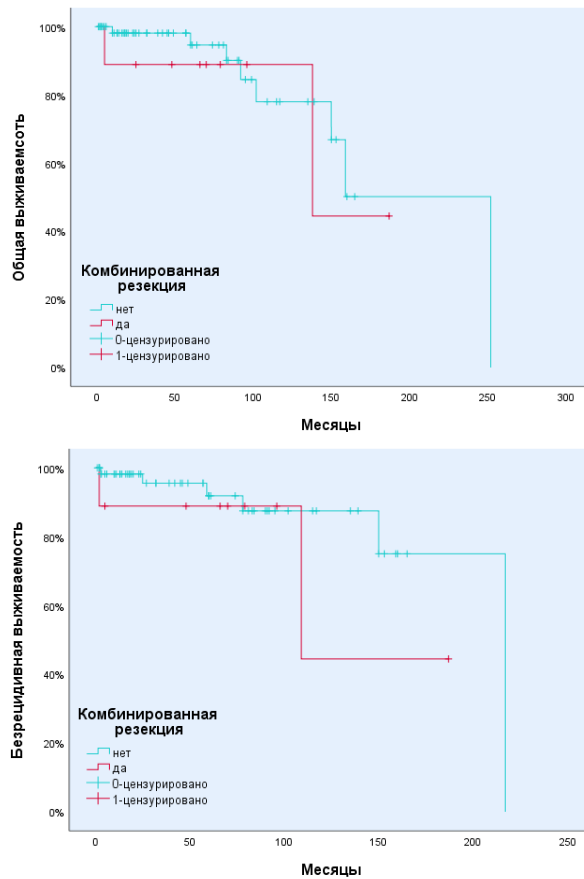


Рисунок 37 – ОВ и БРВ при выполнении комбинированных вмешательств больным с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Резекция сосудов при ДООПН была выполнена также в 13% случаев (n=9). При сопоставлении отдаленных результатов лечения относительно выполнения резекции сосудов мы не выявили значимого отличия в показателях ОВ ($p=0,718$). Однако в группе больных, перенесших выполнение сосудистой резекции, отмечено значимое ухудшение БРВ ($p=0,026$). При этом в данной группе больных медианна БРВ не была достигнута, тогда как при стандартной операции она составила 217 месяцев (Рисунок 38).

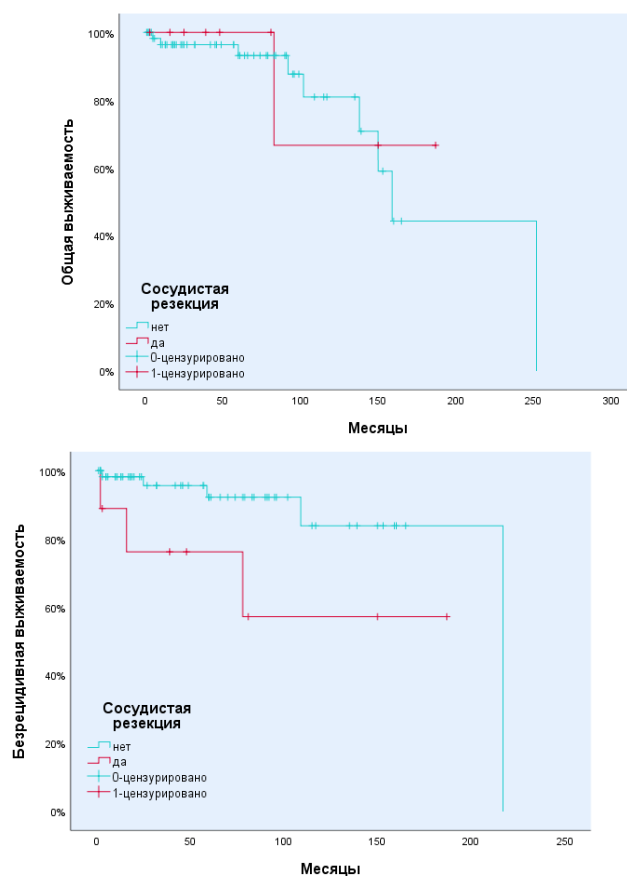


Рисунок 38 – ОВ и БРВ в зависимости от выполнения сосудистой резекции у пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

С целью выявления потенциальных факторов прогноза у больных с ДООПН, используя регрессионный анализ по Коксу методом обратного пошагового исключения по Вальду, проведен однофакторный анализ. Мы оценивали воздействие следующих факторов: пол, возраст, локализация и размер опухоли, гистологический тип, край резекции, выполнение сосудистой резекции, комбинированная операция, характер оперативного вмешательства (первичная или повторная операция).

Изначально проведен однофакторный анализ с пошаговым исключением незначимых факторов. В соответствии с полученными результатами, первичное проведенное хирургическое вмешательство в условиях специализированного центра ($p=0,014$, ДИ 95% 1,399-20,159), а также гистологический тип опухоли (нейрофиброма) ($p=0,036$, ДИ 95% 1,108-18,719) являлись факторами,

статистически значимо влияющими на ОВ. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Однофакторный анализ общей выживаемости пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

	Значимость (p-value)	Отношение рисков (hazard ratio)	ДИ 95,0%	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Пол (мужской/женский)	0,225	2,385	0,585	9,718
Возраст	0,217	1,036	0,979	1,096
Гистологический тип опухоли				
Шванномы/ Нейрофибромы	0,036	4,554	1,108	18,719
Размеры опухоли больше 5 см	0,295	2,316	0,481	11,159
Локализация				
Конечности / Другое	0,481	0,473	0,059	3,789
Первичные/ рецидивные операции	0,014	5,310	1,399	20,159
Операции с сосудистыми резекциями	0,720	0,682	0,084	5,528
Комбинированная операция	0,747	0,770	0,157	3,772
R0- резекция	0,551	0,663	0,172	2,599

Далее, для подтверждения значимости прогностических факторов был проведен многофакторный анализ, при котором было подтверждено влияние характера операции ($p=0,012$) и гистологического типа опухоли на ОВ ($p=0,029$)

(Таблица 17).

Таблица 17 – Многофакторный анализ общей выживаемости пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

	Значимость (p-value)	Отношение рисков (hazard ratio)	ДИ 95,0%	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Гистологический тип опухоли				
Шванномы/ Нейрофибромы	0,029	5,174	1,181	22,671
Первичные/ рецидивные операции	0,012	6,309	1,491	26,692

Следовательно, статистически достоверное негативное влияние в качестве факторов прогноза имели наличие гистологический тип опухоли (нейрофиброма), а также повторный характер операции.

5.2. Показатели выживаемости после оперативного лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Медиана наблюдения в общей популяции больных составила 34 месяца (95% ДИ 38,8-77,4). Среднее время от появления симптомов до постановки диагноза составило 5,3 мес. Медиана ОВ составила 46 месяцев, (95% ДИ, 26,1-65,9). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя ОВ больных ЗООПН составила 77%, 46% и 31%, соответственно. Медиана БРВ составила 27 мес (8,7-45,3). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя БРВ составила 49%, 26% и 13%, соответственно.

При сравнении результатов лечения больных с ЗООПН, перенесших радикальные (R0) или нерадикальные (R1/R2) операции, были получены статистически значимые различия в показателях ОВ ($p < 0,0001$) и БРВ ($p = 0,006$). После радикальной операции медиана ОВ не достигнута, после нерадикальной

операции медиана ОВ составила 34 мес. После радикальной операции медиана БРВ составила 124 мес, после нерадикальной — 48 мес. Влияние радикальности хирургического лечения на ОВ и БРВ представлено на рисунке 39.

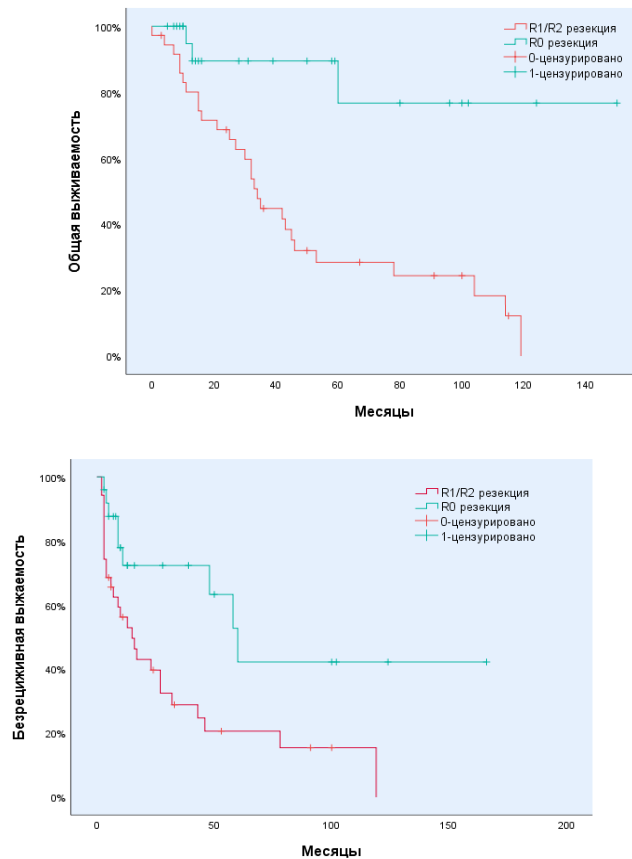


Рисунок 39 – ОВ и БРВ в зависимости от радикальности хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

В зависимости от расположения первичной опухоли не было полученных статистически достоверных различий в результатах ОВ ($p=0,123$) и БРВ ($p=0,566$) (Рисунок 40).

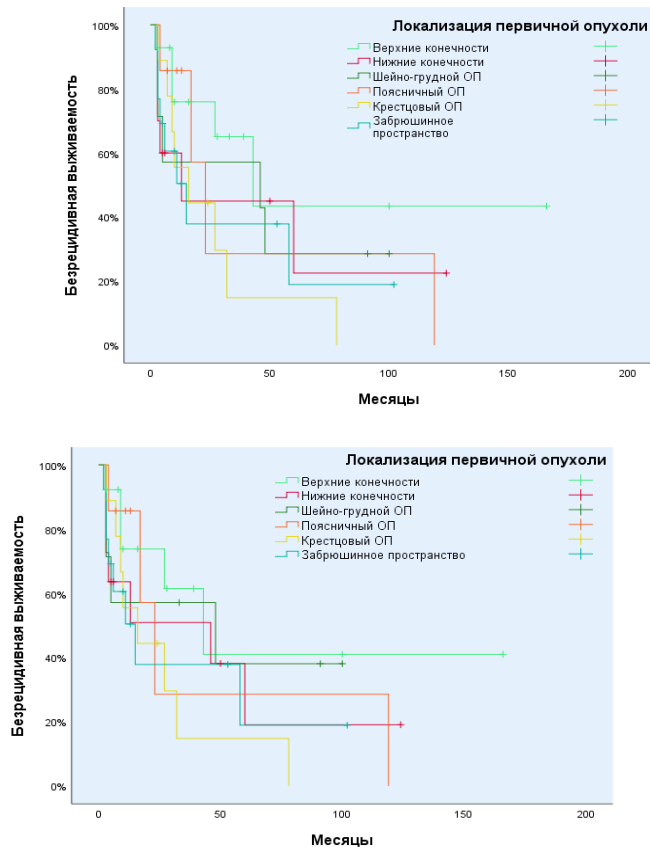


Рисунок 40 – ОВ и БРВ в зависимости от расположения первичной злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов

При анализе взаимосвязи степени злокачественности (Grade) опухоли с ОВ и БРВ были получены следующие результаты: медиана ОВ при ЗООПН G1 не была достигнута, при ЗООПН G2 и ЗООПН G3 она составила 53 и 33 мес соответственно ($p=0,033$). Медиана БРВ при ЗООПН G1, ЗООПН G2 и ЗООПН G3 составила 119, 43, 15 мес соответственно ($p=0,078$). Влияние степени злокачественности опухоли на ОВ и БРВ отражено на рисунке 41.

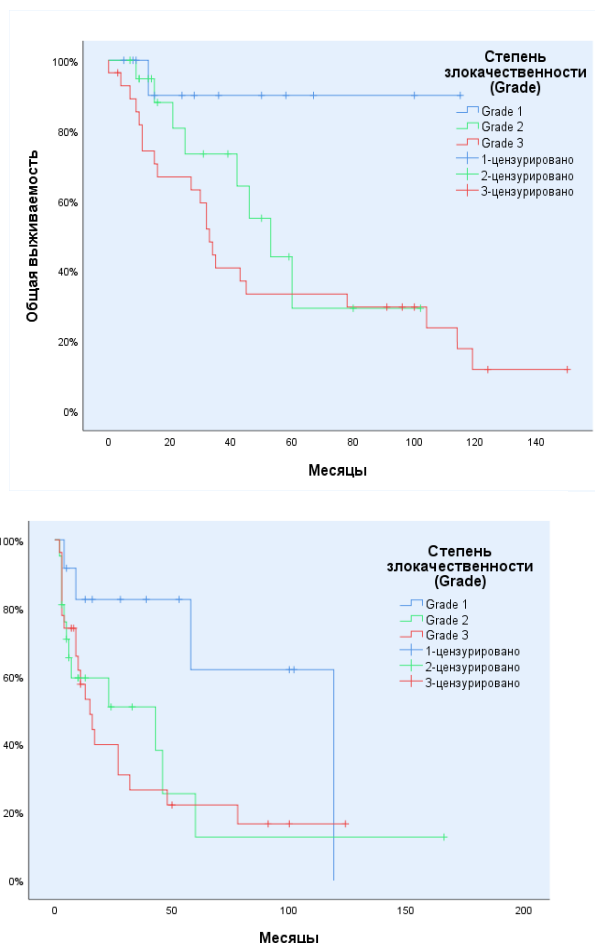


Рисунок 41 – ОВ и БРВ в зависимости от степени злокачественности злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

При сравнении ОВ ($p=0,244$) и БРВ ($p=0,512$) у больных с ЗООПН в зависимости от наличия НФ-1 в анамнезе также не было обнаружено статистически значимых различий (Рисунок 42).

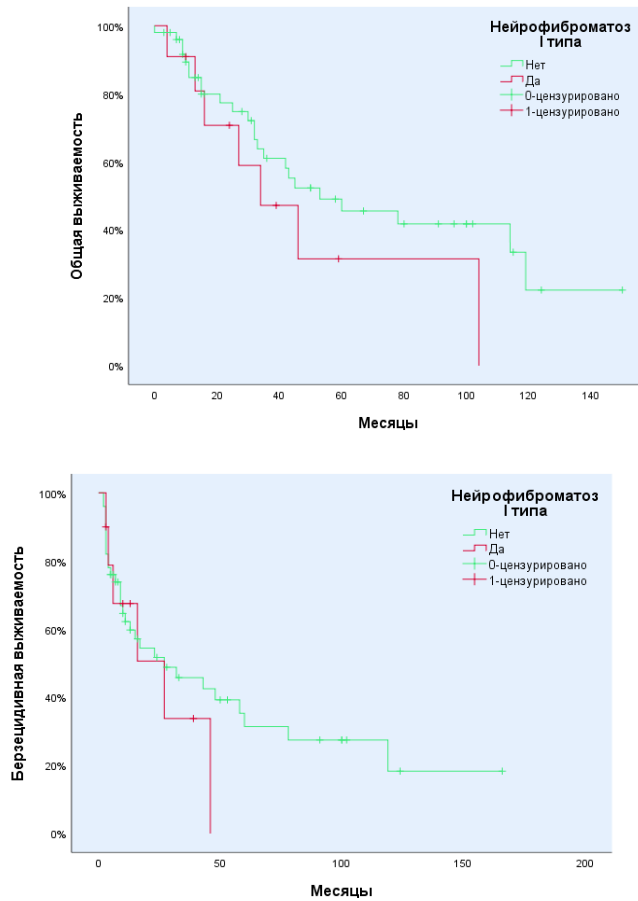


Рисунок 42 – ОБ и БРВ больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов в зависимости от наличия нейрофиброматоза-1 типа

Согласно результатам проведенного анализа, локализация ЗООПН не влияла на БРВ ($p=0,841$) и ОБ ($p=0,151$). Медиана ОБ и БРВ представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты ОБВ И БРВ после хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли

Р (log-rank)	Локализация	Количество больных (n)	Медиана (мес.)
Общая выживаемость ($p= 0,151$)	Верхние конечности	13	114
	Нижние конечности	12	60
	Шейно-грудной отдел позвоночника	7	104

	Поясничный отдел позвоночника	7	38
	Крестцовый отдел позвоночника	9	29
	Забрюшинная локализация	14	32
Безрецидивная выживаемость (p= 0,841)	Верхние конечности	13	43
	Нижние конечности	12	48
	Шейно-грудной отдел позвоночника	7	41
	Поясничный отдел позвоночника	7	21
	Крестцовый отдел позвоночника	9	26
	Забрюшинная локализация	14	15

Далее было проведено сравнение результатов лечения у пациентов, перенесших первичное хирургическое лечение в референсном центре (НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина) и больных, которым ранее уже были выполнены оперативные вмешательства в непрофильных лечебных учреждениях. Проведение операции в специализированном центре демонстрирует существенное различие в показателях БРВ (p=0,033), однако в ОВ (p=0,134) не показало статистически достоверной разницы. Медиана БРВ в группе первичных опухолей составила 78 месяцев и 42 месяца в группе рецидивных. При анализе ОВ при первичном и рецидивном характере опухолевого процесса, медиана составила 43 и 11 месяцев, соответственно.

В ходе нашего исследования комбинированные операции по поводу ЗООПН были проведены в 8 (13%) наблюдений. При сопоставлении показателей

выживаемости в зависимости от типа операции различия оказались статистически не значимы. Медиана ОБ (p=0,609) при комбинированных вмешательствах, с резекцией смежных органов, составила 35 мес против 60 мес в группе стандартных операций. Медиана БРВ при типовых операциях достигнута не была, в то время как при комбинированных составила 17 месяцев (p=0,399) (Рисунок 43).

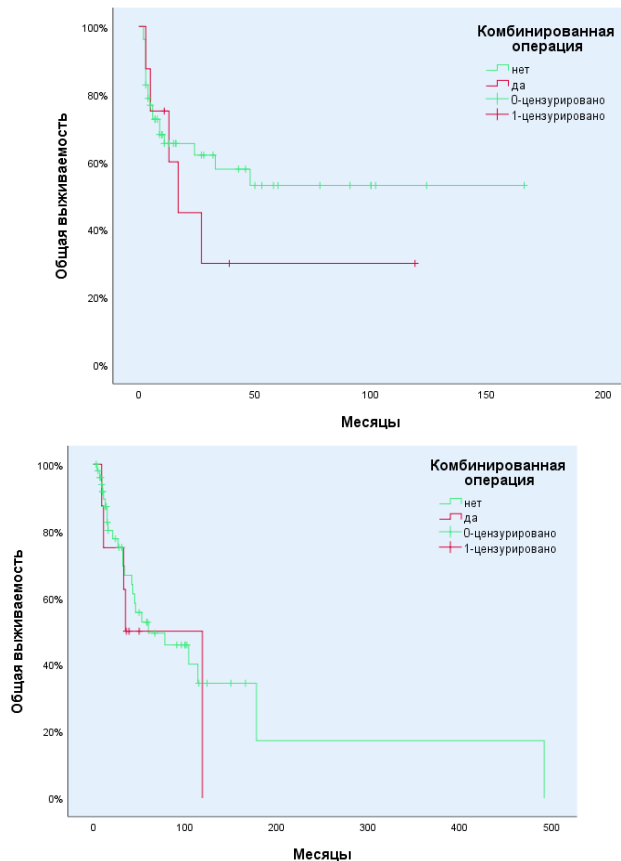


Рисунок 43 – ОБ и БРВ при выполнении комбинированных вмешательств

Резекция сосудов при ЗООПН была выполнена в 25% случаев (n=15). Аналогично, при сопоставлении отдаленных результатов лечения относительно выполнения резекции сосудов мы не выявили значимого отличия в показателях ОБ (p=0,609) и БРВ (0,287). В группе больных, которым была проведена сосудистая резекция, медиана ОБ составила 53 месяца, при её отсутствии 73 месяца. Медиана БРВ при выполнении сосудистой резекции равна 27 месяцев, при стандартной операции - не достигнута (Рисунок 44).

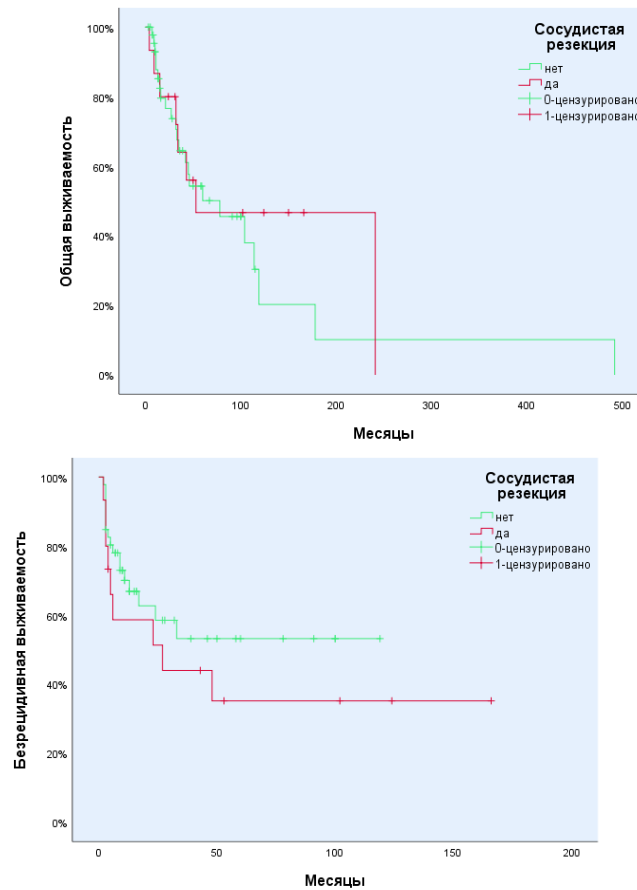


Рисунок 44 – ОВ и БРВ в зависимости от выполнения сосудистой резекции

Также было проанализировано влияние размеров первичной опухоли на показатели ОВ и БРВ. Проводилось разделение больных на 2 подгруппы, при размерах опухоли более или менее 8 см (что соизмеримо с медианой размеров ЗООПН). Размеры опухоли достоверно оказывали негативное влияние на БРВ ($p=0,032$), однако статистически значимой разницы в показателях ОВ ($p=0,272$) достигнуто не было. Медиана ОВ при размерах опухоли ≤ 8 см составила 73 месяца и 43 месяца при размере >8 см. При оценке БРВ медиана составила 46 и 17 месяцев, соответственно (Рисунок 45).

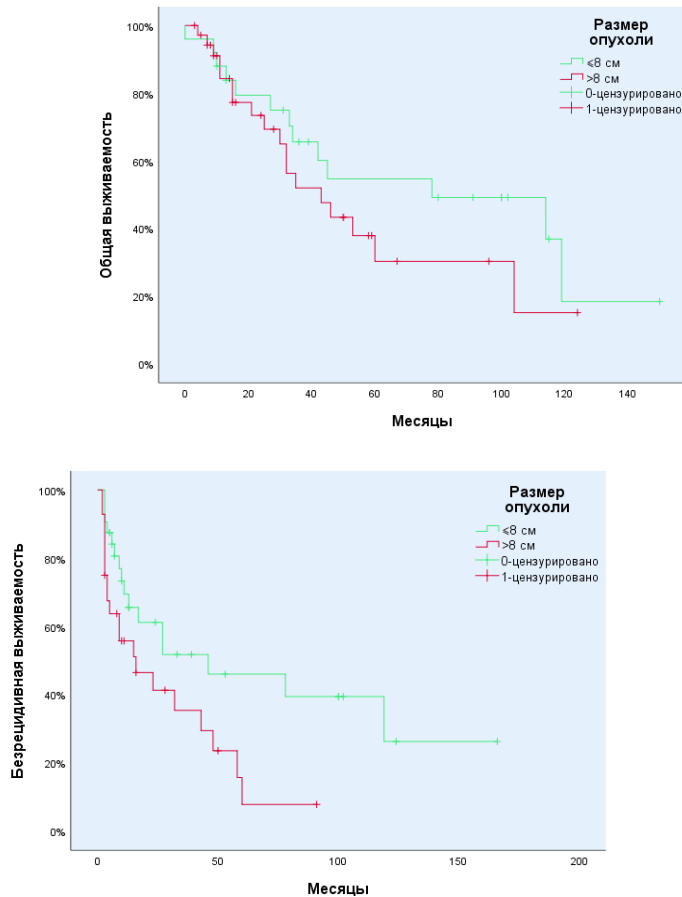


Рисунок 45 – ОВ и БРВ в зависимости от размера опухоли

Аналогично, при анализе влияния адъювантной терапии (ПХТ, лучевая терапия) на ОВ ($p=0,124$) и БРВ ($p=0,477$) не было получено статистически достоверных различий. Так, 5-летняя медиана после проведения адъювантой ЛТ составила 42 месяца против 53 месяцев в группе динамического наблюдения. Медиана БРВ после проведения ПХТ составила 17 месяцев, 23 после ЛТ и 32 месяца в группе динамического наблюдения (Рисунок 46).

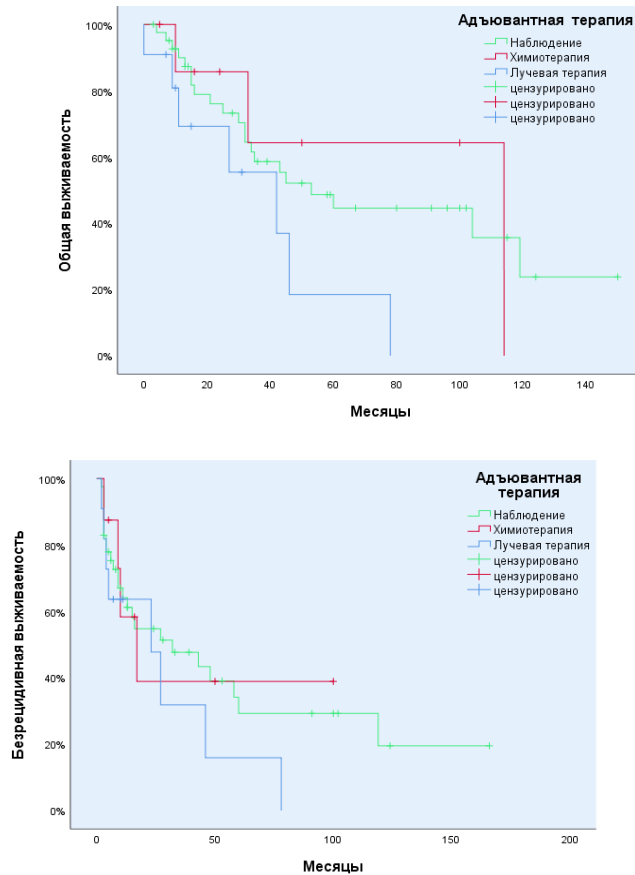


Рисунок 46 – Влияние адъювантной терапии на ОВ и БРВ

Для определения возможных прогностических факторов ОВ при помощи регрессионного анализа по Коксу методом обратного пошагового исключения по Вальду был проведен однофакторный анализ. Оценивалось влияние таких показателей как пол, возраст, локализация и размер опухоли, степень злокачественности, статус PD-L1 и PU.1 в клетках опухоли и опухолевого микроокружения, край резекции, характер опухолевого процесса (первичная или рецидивная опухоль), статус НФ-1, проведение НАХТ и адъювантной.

В первую очередь был проведен однофакторный анализ с пошаговым исключением незначимых факторов. В соответствии с полученными результатами, радикально проведенное хирургическое вмешательство ($p=0,015$, ДИ 95% 0,167-0,822), степень злокачественности опухоли ($p=0,008$, ДИ 95% 1,312-6,099), экспрессия PD-L1 в клетках опухоли и опухолевого микроокружения ($p=0,005$, ДИ 95% 1,385-6,450) и уровень экспрессии PU.1 ($p=0,021$, ДИ 95%

1,141-5,110) являлись факторами, статистически значимо влияющими на ОВ. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Однофакторный анализ ОВ пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

	Значимость (p-value)	Отношение рисков (hazard ratio)	ДИ 95,0%	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Пол (мужской/женский)	0,872	1,066	0,491	2,313
Возраст	0,228	0,986	0,963	1,009
Степень злокачественности				
Grade 1/2—Grade 3	0,008	2,829	1,312	6,099
НФ-1-ассоциированные/ спорадические	0,612	1,289	0,483	3,437
Размеры опухоли больше 8 см	0,283	1,507	0,713	3,186
Локализация				
Конечности / Другое	0,446	0,745	0,350	1,586
R0- резекция	0,015	0,371	0,167	0,822
Адьювантная лучевая терапия	0,307	1,572	0,661	3,742
Неoadьювантная ПХТ	0,460	1,382	0,586	3,260
PU.1 >40	0,021	2,415	1,141	5,110
PD-L1 положительный статус	0,005	2,989	1,385	6,450
Операции с сосудистыми резекциями	0,611	0,808	0,356	1,834
Комбинированная операция	0,462	1,442	0,543	3,825
Первичные/ рецидивные операции	0,154	0,662	0,817	1,079

Далее, для подтверждения значимости прогностических факторов был проведен многофакторный анализ, при котором было подтверждено влияние

краев резекции ($p=0,001$), степени злокачественности опухоли, экспрессии PU.1 ($p=0,047$) и PD-L1 ($p=0,017$) в клетках опухоли и опухолевого поля на ОВ (Таблица 20).

Таблица 20 – Многофакторный анализ ОВ пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

	Значимость (p-value)	Отношение рисков (hazard ratio)	ДИ 95,0%	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Степень злокачественности				
Grade 1/2—Grade 3	0,001	4,558	1,886	11,015
PU.1 >40	0,047	2,194	1,009	4,767
R0- резекция	0,001	0,201	0,079	0,510
PD-L1 положительный статус	0,017	2,826	1,208	6,612

Исходя из результатов, наличие таких факторов, как положительный статус PD-L1 и гиперэкспрессия PU.1 в клетках опухоли и опухолевого микроокружения, а также степень злокачественности опухоли и отсутствие опухолевых клеток по линии резекции обладают статистически достоверным прогностическим значением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли из оболочек периферических нервов, рассматривающиеся в классификации опухолей мягких тканей, являются редкими новообразованиями. Их лечением, в связи с различной анатомической локализацией, до настоящего времени занимаются специалисты разных хирургических дисциплин: травматологи-ортопеды и онкоортопеды, нейрохирурги, пластические и общие хирурги. Несмотря на то, что 95% этих опухолей являются доброкачественными, а единственным эффективным методом их лечения остается хирургический, риск потенциального развития неврологического дефицита требует соответствующих знаний об оперативном и терапевтическом лечении данной категории больных. В основу нашей работы положены результаты хирургического и комбинированного лечения 131 пациента с опухолями оболочек периферических нервов (61 ЗООПН и 70 ДООПН), проведенных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1998 по 2022г. Средний возраст развития ДООПН и ЗООПН составил 45 и 51 год, соответственно, с превалированием у лиц женского пола, что сопоставимо с данными литературы, где ООПН обычно развиваются на третьем-пятом десятилетиях с некоторым преобладанием у женщин [65, 105].

В нашей стране в отделе общей онкологии и, в частности, отделении вертебральной хирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен уникальный опыт по комбинированному лечению опухолей позвоночника и костей таза. Так, в нашей работе среди 22 (36%) больных с паравертебрально расположенными ЗООПН у 9 (15%) были выполнены декомпрессивные ламинэктомии (с фиксацией и без) с удалением опухоли различных локализаций; у 3 из них были проведены комбинированные резекции (у 2 с резекцией прилежащих ребер и легкого, 1 с резекцией купола диафрагмы). Среди 5 (8%) пациентов прооперированных по поводу ЗООПН крестца, у 3 операции были выполнены комбинированным доступом, в том числе в 1 случае проведена тотальная сакрэктомия с пояснично-тазовой стабилизацией, пластикой перемещенным рэкто-абдоминальным лоскутом (РАЛ). Тем не менее, согласно

результатам проведенного анализа в нашей работе, локализация ООПН не является прогностически значимым фактором, влияющим на отдаленные результаты лечения.

Медиана наблюдения больных со ЗООПН составляет 46 месяцев (95% ДИ: 26,1-65,9). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя общая ОВ с ЗООПН равна 77%, 45% и 31%, соответственно. В зарубежной литературе сообщают приблизительно о таких же результатах, в том числе после комбинированного лечения, в которых показатели 5-летней ОВ колеблются от 35% до 50% [181]. Стоит принять во внимание большую распространенность пациентов с ЗООПН G3 (n=24; 44%), что, возможно, имеет связь с более низкой 5-летней ОВ анализируемых больных. Послеоперационная летальность у больных с ЗООПН составила 0% и 1% у прооперированного пациента по поводу рецидивной ДООПН. Риск развития местного рецидива ЗООПН в литературе по разным оценкам составляет 40-65% [66], что коррелирует с данными нашего исследования, в котором частота локального рецидива ЗООПН составила 43%. При этом, необходимо отметить превалирование показателей местного рецидива над отдаленными метастазами, возникавших в основном в легких и костях и развившиеся у 23% пациентов. Медиана БРВ – 27 месяцев (95% ДИ: 8,7-45,3). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя БРВ - 49%, 26% и 13%, соответственно.

Как известно, ЗООПН, составляющие примерно 5 % от всех мягкотканых сарком, до сих характеризуются плохим прогнозом. На текущий момент, по мнению подавляющего числа исследователей, удаление резектабельной опухоли в радикальном объеме с достижением негативных краев резекции является основой лечения. Опираясь на данные нашего исследования, отрицательные хирургические края представляют собой один из самых главных факторов, имеющих влияние на результаты терапии и выживаемость больных с ЗООПН, о чем также свидетельствуют большая часть зарубежных авторов [117]. Однако стоит отметить, что в связи с распространенностью и множественностью опухолевых узлов в некоторых случаях, проведению радикального хирургического лечения препятствуют такие факторы как инвазия в

неопластический процесс крупных сосудов и внутренних органов. Несмотря на то, что размеры более, чем половины ЗООПН (61%) составляли менее 8 см, при анализе гистологических заключений, выполненных после проведенных калечащих операций (n=9, 17%), в 7 случаях опухоль была более 8 см, с инвазивным характером роста в проекции сосудисто-нервного пучка. В литературе аналогично отмечен высокий процент послеоперационной инвалидизации, а также осложнений, выражающихся в серьезных неврологических расстройствах, нередко носящих необратимый характер [143]. При изучении результатов лечения больных с ДООПН, перенесшие операции в объеме R0, не было обнаружено статистически достоверной разницы выживаемости, в сравнении с больными, которым были проведены R1/2 резекции.

В рамках нашей работы, выполненную в объеме R0 резекцию при первичных опухолях удалось выполнить в 79%. При нерадикально проведенных операциях новообразованиями чаще располагались в поясничном и крестцовом отделах позвоночника, а также в забрюшинном пространстве, реже в конечностях. Несмотря на представленные результаты крупного мета-анализа [103], в котором изучалась зависимость прогноза больных с ЗООПН от локализации и приводятся данные о худшей выживаемости при опухолях, расположенных на голове и шее (не включая внутричерепные) и туловище (грудная клетка, брюшная полость, малый таз). В нашей работе локализация опухоли сама по себе не влияла на отдаленные результаты лечения ЗООПН и ДООПН. В связи со своим расположением, наличие опухолей оболочек периферических нервов нередко сопровождается болевым синдромом и функциональными нарушениями, что значительно сказывается на качестве жизни больных. Разнообразие используемых методов терапии нейропатической боли отражает высокую частоту отрицательных ответов на лечение. Несмотря на развитие таких новых хирургических методик купирования нейропатической боли (НБ), как аутонервная пластика, дополненная трансплантацией аутогенных клеток стромальной васкулярной фракцией жировой ткани (СВФ-ЖТ) [107], транспозиция культи нерва в мышцу, вену или кость, до сих пор в лечении НБ,

возникшей на фоне ООПН, большой популярностью пользуется фармакотерапия, включая антидепрессанты и противоэпилептические препараты [177]. В нашей работе заболевание протекало бессимптомно и было обнаружено в виде случайно находки всего у 10 (14%) 4 (7%) больных с ДООПН и ЗООПН, соответственно. Интересно, что наличие пальпируемого образования в нашей работе отмечалось у 13 (19%) больных с ДООПН, в то время как у пациентов с ЗООПН этот показатель был выше более, чем в два раза ($n=31$, 51%). Так, средние размеры опухоли при этом составили 78 и 95 мм, соответственно. Зачастую течение болезни сопровождалось локальным болевым синдромом: 46 (75%) больных с ЗООПН и 48 (69%) с ДООПН. Радикулопатия наблюдалась почти у каждого третьего больного с ООПН. В большинстве случаев после проведенного хирургического лечения местная боль купировалась у (52 (87%) и 59 (84%) больных с ДООПН и ЗООПН, соответственно), тем не менее неврологическая картина радикулопатии и компрессии спинномозговых корешков сохранялась у 6 (9%) и 5 (8%) больных со ДООПН и ЗООПН, соответственно. Особого внимания заслуживает относительно высокая распространенность инвалидизирующих операций ($n=9$, 17%), выполненных по поводу ЗООПН (в случае ДООПН калечащих операций не наблюдалось), в дальнейшем у 7 (12%) пациентов повлекшие за собой развитие нейропатии в виде фантомных болей. В большинстве случаев, в послеоперационном периоде проводилась симптоматическая терапия у невролога с применением антихолинэстеразных, противоэпилептических препаратов и витаминов группы В с умеренным эффектом. Неврологический дефицит различной степени выраженности встречался у 20 (29%) и 15 (25%) больных с ДООПН и ЗООПН, соответственно. Нарушения кожной чувствительности после оперативного лечения сохранялось у 2 (3%) и 6 (9%) больных с ДООПН и ЗООПН, соответственно. Моторный дефицит, наблюдавшийся у 1 пациентки с ЗООПН в виде снижения двигательной активности правой руки до операции, после проявляется в том же объеме. Среди прооперированных больных в отношении ДООПН, нарушения двигательных функций развились у 3 (4%). Как видно из анализа, у части прооперированных

больных сохраняется неврологическая симптоматика, что требует привлечения дополнительных терапевтических средств и разработки стандартизованного алгоритма послеоперационного лечения данной категории больных.

Наше заключение касательно худшего прогноза у больных с низкодифференцированными опухолями соответствует большинству трудов, посвященных результатам хирургического лечения пациентов с ЗООПН [71]. Риск возникновения местного рецидива в нашей работе при ЗООПН G2/3 по сравнению с ЗООПН G1 был выше в 5 раз, показатели ОВ хуже в 3 раза. Однако непосредственной взаимосвязи возникновения метастазов от уровня дифференцировки ЗООПН в данном исследовании отмечено не было. Вместе с тем в большей части работ не говорится о корреляции между возрастанием уровня местного рецидива и отдаленных метастазов в зависимости от степени злокачественности, не считая работы Anghileri M. и соавт. [13], в котором сообщается о более, чем двукратном увеличении риска развития отдаленных метастазов, которое, вероятно способно сказаться на отдаленных результатах лечения. Наряду с этим не маловажно применять унифицированную классификационную систему (NCI или FNCLCC) с целью профилактики затруднений при сравнении гистологических исследований.

В связи с редкостью патологии, мы обнаружили небольшое количество публикаций в нашей стране, посвященной данной тематике, однако следует отметить данные, представленные в рамках докторской диссертационной работы Орлова А.Ю. 2013 г. [7], выполненная в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова . Невзирая на то, что исследование посвящено по большей части результатам хирургического лечения ДООПН нервных сплетений (шванномам и нейрофибромам), в ней был продемонстрирован оптимальный диагностический комплекс. Выделены преимущества электрофизиологического и нейровизуализационного методов обследования, включая интраоперационный мониторинг. Также был задан вектор достижения регресса неврологической симптоматики путем выбора оптимального хирургического подхода с применением реконструктивно-восстановительных технологий (шов нерва или

отдельных его пучков, аутопластика нерва или перемещение сухожилий и мышц, реконструкция пораженных артерий).

Вопрос предоперационной диагностики, а именно выполнения core/пункционной биопсии на данном момент остается спорным. Помимо имеющихся достоинств (в первую очередь установка гистологического диагноза и определения степени злокачественности), некоторые авторы высказывают недоверие к проведению предоперационной биопсии ООПН, обосновывая это возможным повреждением интактных нервных стволов с последующим развитием неврологических осложнений, нарушением структуры ООПН, способным спровоцировать ее рост и малигнизацию и дальнейшим затруднением диагностики [62]. В нашем исследовании диагноз ЗООПН был поставлен до операции путем выполнения core/толстоигольной биопсии (n=24, 39%) или открытой эксцизионной биопсии (n=4, 7%). Диагноз ДООПН был поставлен до операции путем выполнения core/толстоигольной биопсии у 19 (27%) больных, в одном случае при помощи открытой эксцизионной биопсии опухоли в области L5-S1 позвонков, в одном случае была проведена лапароскопическая биопсия у больного с тазовой опухолью. У одного больного после проведения трепанбиопсии паравертебральной опухоли на уровне С6-Th5, в связи с нарастающей неврологической симптоматикой было проведено оперативное вмешательство в экстренном порядке. Таким образом, поиск новых неинвазивных диагностических методов ООПН в настоящий момент остается особенно актуальным, а выполнение инвазивных диагностических процедур сложных локализаций следует проводить в профильных специализированных центрах.

Неразрешенным до настоящего времени является концепция лечения пациентов с нейрофиброматозом 1 типа. Процент больных с НФ-1-ассоциированными ЗООПН в данном опыте равен 18%, что ниже в сопоставлении с результатами предыдущих работ, при которых они встречались в 22-42% случаев [88]. Меньшее число данных больных в нашем анализе возможно связано с ретроспективным характером работы, относительной низкой встречаемостью данной патологии в нашей стране, а также неполноценным отражением признаков

болезни Реклингхауза в медицинской документации. Так, в подавляющем числе стационарных карт пациентов с нейрофиброматозом 1 типа помимо основной ООПН не были описаны другие клинические проявления болезни. Не существует общего консенсуса относительно прогноза среди больных ООПН, связанных с НФ-1-типа

В ходе нашего анализа экспрессия PD-L1 > 1% наблюдалась в 13 (28%) случаях. В зарубежной литературе приводятся разнородные данные по уровню экспрессии PD-L1 и его взаимосвязи с прогнозом больных ЗООПН. Так, в исследовании Kim J. и соавт. [79], в котором изучалось значение экспрессии PD-L1 в 105 случаях сарком мягких тканей (6 ЗООПН), экспрессия PD-L1, наблюдаемая в 58% всех сарком и 50% ЗООПН, ассоциировалась с прогрессирующим/метастатическим характером течения болезни, высокой степенью злокачественности опухоли и худшим прогнозом. В нашей работе у больных с ЗООПН, с положительным PD-L1 статусом, также наблюдался более короткий период БРВ и ОВ, при этом высокая степень злокачественности также выступила в качестве независимого фактора неблагоприятного исхода. Так, медиана ОВ ($p=0,033$) в группах с PD-L1+ и PD-L1- ЗООПН составила 20 и 60 мес, соответственно. Аналогично медиана БРВ ($p=0,015$) у больных с опухолями высокой степени злокачественности была достоверно ниже при PD-L1 > 1% в сравнении с отрицательным PD-L1 статусом и составила 9 и 60 месяцев, соответственно. Необходимо сказать, что в данном анализе отсутствовали пациенты с ЗООПН G1 в связи с отрицательным PD-L1 статусом этих новообразований. Помимо это, мы не определяли фактор периоперационного (полихимиотерапии, лучевой терапии) лечения на отдаленные результаты этих больных. Одновременно в другом крупном анализе среди 2500 исследованных больных с мягкотканными саркомами, включая ЗООПН, экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках встречалась в 50% случаев, однако прогностической значимости PD-L1+ статуса выявлено не было [119]. Интересные результаты резюмируются в работе Shurell E. и соавт [152], где окрашивание более 1% встречалось в 2 (3%) из 68 ДООПН и 9 (17%) из 53 ЗООПН, тем не менее связи

прогноза с PD-L1 статусом выявлено не было. Таким образом, корреляция между частотой, а также степенью экспрессии PD-L1 и клиническим исходом ООПН в настоящий момент остается спорной. Полученные результаты позволяют использовать экспрессию данных маркеров как прогностические факторы, а также, вероятно, потенциальную возможность разработки новых терапевтических решений.

В нашем исследовании наличие экспрессии транскрипционного фактора PU.1+ в макрофагах опухолевой стромы наблюдалось в 100% исследованных образцов ЗООПН, количество позитивных клеток варьировало от 3 до 61. При этом было выявлено, что высокие показатели экспрессии данного маркера коррелировали с худшим прогнозом больных. Также была обнаружена зависимость присутствия последнего с уровнями Ki-67% и PD-L1. Однако, следует отметить, что высокие уровни данного маркера чаще встречались при ЗООПН высокой степени злокачественности. Наоборот, низкое количество PU.1+ клеток в опухоли явилось фактором хорошего прогноза. Несмотря на то, что значение опухолевого микроокружения мягкотканых сарком на сегодняшний день остается в значительной степени неизвестным, отсутствие наличия эффективных прогностических маркеров требуют дальнейших исследований. Одним из возможных современных методов является применение двойного протокола с одновременным попарным окрашиванием данного транскрипционного фактора в ядре совместно с другими маркерами, экспрессирующимися на клеточной мембране, используя визуализирующие системы коричневого (DAB) и красного (Red) цветов. В связи с наличием положительной корреляции между экспрессией PD-L1 и PU.1 в нашей работе, приоритетным является изучение уровня PD-L1+ клеток в иммунном микроокружении, являющихся MAO, хотя, как известно, маркер PU.1 может экспрессироваться и некоторыми другими типами клеток.

В данной работе высокое количество PU.1+ клеток явилось значимым фактором неблагоприятного прогноза вне зависимости от дифференцировки опухоли, а также достоверно коррелировало с экспрессией PD-L1, что подтверждает макрофагальную экспрессию данного белка. В целом, высокое

содержание макрофагов в опухоли является маркером неблагоприятного прогноза при различных типах опухолей, в том числе мягкотканых. Для ЗООПН прогностическая значимость макрофагов на данный момент не определена ввиду недостаточного количества исследований. Мы впервые показали, что использование PU.1 в качестве пан-макрофагального маркера позволяет эффективно выявлять макрофаги в опухолях данного типа и их высокое содержание однозначно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

ВЫВОДЫ

1. Злокачественные и доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов чаще распространены у женщин (в 62% и 74% случаев, соответственно). Наиболее распространенная форма прогрессирования у больных ЗООПН - локальный рецидив, развился у 26 (43%) больных, у 14 (23%) больных при дальнейшем наблюдении обнаружены отдаленные метастазы: в 5 (8%) случаях в легкие, в 8 (13%) в легкие и кости в совокупности с местным рецидивом, в 3 (5%) отдаленные метастазы другой локализации.

2. Основная цель хирургического лечения ЗООПН - радиально (R0) выполненное вмешательство. Проведение комбинированных операций с резекцией смежных органов и сосудистой резекцией не ассоциируется с худшей выживаемостью больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов. Проведение сосудистой резекции ассоциируется с худшими показателями БРВ ($p=0,026$) у больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов. Наличие нейрофиброматоза 1 типа, размер и локализация доброкачественных и злокачественных ООПН не влияли на отдаленные результаты лечения.

3. После проведенного хирургического лечения медиана ОВ у больных с ЗООПН составила 46 мес (95% ДИ 26,1–65,9), однолетняя, 3-летняя и 5-летняя ОВ составила 77, 46 и 31% соответственно (95% ДИ 26,1–65,9). Медиана БРВ составила 27 мес (8,7–45,3). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя БРВ составила 49, 26 и 13% соответственно. Медиана ОВ у больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов составила 252 месяца (95% ДИ, 149,4-222,9). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя ОВ со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов составила 83%, 60% и 46%, соответственно. Медиана БРВ составила 217 мес (95% ДИ, 157,1- 207,8). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя БРВ составила 79%, 57% и 41%, соответственно.

4. Гиперэкспрессия $PU.1>40$ в независимости от степени злокачественности статистически достоверно ассоциирована с худшим

прогнозом ЗООПН, ОВ ($p=0,035$) и БРВ ($p<0,005$) составили 33 и 9 месяцев. Экспрессия PD-L1 $>1\%$ у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов G3 также негативно влияла на ОВ ($p=0,033$) и БРВ ($p=0,015$), которая составила 20 и 9 месяцев соответственно. Экспрессия PD-L1 прямо коррелирует с содержанием макрофагов в строме исследуемых опухолей ($p=0,004$).

5. Основными факторами, негативно влияющими на прогноз у больных со ЗООПН являются радикальность хирургического лечения, степень дифференцировки опухоли, наличие экспрессии PD-L1 $>1\%$ у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов G3, а также высокий уровень содержания PU.1+ клеток вне зависимости от степени злокачественности саркомы. Самыми значимыми факторами неблагоприятного прогноза у пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов являются гистологический подтип (нейрофиброма), а также рецидивный характер опухолевого процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае ЗООПН, даже при инвалидизирующем характере операции (ампутации, вычленения), хирургическое вмешательство должно быть проведено максимально радикально, с резекцией смежных крупных сосудов и внутренних органов. Проведение хирургического лечения ДООПН должно осуществляться в профильных специализированных центрах.

2. Крупные размеры опухоли, а также ее «паравертебральная локализация», ассоциированная с близким расположением функционально значимых нервных структур не являются противопоказанием к проведению оперативного вмешательства.

3. Присутствие экспрессии PD-L1 у больных с ЗООПН G3 и транскрипционного фактора PU.1 независимо от степени злокачественности, возможно рассматривать в качестве маркеров неблагоприятного прогноза, а также мишени для реализации будущих исследований возможности применения иммунотерапии в лечении мягкотканых сарком.

4. Наличие у пациентов нейрофиброматоза 1 типа не является само по себе фактором неблагоприятного прогноза, однако данная категория больных, в связи с более высоким риском развития ЗООПН и других злокачественных новообразований, подлежит активному динамическому наблюдению. В случае невозможности радикального удаления ДООПН, максимальное циторедуктивное вмешательство способно положительно повлиять на качество жизни больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДИ – доверительный интервал

ДООПН – доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов
(benign peripheral nerve sheath tumor - BPNST)

ЗООПН – злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов
(malignant peripheral nerve sheath tumor - MPNST)

ЛТ – лучевая терапия

МАО – макрофаги, ассоциированные с опухолью

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

НФ-1 – нейрофиброматоз 1 типа

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ООПН – опухоли из оболочек периферических нервов

ПН – плексиформные нейрофибромы

ПХТ – полихимиотерапия

CDKN2A – ингибитор циклин зависимой киназы 2А (cyclin dependent kinase inhibitor 2A)

FISH – флуоресцентная in situ гибридизация (fluorescence in situ hybridization)

FNCLCC – система гистологической градации сарком Французской федерации национальных противораковых центров

PD1 – рецептор программируемой клеточной смерти 1 (programmed death 1)

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1 (programmed death ligand 1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулжалиев, А.Т. Экспрессии PD-L1 и PU.1 в злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов / А.Т. Абдулжалиев, И.В. Булычева, О.В. Ковалева // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 44-53.
2. Абдулжалиев, А.Т. Результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов / А.Т. Абдулжалиев, Е.А. Сушенцов, И.В. Булычева // Современная онкология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 446-453.
3. Ковалева, О.В. Прогностическая значимость sPD-1/sPD-L1 при рак почки в зависимости от фенотипа опухолевых и стромальных клеток / О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Э.И. Макарова // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 17-28.
4. Ковалева, О.В. PU . 1 – ядерный маркер иммунокомпетентных клеток опухолевой стромы при колоректальном раке / О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, П.А. Подлесная // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2021. – Т. 10, №2. – С. 32-39.
5. Бугаев, В.Е. Прогностическая значимость экспрессии PD-L1 и оценка статуса микросателлитной нестабильности у пациентов с забрюшинными неорганными лейомиосаркомами / В.Е. Бугаев, М.П. Никулин, Н.И. Поспехова // Успехи молекулярной онкологии. – 2019. – Т. 6, №3. – С. 37-48.
6. Ковалева, О.В. Состав и фенотип опухолевой стромы как маркер прогноза заболевания / О.В. Ковалева, П.А. Подлесная, А.А. Петренко // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т1, №3. – С. 3-8.
7. Орлов, А.Ю. Хирургическое лечение опухолей нервных сплетений и их ветвей // Автореферат. – 2013. – С. 43.
8. Феденко, А. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей // Злокачественные Опухоли. – 2017. – № 3-S2 (7). – С. 216-224.
9. Abeshouse, A. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of

Adult Soft Tissue Sarcomas / A. Abeshouse, C. Adebamowo, S. Adebamowo // The Cancer Genome Atlas Research Network, Cell. – 2017. – Vol. 4 (171). – P. 950-965.

10. Abreu, E. Peripheral tumor and tumor-like neurogenic lesions / E. Abreu, S. Aubert, G. Wavreille // European Journal of Radiology. – 2013. – Vol. 1 (82). P. 38–50.

11. Akhavan, A. Excellent response of malignant peripheral nerve sheath tumour of retroperitoneum to radiation therapy / A. Akhavan, F. Binesh, F. Ghannadi // BMJ Case Reports. – 2012. – Vol. 12. – P. 10–13.

12. Angelov, L. Neurogenic sarcomas: Experience at the University of Toronto / L. Angelov, A. Davis, B. O'Sullivan // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 1 (43). – P. 56–65.

13. Anghileri, M. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution / M. Anghileri, M. Rosalba, M. Fiore // Cancer. – 2006. – Vol. 5 (107). – P. 1065–1074.

14. Arnold, D. M. Diagnostic criteria for symptomatic neuroma / D. M. Arnold, S. C. Wilkens, J. H. Coert // Annals of Plastic Surgery. – 2019. – Vol. 4 (82). – P. 420–427.

15. Banerjee, J. Integrative analysis identifies candidate tumor microenvironment and intracellular signaling pathways that define tumor heterogeneity in NF1 / J. Banerjee, R. J. Allaway, J. N. Taroni // Genes. – 2020. – Vol. № 2 (11). P. – 1–19.

16. Benz, M. R. Quantitative F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography accurately characterizes peripheral nerve sheath tumors as malignant or benign / M. R. Benz, J. Czernin, S. M. Dry // Cancer. – 2010. – Vol. 2 (116). – P. 451–458.

17. Berger-Richardson, D. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations / D. Berger-Richardson, C. J. Swallow // Cancer. – 2017. – Vol. 4 (123). – P. 560–567.

18. Berzaczy, D. Does elevated glucose metabolism correlate with higher cell density in Neurofibromatosis type 1 associated peripheral nerve sheath tumors? / D. Berzaczy, M. E. Mayerhoefer, A. Azizi // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12 (12). – P. 1–11.

19. Biegel, J. A. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer / J. A.

Biegel, T. M. Busse, B. E. Weissman // *The American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. – 2014. – Vol. 3 (166). – P. 350–366.

20. Bignotti, B. Ultrasound versus magnetic resonance imaging for Morton neuroma: systematic review and meta-analysis / B. Bignotti, A. Signori, M. P. Sormani // *European Radiology*. – 2015. – Vol. 8 (25). P. – 2254–2262.

21. Binobaid, L. Molecular targets for NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumor / L. Binobaid, M. Masternak // *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. – 2020. – Vol. 4 (25). P. – 556–561.

22. Bradtmöller, M. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours. / M. Bradtmöller, C. Hartmann, J. Zietsch // *PloS one*. – 2012. – Vol. 11 (7). – P. 1–9.

23. Brohl, A. S. The genomic landscape of malignant peripheral nerve sheath tumors: Diverse drivers of Ras pathway activation / A. S. Brohl, E. Kahen, S. J. Yoder // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 1 (7). – P. 1–5.

24. Amato, D. Copyright Article author (or their employer)/ D. Amato F. Oddone, M. Nubile // *Produced by BMJ Publishing Group Ltd under licence*. – 2009. – Vol. 1 P. 1–12.

25. Cai, Z. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: A systematic review and meta-analysis / Z. Cai, X. Tang, H. Liang // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 1 (18). – P. 1–12.

26. Castro, P. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas / P. Castro, L. Byers, R. Carlsen // *Cancer Genome Atlas Research Network Cell*. – 2017. – Vol. 4 (171). – P. 950–965.

27. Cantor, A. B. Hematopoietic development: A balancing act / A. B. Cantor, S. H. Orkin // *Current Opinion in Genetics and Development*. – 2001. – Vol. 5 (11). – P. 513–519.

28. Carlson, M. L. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the eighth cranial nerve arising without prior irradiation / M. L. Carlson, J. T. Jacob, E. B. Habermann // *Journal of Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 5 (125). – P. 1120–1129.

29. Carrió, M. Analysis of intratumor heterogeneity in Neurofibromatosis type 1

plexiform neurofibromas and neurofibromas with atypical features: Correlating histological and genomic findings / M. Carrió, B. Gel; E. Terribas // *Human Mutation*. – 2018. – Vol. 8 (39). – P. 1112–1125.

30. Carton, C. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1 / C. Carton, D. G. Evans, I. Blanco // *eClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 56. – P. 1–19.

31. Casali, P. G. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. P. 51–67.

32. Casali, P. G. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. G. Casali, N. Abecassis, H. T. Aro // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 4 (29). P. 268–269.

33. Cates, J. M. The AJCC 8th edition staging system for soft tissue sarcoma of the extremities or trunk: A Cohort study of the SEER database / M. J. Cates // *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2018. – Vol. 2 (16). P. 144–152.

34. Collier, C. The Interval Between Preoperative Radiation and Surgery Is Not Associated with Overall Survival for Soft-tissue Sarcomas: An Analysis of the National Cancer Database / CD, Collier, C. Kim, R. Liu // *Clinical orthopaedics and related research*. – 2021. – Vol. 3 (479). P. 506–517.

35. Chen, J. Long-term outcomes of surgical resection with or without adjuvant therapy for treatment of primary spinal peripheral primitive neuroectodermal tumors / J. Chen, Y. Zheng, S. Tang // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 175. P. 25–33.

36. Chen, J. Clinical presentation and long-term outcome of primary spinal intradural malignant peripheral nerve sheath tumors / J. Chen, Y. Zheng, Z. Chen // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 185. P. 105484.

37. Chen, W. Targets of genome copy number reduction in primary breast cancers identified by integrative genomics / W. Chen, M. Salto-Tellez, N. Palanisamy // *Cancer*. – 2007. – Vol. 301. P. 288–301.

38. Cleven, A. H. Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival / A. H. Cleven¹, G. Al Sanna, I. Briaire-de Bruijn / *Modern Pathology*. – 2016. – Vol. 6 (29). P. 582–590.

39. Davis, L. E. PD-1 inhibition achieves a complete metabolic response in a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor / L. E. Davis, L. A. Nicholls, H. M. Babiker // *Cancer Immunology Research*. – 2019. – Vol. 9 (7). P. 1396–1400.

40. Demehri, S. Conventional and functional MR imaging of peripheral nerve sheath tumors: Initial experience / S. Demehri, A. Belzberg, J. Blakeley // *American Journal of Neuroradiology*. – 2014. – Vol. 8 (35). P. 1615–1620.

41. Desai, K. I. The surgical management of symptomatic benign peripheral nerve sheath tumors of the neck and extremities: An experience of 442 cases / K. Desai // *Clinical Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 4 (81). P. 568–580.

42. Dodd, R. D. NF1 deletion generates multiple subtypes of soft-tissue sarcoma that respond to mek inhibition / R. D. Dodd, J. K. Mito, W. C. Eward // *Molecular Cancer Therapeutics*. – 2013. – Vol. 9 (12). P. 1906–1917.

43. Dunn, G. P. Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis Type 1: Clinical article / G. P. Dunn, K. Spiliopoulos, S. R. Plotkin // *Journal of Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 1 (118). P. 142–148.

44. Martin, E. Morbidity and Function Loss After Resection of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors / E. Martin, C. Pendleton, C. Verhoef // *Neurosurgery*. – 2022. – Vol. 90 (3). P. 354–364

45. Endo, M. Prognostic significance of AKT/mTOR and MAPK pathways and antitumor effect of mTOR inhibitor in NF1-related and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors / M. Endo, H. Yamamoto, N. Setsu // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – Vol. 2 (19). P. 450–461.

46. Ernst, T. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders / T. Ernst, A. J. Chase, J. Score // *Nature Genetics*. – 2010. – Vol. 8 (42). P. 722–726.

47. Erstine, E. M. Broadening the Anatomic Landscape of Sclerosing

Perineurioma: A Series of 5 Cases in Nonacral Sites / E. M. Erstine, J. S. Ko, B. P. Rubin // *American Journal of Dermatopathology*. – 2017. – Vol. 9 (39). P. 679–681.

48. Evans, D. Mortality in neurofibromatosis 1: In North West England: An assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989 / D. Evans, C. O'Hara, A. Wilding // *European Journal of Human Genetics*. – 2011. – Vol. 11 (19). P. 1187–1191.

49. Feber, A. Comparative methylome analysis of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors / A. Feber, G. Wilson, L. Zhang // *Genome Research*. – 2011. – Vol. 4 (21). P. 515–524.

50. Ferrari, A. Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: Results of a pooled analysis from United States and European groups / A. Ferrari, R. Miceli, A. Rey // *European Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 5 (47). P. 724–731.

51. Fujiwara, T. Role of tumor-associated macrophages in sarcomas / T. Fujiwara, J. Healey, K. Ogura // *Cancers*. – 2021. – Vol. 5 (13). P. 1–17.

52. Gerrand, C. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial / C. Gerrand, B. O'Sullivan, A. Davis // *Classic Papers in Orthopaedics*. – 2014. – Vol. 359. P. 485–486.

53. Goertz, O. Diagnosis, treatment and survival of 65 patients with malignant peripheral nerve sheath tumors / O. Goertz, S. Langer, D. Uthoff // *Anticancer Research*. – 2014. – Vol. 2 (34). P. 777–784.

54. Gosk, J. Results of surgical treatment of schwannomas arising from extremities / J Gosk, O. Gutkowska, M. Urban // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol.1. P. 547-556.

55. Gregorian, C. PTEN dosage is essential for neurofibroma development and malignant transformation / C. Gregorian, J. Nakashima, S. Dry // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 46 (106). – P. 19479–19484.

56. Gronchi, A. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an

international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial // A. Gronchi, S. Ferrari, V. Quagliuolo / *The Lancet Oncology*. – 2017. – Vol. 6 (18). – P. 812–822.

57. Gross, A. M. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas / A.M. Gross, P.L. Wolters, E. Dombi // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 15 (382). – P. 1430–1442.

58. Gruber, H. High-resolution ultrasound of peripheral neurogenic tumors / H. Gruber, B. Glodny, N. Bendix / *European Radiology*. – 2007. – Vol. 11 (17). – P. 2880–2888.

59. Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1 // D. H. Gutmann, R. E. Ferner, R. H. Listernick / *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol. 3. – P. 1–18.

60. Hart, J. Epithelioid Schwannomas / J. Hart, J. Gardner, M. Edgar // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2016. – Vol. 5 (40). – P. 704–713.

61. Haworth, K. B. Immune profiling of NF1-associated tumors reveals histologic subtype distinctions and heterogeneity: Implications for immunotherapy / K. B. Haworth, M. A. Arnold, C. R Pierson // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 47 (8). – P. 82037–82048.

62. Hornick, J. L. Limited biopsies of soft tissue tumors: the contemporary role of immunohistochemistry and molecular diagnostics / J. L. Hornick // *Modern Pathology*. – 2019. – Vol. 32. – P. 27–37.

63. Hornick, J. L. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma / J. L. Hornick, P. Dal Cin, C. D. Fletcher / *American Journal of Surgical Pathology*. – 2009. – Vol. 4 (33). – P. 542–550.

64. Hwang, I. K. Outcomes of treatment for malignant peripheral nerve sheath tumors: Different clinical features associated with neurofibromatosis type 1 / In K. Hwang, M. H. Seung, S. K. Hyo // *Cancer Research and Treatment*. – 2017. – Vol. 3 (49). – P. 717–726.

65. Isla, A. Surgery of neurogenic tumors of the sacrum / A. Isla, P. García-Feijoo, A. Gómez // *Neurocirugía (English Edition)*. – 2022. – Vol. 2 (33). – P. 53–60.

66. James, A. W. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor / A. W. James, E.

Shurell, A. Singh // *Surgical Oncology Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 4 (25). – P. 789–802.

67. Jean, C. Systematic Pathology review, immunohistochemistry, and molecular analysis in 160 patients from the French Sarcoma Group Database / C. Jean, S. Le Guellec, A. Decouvlaere // *Am J Surg Pathol*. – 2016. – Vol. 40. – P. 896–908.

68. Jo, V. Y. Characteristic of epithelioid MPNST Clinicopathologic Analysis of 63 Cases / V. Y. Jo, C. D. Fletcher // *Am J Surg Pathol*. – 2015. – Vol. 5 (39). – P. 673–682.

69. Jo, V. Y. SMARCB1/INI1 Loss in Epithelioid Schwannoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 65 Cases / V. Y. Jo, C. D. Fletcher // *The American journal of surgical pathology*. – 2017. – Vol. 8 (41). – P. 1013–1022.

70. July, J. Peripheral nerve tumors / J. July, A. Guha // Elsevier B.V. – 2012. – Vol. 1. – P. 665–674.

71. Kahn, J. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors / J. Kahn, A. Gillespie, M. Tsokos // *Frontiers in Oncology*. – 2014. – Vol. 4. – P. 324-338.

72. Kallen, M. E. The 2020 WHO classification: What's new in soft tissue tumor pathology? / M. E. Kallen, J. L. Hornick // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2021. – Vol. 1 (45). – P. 1–23.

73. Kang, Y. Diagnostic utility of SOX10 to distinguish malignant peripheral nerve sheath tumor from synovial sarcoma, including intraneural synovial sarcoma / Y. Kang, M. Pekmezci, A. L. Folpe // *Modern Pathology*. – 2014. – Vol. 1 (27). – P. 55–61.

74. Kar, M. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) - Clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases / M. Kar, S. Deo, N. Shukla // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2006. – Vol. 4. – P. 1–8.

75. Karamchandani, J. R. Sox10 and s100 in the diagnosis of soft-tissue neoplasms / J. R. Karamchandani, T. O. Nielsen, M. Rijn // *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. – 2012. – Vol. 5 (20). – P. 445–

450.

76. Katz, D. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST): The clinical implications of cellular signalling pathways / D. Katz, A. Lazar, D. Lev // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. – 2009. – Vol. 11. – P. 1–23.

77. Keng, V. W. PTEN and NF1 inactivation in Schwann cells produces a severe phenotype in the peripheral nervous system that promotes the development and malignant progression of peripheral nerve sheath tumors / V. W. Keng, E. P. Rahrman, A. L. Watson // *Cancer Research*. – 2012. – Vol. 13 (72). – P. 3405–3413.

78. Khu, K. J. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors / K. J. Khu, R. Midha // *World Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 94. – P. 566–567.

79. Kim, J. R. Tumor infiltrating PD1-positive lymphocytes and the expression of PD-L1 predict poor prognosis of soft tissue sarcomas / J. R. Kim, Y. J. Moon, K. S. Kwon // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 12 (8). – P. 1–9.

80. Kim, S. M. Surgical outcome of Schwannomas arising from major peripheral nerves in the lower limb / S. M. Kim, S. W. Seo, J. Y. Lee // *International Orthopaedics*. – 2012. – Vol. 8 (36). – P. 1721–1725.

81. Knight, D. M. Benign solitary schwannomas: A review of 234 cases / D.M. Knight, R. Birch, J. Pringle // *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. – 2007. – Vol. 3 (89). – P. 382–387.

82. Kolberg, M. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1 / M. Kolberg, M. Høland, T. Agesen // *Neuro-Oncology*. – 2013. – Vol. 2 (15). – P. 135–147.

83. Kolberg, M. Protein expression of BIRC5, TK1, and TOP2A in malignant peripheral nerve sheath tumours - A prognostic test after surgical resection / M. Kolberg, M. Høland, G. Lind // *Molecular Oncology*. – 2015. – Vol. 6 (9). – P. 1129–1139.

84. Korfhage, J. Malignant peripheral nerve sheath tumors: From epigenome to bedside / J. Korfhage, D. Lombard // *Molecular Cancer Research*. – 2019. – Vol. 7 (17). – P. 1417–1428.

85. Kovaleva, O. V. Expression of Transcription Factor PU.1 in Stromal Cells as a Prognostic Marker in Non-Small Cell Lung Cancer / O. Kovaleva, M. Rashidova, D. Samoilova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 4 (170). – P. 489–492.

86. Kovaleva, O. V. Prognostic significance of sPD-1/sPD-L1 in renal cancer depending on the phenotype of tumor and stromal cells / O. Kovaleva, A. Gratchev, E. Makarova // *Onkourologiya*. – 2022. – Vol. 2 (18). – P. 17–28.

87. Kroep, J. R. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: An EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study / J. R. Kroep, M. Ouali, H. Gelderblom // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 1 (22). – P. 207–214.

88. Lafemina, J. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors / J. LaFemina, L. Qin, N. Moraco // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 1 (20). – P. 66–72.

89. Lai, C. S. Management of extremity neurilemmomas: Clinical series and literature review / C. S. Lai, I. C. Chen, H. C. Lan // *Annals of Plastic Surgery*. – 2013. – Vol. 1 (71). – P. 37–42.

90. Lasater, E. A. Genetic and cellular evidence of vascular inflammation in neurofibromin-deficient mice and humans / E. A. Lasater, F. Li, W. K. Bessler // *Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 3 (120). – P. 859–870.

91. Lee, C. H. Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas / C. H. Lee // *Clinical Cancer Research*. – 2008. – Vol. 5 (14). – P. 1423–1430.

92. Lee, W. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors / C. H. Lee, I. Espinosa, S. Vrijaldenhoven // *Nature Genetics*. – 2014. – Vol. 11 (46). – P. 1227–1232.

93. Legius, E. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation / E. Legius, L. Messiaen, P. Wolkenstein // *Genetics in Medicine*. – 2021. – Vol. 8 (23). – P. 1506–1513.

94. Levi, A. D. The surgical management of symptomatic peripheral nerve sheath tumors / A. Levi, A. Ross, E. Cuartas // *Neurosurgery*. – 2010. – Vol. 4 (66). – P. 833–840.
95. Li, H. Tumor microenvironment: The role of the tumor stroma in cancer / H. Li, X. Fan, J. Houghton // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2007. – Vol. 4 (101). – P. 805–815.
96. Lin, J. High expression of PU.1 is associated with her-2 and shorter survival in patients with breast cancer / J. Lin1, W. Liu, T. Luan // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 6 (14). – P. 8220–8226.
97. Longhi, A. High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: Outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature / A. Longhi, C. Errani, G. Magagnoli // *Journal of Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 6 (22). – P. 413–418.
98. Longhurst, W. An unknown mass: The differential diagnosis of digit tumors / W. Longhurst, A. Khachemoune // *International Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 11 (54). – P. 1214–1225.
99. Magallón-Lorenz, M. Chromosomal translocations inactivating CDKN2A support a single path for malignant peripheral nerve sheath tumor initiation / M. Magallón-Lorenz, J. Fernández-Rodríguez, E. Terribas // *Human Genetics*. – 2021. – Vol. 8 (140). – P. 1241–1252.
100. Mak, K. S. PU.1 and haematopoietic cell fate: Dosage matters / K.S. Mak, A. P. Funnell, C. M. Pearson // *International Journal of Cell Biology*. – 2011. – Vol. 2011.
101. Mantovani, A. The origin and function of tumor-associated macrophages / A. Mantovani, B. Bottazzi, F. Colotta // *Immunology Today*. – 1992. – Vol. 7 (13). – P. 265–270.
102. Mantovani, A. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani // *Trends in Immunology*. – 2004. – Vol. 12 (25). – P. 677–686.
103. Martin, E. Treatment and survival differences across tumor sites in malignant peripheral nerve sheath tumors: A SEER database analysis and review of the

literature / E. Martin, I. S. Muskens, J.H. Coert // *Neuro-Oncology Practice*. – 2019. – Vol. 2 (6). – P. 134–143.

104. Martinez, A. P. Update on Peripheral Nerve Sheath Tumors / A. P. Martinez, K. J. Fritchie // *Surgical Pathology Clinics*. – 2019. – Vol. 1 (12). – P. 1–19.

105. Martínez, F. Peripheral nerve tumours: retrospective study of 66 cases / F. Martínez, M. Domínguez-Páez, M. Cuadros-Romero // *Neurocirugía (English Edition)*. – 2020. – Vol. 3 (31). – P. 105–111.

106. Martínez, M. Gene signature associated with benign neurofibroma transformation to malignant peripheral nerve sheath tumors / M. Martinez, C. Sorzano, A. Pascual-Montano // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 5 (12). – P. 1–27.

107. Masgutov, R. F. Recovery of ulnar nerve defect by autoneurone grafting and autotransplantation of stromal vascular fraction of adipose tissue // *Genes & Cells*. – 2014. – Vol. 9 (3). – P. 307–311.

108. Matsubara, E. SPP1 Derived from Macrophages Is Associated with a Worse Clinical Course and Chemo-Resistance in Lung Adenocarcinoma / E. Matsubara, Y. Komohara, S. Esumi // *Cancers*. – 2022. – Vol. 18 (14). – P. 1–19.

109. Matsumoto, Y. Malignant peripheral nerve sheath tumors presenting as spinal dumbbell tumors: clinical outcomes and characteristic imaging features / Y. Matsumoto, M. Endo, K. Harimaya // *European Spine Journal*. – 2015. – Vol. 10 (24). – P. 2119–2125.

110. Mawrin, C. Critical role of PTEN for development and progression of nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 / C. Mawrin // *Future Oncology*. – 2010. – Vol. 4 (6). – P. 499–501.

111. Meyer, A. What's new in nerve sheath tumors / A. Meyer, S. Billings // *Virchows Archiv*. – 2020. – Vol. 1 (476). – P. 65–80.

112. Miettinen, M. Sox10 - A marker for not only schwannian and melanocytic neoplasms but also myoepithelial cell tumors of soft tissue: A systematic analysis of 5134 tumors // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2015. – Vol. 6 (39). – P. 826–835.

113. Miettinen, M. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous

tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1—a consensus overview / M. Miettinen, P. McCue, M. Sarlomo-Rikala // *Human Pathology*. – 2017. – Vol. 67. P. 1–10.

114. Miné, M. Rapid communication a large genomic deletion in the PDHX gene caused by the retrotranspositional insertion of a full-length line-1 element / M. Miné, J. Chen, I. Desguerre // *Hum Mutation*. – 2006. Vol. 2. – P. 1–6.

115. Hajiabadi, M. Interdisciplinary approach allows minimally invasive, nerve-sparing removal of retroperitoneal peripheral nerve sheath tumors / M. Hajiabadi, B. Campos, O. Sedlaczek // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2020. – Vol. 2 (405). – P. 199–205.

116. Monroe, C. L. Dissecting Clinical Heterogeneity in Neurofibromatosis Type 1 / C. L. Monroe, S. Dahiya, D. H. Gutmann // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2017. – Vol. 12. – P. 53–74.

117. Montano, N. Tumors of the peripheral nervous system: Analysis of prognostic factors in a series with long-term follow-up and review of the literature / N. Montano, Q. D'alessandris, M. D'ercole // *Journal of Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 2 (125). – P. 363–371.

118. Moses, Z. B. Benign Intradural and Paraspinal Nerve Sheath Tumors: Advanced Surgical Techniques / Z. B. Moses, O. Barzilai, J. E. O'Toole // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 2 (31). – P. 221–229.

119. Movva, S. Multi-platform profiling of over 2000 sarcomas: Identification of biomarkers and novel therapeutic targets / S. Movva, W. Wen, W. Chen // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 14 (6). – P. 12234–12247.

120. Mowery, A. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Analysis of the national cancer database / A. Mowery, D. Clayburgh // *Oral Oncology*. – 2019. – Vol. 98. – P. 13–19.

121. Mullikin, C. Low mutation burden and frequent loss of CDKN2A/B and SMARCA2, but not PRC2, define pre-malignant neurofibromatosis type 1-associated atypical neurofibromas / M. Mullikin, A. Pemov, N. Hansen // *Neuro Oncol*. – 2019. – Vol. 21 (8). – P. 981–992.

122. Nagabushan, S. Efficacy of MEK inhibition in a recurrent malignant peripheral nerve sheath tumor / S. Nagabushan, L. Lau, P. Barahona // *npj Precision Oncology*. – 2021. – Vol. 1 (5). – P. 1–6.

123. Nguyen, R. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 / R. Nguyen, K. Jett, G. Harris // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2014. – Vol. 2 (116). – P. 307–313.

124. Nguyen, T. D. Expression of CD163 (hemoglobin scavenger receptor) in normal tissues, lymphomas, carcinomas, and sarcomas is largely restricted to the monocyte/macrophage lineage / T.D. Nguyen, E. J. Schwartz, R. B. West // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2005. – Vol. 5 (29). – P. 617–624.

125. Novikov, S. N. Preoperative stereotactic ablative body radiotherapy with postoperative conventional irradiation of soft tissue sarcomas: Protocol overview with a preliminary safety report / S.N. Novikov, G.I. Gafton, M.A. Ebert // *Radiotherapy and Oncology*. – 2021. – Vol. (161). – P. 126–131.

126. Paolillo, M. Extracellular matrix alterations in metastatic processes / M. Paolillo, S. Schinelli // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 19 (20). – P. 1-18.

127. Parisian, A. SMARCB1 loss interacts with neuronal differentiation state to block maturation and impact cell stability / A. Parisian, T. Koga, S. Miki // *Genes and Development*. – 2020. – Vol. 19–20 (34). – P. 1316–1329.

128. Park, M. J. Neurological deficit after surgical enucleation of schwannomas of the upper limb / M. J. Park, K. N. Seo, H. J. Kang // *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. – 2009. – Vol. 11 (91). – P. 1482–1486.

129. Patil, S. Immunohistochemical analysis supports a role for INI1/SMARCB1 in hereditary forms of schwannomas, but not in solitary, sporadic schwannomas / S. Patil, A. Perry, M. MacCollin // *Brain Pathology*. – 2008. – Vol. 4 (18). – P. 517–519.

130. Payne, J. M. Cognition, ADHD symptoms, and functional impairment in children and adolescents with Neurofibromatosis type 1 / J. Payne, K. Haebich, R. MacKenzie // *Journal of Attention Disorders*. – 2021. – Vol. № (25). – P. 1177–1186.

131. Pekmezci, M. Morphologic and immunohistochemical features of malignant

peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas / M. Pekmezci, D. Reuss, A. Hirbe // *Modern Pathology*. – 2015. – Vol. 2 (28). – P. 187–200.

132. Perry, A. Differential NF1, p16, and EGFR patterns by interphase cytogenetics (FISH) in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and morphologically similar spindle cell neoplasms / A. Perry, S. Kunz, C. Fuller // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 2002. – Vol. 8 (61). – P. 702–709.

133. Pervaiz, N. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma / N. Pervaiz, N. Colterjohn, F. Farrokhyar // *Cancer*. – 2008. – Vol. 3 (113). – P. 573–581.

134. Pilavaki, M. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: Pictorial review / M. Pilavaki, D. Chourmouzi, A. Kiziridou // *European Journal of Radiology*. – 2004. – Vol. 3 (52). – P. 229–239.

135. Pižem, J. Melanocytic differentiation is present in a significant proportion of nonpigmented diffuse neurofibromas: A potential diagnostic pitfall / J. Pižem, K. Nicholson, J. Mraz // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2013. – Vol. 8 (37). – P. 1182–1191.

136. Prada, C. E. Neurofibroma-associated macrophages play roles in tumor growth and response to pharmacological inhibition / C. E. Prada, E. Jousma, T. A. Rizvi // *Acta Neuropathologica*. – 2013. – Vol. 1 (125). – P. 159–168.

137. Prieto-Granada, C. Loss of H3K27me3 expression is a highly sensitive marker for sporadic and radiation-induced MPNST / C. Prieto-Granada, T. Wiesner, J. Messina // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2016. – Vol. 4 (40). – P. 479–489.

138. Prieto, R. Low-grade malignant triton tumor in the lumbar spine: A rare variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation / R. Prieto, J. Pascual, M. García-Cabezas // *Neuropathology*. – 2012. – Vol. 2 (32). – P. 180–189.

139. Rajput, K. Painful neuromas / K. Rajput, S. Reddy, H. Shankar // *Clinical Journal of Pain*. – 2012. – Vol. 7 (28). – P. 639–645.

140. Rao, R. Epigenetic markers in basal cell carcinoma: universal themes in

oncogenesis and tumor stratification? - a short report / R. Rao, M. Chan, C. Andrews // *Cellular Oncology*. – 2018. – Vol. 6 (41). – P. 693–698.

141. Rodriguez, F. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: Diagnostic overview and update on selected diagnostic problems / F. Rodriguez, A. Folpe, C. Giannini // *Acta Neuropathologica*. – 2012. – Vol. 3 (123). – P. 295–319.

142. Röhrich, M. Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors / M. Röhrich, C. Koelsche, D. Schrimpf // *Acta Neuropathologica*. – 2016. – Vol. 6 (131). – P. 877–887.

143. Safae, M. M. Neurological outcomes and surgical complications in 221 spinal nerve sheath tumors / M. M. Safae, R. Lyon, N. M. Barbaro // *Journal of Neurosurgery: Spine*. – 2017. – Vol. 1 (26). – P. 103–111.

144. Salamon, J. Evaluation of intratumoural heterogeneity on 18F-FDG PET/CT for characterization of peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1 / J. Salamon, T. Derlin, P. Bannas // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2013. – Vol. 5 (40). – P. 685–692.

145. Salamon, J. Multimodal imaging in Neurofibromatosis type 1-associated nerve sheath tumors / J. Salamon, V. Mautner, G. Adam // *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*. – 2015. – Vol. 12 (187). – P. 1084–1092.

146. Sashida, G. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukaemic transformation / G. Sashida, H. Harada, H. Matsui // *Nature Communications*. – 2014. – Vol. 5. P. 1–14.

147. Schaefer, I. M. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics / I. M. Schaefer, C. D. Fletcher, J. L. Hornick // *Modern Pathology*. – 2016. – Vol. 1 (29). – P. 4–13.

148. Schulte, A. Combined targeting of AKT and mTOR inhibits proliferation of human NF1-Associated malignant peripheral nerve sheath tumour cells in vitro but not in a xenograft mouse model in vivo / A. Schulte, F. Ewald, M. Spyra // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 4 (21). – P. 1–13.

149. Schwartz, G. A non-comparative multi-center randomized phase II study of

nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcoma (Alliance A091401) / G. Schwartz, S. D'Angelo, M. Mahoney // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19 (3). – P. 416–426.

150. Shurell, E. Oncotarget 64300 www.impactjournals.com/oncotarget Characterizing the immune microenvironment of malignant peripheral nerve sheath tumor by PD-L1 expression and presence of CD8+ tumor infiltrating lymphocytes / E. Shurell, A. Singh, J. Crompton // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 39 (7). – P. 64300-64308.

151. Shurell, E. Gender dimorphism and age of onset in malignant peripheral nerve sheath tumor preclinical models and human patients / E. Shurell, L. Tran, J. Nakashima // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 1 (14). – P. 1–8.

152. Shurell, E. Characterizing the immune microenvironment of malignant peripheral nerve sheath tumor by PD-L1 expression and presence of CD8+ tumor infiltrating lymphocytes / E. Shurell, A. Singh, J. Crompton // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 39 (7). – P. 64300–64308.

153. Stone, J. J. Interfascicular Resection of Benign Peripheral Nerve Sheath Tumors / J. J. Stone, R. C. Puffer, R. J. Spinner // *JBJS Essential Surgical Techniques.* – 2019. – Vol. 2 (9). – P. 1–8.

154. Stone, J. J. Go for the gold: A “plane” and simple technique for resecting benign peripheral nerve sheath tumors / J. J. Stone, R. J. Spinner // *Operative Neurosurgery.* – 2020. – Vol. 1 (18). – P. 60–68.

155. Strike, S. A. Nerve Tumors of the Upper Extremity / S. A. Strike, M. E. Puhaindran // *Clinics in Plastic Surgery.* – 2019. – Vol. 3 (46). – P. 347–350.

156. Stucky, C. C. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST): The Mayo Clinic experience / C. C. Stucky, K. N. Johnson, R. J. Gray // *Annals of Surgical Oncology.* – 2012. – Vol. 3 (19). – P. 878–885.

157. Suzuki, K. An intraosseous malignant peripheral nerve sheath tumor of the lumbar spine without neurofibromatosis: Case report and review of the literature / K. Suzuki, T. Yasuda, T. Hori // *Oncology Letters.* – 2014. – Vol. 6 (7). – P. 1965–1969.

158. Torlakovic, E. E. Prognostic significance of PU.1 in follicular lymphoma / E. E. Torlakovic, N. Bilalovic, R. Golouh // *Journal of Pathology.* – 2006. – Vol. 3

(209). – P. 352–359.

159. Tsagozis, P. An immunosuppressive macrophage profile attenuates the prognostic impact of CD20-positive B cells in human soft tissue sarcoma / P. Tsagozis, M. Augsten, Y. Zhang // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2019. – Vol. 68 (6). – P. 927-936.

160. Inaguma, S. Comprehensive Immunohistochemical Study of PD-L1 / S. Inaguma, Z. Wang, J. Lasota // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2016. – Vol. 8 (40). – P. 1133–1142.

161. Uusitalo, E. Incidence and mortality of neurofibromatosis: A total population study in Finland / E. Uusitalo, J Leppävirta, A. Koffert // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2015. – Vol. 3 (135). – P. 904–906.

162. Uusitalo, E. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1 / E. Uusitalo, M. Rantanen, R. Kallionpaa // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 17 (34). – P. 1978–1986.

163. Valentin, T. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO) / T. Valentin A. Le Cesne, I. Ray-Coquard // *European Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 56. – P. 77–84.

164. Valeyrie-Allanore, L. Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: A retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1 / L. Valeyrie-Allanore, N. Ismaili, S. Bastuji-Garin // *British Journal of Dermatology*. – 2005. – Vol. 1 (153). – P. 79–82.

165. Vasconcelos, R. A. Prognostic significance of mast cell and microvascular densities in malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1 / R. A. Vasconcelos, P. G. Coscarelli, T. M. Vieira // *Cancer Medicine*. – 2019. – Vol. 3 (8). – P. 972–981.

166. Verbiest T. PU.1 downregulation in murine radiation-induced acute myeloid leukaemia (AML): From molecular mechanism to human AML // T. Verbiest, S. Bouffler, S. Nutt / *Carcinogenesis*. – 2014. – 4 (36). – P. 413–419.

167. Vitolo V. Carbon ion radiotherapy in the management of the tumors of the

peripheral nervous system / V. Vitolo, M. Fiore, A. Barcellini // *Anticancer Research*. – 2019. – Vol. 2 (39). – P. 909–913.

168. Wagner, V. Senescence as a therapeutically relevant response to CDK4/6 inhibitors / V. Wagner, J. Gil // *Oncogene*. – 2020. – Vol. 29 (39). – P. 5165–5176.

169. Wasa, J. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas / J. Wasa, Y. Nishida, S. Tsukushi // *American Journal of Roentgenology*. – 2010. – Vol. 6 (194). – P. 1568–1574.

170. Watson, K. L. Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis Type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors / K. L. Watson, G. Al Sanna, C. M. Kivlin // *Journal of Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 1 (126). – P. 319–329.

171. Webb, J. R. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer / J. Webb, K. Milne, D. Kroeger // *Gynecologic Oncology*. – 2016. – Vol. 2 (141). – P. 293–302.

172. Widemann, B. C. SARC006: Phase II trial of chemotherapy in sporadic and neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs). / C. S. Higham, S. M. Steinberg, E. Dombi // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 15 (31). – P. 10522–10522.

173. Wu, J. Identification of a novel germline SMARCB1 nonsense mutation in a family manifesting both schwannomatosis and unilateral vestibular schwannoma / J. Wu, M. Kong, Q. Bi // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2015. – Vol. 2 (125). – P. 439–441.

174. Wu, P. PD-L1 and survival in solid tumors: A meta-analysis / P. Wu, D. Wu, L. Li // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 6 (10). – P. 1–15.

175. Xu, Y. Transcription factor PU.1 is involved in the progression of glioma / Y. Xu, S. Gu, Y. Bi // *Oncology Letters*. – 2018. – Vol. 3 (15). – P. 3753–3759.

176. Xu, Y. Incidence and prognosis of distant metastasis in malignant peripheral nerve sheath tumors / Y. Xu, G. Xu, Z. Liu // *Acta Neurochirurgica*. – 2021. – Vol. 2 (163). – P. 521–529.

177. Yao, C. Treatments of traumatic neuropathic pain: A systematic review / C.

Yao, X. Zhou, B. Zhao // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 34 (8). – P. 57670–57679.

178. Zhang, P. EZH2-miR-30d-KPNB1 pathway regulates malignant peripheral nerve sheath tumour cell survival and tumourigenesis / P. Zhang, J. Garnett, C. J. Creighton // *Journal of Pathology*. – 2014. – Vol. 3 (232). – P. 308–318.

179. Zhang, P. Antitumor effects of pharmacological EZH2 inhibition on malignant peripheral nerve sheath tumor through the miR-30a and KPNB1 pathway / P. Zhang, X. Yang, X. Ma // *Molecular Cancer*. – 2015. – Vol. 1 (14). – P. 1–12.

180. Zhu, Y. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment // Y. Zhu, P. Ghosh, P. Charnay / *Science*. – 2002. – Vol. 5569 (296). – P. 920–922.

181. Zou, C. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome / C. Zou, K. Smith, J. Liu // *Annals of Surgery*. – 2009. – Vol. 6 (249). – P. 1014–1022.