

Результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

А.Т. Абдулжалиев^{✉1}, Е.А. Сушенцов¹, И.В. Булычева¹, А.И. Сендерович², М.П. Никулин¹, Д.И. Софронов¹, В.Е. Бугаев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) – это редкая и агрессивная группа сарком, которые могут возникать спорадически, после лучевой терапии либо на фоне нейрофиброматоза 1-го типа. Считается, что потеря функции генов *NF1*, *TP53* и *CDKN2A* не только способствует прогрессированию доброкачественной нейрофибромы до ЗООПН, но и является плохим прогностическим признаком. Вопрос оптимального ведения пациентов с данной патологией на текущий момент остается нерешенным, а также не установлены точные факторы прогноза.

Цель. Проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с ЗООПН, определить прогностические факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы. В ретроспективное и проспективное исследование включены взрослые пациенты с гистологически подтвержденными ЗООПН, проходившие лечение в период с 1998 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Оперативное вмешательство проведено 61 пациенту, из которых 38 (62%) женщин и 23 (38%) мужчины. Наиболее часто ЗООПН локализовались паравerteбрально – у 22 (36%) больных. Далее по частоте встречаемости следовали опухоли забрюшинной локализации – 14 (23%). На долю верхних и нижних конечностей пришлось 13 (21%) и 12 (20%) случаев соответственно.

Результаты. Для оперированных больных с ЗООПН медиана общей выживаемости (ОВ) составила 46 мес (95% доверительный интервал 26,1–65,9). Трехлетняя и пятилетняя ОВ составили 46 и 31% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 27 мес (8,7–45,3), трехлетняя и пятилетняя БРВ – 26 и 13% соответственно. Медиана ОВ при опухолях 1-й степени злокачественности не достигнута, 2 и 3-й степени злокачественности – 53 и 33 мес соответственно ($p=0,033$). Медиана БРВ при опухолях 1, 2 и 3-й степени злокачественности составила 119, 43, 15 мес соответственно ($p=0,078$). У пациентов, перенесших радикальную (R0) операцию, получены более высокие показатели БРВ ($p=0,006$) и ОВ ($p<0,0001$). После радикальной (R0) операции медиана ОВ не достигнута, после нерадикальной (R1/R2) медиана составила 34 мес. Медиана БРВ составила 124 мес после R0-резекции и 48 мес после R1/R2.

Заключение. Наиболее значимыми факторами прогноза у больных с ЗООПН являются радикальность выполненной операции и степень злокачественности. Размер опухоли и ее локализация в нашем исследовании не влияли на отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, нейрофиброматоз 1-го типа, хирургическое лечение

Для цитирования: Абдулжалиев А.Т., Сушенцов Е.А., Булычева И.В., Сендерович А.И., Никулин М.П., Софронов Д.И., Бугаев В.Е. Результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов. Современная Онкология. 2022;24(4):446–453. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201776

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Абдулжалиев Адиль Тахирович – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной онкологии) отд. общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: AdilNGY@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9156-9822

Сушенцов Евгений Александрович – канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения №14 (онкоортопедии) отд. общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3672-1742; SPIN-код: 9946-5494

Булычева Ирина Владиславовна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7592-4249

Сендерович Анастасия Ильинична – канд. мед. наук, врач – лабораторный генетик лаб. иммуноморфологии и молекулярной генетики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». ORCID: 0000-0003-2213-5785; SPIN-код: 4602-7378

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения №6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-9608-4696; SPIN-код: 9455-5566

Софронов Денис Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной онкологии) отд. общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-9557-3685; SPIN-код: 1159-3665

[✉]Adil T. Abdulzhaliyev – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: AdilNGY@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9156-9822

Evgeny A. Sushentsov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3672-1742; SPIN code: 9946-5494

Irena V. Boulytcheva – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7592-4249

Anastasia I. Senderovich – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital with Polyclinic. ORCID: 0000-0003-2213-5785; SPIN code: 4602-7378

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-9608-4696; SPIN code: 9455-5566

Denis I. Sofronov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9557-3685; SPIN code: 1159-3665

Results of surgical treatment of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors: a retrospective and prospective study

Adil T. Abdulzhaliev^{✉1}, Evgeny A. Sushentsov¹, Irena V. Boulytcheva¹, Anastasia I. Senderovich², Maxim P. Nikulin¹, Denis I. Sofronov¹, Vladislav E. Bugaev¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

Abstract

Background. Peripheral nerve sheath malignancies (PNSM) are a rare and aggressive group of sarcomas that can occur sporadically, after radiation therapy, or related to neurofibromatosis type 1. Loss of function of NF1, TP53, and CDKN2A genes is thought to contribute to the progression of benign neurofibroma to PNSM and is a poor prognostic sign. The optimal management of patients with this disease is currently unresolved, and specific prognostic factors have not been established.

Aim. To analyze the results of surgical treatment in patients with PNSM and establish prognostic factors of overall and recurrence-free survival rate.

Materials and methods. The retrospective and prospective studies enrolled adult patients with histologically confirmed PNSM treated between 1998 and 2021 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology. Surgical intervention was performed on 61 patients, 38 (62%) females and 23 (38%) males. The most common PNSM localization was paravertebral (22 [36%] patients), followed by retroperitoneal (14 [23%] patients), and upper and lower extremities (13 [21%] and 12 [20%] patients, respectively).

Results. For PNSM patients with a history of surgery, the median overall survival (OS) was 46 months (95% confidence interval 26.1–65.9). The 3-year and 5-year OS was 46% and 31%, respectively. The median recurrence-free survival (RFS) was 27 months (8.7–45.3), and 3-year and 5-year RFS was 26% and 13%, respectively. Median OS for grade 1 malignancies was not achieved, while grade 2 and grade 3 malignancy was 53 and 33 months, respectively ($p=0.033$). The median RFS for grade 1, 2, and 3 tumors was 119, 43, and 15 months, respectively ($p=0.078$). Patients who underwent radical (R0) surgery had higher RFS ($p=0.006$) and OS ($p<0.0001$). After radical (R0) surgery, the median OS was not achieved; after nonradical (R1/R2) surgery, the median was 34 months. The median RFS was 124 months after R0-resection and 48 months after R1/R2.

Conclusion. The most significant prognostic factors in PNSM patients are the radicality of the surgery performed and the malignancy grade. In our study, tumor size and localization did not affect the long-term treatment results.

Keywords: malignant peripheral nerve sheath tumors, neurofibromatosis type 1, surgical treatment

For citation: Abdulzhaliev AT, Sushentsov EA, Boulytcheva IV, Senderovich AI, Nikulin MP, Sofronov DI, Bugaev VE. Results of surgical treatment of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors: a retrospective and prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4): 446–453. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201776

Введение

Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) – вариант мягкотканых сарком, происходящих из нейроэктодермальных клеток черепных или периферических нервов. Эти опухоли составляют 5–10% всех сарком мягких тканей, однако в общей популяции они встречаются редко, ежегодная заболеваемость составляет примерно 1:100 тыс. человек в год [1]. Как правило, они возникают спорадически (примерно в 50% случаев), на фоне нейрофиброматоза 1-го типа – НФ-1 (20–50%) либо после проведенной лучевой терапии – ЛТ (10%) [2]. На текущий момент не существует единых стандартов лечения ЗООПН. Согласно рекомендациям Европейского онкологического общества и Национальной комплексной онкологической сети радикальное хирургическое удаление опухоли остается «золотым стандартом» в ведении данной категории больных [3, 4]. Среди мягкотканых сарком ЗООПН имеют один из самых высоких показателей местного рецидива (40–80%), а отдаленные метастазы наблюдаются в 30–60% случаев, при этом самой частой локализацией метастазирования являются легкие [5]. Роль периоперационного системного лечения и ЛТ все еще дискуссионна. По данным некоторых авторов, ЗООПН, ассоциированные с НФ-1, связаны с худшей выживаемостью в сравнении со спорадическими [6], в то время как другие исследования не доказали эту связь [2]. Расхождения также наблюдаются в отношении других прогностических факторов,

которые включают, среди прочего, локализацию опухоли, размер, степень злокачественности, а также митотический индекс [7]. Хотя в многочисленных исследованиях сообщают о том, что прогноз у больных с ЗООПН различен, выживаемость больных в целом остается низкой.

Материалы и методы

Всего в исследование включен 61 пациент с гистологически подтвержденным диагнозом злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов, которому проведено хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» за период с июня 1998 по август 2021 г. Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения, изучены и проанализированы демографические и клинические показатели, непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. Проанализированы данные больных: пол, возраст на момент постановки диагноза и статус НФ-1; первичной опухоли: размер, степень злокачественности, локализация; локализация метастазов (если имеются), а также характер лечения до обращения в наш центр. Более того, мы получили данные о типе и онкологическом радикализме хирургических вмешательств, периоперационных химиотерапевтических режимах, проведенных больным с локализованным процессом, а также режимах полихимиотерапии (ПХТ), проведенных в паллиативных целях. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась от даты хирургического

Информация об авторах / Information about the authors

Бугаев Владислав Евгеньевич – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения №11 (торакальной онкологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-2410-7801; SPIN-код: 7913-4919

Vladislav E. Bugaev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2410-7801; SPIN code: 7913-4919

лечения до последнего наблюдения (цензурированные данные) либо смерти больного по любой причине. Безрецидивная выживаемость (БРВ) рассчитывалась от даты операции до даты развития местного рецидива, последнего наблюдения больного (цензурированные данные) либо смерти пациента.

Все статистические анализы проведены с помощью статистической программы IBM SPSS Statistic 26. 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. Для построения и оценки различий выживаемости использовались кривые Каплана–Мейера, тест log-rank. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. 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 Коксу использован метод пошагового исключения факторов по Вальду, имевших недостоверное влияние на ОВ по данным однофакторного анализа.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование включен 61 пациент: 38 (62%) женщин и 23 (38%) мужчины. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 51 год, медиана – 47 лет, минимум 17 лет, максимум 84 года. У 11 (18%) больных развились НФ-1-ассоциированные ЗООПН, у 2 (3%) – радиоиндуцированные опухоли, в остальных 48 (79%) случаях встречались спорадические формы.

Опухоли располагались паравerteбрально в 22 (36%) случаях (шейный, грудной и пояснично-крестцовый отделы составили 1, 6, 15 случаев соответственно), забрюшинно – в 14 (23%), в нижних конечностях – в 12 (20%), в верхних конечностях – в 13 (21%). Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли отображено на рис. 1. 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 остальных случаях – 109 мм.

Большинство опухолей – 3-й степени злокачественности, 26 (44%), G2 диагностированы у 21 (34%) и G1 – у 13 (22%) пациентов. Злокачественная тритон-опухоль с рабдомиосаркоматической дифференцировкой обнаружена у 2 (3%) больных, эпителиоидный подтип опухоли – у 1 пациента, в остальных случаях гистологический подтип не указан. Обращает на себя тот факт, что в 8 (13%) случаях изначальный диагноз, установленный по результатам сог-биопсии, после проведения пересмотра гистологических препаратов в ФГБУ «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 – 2%, максимум – 90%). По стадиям 61 пациент с ЗООПН распределен следующим образом: IA стадия – 4 (7%), IB – 7 (12%), II – 4 (7%), IIIA – 20 (33%), IIIB – 21 (35%), IV – 4 (7%). Краткая характеристика больных с ЗООПН представлена в табл. 1.

Диагноз выставлялся посредством проведения сог-биопсии у 24 (39%) больных, в большинстве случаев под ультразвуковой навигацией, у 4 (7%) проведена открытая биопсия опухоли. Оперативное вмешательство у 57 пациентов проведено открытым способом, в 2 случаях лапароскопическим и в 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 2 (3%) случаях – односторонняя резекция обоих внутренних подвздошных сосудов, в 1 случае – резекция внутренней подвздошной вены, в 1 случае – резекция нижней брыжеечной артерии,

Рис. 1. Локализация первичной опухоли (%); n.
Fig. 1. Localization of the primary tumor (%); n.



Рис. 2. Клинические проявления (%).
Fig. 2. Clinical manifestations (%).

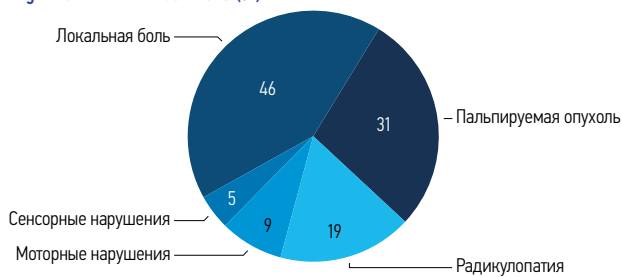
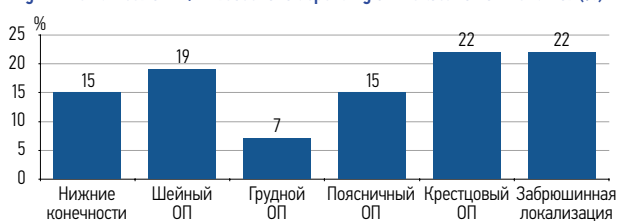


Рис. 3. Тип прогрессирования заболевания (n).
Fig. 3. Type of disease progression (n).



Рис. 4. Количество R1/R2 операций в зависимости от локализации опухоли (%).
Fig. 4. The number of R1/R2 resections depending on the location of the tumor (%).



в 1 случае – резекция правой яичковой вены, в 1 случае – ятрогенное повреждение бедренной артерии с ее пластикой.

Заболевание протекало бессимптомно у 4 (7%) больных и обнаружено в виде случайной находки (рис. 2). Чаще всего больные обращались в лечебное учреждение по поводу местной боли ($n=46$; 75%), пальпируемой опухоли ($n=31$; 51%) и радикулопатии ($n=19$, 31%). Также наблюдались сенсорные ($n=5$; 8%) и моторные (15%) нарушения, у 1 больного определялись тазовые расстройства. Интересно, что 2 и более симптомов наблюдалось у 32 (53%) пациентов. Частота проявления симптомов ЗООПН представлена на рис. 3. После оперативного вмешательства радикулопатия наблюдалась у 5 (8%), у 2 (3%) – чувствительные нарушения, у 1 больной сохранилось снижение двигательной активности в правой руке, наблюдавшееся и до операции в том же объеме.

Большинство пациентов – 59 (97%) 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). Всего рецидив развился у 26 (43%) больных, при этом наиболее часто наблюдался местный рецидив ($n=10$; 16%), 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. Тип прогрессирования представлен на рис. 3.

Таблица 1. Общая характеристика изучаемой группы пациентов (n=61) Table 1. General characteristics of the studied group of patients (n=61)	
Возраст больных, лет	
≤47, абс. (%)	25 (41)
>47, абс. (%)	36 (59)
Пол, абс. (%)	
Мужской	38 (62)
Женский	23 (38)
Локализация первичной опухоли, абс. (%)	
Верхние конечности	13 (21)
Нижние конечности	12 (20)
Паравerteбрально	22 (36)
Забрюшинная локализация	14 (23)
Размер опухоли, абс. (%)	
>8 см	24 (39)
≤8 см	37 (61)
Степень дифференцировки, абс. (%)	
Grade 1	13 (22)
Grade 2	21 (34)
Grade 3	26 (44)
Подтип, абс. (%)	
Спорадические	48 (79)
НФ-1-ассоциированные	11 (18)
Радиоиндуцированные	2 (3)

Первичное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» проводилось у 33 (54%) больных, при этом радикальную (R0) резекцию удалось выполнить в 26 (79%) случаях, местный рецидив развился у 6 (18%). Все 6 больных в дальнейшем повторно прооперированы в нашем центре, при этом в 5 случаях удалось выполнить радикальную (R0) резекцию; 28 (46%) пациентам проведено первичное хирургическое лечение до обращения в ФГБУ «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 паравerteбрально в поясничном (15%) и крестцовом отделах позвоночника – ОП (22%), а также забрюшинно (22%). Реже – в шейном (19%) и грудном (7%) ОП и нижних конечностях (15%). Нерадикально проведенных операций на верхних конечностях в нашем исследовании не отмечено. Количество нерадикальных операций в зависимости от локализации первичной опухоли представлено на рис. 4.

Периоперационная лучевая/химиотерапия применялась у 33 (54%) больных. Периоперационная ЛТ проводилась у 19 (31%), неoadъювантная ЛТ – у 6 (10%), послеоперационная ЛТ – у 13 (21%). Средняя суммарная очаговая доза для периоперационной ЛТ составила 48 Гр (минимум – 22, максимум – 60), для неoadъювантной и адъювантной ЛТ суммарная очаговая доза составила 41 и 51 Гр соответственно. Всего у 14 (23%) лиц проводилась неoadъювантная ПХТ (НАХТ). Режимы, использовавшиеся при НАХТ: доксорубин по 75 мг/м² в виде внутривенной 72-часовой инфузии/ифосфамид по 2500 мг/м² в сутки внутривенно в 1–4-й дни (AI) – 9 (15%), гемцитабин/доцетаксел (Gem-Tax) – 1 (2%). Ниже мы представили применявшиеся схемы, в настоящий момент не использующиеся при НАХТ: циклофосфамид по 300 мг/м² внутривенно в 1–7-й дни каждые 6 нед/дактиномицин по 0,5 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни/винкристин по 2 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни (VAC) – 1 (2%) паци-

Таблица 2. Классификация послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo Table 2. Classification of postoperative complications according to Clavien–Dindo		
Степень осложнений	Послеоперационное осложнение	Количество наблюдений, абс. (%)
I	Поверхностная раневая инфекция	6 (26)
I	Невропатия бедренного нерва	2 (9)
I	Вторичный верхнеплечевой плексит справа	1 (4)
I	Радиклопатия SI нервных корешков	1 (4)
I	Лимфорея после подмышечной лимфодиссекции	1 (4)
II	Гемотранфузионная терапия (переливание эритроцитарной массы)	2 (9)
II	Частичная тонкокишечная непроходимость	2 (9)
II	Тромбоз глубоких вен голени	2 (9)
IIIa	Ликворея и сопутствующие осложнения	1 (4)
IIIa	Мочевая инфекция	1 (4)
IIIb	Инфицирование эндопротеза поясничного ОП	1 (4)
IIIb	Абсцедирование мягких тканей правого бедра	1 (4)
IIIb	Формирование мочевого свища, пролежень в области крестца, частичная тонкокишечная механическая непроходимость	1 (4)
IV степень	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившийся на фоне массивной кровопотери	1 (4)

енту, дакарбазин по 900 мг/м²/доксорубин по 60 мг/м² в виде внутривенной 72-часовой инфузии/ифосфамид по 6000 мг/м² в виде внутривенной 72-часовой инфузии/месна по 100–120% дозы ифосфамида (MAID) – 1 (2%). Послеоперационная ПХТ проведена у 8 (13%) больных, чаще всего использовались схемы AI и Gem-Tax. Госпитальная, а также послеоперационная летальность в нашей работе составили 0%. Послеоперационные осложнения встречались в 38% (n=23) случаев. Все хирургические осложнения 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 1 случае произошло инфицирование металлоконструкции (поясничный ОП), которая в дальнейшем удалена. В 5 (22%) случаях наблюдалось развитие или прогрессирование неврологического дефицита (ухудшение показателя по шкале Френкеля после операции). Также стоит отметить развитие фантомных болей у 4/6 пациентов, перенесших калечащие операции (4 межлопаточно-грудных ампутации, 1 межподвздошно-брюшное вычленение, 1 ампутация нижней конечности). Структура послеоперационных осложнений представлена в табл. 2. Интраоперационно у 1 пациентки с ЗООПН LV корешка при мобилизации опухоли развился дефект твердой мозговой оболочки спинного мозга, который ушит, профилактически установлена система наружного дренирования ликвора с люмбальным катетером.

Общая и безрецидивная выживаемость

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

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

дикальной 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 рис. 5. В зависимости от расположения первичной опухоли не отмечено полученных статистически достоверных различий в результатах ОВ ($p=0,123$) и БРВ ($p=0,566$); рис. 6.

Степень злокачественности

При анализе зависимости степени злокачественности (Grade) опухоли на ОВ и БРВ получены следующие результаты: медиана ОВ при опухолях 1-й степени злокачественности не достигнута, при 2 и 3-й степени злокачественности составила 53 и 33 мес соответственно ($p=0,033$). Медиана БРВ при опухолях 1, 2 и 3-й степени злокачественности составила 119, 43, 15 мес соответственно ($p=0,078$). Влияние степени дифференцировки опухоли на ОВ и БРВ отражено на рис. 7. При сравнении ОВ ($p=0,244$) и БРВ ($p=0,512$) у больных с ЗООПН в зависимости от статуса НФ-1 также не обнаружено статистически значимых различий (рис. 8). Далее проведено сравнение результатов лечения у пациентов, перенесших первичное хирургическое лечение в референсном центре (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»), и больных, которым ранее уже 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 мес и 42 мес – в группе рецидивных. При анализе ОВ при первичном и рецидивном характере опухолевого процесса медиана составила 43 и 11 мес соответственно.

Также 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 ($p=0,272$) не достигнуто. Медиана ОВ при размерах опухоли 8 см и меньше составила 73 мес и 43 мес – при размере более 8 см. При оценке БРВ медиана составила 46 и 17 мес соответственно (рис. 9).

Согласно результатам проведенного анализа локализация ЗООПН не является прогностически значимым фактором, влияющим на БРВ ($p=0,841$) и ОВ ($p=0,151$). Медиана ОВ и БРВ представлена в табл. 3.

Аналогично при анализе влияния адъювантной терапии (ПХТ, ЛТ) на ОВ

Рис. 5. ОВ и БРВ в зависимости от радикальности хирургического лечения.
Fig. 5. OS and DFS depending on the radicality of surgical treatment.

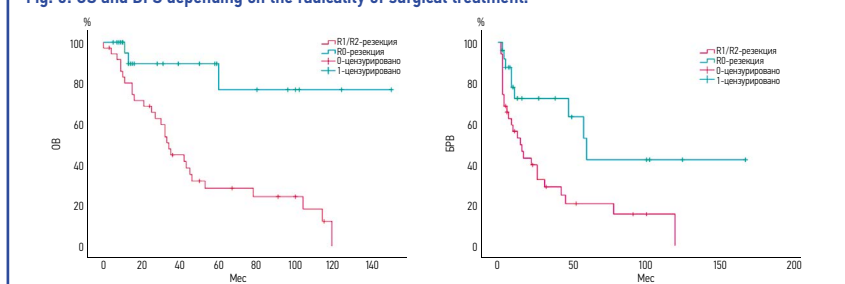


Рис. 6. ОВ и БРВ в зависимости от расположения первичной ЗООПН.
Fig. 6. OS and DFS depending on the location of the primary MPNST.

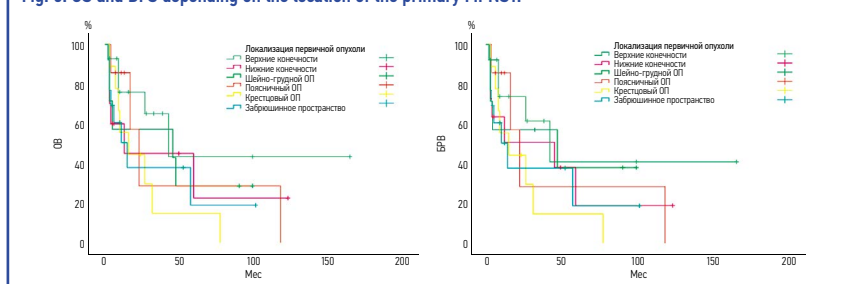
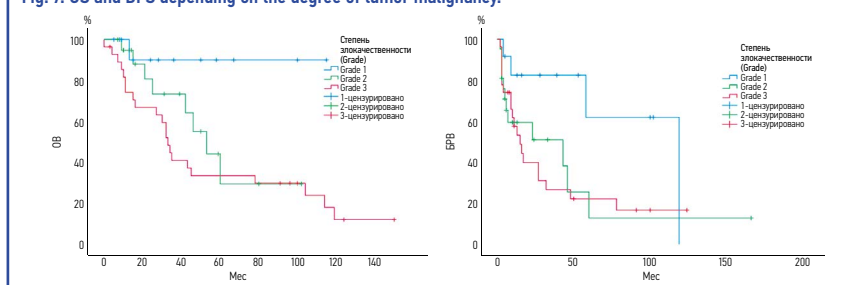


Рис. 7. ОВ и БРВ в зависимости от степени злокачественности опухоли.
Fig. 7. OS and DFS depending on the degree of tumor malignancy.



($p=0,124$) и БРВ ($p=0,477$) не получено статистически достоверных различий (рис. 10). Так, 5-летняя медиана после проведения адъювантной ЛТ составила 42 мес против 53 мес в группе динамического наблюдения. Медиана БРВ после проведения ПХТ составила 17 мес, 23 – после ЛТ и 32 мес в группе динамического наблюдения.

Для определения возможных прогностических факторов ОВ при помощи регрессионного анализа по Коксу методом обратного пошагового исключения по Вальду проведен однофакторный анализ. Оценивалось влияние таких показателей, как пол, возраст, локализация и размер опухоли, степень злокачественности, край резекции, характер опухолевого процесса (первичная или рецидивная опухоль), статус НФ-1, проведение НАХТ и адъювантной ЛТ (табл. 4).

В первую очередь проведен однофакторный анализ с пошаговым исключением незначимых факторов. В соответствии с полученными результатами радикально проведенное хирургическое вмешательство ($p=0,022$, ДИ 95% 0,072–0,811), а также степень злокачественности опухоли ($p=0,01$, ДИ 95% 2,050–17,452) являлись факто-

рами, статистически значимо влияющими на ОВ. Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 4. Далее для подтверждения значимости прогностических факторов проведен многофакторный анализ, при котором подтверждено влияние краев резекции ($p=0,023$) и степени злокачественности опухоли на ОВ ($p=0,006$); табл. 5.

Обсуждение

В работе представлены результаты хирургического лечения самой большой когорты пациентов с ЗООПН в нашей стране. Несмотря на ретроспективный характер исследования, проведенного в условиях одного центра, оно может помочь расширить знания о лечении и прогнозе данной категории больных. Так же, как и во многих проведенных исследованиях, посвященных данной теме, результаты лечения и выживаемость пациентов с ЗООПН остаются неудовлетворительными.

ЗООПН – агрессивная группа мягкотканых сарком, на долю которых приходится от 5 до 10% от их общего числа [8]. Заболеваемость составляет 0,1–0,5:100 тыс. человек в год [9]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ЗООПН – 32 мес [10]. Медиана

Рис. 8. ОБ и БРВ в зависимости от статус НФ-1.
Fig. 8. OS and DFS depending on the status of NF-1.

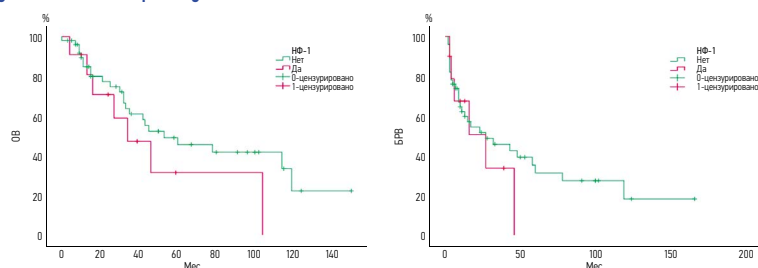


Рис. 9. ОБ и БРВ в зависимости от размера опухоли.
Fig. 9. OS and DFS depending on the size of the tumor.

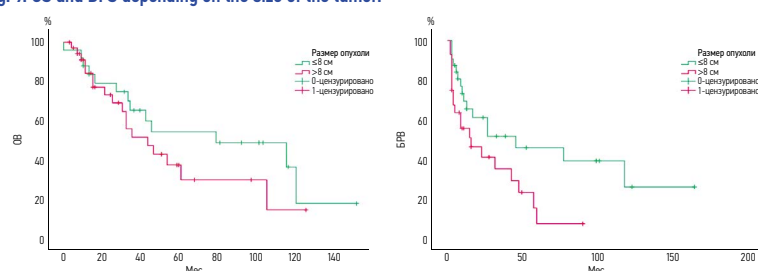
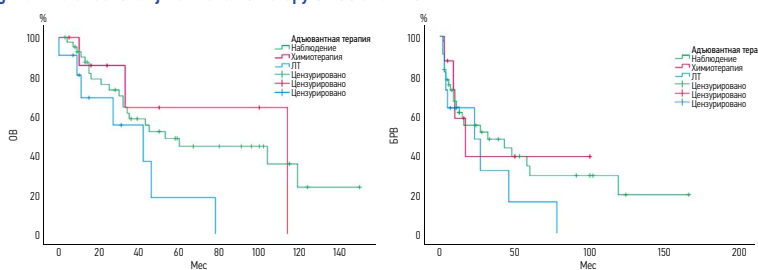


Рис. 10. Влияние адъювантной терапии на ОБ и БРВ.
Fig. 10. The effect of adjuvant chemotherapy on OS and DFS.



на выживаемости с момента установки диагноза, по данным ряда авторов, составляет 9 мес [11]. Причинами смерти пациентов являются, как правило, метастазы в легкие и печень [12].

Несмотря на имеющиеся современные онкологические стандарты, лечение ЗООПН является сложной и нерешенной задачей. 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. В нашей работе ОБ (5-летняя, 31%) сопоставима с результатами предыдущих исследований, в которых 5-летняя ОБ при проводимом лечении варьирует в пределах 30–60% [12, 13]. Следует учесть большее число пациентов с опухолями высокой степени злокачественности – G3 (n=24; 44%), чем G2 и G1, что, возможно, имеет связь с более низкой выживаемостью исследуемых больных.

Нерешенным по сей день остается вопрос лечения больных с НФ-1. У данной категории больных, как правило, развиваются многочисленные доброкаче-

ственные опухоли, включая уже существующие нейрофибромы, поэтому в клинической практике зачастую сложно дифференцировать вновь развившиеся злокачественные опухоли от лежащих в их основе доброкачественных образований, связанных с НФ-1 [2, 14]. Доля пациентов с НФ-1 в нашем анализе составила 18%, что ниже в сравнении с результатами предыдущих исследований, при которых она наблюдалась в 22–42% случаев [15, 16]. Данное число может быть уменьшено ввиду ретроспективности нашего исследования и неадекватного отражения симптомов болезни Реклингхаузена в медицинских картах. Имеются данные о том, что у больных с НФ-1 чаще возникают опухоли большего размера [17]. Нет единого мнения о прогнозе заболевания, связанного с НФ-1, в одних трудах [18] сообщается о худших результатах, чем при спорадическом типе, в то время как в нашей работе, как и в других [19], не обнаружено существенных различий.

Вопреки имеющимся сообщениям, свидетельствующим о разном прогнозе при опухолях гетерогенной локализации, а также более благоприятном прогнозе у пациентов с поражением ко-

нечностей, чем у больных с опухолями, расположенными в туловище [16, 17, 20], мы не обнаружили какой-либо значимой разницы. Следует отметить, что в нашем исследовании отсутствовали опухоли головы и шеи. Суммарно расположение опухоли в конечностях оказалось наиболее распространенным среди наших пациентов (n=25; 41%), что коррелирует с данными других исследований [6, 7, 15], в которых поражение конечностей варьировало в пределах 40–50%.

До сих пор проводятся дискуссии относительно периперационного химиолучевого лечения ЗООПН, причем некоторые работы предполагают ее положительную роль, в то время как другие этого не подтверждают. Мы не обнаружили, что использование НАХТ и адъювантной ЛТ или ПХТ имеет статистически достоверное влияние на отдаленные результаты лечения. Однако такие данные могут быть искажены использованием периперационного лечения при опухолях высокой степени злокачественности, число которых превалировало в нашем исследовании, а также в условиях, когда достижение радикальных хирургических границ резекции затруднено или невыполнимо. Большинство имеющихся литературных данных также не смогло показать эффективность ЛТ в выживаемости больных с ЗООПН [21, 22]. Единичные сообщения [15] демонстрируют снижение местного рецидивирования при добавлении к операции ЛТ, однако влияния на ОБ при этом не отмечено. В то же время итальянская группа продемонстрировала связь ЛТ и более высокой смертности без влияния на местный рецидив и отдаленные метастазы [17]. В нашем исследовании радиотерапия ассоциировалась с худшей ОБ и БРВ, как мы считаем, в основном из-за использования этого метода при более крупных и агрессивных опухолях.

Наши выводы относительно более короткой выживаемости у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности согласуются с другими публикациями [20, 23]. Вероятность развития рецидива при опухолях G2/3 в сравнении с G1 увеличена более чем в 5 раз, а ОБ хуже в 3 раза. Несмотря на это, прямой зависимости от развития отдаленных метастазов и степени злокачественности опухоли в нашей работе не выявлено. Интересно, что в большинстве исследований также не сообщалось о связи между развитием локального рецидива и отдаленных метастазов в зависимости от уровня дифференцировки, за исключением работы M. Anghileri и соавт., [17] где пациенты с опухолями 3-й степени имеют в 2 раза выше риск развития отдаленных метастазов, что, по-видимому, может повлиять на отдаленные результаты лечения. При этом важно использовать единую систему классификации (FNCLCC или NCI) для предупреждения затруднений при сравнении исследований.

Таблица 3. Результаты ОВ и БРВ после хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли
Table 3. Results of OS and DFS after surgical treatment, depending on the localization of the primary tumor

P (log-rank)	Локализация	Число больных, n	Медиана, мес
ОВ (p=0,151)	Верхние конечности	13	114
	Нижние конечности	12	60
	Шейно-грудной ОП	7	104
	Поясничный ОП	7	38
	Крестцовый ОП	9	29
	Забрюшинная локализация	14	32
БРВ (p=0,841)	Верхние конечности	13	43
	Нижние конечности	12	48
	Шейно-грудной ОП	7	41
	Поясничный ОП	7	21
	Крестцовый ОП	9	26
	Забрюшинная локализация	14	15

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 [24, 25]. Основываясь на нашем анализе, хирургические края резекции являются одним из наиболее важных факторов, влияющих на результаты лечения и выживаемость пациентов с ЗООПН, что подтверждают результаты большинства зарубежных авторов [26–28]. В литературе отмечен высокий процент послеоперационной инвалидизации, высокое число послеоперационных осложнений и рецидивов, проявляющихся грубыми неврологическими расстройствами, зачастую имеющими необратимый характер [29]. Выполнение радикального хирургического лечения ЗООПН в едином блоке также затрудняют такие факторы, как распространенность и множественность опухолевых узлов, частое вовлечение в неопластический процесс внутренних органов и сосудов [30].

Подводя итог, можно сказать, что ЗООПН является сложной и нерешенной задачей, что связано с агрессивным поведением и плохо изученной биологией опухоли. Основной целью лечения является проведение радикальной хирургической резекции. Отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и степень дифференцировки являются наиболее важными прогностическими факторами. Роль периоперационной радио- или химиотерапии остается не до конца понятной и должна быть подтверждена в дальнейших исследованиях, которые также могут способствовать разработке новых вариантов лечения и улучшению выживаемости пациентов.

Заключение

Самыми значимыми факторами прогноза в нашем исследовании у больных со ЗООПН выступили радикально выполненная операция и степень злокачественности опухоли. Локализация первичной опухоли, размер опухоли и наличие НФ-1 не влияли на отдаленные результаты лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Таблица 4. Однофакторный анализ ОВ пациентов со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов
Table 4. Univariate analysis of the OS of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors

	Значимость (p-value)	Отношение рисков (hazard ratio)	ДИ 95,0%	
			нижняя граница	верхняя граница
Пол (мужской/женский)	0,909	1,050	0,456	2,417
Возраст	0,876	1,002	0,974	1,031
Степень злокачественности				
Grade 1/2–Grade 3	0,001	5,981	2,050	17,452
НФ-1-ассоциированные/спорадические	0,601	1,303	0,483	3,511
Локализация				
Конечности/другое	0,519	1,315	0,572	3,021
R0-резекция	0,022	0,241	0,072	0,811
Размеры опухоли больше 8 см	0,907	1,055	0,428	2,603
НАХТ	0,377	1,484	0,618	3,566
Адьювантная ЛТ	0,555	0,734	0,263	2,050
Первичные/рецидивные опухоли	0,154	0,662	0,817	1,079

Таблица 5. Многофакторный анализ ОВ пациентов со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов
Table 5. Multivariate analysis of the OS of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors

	Значимость (p-value)	Отношение рисков	ДИ 95,0%	
			нижняя граница	верхняя граница
Степень злокачественности				
Grade 1/Grade 2, 3	0,006	5,661	2,131	16,838
R0-резекция	0,023	0,336	2,835	23,414

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the all patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования было одобрено на заседании ученого совета НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 12.04.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved at a meeting of the Academic Council of Blokhin National Medical Research Center of Oncology on 12.04.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hwang IK, Hahn SM, Kim HS, et al. Outcomes of treatment for malignant peripheral nerve sheath tumors: Different clinical features associated with neurofibromatosis type 1. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):717–26.
- Kolberg M, Høland M, Agesen TH, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol*. 2013;15(2):135–47.
- Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv51–67.
- von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(5):536–63.
- Khu KJ, Midha R. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *World Neurosurg*. 2016;94:566–7.
- Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF–GETO). *Eur J Cancer*. 2016;56:77–84.
- LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):66–72.
- Cai Z, Tang X, Liang H, et al. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):1–12.
- James AW, Shurell E, Singh A, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(4):789–802.
- Goertz O, Langer S, Uthoff D, et al. Diagnosis, treatment and survival of 65 patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. *Anticancer Res*. 2014;34(2):777–84.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113(3):573–81.
- Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg*. 2009;249(6):1014–22.
- Mowery A, Clayburgh D. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Analysis of the national cancer database. *Oral Oncol*. 2019;98:13–9.
- Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834–43.
- Miao R, Wang H, Jacobson A, et al. Radiation-induced and neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) have worse outcomes than sporadic MPNST. *Radiother Oncol*. 2019;137:61–70.
- Stucky CCH, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST): The Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):878–85.
- Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006;107(5):1065–74.
- Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumours: A comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumours. *Sarcoma*. 2009;2009:756395. DOI:10.1155/2009/756395
- Cashen DV, Parisien RC, Raskin K, et al. Survival data for patients with malignant schwannoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;426(426):69–73.
- Martin E, Muskens IS, Coert JH, et al. Treatment and survival differences across tumor sites in malignant peripheral nerve sheath tumors: A SEER database analysis and review of the literature. *Neuro-Oncology Pract*. 2019;6(2):134–43.
- Yuan ZN, Xu LB, Zhao ZG, et al. Clinicopathological features and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor: a retrospective study of 140 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2017;39(6):439–44.
- Kim AR, Stewart DR, Reilly KM, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors State of the Science: Leveraging Clinical and Biological Insights into Effective Therapies. *Sarcoma*. 2017;2017:7429697. DOI:10.1155/2017/7429697
- Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, et al. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Front Oncol*. 2014;4:324.
- Desai KI. The surgical management of symptomatic benign peripheral nerve sheath tumors of the neck and extremities: An experience of 442 cases. *Clin Neurosurg*. 2017;81(4):568–80.
- Kim SM, Seo SW, Lee JY, Sung KS. Surgical outcome of Schwannomas arising from major peripheral nerves in the lower limb. *Int Orthop*. 2012;36(8):1721–5.
- Hajjabadi MM, Campos B, Sedlaczek O, et al. Interdisciplinary approach allows minimally invasive, nerve-sparing removal of retroperitoneal peripheral nerve sheath tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2020;405(2):199–205.
- Safae MM, Lyon R, Barbaro NM, et al. Neurological outcomes and surgical complications in 221 spinal nerve sheath tumors. *J Neurosurg Spine*. 2017;26(1):103–11.
- Montano N, D'Alessandris QG, D'Ercole M, et al. Tumors of the peripheral nervous system: Analysis of prognostic factors in a series with long-term follow-up and review of the literature. *J Neurosurg*. 2016;125(2):363–71.
- Chen J, Zheng YF, Tang SC, et al. Long-term outcomes of surgical resection with or without adjuvant therapy for treatment of primary spinal peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:25–33.
- Longhi A, Errani C, Magagnoli G, et al. High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: Outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. *J Chemother*. 2010;22(6):413–8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022