

Саркомы мягких тканей, ассоциированные с нейрофиброматозом: опыт лечения

А.Л. Зубарев¹, А.А. Курильчик¹, В.Е. Иванов¹, А.Л. Стародубцев¹, М.К. Ханина²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039 Обнинск, тер. Студгородок, 1

Контакты: Алексей Леонидович Зубарев dr-alzubarev@yandex.ru

Саркомы мягких тканей — редко встречающаяся гетерогенная группа солидных опухолей, происходящих из мезенхимы и составляющих лишь 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых. Согласно современной клинико-морфологической классификации сарком мягких тканей Всемирной организации здравоохранения насчитывается более 100 форм этих новообразований. Нейрофиброматоз — группа наследственных аутосомно-доминантных заболеваний, характеризующихся развитием множественных опухолевых образований, чаще доброкачественных. В настоящее время различают 3 типа нейрофиброматоза: нейрофиброматоз 1-го, 2-го типов и шванноматоз. Предполагаемый риск развития саркомы у пациентов 30 лет с нейрофиброматозом 1-го типа составляет 25,1 %, к 50 годам он возрастает до 38,8 %. Лечение сарком мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом, осуществляется по рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США, Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии — за последние 15 лет получили лечение более 190 пациентов с местно-распространенными, высокозлокачественными саркомами мягких тканей, у 5 из которых были саркомы, ассоциированные с нейрофиброматозом. В статье представлены клинические случаи лечения сарком мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом.

Ключевые слова: саркома, ассоциированная с нейрофиброматозом, саркома мягких тканей, нейрофиброматоз, хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Иванов В.Е. и др. Саркомы мягких тканей, ассоциированные с нейрофиброматозом: опыт лечения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):44–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-44-54>

SOFT TISSUE SARCOMAS ASSOCIATED WITH NEUROFIBROMATOSIS: TREATMENT EXPERIENCE

A.L. Zubarev¹, A.A. Kurilchik¹, V.E. Ivanov¹, A.L. Starodubtsev¹, M.K. Khanina²

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — branch of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 1 ter. Studgorodok, Obninsk 249039, Russia

Contacts: Alexey Leonidovich Zubarev dr-alzubarev@yandex.ru

Soft tissue sarcomas are a rare and heterogeneous group of solid tumors originating from the mesenchyme and accounting for only 1 % of all malignant neoplasms in adults. The modern clinical and morphological World Health Organization of soft tissue sarcomas classification includes more than 100 forms of these tumors. Neurofibromatosis is a group of hereditary, autosomal dominant diseases characterized by the development of multiple tumor formations, often benign. Currently, there are 3 types: neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II and schwannomatosis. The estimated risk of developing sarcoma in patients with neurofibromatosis type 1 at age 30 years is 25.1 %, and by age 50 years it is 38.8 %. Treatment of soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis fully complies with the standard recommendations of National Comprehensive Cancer Network, NCCN (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) and RUSSCO and does not have its own peculiarities. Over the past 15 years, at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research

Radiological Center, more than 190 patients with locally advanced, high-grade soft tissue sarcomas have been treated, including five patients with sarcomas associated with neurofibromatosis. The article presents clinical cases of treatment of soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis.

Keywords: sarcoma associated with neurofibromatosis, soft tissue sarcoma, neurofibromatosis, surgical treatment, radiation therapy, chemotherapy

For citation: Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Ivanov V.E. et al. Soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis: treatment experience. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(3):44–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-44-54>

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — редко встречающаяся гетерогенная группа солидных опухолей, происходящих из мезенхимы и составляющих лишь 1 % всех злокачественных новообразований взрослых [1]. Чаще всего СМТ встречаются в возрасте 45–70 лет, независимо от пола. Каждый год в США выявляют около 11 280 случаев СМТ на 100 тыс. населения, общая смертность от данной патологии составляет 3900 случаев в год. По последним оценкам, в 2022 г. в США у 13 190 человек были диагностированы СМТ, при этом летальный исход отмечен в 5130 случаях [2]. В России СМТ выявляют у 3500 человек в год, около 3000 больных ежегодно умирают от этого заболевания.

Классификация сарком мягких тканей. Согласно современной клинко-морфологической классификации СМТ Всемирной организации здравоохранения насчитывается более 100 форм этих новообразований [3]. Наиболее часто встречающиеся формы СМТ — недифференцированные саркома (28 %), липосаркома (15 %), лейомиосаркома (10–20 %), синовиальная саркома (10 %), рабдомиосаркома (5–6 %), злокачественная опухоль из оболочки периферических нервов (5–6 %), фибросаркома (3 %). Ангиосаркомы, внескелетная саркома Юинга, остеосаркома, эпителиоидная, альвеолярная, светло-клеточная саркомы, хондросаркома и другие виды сарком составляют 1–2 % [1]. Наиболее распространенными первичными локализациями СМТ являются конечности (60 % случаев), туловище (19 % случаев), забрюшинное пространство (15 % случаев), голова и шея (9 % случаев) [4]. Эти новообразования чаще всего метастазируют в легкие, опухоли, возникающие в брюшной полости, — в печень и брюшину.

Нейрофиброматоз. Нейрофиброматоз (НФ) — группа наследственных заболеваний, чаще доброкачественных, характеризующихся развитием множественных опухолевых образований, в том числе центральной и периферической нервной системы [5]. Данную патологию принято относить к факоматозам, или нейрокожным синдромам, поскольку большинство клинических проявлений касаются непосредственно тканей, происходящих из эктодермы. Все НФ являются аутосомно-доминантными заболеваниями с полной

пенетрантностью. Главным этиологическим фактором развития этой патологии служат мутации в ассоциированных генах-онкосупрессорах. Происходит как наследование казуальной мутации от родителей, так и развитие спорадической мутации [6, 7]. Отмечено, что для пациентов с таким мозаичным фенотипом характерно мягкое течение наследственной патологии. Иногда облигатные клинические признаки могут не наблюдаться, что создает значительные трудности в своевременной диагностике и верификации заболевания.

В течение долгого времени диагностика НФ основывалась исключительно на анализе фенотипа пациента, но прогрессирующее развитие заболевания и частично перекрывающийся спектр клинических признаков значительно усложняют дифференциальную диагностику этой патологии, особенно на начальной стадии заболевания. Сегодня диагностика НФ основывается на клинических проявлениях и результатах молекулярно-генетического анализа.

В настоящее время выделяют 3 типа НФ: НФ 1-го, 2-го типов и шванноматоз. Основными диагностическими критериями НФ 1-го типа являются критерии Legius (2021), 2-го типа — Manchester diagnostic criteria (2016) и Evans recommendations for molecular genetic testing (2019), шванноматоза — критерии International Schwannomatosis Workshop (2013) [5].

Нейтрофиброматоз 1-го типа является наиболее распространенной формой НФ, частота его встречаемости составляет 1:3500. Заболевание чаще диагностируют в детском возрасте. За развитие данного клинического фенотипа отвечают герминативные гетерозиготные внутригенные мутации, приводящие к потере функции в гене *NF1*, расположенном на длинном плече 17-й хромосомы, а также крупные делеции (микроделеции *NF1*), охватывающие ген *NF1* и его фланкирующие области. Микроделеции характеризуются более тяжелым клиническим фенотипом, чем внутригенные мутации *NF1*.

Клиническая картина НФ 1-го типа характеризуется появлением специфических пятен на коже цвета кофе с молоком, наличием веснушек в подмышечных впадинах и паховых складках (симптом Кроува), множества опухолевых узелков (множественные нейрофибромы, узелки Лиша), плексиформных нейрофибром

(30 % случаев), аномалий развития костной ткани (вальгусная стопа, формирование ложных суставов, искривление длинных трубчатых костей, сколиоз, дисплазия скуловой кости, макроцефалия), васкулопатий (болезнь мойя-мойя), а также заболеваний, обусловленных нарушением развития нервной системы (расстройства аутистического характера), и кардиологических патологий (кардиомиопатия, эпилепсия). Клинические признаки при данном заболевании сильно рознятся: комбинация фенотипических проявлений и степень их выраженности могут иметь значимые различия в общей популяции больных и между членами одной семьи. Основной тип опухоли при НФ 1-го типа — нейрофиброма, которая представляет собой конгломерат из шванновских клеток, фибробластов, тучных и периневральных клеток. Это заметно ограниченное неинкапсулированное новообразование, локализующееся преимущественно в дерме или подкожно-жировой клетчатке. Еще одним характерным признаком нейрофибromы является то, что она имеет низкий потенциал к малигнизации. В 30 % случаев у пациентов развиваются плексиформные нейрофибromы, которые принято относить к специфическому типу нейрофибром; они обладают способностью малигнизироваться. Особенности плексиформных нейрофибром являются быстрый инфильтративный рост и прогрессирующий неврологический дефицит.

Нейрофиброматоз 2-го типа возникает в результате патогенной мутации в гене *NF2*, располагающемся на длинном плече 22-й хромосомы. Частота встречаемости НФ 2-го типа несколько ниже, чем НФ 1-го типа. В основном данная патология диагностируется в подростковом и взрослом возрасте (от 18 до 24 лет). Клиническая картина НФ 2-го типа характеризуется появлением билатеральных вестибулярных шванном (90 % случаев), при которых отмечается прогрессирующее нарушение слуха, а также вестибулярных шванном, эпендимом, менингиом и пигментных пятен цвета кофе с молоком (42–47 % случаев).

Шванноматоз развивается в результате патогенной мутации в двух генах — *SMARCB1* и *LZRT1*, локализованных на длинном плече 22-й хромосомы. Частота его встречаемости составляет 1 случай на 40 000–70 000 человек. Шванноматоз выявляется во взрослом возрасте. Его клиническая картина характеризуется наличием в основном шванном периферических (89 % случаев) и спинальных (74 % случаев) нервов, реже — менингиом (5 % случаев), липом (11 % случаев) и ангиолипом (3 % случаев), а также ярко выраженного невропатического болевого синдрома (70 % случаев), обусловленного потерей немиелинизированных С-волокон, играющих главную роль в формировании болевой чувствительности.

Ранняя диагностика НФ дает возможность вовремя начать терапию и предотвратить развитие тяжелого

неврологического дефицита. Лечение плексиформных нейрофибром при НФ 1-го типа в основном хирургическое [8]. Недавно зарегистрирован (и в России) таргетный препарат селуметиниб (коселуго) — пероральный селективный ингибитор фермента MEK, одного из компонентов сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), блокирование которого тормозит рост и пролиферацию клеток. Это лекарственное средство показало высокую эффективность в клиническом исследовании SPRINT, где оно применялось у детей 2–18 лет с НФ 1-го типа и неоперабельными плексиформными нейрофибрами [9]. Селуметиниб позволил уменьшить объемы опухолей у некоторых пациентов, снизил выраженность болевого синдрома и улучшил качество жизни больных.

По данным ряда авторов, предполагаемый риск развития саркомы у пациентов с НФ 1-го типа в возрасте 30 лет составляет 25,1 %, к 50 годам он увеличивается до 38,8 % [10]. По результатам исследований, ассоциированные с НФ злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) составляют 37–64 % всех ЗООПН [11, 12]. По данным Национального института здоровья (National Institutes of Health) США, у 666 (41,4 %) из 1607 пациентов с НФ 1-го типа помимо нейрофибром развились другие новообразования: у 243 (15,1 %) — ЗООПН, у 5 (0,3 %) — недифференцированная саркома, у 4 (0,2 %) — остеосаркома, у 2 (0,1 %) — лейомиосаркома, у 2 (0,1 %) — липосаркома, у 1 — ангиосаркома [13]. Кроме того, у 295 (18,4 %) больных возникли глиомы, у 47 (2,9 %) — рак молочной железы, у 15 (0,9 %) — меланома.

Лечение сарком мягких тканей. Лечение СМТ, ассоциированных с НФ, осуществляется по рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США, Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В диагностике и лечении применяют мультидисциплинарный подход [14]. В качестве методов визуализации предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ) как «золотому стандарту» определения местной распространенности опухоли. Типы СМТ могут различаться клиническим поведением и ответом на лечение. Определение степени злокачественности является одним из самых важных предикторов прогнозирования метастатического риска и общей выживаемости. По рекомендациям NCCN и ESMO биопсия должна быть выполнена до начала комбинированного лечения. В настоящее время широко используются 2 типа биопсий: толстоигольная и открытая [15, 16].

Стандартным лечением локализованных сарком (T1–2) является местное иссечение опухоли с после-

операционной лучевой терапией (ЛТ) при положительном крае резекции. Однако с 2010 г. предпочтение стали отдавать предоперационной ЛТ [14]. Существует множество вариантов ЛТ и технологий, позволяющих точно и контролируемо проводить лечение. Предоперационная ЛТ является методом выбора, особенно при локализации опухоли в сложных анатомических зонах (суставах, нервных сплетениях). Суммарная очаговая доза (СОД) послеоперационной ЛТ составляет 50–50,4 Гр на клинический объем опухоли с последующим бустированием полей и облучением до СОД 16 Гр (общая СОД 66 Гр) в зависимости от состояния краев резекции [17]. При предоперационной ЛТ дозы и объемы облучения меньше, чем при послеоперационной ЛТ, поскольку нет предшествующих хирургических манипуляций и СОД составляет 50 Гр [18].

Адьювантная химиотерапия не является стандартом лечения местно-распространенных СМТ в Европе, однако широко используется в США [19]. Неoadьювантную химиотерапию можно рассматривать в определенных ситуациях, например, в качестве индукционной терапии для улучшения результатов операции при саркомах конечностей и грудной клетки высокого риска [20]. Неoadьювантная химиотерапия (доксорибицин + ифосфамид) в разных дозоинтервальных режимах применяется как химиотерапия 1-й линии при первичных, рецидивных и метастатических саркомах. Помимо 1-й линии доступно несколько схем 2-й линии терапии для дальнейшего лечения распространенных и метастатических СМТ. Выбор лечения осуществляется на основе индивидуальных особенностей пациента, включая возраст, гистологический подтип и размер опухоли, скорость прогрессирования заболевания, основную цель лечения, токсичность, наблюдаемую во время терапии 1-й линии, потенциальную токсичность терапии 2-й линии и т. д. Препаратами 1-го выбора 2-й линии в большинстве случаев являются гемцитабин и доцетаксел, а альтернативными вариантами — эрибулин и трабектедин. В настоящее время для таргетной терапии применяют пазопаниб, регорафениб, сорафениб и иматиниб [21].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения локализованных клинически резектабельных СМТ и рекомендуется при распространенных или метастатических СМТ, когда возможна полная резекция [22].

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии за последние 15 лет получили лечение более 190 пациентов с местно-распространенными, высокозлокачественными СМТ. Хирургическое лечение проведено 31 больному, комбинированное — 162 (предоперационная термохимиолучевая терапия с операцией — 117, предоперационная хими-

олучевая терапия с операцией — 45). При этом ЗООПН выявлены у 17 (8,8 %) больных (у 2 из них — опухоли, ассоциированные с НФ 1-го типа), у 22 (11,5 %) — липосаркомы (у 1 из них — опухоль, ассоциированная с НФ 1-го типа); у 37 (19 %) — недифференцированная плеоморфная саркома (у 2 из них — опухоли, ассоциированные с НФ 1-го типа). Таким образом, в центре пролечены 5 пациентов с саркомами, ассоциированными с НФ (3 женщины и 2 мужчин) (табл. 1). У 1 больного диагностированы 2 морфологические формы СМТ — ЗООПН и миксоидная липосаркома, у 2 — ЗООПН, у 2 — недифференцированная веретенчатая саркома. Три пациента находятся под наблюдением (срок от 6 до 9 лет), признаков прогрессирования заболевания у них не выявлено. Одна больная через 5 лет была из-под наблюдения, 2 пациента умерли (табл. 2) от прогрессирования метастатического процесса.

Таблица 1. Характеристика пациентов с саркомами мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом (n = 5*)

Table 1. Characteristics of the patients with soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis (n = 5*)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	2 (40) 3 (6)
Возраст (медиана), лет Age (median), years	42
Локализация, n (%): Location, n (%): нижние конечности lower limbs туловище/забрюшинное пространство torso/retroperitoneal space	3 (50) 2/1 (33/17)
Стадия, n (%): Stage, n (%): IB IV	3 + 1* (67) 2 (33)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Differentiation grade, n (%): G ₁ G ₃	4 (67) 2 (33)

*Две опухоли у 1 пациента.

*Two tumors in patient 1.

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с саркомами мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом, в зависимости от характеристики больных**Table 2.** Results of treatment of patients with soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis depending on patient characteristics

Пациент Patient	Морфологическая форма опухоли Morphological type of tumor	Пол Sex	Стадия Stage	Лечение Treatment	Локализация опухоли Tumor location	Время наблюдения, мес Follow-up duration, months	Состояние State
1	Недифференцированная веретеноклеточная саркома Undifferentiated spindle-cell sarcoma	М M	T4M1, G ₃ , IV стадия T4M1, G ₃ , stage IV	Химиолучевая терапия + операция Chemoradiotherapy + surgery	Пояснично-ягодичная область Lumbo-gluteal area	18	Жив Alive
2	Недифференцированная веретеноклеточная саркома Undifferentiated spindle-cell sarcoma	Ж F	T3M1, G ₃ , IV стадия T3M1, G ₃ , stage IV	Термохимиолучевая терапия + операция Thermo-chemoradiotherapy + surgery	Нижняя треть бедра Lower third of the hip	7	Умерла Died
3	ЗООПН MPNST	Ж F	T3M0, G ₁ , IB стадия T3M0, G ₃ , stage 1B	Операция Surgery	Верхняя треть бедра Upper third of the hip	108	Жива, метастазов нет Alive, no metastases
4	1. Миксоидная липосаркома. 2. ЗООПН 1. Мyxoid liposarcoma. 2. MPNST	Ж F	T2M0, G ₁ , IB стадия T2M0, G ₁ , stage 1B	Операция Surgery	1. Поясничная область. 2. Забрюшинное пространство 1. Lumbar area. 2. Retroperitoneal space	60	Выбыла из-под наблюдения Lost to follow-up
5	ЗООПН MPNST	М M	T4M0, G ₁ , IB стадия T4, M0, G ₁ , stage 1B	Операция Surgery	Бедро Hip	6	Жив, метастазов нет Alive, no metastases

Примечание. ЗООПН — злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов; Ж — женский; М — мужской.
Note. MPNST — malignant peripheral nerve sheath tumor; F — female; M — male.

Ниже представлены клинические случаи лечения СМТ, ассоциированных с НФ.

Клинический случай 1

Пациент А., 32 лет, с наследственным НФ 1-го типа (рис. 1). Основное заболевание: С49.2, недифференцированная саркома мягких тканей левой ягодично-крестцовой области pT4N0M0, G₃, IIIB стадии.

Длительное время в мягких тканях левой ягодично-крестцовой области было новообразование до 8 см, которое к марту 2021 г. увеличилось до 14 × 20 см (по данным МРТ). Хирургическое лечение проведено 10.03.2021.

Пациент получил консультацию в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии; верифицирован морфологический диагноз: недифференцированная веретеноклеточная саркома, G₃.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в июле 2021 г. выявлено прогрессирование заболевания: единичные метастазы в правом и левом легких. С августа 2021 г. по май 2022 г. проведено комбинированное лечение: правое легкое — 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме HD-AI, видеоторакоскопическая резекция (21.10.2021), 4 курса ПХТ по схеме HD-AI;



Рис. 1. Внешний вид пациента А.
Fig. 1. Appearance of male patient A.

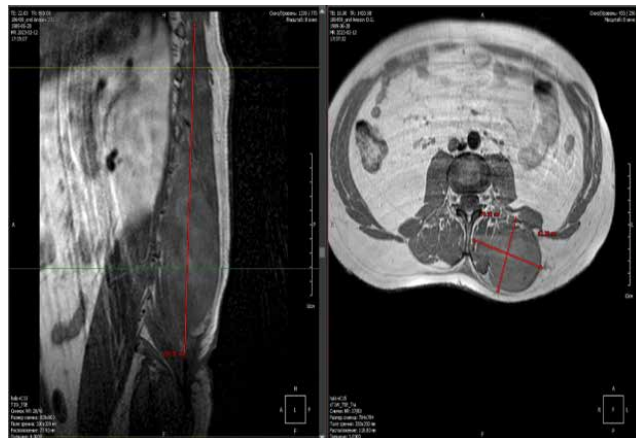


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцовой области пациента А. от 12.02.2023 (до лечения)
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral area of male patient A. from 12.02.2023 (prior to treatment)

левое легкое — 4 курса ПХТ по схеме HD-AI, видеоторакоскопическая резекция (10.03.2022), 2 курса ПХТ по схеме HD-AI.

При плановом обследовании (МРТ с контрастированием) от 12.02.2023 в мягких тканях левой пояснично-крестцовой области выявлено образование на уровне позвонков ThX—LV размерами $8 \times 6,2 \times 23$ см (рис. 2). С марта по июнь 2023 г. проведено комбинированное лечение: ПХТ 2-й линии (3 курса по схеме GemTax), ЛТ (изоэффективная СОД 50 Гр), локальная гипертермия (6 сеансов). По данным контроль-

ной МРТ от 20.07.2023 в мягких тканях спины слева (уровень позвонков LII—LV) выявлено образование размерами $6,9 \times 5,6 \times 11$ см, т. е. опухоль уменьшилась на 36 % (частичный ответ по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST 1.1) (рис. 3). Выполнена операция 27.07.2023: удаление опухоли мягких тканей левой поясничной области с резекцией мышц спины (лечебный патоморфоз III степени).

Пациент находится под наблюдением 1 год, признаков прогрессирования заболевания не отмечено (рис. 4, а, б).



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцовой области пациента А. от 20.07.2023 (после лечения)
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral area of male patient A. from 20.07.2023 (after treatment)



Рис. 4. Внешний вид пациента А.: а – через 6 мес после операции; б – через 1 год после операции
Fig. 4. Appearance of male patient A.: а – 6 months after surgery; б – 1 years after surgery

Клинический случай 2

Пациентка А., 51 года, с наследственным НФ 1-го типа (рис. 5). Основное заболевание: С49.2, недифференцированная СМТ нижней трети левого бедра, рТ3N0M0, G₃, IIIВ стадия.

На передне-медиальной поверхности нижней трети левого бедра в мягких тканях длительное время было образование, размеры которого к октябрю 2023 г. увеличились до 7 × 15 см (рис. 6), и появился выраженный болевой синдром. Пациентка получила консультацию в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии; морфологический диагноз верифицирован: недифференцированная веретенноклеточная саркома, G₃.

По данным МРТ от 03.01.2024 в нижней трети левого бедра по передне-медиальной поверхности в медиальной головке четырехглавой мышцы бедра выявлено образование размерами 6 × 7 × 15 см (рис. 7). С января по апрель 2024 г. проведено комбинированное лечение: 3 курса неоадьювантной ПХТ по схеме HD-AI, курс ЛТ (СОД 50 Гр), локальная гипертермия (6 сеансов). По данным контрольной МРТ левого бедра с контрастированием от 16.04.2024 размеры образования мягких тканей нижней трети бедра составили 4 × 6 × 5 см, т. е. опухоль уменьшилась на 46 % (частичный ответ по RECIST 1.1) (рис. 8). Выполнено удаление опухоли мягких тканей верхней трети правого бедра с резекцией медиальной головки четырехглавой мышцы (01.05.2024); лечебный патоморфоз III степени. После этого проведены 3 курса адьювантной ПХТ по схеме HD-AI.



Рис. 5. Внешний вид пациентки А.
Fig. 5. Appearance of female patient A.



Рис. 6. Вид нижних конечностей пациентки А. до операции
Fig. 6. Appearance of the lower limbs of female patient A. prior to surgery



Рис. 7. Магнитно-резонансная томография нижней трети левого бедра пациентки А. от 03.01.2024 (до лечения)
Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the lower third of the left hip of female patient A. from 03.01.2024 (prior to treatment)

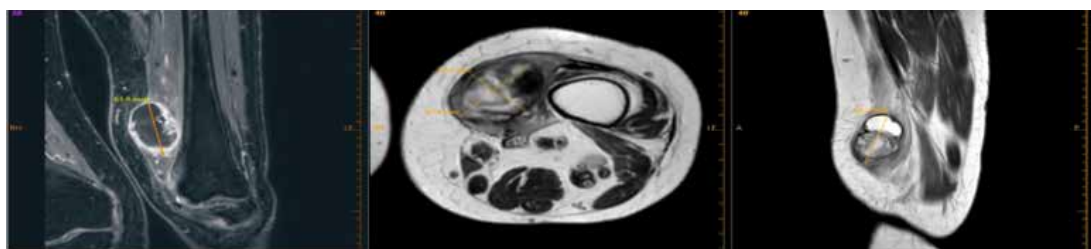


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография левого бедра с контрастированием пациентки А. от 16.04.2024 (после лечения)
Fig. 8. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the lower third of the left hip of female patient A. from 16.04.2024 (after treatment)



Рис. 9. Вид нижних конечностей пациентки А. после операции
Fig. 9. Appearance of the lower limbs of female patient A. after surgery

Пациентка находилась под наблюдением 7 мес (рис. 9); умерла от прогрессирования метастазов в легких через 3 мес после операции.

Клинический случай 3

Пациентка Ж., 38 лет, с наследственным НФ 1-го типа. Основное заболевание: С49.2, злокачественная опухоль

из оболочек периферических нервов мягких тканей верхней трети правого бедра, рТ3N0M0, G_r, 1В стадия. Хирургическое лечение проведено 24.02.2015. Длительное время в мягких тканях верхней трети правого бедра по задне-внутренней поверхности было образование, которое с декабря 2014 г. стало быстро расти и достигло размеров 14 × 15 см (рис. 10).

Пациентка получила консультацию в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии; морфологический диагноз верифицирован: ЗООПН, G_r. По данным МРТ от 10.01.2015 в мягких тканях верхней трети правого бедра в мышцах-аддукторах выявлено образование размерами 6 × 10 × 14 см (рис. 11). Выполнено удаление опухоли мягких тканей верхней трети правого бедра с резекцией внутренней группы мышц бедра (24.02.2015).

Пациентка находится под наблюдением 9 лет; признаков прогрессирования не выявлено (рис. 12).



Рис. 10. Внешний вид пациентки Ж. (а) и контуры опухоли до операции (б)
Fig. 10. Appearance of female patient Zh. (a) and outline of the tumor prior to surgery (б)



Рис. 11. Магнитно-резонансная томография мягких тканей верхней трети правого бедра пациентки Ж. от 10.01.2015 (до операции)
Fig. 11. Magnetic resonance imaging of the upper third of the right hip of female patient Zh. from 10.01.2015 (prior to surgery)



Рис. 12. Внешний вид пациентки Ж. через 9 лет после операции
Fig. 12. Appearance of female patient Zh. 9 years after surgery

Клинический случай 4

Пациент П., 41 года, с наследственным НФ 1-го типа. Основное заболевание: C49.2, ЗООПН мягких тканей правого бедра, pT4N0M0, G_r, IV стадия. В 2013 г. появилось образование мягких тканей правого бедра по задней поверхности, размеры которого медленно увеличивались. Осенью 2023 г. отмечен быстрый рост опухоли, к декабрю 2023 г. она достигла размеров 21 × 34 см (рис. 13). По данным МРТ от 13.12.2023 выявлено образование мягких тканей по задней поверхности правого бедра размерами 7 × 20 × 30 см (рис. 14).

Пациент получил консультацию в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии; морфологический диагноз верифицирован: ЗООПН, G_r. Выполнено удаление опухоли мягких тканей правого бедра с резекцией задней группы мышц (15.02.2024) (рис. 15).

Пациент находится под наблюдением 6 мес, признаков прогрессирования заболевания не выявлено (рис. 16).



Рис. 13. Внешний вид пациента П. до операции
Fig. 13. Appearance of male patient P. prior to surgery

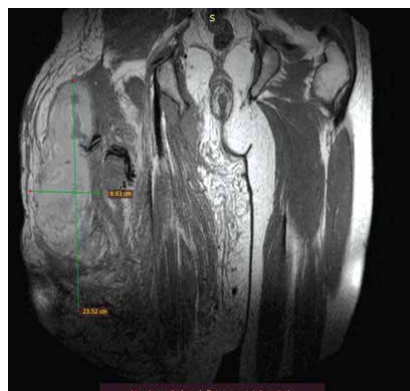


Рис. 14. Магнитно-резонансная томография верхней половины правого бедра пациента П. от 13.12.2023 (до операции)
Fig. 14. Magnetic resonance imaging of the upper part of the right hip of male patient P. from 13.12.2023 (prior to surgery)



Рис. 15. Этапы операции
Fig. 15. Surgical stages



Рис. 16. Внешний вид пациента П. через 6 мес после операции

Fig. 16. Appearance of male patient P. 6 months after surgery

Заключение

Нейрофиброматоз — системное генетическое заболевание с поражением многих органов, которое на данный момент невозможно вылечить. Однако современные методы терапии помогают устранить его симптомы и предотвратить развитие осложнений. Залог успешной терапии НФ — применение комплексного междисциплинарного подхода с участием различных специалистов: неврологов, хирургов, офтальмологов, онкологов, оториноларингологов, дерматологов, ортопедов.

У 8–13 % пациентов с НФ I-го типа в течение жизни диагностируют ЗООПН. Поэтому данная патология является важнейшим этиологическим фактором развития этого вида сарком. Лечение СМТ, ассоциированных с НФ, полностью соответствует рекомендациям NCCN, ASCO, ESMO и RUSSCO.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Von Mehren M., Kane J.M., Agulnik M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma Version 1.2024. April 26, 2024. Available at: <https://escholarship.org/uc/item/5pc8g7x1>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- Kempson R.L., Fletcher C.D., Evans H.L. et al. Tumors of the soft tissues. Atlas of tumor pathology. 3rd series. Bethesda, Maryland, 2001. Pp. 1–420.
- Pisters P.W.T., Weiss M., Maki R. Soft-tissue sarcomas. In: Cancer management: a multidisciplinary approach medical, surgical, & radiation oncology. 14th edn. Ed. by D.G. Haller, L.D. Wagman, C. Camphausen, W.J. Hoskins/UBM Medica LLC; 2011.
- Макашова Е.С., Карандашева К.О., Золотова С.В. и др. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(1):39–48. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-39-48
Makashova E.S., Karandasheva K.O., Zolotova S.V. et al. Neurofibromatosis: analysis of clinical cases and new diagnostic criteria. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):39–48. (In Russ.).
- Uhlmann E.J., Plotkin S.R. Neurofibromatosis. *Adv Exp Med Biol* 2012;724:266–7.
- Ostendorf A.P., Gutmann D.H. Neurofibromatosis. In: Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease. 5th edn. Ed. by R.N. Rosenberg, J.M. Pascual. Massachusetts: Academic Press, 2015. Pp. 921–933.
- Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(2):144–52. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152
Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(2):144–52. (In Russ.).
- Gross A.M., Singh G., Akshintala S. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neurol Oncol* 2018;20(12):1643–51. DOI: 10.1093/neuonc/noy067
- Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A. et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol* 2016;34(17):1978–86. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3576
- Valentin T., Le Cesne I., Ray-Coquard I. et al. The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer* 2016;56:77–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.015
- Мустафин Р.Н. Клинические маски нейрофиброматоза I-го типа. *Архив внутренней медицины* 2022;12(2):93–103. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103
Mustafin R.N. Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2022;12(2):93–103. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103
- Landry J.P., Schertz K.L., Chiang Y.J. et al. Comparison of cancer prevalence in patients with neurofibromatosis type 1 at an academic cancer center vs in the general population from 1985 to 2020. *JAMA Netw Open* 2021;4(3):e210945. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945
- NCCN Guidelines. Version 1.2024 Soft Tissue Sarcoma.
- Бенберин В.В., Байзаков Б.Т., Шаназаров Н.А. и др. Саркомы мягких тканей: современный взгляд на проблему. *Вестник Авиценны* 2019;21(2):291–7. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297
Benberin V.V., Baizakov B.T., Shanazarov N.A. et al. Soft tissue sarcomas: a modern view of the problem. *Vestnik Avicenny = Avicenna Bulletin* 2019;21(2):291–7. (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297
- Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Стародубцев А.Л. и др. Локальная гипертермия в комбинированном лечении местно-распространенных сарком мягких тканей. *Сибирский онкологический журнал* 2015;3:55–60.
Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L. et al. Local hyperthermia in the combined treatment of locally common soft tissue sarcomas. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2015;3:55–60. (In Russ.).
- Correa R., Gómez-Millán J., Lobato M. et al. Radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremities. *Clin Translat Oncol* 2018;20:1127–35. DOI: 10.1007/s12094-018-1848-x
- Bahig H., Roberge D., Bosch W. et al. Agreement among RTOG sarcoma radiation oncologists in contouring suspicious peritumoral edema for preoperative radiation therapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):298–303. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.032
- Blay J.Y., Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist* 2009;14(10):1013–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0126

20. Desai I.M.E., Fleuren E.D.G., van der Graaf W.T.A. Systemic treatment for adults with synovial sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19(2):1–17. DOI: 10.1007/s11864-018-0525-1
21. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27(19):3126–32. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3223
22. Gronchi A. Surgery in soft tissue sarcoma: the thin line between a surgical or more conservative approach. *Fut Oncol* 2021;17(21s):3–6. DOI: 10.2217/fon-2021-0449

Вклад авторов

А.Л. Зубарев: сбор и обработка данных, написание текста статьи, лечение пациентов;
 А.А. Курильчик: редактирование;
 А.Л. Стародубцев: редактирование, участие в хирургическом лечении пациентов;
 В.Е. Иванов: участие в лечении пациентов;
 М. К. Ханина: сбор и обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contribution

A.L. Zubarev: data collection and processing, article writing, treatment of the patients;
 A.A. Kurilchik: edition;
 A.L. Starodubtsev: edition, participation in surgical treatment of the patients;
 V.E. Ivanov: participation in the treatment of the patients;
 M.R. Hanina: data collection and processing, article writing, preparation of the illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Зубарев / A.L. Zubarev: <https://orcid.org/0000-0001-9222-6186>
 А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0000-0003-2615-078X>
 В.Е. Иванов / V.E. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4312-9368>
 А.Л. Стародубцев / A.L. Starodubtsev: <https://orcid.org/0000-0002-8578-3571>
 М.К. Ханина / M.K. Khanina: <https://orcid.org/0009-0005-5798-5060>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 23.06.2024. **Принята к публикации:** 05.08.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.

Article submitted: 23.06.2024. **Accepted for publication:** 05.08.2024. **Published online:** 05.09.2024.