

Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов в практике детского онколога: клинический разбор

Ю.В. Диникина^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

АННОТАЦИЯ

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) являются высокоагрессивными новообразованиями с вероятностью спорадических случаев развития, после предшествующего облучения, а также в структуре нейрофиброматоза 1 типа (НФ1) *de novo* или в результате малигнизации плеksiформной нейрофибромы. Случаи ЗООПН в детском возрасте являются редкими и на сегодняшний день патогенез заболевания до конца не установлен. В то же время проводимые молекулярно-генетические исследования у взрослых продемонстрировали четкую ассоциацию с развитием патогенных мутаций в генах *NF1*, *CDKN2A/CDKN2B*, *PTEN*, *EED* или *SUZ12*. По причине редкости ЗООПН, разнообразия клинических проявлений в зависимости от локализации, характерному быстрому темпу роста, не редко диагноз верифицируется уже на распространенной стадии заболевания, что определяет высокую вероятность неблагоприятного исхода. Ключевым методом лечения остается радикальное удаление опухоли, однако по причине вышеперечисленных факторов, нерезектабельными случаи признаются у

17-53% пациентов. Системная противоопухолевая терапия, как и локальная лучевая терапия, демонстрируют низкую эффективность в отношении ЗООПН, однако включение антрациклинов и ифосфамида в режимы терапии способствуют достижению лучших результатов лечения. Возможности таргетной терапии крайне ограничены, тем не менее продолжаются клинические исследования ингибиторов протеинкиназ (пазопаниб), МЕК (траметиниб, селуметиниб), mTOR (сиролимус), а также иммунотерапии. Согласно международным исследованиям к факторам неблагоприятного прогноза могут быть отнесены большие размеры опухоли, локализация вне конечностей, наличие НФ1, а также иммуногистохимических маркеров агрессивного биологического поведения опухоли. Показатели выживаемости детей с ЗООПН варьируют в пределах 34,6-65%, при этом тренды к увеличению выживаемости отмечены с 2005г. В данной статье представлены актуальные литературные данные по проблеме ЗООПН у детей и случаи из клинической практики с акцентом на особенности анамнеза заболевания, диагностику и подходы к противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1 типа, плексиформные нейрофибромы, ЗООПН, малигнизация, дети

АВТОР, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ПЕРЕПИСКУ:

Ю.В. Диникина: к.м.н., доцент, заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Диникина Ю.В. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов в практике детского онколога: клинический разбор // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24, №3. – С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.962>

Поступила: 22.02.2025

Принята к печати: 22.04.2025

Malignant tumors from the membranes of peripheral nerves in the practice of a pediatric oncologist: A clinical review

Yulia V. Dinikina

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) are highly aggressive neoplasms with a risk of sporadic development, after previous radiation, as well as in the structure of neurofibromatosis type 1 (NF1) de novo or as a result of malignant transformation of plexiform neurofibroma. Cases of MPNST in childhood are rare and to date the pathogenesis of the disease has not been fully established. At the same time, ongoing molecular genetic studies in adults have demonstrated a clear association with pathogenic mutations in the *NF1*, *CDKN2A/CDKN2B*, *PTEN*, *EED* or *SUZ12* genes. Due to the rarity of MPNST, variety of clinical manifestation and rapid tumor growth rate, the diagnosis is often verified at an advanced stage of the disease with a high probability of an unfavorable outcome. Total tumor resection remains the key treatment option, however the above-mentioned factors determine unresectable cases in 17-53% of patients. Systemic antitumor therapy, as well as local radiotherapy, demonstrate low effectiveness, however, combination of anthracyclines and ifosfamide have shown better results. The possibilities of targeted therapy are extremely limited, though clinical studies of protein kinase (pazopanib), MEK (trametinib, selumetinib), and mTOR (sirolimus) inhibitors, and also immunotherapy, are ongoing. According to international studies, unfavorable prognosis factors may include large tumor size, nonextremity tumor site, the presence of NF1, as well as

immunohistochemical markers of aggressive biological behavior of the tumor. Survival rates for children with MPNST are ranging from 34.6% to 65%, with trends toward increased survival noted since 2005. This article presents actual literature data on problem of MPNST in children and also clinical cases in order to emphasize features of the disease manifestation, diagnosis approaches, options of antitumor therapy.

KEY WORDS: neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, MPNST, malignant transformation, children

CORRESPONDING AUTHOR:

Yulia V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Assistant professor, Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children; e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

TO CITE THIS ARTICLE: Dinikina YV. Malignant tumors from the membranes of peripheral nerves in the practice of a pediatric oncologist: A clinical review. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2025;24(3):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.962>

Received: 22.02.2025

Accepted: 22.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

ЗООПН относятся к редким и высокоагрессивным саркомам мягких тканей, составляя в их структуре не более 2-4% случаев [1,2]. Большая часть (40-50%) ЗООПН ассоциирована с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1), другие (50-60%) являются спорадическими или индуцированы предшествующим облучением [3,4]. Кумулятивный риск развития ЗООПН у пациента с НФ1 в течение жизни находится в пределах 8-16% [2,5,6]. Клинически и статистически значимыми отличиями в дебюте заболевания при НФ1-ассоциированных ЗООПН являются более ранний возраст возникновения, большие размеры опухоли [7].

Для локальных стадий заболевания единственной потенциально куративной опцией является хирургическое удаление опухоли, при этом уровень 5-летней выживаемости находится в пределах 30-60% [2,3,7]. В случаях метастатического распространения прогноз остается крайне неудовлетворительным [7,8]. Влияние НФ1 на выживаемость пациентов остается дискуссионным вопросом [3,9-11,7], тем не менее в исследовании Martin и соавторов продемонстрировано статически значимое негативное значение факта наличия НФ1 на исходы при ЗООПН [3]. В группе пациентов с НФ1 ЗООПН занимают лидирующие позиции среди причин ранней летальности [12].

Низкая чувствительность ЗООПН к химиотерапии и агрессивный характер роста, определяет трудности при выборе идеального режима противоопухолевого лечения. На сегодняшний день стандартом остается применение ифосфамида и доксорубина в комбинациях. Оценка эффективности препаратов таргетной и иммунотерапии сохраняют свою высокую актуальность.

Редкость патологии, различия клинических, гистологических и молекулярно-генетических характеристик ЗООПН, затрудняет выделение однозначных факторов прогноза для педиатрической популяции пациентов,

что требует внимания к данной проблеме многопрофильной команды специалистов.

Подходы к диагностике и терапии ЗООПН у детей

Высокая вероятность развития ЗООПН прежде всего имеет место у пациентов с НФ1, что требует их активного пожизненного наблюдения с применением методов визуализации с учетом возраста в рамках соответствующих программ скрининга [6]. При этом к факторам наибольшего риска следует относить следующие: микроделеция *NF1*, затрагивающая *SUZ12*; миссенс-варианты *NF1*, затрагивающие кодоны 844-848; предшествующая атипичная нейрофиброматозная неоплазия с неопределенным биологическим потенциалом (АНННБП); большой объем плексиформных нейрофибром (ПН); наличие очагов узлового поражения; нейропатия; анамнез лучевой терапии и наличие родственника с НФ1 и ЗООПН [6,13].

Клиническая картина ЗООПН в большинстве случаев представлена наличием мягкотканной опухолевой массы различной локализации, характеризующейся агрессивным ростом и симптоматическим течением. У доминирующего числа заболевших присутствует выраженный, трудно купируемый болевой синдром, нарушение двигательной функции, нередко жизнеугрожающие симптомы, обусловленные сдавлением жизненно-важных органов. Паравертебрально локализованные ЗООПН могут приводить к тяжелым сколиотическим деформациям позвоночника. Пациенты с НФ1 и плексиформными нейрофибромами (ПН) требуют наиболее деликатного наблюдения ввиду схожести клинических проявлений с ЗООПН, что в ряде случаев определяет трудности проведения дифференциального диагноза [2,14]. Клиническими признаками злокачественной трансформации ПН могут быть ускорение темпов роста, усиление болевого синдрома, изменение характеристик опухоли – плотность, консистенция, подвижность, усугубление моторных и

сенсорных нарушений. Любой из вышеперечисленных признаков требует в обязательном порядке выполнения дополнительного обследования. Наблюдательная тактика в случаях подозрения на ЗООПН является неприемлемой.

В основе диагностики ЗООПН лежат визуализирующие методы исследования, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением пораженной области и позитронно-эмиссионную томографию всего тела (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ [2]. На сегодняшний день применение функциональной МРТ с включением диффузионно-взвешенных изображений (DWI) и расчетом измеряемого коэффициента диффузии (ADC) демонстрирует высокую чувствительность (89-98%) и специфичность (93-94%) [2,15,16]. Повышенная клеточность ЗООПН определяет снижение значений коэффициента диффузии воды, при этом значения $<1 \times 10^{-3}$ могут иметь диагностическую ценность [2,17]. Использование гибридных методов визуализации (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ), совмещающих функциональные и анатомо-топографические аспекты, также продемонстрировали свою высокую чувствительность (95%) при диагностике ЗООПН, при этом критерием злокачественности будет являться повышение значений $\text{SUV}_{\max}$ [18]. В соответствии с литературными данными медиана $\text{SUV}_{\max}$ для доброкачественных очагов составляет 1,93, в то время как для ЗООПН – 7,48 с чувствительностью и специфичностью метода, находящихся в пределах 89-100% и 72-94% соответственно [19].

Новым и малодоступным на сегодняшний день в рутинной клинической практике является метод жидкостной биопсии, позволяющий выявлять циркулирующие опухолевые маркеры в биологических жидкостях, что показало эффективность при ряде онкологических заболеваний, в частности опухолях центральной нервной системы, раке молочной железы, легкого, простаты и некоторых других нозологиях [2].

Для пациентов с НФ1 и ПН потенциальными маркерами злокачественной трансформации могут являться повышение концентрации адреномедуллина [20] и IGFBP1 [21].

У 5-11% пациентов с ЗООПН будут иметь место случаи метастатического распространения болезни с преимущественным поражением легких и значимо более редкой диссеминацией в региональные лимфатические узлы, кости, печень и головной мозг [2,3,22]. С целью стадирования ЗООПН в обязательном порядке должна выполняться компьютерная томография (КТ) легких. Высокую диагностическую ценность в аспектах поиска отдаленных очагов метастазирования имеет ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ [2,18]. Биопсия «сторожевых» лимфатических узлов не является рутинной практикой ввиду редкости поражения [2].

Верификация диагноза ЗООПН основана на результатах гистологического и иммуногистохимического (ИГХи) методов исследования опухолевого материала, полученного в результате биопсии или удаления образования. Для морфологической картины ЗООПН свойственна гетерогенность, особенно в случаях ее трансформации из ПН [2, 23]. В 85% ЗООПН при ИГХи имеет место положительная экспрессия S100, SOX10, менее специфичны CD34, EMA, MDM2 [2,23]. К маркерам неблагоприятного прогноза относят полную утрату экспрессии белка H3K27me3, что характерно для 70-80% всех ЗООПН высокой степени злокачественности. Оценка профиля метилирования ДНК опухоли является надежным методом дифференциальной диагностики сложных случаев [24]. Молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала как правило выявляет наличие повторяющихся патогенных событий, включая потерю «классических» генов-супрессоров роста опухоли - *NF1*, *TP53*, *CDKN2A/CDKN2B*, *PTEN*, *EED*, *SUZ12* и ряд других, при этом различия в

генетическом ландшафте ЗООПН в рамках НФ1 и в спорадических случаях до конца не определены [2].

Следует отметить, что у пациентов с НФ1 в случаях массивных ПН и подозрении на их малигнизацию, следует крайне деликатно подходить к выбору зоны биопсии, основываясь на результатах функциональной визуализации (МРТ, ПЭТ) [6]. Ключевыми составляющими верификации диагноза является получение достаточного количества опухолевого материала из наиболее измененного очага поражения во избежание получения ложно негативных результатов. При планировании оперативного вмешательства (биопсии, удаления опухоли) следует помнить о повышенных рисках кровотечений ввиду характерной крайне обильной васкуляризации как ПН, так и ЗООПН, принимая адекватные меры их профилактики и лечения, включая селективную эмболизацию [25].

Принятие решение об оптимальной лечебной тактике ЗООПН является ответственностью мультидисциплинарной команды специалистов. При этом ключевым методом остается хирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей, что позволяет минимизировать риски локального рецидива и достигать лучших показателей выживаемости [2,3]. Ряд исследований демонстрирует, что удаление ЗООПН и с микроскопически-позитивными краями резекции не имеет значимого влияния на частоту рецидивов и выживаемость во взрослой когорте пациентов [26,27]. Не редко (30-40%) агрессивная хирургическая тактика, направленная на достижение локального контроля, носит инвалидизирующий характер и/или приводит к развитию тяжелого послеоперационного функционального дефицита [2,28]. Тем не менее, возможности реконструктивной хирургии с применением протезирования, пересадки нервов, на сегодняшний день во многом позволяют улучшить исходы оперативного лечения и качество жизни пациентов [2]. Не все случаи ЗООПН подлежат удалению, что обусловлено вовлечением

множественных нервов/сплетений, инвазивным характером роста, большими размерами опухоли и зачастую ее труднодоступной локализацией, тем самым определяя плохой прогноз для продолжительности жизни пациента.

Еще одним методом локального контроля при ЗООПН может являться лучевая терапия (ЛТ), которая, несмотря на противоречивый вклад в исходы заболевания [7,29], остается рекомендованной к применению при наличии показаний [26]. Суммарная очаговая доза ЛТ варьирует в пределах 50,4-54Гр, в ряде случаев может применяться перед выполнением оперативного этапа лечения [29, 30]. По данным E. Martin и соавторов, доля случаев применения ЛТ у пациентов с ЗООПН составляет 37,5% вне зависимости от спорадического или НФ1-ассоциированного типа заболевания [3].

Консервативные подходы к лечению ЗООПН включают применение химиотерапии (ХТ), таргетной и иммунотерапии, однако имеют ограниченную эффективность [2]. При невозможности выполнения радикального объема операции и/или метастатической стадии, обосновано применение нео-/адьювантной ХТ и $\pm$ ЛТ. Наиболее частыми противоопухолевыми агентами, используемыми в педиатрической практике при ЗООПН, являются винкристин, циклофосфамид, ифосфамид, доксорубин и дактиномицин [2,31]. Как у взрослых, так и у детей были продемонстрированы преимущества комбинации ифосфамида/доксорубина $\pm$ этопозида и ифосфамида/эпирубина в нео-/адьювантном режиме в комбинации (без) с ЛТ [32,33,34]. В качестве второй и последующих линий возможно применение комбинированных режимов ХТ, в том числе в альтернирующем режиме: гемцитабин/доцетаксел, иринотекан/темозоломид/ $\pm$ винкристин и ряд других [35].

Принимая во внимание биологические особенности ЗООПН, очевидно, что могут быть определены потенциальные мишени для использования таргетной терапии. К таковым в первую очередь следует отнести рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), эпидермального (EGFR) и тромбоцитарного (PDGFR) ростовых факторов, являющихся активаторами 2х основных внутриклеточных сигнальных путей – MAPK и PI3K/Akt, приводя к стимуляции пролиферации, синтезу антиапоптотических белков, клеточной миграции и повышению проницаемости сосудов [2]. На сегодняшний день продолжают изучение эффективности применения ингибиторов MEK1/2 (селуметиниб), mTOR (сиролимус), тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, дазатиниб, иматиниб), а также их сочетанного использования в клинических и доклинических исследованиях [2,35,36]. Одним из наиболее часто применяемых препаратов в рутинной клинической практике в отношении рекуррентных сарком мягких тканей в комбинации с ХТ, продемонстрировавших свою эффективность и в отношении ЗООПН, является мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ – пазопаниб [35,36,37]. С учетом увеличения частоты и глубины ответа при включении пазопаниба в режимы ХТ при удовлетворительной переносимости лечения, целесообразно рассматривать его применение у пациентов с ЗООПН и в первой линии терапии. К другим допустимым при данной нозологии методам лекарственной терапии можно отнести анти-GD2 иммунотерапию (динутуксимаб), эффективность которой продолжает изучаться в отношении рефрактерных/рецидивирующих опухолей нейроэктодермального происхождения [2]. Данные об эффективности ингибиторов контрольных точек (ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб) у пациентов с ЗООПН крайне ограничены, тем не менее в ряде исследований продемонстрирована их потенциальная эффективность, в том числе с достижением полного ответа [2,38].

По данным недавнего национального когортного исследования Martin и соавторов уровень 5ти летней ОВ для локальной стадии у пациентов с НФ1 составила 52,4% (SE: 10,1%), при спорадических случаях – 75,8% (SE: 7,1%) [39]. Результаты лечения метастатических и рецидивирующих случаев заболевания, как у детей, так и у взрослых остаются крайне неудовлетворительными и являются вызовом для мультидисциплинарной команды специалистов. Следует отметить, что исследования, проводимые в отношении ЗООПН, и, в большей степени у детей, имеют ряд ограничений, определяемых прежде всего малочисленностью и неоднородностью исследуемых когорт, ретроспективным характером наблюдений, зачастую отсутствием рандомизации.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ЗООПН У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С НФ1

В статье приведено описание двух клинических случаев ЗООПН у пациентов детского возраста с НФ1 с последующим клиническим разбором. Данные анамнеза жизни, заболевания, клинической картины, результатов обследования и тактики ведения пациентов подробно представлены в таблице 1, рисунках 1-6.

Таблица 1. Клинические случаи ЗООПН у пациентов детского возраста с НФ1

Table 1. Clinical cases of MPNST in pediatric patients with NF1

Характеристик и	Клинический случай №1	Клинический случай №2
Пол пациента	мальчик	девочка
Семейный анамнез	не отягощен, спорадическая форма НФ1	не отягощен, спорадическая форма НФ1
Вариант гена <i>NF1</i>	гетерозиготная мутация в гене <i>NF1</i> chr17:31226433A>G	протяженная делеция гена <i>NF1</i> (экзоны 31-57)
Возраст дебюта НФ1	с рождения – множественные пятна по типу «кофе с молоком»	с рождения - множественные пятна по типу «кофе с молоком»
Клинические	множественные пятна по типу	множественны пятна по типу «кофе

проявления НФ1/ассоциированные состояния	«кофе с молоком», ПН ягодицы	с молоком», множественные паравerteбральные ПН, сколиотическая деформация позвоночника, миопия обоих глаз, когнитивные нарушения
Возраст и критерии верификации диагноза	13 лет, молекулярно-генетическое исследование крови	11 лет, молекулярно-генетическое исследование крови
Профиль наблюдающих специалистов	педиатр, детский онколог	педиатр, ортопед, невролог, офтальмолог, генетик
Возраст на момент обращения по поводу ЗООПН	14 лет	13 лет
Предшествующий диагноз ПН, длительность наблюдения	да (с гистологической верификацией), 6 мес до инициации таргетной терапии	6 мес наблюдалась без диагноза с момента появления жалоб
Проводимая терапия	селуметиниб (~3 мес), анальгетики	симптоматическая терапия без эффекта (анальгетики)
Симптомы	выраженный болевой синдром, нарушение походки, дефигурация ягодичной области	деформация левой надключичной области и шеи за счет образования, не купируемый болевой синдром, плегия левой руки, сколиотическая деформация позвоночника, кахексия
Фото	рисунки 1,2: выраженная деформация правой ягодицы и правого бедра, отек, гиперемия	нет
Данные визуализации	рис. 3 – МРТ левой ягодицы с контрастным усилением; рис.4 - ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ	рис. 5 – МРТ мягких тканей шеи, шейного отдела позвоночника; рис. 6 - ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ всего тела
Лечение	комбинированная ХТ в альтернирующих режимах: ифосфамид/доксорубицин, карбоплатин/этопозид; таргетная терапия селуметинибом; поддерживающая терапия пазопанибом в сочетании с метрономной ХТ	комбинированная ХТ в альтернирующих режимах: ифосфамид/доксорубицин, ифосфамид/этопозид в сочетании с пазопанибом
Объем операции	экзартикуляция левой нижней конечности в тазобедренном суставе, R+ резекция	биопсия; с учетом локализации, размеров, распространения, опухоль признана неоперабельной
Лучевая терапия	конформная дистанционная лучевая терапия на ложе	планируется

	опухоли, СОД = 59,4Гр, РОД = 1,8Гр	
--	---------------------------------------	--



Рисунок 1. Пациент 1. Фото левой ягодицы на момент инициации таргетной терапии селуметинибом



Рисунок 2. Пациент 1. Фото левой ягодицы через 4 мес от инициации терапии селуметинибом на момент верификации диагноза ЗООПН

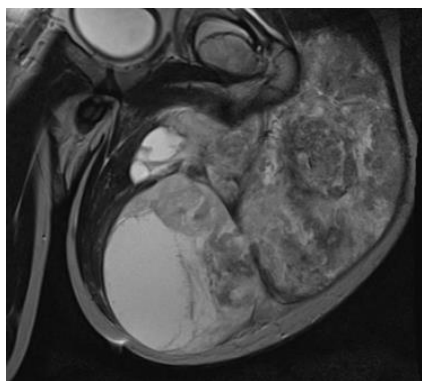


Рисунок 3. Пациент 1. МРТ (T2-TSE) левого бедра: гигантское кистозно-солидное образование размерами 240*210*175 см, неоднородное накопление контраста, масс-эффект на мышцы с признаками умеренного отека, инвазии мышц задней поверхности бедра

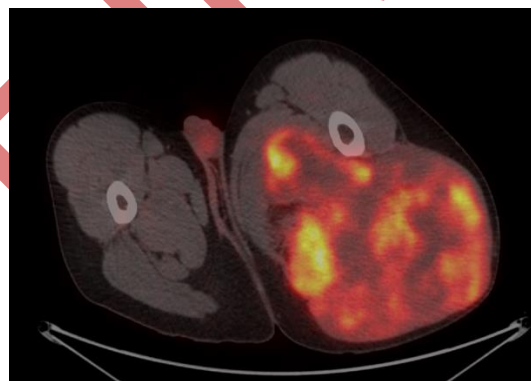


Рисунок 4. Пациент 1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: в мягких тканях задней поверхности бедра с переходом на ягодичную область образование размерами ~ 216*176мм с неравномерным накоплением РФП, SUV max= 9,4

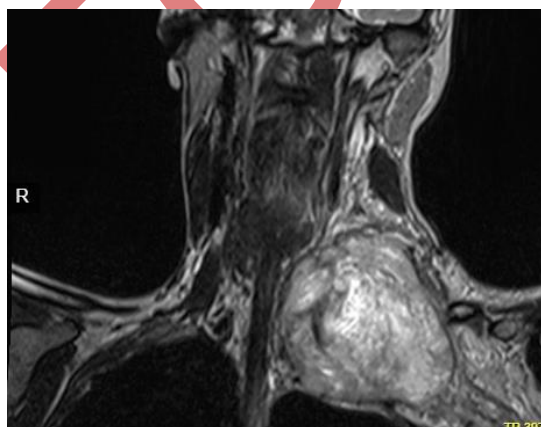


Рисунок 5. Пациентка 2. МРТ (T2-TSE) мягких тканей плечевого пояса, шеи: округлое

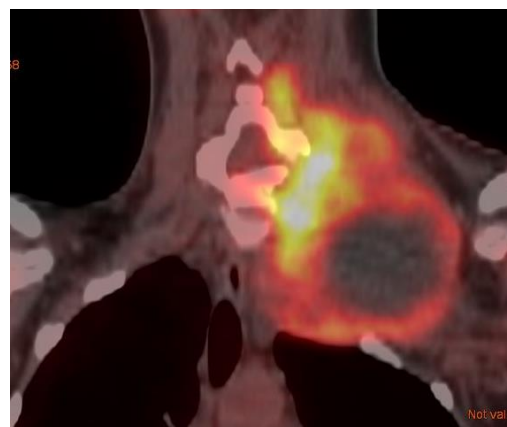


Рисунок 6. Пациентка 2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: метаболически

солидное образование с четкими неровными контурами, гетерогенным МР-сигналом, размерами ~105*87*100 мм, оттесняющее верхушку левого легкого, трахею и пищевод, окружающее магистральные сосуды шеи слева, вызывающее компрессию дурального мешка и отделов спинного мозга слева

активное образование шеи размерами ~81*96*125мм с неравномерным накоплением ¹⁸F-ФДГ, SUV max= 9,52

ОБСУЖДЕНИЕ

В обоих представленных случаях обращает внимание связь с генетически детерминированным заболеванием – НФ 1 типа с типичными клиническими проявлениями, соответствующими международным критериям верификации диагноза. Выполненное молекулярно-генетическое исследование крови позволило выявить конкретный патогенный вариант гена *NF1*. При этом во втором случае у пациентки имеет место протяженная делеция в гене *NF1*, что согласно литературным данным ассоциировано с тяжелой формой заболевания, высокой частотой когнитивных нарушений и повышенным риском развития доброкачественных и злокачественных новообразований [40].

Следует отметить поздние сроки верификация диагноза НФ1, несмотря на ранний (с рождения) дебют типичных клинических проявлений (множественные пятна по типу «кофе с молоком»), что безусловно требовало дальнейшего мультидисциплинарного наблюдения пациентов и применения визуализирующих методов исследования. Правильно установленный диагноз генетического синдрома способствует адекватной оценке рисков развития ассоциированных заболеваний, выбору необходимых программ мониторинга, онкологической настороженности и своевременной инициации лечения при наличии показаний [6]. Согласно литературным данным несмотря на то, что у большинства пациентов фенотип заболевания реализуется к 5-ти летнему возрасту, у 35% диагноз устанавливается значительно позже. При этом нередко у пациентов уже имеются значимые НФ1-ассоциированные заболевания/осложнения, требующие оказания медицинской помощи [41]. Также было доказано, что

диагноз НФ1 в случае спорадических форм болезни, устанавливается в более поздние сроки по сравнению с семейными случаями. А при отсутствии клинически значимых проявлений НФ1, оказывающих влияние на соматический статус или приводящих к нарушению качества жизни, пациенты, как правило, не обращаются за медицинской помощью. Применение программ скрининга ЗООПН, как было отмечено ранее, обосновано только в случаях наличия достоверных факторов риска, которыми в представленных случаях являлись диагноз НФ1 с массивными ПН [6,13].

Низкая доступность молекулярно-генетической диагностики, отсутствие рекомендаций по программам наблюдения пациентов с НФ1, плохая информированность медицинского сообщества о проблеме НФ1 и ассоциированных заболеваниях, а также недоступность эффективных методов консервативной терапии неоперабельных ПН в РФ до 2020г., в том числе могли являться причинами позднего и неадекватного оказания медицинской помощи.

Дебют ЗООПН у обоих пациентов имел место в подростковом возрасте (14 и 13 лет соответственно), что в целом соответствует литературным данным. Следует отметить, что наличие НФ1 всегда сопряжено с более ранним возрастом возникновения ЗООПН по сравнению со спорадическими случаями [28].

Еще одним важным аспектом представленных наблюдений является факт малигнизации ранее существовавшей ПН в ЗООПН, что встречается с частотой 8-16% случаев у пациентов с НФ1 [2,5,6]. Несмотря на яркую клиническую симптоматику, обусловленную ростом опухоли с симптомами сдавления окружающих тканей, медиана времени до верификации диагноза и инициации противоопухолевого лечения составила 4,5 месяца. Основными жалобами пациентов были дефигурация/деформация пораженной области за счет быстро

прогрессирующего роста опухоли, сколиотическая деформация позвоночника (в одном из представленных случаев за счет вынужденного положения тела), двигательные нарушения ввиду сдавления периферических нервов (вплоть до парезов у пациентки 2) и не купируемый болевой синдром. Дифференциальный диагноз должен проводиться с ПН, АНННБП, другими, редко встречающимися ЗНО оболочек периферических нервов на основании результатов визуализирующих методов диагностики и биопсии [2,23,24,42]. АНННБП может во многом иметь схожее клиническое течение с ЗООПН, тем не менее практически отсутствующую вероятность метастазирования и значительно меньшие риски рецидивов [43].

Выбор тактики терапии всегда определяется строго индивидуально с учетом размеров, локализации, распространения опухоли и в первую очередь оценивается возможность выполнения радикального оперативного вмешательства [2,3,26,27]. В обоих представленных случаях принимая во внимание гигантские размеры опухоли и ее распространение, было принято решение о проведении неадьювантной ХТ, что способствовало стабилизации роста опухоли и некоторому уменьшению болевого синдрома. Выполнение экзартикуляции нижней конечности в тазобедренном суставе, несмотря на калечащий объем операции, с последующей локальной ЛТ у пациента 1, было единственно возможной опцией достижения локального контроля. Применение адьювантной комбинированной противоопухолевой терапии направлено на минимизацию риска рецидива заболевания. Во втором клиническом случае на сегодняшний день в силу распространения опухоли, хирургическое лечение не представляется возможным, что определяет показания к продолжению системной противоопухолевой терапии в комбинациях. Международный опыт свидетельствует о возможной эффективности применения ХТ в сочетании с таргетной и/или иммунотерапией [2,33-37], но в подавляющем большинстве случаев у пациентов детского возраста

применение таковой будет являться терапией off-label, назначаемой в индивидуальном порядке по жизненным показаниям по решению консилиума и врачебной комиссии [44].

Принимая во внимание совокупность клинических данных, прогноз заболевания для обоих пациентов остается серьезным с высокими рисками прогрессирования на любом из этапов лечения. Согласно данным американских и европейских исследовательских групп по изучению нерабдомисаркомоподобных сарком мягких тканей у детей, НФ1-ассоциированные ЗООПН имеют наиболее неблагоприятный прогноз [45,39]. Тем не менее исследователи отмечают улучшение результатов терапии в течение последних лет, что во многом определяется и вкладом современных опций системной терапии [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи и данные международной литературы подчеркивают крайне высокую актуальность вопросов оказания помощи пациентам с ЗООПН, при этом ключевыми являются своевременная диагностика и выбор оптимальной тактики терапии. Для пациентов детского возраста наибольшую группу риска составляют пациенты с НФ1, что определяет необходимость применения программ скрининга. Учитывая редкость ЗООПН в популяции, необходимы дальнейшие многоцентровые исследования, направленные на поиск новых мишеней для противоопухолевой терапии с целью улучшения прогноза выживаемости.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках реализации научного проекта по соглашению № 075-15-2024-631 от 14.06.2024.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the framework of a scientific project under agreement No. 075-15-2024-631 from 14.06.2024.

Конфликт интересов: отсутствует

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

Согласие на публикацию

Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законного представителя пациента на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», включая его электронную версию — для клинического случая № 1 (18.10.2023) и клинического случая № 2 (05.10.2024). Объем публикуемых данных с законным представителем пациента согласован.

Consent for publication

The authors received informed consent from the patient's legal representative to publish personal data, including photographs (with face covering), in the scientific journal "Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology", including its electronic version — for clinical case No. 1 (October 18, 2023) and clinical case No. 2 (October 5, 2024). The amount of published data has been agreed with the patient's legal representative.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL, Fisher JL. Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. *Anticancer Res.* 2013;33(6):2597-2604.
2. Martin E., Coert JH, Flucke UE, Coert JH, van Noesel MM. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in pediatric NF1 disease. *Child's Nervous System.* 2020; 36: 2453-2462. DOI: 10.1007/s00381-020-04687-3.

3. Martin E., Coert JH, Flucke UE, Slooff WB, van de Sande MAJ, van Noesel MM, Grünhagen DJ, Wijnen MH, Verhoef C. Neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerves sheath tumors in children have a worse prognosis: A nationwide cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67; e28138. DOI: 10.1002/pbc.28138.
4. 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):1014-1022.
5. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002 May;39(5):311-4. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311.
6. Carton C., Evans D.G., Blanco I., Friedrich R.E., Ferner R.E., Farschtschi S., Salvador H., Azizi A.A., Mautner V., Röhl C., Peltonen S., Stivaros S., Legius E., Oostenbrink R.; ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*; 2023 13;56: 101818. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101818.
7. Somaiah N, Paudyal B, Winkler RE, Van Tine BA, Hirbe AC. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, a Heterogeneous, Aggressive Cancer with Diverse Biomarkers and No Targeted Standard of Care: Review of the Literature and Ongoing Investigational Agents. *Target Oncol*. 2024 Sep;19(5):665-678. DOI: 10.1007/s11523-024-01078-5.
8. Xu Y, Xu G, Liu Z, Duan J, Lin Y, Zhu J, Baklaushev VP, Chekhonin VP, Peltzer K, Wang G, Wang X, Zhang C. Incidence and prognosis of distant metastasis in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Feb;163(2):521-529. DOI: 10.1007/s00701-020-04647-5.
9. van Noesel MM, Orbach D, Brennan B, Kelsey A, Zanetti I, de Salvo GL, Gaze MN, Craigie RJ, McHugh K, Francotte N, Collini P, Bisogno G, Casanova M, Ferrari A. Outcome and prognostic factors in pediatric malignant peripheral nerve sheath tumors: An analysis of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group

- (EpSSG) NRSTS-2005 prospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10):e27833. DOI: 10.1002/pbc.27833.
10. Kolberg M, Høland M, Agesen TH, Brekke HR, Liestøl K, Hall KS, Mertens F, Picci P, Smeland S, Lothe RA. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol*. 2013 Feb;15(2):135-47. DOI: 10.1093/neuonc/nos287.
 11. Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff WM, Ho VKY, van der Graaf WT, van Dalen T, van de Sande MAJ, van Houdt WJ, Grünhagen DJ, Verhoef C. A nationwide cohort study on treatment and survival in patients with malignant peripheral nerve sheath tumours. *Eur J Cancer*. 2020 Jan;124: 77-87. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.014.
 12. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, Scally CP, Feig BW, Hunt KK, Roland CL, Guadagnolo A, Bishop AJ, Lazar AJ, Slopis JM, McCutcheon IE, Torres KE. 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 Mar 1;4(3):e210945. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945.
 13. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, Steinberg SM, Dombi E, Widemann BC. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol*. 2020 Sep 29;22(9):1368-1378. DOI: 10.1093/neuonc/noaa053.
 14. Wasa J, Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Sugiura H, Nakashima H, Ishiguro N (2010) MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. *Am J Roentgenol* 194:1568–1574. DOI: 10.2214/AJR.09.2724.
 15. Ahlawat S, Blakeley JO, Rodriguez FJ, Fayad LM. Imaging biomarkers for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. 2019; *Neurology* 93:e1076–e1084. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008092.

16. Well L, Salamon J, Kaul MG, Farschtschi S, Herrmann J, Geier KI, Hagel C, Bockhorn M, Bannas P, Adam G, Mautner VF, Derlin T. Differentiation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1 using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuro-Oncology*. 2019; 21: 508–516. DOI: 10.1093/neuonc/noy199.
17. Fisher M.J., Blakeley J.O., Weiss B.D., Dombi E., Ahlawat S., Akshintala S., Belzberg A.J., Bornhorst M., Bredella M.A., Cai W., Ferner R.E., Gross A.M., Harris G.J., Listernick R., Ly I., Martin S., Mautner V.F., Salamon J.M., Salerno K.E., Spinner R.J., Staedtke V., Ullrich N.J., Upadhyaya. M., Wolters P.L., Yohay K., Widemann B.C. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro-Oncology*. 2022; 24 (11): 1827–1844. DOI: 10.1093/neuonc/noac146.
18. Combemale P, Valeyrie-Allanore L, Giammarile F, Pinson S, Guillot B, Goulart DM, Wolkenstein P, Blay JY, Mognetti T. 2014. Utility of ¹⁸F-FDG PET with a semi-quantitative index in the detection of sarcomatous transformation in patients with neurofibromatosis type 1. *PLoS One* 9: e85954. DOI: 10.1371/journal.pone.0085954.
19. Tovmassian D, Abdul Razak M, London K. The Role of [¹⁸F]FDG-PET/CT in Predicting Malignant Transformation of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis-1. *Int J Surg Oncol*. 2016;2016:6162182. DOI: 10.1155/2016/6162182.
20. Hummel TR, Jessen WJ, Miller SJ, Kluwe L, Mautner VF, Wallace MR, Lazaro C, Page GP, Worley PF, Aronow BJ, Schorry EK, Ratner N (2010) Gene expression analysis identifies potential biomarkers of neurofibromatosis type 1 including adrenomedullin. *Clin Cancer Res* 16:5048–5057. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0613.
21. Park S-J, Sawitzki B, Kluwe L, Mautner VF, Holtkamp N, Kurtz A. Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant

- peripheral nerve-sheath tumors. *BMC Med* 11:109. DOI: 10.1186/1741-7015-11-109.
22. Watson KL, Al Sannaa GA, Kivlin CM et al (2017) Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurosurg* 126:319–329. DOI: 10.3171/2015.12.JNS152443.
23. Le Guellec S, Decouvelaere A-V, Filleron T et al (2016) Malignant peripheral nerve sheath tumor is a challenging diagnosis: a systematic pathology review, immunohistochemistry, and molecular analysis in 160 patients from the French Sarcoma Group database. *Am J Surg Pathol* 40:896–908. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000655.
24. Röhrich M, Koelsche C, Schrimpf D, Capper D, Sahm F, Kratz A, Reuss J, Hovestadt V, Jones DTW, Bewerunge-Hudler M, Becker A, Weis J, Mawrin C, Mittelbronn M, Perry A, Mautner VF, Mechttersheimer G, Hartmann C, Okuducu AF, Arp M, Seiz-Rosenhagen M, Hänggi D, Heim S, Paulus W, Schittenhelm J, Ahmadi R, Herold-Mende C, Unterberg A, Pfister SM, von Deimling A, Reuss DE (2016) Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Acta Neuropathol* 131:877–887. DOI: 10.1007/s00401-016-1540-6.
25. Doğrul A, Hamaloğlu E, Çil B, Canyiğit M, Özdemir A, Özenç A. Preoperative embolization of a retroperitoneal malignant nervous sheath tumor. *European Journal of Radiology Extra*. 2006; 60(3): 117-120. DOI: 10.1016/j.ejrex.2006.09.004.
26. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al (2016) Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: the experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer* 56:77–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.015.
27. Clarkson PW, Griffin AM, Catton CN, O'Sullivan B, Ferguson PC, Wunder JS, Bell RS. Epineural dissection is a safe technique that facilitates limb salvage surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Sep;438:92-6. DOI: 10.1097/01.blo.0000180057.22712.53.

28. Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, Hornicek FJ, Harmon DC, Delaney TF, Williams Z (2013) Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis Type 1: clinical article. *J Neurosurg* 118:142–148. DOI: 10.3171/2012.9.JNS101610.
29. Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, Ondos J, Dombi E, Camphausen K, Widemann BC, Kaushal A. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Front Oncol.* 2014 Nov 17;4:324. DOI: 10.3389/fonc.2014.00324.
30. Kaushal A, Citrin D (2008) The role of radiation therapy in the management of sarcomas. *Surg Clin North Am* 88:629–646, viii. DOI: 10.1016/j.suc.2008.03.005.
31. Spunt SL, Hill DA, Motosue AM, Billups CA, Cain AM, Rao BN, Pratt CB, Merchant TE, Pappo AS. Clinical features and outcome of initially unresected nonmetastatic pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 2020; 3225–3235. DOI: 10.1200/JCO.2002.06.066.
32. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Conrad EU 3rd, Ganjoo KN, George S, Gonzalez RJ, Heslin MJ, Kane JM 3rd, Koon H, Mayerson J, McCarter M, McGarry SV, Meyer C, O'Donnell RJ, Pappo AS, Paz IB, Petersen IA, Pfeifer JD, Riedel RF, Schuetze S, Schupak KD, Schwartz HS, Tap WD, Wayne JD, Bergman MA, Scavone J. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Jun;14(6):758-86.
33. Spunt SL, Million L, Chi YY, Anderson J, Tian J, Hibbitts E, Coffin C, McCarville MB, Randall RL, Parham DM, Black JO, Kao SC, Hayes-Jordan A, Wolden S, Laurie F, Speights R, Kawashima E, Skapek SX, Meyer W, Pappo AS, Hawkins DS. A risk-based treatment strategy for non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas in patients younger than 30 years (ARST0332): a Children's Oncology Group prospective study. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):145-161. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30672-2.

- 34.Hirbe AC, Cosper PF, Dahiya S, Van Tine BA. Neoadjuvant Ifosfamide and Epirubicin in the Treatment of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. Sarcoma. 2017;2017:3761292. DOI: 10.1155/2017/3761292.
- 35.Zhang L, Lemberg KM, Calizo A, Varadhan R, Siegel AH, Meyer CF, Blakeley JO, Pratilas CA. Analysis of treatment sequence and outcomes in patients with relapsed malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurooncol Adv. 2023 Dec 2;5(1):vdad156. DOI: 10.1093/noajnl/vdad156.
- 36.González-Muñoz T, Kim A, Ratner N, Peinado H. The Need for New Treatments Targeting MPNST: The Potential of Strategies Combining MEK Inhibitors with Antiangiogenic Agents. Clin Cancer Res. 2022 Aug 2;28(15):3185-3195. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3760.
- 37.Weiss AR, Chen YL, Scharschmidt TJ, Chi YY, Tian J, Black JO, Davis JL, Fanburg-Smith JC, Zambrano E, Anderson J, Arens R, Binitie O, Choy E, Davis JW, Hayes-Jordan A, Kao SC, Kayton ML, Kessel S, Lim R, Meyer WH, Million L, Okuno SH, Ostrenga A, Parisi MT, Pryma DA, Randall RL, Rosen MA, Schlapkohl M, Shulkin BL, Smith EA, Sorger JI, Terezakis S, Hawkins DS, Spunt SL, Wang D. Pathological response in children and adults with large unresected intermediate-grade or high-grade soft tissue sarcoma receiving preoperative chemoradiotherapy with or without pazopanib (ARST1321): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):1110-1122. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30325-9.
- 38.Larson K, Russ A, Arif-Tiwari H, Mahadevan D, Elliott A, Bhattacharyya A, Babiker H. Pembrolizumab Achieves a Complete Response in an NF-1 Mutated, PD-L1 Positive Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: A Case Report and Review of the Benchmarks. J Immunother. 2022 May 1;45(4):222-226. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000410.
- 39.Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff WBM, de Sande MAJ, Noesel MM, Grünhagen DJ, Wijnen MHWA, Verhoef C (2019). Neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors in children have a worse prognosis: a

nationwide cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 67: e28138. DOI: 10.1002/pbc.28138.

40. Pacot L, Vidaud D, Sabbagh A, Laurendeau I, Briand-Suleau A, Coustier A, Maillard T, Barbance C, Morice-Picard F, Sigaudy S, Glazunova OO, Damaj L, Layet V, Quelin C, Gilbert-Dussardier B, Audic F, Dollfus H, Guerrot AM, Lespinasse J, Julia S, Vantyghem MC, Drouard M, Lackmy M, Leheup B, Alembik Y, Lemaire A, Nitschké P, Petit F, Dieux Coeslier A, Mutez E, Taieb A, Fradin M, Capri Y, Nasser H, Ruaud L, Dauriat B, Bourthoumieu S, Geneviève D, Audebert-Bellanger S, Nizon M, Stoeva R, Hickman G, Nicolas G, Mazereeuw-Hautier J, Jannic A, Ferkal S, Parfait B, Vidaud M, Members Of The Nf France Network, Wolkenstein P, Pasmant E. Severe Phenotype in Patients with Large Deletions of *NF1*. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 13;13(12):2963. DOI: 10.3390/cancers13122963.
41. Cnossen MH, Smit FJ, de Goede-Bolder A, Frets PG, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF. Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr*. 1997 Jun;156(6):482-7. DOI: 10.1007/s004310050644.
42. Yao C, Zhou H, Dong Y, Alhaskawi A, Hasan Abdullah Ezzi S, Wang Z, Lai J, Goutham Kota V, Hasan Abdulla Hasan Abdulla M, Lu H. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: Latest Concepts in Disease Pathogenesis and Clinical Management. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 8;15(4):1077. DOI: 10.3390/cancers15041077.
43. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, Reilly KM, Stemmer-Rachamimov A, Stewart DR, Viskochil D, Widemann B, Perry A. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol*. 2017; 67:1-10. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.05.010.

- 44.Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 28.12.2024) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 48. Врачебная комиссия и консилиум врачей.
- 45.Ferrari A, Miceli R, Rey A, Oberlin O, Orbach D, Brennan B, Mariani L, Carli M, Bisogno G, Cecchetto G, Salvo GLD, Casanova M, Vannoessel MM, Kelsey A, Stevens MC, Devidas M, Pappo AS, Spunt SL (2011) Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: results of a pooled analysis from United States and European groups. Eur J Cancer 47:724–731. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.11.013.