

ДОЛГУШИН
АРТЕМ АНДРЕЕВИЧ

КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ОПУХОЛЕЙ
ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ И ОПТИМИЗАЦИЯ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1.10. Нейрохирургия

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук
Орлов Андрей Юрьевич

доктор медицинских наук
Забродская Юлия Михайловна

Официальные оппоненты: Бажанов Сергей Петрович
доктор медицинских наук, заместитель
директора по научной и инновационной
деятельности, начальник отдела клинической и
экспериментальной нейрохирургии научно-
исследовательского института травматологии,
ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО
«Саратовский государственный медицинский
университет имени В.И. Разумовского»
Минздрава России

Шелехова Ксения Владимировна
доктор медицинских наук, руководитель
отделения патологической анатомии ГБУЗ
«Санкт-Петербургский научно-практический
центр специализированных видов медицинской
помощи (онкологический) центр им. Н.П.
Напалкова»

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «__»_____ 2025г. в ____ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт
Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и на
сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «__»_____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Среди новообразований периферической нервной системы выделяют доброкачественные (шванномы, периневриомы), которые потенциально излечимы путем тотального удаления, доброкачественные, имеющие тенденцию к агрессивному проявлению на местном уровне и озлокачествлению (плексиформная нейрофиброма), и высокозлокачественные (ЗООПН) (Belakhoua SM., Rodriguez FJ. 2025).

Можно установить диагноз опухоль оболочки периферического нерва по совокупности клинических, электрофизиологических и лучевых данных диагностики, и в большинстве случаев он весьма конкретен, тогда как тактика лечения может значительно варьировать и включать в себя: динамическое наблюдение или хирургическую резекцию новообразования различными методами (Christopher D.M., 2024).

Не существует строго регламентированного плана оперативного вмешательства относительно гистологического диагноза ООПН (Берснев В.П., 2017; Belakhoua SM., Rodriguez FJ., 2023).

Результаты хирургического лечения пациентов с опухолями оболочек периферических нервов (ООПН) зависят от многих факторов: гистологического типа опухоли, локализации новообразования и радикальности проведенного лечения (Charu V., Cimino-Mathews A., 2017; Belakhoua SM., Rodriguez FJ., 2022).

Рецидив опухолей оболочек периферических нервов встречается по разным данным от 17% до 26% случаев (Берснев В.П., 2017; Орлов А.Ю., 2023; Matejcik V. 2022; Belzberg A.J., 2023). Но при этом, число их постоянно растет, что обусловлено, общим увеличением доли злокачественных новообразований в структуре онкологических заболеваний в мире, в следствии увеличения продолжительности жизни среди населения развитых стран. Существенным является факт, что около 90 % таких больных – это люди работоспособного

возраста (30-60 лет) (Шевелев И.Н., 2011; Берснев В.П., 2017; Орлов А.Ю., 2023; Ferner R., 2022; Maiuri F., 2024).

У больных с ООПН до сих пор до конца не выяснены причины развития рецидивов новообразований, и не определена тактика хирургического или консервативного лечения.

Степень разработанности темы

В отечественной и зарубежной литературе на протяжении долгих лет проводится изучение опухолей оболочек периферических нервов – как гистологических характеристик, так и результатов хирургического лечения. Тем не менее, до настоящего времени нет общепризнанных рекомендаций по методам обследования, по тактике ведения пациентов с рецидивами ООПН, четким показаниям к выбору вида хирургического лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов.

Нейрохирурги, которые занимаются изучением этого вопроса, при определении тактики ведения пациентов с данной патологией опираются главным образом на собственные результаты лечения.

Остается открытым вопрос о выборе метода хирургического лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов (Берснев В.П. с соавт., 2017; Орлов А.Ю., 2022; Tsai T.M. et al., 1995; Buzzard E.F., 1922; Mitsionis G.I. et al., 2023; Bartels R.H. et al., 2024).

В доступной литературе крайне мало работ, где проводится исследования хирургического лечения рецидивов ООПН, особенно если оперативное лечение как первичных опухолей, так и их рецидивов выполнены в одном лечебном учреждении.

Прогнозирование развития рецидива ООПН является крайне сложной и неразработанной по сей день задачей, поскольку данных по наблюдению пациентов после перенесенного хирургического вмешательства мало.

Цель исследования

Определить прогностические критерии развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов для оптимизации тактики хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Провести анализ результатов хирургического лечения опухолей оболочек периферических нервов.
2. Выявить патоморфологические макро- и микроскопические факторы риска развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов.
3. На основе иммуногистохимического исследования опухолей оболочек периферических нервов определить значение уровня экспрессии маркеров Ki67 и SOX10 протеина для прогнозирования развития рецидивов опухолей.
4. Разработать хирургическую тактику лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов в зависимости от предполагаемого гистологического характера опухоли.

Научная новизна

Впервые, на основании анализа клинико-диагностических данных уточнены сроки и динамика возникновения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов в зависимости от гистологического типа и степени анаплазии.

Выявлены патоморфологические макроскопические и микроскопические факторы риска развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов.

Установлено, что в прогнозе возникновения рецидивов ООПН следует учитывать комплекс клинико-диагностических, патоморфологических данных и объем выполненного хирургического лечения.

Была определена прямая корреляционная зависимость между уровнями Ki67 и SOX10 протеина и развитием рецидива ООПН.

Впервые определены критерии прогнозирования развития рецидивов рецидивов опухолей оболочек периферических нервов с учетом клинических проявлений и биологических характеристик новообразования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования данные позволили определить критерии прогнозирования риска развития рецидивов ООПН.

Данные, полученные в результате исследования послужили основой для разработки показаний и противопоказаний к различным видам нейрохирургического лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов.

Показано, что дифференцированный подход к хирургическому лечению рецидивов ООПН зависит от предполагаемого гистологического диагноза, подтвержденного при экспресс-биопсии и установленных критериев прогнозирования: анамнестические критерии (возраст пациентов, гендерная принадлежность, размер опухоли) и патоморфологические критерии (гистологический характер новообразования, иммуногистохимические маркеры Ki67 и SOX10), а также субтотальное удаление новообразования.

Результаты исследования могут быть использованы в нейрохирургической, онкологической, патоморфологической практике при обследовании и лечении пациентов с ООПН.

Методология и методы исследования

Работа проведена на основе анализа результатов комплексного лечения и обследования 122 пациентов с опухолями оболочек периферических нервов, среди них 35 пациентов с рецидивами ООПН с 2009 по 2021г.

Основные методы исследования – клинический, электрофизиологический (ЭНМГ), вспомогательные методы – лучевые (УЗИ, КТ ангиография, МРТ), патоморфологический. Уровень доказательности: III (доказательства получены в результате хорошо спланированного, нерандомизированного исследования, с

использованием непрямых сравнительных корреляционных исследований и исследований клинических случаев).

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска возникновения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов являются: возраст пациента (старше 48 лет), размер новообразования ($>11,5$ см), объем выполненного оперативного вмешательства (субтотальное удаление опухоли), патоморфологические данные, таких как наличие капсулы и некроза опухоли.

2. Выбор вида хирургического лечения при удалении опухолей оболочек периферических нервов зависит от критериев прогнозирования риска развития рецидивов, подтвержденных данными срочного гистологического исследования.

3. Одним из значимых критериев риска возникновения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов являются высокий уровень пролиферативной активности по Ki67 ($>5\%$), а также частичная потеря SOX10 ($<80\%$) протеина по результатам иммуногистохимического исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Для решения поставленных задач сформулированы адекватные критерии отбора пациентов. Клинический материал (122 пациента) хорошо верифицирован. Результаты клинического и инструментального обследования, хирургического лечения, а также отдаленные результаты лечения оценивались, исходя из общепринятых шкал, классификаций и стандартизированных методик. Применена современная статистическая обработка данных. Достоверность полученных результатов подтверждена соответствующими методами статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2020), II Всероссийская конференция молодых нейрохирургов (Москва, 2020), III Всероссийская конференция молодых нейрохирургов (Москва, 2021), VIII ежегодная конференция нейрохирургов Северо-Западного федерального округа.

Конференция нейрохирургов Приволжского федерального округа (Санкт-Петербург, 2021), XX Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения нейрохирургии позвоночника и периферической нервной системы № 1 РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; патологоанатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; нейрохирургического отделения №1, СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»; нейрохирургического отделения №1 СПб ГБУЗ «Городская больница №26»; кафедры нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано всего 11 научных работ, среди них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 статья – в изданиях, входящих в международную базу цитирования Scopus, также по теме диссертационного исследования было получено Свидетельство о регистрации базы данных пациентов с опухолями периферической нервной системы №2024622459.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, а также практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст иллюстрирован 23

таблицами и 51 рисунками. Список литературы содержит 150 источника, из них 23 отечественных и 127 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа основана на анализе комплексного обследования и хирургического лечения 122 пациентов с первичными и рецидивирующими ООПН, из них 87 пациентов с первичными ООПН, и 35 пациентов с рецидивами ООПН, находившихся на лечении в отделении хирургии позвоночника и периферической нервной системы в НМИЦ им. В.А. Алмазова – РНХИ им. А.Л. Поленова с 2009 г. по 2021 год.

Для определения принадлежности новообразования к группе ООПН придерживались нижеизложенных признаков:

- 1) Наличие связи с нервом, нервным сплетением или корешком нерва
- 2) В клетках опухоли наблюдались признаки основных клеточных компонентов нерва
- 3) В анамнезе болезнь Реклингаузена (нейрофиброматоза 1 или 2 типа), шванноматоза.

При наличии хотя бы одного из данных признаков новообразование относили к группе ООПН.

Изучение отдаленных результатов хирургического лечения ООПН осуществлялось преимущественно на базе архивного материала, вызова пациентов на контрольные осмотры, консультацию, изучения истории болезни и амбулаторных карт пациентов.

Проводимое исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 07122019 из протокола заседания ЛЭК №12-19 от 9 декабря 2019 г.).

Опухоли периферических нервов встречались практически в 2 раза чаще у женщин – 85 (66,7%). Возраст больных варьировал от 18 лет до 80 лет. Средний возраст пациентов – 46 лет.

Основными клиническими проявлениями ООПН являются:

- болевой синдром,
- нарушения проводимости по периферическому нерву (двигательные и чувствительные нарушения),
- ишемия конечности.

Болевой синдром, как правило, носит спонтанный характер, это картина является типичной при ООПН. Боли от слабой интенсивности, до нестерпимо острых. Характерно распространение (иррадиация) болевого синдрома в зоне иннервации болевой синдрома оценивался по шкале ВАШ.

При шванномах и нейрофибромах чаще было частичное нарушение проводимости - 56 (45,9%), либо нарушения проводимости отсутствовали. При ЗООПН отмечается частичное или полное нарушение проводимости: ЧНП - 2 (1,6%), ПНП - 14 (11,4%).

Ишемия конечности в наших наблюдениях встречалась только при ЗООПН, при компрессии сосуда опухолью у 3 (2,45%) пациентов.

Всем пациентам до поступления в стационар были выполнены обследования: МРТ, УЗИ, ЭНМГ.

Среди опухолей периферических нервов, наиболее часто встречались шванномы – 54 (44,3%) пациента. Несколько реже мы наблюдали нейрофибромы – 41 (33,6%) пациент. Пациентов с периневриомой в наших наблюдениях было только – 3 (2,5%) пациента, ЗООПН в наших наблюдениях диагностируется у 22 (18%) пациентов. Самое меньшее число пациентов наблюдалось в группе гибридных опухолей – 2 (1,6%) пациента.

Массив исходных данных при исследовании состоял из более чем 30 показателей, полученных у 122 пациентов, оперированных в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с января 2009 года по декабрь 2021 года.

Для проведения статистического анализа все пациенты были разделены на 2 группы:

1 группа - пациенты с первичными опухолями, 87 (71,3%) пациентов, среди них 62 женщины, и 25 мужчин;

2 группа - пациенты, у которых отмечался рецидив заболевания – 35 (28,7%) пациентов, среди которых 23 женщины, и 12 мужчины (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов на группы с первичными опухолями оболочки периферического нерва и их рецидивами на группы по гистологическому строению

Виды опухолей	1 группа	2 группа	Всего
Шваннома	44 (36,1%)	10 (8,2%)	54 (44,3%)
Нейрофиброма	28 (23%)	13 (10,6%)	41 (33,6%)
ЗООПН	10 (8,2%)	12 (9,8%)	22 (18%)
Периневриома	3 (2,5%)	0	3 (2,5%)
Гибридная опухоль	2 (1,6%)	0	2 (1,6%)

Для уточнения гистологического диагноза опухоли оболочки периферического нерва мы прибегали к различным патоморфологическим методам обследования пациентов: экспресс-биопсия, где оценивались такие микроскопические признаки, как тканевой рисунок опухоли (классический/неклассический гистотип, гистологические паттерны), признаки анаплазии (клеточно-ядерный полиморфизм, митозы, некроз, пролиферация эндотелия, гиперхромия ядер, отсутствие капсулы), малые признаки анаплазии (апоптозные тельца, солидизация), нарушения кровообращения (тромбоз, кровоизлияния), состояние стромы (фиброз, дезорганизация), выраженность лимфоцитарной инфильтрации, наличие дополнительных (окружающих опухоль) тканей.

Также в последующем выполнялась иммуногистохимия.

При иммуногистохимическом методе исследования (ИГХ) оценивался процент окрашивания клеток с иммуногистохимическими маркерами SOX10 (маркер клеток производных нервного гребня) и Ki67 (маркер, отражающий пролиферативную активность клеток), оценивался процент клеток с ядерной экспрессией SOX10 Ki67.

Оценка результатов производилась 2-мя патологоанатомами независимо друг от друга, с использованием светового микроскопа Leica DAN2000 при увеличении X400 на 1000 клеток при Ki67, и SOX10 на протяжении всей опухоли.

Ретроспективно нами был изучен операционный гистологический материал пациентов 18 лет и старше, страдающих опухолями оболочек периферических нервов и получавших хирургическое лечение в объеме тотального микрохирургического удаления опухоли в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) в период с 1 января 2009 по 31 декабря 2021 года.

Клинический материал, полученный при исследовании, обрабатывался с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V).

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$ (Юнкеров В.И. с соавт., 2005; Боровиков В. П. 2013; Трухачева Н.В. 2013). Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий мы формулировали тогда, когда мы имели одинаковые, по сути, результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

Результаты исследования

В ходе исследования установлено, что рецидивы ООПН почти в 2 раза чаще встречаются среди женщин - 25 (20,3%) пациентов, чем мужчин – 10 (8,3%) пациентов ($p > 0,01$).

Опухоли периферических нервов встречались практически в 2 раза чаще у женщин – 85 (69,7%). Возраст больных варьировал от 18 лет до 80 лет. Средний возраст пациентов составил 46 лет (сред \pm 1,96 ст. откл = (28,87; 72,50). В пределах выборки отмечается некоторое увеличение пациентов старшего возраста (коэффициент аппроксимации $R^2 = 0$).

По гистологическому диагнозу опухолей, в наблюдениях чаще встречались шванномы – у 54 (44,3%) пациентов.

Установлено, что рецидивы ЗООПН имеют большие и гигантские размеры – 11 (9%) из наблюдаемых нами 12 (9,8%) пациентов, в то время как шванномы и

нейрофибромы в исследуемом материале встречались только малого и среднего размера.

В наших наблюдениях рецидив до 3-х месяцев встречался только у злокачественной опухоли оболочек периферических нервов – 1 (8,3%) пациента. В период от 3 до 6 месяцев преобладал рецидив ЗООПН у 3 (25%) пациентов, в этом интервале самое меньшее количество рецидивов мы встречали при шванномах – 2 (20%) пациента, и рецидив у нейрофибром в таком же количестве – 2 (15,5%) пациента ($p < 0,1$).

Возникновение рецидивов в период от 6 до 12 месяцев чаще наблюдаем при нейрофибромах – 5 (38,5%) пациентов, и несколько реже при шванномах – 4 (40%) пациента, и рецидивах ЗООПН – 4 (33,4%) пациента ($p < 0,1$).

Возникновение рецидивов от 1 года до 2 лет также чаще встречается при нейрофибромах – 3 (23%) пациента, и при ЗООПН – 3 (25%) пациента ($p < 0,1$).

Рецидив в сроки от 2 лет о 5 лет чаще встречается при нейрофибромах – 3 (23%) пациента, в наших наблюдениях только у одного пациента при ЗООПН возник рецидив спустя 2,5 года, у остальных значительно раньше ($p < 0,1$).

Основной пик для развития рецидивов ООПН приходится на первые 12 месяцев, после операции. Так, ЗООПН рецидивировало в первый год у 9 (7,35%) пациентов (Рисунок 1).

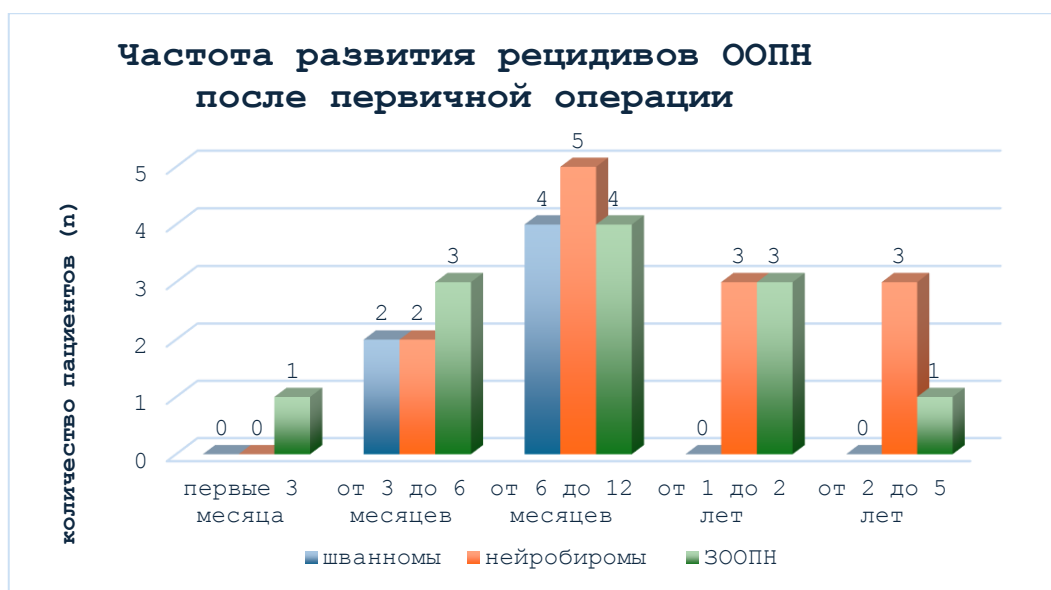


Рисунок 1 – Частота развития рецидивов опухолей оболочки периферического нерва после первичной операции (в абсолютных значениях)

Сформулированы критерии эффективности и критерии прогнозирования хирургического лечения.

Критерии эффективности хирургического лечения рецидивов ООПН:

1. Отсутствие стойких послеоперационных осложнений

2. Отсутствие рецидива в ближайший и отдаленный послеоперационный период

3. Отсутствие или уменьшение болевого синдрома по шкале ВАШ в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах

Критерии прогнозирования развития рецидивов ООПН можно разделить на анамнестические и патоморфологические.

К анамнестическим критериям можно отнести:

- Возраст пациентов 49 лет и старше, имеют риск развития рецидива ООПН в 2,9 раза чаще других возрастных категорий.

- Опухоли периферических нервов встречались практически в 2 раза чаще у женщин – 66,7%.

- Размер опухоли свыше 11,5 см в абсолютных значениях имеет риск развития рецидива в 8,79 раз выше, чем при меньшем размере.

К патоморфологическим критериям относятся:

- Гистологический характер новообразования (ЗООПН, плексиформная нейрофиброма).

- Показатели иммуногистохимических маркеров Ki67 и SOX10 являются основными критериями при прогнозировании развития рецидива ООПН:

- Пороговое значение по данным маркера Ki67 для развития рецидива: шванномы – 4,85%, нейрофибромы – 5,17%, ЗООПН – 27,76%.

- По данным SOX10 – при утрате данного протеина, даже частичной, риск рецидива увеличивается в геометрической прогрессии ($p \geq 0,001$).

- Субтотальное удаление новообразования.

На основании полученных данных возможно прогнозировать дальнейшее течение онкологического процесса, относительно показателей маркеров Ki67 и SOX10 протеина, с учетом размеров опухоли по данным МРТ, УЗИ.

Предложены пути оптимизации хирургического лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов:

1. Тщательно проводить предоперационную подготовку больных, тем самым минимизировать интраоперационные риски.
2. Быть готовым к возможному развитию кровотечения из вовлеченных в опухоль сосудов.
3. Проводить разъяснительную беседу с пациентами о возможных видах хирургического вмешательства, преимуществах и недостатках каждого, возможных осложнений.
4. При обширном поражении соседних регионов лиги сосудов приглашать сосудистых или общих хирургов (использование мультидисциплинарных хирургических бригад).
5. В послеоперационном периоде – динамическое наблюдение за пациентами, приглашать на контрольные осмотры, направлять на консультацию к онкологу для решения вопроса о лучевой терапии, химиотерапии.

Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с рецидивами ООПН позволило внедрение в медицинскую практику операционного микроскопа, интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, интраоперационной УЗИ навигации и т.д. ($\chi^2=72$ ($p < 0,001$)), а также, применение полного спектра обследования больных, таких как МРТ, УЗИ, ЭНМГ ($p < 0,001$).

На основании статистического анализа выявлено, что пациенты старше 49 лет, с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов имеют риск развития повторного рецидива шванномы, нейрофибромы, ЗООПН в 2,9 раза чаще, чем пациенты, страдающие первичными опухолями ООПН ($p < 0,004$) (Рисунок 2).

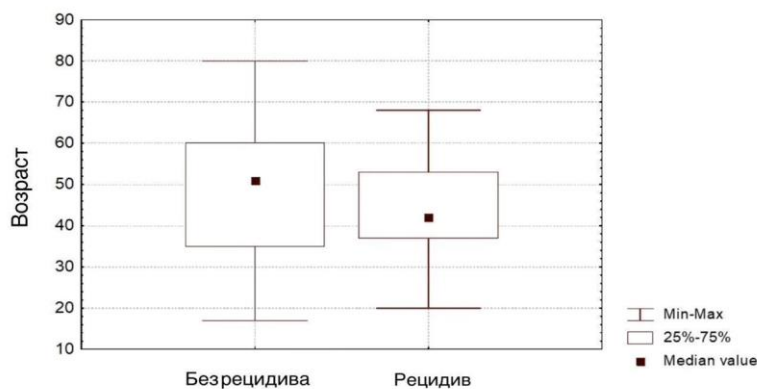


Рисунок 2 – Риск развития рецидива опухоли оболочки периферического нерва у пациентов старше 49 лет

Установлено, что рецидив ООПН на верхней конечности возникал чаще, чем на нижней конечности ($p > 0,01$).

Выявлено, что при размере опухоли выше 11,5 см в абсолютных величинах, независимо от размера диаметра нервного ствола, риск развития рецидива ЗООПН выше в 8,79 раз, чем при опухолях меньшего размера ($p < 0,02$).

При рецидивах ООПН наблюдается максимально высокий уровень болевого синдрома (до 10 баллов) у пациентов с ЗООПН, однако, при рецидивах шванном и нейрофибром болевой синдром был в диапазоне средних значений (5-6 баллов) ($p < 0,1$).

Выделены и установлены особенности хирургического лечения рецидивов ООПН:

- 1) Оперативное лечение осложнено выраженным рубцово-спаечным процессом.
- 2) В результате проведенных ранее операций имеется нарушение в анатомии региона.
- 4) Выраженная кровопотеря.
- 5) Удлинение хода операции по сравнению с первичной

При диагнозе «ЗООПН и плексиформная нейрофиброма», мы не можем придерживаться правила сохранения функции нерва, поскольку всегда необходимо выполнять блок-резекцию, так, как только это уменьшает на 25% риск развития

рецидива в отдаленном периоде и увеличивает без рецидивного периода на 12-18%, что также сказывается положительно на качестве жизни пациента, которое нами было оценено по шкале Карновского и по шкале EORTIC QLQ-C30, и всегда после операции мы наблюдали положительную динамику.

Прогностическую значимость для развития рецидива ООПН можно получить интраоперационно: макроскопические признаки озлокачествления – наличие капсулы, некроз окружающих тканей, инвазия опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния в опухоль, также прогностическую значимость имеют иммуногистохимические методы исследования – маркер Ki67 и SOX10 протеин.

У шванном, имеющих признаки озлокачествления по макроскопическим признакам (отсутствие капсулы, инвазивный рост, кровоизлияния), в 1,4 раза чаще встречался рецидив заболевания, чем у не имеющих данных признаков. Рецидив нейрофибромы встречался в 2,2 раза чаще, а при ЗООПН, наблюдалось увеличение вероятности рецидива в 4,3 раза ($p < 0,1$).

При иммуногистохимическом исследовании операционного материала ООПН белок SOX10 при первичных опухолях выявляется в максимальном количестве (100%), но при развитии рецидива данный белок отсутствует или определяется в минимальном количестве (5-10%).

По данным маркера пролиферативной активности Ki67, установлен пороговый критерий развития рецидива, с учетом гистологического варианта опухоли: шванномы – $>4,85\%$, нейрофибромы – $>5,17\%$, ЗООПН – $>27,76\%$, а также частичная потеря белка SOX10 по результатам ИГХ, свидетельствует о риске развития рецидива ($p > 0,001$).

Данные факты позволяет прогнозировать вероятное развитие рецидива в отдаленном послеоперационном периоде ($p < 0,01$).

Основной пик для развития рецидива заболевания приходится на первые 12 месяцев после операции ($p > 0,1$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным методом лечения рецидивов ООПН является нейрохирургический, и только после него, можно говорить о химиотерапии и лучевой терапии. Важно понимать, чтобы удалось выполнить максимально радикальное удаление рецидива опухоли, необходимо подобрать правильный, адекватный доступ к периферическому нерву.

На основании проделанной работы мы можем определять вероятный прогноз на дальнейшее течение онкологического процесса, по патоморфологическим критериям – макроскопическим, микроскопическим и признакам рецидива ООПН и их гистологической структуры.

В ходе исследования была оптимизирована хирургическая тактика лечения рецидивов ООПН в зависимости от предполагаемого гистологического характера опухоли.

Установленные в работе критерии прогнозирования, оптимизации хирургического вмешательства необходимо использовать в повседневной практике при лечении ООПН, поскольку это поможет снизить риск развития рецидивов ООПН.

Данное исследование несет в себе важную информацию о прогнозировании, оптимизации в лечении пациентов с рецидивами ООПН и позволяет улучшить их результаты.

ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов оперативного лечения ООПН показал, что сроки возникновения рецидивов зависят от гистотипа опухоли и степени анаплазии: при тотальном удалении ООПН шванномы рецидивируют в 18,5%, нейрофибромы – в 31,7%, ЗООПН – в 45,4% случаев, при частичном удалении ООПН шванномы рецидивируют в 68%, нейрофибромы – в 78,4%, а ЗООПН – в 92% случаев. Относительным фактором, приводящим к отсутствию развития рецидива, является тотальное удаление рецидива ООПН, с удалением капсулы ООПН ($p < 0,001$).

2. Прогностической значимостью для развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов обладают патоморфологические факторы: макроскопические, такие как некроз, кровоизлияния в опухоль и в окружающие ткани, инвазия опухоли в окружающие ткани, а также микроскопические факторы, такие как признаки анаплазии – клеточно-ядерный полиморфизм, митозы, некроз, пролиферация эндотелия, гиперхромия ядер, отсутствие капсулы ($p>0,01$).

3. Высокий уровень пролиферативной активности по Ki67 (шванномы - $>4,85\%$, нейрофибромы - $>5,17\%$, ЗООПН - $>27,76\%$), а также частичная потеря белка SOX10 по результатам ИГХ, свидетельствует о риске развития рецидива ($p>0,001$).

4. Дифференцированный подход к хирургическому лечению рецидивов ООПН зависит от предполагаемого гистологического диагноза, подтвержденного при экспресс-биопсии и установленных критериев прогнозирования: при доброкачественных опухолях Grade I – органосохраняющие операции; при злокачественном характере – тотальное удаление опухоли с окружающими тканями (блок-резекция) ($p>0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо выполнять в послеоперационном периоде иммуногистохимические методы исследования, такие как определение маркера Ki67, SOX10 протеина, для установления вероятного прогноза развития рецидива заболевания.

2. Необходимо динамическое наблюдение за пациентом в послеоперационном периоде – при доброкачественной опухоли (по данным $Ki67 \geq 4\%$, $SOX10 \geq 80$) выполнение контрольных диагностических мероприятий (МРТ, УЗИ, ЭНМГ) каждые 6 месяцев, и при злокачественной опухоли (по данным $Ki67 \geq 27,76\%$, $SOX10 < 20$) каждые 3 месяца.

3. При развитии рецидива ООПН, необходимо выполнение радикального микрохирургического удаления рецидива ООПН.

4. Необходимо использовать во время оперативного лечения интраоперационной электронейромиографии и УЗИ-навигации – это позволит минимизировать хирургические осложнения, а также выполнить тотальное микрохирургическое удаление рецидива ООПН.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования были внедрены в клиническую практику, однако, учитывая редкость рецидивов опухолей оболочек периферических нервов, основная перспектива заключается в выполнении крупных многоцентровых исследований, что дало бы возможность увеличить объем выборки пациентов и уточнить процент заболеваемости.

Актуальной задачей является поиск молекулярно-генетических прогностических и предиктивных маркеров для рецидивов опухолей оболочек периферических нервов.

Необходимо исследование в области химиотерапии, лучевой терапии для поиска наиболее эффективных схем адъювантной терапии.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Долгушин, А.А. Прогнозирование и хирургическое лечение опухолей из оболочек периферических нервов / А.А. Долгушин, А.Ю. Орлов, А.С. Назаров // Материалы II Всероссийской конференция Молодых нейрохирургов – 2020. – СПб., 2020. – С.120.
2. Большие и гигантские опухоли оболочек периферических нервов. / А.Ю. Орлов, А.А. Долгушин, А.С. Назаров, А.В. Кудзиев, Е.А. Олейник // **Российский нейрохирургический журнал им.проф. А.Л. Поленова. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 22-31.**
3. Опыт хирургического лечения рецидивов и продолженного роста опухолей из оболочек периферических нервов конечностей / А.А. Долгушин, А.Ю. Орлов, А.С. Назаров с соавт. // Материалы XIX научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2020. – С.68.

4. Долгушин, А.А. Хирургическое лечение невропатий и опухолей бедренного нерва / А.А. Долгушин, А.Ю. Орлов, А.С. Назаров // Материалы XIX научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2020. – С.24.

5. Долгушин, А.А. Результаты хирургического лечения рецидивов и продолженного роста опухолей оболочек периферических нервов / А.А. Долгушин, А.Ю. Орлов, А.С. Назаров // Материалы VIII ежегодная конференция нейрохирургов Северо-Западного федерального округа. Конференция нейрохирургов Приволжского федерального округа – 2021. – С.145.

6. Ретроспективное исследование патоморфологических особенностей рецидивных шванном и нейрофибром / Д.А. Мурзаева, Ю.М. Забродская, А.А. Долгушин, Л.Н. Доброгорская, А.Ю. Орлов // **Сеченовский вестник. – 2021. – Т.ХII, №4. – С. 29-38.**

7. Патоморфологические особенности рецидивных опухолей / Д.А. Мурзаева, Ю.М. Забродская, А.А. Долгушин, А.Ю. Орлов, В.Э. Шнейдер, А.А. Суфианов // Материалы III Всероссийская конференция молодых нейрохирургов – 2021. – С.15.

8. Хирургическое лечение рецидивов опухолей оболочек периферических нервов / А.А. Долгушин, А.Ю. Орлов, Д.А. Мурзаева с соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им.проф. А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 16, №1-2. – С. 22-31.**

9. Критерии прогнозирования развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов / А.Ю. Орлов, А.С. Назаров, А.А. Долгушин, Д.А. Мурзаева, Ю.В. Беляков, Е.А. Олейник, А.В. Кудзиев, Ю.М. Забродская // **Сибирский онкологический журнал. – 2024. - Т. 23, №3. – С. 32-43.**

10. Прогностическая ценность определения экспрессии KI67/MIB1 в шванномах после тотальной хирургической резекции / Д.А. Мурзаева, А.С. Перымская, А.А. Долгушин, А.Ю. Орлов, С.К. Абукеримов, А.В. Симонов, А.А. Суфианов, Ю.М. Забродская // **Medline.ru. - 2024. - Т. 25. – С. 461-484.**

11. Дифференцированный подход в определении пролиферативной активности в шванномах с рецидивами / Д.А. Мурзаева, А.С. Перымская, А.А.

Долгушин, А.Ю. Орлов, Г.А. Савватеева, А.А. Суфианов, Ю.М. Забродская // **Medline.ru. – 2024. – Т. 25. – С. 505-525.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БР – болезни Реклингхаузена

ВАШ –визуально-аналоговая шкала

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЗООПН – злокачественная опухоль оболочки периферического нерва
институт им. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им.В.А.Алмазова Минздрава

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НФ 1/2 – нейрофиброматоз 1 и 2 типа

ООПН – опухоль оболочки периферического нерва

ПНФ – плексиформная нейрофиброма

РНХИ – Российский научно-исследовательский нейрохирургический
России

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМГ – электронейромиография

HPNST – гибридная опухоль оболочки периферического нерва

MPNST – ЗООПН (злокачественная опухоль оболочки периферического нерва)

NGS – полноэкзомного секвенирования нового поколения