

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.В.А.АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДОЛГУШИН
АРТЕМ АНДРЕЕВИЧ

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

3.1.10. Нейрохирургия

3.3.2. Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Орлов Андрей Юрьевич
доктор медицинских наук
Забродская Юлия Михайловна

Санкт-Петербург
2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Определение, строение опухолей оболочек периферических нервов	11
1.2 Классификация опухолей периферических нервов ВОЗ 2021	12
1.3 Эпидемиология	14
1.4 Патоморфология	16
1.4.1 Шваннома	16
1.4.2 Нейрофиброма	17
1.4.3 Периневриома	19
1.4.4 Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	20
1.4.5 Гибридная опухоль	23
1.5 Клинические проявления рецидивов опухолей оболочек периферических нервов	26
1.6 Хирургическое лечение опухолей оболочек периферических нервов	28
1.7 Лучевая терапия, химиотерапия рецидивов опухолей из оболочек периферических нервов	31
1.8 Генетические альтерации при опухоли оболочки периферического нерва	33
1.9 Факторы, способствующие развитию рецидивов опухоли оболочки периферического нерва	35
1.10 Резюме	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений	38
2.2 Методы исследования опухолей оболочки периферического нерва и их рецидивов	48
2.2.1. Клинические методы исследования	49
2.3 Инструментальные методы исследования	52
2.3.1 Ультразвуковое исследование	52

2.3.2 Магнитно-резонансная томография	53
2.3.3 Электронейромиография	55
2.3.4 Патоморфологические методы исследования	57
2.2.5 Статистические методы исследования.....	59
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОБОЛОЧКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА И ИХ РЕЦИДИВОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	62
3.1 Сравнительная характеристика опухолей оболочки периферического нерва и их рецидивов	62
3.2 Патоморфологические характеристики	71
3.3 Хирургическая тактика при рецидивах опухолей оболочки периферического нерва.....	80
3.4 Резюме	95
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ В ИССЛЕДОВАНИИ.....	98
4.1 Результаты хирургического лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов	98
4.2 Морфологические параметры прогностической значимости для развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов	108
4.3 Резюме	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
Приложение А.....	147
Приложение Б	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность 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).

В литературе отражены разнообразные подходы и виды оперативных вмешательств, но нет строгих рекомендаций нейрохирургического вмешательства относительно патоморфологического диагноза (Берснев В.П., 2017.; Belakhoua SM, Rodriguez FJ., 2023).

Результаты хирургического лечения пациентов с опухолями оболочек периферических нервов (ООПН) зависит 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; Matejczik V., 2022; Belzberg A.J., 2023). Но при этом, число их постоянно растет. И это обусловлено, общим увеличением доли злокачественных новообразований в структуре онкологических заболеваний в Мире, ввиду 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 проводятся изучения 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, показаниям и 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; Buzzard E.F., 1922; Tsai T.M. et al., 1995; 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, так и рецидивов выполнены в одном лечебном учреждении.

Прогнозирование развития рецидива ООПН является крайне сложной задачей, поскольку данных по наблюдению пациентов после перенесенного хирургического вмешательства мало. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 1960-х годов занимается хирургическим лечением ООПН, и на основании архивных данных и собственного наблюдения мы можем говорить, что развитие рецидивов ООПН вызваны генетическими отклонениями и мутациями.

По данным мировой литературы на прогноз развития рецидива заболевания, также оказывает тот факт, что не всегда пациенты получают во время в послеоперационном периоде лучевую терапию, химиотерапию [Guraya S.S., Prayson R.A. 2016; Bataille B., Lapierre F. 2019; Meyer A., Billings S.D., 2020].

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 проведенных клинико-диагностических данных уточнены сроки и динамика возникновения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов в зависимости от гистологического типа и степени анаплазии.

Выявлены макроскопические (капсула, некроз, кровоизлияние, кисты, размер опухоли) и микроскопические (тканевой рисунок опухоли, признаки

анаплазии, состояние стромы, выраженность лимфоцитарной инфильтрации) 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 статистически достоверная 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 работы

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 хирургического лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов.

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, 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 не прямых 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, такие 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 является высокий уровень пролиферативной активности по Ki67 ($>5\%$), а также частичная потеря SOX10 ($<80\%$) протеина по результатам иммуногистохимического исследования.

Достоверность и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного диссертационного исследования подтверждается анализом большого числа наблюдений и использованием в работе современных методов исследования, позволяющих решать поставленные в работе задачи. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в

диссертации, подкреплены убедительными результатами с высокой степенью достоверности, установленной современными методами статистического анализа. Авторские данные сопоставлены с данными, найденными в медицинской литературе, посвященной рассматриваемой тематике.

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).

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.

Личный вклад автора в произведенное исследование

Автор обосновал актуальность в диссертации, выделил цель и задачи данной научной работы, выполнен анализ научной литературы как отечественной, так и зарубежной. Положения диссертации разработаны на основе анализа пациентов страдающих рецидивами опухолей оболочек периферических нервов, которые получали лечение в РНХИ им. А.Л.Поленова в период с 2009 по 2021 года, среди которых собственный клинический материал составил 18 пациентов, архивный

материал – 104 пациента. Изучение отдаленных результатов хирургического лечения ООПН осуществлялось преимущественно на базе архивного материала, вызова пациентов на контрольные осмотры, консультацию, изучение истории болезни и амбулаторных карт пациентов. Клинический материал в диссертационном исследовании был проанализирован автором самостоятельно. Автор выполнил статистическую обработку полученных данных, сформулировал выводы, положения, выносимые на защиту, а также разработал практические рекомендации. Личный вклад автора в сбор материала составил – 96%, в обработку полученных данных – 94%. В целом, личный вклад автора в научную работу превышает 90%.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, а также получено Свидетельство о регистрации базы данных пациентов с опухолями периферической нервной системы (№2024622459 от 05.06.2024г.).

Объем и структура диссертационного исследования

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение, строение опухолей оболочек периферических нервов

Несмотря на то, что вопросы диагностики и лечения опухолей периферических нервов изучаются довольно давно, первое упоминание о них было сделано еще в 1800г Alexander.

До сих пор в научном сообществе ведутся дискуссии и постоянно добавляются в классификацию новые виды опухолей оболочек периферических нервов. Долгое время данную группу составляли 3 вида опухолей: шванномы, нейрофибромы и злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (злокачественные шванномы, нейрофибросаркомы) (Kalamarides M., Bernat I., 2020).

Далее была открыта опухоль, которая полностью состояла из клеток с перинеуральной дифференцировкой (1978г.), и в итоге внесена в классификацию ВОЗ в 2013 году с названием перинейрома, и в дальнейшем приобрела окончательная название периневриома (Rushing E.J., 2022), а уже в 2016 году классификация ООПН вновь пополнилась новым видом опухоли: гибридная опухоль оболочек периферического нерва, которая в своем составе имела признаки различных опухолей, и было невозможно отнести ее к ранее известным опухолям.

Классификация TNM не применяется при опухолях центральной и периферической нервной системы. Прогноз и тактику лечения определяет патоморфологический диагноз.

Хотя наш материал в основном и составляют невриномы, нейрофибромы и злокачественные опухоли оболочки периферического нерва, классификация ООПН на этом не останавливается, и в нее регулярно вносятся изменения и дополнения.

Для опухолей оболочек периферических нервов применяется классификация по морфологическому диагнозу, в частности, степень злокачественности опухоли

(Grade I-IV в соответствии с классификацией ВОЗ 2021 года).

Соответственно классификации ВОЗ выделяют 4 степени злокачественности: I степень – отсутствуют критерии злокачественности, II степень – определяется один критерий злокачественности (атипия ядер), III степень – определяются два критерия злокачественности (атипия ядер и митозы) и IV степень – 3 или 4 критерия злокачественности (атипия ядер, митозы, пролиферация эндотелия, некрозы).

Данная научная работа выполнялась на основании классификации 2021 года (Мацко Д.Е., 2021).

1.2 Классификация опухолей периферических нервов ВОЗ 2021

- Шваннома
- Нейрофиброма
- Плексиформная нейрофиброма
- Периневриома
- Гибридная опухоль оболочки нерва
- Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва
- Нейроэндокринная опухоль конского хвоста (ранее параганглиома)

[Мацко Д.Е., 2021].

Как выделяют некоторые авторы, ООПН составляют различные по гистологической структуре, локализации, размерам и биологическому поведению новообразования. Опухоль может развиваться в абсолютно любых нервных стволах. Опухоль распространяется в периферических нервах в большинстве случаев поверхностно, с длительным бессимптомным течением. Индивидуальными особенностями опухолей нервных стволов периферических нервов выделяют подвижность, возможность сместить опухоль в боковые стороны и отсутствие смещения опухоли по длине нерва (Орлов А.Ю., 2023).

По данным опубликованных научных работ практически все ООПН с доброкачественным течением характеризуются медленным ростом. Быстрый рост новообразования является косвенным признаком возможного озлокачествления опухоли (Берснев, В. П., 2017).

Диагноз опухоли оболочек периферических нервов, основывается на совокупности клинических, электрофизиологических, лучевых данных и весьма конкретен, а вот тактика хирургического или консервативного лечения может значительно варьировать в различных видах и формах (Орлов А.Ю., 2022).

Результаты хирургического лечения больных с ООПН зависят от многих факторов: гистологического типа опухоли, локализации новообразования и радикальности проведенного лечения (Erlandson R.A., 2021).

Рецидив опухоли после оперативного вмешательства встречается до 26,4% наблюдений (Орлов А.Ю., 2016; Dunn R., Marget M.J., 2021). При этом число их имеет неуклонную тенденцию к росту. По мнению многих авторов рецидив ООПН может быть причиной не радикального удаления опухоли, в то время как правильный диагноз, по-видимому, не был установлен и биологически агрессивным поведением опухоли (Мацко Д.Е., 2015).

Негативный исход в лечении опухолей оболочек периферических нервов (нерадикальное хирургическое вмешательство, послеоперационные осложнения, рецидив, неврологический дефицит) могут обнаруживаться при крупных размерах опухолей оболочек периферических нервов, а также инвазивным ростом опухоли в прилегающие ткани, и гистологическая структура (Matejčik V., 2023).

При сравнении гистологического характера опухолей А.Ю. Орловым выявлено, что нейрофибромы, в отличие от невринома, рецидивируют несколько чаще.

1.3 Эпидемиология

В мире ежегодно регистрируют около 8% новых случаев возникновения новообразования в оболочке периферического нерва.

Частота рецидивов в наблюдениях ряда авторов составила до 26,4% больных и зависела от степени радикальности оперативного вмешательства, а также от гистологического характера опухоли и ее инвазивности. Чаще всего опухоль рецидивирует в первые годы после операции: 39,3% рецидивов в течение 3-х лет. Стремление к максимальному объему резекции является относительным гарантом снижения числа рецидивов, с другой стороны, увеличивает риск неврологических нарушений (Орлов А. Ю., 2022).

По мнению многих авторов рецидив ООПН является причиной нерадикального удаления опухоли, а также вероятным отсутствием правильного диагноза (Atallah I., Gervasoni J., 2020).

Шваннома, по данным мировой литературы, это наиболее часто встречающаяся опухоль, среди первичных ООПН на нее приходится 8-20%.

Рецидив шванном составляет примерно 5% и обычно возникает через несколько лет после операции (Мурзаева Д.А. с соавт., 2021). В 5—18% наблюдений шваннома ассоциирована с нейрофиброматозом II типа.

Нейрофиброма, вторая, по частоте встречаемости опухоль, и составляет до 10% наблюдений различных авторов (Slattery WH., 2021).

Преимущественно, нейрофиброма встречается у больных, страдающих генетическим заболеванием - нейрофиброматоз 1-го типа (NF-1), и крайне редко встречается среди тех пациентов, у которых отсутствует данное генетическое заболевание (Slattery WH., 2019).

Нейрофиброматоз - группа наследственных генетических расстройств - NF1, NF2 и шванноматоза - которые вместе поражают около 100 000 человек. NF1 является наиболее распространенным, затрагивающим 1:3000 рождений; NF2 влияет на 1:25000 рождений. NF1 и NF2 являются аутосомно-доминантными

расстройствами: 50% новых случаев возникают из-за спонтанных мутаций без семейного анамнеза.

Шванноматоз поражает, по оценкам, 1:40000 рождений. NF1, NF2 и шванноматоз предрасполагают пострадавших людей к развитию опухолей клеток Шванна. Нарушения возникают в результате мутаций в разных генах, каждый из которых играет ключевую роль в регулировании функции клеток Шванна. Ген NF1 на 17-й хромосоме человека кодирует внутриклеточный сигнальный молекулу, который функционирует как GTPase, активирующий белок для белков Ras. Напротив, ген NF2 на 22-й хромосоме человека кодирует цитоскелетно-мембранный, связывающий белок. Понимание шванноматоза прогрессирует с тех пор, как был идентифицирован ген-кандидат INI1 (Kalamarides M, Acosta MT, 2011).

На долю периневриом приходится около 1% (Weller R.O., 1997; Atallah I., 2019).

Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва составляет около 5—10% всех сарком мягких тканей, с примерной частотой встречаемости 1 человек на 1 млн населения в год (Carlson ML, Jacob JT, 2020).

Гибридная опухоль оболочки периферического нерва, это уникальное, редкое патологическое образование, которое содержит смешанные элементы нейрофибромы, периневриомы и шванномы (Michal M, Kazakov DV, 2017). По данным различных авторов частота может достигать до 5-7%, однако это число может варьировать, поскольку патоморфология регулярно пересматривают «старые» гистологические препараты и меняют ранее установленный гистологический диагноз в соответствии с современной классификацией от 2021 года. Значение гибридной опухоли велико, поскольку она имеет потенциальный риск ассоциированного с нейрофиброматозом типа 1 (NF1), нейрофиброматозом типа 2 (NF2) и шванноматозом (Michal M, Kazakov DV, 2017). Так как гибридные опухоли официально введены в классификацию только с 2016 года сложно говорить о частоте встречаемости.

Все опухоли оболочек периферических нервов имеют схожие неврологические проявления, и специфического различия на начальных этапах развития практически не имеют.

1.4 Патоморфология

1.4.1 Шваннома

Шваннома, или невролеммома/невринома — опухоль, исходящая из шванновских глиоцитов миелиновых оболочек периферических нервов, впервые описана Т. Mason в 1932 г (Chaubal A., 1994).

По данным литературы, это наиболее часто встречающаяся опухоль, 8-20% среди первичных опухолей.

Шваннома относится к доброкачественным, медленно растущим объемным образованиям (Шелехова К.В., 2005).

Рецидив шванном составляет примерно 5% и обычно возникает через несколько лет после операции (Мурзаева Д.А. с соавт., 2021).

Девять (5,32%) из 169 пациентов по данным Michael G Fehlings и др. испытали местный рецидив примерно через 1,7 года после операции. Однофакторный анализ показал, что рецидивы чаще возникали у более молодых пациентов (Fehlings MG., 2016).

Ключевыми предикторами рецидива как отмечают Michael G Fehlings и др. были переменные, связанные с размером опухоли. У рецидивирующей шванномы первоначальный размер опухоли был значительно больше, чем у тех пациентов, у которых опухоли не рецидивировали. На каждый 1 см увеличения размера опухоли риск рецидива у пациента увеличивался на 15,7 % (Fehlings MG., 2016).

Выделяют: клеточные шванномы, плексиформные шванномы, меланоцитарные шванномы, которые отличаются морфологическими критериями (Strike SA, Puhaindran ME., 2019).

Считается, что чаще рецидивируют многоузловые, плексиформные опухоли, ассоциированные с семейными синдромами, трункальные (в средостении, забрюшинном пространстве, внутренних органах).

Малигнизация не характерна для шванном, однако, описаны редкие случаи их трансформации в злокачественную опухоль периферического нерва, в круглоклеточную мелкоклеточную опухоль и в ангио саркому (Mahajan V., Rao S., 2015).

В части шванном отмечалась тенденция к истончению, прерывистости и участками потери капсулы при рецидивировании, что может быть связано с биологической прогрессией опухоли и с более интимным прилеганием, а возможно, и частичной инвазией в окружающие ткани, что интраоперационно вынуждало нейрохирургов удалять фрагменты поперечно - полосатых мышц и жира (Мурзаева Д.А. с соавт., 2021).

Нейрофиброматоз I-го типа и выполненное ранее лучевая терапия могут осложниться развитием ЗООПН, и риск такого осложнения оставляет до 13%. (Шелехова К.В., 2009).

1.4.2 Нейрофиброма

Нейрофиброма - доброкачественная опухоль, развивающаяся из оболочек нервов. В подавляющем большинстве случаев нейрофиброма возникает только у больных, страдающих генетическим заболеванием, именуемым «нейрофиброматоз 1-го типа (NF-1)», и крайне редко встречается у тех, кто не страдает данным заболеванием (Slattery WH., 2015).

В 1987 г. М. Луск и соавт. заметили, что в основе нейрофибром лежат эпиневральные фиброциты, тогда как относительно доброкачественные невромы развиваются из шванновских (Schwann) клеток. Эпиневральные фиброциты являются более примитивными клетками и, следовательно, вызывают более инвазивные нейрофибромы. Они растут быстрее, поражают не один небольшой

пучок волокон, а иногда несколько групп и в большинстве случаев злокачественно перерождаются [Кононова Т. П., 1991].

Нейрофиброматоз вследствие болезни Реклингхаузена (БР) имеет большой риск вторичного малигнизации и дисплазии со злокачественным перерождением множественных тканей, чем опухоли, не связанные с этим заболеванием (Шевелев И.Н., 2011).

По данным литературы макроскопически нейрофиброма представляет собой одиночный плотный или плотноэластичный бугорчатый узел размером от 0,1 до нескольких сантиметров в диаметре. Ткань узла на разрезе влажная, слоистая, беловатого или коричневого цвета, иногда имеет вид желтоватой желеобразной массы; могут содержать кистозные полости. Нейрофиброма, исходящая из терминальных отделов нерва, обычно имеет вид мягкого узла, расположенного на коже спины, конечностей или головы, покрытого резко пигментированным или депигментированным эпидермисом (Шелехова К.В., 2010).

В последней классификации ВОЗ выделяют два вида нейрофибром — инкапсулированную и диффузную.

В основном, они располагаются в коже и подкожной клетчатке, а также могут находиться в мягких тканях, корешках спинного мозга, средостении, желудочно-кишечном тракте, почках, забрюшинной клетчатке, других органах и тканях. Многочисленные нейрофибромы обычно наблюдаются при нейрофиброматозе. (Соловьёв Ю. Н., 1981). Диффузная нейрофиброма имеет риск рецидивирования выше, так как имеет разлитой характер строения, и поэтому трудно выполнить тотальное удаление опухоли.

Считается, что риск злокачественной трансформации нейрофибром очень мал. Хирургическое удаление новообразования считается самым эффективным методом лечения таких больных (Орлов А.Ю., 2012). Плексиформные нейрофибромы в 5% эволюционируют в злокачественную опухоль оболочек периферического нерва (Мурзаева Д.А., 2021).

Нейрофибромы, связанные с нейрофибриноматозом, более подвержены злокачественной трансформации, чем солитарные образования (Liu Q., Zhang H., 2017).

Быстрый рост плексиформной нейрофибромы в NF1 не обязательно может представлять собой злокачественную трансформацию. Это клинический результат, который все еще активно изучается (Liu Q., Zhang H., 2017).

Недавнее исследование влияния семейного анамнеза предполагает, что положительный семейный анамнез MPNST является фактором риска развития MPNST в более раннем возрасте у пациентов с NF1.

По данным группы авторов Д.А. Мурзаевой, Ю.М. Забродской и др., время между дебютом и первым рецидивом составило 27,5 мес. (Мурзаева Д.А., Забродская Ю.М. 2021), у двух пациентов второй рецидив развивался в течение меньшего промежутка времени, чем первый.

1.4.3 Периневриома

Около 8% опухолей оболочек периферического нерва регистрируется ежегодно в мировой практике. И только 1% это периневриомы. Периневриомы в равной степени наблюдались у мужчин и у женщин, без приоритета на определенный возраст пациентов (Weller R.O., 1997).

Опухоль, состоящая полностью из клеток имеющая периневральную дифференцировку установлена в 1978 году, которая и получила название периневриома. И только спустя больше, чем 20 лет опухоль вошла в классификацию ВОЗ - 2000 год (Шелехова К.В., 2005).

Периневриомы разделяются на 2 категории доброкачественных опухолей с периневральной дифференцировкой:

- Интраневральные периневриомы;
- Экстраневральные периневриомы (типичные, склерозирующие и ретикулярные).

Интраневральная периневриома - 4% от всех опухолей с периневральной дифференцировкой. Опухоль одинаково встречается в различных конечностях (верхние, нижние). Морфологически представляют концентрическую пролиферацию периневральных клеток (ПК). Клеточные слои формируют кольцевидные структуры, клетки имеют светлые, веретеновидные формы, ядра имеют вытянутую или овальную форму, хроматин распределен равномерно, митозы встречаются редко. Так же характерно фокальное увеличение пораженного нерва и отсутствие инфильтрации (Шелехова К.В., 2008).

Экстраневральные периневриомы - 58% относительно всех опухолей с периневральной дифференцировкой. Выделяют: типичные, ретикулярные, склерозирующие экстраневральные периневриомы (Vandenabeele P., 1997). Все они имеют отличия в морфологическом строении, четко дифференцируются при постановке окончательного диагноза.

Злокачественные периневриомы имеют гетерогенный (смешанный) клеточный состав (которая включает периневральную, фибробластическую, шванновскую, менинготелиоматозную дифференцировку) (Thomas P.K., 1984).

По данным наблюдений различных авторов, рецидивов интраневральной периневриомы не отмечено, но экстраневральные периневриомы, в частности склерозирующая, могут довольно часто рецидивировать. Опухолевые клетки продуцируют ЕМА, клаудин 1, виментин в 100% случаев (Шелехова К.А., 2010).

1.4.4 Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов

Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН) — malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) это редкая гетерогенная группа мезенхимальных злокачественных образований, которую многие идентифицируют как саркоматозный процесс (Смирнов Ф.В., 1990).

ЗООПН составляет 5—10% всех сарком мягких тканей, с частотой встречаемости 1 человек на 1 млн населения в год (Carlson ML, Jacob JT, 2016).

По современной морфологической классификации ВОЗ существует два подтипа злокачественных опухолей оболочки периферического нерва: эпителиоидная опухоль и опухоль с периневральной дифференциацией, которые различаются по клиническому течению. Другие подтипы ЗООПН, такие как Тритон-опухоль, железистая ЗООПН и ряд других, которые ранее выделяли в отдельные опухоли, в настоящее время рассматривают как возможные гистологические варианты ЗООПН (Rushing E.J., 2004).

Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва может развиваться как первично из клеток оболочки периферического нерва, так и при малигнизации других видов опухолей, таких как нейрофиброма и шваннома. Большинство ЗООПН развиваются в глубине мягких тканей из проксимальных частей периферического нерва конечностей. Наиболее часто ЗООПН поражает седалищные нервы, плечевое сплетение и пояснично-крестцовое сплетение, однако, может встречаться в абсолютном любом нервном волокне (Kononov N.A., Korolishin V.A., 2019).

Основной фактор риска ЗООПН: нейрофиброматоз 1-го типа, и составляет 8 — 13% и перенесенное ранее радиологическое лечение (Шелехова К.В., 2009). Также часто происходит машинизация опухоли из другой гистологической структуры (невринома/нейрофиброма) (Vandenabeele P., 1997).

ЗООПН является самым популярным видом сарком среди детей. И более 50% случаев сопряжены с нейрофиброматозом типа 1 (NF-1), который представляет собой генетические мутации на 17-й хромосомы, и вызывает развитие опухоли в нервной системе. Пациенты с NF-1 имеют пожизненный риск развития ЗООПН в 8-13%, в то время, как пациенты без с NF-1 имеют 0,001% в общей популяции. NF-1 и MPNST классифицируются как аутосомно-доминантные заболевания. Это означает, что, когда один получает аномальный ген от одного из своих родителей, они будут в конечном счете иметь шанс развития ЗООПН. Этот человек имеет 50/50 шанс передать этот ген своему потомству (Kononov N.A., Korolishin V.A., 2019).

На разрезе ЗООПН характеризуются серо – розовым или бело – коричневым оттенком, напоминающим вид «рыбьего мяса» с очагами некроза и кровоизлияний, которые могут быть весьма обширными (Enzinger F. M., 1983).

Морфологическое строение ЗООПН представляет собой опухоль с малым количеством веретеновидных клеток, располагающейся в плотной фиброзной ткани. При микроскопии видны очаги миксоматоза и гиалиноза, с огромным количеством клеток с гиперхромными, веретеновидными ядрами и многочисленными митозами, со скудной стромой.

Под малым увеличением микроскопа ЗООПН характеризуется мраморным рисунком, с хаотично перемежающимися гиперклеточными участками и миксоидными зонами. Веретеновидные клетки имеют несимметричные контуры в отличие от симметричных веретеновидных клеток фибросаркомы. Бледно–эозинофильная цитоплазма плохо различима. Ядра при ЗООПН могут иметь вид запятой, волнистые, гиперхромные, узкие. При поперечном срезе форма овальная, или округлая, но несимметричная (Rushing E.J., 2004).

Вид опухолевой клетки в ряде случаев формирует пучки, которые довольно широки, также различные модули или «причудливые» узоры с тенденцией к образованию завитков. Специфическим признаком ЗООПН являются «гиперпластические» периваскулярные изменения. Вокруг сосудов опухолевые клетки образуют «муфты». Опухоль может инфильтрировать сосуды, пролиферировать в субэндотелиальном слое. Опухолевые клетки могут провоцировать тромбообразование. Пролиферация ЗООПН (по Ki67) может быть достаточно высокой, и достигать >65% (Sergio P.O., 2008).

Частота ближайших рецидивов 40%, отделенных рецидивов 65-68%.

Пациенты с ЗООПН на фоне с NF-1 имеют менее благоприятный прогноз – пятилетняя выживаемость составляет 16–23 % против 47–53 % у пациентов, которые не имеют в анамнезе с NF-1.

1.4.5 Гибридная опухоль

Гибридные опухоли оболочки периферического нерва описаны в 1998 году Фини. Гибридные опухоли нервов (HPNST) внесенные в классификацию в 2016 году, и демонстрируют комбинированные признаки более чем одной опухоли оболочки периферических нервов. Часто имеется связь с развитием нейрофиброматоза типа 1 и типа 2, а также шванноматоза. Однако, исчерпывающий обзор всей темы в литературе до сих пор не описан (Michal M., Kazakov DV., 2017).

По данным наблюдений различных авторов частота встречаемости может достигать 7%.

Данная опухоль, это уникальное, редкое патологическое образование, которое содержит смешанные элементы нейрофибромы, периневриомы и шванномы (Michal M., Kazakov DV., 2017).

На данный момент были идентифицированы три подтипа HPNST: нейрофиброма-шваннома, шваннома-периневриома и нейрофиброма-периневриома с пониженным уровнем заболеваемости.

Значение гибридной опухоли велико, поскольку она имеет потенциальный риск ассоциированного с нейрофиброматозом типа 1 (NF1), нейрофиброматозом типа 2 (NF2) и шванноматозом (Michal M., Kazakov DV., 2017).

Проблема гибридных опухолей (HPNST), то есть опухолей, содержащих компонент шванномы, периневриомы и нейрофибромы в различных комбинациях, является относительно новой главой в патологии как мягких тканей, так и нервной системы. Хотя существование опухолей, демонстрирующих гибридные признаки между нейрофибромой и шванномой, уже упоминалось в более ранней литературе, первая крупная работа по этой теме была опубликована Фини и др. всего 18 лет назад (Rodriguez FJ., Folpe AL., 2012).

Три года спустя первый опубликованный случай HPNST, показывающий периневриоматозную дифференцировку (гибридная периневриома - шваннома), был представлен Михалом М. и Замечником (Michal M., Kazakov D.V., 2017).

С генетической точки зрения, как нейрофибромы, так и шванномы происходят от соматических мутаций или мутаций двуаллельных генов зародышевой линии. Мутации гена NF1 (17q11.2) с функциональной потерей белка нейрофибромина обнаруживаются в нейрофибромах, тогда как шванномы обычно несут двуаллельную потерю функции гена NF2 (22q12.2), приводящую к потере активности белка мерлина (шванномина).

Точно так же было показано, что периневриомы имеют патогенную связь с потерей функции гена NF2 (8,12,13). В опухолях, которые возникают у пациентов с нейрофиброматозом типа 1 или 2 (NF1, NF2), один аллель содержит мутацию зародышевой линии гена NF1 или NF2 соответственно, тогда как второй аллель мутирует в более позднем возрасте (соматическая мутация). В спорадических опухолях обе мутации соматические.

Шванноматоз – заболевание, характеризующееся множественными недермальными шванномами и отсутствием вестибулярной шванномы (Ud Din N., Ahmad Z., 2017).

Шванномы, которые ассоциированы с шванноматозом, демонстрируют четыре генетических события: не зародышевую двуаллельную инактивацию гена NF2 и мутации субъединицы ремоделирования хроматина SWI / SNF SMARCB1 / INI1 (22q11.23) на обоих аллелях (Hornick JL., Michal M., 2023).

Три основных типа клеток составляют нормальную соединительнотканную оболочку периферического нерва, а именно: шванновские клетки, периневриальные клетки и фибробласты. Считается, что шванномы состоят из почти чистой популяции клеток, демонстрирующих шванновскую дифференцировку, что может быть подтверждено ультраструктурным исследованием этих опухолей (Rodriguez FJ., Folpe AL., 2022).

Периневриомы, представляют собой наиболее редкое поражение основной триады опухолей оболочек периферических нервов (PNST), аналогичным образом состоят исключительно из одного типа клеток: неопластических периневриальных клеток (Murărescu ED. et al., 2020).

Ситуация не так проста в отношении нейрофибром, в которых присутствует более сложная клеточная комбинация. Ранее опубликованные ультраструктурные исследования предполагали присутствие шванновских клеток, периневриальных клеток, эндоневриальных фибробластов, промежуточных клеток - шванновских клеток - фибробластов и Шванна - периневриальных клеток, а также рассеянных аксонов и тучных клеток в нейрофибромах. Хотя этот факт долгое время оставался иммуногистохимически необоснованным, позднее несколько исследований подтвердили присутствие периневриальных клеток в некоторых нейрофибромах (Garozzo D., 2019).

В итоге, используя высокочувствительную систему обнаружения, Hirose et al. доказали, что все нейрофибромы содержат небольшое количество ЕМА-положительных периневриальных клеток (Armando F. et al., 2021).

В гибридной нейрофиброме-шванноме наиболее часто встречается плексиформный тип нейрофибромы, который является патогномоничным для NF1 (McCarron KF., Goldblum JR., 1998).

Неожиданно было обнаружено, что гибридная нейрофиброма-шваннома связана с развитием NF2, шванноматоза и NF1 с уменьшающейся частотой (Harder A. et al., 2012).

Дальнейшее исследование этого HPNST также обнаружило, что 44% протестированных опухолей несут моноскопию хромосомы 22 и связаны с развитием NF2 (Stahn V., Nagel I., 2019).

Причина, по которой NF1 встречается реже, осталась невыясненной.

Предварительные исследования показали возможную роль предшественника периневриальной пролиферации в NF1 при гибридной нейрофиброме-периневриоме. Мало что известно о связи гибридной шванномы-периневриомы с нейрокожными синдромами, развитие которых носило спорадический характер (Agaimy A., 2014).

Статус гибридных PNST как отдельных образований был признан ВОЗ и включен в 4-е издание классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ (Kuroda N. et al., 2020).

Nasir Ud Din с соавт. выполнили хирургическое лечение 5 пациентов в 2017 году, с подтвержденным диагнозом гибридная опухоль. В послеоперационном периоде во всех пяти случаях опухоли продемонстрировали классические проявления гибридных опухолей (Din N. U., Ahmad Z., 2017). Один из клинических случаев имел локализацию в заброшенном пространстве, что является чрезвычайно редким местом для локализации гибридных опухолей (Lang SS., Zager EL., 2022).

На сегодняшний день ни одна из опухолей не дала рецидив, и ни в одном из случаев не было обнаружено злокачественных изменений или перерождений (Din N. U., Ahmad Z., 2021).

1.5 Клинические проявления рецидивов опухолей оболочек периферических нервов

Опухоли оболочек периферических нервов в дебюте заболевания ведут себя фактически бессимптомно, клиника слабо выражена. Патологический процесс развивается значительно длительное время. Если опухоль поражает довольно небольшие отростки нервных волокон, то симптомы вообще могут не появиться (Evans D.G., Huson S.M., 2022).

Доброкачественные новообразования можно обнаружить при пальпации. При пальпации они представляют собой плотные узелки. При первой стадии болезни не выявляются какие-либо симптомы. В иннервируемой нервом зоне наблюдается временное чувство «покалывания» или «ползания мурашек». При постукивании кожи над очагом опухоли парестезии усиливаются. Доброкачественное новообразование довольно подвижно относительно окружающих тканей.

При сокращении прилежащих мышц — образование неподвижно, не смещается и вдоль хода нервного волокна. Выраженные неврологические проявления появляются в более позднем периоде заболевания — онемение,

слабость мышц. Это происходит из-за блокирования проводящих импульсов в поврежденном отрезке нерва, при разрастании новообразования и сдавливании нервных волокон.

При развитии злокачественных образований выделяют сильно выраженный болевой синдром. Когда проводится перкуссия над образованием, то болевой синдром в значительной мере усиливается. Иннервируемая область начинает «страдать», и развивается от пареза или паралич мышц, снижение болевой чувствительности кожи, появления чувства онемения. Так же возможно появления вегетативных нарушений – бледности, истончения кожных покровов, чувство похолодания. Злокачественное новообразование при пальпации неподвижно относительно окружающих тканей, поскольку спаяно с ними (Giangaspero F., 1989).

Подытожив данные литературы, клиническая картина ООПН складывается из следующих основных симптомов.

- Спонтанные парестезии (покалывания, чувства «ползания мурашек») в зоне иннервации пораженного нерва.
- Боль, как правило спонтанная, это картина является типичной при ООПН. Боли от слабой интенсивности, до нестерпимо острых. Характерно распространение (иррадиация) болевого синдрома в зоне иннервации.
- Гиперестезия, гипалгезия, гипералгезия и гиперпатии.
- Двигательные нарушения чаще встречаются на поздних стадиях развития опухолевого процесса, в отличии чувствительных нарушений. В «тяжелых» случаях наблюдаются мышечные атрофии.
- Вегетативно-сосудистые нарушения довольно частые симптомы (Григорович К.А., 1981).

При развитии рецидива ООПН клиническая картина схожа с первичным поражением опухолью нерва, однако, за тем исключением, что клинические проявления развиваются более агрессивно (выраженно).

Клиническая картина рецидива опухоли развивается от парестезий (покалываний, чувства «мурашек») до двигательных нарушений и мышечных атрофий довольно стремительно. Пациенты также отмечают появления

спонтанных болей, особенно в ночное время. У многих выявляются расстройства чувствительности в виде участков гипестезии и гипалгезии в зоне иннервации соответствующего нерва.

Однако, если пациенту с первичной ООПН была выполнена операция блокрезекция (при ЗООПН, плексиформная нейрофиброма), то при развитии рецидива ООПН у него не будет двигательных и чувствительных расстройств, поскольку отсутствует проведение нервного импульса по нервным волокнам, и у данной группы пациентов в клинической картине мы будем наблюдать только выраженный болевой синдром.

При пальпации опухоли отмечается мягкая консистенция в начальном проявлении рецидива, впоследствии опухоль (рецидив) уплотняется, и становится твердой (Strike SA., 2019).

1.6 Хирургическое лечение опухолей оболочек периферических нервов

Среди клиницистов нет единого мнения по показаниям к оперативному лечению рецидивов опухолей оболочек периферических нервов.

Многие другие нейрохирурги придерживаются принципа, что если нет неврологической симптоматики при одиночной опухоли периферического нерва, то нет и показаний к оперативному лечению (Bishop A.J., Zagars G.K., 2018).

К примеру, Bruns считал, что одиночную опухоль нерва, имеющую доброкачественный характер роста по данным обследования и не причиняющую больному никаких субъективных расстройств, можно не удалять, и оставить такого пациента для динамического наблюдения (Орлов А.Ю., 2012).

Но, великий советский нейрохирург В.Н. Шамов имел противоположную точку зрения, он утверждал, что резекцию одиночной опухоли нерва следует производить сразу, как только была обнаружена, и не ждать пока опухоль «проявит» себя неврологическим дефицитом того или иного нерва, поскольку при

ранней операции имеется возможность удалить опухоль с сохранением функций периферического нерва (Кокин Г. С., 1987).

По мнению К.А. Григоровича есть много оснований для выполнения оперативного лечения рецидива опухолей. В первую очередь, это позволяет установить гистологический характер опухоли. И предотвратить развитие необратимых неврологических симптомов, тем самым сохранить функцию нерва (Григорович К. А., 1981)/

Р.А. Мельников полагал, что при болезни Реклингаузена к оперативному лечению необходимо прибегать только к тем опухолям, которые вызывают ярко выраженный неврологический дефицит от сильного болевого синдрома, до сдавления жизненно важных органов организма, и также при подозрении на злокачественный характер опухоли (Берснев В. П., 2009).

При болезни Реклингаузена все же необходимо воздержаться от операции, потому что, удаление опухоли стимулирует более быстрый рост развития рецидива в месте вмешательства, а также может провоцировать рост опухолей в других анатомических регионах (Орлов А.Ю., 2022).

Литературных данных, касающихся хирургического лечения ООПН относительно немного, поэтому пока нет четкого единого мнения о в отношении показаний и противопоказаний к хирургическому лечению (Шевелев И.Н., 2011).

Однако, основной способ лечения опухолей периферической нервной системы остается радикальное хирургическое удаление новообразования с возможным сохранением функции нерва. Нейрохирурги рекомендуют операцию только при наличии строгих показаний, поскольку есть факт возможного рецидива новообразования и травматичность самой операции. Строгими показаниями являются: выраженный болевой синдром, стойкое нарушение проводимости по пораженному нерву, ишемия конечности, вызываемая сдавлением опухолью сосудисто-нервного пучка (Bishop A.J. et al., 2018).

Оперативные вмешательства в отношении рецидивных новообразований представлены методами (Орлов А.Ю., 2012):

- вылушивание (резекция) опухоли,

- резекция опухоли вместе с участком нервного ствола,
- краевая резекция нерва с опухолью,
- ампутация конечности.

Резекцию рецидивирующей опухоли с участком нерва выполняют с наложением шва на оба конца нерва. В ряде случаев при удалении образования образуется большой диастаз между обоими концами нерва, и это делает невозможным выполнение эпинеурального шва и требуется выполнения пластики нерва. В более тяжелых случаях может потребоваться ампутация конечности (Берснев В. П., 2017).

Классификация хирургических доступов к различным отделам периферической нервной системы.

Доступы к шейному и плечевому сплетениям:

- в переднем треугольнике шеи;
- в боковом треугольнике шеи;
- в подключично-подкрыльцовой области;
- комбинированные (обнажение всего плечевого сплетения);
- задние доступы: паравертебральные;
- субскапулярные.

Доступы к пояснично-крестцовому сплетению:

- забрюшинные доступы;
- лапаротомия;
- ягодичные доступы;
- проекционные доступы к длинным ветвям сплетений (как плечевого, так и пояснично–крестцового).

Хирургический доступ к анатомическому региону должен включать в себя возможность свободного манипулирования в области объемного образования, и полный контроль проксимального и дистального отрезков пораженного нерва. Нейровизуализация магистральных сосудов также важна, поскольку часто опухоль интимно пролежит к сосудам, и наиболее часто это при злокачественном характере роста образований (Берснев В.П., 2017).

Основные принципы при выборе хирургического доступа к нервному стволу:

В ходе доступа необходимо иметь адекватный прямой визуальный контроль всех интересующих хирурга структур;

Иметь возможность применения микрохирургической техники при удалении опухоли или при реконструкции нервного ствола;

Хирургический подход должен обеспечивать возможность радикального удаления рецидивирующего новообразования в условиях минимальной травматизации прилежащих анатомических образований;

В результате доступа должна быть обеспечена техническая возможность проведения реконструктивно-восстановительных мероприятий на нервных стволах и окружающих тканях;

Хирургический доступ должен быть наименее травматичным;

Важным фактором при выборе хирургического доступа является клинический опыт операционной бригады.

1.7 Лучевая терапия, химиотерапия рецидивов опухолей из оболочек периферических нервов

До недавнего времени считалось, что ни лучевая терапия, ни химиотерапия не чувствительна к опухолям оболочек периферических нервов и их рецидивам. Однако, исследования последних лет показывают, что комбинированная терапия: хирургическое лечение вместе с лучевой терапией и химиотерапией дает лучшие результаты, относительно только хирургического лечения, хотя и хирургическое лечение остается основным по сей день (Foiadelli T., Naso M., 2020).

Большинство исследований посвящены лучевой терапии и химиотерапии плексиформной нейрофибrome и злокачественной опухоли оболочки периферического нерва (Amelot A. et al., 2017).

Адьювантная лучевая терапия при ЗООПН может использоваться для уменьшения местных рецидивов, но требует тщательной оценки соотношения

риска и пользы в связи с повышенным риском вторичных злокачественных новообразований. Стандартная химиотерапия остается вариантом лечения у пациентов с местнораспространенным или метастатическим ЗООПН (MPNST). Обычно она включает комбинацию доксорубина, ифосфамида и этопозиды, но частота ответа часто низкая по сравнению со спорадической ЗООПН (17,9% против 44,4%). Частота рецидивов высокая и отсутствуют альтернативные варианты лечения (Foiadelli T., Naso M., 2020).

Учитывая неблагоприятные исходы и высокую частоту рецидивов у пациентов с ЗООПН, большинство экспертов рекомендуют мультимодальный подход к местной терапии. В частности, во многих исследованиях рекомендуется лучевая терапия из-за локально-агрессивного характера этого заболевания. Из-за того, что ЗООПН является редкой патологией большинству исследований не хватает мощности для адекватного анализа прогностических факторов. Кроме того, почти каждое исследование состоит из крайне гетерогенных популяций, получающих непоследовательное лечение и включающих пациентов с метастатическим и/или рецидивирующим заболеванием; это ограничивает интерпретируемость текущего объема литературы для этой опухоли.

Группа авторов (Bishop AJ., et al., 2018) проанализировали опыт лечения ЗООПН с помощью комбинированной терапии с использованием хирургии и лучевой терапии, чтобы оценить результаты и связанные с ними прогностические факторы. Выводы данной группы исследователей сложились следующие: комбинированная терапия с операцией и лучевой терапией обеспечивает благоприятный местный контроль развития рецидива. Тем не менее, отдаленные рецидивы по-прежнему вызывают затруднения в лечении (Bishop AJ, Zagars GK, 2018).

В настоящее время единственным методом лечения плексиформной нейрофибромы является резекционная хирургия, и поэтому ее следует рассматривать как можно скорее, когда это применимо.

Инфильтративный характер часто затрагивает жизненно важные части организма, рецидивирует и не всегда можно прибегнуть к хирургическому методу

лечения. Фармакологическое лечение ПНФ еще не стало стандартом лечения. Также лучевая терапия при злокачественном течении заболевания, связанном с НФ1 не рекомендована, ввиду возможного риска вторичных злокачественных новообразований (включая радиационно-индуцированную ЗООПН, которая чаще имеет еще худший прогноз) а которые использовались до сих пор, показали мало доказательств эффективности.

Альтернативным методом лечения является терапия интерфероном (INF - ИНФ), описана в различных наблюдениях, как эффективный метод, стабилизирующий опухолевый процесс. «Jakaski и др.» в итоге сообщили об уменьшении объема на 15-20% у 29% пациентов. ИНФ безопасен, хорошо переносится и может быть полезен для уменьшения невропатической боли (Foiadelli T. et al., 2020).

В настоящее время проводится несколько испытаний селективных ингибиторов тирозинкиназы, таких как нилотиниб, траметиниб, кабозантиниб и ингибиторов пути mTOR, таких как эверолимус.

1.8 Генетические альтерации при опухоли оболочки периферического нерва

Опухоли оболочек периферических нервов, а также их рецидивы, не так часто встречающаяся патология, однако, одна из наиболее малоизученных тем в медицинской практике, поскольку может приводить к ранней инвалидизации пациентов, а также не редко к летальному исходу.

Теорий возникновения опухолевого процесса множество, и единого консенсуса в настоящий момент не достигнуто, однако, в подавляющем большинстве случаев заболевания как у взрослых, так и детей носят спорадический характер.

Использование комплексных подходов и внедрение высокоинтенсивных режимов химиотерапии при лечении злокачественных новообразований, не позволяют улучшить результаты лечения пациентов группы высокого риска, что

требует внедрения новых технологий терапии. Опухоли оболочек периферических нервов, особенно имеющие рецидивирующий характер, имеют неблагоприятный прогноз и ограниченные эффективные опции противоопухолевой терапии.

Актуальным вопросом на сегодняшний день является выявление факторов риска агрессивного течения заболевания, при этом наиболее вероятным является вклад молекулярно-генетических альтераций.

Поврежденные гены, их генетические производные белки, являются сигнальными путями, кластерами дифференцировки, и могут являться терапевтическими мишенями, что оправдывает проведение полноэкзомного секвенирования нового поколения (NGS) с целью персонификации противоопухолевой терапии с использованием таргетных препаратов (Daks A. A., Fedorova O. A., 2020).

В настоящий момент внедряются генетическое тестирование в рутинную практику, в том числе методов секвенирования нового поколения (NGS), поскольку это может давать «свежий взгляд» на этиологию и патогенез, что в свою очередь позволяет персонифицировать противоопухолевую терапию в соответствии с получаемыми результатами. Одним из высоко актуальных подходов к лечению пациентов с рецидивирующими формами заболевания, является метод метрономной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами, что может являться эффективной опцией, позволяющей достигать контроля над заболеванием с управляемой токсичностью и удовлетворительной переносимостью.

Одним из примеров может служить использование mTOR ингибиторов, показавших свою клиническую эффективность при опухолях, подтверждая их потенциал в отношении усиления активности стандартных химиотерапевтических препаратов. При этом прогнозирование возможной эффективности указанной терапии основано на определении частоты мутаций гена PIK3CA.

Стратификация пациентов на группы риска, в зависимости от факторов риска, является стандартным подходом в определении объема лечения, и необходимости интенсификации режимов ХТ: 1) гистологический структура опухоли, 2) расположение, 3) стадия развития, 4) возраст, в момент начала терапии,

5) наличие неблагоприятных маркеров заболевания, в том числе молекулярно-генетических, 6) ответ на индукционный курс ХТ, 7) объем остаточного заболевания и др.

Вышеизложенное помогает в решении задачи снижения токсичного влияния препаратов, и отдаленных противоопухолевой терапии в группах риска и благоприятного прогноза.

Важно подчеркнуть, что проведение молекулярно-генетического тестирования при диагностике опухолей периферических нервов должно быть рутинной процедурой, от качества которой зависит точный диагноз. Это в свою очередь предъявляет высокие требования к обеспечению лабораторий высокотехнологичным оборудованием и накладывает высокую ответственность на специалистов.

Распространяющаяся практика организации центров референс-диагностики позволяет минимизировать ошибки при постановке диагноза, что способствует своевременному выбору правильной тактики лечения.

1.9 Факторы, способствующие развитию рецидивов опухоли оболочки периферического нерва

Изучение этиологии различных заболеваний является важным звеном в медицинской науке, в частности в онкологии. Выявление этиологических факторов развития ООПН является необходимой предпосылкой для их профилактики (Brinton L.A., 1988).

Согласно данным мировой литературы пожилой возраст пациентов, ранее имеющееся не зависимое онкологическое заболевание, ряд химических веществ несет в себе определенный риск развития рецидива ООПН (Taylor D.P., 2010).

Ионизирующее излучение, ультрафиолетовое излучение является высоким риском, приводящим к развитию рецидива ООПН в отдельных случаях (Lauby-Secretan B., 2016).

Ослабленная или скомпрометированная иммунная система человеческого организма, которая может быть обусловлена приемом токсических лекарственных препаратов, как например, при трансплантации органов и тканей, несет в себе огромный риск для развития рецидивов ООПН (Lauby-Secretan B., 2016).

Курение, алкоголь и отдельные экзогенные вирусы, также могут являться предпосылкой к развитию рецидива заболевания (Hamajima N., 2002).

Журнал «Nature» опубликовал исследование, в котором представляет доказательства, что в развитии опухолей организма ведущую роль имеют факторы внешней среды, а не генетическая предрасположенность. Около 10 — 30 % имеют генетическую природу, а 70 — 90 % мутаций напрямую связаны с воздействием вредных факторов внешней среды. Данные являются несомненно важными для разработки профилактики онкологических заболеваний (Wu S., 2016).

Некоторые хронические заболевания также являются факторами риска развития злокачественных опухолей (Lauby-Secretan B., 2016).

По данным мировой литературы 66 % мутаций, оказывающихся причиной развития опухолей, возникают сами по себе. 29 % мутаций, связанных с опухолями, вызваны факторами окружающей среды, а 5 % носят наследственный характер (Breasted J., 2015).

По данным мировой литературы, в настоящее время не существует строгих шкал по определению фактора риска развития рецидива опухолей оболочек периферических нервов. Нейрохирурги, онкологи, патоморфологи применяют общие принципы онкологии по выявлению факторов риска.

1.10 Резюме

По данным мировой литературы существуют определенные рекомендации по ведению и лечению пациентов с первичными ООПН, однако, таких же рекомендаций относительно рецидивов ООПН не существуют, ввиду не

изученности материала, что делает это направление медицины особенно актуальным.

При анализе литературы нам не удалось установить четких критериев развития рецидивов ООПН.

В мировой практике нет четко установленной тактики хирургического вмешательства, консервативной терапии пациентов с рецидивом ООПН.

После хирургического вмешательства далеко не все пациенты получали лучевую терапию, химиотерапию, а это является неотъемлемой частью лечебного процесса, и возможной причиной отсутствия рецидива ООПН в будущем.

В структуре онкологических заболеваний, ООПН являются редкой патологией, что также несет в себе определенные трудности при стандартизации лечения данной группы пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Диссертационная научно-исследовательская 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 рецидивом 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.

Собственный клинический материал составил 18 пациентов, архивный материал – 104 пациента. Изучение отдаленных результатов хирургического лечения ООПН осуществлялось преимущественно на базе архивного материала, вызова пациентов на контрольные осмотры, консультацию, изучение истории болезни и амбулаторных карт пациентов.

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 составил 46 лет (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

ПОЛ	Возраст пациентов						
	До 20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-69 лет	Более 70 лет
Мужской	1 (0,8%)	3 (2,5%)	8 (6,55%)	8 (6,55%)	12 (9,83%)	4 (3,27%)	1 (0,8%)
Женский	3 (2,5%)	4 (3,27%)	18 (14,75%)	19 (15,57%)	23 (18,85%)	17 (13,93%)	1 (0,8%)
Итого:	4 (3,27%)	7 (5,73%)	26 (21,3%)	27 (22,1%)	35 (28,7%)	21 (17,2%)	2 (1,7%)

В 66,7% (76) случаях, встречались люди работоспособного возраста (от 18 лет до 60 лет).

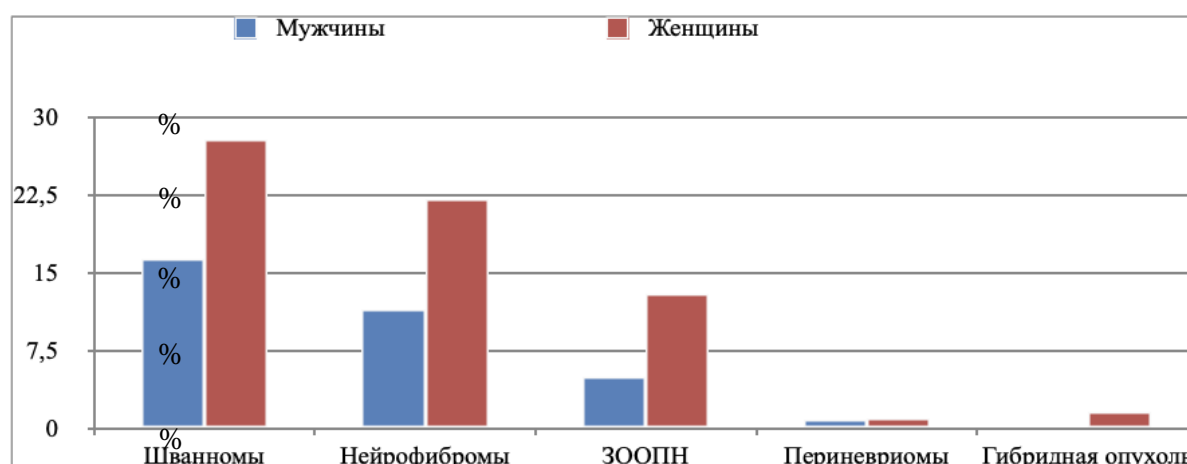


Рисунок 1 – Распределение видов гистологического диагноза опухоли оболочки периферического нерва относительно пола в процентном соотношении ($p > 0,01$)

На рисунке 1 показано, что ООПН, встречались чаще: у женщин в 66,7%, у мужчин в 33,3%.

Основными клиническими проявлениями ООПН являются:

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

Первым клиническим проявлением ООПН является болевой синдром. Как правило он развивается довольно стремительно, и постепенно нарастает, в

последующем присоединяются нарушения проводимости нерва, и только в тяжелых случаях наблюдается ишемия конечности.

Выраженность болевого синдрома оценивалась с помощью вербально-аналоговой шкалы боли (ВАШ), интенсивность в данной шкале оценивалась в балльной системе, где 1 балл минимальные болевые ощущения, а 10 баллов максимально выраженный болевой синдром (Таблица 2).

Таблица 2 – Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале, у пациентов с опухолью оболочки периферического нерва в зависимости от гистологического строения

Вид опухоли	Баллы	Абс. число	%
Шваннома	2-5	54	44,3
Нейрофиброма	1-5	41	33,6
ЗООПН	4-10	22	18

Доброкачественные опухоли (Grade I-II) обычно имеют от 1 до 5 баллов (до 45%) по шкале боли ВАШ. ЗООПН (Grade III-IV) имеют от 4-10 баллов (18%) по шкале ВАШ. Интервал времени от развития болевого синдрома до визуальной диагностики опухоли и оперативного лечения были различны. Самый минимальный отрезок времени составил 3 месяца, максимальный до 12 лет (Таблица 3).

Таблица 3 – Интервал времени между развитием болевого синдрома и операцией у пациентов с опухолью оболочки периферического нерва

Интервал от начала болевого синдрома до визуальной диагностики опухоли	Число в абсолютных числах и %	
	Абс. число	%
До 3 мес.	6	4,9
От 3 до 6 мес.	21	17,2
От 6 мес. до 1 года	26	21,3
От 1 года до 2 лет	28	23
От 2 лет до 12 лет	41	33,6
Всего	122	100

Как представлено в таблице 3, в 4,9% (6 пациентов) случаях время от появления болевого синдрома до диагностики новообразования и оперативного лечения составляло до 3-х месяцев. Но наибольшее количество пациентов – 33,6% (41) имели интервал времени от развития заболевания до оперативного лечения больше 2-х лет.

При неврологическом осмотре пациентов с ООПН необходимо оценить нарушения проводимости по нервному волокну, которое состоит из двигательных и чувствительных нарушений.

Нарушение проводимости по нервному волокну, характеризуется, совокупностью данных мышечной силы и чувствительных нарушений, оцениваемых в баллах, а также данных электронейромиографии.

Для проведения статистического анализа нарушения проводимости по нерву, мы разделили на 4 группы, полное, глубокое, частичное, норма. При полном нарушении проводимости (ПНП), отмечается отсутствие движений в конечности (0 баллов), полное отсутствие чувствительности (0 баллов), по данным ЭНМГ - полное отсутствие двигательных и сенсорных ответов.

При глубоком нарушении проводимости (ГНП), наблюдаем следующую картину: мышечная сила в конечности 1-2 балла, чувствительность 1-2 балла, по данным ЭНМГ - признаки выраженной моторно-сенсорной аксоно-миелопатии нерва.

При частичном нарушении проводимости (ЧНП), определяем мышечную силу до 3-4 баллов, чувствительность 3-4 балла, по данным ЭНМГ - признаки начальной моторно-сенсорной аксоно-миелопатии нерва.

Нарушения проводимости нервного ствола пораженного опухолью относительно гистологического диагноза отображены в таблице 4.

Таблица 4 – Нарушение проводимости у пациентов с опухолью оболочки периферического нерва в зависимости от гистологического строения

Нарушение проводимости	Шваннома	Нейрофиброма	ЗООПН	Периневриома	Гибридная опухоль
ПНП	0	0	14 (11,4%)	0	0
ГНП	10 (8,2%)	9 (7,4%)	6 (5%)	0	0
ЧНП	30 (24,6%)	26 (21,3%)	2 (1,6%)	3 (2,5%)	2 (1,5%)
Норма	14 (11,6%)	6 (4,9%)	0		
Итого	54 (44,4%)	41 (33,6%)	22 (18%)	3 (2,5%)	2 (1,5%)

Примечание: ПНП - полное нарушение проводимости по нервному волокну; ЧНП - частичное нарушение проводимости по нервному волокну; ГНП - глубокое нарушение проводимости по нервному волокну

Шванномы и нейрофибромы чаще имели 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, представленные в таблице 5.

Таблица 5 – Диагностические мероприятия при опухолях оболочек периферических нервов до поступления в стационар

Диагностические мероприятия	Число наблюдений	
	Абс. число	%
ЭНМГ	122	100
УЗИ	122	100
МРТ интересующей области	90	74
МС КТ ангиография	35	29
Биопсия опухоли	25	20,5

В таблице 5 отмечено, что до поступления в нейрохирургический стационар пациентам проводилось комплексное обследование для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, конкурирующими по клинической симптоматике, такими как дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, посттравматические нейропатии и другие.

В 20,5% случаях пациентам была выполнена биопсия опухоли в других стационарах, что на наш взгляд является в корне неверным, поскольку данная процедура несет в себе высокий риск малигнизации опухоли, и целесообразно выполнять оперативное лечение с проведением экспресс-биопсии.

Функциональный статус у пациентов оценивали по шкале (индексу) Карновского, что представлено на рисунке 2.

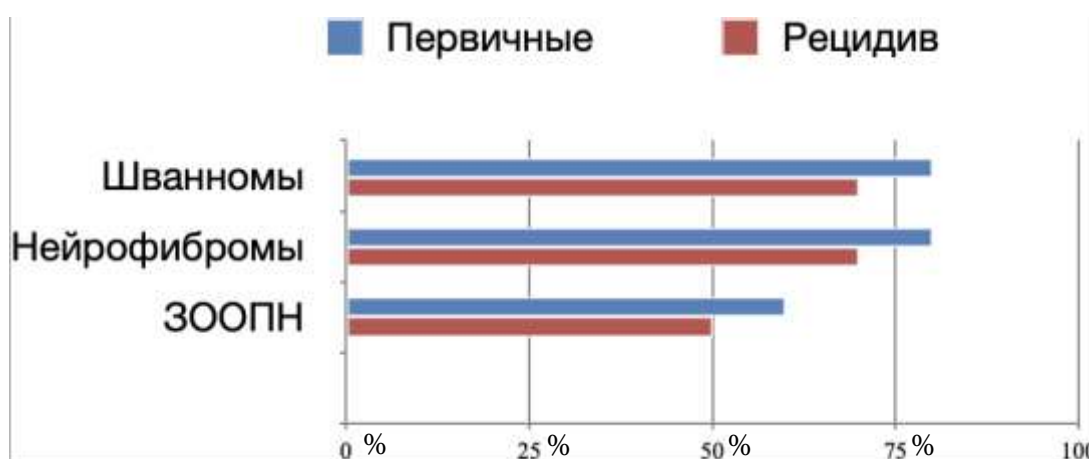


Рисунок 2 – Распределение пациентов с опухолью оболочки периферического нерва по шкале Карновского

По шкале (индексу) Карновского пациенты с шванномами имели индекс от 70-90%, но в средних значениях мы наблюдали 80%. Подобные значения мы имели и при гистологическом диагнозе нейрофиброма. Однако, при ЗООПН мы получаем показатели несколько хуже, средние значения ЗООПН - 50-60%.

В таблице 6 представлена локализация ООПН и их гистологический вариант, для визуальной картины частоты встречаемости определённых гистологических диагнозов опухолей, относительно нервов конечностей.

Таблица 6 – Локализация опухолей оболочки периферического нерва и их гистологический диагноз

Локализация	Шваннома	Нейрофиброма	Периневриома	Гибридная опухоль	ЗООПН
Шейное сплетение	3 (5,6%)	4 (9,8%)	0	0	3 (13,6%)
Плечевое сплетение	9 (16,8%)	10 (24,4%)	1 (33,3%)	0	6 (27,3%)
Локтевой нерв	2 (3,7%)	3 (7,3%)	1 (33,3%)	0	2 (9,1%)
Лучевой нерв	4 (7,4%)	2 (4,9%)	0	0	1 (4,6%)
Срединный нерв	4 (7,4%)	2 (4,9%)	0	1 (50%)	3 (13,6%)
Кожные ветви верхней конечности	1 (1,8%)	2 (4,9%)	0	0	0
Нервы кисти	1 (1,8%)	0	0	0	0
Пояснично-крестцовое сплетение	8 (14,8%)	6 (14,6%)	1 (33,3%)	0	3 (13,6%)
Бедренный нерв	2 (3,7%)	1 (2,4%)	0	0	0
Седалищный нерв	8 (14,8%)	6 (14,6%)	0	1 (50%)	4 (18,2%)
Большеберцовый нерв	7 (13%)	4 (9,8%)	0	0	0
Малоберцовый нерв	3 (5,6%)	0	0	0	0
Собственные нервы стопы	1 (1,8%)	0	0	0	0
Кожные нервы конечностей	1 (1,8%)	1 (2,4%)	0	0	0
Итого	54 (44,4%)	41 (33,6%)	3 (2,5%)	2 (1,5%)	22 (18%)

В таблице 6 отражено, распределение новообразований по нервам конечности, в зависимости от гистологического диагноза. Имеется незначительный перевес в сторону нервов верхней конечности.

Размер опухоли мы оценивали по классификации, предложенной А.Ю. Орловым (2013), которая отражает соотношение размера опухоли с нервным стволом (Орлов А.Ю., 2013).

Таблица 7 – Распределение опухолей оболочки периферического нерва по гистологическому диагнозу относительно размера опухоли и диаметра пораженного периферического нерва

Размер	Шваннома	Нейрофиброма	ЗООПН	Периневриома	Гибридная опухоль
Малый	46 (37,7%)	10 (8,2%)	0	3 (2,5%)	2 (1,5%)
Средний	8 (6,7%)	31 (25,4%)	3 (2,5%)	0	0
Большой	0	0	8 (6,5%)	0	0
Гигантский	0	0	11 (9%)	0	0
Итог	54 (44,4%)	41 (33,6%)	22 (18%)	3 (2,5%)	2 (1,5%)

В таблице 7 показано, что шванномы наиболее часто встречались малого размера - 37,7% случаев, нейрофибромы преимущественно среднего размера - 25,4% случаев, в то время как ЗООПН были преимущественно больших и гигантских размеров - 15,5% случаев.

Все больные были оперированы и материал отправлен на гистологическое исследование. Гистологический диагноз установлен согласно классификации, ВОЗ 2021г ($p>0,01$).

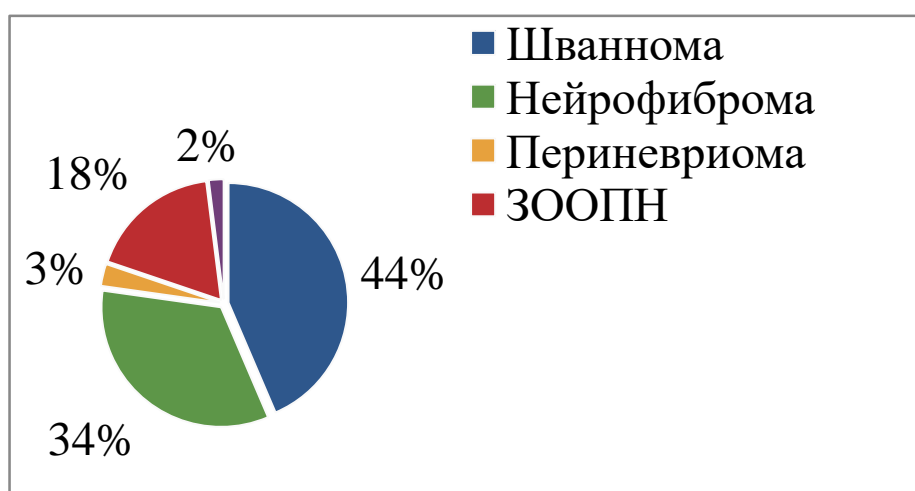


Рисунок 3 – Распределение пациентов по гистологическому типу опухоли оболочки периферического нерва

Как показано на рисунке 3, наиболее часто встречались шванномы – 54 (44,3%) пациента. Несколько реже мы наблюдали нейрофибромы – 41 (33,6%) пациентов. Пациентов с периневриомой в наших наблюдениях встретилось с самым наименьшим количеством – 3 (2,5%) пациента, и можно предположить, что

пациентов с периневриомой наименьшее количество благодаря тому, что данная нозологическая группа введена в классификацию относительно недавно, и при повторном гистологическом пересмотре материала была обнаружена данная форма опухоли. ЗООПН в наших наблюдениях встретилось 22 (18%) пациента. Самое меньшее количество пациентов наблюдалось в группе гибридных опухолей 2 (1,6%) пациента, поскольку данный вид опухоли введен в классификацию в 2013 году, и это накладывает трудность при диагностике, т.к. раньше не указывали данный вид опухоли. Виды хирургического лечения ООПН представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Вид хирургических вмешательств у пациентов с опухолью оболочки периферического нерва

Вид хирургического вмешательства	Число в абсолютных числах и %	
	Абс.число	%
Резекция (вылущивание) опухоли	94	77
Удаление опухоли с иссечением нерва выше и ниже опухоли в пределах неизменной части нерва с последующим швом нерва	22	18
Резекция нервного ствола вместе с опухолью без восстановления нервного ствола	4	3,3
Декомпрессия нерва	2	1,7
Всего	122	100

Приведенные в таблице 8 данные показывают, что основным вмешательством при удалении ООПН является резекция (вылущивание) опухоли 94 (77%) пациента. У 22 (18%) пациентов выполнено удаление опухоли с иссечением нерва выше и ниже опухоли в пределах неизменной части нерва с последующим швом нерва. У 4 (3,3%) пациентов была выполнена резекция нервного ствола вместе с опухолью без восстановления нервного ствола. И только у 2 (1,7%) пациентов при невозможности выполнения радикального удаления опухоли была выполнена декомпрессия нерва.

Данные, относительно частоты использования различных хирургических доступов при операциях на ООПН приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Частота использования хирургических доступов при удалении опухоли оболочки периферического нерва

Хирургические доступы	Количество больных в абсолютных числах и %	
	Абс. числа	%
Проекционные	51	42,7
Вертикальные	7	5,7
Доступ к стволам плечевого сплетения параллельно ключице	4	3,2
Углообразный по ранужному краю кивательной мышцы с переходом на ключицу	31	25,4
Доступ к сосудисто-нервному пучку в области плеча, оригинальный предложенный в РНХИ им. А.Л. Поленова	10	8,2
Трансмышечный (к седалищному нерву), оригинальный предложенный в РНХИ им. А.Л. Поленова	14	11,5
Доступ Гаген-Торна-Радзиевского	5	3,3
Всего	122	100

Как представлено в таблице 9 превалирующим доступом к нервам конечностей был проекционный.

Углообразный доступ к стволам плечевого сплетения использовался в 8 раз, чем линейный доступ параллельно ключице поскольку последний не обеспечивал достаточный обзор всех первичных стволов плечевого сплетения, а при операциях на опухолях оболочек периферических нервов это одно из самого важного.

При доступах к седалищному нерву мы чаще использовали трансмышечный доступ, нежели доступ по Гаген-Торну-Радзиевскому, поскольку последний является более травматичным, чем трансмышечный, разработанный в РНХИ им. А. Л. Поленова.

Для проведения статистического анализа все пациенты были разделены на 2

группы:

1 группа - пациенты с первичными опухолями, 87 (71,3%) пациента, 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.

В послеоперационном периоде поддерживалась связь с пациентами, через телефонные звонки, электронную почту, также пациентов приглашали на контрольные осмотры. В среднем, пациентов наблюдали в после операции в течении 5-7 лет, однако, некоторых наблюдаем до сих пор.

В наших группах не встречается нейроэндокринной опухоли конского хвоста (ранее параганглиома), поскольку опухоль включена в классификацию ВОЗ в 2021 году (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов на группы с первичными опухолями оболочки периферического нерва и рецидивами на группы по гистологическому строению

Гистологический диагноз	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%)

2.2 Методы исследования опухолей оболочки периферического нерва и их рецидивов

Все методы обследования пациентов с ООПН делятся на клинические и инструментальные.

2.2.1. Клинические методы исследования

Начинается обследование пациента со сбора анамнеза, истории заболевания, после чего проводится тщательный неврологический осмотр и пальпация объемного образования, по результатам которого устанавливается локализация, размер, форма, консистенция, болезненность опухоли и состояние мышц, иннервируемых заинтересованным нервом.

При неврологическом осмотре пациентов с ООПН, определяем силу конечности в баллах по 5-ти бальной шкале, предложенной еще в 1954 году Британским исследовательским комитетом. В России данная система была предложена К.А. Григоровичем и дополнена О.Н. Извековым. Шкала оценки мышечной силы в баллах (РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1967) приведена в таблице 11.

Таблица 11 – Балльная шкала оценки мышечной силы конечностей

Баллы	Характер сокращения мышц
0	Вялый атонический паралич, нет сокращений
1	Слабые сокращения в проксимальных мышцах, но без движения в соответствующем суставе (бесполезная функция мышц)
2	Отчетливое активное сокращение мышцы с движением в суставе при исключении тяжести конечности (бесполезная функция мышц)
3	Движения в суставах с преодолением только тяжести конечности различной амплитуды (полезная степень функции мышц)
4	Полный объем движений в суставе с преодолением сопротивления, которое можно измерить динамометром
5	Полный объем движений против тяжести конечности с преодолением сопротивления, эквивалентного в здоровой симметричной мышце

Чувствительность в конечностях мы также оценивали в баллах по 5-ти бальной шкале предложенной К.А.Григоровичем в РНХИ им. проф. А.Л.Поленова (Таблица 12).

Таблица 12 – Балльная шкала оценки чувствительности

Баллы	Состояние чувствительности
0	Анестезия в автономной зоне иннервации нерва
1	Восприятие боли при грубом уколе тупой иглой
2	То же восприятие боли и появление термоболевой чувствительности
3	Восприятие боли на уколы острой иглой, тактильной, термоболевой и дискриминационной чувствительности двух точек от 20 до 50 мм
4	Восприятие всех видов чувствительности, дискриминация двух точек от 7 до 20 мм
5	Нормальное восприятие всех видов чувствительности, чувство стереогноза

Болевой синдром оценивался по шкале ВАШ, и при пальпации объемного образования, и при движении конечности. Все эти данные помогают установить предварительный диагноз ООПН и направить пациента на соответствующие исследования (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Визуально-аналоговая шкала для оценки болевого синдрома

Для уточнения диагноза, региона расположения новообразования и взаимосвязи его с нервным стволом и окружающими тканями необходимо выполнить различные инструментальные методы исследования.

Таблица 13 – Шкала Карновского

Балл	Шкала Карновского
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обслуживает себя самостоятельно, неспособен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается периодически в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умирающий
0	Смерть

Для оценки уровня функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.) используется шкала Карновского (Таблица 13).

Качество жизни пациентов с ООПН целесообразно оценивать по шкале EORTIC QLQ-C30, поскольку именно это шкала изначально сформулирована для пациентов с онко-ортопедическими патологиями, а поражение нервов несет в себе ортопедическую патологию конечностей. Шкала оценивается в баллах, от 1 до 100 максимально, где 100 баллов, когда пациент полностью удовлетворен своим качеством жизни.

2.3 Инструментальные методы исследования

2.3.1 Ультразвуковое исследование

УЗИ, относится к неинвазивным методам исследования. Ультразвуковое исследование периферической нервной системы, впервые было применено для диагностики заболеваний нервных стволов еще в конце 90-х годов прошлого столетия. Ультразвуковое сканирование периферической нервной системы имеет ряд преимуществ, перед другими методами диагностики:

1. Неинвазивность: УЗИ является безопасной и неинвазивной процедурой, что позволяет избежать хирургического вмешательства и связанных с ним рисков.
2. Доступность: УЗИ-аппараты широко распространены и доступны в большинстве медицинских учреждений, что делает исследование легкодоступным для пациентов.
3. Высокая информативность: УЗИ позволяет визуализировать нервы, их структуру и возможные опухоли или воспалительные процессы.
4. Реальное время: Исследование проводится в реальном времени, что позволяет врачу сразу оценить состояние нервов и их функционирование.
5. Отсутствие радиации: в отличие от рентгеновских исследований или компьютерной томографии, УЗИ не использует ионизирующее излучение, что делает его безопасным для пациентов всех возрастов.
6. Мобильность: Современные УЗИ-аппараты могут быть портативными, что позволяет проводить исследования в различных условиях, включая выездные осмотры.
7. Возможность динамического наблюдения: УЗИ позволяет оценивать динамику изменений в состоянии нервов, что особенно важно при мониторинге лечения.

8. Комбинированные исследования: УЗИ можно сочетать с другими методами диагностики, такими как электромиография (ЭМГ), для более полной оценки состояния периферической нервной системы.

Эти преимущества делают ультразвуковое исследование важным инструментом в диагностике заболеваний периферической нервной системы. Однако, по УЗИ не всегда удастся верифицировать опухоль, поэтому данный метод должен быть в комплексе с ЭНМГ, МРТ/КТ (Meyer A., 2020).

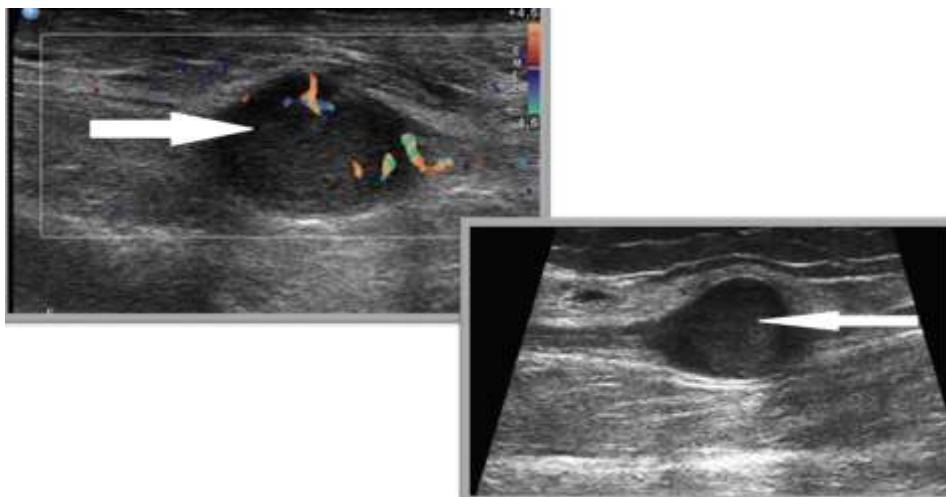


Рисунок 5 – Ультразвуковое исследование рецидива злокачественной опухоли оболочки периферического нерва большеберцового нерва (стрелками указана опухоль). Больная Ф., 34 лет, ИБ№3246 - 2009

2.3.2 Магнитно-резонансная томография

Данный метод исследования позволяет диагностировать возникновение рецидива и/или продолженного роста опухоли по ходу нерва, привязанность к окружающим тканям в полном объеме.

Благодаря МРТ можно визуализировать и уточнить их индивидуальные анатомо-топографические особенности. Магнитно-резонансная томография периферических нервов позволяет идентифицировать патологический процесс как в самом нерве с учетом возможного уровня поражения, так и в окружающих его тканях. При исследовании периферических нервов протокол должен включать

такие этапы, как стандартный и специальный, содержание которого будет варьировать в зависимости от поражения того или иного нерва (Baser M. E., 2000).

Магнитно-резонансная томография обладает рядом преимуществ, такими как высокая разрешающая способность в изучении мягкотканых структур и возможность послойного «среза» области интереса в трех плоскостях с шагом от 1 мм. На МРТ можно увидеть причину компрессии нервного ствола: объемное образование, воспалительный процесс, прочие патологии, такие как компрессионно-ишемические нейропатии.

Периферические нервы имеют среднюю интенсивность сигнала на снимках, и на T1 и T2 взвешенных изображениях они теряются на фоне жировой ткани. Несмотря на то, что магнитно-резонансной томография имеет высокое разрешение, без использования специальных программ данные структуры практически не видны. Для визуализации периферических нервов сканирование делают с использованием особого режима подавления сигнала от жира, а при подозрении на опухоли - с дополнительным контрастным усилением препаратами на основе хелатов гадолиния.

Без магнитно-резонансной томографии периферических нервов или нервных сплетений в современной нейрохирургии не возможно проводить высокотехнологичное нейрохирургическое лечение пациентов с рецидивами и продолженным ростом опухоли, т.к. мы не будем знать, на сколько относительно пораженного нерва или сплетения распространяется опухоль, "затрагивает" ли она соседние анатомические структуры, а данные знания необходимы для полного удаления рецидива или продолженного роста, во избежание повторных рецидивов (Иванов А. А., 2007).

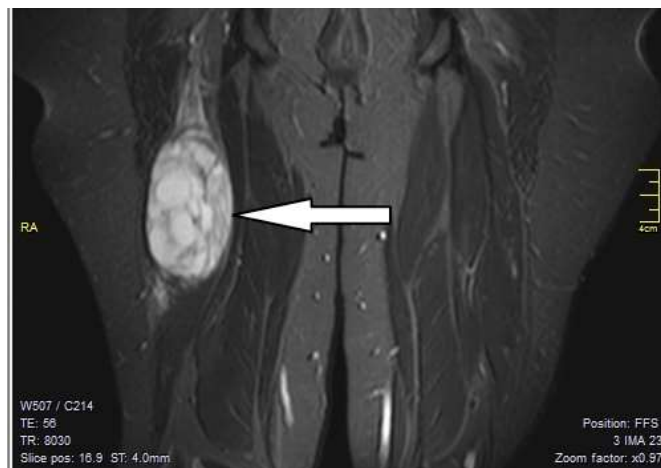


Рисунок 6 – МРТ нижних конечностей. Рецидив злокачественной опухоли оболочки периферического нерва седалищного нерва. Больная Д., 40 лет, ИБ№ 2387-2009



Рисунок 7 – МРТ верхней конечности. Рецидив невриномы лучевого нерва. Больная Г., 48 лет, ИБ№11546-2015

2.3.3 Электронейромиография

Метод исследования функционального состояния мышц и периферических нервов. При новообразованиях оболочек периферических нервов происходит нарушение пути следования чувствительных импульсов, у человека меняется способность восприятия поступающей информации. Может появиться ощущение

ползания мурашек по коже, чувство онемения, а также нарушения температурной или болевой чувствительности.

Существует всего две разновидности вышеуказанной процедуры:

Стимуляционная ЭНМГ – основной метод исследования. При стимуляционной электронейромиографии регистрируется ответ с мышц с помощью накожных одноразовых электродов при стимуляции умеренным электрическим током нервов верхних и нижних конечностей.

Игольчатая ЭМГ – выполняется при подозрении на первичные ООПН и рецидивы ООПН, первично-мышечные заболевания (миопатия, миодистрофия, полимиозит), при исследовании травмы нервов (ушибы, разрывы, травмы), для оценки состояния нейронов спинного мозга при таких сложных заболеваниях, как БАС, спинальная амиотрофия и пр.

Необходимо помнить, что игольчатая миография всегда назначается совместно со стимуляционной для получения полной достоверной информации о состоянии нервно-мышечного аппарата. При проведении процедуры регистрирующий игольчатый электрод вводится в различные мышцы (выбор группы мышц варьирует в зависимости от предположительного диагноза и «области интереса») и регистрируется состояние мышц в покое и при умеренном напряжении.

Электронейромиография позволяет:

- измерить скорость прохождения импульса по нервным волокнам;
- выявить точную локализацию нарушения проведения по периферическим нервам;
- оценить способность мышц к сокращению в ответ на раздражение электрическим импульсом.

Однако электрофизиологическое обследование не предоставляет информации о морфологических изменениях нервного ствола и окружающих его анатомических структур. Для этого необходимо применение методов лучевой визуализации (Шевелев И.Н., 2011). На рисунке 8 представлен интраоперационный

нейрофизиологический мониторинг, показаны М-ответы с интересующей группы мышц.

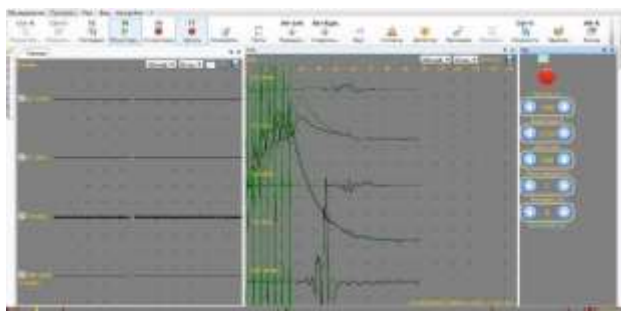


Рисунок 8 – Интраоперационная электронейромиография нервов нижней конечности. Больная Д., 40 лет, ИБ№ 2387-2009

2.3.4 Патоморфологические методы исследования

Для уточнения гистологического диагноза опухоли оболочки периферического нерва необходимо прибегать к различным патоморфологическим методам обследования пациентов.

Иммуногистохимия (ИГХ) — это метод выявления точной локализации того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) благодаря связыванию его с мечеными антителами. Albert Coons в 1941 г. впервые получил меченые флюоресцеином антитела и применил их в диагностических целях.

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.

Критерии включения в группу исследования: один и более рецидив ООПН; наличие гистологического материала при первом удалении опухоли и минимум во время первого рецидива. В группу контроля включались пациенты с наличием гистологического материала при удалении опухоли и не имевшие рецидивов после оперативного вмешательства в течение 5 и более лет.

Для участия в исследовании был оценен 122 пациента, из которых рецидив развился у 35 (28.7%). У 6 среди этих пациентов отсутствовал гистологический архив.

Таким образом, в группу исследования включены 35 пациентов (26 женщин и 9 мужчин) со средним возрастом 45 лет (от 23 до 59 лет). Проанализирован гистологический материал от 29 оперативных вмешательств.

В группу контроля вошли 87 пациентов (52 женщин и 35 мужчин) с доброкачественными опухолями в возрасте от 20 до 57 лет, гистологический материал которых был доступен для проведения исследования.

Всем было выполнено тотальное микрохирургическое удаление опухоли из оболочек периферических нервов.

Операционный материал удаленных фрагментов тканей был фиксирован в 10% забуференном формалине, проведен по стандартной проводке по спиртам возрастающей концентрации, залит в парафин. Изучали основные клинические характеристики и проводили гистологическое исследование препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, окраской по Ван Гизону, альциановым синим, кроме того, была оценена экспрессия ряда иммуногистохимических маркеров (SOX10, Ki67, Коллаген IV, NF2) (Рисунок 9-10).

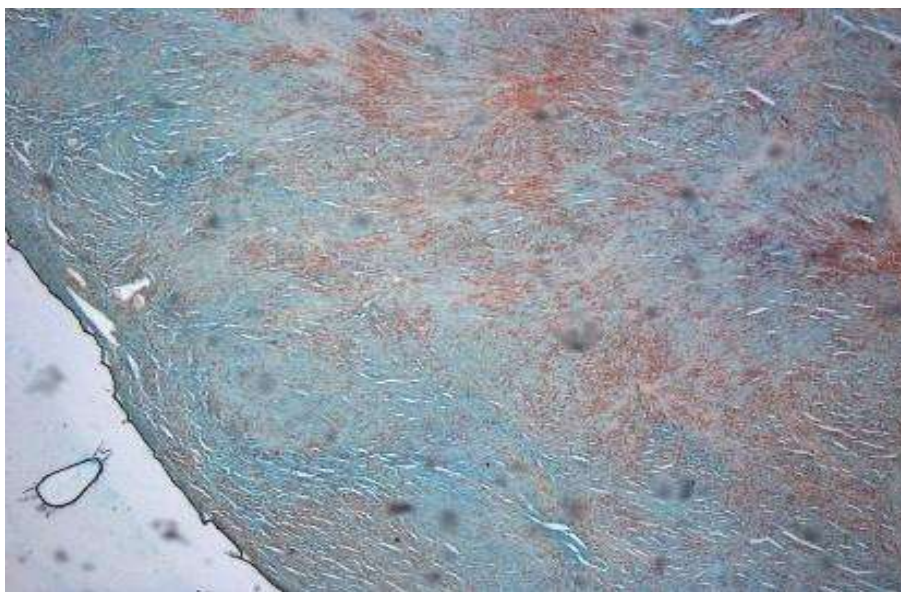


Рисунок 9 – Гистологическая картина рецидивной шванномы. Оценка наличия дезорганизации соединительной ткани – мукоидного набухания. Окраска толуидиновым (альциановым) синим. Увеличение X50. Больной П., 53 лет, ИБ№23431-2017



Рисунок 10 – Гистологическая картина рецидивной шванномы. Оценка состояния и выраженности стромы, ее склерозирования. Окраска по Ван Гизону. Увеличение X50. Больной П., 53 лет, ИБ№23431-2017

Гистологическая оценка включала в себя следующие признаки:

- 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.

2.2.5 Статистические методы исследования

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

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.

Описательные статистики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору характеристик: среднее значение, разброс данных, минимум, максимум, медиана и квартили. Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам работы группах и подгруппах.

Сопоставление частотных характеристик (пол, МРТ, УЗИ и др.) качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Сравнение количественных параметров (возраст, ВАШ, давность заболевания) в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA (Юнкеров В.И. с соавт., 2005; Боровиков В.П., 2013; Трухачева Н.В., 2013).

Оценка изучаемых показателей в динамике (УЗИ, ЭНМГ, ВАШ) после проведенного лечения в катамнезе выполнялась с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона (Юнкеров В.И. с соавт., 2005; Трухачева Н.В. 2013).

Доверительные интервалы принципиально важных показателей в выводах рассчитывались на основе углового преобразования Фишера.

Для визуализации структуры исходных данных и полученных результатов их анализа мы использовали графические возможности системы Statistica for Windows и модуль построения диаграмм системы Microsoft Office. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Для сопоставления абсолютных величин выраженности сдвигов в том или ином направлении были использованы Т-критерии знаков Уилкоксона. Данный критерий необходим для сопоставления показателей, измеренных в двух разных условиях на одной и той же выборке испытуемых. Он позволяет установить не только направленность изменений, но и их выраженность, то есть с его помощью можно определить, является ли сдвиг показателей в одном направлении более интенсивным, чем в другом.

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.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОБОЛОЧКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА И ИХ РЕЦИДИВОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1 Сравнительная характеристика опухолей оболочки периферического нерва и их рецидивов

Гистологические диагнозы рецидивов ООПН были рассмотрены согласно классификации ВОЗ от 2021 года и подразделялись на шванномы, нейрофибромы, периневриомы, гибридные опухоли, ЗООПН.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика распределений пациентов по полу и гистологическому диагнозу

Вид опухоли	У мужчин		У женщин		Итого
	Первичные	Рецидив	Первичные	Рецидив	
Шваннома	16 (13,2%)	3 (2,5%)	28 (22,9%)	7 (5,7%)	54 (44,3%)
Нейрофиброма	10 (8,2%)	4 (3,3%)	18 (14,8%)	9 (7,3%)	41 (33,6%)
ЗООПН	3 (2,5%)	3 (2,5%)	7 (5,7%)	9 (7,3%)	22 (18%)
Периневриома	1 (0,8%)	0	2 (1,7%)	0	3 (2,5%)
Гибридная опухоль	0	0	2 (1,6%)	0	2 (1,6%)

При сравнительной характеристике пациентов по полу и гистологическому диагнозу показано, что женщины страдают ООПН чаще, чем мужчины, в среднем в 2 раза, что представлено в таблице 14 ($p < 0,0001$).

У женщин чаще встречаются шванномы – 22,9% случаях, однако, рецидив чаще наблюдается при нейрофиброме и ЗООПН – в 7,3% случаев.

У мужчин, чаще наблюдались шванномы – 13,2%, а среди рецидивов были нейрофибромы – 3,3%.

Наиболее часто встречающаяся первичная опухоль – шваннома, а наиболее рецидивирующей опухолью оказалось нейрофиброма, как у мужчин, так и у

женщин ($\chi^2=0,14$ $p=0,7$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика гистологического диагноза по группам

Вид опухоли		абс. числа	%
Шваннома	Первичная (I группа)	44	36,1%
	Рецидив (II группа)	10	8,2 %
Нейрофиброма	Первичная (I группа)	28	23%
	Рецидив (II группа)	13	10,6%
ЗООПН	Первичная (I группа)	10	8,2%
	Рецидив (II группа)	12	9,8%
Периневриома	Первичная (I группа)	3	2,5%
	Рецидив (II группа)	0	0
Гибридная опухоль	Первичная (I группа)	2	1,6%
	Рецидив (II группа)	0	0
Итого		122	100

При сравнительной характеристике первичных опухолей и рецидивов выявлено, что у шванном в 3,5 раза реже встречается рецидив заболевания, в отличии от остальных опухолей. Однако, у нейрофибром, наблюдается рецидив заболевания в 2,5 раза реже, чем у ЗООПН ($p>0,001$).

Катамнез послеоперационных пациентов наблюдался от трех месяцев до 5 лет. Среди 1 группы, чаще встречались рецидивы нейрофибром – 13 (31,7%) пациентов, несколько реже пациенты с рецидивом ЗООПН – 12 (66,6%) пациентов, а рецидив шванномы наблюдался реже остальных опухолей, у 10 (18%) пациентов ($p<0,01$).

При выполнении сравнительного анализа было показано, что около 50% всех рецидивов заболевания приходится в первые 2 года после оперативного лечения ($p<0,001$).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика пациентов по группам относительно возраста и гистологического диагноза

Вид опухоли		Возраст пациентов		
		18-60 лет	61-70 лет	старше 70 лет
Шваннома	Первичная	28 (23%)	14 (11,5%)	2 (1,6%)
	Рецидив	6 (5%)	4 (3,2%)	0
Нейрофиброма	Первичная	17 (14%)	8 (6,6%)	3 (2,4%)
	Рецидив	8 (6,5%)	4 (3,2%)	1 (0,9%)
ЗООПН	Первичная	10 (8,2%)	0	0
	Рецидив	8 (6,5%)	4 (3,3%)	0
Периневриома	Первичная	3 (2,5%)	0	0
	Рецидив	0	0	0
Гибридная опухоль	Первичная	2 (1,6%)	0	0
	Рецидив	0	0	0

По данным таблицы 16 показано распределение пациентов по гистологическому диагнозу и возрасту относительно массива данных исследования.

Для удобства мы решили объединить возрастные группы от 18 до 60 лет, поскольку этот диапазон является работоспособным возрастом, который удобнее рассматривать целиком.

При сравнительной характеристике видно, что в работоспособном возрасте (18-60 лет) отсутствие рецидива после выполненной операции было самым значительным: у 20 (16,4%) пациентов с диагнозом шваннома, 9 (7,4%) пациентов с диагнозом нейрофиброма, 2 (1,6%) пациентов с диагнозом ЗООПН.

Таким образом, в работоспособном возрасте (18-60 лет), чаще всего, в послеоперационном периоде, мы наблюдали рецидив нейрофибром и ЗООПН – 4 (3%) пациента ($p < 0,01$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Локализация объемных образований в группах сравнения и их гистологический диагноз

Локализация	Шваннома		Нейрофиброма		ЗООПН	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Шейное сплетение	3 (2,5%)	1 (0,82%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	1 (0,81%)
Плечевое сплетение	5 (4 %)	4 (3,2%)	5 (4%)	5 (4%)	2 (1,6%)	4 (3,3%)
Локтевой нерв	1 (0,82%)	1 (0,82%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,81%)	1 (0,81%)
Лучевой нерв	3 (2,5%)	1 (0,82%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,81%)	0
Срединный нерв	3 (2,5%)	1 (0,82%)	2 (1,6%)	0	1 (0,81%)	2 (1,6%)
Кожные ветви	1 (0,82%)	0	2 (1,6%)	0	0	0
Нервы кисти	1 (0,82%)	0	0	0	0	0
Пояснично-крестцовое сплетение	8 (6,5%)	0	5 (4%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	1 (0,81%)
Бедренный нерв	2 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
Седалищный нерв	7 (5,7%)	0	4 (3,2%)	2 (1,6%)	1 (0,81%)	3 (2,5%)
Большеберцовый нерв	6 (4,9%)	1 (0,82%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	0	0
Малоберцовый нерв	2 (1,6%)	1 (0,82%)	0	1 (0,8%)	0	0
Собственные нервы стопы	1 (0,82%)	0	0	0	0	0
Кожные нервы конечностей	1 (0,82%)	0	0	0	0	0
Итого	54 (44,3%)		41 (33,6%)		22 (18%)	

При сравнительной характеристике локализации ООПН и гистологического диагноза в группах сравнения, наглядно показано, что самая частая локализация опухолей и рецидивов вне зависимости от гистологического диагноза это плечевое сплетение – 25 (20,1%) пациентов.

Рецидивов ООПН не отмечено в «мелких» нервах (нервы кисти, стопы) после хирургического вмешательства ($p < 0,0001$).

Дальнейшее развитие заболевания у 15% пациентов остается неизвестными, поскольку ввиду продолжительного времени утеряна связь, или пациентов достиг летальный исход вне нашего учреждения (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика размера опухолей (первичных, рецидивирующих) относительно диаметра нерва ($p > 0,001$)

Размер опухоли	Шваннома		Нейрофиброма		ЗООПН	
	Первичные	Рецидив	Первичные	Рецидив	Первичные	Рецидив
Малый	35 (26,7%)	6 (5%)	8 (6,5%)	2 (1,6%)	0	0
Средний	9 (6,9 %)	4 (3,2%)	20 (16,4%)	11 (9%)	2 (1,6%)	1 (0,81%)
Большой	0	0	0	0	3 (2,5%)	5 (4%)
Гигантский	0	0	0	0	5 (4%)	6 (5%)
Итого	54 (44,3%)		41 (33,6%)		22 (18%)	

На основании используемой классификации, выявлено, что первичные опухоли, с гистологическим диагнозом шваннома преимущественно встречаются малого размера. Рецидив шванном также, преимущественно имеет малый размер, однако, наблюдается тенденция к увеличению размера опухоли до среднего у 5 (4,1%) пациентов, что практически в 2 раза превышает показатели первой группы (первичные опухоли).

В первой группе (первичные опухоли) нейрофибромы имели преимущественно средний размер – 20 (16,4%) пациентов. Во второй группе, нейрофибромы также были среднего размера, без тенденции к смещению в сторону какого-либо размера.

У ЗООПН мы установили, что гигантский размер опухоли превалирует как в первой группе, так и во второй, однако, во второй группе, практически в 2 раза чаще наблюдаются опухоли большого размера, вместо гигантского, что возможно связано с тем, что у пациентов развивается сильный болевой синдром, есть определённые знания по своему заболеванию, что подталкивает к более частым

обращениям к нейрохирургу и ранней диагностике.

Таким образом, сравнительная характеристика массива данных показала, что рецидив заболевания неуклонно ведет к увеличению размера опухоли относительно диаметра нерва ($p < 0,001$) (Рисунок 11).

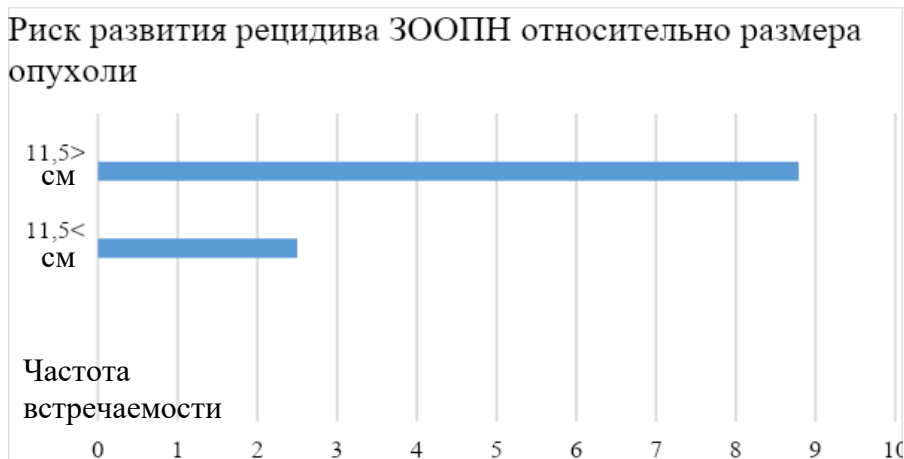


Рисунок 11 – Риск развития рецидива злокачественной опухоли оболочки периферического нерва относительно размера опухоли в см.

При сравнении размеров ООПН в абсолютных значениях, было обнаружено, что рецидив ЗООПН встречался чаще в 8,79 раз при размерах свыше 11,5 см в диаметре ($p < 0,0001$).

При сравнительной характеристике болевого синдрома по шкале ВАШ относительно гистологического диагноза была построена диаграмма, приведенная ниже (Рисунок 12).

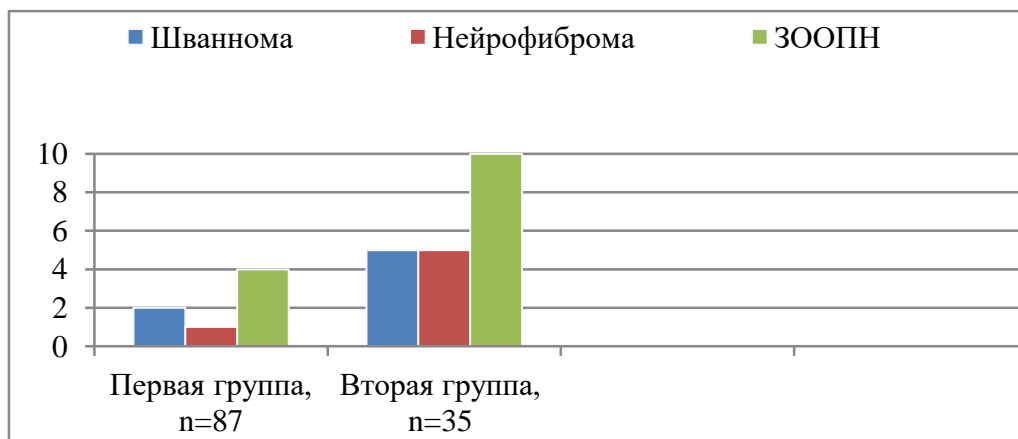


Рисунок 12 – Сравнительная характеристика болевого синдрома по шкале ВАШ с учетом гистологического диагноза ($p=0,29$)

Сравнительная характеристика болевого синдрома по шкале ВАШ относительно гистологического диагноза показывает нам, что при шванномах и нейрофибромах при первичном проявлении болевой синдром был до 2-х баллов, и при развитии рецидива не превышает 5 баллов по шкале ВАШ, в отличие от ЗООПН, у которых болевой синдром при первичном проявлении был в пределах 5 баллов, а при рецидиве достигал 10 баллов ($\chi^2=18$; $p=0,29$).

У всех пациентов при отсутствии рецидива заболевания (без рецидивного периода) отмечалось полное отсутствие болевого синдрома, или незначительный болевой синдром ($\chi^2=1,7$, $DF=1$, $p=0,2$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика нарушения проводимости нервного ствола относительно гистологического диагноза опухолей оболочки периферического нерва ($p>0,01$)

Вид опухоли		ПНП	ГНП	ЧНП	Норма
Шваннома	Первичная	0	2 (1,6%)	30 (24,7%)	12 (9,8%)
	Рецидив	0	7 (5,7%)	3 (2,5%)	0
Нейрофиброма	Первичная	0	3 (2,5%)	19 (15,6%)	6 (4,9%)
	Рецидив	0	9 (7,4%)	4 (3,2%)	0
ЗООПН	Первичная	2 (1,7%)	5 (4,1%)	3 (2,4%)	0
	Рецидив	10 (8,2%)	2 (1,6%)	0	0

У пациентов с диагнозом шваннома и нейрофиброма в представленном материале не встречалось полного нарушения проводимости нерва, отмечалось только частичное и глубокое нарушение проводимости - 63,2 % случаев во всех группах исследуемых пациентов.

У пациентов с диагнозом ЗООПН полное нарушение проводимости, встречалось уже в первой группе, а после перенесённой «нашей» операции всегда наблюдали полное нарушение проводимости, поскольку всегда выполнялась блок-резекция, однако, в 2% случаев, в группе рецидивов заболевания, наблюдали глубокое нарушение проводимости, что по видимому связано с первичной операцией пациентов, выполненной вне нашего учреждения, поскольку мы всегда

выполняли блок-резекцию в пределах здоровых тканей, для тотального удаления опухоли и минимизации развития повторного рецидива (Таблица 20).

Таблица 20 – Функциональный статус пациентов с опухолью оболочки периферического нерва по шкале (индексу) Карновского ($p > 0,001$)

Вид опухоли		Баллы
Шваннома	Первичная	$90 \pm 1,98$
	Рецидив	$80 \pm 1,76$
Нейрофиброма	Первичная	$90 \pm 1,92$
	Рецидив	$8 \pm 2,04$
ЗООПН	Первичная	$70 \pm 3,5$
	Рецидив	$60 \pm 3,75$

По шкале (индексу) Карновского при первичном проявлении доброкачественные опухоли (шваннома, нейрофиброма) имели до 90 баллов. При рецидивировании до 80 баллов, а без рецидивного периода максимально до 80 баллов, по шкале Карновского.

По шкале (индексу) Карновского при первичной ЗООПН до 60 баллов, а при рецидивировании было получено до 70 баллов.

После каждого развития рецидива у онкологических пациентов ухудшается функциональный статус по шкале Карновского по сравнению с первичными опухолями ($p < 0,05$).

Качество жизни пациентов с ООПН целесообразно оценивать по шкале EORTIC QLQ-C30, поскольку именно эта шкала изначально сформулирована для пациентов с онко-ортопедическими патологиями, а поражение нервов приводит к ортопедической патологии конечностей. Мы провели сравнительную характеристику пациентов с ООПН по шкале EORTIC QLQ-C30 (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика пациентов с опухолью оболочки периферического нерва по шкале EORTIC QLQ-C30

Вид опухоли		Баллы $m \pm n$
Шваннома	Первичная	$82 \pm 3,70$
	Рецидив	$71 \pm 1,6$
Нейрофиброма	Первичная	$82 \pm 2,89$
	Рецидив	$70 \pm 3,15$
ЗООПН	Первичная	$70 \pm 2,82$
	Рецидив	$55 \pm 4,23$

При первичном проявлении доброкачественных опухолей оболочек периферических нервов (шванномы, нейрофибромы) по шкале EORTIC QLQ-C30 в баллах, было получено 82 балла в среднем, а при рецидивах шванном и нейрофибром уже отмечается снижение качества жизни, до 71 и 70 баллов соответственно. Однако, при первичном проявлении ЗООПН имели 70 баллов по шкале EORTIC QLQ-C30, а при рецидиве ЗООПН качество жизни снижалось до 55 баллов по шкале.

При сравнительном анализе данных по шкале EORTIC QLQ-C30 получены данные, что при первичных доброкачественных опухолях оболочек периферических нервов качество жизни имеет достаточно высокие значения - 82 балла, а при рецидивах ЗООПН качество жизни пациента существенно снижается (до 55 баллов) (Рисунок 13-14).



А



Б

Рисунок 13 – Интраоперационное фото удаленного рецидива шванномы. Больной П., 53 лет, ИБ№23431-2017. А – Удаленный рецидив шванномы с блестящей капсулой. Б – Удаленный рецидив шванномы с блестящей капсулой на разрезе



Рисунок 14 – Рецидив злокачественной опухоли оболочки периферического нерва плечевого сплетения. Интраоперационное фото рецидива ЗООПН плечевого сплетения, с отсутствующей капсулой опухоли, на разрезе. Больной Г., 54 лет, ИБ№1144-2013

Интраоперационно, макроскопически определяются признаки возможного озлокачествления опухоли, к ним относятся - некроз окружающих тканей, инвазию опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния, что позволяет предполагать возможное озлокачествление опухоли и возникновение рецидива, однако, подтвердить эту гипотезу может экспресс-биопсия опухоли и динамическое наблюдение за пациентом.

3.2 Патоморфологические характеристики

Среди гистотипов рецидивных опухолей в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2021 г.): шванномы ($n = 54$), нейрофибромы ($n = 41$) и злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) ($n = 22$), в группе контроля – шванномой ($n = 29$) и нейрофибромой ($n = 17$). Отношение женщины: мужчины для шванном составило 20:34, для нейрофибром – 14:27, ЗООПН – 6:9 (Рисунок 15-16).

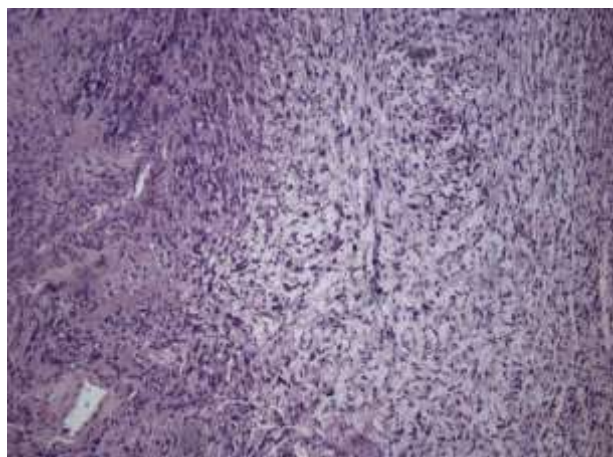


Рисунок 15 – Гистологическая картина рецидивной шванномы: Антони А и В. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100. Больная П., 54 года, ИБ№2106-2010

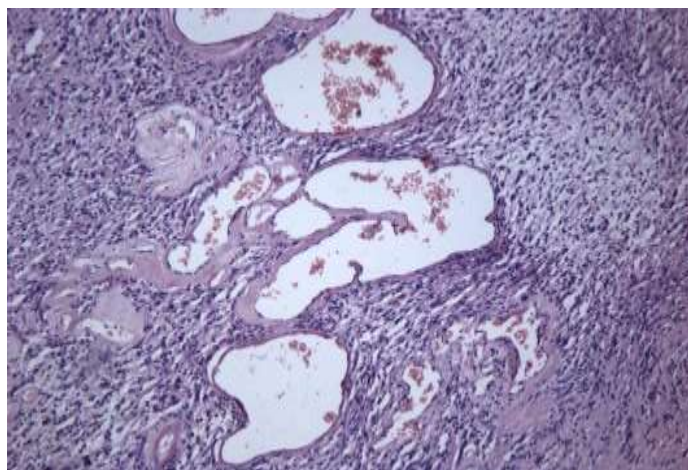


Рисунок 16 – Гистологическая картина рецидивной нейрофибромы: ангиоматоз, гиалиноз сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X100. Больная П., 50 лет, ИБ№2486-2016

Множественные нейрофибромы диагностированы в группе исследования у одной пациентки с болезнью Реклингхаузена (Пациентка П., и/б№2488/2011, 2486/2016, 1918/2017).

Среди доброкачественных опухолей наибольшее количество рецидивов отмечалось среди пациентов с нейрофибромами: 8 рецидивов у 3 пациентов против 6 рецидивов у 5 пациентов со шванномами.

У пациентки с болезнью Реклингхаузена зарегистрировано 4 рецидива: 1 в области плечевого сплетения и 3 в пояснично-крестцовом сплетении (Рисунок 17).

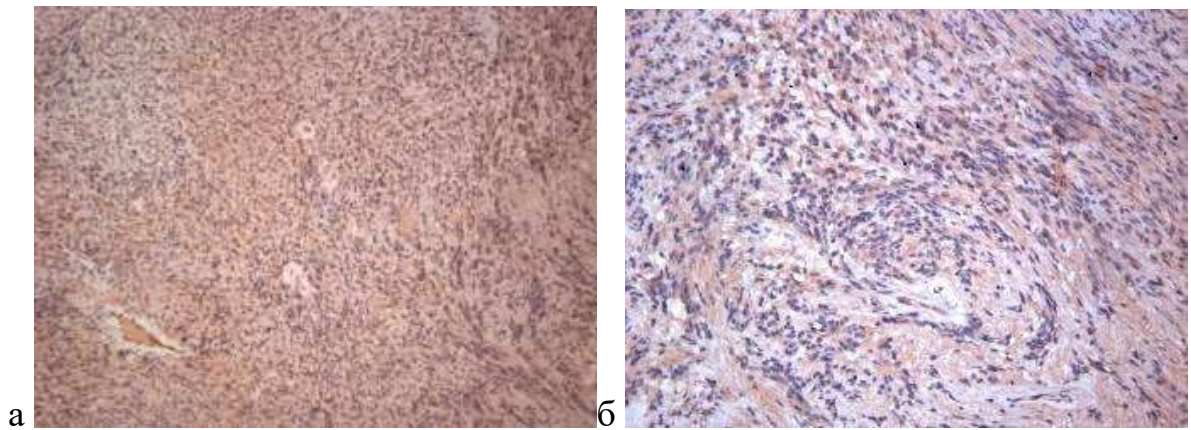


Рисунок 17 – Гистологическая картина рецидивной шванномы. Иммуногистохимическое окрашивание NF2. Увеличение X400. Больная П., 54 года, ИБ№2106-2010 (а – диффузное окрашивание; б - отсутствие окрашивания)

Время между дебютом и первым рецидивом составило 27,50 [9,75; 63,00] мес., у двух пациентов второй рецидив развивался в течение меньшего промежутка времени, чем первый эндотелия наблюдалась статистически значимо чаще в группе с рецидивами ($p < 0,01$).

В изученных шванномах с рецидивами отмечалась тенденция к превалированию неклассических гистотипов по сравнению с группой сравнения, которую составил только классический фенотип, среди нейрофибром группы были идентичны по гистотипам.

Во всех случаях рецидивных шванном и в одной нейрофиброме гистологический паттерн был преимущественно монофазным и представлен ритмичными структурами по типу телец Верокаи с подчеркнутым рисунком и гиперхроматозом ядер, в отличие от группы контроля, представленной опухолями со смешанным типом строения с равномерным чередованием различных гистологических паттернов.

Такие классические патоморфологические признаки анаплазии, как клеточно-ядерный полиморфизм, гиперхромия ядер, пролиферация эндотелия, митозы, а также малые признаки анаплазии: солидизация, муаризация фасцикулярного рисунка опухоли и апоптоз встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

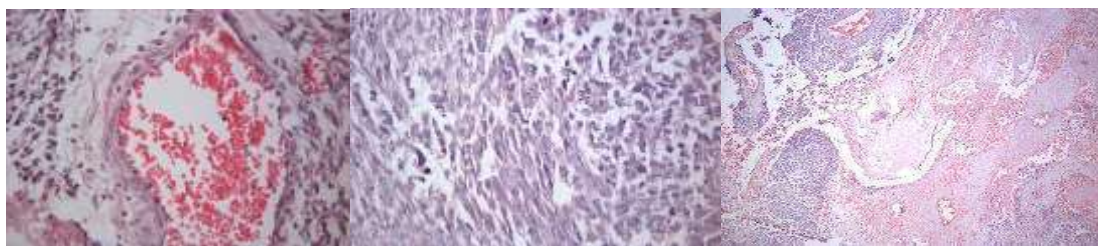
Пролиферация эндотелия наблюдалась статистически значимо чаще в группе с рецидивами ($p < 0,05$). Гиперцеллюлярность отмечалась у 6 из 7 пациентов в группе исследования и у 1 из 5 в группе контроля ($p = 0,072$).

Нарушение кровообращения в виде давних кровоизлияний (гемосидерин) встречалось с одинаковой частотой в обеих группах. Лимфоцитарная инфильтрация в строме и располагающаяся периваскулярно выявлялась статистически значимо чаще в группе с рецидивами.

В образованиях из группы исследования, имеющих капсулу, при последующем рецидивировании наблюдалась потеря капсулы, ее истончение, прерывистость, иногда с инвазией в окружающие ткани; в 1 плексиформной шванноме в 1 случае нейрофибромы капсулы не было изначально, во время рецидива капсула отсутствовала у 5 пациентов. Инвазия в окружающие ткани наблюдалась у 7 пациентов, что подтверждено наличием жира, мышц в гистологическом материале.

Изменения стромы опухоли в виде мукоидной дегенерации (отека), выявляющейся при окраске альциановым синим, и выраженная фибропластика стромы при окраске по Ван Гизону наблюдались примерно с одинаковой частотой в обеих группах.

Среди 12-ти случаев рецидива ЗООПН наблюдались: некроз ($n = 3$), апоптозные тельца ($n = 4$), гиперхромия ядер ($n = 4$), гиперцеллюлярность ($n = 4$), выраженный клеточно-ядерный плеоморфизм ($n = 2$), тромбы ($n = 1$), пролиферация эндотелия ($n = 3$), старые кровоизлияния ($n = 1$), лимфоцитарная инфильтрация ($n = 4$), дополнительные ткани ($n = 3$), отсутствие капсулы ($n = 3$), гиалиноз сосудов ($n = 4$). При оценке стромального компонента выявлялись очаговый склероз стромы, очаговый миксоматоз ($p > 0,01$) (Рисунок 18, Таблица 22).



А

Б

В

Рисунок 18 – Гистологическая картина рецидивной ЗООПН. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение Х400. Больной Г., 54 лет, ИБ№1144-2013 (А – зияющий сосуд с пролиферацией эндотелия; Б – солидизация структуры опухоли, митозы; В – обширный коагуляционный некроз)

Таблица 22 – Сравнительная характеристика иммуногистохимических маркеров относительно гистологического диагноза опухоли

Вид опухоли	SOX 10	Ki67
Шваннома	85-98	4,85
Нейрофиброма	80-95	5,17
ЗООПН	0-5	>27,76

При иммуногистохимическом исследовании наблюдалась полная экспрессия SOX10 в доброкачественных опухолях и потеря экспрессии маркера при нарастании степени малигнизации новообразования (Рисунок 19-20).

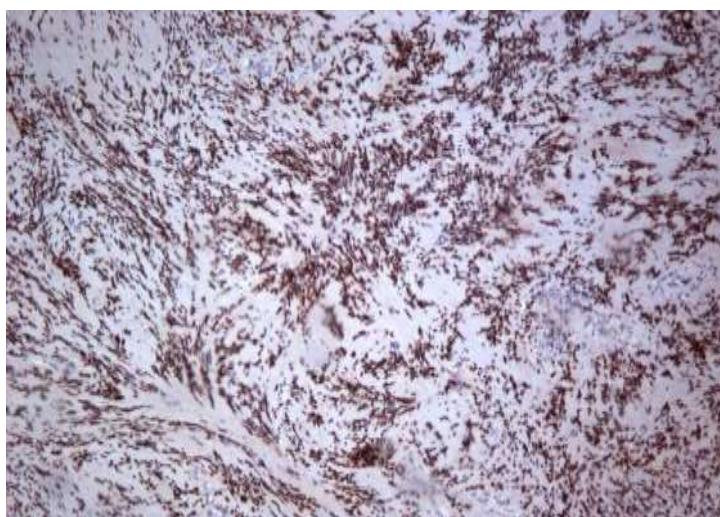


Рисунок 19 – Гистологическая картина рецидивной шванномы. Интенсивное окрашивание ядер SOX10. Иммуногистохимическое окрашивание. Увеличение Х400. Больная П., 54 года, ИБ№2106-2010

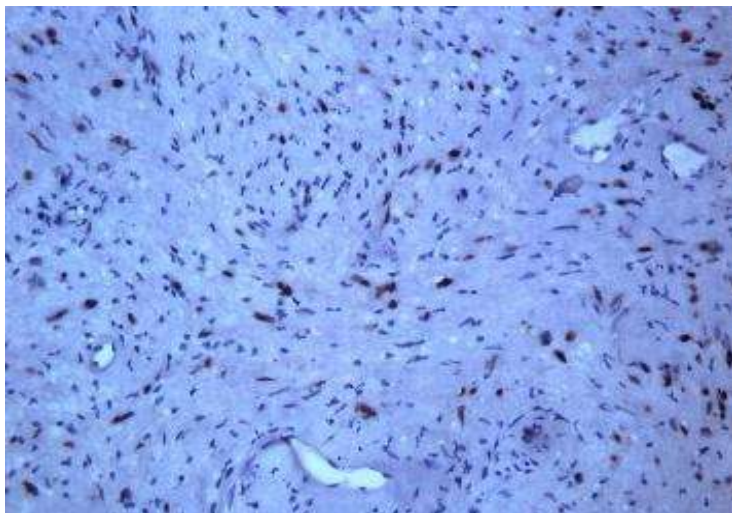


Рисунок 20 – Гистологическая картина рецидивной ЗООПН. Потеря SOX10. Иммуногистохимическое окрашивание. Увеличение X400. Больной Г., 54 лет, ИБ№1144-2013

Collagen IV экспрессировался перицеллюлярно в доброкачественных новообразованиях и более скудно в злокачественных (Рисунок 21-22).

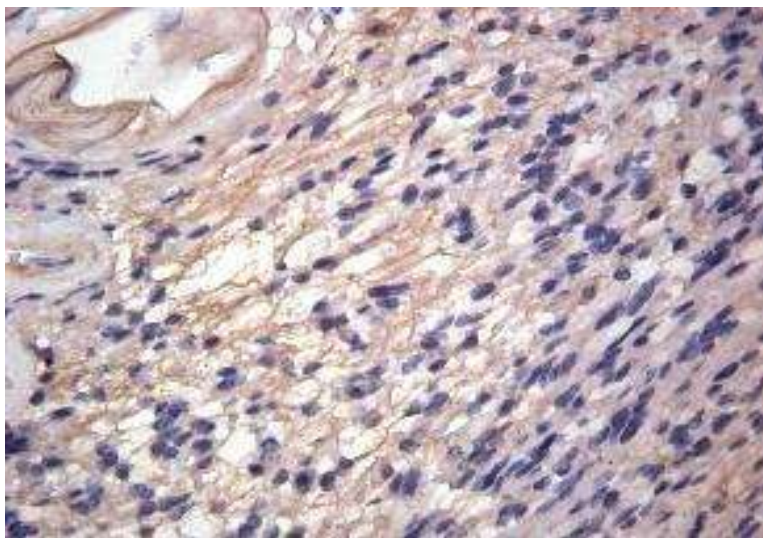


Рисунок 21 – Гистологическая картина рецидивной шванномы. Очаговая потеря Collagen IV Иммуногистохимическое окрашивание. Увеличение X400. Больная П., 54 года, ИБ№2106-2010. Увеличение X400. NF2 экспрессировался во всех случаях с разной степенью выраженности окрашивания

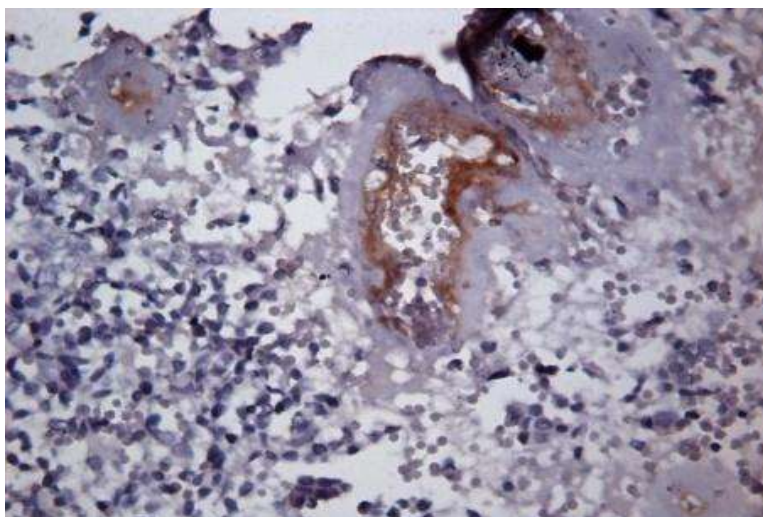


Рисунок 22 – Гистологическая картина рецидивной злокачественной опухоли оболочки периферического нерва. Полное отсутствие оплетения клеток Collagen IV. Иммуногистохимическое окрашивание. Увеличение X400. Больной Г., 54 лет, ИБ№1144-2013. Больная П., 54 года, ИБ№2106-2010

Уровень пролиферативной активности по Ki67 был выше в группе рецидивных опухолей (Рисунок 23-24).

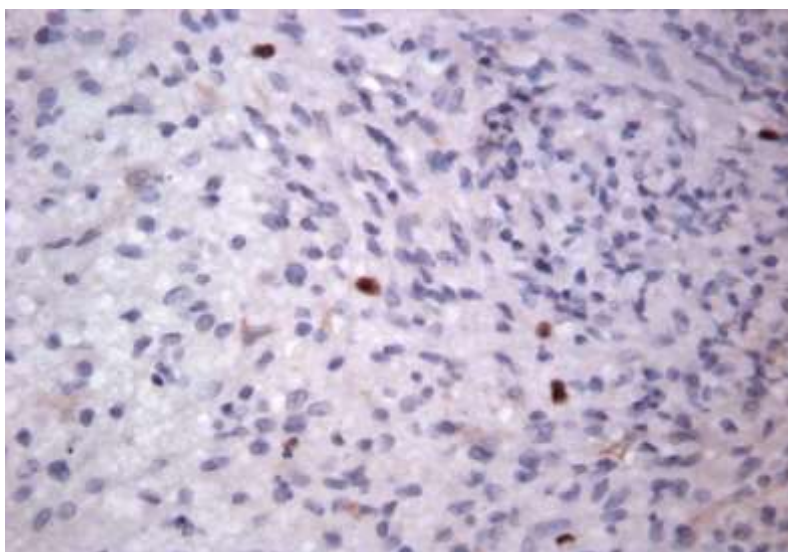


Рисунок 23 – Гистологическая картина рецидивной шванномы. Иммуногистохимическое окрашивание Ki67. Увеличение X400. Больная П., 54 года, ИБ№2106-2010

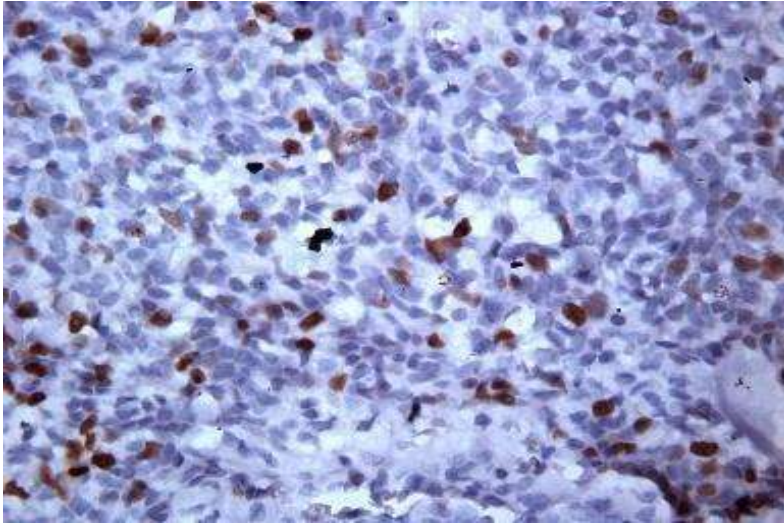


Рисунок 24 – Гистологическая картина рецидивной злокачественной опухоли оболочки периферического нерва. Иммуногистохимическое окрашивание Ki67. Увеличение X400. Больной Г., 54 лет, ИБ№1144-2013. Больная П., 54 года, ИБ№2106-2010

Результаты исследования показывают, что следует обращать внимание даже на одиночные признаки анаплазии в доброкачественных опухолях периферических нервов при оценке нарастания анаплазии рецидивирующих ООПН: пролиферацию эндотелия, а также на лимфоцитарную инфильтрацию, как периваскулярную, так и очаговую в строме опухоли, данные изменения ассоциированы с развитием рецидивов доброкачественных ООПН.

Дополнительно обращает на себя внимание признак гиперцеллюлярности, имевший значение p близкое к принятому уровню значимости.

Более того, мы предлагаем обращать внимание на малые признаки анаплазии (тенденция к солидизации, муаризации фасцикулярного рисунка опухоли, апоптозные тельца), которые самостоятельно не имели статистически значимых отличий в группах с рецидивами и без таковых.

По нашим наблюдениям выраженность фибропластики и мукоидной дегенерации стромы опухоли в обеих группах была сопоставима, что отражает изменение микроокружения опухоли. Следует отметить, что необходимо дальнейшее более детальное исследование данных изменений и их значения при рецидивировании шванном и нейрофибром. На основании полученных данных выполнена таблица 23.

Таблица 23 – Сравнительная характеристика патоморфологических признаков опухолей в группе исследования и контроля во время дебюта заболевания

Характеристика	Первая группа (n=122)	Вторая группа (n=53)	Значение (p)
Не классический гистотип шванном	3 из 4	0 из 2	ns
Не классический гистотип нейрофибром	1 из 3	1 из 3	ns
Гистологический паттерн: ритмичные структуры по типу телец Верокаи с подчеркнутым рисунком и гиперхроматозом ядер, n	5	0	<0,05
Признаки анаплазии			
Выраженный клеточно-ядерный полиморфизм, n	6	2	ns
Митозы, n	1	0	ns
Пролиферация эндотелия, n	5	0	<0,05
Гиперхромия ядер, n	5	1	ns
Гиперцеллюлярность, n	6	1	ns
Отсутствие, n	2	1	ns
Малые признаки анаплазии			
Солидизация, муаризация фасцикулярного рисунка опухоли, n	3	0	ns
Апоптозные тельца / apoptosis, n	3	0	ns
Нарушения кровообращения	0	0	0
Кровоизлияния (свежие), n	7	3	ns
Гемосидерин , n	5	1	ns
Состояние стромы	0	0	0
Фибропластика, n	7	5	ns
Мукоидная дегенерация, n	4	2	ns
Лимфоцитарная инфильтрация (в строме / периваскулярно), n	7	1	<0,05
Гиалиноз сосудов, n	7	4	ns
Дополнительные ткани (жир/мышцы), n	4	0	ns

Традиционно к признакам малигнизации относят отсутствие соединительно-тканной капсулы, четко очерчивающей новообразование от окружающих здоровых тканей.

В наших наблюдениях в части шванном и нейрофибром отмечалась тенденция к истончению, прерывистости и участкам потери капсулы при рецидивировании, что может быть связано с биологической прогрессией опухоли и с более интимным прилеганием, а возможно, и частичной инвазией в окружающие ткани, что интраоперационно вынуждало нейрохирургов удалять фрагменты поперечнополосатых мышц и жира.

Из-за крайней редкости рецидивных ООПН представляется очень сложным проведение широкомасштабных исследований без создания единого регистра таких пациентов.

Полученные в исследовании данные могут использоваться для планирования будущих исследований.

3.3 Хирургическая тактика при рецидивах опухолей оболочки периферического нерва

Основными показаниями к оперативному лечению рецидивов ООПН являются [Орлов А.Ю., 2013]:

- болевой синдром;
- нарушения проводимости по нервному волокну;
- признаки ишемии конечности;
- быстрый рост новообразования.

При сравнительном анализе установлено, что откладывать хирургическое вмешательство при возникновении рецидива ООПН не целесообразно, поскольку это может привести к более быстрому росту опухоли, вплоть до больших и гигантских размеров, что в свою очередь приведет впоследствии к более травматичной операции, и необратимым неврологическим последствиям.

После комплексно выполненного обследования пациента с применением электрофизиологических, визуальных методов ставится вопрос об оперативном лечении, при котором необходимо соблюдать определенные условия:

- использование операционного микроскопа, микрохирургической техники;
- использование рационального доступа согласно топографической анатомии интересующей области;
- интраоперационный нейрофизиологический мониторинг;
- интраоперационная УЗИ навигация;
- максимальная радикальность удаления опухоли с сохранением функции нерва;
- минимизировать неврологические расстройства в ходе операции;
- гистологический анализ опухоли.

В настоящий момент основной метод лечения рецидивов ООПН нейрохирургический, и только после него, мы говорим о химиотерапии и лучевой терапии. Использовались следующие виды хирургического лечения (Рисунок 25):



Рисунок 25 – Вид хирургического вмешательства при рецидивах опухолей оболочки периферического нерва в %

- резекция (вылущивание) объемного образования из нервного ствола с сохранением его целостности – 18 (51,5%);
- иссечение объемного образования вместе с нервным стволом с последующим швом нерва – 13 (37,1%);

– резекция (иссечение) объемного образования в пределах здоровых тканей вместе с нервным стволом или сплетением без восстановления нерва (блок резекция) – 3 (8,6%);

– декомпрессия нерва/сплетения – 1 (2,8%).

Резекция объемного образования из нервного ствола с сохранением его целостности было выполнено в 18 (51,5%) случаях. Данный вид оперативного вмешательства применялся при рецидивах шванном и нейрофибром, подтвержденных экспресс-биопсией.

Основным условием данной операции являлось сохранность распластанных нервных пучков по капсуле опухоли, проводимость которых подтверждена интраоперационной ЭНМГ. Во время операции помимо сохранения нервных структур необходимо для предупреждения развития рецидивов удалять и капсулу опухоли, как контроль полного ее удаления использовали интраоперационное УЗИ, что дало возможность получить наименьший неврологический дефицит и высокую вероятность длительного безрецидивного периода или выздоровления.

Учитывая тот факт, что операция повторная, имелся ряд особенностей при выполнении хирургического вмешательства.

Таких как рубцово-спаечный процесс, который несет определенный риск при повторном вмешательстве. Образующиеся спайки между тканями (подкожная жировая клетчатка, мышцы, сосуды, нервы) при выполнении диссекции в месте вмешательства, увеличивают риск повреждения сосудов или нервов. Также, крупные магистральные сосуды могут быть фиксированы рубцовой тканью, и в последствии развития онкологического процесса могут оттесняться (натягиваться) растущей опухолью, стенка сосуда истончается и становится особенно хрупкой, что несет в себе повышенный риск повреждения сосуда (Рисунок 26).

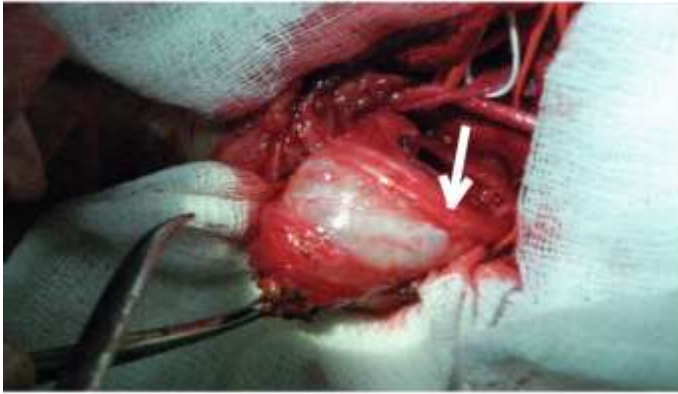


Рисунок 26 – Интраоперационное фото рецидива шванномы срединного нерва. Распластанные нервные пучки на рецидиве шванномы срединного нерва (указаны стрелкой). Больная М., 18 года, ИБ№2087-2011

Иссечение объемного образования вместе с нервным стволом с последующим швом нерва было выполнено в 13 (37,1%) случаев. Данный вид оперативного вмешательства выполнялся в основном при плексиформных нейрофибромах, когда пучки проходили через толщу опухоли, которая не имела капсулы – в 70%, и при шванномах, когда при интраоперационной ЭНМГ отмечалось полное нарушение проводимости нерва 10%. Другим условием выполнения шва нерва после резекции опухоли являлся доброкачественный характер новообразования по данным экспресс биопсии. имелся ряд особенностей при выполнении повторной операции:

- всегда есть рубцово-спаечный процесс,
- при выполнении шва нерва после иссечения опухоли, имелся определенный диастаз между концами нервного ствола, для его устранения применяли транспозицию нерва в «новое» ложе, для уменьшения диастаза.

- все вышеизложенные обстоятельства удлиняют ход операции, поскольку требуется больше времени, для выполнения диссекции, и необходима детальная, более тщательная осторожность на каждом этапе хирургического вмешательства, чем при первичной операции (Рисунок 27).



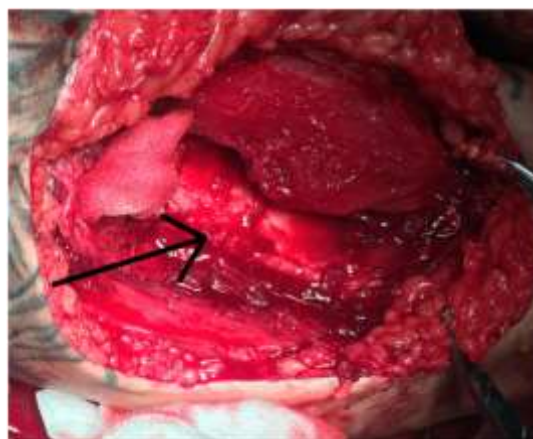
Рисунок 27 – Выделен рецидив нейрофибромы, взят на держалку (указана стрелкой) перед иссечением опухоли с последующим швом нерва. Больная Г., 33 года, ИБ№8503-2019

Резекция объемного образования в пределах здоровых тканей вместе с нервным стволом или сплетением без восстановления нерва (блок резекция) была выполнена 3 (8,6%) пациентам. Данный вид оперативного вмешательства применялся у пациентов с рецидивом ЗООПН. У данных больных были крупные размеры рецидива опухоли, распространение опухоли в окружающие ткани, выраженный неврологический дефицит.

При выполнении данного вида операции, мы можем наблюдать те же особенности, что при других видах операции, изложенных выше, однако, добавляется очень важное обстоятельство, поскольку при первично выполненной операции не выполнялся шов нерва, и иссечение опухоли производилось масштабно, в пределах здоровых тканей, в последствии образуется огромный рубец, в месте отсутствия тканей (после удаления), магистральные сосуды, проходящие в данной анатомической области, могут оттесняться в различных направлениях, также могут быть спаяны с рубцом, или вплетаться в опухоль, что необходимо учитывать при выполнении вмешательства, во избежание их повреждения и развития кровопотери (Рисунок 28).



А



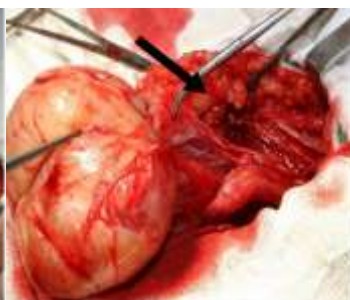
Б

Рисунок 28 – А - выделен рецидив ЗООПН, взят на держалки (указана стрелкой). Б - выполнена блок-резекция рецидива ЗООПН (ложе опухоли указано стрелкой).
Больная Б., 48 лет, ИБ№26646-2105

В одном (2,8%) случае при гигантском размере рецидива злокачественной опухоли плечевого сплетения с прорастанием в окружающие ткани, сосуды, с прорастанием в грудную клетку, при выраженном болевом синдроме 10б по шкале ВАШ, мы были вынуждены выполнить декомпрессию плечевого сплетения посредством резекции ключицы, для уменьшения болевого синдрома, как паллиативную операцию (Рисунок 29).



А



Б



В

Рисунок 29 – Рецидив нейрофибромы седалищного нерва. Больная П., 50 лет, ИБ№2486-2016 (А – на держалку взят седалищный нерв, опухоль выделена (стрелкой указано выделение опухоли); Б – выполнена резекция опухоли, с сохранением целостности нерва (указано выделение опухоли стрелкой); В – опухоль после удаления, на разрезе)

Для уменьшения травматизации тканей важно при операции на рецидивах ООПН использовать адекватный доступ к периферическому нерву.

Доступ должен обладать рядом факторов, такими как:

- полный визуальный контроль необходимого периферического нерва или сплетения, сопровождающих и окружающих кровеносных сосудов;
- доступ должен проходить по старому разрезу (рубцу), с возможным расширением, если необходимо, однако, необходимо учитывать кровоснабжение кожных покровов и кожный разрез, поскольку при неправильном выборе кожного разреза, из-за отсутствия адекватного кровоснабжения тканей, может развиваться некроз кожных покровов;
- доступ должен быть минимальным, атравматичным, но в тоже время обеспечивать вышеизложенные принципы.

Клинический пример 1 наглядно демонстрирует, что несмотря на все приложенные усилия, не всегда удастся спасти пациента с злокачественной опухолью оболочки периферического нерва, и возможным решением для спасения жизни и предотвращении рецидива является ампутация конечности.

Клинический пример 1.

Больная Т., 42 года, ИБ № 148-2019, поступила в 1-е нейрохирургическое отделение РНХИ им.А.Л.Поленова 11.01.2019 года.

Диагноз: злокачественная опухоль оболочки периферического нерва (правого лучевого нерва) с высокой пролиферативной активностью, степень анаплазии III-IV.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на боли в правой руке, отсутствие движений в правой руке, отсутствие чувствительности в правой руке.

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с весны 2018 года, когда впервые появилось онемение пальцев на правой руке, «ломота» в правой руке. Начала лечение консервативно в поликлинике у невролога, с диагнозом остеохондроз, без положительной динамики. Выполнила МРТ правого плеча, тогда же был впервые поставлен диагноз опухоли правого лучевого нерва на уровне плеча. Оперативное лечение в июле 2018 года (18.07.2018) – из проекционного доступа выполнена микрохирургическая блок-резекция объемного образования правого лучевого нерва, с пересечением нерва до картины нормальной нервной ткани. В сентябре 2018 года отмечает отрицательную динамику, в виде

усугубления неврологической симптоматики - нарастание болевого синдрома. В октябре 2018 года выполняет МРТ правого плеча, по данным МРТ отмечается рецидив заболевания. Консультирована в РНХИ им. А.Л. Поленова, рекомендовано оперативное лечение.

Клиническая картина заболевания на момент поступления представлена глубоким нарушением проводимости по всем нервам верхней конечности (отсутствие движений и чувствительности во всей правой верхней конечности), выраженный болевой синдром в правой руке (по ВАШ 10 баллов). Электронейромиография правой верхней конечности (12.12.2018): отсутствие М-ответов при стимуляции нервов правой верхней конечности (Рисунок 30).

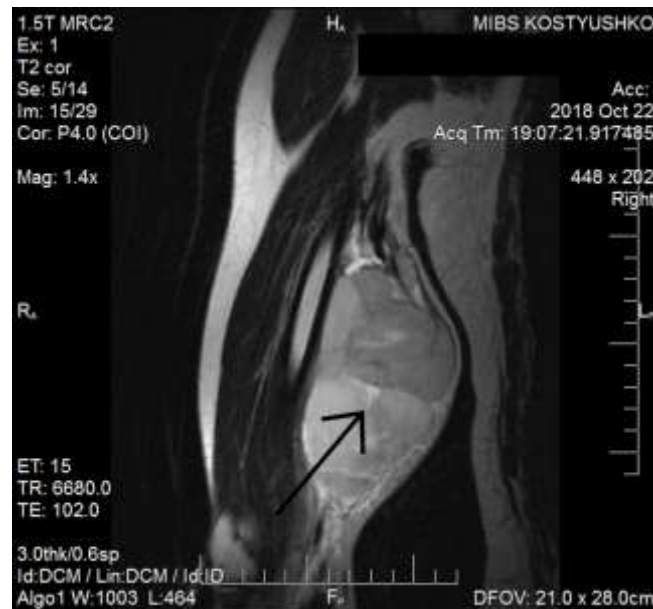


Рисунок 30 – МРТ правого плеча Больной Т., 42 года, ИБ № 148-2019. Рецидив злокачественной опухоли оболочки периферического нерва (указана стрелкой) в области правого плеча (лучевой нерв)

Пациентке был предложен на выбор два вида оперативного вмешательства. Наша команда настаивала на выполнении ампутации конечности, поскольку при ампутации конечности риск развития рецидива ниже, а функциональность конечности утрачена окончательно после первой операции. Однако, пациентка выбрала второй вариант оперативного вмешательства.

Операция 14.01.2019: микрохирургическая блок-резекция объемного образования правого лучевого нерва из проекционного доступа. Выполнен

линейный разрез, с иссечением старого рубца. Визуализировано объемное образование, серого цвета, рыхлой консистенции, с тонкой капсулой, с участками кровоизлияний, имеющее вид «вареного рыбьего мяса». Также визуализируется плотная ткань, прилегающая к объемному образованию, и имеет четкие границы с ним – лучевой некроз. Выполнено микрохирургическая блок-резекция объемного образования и лучевого некроза в пределах здоровых тканей, общим размером около 16 см в диаметре. Гемостаз, послойный шов раны. Асептическая повязка (наклейка). В ходе операции применялась микрохирургическая техника (микроскоп Karl Storz, увеличение 12 крат) (Рисунок 31-32).

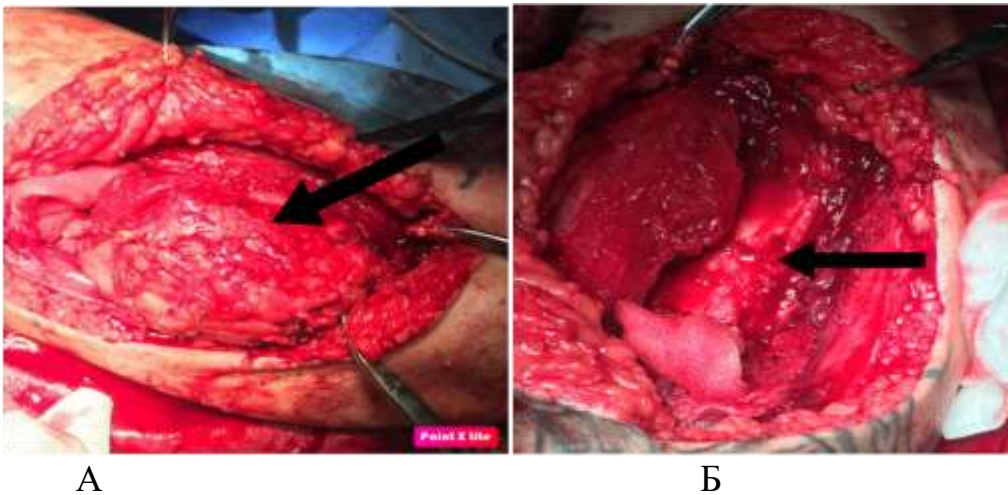


Рисунок 31 – Интраоперационное фото Больной Т., И/Б № 148-2019. Этапы хирургической операции: А - опухоль выделена (опухоль указана стрелкой); Б - опухоль удалена единым блоком (стрелкой указано ложе удаленной опухоли)



Рисунок 32 – Интраоперационное фото Больной Т. И/Б №148-2019. Вид удаленной опухоли единым блоком

Гистологическое заключение №21-35/19: злокачественная опухоль оболочек периферических нервов с умеренно высокой пролиферативной активностью, степень анаплазии III-IV.

Послеоперационный период протекал благоприятно, без осложнений. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы были сняты на 12 сутки. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение по месту жительства. Рекомендована консультация онколога, радиолога, химиотерапевта для решения вопроса о повторном курсе лучевой и химиотерапии.

В послеоперационном периоде пациентка отмечала полный регресс болевого синдрома.

Впоследствии пациентка динамически наблюдалась, проводилась химиотерапия, лучевая терапия. Пациентка госпитализирована в «другую» клинику в июле 2020 года (в РНХИ им. А.Л. Поленова не было возможности, ввиду открытия временного отделения по лечению новой коронавирусной инфекции). Пациентка умерла в июле 2020 году.

Клинический пример 2 наглядно показывает, как доброкачественная опухоль спустя несколько перенесенных операций, химиотерапии и лучевой терапии может озлокачиваться.

Клинический пример 2.

Больная П., 1974 г.р., ИБ № 446 поступила в 1 - е нейрохирургическое отделение 19.02.2014 года.

Диагноз: Рецидив гигантской нейрофибромы правой верхней конечности. Нейропатия правых срединного, локтевого, лучевого нервов.

При поступлении предъявляла жалобы на объемное образование в области правого плеча, предплечья; постоянные ноющие боли в области от средней трети плеча до кисти правой руки, с периодическими «прострелами» в кончики пальцев; онемение 2,3,4 пальцев правой руки.

Анамнез заболевания: считает себя больной с февраля 2008 года, когда впервые стала отмечать на незначительное подкожное уплотнение в области передней поверхности плеча, над локтевым суставом. В апреле 2009 года

образование увеличилось в размерах до 4х4 см. Обратилась в Городскую больницу. Обследована, выставлен диагноз «опухоль мягких тканей области правого плеча», оперирована. Интраоперационно была выявлена тесная связь новообразования с нервным стволом, в связи с чем было принято решение о прекращении операции и переводе больной в онкологический диспансер; послеоперационный диагноз «нейрофиброма». Для дальнейшего лечения и наблюдения направлена в онкологический диспансер города. В августе 2009 года выполнена операция, нейрофиброма удалена. Послеоперационный период без особенностей. В декабре 2010 года оперирована по поводу рецидива нейрофибромы. В послеоперационном периоде отмечала нарушение движений и чувствительности в правой руке. В декабре 2011 года направлена из онкологического диспансера с рецидивом нейрофибромы на консультацию нейрохирургу в другую больницу города, 08.02.2012 года выполнена операция: удаление нейрофибромы правого плеча. Послеоперационный период без особенностей. В июле 2012 года выявлен рецидив нейрофибромы. В 2014 году обратилась в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова для хирургического лечения.

Клиническая картина заболевания на момент поступления представлена болевым синдромом от средней трети плеча до кисти правой руки (по ВАШ 7 баллов), периферическим парезом 1,2,3 пальцев правой кисти до 1 балла, гипестезия 2,3,4 пальцев правой кисти; отек правой кисти в связи гигантским размером объемного образования в средней трети плеча с переходом через правый локтевой сустав до средней трети предплечья (наибольший диаметр до 40 см).

Локально: гигантское объемное образование в средней трети плеча с переходом через правый локтевой сустав до средней трети предплечья (наибольший диаметр до 40 см), болезненное при пальпации, плотное; кожа в проекции медиального мыщелка плечевой кости с признаками трофических изменений. По задней-боковой поверхности правого плеча определяется послеоперационный рубец размером до 10 см, без признаков воспаления. Выраженный отек нижней трети правого предплечья, запястья, кисти. Гипотрофия мышц верхней трети правого плеча.

Электронеуромиография правой верхней конечности (06.11.2013): сенсомоторная аксональная нейропатия правых срединного, локтевого нервов с наличием блока проведения на уровне верхней трети предплечья - средней трети плеча. Выраженная моторная аксональная нейропатия правого лучевого нерва с блоком проведения на уровне плеча.

МРТ правого плеча (31.10.2013): гигантский опухолевый узел, размерами максимально до 15 см в поперечнике. МР-сигнал от узла неоднородный, контуры четкие. Костная структура плечевой кости и костей предплечья не изменена. Суставная щель локтевого сустава умеренно расширена, содержит выпот (Рисунок 33).

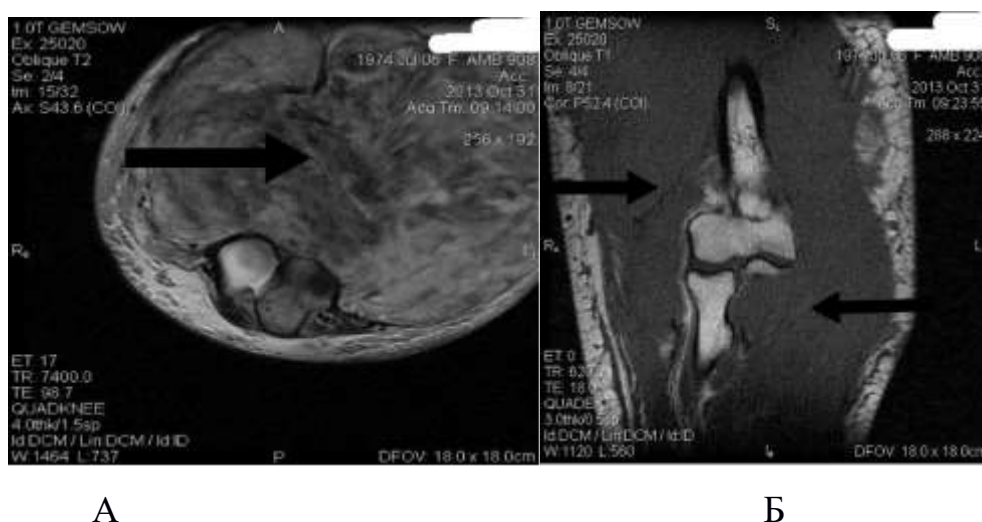


Рисунок 33 – МРТ правой верхней конечности. А - аксиальная плоскость (стрелкой указана опухоль), Б - коронарная плоскость (стрелками указана опухоль), больной П., ИБ № 446/2014

Учитывая наличие гигантской нейрофибромы правой верхней конечности, высокую частоту рецидивирования опухоли (три операции по поводу рецидива в анамнезе), клиническую картину нейропатии правого лучевого, срединного, локтевого нервов, не купируемый болевой синдром, данные МРТ (вовлечение в стропу опухоли нервных стволов и крупных сосудов), больной П. были предложены несколько вариантов хирургического лечения, в том числе и ампутация правой верхней конечности. От последнего варианта больная категорически отказалась, хотя именно этот вариант настойчиво

предлагался. Несмотря на предоставленные доводы в пользу ампутации верхней конечности, больная выбрала другой вариант хирургического лечения.

Операция 24.02.2014: микрохирургическая блок-резекция объемного образования нервов правой верхней конечности.

Выполнен Y-образный разрез от средней трети плеча до средней трети предплечья. Визуализировано объемное образование, серого цвета, рыхлой консистенции, с тонкой капсулой, с участками кровоизлияний, имеющее вид «вареного рыбьего мяса». Также визуализируется плотная ткань, прилегающая к объемному образованию. Выполнено микрохирургическая блок-резекция объемного образования в пределах здоровых тканей, общим размером около 15-18 см в диаметре. По внешнему виду опухоль напоминает ЗООПН, нежели нейрофиброма. Гемостаз, послойный шов раны. Активный дренаж через контрапертуру. Асептическая повязка (наклейка). В ходе операции применялась микрохирургическая техника (микроскоп Leica увеличение 12 крат) (Рисунок 34-38).



Рисунок 34 – Внешний вид правой верхней конечности с диагнозом злокачественная опухоль оболочки периферического нерва, перед операцией.
Больная П., 1974 г.р., ИБ № 446/2014

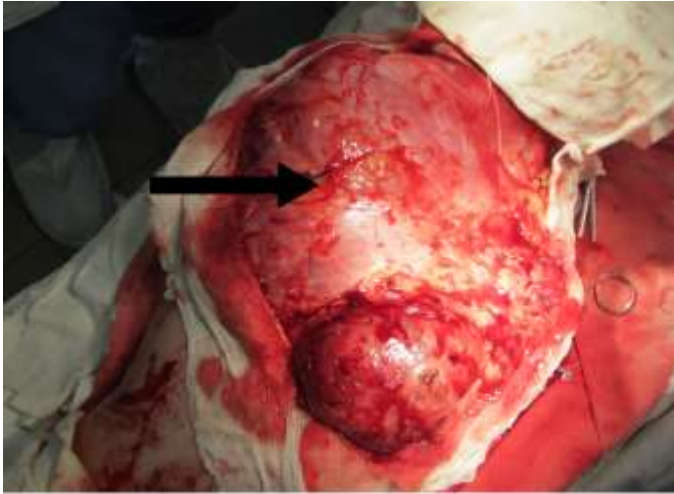


Рисунок 35 – Интраоперационное фото злокачественной опухоли оболочки периферического нерва. Больная П., 1974 г.р. ИБ № 446/2014. (стрелкой указана опухоль)

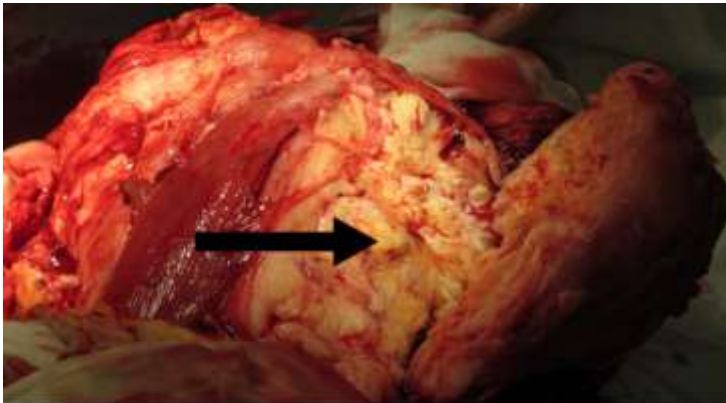


Рисунок 36 – Интраоперационное фото злокачественной опухоли оболочки периферического нерва. Больная П., 1974 г.р. ИБ № 446/2014. Опухоль на разрезе (указано стрелкой)



Рисунок 37 – Интраоперационное фото злокачественной опухоли оболочки периферического нерва. Больная П., 1974 г.р. ИБ № 446/2014. Извлеченная опухоль на ладони хирурга.



Рисунок 38 – Интраоперационное фото злокачественной опухоли оболочки периферического нерва. Больная П., 1974 г.р. ИБ № 446/2014. Внешний вид правой верхней конечности по завершению операции

По данным гистологического заключения №5313-75/14: злокачественная опухоль оболочек периферических нервов с высокой пролиферативной активностью, степень анаплазии III-IV.

Послеоперационный период протекал благоприятно, без осложнений. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 10 суток. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение по месту жительства.

Рекомендовано консультация онколога, радиолога, химиотерапевта для решения вопроса о повторном курсе лучевой и химиотерапии. В послеоперационном периоде пациентка отмечала частичный регресс болевого синдрома.

В клиническом примере 2 наглядно показано, что часто пациентам трудно принять правильное решение из предложенных видов хирургического вмешательства. Несмотря на, что при выполнении блок-резекции опухоли нервная проводимость в конечности никогда не восстановится, и конечность останется лишь как рудимент, и будет доставлять только неудобство пациенту, и с учетом этих факторов пациент все равно отказывается от ампутации. Оставшаяся, безжизненная конечность также сохраняет риск метастазирования, хотя в Мире и нет доказанных случаев развития отдаленных метастазов у пациентов с ЗООПН, но наука не исключает такую возможность.

3.4 Резюме

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 наших 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 наших наблюдениях встречались только малого и среднего размера.

Основной пик для развития рецидива заболевания приходится на первые 12 месяцев, после операции. Так, ЗООПН рецидивирует в первый год у 9 (7,35%) пациентов.

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 снижение болевого синдрома по шкале ВАШ в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах;

Критерии прогнозирования хирургического лечения рецидивов ООПН:

1. Тотальное удаление рецидива ООПН дает относительную гарантию возникновения рецидива;

2. Возможное озлокачествление опухоли или возникновению рецидивов способствуют макроскопические факторы (капсула, некроз, кровоизлияние, кисты, размер опухоли) что позволяет предполагать, однако, подтвердить эту гипотезу может экспресс-биопсия опухоли и динамическое наблюдение за пациентом, а также, исследование иммуногистохимических маркеров, такие как Ki67, SOX10;

3. Тотальное удаление опухоли, размер опухоли в абсолютных величинах, является лишь относительным гарантом отсутствия развития рецидива в отдаленном послеоперационном периоде, однако, не соблюдение данного фактора несет абсолютную вероятность развития рецидива в послеоперационном периоде.

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

Были установлены пороговые значения для развития рецидива по данным иммуногистохимических маркеров. Так, для маркера Ki67 установлено, что при увеличении показателя свыше 27,76, можно говорить о развитии рецидива в будущем. Протеин SOX10 при развитии рецидива уменьшается, и чем ниже становится (максимум 100), тем выше будет вероятность развития рецидива, например, при рецидиве ЗООПН он полностью утрачивается.

Так, в ходе исследования мы наблюдали, что пациенты, у которых опухоль достигала больших и гигантских размеров имели риск развития рецидива гораздо выше, чем пациенты, у которых опухоли были меньшего размера (малого, среднего).

Предложены пути оптимизации хирургического лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов, которые представлены ниже.

Пути оптимизации хирургического лечения рецидивов ООПН:

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;

1) при обширном поражении соседних регионов или сосудов приглашать сосудистых или общих хирургов (использование мультидисциплинарных хирургических бригад);

4) в послеоперационном периоде динамически наблюдать пациентов, приглашать на контрольные осмотры, направлять на консультацию к онкологу для решения вопроса о лучевой терапии, химиотерапии.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ В ИССЛЕДОВАНИИ

4.1 Результаты хирургического лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов

При обработки клинического материала выявлено, что пациенты страдают рецидивами ООПН во всех возрастах. Однако, 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 $R^2 = 0$).

Рецидивы ООПН, практически в 2 раза чаще встречаются у женщин – 69,7% (85) пациентов ($p > 0,01$).

Достоверно установлено, что пациенты в возрасте 49 лет и старше, имеют риск развития рецидива ООПН в 2,9 раза чаще, по сравнению с пациентами, моложе 48 лет ($p < 0,004$) (Рисунок 39).

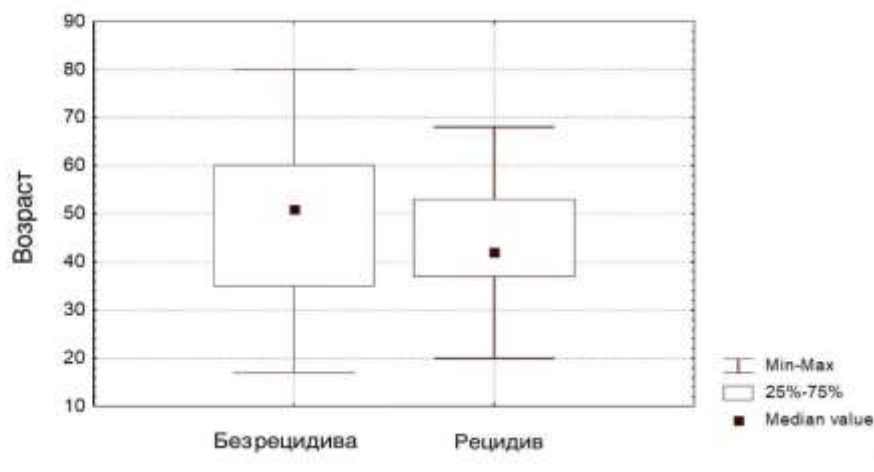


Рисунок 39 – Риск развития рецидива опухоли оболочки периферического нерва у пациентов старше 49 лет выше в 2,9 раза, чем при первичных опухолях

На рисунке 39 представлен график, показывающий, что риск развития рецидива ООПН у пациентов, в возрасте 49 лет и старше, выше в 2,9 раза, чем у более молодых пациентов ($p > 0,001$).

В представленном материале отмечено, что на верхней конечности рецидив ООПН возникал чаще, чем на нижней конечности, в то время как, при первичных поражениях, опухоли локализовались примерно в равных количествах на верхних и нижних конечностях, с небольшим перевесом на верхнюю конечность ($p>0,01$).

Соотношение по локализации опухолей на верхней и нижней конечности представлено на рисунке 40.

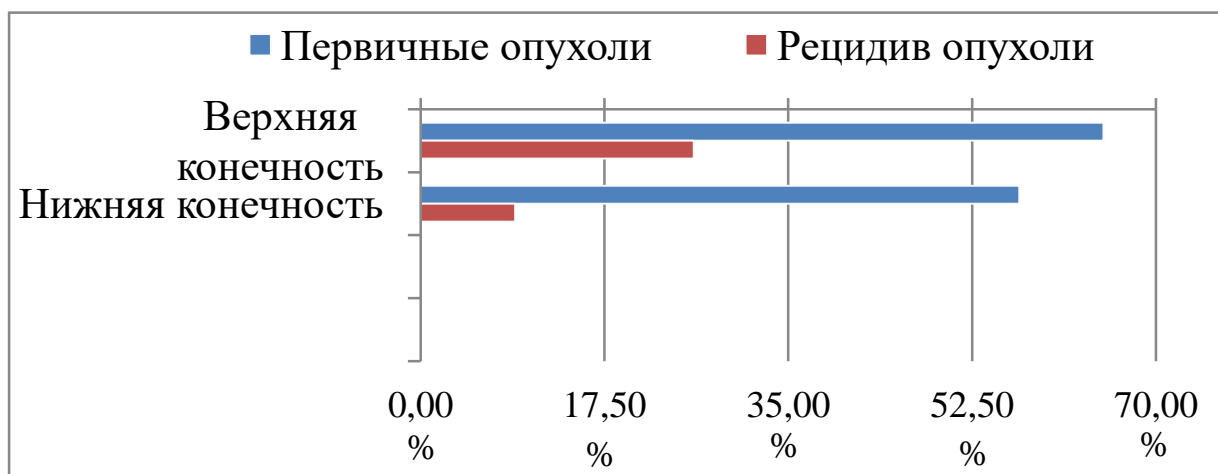


Рисунок 40 – Локализация первичных и рецидивирующих опухолей оболочек периферических нервов (в процентном соотношении)

Первичные ООПН локализуются с небольшим преобладанием на верхней конечности – 65 (53,2%) пациентов, против 57 (46,8%) пациентов с первичными ООПН на нижних конечностях. А при рецидивах ООПН наблюдается тенденция к увеличению числа рецидивов преимущественно на верхней конечности – 26 (74,6%) пациентов, и только у 9 (25,4%) пациентов мы наблюдали рецидивы ООПН в пояснично-крестцовом сплетении и нервах нижней конечности ($p>0,01$).

Основным методом диагностики ООПН является магнитно-резонансная томография. В ходе статистического анализа установлена прогностическая значимость размера ЗООПН по данным МРТ с развитием рецидива ЗООПН. 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 ($p < 0,02$) (Рисунок 41).

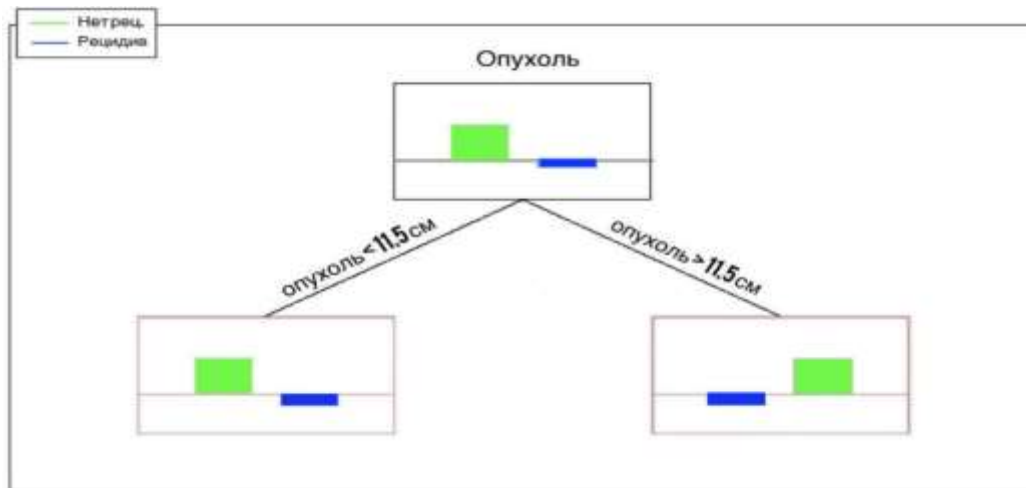


Рисунок 41 – Риск развития рецидива злокачественной опухоли оболочки периферического нерва при размере опухоли свыше 11,5 см по данным МРТ

На рисунке 41 показана зависимость между размером опухоли и частотой рецидива.

Установлено, что шванномы преимущественно имели малые размеры - 41 (31,7%) пациентов, нейрофибромы чаще были среднего размера - 31 (25,4%) пациент, в то время как при ЗООПН, размер опухолей чаще был большой - 8 (6,5%) пациентов, и гигантский - 11 (9%) пациентов ($p < 0,001$) (Рисунок 42).

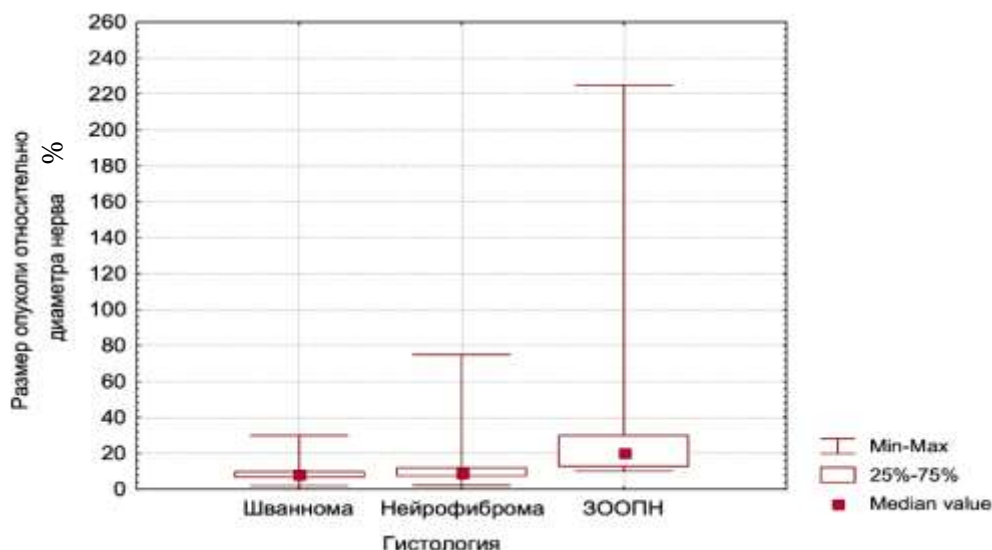


Рисунок 42 – Размеры опухоли относительно диаметра нерва в см.

На рисунке 42 представлено, что доброкачественные опухоли Grade I (шванномы, нейрофибромы) крайне редко - менее 1%, достигают больших размеров, поскольку имеют медленный темп роста, в отличие от рецидивов ЗООПН, которые благодаря высокому темпу роста опухоли достигают больших и гигантских размеров ($p < 0,01$).

Болевой синдром мы оценивали по шкале ВАШ.

При рецидивах ЗООПН мы наблюдали максимально высокий уровень болевого синдрома (до 10 баллов) у 8 (6,5%) пациентов, однако, при рецидивах шванном и нейрофибром болевой синдром был в диапазоне средних значений (максимально до 5 баллов) у 23 (71,4%) пациентов в обеих группах ($p < 0,1$) (Рисунок 43).

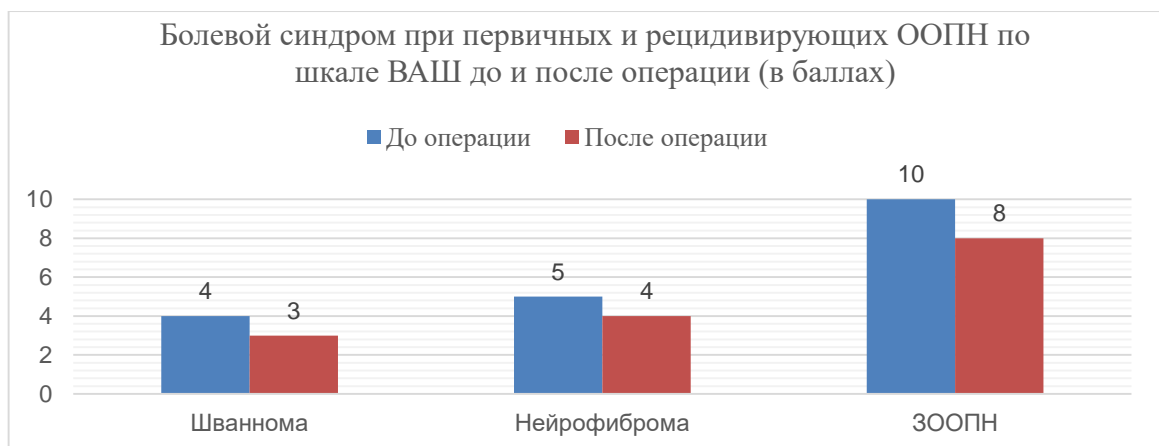


Рисунок 43 – Болевой синдром при первичных и рецидивирующих опухолях оболочек периферических нервов до и после операции (в баллах)

На рисунке 43 представлено, что болевой синдром по шкале ВАШ при рецидивах ЗООПН был самым высоким (до 10 баллов), поскольку ЗООПН имеют инфильтративный рост в окружающие ткани, быстрый рост опухоли, а также большие и гигантские размеры.

При рецидивах шванном не наблюдается выраженного болевого синдрома при рецидивах. При рецидиве нейрофибром болевой синдром, тоже, как и при шванномах в среднем диапазоне, однако, рецидив плексиформной нейрофибромы,

как и рецидив ЗООПН может давать высокий болевой синдром (до 8-10 баллов) ($p < 0,1$).

После выполнения хирургического вмешательства у пациентов с первичной шванномой, нейрофибромой двигательные нарушения достоверно не изменялись ($p > 0,1$), и при выполнении хирургического вмешательства при рецидивах шванном и нейрофибром двигательные нарушения тоже достоверно не изменялись ($p > 0,1$).

При хирургическом лечении пациентов с рецидивом ЗООПН двигательные нарушения не увеличивались, поскольку, после первично выполненной блок-резекции в пределах здоровых тканей, проводимость по нервному стволу полностью утрачена, ($p < 0,01$) (Рисунок 44).

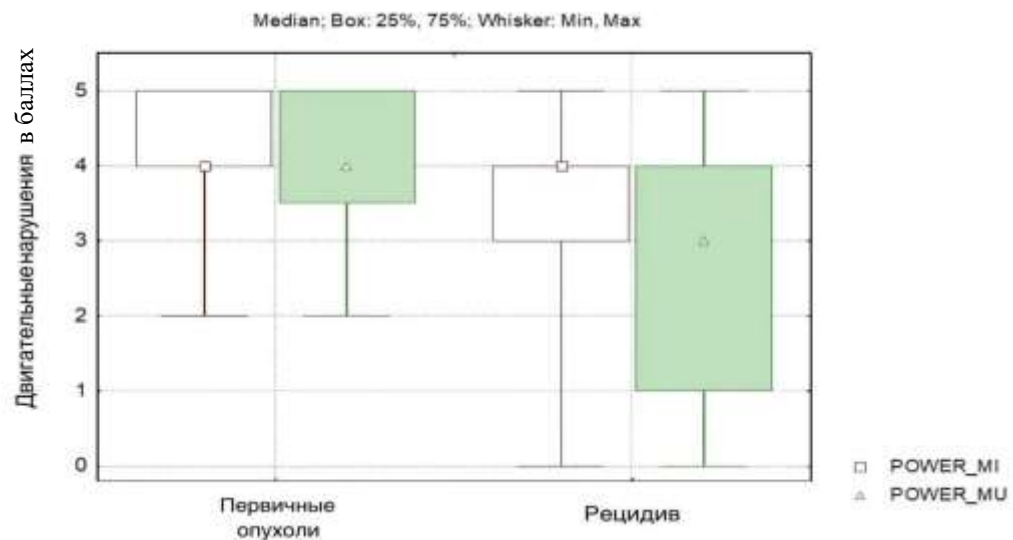


Рисунок 44 – Двигательные нарушения до и после оперативного лечения у без рецидивных и рецидивных пациентов

На рисунке 44 представлен график двигательных нарушений до и после оперативного лечения у без рецидивных и рецидивных пациентов с ЗООПН.

При хирургическом лечении ЗООПН, в послеоперационном периоде развивалась плегия в зоне иннервации заинтересованного нерва, поскольку мы выполняли блок-резекцию в пределах здоровых тканей, без шва нерва, ($p < 0,01$).

После выполнения хирургического вмешательства у пациентов с первичной шванномой и нейрофибромой чувствительные нарушения достоверно не изменялись ($p > 0,1$), также и при хирургическом лечении рецидива шванном и нейрофибром чувствительные изменения достоверно не изменялись ($p > 0,1$). Но

при выполнении хирургического лечения у пациентов с ЗООПН чувствительность уменьшалась до анестезии (до 0 баллов) в зоне иннервации заинтересованного нерва, это связано с тем, что выполнялась блок-резекция опухоли ($p < 0,01$) (Рисунок 45).

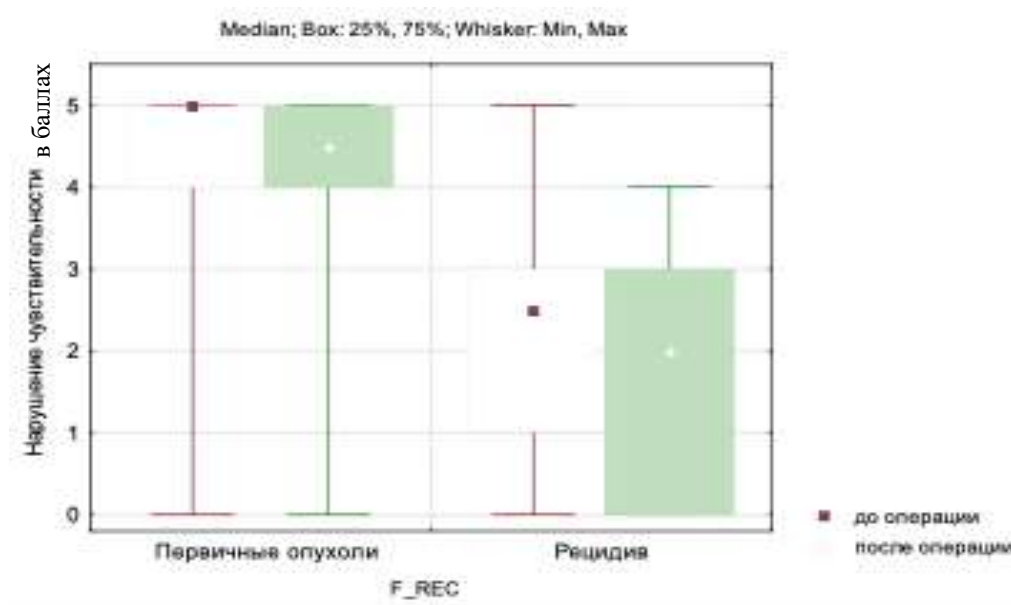


Рисунок 45 – Нарушения чувствительности до и после оперативного лечения у без рецидивных и рецидивных пациентов

На рисунке 45 представлен график чувствительных нарушений до и после оперативного лечения у без рецидивных и рецидивных пациентов.

При развитии рецидивов ЗООПН, не отмечалось динамики в нарушении чувствительности, поскольку после первично выполненной блок-резекции в пределах здоровых тканей, без шва нерва мы уже имели 0 баллов ($p < 0,01$).

Хирургическая тактика при рецидивах ООПН зависит от предполагаемого гистологического диагноза, подтвержденного экспресс-биопсией. В ходе статистического анализа было установлено, что при подозрении на ЗООПН необходимо всегда выполнять экспресс-биопсию, поскольку это влияет на тактику хирургического лечения (Рисунок 46).

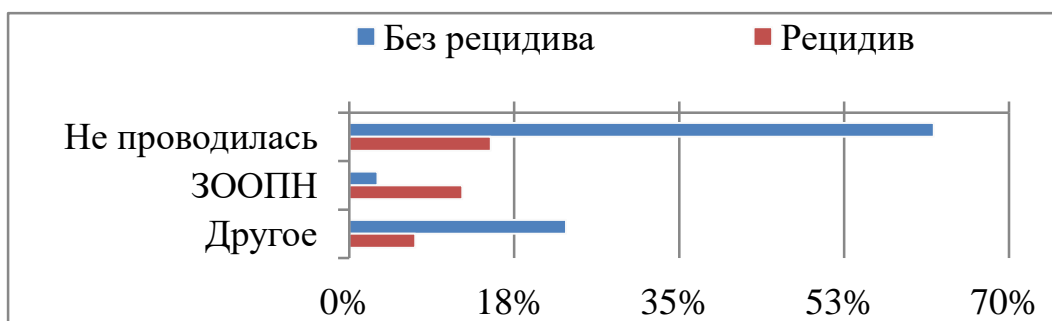


Рисунок 46 – Данные интраоперационной экспресс-биопсии

Тактика по ведению пациентов с рецидивом ООПН основывалась на дифференцированном подходе к хирургическому лечению данной группы пациентов: диагностика, предоперационная подготовка, планирование объема хирургического вмешательства, экспресс биопсия, выбор метода удаления новообразования

Показания для оперативного лечения рецидивов ООПН крайне схожи, с первичными ООПН.

Виды хирургических вмешательств при рецидивах ООПН такие же, как и при первичных ООПН (Рисунок 47).

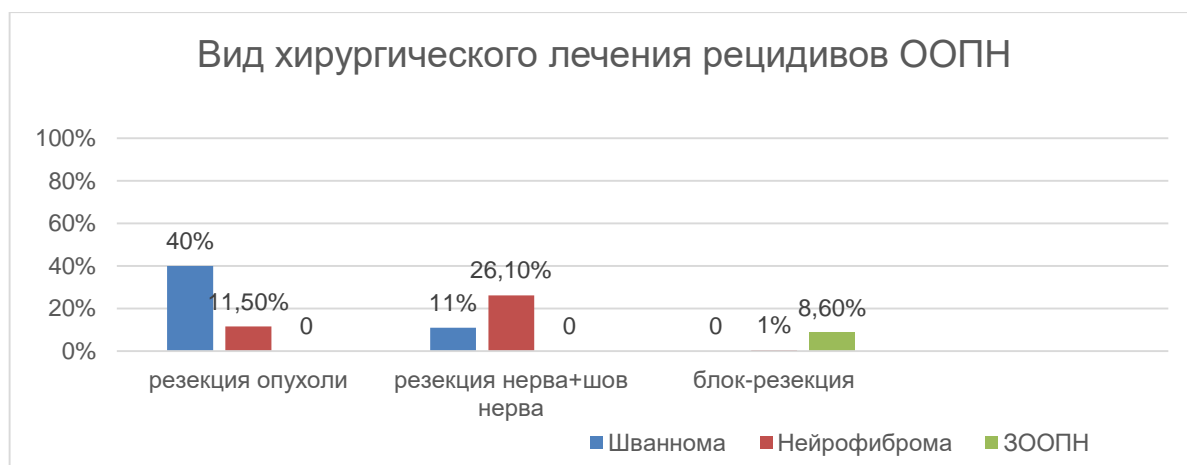


Рисунок 47 – Вид хирургического лечения рецидивов опухолей оболочки периферического нерва

При ЗООПН мы всегда выполняли блок-резекцию опухоли в пределах здоровых тканей — 8,6% случаев. ЗООПН можно заподозрить по

интраоперационным макроскопическим признакам (вид «вареной рыбы», вовлеченность окружающих тканей в опухоль) и по данным нейровизуализации выполненным до оперативного лечения (МРТ, УЗИ, МСКТ Ангиография).

При доброкачественных опухолях Grade I хирургическая тактика отличалась, и вне зависимости от гистологической структуры (шваннома, нейрофиброма, гибридная опухоль) выполнялась резекция опухоли с сохранением нервного ствола – 51,5% случаев, поскольку это давало возможность полностью сохранить функцию нерва, но когда выделить нервные волокна в ткани опухоли не представлялось возможным и выполнить максимальную резекцию опухоли невозможно, мы прибегали к удалению опухоли с иссечением нерва выше и ниже опухоли в пределах неизменной части нерва с последующим швом нерва – 37,1% случаев ($p > 0,01$) (Рисунок 48).

Выделены и установлены особенности хирургического лечения рецидивов ООПН:

1) после выполненной первичной операции, всегда в послеоперационном периоде происходит рубцово-спаечный процесс, который усложняет оперативное вмешательство, поскольку образующиеся спайки между тканями (подкожной-жировая клетчатка, мышцы, сосуды, нервы) при выполнении диссекции в месте вмешательства, увеличивают риск повреждения сосудов или нервов. Также, крупные магистральные сосуды могут быть фиксированы рубцовой тканью, и в последствии развития онкологического процесса могут оттесняться (натягиваться) опухолью, стенка сосуда истончается и становится особенно хрупкой, что несет в себе повышенный риск повреждения сосуда;

2) рубцы могут сдавливать нервные волокна, при выполнении повторного вмешательства, можно повредить не только сосуды, но и нервы, после выполненного шва нерва неврологический дефицит сохраняется долгое время;

3) при выполнении шва нерва после иссечения опухоли, хирургам приходится выполнять транспозицию нервного ствола в «новое» ложе, для преодоления диастаза между концами нерва;

4) Все вышеизложенные «нюансы» удлиняют ход операции.

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

Возникновение рецидивов от 6 до 12 месяцев чаще наблюдаем при нейрофибромах – 5 (38,5%) пациентов, и несколько реже при шванномах – 4 (40%), и рецидивах ЗООПН – 4 (33,4%).

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

Рецидив 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 (Рисунок 48).

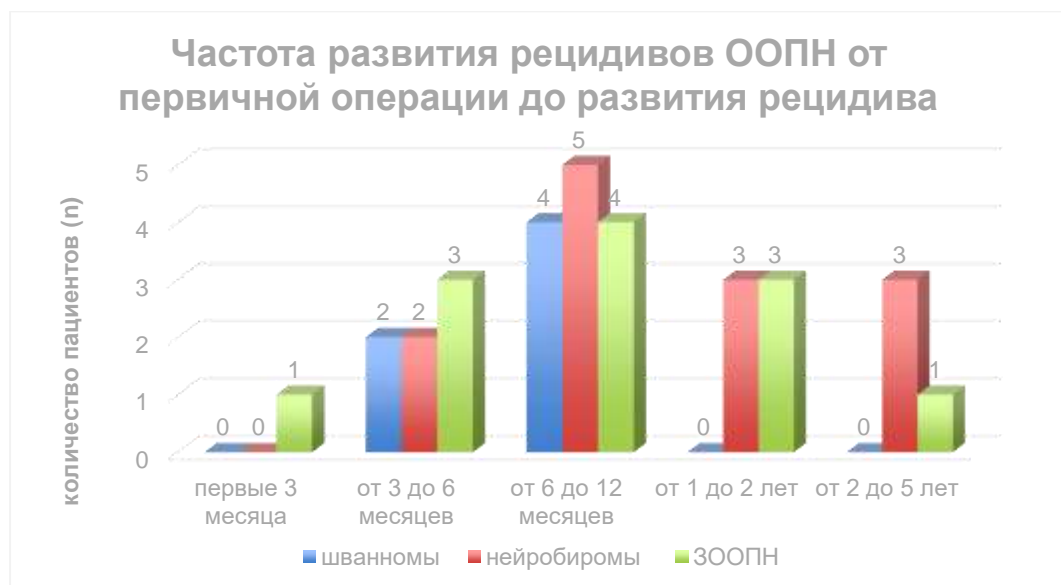


Рисунок 48 – Частота развития рецидивов опухолей оболочки периферического нерва от первичной операции до возникновения рецидива опухоли оболочки периферического нерва, в абсолютных значениях

Как можно увидеть из диаграммы, представленной на рисунке 48, пик развития рецидивов ООПН (шванномы, нейрофибромы, ЗООПН) приходится на период от 6 до 12 месяцев, что указывает на необходимость динамического

наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде. При обработке материала установлены критерии прогнозирования возможного развития рецидива ООПН

Критерии прогнозирования развития рецидивов ООПН нервов:

- возрасте пациента;
- размере новообразования;
- макроскопические признаки;
- микроскопические признаки;
- заключение патоморфологов включая определение Grade;
- данных о размере новообразования.

Выполнение радикального удаления рецидива ООПН. Оставление даже небольшого фрагмента опухоли приведет к развитию рецидива, поэтому необходимо удалять тотально.

На основании данных шкалы Карновского, отмечалось увеличение показателей на 10 баллов, после перенесенного хирургического вмешательства при рецидиве ООПН ($p < 0,001$). По данным шкалы EORTIC QLQ-C30 уровень жизни после перенесенного хирургического лечения становился выше в среднем на 12 баллов ($p < 0,01$).

Однако, при диагнозе ЗООПН, плексиформная нейрофиброма, мы не можем придерживаться правила сохранения действующей функции нерва, поскольку всегда необходимо выполнять блок-резекцию, так как только это правило дает на 25% выше вероятность отсутствия рецидива в отдаленном периоде или удлинения без рецидивного периода на 12-18%, что также сказывается положительно на качестве жизни пациента, которое мы оценивали по шкале Карновского, и всегда после операции мы наблюдали увеличение на 10 баллов по данной шкале.

Главная задача, которую нужно было решить при оперативном лечении рецидивов ООПН, это улучшение качества жизни пациента и предупреждение повторных рецидивов в ближайшем и отдаленном периода.

В послеоперационном периоде в первый год после хирургического лечения наиболее часто возникает рецидив заболевания среди ЗООПН (11 (9%) пациентов,

из 22 (18%) пациентов, по нашим наблюдениям), поэтому необходимо в скором времени после хирургического вмешательства получить консультацию врача-онколога для решения вопроса о проведении химиотерапии и лучевой терапии в послеоперационном периоде.

4.2 Морфологические параметры прогностической значимости для развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов

По данным интраоперационного и послеоперационного анализа макроскопического строения рецидива ООПН, гистологической структуры было установлено, что в рецидивах ЗООПН в 100% случаях присутствуют кисты в опухоли, в 26% случаев наблюдается капсула, и практически в 100% случаев наблюдаются признаки озлокачествления опухоли: некроз окружающих тканей, инвазию опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния.

В шванномах всегда присутствует капсула опухоли, и практически в 100% случаев наблюдается киста, но признаки злокачественности опухоли, такие как развития некроза опухоли и инвазии в окружающие ткани наблюдаются крайне редко.

При рецидивах плексиформных нейрофибром всегда отсутствует капсула опухоли, редко есть киста, а признаки злокачественности опухоли: развития некроза опухоли, кровоизлияния и инвазии в окружающие ткани наблюдаются несколько чаще, чем при рецидивах шванномах. При инкапсулированных нейрофибромах присутствует капсула опухоли, также могут быть кисты, и не часто встречаются признаки озлокачествления опухоли. ($p < 0,01$) (Рисунок 49).

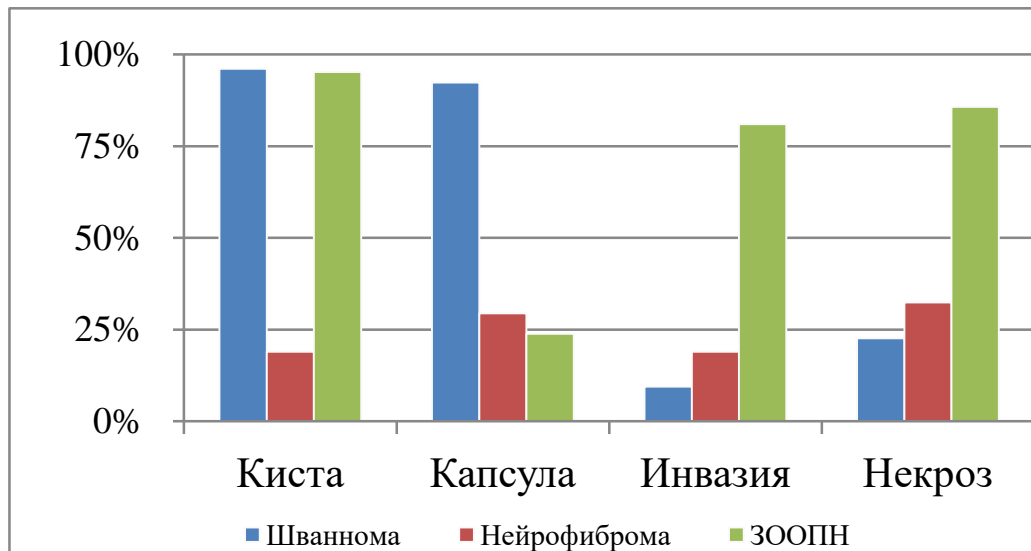


Рисунок 49 – Макроскопические данные и гистологическая структура рецидива ООПН ($p > 0,01$)

В ходе статистического анализа выявлена прогностическая значимость для развития рецидивов опухолей из оболочек периферических нервов по данным иммуногистохимического метода исследования.

В ходе статистического анализа нами было установлено, что шванномы, имеющие признаки озлокачествления по макроскопическим признакам, в 1,4 раза чаще встречался рецидив заболевания, при гистологическом диагнозе нейрофиброма, рецидив чаще встречался в 2,2 раза, при ЗООПН, наблюдалось увеличения вероятности рецидива в 4,3 раза ($p < 0,1$).

При статистической обработке результатов установлено, что у рецидивирующих опухолей из оболочек периферических нервов наблюдается более высокий уровень пролиферативной активности по маркеру Ki67, относительно первичных опухолей.

При сравнении иммуногистохимической экспрессии Ki67 были выявлены более высокие значения в рецидивных шванномах: медиана Ki67 составляла 4,85% (1,25;5) по сравнению с нерезицидными 1,92% (1;2), что подтверждалось статистически ($p < 0,001$) (Рисунок 50).

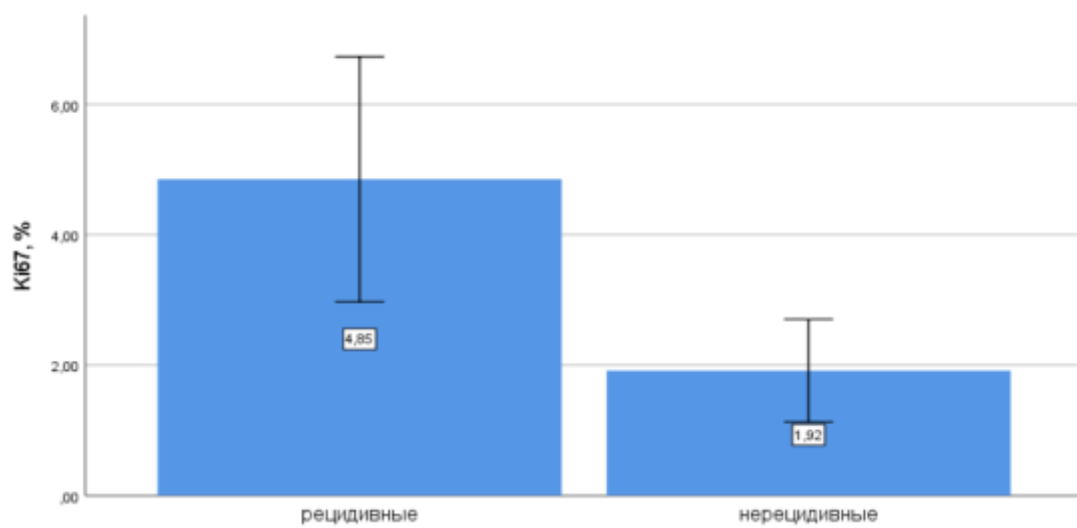


Рисунок 50 – Показатель Ki67 при рецидивах шванном

При сравнении иммуногистохимической экспрессии Ki67 были выявлены более высокие значения в группе рецидивных нейрофибром: медиана Ki67 составляла 5,17% (2;7) по сравнению с нерецидивными 1,0% (1;2), что подтверждалось статистически ($p=0,004$) (Рисунок 51).

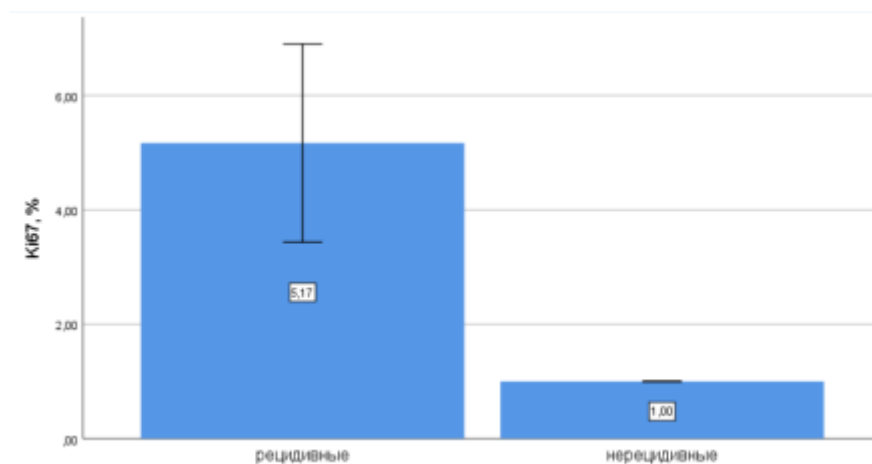


Рисунок 51 – Показатель Ki67 при рецидивах нейрофибром

При сравнении иммуногистохимической экспрессии Ki67 были выявлены более высокие значения в группе ЗООПН: медиана Ki67 составляла 27,76% по сравнению с рецидивными ООПН 4,97%, что подтверждалось статистически ($p < 0,001$) (Рисунок 52).

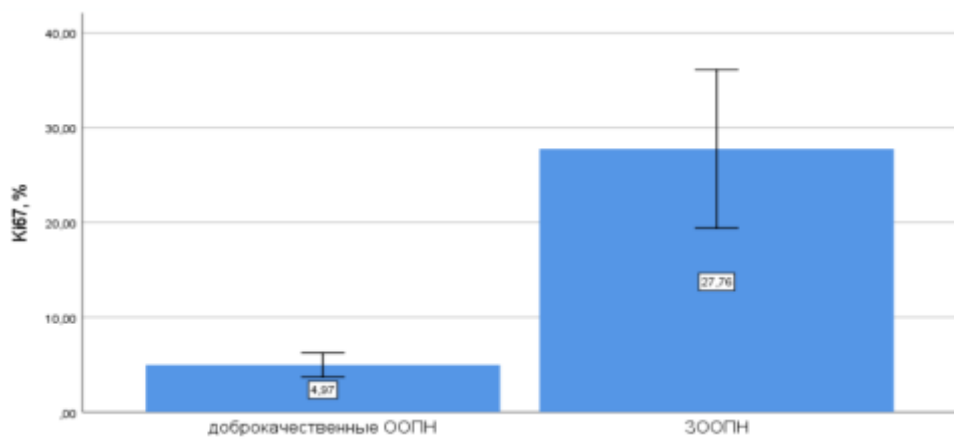


Рисунок 52 – Показатель Ki67 при рецидивах злокачественной опухоли оболочки периферического нерва

Установлено, что SOX10 протеин при первичных, без рецидивных ООПН выявляется в максимальном количестве (максимум 100), но при рецидивировании данный протеин утрачивается и при иммуногистохимическом исследовании не определяется вовсе или определяется в минимальном количестве (5-10). Данный факт свидетельствуют об озлокачествлении новообразования и более неблагоприятному клиническому поведению опухоли ($p < 0,01$).

В повседневной деятельности нейрохирург ставит перед онкоморфологом задачи: выявить первичную опухоль и оценить злокачественный потенциал.

Наличие ткан специфичных маркеров в значительной части позволяет ответить на эти вопросы.

В клиническом аспекте метод ИГХ анализа на современном этапе позволяет:

- 1) осуществлять гистогенетическую диагностику опухолей;
- 2) определять нозологический вариант новообразования;
- 3) выявлять первичную опухоль по метастазу с неизвестным первичным очагом;
- 4) определять прогноз опухолевого заболевания;
- 5) определять злокачественную трансформацию клеток;
- 6) определять возможности таргетной терапии;
- 7) выявлять как резистентность, так и чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам;
- 8) определять чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии.

В научных исследованиях ИГХ метод обладает следующими преимуществами:

1. Видимость местоположения и распределения белка.
2. Обнаружение белков в больших и маленьких кусочках исследуемой ткани и образцов, фиксированных в формалине.
3. Подтверждение других исследований с высокой пропускной способностью (ДНК-биочипы).

Однако присутствуют факторы, которые значительно ограничивают использование ИГХ метода:

1. ограниченная способность количественного определения содержания белка;
2. многообразие типов антител;
3. ограниченная способность определения модификаций белка;
4. нехватка или отсутствие критериев доказательной медицины;
5. одновременно возможно определить не более 2 антигенов;
6. большое количество систем подсчёта и ограниченная воспроизводимость результатов;
7. отсутствие «нормализованных» методов;
8. ограниченная пропускная способность;
9. ограниченные возможности составления «полной иммуногистохимической карты» опухолевого образца (только с ДНК-биочипами) (Иванцов А.О., Мацко Д.Е., 2011).

4.3 Резюме

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

Пациенты старше 49 лет, страдающие рецидивами опухолей оболочек периферических нервов, имеют риск развития повторного рецидива шванномы, нейрофибромы, ЗООПН в 2,9 раза чаще, по сравнению с пациентами, страдающими первичными опухолями ООПН ($p < 0,004$).

Установлено, что на верхней конечности рецидив ООПН 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 операциях имеется нарушение в анатомии региона;
- 3) выраженный диастаз между концами нерва если его не удастся выделить при невролизе из рубцового конгломерата;
- 4) выраженная кровопотеря;
- 5) удлинение хода операции по сравнению с первичной.

Хирургическое лечение рецидивов ЗООПН отличаются, от хирургического лечения рецидива шванном и нейрофибром.

При диагнозе ЗООПН и плексиформная нейрофиброма, мы не можем придерживаться правила сохранения функции нерва, поскольку всегда необходимо выполнять блок-резекцию, так как только это правило дает на 25% выше вероятность отсутствия рецидива в отдаленном периоде или удлинения 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 увеличение по шкалам.

Оптимизировать, и установить прогностическую значимость для развития рецидива ООПН, помогают макроскопические, полученные интраоперационно признаки озлокачествления, такие как, наличие капсулы, некроз окружающих тканей, инвазия опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния в опухоль, и данные иммуногистохимических методов 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 увеличения 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 утрачивается - отсутствует или определяется в минимальном количестве (5-10%).

По данным маркера пролиферативной активности Ki67, установлен порошковый критерий развития рецидива, относительно 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 утверждать о вероятном развитии рецидива в отдаленном послеоперационном периоде ($p < 0,01$).

Основной пик для развития рецидива заболевания приходится на первые 12 месяцев, после операции.

Соблюдая данные критерии и принципы оптимизации, мы помогли вернуть к полноценной или частично полноценной жизни около 40% пролеченных нами пациентов.

Таким образом 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, на основании размеров опухоли по данным МРТ, УЗИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли периферической нервной системы представляют собой гетерогенную группу с широким спектром морфологических признаков и биологическим потенциалом. Они варьируются от доброкачественных, излечимых путем полного иссечения (шваннома и периневриома) до доброкачественных, но потенциально агрессивных на местном уровне (плексиформная нейрофиброма) до высоко злокачественных (злокачественные опухоли оболочек периферических нервов) [Belakhoua SM, Rodriguez FJ. 2021].

Диагноз опухоль оболочки периферического нерва, устанавливается на основе неврологического осмотра, и клинических проявлений, электрофизиологического исследования, позволяющего получить данные о проводимости нервного волокна, и методов лучевой диагностики. В большинстве случаев диагноз четко установлен, однако, тактика лечения варьирует, и может содержать в себе как хирургическое вмешательство, так и динамическое наблюдение. [Christopher D.M. 2013].

Классификация ООПН постоянно претерпевает изменения. Долгое время данную группу составляли 3 вида опухолей: шванномы, нейрофибромы и ЗООПН (злокачественные шванномы, нейрофибросаркомы) [Fressinaud, C. 1986]. В 2013 году введена в классификацию опухоль под названием перинейрома, а в 2016 году добавлена гибридная опухоль, которая в своем составе имела признаки различных опухолей, в 2021 году классификация снова пополнилась и в ней появилась нейроэндокринная опухоль конского хвоста (ранее параганглиома).

Для опухолей оболочек периферических нервов применяется классификация по морфологическому диагнозу, в частности, степень злокачественности опухоли (Grade I-IV в соответствии с классификацией ВОЗ 2021 года).

Соответственно классификации ВОЗ выделяют 4 степени злокачественности: I степень – отсутствуют критерии злокачественности, II степень – определяется один критерий злокачественности (атипия ядер), III степень – определяются два критерия злокачественности (атипия ядер и митозы) и IV

степень – 3 или 4 критерия злокачественности (атипия ядер, митозы, пролиферация эндотелия, некрозы).

Данная научная работа выполнялась на основании классификации 2021 года [Мацко Д.Е., 2021].

Однако, в показаниях к операции не так все однозначно, как в диагностике. Среди клиницистов нет единого мнения по показаниям к оперативному лечению рецидивов опухолей оболочек периферических нервов. К.А. Григорович считал, что достаточно много оснований для оперативного вмешательства. В первую очередь, это позволяет установить гистологический характер опухоли. И предотвратить развитие необратимых неврологических симптомов, тем самым сохранить функцию нерва [Григорович К. А., 1981].

Работа основана на анализе комплексного обследования и хирургического лечения 122 пациентов с первичными и рецидивными ООПН, из них 87 пациентов с первичными ООПН, и 35 пациентов с рецидивом 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 опухоли к группе ООПН придерживались нижеизложенных признаков:

- 1) Наличие связи с нервом или 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.

Собственный клинический материал составил 18 пациентов, а архивный материал – 104 пациента.

Опухоли периферических нервов встречались практически в 2 раза чаще у женщин – 85 (69,7%), у мужчин – 37 (30,3%) ($p < 0,01$).

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 материале шванномы встретились в 44,3% (54 пациента), нейрофибромы - 33,6 % (41 пациент), ЗООПН - 18 % (22 пациента), периневриома - 2,5% (3 пациента), гибридная опухоль - 1,6% (2 пациента).

Клинические проявления первичных ООПН и их рецидивов схожи, или даже можно сказать одинаковы, однако, при рецидиве заболевания эти проявления выражены более «агрессивно», и манифест заболевания занимает меньше времени.

Основными клиническими проявлениями ООПН являются:

- Спонтанные парестезии (покалывания, чувства «ползания мурашек») в зоне иннервации пораженного нерва.
- Спонтанная боль тоже довольно типична для опухолевого поражения нерва.
- Расстройства чувствительности, в виде участков гипестезии и гипалгезии в зоне автономной иннервации соответствующего нерва, несколько реже – участки гипералгезии и гиперпатии.
- Двигательные нарушения наблюдаются несколько реже нарушений чувствительности и в подавляющем большинстве случаев – на более поздних стадиях развития патологического процесса. Они могут проявляться в виде парезов кистей, стоп, иногда отдельных пальцев.
- Вегетативно-сосудистые нарушения [Григорович К.А., 1981].

Болевой синдром по шкале ВАШ представлен следующим: доброкачественные опухоли (Grade I-II) обычно имеют от 1 до 5 баллов (до 45%) по шкале боли ВАШ, а злокачественные опухоли оболочки периферического нерва (Grade III-IV) имеют от 4-10 баллов (18%) по шкале ВАШ.

Нарушение проводимости по нервному волокну, характеризуется совокупностью данных мышечной силы и чувствительных нарушений, оцениваемых в баллах (по 5-ти бальной шкале предложенной К.А. Григоровичем), а также данных электронейромиографии.

Шванномы и нейрофибромы чаще имели частичное нарушение проводимости - 56 (45,9%), либо неврологические нарушения отсутствовали. При

злокачественной опухоли оболочки периферического нерва мы наблюдали частичное и полное нарушение проводимости: ЧНП - 2 (1,6%), ПНП - 14 (11,4%).

Размер опухоли мы оценивали по классификации предложенной Орловым А.Ю. (2012 год), которая отражает соотношение размера опухоли с нервным стволом.

На основании данной классификации выявлено, что шванномы наиболее часто встречались малого размера - 37,7% случаев, однако, среднего размера встретилось 6,7% случаев среди шванном, у нейрофибром обратная ситуация, преимущественно встречались среднего размера - 25,4% случаев, и малого размера - 8,2% случаев, в то время как ЗООПН были преимущественно больших и гигантских размеров - 15,5% случаев, но и среди ЗООПН наблюдались среднего размера опухоли в 2,5% случаев, и наконец 4% случаев приходится на периневриомы и гибридные опухоли, которые были только малого размера. По данным ряда авторов Abul-Kasim K., Thurnher M.M. et.al. В мире наблюдаются схожие значения с нашим результатом.

По шкале (индексу) Карновского при первичном проявлении доброкачественные опухоли (шваннома, нейрофиброма) имели до 90 баллов. При рецидивировании до 80 баллов, а без рецидивного периода максимально до 80 баллов, по шкале Карновского.

По шкале (индексу) Карновского при первичной ЗООПН наблюдали до 60 баллов, а при рецидивировании имели 70 баллов.

Установлено, что после каждого развития рецидива онкологические пациенты по шкале Карновского имеют в средних величинах более худшие показатели относительно первичных опухолей ($p < 0,05$).

Качество жизни пациентов с ООПН оценивали по шкале EORTIC QLQ-C30, поскольку именно это шкала изначально сформулирована для пациентов с онко-ортопедическими патологиями, а поражение нервов несет в себе ортопедическую патологию конечностей.

При сравнительном анализе данных по шкале EORTIC QLQ-C30 получены данные, что при первичных доброкачественных ООПН качество жизни имеет

достаточно высокие значения - 82 балла, а при рецидивах ЗООПН качество жизни пациента существенно снижается до 55 баллов.

Постановка диагноза у всех пациентов основывалась на современных методах диагностики – электронейромиография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография.

После комплексного обследования больного с применением электрофизиологических, визуальных методов диагностики и установления точного диагноза, выставляются показания к оперативному лечению.

Показания к оперативному лечению рецидивов ООПН является:

- Болевой синдром
- Нарушения проводимости по нервному волокну
- Признаки ишемии конечности
- Быстрый рост новообразования

Доступ должен обладать рядом факторов, такими как:

- полный визуальный контроль необходимого периферического нерва или сплетения, сопровождающих и окружающих кровеносных сосудов;
- доступ должен проходить по старому разрезу (рубцу), с возможным расширением, если необходимо, однако, необходимо учитывать кровоснабжение кожных покровов и кожный разрез, поскольку при неправильном выборе кожного разреза, из-за отсутствия адекватного кровоснабжения тканей, может развиваться некроз кожных покровов;
- доступ должен быть минимальным, атравматичным, но в тоже время обеспечивать вышеизложенные принципы.

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

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

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

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

Рецидив 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 ($p < 0,1$).

Ряд авторов, таких как Bishop A.J., Zagars G.K. в 2018 году публиковали данные, в которых они на протяжении длительного времени придерживаются комбинированного лечения первичных и рецидивов ООПН, в которое входит нейрохирургическая операция, с последующей химиотерапией и лучевой терапией в ближайшем, послеоперационном периоде. По данным авторов, снижается риск развития рецидивов, однако, полного исключения развития рецидива ООПН невозможно.

На основании проведенного анализа полученных результатов оперативного лечения 122 пациентов с ООПН установлены критерии прогнозирования развития рецидивов ООПН.

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 (ЗОПН, 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%, ЗОПН – 27,76%.
- По данным SOX10 – при утрате данного протеина, даже частичной, риск рецидива увеличивается в геометрической прогрессии ($p \geq 0,001$).

-Субтотальное удаление новообразования.

В мировой литературе не найдены данные, которые свидетельствовали бы о конкретном размере опухоли, свыше которого риск развития рецидива увеличивается, однако, нам удалось получить это значение. Нами установлена связь, между размером опухоли свыше 11,5 см в абсолютном значении и риск развития рецидива в 8,79 раз выше, чем при меньшем значении.

В ходе научно-исследовательской работы был установлен вероятный прогноз развития рецидива ООПН на основании послеоперационного анализа макроскопического строения опухолей, и их гистологической структуры.

Установлено, что на развитие рецидивов ООПН, влияют макроскопические данные полученные интраоперационно, такие как, отсутствие капсулы опухоли, некроз окружающих тканей, инвазия опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния в опухоль.

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

По полученным данным интраоперационного и послеоперационного анализа макроскопического строения рецидива ООПН, было установлено, что в рецидивах ЗООПН в 100% случаях присутствуют кисты в опухоли, в 26% случаев наблюдается капсула, и практически в 100% случаев наблюдаются признаки озлокачествления опухоли: некроз окружающих тканей, инвазию опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния.

В шванномах всегда присутствует капсула опухоли, и практически в 100% случаев наблюдается киста, но признаки злокачественности опухоли, такие как развитие некроза опухоли и инвазии в окружающие ткани наблюдаются крайне редко.

При рецидивах плексиформных нейрофибром всегда отсутствует капсула опухоли, редко есть киста, а признаки злокачественности опухоли: развития некроза опухоли, кровоизлияния и инвазии в окружающие ткани наблюдаются несколько чаще, чем при рецидивах шванномах. При инкапсулированных нейрофибромах присутствует капсула опухоли, также могут быть кисты, и не часто встречаются признаки озлокачествления опухоли ($p < 0,01$).

По нашим наблюдениям, у шванном, имеющих признаки озлокачествления по макроскопическим признакам, в 1,4 раза чаще встречался рецидив заболевания, чем у не имеющих данных признаков. Среди рецидивов нейрофибром, имеющих признаки озлокачествления рецидив встречался в 2,2 раза чаще, а при ЗООПН, мы наблюдали самый большой показатель, мы наблюдали увеличение вероятности рецидива в 4,3 раза ($p < 0,1$).

Таким образом, при обнаружении макроскопических данных, таких как, отсутствие капсулы опухоли, некроз окружающих тканей, инвазия опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния в опухоль ведет к 100% вероятности развития рецидива в ближайшем послеоперационном периоде, однако, при отсутствии вышесказанных признаков, можно утверждать, что вероятность развития рецидива составляет не более 15% ($p < 0,001$).

Ряд авторов, Liu Q., Zhang H., Jiang X., et al. 2021, в своей научной деятельности установили, что при отсутствии признаков озлокачествления, как

макроскопических, так и микроскопических, свидетельствует о низком развитии рецидива ООПН, не выше 18%, что примерно сходится с нашими данным - 15%.

На основании иммуногистохимического исследования ООПН по данным экспресс маркеров Ki 67, SOX 10 протеину определены параметры, которые обладают прогностический значимостью для развития рецидивов ООПН.

При Ki67 пороговом значении для развития рецидива является значение: шванномы – 4,85%, нейрофибромы – 5,17%, ЗООПН – 27,76%, а для SOX10 при его утрате, даже частичной, риск рецидива увеличивается в геометрической прогрессии ($p \geq 0,001$).

SOX10 протеин при первичных ООПН выявляется в максимальном количестве (100%), но при развитии рецидива уменьшается, и чем ниже становится, тем выше будет вероятность развития рецидива, например, при рецидиве ЗООПН он полностью утрачивается ($p > 0,01$).

В мировой практике маркеры Ki67, SOX 10 протеин используются давно, и по данным ряда различных авторов Fuchs T.L., Nassour A.J., Glover A. et. al., при исследовании SOX10 протеина наблюдали его снижение в результатах, вплоть до полного отсутствия, также, как и в наших наблюдениях. По данным авторов, у маркера Ki67 нет пороговых значений, при развитии рецидива, однако, авторы в своих наблюдениях не смогли установить диапазон значений, но в ходе нашего исследования, был установлен четкий критерий развития рецидива при различных гистологических вариантах: шванномы - $>4,85\%$, нейрофибромы - $>5,17\%$, ЗООПН - $>27,76\%$ ($p > 0,001$). Благодаря полученному открытию, в послеоперационном периоде мы можем прогнозировать развитие рецидива, что поможет нам в более тщательное и частое контрольное обследование пациента, с целью выявления рецидива на ранних стадиях, для минимизации неврологических нарушений, тем самым увеличивая уровень качества жизни пациента.

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

После комплексного обследования больного с применением

электрофизиологических, визуальных методов диагностики и установив показания к оперативному лечению необходимо соблюдать определенные стандартные условия для всех пациентов с ООПН:

- использование операционного микроскопа и микрохирургической техники
- использование рационального доступа согласно топографической анатомии интересующей области

- интраоперационный нейрофизиологический мониторинг

- интраоперационная УЗИ навигация

- максимальная радикальность удаления опухоли с сохранением функции нерва

- минимизировать неврологические расстройства в ходе операции

- гистологический анализ опухоли.

Нами использовались виды удаления рецидивов ООПН:

- резекция (вылущивание) объемного образования из нервного ствола с сохранением его целостности – 18 (51,5%)

- иссечение объемного образования вместе с нервным стволом с последующим швом нерва – 13 (37,1%)

- резекция (иссечение) объемного образования в пределах здоровых тканей вместе с нервным стволом или сплетением без восстановления нерва (блок резекция) – 3 (8,6%)

- декомпрессия нерва/сплетения – 1 (2,8%)

Тактика хирургического лечения рецидивов ООПН основывается на максимальном радикализме вмешательства, при потенциально доброкачественных опухолях (шваннома, нейрофиброма) и сохранности двигательной и чувствительной функции конечности, подтвержденной данными ЭНМГ до операции и интраоперационно, необходимо сохранить функцию конечности, прибегая к резекции образования или иссечению новообразования вместе с цельным нервом и последующим швом нерва.

Однако, если мы интраоперационно обнаружили постоянное, тотальное отсутствие активности по нервному волокну по данным ЭНМГ, имеются признаки

малигнизации (злокачественности), такие как, отсутствие капсулы опухоли, некроз окружающих тканей, инвазия опухоли в окружающие ткани, кровоизлияния в опухоль, а также, по данным экспресс-биопсии ЗООПН, необходимо выполнять блок-резекцию в пределах здоровых тканей.

При ретроспективном анализе данных пациентов, а также собственном наблюдении, мы установили, что хирургическое лечение рецидивов ООПН имеет определение трудности, связанные с ранее перенесенными оперативными вмешательствами.

В ходе исследования сформулированы факторы, осложняющие хирургическое лечение рецидивов ООПН:

- рубцово-спаечный процесс, от ранее перенесенных операций,
- нарушение анатомии региона оперативного вмешательства,
- выраженный диастаз между концами нерва, если его не удастся выделить при невролизе из рубцового конгломерата,
- прогнозируемая кровопотеря,
- удлинение хода операции учитывая вышеизложенные факты.

При статистической обработке материала установлено, что при рецидиве отмечается увеличение размеров опухоли относительно первичной ООПН ($p < 0,001$). Наиболее информативным и показательным оказался результат исследования рецидивов ЗООПН, так как, при сравнении размеров ООПН в абсолютных значениях, было установлено, что рецидив ЗООПН встречался чаще в 8,79 раз при размерах свыше 11,5 см в диаметре ($p < 0,0001$).

В мировой литературе относительно не много исследований о хирургии ООПН. Однако, все существующие данные сходятся в том, что необходимо выполнять комбинированное нейрохирургическое лечение: операция, с последующей химиотерапией и лучевой терапией, поскольку, при развитии рецидива ООПН, лучевая и химиотерапия не эффективны без хирургии. Авторы Meyer A. и Billings S.D. неоднократно утверждали, что только комбинированное лечение может дать «шанс» отсутствия развития рецидива в последствии [Meyer A., Billings S.D., 2020].

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

Соблюдая данные критерии и принципы оптимизации, мы помогли вернуть к полноценной или частично полноценной жизни около 40% пролеченных нами пациентов.

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 рецидивируют в 31,7%, ЗООПН рецидивируют в 45,4% случаев, при частичном удалении ООПН шванномы рецидивируют в 68%, нейрофибромы рецидивируют в 78,4%, а ЗООПН рецидивируют в 92% случаев. Относительным гарантом 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 макроскопические факторы, 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 – органсохраняющие операции; при злокачественном характере – тотальное удаление опухоли с окружающими тканями (блок-резекция) ($p > 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо выполнять иммуногистохимический 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 СОКРАЩЕНИЙ

БР – болезни Реклингхаузена

ВАШ –визуально-аналоговая шкала

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЗООПН – злокачественная опухоль оболочки периферического нерва

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НФ 1/2 – нейрофиброматоз 1 и 2 типа

ООПН – опухоль оболочки периферического нерва

ПНФ – плексиформная нейрофиброма

РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – Российский научно-исследовательский институт
им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава
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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берснев, В. П. Практическое руководство по хирургии нервов / В. П. Берснев, Г. С. Кокин, Т. О. Извекова. – СПб., 2017. – 561 с.
2. Большие и гигантские опухоли оболочек периферических нервов / А.Ю. Орлов, А.А. Долгушин, А.С. Назаров [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. - 2020. - Т. 12, № 3. - С. 22-30.
3. Бунаsr, Т. Ю. Клиника, диагностика и хирургическое лечение опухолей периферических нервов: Автореф. дис. ... канд. ед. наук / Т. Ю. Бунаsr. – Киев, 1990. – 22 с.
4. Возможности ультразвукового исследования в диагностике опухолей периферических нервов / В.Г. Салтыкова, И.Н. Карпов, И.В. Никитин, А.В. Шток //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – №. 3. – С. 48-59.
5. Григорович, К. А. Хирургическое лечение повреждений нервов / К. А. Григорович. – Л.: Медицина, 1981. – 302 с.
6. Диагностика и лечение рецидива злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов (обзор литературы и клиническое наблюдение) / А.Д. Каприн, Н.А. Рубцова, А.И. Халимон [и др.] // Радиология – практика. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 29-38.
7. Интраневральная периневриома: клинико-морфо-логическая характеристика и молекулярно-генетическое исследование гена нейрофиброматоза типа 2 / К.В. Шелехова, Р. Пима, А.Ю. Орлов, Д.В. Казаков //Архив Патологии. – 2008. - № 4. -С.20-22.
8. Кокин, Г. С. Доброкачественные опухоли периферических нервных стволов / Г. С. Кокин, Т. Г. Тышкевич // Вопр. онкол. – 1987. –Т. 33, № 1. – 24-28.
9. Кононова, Т. П. Опухоли периферических нервов (вопрос гистологической диагностики и классификации): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. П. Кононова. – Л., 1991. – 23 с.

10. Мацко, Д. Е. Новая классификация опухолей ЦНС всемирной организации здравоохранения / Д. Е. Мацко // Нейрохир. и неврол. дет. возраста. – 2007. – № 3. – С. 67-74.
11. Нейрогенные опухоли средостения / З.О. Мачаладзе, М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий [и др.] // Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. - № 4. – С. 3.
12. Орлов, А. Ю. Виды оперативных вмешательств при удалении опухолей периферических нервов конечностей / А.Ю. Орлов, Г.С. Кокин // Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л.Поленова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 22-27.
13. Орлов, А.Ю. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов / А.Ю. Орлов, Д.Е. Мацко // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2015. – Т. VII, № 3. – С.21-28.
14. Орлов, А.Ю. Рецидивы и продолженный рост опухоли периферических нервов после хирургического лечения / А.Ю. Орлов // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2016. – Т. VIII, № 2. – С.38-45.
15. Орлов, А.Ю. Способ дифференциальной диагностики опухолей периферических нервов на дооперационном этапе. Пат. 24038262 / Орлов А. Ю., Шелехова К. В.; заявитель и патентообладатель Рос. науч.-исслед. нейрохир. ин-т им. проф. А.Л.Поленова. - № 2009118187; заявл. 12.05.2009; опубл. 20.11.2010,
16. Орлов, А.Ю. Способ интраоперационной электродиагностики периферических нервов. Пат. 2402355 / А.Ю. Орлов, Г.С. Кокин, Р.Г. Даминов; заявитель и патентообладатель Рос. науч.-исслед. нейрохир. ин-т им. проф. А.Л. Поленова. - № 2009129350|14; заявл.29.07.2009.
17. Орлов, А.Ю. Хирургическое лечение опухолей нервных сплетений и их ветвей: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.18 / Орлов А.Ю. – СПб., 2013. – 330с.
18. Смирнов, Ф.В. Злокачественная тритон-опухоль (иммуноморфологическое исследование) / Ф.В. Смирнов, Ц. Повишил // Арх. патол. – 1990. – № 9. – С. 39-46.
19. Статистика, клиника и лучевая диагностика нейрофибром / А.А.

Иванов, В.Г. Воронов, С.А. Иванов [и др.] // Материалы VI Всерос. науч.- практ. конф. «Поленовские чтения». – СПб., 2007. – С. 354.

20. Шевелев, И. Н. Микрохирургия периферических нервов / И. Н. Шевелев. – М., 2011. – 303 с.

21. Шелехова, К. В. Подход к диагностике опухолей из оболочек периферических нервов / К. В. Шелехова, А. Ю. Орлов // Сборник научных трудов, посвященный памяти О.К. Хмельницкого. – 2005. – С.4.

22. Шелехова, К.В. Идентификация мутаций гена NF2 в опухолях с перинеуральной дифференцировкой / К.В. Шелехова // Вопросы онкологии. -2010 . -№ 2. -С. 56.

23. Шелехова, К.В. Дифференциальная диагностика опухолей мягких тканей с ретикулярной гистологической архитектурой / К.В. Шелехова// «Роль коммуникационных систем в развитии опухолевых процессов». Материалы Российско-Белорусской конференции. — 2009. — С. 202—207.

24. A proposed grading scheme for medullary thyroid carcinoma based on proliferative activity (ki-67 and mitotic count) and coagulative necrosis / T.L. Fuchs , A.J. Nassour, A. Glover [et al.] // Am J Surg Pathol. - 2020. - 44(10). - P. 1419-1428.

25. A rare case study of a retropharyngeal neurofibroma and a brief literature review / I. Atallah, J. Gervasoni, E. Gay, C.A. Righini // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. – 2016. – Vol. 133, N 1. – P. 47-50.

26. Advanced pharmacological therapies for neurofibromatosis type 1-related tumors / T. Foiadelli, M. Naso, A. Licari [et al.] // Acta Biomed. - 2020. - 91(7-S). - P. 101-114.

27. Angiosarcoma developing in a vagal schwannoma: A rare case report / V. Mahajan, S. Rao, P. Gupta [et al.] // Head Neck Pathol. – 2015. – Vol. 9, N 3. – P. 405-411.

28. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1 / T. Tucker, P. Wolkenstein, J. Revuz [et al.] // Neurology. – 2005. - № 65. – P. 205–211.

29. Baser, M. E. Malignant peripheral nerve sheath tumors, radiotherapy, and

neurofibromatosis 2 / M. E. Baser, D.G.R. Evans, R. K. Jackler [et al.] // Brit j cancer. – 2000. – Vol. 82. – P. 998.

30. Belakhova, S.M. Diagnostic Pathology of Tumors of Peripheral Nerve / S.M. Belakhova, F.J. Rodriguez // Neurosurgery. – 2021. – Vol. 88, N 3. – P. 443-456.

31. Brown, R.W. Angiosarcoma arising from malignant schwannoma in a patient with neurofibromatosis / R.W. Brown, C. Tornos, H.L. Evans // Cancer. – 1992. – Vol. 70, N 5. – P. 1141-1144.

32. CD 34 immunoreactivity in nervous system tumors/ A. Chaubal, A. Paetau, K. P. Zoltic [et al.] // Acta neuropathol. – 1994. – Vol. 88. – P. 454-458.

33. Charu, V. Peripheral nerve sheath tumors of the breast / V. Charu, Cimino-A. Mathews // Semin Diagn Pathol. – 2017. – Vol. 34, N 5. – P. 420-426.

34. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: A 10-year institutional review / O. Zehou, E. Fabre, L. Zelek [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2013. - № 8. – P. 127.

35. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis / J. Dalmau, F. Graus, A. Villarejo [et al.] // Brain. – 2004. - 127(Pt 8). – P. 1831-1844.

36. Clinical, pathologic, and genetic features of massive soft tissue neurofibromas in a Sicilian patient / MR. Bongiorno, AB. Cefalu, M. Arico, M. Averna // Dermatol Ther. – 2008. – Vol. 21, Suppl 3. – P. 21-25.

37. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome / C. Zou, KD. Smith, J. Liu [et al.] // Ann Surg. – 2009. – 249. – P. 1014-1022

38. Complete removal of the spinal nerve sheath tumors. Surgical technics and results from a series of 30 patients / RL. Fernandes, JC. Lynch, L Welling[et al.] // Arq Neuropsiquiatr. – 2014. - 72(4). – P. 312-317.

39. Duba, M. Effect of histologic classification on surgical treatment of peripheral nerve tumors. / M. Duba, M. Smrcka, E. Lzicarova // Rozhl chir. – 1993. – Vol. 82. – P. 319-330.

40. Dunn, R. Recurrent malignant peripheral nerve sheath tumor of the parietal scalp / R. Dunn, MJ. Marget, S. Momin, L. Garcia-Rodriguez // Am J Otolaryngol. –

2021. - 42(1). – P. 102812.

41. Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy / VM. Moretti, EA. Crawford, AP. Staddon [et al.] // *Am J Clin Oncol.* - 2011. - 34. - P. 417–421.

42. Early-stage malignant peripheral nerve sheath tumour arising from a solitary neurofibroma / T. Hyodo, Y. Sugawara, K. Sakayama, K. Kito // *Br J Radiol.* - 2012. - № 85. - P. 26-30.

43. Eble, J.A. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis / J.A. Eble, S. Niland // *Clin Exp Metastasis.* - 2019. - 36(3). - P. 171-198.

44. Emory, T. S. Intraosseous neurilemmoma: a clinicopathologic study of 26 cases / T. S. Emory, K. K. Unni // *Am j clin pathol.* – 1993 – Vol. 100 – P. 328-329.

45. Enzinger, F. M. Benign tumors of peripheral nerves /F. M. Enzinger, S. W. Weiss // *Soft tissue tumors.* – St. Louis:CV Mosby, 1983. – P. 580-624.

46. Epithelioid schwannoma: imaging findings on radiographs, MRI, and ultrasound / H.W. Garner, B.K. Wilke, K. Fritchie, J.M. Bestic // *Skeletal Radiol.* - 2019. - 48(11). - P. 1815-1820.

47. Evans, DG. Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited diseases / DG. Evans, SM. Huson, JM. Birch // *Clin Sarcoma Res.* - 2012. - № 2. - P. 17.

48. Factors for Recurrence of Surgically Treated Conventional Spinal Schwannomas: Analysis of 169 Patients From a Multicenter International Database / M. G. Fehlings, A. Nater, J. J Zamorano [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2016. - 41(5). – P. 390-398.

49. Factors involved in cancer metastasis: a better understanding to "seed and soil" hypothesis / Q. Liu, H. Zhang, X. Jiang [et al.] // *Mol Cancer.* - 2017. - 16(1). - P. 176.

50. Feng, CJ. Superficial or cutaneous malignant peripheral nerve sheath tumor-clinical experience at Taipei Veterans General Hospital / CJ. Feng, H. Ma, WC. Liao // *Ann Plast Surg.* - 2015. - 74, Suppl 2. - P. 85-88.

51. Fisher, C. Neuroblastoma-like epithelioid schwannoma. / C. Fisher, M. E. Chappell, S. W. Weiss // *Histopathology.* – 1995. – Vol.26. – P. 193-201.

52. Forthman, CL. Nerve tumors of the hand and upper extremity / CL. Forthman, PE. Blazar // *Hand Clin.* - 2004. - 20(3). - P. 233-242.
53. Fressinaud, C. Fatty acid composition of endoneurium and perineurium from adult rat sciatic nerve / C. Fressinaud, M. Rigaud, J.M. Vallat // *J. Neurochem.* - 1986. - N 46. P. 1549–1554.
54. Garozzo, D. Peripheral nerve tumors in neurofibromatosis 1: An overview on management and indications for surgical treatment in our experience / D. Garozzo // *Neurol India.* - 2019. - Vol. 67. - P. 38-44.
55. Guraya, SS. Peripheral nerve sheath tumors arising in salivary glands: A clinicopathologic study / SS. Guraya, RA. Prayson // *Ann Diagn Pathol.* - 2016. - № 23. - P. 38-42.
56. Hamajima, N. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease / N. Hamajima // *Br J Cancer.* - 2002. - Vol. 87, N 11. - P. 1234-1245.
57. Hirose, T. Perineurinal malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of seven cases / T. Hirose, B. W. Scheithauer, T. Sano // *Am j surg pathol.* - 1998. - Vol.22, № 11. - P. 1368-1378.
58. Hybrid peripheral nerve sheath tumor / SS. Lang, EL. Zager, TM. Coyne [et al.] // *J Neurosurg.* - 2012. - 17(5). - P. 897-901.
59. Hybrid peripheral nerve sheath tumor of the nasal cavity showing schwannomatous, neurofibromatous, and perineuriomatous areas / N. Kuroda, DV. Kazakov, O. Hes [et al.] // *Med Mol Morphol.* - 2010. - 43(2). - P. 82-85.
60. Hybrid peripheral nerve sheath tumors: report of five cases and detailed review of literature / N. Ud Din, Z. Ahmad, J. Abdul-Ghafar, R. Ahmed // *Review BMC Cancer.* - 2017. - 17(1). - P. 349.
61. Imaging biomarkers for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 / S. Ahlawat, J.O. Blakeley, F.J. Rodriguez, L.M. Fayad //

Neurology. – 2019. – Vol. 93, N 11. – P. 1076-1084.

62. Incidence and prognosis of distant metastasis in malignant peripheral nerve sheath tumors / Y. Xu, G. Xu, Z. Liu [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2021. – 163(2). – P. 521-529.

63. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group / B. Lauby-Secretan, C. Scoccianti, D. Loomis [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – 375(8). – P. 794-798.

64. Intradural spinal tumors: current classification and MRI features / K. Abul-Kasim, M.M. Thurnher, P. McKeever, P.C. Sundgren // *Neuroradiology*. – 2008. – Vol. 50. – P. 301–314.

65. Intraoperative Sodium-Fluorescence Imaging in Peripheral Nerve Sheath Tumors (PNST)-A New Additional Promising Diagnostic Tool / MT. Pedro, N. Grübel, G. Durner // *Front Oncol*. – 2021.

66. Invasive intramedullary melanotic schwannoma: case report and review of the literature / X. Cheng, J. Liu, J. Le [et al.] // *Eur Spine J*. – 2018. – 27(Suppl 3). – P. 303-308.

67. Is there a need for a 6-month postradiosurgery magnetic resonance imaging in the treatment of vestibular schwannoma? / A. Perry, C.S. Graffeo, L.P. Carlstrom [et al.] // *Neurosurgery*. – 2020. – 86(2). – P. 250–256.

68. Ishii, G. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment / G. Ishii, A. Ochiai, S. Neri // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2016. – Vol. 99, N Pt B. – P. 186-196.

69. Issa, MM. Intrascrotal neurofibromas / MM. Issa, R. Yagol, D. Tsang // *Urology*. – 1993. – Vol. 41, N 4. – P. 350-352.

70. John, I. Radiation-Induced Glandular Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor / I. John, DL. Bartlett, UNM. Rao // *Int J Surg Pathol*. – 2017. – Vol. 25, N 7. – P. 635-639.

71. Kalamarides, M. Extracapsular dissection in peripheral nerve schwannoma surgery using bright light and fluorescein sodium visualization: case series / M. Kalamarides, I. Bernat, M. Peyre // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2019. – Vol. 161, N 12. –

P. 2447-2452.

72. Khajavi, M. A brief report of plexiform neurofibroma / M. Khajavi, S. Khoshsirat, L. Ahangarnazari, N. Majdinasab // *Curr Probl Cancer*. - 2018. - 42(2). - P. 256-260.

73. Kleihues, P. International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of tumours of the nervous system / P. Kleihues, WK. Cavenee // Lyon: IARC Press; 2000.

74. Kline, D. G. Nerve injuries: operative results for major nerve injuries, experiments, and tumors / D. G. Kline, A. R. Hudson. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. – P. 98-115.

75. Kuzet, SE. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil / SE. Kuzet, C. Gaggioli // *Cell Tissue Res*. - 2016. - 365(3). - P. 607-619.

76. Malignant peripheral nerve sheath tumor with perineurial differentiation: «malignant perineurioma» / A. S. Rosenberg, Ch. L. Langee, G. L. Stevens [et al.] // *J cutan pathol*. – 2002. – Vol. 29. – P. 362-367.

77. Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1 / RAT. Vasconcelos, PG. Coscarelli, RP. Alvarenga, MA. Acioly // *Arq Neuropsiquiatr*. – 2017. – Vol. 75. – P. 366-371.

78. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome / WW. Wong, T. Hirose, BW. Scheithauer [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1998. - № 42. – P. 351–360.

79. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience / CC. Stucky, KN. Johnson, RJ. Gray [et al.] // *Ann Surg Oncol*. - 2012. - 19. - P. 878–885.

80. Malignant peripheral nerve sheath tumors and spindle cell sarcomas: an immunohistochemical analysis of multiple markers / F. Giangaspero, F. C. Fratamico, C. Ceccarelli [et al.] // *Appl pathol*. – 1989. – Vol.7. – P. 134-144.

81. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis / PF. Doorn, WM. Molenaar, J. Buter [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. - 1995. - № 21. - P. 78–82.

82. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases / BS. Ducatman, BW. Scheithauer, DG. Piepgras [et al.] // *Cancer*. – 1986. - № 57. – P. 2006–20021.
83. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: A Single Institution's Experience Using Combined Surgery and Radiation Therapy / A.J. Bishop, G.K. Zagars, K.E. Torres [et al.] // *Am J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 41, N 5. – P. 465-470.
84. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution / M. Anghileri, R. Miceli, M. Fiore [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – P. 1065–1074.
85. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1 / DG. Evans, ME. Baser, J. McGaughan [et al.] // *J Med Genet*. - 2002. - 39. - P. 311–314.
86. Malignant peripheral nerve sheath tumours in NF1: Improved survival in women and in recent years / S. Ingham, SM. Huson, A. Moran // *Eur J Cancer*. - 2011. - № 47. - P. 2723-2728.
87. Malignant peripheral nerve-sheath tumor arising in a previously irradiated neuroblastoma: report of 2 cases and a review of the literature / O. Navarro, E. Nunez-Santos, A. Daneman [et al.] // *Pediatr Radiol*. - 2000. - 30(3). - P. 176-180.
88. Malignant schwannoma. A clinicopathologic stud / BC. Ghosh, L. Ghosh, AG. Huvos [et al.] // *Cancer*. - 1973. - № 31. - P. 184–190.
89. Mast cell and lymphoreticular infiltrates in neurofibromas (comparison with nerve sheath tumors) / M. D. Johnson, J. Kamso-Pratti, C. F. Federspiel [et al.] // *Arch pathol hab med*. – 1989. – Vol. 113. – P. 1263-1270.
90. McCarron, KF. Plexiform neurofibroma with and without associated malignant peripheral nerve sheath tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 54 cases / KF. McCarron, JR. Goldblum // *Mod Pathol*. - 1998. - 11(7). - P. 612-617.
91. Menstrual factors and risk of breast cancer / L.A. Brinton, C. Schairer, R.N. Hoover, J.F. Fraumeni // *Cancer Invest*. – 1988. – Vol. 6, N 3. – P. 245-254.
92. Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors / M. Rohrich, C. Koelsche, D. Schrimpf [et al.] // *Acta Neuropathol*. - 2016.

- 131(6). - P. 877-887.

93. Meyer, A. Review and update in the diagnosis of peripheral nerve sheath tumors / A. Meyer // *Curr Opin Neurol.* - 2020. - 33(5). - P. 575-586.

94. Meyer, A. What's new in nerve sheath tumors / A. Meyer, S.D. Billings // *Virchows Arch.* - 2020. - 476(1). - P. 65-80.

95. Michal, M. Hybrid peripheral nerve sheath tumors: A review / M. Michal, DV. Kazakov, M. Michal // *Cesk Patol.* - 2017. - 53(2). - P. 81-88.

96. Miettinen, MM. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview / MM. Miettinen, CR. Antonescu, CDM. Fletcher // *Hum Pathol.* - 2017. - P. 671-610.

97. Millesi, H. Successful application of terminolateral cooptation in brachial plexus surgery / H. Millesi // *J reconstr microsurg.* – 1999. – Vol. 15. – P. 626.

98. Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas / M. Pekmezci, DE. Reuss, AC. Hirbe [et al.] // *Mod Pathol.* - 2015. - 28(2). - P. 187-200.

99. Multicenter, prospective, phase II and biomarker study of high-dose bevacizumab as induction therapy in patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannoma / SR. Plotkin, DG. Duda, A. Muzikansky [et al.] // *J Clin Oncol.* - 2019. - 37(35). - P. 3446-3454.

100. Murărescu, E.D. Neurofibroma, schwannoma or a hybrid tumor of the peripheral nerve sheath? / E.D. Murărescu, I. Luminița, M. S. Mihailovici // *Rom J Morphol Embryol.* - 2005. - 46(2). - P. 113-116.

101. Nambiar, S. Apoptosis in oral epithelial dysplastic lesions and oral squamous cell carcinoma: A prognostic marker / S. Nambiar, V. Hegde // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2016. – Vol. 59, N 3. – P. 284-286.

102. Neurinomes-neurofibromes / JM. Goujon, B. Bataille, E. Menet, F. Lapierre // *Neurochirurgie.* - 1997. - 43(1). - P. 35-38.

103. Neurofibromatosis 2011: a report of the Children's Tumor Foundation annual meeting / M. Kalamaride, MT. Acosta, D. Babovic-Vuksanovic [et al.] // *Acta*

Neuropathol. - 2012. - 123(3). - P. 369-380.

104. Neurofibromatosis type 1 / DH. Gutmann, RE. Ferner, RH. Listernick [et al.] // Nat Rev Dis Primers. - 2017. - 3(1). - P. 17004.

105. Next generation sequencing of sporadic vestibular schwannoma: necessity of biallelic NF2 inactivation and implications of accessory non-NF2 variants / M.L. Carlson, J.B. Smadbeck, M.J. Link [et al.] // Otol Neurotol. – 2018. - 39(9). – P. 860-871.

106. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: From genotype to phenotype / E. Pasmant, A. Sabbagh, G. Spurlock [et al.] // Hum Mutat. - 2010. - № 31. - P. 1506-1518.

107. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors / J. LaFemina, LX. Qin, NH. Moraco [et al.] // Ann Surg Oncol. - 2013. - 20. - P. 66–72.

108. Paget’s “seed and soil” theory of cancer metastasis: An idea whose time has come / M. Akhtar, A. Haider, S. Rashid, A.D.M.H. Al-Nabet // Adv Anat Pathol. – 2019. – Vol. 26. N 1. – P. 69–74.

109. Pathologic characteristics of the most frequent peripheral nerve tumors / A. Coulon, S. Milin, E. Laban [et al.] // Neurochirurgie. – 2009. – Vol. 55, N 4-5. – P. 454-458.

110. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems / FJ. Rodriguez, AL. Folpe, C. Giannini [et al.] // Acta Neuropathol. – 2012. – Vol. 123. – P. 295–319.

111. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group / M. Carli, A. Ferrari, A. Mattke [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. - № 23. – P. 8422–8430.

112. Petrilli, AM. Role of Merlin/NF2 inactivation in tumor biology / AM. Petrilli, C. Fernández-Valle // Oncogene. - 2016. - 35(5). - P. 537-548.

113. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach / D.P. Taylor, R.W. Burt, M.S. Williams [et al.] // Gastroenterology. - 2010. - 138(3). - P. 877-885.

114. Prueter, J. Ki-67 index as a predictor of vestibular schwannoma regrowth or recurrence / J. Prueter, D. Norvell, D. Backous // *J Laryngol Otol.* – 2019. – Vol. 133, N 3. – P. 205-207.
115. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors / J. Kahn, A. Gillespie, M. Tsokos [et al.] // *Front Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 324.
116. Radiological manifestations of abdominopelvic nerve tumours seen in neurofibromatosis type 1 / HN. Ozcan, M. Karcaaltincaba, B. Oguz, M. Haliloglu // *Clin Radiol.* - 2014. - 69(4). - P. 431-435.
117. Rodriguez, FJ. Genetic predisposition to peripheral nerve neoplasia: diagnostic criteria and pathogenesis of neurofibromatoses, Carney complex, and related syndromes / FJ. Rodriguez, CA. Stratakis, DG. Evans // *Acta Neuropathol.* - 2012. - 123(3). - P. 349-367.
118. Rushing, E.J. Basic pathology of the peripheral nerve / E.J. Rushing, J.P. Bouffard // *Neuroimaging Clin N Am.* - 2004. - N 4. - P. 43–53.
119. Schaefer, IM. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics / IM. Schaefer, CD. Fletcher, JL. Hornick // *Mod Pathol.* - 2016. - 29(1). - P. 4-13.
120. Schoultz, T.W. The fine structure of the Golgi tendon organ / T.W. Schoultz, J.E. Swett // *J. Neurocytol.* – 1972. - N 1. - P. 1–26.
121. Schroder, J. Pathology of peripheral nerves: an atlas of structural and molecular pathological changes / J. Schroder. – Springer; Berlin; Heidelberg; New York, 2001. – 345p.
122. Sergio, P.O. The Normal and Neoplastic Perineurium / P.O.Sergio, O.H. Carlos // *Anat.Pathol.* –2008. - N 15. – P. 147-161.
123. Shelekhova, K.V. Infiltrating retiform perineurioma: a case report / K.V. Shelekhova, D.V. Kazakov, M. Michal // *Annals of Diagnostic Pathology.* - 2005. - Vol. 9, N 5. - P. 293-294.
124. Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: An NF clinical trials consortium phase II study / B. Weiss, BC. Widemann, P. Wolters [et

al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2014. - № 61. – P. 982-986.

125. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study / B. Weiss, BC. Widemann, P. Wolters [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2015. - № 17. – P. 596-603.

126. Slattery, WH. Neurofibromatosis type 2 / WH. Slattery // *Otolaryngol Clin North Am*. – 2015. – Vol. 48, N 3. – P. 443-460.

127. Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature / P. Conti, G Pansini, H. Mouchaty [et al.] // *Surg Neurol*. – 2004. – № 61. – P. 34–44.

128. Stark, B. Developmental and lesion-induced changes in the distribution of the glucose transporter Glut-1 in the central and peripheral nervous system / B. Stark, T. Carlstedt // *Exp. Brain Res*. - 2000. – N 131. - P. 74–84.

129. Stereotactic radiosurgery for recurrent vestibular schwannoma after previous resection / M.J. Huang, H. Kano, S.H. Mousavi [et al.] // *J Neurosurg*. - 2017. - 126(5). - P. 1506–1513.

130. Stewart, J. D. Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance / J. D. Stewart // *Muscle nerve*. –2003. – Vol. 28. – P. 525-541.

131. Strike, SA. Nerve Tumors of the Upper Extremity / SA. Strike, ME. Puhaindran // *Clin Plast Surg*. - 2019. - 46(3). - P. 347-350.

132. Swanson, P. E. Immunoreactivity for Leu-7 in neurofibrosarcoma and other spindle cell sarcomas of soft tissue / P. E. Swanson, J. C. Manivel, M.R. Wick // *Am j pathol*. – 1987. – Vol. 126.– P.546-560.

133. Takata, M. Factor XIIIa-positive cells in normal peripheral nerves and cutaneous neurofibromas of type-1 neurofibromatosis / M. Takata, T. Imai, T. Hirone // *Am j dermatopathol*. – 1994. – Vol. 16. – P. 37-43.

134. Targeted next-generation sequencing for differential diagnosis of neurofibromatosis type 2, schwannomatosis, and meningiomatosis / C. Louvrier, E. Pasmant, A. Briand-Suleau [et al.] // *Neuro Oncol*. - 2018. - 20(7). - P. 917-929.

135. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] //

Acta Neuropathol. – 2016. – Vol. 131, N 6. – P. 803–820.

136. The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors / CS. Higham, E. Dombi, A. Rogiers [et al.] // Neuro Oncol. - 2018. - № 20. - P. 818-825.

137. The surgical management of symptomatic peripheral nerve sheath tumors / A.D. Levi, A.L. Ross, E. Cuartas [et al.] // Neurosurgery. - 2010. - 66(4). - P. 833-840.

138. Thomas, P.K. Microscopic anatomy of peripheral nerve fibers / P.J. Dick, P.K. Thomas, E.H. Lambert // Peripheral Neuropathy - Philadelphia, 1984. - P. 39–96.

139. Timeline metastatic progression: in the wake of the “seed and soil” theory / A. Amelot, L.M. Terrier, J.J. Mazeron [et al.] // Med Oncol. – 2017. – Vol. 34, N 11. – P. 185.

140. Toymassian, D. The role of [18F] FDG-Pet/CT in predicting malignant transformation of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis -1 / D. Toymassian, AR. Razab, K. London // Int J Surg Oncol. - 2016.

141. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors^ case reports and a literature review / N.A. Konovalov, V.A. Korolishin, D.S. Asyutin [et al.] // Burdenko's Journal of Neurosurgery. - 2019. - Vol. 83, № 3. - P. 64-72.

142. Vandenabeele, P. Encapsulated Ruffini-like endings in human lumbar facet joints / P. Vandenabeele, J. Creemers, I. Lambrichts // J.Anat.–1997.-No 1.-P. 571–583.

143. Vega, J.A. The inner-core, outer-core and capsule cells of the human Pacinian corpuscles: an immunohistochemical study / J.A. Vega, M.E. Del Valle, J.J. Haro // Eur.J.Morphol. - 1994. – N. 32. - P. 11–18.

144. Verocay body – prominent cutaneous schwannoma / B.G. Zelger, H. Steiner, H. Kutzner [et al.] // Am J Dermatopathol. – 1997. - 19(3). – P. 242-249.

145. Weller, R.O. Peripheral nervous system / R.O.Weller, O.C.Hidalgo // Histology for Pathologists. –Philadelphia, 1997. - P.245–275.

146. WHO classification of tumor of soft tissue and bone / Ed. By Christopher D.M. [et al.]. – Lyon, 2013. – P.170-189.

147. WHO classification of tumor. Pathology and genetics of tumors of the

central nervous system / Ed. by D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler [et al.]. – Lyon: IARS Press, 2007. – 309 p.

148. Wong, C. Uncommon hand tumors / C. Wong, L. Chow, C. Yen et al. // Hand surg. – 2001. – Vol. 6 – P.67-80.

149. Woodruff, J. M. The pathology and treatment of peripheral nerve tumor – like conditions / J. M. Woodruff // CA Cancer j clin. – 1993. – Vol. 43. – P. 290-308.

150. Yamanaka, R. Radiation-Induced Schwannomas and Neurofibromas: A Systematic Review / R. Yamanaka, A. Hayano // World Neurosurg. – 2017. – № 104. – P. 713-722.

Приложение А

Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ и/б	№ п/п	ФИО	№ и/б
1	Б-ва Е.В.	2876/2009	64	В-ва С.Л.	4048/2015
2	Д-ва А.Ю.	2387/2009	66	Г-ва А.М.	11546/2015
3	К-ая Э.В.	2894/2009	63	В-ва С.Л.	13870/2015
4	К-в В.И.	2595/2009	65	Т-ва Л.В.	25118/2015
5	К-ва А.А.	2394/2009	67	И-ва З.Г.	23765/2015
6	М-ва Л.И.	2449/2009	69	С-ва М.М.	22390/2015
7	С-ин Д.Е.	2325/2009	68	К-о Л.Е.	27712/2015
8	Ф-ва Е.И.	3246/2009	62	Б-ва Е.Ю.	26646/2015
9	П-на А.Н.	2106/2010	70	П-ва И.В.	2486/2016
10	М-ин А.А.	2037/2010	71	Ш-ий В.И.	9765/2016
11	Г-т О.А.	2534/2010	72	Н-на Г.А.	8675/2016
12	А-к Л.Н.	2144/2010	73	Б-в С.Н.	11425/2016
13	Б-ч Т.А.	2882/2010	74	Ф-ва И.М.	11644/2016
14	Ф-ов А.В.	6059/2011	75	О-о О.В.	22648/2016
15	К-ва Т.О.	1595/2011	76	М-ч Е.П.	25040/2016
16	И-ва В.К.	1279/2011	77	П-ва И.В.	1918/2017
17	Ф-в А.В.	1267/2011	78	К-ч Т.А.	2488/2017
18	Б-ва Г.А.	1954/2011	79	С-н В.В.	4472/2017
19	М-ва Д.Р.	2087/2011	80	К-ва Т.А.	5338/2017
20	А-ва И.А.	2327/2011	81	Ч-ва О.Н.	8091/2017
21	Л-ва М.Е.	2058/2011	82	Б-ян Л.Г.	11057/2017
22	К-ва В.П.	2530/2011	83	П-ин Э.Д.	11613/2017
23	П-ва И.В.	2488/2011	84	Ш-на Т.Г.	13244/2017
24	Г-ль З.А.	2496/2011	85	К-ва Ю.В.	30485/2017
25	С-ва В.В.	2310/2011	86	К-в С.Л.	25944/2017
26	Б-ва В.Д.	3103/2011	87	П-ий В.Ю.	23431/2017
27	С-ая И.С.	2869/2012	88	С-на З.Б.	22283/2017
28	Т-ва В.Н.	1928/2012	89	Ш-н Г.В.	15711/2017
29	О-в К.Я.	2059/2012	90	А-в В.А.	16397/2017
30	Ф-в А.В.	1687/2012	91	К-о В.В.	19262/2017
31	К-ва Т.В.	1300/2012	92	Р-в Е.А.	21726/2018
32	Г-ль З.А.	972/2012	93	Б-ая А.С.	20827/2018
33	О-ва Т.Л.	644/2012	94	П-ий В.Ю.	19165/2018
34	Я-ва М.Э.	557/2012	95	М-о Е.В.	28257/2018
35	М-в А.А.	439/2012	96	П-в А.В.	13598/2018
36	А-в А.Н.	2250/2013	97	Ш-ва А.В.	12013/2018
37	К-ва Е.В.	2282/2013	98	Ш-на С.И.	40106/2018
38	С-ва Л.В.	2159/2013	99	М-ая Н.П.	4690/2018
39	В-ин Т.Л.	1695/2013	100	Н-о Н.В.	3959/2018
40	К-на Е.В.	1487/2013	101	К-ва М.С.	38100/2018
41	К-на О.С.	1498/2013	102	Ш-на С.И.	41439/2018
42	И-ов А.В.	1409/2013	103	К-н Д.Н.	32201/2019
43	Г-ль З.А.	1144/2013	104	Т-ва Э.С.	18710/2019
44	Г-ва Н.В.	1149/2013	105	Г-н Л.А.	13240/2019

45	Г-ий С.Ю.	1106/2013	106	З-в К.А.	10057/2019
46	Д-ва А.Ю.	1001/2013	107	К-ва И.В.	7405/2019
47	З-в А.С.	945/2013	108	Н-ва В.В.	2947/2019
48	О-ва С.В.	328/2013	109	П-в А.С.	2363/2019
49	К-ва Е.А.	3311/2013	110	К-ва А.А.	931/2019
50	С-ва Х.Х.	3123/2013	111	Л-на М.В.	560/2019
51	Б-ва М.Ф.	2782/2013	112	Т-ва Э.С.	148/2019
52	П-ва В.К.	2996/2013	113	Н-в А.А.	2863/2019
53	К-на О.С.	2541/2013	114	Б-ва М.В.	8503/2019
54	Г-ч В.И.	3291/2014	115	Б-ва Л.М.	9593/2019
55	К-н А.В.	2765/2014	116	М-ва А.Н.	13950/2019
56	К-ва Я.А.	2375/2014	117	К-ая Г.В.	23902/2019
57	Л-ва Т.А.	1845/2014	118	З-ый А.В.	21324/2019
58	М-ч Е.И.	1816/2014	119	К-на А.С.	15581/2020
59	Л-на Ю.А.	779/2014	120	К-ых Е.В.	19677/20221
60	Г-ий С.Ю.	368/2014	121	А-ва А.А.	19881/2021
61	Ш-в Е.А.	11/2014	122	Т-ва Х.Х.	10193/2021

Приложение Б

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации базы данных

№ 2024622459

Регистр пациентов с опухолями периферической нервной системы

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Орлов Андрей Юрьевич (RU), Долгушин Артем Андреевич (RU), Мурзаева Джамия Адильхановна (RU), Забродская Юлия Михайловна (RU), Кудзиев Андрей Валериевич (RU)*

Заявка № **2024621660**
Дата поступления **02 мая 2024 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных **05 июня 2024 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности



Ю.С. Zubov

УТВЕРЖДАЮ

Председатель научно-клинического совета,
первый заместитель генерального директора
ФГБУ «Национальный
медико-исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
д.м.н., профессор М.В. Карпенко



2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы

Наименование предложения для внедрения: повышение эффективности диагностики гистологического и иммуногистохимического профиля у пациентов с рецидивом опухоли оболочки периферического нерва, с целью прогнозирования и оптимизации хирургического лечения у данной группы пациентов.

Автор предложения: Долгушин Артем Андреевич - врач-нейрохирург, аспирант (2019-2022 года) кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Критерии прогнозирования и оптимизация хирургического лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов»

Предложение реализуется: при лечении пациентов с рецидивом опухоли оболочки периферического нерва.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение реализуется: патологоанатомическое отделение, «РИХИ им. А.Л.Поленова» филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова» г.Санкт-Петербург

Предложение реализовано в сфере здравоохранения. Уровень внедрения: местный.

Заведующая патологоанатомическим отделением
Университетской Клиники
ФГБУ НМИЦ имени В.А. Алмазова

к.м.н. О.Ю. Размолгова

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач СПб ГБУЗ
 "Александровская больница"
 профессор д.м.н. Линец Ю.П.

 2023г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
 результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов оптимизации хирургического лечения.

Автор предложения: Долгушин Артем Андреевич - врач-нейрохирург, аспирант (2019-2022 года) кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Критерии прогнозирования и оптимизация хирургического лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов».

Предложение усовершенствует: алгоритм лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ, «Александровская больница», нейрохирургическое отделение №1

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность хирургического лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов.

Заведующий 1-го Нейрохирургического отделения

к.м.н. Гоман П.Г.

Зам. главного врача по хирургии

к.м.н. Клишнин С.Б.

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач СПб ГБУЗ
"Городская больница № 26"
А.М.И. Дорофеев В.И.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ
результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов оптимизации хирургического лечения.

Автор предложения: Долгушин Артем Андреевич - врач-нейрохирург, аспирант (2019-2022 года) кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Критерии прогнозирования и оптимизация хирургического лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов».

Предложение усовершенствует: алгоритм лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ, Городская больница № 26, нейрохирургическое отделение №1

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность хирургического лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов.

ВРИО Заведующего 1-го Нейрохирургического отделения

Казаков И.А.

Заместитель главного врача по хирургии

А.М.И. Протченков М.А.

УТВЕРЖДАЮ

Председатель научно-клинического совета,
первый заместитель генерального директора
ФГБУ «Исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
доц. профессор М.А. Карпенко

«...» ... 2023 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов оптимизацией хирургического лечения.

Автор предложения: Долгушин Артем Андреевич - врач-нейрохирург, аспирант (2019-2022 года) кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Критерии прогнозирования и оптимизация хирургического лечения рецидивов опухолей оболочек периферических нервов»

Предложение усовершенствует алгоритм лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: обучение в ординатуре, при подготовке специалистов (неврологом, нейрохирургов) на циклах профессиональной переподготовки, общего и тематического усовершенствования (при проведении лекций, практических занятий и семинаров) по темам:

1. Заболевания периферической нервной системы.
2. Хирургическое лечение при патологии периферической нервной системы.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: «РНХИ им. А.Л.Полезова» филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова» г.Санкт-Петербург

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность хирургического лечения пациентов с рецидивами опухолей оболочек периферических нервов.

Заведующий кафедрой нейрохирургии
«НМИЦ имени В.А.Алмазова» -
филиал РНХИ им. проф. А. Л. Полезова»

профессор, д.м.н., Улитин А.Ю.