

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мурзаева Джамиля Адильхановна

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РИСКА РЕЦИДИВОВ
ОПУХОЛЕЙ ОБОЛОЧЕК НЕРВОВ

3.3.2. Патологическая анатомия

3.1.10. Нейрохирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Забродская Юлия Михайловна
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Суфианов Альберт Акрамович

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Опухоли оболочек нервов: определение, гистологические типы, общие сведения	15
1.2. Современные представления об эпидемиологии, патогенезе, патоморфологической диагностике и хирургическом лечении опухолей оболочек нервов	16
1.3. Прогностическое значение индекса пролиферативной активности по Ki-67 в опухолях оболочек нервов.....	33
1.4. Микроокружение опухолей: определение и общие сведения.....	36
1.5. Опухолевое микроокружение в шванномах	40
1.6. Опухолевое микроокружение в нейрофибромах	42
1.7. Опухолевое микроокружение в злокачественных опухолях оболочек периферических нервов	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Дизайн, материал и общие сведения об исследовании	46
2.2. Гистологический метод исследования	53
2.3. Иммуногистохимическое исследование и его анализ	54
2.4. Цифровые методы исследования	59
2.5. Методы статистической обработки результатов	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	63
3.1. Сравнительная характеристика клинической картины и результатов хирургического лечения пациентов с опухолями оболочек нервов.....	63
3.2. Патоморфологическая характеристика опухолей оболочек нервов у исследованных групп пациентов	102
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	157
ВЫВОДЫ	158

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	160
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	164
ПРИЛОЖЕНИЕ А	182
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	191

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Заболеваемость опухолями центральной и периферической нервной системы ежегодно растёт. В частности, за последние 40 лет встречаемость шванном увеличилась более чем в 10 раз, а средний возраст пациентов увеличился с 49 до 60 лет, при этом около 10-15% новообразований развивается у пациентов младше 40 лет [2; 50]. Вместе с тем классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) центральной нервной системы (ЦНС) и, в частности, глава, посвященная опухолям нервов, динамически развивается и претерпевает значительные изменения [5; 7; 29; 157]. Так, в четвертом издании 2016 года в классификацию впервые были включены гибридные опухоли оболочек нервов, а в рамках действующей классификации пятого издания ранее доброкачественная меланотическая шваннома перенесена в рубрику злокачественных новообразований и именуется как злокачественная меланотическая опухоль оболочек нервов (ЗМООН), более того, в главе появилась нейроэндокринная опухоль конского хвоста, которая биологически отличается от параганглиом других частей тела [29]. Примечательно, что несмотря на неблагоприятный биологический потенциал и наличие способности к рецидивированию и метастазированию, ЗМООН зачастую не имеет гистологических признаков злокачественности, что подчеркивает роль клинического течения заболевания в определении прогноза и недостаточную разработанность морфологических критериев для определения степени гистологической анаплазии опухолей внутричерепных и периферических нервов [24; 29; 100; 157].

Среди доброкачественных новообразований нервов чаще всего злокачественной трансформации подвергаются нейрофибромы – эти опухоли могут рецидивировать и малигнизироваться в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН), что находит отражение в наличии континуума с промежуточной формой в виде атипичной нейрофиброматозной опухоли с неопределенным биологическим потенциалом (АНОНБП), степень гистологической анаплазии которой не определена (ранее относилась к grade 2) [20; 24;

28; 157]. Последние консенсусные рекомендации по диагностике опухолей из оболочек периферических нервов, развивающихся в рамках нейрофиброматоза 1-го типа, также предлагают переименовать low grade ЗООПН в АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью с целью обозначения данной нозологии как новообразования с неопределенным биологическим потенциалом и применения менее агрессивных терапевтических подходов [7; 20; 38; 97].

Шванномы еще со времен Cushing считаются гомогенной группой медленно растущих опухолей, подтипа с потенциально неблагоприятным клиническим течением и способностью к малигнизации не выделяют [7; 21; 40; 157]. Однако, в литературе описаны редкие случаи трансформации эпителиоидных шванном в эпителиоидные ЗООПН, в кругломелкоклеточную опухоль и в ангиосаркому [9; 89]. Современные лучевые методы исследования не позволяют четко разграничить доброкачественные образования от злокачественных опухолей внутричерепных и периферических нервов, что требует гистологической верификации [13; 93]. До настоящего момента остаётся малоизученной роль гистологических паттернов и иммуногистохимических маркеров в качестве прогностических факторов риска рецидивов для большинства опухолей нервов [7; 24; 38; 114; 157].

Прогноз опухолей оболочек нервов после хирургической резекции остается весьма переменчивым, в связи с чем актуально выявление факторов, влияющих на исходы нейрохирургического лечения [74; 89; 114]. В настоящее время принято считать, что полное излечение шванном и нейрофибром достигается тотальной хирургической резекцией [3; 5; 6; 149]. В 2015 году в Германии был создан многоцентровой регистр опухолей периферических нервов, согласно данным которого раннее хирургическое лечение пациентов с доброкачественными опухолями оболочек нервов (ООН) ассоциировано с улучшением качества жизни пациентов [37]. Однако, в 0,05–9,2% случаев риск рецидива сохраняется даже после тотального нейрохирургического удаления новообразования [3; 149; 181]. В исследовании Huang риск рецидива опухоли сохраняется через 10 лет после лучевой терапии и достигает 10% [160]. На сегодняшний день неизвестны факторы, обуславливающие послеоперационный рост опухолей

нервов, в связи с чем ведутся активные поиски прогностических и предиктивных факторов рецидива новообразований [1; 3; 27; 45; 98; 139; 142].

Цель исследования

Разработка комплекса прогностических клинико-морфологических факторов для выявления группы пациентов с повышенным риском рецидивов опухолей оболочек внутричерепных и периферических нервов.

Задачи исследования

1. Определить частоту рецидивов опухолей внутричерепных и периферических нервов разных гистологических типов в зависимости от локализации.
2. Провести анализ безрецидивной выживаемости у пациентов с опухолями оболочек нервов с учетом гистологического типа опухоли после тотальной хирургической резекции, определить скорость роста рецидивов при динамическом наблюдении.
3. Выявить клинико-морфологические особенности рецидивных опухолей оболочек нервов, соотнести их с развитием нейрохирургических осложнений.
4. Определить прогностическое значение иммуногистохимических маркеров Ki-67, p53, p16, INI1 в развитии рецидивов опухолей оболочек нервов.
5. Исследовать микроокружение в рецидивных и нерецидивных опухолях оболочек нервов.
6. Разработать прогностическую модель для определения риска рецидива опухолей оболочек нервов.

Научная новизна исследования

На основе комплексного клинико-патоморфологического исследования предложены прогностические факторы рецидивов опухолей оболочек нервов для выделения когорты пациентов повышенного риска. Впервые обозначены сроки для проведения раннего динамического наблюдения в зависимости от гистологического типа опухоли: при диагнозе шваннома – через 6-12 месяцев, при диагнозе нейрофиброма – через 3-6 месяцев, при диагнозе ЗООПН – через 3 месяца после операции, в том числе проведение повторных исследований по истечении 5 лет после операции в связи с сохраняющимся риском развития рецидива новообразования. Показано, что по скорости роста рецидивные шванномы кластеризуются на две подгруппы (со скоростью роста 5,8 мм/год и 13,3 мм/год), отличаясь от нерецидивных опухолей.

Выделены нейрохирургические, патоморфологические и иммуногистохимические маркеры, которые можно использовать в качестве прогностических биомаркеров рецидивов опухолей нервов. Так, кистозные и гигантские шванномы, интимно прилегающие к окружающим тканям опухоли, наличие кровоизлияний в ложе опухоли, потребовавшие повторного хирургического вмешательства, нейрофибромы большого размера (5 vs 3,4 см) ассоциированы с повышением частоты рецидивов. Впервые исследованы суррогатные иммуногистохимические маркеры (INI1, p16, p53) в рецидивных опухолях по сравнению с нерецидивными аналогами, а также особенности микроокружения опухоли в зависимости от наличия рецидива. Так, рецидивные шванномы ассоциированы с изменением внутриопухолевого лимфомакрофагального воспалительного инфильтрата с повышением числа клеток с экспрессией CD68, CD163, CD20 и снижением клеток с экспрессией CD3, CD8, а также более высокими значениями экспрессии металлопротеиназ (MMP-3) при сравнении с нерецидивными аналогами. Потеря экспрессии суррогатных маркеров INI1, p16 в шванномах ассоциированы с более неблагоприятным биологическим поведением опухоли.

Предложены новые подходы к анализу индекса пролиферативной активности по Ki-67 в опухолях нервов, в том числе впервые проведена валидизация с использованием систем машинного анализа. Уточнено значение маркера Ki-67 в нарастании анаплазии новообразования

и проведены корреляции с неблагоприятным клиническим течением заболевания. Впервые получены пороговые границы для маркера Ki-67 для оценки риска рецидива шванном: пороговый % Ki-67 составляет 3,5%, в «горячих точках» – 5,5 %.

Предложен новый способ прогнозирования индивидуального риска рецидива опухоли, основанный на учете размера опухоли и индекса Ki-67 (получен патент на изобретение «Способ прогнозирования рецидивов шванном» RU 2861959, 13.05.2026 г.; заявка № 2025120836 от 29.07.2025 г.), на основании которого предложен новый калькулятор расчета риска рецидива опухолей оболочек нервов (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «Определение риска рецидива шванном после тотальной хирургической резекции» RU 2025687500, 10.10.2025; заявка № 2025684188 от 15.09.2025).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный комплексный клинико-морфологический анализ пациентов, получавших нейрохирургическое лечение в виде тотальной нейрохирургической резекции шванном, нейрофибром, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, позволил определить прогностические критерии риска рецидивов данных новообразований. Так, пациентам с опухолями гигантского размера, кистозными, интимно прилегающими к окружающим тканям, рекомендовано максимально возможное тотальное удаление опухоли в связи с повышенным риском рецидива. Тщательный интраоперационный гемостаз в связи с более частой встречаемостью гипervasкулярных вариантов опухоли у пациентов мужского пола может снизить число нейрохирургических осложнений, связанных с кровотечениями. Подсчет индекса Ki-67 на площади 1 мм² может использоваться для повышения межисследовательской воспроизводимости. Предложенный нами калькулятор подсчета риска рецидива в зависимости от размера опухоли и значений Ki-67 может быть использован для оценки риска рецидива шванном. Своевременное послеоперационное динамическое наблюдение пациентов позволит выявить случаи рецидивов на ранних этапах. Полученные данные позволяют повысить точность диагностики исследуемых опухолей и выявить группу пациентов с повышенным риском

рецидива, а также предоставляют теоретическую базу для разработки фармакотерапии для данной группы пациентов. В частности, терапевтические агенты, влияющие на компоненты опухолевого микроокружения (CD68, CD163, CD20, CD3, CD8, MMP-3), потенциально могут быть рассмотрены для разработки специфического лечения пациентов с рецидивирующими и неоперабельными опухолями.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения №1 ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, патологоанатомического отделения университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, патологоанатомического отделения ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Тюмень), отделения онкоморфологии и ВТМИ патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень). В учебный процесс кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, кафедры патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Также в научную работу НИЛ патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского института им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, научно-клинического центра патоморфологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Методология и методы исследования

В данном ретроспективном поперечном когортном исследовании был проведен комплексный анализ стандартных обследований пациентов после микрохирургической резекции

опухолей оболочек нервов, включавших в себя клинико-anamнестические данные, неврологический статус, интраоперационные и послеоперационные сведения, данные инструментальных исследований (ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии). Было проведено морфологическое исследование материала с применением соответствующих морфометрических и иммуногистохимических методов, в том числе с использованием цифровых методов машинного анализа.

Анализ полученных результатов проводился с помощью общенаучных (наблюдение, измерение, описание, сравнение) и современных статистических методов. Диссертационное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 2502-22 из протокола заседания № 02-22 от 21.02.22 года).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Рецидивы опухолей оболочек внутричерепных и периферических нервов наблюдаются при всех гистологических вариантах, независимо от объема хирургического вмешательства и локализации опухоли. Гистологический тип опухолей оболочек нервов является прогностическим фактором срока бессобытийной (безрецидивной) выживаемости.
2. Интраоперационные характеристики опухоли, такие как размер, наличие кистозного компонента, интимное прилегание к окружающим тканям, а также наличие послеоперационных кровоизлияний в ложе, позволяют выделить группу пациентов с более неблагоприятным клиническим прогнозом заболевания и риском развития рецидива новообразования.
3. Независимыми прогностическими факторами в развитии рецидивов опухолей оболочек нервов являются показатель пролиферативной активности по Ki-67, уровень экспрессии суррогатных белков INI1 и p16. Дифференцированный подход к оценке Ki-67 объективизирует полученные значения индекса пролиферативной активности опухоли.

4. Шванномы имеют внутригрупповую неоднородность по биологическому потенциалу и развитию рецидивов, а также по микроокружению и стромальному компоненту в рецидивных и нерецидивных опухолях в отличие от нейрофибром и злокачественных опухолей оболочек периферических нервов.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности результатов работы основана на соответствии ее выполнения поставленным задачам и цели исследования. Достоверность результатов определяется репрезентативным объёмом выборки, применением современных научных методов, а также использованием современных методов статистического анализа, соответствующих исследуемой выборке. Достоверность выполненных исследований, включенных в диссертацию материалов, основных научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена на основании проведенной проверки первичной документации (ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, приказ № 782 от 04.06.2024 года). Полученные результаты исследования не противоречат данным мировой литературы по изучаемой проблеме и современным научным представлениям по теме работы.

Апробация результатов

Апробация диссертационного исследования состоялась на заседании проблемной комиссии «Нейронауки» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 6-2025 от 25 июня 2025 года).

Основные результаты работы были представлены в виде тезисов и более 20 докладов на научных конференциях: «I школа по синдромам предрасположенности к опухолям у детей» (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, 2022 г.); Всероссийская научно-практическая конференция «Вопросы морфологии XXI века: инновационные технологии в исследованиях, диагностике и преподавании» (Санкт-Петербург, 2022 г.); Всероссийская морфологическая

конференция молодых ученых с международным участием (диплом 1 степени, Тюмень, 2023 г.); VI Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины» (Казань, 2023 г.); LXXXIV ежегодная итоговая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021, 2023, 2024 гг.); Всероссийская конференция молодых нейрохирургов в рамках Всероссийского нейрохирургического форума (Москва, 2022 г.); VIII Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (диплом 2 степени, Екатеринбург, 2023 г.); XIV Российской научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна–2023», посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.Е. Яворовской (диплом 2 степени, Новосибирск, 2023 г.), 77-я Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием (Минск, 2023 г.); XXX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2023» (Москва, 2023 г.); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Мечниковские чтения» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Всероссийская конференция с международным участием «Алмазовский молодежный медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Всероссийская конференция «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике заболеваний человека» IX Научные чтения, посвящённые памяти члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки РФ, профессора О.К. Хмельницкого (Санкт-Петербург, 2023 г.); Международные конференции «Нейрохирургия детских опухолей» (Тюмень, 2023 г.) и «Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии» (Тюмень, 2023 г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Региональный онкологический Форум» (Тюмень, 2023 г.); Научно-практическая конференция московского регионального общества онкопатологов и онкогенетиков «Диагностическая весна 2024: молодежь в онкодиагностике» (диплом победителя среди аспирантов и научных сотрудников, Москва, 2024 г.); в рамках ежегодного форума «Онкоморфология как искусство» РОО «МРООПиГ» (Москва, 2024 г.).

Был представлен устный доклад на «114th Annual Meeting of the Japanese Society of Pathology» (тревел-грант, Сендай, Япония, 2025 г.); опубликовано 3 тезиса в сборнике конференции и представлено 3 постерных доклада на 36-м Европейском конгрессе патологов («36th European Congress of Pathology», Флоренция, Италия, 2024 г.); опубликованы тезисы постерных докладов на «Pathology Visions 2022» (DPA, Лас-Вегас, США, 2022 г.) и «United States & Canadian Academy of Pathology's» (USCAP; Бостон, США, 2025).

Публикации по материалам исследования

По теме диссертации опубликовано 32 печатные работы, в том числе 8 статей (3 из которых индексируются в Scopus), в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук; в материалах иностранных конференций – 5; получено 2 свидетельства о регистрации базы данных; получено 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ, также получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Автор принимал участие во всех этапах исследования. Соискатель провел обзор литературных источников, определил цель и задачи работы, разработал дизайн и логику исследования, проводил скрининг и набор пациентов, включенных в исследование; отбирал материал для проведения морфологического и иммуногистохимического исследования; провел морфометрическую обработку и анализ полученных данных. Соискатель самостоятельно осуществил создание базы данных, выполнил статистическую обработку и анализ полученных данных. Текст диссертации и ряд научных публикаций по теме диссертации также написаны автором самостоятельно.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 194 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и приложений. Список литературы включает 187 источников (отечественных – 7, зарубежных – 180). Диссертация написана на русском языке. Работа иллюстрирована 62 рисунками, включая 6 рисунков приложения, и содержит 38 таблиц.

Благодарности

Автор выражает благодарность и глубокую признательность каждому, кто тем или иным образом принимал участие в исследовании, способствовал каждому из этапов выполнения работы, содействовал публикации научно-исследовательских результатов.

Также автор благодарит пациентов, принимавших участие в исследовании, и их семьи.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Опухоли оболочек нервов: определение, гистологические типы, общие сведения

Опухоли оболочек нервов – это группа гетерогенных по морфологическому строению и биологическому потенциалу новообразований со сходным гистогенезом. Большинство из них имеют исключительно шванновскую дифференцировку клеток (шваннома, ЗМООН, ЗООПН), некоторые нозологии включают фибробласты (нейрофиброма, АНОНБП, АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью, гибридные опухоли оболочек периферических нервов, ЗООПН), часть опухолей развиваются от прекурсорной периневриальной клетки (периневриома, гибридные опухоли нервов, ЗООПН с периневральной дифференцировкой), а источником параганглиом служат специализированные нейроэндокринные клетки парасимпатической и симпатической нервной системы [7; 24; 29; 38; 157]. Имеет место относительная дискордантность в формальном описании опухолей нервов в последних пересмотрах классификации ВОЗ ЦНС (2021 г.) и ВОЗ костей и мягких тканей (2020 г.). Так, согласно классификации ВОЗ ЦНС (2021 г.), шванномы и нейрофибромы вне зависимости от локализации имеют степень анаплазии grade 1 (CNS WHO / ЦНС ВОЗ), тогда как в классификации ВОЗ костей и мягких тканей (2020 г.) grade опускается из формального диагноза и не обозначается вовсе [7; 24; 29; 37; 42; 157].

Опухоли оболочек нервов могут манифестировать, как спорадические новообразования *de novo*, так и в виде проявлений семейных наследственных синдромов (нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофиброматоз 2-го типа, шванноматоз) [3; 29; 157]. Несмотря на возможность определения основных нозологий посредством метилирования ДНК, остаются неопределенности в диагностике гибридных опухолей оболочек периферических нервов, атипичных нейрофибром, АНОНБП, а также эпителиоидных ЗООПН [37]. На сегодняшний день молекулярный анализ не обязателен для установления диагноза, однако, в частных случаях может быть необходим [42].

1.2. Современные представления об эпидемиологии, патогенезе, патоморфологической диагностике и хирургическом лечении опухолей оболочек нервов

Шванномы

Шванномы – медленно растущие доброкачественные опухоли оболочек нервов, которые встречаются с частотой 1 на 100 000 и пиком заболеваемости 40-60 лет [160]. За последние 40 лет встречаемость шванном увеличилась более чем в 10 раз и средний возраст манифестации заболевания вырос с 49 до 60 лет, при этом около 10-15% случаев развиваются у пациентов младше 40 лет [2; 50]. Обычно опухоли одиночные и развиваются спорадически, в 10% случаев могут быть связаны с нейрофиброматозом 2-го типа (аутосомно-доминантное заболевание с частотой 1:40 000 человек, при котором отмечается потеря экспрессии мерлина (шванномина), продукта гена-супрессора опухолей NF2, расположенного в 22q12.2) и шванноматозом (заболевание, при котором наблюдаются мутации гена-супрессора опухолей SMARCB1 или LZTR1, а также NF2 вместе с делецией второй хромосомы 22, что приводит к биаллельной инактивации обоих генов-супрессоров одновременно) [5; 7; 29; 37; 157]. В своем исследовании Carlson с соавторами описали наличие соматических альтераций в гене NF2 по результатам секвенирования в каждой изучаемой ими спорадической вестибулярной шванноме [129].

Шванномы могут встречаться повсеместно, чаще наблюдается поражение периферических нервов, могут вовлекаться параспинальные корешки, черепно-мозговые нервы (вестибулярная ветвь VIII пары, реже V и другие пары нервов), относительно редко поражаются внутренние органы (ЖКТ, кости) [3; 29; 157]. Около 5,7-20% шванном могут содержать кистозный компонент [2; 3; 112; 114; 138; 160]. При гистологическом исследовании опухоль бифазная и представлена областями Антони А и Антони В, которые впервые были описаны в 1920 году шведским патологом Нильсом Антони (Nils Ragnar Eugene Antoni, 1887-1968) [87]. Области Антони А представлены веретеновидными клетками со шпинделевидными ассиметричными ядрами с заостренными концами, клетки формируют пучки и тельца Верокаи. Тельца Верокаи были описаны в 1910 году уругвайским нейропатологом Джозем Верокаи (Jose

Juan Verocay, 1876-1927) как бесклеточные эозинофильные промежутки, представленные клеточными отростками, обрамленные палисадом гиперхромных ядер шванноцитов, которые, по мнению автора, позволяли отличать новые опухоли «невриномы» от нейрофибром [24; 87]. Менее клеточные области Антони В, характеризуются наличием клеток с округлоовальными гиперхромными ядрами, миксоидным или микрокистозным матриксом, и богатым опухолевым микроокружением, в частности, с обилием липидизированных макрофагов [7; 24; 29].

Отдельно выделяют редко встречающиеся эпителиоидные шванномы, которые впервые были описаны Orosz Z. в 1993 году [131]. Данный подтип шванномы рассматривается как доброкачественный аналог и предшественник эпителиоидной ЗООПН, что подразумевает наличие отличительных молекулярно-генетических характеристик данного подтипа, в частности, в эпителиоидных шванномах в 40% случаев наблюдается потеря экспрессии SMARCB1 (INI1) [51; 131]. На настоящий момент описаны исключительные случаи малигнизации эпителиоидных шванном в ЗООПН, особенно после лучевой терапии [69]. Единичные сообщения свидетельствуют о возможности развития ангиосарком из шванномы, а также появления рабдомиобластической дифференцировки [107; 137]. Имеются данные об обнаружении экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогена в вестибулярных шванномах, что не исключает влияния гормонального статуса на развитие опухоли [1]. Согласно данным, полученным при метилировании ДНК опухолей нервов, клеточные шванномы не отличаются от других вариантов шванном [110].

Вестибулярные шванномы составляют 80-92% всех новообразований мостомозжечкового угла и составляют 5-10% внутричерепных опухолей [114]. Первое аутопсийное описание вестибулярной шванномы было опубликовано голландским профессором Eduard Sandifort в 1777 году [24; 152]. С целью снижения числа послеоперационных осложнений в 1917 году Харви Кушингом было предложено удаление шванном интракапсулярным вылущиванием опухоли [8; 40]. В настоящее время в хирургическом лечении вестибулярных шванном широко используются минимально инвазивные эндоскопические техники и три основных доступа: ретросигмоидный субокципитальный, транслабиринтный, через среднюю черепную ямку, что позволило достичь значений смертности менее 1% [113; 114; 130]. Ретросигмоидный доступ позволяет сохранить

слух и функцию лицевого нерва, обеспечивает хороший обзор хирургического поля и используется вне зависимости от размера опухоли, хотя метод ограничивает возможности тотального удаления образования, имеет место риск повреждения мозжечка; транслабиринтный доступ обеспечивает минимальный риск повреждения паренхимы головного мозга и используется при лечении крупных и гигантских опухолей у пациентов, уже потерявших слух, поскольку вмешательство подразумевает разрушение структур внутреннего уха; при оперировании через среднюю черепную ямку слух у пациентов с небольшими интраканаликулярными опухолями сохраняется, однако, имеет место риск повреждения паренхимы головного мозга, лицевого нерва [5; 113; 114; 130]. При отсутствии слуха доступ может использоваться, как ретросигмоидный, так и транслабиринтный согласно рекомендациям Конгресса нейрохирургов (Congress of Neurological Surgeons) [130]. Sasaki et al. предпочитают субпериневральную (субкапсулярную) диссекцию для сохранения функции лицевого и кохлеарного нервов, хотя также могут использоваться субарахноидальная и интракапсулярная диссекции [67].

В 1951 году Lars Leksell предложил использовать стереотаксическую радиохирургию, которая и поныне используется для локального контроля опухолей с диаметром < 3 см и объемом < 10 см³, но не является самостоятельным методом лечения [4; 6; 92]. Согласно рекомендациям европейской ассоциации нейроонкологов (The European Association of Neuro-Oncology) результаты комбинированного лечения в виде микрохирургического субтотального удаления опухоли с лучевой терапией сопоставимы по клиническим и функциональным исходам с результатами при тотальной и почти тотальной резекции [46]. Так, по данным Starnoni D. комбинированное лечение обеспечивает беспрогрессивную выживаемость в 93,9% при медиане наблюдения 36,9 месяцев с необходимостью повторного вмешательства в виде операции или лучевой терапии лишь у 5% пациентов [164]. Основная цель лечения шванном – максимально полное микрохирургическое удаление опухоли с сохранением функции лицевого нерва, улучшение качества жизни пациента, снижение смертности. Считается, что при тотальной хирургической резекции можно достичь полного излечения, однако, в литературе описаны случаи развития рецидивов опухоли в 2,6-11% случаев при тотальной резекции и до 44% при

субтотальной резекции [149; 160; 181]. Через 5 лет после операции у 7,2% исследуемых сохранялся риск рецидива новообразования [46]. Выживаемость без прогрессирования после стереотаксической радиохирургии по данным Huang M. составила 97% через 3 года, 95% через 5 лет и 90% через 10 лет [160].

Известно, что рецидивам более подвержены пациенты при наличии нейрофиброматозов 1-го и 2-го типа, либо шванноматоза, при висцеральном расположении опухоли, при наличии плексиформного и клеточного гистологического подтипов [29; 157]. Kocharyan A. с соавторами предлагают термин «атипичная» шваннома для обозначения опухолей с повышенным риском рецидива [21]. В исследовании Navik A. рассматривается шваннома с альтерациями CDKN2A, хромосомы 7, хромосомы 5p, которая трансформировалась в ЗООПН, в связи с чем авторы делают вывод о существовании пограничной опухоли в спектре от доброкачественной шванномы до ЗООПН [58].

В работах Sughrue M. у пациентов до 40 лет тотальная резекция была выполнима в 85% случаев при диаметре опухоли < 3 см и в 63% при более крупных новообразованиях, безрецидивная выживаемость составляла 89% и 86% при наблюдении 10 и 20 лет соответственно [11]. Staronì D. описал хорошие долгосрочные результаты при микрохирургическом лечении пациентов младше 40 лет [164]. В исследовании Лессер были определены группы шванном по скорости предоперационного роста опухоли по данным лучевых методов исследования: а) очень медленный рост опухоли – менее 0,02 см/год (понадобится 50 лет, чтобы диаметр опухоли составил 1 см); б) медленный рост – 0,2 см/год; в) быстрый рост (в 5 раз быстрее второго) – 1,0 см/год; г) очень быстрый рост – 2,5 см/год, однако, последняя группа выделяется условно, поскольку данные пациенты подвергаются скорому хирургическому лечению [34]. Paldor I. в своих наблюдениях отмечал, что треть опухолей не росли в течение 3,6 лет, скорость роста спорадических шванном составляла 1,1 мм/год, а при наличии нейрофиброматоза 2-го типа – 1,7 мм/год [135]. Кровоснабжение шванном обеспечивается ветвями наружной сонной артерии и вертебробазиллярной системы [73; 74]. Массивные кровотечения часто обуславливаются необычной аномальной сосудистой архитектурой в опухоли, иногда с наличием артериовенозными шунтов, в связи с чем выделяют отдельно так называемые гипervasкулярные

шванномы [74]. Данные опухоли имеют повышенный риск рецидива, осложнений, в том числе по функции лицевого нерва, особенно среди пациентов с плотным прилеганием капсулы к окружающим тканям. Стоит отметить, что опухоли с наличием артериовенозных шунтов встречаются реже, однако, чаще рецидивируют, особенно при связи с вертебробазилярными артериями [73; 74]. Гиперваскуляризация шванном чаще наблюдается у молодых пациентов, в солидных и крупного размера опухолях [74]. Васкуляризация, тесное прилегание к окружающим тканям, размер опухоли, вероятно зависят от активности MEK/ERK, онкогена miR-21 и mTOR сигнального пути [186].

Считается, что кистозные шванномы предпочтительно удалять микрохирургически в связи быстрым ростом и более агрессивным клиническим течением, однако, тесное прилегание лицевого нерва обуславливает технические трудности, и более неблагоприятные хирургические исходы в данной группе пациентов [42; 43; 149; 114; 138; 113; 130; 164; 174]. Согласно литературным данным хирургические исходы шванном в большей степени зависят от размера (> 3 см) опухоли, чем от наличия кист, и кистозные шванномы могут иметь благоприятные результаты, в том числе по функции лицевого нерва при долгосрочном наблюдении [138]. Кистозные опухоли grade IV по Koos с плотным прилеганием окружающих тканей к капсуле, с высокой кровоточивостью также ассоциированы с худшими результатами по функции лицевого нерва [89]. При этом имеются данные о связи размера опухоли с более неблагоприятными исходами по функции лицевого нерва среди группы пациентов младше 30 лет [114].

Ряд исследований предполагает более агрессивное течение заболевания среди молодых пациентов. В частности, Schneider J. отмечал предпочтительность почти тотальной резекции у более молодых пациентов, особенно при наличии богатой сосудистой сети и интимном прилегании окружающих тканей [122]. Согласно исследованиям Peris-Celda M. шванномы у молодых пациентов крупнее по размеру и имеют более неблагоприятный биологический потенциал, чем в старших возрастных группах. Так среди 1304 пациентов у 17% опухоль была > 3 см в диаметре и у 7% пациентов > 4 см, при этом средний возраст последних составлял 42,4 года, а возраст пациентов с опухолью < 4 см – 52,3 года [99]. По работам Mastronardi L. почти тотальное удаление шванном у молодых пациентов также предпочтительно, поскольку в этой группе чаще

капсула опухоли более плотно спаяна с окружающими тканями (лицевым нервом и стволом головного мозга), опухоли чаще более крупных размеров, обильно васкуляризированы, ассоциированы с частыми интраоперационными кровотечениями, с худшими долгосрочными результатами по лицевому нерву при сравнении с пациентами старше 40 лет [114].

В настоящее время благодаря доступности нейровизуализации число гигантских шванном уменьшается и составляет небольшой процент по сравнению с данными 1980-х годов, где они занимали 40% всех вестибулярных шванном, при этом чаще обнаруживаются бессимптомные инциденталомы [2; 37; 99; 113; 122; 164]. Абсолютным показанием к хирургическому лечению шванном считается размер опухоли более 3,5 см, вместе с тем на данный момент нет единого мнения относительно лечения опухолей, которые слишком велики для консервативного лечения, но слишком малы для хирургического вмешательства [2; 3; 5; 181]. В последние годы актуален поиск таргетной (бевацизумаб, эверолимус, лапатиниб) и противовоспалительной (аспирин) терапии [25; 163]. В качестве потенциальной таргетной терапии для шванном и менингиом у пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа в настоящее время в исследовании INTUITT-NF2 изучается Бригатиниб, ингибитор множественных тирозинкиназ, включая ALK [25]. Рекомендуются ранняя хирургическая резекция у взрослых пациентов с опухолями оболочек периферических нервов с быстрым ростом, болевым синдромом, неврологическим дефицитом или при подозрении на злокачественность, в том числе при наличии нейрофиброматоза 2-го типа [2; 3; 5; 46; 130; 163; 164].

Таким образом, на сегодняшний день остаются актуальными вопросы, связанные с прогностическим значением как клинических параметров (возраст пациента, скорость роста опухоли, наличие неврологических симптомов), так и морфологических особенностей опухоли (наличие кистозного компонента, гипervasкулярности, плотного прилегания капсулы к окружающим тканям; размер опухоли) в шванномах.

Нейрофибромы

Нейрофиброма – вторая по частоте (10–24%) доброкачественная опухоль оболочек нервов, которая встречается как у детей, так и у взрослых, без гендерной предрасположенности [7; 9; 24; 29; 85; 157]. Клинические проявления зависят от размера и локализации и могут включать болевой синдром, масс-эффект, чувствительные и двигательные нарушения. Опухоль может встречаться повсеместно, чаще наблюдается поражение кожи, периферических нервов, могут вовлекаться параспинальные корешки, исключительно редко поражаются черепно-мозговые нервы [7; 29; 157]. Гистологически нейрофиброма представлена веретеновидными шванновскими клетками и фибробластами, расположенными в коллагенозной и / или миксоидной строме, очагово с тучными клетками, гистиоцитами, лимфоцитарными инфильтратами; чаще всего опухоль лишена капсулы [7; 157; 159]. Иммуногистохимически обнаруживаются маркеры шванновских клеток (S100, SOX10, коллаген IV), фибробластов стромы (решетчатое окрашивание CD34), иногда периневриальные клетки (EMA, GLUT1, клаудин), захваченные аксоны (NFP), сохранная экспрессия H3K27me3 [7; 29; 157]. В доброкачественных нейрофибромах отсутствуют молекулярно-генетические альтерации, характерные для АНОНБП и ЗООПН; полная потеря p16 характерна для атипичических нейрофибром, АНОНБП, АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью и ЗООПН [7; 24; 37; 38; 157]. В атипичных нейрофибромах дополнительно описаны альтерации SMARCA2 [24; 157; 158]. Chaney K. со соавторами предложили модель прогрессирования нейрофибром на мышцах, так авторы наблюдали рост плексиформных нейрофибром, ассоциированных с нейрофиброматозом 1-го типа, с последующим их прогрессированием до атипичных нейрофибром с предшествующей потерей CDKN2A / Ink4a / Arf и в ЗООПН со снижением экспрессии p16INK4a [28]. Согласно исследованию Carrio M. потеря CDKN2A/B ассоциирована с нарастанием гистологической анаплазии в нейрофиброме [16].

Согласно действующей классификации ВОЗ атипичные нейрофибромы / АНОНБП ассоциированы с двумя из следующих признаков: клеточная атипия, гиперклеточность, потеря архитектуры нейрофибромы (при окрашивании H&E и / или CD34), $> 0,2$ митозов / мм² (> 1

митоза / 50 HPF диаметром 0,51 мм и площадью 0,2 мм²) и < 1,5 митозов / мм² (< 3 митозов / 10 HPF) [7; 24; 110; 157]. В АНОНБП у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа часто обнаруживаются молекулярно-генетические альтерации CDKN2A/B, которые в опухолях нервной системы зачастую ассоциированы с неблагоприятным исходом, в связи с чем последние консенсусные рекомендации 2025 года по диагностике опухолей из оболочек периферических нервов, рекомендуют рубрифицировать нейрофибромы с гомозиготной инактивацией CDKN2A/B как АНОНБП вне зависимости от наличия вышеописанных гистологических признаков, а также относить к АНОНБП опухоли с наличием 1 из вышеописанных гистологических признаков в сочетании с гетерозиготной инактивацией CDKN2A/B при отсутствии молекулярных сигнатур, характерных для ЗООПН (инактивирующих мутаций SUZ12/EED, TP53 и значимых хромосомных анеуплоидий) [38].

По данным Kresbach С. атипичные нейрофибромы ближе к доброкачественным опухолям нервов и имеют собственный кластер метилирования, хотя авторы также отмечают, что небольшая группа атипичных нейрофибром кластеризовались близко к ЗООПН, что может обуславливать трудности гистологической верификации диагноза [20]. Примечательно, что в исследовании Rohrich М. атипичные нейрофибромы и злокачественные опухоли оболочек периферических нервов low grade не отличались по профилю метилирования [60]. Mitchell D. выделяет нейрофибромы с изменениями в основных программах онкогенеза и иммунного надзора с повышенным риском трансформации в ЗООПН и предлагает использовать полученные молекулярные сигнатуры для оптимизации тактики ведения пациентов [158].

Последние консенсусные рекомендации 2025 года по диагностике опухолей из оболочек периферических нервов, основанные на личном опыте онкологов, наблюдающих пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, предлагают формальное изменение названия ЗООПН low grade на АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью с целью обозначения данной нозологии как новообразования с неопределенным биологическим потенциалом и применения менее агрессивных терапевтических подходов [38]. Гистологически к АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью относятся опухоли с признаками АНОНБП в сочетании с числом митозов 3-9 на 10 полей зрения x400 (~ 2 мм²) при отсутствии очагов некрозов и инактивирующих

мутаций SUZ12/EED, TP53, значимых хромосомных анеуплоидий [38]. Таким образом, авторы рекомендаций упраздняют ЗООПН low grade, оставляя в категории злокачественных новообразований у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа только ЗООПН high grade, которые морфологически характеризуются числом митозов 3-9 на 10 полей зрения $\times 400$ ($\sim 2 \text{ мм}^2$) в сочетании с очаговыми некрозами либо числом митозов > 10 на 10 полей зрения; также к ЗООПН относятся все опухоли с наличием инактивирующих мутаций SUZ12/EED, TP53, значимых хромосомных анеуплоидий, вне зависимости от наличия гистологических признаков анаплазии [38].

Билатеральное поражение множественных нервных корешков, плексиформный и гигантский мягкотканый подтипы часто ассоциируются с нейрофиброматозом 1-го типа. Нейрофиброматоз 1-го типа – это аутосомно-доминантное заболевание с встречаемостью 1:3000–1:3500 новорожденных, со 100% пенетрантностью. Впервые было описано Friedrich von Recklinghausen в 1862, в связи чем имеет место эпоним «болезнь Реклингхаузена». Согласно теории двойного удара (two-hit), предложенной Alfred Knudson (1971 г.) для возникновения заболевания, связанного с геном-супрессором, необходима биаллельная инактивация (возникновение патогенного варианта/соматического патогенного варианта) гена NF1, расположенного на длинном плече 17й хромосомы (17q11.2), что приводит к полной потере функции нейрофибромина – регулятора сигнального пути RAS. Считается, что микроделеции NF1 ассоциированы с более высокой опухолевой нагрузкой и повышенным риском малигнизации опухоли [83; 153].

Плексиформные нейрофибромы наблюдаются в 30–50% случаев нейрофиброматоза 1-го типа, в то время как кожные нейрофибромы возникают у $> 95\%$ таких пациентов [7; 83; 157; 184]. У большинства пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа плексиформные нейрофибромы растут медленно либо полностью прекращают рост во взрослом возрасте [83; 184]. Плексиформная нейрофиброма, АНОНБП, АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью, узловая интраневральная нейрофиброма изредка могут трансформироваться в ЗООПН, при этом риск у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа составляет 5-13% [38; 110; 157; 184]. При нейрофиброматозе 1-го типа плексиформные нейрофибромы обычно наблюдаются уже в детском

возрасте и к пубертату трансформируются в АНОБП [83; 85; 153]. Согласно исследованиям, риск рецидива АНОБП и low grade ЗООПН/АНОБП с повышенной пролиферативной активностью низок [38].

При доброкачественных опухолях нервов тотальная хирургическая резекция считается лечебной и онкологически достаточной манипуляцией, однако, объем резекции должен ассоциироваться с сохранением функции нерва. Лучевая терапия не проводится при доброкачественных новообразованиях после тотальной резекции, а также при наличии наследственного опухолевого синдрома из-за потенциального нарастания риска вторичной малигнизации [42]. В лечении плексиформных нейрофибром у детей с нейрофиброматозом 1-го типа в настоящее время используется таргетная терапия, в частности, МЕК-ингибиторы, поскольку в развитие заболевания вовлечены сигнальные пути RAS/RAF/MEK/ERK и PI3K/АКТ/mTOR [175]. Так, было показано, что селуметиниб, одобренный в США для лечения неоперабельных нейрофибром в 2020 году, способствует уменьшению размеров спинальных нейрофибром [169].

Таким образом, рецидивы нейрофибром могут быть обусловлены не только наличием морфологических признаков анаплазии, но и опухолевой прогрессией с появлением молекулярно-генетических альтераций с риском трансформации в ЗООПН, особенно при наличии нейрофиброматоза 1-го типа.

Периневриомы

Периневриома – редкая медленно растущая доброкачественная опухоль нервов, которая впервые была описана в 1964 году Da Gama Imaginario и дифференцирована от нейрофибромы Lazarus S. при помощи электронной микроскопии в 1978 году [91; 120]. Примечательно, что до 1964 года данные опухоли ошибочно относили к нейрофибромам. Считается, что опухоль составляет 1% от всех опухолей периферических нервов, возникает повсеместно, чаще встречается у взрослых и не имеет тенденции к прогрессированию [24; 37; 85; 157]. По местоположению периневриомы делятся на интраневральные и мягкотканые [7; 29; 33].

Гистологически периневриома представлена псевдолуковичными структурами (концентрическими слоями периневриальных клеток, в центре которых расположены аксоны); опухолевые клетки позитивны при иммуногистохимическом окрашивании ЕМА, клаудин-1, GLUT1 и не экспрессируют S100, SOX10, GFAP. В классификации ВОЗ описаны ретикулярная и склерозирующая подтипы, однако в литературе встречаются и более редкие формы: плексиформная, эпителиоидная и даже псевдолипобластная [7; 29; 157]. Примечательно, что ЗООПН с периневриальной дифференцировкой является подтипом ЗООПН с более благоприятным прогнозом по сравнению с классическим подтипом [29; 37; 85].

На данный момент периневриомы принято лечить в соответствии с рекомендациями по ведению доброкачественных опухолей нервов, которые основаны преимущественно на пациентах со шванномами и нейрофибромами [2; 3; 42]. Онкологи исследуют возможности таргетной терапии повсеместно и периневриомы не стали исключением, так, согласно последним исследованиям, точечные мутации TRAF7 в интраневральных периневриомах и делеции 22q12(NF2) либо 17q11(NF1) в мягкотканых периневриомах могут стать потенциальными мишенями терапии [33; 183].

Таким образом, редкость нозологии обуславливает отсутствие консенсуса по диагностике, лечению и тактике динамического наблюдения пациентов.

Гибридные опухоли оболочек нервов

Гибридные опухоли оболочек нервов – редкие доброкачественные новообразования, представленные сочетанием ≥ 1 -го типа опухолей оболочек периферических нервов, в частности, это шваннома / периневриома; нейрофиброма / шваннома; нейрофиброма / периневриома. Наиболее распространенным вариантом гибридных опухолей оболочек периферических нервов считается сочетание шванномы / периневримы [7; 29; 157]. Возникают опухоли в виде отграниченных бессимптомных образований, чаще у молодых взрослых, без гендерной предрасположенности; боль и неврологический дефицит зависят от размера и локализации образования [29; 37; 85]. Гибридные опухоли оболочек нервов обычно локализуются в дерме и

подкожной жировой клетчатке, реже наблюдается поражение глубоких мягких тканей, редко вовлекаются спинномозговые и черепно-мозговые нервы, вместе с тем известны случаи поражения лимфатических лимфоузлов, желудочно-кишечного тракта, внутренних органов [7; 24; 71]. Нейрофиброма/шваннома впервые была описана в 1998 году Feany M. и по данным, полученным в исследовании Grüberl, нейрофиброма/шваннома встречалась чаще других гибридных опухолей, что противоречит общепринятым данным и может быть обусловлено недостаточной диагностируемостью гибридных опухолей нервов в рутинной практике на сегодняшний день [37; 55].

В 2001 году Zamesnik M. и Michal M. описали случай нейрофибромы / периневриомы [187]. В 2004 году Michal M. описал шванномы / периневриомы пальцев, позже Шелеховой К.В. и Michal M. были описаны экстрадигитальные поражения [7; 10; 71]. В 2010 году была описана гибридная трехкомпонентная шваннома / периневриома / нейрофиброма [72].

Гибридные опухоли оболочек нервов могут наблюдаться как спорадически, так и в рамках наследственных опухолевых синдромов: нейрофиброматоза 1-го и 2-го типов, шванноматоза. Синдром-ассоциированные опухоли зачастую манифестируют в виде множественных образований, так множественные нейрофибромы/шванномы могут наблюдаться у 90% пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа (реже встречаются нейрофибромы/периневриомы), у > 25% пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа, у > 70% пациентов со шванноматозом [24; 33; 37; 85]. Гистологическая и иммуногистохимическая картина компонентов гибридных опухолей аналогична соответствующим нозологиям [7; 29; 71; 157].

Подходы к хирургическому лечению гибридных опухолей оболочек нервов на сегодня не отличаются от лечения других доброкачественных опухолей нервов [3; 5; 42; 175]. Молекулярный патогенез развития спорадических гибридных опухолей периферических нервов недостаточно изучен [29; 33; 37; 110]. В нейрофибромах/шванномах выявляются альтерации ERBB2, что обуславливает описанный в литературе положительный эффект применения лапатиниба у пациента с выявленной мутацией [165].

В итоге, прогноз, частота рецидивов и злокачественной трансформации остаются неизвестными из-за крайней редкости этих опухолей.

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов

ЗООПН считаются крайне редкими опухолями и составляют от одного до пяти процентов сарком мягких тканей [103; 157]. ЗООПН встречаются с частотой 1-1,5 случая на миллион, чаще среди представителей негроидной расы и реже среди азиатов с манифестацией в 20-50 лет [29; 157; 211].

Около 23-51% ЗООПН возникают у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа и являются основной причиной смерти у данных пациентов [29; 45; 93; 103]. Также опухоли могут развиваться спорадически (45% случаев) или после лучевой терапии (в 10-13% случаев) [7; 45; 103]. Риск постлучевой саркомы у пациентов, получающих лучевую терапию, составляет 0,06% с латентным периодом до развития ЗООПН $13,5 \pm 7,8$ года и пятилетней выживаемостью 6,8% [29; 103]. Пациенты с нейрофиброматозом 1-го типа имеют 8-13-16% риск развития ЗООПН в течение жизни, что ~ 2000 раз выше, чем в обычной популяции [45; 97]. Более того, дебют заболевания при наличии наследственного опухолевого синдрома наблюдается на 10 лет раньше, чем без него [45; 157]. Предшественниками ЗООПН считаются доброкачественные плексиформные нейрофибромы, атипичные нейрофибромы / АНОНБП, АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью [7; 29; 38; 97]. Описаны единичные случаи развития ЗООПН из ангиосаркомы, ганглионевромы и шванномы, в том числе после лучевой терапии [102; 103; 105; 173]. Гистологически ЗООПН имеют вид гиперклеточных опухолей, представленных веретеновидными клетками с заостренными ядрами, формирующими разнонаправленные пучки [7; 24; 157; 173]. В 10-15% случаев может наблюдаться гетерологичная дифференцировка, наиболее часто представленная рабдомиобластическим компонентом, при выраженности которого опухоль называется тритон-опухолью [7; 24; 147].

Тритон опухоли были впервые описаны Masson P. в 1932 году, составляют 5% в структуре ЗООПН и отличаются более неблагоприятным прогнозом с двух и пятилетней выживаемостью 15% и 5-12% соответственно [29; 108]. Считается, что в 50-70% случаев опухоль ассоциирована с наследственным опухолевым синдромом [24; 108; 147; 157]. Положительные края резекции, более высокие значения Ki-67, низкая степень дифференцировки и большие размеры опухоли

ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом, в среднем риск развития рецидива новообразования составляет 43%, отдаленных метастазов 48% [7; 24; 29; 147; 157].

Появление мезенхимального фенотипа в ООН находит объяснение в эмбриогенезе шванновских клеток на этапе нейруляции (3-4 неделя внутриутробного развития), где плюрипотентные клетки нервного гребня (NCCs) подвергаются эпителиально-мезенхимальной трансформации, и покидают нейроэпителий, мигрируя из дорсальной поверхности крыши эктодермы в парааксиальную мезодерму [26]. Клетки нервного гребня на данном этапе развития несут потенциал развития, как нейроэктодермальных клеток (прегениторные шванноциты), так и мезенхимальных (рабдомиобласты). Таким образом, при дедифференцировке опухолевых клеток ЗООПН до уровня плюрипотентной стволовой клетки возможно изменение фенотипа опухолевых клеток с шванновских до рабдоидных с соответствующей дифференцировкой опухоли тритона [26; 82; 147]. Вышеописанное биологическое поведение опухоли согласуется с понятием пластичности в молекулярной онкологии и способности опухоли к эпителиально-мезенхимальному переходу, отражая степень высокой дедифференцировки опухолевых клеток, что клинически проявляется более злокачественным поведением. Имеются данные, что потеря H3K27me3 помимо ЗООПН также наблюдается в эмбриональных рабдомиосаркомах и коррелирует с ацетилированием H3K27 по данным секвенирования, поэтому дифференциальный диагноз между злокачественной опухолью тритона и эмбриональной рабдомиосаркомой должен основываться на комплексной оценке опухолевого субстрата [36; 110]. Помимо саркоматозных элементов (остеоидного, рабдоидного, хондроидного, ангиосаркомного) также могут наблюдаться эпителиальные элементы (железистые структуры, плоскоклеточные фокусы), в литературе встречаются публикации о комбинированной рабдоидной и железистой дифференцировке, что затрудняет дифференциальную диагностику [7; 13; 24; 29; 157]. Маркеры клеток нервного гребня S100 и SOX10 обычно очагово экспрессируются в ЗООПН, а в high grade случаях могут вовсе отсутствовать. Отсутствие экспрессии S100 связано с пятикратным увеличением риска развития отдаленных метастазов и трехкратным увеличением риска смерти [36]. Определенной пользой обладает иммуногистохимическое исследование нейрофибромина (NF1) – в 90% ЗООПН наблюдается потеря маркера [24; 125; 157]. Полная потеря H3 p.K28me3

(H3K27me3) обнаруживается в 35–84% всех ЗООПН, с частотой 70-80% в high grade и 20-30% в low grade опухолях [24; 36; 95; 96]. В классическом варианте ЗООПН H3K27me3 терялся в 76% случаев, при наличии дивергентной дифференцировки лишь в 23% случаев [62]. Потеря H3K27me3 также не была связана с худшим исходом при ЗООПН [36; 62; 110; 173]. В то же время в эпителиоидных ЗООПН, которые составляют 5% ЗООПН, маркеры H3K27me3, S100 и SOX10 практически всегда сохранены, при этом наблюдаются альтерации CDKN2A и /или CDKN2B и в 75% случаев потеря экспрессии SMARCB1 [62; 101; 110; 150]. Стоит отметить, что мутации SMARCB1 также наблюдаются в 42% эпителиоидных шванном, которые могут служить предшественниками эпителиоидных ЗООПН [86; 157]. Периневриальные ЗООПН могут экспрессировать EMA, CD34, GLUT-1, claudin-1 и обычно не связаны с нейрофиброматозом 1-го типа [24; 29; 110; 157]. В ЗООПН была выявлена сниженная экспрессия PTEN, контролирующего сигнальный путь Akt/mTOR, в 57% случаях, из которых лишь 10% соответствовали гомозиготным делециям, что позволяет предположить достаточность гаплонедостаточности PTEN для трансформации нейрофибром в ЗООПН, поскольку метилирование промотора PTEN обнаруживалось только в ЗООПН. Эксперименты на клеточных линиях показали, что только одновременная сверхэкспрессия EGFR или делеция гена-супрессора опухоли PTEN при наличии мутаций NF1 приводит к гарантированному проявлению ЗООПН [49]. В 11,9% спорадических ЗООПН дополнительно обнаруживаются мутации BRAF V600E, в то время как при наличии нейрофиброматоза 1-го типа данная мутация имеет место лишь в 2,9% случаев; также при спорадических ЗООПН описаны точечные мутации NRAS Q61 [145]. В исследовании Holtkamp N. была обнаружена гиперэкспрессия EGFR и сниженная экспрессия ERBB2 в клетках ЗООПН, предоставляющая молекулярное обоснование для потенциального применения ингибиторов EGFR (например, цетуксимаба) в лечении ЗООПН [49].

В континууме трансформации нейрофибром в ЗООПН в первую очередь происходят альтерации гена нейрофибромина и на данном этапе возникают плексиформные нейрофибромы, затем копятся альтерации CDKN2A/B, что морфологически выражается в виде атипичной нейрофибромы / АНОНБП, АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью и в конце подключаются молекулярно-генетические альтерации SUZ12 и EED (субъединиц комплекса

PRC2), инактивирующие мутации TP53, значимые хромосомные анеуплоидии, что приводит к развитию ЗООПН [38; 97; 172]. В работах Nielsen G. доброкачественные нейрофибромы экспрессировали p16, тогда как в ЗООПН экспрессии p16 обнаружено не было, что позволило подчеркнуть вклад инактивации CDKN2A в патогенез ЗООПН [106]. В атипичной нейрофиброме / АНОНБП, АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью и в ЗООПН наблюдается потеря функции дополнительных локусов супрессоров опухоли, включая p16INK4A (CDKN2A) и TP53 [97; 106; 110]. Белок p53 – ядерный фосфопротеин, осуществляющий контроль G1 фазы клеточного цикла в ответ на повреждение ДНК. У человека локализован в хромосоме 17p13.1, и делеция одного аллеля (LOH – loss of heterozygosity, потеря гетерозиготности) ассоциировано с опухолями головного мозга [90; 157]. Мутации CDKN2A/B и TP53 считаются одними из наиболее распространенных при NF1-ассоциированных и спорадических ЗООПН [62; 101; 106; 157]. Стоит отметить, что мутации TP53 также встречаются в клеточных шванномах [101; 118]. Атипичные нейрофибромы — это относительно хромосомно стабильные опухоли с низкой соматической мутационной нагрузкой, с частой инактивацией NF1, CDKN2A/B и SMARCA2 (в 42%) [7; 97]. SMARCA2 является частью комплекса SWI/SNF, который во многих случаях действует как антагонист PRC2 [33; 97; 140; 157]. Диагностическим критерием ЗООПН являются альтерации в генах, кодирующих основные эпигенетические регуляторные компоненты поликомбного репрессивного комплекса 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2): в SUZ12 (Suppressor of Zeste 12) и EED (Embryonic Ectoderm Development), которые были выявлены в 23-70% случаев ЗООПН, ассоциированных с нейрофиброматозом 1-го типа, в 36-92% спорадических и 90% случаев ЗООПН после лучевой терапии [33; 62; 140]. В норме PRC2 представлен четырьмя субъединицами (SUZ12, EED, EZH1/EZH2, RBBP 4/7) и катализирует метилирование лизина гистона 3 (H3K27) в моно-, ди-, триметилированные формы (H3K27me1, H3K27me2 и H3K27me3) [62; 118; 140]. Инактивация PRC2 приводит к потере возможности метилирования H3K27 и потере экспрессии H3K27me3 (H3K27me3: H3 – гистон 3, K27 – аминокислота лизин, 27 кодон, me3 - триметилирование аминокислотного остатка лизина) [33; 62; 101; 118; 140; 172]. Потеря метилирования (эпигеномного регулирования транскрипции гена) обуславливает туморогенез.

Цель лечения ЗООПН сводится к радикальной резекции опухоли [104; 133; 170]. При локализованном поражении рекомендуется резекция в пределах здоровых тканей, с краем не менее 2 см, с удалением нерва, что ассоциировано с развитием двигательного дефицита в > 30% случаев [146; 170]. При локализованных ЗООПН риск рецидива составляет 27,3-85,7%, медиана общей выживаемости 5-8 лет [133]. Положительные края резекции связаны с более неблагоприятным прогнозом опухоли [146]. При положительных краях резекции, диаметре опухоли > 5 см, high grade морфологии может использоваться лучевая терапия в качестве комбинированной терапии с достижением кумулятивной дозы ≥ 60 Гр [104]. При метастатическом заболевании чаще всего поражаются легкие, реже печень, кости и применяется цитотоксическая химиотерапия, включающая доксорубицин либо комбинацию доксорубицина и ифосфамида, с частотой ответа от 20 до 60% и медианой общей выживаемости 8,8 и 11,5 месяцев соответственно [36; 104; 123; 170]. Имеются данные об эффективности иммунотерапии среди PD-L1 позитивных ЗООПН [171]. Рассматриваются возможности применения таргетной терапии FOXM1, CDK4/6, применения mTOR ингибиторов [182].

Прогноз ЗООПН остается неблагоприятным, медиана пятилетней выживаемости у пациентов без метастазов составляет 23-69% [104; 146; 170]. У 60% пациентов с ЗООПН high grade наблюдаются метастазы и у 40-70% рецидив [104; 133; 146; 171; 182]. Нейрофиброматоз 1-го типа считается неблагоприятным прогностическим фактором ЗООПН [104; 133; 170]. Потеря ATRX и фенотип альтернативного удлинения теломер в ЗООПН также могут быть ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа [15]. При наличии нейрофиброматоза 1-го типа ожидаемая продолжительность жизни сокращается на 8-15 лет как из-за злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний [15; 119; 133; 170]. Пятилетняя выживаемость у таких пациентов составляет 20-50%, при этом прогноз хуже при глубоком расположении опухоли, высокой степени злокачественности и положительных краях резекции [104; 119; 144; 146].

Таким образом, общая выживаемость ниже при наличии метастазов, большом размере опухоли (> 7 см), при наличии нейрофиброматоза 1-го типа, возрасте до 40 лет, локализации в области головы и шеи, туловище, при нерадикальном хирургическом лечении, принадлежности

к этническим меньшинствам [45; 144; 146]. В качестве прогностических факторов местного рецидива ЗООПН рассматриваются high grade морфология опухоли, положительные края резекции, размер опухоли > 5 см, отсутствие лучевой терапии при лечении [211; 300; 307].

Злокачественные меланотические опухоли оболочек нервов

ЗМООН (ранее меланотические шванномы) представляют собой редкие пигментированные опухоли, которые составляют 1% опухолей оболочек нервов [7; 24; 29]. Опухоль была впервые описана и сообщена W. Millar в 1932 году как злокачественная меланома, происходящая из ганглиозных клеток грудного симпатического ганглия [115]. В 1975 Fu Y. с соавторами назвали опухоль меланотической шванномой после тщательного ультраструктурного анализа случаев от трех пациентов, двое из которых скончались в результате метастатического заболевания [57]. В последних публикациях подчеркивается агрессивное клиническое поведение ЗМООН вне зависимости от гистологических особенностей – имеет место риск развития как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов в 26-44% случаев, при этом были сообщения, что при 5-летнем наблюдении пациентов только 53% имели стабильное течение заболевания [100; 157]. По данным исследования Torres-Mora J. при наличии > 2 митозов на 10 полей зрения при увеличении $\times 400$ повышается риск метастазов ЗМООН [100].

Таким образом, актуален поиск прогностических критериев неблагоприятного прогноза данных опухолей, однако, на сегодняшний день описано ограниченное число случаев с ЗМООН и необходимы дальнейшие исследования.

1.3. Прогностическое значение индекса пролиферативной активности по Ki-67 в опухолях оболочек нервов

Иммуногистохимический маркер Ki-67 широко используется в патологии в качестве прогностического и предиктивного маркера в опухолях различных локализаций. Ki-67 – негистоновый ядерный премитотический белок, экспрессирующийся во всех фазах клеточного

цикла (S, G1, G2, M), кроме фазы G0. При повышенных показателях экспрессии Ki-67 возрастает риск рецидива [29; 157]. При этом во многих классификациях ВОЗ описаны пороговые значения «cut-off» для разграничения отдельных нозологий по степени злокачественности. В частности, в 5-м издании классификации ВОЗ опухолей мягких тканей и костей «cut-off» Ki-67 для разграничения клеточной шванномы от ЗООПН составляет $< 20\%$ в шванномах и $\geq 20\%$ в ЗООПН соответственно. Вместе с тем в классификации ВОЗ ЦНС 2021 года утверждается, что значения Ki-67 $\geq 20\%$ не противоречат диагнозу шваннома. Также в более ранних классификациях ВОЗ ЦНС (2016 года) был предложен Ki-67 с порогом 20% для разграничения нейрофибром от ЗООПН, но в 2021 году Ki-67 заменен на подсчет числа митозов ($\geq 1,5$ митозов/мм²), что может быть связано с лучшей межлабораторной и внутрилабораторной воспроизводимостью подсчета числа митозов по сравнению с Ki-67 [24; 29; 157].

Тип окрашивания Ki67 в опухолях нервов может отличаться в зависимости от нозологии, так, по данным Dogukan, в шванномах, нейрофибромах и гибридных опухолях нервов могут наблюдаться зональные (Z-Ki67), рассеянные Ki67 (S-Ki67) и смешанные (M-Ki67) варианты экспрессии иммуногистохимического маркера [44; 157]. Обычно в шванномах не наблюдается митозов, однако в клеточных вариантах иногда встречаются единичные митозы и высокие значения Ki-67, что отражает пролиферативный потенциал новообразования за счет самих шванноцитов [24; 64; 29; 157]. В ретроспективном когортном исследовании Lesser Т.Н. (1991 г.) отмечалась прямая корреляция роста шванном с повышением уровня Ki-67, как и в исследованиях Niemczyk и Steinhart [34; 39; 54]. По данным Iannella G., повышенный рост шванном наблюдался при значениях Ki-67 $> 2,5\%$ [75]. Аналогичные наблюдения были и в исследовании Prueter J. (2019 г.), включавшем пациентов как с тотальной, так и субтотальной резекцией [148]. В ряде других исследований (Panigrahi, Hwang, Yokoyama) было показано наличие связи между индексом пролиферативной активности с послеоперационным ростом и развитием рецидивов [35; 70; 111]. В работе Charabi отмечалась корреляция длительности симптомов до операции со значениями Ki-67 [61; 68]. В то же время в исследовании Graffeo C.S. (2018 г.) значения Ki-67 не коррелировали с рецидивом опухоли, что могло быть связано с субтотальной резекцией шванном и малой выборкой. Более того авторы отмечают повышение

плотности CD68+ макрофагов и пролиферацию иммунных клеток в рецидивирующих опухолях [98]. В исследованиях Cafer (2008 года), Gomez-Brouchet (2001 года) Ki-67 не коррелировал с размером опухоли [52; 59]. У более молодых пациентов Ki-67 был выше по сравнению со более старшими возрастными категориями по данным Jabbour, а также в работе Niemczyk K. [39; 151].

Ki-67 – один из основных прогностических маркеров, отражающих пролиферативную активность новообразований. Wach J. с соавторами выявили, что при значениях Ki-67 $\geq 5\%$ могут ожидать более неблагоприятные исходы хирургического лечения вестибулярных шванном в виде развития паралича лицевого нерва, вместе с тем значения Ki-67 прямо коррелировали с количеством CD45+ и CD68+ клеток в опухоли [166]. Согласно исследованиям ряда авторов по изучению Ki-67, в шванномах вне зависимости от объема хирургического лечения (были включены пациенты после тотальной и субтотальной резекции) диапазон значений индекса Ki-67 для пациентов с рецидивом составлял 1,4-4,8%, в то время как значения Ki-67 для пациентов без рецидивов составляли 0,6-1,9%, при этом в каждом отдельном исследовании в рецидивных опухолях значения Ki-67 были выше, чем в нерезидивных опухолях: в исследовании Graffeo 1,4% vs 1,2%, в исследовании Iannella 3,2% vs 1,4%, а в работах Panigrahi 4,8% vs 1,9% соответственно [75; 98; 111]. В гиперваскулярных шванномах Ki-67 выше, чем в обычных шванномах; при этом в некровотокающих шванномах (low-bleeding), по данным Mastronardi L., значения Ki-67 существенно не отличались в обеих группах [73; 74]. Несмотря на вариабельность значений в данных исследованиях, маркер Ki-67 остается надежным объективным показателем прогноза опухоли. Вместе с тем в исследованиях Graffeo, Iannella, Panigrahi не описан конкретный методологический подход к подсчету Ki-67: авторы описывают значения Ki-67 без валидации теста [75; 98; 111]. В метаанализе 2022 года было предложено использовать значение Ki-67 $> 1,9\%$ в спорадических шванномах в качестве потенциального прогностического маркера рецидива новообразования, а также в консультировании пациентов для определения тактики ведения пациентов, необходимости проведения адъювантной терапии или более пристального послеоперационного динамического наблюдения. При этом значения Ki-67 $< 1,4\%$ свидетельствуют о низком риске рецидива, таким образом, значения Ki-67 по данным Vakharia K.

1,4-1,9% относятся к «серой зоне», очевидно, что «горячие точки» при таком подходе упускаются из виду и отдельно не рассматриваются [142].

Таким образом, межисследовательская и межлабораторная конкордантность определения значений Ki-67 на постаналитическом этапе остается низкой и требует стандартизации процедуры [88].

1.4. Микроокружение опухолей: определение и общие сведения

Hanahan D. и Weinberg R. в 2011 году предложили шесть основных признаков опухоли, которые включали поддержание пролиферативных сигнальных путей, избегание супрессоров роста, приобретение репликативного бессмертия, избегание клеточной смерти, обеспечение доступа к сосудистой системе, активацию инвазии и метастазирования [65]. Затем в 2022 году Hanahan D. опубликовал обновленную работу, в которой добавилось еще два ключевых признака опухоли: нарушение регуляции (перепрограммирование) клеточного метаболизма и избегание иммунного надзора, также были обозначены вспомогательные характеристики опухоли: немутационное эпигенетическое программирование, активация (разблокирование) фенотипической пластичности, наличие стареющих клеток и полиморфной интратуморальной микробиоты [63; 64].

Микроокружение опухоли – это совокупность стромальных, иммунных и стволовых клеток в структуре опухоли, а также различных растворимых факторов, влияющих на рост и прогрессирование новообразования [17; 63; 64]. Иммунные клетки рассматриваются в рамках двух категорий: клетки врожденного (макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры (NK), дендритные клетки) и приобретенного (Т- и В- лимфоциты) иммунитета [17; 63]. В работе 2023 года Hanahan D. обозначил влияние иннервации опухоли и нейрональную сигнализацию как важную часть опухолевого микроокружения, влияющую на возникновение и злокачественную трансформацию опухоли [63]. В работах P. Frenette адренергическая передача сигналов от

симпатических нервов, вовлеченных в опухолевое микроокружение, способствует онкогенезу [22; 63].

Опухолевое микроокружение включает:

- фибробласты;
- сосудистую сеть;
- нервные волокна;
- внеклеточный матрикс;
- гуморальные факторы;
- стволовые клетки стромы;
- гемопоэтические клетки:
- макрофаги (CD68, CD163, iNOS, CD206);
- нейтрофилы, MDSCs (myeloid-derived suppressor cells, супрессорные клетки);
- антигенпрезентирующие дендритные клетки;
- NK-клетки (natural killer cells);
- Т- лимфоциты (regulatory T cells, CD8, CD3);
- В-лимфоциты (CD20).

Взаимодействие опухоли и иммунной системы предполагает определенную фазность процесса: на ранних стадиях NK-клетки и CD8-лимфоциты элиминируют трансформированные клетки, затем опухоль приобретает иммуносупрессивные свойства и наблюдается как элиминация трансформированных клеток, так и выживание части из них; затем в финальной стадии гемопоэтические клетки оказывают проопухолевые эффекты [17; 63; 65; 121].

Проопухолевые эффекты обеспечиваются следующими механизмами: изменением метаболизма, активацией онкогенов, истощением питательных веществ, изменением pH, а также ремоделированием матрикса опухоли [17; 63; 65]. О значении изменения матрикса опухоли в прогрессировании говорил еще S. Paget в 1889 году в журнале Lancet [134]. Его гипотеза «seed and soil» («семена и почвы») легла в основу работ о «преметастической нише», согласно которым даже в интактных тканях наблюдаются процессы ремоделирования матрикса, способствующие потенциальному прикреплению опухолевых клеток. При этом может наблюдаться как

фибропластика стромы, так и ее миксоматоз [47; 84; 134]. Таким образом, распространение опухоли возможно только на подготовленную «почву» / «преметастатическую нишу»; более того, считается, что строма первичного очага опухоли также критически важна для отбора того самого смертельного метастатического клона опухоли [17; 47; 84]. Опухолевые клетки воздействуют на свое непосредственное окружение посредством секреции активных агентов, создавая проопухолевую среду, характеризующуюся изменением иммунных реакций и повышенной продукцией элементов внеклеточного матрикса [19]. В условиях гипоксии увеличивается жесткость компонентов внеклеточного матрикса опухоли, в частности, коллагеновых фибрилл, вырабатываемых опухолевыми фибробластами, что способствует фиброзу, защите от иммунных клеток, ангиогенезу и миграции опухолевых клеток по созданному коллагеновому каркасу [17; 19; 47; 84; 141]. Исследование коллагенов I-го и III-го типа уже используется для прогнозирования риска перитонеальных метастазов в карциномах желудка [141]. Коллаген IV-го типа также обуславливает миграцию и метастазирование опухолевых клеток и связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов со злокачественными новообразованиями желудка, поджелудочной железы, молочной железы [32]. Фибробласты в опухоли дополнительно продуцируют гиалуронан, который покрывает опухолевые клетки, защищая от иммунной системы. Более того, гиалуронан способствует притоку иммунных клеток в опухолевое микроокружение, а также поляризации моноцитов и макрофагов в M2-тип, который встречается преимущественно в богатых гиалуронаном областях [32; 47; 84; 94]. Определенный вклад в ремоделирование матрикса опухоли и в формирование преметастатической ниши вносят экзосомы – микровезикулы размером от 30 до 200 нм, участвующие в воспалении, ангиогенезе, выживании, миграции и инвазии опухолевых клеток [19; 47; 132].

В матриксе опухоли наряду с другими цитотоксическими агентами (провоспалительными пептидами, сериновыми протеазами, свободным гемом, ионами переходных металлов) наблюдается повышение активности ряда матриксных металлопротеаз (MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-14), которые участвуют в процессах деградации коллагена IV-го типа, что ассоциировано с прогрессированием заболевания [14; 17; 19; 47; 117]. В исследовании Muniz-Bongers L. повышенная экспрессия матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2) коррелировала с

прогрессированием меланомы [117]. Более того, известно, что MMP2 распознается опухоль-ассоциированными лимфоцитами и нарушает регуляцию противоопухолевого иммунитета [47; 63; 65; 117]. Также имеются данные, что MMP3, продуцируемая фибробластами, разрушает E-кадгерин, способствуя инвазивному росту [17]. Известно, что первичные опухоли головного мозга экспрессируют индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS) – фермент, синтезируемый в активированных макрофагах, опухолевых астроцитах, эндотелиоцитах. Его значения могут коррелировать с пролиферативным потенциалом, ангиогенезом, прогрессированием опухоли и неблагоприятными исходами [63; 65; 77].

VEGF-A оказывает ингибирующее влияние на клетки Т-киллеры и способствует рекрутированию макрофагов [17; 47; 180]. В-клетки и плазмциты (опухоль инфильтрирующие В-лимфоциты, TIL-B) играют решающую роль в контроле опухоли. TIL-B способствуют противоопухолевому иммунитету посредством презентации антигена Т-клеткам, играют роль в сохранении иммунологически «горячего» опухолевого микроокружения [179].

Однако, в литературе описаны ассоциации В-лимфоцитов в опухоли с более неблагоприятным прогнозом злокачественных новообразований [17; 176; 179]. Также известно, что регуляторные В-лимфоциты способны оказывать ингибирующее влияние на клетки Т-киллеры, что приводит к снижению эффективности систем противоопухолевой защиты [17; 154; 176; 179]. При прогрессировании опухоли наблюдается смена типов макрофагов опухолевого микроокружения от провоспалительного M1 к проонкогенному M2 [17; 154].

Появляются данные об участии CD163+ макрофагов в повышенной проницаемости гистогематического барьера в параспинальных нервных ганглиях [27]. Макрофаги опухолевого микроокружения, составляющие до 50% массы опухоли, оказывают иммуносупрессивное действие, способствуют прогрессии опухоли посредством экспрессии PD-1 и потребления аргинина для ингибирования противоопухолевой функции Т-клеток, секретируют интерлейкин 10 (IL10), трансформирующий фактор роста β (TGF β) и VEGF [17; 27; 47; 167]. Известно, что повышенная экспрессия PD-L1 в опухоли связана с плохим прогнозом [47; 60; 167].

Также при прогрессировании в опухолевом микроокружении могут накапливаться регуляторные Т-лимфоциты (Treg) и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC),

которые оказывают подавляющее действие на иммунные клетки [17; 47; 66; 79; 132; 136]. Зрелые нейтрофилы известны своей противоопухолевой активностью, однако, нейтрофилия и высокое соотношение нейтрофилов и лимфоцитов связаны с неблагоприятными исходами при многих новообразованиях [127; 136]. В циркулирующей крови онкологических больных накапливаются две проонкогенные субпопуляции нейтрофилов: незрелый фенотип гранулоцитов (G-MDSC или MDSC) и нейтрофилы N2-типа. Нейтрофилы N2-типа образуются из зрелых нейтрофилов под действием TGF- β , высвобождаемого из опухолевых клеток и различных стромальных клеток [17; 136]. Нейтрофилы вместе с супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSC) продуцируют эластазу, благодаря протеолитической активности которой повышается способность опухоли к метастазированию [17; 19; 84; 127]. Эластаза, металлопротеиназы и гепариназа участвуют в деградации внеклеточного матрикса опухоли, что облегчает процессы миграции опухолевых клеток, способствует инвазии [17; 19; 47]. Эластаза действует не только на эластин, ламинины, трансмембранные белки (Е-кадгерин, VCAM-1, рецептор G-CSF), VEGF, но и активирует MMP-2 (желатиназу), MMP-3 (стромелизин), MMP-9 [14; 19; 117; 127; 185].

Таким образом, значимость опухолевого микроокружения в прогрессии новообразований подтверждена многочисленными исследованиями и остается актуальным исследование, как опухолевого иммунного микроокружения, так и стромального компонента опухолей [63; 64].

1.5. Опухолевое микроокружение в шванномах

Воспаление считается фактором роста шванном, при этом макрофаги составляют большую часть опухолевого иммунного микроокружения в спорадических опухолях [70; 78; 81; 98; 109; 155]. Так, в исследовании Lewis D. рост опухоли в шванномах был связан с макрофагальной инфильтрацией [81]. В работе Baruah P. было определено, что макрофагальная инфильтрация коррелирует с объемом вестибулярных шванном и включает клетки CD14, CD163 и CD68 [155]. Graffeo C.S. с соавторами внедряют понятие «плотность макрофагов» (соотношение CD68 + клеток к S100 +) и предлагают использовать его в качестве предиктивного

маркера роста опухоли [98]. В работе de Vries W. экспрессия CD163 коррелировала со скоростью роста, объемом шванном и с количеством CD31+ сосудов в опухоли [109]. Также отмечалась связь экспрессии CD163 с PD-L1 [78].

Согласно данным Perry A. высокие значения PD-L1 были ассоциированы с прогрессированием опухоли и неблагоприятными исходами по функции лицевого нерва (III-VI степени по House-Brackmann) в выборке вестибулярных шванном [143]. И уже описаны случаи эффективности anti-PD-1 препаратов (в частности, пембролизумаба) в лечении вестибулярной шванномы [60]. По результатам исследований Nisenbaum E. более высокие значения экспрессии CD163+ в вестибулярных шванномах были связаны со снижением слуха пациентов [177].

В исследованиях Hannan C.J. была выявлена прямая корреляция между инфильтрацией опухоль-ассоциированными макрофагами и ростом шванном вне зависимости от размера опухоли, а также прямая корреляция с васкуляризацией опухоли, что находило отражение в более высокой концентрации хемокинов, рекрутирующих моноциты, у пациентов с растущими опухолями [80]. Kontorinis G. с соавторами (2016 г.) отметили, что повышенное содержание нейтрофилов и лимфоцитов может использоваться в качестве предиктора рецидива спорадических шванном [128]. Считается, что в росте и ангиогенезе шванном играет роль VEGF [156]. В исследованиях Huo Z. в шванномах с агрессивным течением наблюдались более высокие уровни сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), при этом авторы не обнаружили разницы в соотношении M1 и M2 макрофагов между растущими и стабильными опухолями [53; 156]. Uesaka T. с соавторами выявили, что имеет место ИГХ экспрессия VEGF и VEGFR-1 mRNA в рецидивных шванномах [53]. В настоящее время имеются данные об эффективности антиангиогенного препарата Бевацизумаба в лечении вестибулярных шванном [80].

Предполагается, что высокий уровень матриксных металлопротеиназ в шванномах, вносит значимый вклад в развитие кист [18; 74]. По данным Moller M. значения MMP-9 коррелируют с ростом шванном, и вероятно, металлопротеиназы внеклеточного матрикса обуславливают плотное прилегание шванном к окружающим тканям [18]. Было отмечено, что в кистозных шванномах повышены уровни MMP-2 и MMP-9 [74; 139]. Таким образом, MMP-2, MMP-9 и MMP-14 обуславливают повышенную проницаемость сосудов опухоли, спаянность с

лицевым нервом и кистозную дегенерацию стромы [18; 74; 116; 139]. Ren Y. с соавторами предлагают рассматривать MMP-14 в качестве биомаркера хирургического исхода и потери слуха у пациентов с вестибулярными шванномами [116]. По данным Schulz A. в работах на генно-инженерных мышцах (с делецией гена NF2) развитию шванном способствовали дефекты ремиелинизации и стойкое присутствие макрофагов в опухолевой ткани – изменение аксональной микросреды и механическое раздражение нервов, а применение аспирина снижало прогрессирование шванном [168].

Таким образом, на сегодняшний день актуальны исследования макрофагального компонента в опухолевом иммунном микроокружении, а также сосудистого русла и стромального компонента, в частности, металлопротеиназ и формирования кист, в шванномах.

1.6. Опухолевое микроокружение в нейрофибромах

Известно, что опухолевое микроокружение играет ключевую роль в патогенезе нейрофибром. Так, накопление воспалительных клеток (макрофагов, дендритных клеток, аксонов, лимфоцитов) способствует росту и развитию нейрофибром [29; 56; 76; 184]. Большую часть иммунного микроокружения нейрофибром составляют макрофаги [29; 24; 56]. Благодаря способности к продукции TGF β макрофаги способствуют избыточному отложению коллагена и внеклеточного матрикса, что в свою очередь обуславливает рост опухоли [23]. Исследования по влиянию рекрутирования макрофагов на рост нейрофибром противоречивы, есть данные как о преобладании M1 макрофагов в плексиформных нейрофибромах, так и о фазности влияния макрофагальной инфильтрации с изначальным противоопухолевым эффектом с последующим противоположным эффектом [66; 124; 159; 167]. Плексиформные нейрофибромы не развиваются в отсутствии CD8 и CD4 клеток в экспериментальных работах [161]. Клетки с гетерозиготностью NF1 (NF1+/-) называются гаплонедостаточными. Считается, что возникновение и прогрессирование нейрофибром невозможно без гаплонедостаточности NF1 (NF1+/-) в иммунных и стромальных клетках опухолевого микроокружения [56; 124; 184]. Так,

двуаллельной инактивации нейрофибромина (NF1^{-/-}) в шванноцитах недостаточно для развития новообразования. При формировании плексиформных нейрофибром шванноциты с гомозиготным генотипом (NF1^{-/-}) секретируют множество воспалительных цитокинов и паракринных факторов, которые рекрутируют гаплонедостаточные иммунные клетки, в том числе тучные клетки [56; 124; 126]. Шванноциты с генотипом NF1^{-/-} взаимодействуют посредством паракринной сигнализации и прямого межклеточного контакта с клетками NF1^{+/-} в опухолевом микроокружении, включая тучные клетки, нейроны, макрофаги, лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки [184]. Также CD117⁺ тучные клетки секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и металлопротеиназы (MMP), что приводит к прогрессии новообразований [184; 185].

Таким образом, состояние опухолевого иммунного микроокружения, а также внеклеточного матрикса критично для прогрессии нейрофибром и прогноза опухоли.

1.7. Опухолевое микроокружение в злокачественных опухолях оболочек периферических нервов

По литературным данным ЗООПН отличаются «холодным» фенотипом со сниженной инфильтрацией CD8⁺ клетками, при этом известно, что экспрессия PD-L1 в ЗООПН увеличена [30; 31]. По данным Bhandarkar A. ЗООПН с более высоким уровнем иммунной инфильтрации были ассоциированы с благоприятным ответом на иммунотерапию [30]. Примечательно, что и инактивация PRC2, и потеря H3K27me3 приводит к снижению иммунной инфильтрации ЗООПН [178]. Повышенные популяции эффекторных CD8⁺/CD27⁻ и активированных CD8⁺/CD57⁺ Т-клеток определялись в периферической крови пациентов с низкой опухолевой нагрузкой по сравнению с пациентами с высокой опухолевой нагрузкой [48]. Гаплонедостаточные иммунные клетки NF1^(+/-) не только способствуют возникновению нейрофибром, но и участвуют в прогрессировании и злокачественной трансформации опухолей в ЗООПН [56; 184]. Так, злокачественная трансформация плексиформной и атипичной нейрофибромы связана со снижением презентации антигена и иммуногенности в опухоли, при этом в ЗООПН снижено

число Т-лимфоцитов (TILs), в частности, CD8⁺ клеток, наблюдается преобладание M2 макрофагов [162; 184]. Количество лимфоцитов CD3⁺ по данным Carrio M. и число как CD4⁺, так и CD8⁺ клеток по данным Mitchell D. в атипичной нейрофиброме выше, чем в ЗООПН или в плексиформных нейрофибромах [16; 158]. В настоящее время проводятся исследования возможностей применения таргетной терапии в лечении ЗООПН, в том числе с использованием Сиролимуса (ингибитора сигнального пути mTOR) [49; 175; 182].

Так, изучение опухолевого микроокружения тесно связано с возможностями разработки иммунотерапии и таргетной терапии в лечении пациентов с ЗООПН.

Таким образом, опухоли оболочек нервов широко распространены и составляют значимую социально-экономическую проблему для лиц работоспособного возраста с различной частотой интраоперационных нейрохирургических осложнений и рецидивов в зависимости от гистологической нозологии. Прогноз опухолей оболочек нервов после хирургической резекции остается весьма вариабельным, в связи с чем актуально выявление факторов, влияющих на исходы нейрохирургического лечения. Считаются спорными вопросы, связанные с влиянием объема хирургической резекции, локализации, наличия кистозного компонента, степени васкуляризации, спаянности с окружающими тканями, скорости роста и размера опухоли на прогноз и риск рецидива; не описаны пороговые значения размеров опухоли, прогнозирующие риск рецидива новообразований. Вместе с тем остаются малоизученными вопросы, касающиеся рецидивов доброкачественных опухолей нервов, периодов безрецидивной выживаемости и послеоперационного ведения пациентов.

Обобщая результаты исследований отечественных и зарубежных авторов, следует отметить, что на настоящий момент рассматриваются как клинические аспекты прогрессирования новообразований, так и патоморфологические. Так, широко признается вклад пролиферативной активности опухолей оболочек нервов в риск развития рецидивов новообразований. Тем не менее отсутствуют пороговые значения морфологических параметров для выделения группы повышенного риска рецидива и оценки индивидуального прогноза пациента. Также в отечественной литературе отсутствуют данные о возможности использования цифровых систем машинного анализа для оценки иммуногистохимических маркеров в опухолях

нервов. В настоящее время принято считать, что полное излечение шванном и нейрофибром достигается тотальной хирургической резекцией. Однако, известно, что риск рецидива сохраняется даже после тотального нейрохирургического удаления новообразования, в том числе спустя годы. Остаются недостаточно изученными прогностические клинические и морфологические детерминанты, обуславливающие повышенный риск рецидивов внутричерепных и периферических опухолей оболочек нервов как злокачественных, так и доброкачественных. Неясно влияние микроокружения опухоли, включающего как иммунные клетки (макрофаги, лимфоциты, тучные клетки), так и стромальный компонент (матриксные металлопротеиназы, кистозная дегенерация стромы, сосудистое русло), на риск рецидива опухолей нервов, также актуальны вопросы, касающиеся определения потенциальных мишеней для разработки фармакологической терапии. Становится актуальным поиск дополнительных иммуногистохимических маркеров, которые могут использоваться в качестве потенциальных прогностических критериев риска рецидивов опухолей оболочек нервов. На сегодняшний день неизвестны факторы, обуславливающие послеоперационный рост опухолей нервов, в связи с чем ведутся активные поиски прогностических и предиктивных факторов рецидива новообразований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн, материал и общие сведения об исследовании

Выполнено ретроспективное когортное исследование, включавшее 693 пациента, у которых было проведено хирургическое лечение опухолей оболочек нервов под интраоперационным электрофизиологическим контролем. Пациенты были разделены на две группы: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения; б) пациенты с рецидивной опухолью. Отбор пациентов проводился на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с января 2005 г. по декабрь 2021 г.; также гистологический материал пациентов с опухолями нервов был получен в ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Тюмень) в период с января 2012 г. по март 2024 г.; клинико-анамнестические данные были учтены при наличии предыдущего (с 1992 г. по 2024 г.) лечения в других учреждениях в случае предоставления соответствующей медицинской документации (Приложение А). Критерии включения и невключения в исследование перечислены в Таблице 1.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 2502-22 из протокола заседания ЛЭК № 02-22 от 21.02.2022 г.).

Таблица 1 – Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
Лица в возрасте 18 лет и старше	Возраст до 18 лет и старше 90 лет
Диагнозы: шваннома, нейрофиброма, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	Все иные диагнозы
Наличие одного и более рецидивов	Отсутствие рецидивов

Продолжение Таблицы 1

Хирургическое лечение в виде микрохирургического удаления опухоли	Отсутствие хирургического лечения
Наличие информированного добровольного согласия (ИДС) на участие в исследовании	Отсутствие информированного добровольного согласия (ИДС) на участие в исследовании
Наличие клинической информации	Отсутствие катамнеза
Наличие гистологического архива	Отсутствие гистологического архива

Основным критерием невключения являлось отсутствие катамнеза, отказ пациента от участия в исследовании и отсутствие гистологического архива.

Среди пациентов с диагнозами шваннома ($n = 607$) и нейрофиброма ($n = 61$) число рецидивных случаев составляло 11,53% ($n = 70$) и 34,43% ($n = 21$), соответственно. Все пациенты с диагнозом ЗООПН ($n = 25$) имели рецидив в анамнезе. Среди шванном были выделены вестибулярные опухоли ($n = 378$) с рецидивами в 12,2% случаев и периферические ($n = 229$) с 10,4% рецидивов. Также среди периферических шванном были выделены параспинальные ($n = 174$), расположенные в переходной зоне центральной и периферической нервной системы с 8% рецидивов; при исключении параспинальных опухолей, число рецидивов периферических шванном составляло 18,2% ($n = 10 / 55$).

Для проведения морфологического исследования было отобрано 74 случая от пациентов после тотальной хирургической резекции опухоли (100% удаление опухоли согласно субъективному наблюдению хирурга и послеоперационным результатам магнитно-резонансной томографии): 41 морфологически верифицированный случай шванном от 28 женщин и 13 мужчин без наследственных опухолевых синдромов, с медианой возраста – 50 лет [Q1-Q3: 40–60 лет], среди которых были выделены 3 группы пациентов: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения ($n = 14$); б) пациенты с опухолью от первичного хирургического вмешательства,

которая в последующем дала рецидив ($n = 20$); в) пациенты с рецидивной опухолью ($n = 27$); 14 морфологически верифицированных случаев нейрофибром от 9 женщин и 5 мужчин без наследственных опухолевых синдромов, с медианой возраста – 41,5 года [Q1-Q3: 35–54 года], среди которых были выделены 2 группы пациентов: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения ($n = 5$); б) пациенты с рецидивной опухолью ($n = 9$); 19 морфологически верифицированных случаев ЗООПН high grade по классификации ВОЗ ЦНС от 12 женщин и 7 мужчин, с медианой возраста – 41 год [Q1-Q3: 35,5–53,5 года] (Рисунок 1).

В связи с единичными наблюдениями гибридных опухолей оболочек периферических нервов, злокачественных меланотических опухолей оболочек нервов, периневриом и отсутствием их рецидивных опухолей в нашей выборке, данные нозологии не рассматривались (Приложение Б).

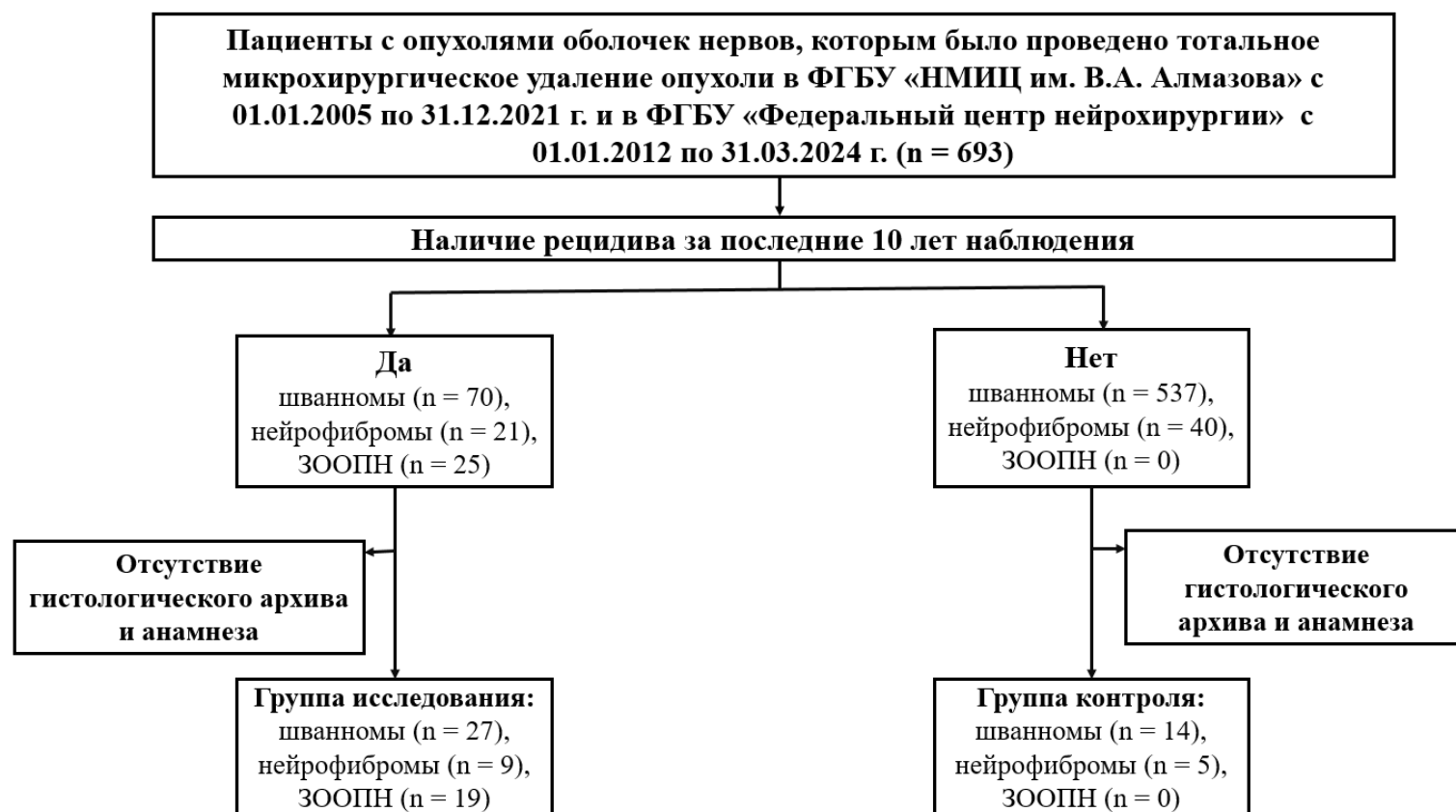


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с целью и задачами исследования у пациентов были исследованы и проанализированы следующие показатели:

- клинико-анамнестические данные пациентов (возраст на момент хирургического вмешательства, пол, дебют заболевания, диагноз, локализация опухоли, наличие рецидивов, симптоматика, неврологический статус с применением соответствующих шкал, наличие болевого синдрома в баллах по визуальной аналоговой шкале ВАШ (от 0 до 10 баллов), исход лечения);
- исходы нейрохирургического лечения (частота рецидивов, наличие послеоперационных осложнений);
- результаты морфологического исследования;
- результаты иммуногистохимического исследования (Рисунок 2);

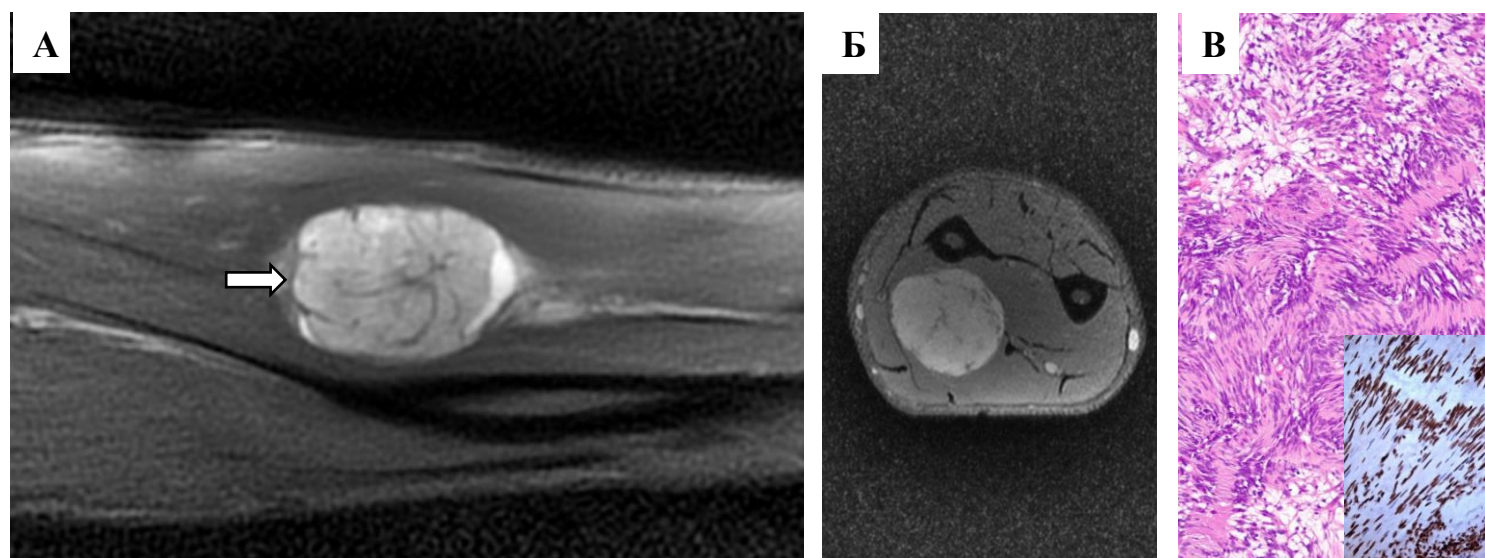


Рисунок 2 – МР-картина шванномы (белая стрелка) срединного нерва (39х26х30 мм): А) Т2-изображение (фронтальный срез); Б) Т1-изображение (аксиальный срез); В) морфологическая картина шванномы, окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение х400; врезка: ядерная экспрессия SOX10, иммуногистохимическое окрашивание, увеличение х400

– нейрохирургические сведения, полученные интраоперационно: размер опухоли, наличие кисты, наличие гипervasкулярности (при макроскопической оценке), тесное прилегание опухоли к окружающим тканям, объем интраоперационного кровотечения, длительность операции, опыт хирурга (при наличии стажа более 10 лет в лечении опухолей оболочек нервов и ученого звания считались более опытными, остальные – менее опытными) (Рисунок 3);

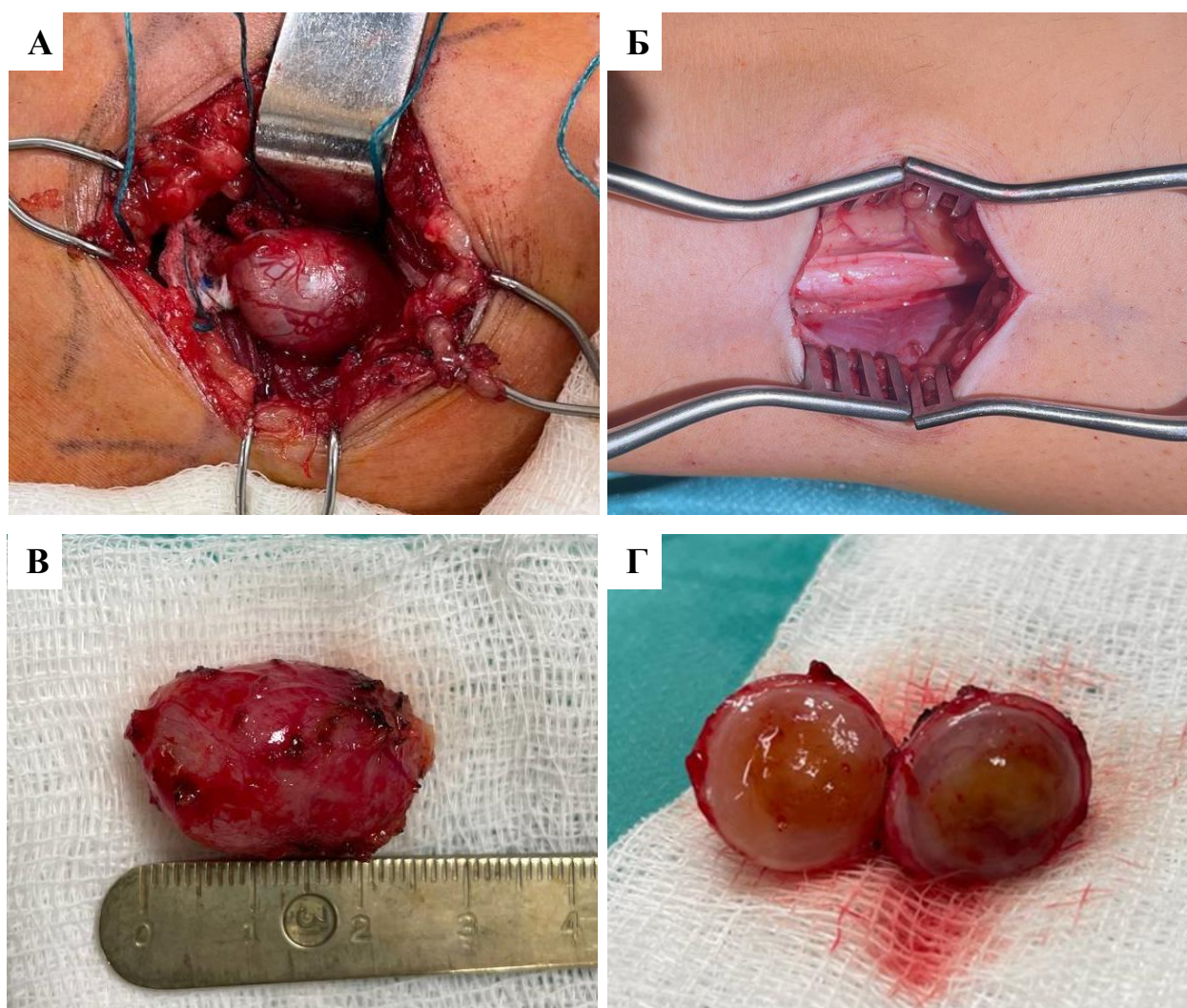


Рисунок 3 – Тотальное микрохирургическое удаление опухоли: А-Б) Интраоперационная картина опухоли; В-Г) Макропрепарат шванномы после тотальной микрохирургической резекции

– результаты инструментальных исследований: электронейромиография (ЭНМГ), ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) (Рисунки 4 и 5).

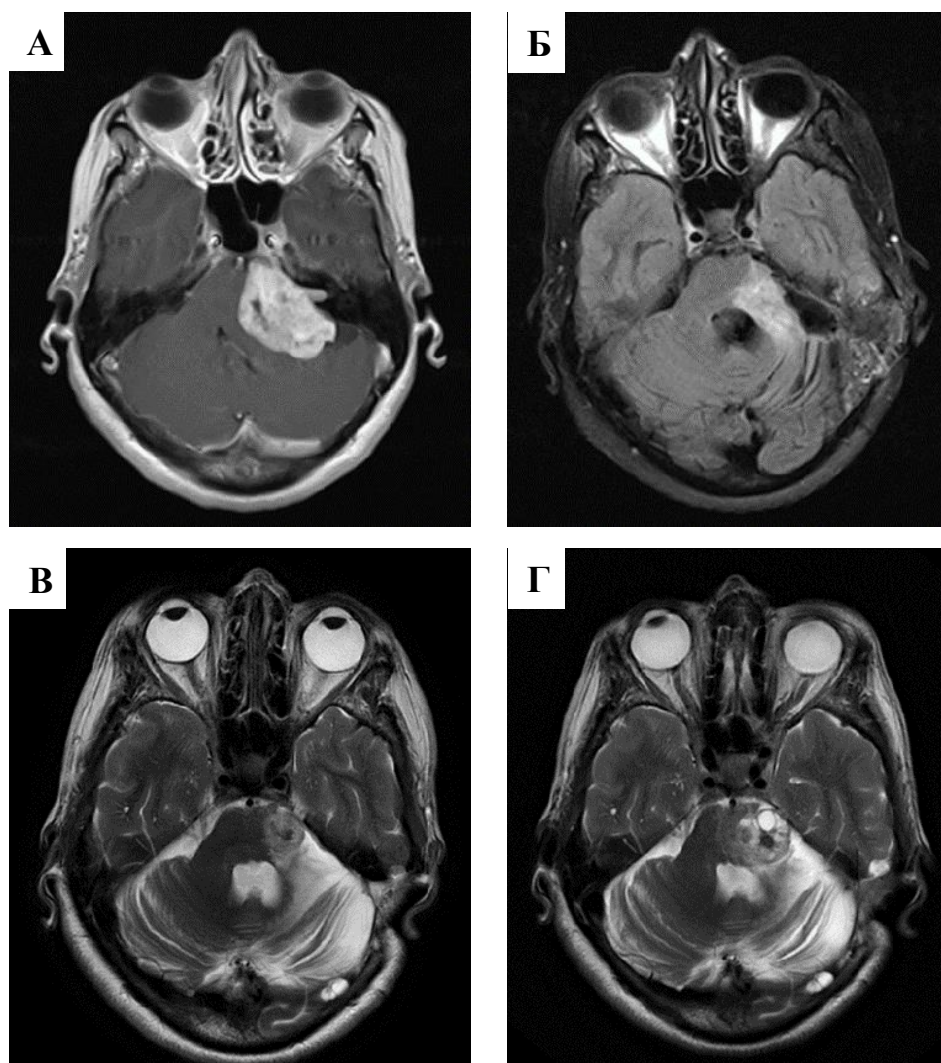


Рисунок 4 – А) МРТ-картина впервые выявленной шванномы левого преддверно-улиткового нерва (25.04.2017); Б) МРТ-картина после тотальной микрохирургической резекции опухоли: без признаков наличия опухоли (02.05.2017); В) МРТ-картина рецидивной шванномы в виде двух узлов (16х17х15мм и 11х13х12мм) (09.04.2022); Г) МРТ картина роста рецидивной шванномы в виде двух узлов (20х21х22 и 11х15х13мм) (03.04.2023)

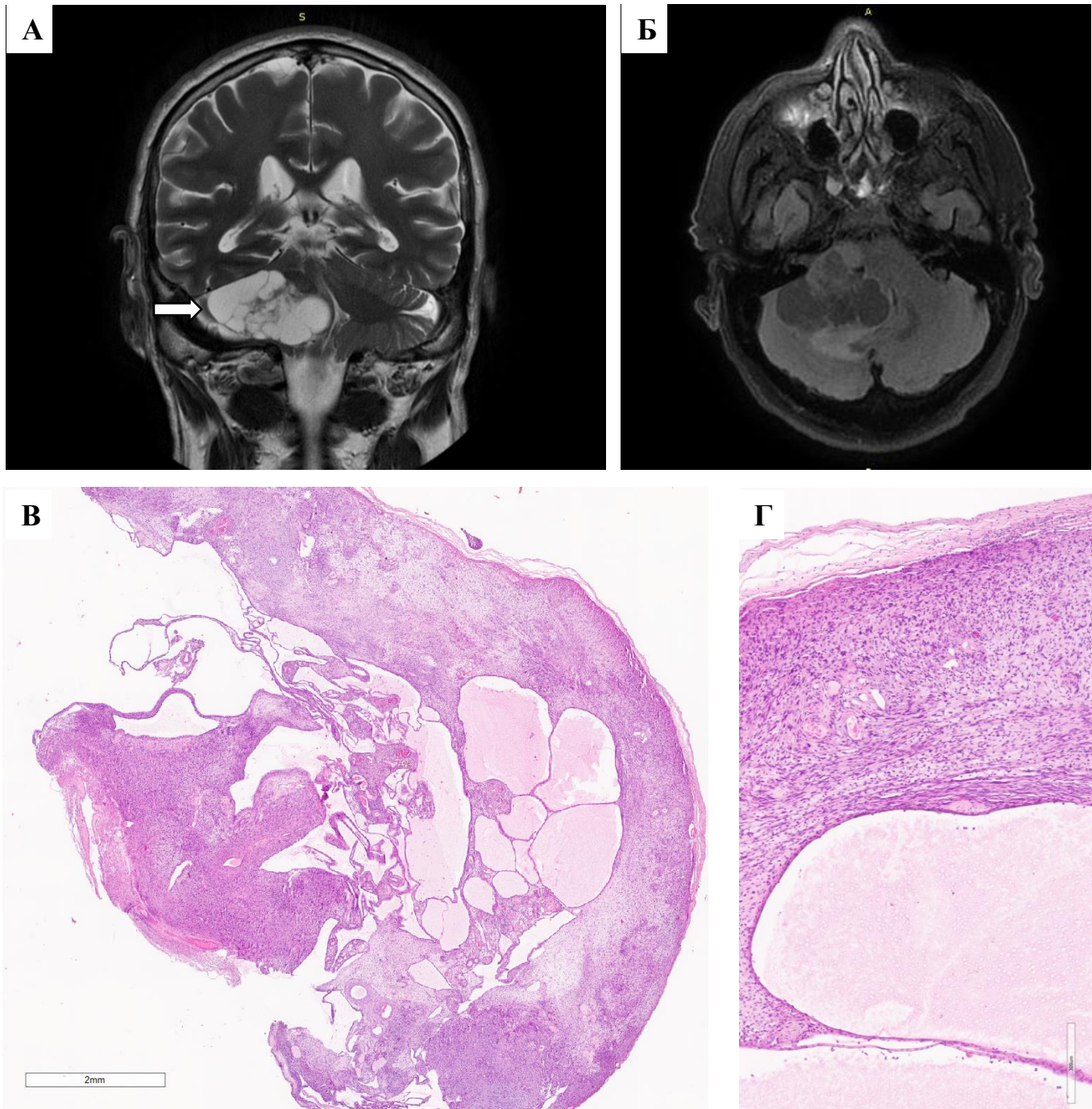


Рисунок 5 – А-Б) МР-картина кистозной шванномы (белая стрелка) VIII черепно-мозгового нерва справа (57x43x35мм): А) Т2- изображение (фронтальный срез); Б) Т1-изображение (аксиальный срез); В) - Г) Морфологическая картина кистозной шванномы, окрашивание гематоксилином и эозином, масштаб на изображении

2.2. Гистологический метод исследования

Послеоперационный гистологический материал фиксировался в 10% забуференном нейтральном формалине на протяжении 24 часов. Далее проводилась макроскопическая оценка опухоли и тотальное гистологическое исследование (Рисунок 6). Проводились серийные срезы с интервалом 2-3 мм. Полученные фрагменты ткани промывали водой и поэтапно обезвоживали с помощью изопропилового спирта возрастающей концентрации (IsoPrep, BioVitrum, Россия) (+ 60 °C) на гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica Microsystems, Германия). Затем фрагменты заливались парафином (BioVitrum, Россия) на заливочной станции Thermo EC350 (США). На ротационном микротоме HistoCore Autocut Leica (Leica Microsystems, Германия) были получены срезы по 3-4 мкм толщиной, которые помещались в дистиллированную воду (36 °C), после чего укладывались на обезжиренные предметные стекла, высушивались в течение 60 минут и подвергались депарафинизации. После срезы подвергались регидратации с использованием ксилола, этанола, дистиллированной воды. Полученные из фиксированного формалином и залитого в парафин материала срезы окрашивали гематоксилином и эозином, Н & Е (BioVitrum, Россия) стандартным методом. Препараты заключали под покровные стекла в оптически прозрачные среды вручную с применением монтирующей среды Витрогель (НМ-VI-A250, ООО «ЭргоПродакшн»).

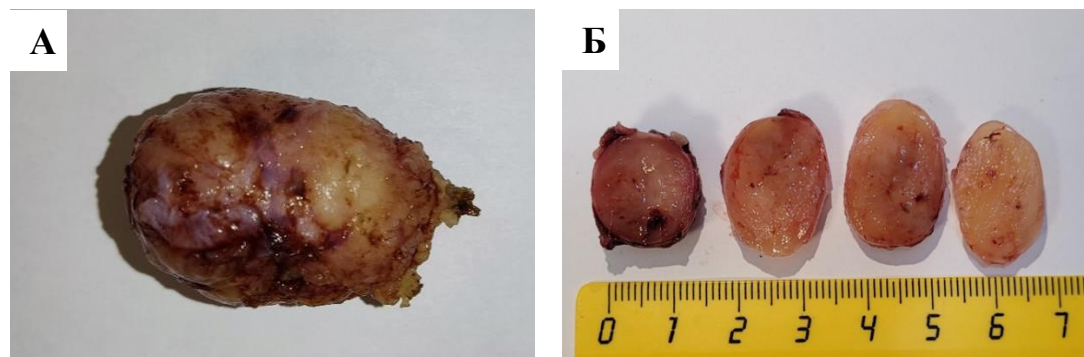


Рисунок 6 – Макроскопическое исследование материала: А) Макропрепарат шванномы после тотальной микрохирургической резекции; Б) Последовательные анатомические срезы опухоли

2.3. Иммуногистохимическое исследование и его анализ

Для иммуногистохимического окрашивания использовались срезы (по 3-4 мкм), полученные из фиксированного формалином и залитого в парафин материала, которые были изготовлены на ротационном микротоме HistoCore Autocut Leica (Германия) и помещены на предметные стекла с адгезивным покрытием (BioVitrum, Россия). Депарафинизация и дегидратация проводилась в ксилоле, спирте этиловом. Далее срезы обрабатывали трехпроцентной перекисью водорода 5 минут, промывали в дистиллированной воде. После срезы погружали в раствор Trilogy (Cell Marque, США) в лабораторную водяную баню (96 °C) TSGP28 (Thermo Fisher Scientific, США). После проводилось погружение срезов в Трис-буфер 0,05% Твин 20, pH 7,4 (20х) (ООО «ПраймБиоМед», Россия) дважды по 5 минут (20 °C); затем в 5% бычий сывороточный альбумин на 20 минут (20°C). Реакция с первичными антителами проводилась 18 часов (6 °C), с вторичными антителами – 30 минут (37 °C), далее срезы промывали в Трис-буфере (ООО «ПраймБиоМед», Россия) по 5 минут дважды. Полученные препараты окрашивали гематоксилином, промывали дистиллированной водой, затем заключали под покровные стекла в оптически прозрачные среды вручную с применением монтирующей среды Витрогель (НМ-VI-A250, ООО «ЭргоПродакшн»).

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием перечисленных в таблице антител (Таблица 2).

Таблица 2 – Перечень использованных для иммуногистохимического исследования антител

Антитело	Разведение	Клон	Производитель	Тип окрашивания	Цель применения
SOX10	1:100	EP268; кроличье	Cell Marque; США	ядерное	для подтверждения нейроэктодермального гистогенеза
S100	1:150	4C49; мышинные	Cell Marque; США	ядерно- цитоплазматическое	

Продолжение Таблицы 2

H3K27	1:100	RM192; кроличье	Cell Marque; США	потеря ядерного окрашивания	для дифференциального диагноза ЗООПН
CD45	1:200	145M-95; мышинные	Cell Marque; США	мембранное	в качестве общего лейкоцитарного антигена
CD3	1:100	MRQ-39; кроличье	Cell Marque; США	мембранное	для выявления Т- лимфоцитов
CD8	1:100	C8-144B; мышинные	Cell Marque; США	мембранное	для выявления клеток Т- киллеров
CD20	1:150	120M-84; мышинные	Cell Marque; США	мембранное	для выявления В- лимфоцитов
CD68	1:150	Кр-1; мышинные	Cell Marque; США	цитоплазматическое	для выявления макрофагов
CD163	1:50	MRQ-26; мышинные	Cell Marque; США	цитоплазматическое	для выявления макрофагов
CD117	1:50	EP-10; мышинные	Leica Biosystems; США	мембрано- цитоплазматическое	для выявления тучных клеток
MMP-2	1:100	6E3F8; кроличье	Cell Marque; США	цитоплазматическое	для оценки матриксных металлопротеиназ в строме опухоли
MMP-3	1:100	EP1186Y; кроличье	Cell Marque; США	цитоплазматическое	
p53	1:100	453M-95; мышинные	Cell Marque; США	ядерное («дикий тип»: гетерогенное; «мутантный тип»: отсутствие / выраженное)	в качестве суррогатного биомаркера TP53
INI1	1:100	MRQ-27; мышинные	Cell Marque; США	потеря ядерного	в качестве суррогатного биомаркера SMARCB1
p16	1:100	JC2; мышинные	Cell Marque; США	ядерное	в качестве суррогатного биомаркера CDKN2A
Ki-67	1:100	MIB1; мышинные	Thermo Fisher Scientific;США	ядерное	индекс пролиферативной активности опухоли

Анализ иммуногистохимического окрашивания всех исследуемых маркеров проводился двумя независимыми патологами (Исследователь 1 – врач-патологоанатом с опытом работы 3 года и Исследователь 2 – врач-патологоанатом, специализирующийся в диагностике лимфопролиферативных заболеваний, с опытом работы более 10 лет) без предоставленной клинической информации с помощью микроскопа Leica DM 3000 (Leica Microsystems, Германия). Экспрессия маркеров оценивалась как процент окрашенных клеток среди всех исследуемых клеток. В заключение выносилось консенсусное значение.

Подсчет окрашенных антителом Ki-67 клеточных ядер проводился несколькими способами:

а) оценка значений Ki-67 в зонах с максимальным количеством (в «горячих точках»): 1 - в областях с гистологической структурой Антони А; 2 - в областях с гистологической структурой Антони В; 3 - всего препарата;

б) среднее количество окрашенных ядер Ki-67 на 2 мм^2 , которое соответствовало среднему арифметическому Ki-67 на 8 полей зрения микроскопа с диаметром 0,60 мм при увеличении $\times 400$ и включало:

- 1 – максимальное значение в «горячей точке» («hot-spot»),
- 2 – второе самое высокое значение,
- 3, 4, 5, 6 – средние значения Ki-67,
- 7 – второе низкое значение,
- 8 – самое низкое значение Ki-67;

в) среднее количество Ki-67 на 1 мм^2 , которое соответствовало среднему арифметическому Ki-67 на 4 поля зрения микроскопа с диаметром 0,60 мм при увеличении $\times 400$ и включало: 1 – максимальное значение в «горячей точке», 2 и 3 – средние значения, 4 – минимальное значение;

г) усредненный процент окрашенных клеток во всей клеточной популяции, оцененный на весь препарат при увеличении $\times 100$ (Рисунок 7).

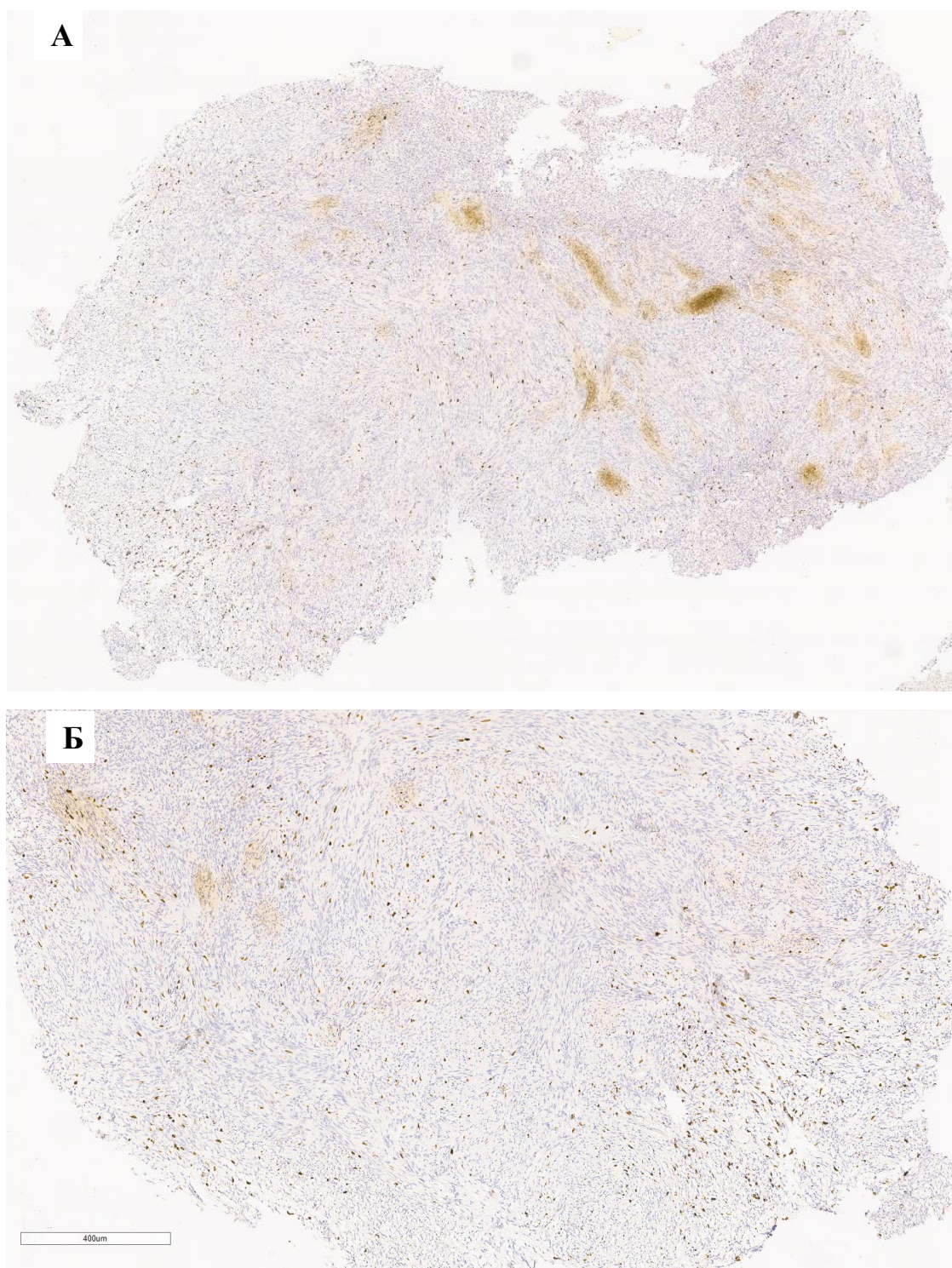


Рисунок 7 – Подсчет среднего значения процента окрашенных антителом Ki-67 клеточных ядер на весь препарат (А), на 2 мм² (Б); А-Б) иммуногистохимическое окрашивание, А) увеличение x40, Б) увеличение x100

Показатель Ki67 определялся по формуле, предложенной International Ki67 in Cancer Working Group, 2020 г., как число, равное соотношению общего количества позитивно окрашенных опухолевых клеток в выбранных полях к общему количеству всех опухолевых клеток в выбранных полях, умноженное на 100% (Рисунок 8).

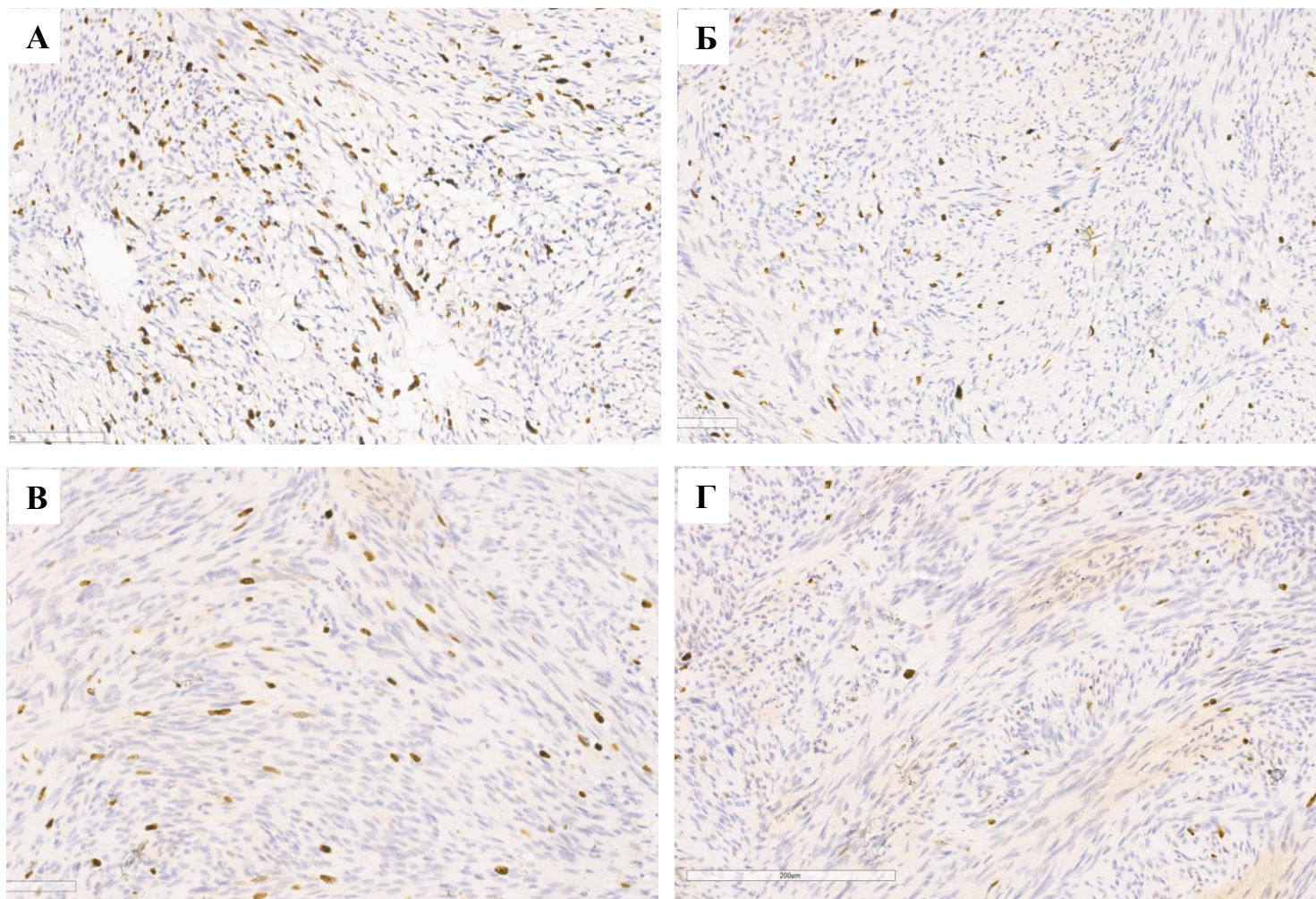


Рисунок 8 – Подсчет окрашенных антителом Ki-67 клеточных ядер на 1 мм², которое соответствовало среднему арифметическому Ki-67 на 4 поля зрения микроскопа с диаметром 0,60 мм при увеличении x400 и включало: А) максимальное значение в «горячей точке» («hot-spot»); Б – В) средние значения Ki-67; Г) самое низкое значение Ki-67; иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

2.4. Цифровые методы исследования

Гистологические изображения были выполнены с помощью сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems, Германия). Для просмотра и анализа отсканированных гистологических препаратов использовалась программа Aperio Image Scope – Pathology Slide Viewing Software (12.4 ver.), оснащенная анализирующим модулем для оценки ядерной, цитоплазматической и мембранной окраски – Aperio Image Analysis Workstation (Leica Microsystems, Германия) (Рисунок 9).

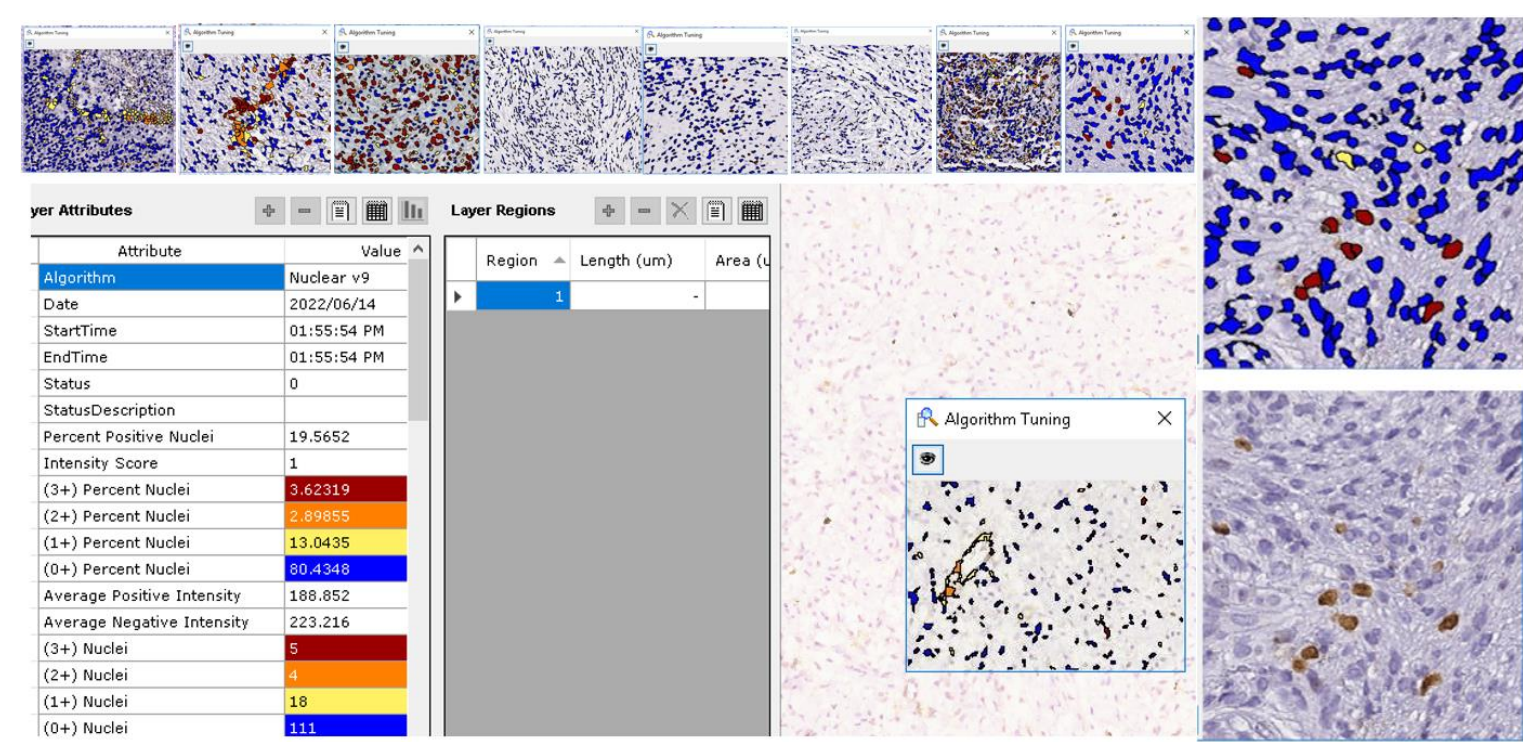


Рисунок 9 – Применение автоматизированного анализирующего модуля Aperio Image Scope - Pathology Slide Viewing Software для анализа значений Ki-67

2.5. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов параметрического и непараметрического анализа. Сбор, корректировка, систематизация исходной информации выполнялась с применением таблиц Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Для проведения статистической обработки и визуализации полученных результатов использовался пакет программ IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США).

Для оценки нормальности распределения проводилась проверка исследуемых выборок с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при числе исследуемых > 50) и критерий Шапиро-Уилка (при числе < 50), дополнительно применялся графический анализ гистограмм. Для оценки гомоскедастичности дисперсий вычислялся F-критерий Фишера. Качественные параметры представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Количественные показатели при нормальном распределении были представлены в виде среднего арифметического (M) со стандартным отклонением (SD), при ненормальном – медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Для графического представления результатов использовались гистограммы, диаграммы рассеяния, ящичные диаграммы.

Сравнение несвязанных выборок по количественному показателю при нормальном распределении выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента; при ненормальном распределении сравнение двух групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни, трех и более групп – с критерием Краскела-Уоллиса, с поправкой на множественность сравнений Бонферрони при $p < 0,05$. Для сравнения связанных между собой совокупностей по количественному показателю применялся критерий Уилкоксона. Различия показателей считались статистически значимыми при двустороннем $p\text{-value} < 0,05$.

Для сравнения категориальных показателей был использован анализ четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности с определением критерия χ^2 Пирсона (в случае минимального предполагаемого числа ≥ 10) либо точного критерия Фишера (при значении аналогичного показателя < 10). Проводился расчет отношения шансов и относительного риска.

Оценка силы взаимосвязи по значению V Крамера между признаками интерпретировалась согласно рекомендациям Rea & Parker: $<0,1$ – несущественная связь; $0,1-0,2$ – слабая сила взаимосвязи; $0,2-0,4$ – средняя; $0,4-0,6$ – относительно сильная; $0,6-0,8$ – сильная; $0,8-1,0$ – очень сильная связь.

С целью выявления линейной зависимости одного количественного показателя от другого использовался метод линейной регрессии. Наличие зависимости бинарного показателя от количественных и (или) категориальных показателей оценивалось с помощью однофакторной логистической регрессии. Для оценки зависимости бинарной переменной от количественных показателей применялся метод классификации – дискриминантный анализ.

Оценка вклада нескольких независимых категориальных переменных с участием одной зависимой количественной переменной проводилась с использованием многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Для выделения групп пациентов в структуре изучаемой совокупности по схожести и различиям по анализируемым показателям был применен двухэтапный кластерный анализ.

С целью оценки диагностической точности методов были рассчитаны чувствительность и специфичность с применением ROC-анализа. При построении ROC-кривых сравнивали пациентов с первичной опухолью с нерезидивными случаями. Пороговые значения для количественных предикторов определялись на основе соотношения маргинальных вероятностей и выбранного порога, подбираемого для оптимального баланса между чувствительностью и специфичностью. Переменные с полученными статистически значимыми различиями были включены в многофакторный регрессионный анализ, где с помощью бинарной логистической регрессии рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ).

Для оценки наличия корреляционных взаимосвязей между количественными показателями при нормальном распределении применялся коэффициент Пирсона, при ненормальном распределении определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции (r) интерпретировался согласно шкале Чеддока, при $r > 0$ корреляционная связь считалась прямой, а при $r < 0$ – обратной (Таблица 3).

Для описания безрецидивной выживаемости пациентов за период наблюдения

использовались таблицы дожития, также для анализа безрецидивной выживаемости были построены кривые Каплана-Майера.

Таблица 3 – Интерпретация коэффициента корреляции по шкале Чеддока

Значения коэффициента корреляции	Теснота корреляционной связи
$< 0,1$	Связь отсутствует
0,1-0,3	Слабая связь
0,3-0,5	Умеренная (средней силы связь)
0,5-0,7	Заметная (средней силы связь)
0,7-0,9	Высокая (сильная связь)
0,9-0,99	Весьма высокая (сильная связь)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Сравнительная характеристика клинической картины и результатов хирургического лечения пациентов с опухолями оболочек нервов

Результаты анализа клиническо-анамнестических, инструментальных данных и результатов нейрохирургического лечения пациентов со шванномами

Пациентов с диагнозом шваннома было 607 человек, среди них с рецидивом наблюдались 70 (11,53%) человек, без рецидива – 537 человек. Пациентов женского пола было 381 (62,77%) человек, мужского – 226 (37,23%) человек. Частота рецидивов среди пациентов женского пола составила 12,9%, среди мужского – 9,3%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от пола не были получены статистически значимые различия ($p = 0,183$).

Частота рецидивов у пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа составила 21,4% ($n = 3$), среди спорадических случаев – 11,3% ($n = 67$). Различия не были статистически значимы ($p = 0,213$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии нейрофиброматоза 2-го типа в 2,14 раз (95% ДИ: 0,58-7,85). Между сопоставляемыми признаками отмечалась несущественная связь ($V = 0,048$). При тотальной хирургической резекции частота рецидивов составила 10,9%, в то время как при субтотальной – 33,3%, различия были статистически значимы ($p = 0,011$). Среди всех опухолей 320 (52,72%) локализовались в левой половине тела и 287 (47,28%) в правой. Рецидивы наблюдались в 10,5% опухолей, расположенных справа, и в 12,5% опухолей, расположенных слева ($p = 0,431$). Полученные результаты приведены в Таблице 4.

Частота развития рецидивов внутричерепных опухолей составляла 12,2%, параспинальных – 8,0%, периферических – 18,2% (Таблица 5). При сравнении частоты рецидивов в зависимости локализации опухоли среди исследуемых групп пациентов статистически значимых различий не было получено ($p = 0,094$).

Таблица 4 – Сравнение клинических параметров рецидивных и нерецидивных шванномах

Фактор риска	Наличие рецидива шванномы				p-value	ОШ; 95% ДИ
	Наличие фактора		Отсутствие фактора			
	Абс.	%	Абс.	%		
Женский пол	49	12,9	21	9,3	0,183	0,69; 0,40-1,19
Расположение слева	40	12,5	30	10,5	0,431	0,82; 0,49-1,35
Тотальность резекции	64	10,9	6	33,3	0,011	4,10; 1,49-11,30

Таблица 5 – Сравнение наличия рецидива в зависимости от локализации опухоли в исследуемых группах

Локализация	Наличие рецидива		p
	Абс. / n	%	
1. Внутричерепные	46 / 378	12,2	0,094
2. Периферические	10 / 55	18,2	
3. Параспинальные	14 / 174	8	

При сравнении возраста исследуемых групп пациентов в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 49 лет (Q1-Q3: 36-60 лет), при наличии рецидива – 45,5 лет (Q1-Q3: 34-55 лет) (Рисунок 10). Различия не были статистически значимыми ($p = 0,132$).

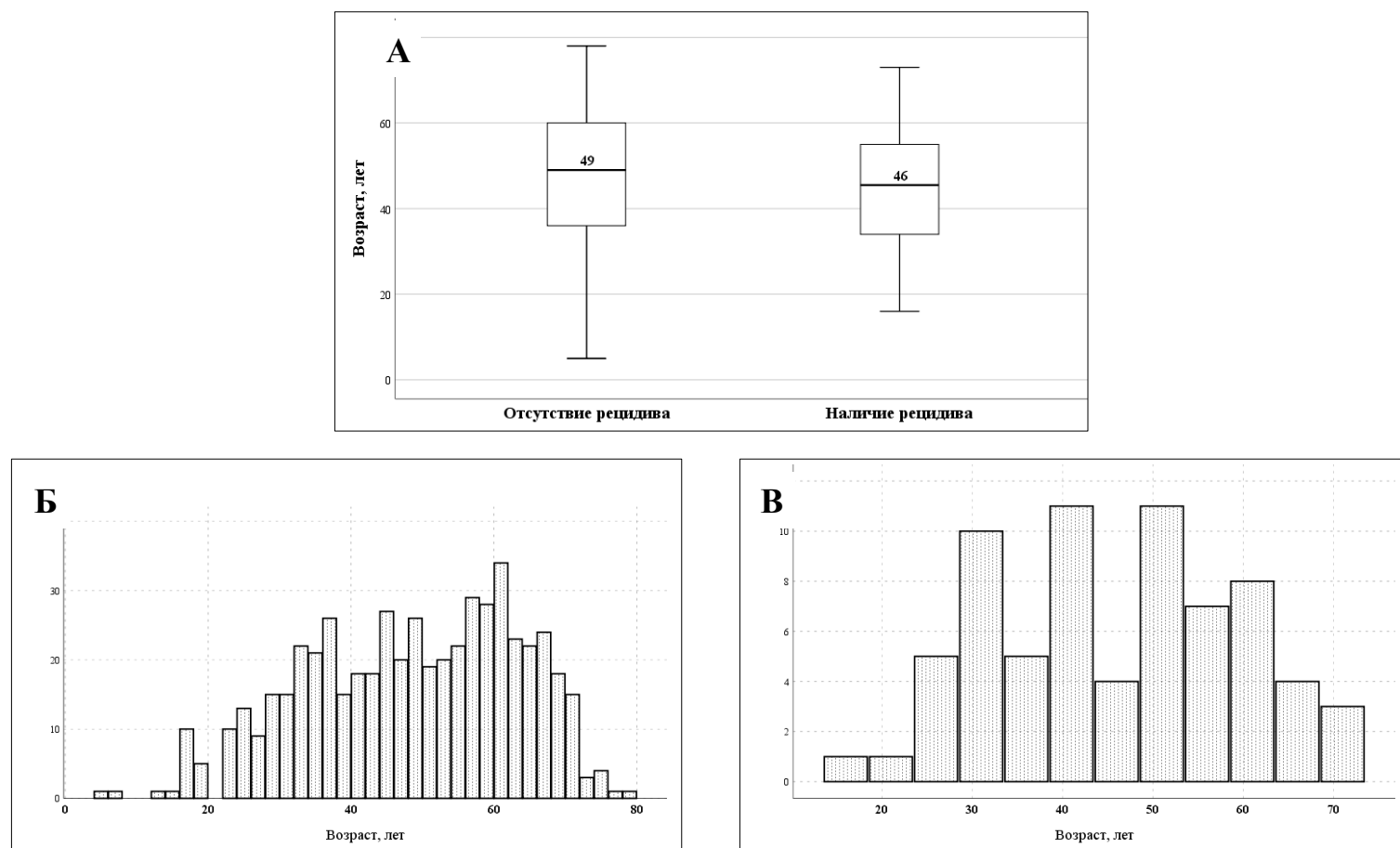


Рисунок 10 – Сравнение по возрасту пациентов с рецидивами шванном и без рецидивов (А); распределение по возрасту пациентов без рецидивов шванном (Б); распределение по возрасту пациентов с рецидивами шванном (В)

Медиана объема опухоли пациентов без рецидива составила 17,67 см³ (Q1-Q3: 6,73-38,63 см³), с рецидивом – 21,94 см³ (Q1-Q3: 14,56-55,68 см³). Различия были статистически значимыми (p = 0,038) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение клинических и хирургических параметров в группах шванном

Показатель	Наличие рецидива шванномы				
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		p
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Возраст, лет	49	36-60	45,5	34-55	0,132
Диаметр опухоли, мм	26	19-34	30	25-41	0,001
Максимальный размер опухоли, мм	30	23-40	36,5	29,5-50	0,001
Объем опухоли, см ³	17,67	6,73-38,63	21,94	14,56-55,68	0,038
Интраоперационная кровопотеря, мл	300	150-475	225	200-450	0,694
Продолжительность операции, мин	235	175-335	275	185-362	0,086
Длительность госпитализации, койко-дней	12	8-16	13	9-18	0,174
Время наблюдения до операции, месяцев	13	6-36	17	12-32	0,190

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и объема опухоли, составила $0,60 \pm 0,05$ с 95% ДИ: 0,51-0,69, ($p = 0,038$). Пороговое значение объема опухоли в точке cut-off равно $20,99 \text{ см}^3$. Чувствительность и специфичность составили 55,0% и 56,5% соответственно.

При сравнении диаметра опухоли у пациентов без рецидива медиана показателя составила 26 мм (Q1-Q3: 19-34 мм), с рецидивом – 30 мм (Q1-Q3: 25-41 мм). Различия были статистически значимыми ($p = 0,001$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и диаметра опухоли, составила $0,64 \pm 0,04$ с 95% ДИ: 0,56-0,72. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение диаметра опухоли в точке cut-off равно 26,5 мм. Чувствительность и специфичность составили 67,9% и 52% соответственно.

При сравнении максимального размера опухоли у пациентов без рецидива медиана показателя составила 30 мм (Q1-Q3: 23-40 мм), с рецидивом – 36,5 мм (Q1-Q3: 29,5-50 мм). Различия были статистически значимыми ($p = 0,001$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и максимального размера опухоли, составила $0,63 \pm 0,04$ с 95% ДИ: 0,55-0,71. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение максимального размера опухоли в точке cut-off равно 32,5 мм. Чувствительность и специфичность составили 60,7% и 58% соответственно (Рисунок 11).

Частота рецидивов у пациентов с вестибулярными шванномами при использовании ретросигмовидного составила 9,4%, транслабиринтного – 15,1%; различия не были статистически значимы ($p = 0,198$).

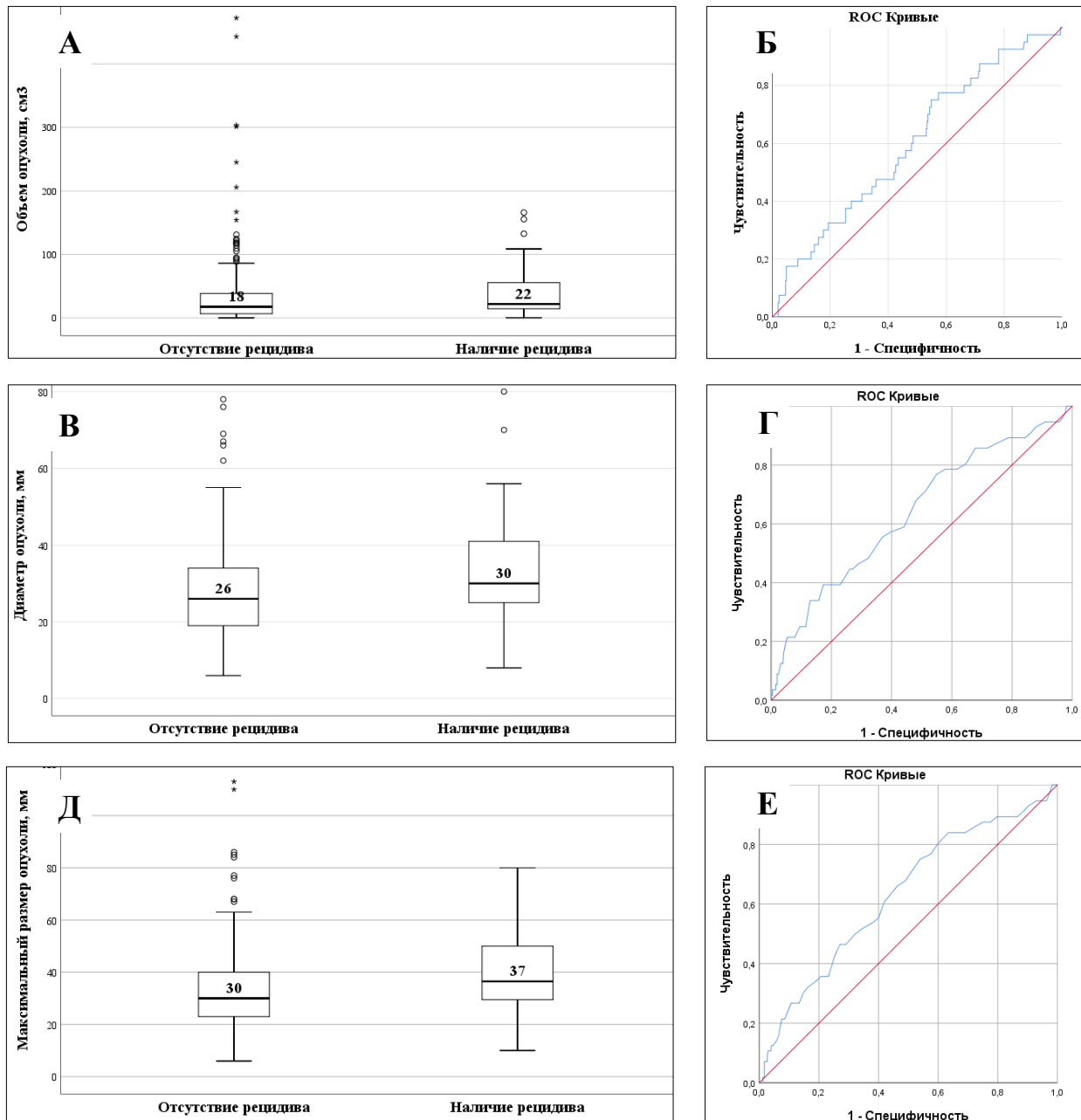


Рисунок 11 – Сравнение размеров опухоли в группах в зависимости от наличия рецидива: сравнение объема опухоли у пациентов в зависимости от наличия рецидива (А) и ROC-кривая, отражающая объем опухоли у пациентов в зависимости от наличия рецидива (Б); сравнение диаметра опухоли у пациентов в зависимости от наличия рецидива (В) и соответствующая ROC-кривая, отражающая диаметр опухоли у пациентов в зависимости от наличия рецидива (Г); сравнение максимального размера опухоли у пациентов в зависимости от наличия рецидива (Д) и соответствующая ROC-кривая (Е)

При сравнении объемов интраоперационной кровопотери исследуемых в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 300 мл (Q1-Q3: 150-475 мл), при наличии рецидива – 225 мл (Q1-Q3: 200-450 мл). Различия не были статистически значимыми ($p = 0,694$).

При сравнении продолжительности оперативного вмешательства в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 235 мин (Q1-Q3: 175-335 мин), при наличии рецидива – 275 мин (Q1-Q3: 185-362 мин). Различия не были статистически значимыми ($p = 0,086$).

При сравнении длительности госпитализации в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 12 койко-дней (Q1-Q3: 8-16 койко-дней), при наличии рецидива – 13 койко-дней (Q1-Q3: 9-18 койко-дней). Различия не были статистически значимыми ($p = 0,174$).

Медиана наблюдения нерецидивных опухолей составляла 6 лет (Q1-Q3: 3-9 лет), рецидивных опухолей – 8 лет (Q1-Q3: 5-11 лет). Время наблюдения от момента появления первого симптома до проведения хирургического лечения у пациентов без рецидивов составляло 13 месяцев (Q1-Q3: 6-36 месяцев), при наличии рецидива – 17 месяцев (Q1-Q3: 12-32 месяцев). Различия не были статистически значимыми ($p = 0,190$) (Рисунок 12).

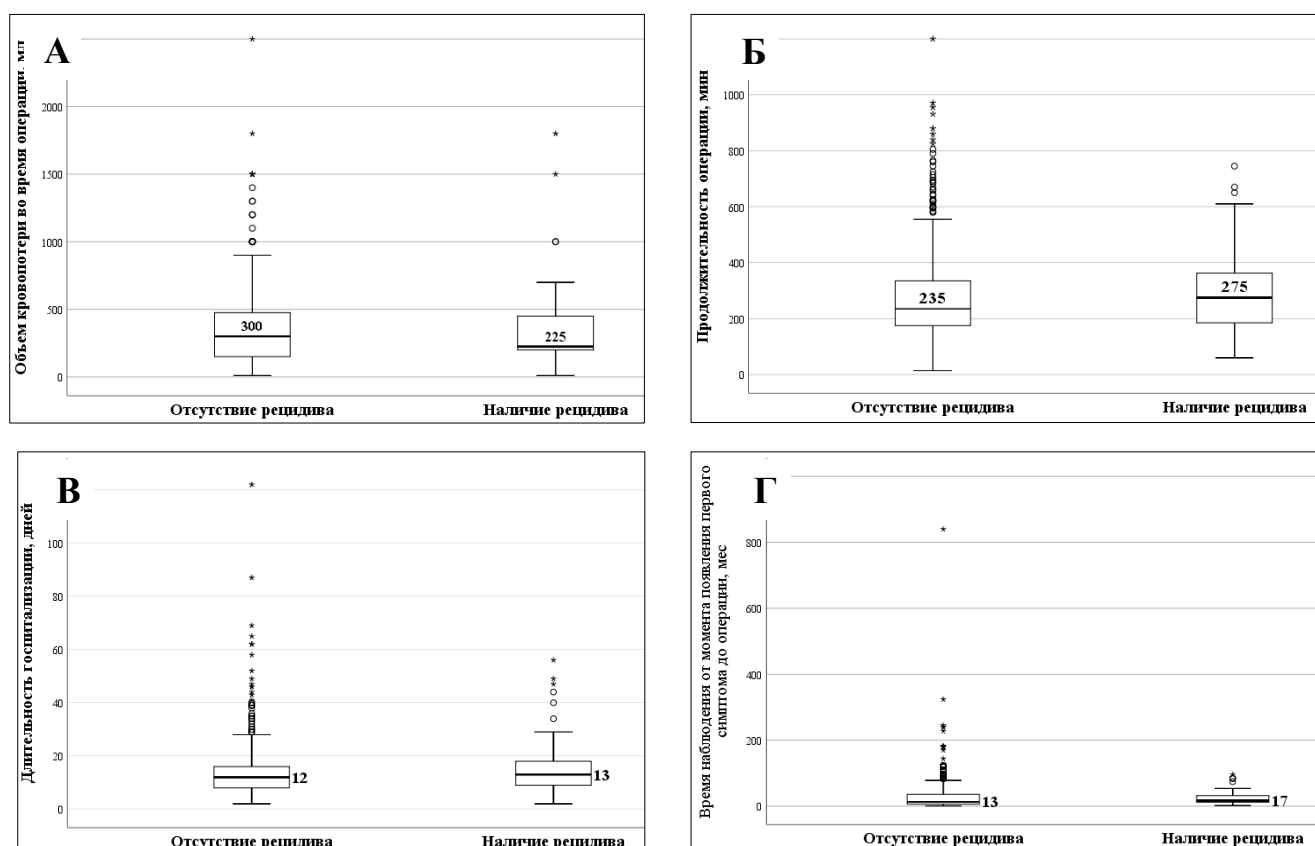


Рисунок 12 – Сравнение объемов кровопотери во время операции в зависимости от наличия рецидива новообразования (А); сравнение продолжительности операции у пациентов с рецидивами и без рецидивов (Б); сравнение длительности госпитализации пациентов с рецидивами и без рецидивов (В); сравнение времени наблюдения от момента появления первого симптома до проведения хирургического лечения (Г)

Оценка объема интраоперационной кровопотери в зависимости от диаметра шванномы

При увеличении диаметра шванномы на 1 мм ожидается увеличение объема интраоперационной кровопотери на 10,97 мл (Рисунок 13). Данная зависимость описывается уравнением (1):

$$Y_{\text{объем кровопотери}} = 52,03 + 10,97 * X_{\text{размер}}, \quad (1)$$

где $Y_{\text{объем кровопотери}}$ – объем интраоперационной кровопотери (мл),
 $X_{\text{размер}}$ – диаметр опухоли (мм).

Отмечалась статистически значимая умеренная теснота связи по шкале Чеддока ($r_{xy} = 0,34$; $p < 0,0001$).

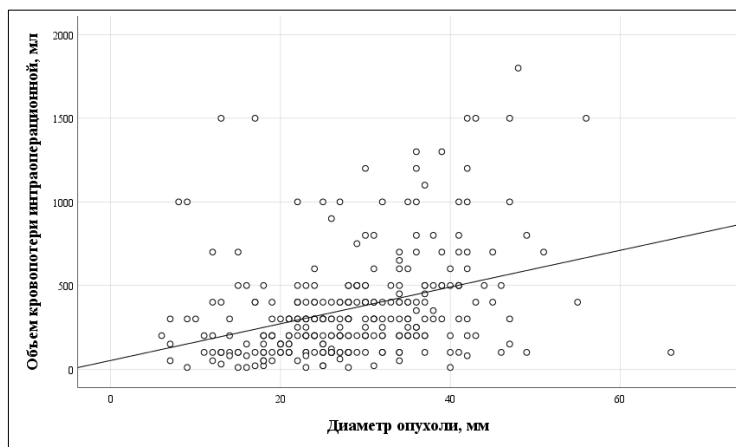


Рисунок 13 – Оценка объема интраоперационной кровопотери в зависимости от диаметра опухоли

Сравнение длительности операции в зависимости от объема интраоперационной кровопотери

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2):

$$Y_{\text{время операции}} = 221,9 + 0,25 * X_{\text{объем кровопотери}}, \quad (2)$$

где $Y_{\text{время операции}}$ – длительность операции, мин,
 $X_{\text{объем кровопотери}}$ – объем интраоперационной кровопотери, мл.

При увеличении объема кровопотери на 1 мл следует ожидать увеличения времени операции на 0,254 мин (Рисунок 14).

Корреляционная связь между объемом кровопотери и длительностью операции – прямая, заметная (теснота связи по шкале Чеддока), статистически значимая ($r_{xy} = 0,519$; $p < 0,0001$). Факторы, включенные в модель, определяли 26,9% дисперсии времени операции.

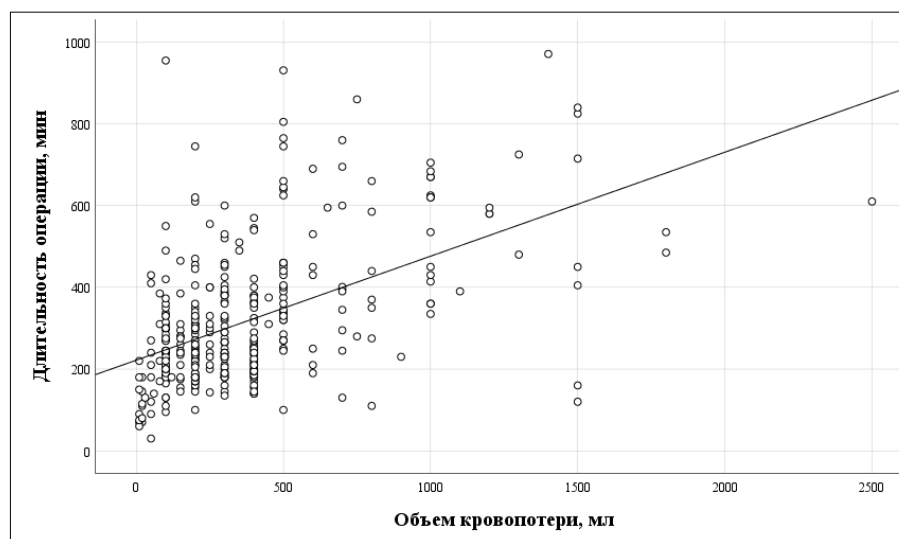


Рисунок 14 – Сравнение длительности операции в зависимости от объема интраоперационной кровопотери

Сравнение длительности операции в зависимости от размера шванномы

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

$$Y_{\text{время операции}} = 146,53 + 5,08 * X_{\text{диаметр опухоли}}, \quad (3)$$

где $Y_{\text{время операции}}$ – длительность операции, мин,
 $X_{\text{диаметр опухоли}}$ – диаметр опухоли, мм.

При увеличении диаметра шванномы на 1 мм ожидается увеличение времени операции на 5,08 мин (Рисунок 15).

Корреляционная связь статистически значимая, умеренной тесноты по шкале Чеддока ($r_{xy} = 0,351$; $p < 0,0001$). Факторы, включенные в модель, определяли 12,3% дисперсии времени операции.

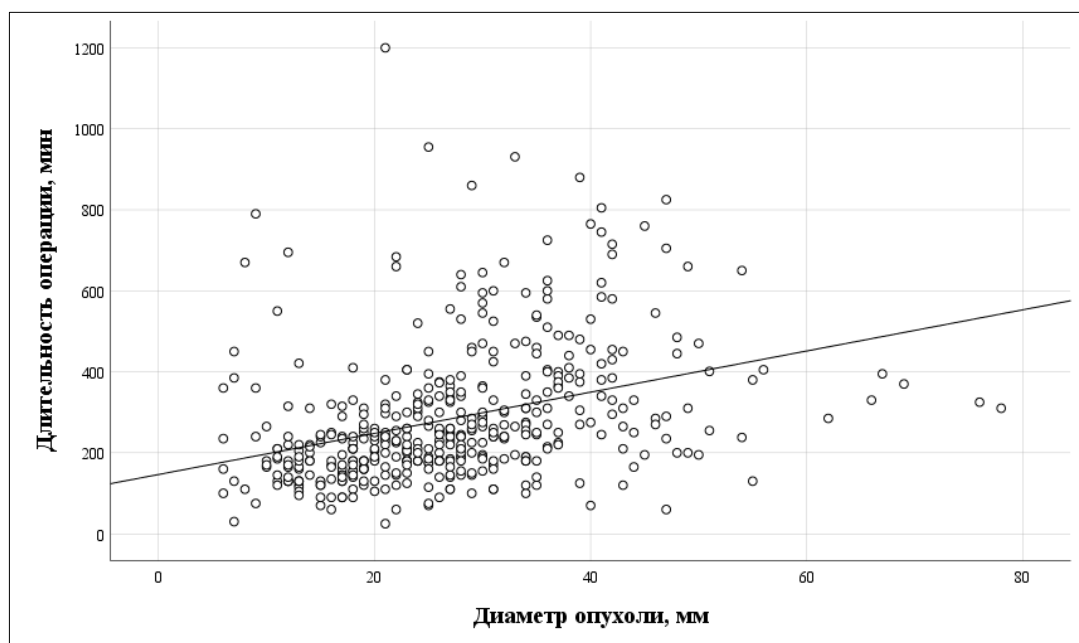


Рисунок 15 – Сравнение длительности операции в зависимости от диаметра опухоли

При сравнении тотальности удаления опухоли, наличия кистозного компонента, гигантских размеров, повторных операций по поводу кровоизлияний в ложе опухоли, нарушений слуха, вестибуло-атактического синдрома среди вестибулярных шванном при использовании ретросигмовидного и транслабиринтного доступов статистически значимых различий не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение использования основных хирургических доступов в лечении вестибулярных шванном

Частота	Вид хирургического доступа				p	ОШ; 95% ДИ
	Ретросигмовидный		Транслабиринтный			
	Абс.	%	Абс.	%		
Рецидив	26	9,4	11	15,1	0,198	1,7; 0,80-3,64
Субтотальное удаление	7	2,5	3	4,1	0,349	1,65; 0,415-6,53
Кистозные опухоли	42	16,8	8	11,3	0,275	0,63; 0,28-1,4
Гиперваскулярные опухоли	9	3,6	16	22,5	< 0,00 01	7,79; 3,27-18,55
Гигантский размер	27	10,4	2	2,7	0,057	0,24; 0,06-1,05
Повторная операция из-за кровоизлияния в ложе опухоли	7	2,8	3	4,1	0,701	1,48; 0,37-5,86
Нарушение слуха	181	77,7	57	83,8	0,313	1,49; 0,73-3,04
Вестибуло- атактический синдром	115	51,1	36	54,5	0,675	1,15; 0,66-1,99

Был проведен анализ отношений шансов развития рецидива в зависимости от отдельных нейрохирургических параметров (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение отношений шансов развития рецидива в зависимости от макроскопических и отдельных нейрохирургических параметров

Фактор риска	Наличие рецидива				p	ОШ; 95% ДИ
	Наличие фактора		Отсутствие фактора			
	Абс.	%	Абс.	%		
Гигантский размер	11	32,4	57	10,3	0,001	4,17; 1,93-8,99
Наличие кисты	20	25,6	31	7,9	< 0,0001	4,01; 2,14-7,51
Интимное прилегание к окружающим тканям	11	17,7	45	8,8	0,038	2,25;1,09-4,62
Гиперваскулярные опухоли	9	17,6	47	9,3	0,081	2,11; 0,97-4,61
Кровотечение, потребовавшее повторной операции	4	28,6	54	9,8	0,045	3,69;1,12-12,16

Частота рецидивов среди опухолей гигантских размеров составила 32,4%, остальных – 10,3%. При сравнении частоты рецидивов гигантских образований были получены статистически значимые различия ($p = 0,001$). Шансы развития рецидива гигантских шванном увеличивались в 4,17 раз (95% ДИ: 1,93-8,99). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ($V = 0,161$). Риск рецидива среди негигантских шванном составляет 31,8% от риска рецидива гигантских опухолей.

Частота рецидивов среди кистозных опухолей составила 25,6%, среди солидных – 7,9%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия кист были получены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии кист в 4,01 раз (95% ДИ: 2,14-7,51). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V = 0,212$). Риск рецидива среди солидных опухолей составляет 30,8% от риска рецидива среди кистозных опухолей.

Частота рецидивов среди опухолей, интимно прилегающих к окружающим тканям, составила 17,7%, среди хорошо ограниченных – 8,8%, ($p = 0,038$). Шансы развития рецидива увеличивались в 2,25 раз (95% ДИ: 1,09-4,62). Между сопоставляемыми признаками отмечалась незначительная связь ($V = 0,094$).

Частота рецидивов среди гиперваскулярных составила 17,6%, среди остальных – 9,3%. Различия между полученными значениями не были статистически значимы ($p = 0,081$).

Частота рецидивов среди опухолей с кровотечениями, потребовавшими повторного хирургического вмешательства, составила 28,6%, остальных – 9,8%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия кровотечения были получены статистически значимые различия ($p = 0,045$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии кровотечения в 3,69 раз (95% ДИ: 1,12-12,16). Между сопоставляемыми признаками отмечалась незначительная связь ($V = 0,096$).

Также была проведена оценка частоты развития рецидива в зависимости от наличия отдельных клинических симптомов (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение рецидивных и нерецидивных шванном в зависимости от наличия клинических симптомов

Фактор риска	Наличие рецидива				p	ОШ; 95% ДИ
	Наличие фактора		Отсутствие фактора			
	Абс.	%	Абс.	%		
Головные боли	23	14	33	9,9	0,165	1,49;0,85-2,64
Нарушения чувствительности	30	14,6	26	8,9	0,051	1,7; 0,994-3,037
Парестезии	10	13,5	46	10,9	0,55	1,28; 0,61-2,66
Снижение памяти	4	20	52	10,9	0,265	2,04; 0,66-6,34
Тошнота	6	18,8	50	10,8	0,157	1,92; 0,75-4,88
Астенический синдром	9	14,5	47	10,8	0,392	1,39; 0,65- 3,02
Болевой синдром	17	8,8	39	12,9	0,160	0,65; 0,36-1,19
Шум в ушах	8	7,8	48	12,2	0,220	0,62; 0,28-1,34
Нарушение слуха	33	13,2	6	7,5	0,232	1,88; 0,76-4,66

Продолжение Таблицы 9

Вестибуло-атактический синдром	27	15,7	29	8,9	0,023	1,90; 1,09-3,33
Нарушение функции лицевого нерва	13	14,4	14	5,3	0,009	3,03; 1,36-6,72
Нарушение глотания	6	19,4	50	10,7	0,14	2,01; 0,79-5,13
Нарушения речи	3	30,0	53	10,8	0,09	3,53; 0,89-14,05
Нарушение функции тазовых органов	3	17,6	53	11,0	0,42	1,74; 0,48-6,23

Частота рецидивов среди пациентов с наличием головных болей составила 14%, при отсутствии – 9,9%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия головных болей не были получены статистически значимые различия ($p = 0,165$).

Частота рецидивов среди пациентов с наличием нарушений чувствительности составила 14,6%, при отсутствии – 8,9%, полученные различия статистически незначимы ($p = 0,051$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии признака в 1,7 раз (95% ДИ: 0,994-3,037). Между сопоставляемыми признаками отмечалась незначительная связь ($V = 0,05$).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием жалоб на снижение памяти составила 10,9%, при наличии снижения памяти – 20%, различия были статистически незначимы ($p = 0,265$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии признака в 2 раза (95% ДИ: 0,658-6,343). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V = 0,57$).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием жалоб на парестезии составила 10,9%, при наличии – 13,5%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия жалоб на парестезии были получены статистически незначимые различия ($p = 0,55$). Шансы развития

рецидива увеличивались в 1,27 раз (95% ДИ: 0,613-2,659). Между сопоставляемыми признаками отмечалась несущественная связь ($V = 0,029$).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием жалоб на головокружение составила 10,2%, при наличии – 13,3% ($p = 0,55$). Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием жалоб на тошноту составила 10,8%, с наличием – 18,8% ($p = 0,157$).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием астенического синдрома составила 10,8%, с наличием – 14,5%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия синдрома были получены статистически незначимые различия ($p = 0,392$).

Частота рецидивов среди пациентов с наличием болевого синдрома составила 8,8%, с отсутствием – 12,9%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия синдрома были получены статистически незначимые различия ($p = 0,160$).

Частота рецидивов среди пациентов с наличием жалоб на шум в ушах составила 7,8%, при отсутствии – 12,2%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия изучаемого признака были получены статистически незначимые различия ($p = 0,22$).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием вестибуло-атактического синдрома составила 8,9%, с наличием – 15,7%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия вестибуло-атактического синдрома были получены статистически значимые различия ($p = 0,023$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии синдрома в 1,9 раз (95% ДИ: 1,09-3,33). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ($V = 0,1$).

Функция лицевого нерва по шкале Хауса-Бракманна у пациентов с вестибулярными шванномами при выписке из больницы составляла grade I-II – 86,5%, III – 10,1%, IV – 3,4%. До операции функция лицевого нерва по шкале Хауса-Бракманна составляла: grade I-II – 94,4%, III – 4,5%, IV – 1,1%. Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием нарушений лицевого нерва составила 5,3%, с наличием – 14,4%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия признака были получены статистически значимые различия ($p = 0,009$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии нарушений функции лицевого нерва в 3,03 раза (95% ДИ: 1,36-6,72).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием нарушений глотания составила 10,7%, с наличием – 19,4%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия синдрома были получены статистически незначимые различия ($p = 0,143$).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием нарушений речи составила 10,8%, с наличием – 30%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия синдрома были получены статистически незначимые различия ($p = 0,091$).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием нарушений функции тазовых органов составила 11%, с наличием – 17,6%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия синдрома были получены статистически незначимые различия ($p = 0,423$).

Частота рецидивов среди пациентов с отсутствием нарушений слуха составила 7,5%, с наличием снижения слуха либо анакузии – 13,2%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия признака были получены статистически незначимые различия ($p = 0,232$).

У пациентов без нарушений слуха частота развития рецидивов составила 7,5%, со снижением слуха – 12,7%, при анакузии – 14,1%. При сравнении частоты рецидивов в зависимости изучаемого признака не были получены статистически значимые различия ($p = 0,373$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение наличия рецидива опухоли у пациентов в зависимости от функции слуха

Функция слуха	Наличие рецидива		p
	Абс. / n	%	
1. Нет нарушений	6 / 80	7,5	0,373
2. Снижение слуха	21 / 165	12,7	
3. Анакузия	12 / 85	14,1	

Сравнение наличия вестибуло-атактического синдрома в зависимости от размера опухоли

В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (4):

$$Y_{\text{ВАС}} = -2,4 + 0,088 * X_{\text{размер}}, \quad (4)$$

где $Y_{\text{ВАС}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия вестибуло-атактического синдрома,
 $X_{\text{размер}}$ – диаметр опухоли, мм.

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием вестибуло-атактического синдрома -0,160, а при наличии вестибуло-атактического синдрома 0,288. Соответственно, константа дискриминации равна 0,064. При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента λ Уилкса, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска вестибуло-атактического синдрома определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (4): при значении более 0,064 пациент относился к группе высокого риска, при значении менее 0,064 – к группе низкого риска. Чувствительность модели составила 63,7%, специфичность – 66,1%.

Анализ гиперваскулярных шванном в зависимости от отдельных параметров

Гиперваскулярные шванномы чаще наблюдались у мужчин ($p = 0,024$), характеризовались интимным прилеганием к окружающим тканям ($p < 0,0001$), наличием отложений гемосидерина ($p = 0,001$), наличием послеоперационных кровоизлияний в ложе опухоли, потребовавших повторного хирургического вмешательства ($p = 0,001$) (Таблица 11). Частота рецидивных опухолей среди гиперваскулярных шванном была существенно выше, чем среди негиперваскулярных опухолей (16,1% и 8,3% соответственно) ($p = 0,081$).

Таблица 11 – Анализ гиперваскулярных шванном в зависимости от отдельных клинических и морфологических параметров

Фактор риска	Наличие гиперваскулярности				p	ОШ; 95% ДИ
	Наличие фактора		Отсутствие фактора			
	Абс.	%	Абс.	%		
Нейрофиброматоз 2-го типа	2	14,3	49	9	0,370	1,69; 0,37-7,77
Мужской пол	27	12,6	24	6,9	0,024	1,943; 1,09-3,47
Наличие кисты	8	12,3	30	8	0,336	1,62; 0,71-3,70
Интимное прилегание к окружающим тканям	16	26,2	35	7	< 0,0001	4,70; 2,42-9,16
Гигантский размер	3	10,3	47	9,1	0,505	1,16; 0,34-3,97
Кровоизлияние, потребовавшее повторной операции	6	42,9	45	8,4	0,001	8,18; 2,72-24,62
Отложение гемосидерина	17	19,1	23	6,4	0,001	3,47; 1,76-6,83
Рецидив	9	16,1	42	8,3	0,081	2,11; 0,97-4,60

Гиперваскулярные шванномы характеризовались большей продолжительностью хирургического вмешательства по сравнению с негиперваскулярными вариантами: медианы показателей составляли 305 мин (Q_1 - Q_3 : 170-330 мин) и 240 мин (Q_1 - Q_3 : 150-400 мин) соответственно. Полученные различия были статистически значимы ($p = 0,011$) (Рисунок 16).

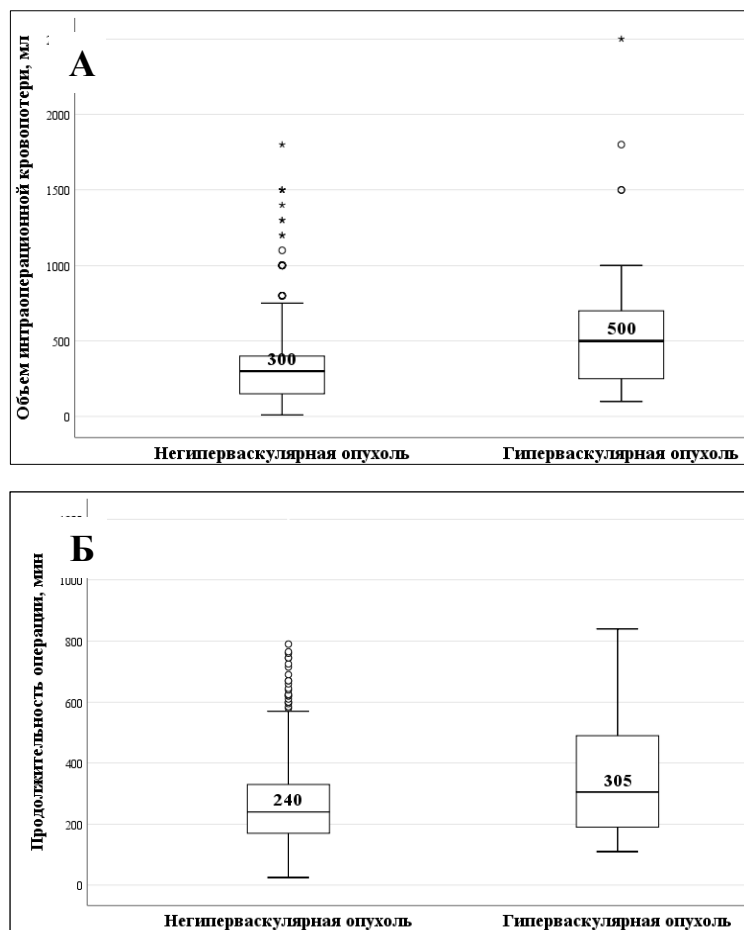


Рисунок 16 – Сравнение объемов интраоперационной кровопотери (А) и сравнение продолжительности операции (Б) гиперваскулярных и негиперваскулярных шванном

Гиперваскулярные шванномы характеризовались большими объемами интраоперационной кровопотери по сравнению с негиперваскулярными вариантами: медианы составляли 500 мл (Q_1 - Q_3 : 250-700 мл) и 300 мл (Q_1 - Q_3 : 150-400 мл) соответственно, $p < 0,0001$ (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение гиперваскулярных шванном с негиперваскулярными вариантами по клиническим и нейрохирургическим параметрам

Показатель	Наличие гиперваскулярности				
	Отсутствие признака		Наличие признака		p
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Возраст, лет	49	36-60	45	33-58	0,260
Диаметр опухоли, мм	26	19-34	27	18-37	0,848
Максимальный размер опухоли, мм	31	23-40	28	22-47	0,848
Объем опухоли, см ³	17,84	7,40-37,91	18,84	5,71-51,44	0,730
Объем интраоперационной кровопотери, мл	300	150-400	500	250-700	< 0,0001
Продолжительность операции, мин	240	170-330	305	190-490	0,011
Длительность госпитализации, койко-дней	12	8-16	14	8-20	0,067

Риск развития рецидивов шванном в зависимости от размера и пролиферативной активности опухоли

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, z = -12,113 + 0,925 * X_{\text{Ki-67}} + 0,13 * X_{\text{размер}}, \quad (5)$$

где p – вероятность наличия рецидива (%),
 $X_{\text{Ki-67}}$ – значение Ki-67 в горячих точках,
 $X_{\text{размер}}$ – максимальный размер опухоли (мм).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,0001$). Модель (5) определяет 79,5% дисперсии вероятности развития рецидива. Исследуемые факторы имеют прямую связь с вероятностью развития рецидива. Увеличение Ki-67 в горячих точках на 1% увеличивает шансы рецидива в 2,52 раза (95% ДИ: 1,02-6,27), увеличение максимального размера опухоли на 1 мм – увеличивает шансы рецидива в 1,14 раза (95% ДИ: 1,01-1,29). Специфичность составила 85,7%; чувствительность составила 89,5% ($p < 0,0001$) (Рисунок 17).

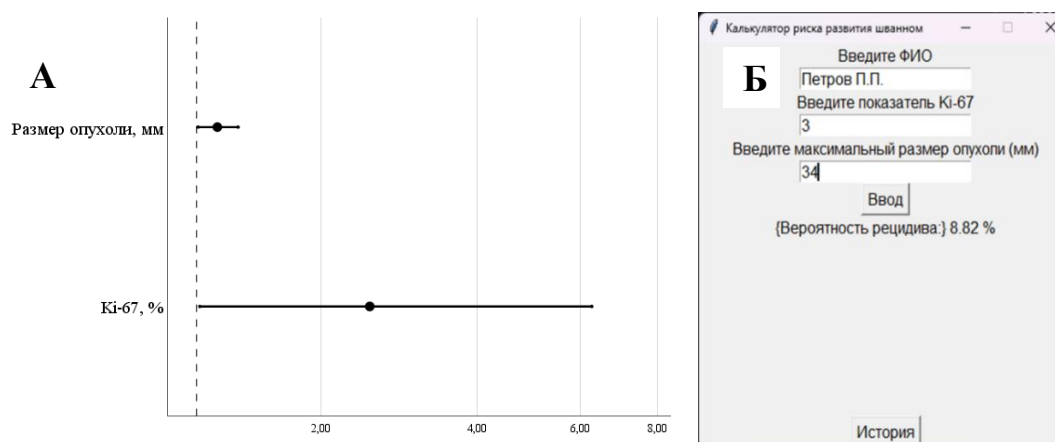


Рисунок 17 – Влияние факторов (А) на риск развития рецидива опухоли и калькулятор (Б) для расчета риска рецидива опухоли на основании значений максимального размера опухоли и значений индекса пролиферативной активности Ki-67

При анализе сроков развития повторного роста опухоли, ранние рецидивы шванном наблюдались в течение первого года наблюдения после хирургического лечения, у отдельных пациентов – в течение первых 6 месяцев наблюдения. Риск рецидива новообразования по прошествии 5 лет наблюдения составлял 9%, при наблюдении более 10 лет – 12% (Таблица 13).

В связи с чем может быть рекомендовано проведение послеоперационного МРТ через 6 месяцев для пациентов с высоким риском рецидива, через 12 месяцев – для пациентов низкого риска. Риск рецидива сохраняется по прошествии 10 лет после хирургической резекции первичной опухоли, что обуславливает необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов.

Таблица 13 – Таблица дожития пациентов с рецидивами шванном

Срок наблюдения, мес	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.	Риск рецидива		Безрецидивная выживаемость, %
		Абс.	%	
<12	530	18	3%	97%
12-24 (1 год)	512	26	5%	95%
24-36 (2 года)	504	34	6%	94%
36-48 (3 года)	496	41	8%	92%
48-60 (4 года)	489	47	9%	91%
60-72 (5 лет)	483	49	9%	91%
72-84 (6 лет)	481	54	10%	90%
84-96 (7 лет)	476	57	11%	89%
96-108 (8 лет)	473	58	11%	89%

Продолжение Таблицы 13

108 (9 лет)	472	61	12%	88%
120 (10 лет)	469	63	12%	88%
>121	469	70	12%	88%

Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что медиана срока наступления рецидива составила $172,0 \pm 25,5$ месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 122,1-221,9 месяца) (Рисунок 18). Среднее время наступления рецидива опухоли составило $190,4 \pm 28,4$ месяца (95% ДИ: 134,8-245,9 месяца).

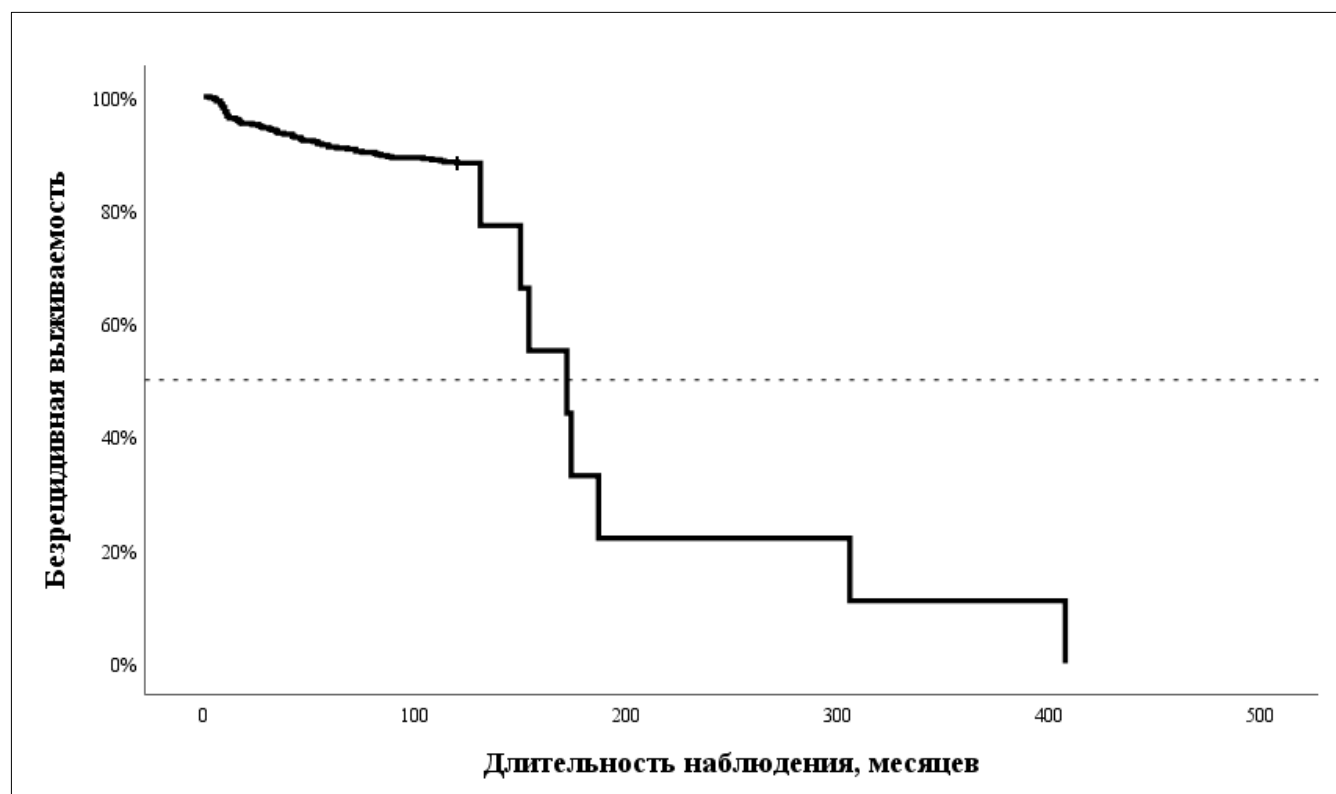


Рисунок 18 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая безрецидивную выживаемость пациентов со шванномами

Скорость роста шванном в зависимости от наличия рецидива

В результате двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности были выделены три кластера. Доля первого кластера в общей структуре составляла 25,3%, второго – 10,1%, третьего – 64,9%. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,8, что соответствует хорошему качеству кластеров. Результаты сравнения полученных кластеров по изучаемым признакам представлены в Таблице 14.

Отмечаются статистически значимые различия кластеров у исследуемых в зависимости от скорости роста опухоли и наличия рецидива ($p < 0,0001$). При сравнении групп попарно было установлено, что скорость роста рецидивных опухолей существенно выше, чем нерецидивных опухолей ($p < 0,0001$) (Рисунок 19).

Таблица 14 – Сравнение кластеров скорости роста шванном

Признак	Первый кластер (n = 20)	Второй кластер (n = 8)	Третий кластер (n = 51)	p
Скорость роста по диаметру опухоли, мм / год, Ме [IQR]	5,84 [4,12-10,10]	13,34 [11,76-20,75]	1,87 [0,55-3,86]	$< 0,0001$ $p_{1-2} = 0,220$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Скорость роста по объему, см ³ / год, Ме [IQR]	5,68 [1,83-18,53]	25,65 [11,48 - 39,02]	1,37 [0,08-4,55]	$< 0,0001$ $p_{1-2} = 0,188$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} < 0,0001$
Наличие рецидива, абс. (%)	20 (100%)	8 (100%)	0 (0%)	$< 0,0001$

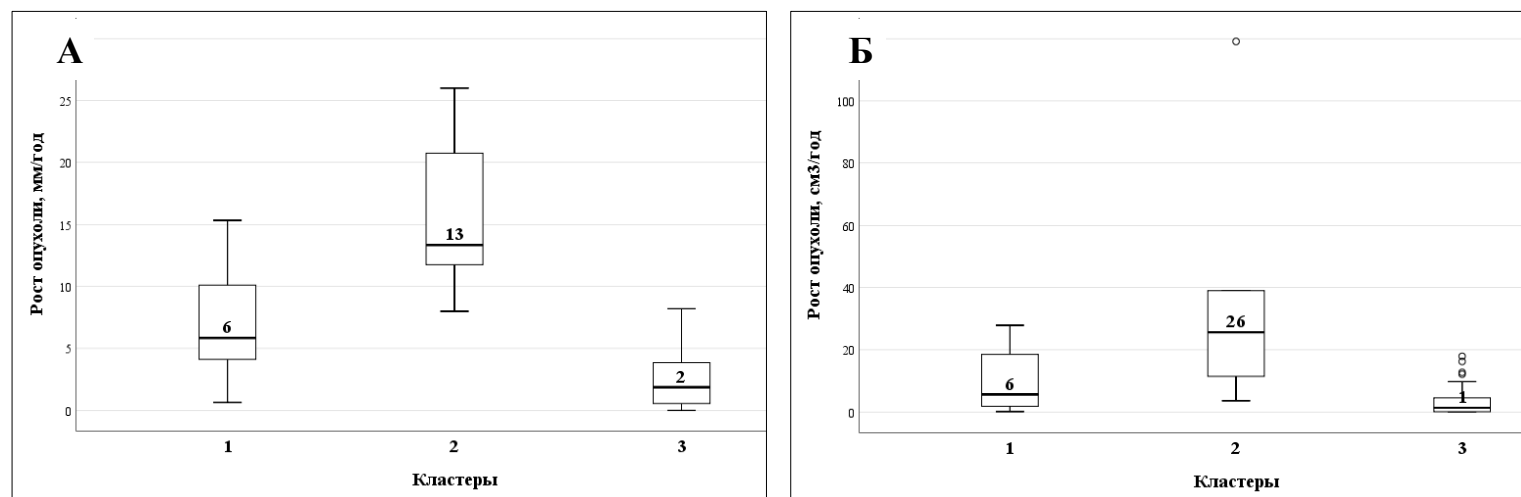


Рисунок 19 – Сравнение скорости роста опухоли в каждом полученном кластере, мм/год (А);
см³ / год (Б)

Скорость роста шванном вне зависимости от наличия рецидива

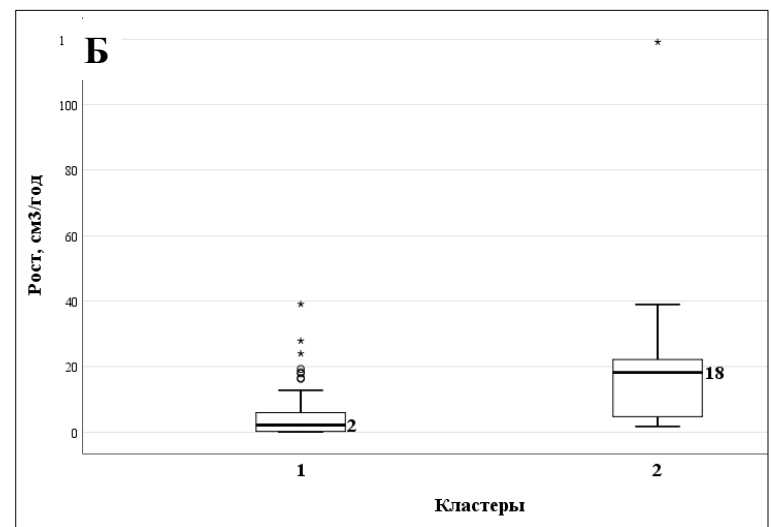
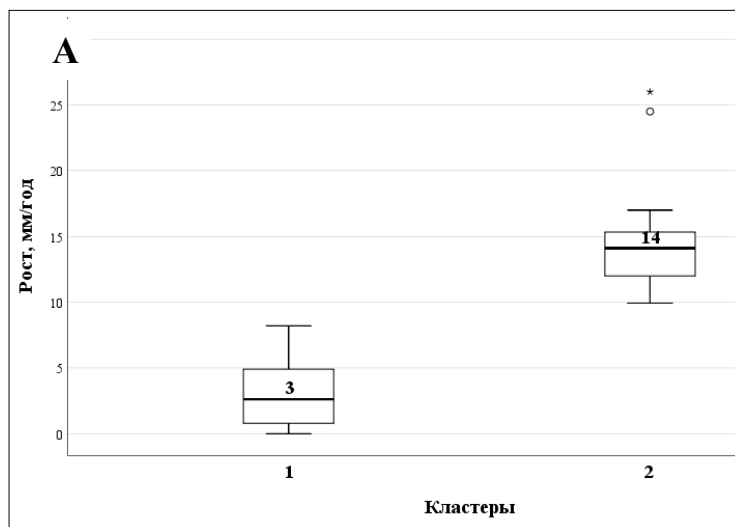
В результате двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности были выделены два кластера. Доля первого кластера в общей структуре составляла 77,2%, второго – 22,8%.

Силуэтная мера связности и разделения составила 0,7, что соответствует хорошему качеству кластеров. Результаты сравнения полученных кластеров по изучаемым признакам представлены в Таблице 15.

При сравнении групп было установлено, что медиана скорости роста опухолей первого кластера составляет 2,62 мм/год [Q1-Q3: 0,80-4,91 мм/год], второго – 14,11 мм/год [Q1-Q3: 12,00-15,33 мм/год] ($p < 0,0001$) (Рисунок 20).

Таблица 15 – Сравнение кластеров скорости роста шванном

Признак	Первый кластер (n = 61)	Второй кластер (n = 19)	p
Скорость роста по диаметру опухоли, мм / год, Ме [IQR]	2,62 [0,80-4,91]	14,11 [12,00-15,33]	< 0,0001
Скорость роста по объему, см ³ / год, Ме [IQR]	2,15 [0,22-5,93]	18,23 [4,73-22,15]	< 0,0001

Рисунок 20 – Сравнение скорости роста опухоли в каждом кластере, мм / год (А); см³ / год (Б)

Анализ влияния опыта хирурга на исходы хирургического лечения

При анализе частоты рецидивов среди пациентов у более опытных хирургов доля рецидивов составила 17,1%, среди пациентов менее опытных хирургов – 23,7% (при наличии стажа более 10 лет в лечении опухолей оболочек нервов и ученого звания считались более опытными, остальные – менее опытными) ($p=0,433$). Частота летальных исходов среди

пациентов у опытных хирургов составила 16,7%, среди пациентов менее опытных хирургов – 23,1% ($p = 0,712$).

Частота кровоизлияний из ложа опухоли, потребовавших повторного хирургического вмешательства, среди пациентов у опытных хирургов составила 13,3%, среди пациентов менее опытных хирургов – 23,4% ($p = 0,536$).

Объем кровопотери среди пациентов более опытных хирургов составила 275 мл [150-500 мл], среди пациентов менее опытных хирургов – 300 мл [200-500 мл] ($p = 0,407$). Полученные различия не были статистически значимы.

При многофакторном дисперсионном анализе была установлена статистически значимая зависимость объема интраоперационной кровопотери от гиперваскулярности опухоли ($p < 0,0001$) и отсутствие статистически значимой зависимости объема интраоперационной кровопотери от опыта хирурга ($p = 0,313$). Взаимодействие факторов было статистически незначимо ($p = 0,080$). Вклад гиперваскулярности в дисперсию объема интраоперационной кровопотери был выше, чем у фактора хирурга, значения η^2 составляли 7,5% и 0,4% соответственно (Таблица 16). Полученная двухфакторная модель представлена на Рисунке 21.

Таблица 16 – Оценка влияния факторов на объем интраоперационной кровопотери

Факторы	Оценка влияния факторов на объем интраоперационной кровопотери, мл		Уровень значимости связи факторов
	η^2 , %	p	
Гиперваскулярность	7,5	$< 0,0001^*$	0,08
Опыт хирурга	0,4	0,313	



Рисунок 21 – Оценка влияния факторов на объем интраоперационной кровопотери

Результаты анализа клиническо-анамнестических, инструментальных данных и результатов нейрохирургического лечения пациентов с нейрофибромами

Всего был включен 61 пациент с диагнозом нейрофиброма grade 1 (ВОЗ ЦНС) без наследственного опухолевого синдрома. Из них у 34,43% ($n=21$) наблюдался рецидив новообразования; у 65,57% ($n=40$) не было рецидива. Пациентов женского пола было 39 (63,93%) с медианой возраста 51 год (Q_1 - Q_3 : 35,0-58,5 лет), мужского – 22 (36,07%) с медианой возраста 41,5 год (Q_1 - Q_3 : 29,0-51,0 год). Частота рецидивов среди пациентов женского пола составила 28,2%, среди мужского – 45,5%. Полученные результаты не были значимы статистически ($p=0,262$). Размеры рецидивных нейрофибром были статистически значимо ($p=0,011$) выше размеров нероцидивных аналогов: медианы составляли 34 и 50 мм соответственно (Таблица 17). При сравнении пациентов по возрасту в зависимости от наличия рецидива не было получено статистически значимых различий ($p=0,439$) (Рисунок 22).

Таблица 17 – Сравнение пациентов с нейрофибромами по возрасту и размеру опухоли в зависимости от наличия рецидива

Показатель	Наличие рецидива				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Возраст, лет	50	32,5-57,0	42	32,0-54,0	0,439
Размер опухоли, мм	34	30,0-40,0	50	30,0-60,0	0,011

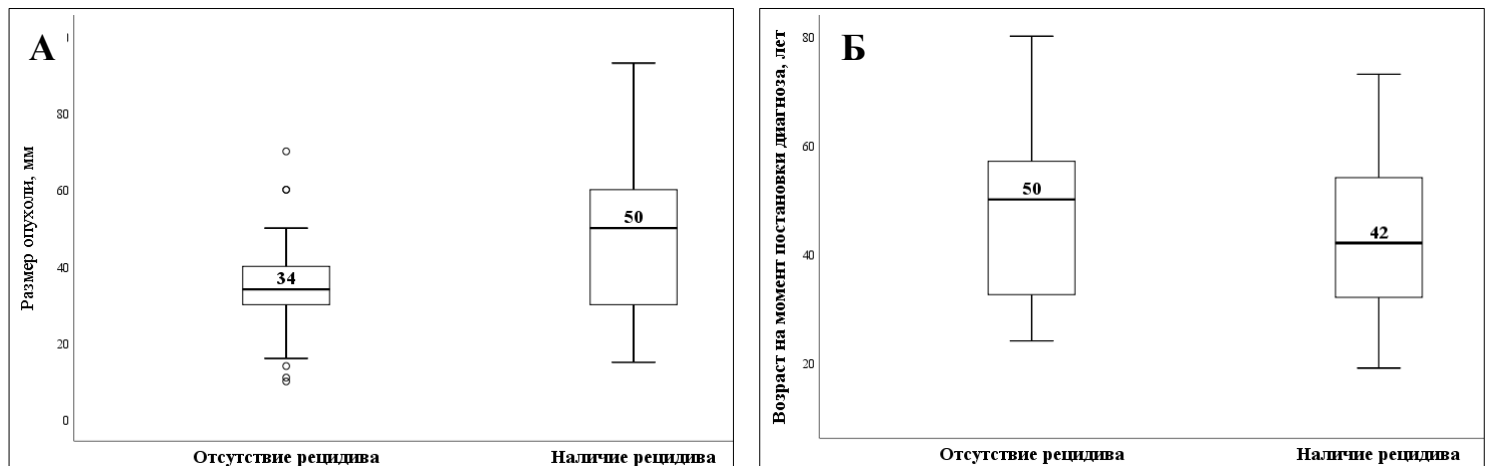


Рисунок 22 – Сравнение пациентов с нейрофибромами по размеру опухоли (А) и возрасту пациента (Б) в зависимости от наличия рецидива

При сравнении болевого синдрома по ВАШ до операции у пациентов с рецидивами нейрофибром балл составлял 7 (Q₁-Q₃: 6-8) баллов, при отсутствии рецидивов – 5 (Q₁-Q₃: 4-6) баллов. Полученные различия были статистически значимы (p=0,003). После операции у

рецидивных пациентов балл по ВАШ составлял 5 (4-5), при отсутствии рецидива – 5 (3-5), ($p = 0,287$).

При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия двигательных нарушений до и после операции не было получено статистически значимых отличий ($p = 0,364$ и $p = 0,341$ соответственно).

При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия нарушений по результатам ЭНМГ до и после операции не было получено статистически значимых отличий ($p = 0,140$, $p = 0,196$).

При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия нарушений чувствительности до операции исследуемых были получены статистически значимые различия ($p = 0,002$). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой рецидивов при наличии легких и умеренных нарушений чувствительности по сравнению с отсутствием нарушений с $p = 0,011$ и $p = 0,012$ соответственно (Таблица 18). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V = 0,466$).

Таблица 18 – Сравнение наличия рецидивов нейрофибром в зависимости от наличия нарушений чувствительности до операции

Нарушения чувствительности до операции	Наличие рецидивов		p
	Абс. / n	%	
1. 1 балл	1 / 1	100	0,002 $p_{1-3} = 0,012$ $p_{1-4} = 0,011$
2. 2 балла	0 / 32	0	
3. 3 балла	4 / 7	57,1	
4. 4 балла	9 / 18	50,0	
5. 5 баллов	4 / 32	12,5	

При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия нарушений чувствительности после операции исследуемых были получены статистически значимые различия ($p = 0,003$) (Таблица 19). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой рецидивов при наличии умеренных нарушений чувствительности по сравнению с отсутствием нарушений ($p = 0,004$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V = 0,499$).

Таблица 19 – Сравнение наличия рецидивов нейрофибром в зависимости от наличия нарушений чувствительности после операции

Нарушения чувствительности до операции	Наличие рецидивов		p
	Абс. / n	%	
1. 1 балл	1 / 1	100	0,003 $p_{1-3} = 0,004$
2. 2 балла	1 / 1	100	
3. 3 балла	8 / 13	61,5	
4. 4 балла	5 / 18	27,8	
5. 5 баллов	3 / 25	12,0	

При анализе сроков развития повторного роста опухоли было выявлено, что ранние рецидивы нейрофибром наблюдаются в течение первых 6 месяцев наблюдения после

хирургического лечения, у части пациентов – в течение первых 3 месяцев наблюдения (Таблица 20).

В связи с чем может быть рекомендовано проведение послеоперационного МРТ через 3 месяца для пациентов с высоким риском рецидива, через 6 месяцев – для пациентов низкого риска. Риск рецидива сохраняется по прошествии 20 лет после хирургической резекции первичной опухоли, что обуславливает необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов.

Таблица 20 – Таблица дожития пациентов с рецидивами нейрофибром

Срок наблюдения, мес	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.	Риск рецидива		Безрецидивная выживаемость, %
		Абс.	%	
<3	20	1	5%	95%
3-6	15	6	29%	71%
6-9	13	8	38%	62%
9-12	11	10	48%	52%
12-18	10	10	48%	52%
18-24	9	12	57%	43%
24-36	7	12	57%	43%
36-48	3	15	71%	29%
48-54	2	18	86%	14%
54-78	1	19	90%	10%
78-288	1	21	95%	5%

Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что медиана срока наступления рецидива составила $15,0 \pm 7,63$ месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 0,05-29,95 месяца) (Рисунок 23). Среднее время наступления рецидива опухоли составило $35,1 \pm 13,4$ месяца (95% ДИ: 8,77-61,42 месяца).

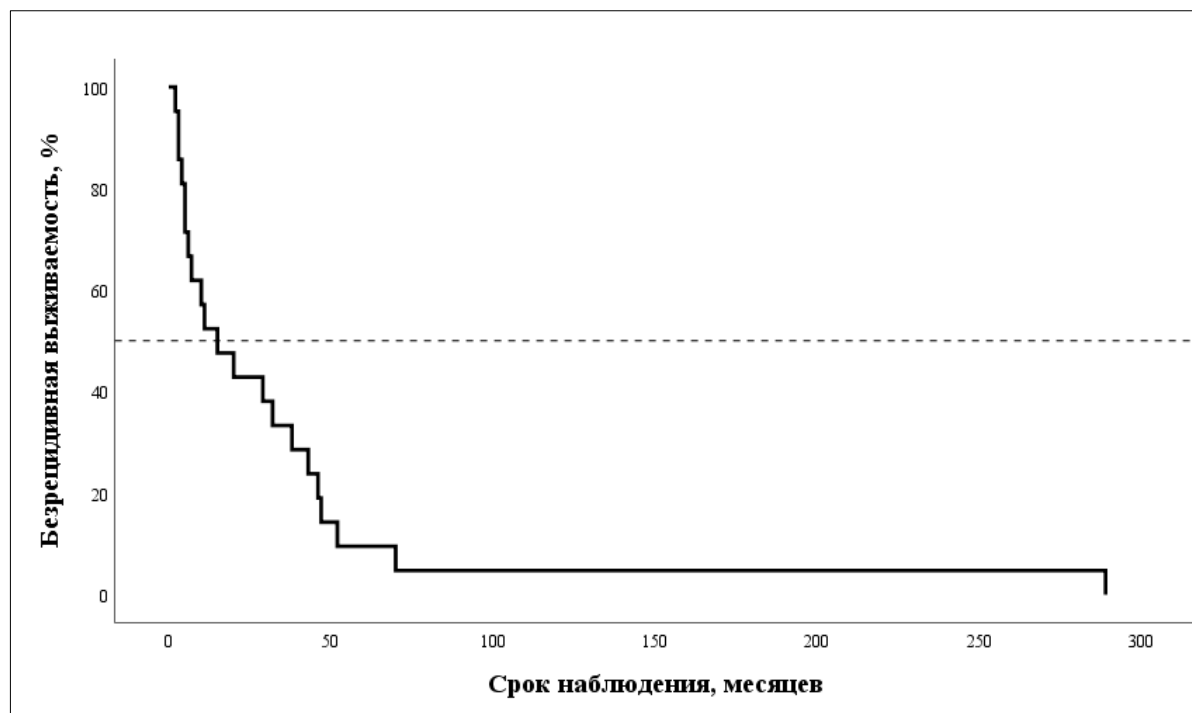


Рисунок 23 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая безрецидивную выживаемость пациентов с нейрофибромами

Результаты анализа клиническо-anamнестических, инструментальных данных и результатов нейрохирургического лечения пациентов с ЗООПН

Всего пациентов с ЗООПН было 25, из них 10 (40%) с нейрофиброматозом 1-го типа. Два (8%) пациента имели в анамнезе лучевую терапию (первый – за 13 лет до развития ЗООПН, второй – 3 года назад). Пациентов мужского пола было 36% (n=9), женского – 64% (n=16).

ЗООПН high grade по классификации ВОЗ ЦНС составляли 76% (n = 19) случаев, ЗООПН low grade / АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью – 24% (n = 6).

Медиана скорости роста ЗООПН high grade составила 54 мм / год (Q_1 - Q_3 : 30-80 мм / год).

При сравнении синдром-ассоциированных опухолей со спорадическими имели место различия по возрасту (Рисунок 24). Так медиана возраста пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа составляла 39 лет (Q_1 - Q_3 : 34-41 лет), без наследственного опухолевого синдрома – 48 лет (Q_1 - Q_3 : 37,5-62,5 лет). Полученные различия не были статистически значимы ($p = 0,08$).

Различий по возрасту среди ЗООПН high grade и ЗООПН low grade / АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью не было выявлено, медианы показателя составляли 41 год (Q_1 - Q_3 : 35,5-53,5 лет) и 40,5 лет (Q_1 - Q_3 : 38-62 года) соответственно ($p = 0,975$).

При сравнении размера опухоли были получены следующие данные: у ЗООПН high grade медиана показателя составила 64 мм (Q_1 - Q_3 : 40-102 мм), у ЗООПН low grade / АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью – 35 мм (Q_1 - Q_3 : 20-65 мм). Полученные различия не были статистически значимы ($p = 0,201$).

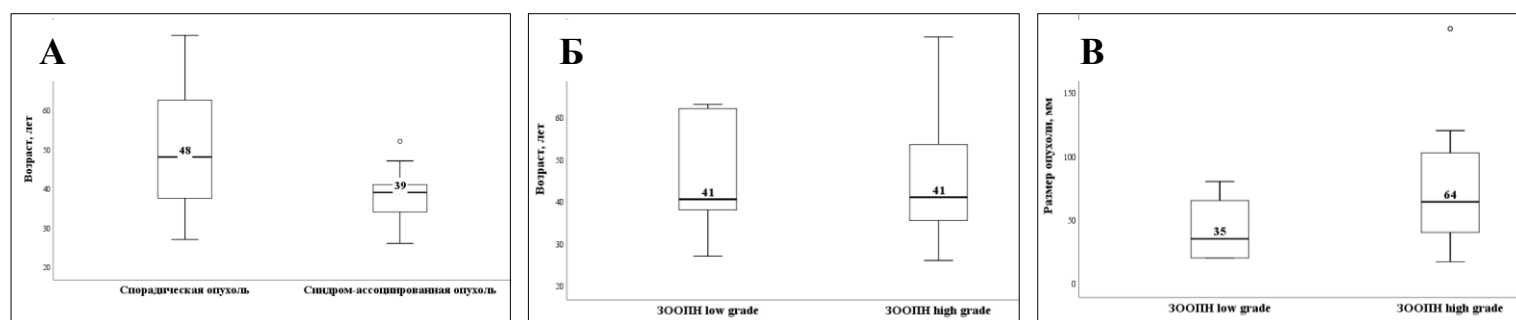


Рисунок 24 – Сравнение спорадических ЗООПН с синдром-ассоциированными аналогами по возрасту (А); сравнение возраста пациента (Б) и размера опухоли (В) у пациентов с ЗООПН high grade и ЗООПН low grade / АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью

При сравнении болевого синдрома по ВАШ до операции у пациентов с ЗООПН high grade балл составлял 6 (Q_1 - Q_3 : 4-9) баллов; у пациентов с ЗООПН low grade / АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью – 4,5 (Q_1 - Q_3 : 1-8) баллов. Полученные различия не были статистически значимы ($p = 0,277$).

При сравнении болевого синдрома по ВАШ после операции у пациентов с ЗООПН high grade балл составлял 5 (Q_1 - Q_3 : 3-6) баллов, у пациентов с ЗООПН low grade / АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью – 3 (Q_1 - Q_3 : 1-5) баллов (Рисунок 25). Полученные различия не были статистически значимы ($p = 0,273$).

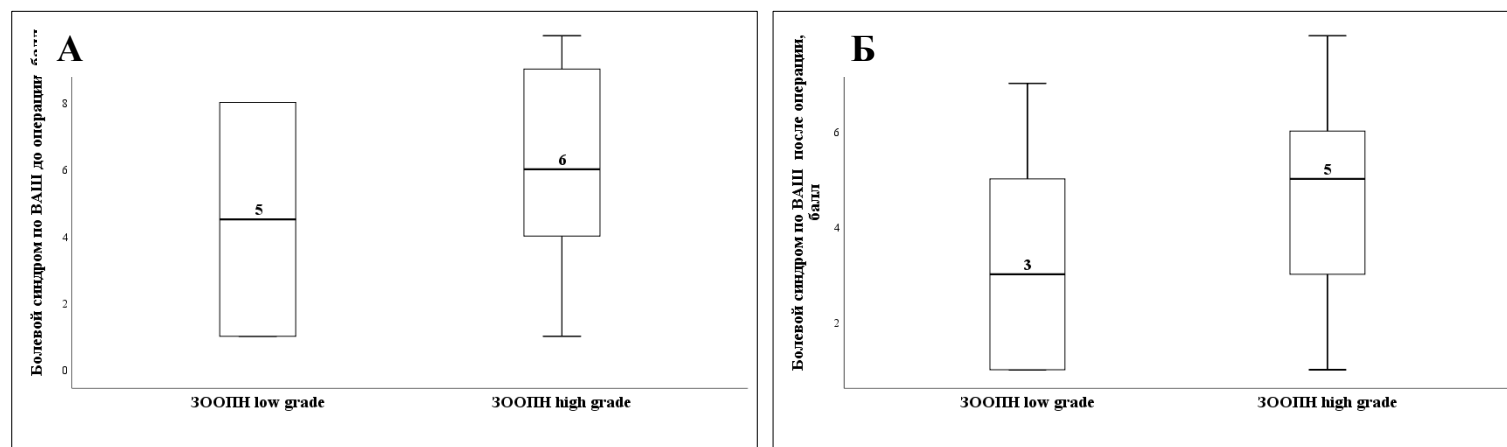


Рисунок 25 – Сравнение болевого синдрома по ВАШ до (А) и после (Б) операции у пациентов с ЗООПН high grade и ЗООПН low grade / АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью

При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия двигательных нарушений до операции исследуемых не были получены статистически значимые различия ($p = 0,72$). При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия двигательных нарушений после операции исследуемых также не были получены статистически значимые различия ($p = 0,376$).

При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия нарушений чувствительности до операции исследуемых не были получены статистически значимые различия ($p = 0,446$).

При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия нарушений чувствительности после операции исследуемых также не были получены статистически значимые различия ($p = 0,08$).

При сравнении частоты рецидивов в зависимости от наличия нарушений по результатам ЭНМГ до и после операции не было получено статистически значимых отличий ($p = 0,544$, $p = 0,792$).

При анализе сроков развития повторного роста опухоли было выявлено, что ранние рецидивы ЗООПН high grade наблюдаются в течение первого полугодия наблюдения после хирургического лечения, у отдельных пациентов – в течение первых 3 месяцев наблюдения (Таблица 21). Риск рецидива новообразования по прошествии 1 года наблюдения составляет 89%, при наблюдении более 3 лет – 95%.

В связи с чем может быть рекомендовано проведение послеоперационного МРТ через 3 месяца после хирургического лечения. Риск рецидива сохраняется по прошествии 3 лет после хирургической резекции первичной опухоли, что обуславливает необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов.

Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что медиана срока наступления рецидива составила $6,0 \pm 0,74$ месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 4,55-7,45 месяца) (Рисунок 26).

Среднее время наступления рецидива опухоли составило $9,55 \pm 2,34$ месяца (95% ДИ: 4,97-14,13 месяца).

Таблица 21 – Таблица дожития пациентов с ЗООПН high grade

Срок наблюдения, мес	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.	Риск рецидива		Безрецидивная выживаемость, %
		Абс.	%	
<3	18	1	5%	95%
3-6	12	7	37%	63%
6-9	7	12	63%	37%
9-12	4	15	78%	22%
12-36	2	17	89%	11%
36-42	1	18	95%	5%

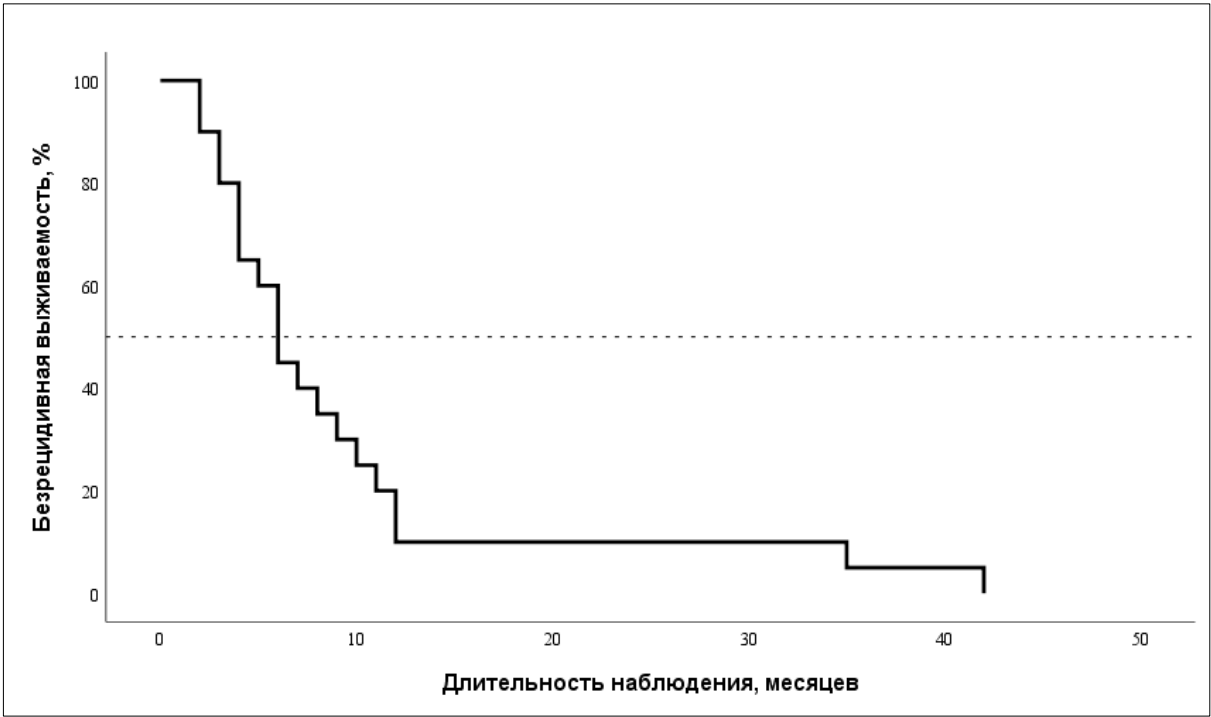


Рисунок 26 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая безрецидивную выживаемость пациентов с ЗООПН

3.2. Патоморфологическая характеристика опухолей оболочек нервов у исследованных групп пациентов

Сравнительный анализ результатов морфологического исследования случаев со шванномами

Оценка экспрессии Ki-67 в шванномах

Сравнение Ki67 в рецидивных шванномах от первичной операции по сравнению с контрольной группой

При микроскопическом исследовании высокие значения маркера Ki-67 наблюдались, как в областях Антони А, так и в областях Антони В (Рисунок 27).

При сравнении значений Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А были установлены статистически значимые различия между рецидивными опухолями по сравнению с безрецидивными ($p = 0,004$). Ki-67 в рецидивных опухолях был существенно выше, чем среди нероцидивных опухолях (медианы составляли 4% и 8% соответственно).

При сравнении Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони В были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 9% (Q_1 - Q_3 : 6,5-10), при отсутствии рецидива – 3% (Q_1 - Q_3 : 2-5), $p < 0,001$. При сравнении значений Ki-67 в «горячих точках» на весь препарат были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 10% (Q_1 - Q_3 : 8-15,5), при отсутствии рецидива – 4,5% (Q_1 - Q_3 : 3-8), $p = 0,001$.

При сравнении Ki-67 среднего на 1 мм² с округлением полученных значений до целых были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 5% (Q_1 - Q_3 : 4-7), при отсутствии рецидива – 2,5% (Q_1 - Q_3 : 2-4), $p = 0,001$.

При сравнении Ki-67 среднего на 1 мм² без округления полученных значений до целых были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 5,13% (Q_1 - Q_3 : 4-7,25), при отсутствии рецидива – 2,25% (Q_1 - Q_3 : 1,5-3,75), $p < 0,001$.

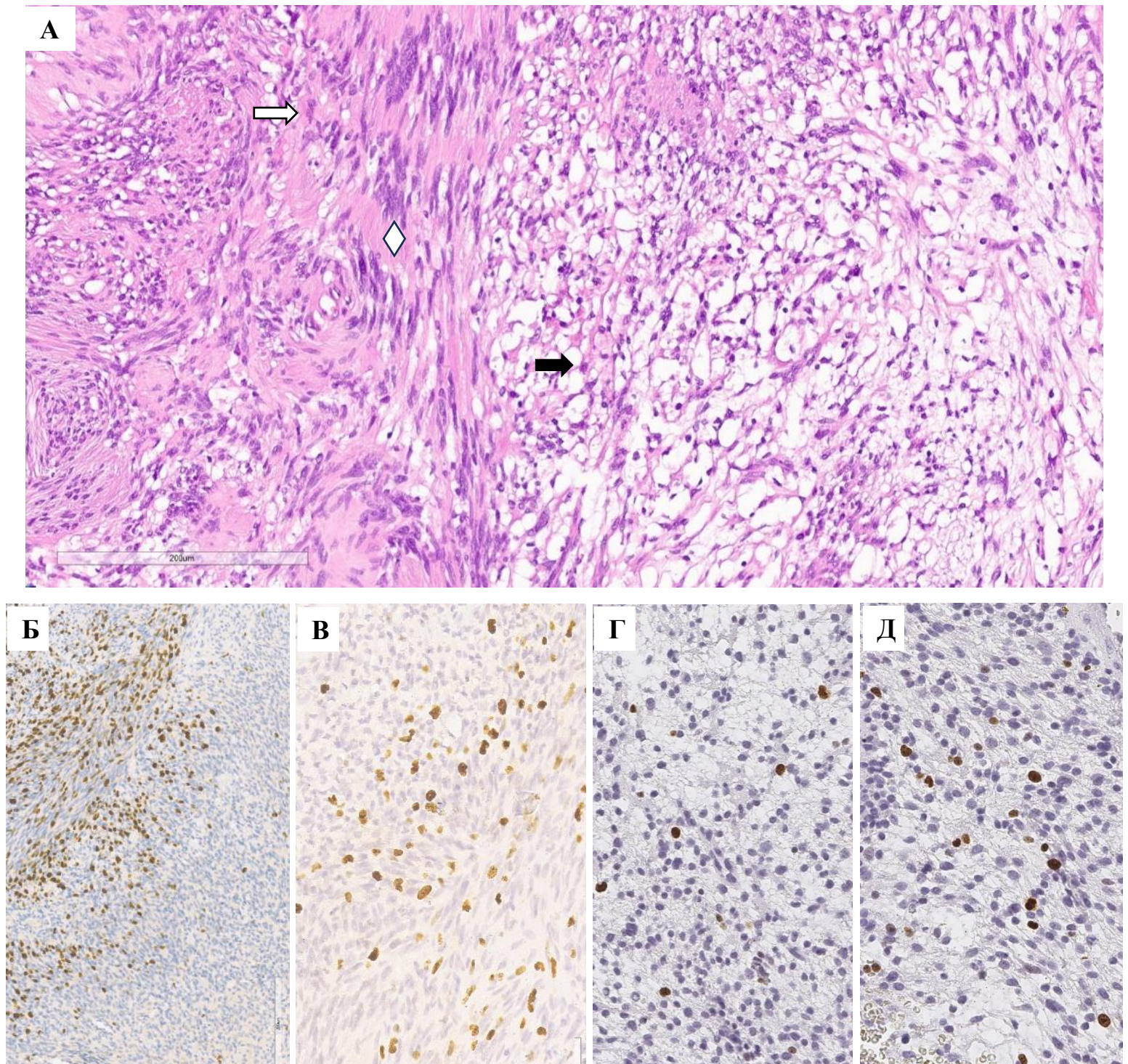


Рисунок 27 – Морфологическая картина шванномы (А) с областями Антони А (белая стрелка), с тельцами Верокаи (белый ромб), областями Антони В (черная стрелка), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$ (200 μm); высокий индекс метки Ki-67 в областях Антони А (Б, В), увеличение $\times 100$ (200 μm) и $\times 400$ (60 μm); экспрессия Ki-67 в областях Антони В (Г, Д), увеличение $\times 400$ (60 μm); Б – Д иммуногистохимическое окрашивание

При сравнении Ki-67 среднего на 2 мм² без округления значений до целых были получены следующие данные: при наличии рецидивов медиана показателя составила 5,06% (Q₁-Q₃: 3,88-6,94), при отсутствии рецидива – 2,19% (Q₁-Q₃: 1,38-3,75), $p < 0,001$. Полученные результаты приведены в Рисунке 28.

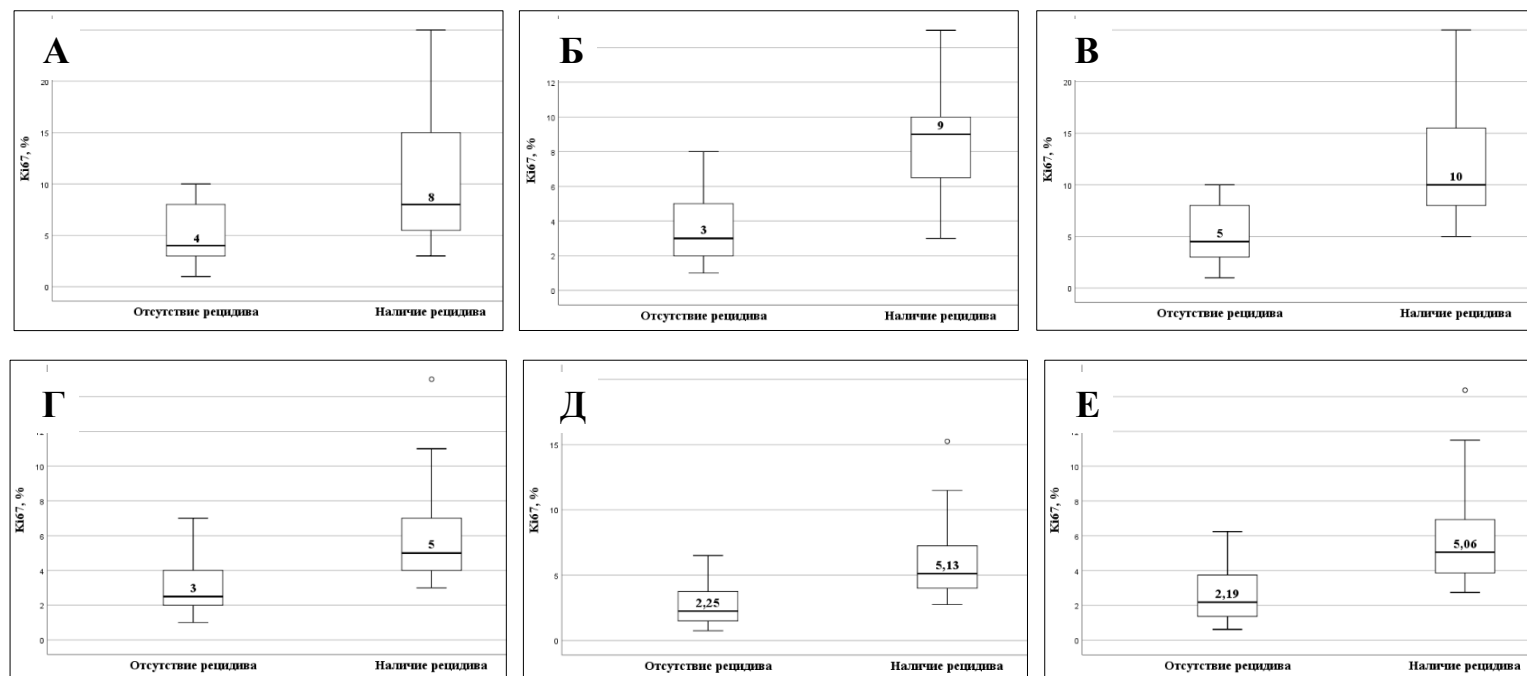


Рисунок 28 – Значение Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А (А) у пациентов с рецидивными шванномами и в группе сравнения (при отсутствии рецидива); значение Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони В (Б) у пациентов с рецидивными шванномами и в группе сравнения; значение Ki67 в «горячих точках» на весь препарат (В) у пациентов с рецидивными шванномами и группы сравнения; среднее значение Ki-67 на 1 мм² (Г) с округлением до целых значений; средние значения Ki-67 на 1 мм² (Д); средние значения Ki-67 на 2 мм² (Е)

Таким образом, значения Ki-67 в опухолях с рецидивами были статистически значимо выше по сравнению с безрецидивными аналогами (Таблица 22).

Таблица 22 – Значение Ki-67 в опухолях с рецидивами и без рецидивов

Показатель	Наличие рецидива				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Ki67, % в «горячих точках» в Антони А	4	3,0-8,0	8	5,5-15,0	0,004
Ki67, % в «горячих точках» в Антони В	3	2-5	9	6,5-10	< 0,001
Ki67, % в «горячих точках» на весь препарат	4,5	3-8	10	8-15,5	0,001
Ki67, % среднее на 1 мм ² округленное до целых значений	2,5	2-4	5	4-7	0,001
Ki67, % среднее на 2 мм ²	2,19	1,38-3,75	5,06	3,88-6,94	< 0,001
Ki67, % среднее на 1 мм ²	2,25	1,5-3,75	5,13	4-7,25	< 0,001

При статистическом анализе площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и среднего Ki-67 составила $0,841 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,706-0,976. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение среднего Ki-67 в точке «cut-off» составляет 3,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск рецидива. Пороговое значение функции Р в точке «cut-off» составляло 0,6. Чувствительность и специфичность метода составили 85,7% и 65% соответственно. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» на весь препарат составила $0,841 \pm 0,067$ с 95% ДИ: 0,709-0,973.

Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение Ki-67 в «горячих точках» в точке «cut-off» составляет 5,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск рецидива. Пороговое значение функции Р в точке «cut-off» составляло 0,6. Чувствительность и специфичность метода составили 95% и 60%.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А, составила $0,791 \pm 0,081$ с 95% ДИ: 0,633-0,950. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,004$). Пороговое значение Ki-67 в «горячих точках» в точке «cut-off» составляет 4,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск рецидива. Чувствительность и специфичность метода составили 95% и 64,3% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони В, составила $0,855 \pm 0,064$ с 95% ДИ: 0,730-0,981. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение Ki-67 в «горячих точках» в точке «cut-off» составляет 5,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск рецидива. Чувствительность и специфичность метода составили 78,9% и 78,6% соответственно.

При проведении ROC-анализа с построением многофакторной прогностической модели с учетом значений Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А, в «горячих точках» в Антони В и средних значений площадь под ROC-кривой (AUC – «area under curve»), соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и значения логистической регрессионной функции, составила $0,872 \pm 0,059$ с 95% ДИ: 0,756-0,989 ($p < 0,001$). Пороговое значение функции Р (6) в точке cut-off составляло 0,54. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу наличия рецидива. Чувствительность и специфичность метода составили 84,2% и 71,4% соответственно (Рисунок 29). Таким образом, пороговое значение Ki-67 в точке «cut-off» в среднем составляет 3,5%, в «горячих точках» в Антони В - 5,5 %, в «горячих точках» в Антони А – 4,5%, в «горячих точках» на весь препарат – 5,5%. При Ki-67 равном или превышающем данное значение прогнозируется высокий риск рецидива шванномы. Чувствительность метода составила 84,2%, специфичность – 71,4% ($p < 0,001$).

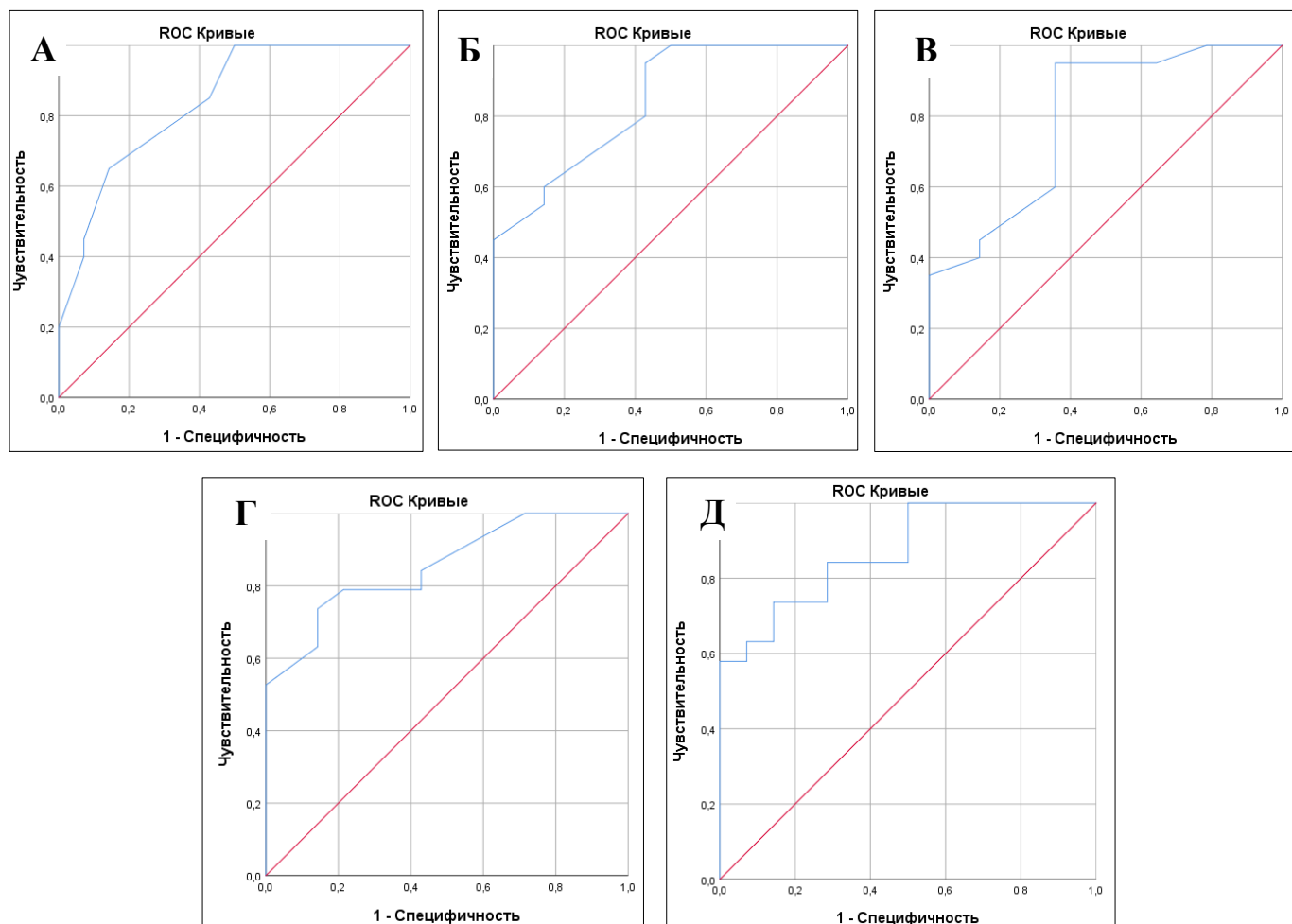


Рисунок 29 – Взаимосвязь прогноза рецидива и среднего Ki-67 на 1мм² (А), Ki-67 в «горячих точках» на весь препарат (Б), Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони А (В), Ki-67 в «горячих точках» в областях Антони В (Г); взаимосвязь прогноза рецидива и значения логистической регрессионной функции (Д)

С помощью бинарной логистической регрессии была получена прогностическая модель. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, z = -3,1 + 0,43 * X_{\text{Ki-67 hot}}, \quad (6)$$

где P – вероятность наличия рецидива (%),
 $X_{\text{Ki-67 hot}}$ – Ki-67 в горячих точках (%).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (6) определяет 48,6% дисперсии вероятности развития рецидива. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, фактор Ki-67 в горячих точках имеет прямую связь с вероятностью развития рецидива. Увеличение Ki-67 в горячих точках на 1% увеличивает шансы рецидива в 1,54 раза (95% ДИ: 1,11-2,13). Чувствительность – 78,9%. Специфичность – 57,1%. Диагностическая эффективность составила 69,7%. Также на основании значений Ki-67 в горячих точках и максимального размера опухоли был предложен калькулятор расчета риска развития рецидива опухоли (Рисунок 30).

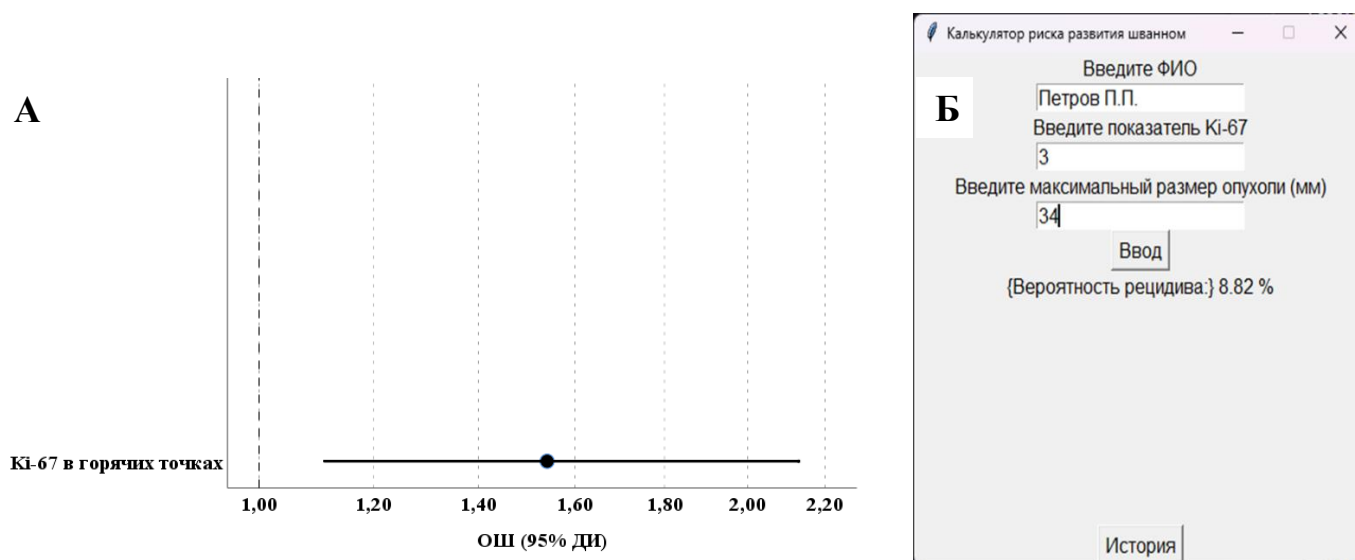


Рисунок 30 – Фактор Ki-67 в горячих точках (А) и калькулятор (Б) для расчета риска рецидива опухоли на основании значений максимального размера опухоли и значений индекса пролиферативной активности Ki-67

Сравнение Ki-67 в первичных опухолях с их рецидивами от второй операции

Различия Ki-67 в рецидивных шванномах по сравнению с первичной опухолью не были статистически значимы (Рисунок 31).

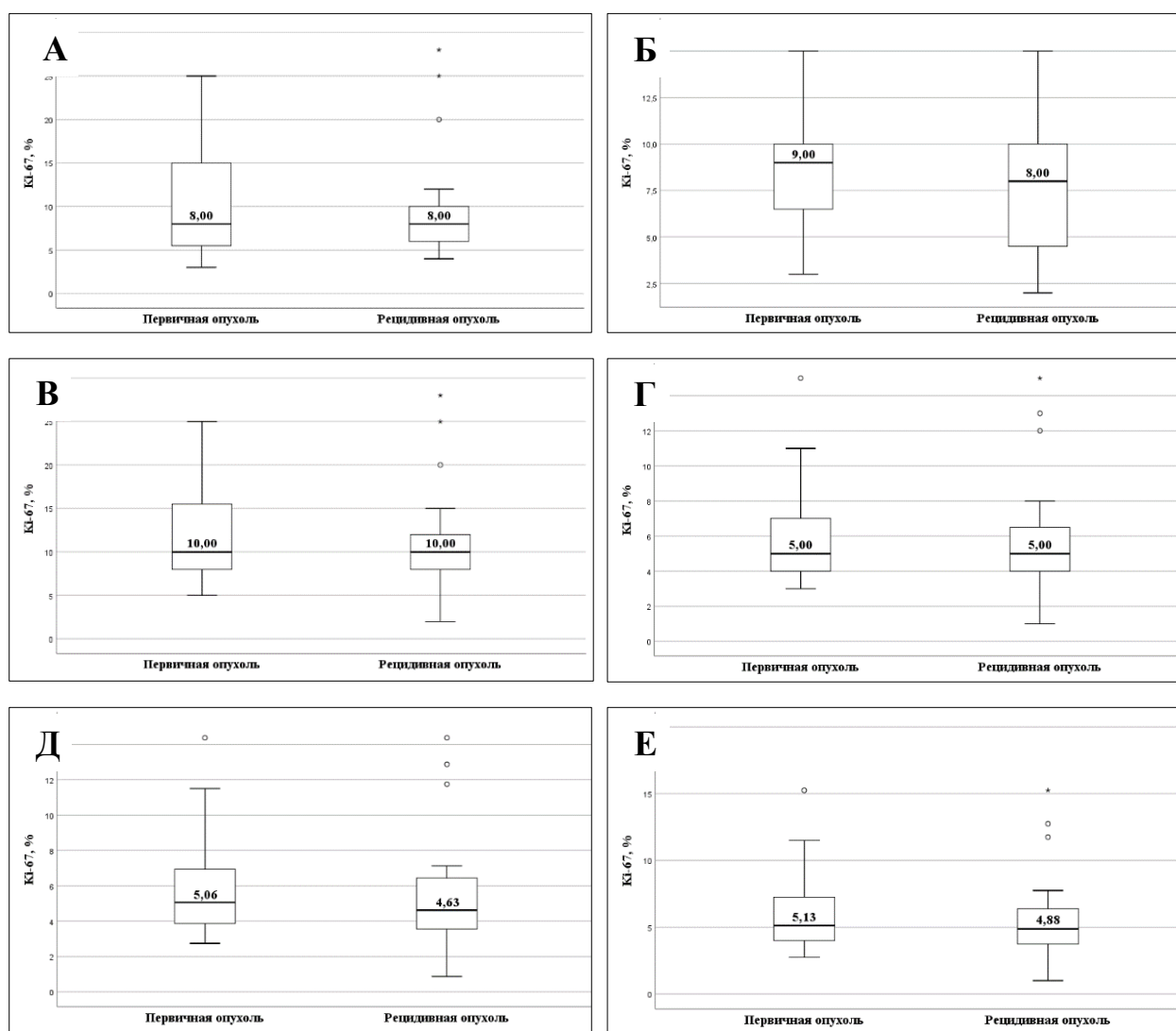


Рисунок 31 – Сравнение значений Ki-67 в рецидивных шванномах по сравнению с первичной опухолью в «горячих точках» в Антони А (А), в «горячих точках» в Антони В (Б), в «горячих точках» на весь препарат (В), среднее значение Ki-67 на 1 мм², округленное до целых (Г), среднее значение Ki-67 на 2 мм² (Д) и на 1 мм² (Е)

Результаты сравнения значений Ki-67 в рецидивных шванномах по сравнению с первичной опухолью приведены в Таблице 23.

Таким образом, первичная опухоль была аналогична своему рецидиву по значениям пролиферативной активности.

Таблица 23 – Значение Ki-67 в первичных опухолях по сравнению с их рецидивом

Показатель	Наличие рецидива				p
	Первичная опухоль		Рецидивная опухоль		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Ki67, % в «горячих точках» в Антони А	8	5,25-15,5	8	6-10	0,600
Ki67, % в «горячих точках» в Антони В	9	6-10	8	4-10	0,740
Ki67, % в «горячих точках» на весь препарат	10	8-15,75	10	8-12	0,522
Ki67, % среднее на 1 мм ² округленное до целых	5	4-7	5	4-6,75	0,479
Ki67, % среднее на 2 мм ²	5,06	3,81-6,97	4,63	3,53-6,53	0,663
Ki67, % среднее на 1 мм ²	5,13	3,88-7,25	4,88	3,75-6,44	0,554

Сравнение методов подсчета

Корреляционная связь среднего Ki-67, определенного на весь препарат, у *Исследователя 1* и стандартизированного среднего, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($\rho = 0,758$), статистически значима ($p < 0,001$). Выявленные связи имели высокую тесноту (сильная связь) по шкале Чеддока.

Корреляционная связь среднего Ki-67, определенного ориентировочно на весь препарат, у *Исследователя 2* и стандартизированного среднего, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($\rho = 0,821$), статистически значима ($p < 0,001$). Выявленные связи

имели высокую тесноту связи (сильная связь) по шкале Чеддока. Также отмечалась высокая теснота (сильная связь) связи ($\rho = 0,841$; $p < 0,001$) оценки Ki-67 в «горячих точках» между двумя патологами.

Корреляционная связь среднего Ki-67, определенного на весь препарат, между двумя исследователями, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($\rho = 0,676$), статистически значима ($p < 0,001$). Выявленные связи имели заметную (средней силы) тесноту по шкале Чеддока. Для улучшения тесноты корреляционной связи может быть применена стандартизация методики подсчета Ki-67 с использованием более объективных методов, например, подсчет на 2 мм² или на 1 мм².

При сравнении среднего Ki-67 на 2 мм² со средним Ki-67 на 1 мм² отмечалась весьма высокая теснота связи по шкале Чеддока ($\rho = 0,995$; $p < 0,001$), что отражает хорошую воспроизводимость подсчета Ki-67 на 1 мм² без необходимости лишних манипуляций и временных затрат с подсчетом на большую площадь препарата.

Сравнение Ki-67 в вестибулярных шванномах

В рецидивных опухолях отмечались более высокие значения индекса пролиферативной активности по Ki-67 вне зависимости от способа подсчета (Рисунки 32 и 33).

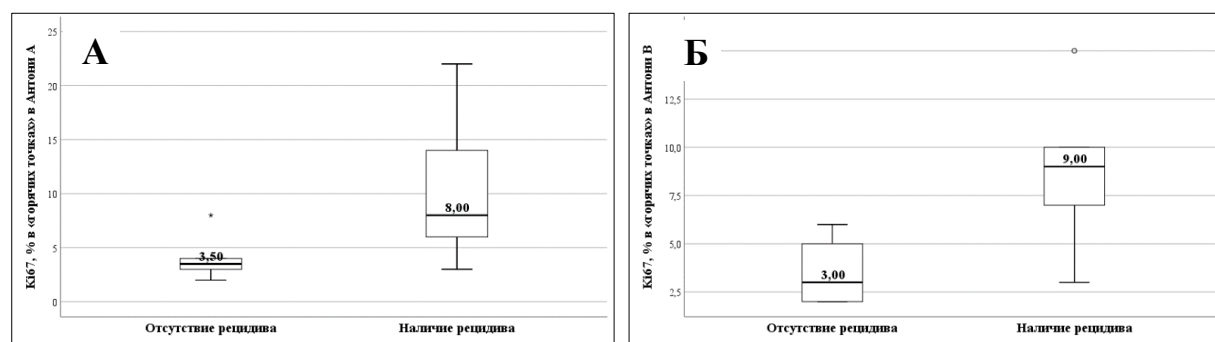


Рисунок 32 – Значения Ki-67 в вестибулярных шванномах с рецидивами и без рецидивов в «горячих точках» в Антони А (А), в «горячих точках» в Антони В (Б)

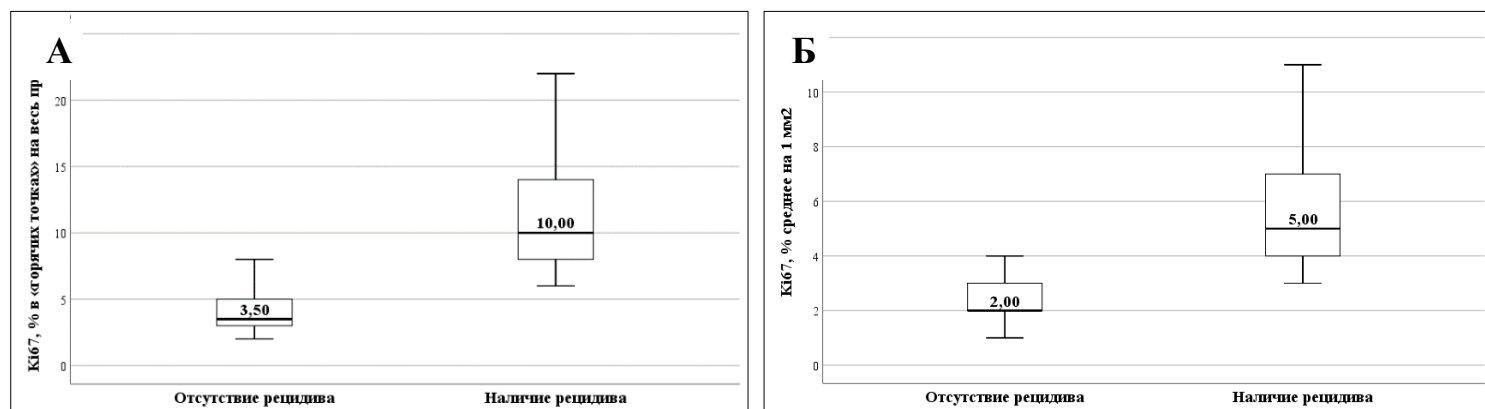


Рисунок 33 – Значения Ki-67 в вестибулярных шванномах с рецидивами и без рецидивов в «горячих точках» на весь препарат (А), среднее на 1 мм² (Б)

При сравнении Ki-67 в вестибулярных шванномах с рецидивами и без рецидивов были получены статистически значимые отличия в группах (Таблица 24).

Таблица 24 – Значение Ki-67 в вестибулярных шванномах с рецидивами и без рецидивов

Показатель	Наличие рецидива				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Ki67, % в «горячих точках» в Антони А	3,5	3-4	8	6-14	0,005
Ki67, % в «горячих точках» в Антони В	3	2-5	9	7-10	0,001
Ki67, % в «горячих точках» на весь препарат	3,5	3-5	10	8-14	0,001
Ki67, % среднее на 1 мм ²	1,75	1,5-2,5	5,25	4,25-7,25	< 0,001

Сравнение Ki-67 в периферических шванномах

При сравнении Ki-67 в периферических шванномах с рецидивами и без рецидивов были получены статистически значимые отличия в обеих группах. Полученные результаты приведены в Таблице 25.

Таблица 25 – Значение Ki-67 в периферических шванномах с рецидивами и без рецидивов

Показатель	Наличие рецидива				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Ki67, % в «горячих точках» в Антони А	3,5	3-4	8	6-14	0,005
Ki67, % в «горячих точках» в Антони В	3	2-5	9	7-10	0,001
Ki67, % в «горячих точках» на весь препарат	3,5	3-5	10	8-14	0,001
Ki67, % среднее на 1 мм ²	1,75	1,5-2,5	5,25	4,25-7,25	< 0,001

В рецидивных опухолях отмечались более высокие значения индекса пролиферативной активности по Ki-67 по сравнению с нерецидивными аналогами (Рисунок 34).

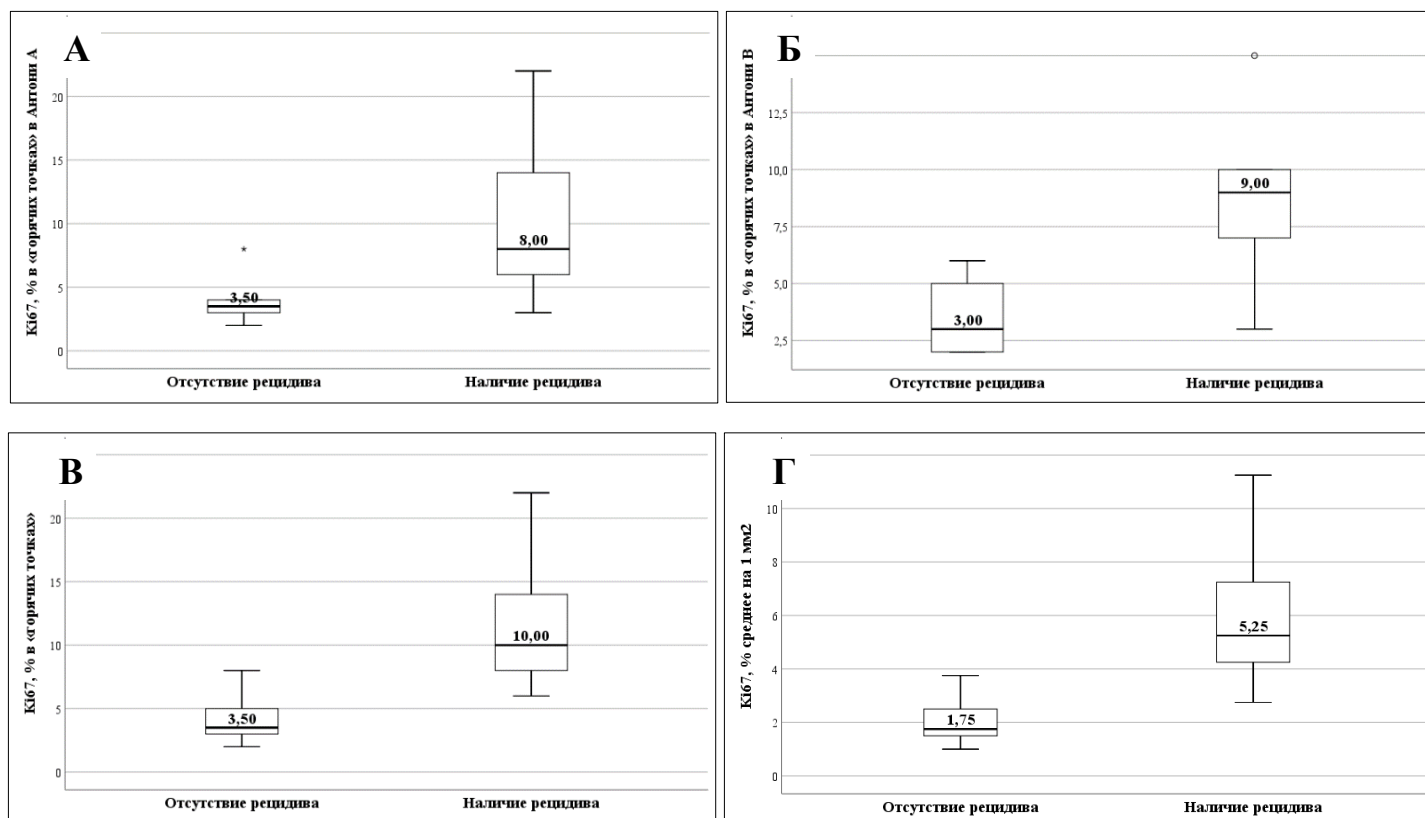


Рисунок 34 – Значение Ki-67 в периферических шванномах с рецидивами и без рецидивов в «горячих точках» в Антони А (А), в «горячих точках» в Антони В (Б), в «горячих точках» на весь препарат (В), среднее на 1 мм² (Г)

Оценка опухолевого микроокружения в шванномах

Сравнение опухолевого микроокружения в рецидивных шванномах по сравнению с контрольной группой

При сравнении иммуногистохимической экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45) в клетках лимфоидного ряда в опухоли в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 10% (Q1-Q3: 5-22,5%), при наличии рецидива – 7% (Q1-Q3: 5-15%). Однако, выявленные изменения не

были статистически значимы ($p = 0,405$). При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера CD45 в лимфоцитах отдельно в областях Антони А и Антони В также не было получено статистически значимых отличий: $p = 0,152$ и $p = 0,693$ соответственно (Рисунок 36).

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера CD20 в В-лимфоцитах микроокружения опухоли в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 0% (Q1-Q3: 0-1%), при наличии рецидива – 1% (Q1-Q3: 1-1%), выявленные изменения были статистически значимыми ($p = 0,044$) (Рисунки 35 и 36).

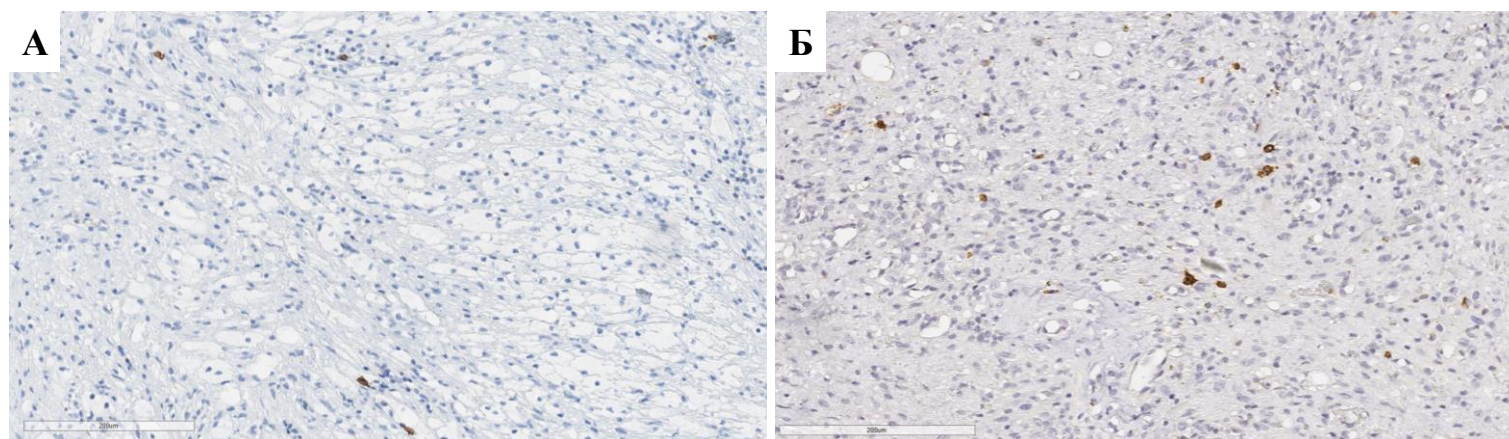


Рисунок 35 – Гистологические изображения экспрессии маркера CD20 в В-лимфоцитах микроокружения в шванномах без рецидива (А) и с рецидивом (Б); иммуногистохимическое окрашивание, увеличение $\times 400$

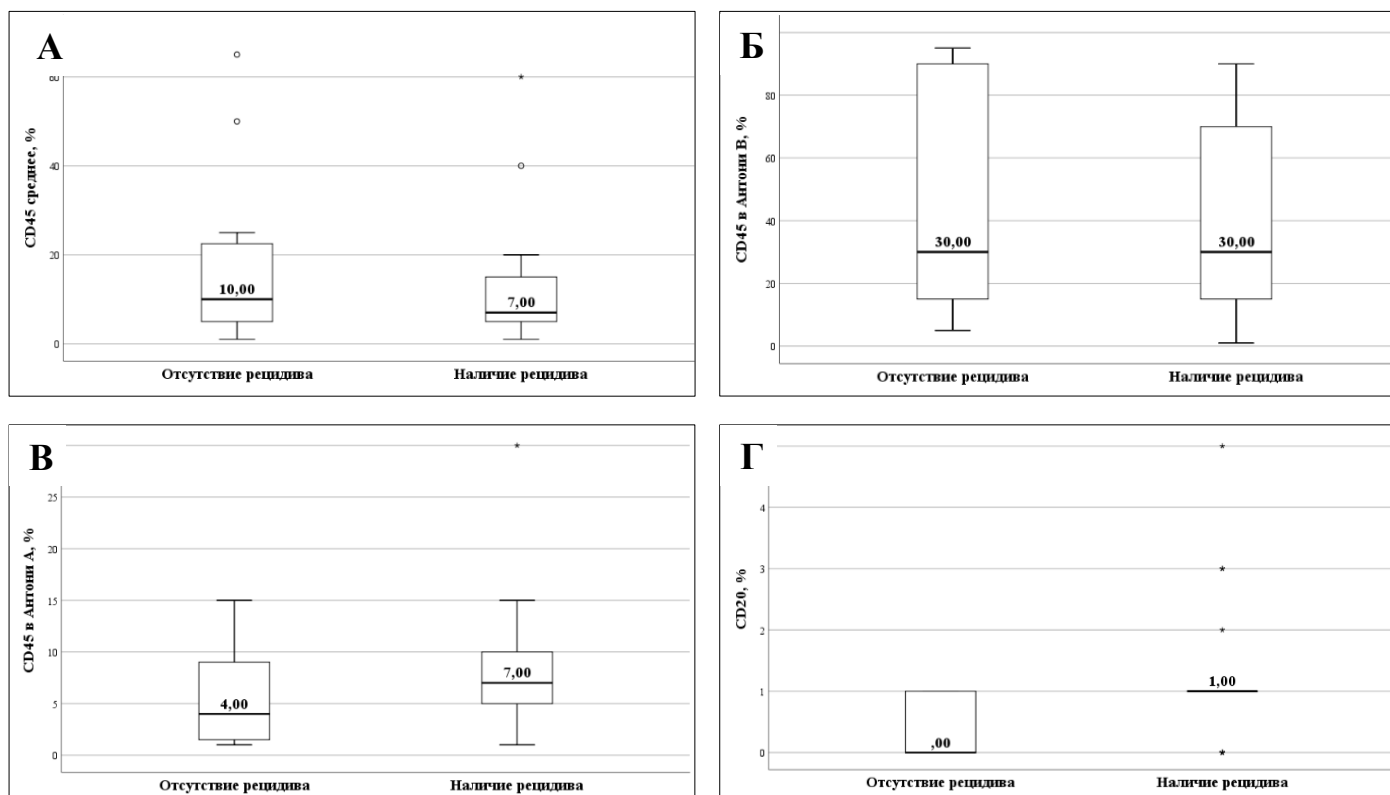


Рисунок 36 – Значения экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45) в лимфоцитах средние во всей опухоли (А), в областях Антони В (Б), в Антони А (В); значения маркера CD20 (Г) в В-лимфоцитах микроокружения шванном с рецидивами и без рецидивов

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера Т-киллеров CD8 в лимфоцитах микроокружения в опухолях при наличии рецидива по сравнению с нерецидивными аналогами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,005$). Иммуногистохимическая экспрессия маркера CD8 в Т-лимфоцитах в нерецидивных опухолях была выше, чем в рецидивных шванномах (медианы составляли 3% и 1% соответственно) (Рисунок 37).

При оценке иммуногистохимической экспрессии маркера CD3 в Т-лимфоцитах микроокружения рецидивных шванном по сравнению с нерецидивными опухолями были установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$). Значения иммуногистохимической экспрессии маркера CD3 в Т-лимфоцитах микроокружения в нерецидивных опухолях были выше,

чем в шванномах с рецидивом (медианы составляли 7,5% и 2% соответственно) (Рисунок 37). Различия иммуногистохимической экспрессии маркеров Т-лимфоцитов CD8 и CD3 в областях Антони В в зависимости от наличия рецидива не были статистически значимыми ($p=0,611$ и $p=0,059$ соответственно).

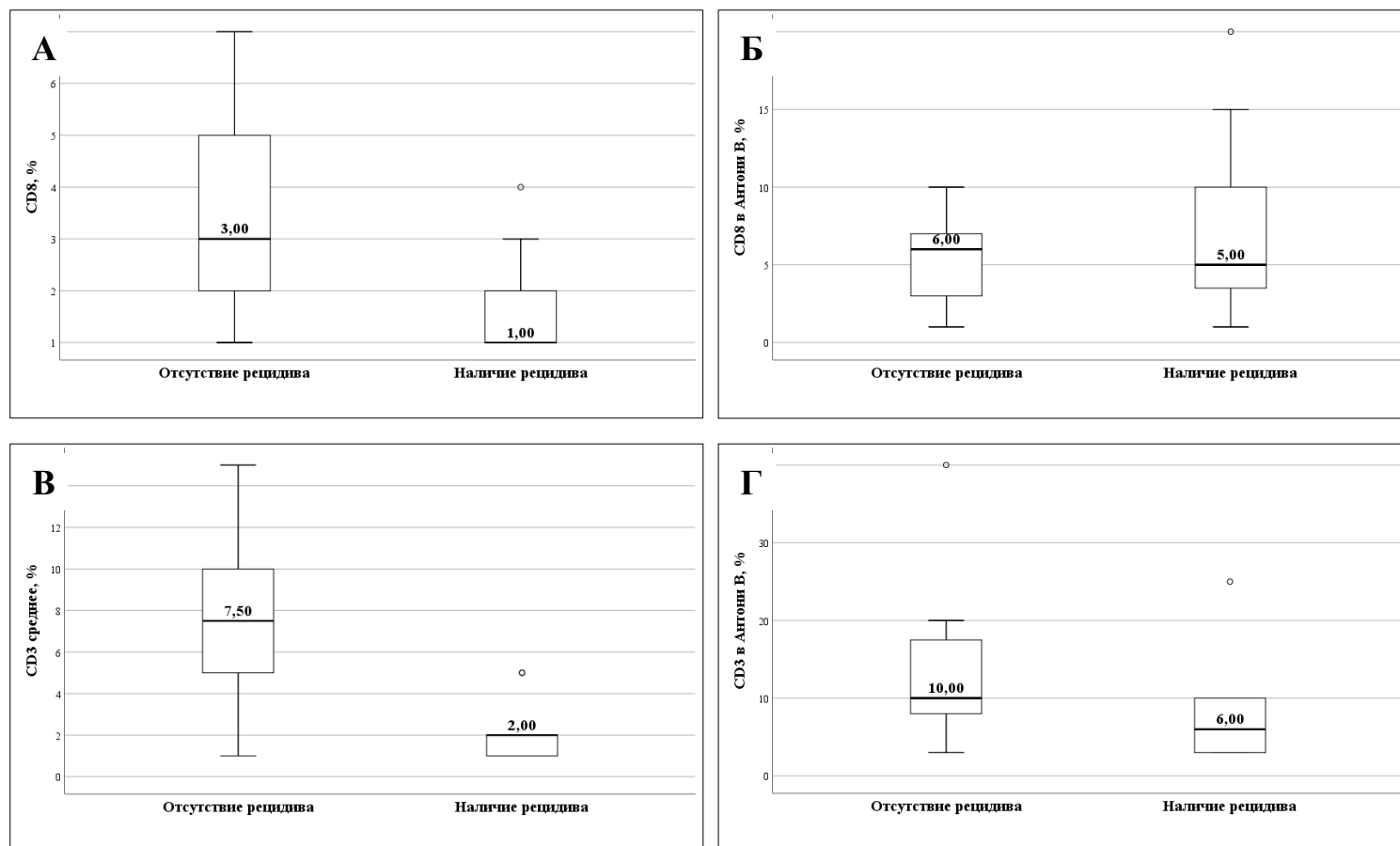


Рисунок 37 – Значения экспрессии маркера Т-киллеров CD8 в лимфоцитах средние (А), в областях Антони В (Б) и значения Т-лимфоцитов CD3 средние (В), в областях Антони В (Г) в шванномах с рецидивами и без рецидивов

Так, опухолевое микроокружение безрецидивных шванном содержало статистически значимо большее количество Т-лимфоцитов (CD8+ и CD3+) по сравнению с рецидивными аналогами (Рисунки 38 и 39; Таблица 26).

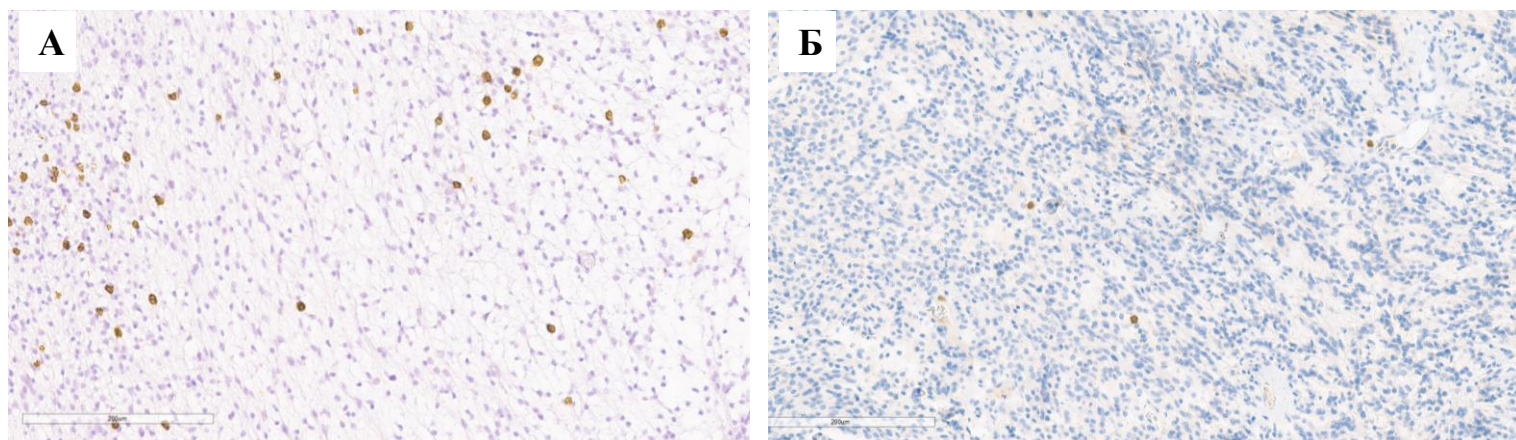


Рисунок 38 – Гистологические изображения экспрессии маркера CD8 в клетках Т-киллерах в шванномах без рецидива (А) и с рецидивом (Б); ИГХ, x200

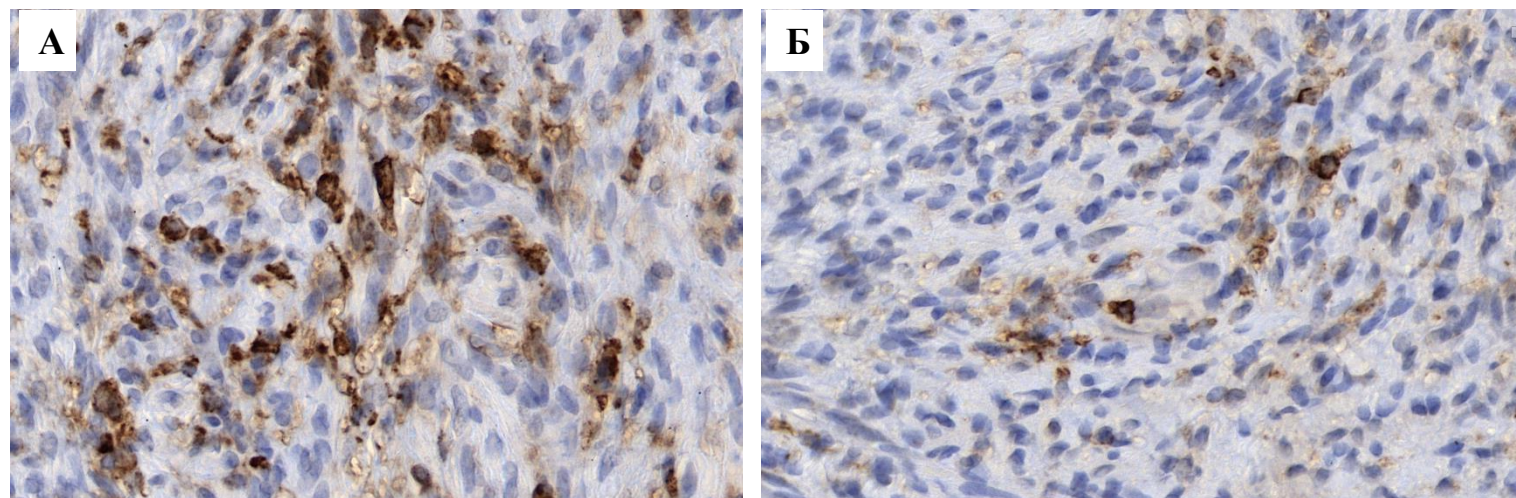


Рисунок 39 – Гистологические изображения экспрессии маркера CD3 в Т-лимфоцитах в шванномах без рецидива (А) и с рецидивом (Б); ИГХ, x400

Таблица 26 – Оценка экспрессии маркеров иммунного опухолевого микроокружения в шванномах в зависимости от наличия рецидива

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45 среднее, %	10	5-22,5	7	5-15	0,405
CD45 в Антони В, %	30	15-90	30	15-70	0,693
CD45 в Антони А, %	4	1,5-9	7	5-10	0,152
CD20, %	0	0-1	1	1-1	0,044
CD8 среднее, %	3	2-5	1	1-2	0,005
CD8 в Антони В, %	6	3-7	5	3,5-10	0,611
CD3 среднее, %	7,5	5-10	2	1-2	0,001
CD3 в Антони В, %	10	8-17,5	6	3-10	0,059

Иммуногистохимически анализ макрофагов с помощью CD163 выявил следующие результаты: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 22,5% (Q1-Q3: 10-50%), при наличии рецидива – 40% (Q1-Q3: 25-60%) (Рисунок 40). Выявленные изменения не были статистически значимыми ($p = 0,385$).

При этом при сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера CD163 макрофагов отдельно в областях Антони А и Антони В были получены статистически значимые отличия ($p = 0,046$ и $p = 0,012$ соответственно). Значения экспрессии макрофагального маркера CD163 в Антони В в рецидивных опухолях были выше, чем в нерецидивных: медиана показателя составила 72,5% (Q1-Q3: 60-82,5%), при отсутствии рецидива – 50% (Q1-Q3: 27,5-70%). Экспрессия маркера макрофагов CD163 в областях Антони А в нерецидивных опухолях был ниже, чем в шванномах с рецидивом, с медианами 4% и 7,5% соответственно.

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера CD68 в макрофагах опухолевого микроокружения в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 35% (Q1-Q3: 25-55%), при наличии рецидива – 50% (Q1-Q3: 40-65%). Выявленные изменения были статистически значимыми ($p = 0,044$).

При сравнении иммуногистохимической экспрессии макрофагального маркера CD68 отдельно в областях Антони А и Антони В также были получены статистически значимые отличия ($p < 0,0001$ и $p = 0,011$) с медианами 5% и 62,5% в нерецидивных и 15% и 90% в рецидивных соответственно (Рисунок 41).

При сравнении соотношения иммуногистохимической экспрессии макрофагальных маркеров CD68 / CD163 не было получено статистически значимых результатов: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 1,00 [Q1-Q3: 0,90-1,27], при наличии – 1,00 [Q1-Q3: 0,92-1,17] ($p = 1,0$).

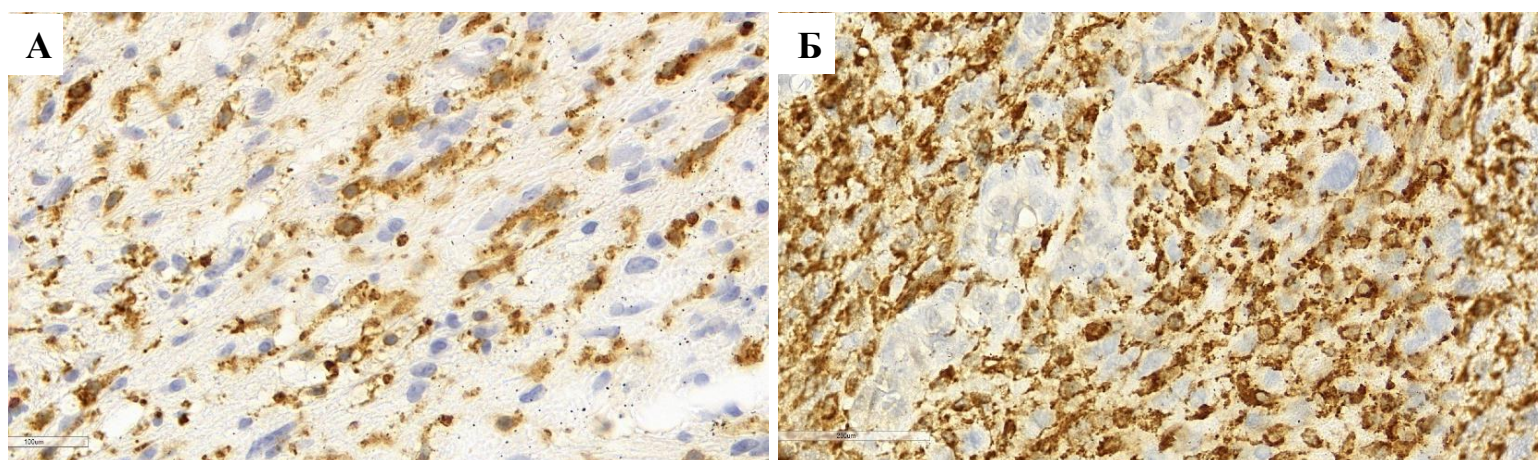


Рисунок 40 – Гистологические изображения экспрессии маркера CD163 в макрофагах микроокружения в шванномах без рецидива (А) и с рецидивом (Б); иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

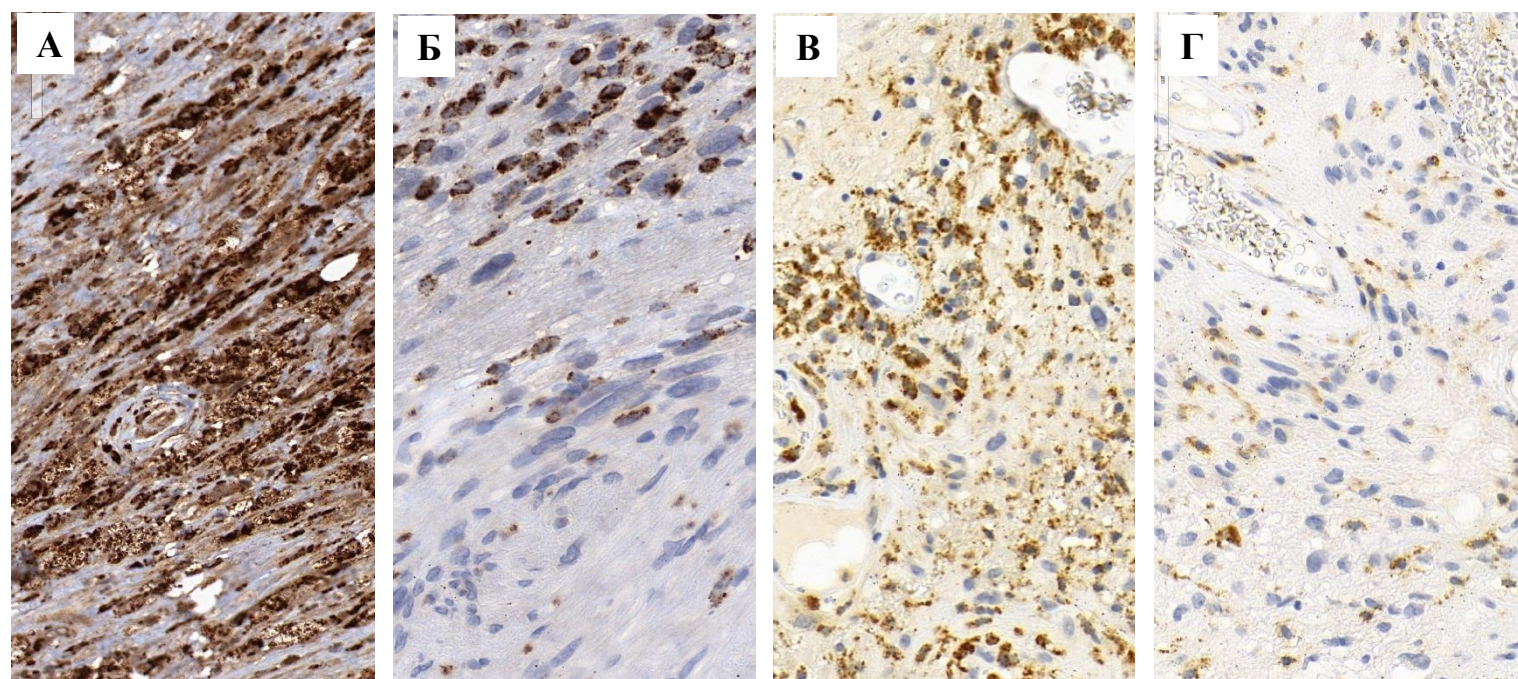


Рисунок 41 – Гистологические изображения экспрессии маркера CD68 в макрофагах микроокружения в шванномах с рецидивом (А, Б) и без рецидива (В, Г); иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

В Таблице 27 приведены результаты сравнения результатов иммуногистохимического исследования макрофагального компонента иммунного опухолевого микроокружения шванном в зависимости от наличия рецидива опухоли.

Таблица 27 – Оценка экспрессии маркеров макрофагов в шванномах с рецидивами и без

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD68 среднее, %	35	25-55	50	40-65	0,044
CD68 в Антони В, %	62,5	40-70	90	70-90	0,011
CD68 в Антони А, %	5	5-5	15	10-25	< 0,0001
CD163 среднее, %	22,5	10-50	40	25-60	0,385
CD163 в Антони В, %	50	27,5-70	72,5	60-82,5	0,012
CD163 в Антони А, %	4	3-5	7,5	5-17,5	0,046

В рецидивных шванномах присутствует статически значимо большая в количественном отношении популяция макрофагов по сравнению с контрольной группой (Рисунок 42).

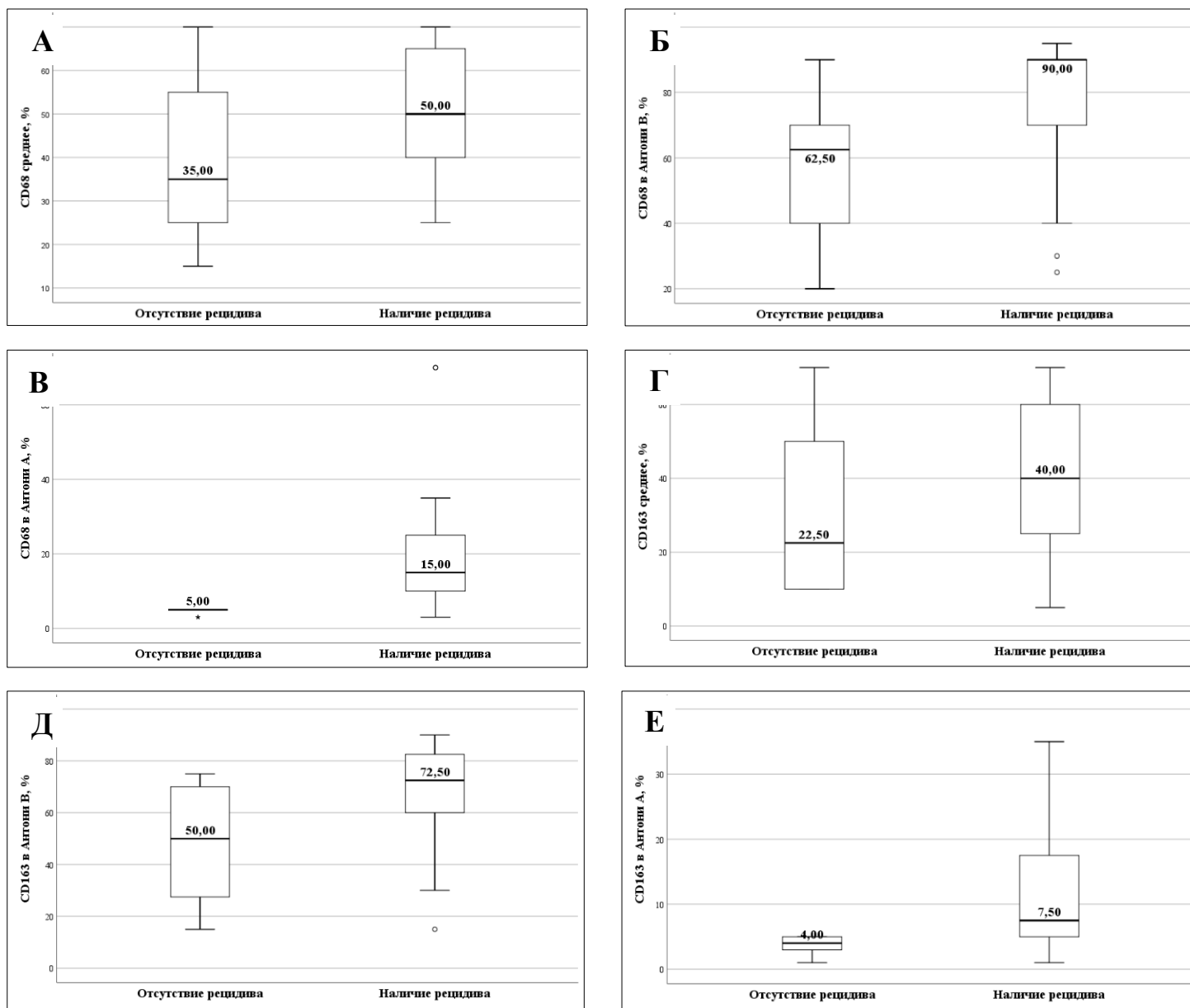


Рисунок 42 – Значения экспрессии макрофагальных маркеров CD68 средние (А), в областях Антони В (Б), в областях Антони А (В) и CD163 средние (Г), в областях Антони В (Д), в областях Антони А (Е) в шванномах с рецидивами и без рецидивов

Сравнение металлопротеиназ в рецидивных шванномах по сравнению с контрольной группой

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера ММР-2 в опухоли в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 32,5% (Q1-Q3: 22,5-40%), при наличии рецидива – 50% (Q1-Q3: 30-70%), ($p = 0,082$).

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера ММР-3 в шванномах с рецидивами наблюдались статистически значимо более высокие значения ММР-3 по сравнению с безрецидивными опухолями: медианы составляли 27,5% и 50% соответственно ($p = 0,044$) (Рисунок 43).

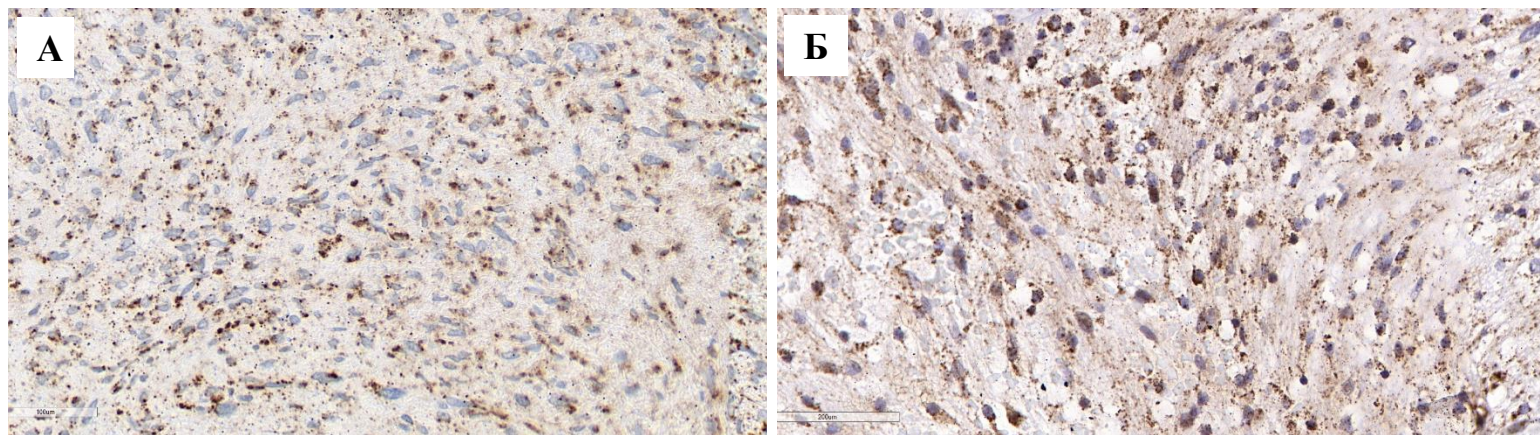


Рисунок 43 – Гистологические изображения экспрессии маркера стромальной металлопротеиназы ММР-3 в шванномах без рецидива (А) и с рецидивом (Б); иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

Таким образом, в шванномах с рецидивами были выявлены более высокие значения металлопротеиназ, в частности, ММР-3, по сравнению с контрольной группой (Таблица 28, Рисунок 44).

Таблица 28 – Сравнение экспрессии металлопротеиназ в шванномах

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
ММР-2, %	32,5	22,5-40	50	30-70	0,082
ММР-3, %	27,5	17,5-47,5	50	35-60	0,044

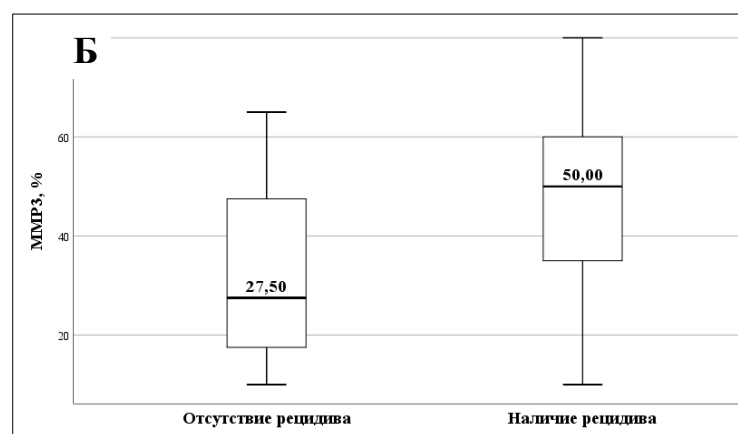
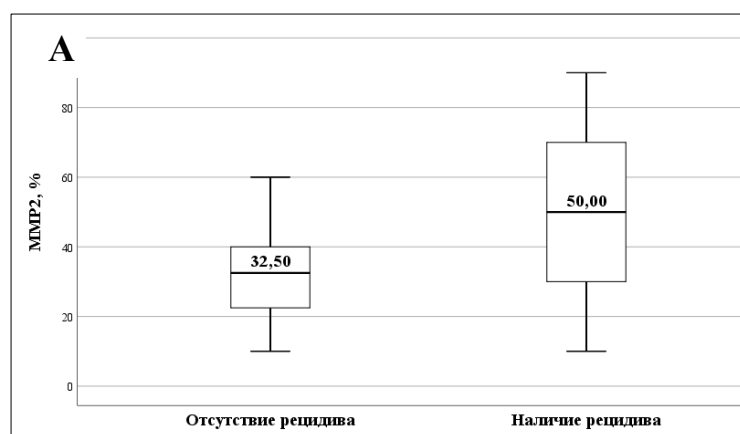


Рисунок 44 – Значения ММР-2 (А) и ММР-3 (Б) в шванномах с рецидивами и без рецидивов

Сравнение отдельных ИГХ-маркеров в шванномах

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера INI1 в шванномах с рецидивами наблюдались статистически значимо более низкие значения INI1 по сравнению с безрецидивными опухолями: медианы составляли 90% и 99,5% соответственно ($p = 0,001$), при этом не было случаев с полной потерей маркера (Рисунок 45).

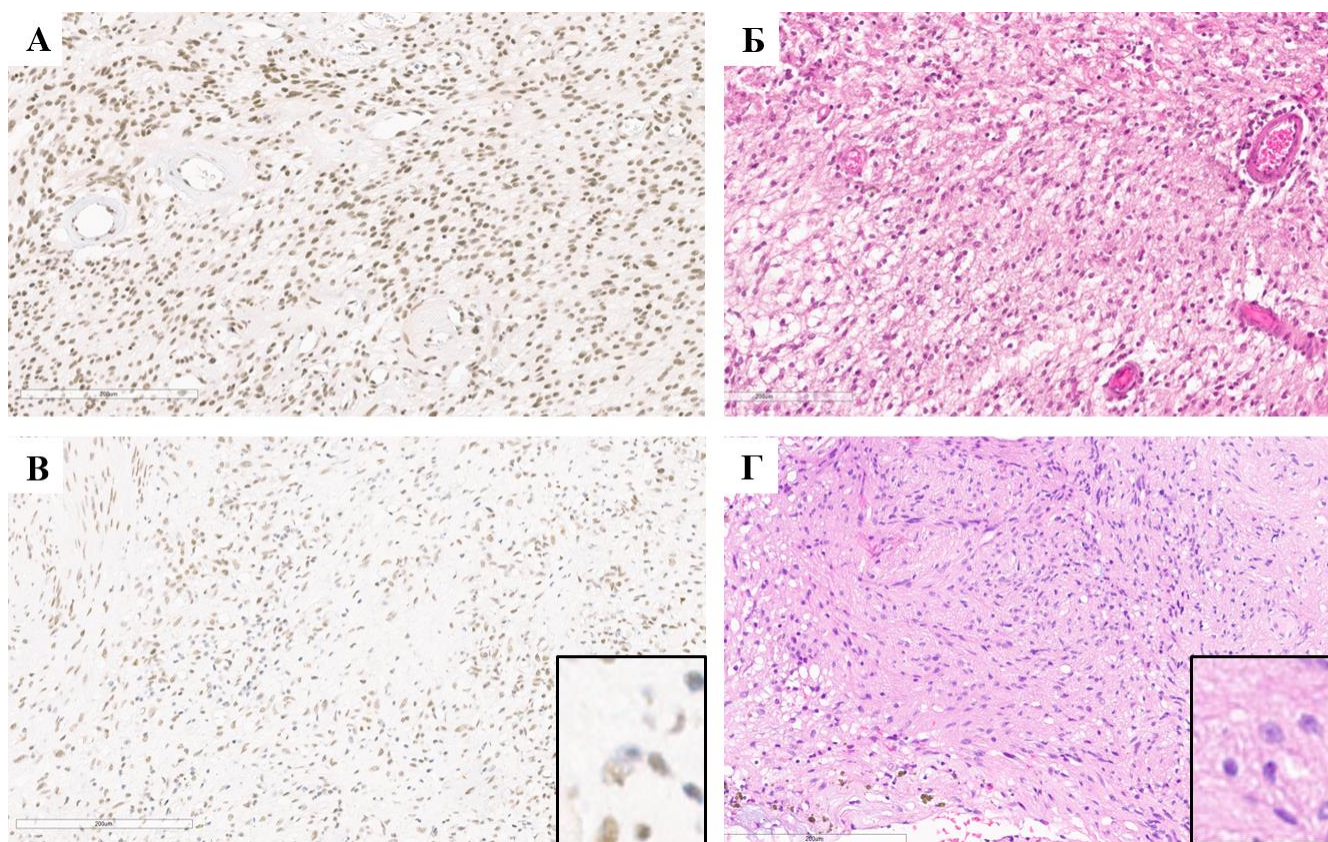


Рисунок 45 – Гистологические изображения экспрессии маркера INI1 в шванномах без рецидива (А) и с рецидивом (В), иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400, врезка – увеличения x600; шваннома без рецидива (Б) и с рецидивом (Г), окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x400, врезка – увеличения x600

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркера p16 в шванномах с рецидивами наблюдались статистически значимо более низкие значения p16 по сравнению с безрецидивными опухолями: медианы были 70% и 95% соответственно ($p = 0,017$), при этом случаев с полной потерей маркера не было (Рисунок 46).

При сравнении экспрессии маркера p53 в опухоли в зависимости от наличия рецидива были получены следующие данные: при отсутствии рецидива медиана показателя составила 15% (Q1-Q3: 5-22,5%), при наличии – 8% (Q1-Q3: 2-22%), ($p = 0,412$) (Рисунок 47).

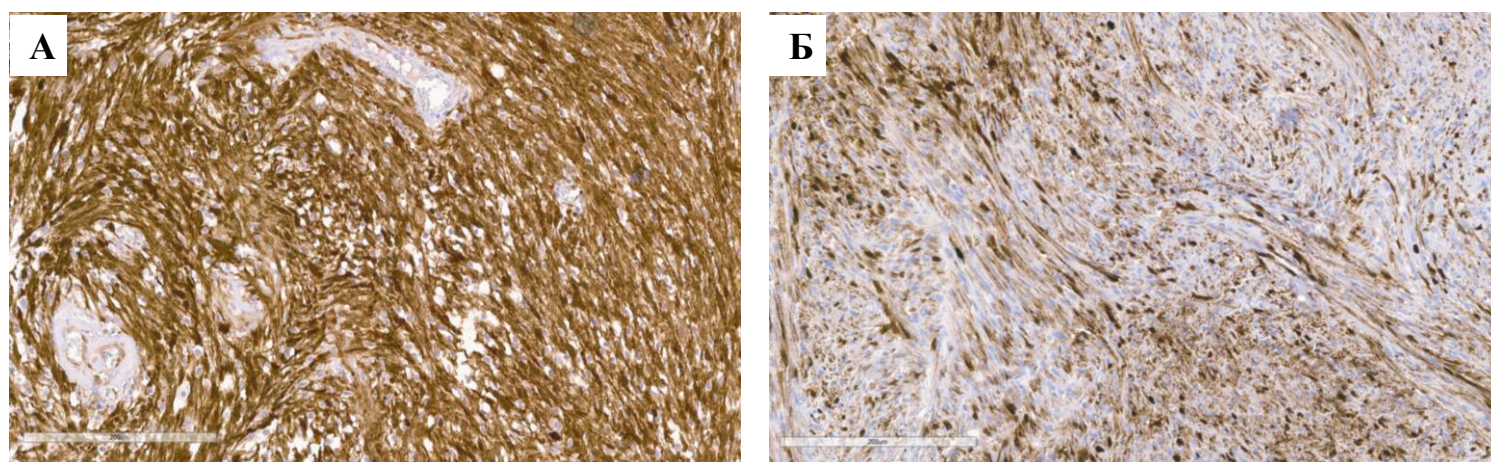


Рисунок 46 – Гистологические изображения экспрессии маркера p16 в шванномах без рецидива (А) и с рецидивом (Б); иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

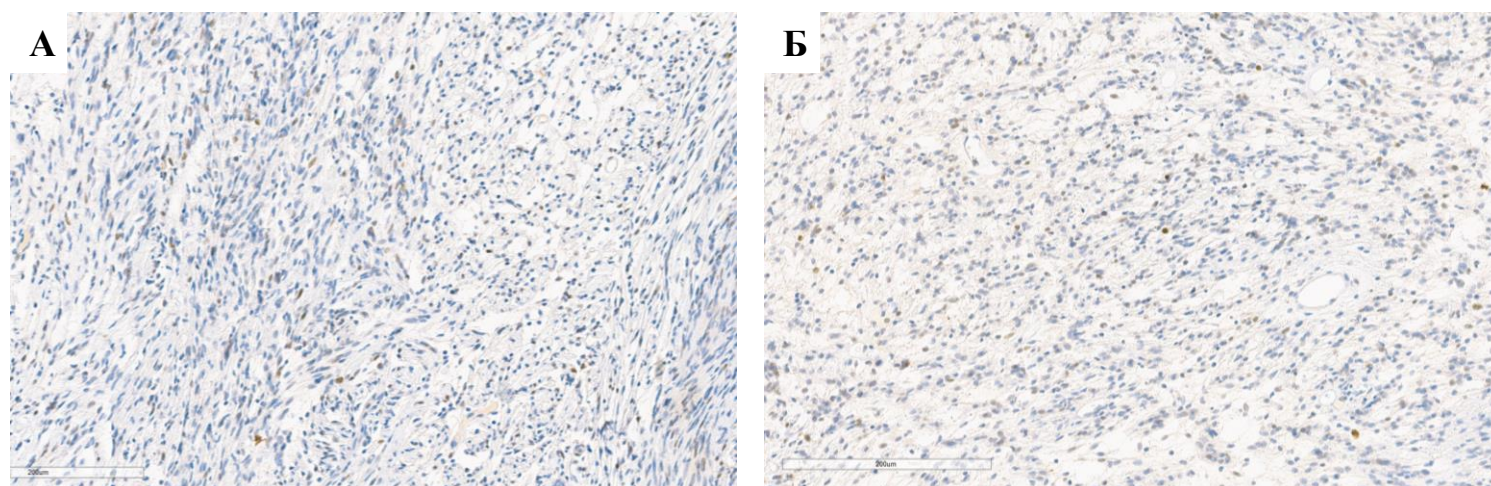


Рисунок 47 – Экспрессия маркера p53 («дикий тип» экспрессии) в шванномах без рецидива (А) и с рецидивом (Б); иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

Таким образом, в шванномах с рецидивами наблюдались статистически значимо более низкие значения INI1 и p16 по сравнению с контрольной группой (Таблица 29, Рисунок 48).

Таблица 29 – Оценка экспрессии p53, INI1, p16 в шванномах с рецидивами и без

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
p53, %	15	5-22,5	8	2-22	0,412
INI1, %	99,5	95-100	90	80-90	0,001
p16, %	95	75-95	70	40-80	0,017

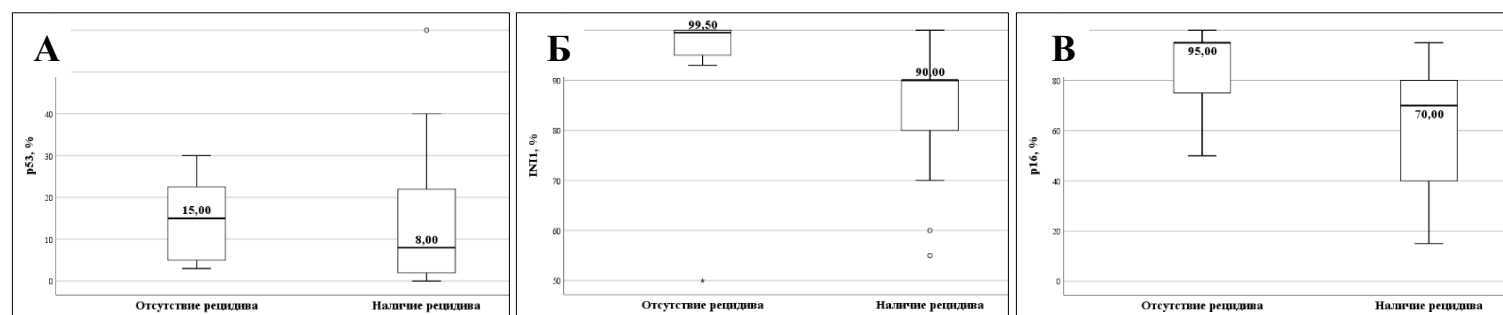


Рисунок 48 – Значения экспрессии отдельных маркеров в шванномах: p53 (А), INI1 (Б), p16 (В)

Сравнение результатов иммуногистохимического исследования в подгруппах шванном

Анализ иммуногистохимических показателей в рецидивных вестибулярных шванномах по сравнению с первичной опухолью

Результаты сравнения вестибулярных шванном приведены в Таблице 30.

Таблица 30 – Анализ результатов иммуногистохимического исследования рецидивных вестибулярных шванном по сравнению с первичной опухолью

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45 среднее, %	6,5	2-10	10	5-20	0,106
CD45 в Антони В, %	12,5	7,5-15	50	30-80	0,015
CD45 в Антони А, %	2	1-5	7	5-10	0,026
CD20, %	0,5	0-1	1	1-1	0,244
CD8 среднее, %	5	3-5	2	1-2	0,012
CD8 в Антони В, %	7	6-7	6	4,5-12,5	0,879
CD3 среднее, %	6	5-8	2	1,5-2	0,051
CD3 в Антони В, %	10	6-10	4	3-6	0,106
CD68 среднее, %	45	30-60	50	40-65	0,323
CD68 в Антони В, %	67,5	40-70	90	70-90	0,072
CD68 в Антони А, %	5	5-5	15	7,5-25	0,005
CD163 среднее, %	42,5	20-55	37,5	17,5-62,5	0,892
CD163 в Антони В, %	67,5	25-70	70	60-85	0,210

Продолжение Таблицы 30

CD163 в Антони А, %	5	3-5	10	5-15	0,208
MMP2, %	35	25-40	45	20-65	0,639
MMP3, %	30	20-45	40	35-60	0,244
p53, %	25	20-25	10	4-30	0,328
INI1, %	100	100-100	90	85-90	< 0,001
p16, %	80	55-95	65	35-82,5	0,250

Статистически значимые различия были выявлены для показателей CD45, CD8, CD68, INI1 (Рисунок 49).

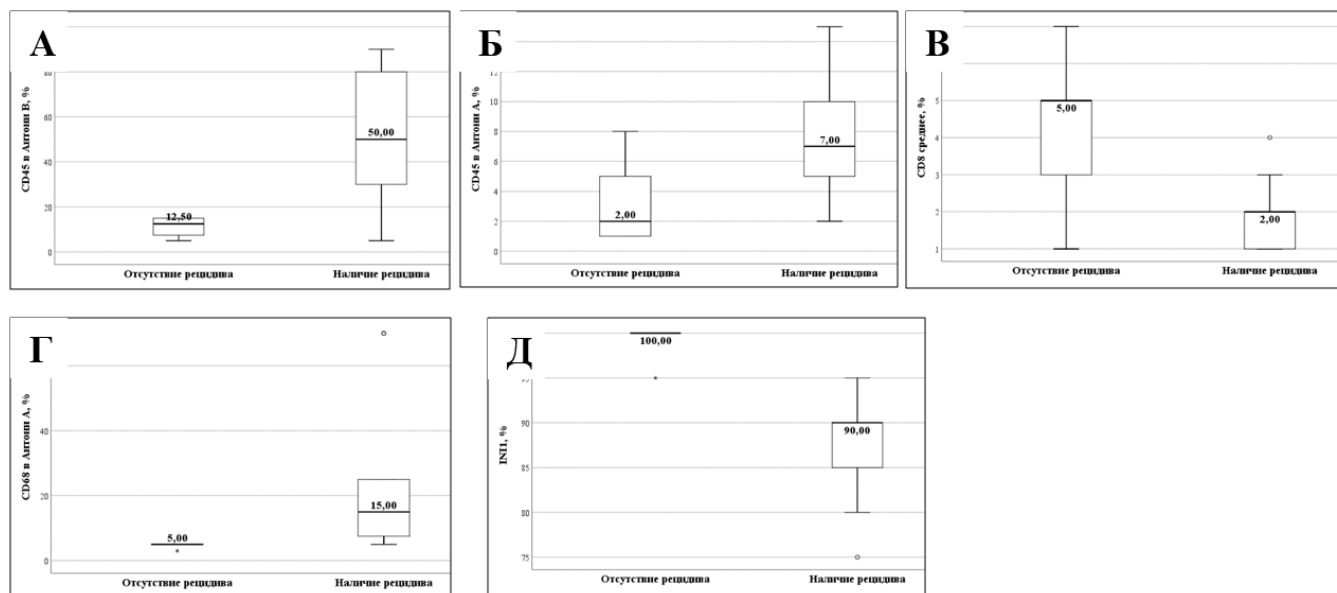


Рисунок 49 – Значения CD45 в Антони В (А), в Антони А (Б); значения CD8 (В), CD68 в Антони А (Г) и INI1 (Д) в вестибулярных шванномах в зависимости от наличия рецидива

Анализ результатов иммуногистохимического исследования в рецидивных периферических шванномах по сравнению с первичной опухолью

Результаты анализа иммуногистохимических параметров в периферических рецидивных шванномах по сравнению с первичной опухолью приведены в Таблице 31.

Таблица 31 – Сравнение рецидивных периферических шванном с первичной опухолью по иммуногистохимическим параметрам

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45 среднее, %	22,5	10-50	5	2-7	0,003
CD45 в Антони В, %	90	30-90	20	15-30	0,005
CD45 в Антони А, %	7,5	3-10	7	5-10	0,931
CD20, %	0	0-1	1	1-1	0,113
CD8 среднее, %	3	1-3	1	1-2	0,181
CD8 в Антони В, %	4	1-7	5	3-10	0,529
CD3 среднее, %	9	7-10	1	1-2	0,009
CD3 в Антони В, %	12,5	10-20	10	7-10	0,177
CD68 среднее, %	32,5	20-35	50	45-60	0,088

Продолжение Таблицы 31

CD68 в Антони В, %	52,5	40-70	90	70-95	0,05
CD68 в Антони А, %	5	5-5	17,5	15-27,5	0,013
CD163 среднее, %	15	10-25	40	30-40	0,088
CD163 в Антони В, %	30	30-50	72,5	65-80	0,011
CD163 в Антони А, %	5	3-10	10	5-22,5	0,279
MMP2, %	30	20-40	50	40-70	0,036
MMP3, %	27,5	15-55	50	40-60	0,145
p53, %	5	5-10	3	1-8	0,366
INI1, %	97	93-99	90	65-94	0,228
p16, %	95	95-97,5	70	40-80	0,024

Статистически значимые различия были выявлены для показателей CD45, CD3, CD68, CD163, MMP2, p16 (Рисунок 50).

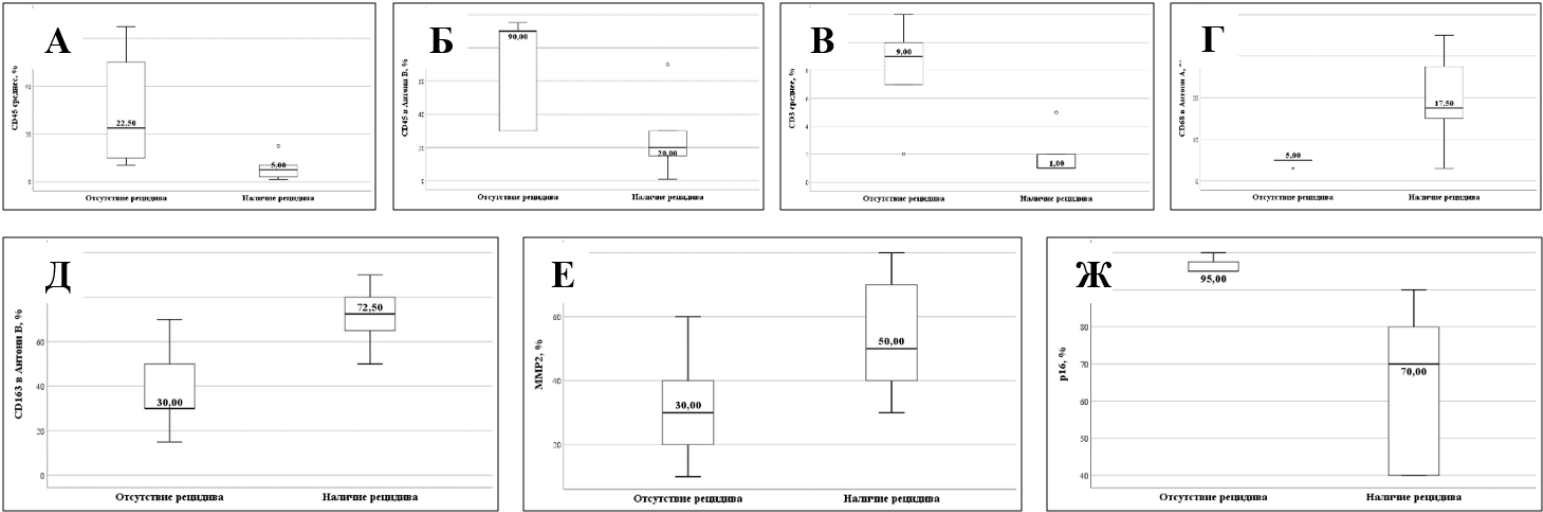


Рисунок 50 – Сравнение результатов иммуногистохимического исследования в рецидивных и нерецидивных периферических шванномах: значения CD45 средние (А) и в Антони В (Б), значения CD3 (В), CD68 в Антони А (Г), CD163 в Антони В (Д), MMP2 (Е), p16 (Ж)

Сравнение рецидивных шванном с первичной опухолью

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркеров опухолевого микроокружения, матричных металлопротеиназ, а также p53, INI1 и p16 не было обнаружено статистически значимых различий между первичной опухолью и рецидивом (Таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение ИГХ-маркеров в рецидивных шванномах по сравнению с первичной опухолью

Показатель	Группы исследуемых				p
	Первичная опухоль		Рецидивная опухоль		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45 среднее, %	10	7-60	7	1-50	0,180

Продолжение Таблицы 32

CD45 в Антони В, %	25	15-90	60	30-80	0,593
CD45 в Антони А, %	10	10-10	5	3-15	0,414
CD20, %	1	1-3	1	0-1	0,180
CD8 среднее, %	1	1-1	1	1-1	1,0
CD8 в Антони В, %	3	2-5	5	5-6	0,157
CD3 среднее, %	1	1-2	1	1-3	0,655
CD3 в Антони В, %	3	3-7	5	1-5	0,564
CD68 среднее, %	65	25-70	40	30-55	0,285
CD68 в Антони В, %	90	25-95	50	30-90	0,414
CD68 в Антони А, %	20	10-70	10	3-25	0,655
CD163 среднее, %	25	5-40	30	30-40	0,593
CD163 в Антони В, %	90	30-90	50	30-80	0,180
CD163 в Антони А, %	10	5-20	10	5-25	0,317
ММР-2, %	70	20-75	70	65-70	1,0
ММР-3, %	40	15-80	30	15-40	0,593
p53, %	10	1-30	55	2-70	0,109
INI1, %	90	55-90	75	70-100	0,785
p16, %	80	15-85	10	10-40	0,285

Сравнительный анализ результатов морфологического исследования случаев с нейрофибромами

Проводился анализ нейрофибром с рецидивами и без (Рисунок 51). Нейрофибромы, не сопровождавшиеся рецидивами, были представлены классическим ($n=4$) и застарелым ($n=1$) морфологическими подтипами; рецидивные – классическим ($n=6$), миксоидным ($n=2$) и клеточным ($n=1$) подтипами.

При рецидиве в части нейрофибром наблюдалось повышение клеточности ($n=3$), потеря рисунка ($n=1$), повышение митотической активности ($n=2$), нарастание клеточно-ядерного полиморфизма ($n=2$), снижение опухоли инфильтрирующих иммунных клеток ($n=3$), признаки нарушений кровообращения (очаговые кровоизлияния, зерна гемосидерина, тромбоз сосудов ($n=5$), инфильтрация прилежащих тканей ($n=4$).

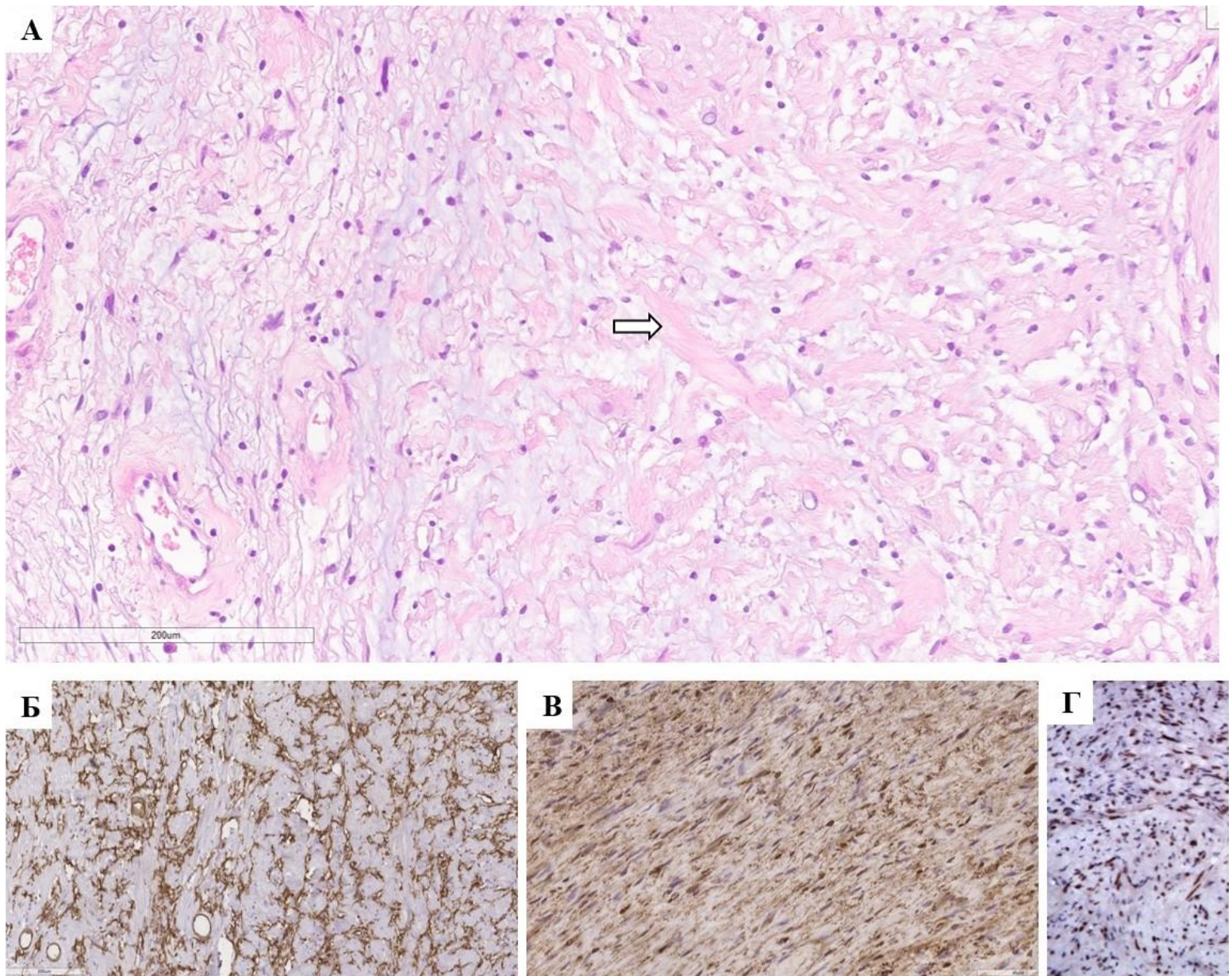


Рисунок 51 – Морфологическая картина миксоидной нейрофибромы (А) с рисунком «тертой моркови» (белая стрелка), с сохранной решетчатой экспрессией CD34 (Б), с экспрессией S100 (В) и SOX10 (Г) в шванноцитах; А) – окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x200; Б)-Г) – иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

Оценка экспрессии Ki-67 в нейрофибромах

При сравнительном анализе пролиферативной активности по Ki-67 в нейрофибромах с рецидивами и без не было статистически значимых различий (Таблица 33).

Таблица 33 – Сравнительная характеристика экспрессии Ki-67 в рецидивных нейрофибромах по сравнению с нерецидивными аналогами

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Ki67, %	2	1-4	4	2-5	0,240

Оценка опухолевого микроокружения в нейрофибромах

При сравнительном анализе иммуногистохимической экспрессии маркеров опухолевого микроокружения в доброкачественных нейрофибромах с рецидивами и без не было обнаружено статистически значимых различий (Рисунок 52, Таблица 34).

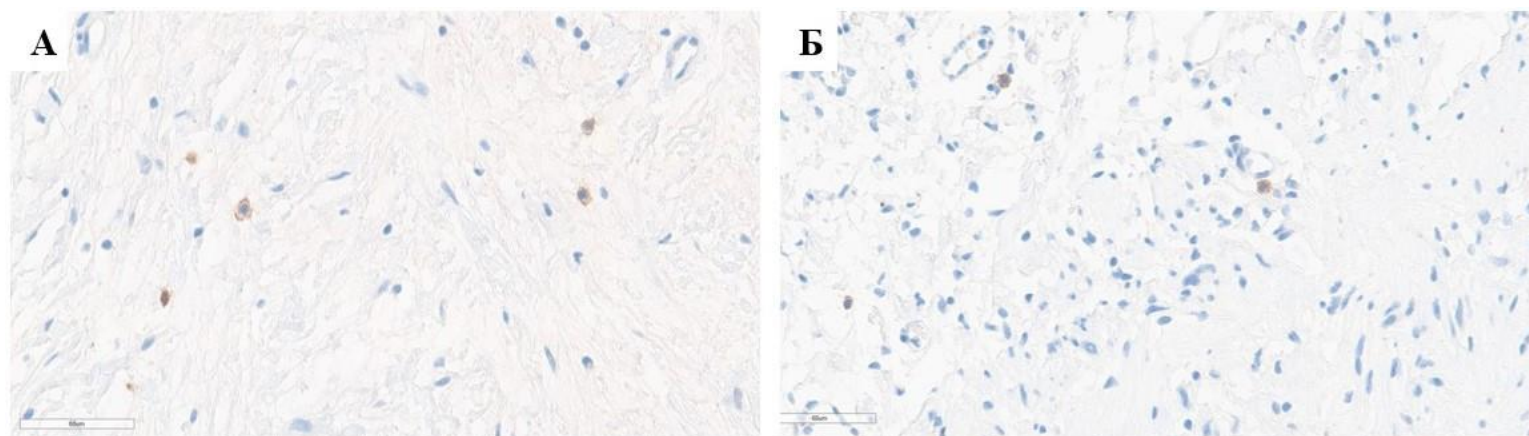


Рисунок 52 – Морфологическая картина экспрессии CD117 в тучных клетках в нейрофибромах без рецидивов (А) и с рецидивами (Б); иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

Таблица 34 – Сравнительная характеристика иммуногистохимических маркеров в рецидивных нейрофибромах по сравнению с нерецидивными аналогами

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45, %	5	5-7	7	4-10	0,724
CD8, %	1	1-2	2	1-2	0,797
CD3, %	2	1-3	2	1-3	1,0
CD68, %	10	7-15	8,5	5-15	0,792
CD163, %	5	4-10	10	5-15	0,364
CD117, %	1,5	1-2,5	1	1-1,5	0,527

Сравнение отдельных ИГХ-маркеров в нейрофибромах

При сравнительном анализе иммуногистохимической экспрессии маркеров p53, INI1 и p16 в нейрофибромах с рецидивами и без не было обнаружено статистически значимых различий (Таблица 35).

Таблица 35 – Сравнительная характеристика экспрессии иммуногистохимических маркеров p53, INI1 и p16 в рецидивных нейрофибромах по сравнению с нерецидивными

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
INI1, %	99	96,5-100	95	90-98	0,164
p53, %	6	5-12	15	6-20,5	0,412
p16, %	89	60-99	90	80-95	0,927

Сравнительный анализ результатов морфологического исследования случаев с ЗООПН

Оценка экспрессии Ki-67 в ЗООПН

В связи с наличием у нейрофибром потенциала злокачественной трансформации в ЗООПН и отсутствием группы нерецидивных ЗООПН, мы провели сравнительный анализ рецидивных нейрофибром с ЗООПН high grade.

Значения пролиферативной активности по Ki-67 в ЗООПН high grade были статистически значимо выше, чем в рецидивных нейрофибромах, что соответствует степени анаплазии каждой нозологии по действующей классификации ВОЗ ЦНС (Таблица 36, Рисунок 53).

Таблица 36 – Сравнительная характеристика экспрессии Ki-67 в рецидивных нейрофибромах по сравнению с ЗООПН high grade

Показатель	Группы исследуемых				p
	Рецидивные нейрофибромы		ЗООПН high grade		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Ki-67, %	4	2-5	24,5	22-36	< 0,001

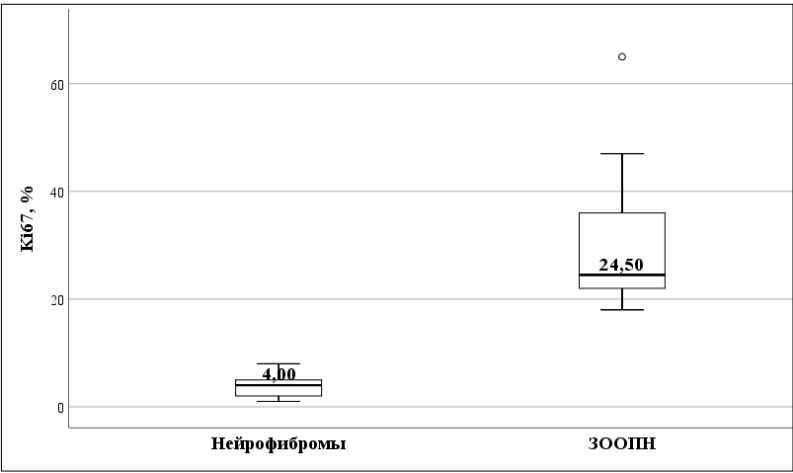


Рисунок 53 – Оценка экспрессии иммуногистохимического маркера Ki-67 в рецидивных нейрофибромах и ЗООПН high grade

Оценка опухолевого микроокружения в ЗООПН

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркеров опухолевого микроокружения в рецидивных нейрофибромах с ЗООПН high grade не было обнаружено статистически значимых различий (Таблица 37).

Таблица 37 – Сравнение ИГХ-маркеров в рецидивных нейрофибромах по сравнению с ЗООПН high grade

Показатель	Группы исследуемых				p
	Рецидивные нейрофибромы		ЗООПН		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45, %	7	4-10	5	3-5	0,222
CD8, %	2	1-2	1	1-1	0,297
CD3, %	2	1-3	1	1-2	0,489
CD68, %	8,5	5-15	10	7,5-20	0,731
CD163, %	10	5-15	5	4-6	0,181

Сравнение отдельных ИГХ-маркеров в ЗООПН

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркеров p53, INI1 в нейрофибромах с рецидивами с ЗООПН high grade не было обнаружено статистически значимых различий (Таблица 38).

Таблица 38 – Сравнение ИГХ-маркеров p53, INI1, p16 в рецидивных нейрофибромах по сравнению с ЗООПН high grade

Показатель	Группы исследуемых				p
	Рецидивные нейрофибромы		ЗООПН high grade		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
p53, %	15	6-20,5	17	11-44	0,456
INI1, %	95	90-98	92,5	90-98	0,887
p16, %	90	80-95	30	2-40	0,048

Вместе с тем, в ЗООПН high grade значения экспрессии маркера p16 были ниже, чем в рецидивных нейрофибромах (Рисунки 54-56).

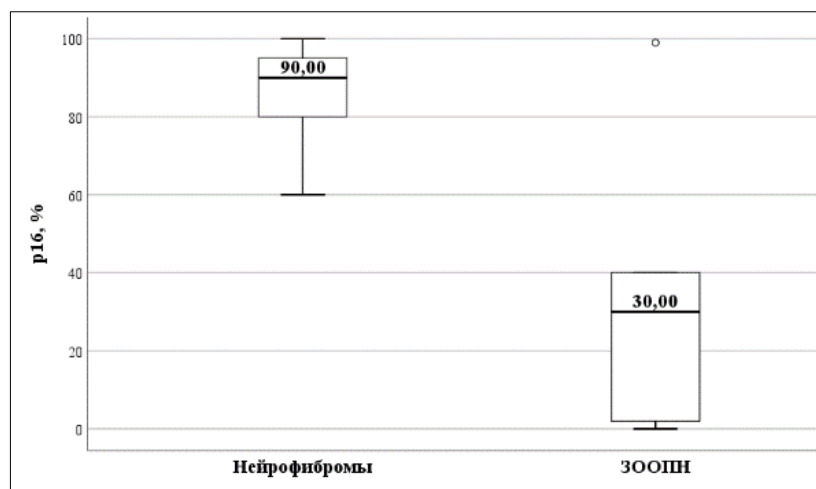


Рисунок 54 – Оценка экспрессии иммуногистохимического маркера p16 в нейрофибромах и ЗООПН high grade

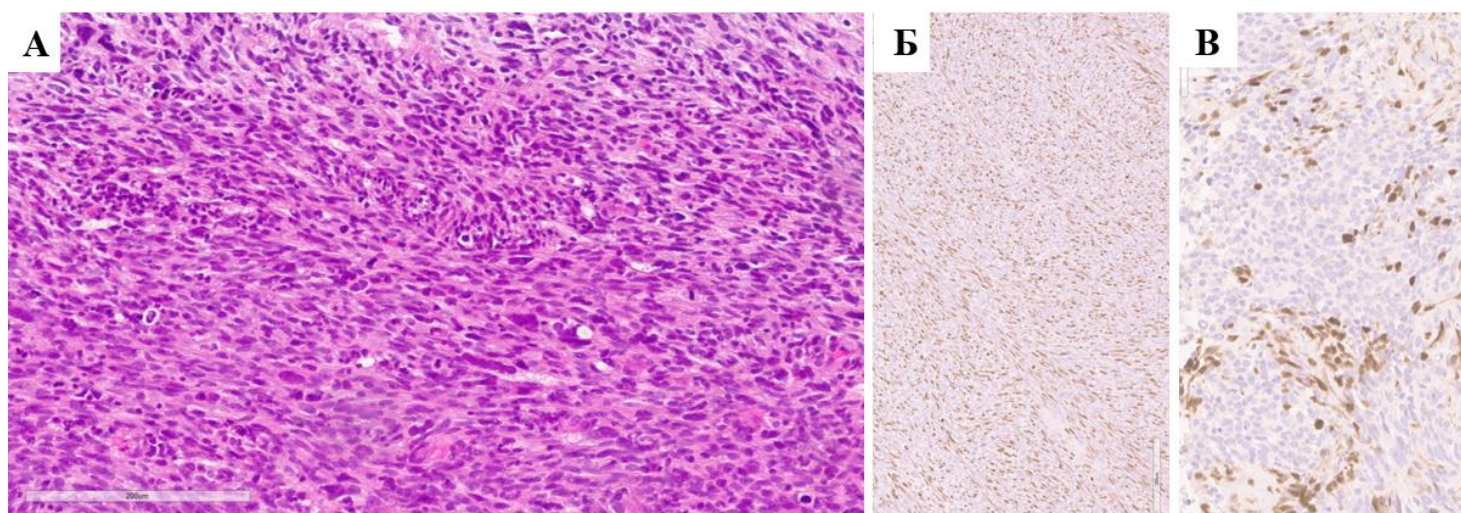


Рисунок 55 – Морфологическая картина ЗООПН high grade (А) с высокой пролиферативной активностью по Ki-67 (Б) и выраженной потерей экспрессии p16 (В); А – окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x200; Б, В – иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

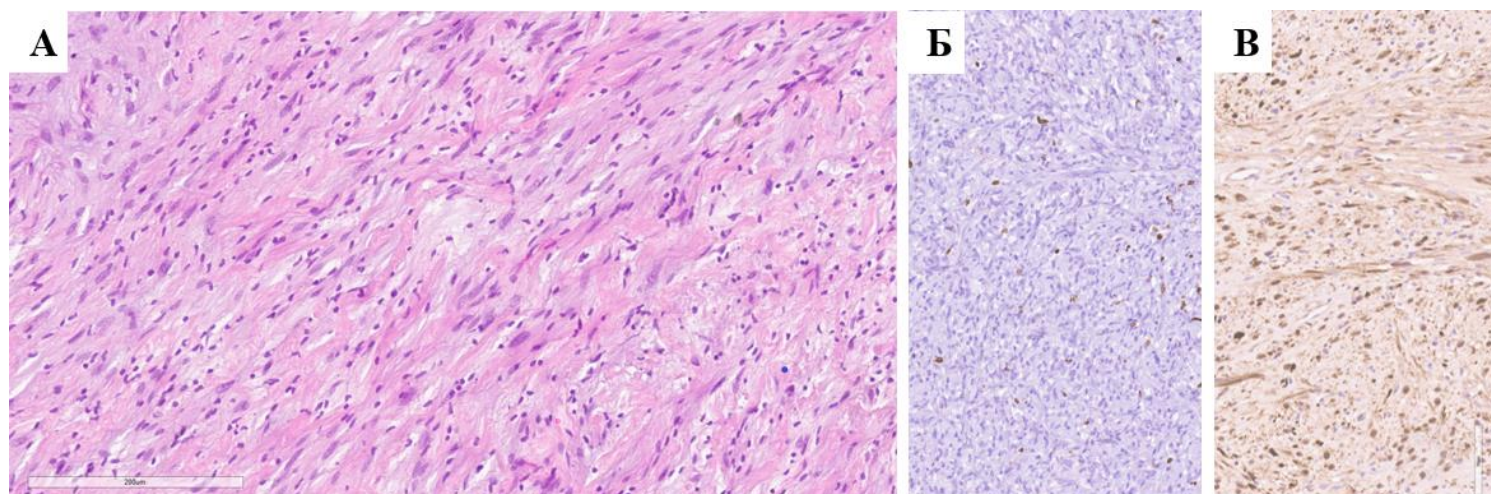


Рисунок 56 – Морфологическая картина нейрофибромы (А) с умеренной пролиферативной активностью по Ki-67 (Б) и сохранной экспрессией p16 (В); А – окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x200; Б, В – иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

На текущий период нет четких биомаркеров, которые могли бы достоверно предсказать вероятность возникновения рецидивов опухолей оболочек нервов, соответственно, возникают проблемы, связанные с послеоперационным наблюдением пациентов, повторными оперативными вмешательствами и снижением качества жизни пациентов. В настоящем исследовании был проведен анализ роли различных клинических и патоморфологических параметров для оценки возможности их применения в качестве прогностических критериев исходов после тотальной резекции опухоли.

Так, по нашим данным среди пациентов с диагнозом шваннома процент рецидивов составил 11,53%, при диагнозе нейрофиброма – 34,43%, все случаи ЗООПН сопровождались развитием рецидивов. Внутричерепные шванномы рецидивировали в 12,2% случаев, периферические – в 10,4% (среди которых параспинальные рецидивировали в 8% случаев, остальные – в 18,2%).

В исследованиях Орлова А.Ю. с соавторами число рецидивов опухолей оболочек периферических нервов составляло 15,1%, также было отмечено, что нейрофибромы рецидивируют чаще шванном [2; 3]. Вместе с тем авторы отмечают, что при больших размерах опухоли, при субтотальной резекции число рецидивов опухолей нервов может достигать 18,8-43,7% [2; 3]. В нашем исследовании также статистически значимо выше был процент рецидивов опухоли при субтотальной резекции: при тотальной хирургической резекции частота рецидивов составила 10,9%, при субтотальной – 33,3% ($p = 0,011$). По данным других авторов (Z. Zhang, M.J. Huang, M. Sughrue, M. Scheer, D. Starnoni, L. Mastronardi, A. Campione, A. Pellerino) частота рецидивов доброкачественных опухолей оболочек нервов составляет 2,2-11,0% среди внутричерепных и 17,3-26,4% в периферических новообразованиях, а частота рецидивов ЗООПН – 40-85% [11; 12; 42; 74; 149; 160; 164]. Примечательно, что внутричерепные нервы преимущественно миелинизированы, а шванноциты, синтезирующие миелин, биохимически более высокоорганизованы (по способности к синтезу данного липопротеина), чем шванноциты немиелинизированных нервных волокон, что может гипотетически объяснить более высокий

процент рецидивов шванном периферических нервов по сравнению с внутричерепными шванномами [2; 24; 37; 54; 82; 108; 114; 157]. Также мы не обнаружили публикаций по запросу: «[shwannoma] AND [olfactory nerve]» и «[shwannoma] AND [optic nerve]» в PubMed Central (National Institutes of Health's National Library of Medicine), а описанные в литературе шванномы орбиты брали начало от чувствительных ветвей тройничного нерва, (в единичных случаях от отводящего, блокового, глазодвигательного нервов), что объясняется миелинизацией обонятельного и зрительного нервов олигодендроцитами, а не шванноцитами (как у других черепно-мозговых нервов) и обуславливает отсутствие шванном в данной области, а описанные в литературе интрапаренхиматозные шванномы головного мозга, вероятно, обусловлены нарушением процессов миграции шванноцитов в эмбриогенезе, либо берут начало от ветвей тройничного нерва, питающих артерии мягкой мозговой оболочки [5; 29; 37; 54; 82; 108; 114].

Ряд исследователей (Schneider J., Peris-Celda M., Mastronardi L.) предполагает более неблагоприятное течение заболевания среди молодых пациентов с большим размером опухоли, гиперваскулярностью, интимным прилеганием к окружающим тканям, интраоперационными осложнениями и большей частотой неврологических нарушений в послеоперационном периоде [11; 99; 122; 114]. В нашей когорте при сравнении частоты рецидивов в зависимости от пола и возраста не были получены статистически значимые различия ($p=0,183$ и $p=0,132$ соответственно), однако, медиана возраста пациентов с рецидивирующими опухолями были ниже, чем у пациентов без рецидивов.

Известно, что риск рецидива новообразований сохраняется спустя 5-10 лет после операции у 7,2% (по данным Sughrue M.) [11; 46]. В нашем исследовании также были пациенты с рецидивами спустя 10 лет наблюдения (в единичных наблюдениях спустя 20 лет): среди шванном риск рецидива составлял 12% (10-летняя безрецидивная выживаемость составляла 88%), нейрофибром – 95% (10-летняя безрецидивная выживаемость составляла 5%), а все случаи пациентов с диагнозом ЗООПН рецидивировали в течение первых пяти лет наблюдения. Таким образом, имеет место необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов с опухолями нервов. Стоит отметить, что в нашем исследовании число пациентов с диагнозами нейрофиброма и ЗООПН было менее 100, что вносит ограничения в оценку эпидемиологических

показателей данных нозологий.

При анализе сроков безрецидивной выживаемости были определены различные сроки развития ранних рецидивов для ЗООПН, нейрофибром и шванном в нашей выборке, в связи с чем в послеоперационном периоде может быть рекомендовано динамическое наблюдение в виде выполнения МРТ исследования в зависимости от гистологического типа опухоли: через 3 мес при ЗООПН, через 3-6 месяцев при нейрофибромах, через 6-12 месяцев при шванномах.

Представленные в литературе номограммы для оценки прогноза бессобытийной выживаемости пациентов со шванномами после тотальной и субтотальной резекции основаны на расчете 3-х, 4-х, 5-ти летнего риска рецидива, что также представлено в нашем исследовании в виде таблиц дожития и кривых Каплана-Майера, однако, эти исследования не акцентируют внимание на ранних рецидивах заболевания и сроках проведения контрольных МРТ исследований для пациентов, а также не учитывают объем остаточной опухоли после хирургического лечения, не учитывают риск рецидива в долгосрочной перспективе (спустя 10-20 лет наблюдения) [12; 139; 163]. В то же время в отечественных клинических рекомендациях «Первичные опухоли центральной нервной системы» указаны сроки послеоперационного контроля единые для всех опухолей центральной нервной системы: «рекомендуется после проведения лечения по поводу первичной опухоли ЦНС проводить обследование пациента с целью своевременного выявления рецидива заболевания с проведением МРТ головного мозга с и без контрастирования со следующей периодичностью: каждые 3 месяца в первые 2 года, в дальнейшем – 1 раз в 6 месяцев», при этом в литературе не конкретизированы сроки динамического наблюдения пациентов со шванномами, нейрофибромами, ЗООПН [4; 5; 42; 46; 103; 113; 144].

По полученным нами результатам не было выявлено отличий между первичными шванномами и их рецидивами, что связано с отсутствием появления новых признаков опухоли и доброкачественным потенциалом данных новообразований [7; 29; 37; 157]. При рецидивах шванном снижение качества жизни пациентов обуславливается неврологической симптоматикой ввиду масс-эффекта опухоли со сдавлением прилежащих тканей, необходимостью повторных хирургических вмешательств с сопутствующим снижением работоспособности пациента [3; 42;

46; 160; 164]. В крайне редких наблюдениях в литературе описаны случаи кровоизлияний в опухоль при гипervasкулярных вариантах шванном с необходимостью неотложных медицинских мероприятий, вместе с тем, риски летальных осложнений при данном диагнозе крайне низки [73; 74; 160].

По литературным источникам считается, что положительные края резекции, более высокие значения Ki-67, большие размеры опухоли ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом [42; 147; 157]. В нашем исследовании рецидивные шванномы и рецидивные нейрофибромы также характеризовались большими размерами ($p=0,001$) по сравнению с безрецидивными новообразованиями, что вероятно, объясняет и более частые неврологические нарушения в виде нарушения функции лицевого нерва, вестибуло-атактического синдрома среди пациентов с рецидивами внутричерепных нервов, а также наличие более выраженного болевого синдрома и нарушений чувствительности у пациентов с рецидивными опухолями периферических нервов. Также мы впервые провели ROC-анализ для определения пороговых значений размера рецидивных опухолей (пороговое значение максимального размера опухоли в точке cut-off – 32,5 мм ($p=0,001$); чувствительность – 60,7%, специфичность – 58%).

Примечательно, что рецидивные опухоли помимо больших размеров отличались и более высокими значениями скорости роста опухоли. Так, нами впервые с помощью кластерного анализа были определены две группы рецидивных шванном (с медианами скорости роста 5,8 мм/год и 13,3 мм/год), которые отличались не только от нерецидивных и злокачественных опухолей, но и между собой. В литературе имеются данные о скорости предоперационного роста шванном, составляющие 0,02 см/год – 2,5 см/год по данным Лессер, и 1,1-1,7 мм/год в исследовании Paldor I., однако, данные представлены описательно, без проведения статистического кластерного анализа, не освещены сведения о послеоперационном росте опухолей и скорости роста рецидивных опухолей, что подчеркивает недостаточную изученность данного параметра и актуальность полученных нами данных [34; 135].

Поскольку среди рецидивных опухолей чаще наблюдаются кистозные варианты, нельзя исключить, что быстрый рост части новообразований может быть обусловлен увеличением кистозного компонента вследствие дегенеративных изменений [7; 138; 157; 164].

Согласно имеющимся литературным данным (в работах Ren Y., Moller M.), высокий уровень матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9, ММР-14) в шванномах ассоциируется с кистозной дегенерацией стромы опухоли, спаянностью с прилежащими тканями, ростом новообразования, неблагоприятными исходами нейрохирургического лечения и развитием неврологических осложнений [18; 139; 116]. В связи с чем в нашем исследовании мы провели сравнительный анализ перечисленных параметров в рецидивных и нерецидивных новообразованиях, получив статистически значимые отличия в группах: наличие кист, плотное прилегание к окружающим тканям, а также высокий уровень ММР-3 были связаны с рецидивами опухолей.

Существует несколько теорий относительно патогенеза формирования кист, согласно одной из них шваннома относится к категории секрет-продуцирующих опухолей и шванноциты способны секретировать белковый секрет, приводящий к кистозным изменениям стромы [24; 138; 174]. Иная версия предполагает вклад повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера с экстравазацией соответствующих белков [43]. В своё время Charabi S. предположил, что миксоидные изменения в Антони В областях в процессе роста шванном преобладают над областями Антони А, занимая большую площадь с формированием крупных кист [68]. Организация дегенеративных и миксоидных изменений стромы может быть связана с более интимным прилеганием опухоли к окружающим тканям, что, как и кистозность, чаще наблюдается в рецидивных опухолях. Вместе с тем, Park C. не обнаружили значимых отличий в соотношении областей Антони А и В, и рассматривал многократные кровоизлияния в опухоли как причину формирования кист, в связи с чем выделяют так называемые гипervasкулярные опухоли [73; 112]. В исследовании L. Mastronardi гипervasкулярные шванномы диагностировались на основании МРТ и интраоперационной картины (в качестве альтернативы ангиографии), чаще наблюдались у более молодых пациентов, были связаны с большей частотой послеоперационных осложнений и большим процентом рецидивов опухоли, однако, полученные данные были статистически незначимы [74]. Известно, что в ангиогенезе и прогрессировании шванном играет роль сосудистый эндотелиальный фактор VEGF, в частности, по данным ряда авторов (Huo Z., Uesaka T.) в шванномах с неблагоприятным течением наблюдались более

высокие уровни VEGF, VEGFR-1, mRNA, что находит отражение в применении антиангиогенного препарата Бевацизумаба в лечении шванном труднодоступных локализаций [53; 80; 156].

В нашем исследовании гипervasкулярные опухоли также были диагностированы на основании интраоперационной картины, не были ассоциированы с рецидивным течением заболевания, чаще наблюдались у мужчин, характеризовались интимным прилеганием к окружающим тканям и были ассоциированы не только с большими объемами интраоперационной кровопотери, но и с большей частотой послеоперационных кровоизлияний в ложе опухоли, потребовавших повторного хирургического вмешательства, а последнее было характерно и для рецидивных опухолей. Следует отметить, что гипervasкулярность была связана с большими объемами интраоперационной кровопотери сильнее, чем опыт хирурга при многофакторном дисперсионном анализе, что объясняет возникновение осложнений даже у опытных специалистов не вследствие погрешностей хирургии, а из-за «неудачной» архитектоники самой опухоли.

На настоящий момент описан широкий диапазон значений Ki-67 (от минимальных значений 0-1% до цифр, превышающих 10-20%) в шванномах, которые не влияют на степень гистологической анаплазии и лечение заболевания в связи с доброкачественным биологическим поведением данных новообразований [24; 29; 148; 166]. Наличие повышенной митотической активности и выраженного клеточно-ядерного полиморфизма также не связано с агрессивным течением патологии и характерно для клеточных и застарелых шванном, соответственно [7; 29; 157]. Вместе с тем, вышесказанное нельзя экстраполировать на нейрофибромы, поскольку повышенная митотическая активность, нарастание клеточности, клеточно-ядерного полиморфизма могут быть признаками малигнизации и требуют исключения атипических нейрофибром / АНОНБП, АНОНБП с повышенной пролиферативной активностью и ЗООПН, в том числе с исследованием молекулярно-генетического профиля новообразования [16; 29; 38; 145; 173].

В онкопатологии подсчету Ki-67 посвящено много работ, что обуславливается использованием разных методик подсчета маркера и высоким процентом межисследовательской

и межлабораторной дискордантности на постаналитическом этапе [29; 88; 148; 157; 166].

Также имеется немало работ, посвященных оценке Ki-67 в опухолях нервов, в частности, в наблюдениях Lesser Т.Н., Iannella G., Niemczyk, Prueter J. и Steinhart обозначены ассоциации высоких значений иммуногистохимического маркера с ростом шванном вне зависимости от объема хирургической резекции [34; 39; 54; 75; 148]. В исследованиях Jabbour, Niemczyk маркер был выше среди пациентов более молодого возраста [39; 151]. В то же время по данным Cafer, Gomez-Brouchet не было статистически значимых связей Ki-67 с размером новообразований [52; 59]. В наблюдениях J. Wach высокие уровни пролиферативной активности по Ki-67 были связаны с развитием неврологических нарушений, в частности, с нарушением функции лицевого нерва [166]. В публикациях Yokoyama, Hwang, Panigrahi, Iannella, Vakharia авторы предлагают рассматривать Ki-67 как прогностический критерий рецидивов опухоли, в том числе с целью послеоперационного контроля и ведения пациентов, обсуждения вопросов необходимости адъювантной терапии при опухолях оболочек нервов [35; 70; 75; 98; 111; 142].

Вариабельность значений (от 0,6-1,2-1,9% в нерцидивных и 1,4-3,2-4,8% в рецидивных) в работах Graffeo, Iannella, Panigrahi, Vakharia может быть связана с отсутствием единой методики подсчета маркера и подсчетом средних значений маркера без учета «горячих точек» [75; 98; 111; 142]. В связи с чем в нашем исследовании мы предлагаем стандартизировать методику подсчета Ki-67, также мы впервые провели ROC-анализ для определения пороговых значений маркера в прогнозировании рецидивов.

В отличие от шванном нейрофибромы прогрессируют чаще и с появлением качественно новых свойств опухоли, что обуславливается накоплением молекулярно-генетических альтераций в опухоли, находящих отражение в фенотипе новообразований в виде повышения клеточности, клеточно-ядерного полиморфизма, митотической активности, потери «классического» рисунка опухоли [7; 37; 38; 157]. В наших наблюдениях при сравнении рецидивных нейрофибром с первичной опухолью также были обнаружены признаки нарастания клеточности, клеточно-ядерного полиморфизма, митотической активности, потери рисунка опухоли в части наблюдений, что ассоциировано с повышенным риском развития атипичской нейрофибромы и ЗООПН в последующем, с необходимостью более тщательного динамического

наблюдения за данными пациентами; также причиной развития рецидивов нейрофибром могут являться положительные края резекции ввиду инфильтративного роста опухоли в прилежащие ткани, что также отличает нейрофибромы от шванном, ограниченных от окружающих тканей капсулой.

В последних консенсусных рекомендациях под руководством C.G. Lucas по диагностике опухолей оболочек периферических нервов у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа подчеркивается нарастание злокачественного потенциала нейрофибромы от доброкачественного поражения к развитию ЗООПН с накоплением молекулярно-генетических альтераций, которые выходят на первый план в диагностике опухолей нервной системы [38]. Так, при выявлении альтераций CDKN2A/B опухоль относят к атипичной нейрофиброматозной опухоли с неопределенным биологическим потенциалом вне зависимости от доброкачественной гистологии, а выявление мутаций SUZ12, EED, TP53, значимых анеуплоидий является основанием для постановки диагноза ЗООПН даже при отсутствии гистологических признаков анаплазии, что обуславливает необходимость комплексной оценки изучаемых поражений, а также накладывает ограничения на интерпретацию исследований, проведенных на основании изучения только морфологической картины (без генетических альтераций) опухолей оболочек периферических нервов у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа [28; 38; 97; 140]. В нашем исследовании морфологическая картина оценивалась у пациентов без наследственных опухолевых синдромов в анамнезе. Вместе с тем, при сравнении нейрофибром с ЗООПН в нашем исследовании дополнительно обнаруживались различия экспрессии маркера p16. В континууме трансформации нейрофибром в ЗООПН описаны потери функции дополнительных локусов супрессоров опухоли, включая альтерации p16INK4A (CDKN2A) [29; 97; 172]. Ген CDKN2A (cyclin dependent kinase inhibitor 2A gene) относится к генам супрессорам опухолей и кодирует белок p16, принимающий участие в контроле клеточного цикла путем ингибирования циклин-зависимых киназ (CDK4-6), что способствует отсутствию фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb) и в конечном итоге приводит к подавлению клеточного цикла; при потере экспрессии гена, напротив, наблюдается повышение пролиферативного потенциала клеток [28].

В работах Nielsen G. доброкачественные нейрофибромы экспрессировали p16, тогда как в ЗООПН экспрессии p16 обнаружено не было, что позволило подчеркнуть вклад инактивации CDKN2A в патогенез развития ЗООПН из предшествующих поражений [28; 106].

В нашем исследовании впервые было обнаружено наличие статистически значимых различий в рецидивирующих и нерецидивирующих шванномах при оценке иммуногистохимических маркеров p16, INI1. Ранее в исследовании Navik A. была описана шваннома с альтерациями CDKN2A, хромосомы 7, хромосомы 5p, которая трансформировалась в ЗООПН [58]. Также в эпителиоидных шванномах в 40% случаев наблюдалась полная потеря экспрессии SMARCB1 (INI1), а при шванноматозе в случаях, несвязанных с альтерациями *NF2*, описаны герминальные альтерации SMARCB1 (INI1) или LZTR1 [28; 51; 131]. В литературе описаны альтерации CDKN2A и/или CDKN2B в эпителиоидных ЗООПН, также потеря экспрессии SMARCB1 в 75% случаев [62; 101; 110; 150]. Более того, в своей работе Nogue C. с соавторами предлагают новую модель развития шванномы, в которой инактивирующая мутация в гене DGCR8 представляет собой первое событие в патогенезе новообразования, за которой следуют потеря второго аллеля DGCR8, затем генов LZTR1, SMARCB1 и *NF2*, при этом авторы не подчеркивают происходят ли данные мутации в каждой клетке шванномы или имеет место гетерогенность в опухолевой популяции [41].

Однако, сведений о частичной потере иммуногистохимического маркера в рецидивных опухолях оболочек нервов в литературе не представлено, и достоверного значения не установлено, более того иммуногистохимическая экспрессия маркеров не всегда коррелирует с наличием молекулярно-генетических альтераций в опухоли и может отражать эпигенетические нарушения, в связи с чем полученные нами результаты любопытны и требуют дальнейших исследований. Стоит отметить, что значение альтераций SMARCB1 (INI1) в плеоморфных ксантоастроцитомах также неясно [29].

Иммуногистохимический маркер p16 экспрессируется в шванномах и нейрофибромах, теряясь в ЗООПН, при этом экспрессия считается положительной при наличии положительного окрашивания >0% [29; 97; 106; 110; 157]. В нашей работе не было случаев полной потери

экспрессии p16 в шванномах и нейрофибромах, однако, наблюдалась частичная потеря ядерного окрашивания маркера в опухолях.

Примечательно, что альтерации CDKN2A описаны в различных опухолях нервной системы и практически всегда сочетаются с другими более значимыми в патогенезе каждой нозологии молекулярно-генетическими альтерациями: астроцитомах взрослого типа с IDH1 / IDH2, ATRX и / или TP53 мутацией; в олигодендроглиомах – с IDH-мутацией и коделецией 1p/19; в глиобластомах – с мутацией промотора TERT, амплификацией EGFR, +7/–10 хромосомными аномалиями; в плеоморфных ксантоастроцитомах – с BRAF p.V600E / альтерациями сигнального пути MAPK; в high grade астроцитоме с пилоидными чертами – с альтерациями сигнального пути MAPK и / или мутацией ATRX; в диффузных срединных глиомах – с мутациями H3K27, EGFR, гиперэкспрессией EZHIP [29; 157].

Вместе с тем в нейрофибромах потеря гена CDKN2A, расположенного на коротком плече хромосомы 9p21.3, всегда ассоциирована с более ранней альтерацией *Nf1*, обуславливая более неблагоприятный прогноз [28; 29; 157]. В то время как в шванномах нет потери *Nf1*, в связи с чем и нет риска злокачественной трансформации в ЗООПН, в отличие от нейрофибром [28; 29].

Также известно, что «стареющие клетки (senescent cells)» в опухолях способствуют их медленному, доброкачественному росту, а гетерозиготная потеря CDKN2A (*Ink4a/Arf*) в шванновских клетках коррелирует с отсутствием стареющих клеток в опухоли [28]. Актуальны дальнейшие исследования для изучения механизмов регуляции p16 в шванномах.

В периферических нервах клеточная популяция представлена практически полностью шванноцитами, при этом макрофаги, тучные клетки, лимфоциты и другие клетки гемопоезического ряда встречаются редко, в то время как в опухолях оболочек нервов иммунные клетки могут занимать значительный процент образования, более того высокие концентрации цитокинов и факторов роста, продуцируемые клетками иммунного опухолевого микроокружения, могут обуславливать рост и прогрессирование новообразований [78; 81; 98; 109; 112; 116; 128; 143; 155; 168; 177].

Известно, что характерной особенностью нейрофибром является присутствие в строме тучных клеток, которые экспрессируют тирозин-киназный рецептор c-Kit (CD117),

активирующим лигандом которого является цитокин SCF (Stem Cell Factor, фактор стволовых клеток), а также наличие макрофагов 1-го типа, CD3⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, что обуславливает актуальность исследований воспалительного иммунного микроокружения нейрофибром, как фактора, ассоциированного с прогрессией данных новообразований [48; 56; 76; 124; 126; 158; 159; 161; 162; 184; 185]. В нашем исследовании не было получено статистически значимых отличий при сравнении маркеров иммунного опухолевого микроокружения нероцидивных нейрофибром с рецидивными, что может быть обусловлено малым размером выборки, а также разнонаправленными изменениями в микроокружении нейрофибром при прогрессировании. В частности, известно, что в нейрофибромах помимо альтераций нейробиомина *Nf1*, важное значение в туморогенезе принадлежит паракринным сигналам в иммунном опухолевом микроокружении, в частности, с участием тучных клеток, активацией фибробластов, ангиогенезом, ремоделированием компонентов протеома внеклеточного матрикса с развитием десмоплазии за счет коллагена либо деградации белков за счет матриксных металлопротеиназ [126; 159; 184; 185]. В исследовании Haworth K. микроокружение опухоли коррелировало с различиями в гистотипах опухолей нервов, так узловые, плексиформные и дермальные нейрофибромы имели более высокие значения CD8⁺ лимфоцитов и более низкие значения CD4⁺ лимфоцитов, чем недермальные диффузные нейрофибромы; при этом в ЗООПН количественные показатели CD8⁺, CD4⁺, CD56⁺ и CD45⁺ лимфоцитов были выше, чем в нейрофибромах [76]. В этом же исследовании было показано, что число CD4⁺ клеток не отличалось в трех группах ЗООПН: аутопсийных, с рецидивами и без [31; 76]. В то же время значения количественные CD8 и CD45 в рецидивных опухолях были ниже, чем в контрольной группе [48; 76]. Т-клетки составляют приблизительно 4% от общей популяции иммунных клеток в плексиформных нейрофибромах [48]. Вместе с тем, инактивация PRC2, и потеря H3K27me3 при прогрессии в ЗООПН приводит к снижению иммунной инфильтрации и к «холодному» фенотипу опухоли, в том числе со снижением количества тучных, что не исключает гипотезу о необходимости тучных клеток для инициации нейрофибром, однако, ставит под сомнение непреложную необходимость их наличия в рамках злокачественной трансформации нейрофибром, которая, вероятно, может запускаться и иными механизмами [30; 31; 126; 178; 185].

В нашем исследовании в шванномах с рецидивами наблюдались статически значимо более высокие значения макрофагов (CD68, CD163), В-лимфоцитов (CD20) и матриксной металлопротеиназы 3 (MMP3) и более низкие значения Т-лимфоцитов (CD8, CD3) при сравнении с контрольной группой, что отражает изменение не только стромального компонента, но и микроокружения опухоли при развитии рецидивов [17; 63; 65]. Наши результаты согласуются с рядом исследований, посвященных изучению макрофагальной инфильтрации шванном. В частности, в работах исследователей Lewis D., Hannan C.J. и Graffeo C.S., наблюдалась связь макрофагальной инфильтрации с ростом опухоли, Baruah P. – экспрессии CD14, CD163, CD68 с объемом опухоли, de Vries W. – экспрессии CD163 со скоростью роста и объемом, Nisenbaum E. – экспрессии CD163 со снижением слуха пациентов [80; 81; 98; 109; 155; 177]. Также в исследовании Kontorinis G. отмечена корреляция повышения нейтрофилов и лимфоцитов с рецидивом спорадических шванном [128].

В работе Graffeo C.S. предложено исследование «плотности макрофагов» (CD68+ / S100+) в качестве предиктивного маркера неблагоприятного прогноза шванном [98]. Известно, что маркер CD163 позитивен в клетках моноцитарно-макрофагального, гистиоцитарного ряда, в то время как CD68 относится к лизосомальным трансмембранным гликопротеинам, ввиду чего считается менее специфичным маркером по сравнению с CD163, что делает любопытным исследование соотношения CD68 / CD163 в опухолях нервов [53; 98; 109; 155; 156; 177]. По нашим результатам не было получено статистически значимых данных при сравнении параметра CD68 / CD163 в опухолях оболочек нервов в зависимости от наличия рецидива, однако, остаются актуальными исследования макрофагальных маркеров в опухолях нервов, в том числе с определением макрофагов 1-го и 2-го типов [53; 156].

По нашим результатам, несмотря на гетерогенность клеточных популяций шванном, более высокие значения индекса пролиферативной активности Ki-67 коррелировали с более высокой вероятностью рецидива вне зависимости от локализации пролиферирующих клеток: «горячие точки наблюдались» как в областях Антони А, так и в областях Антони В. В условиях относительной простоты раннего выявления рецидива шванномы по сравнению с техническими сложностями и неврологическим дефицитом, связанным с лечением поздно выявленных

опухолей, предпочтительнее выделить группу с повышенным риском рецидива и позволить прогностической модели ложноположительные случаи, чем дать ложноотрицательный результат, в связи чем пороговое значение Ki-67 нами было выбрано с высокой чувствительностью прогностической модели в ущерб специфичности.

В работах Graffeo C.S. с соавторами также отмечается влияние макрофагальной инфильтрации на рост новообразований, при этом авторы подчеркивают вклад именно CD68+ клеток в рост опухоли [98; 142]. Также в публикациях Wach J. значения пролиферативной активности по Ki-67 были связаны с уровнями экспрессии CD45 и CD68 в новообразовании [166].

В нашем исследовании в рецидивных опухолях максимальные значения Ki-67 («горячие точки») в рецидивных шванномах наблюдались не только в областях Антони В с преобладанием макрофагов, но и также в областях Антони А, что не противоречит исследованиям Graffeo C.S., и дополняет их вторым вариантом роста шванном – за счет самих шванновских клеток [98; 143].

Примечательно, что часть опухолей сохраняли риск рецидива и после 10 лет наблюдения, что так же может быть связано с состоянием микроокружения опухоли. Вероятно, в таких случаях резкий рост новообразования обуславливается сменой иммунного опухолевого микроокружения с противоопухолевого на проонкогенный с активацией рекрутирования макрофагов и развитием рецидивов [17; 63; 65; 121].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования продемонстрирована клиничко-морфологическая характеристика и данные нейрохирургического лечения пациентов с рецидивами внутричерепных и периферических шванном, нейрофибром и злокачественных опухолей оболочек периферических нервов. Получены данные о частоте, структуре, нейрохирургических осложнениях рецидивных опухолей внутричерепных и периферических нервов. Проанализированы сроки безрецидивной выживаемости у пациентов с опухолями оболочек нервов с учетом клинических данных, гистологического типа опухоли после тотальной хирургической резекции. Оценен вклад микроокружения опухоли и отдельных иммуногистохимических маркеров в риск развития рецидива новообразования, а также обсуждены вопросы воспроизводимости результатов анализа экспрессии Ki-67. Таким образом, предложены прогностические патоморфологические критерии риска рецидива новообразований, которые могут быть полезны для выделения группы пациентов повышенного риска. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов развития рецидивов опухолей нервов.

ВЫВОДЫ

1. Рецидивы опухолей оболочек внутричерепных и периферических нервов наблюдаются при всех гистологических вариантах, независимо от объема хирургического вмешательства. Частота рецидивов не зависит от локализации новообразования ($p = 0,094$), возраста ($p = 0,132$), пола ($p = 0,183$) пациента и составляет 11,5% у пациентов со шванномами, 34,4% у пациентов с нейрофибромами, 100% при злокачественных опухолях оболочек периферических нервов. Среди внутричерепных шванном рецидивы наблюдаются в 12,2% случаев, периферических – в 10,4% случаев.

2. Минимальный срок развития ранних рецидивов при диагнозе шваннома составляет 6-12 месяцев, при нейрофибромах – 3-6 месяцев, злокачественных опухолях оболочек периферических нервов – 3 месяца. В течение пяти лет после хирургического лечения шванномы рецидивируют в 9% случаев; в трехлетний период нейрофибромы рецидивируют в 57% случаев, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов – в 95% случаев. По скорости роста рецидивные шванномы кластеризуются на две подгруппы (со скоростью роста 5,8 мм/год и 13,3 мм/год), отличаясь от нерецидивных опухолей ($p < 0,0001$). Скорость роста злокачественных опухолей оболочек периферических нервов составляет 54 [30-80] мм/год.

3. Кистозные (4,01; 2,14-7,51; $p < 0,0001$) и гигантские шванномы (4,17; 1,93-8,99; $p = 0,001$), опухоли, интимно прилегающие к окружающим тканям (2,25; 1,09-4,62; $p = 0,038$), а также нейрофибромы большого размера (50 мм vs 34 мм, $p = 0,011$) рецидивируют чаще. Кровоизлияние в ложе опухоли, потребовавшее повторного хирургического вмешательства, повышает риск рецидива в 3 раза (3,69; 1,12-12,16; $p = 0,045$). Повышение частоты кровоизлияний в ложе шванном коррелирует с гипervasкуляризацией опухоли (2,71; 0,72-10,16) и чаще наблюдается у пациентов мужского пола ($p = 0,024$).

4. Показатель пролиферативной активности по Ki-67, уровень экспрессии суррогатных белков INI1 и p16 имеют прогностическое значение риска рецидива опухолей оболочек нервов. Рецидивирующие шванномы имеют изначально более высокий индекс пролиферативной активности по сравнению с безрецидивными аналогами (5% vs 2,5%, $p = 0,001$) и сопоставимы со

значениями в первичных новообразованиях. В рецидивных нейрофибромах нет зависимости клинического прогноза от Ki-67. Потеря экспрессии суррогатных маркеров INI1 (90% vs 99,5%, $p = 0,001$), p16 (70 vs 95%, $p = 0,017$) в шванномах ассоциированы с риском развития рецидива. В рецидивных нейрофибромах потеря экспрессии p16 выше, чем в шванномах и ниже, чем в злокачественных опухолях оболочек периферических нервов ($p = 0,048$). Экспрессия p53 в опухолях оболочек нервов не имеет статистически значимых отличий.

5. Рецидивные шванномы ассоциированы с изменением внутриопухолевого микроокружения, проявляющимся в повышении макрофагов (CD68+ (50% vs 35%, $p = 0,044$) и CD163+ (72,5% vs 50% в Антони В, $p = 0,012$), В-лимфоцитов (CD20+ (1% vs 0%, $p = 0,044$) и снижении Т-лимфоцитов (CD3+ (2% vs 7,5%, $p = 0,001$) и CD8 (1% vs 3%, $p = 0,005$), а также более высокими значениями металлопротеиназ, продуцируемых макрофагами, (MMP-3: 50% vs 27,5%, $p = 0,044$) при сравнении с нерецидивными аналогами.

6. Учет значений максимального размера опухоли и индекса пролиферативной активности Ki-67 позволяет оценить риск рецидива шванном после тотальной хирургической резекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам мужского пола рекомендован тщательный интраоперационный гемостаз в связи с более частой встречаемостью гиперваскулярных вариантов опухоли. Пациентам с опухолями гигантского размера, кистозных, интимно прилегающих к окружающим тканям, рекомендовано максимально возможное тотальное удаление опухоли в связи с повышенным риском рецидива.

2. Пациентам с повышенным риском рецидива может быть рекомендовано более частое послеоперационное наблюдение с выполнением магнитно-резонансной томографии: при диагнозе шваннома – через 6-12 месяцев, при диагнозе нейрофиброма – через 3-6 месяцев, при злокачественной опухоли оболочек периферических нервов – через 3 месяца после операции, в том числе проведение повторных исследований по истечении 5 лет после операции в связи с сохраняющимся риском развития рецидива новообразования.

3. Для повышения межисследовательской воспроизводимости результатов количественного подсчета иммуногистохимической экспрессии маркера Ki-67 рекомендован подсчет клеток опухоли на площади 1 мм². Использование автоматизированных систем цифрового анализа позволяет выполнить количественную оценку иммуногистохимического маркера Ki-67 и объективизировать полученные данные.

4. Применение иммуногистохимического исследования индекса пролиферативной активности Ki-67, количественная оценка потери иммуногистохимической экспрессии суррогатных маркеров INI1, p16 позволяют выделить когорту потенциально рецидивных пациентов. Учет сведений о клинико-морфологических характеристиках опухоли, внутригрупповой неоднородности по пролиферативному потенциалу, размеру опухоли, наличию кистозного компонента позволяет оценить наличие возможного риска развития рецидива новообразования.

5. Исследование лимфомакрофагальной инфильтрации и металлопротеиназ в опухоли посредством проведения иммуногистохимических реакций с маркерами CD68, CD163, CD20,

CD3, CD8, MMP-3 позволяют оценить наличие характерного для рецидивных шванном стромального компонента и иммунного опухолевого микроокружения.

6. Для оценки риска рецидива шванном в зависимости от размера опухоли и значений Ki-67 может быть использован предложенный нами калькулятор подсчета риска рецидива.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящий момент исследования частоты рецидивов шванном в зависимости от размера опухоли основаны на измерении всего объема опухоли, без учета вклада отдельно солидного и кистозного компонентов в рост новообразования, в связи с чем открываются перспективы идентификации отдельных групп рецидивных опухолей в зависимости от доминирующего в рецидиве компонента. Вместе с тем проведение корреляций предоперационной лучевой картины новообразований (наличия гиперваскуляриности, кисты, спаянности с окружающими тканями, размера, отдельных лучевых характеристик) с морфологической картиной, вероятно, может оказаться полезным в прогнозировании и предупреждении интраоперационных и послеоперационных осложнений в нейрохирургической практике.

С целью идентификации конкретного пула макрофагальных клеток может быть целесообразно дальнейшее исследование иммунного опухолевого микроокружения опухолей оболочек нервов, в частности, исследование iNOS-позитивных макрофагов 1-го типа, CD206-позитивных макрофагов 2-го типа. Также остается неясной роль NK-клеток, дендритных клеток, нейтрофилов в опухолевой прогрессии шванном, нейрофибром, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов. Стромальный компонент опухолей оболочек нервов: фибробласты, внеклеточный матрикс, растворимые факторы, мезенхимальные стволовые клетки, нервные волокна, сосудистая сеть также недостаточно изучены в рамках развития рецидивов опухолей нервов. Внедрение систем машинного анализа в рутинную работу врача-патологоанатома может способствовать повышению воспроизводимости результатов анализа, а также позволит создать базу цифровых изображений для дальнейшего обучения специалистов.

Идентификация патогенетических механизмов прогрессирования опухолей оболочек нервов, дальнейшее изучение молекулярно-генетических альтераций, лежащих в основе развития рецидивов и злокачественной трансформации данной категории опухолей, могут дать фундаментальную базу для дальнейшей разработки таргетной фармакотерапии для лечения неоперабельных больных и значительно повысить качество жизни пациентов с рецидивными новообразованиями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНОНБП	атипичная нейрофиброматозная опухоль с неопределенным биологическим потенциалом
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения (WHO – World Health Organization)
ДИ	доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗООПН	злокачественная опухоль оболочек периферических нервов
ЗМООН	злокачественная меланотическая опухоль оболочек нервов
КТ	компьютерная томография
ММР	матриксная металлопротеиназа
МРТ	магнитно-резонансная томография
ООН	опухоли оболочек нервов
ОШ	отношение шансов
РАН	Российская академия наук
ЦНС	центральная нервная система (CNS – Central Nervous System)
ЭНМГ	электронейромиография
CD	cluster of differentiation
H&E	гематоксилин и эозин
HPF	High-Power Field (большое увеличение микроскопа, х400)
MDSCs	myeloid-derived suppressor cells (супрессорные клетки миелоидного происхождения)
НК-клетки	natural killer cells
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в вестибулярных шванномах. / С.Р. Ильялов, М.В. Рыжова, М.В. Галкин [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Бурденко. – 2023. – Т.87, №1. – С. 44–48.
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. 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. 8, №2. – С. 38–45.
4. Особенности динамики изменения объема вестибулярных шванном после стереотаксической радиохирургии/ С.Р. Ильялов, С.М. Банов, А.В. Голанов [и др.] // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т.19, №2. – С. 67–73.
5. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы / Г. Л. Кобяков, О. В. Абсалямова, А. Х. Бекашев [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. – 2020. – Т.10, №3(2). – С.108–132.
6. Хирургическая тактика при удалении вестибулярных шванном после стереотаксического радиологического лечения. Результаты операций и морфологические изменения в опухолях после облучения / В.Н. Шиманский, Д.А. Одаманов, М.В. Рыжова [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, №6. – С. 38–52.
7. Шелехова, К. В. Неоплазии и опухолеподобные поражения периферических нервов: учебное пособие / К. В. Шелехова// Санкт-Петербург, 2023. – ISBN 978-5-91258-492-3.
8. «A brilliant surgical result, the first recorded»: Annandale's case, 3 May 1895 / R.T. Ramsden // J Laryngol Otol. – 1995. – Vol. 109, № 5. – P. 369–373.
9. A bayesian approach for diagnostic accuracy of malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review and meta-analysis / E. Martin, R.T.J. Geitenbeek, J.H. Coert [et al.] // Neuro Oncol. – 2021. – Vol. 23, № 4. – P. 557–571.

10. A benign neoplasm with histopathological features of both schwannoma and retiform perineurioma (benign schwannoma-perineurioma): a report of six cases of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers / M. Michal, D.V. Kazakov, I. Belousova [et al.] // *Virchows Archiv.* – 2004. – Vol. 445, № 4. – P. 347–353.
11. A critical evaluation of vestibular schwannoma surgery for patients younger than 40 years age / M.E. Sughrue, R. Kaur, M.J. Rutkowski [et al.] // *Neurosurgery.* – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 1646–1645.
12. A Nomogram to Predict Recurrence-Free Survival Following Surgery for Vestibular Schwannoma / Z. Zhang, D. Zhang, X. Shi [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 838112.
13. A rare case of synovial sarcoma mimicking benign peripheral nerve-sheath tumor / J. Liu, K. Zhang, X. Yang [et al.] // *Asian J Surg.* – 2024. – Vol. 47, № 3. – P. 1667–1668.
14. A study on the mechanism of PP2A in the recovery of SCI in rats through downregulation of MMP-9 via MAPK signaling pathway / L. Luo, J.-X. Yang, T. Luo [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2021. – Vol. 25, № 23. – P. 7195–7203.
15. Aberrant ATRX protein expression is associated with poor overall survival in NF1-MPNST / H.C. Lu, V. Eulo, A.J. Apicelli [et al.] // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, № 33. – P. 23018–23028.
16. Analysis of intratumor heterogeneity in Neurofibromatosis type 1 plexiform neurofibromas and neurofibromas with atypical features: correlating histological and genomic findings / M. Carrio, B. Gel, E. Terribas [et al.] // *Hum Mutat.* – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 1112–1125.
17. Anderson, N.M. The tumor microenvironment / Anderson N.M., M.C. Simon // *Current Biology.* – 2020. – Vol. 30, № 16. – P. R921–R925.
18. Angiogenesis in vestibular schwannomas: expression of extracellular matrix factors MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 / M.N. Moller, K. Werther, A. Nalla [et al.] // *Laryngoscope.* – 2010. – Vol. 120, № 4. – P. 657–662.
19. Arnhold, J. Inflammation-associated cytotoxic agents in tumorigenesis / J. Arnhold // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 81.
20. Atypical neurofibromas reveal distinct epigenetic features with proximity to benign peripheral nerve sheath tumor entities / C. Kresbach, M. Dottermusch, A. Eckhardt [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2023. – Vol. 25, № 9. – P. 1644–1655.

21. Atypical schwannoma: a 10-year experience / A.H. Kocharyan, S. Briggs, M.K. Cosetti [et al.] // American Journal of Otolaryngology. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 102309.
22. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression / C. Magnon, S.J. Hall, J. Lin [et al.] // Science. – 2013. – Vol. 341, № 6142. – P. 1236361.
23. Basement membrane proteins in extracellular matrix characterize NF1 neurofibroma development and response to MEK inhibitor / C. Jiang, A. Kumar, Z. Yu [et al.] // J Clin Investig. – 2023. – Vol. 133, № 1. – P. e168227.
24. Belakhova, S.M. Diagnostic pathology of tumors of peripheral nerve / S.M. Belakhova, F.J. Rodriguez // Neurosurgery. – 2021. – Vol. 88, № 3. – P. 443–456.
25. Brigatinib causes tumor shrinkage in both NF2-deficient meningioma and schwannoma through inhibition of multiple tyrosine kinases but not ALK / L.S. Chang, J.L. Oblinger, A.E. Smith [et al.]; Synodos for NF2 Consortium // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. e0252048–e0252048.
26. Catala, M. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system / M. Catala, N. Kubis // In: Peripheral Nerve Disorders. – 2013. – Vol. 115. – P. 29–41.
27. CD163+ macrophages monitor enhanced permeability at the blood-dorsal root ganglion barrier / H. Lund, M.A. Hunt, Z. Kurtović [et al.] // J Exp Med. – 2024. – Vol. 221, № 2. – P. e20230675.
28. CDKN2a loss in a model of neurofibroma demonstrates stepwise tumor progression to atypical neurofibroma and MPNST / K.E. Chaney, M.R. Perrino, L.J. Kershner [et al.] // Cancer Res. – 2020. – Vol. 80, № 21. – P. 4720–4730.
29. Central Nervous System Tumours: WHO Classification of Tumours 5th Edition. WHO Classification of Tumours/ World Health Organization. – 2022. – P. 584.
30. Characterizing T-cell dysfunction and exclusion signatures in malignant peripheral nerve sheath tumors reveals susceptibilities to immunotherapy / A.R. Bhandarkar, S. Bhandarkar, D. Babovic-Vuksanovic [et al.] // J Neuro-Oncol. – 2023. – Vol. 164, №3. – P. 693–699.
31. Characterizing the immune microenvironment of malignant peripheral nerve sheath tumor by PD-L1 expression and presence of CD8+ tumor infiltrating lymphocytes / E. Shurell, A.S. Singh, J.G. Crompton [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 39. – P. 64300–64308.

32. Chemotherapy-induced collagen IV drives cancer cell motility through activation of Src and focal adhesion kinase / J.P. Fatheree, J.R. Guarin, R.A. McGinn [et al.] // *Cancer Res.* – 2022. – Vol. 82, № 10. – P. 2031–2044.
33. Choi, J.H. The recent advances in molecular diagnosis of soft tissue tumors / J.H. Choi, J.Y. Ro // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. 5934.
34. Clinical growth rate of acoustic schwannomas: correlation with the growth fraction as defined by the monoclonal antibody Ki-67 / T.H. Lesser, R.C. Janzer, P. Kleihues [et al.] // *Skull Base Surg.* – 1991. – Vol. 1, № 1. – P. 11–15.
35. Clinical significance of Ki-67 staining index in acoustic neurinoma / M. Yokoyama, M. Matsuda, S. Nakasu [et al.] // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 1996. – Vol. 36, № 10. – P. 698–702.
36. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome / C. Zou, K.D. Smith, J. Liu [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 249, № 6. – P. 1014–1022.
37. Collection of rare peripheral nerve tumors – insights from the German registry / N. Grubel, G. Antoniadis, A.-K. Uerschels [et al.] // *Cancers.* – 2024. – Vol. 16, № 14. – P. 2599.
38. Consensus recommendations for an integrated diagnostic approach to peripheral nerve sheath tumors arising in the setting of Neurofibromatosis Type 1 / C.G. Lucas, A.M. Gross, C.G. Romo [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2025. – Vol. 27, № 3. – P. 616–624.
39. Correlation between Ki-67 index and some clinical aspects of acoustic neuromas (vestibular schwannomas) / K. Niemczyk, F.M. Vaneeckloo, M.H. Lecomte // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2000. – Vol. 123, № 6. – P. 779–783.
40. Cushing, H. Tumors of the Nervus Acusticus and the Syndrome of the Cerebellopontile Angle / H. Cushing // W. B. Saunders Co. – 1917. – P. 1.
41. DGCR8 and the six hit, three-step model of schwannomatosis / C. Nogue, A. S. Chong, E. Grau [et al.] // *Acta neuropathological.* – 2022. – Vol. 143, №1. – P. 115–117.
42. Diagnosis and treatment of peripheral and cranial nerve tumors with expert recommendations: an European Network for RAre CANcers (EURACAN) initiative / A. Pellerino, R.M. Verdijk, L. Nichelli [et al.] // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15, № 7. – P. 1930.

43. Do cystic vestibular schwannomas have worse surgical outcomes? Systematic analysis of the literature / J.D. Thakur, I.S. Khan, C.D. Shorter [et al.] // *Neurosurg Focus*. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. E12.
44. Dogukan, F.M. Diagnostic significance of Ki67 staining pattern in benign peripheral nerve sheath tumors: an additional diagnostic tool / F.M. Dogukan, Z.B. Erdem // *Int J Surg Pathol*. – 2023. – Vol. 31, № 7. – P. 1225–1231.
45. Domingues, A.M. The role of socioeconomic status and race/ethnicity in malignant peripheral nerve sheath tumor survival: a SEER-based analysis / A.M. Domingues, C.L. Moertel, E.L. Marcotte // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2022. – Vol. 31, № 9. – P. 1830–1838.
46. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma / R. Goldbrunner, M. Weller, J. Regis [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 31–45.
47. Eble, J.A. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis / J.A. Eble, S. Niland // *Clin Exp Metastasis*. – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 171–198.
48. Effector T cell subclasses associate with tumor burden in neurofibromatosis type 1 patients / S. Farschtschi, S.J. Park, B. Sawitzki [et al.] // *Cancer Immunol Immunother*. – 2016. – Vol. 65, № 9. – P. 1113–1121.
49. EGFR and erbB2 in malignant peripheral nerve sheath tumors and implications for targeted therapy / N. Holtkamp, E. Malzer, J. Zietsch [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2008. – Vol. 10, № 6. – P. 946–957.
50. Epidemiology of vestibular schwannomas — prospective 40-year data from an unselected national cohort / M. Reznitsky, M.M.B.S. Petersen, N. West [et al.] // *Clin Epidemiol*. – 2019. – № 11. – P. 981–986.
51. Epithelioid schwannomas: an analysis of 58 cases including atypical variants / J. Hart, J.M. Gardner, M. Edgar [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2016. – Vol. 40, № 1. – P. 704–713.
52. Expression and clinical significance of Ki-67, oestrogen and progesterone receptors in acoustic neuroma / S. Cafer, I. Bayramoglu, N. Uzun [et al.] // *J Laryngol Otol*. – 2008. – Vol. 122, № 2. – P. 125–127.

53. Expression of VEGF and its receptor genes in intracranial schwannomas / T. Uesaka, T. Shono, S.O. Suzuki [et al.] // *J Neuro-Oncol.* – 2007. – Vol. 83, № 3. – P. 259–266.
54. Facial nerve schwannoma in the inner auditory canal and geniculate ganglion / H. Steinhart, M.E. Wigand, R. Fahlbusch [et al.] // *HNO.* – 2003. – Vol. 51, № 8. – P. 640–645.
55. Feany, M.B. Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge / M.B. Feany, D.C. Anthony, C.D. Fletcher // *Histopathology.* – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 405–410.
56. Fletcher, J.S. After Nf1 loss in Schwann cells, inflammation drives neurofibroma formation / J.S. Fletcher, J. Pundavela, N. Ratner // *Neurooncol Adv.* – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 123–132.
57. Fu, Y.S. Primary malignant melanocytic tumors of the sympathetic ganglia, with an ultrastructural study of one / Y.S. Fu, G.I. Kaye, R. Lattes // *Cancer.* – 1975. – Vol. 36, № 6. – P. 2029–2041.
58. Genetic alterations associated with malignant transformation of sporadic vestibular schwannoma / A.L. Havik, O. Bruland, H. Miletic [et al.] // *Acta Neurochirurgica.* – 2022. – Vol. 164, № 2. – P. 343–352.
59. Gomez-Brouchet, A. Vestibular schwannomas: correlations between magnetic resonance imaging and histopathologic appearance / A. Gomez-Brouchet, M.B. Delisle, C. Cognard // *Otol Neurotol.* – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 79–86.
60. Growth arrest of a refractory vestibular schwannoma after anti-PD-1 antibody treatment / F. Kouzel Martinez, C.S. Graffeo, L.P. Carlstrom [et al.] // *BMJ Case Reports.* – 2021. – Vol. 14, № 5. – P. e241834.
61. Growth rate of acoustic neuroma expressed by Ki-67 nuclear antigen versus symptom duration / S. Charabi, P. Engel, G.K. Jacobsen, M. Tos, J. Thomsen // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1993. – Vol. 102, № 10. – P. 805–809.
62. H3K27me3 expression and methylation status in histological variants of malignant peripheral nerve sheath tumours / I. Lyskjaer, D. Lindsay, R. Tirabosco [et al.] // *The Journal of Pathology.* – 2020. – Vol. 252, № 2. – P. 151–164.
63. Hanahan, D. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment / D. Hanahan, M. Monje // *Cancer Cell.* – 2023. – Vol. 41, № 3. – P. 573–580.

64. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: new dimensions / D. Hanahan // *Cancer Discov.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 31–46.
65. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.
66. He, Z. Tumor-associated macrophages and their functional transformation in the hypoxic tumor microenvironment / Z. He, S. Zhang // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 741305.
67. Histological considerations of the cleavage plane for preservation of facial and cochlear nerve functions in vestibular schwannoma surgery / T. Sasaki, T. Shono, K. Hashiguchi [et al.] // *J Neurosurg.* – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 648–655.
68. Histopathology and growth pattern of cystic acoustic neuromas / S. Charabi, L. Klinken, M. Tos [et al.] // *Laryngoscope.* – 1994. – Vol. 104, № 11. – P. 1348–1352.
69. Hosmann, A. Malignant transformation of vestibular schwannoma following radiosurgery: a case report and review of the literature / A. Hosmann, V. Kamdar, B.K. Misra // *Acta Neurochir (Wien).* – 2024. – № 30. – P. 52.
70. Hwang, S.K. Aggressive vestibular schwannomas with postoperative rapid growth: clinicopathological analysis of 15 cases / S.K. Hwang, D.G. Kim, S.H. Paek // *Neurosurgery.* – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 1381–1390.
71. Hybrid neurofibroma-perineurioma: an additional example of an extradigital tumor / K.V. Shelekhova, A.B. Danilova, M. Michal [et al.] // *Ann Diagn Pathol.* – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 233–234.
72. Hybrid peripheral nerve sheath tumor of the nasal cavity showing schwannomatous, neurofibromatous, and perineuriomatous areas / N. Kuroda, D.V. Kazakov, O. Hes [et al.] // *Med Mol Morphol.* – 2010. – Vol. 43, № 2. – P. 82–85.
73. Hypervascular vestibular schwannomas: clinical characteristics, angiographical classification, and surgical considerations / Y. Teranishi, M. Kohno, S. Sora [et al.] // *Oper Neurosurg.* – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 251–261.

74. Hypervascularized large vestibular schwannomas: single-center experience in a series of forty cases / L. Mastronardi, A. Campione, F. Boccacci [et al.] // *World Neurosurg* X. – 2023. – № 17. – P. 100142.
75. Iannella, G. Subtotal resection of vestibular schwannoma: evaluation with Ki-67 measurement, magnetic resonance imaging, and long-term observation / G. Iannella, M. de Vincentiis, C. Di Gioia [et al.] // *J Int Med Res.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 1061–1073.
76. Immune profiling of NF1-associated tumors reveals histologic subtype distinctions and heterogeneity: implications for immunotherapy / K.B. Haworth, M.A. Arnold, C.R. Pierson [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 47. – P. 82037–82048.
77. Immunohistochemical expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in human brain tumors: relationships of iNOS to superoxide dismutase (SOD) proteins (SOD1 and SOD2), Ki-67 antigen (MIB-1) and p53 protein / S. Kato, H. Esumi, A. Hirano [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2003. – Vol. 105, № 4. – P. 333–340.
78. Immunophenotype of vestibular schwannomas / W.L. Bi, S. Gupta, Y. Mei [et al.] // *Otol Neurotol.* – 2020. – Vol. 41, № 10. – P. e1290–e1296.
79. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumor progression / C. Groth, X. Hu, R. Weber [et al.] // *Br J Cancer.* – 2019. – Vol. 120, № 1. – P. 16–25.
80. Increased circulating chemokines and macrophage recruitment in growing vestibular schwannomas / C.J. Hannan, D. Lewis, C. O'Leary [et al.] // *Neurosurgery.* – 2023. – Vol. 92, № 3. – P. 581–589.
81. Inflammation and vascular permeability correlate with growth in sporadic vestibular schwannoma / D. Lewis, F. Roncaroli, E. Agushi [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 314–325.
82. Insights into the role and potential of Schwann cells for peripheral nerve repair from studies of development and injury / A. Balakrishnan, L. Belfiore, T.H. Chu [et al.] // *Frontiers in Molecular Neuroscience.* – 2021. – №13. – P. 1–22.
83. International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC). Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus

- recommendation/ E. Legius, L. Messiaen, P. Wolkenstein [et al.] // *Genet Med.* – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1506–1513.
84. Izraely, S. Site-specific metastasis: a cooperation between cancer cells and the metastatic microenvironment / S. Izraely, I.P. Witz // *International Journal of Cancer.* – 2021. – Vol. 148, № 6. – P. 1308–1322.
85. Jack, A.S. Epidemiology of peripheral nerve sheath tumors / A.S. Jack, C.J. Huie, L.G. Jacques // In: *Diagnostic Assessment and Treatment of Peripheral Nerve Tumors.* – Cham: Springer. – 2021. – P. 3–16.
86. Jo, V.Y. SMARCB1/INI1 loss in epithelioid schwannoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 65 cases / V.Y. Jo, C.D.M. Fletcher // *The American Journal of Surgical Pathology.* – 2017. – Vol. 41, № 8. – P. 1013–1022.
87. Joshi, R. Learning from eponyms: Jose Verocay and Verocay bodies, Antoni A and B areas, Nils Antoni and schwannomas / R. Joshi // *Indian Dermatol Online J.* – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 215–219.
88. Ki67 in breast cancer assay: an ad hoc testing recommendation from the Canadian Association of Pathologists Task Force / H. Faragalla, A. Plotkin, P. Barnes [et al.] // *Curr Oncol.* – 2023. – Vol. 30, № 6. – P. 3079–3090.
89. Koos grade IV vestibular schwannomas: considerations on a consecutive series of 60 cases — searching for the balance between preservation of function and maximal tumor removal / L. Mastronardi, A. Campione, F. Boccacci [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2021. – Vol. 44, № 6. – P. 3349–3358.
90. Lane, D.P. p53, guardian of the genome / D.P. Lane // *Nature.* – 1992. – Vol. 358, №6381. – P. 15–16.
91. Lazarus, S.S. Ultrastructural identification of a benign perineurial cell tumor / S.S. Lazarus, L.D. Trombetta // *Cancer.* – 1978. – Vol. 41, № 5. – P. 1823–1829.
92. Leksell, L. A note on the treatment of acoustic tumours / L. Leksell // *Acta Chir Scand.* – 1971. – №. 137. – P. 763–765.
93. Limitations and benefits of FDG-PET/CT in NF1 patients with nerve sheath tumors: a cross-sectional/longitudinal study / Y. Nishida, K. Ikuta, S. Ito [et al.] // *Cancer Sci.* – 2021. – Vol. 112, № 3. – P. 1114–1122.

94. Liu, M. Dissecting the dual nature of hyaluronan in the tumor microenvironment / M. Liu, C. Tolg, E. Turley // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 947.
95. Loss of dimethylated H3K27 (H3K27me2) expression is not a specific marker of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): an immunohistochemical study of 137 cases, with emphasis on MPNST and melanocytic tumors / J.J. Thangaiah, B.E. Westling, A.C. Roden [et al.] // *Ann Diagn Pathol.* – 2022. – № 59. – P. 151967.
96. Loss of H3K27me3 occurs in a large subset of embryonal rhabdomyosarcomas: immunohistochemical and molecular analysis of 25 cases / T. Tomassen, L.A. Kester, B.B. Tops [et al.] // *Ann Diagn Pathol.* – 2021. – № 52. – P. 151735.
97. Low mutation burden and frequent loss of CDKN2A/B and SMARCA2, but not PRC2, define premalignant neurofibromatosis type 1-associated atypical neurofibromas / A. Pemov, N.F. Hansen, S. Sindiri [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2019. – Vol. 21, № 8. – P. 981–992.
98. Macrophage density predicts facial nerve outcome and tumor growth after subtotal resection of vestibular schwannoma / C.S. Graffeo, A. Perry, A. Raghunathan [et al.] // *J Neurol Surg B Skull Base.* – 2018. – Vol. 79, № 5. – P. 482–488.
99. Main symptom that led to medical evaluation and diagnosis of vestibular schwannoma and patient reported tumor size: cross-sectional study in 1,304 patients / M. Peris-Celda, C.S. Grafeo, A. Perry [et al.] // *J Neurol Surg B Skull Base.* – 2019. – Vol. 80, № 3. – P. 316–322.
100. Malignant melanotic Schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases, with a proposal for the reclassification of “melanotic schwannoma” / J. Torres-Mora, S. Dry, X. Li [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2014. – Vol. 38, № 1. – P. 94–105.
101. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and MPNST-like entities are defined by a specific DNA methylation profile in pediatric and juvenile population / S. Patrizi, E. Miele, L. Falcone [et al.] // *Clin Epigenetics.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 9.
102. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) arising from angiosarcoma: a rare case report / M. Lazaridou, E. Bourlidou, M. Vafeiadou [et al.] // *Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 109–112.

103. Malignant peripheral nerve sheath tumors — a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and multidisciplinary management / S.W.E. Knight, T.E. Knight, T. Santiago [et al.] // *Children (Basel)*. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 38.
104. 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. – № 41. – P. 465–470.
105. Malignant peripheral nerve sheath tumour arising de novo from ganglioneuroma / T.C. Mow, S. Navadgi, L. Jackett [et al.] // *Pathology*. – 2015. – Vol. 47, № 6. – P. 595–598.
106. Malignant transformation of neurofibromas in neurofibromatosis 1 is associated with CDKN2A/p16 inactivation / G.P. Nielsen, A.O. Stemmer-Rachamimov, Y. Ino [et al.] // *Am J Pathol*. – 1999. – Vol. 155, № 6. – P. 1879–1884.
107. Malignant triton tumor diagnosed twelve years after radiosurgically treated vestibular schwannoma / S. Tish, L. Ross, G. Habboub [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2019. – № 183. – P. 105367.
108. Masson, P. Experimental and spontaneous schwannomas (peripheral gliomas): II. Spontaneous schwannomas / P. Masson // *The American Journal of Pathology*. – 1932. – Vol. 8, № 4. – P. 389–416.
109. M-CSF and IL-34 expression as indicators for growth in sporadic vestibular schwannoma / W.M. de Vries, I.H. Briaire-de Bruijn, P.P.G. van Benthem [et al.] // *Virchows Arch*. – 2019. – Vol. 474, № 3. – P. 375–381.
110. Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors / M. Rohrich, C. Koelsche, D. Schrimpf [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2016. – Vol. 131, № 6. – P. 877–887.
111. MIB index as predictor of recurrence in sporadic vestibular schwannomas / M. Panigrahi, D. Kumar, S. Vooturi [et al.] // *World Neurosurg*. – 2018. – № 120. – P. e1203–e1207.
112. Microhemorrhage, a possible mechanism for cyst formation in vestibular schwannomas / C.K. Park, D.C. Kim, S.H. Park [et al.] // *J Neurosurg*. – 2006. – Vol. 105, № 4. – P. 576–580.
113. Microsurgical management of vestibular schwannoma (acoustic neuroma): facial nerve outcomes, radiographic analysis, complications, and long-term follow-up in a series of 420 surgeries / N.R. Khan, T. Elarjani, A.M. Jamshidi [et al.] // *World Neurosurg*. – 2022. – № 168. – P. e297–e308.

114. Microsurgical treatment of symptomatic vestibular schwannomas in patients under 40: different results before and after age of 30 / L. Mastronardi, A. Campione, G. Cacciotti [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 873–882.
115. Millar, W.G. A malignant melanotic tumor of ganglion cells arising from a thoracic sympathetic ganglion / W.G. Millar // *J Pathol Bacteriol.* – 1932. – Vol. 35, № 3. – P. 351–357.
116. MMP-14 (MT1-MMP) is a biomarker of surgical outcome and a potential mediator of hearing loss in patients with vestibular schwannomas / Y. Ren, H. Hyakusoku, J.E. Sagers [et al.] // *Front Cell Neurosci.* – 2020. – № 14. – P. 191.
117. MMP2 and TLRs modulate immune responses in the tumor microenvironment / L.R. Muniz-Bongers, C.B. McClain, M. Saxena [et al.] // *JCI Insight.* – 2021. – Vol. 6, № 12. – P. e144913.
118. Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas / M. Pekmezci, D.E. Reuss, A.C. Hirbe [et al.] // *Mod Pathol.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 187–200.
119. Mortality in neurofibromatosis 1 in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989 / D.G. Evans, C. O'Hara, A. Wilding [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2011. – Vol. 19, № 11. – P. 1187–1191.
120. N'évrite interstitielle hypertrophique monosymptomatique (monosymptomatic interstitial hypertrophic neuritis) / G. Imaginariojda, B. Coelho, F. Tome [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences.* – 1964. – Vol. 1, № 4. – P. 340–347.
121. Nakamura, K. Targeting cancer-related inflammation in the era of immunotherapy / K. Nakamura, M.J. Smyth // *Immunol Cell Biol.* – 2017. – Vol. 95, № 4. – P. 325–332.
122. Near total versus gross total resection of large vestibular schwannoma: facial nerve outcome / J.R. Schneider, A.K. Chluwal, O. Arapi [et al.] // *Oper Neurosurg.* – 2020. – Vol. 19, № 4. – P. 414–421.
123. Neoadjuvant ifosfamide and epirubicin in the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors / A.C. Hirbe, P.F. Cosper, S. Dahiya [et al.] // *Sarcoma.* – 2017. – Vol. 2017, № 1. – P. 1–6.
124. Neurofibroma-associated macrophages play roles in tumor growth and response to pharmacological inhibition / C.E. Prada, E. Jousma, T.A. Rizvi [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2013. – Vol. 125, № 1. – P. 159–168.

125. Neurofibromin specific antibody differentiates malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) from other spindle cell neoplasms / D.E. Reuss, A. Habel, C. Hagenlocher [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 127, № 4. – P. 565–572.
126. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for Nf1+/- mast cells / Y. Feng-Chun, D.A. Ingram, S. Chen [et al.] // *J Clin Investig.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1851–1861.
127. Neutrophil elastase facilitates tumor cell intravasation and early metastatic events / E. Deryugina, A. Carré, V. Ardi [et al.] // *iScience.* – 2020. – Vol. 23, № 12. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004220309962> (дата обращения: 10.06.2025)
128. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive marker of vestibular schwannoma growth / G. Kontorinis, J.A. Crowther, S. Iliodromiti [et al.] // *Otol Neurotol.* – 2016. – Vol. 37, № 5. – P. 580–600.
129. Next generation sequencing of sporadic vestibular schwannoma / M.L. Carlson, J.B. Smadbeck, M.J. Link [et al.] // *Otol Neurotol.* – 2018. – Vol. 39, № 9. – P. e860–e871.
130. Olson, J.J. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the treatment of adults with vestibular schwannomas: executive summary / J.J. Olson, S.N. Kalkanis, T.C. Ryken // *Neurosurgery.* – 2018. – Vol. 82, № 2. – P. 129–134.
131. Orosz, Z. Unusual benign neurogenic soft tissue tumour. Epithelioid schwannoma or an ossifying fibromyxoid tumour? / Z. Orosz, Z. Sápi, Z. Szentirmay // *Pathol Res Pract.* – 1993. – Vol. 189, № 5. – P. 601–607.
132. Othman, N. Cancer-derived exosomes as effectors of key inflammation-related players / N. Othman, R. Jamal, N. Abu // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 2103.
133. Outcomes of treatment for malignant peripheral nerve sheath tumors: different clinical features associated with neurofibromatosis type 1 / I.K. Hwang, S.M. Hahn, H.S. Kim [et al.] // *Cancer Res Treat.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 717–726.
134. Paget, S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast / S. Paget // *Cancer Metastasis Rev.* – 1989. – № 8. – P. 98–101.
135. Paldor, I. Growth rate of vestibular schwannoma / I. Paldor, A.S. Chen, A.H. Kaye // *J Clin Neurosci.* – 2016. – № 32. – P. 1–8.

136. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN / Z.G. Fridlender, J. Sun, S. Kim [et al.] // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 183–194.
137. Posterior mediastinal epithelioid angiosarcoma arising in schwannoma: a case report and review of the literature / Y. Xiang, L. Yan, X. Lin [et al.] // *Front Surg*. – 2021. – № 8. – P. 666389.
138. Postoperative functional preservation of facial nerve in cystic vestibular schwannoma / L. Mastronardi, R. Gazzeri, F.R. Barbieri [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2020. – № 143. – P. e36-e43.
139. Potential molecular biomarkers of vestibular schwannoma growth: progress and prospects / Y. Zhang, J. Long, J. Ren [et al.] // *Front Oncol*. – 2021. – № 11. – P. 14–41.
140. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors / W. Lee, S. Teckie, T. Wiesner [et al.] // *Nat Genet*. – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 1227–1232.
141. Predicting postoperative peritoneal metastasis in gastric cancer with serosal invasion using a collagen nomogram / D. Chen, Z. Liu, W. Liu [et al.] // *Nat Commun*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 179.
142. Predictive value of Ki-67 index in evaluating sporadic vestibular schwannoma recurrence: systematic review and meta-analysis / K. Vakharia, H. Hasegawa, C. Graffeo [et al.] // *J Neurol Surg B Skull Base*. – 2022. – Vol. 84, № 2. – P. 119–128.
143. Predominance of M1 subtype among tumor-associated macrophages in phenotypically aggressive sporadic vestibular schwannoma / A. Perry, C.S. Graffeo, L.P. Carlstrom [et al.] // *J Neurosurg*. – 2019. – Vol. 133, № 6. – P. 1637–1645.
144. Preoperative classification of peripheral nerve sheath tumors on MRI using radiomics / C.Y.M.N. Jansma, X. Wan, I. Acem [et al.] // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16, № 11. – P. 2039.
145. Prevalence and detection of actionable BRAF V600 and NRAS Q61 mutations in malignant peripheral nerve sheath tumor by droplet digital PCR / E.Y. Kao, K.M. Wakeman, Y. Wu [et al.] // *Hum Pathol*. – 2022. – №129. – P. 90–97.
146. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: a systematic review and meta-analysis / Z. Cai, X. Tang, H. Liang [et al.] // *World J Surg Oncol*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 257.
147. Prognostic factors for the malignant triton tumor of the head and neck / A. Terzic, B. Bode, K.W. Gratz [et al.] // *Head Neck*. – 2009. – Vol. 31, № 5. – P. 679–688.

148. 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, № 3. – P. 205–207.
149. Recurrences and progression following microsurgery of vestibular schwannoma / M. Scheer, S. Simmermacher, J. Prell [et al.] // *Front Surg.* – 2023. – № 10. – P. 1216093.
150. Recurrent SMARCB1 inactivation in epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumors / I.M. Schaefer, F. Dong, E.P. Garcia [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology.* – 2019. – Vol. 43, № 6. – P. 835–843.
151. Role of cyclins D1 and D3 in vestibular schwannoma / J. Jabbour, P. Earls, N. Biggs [et al.] // *J Laryngol Otol.* – 2016. – Vol. 130, № S1. – P. S2–S10.
152. Sandifort, E. *Observationes Anatomico-Pathologicae* / E. Sandifort // *Lyon: Academie Batavae Curatoribus.* – 1777. – №1. – P. 1.
153. Severe phenotype in patients with large deletions of NF1 / L. Pacot, D. Vidaud, A. Sabbagh [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 2963.
154. Shang, J. Phenotypes, functions, and clinical relevance of regulatory B cells in cancer / J. Shang, H. Zha, Y. Sun // *Front Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 582657.
155. Single-cell RNA sequencing analysis of vestibular schwannoma reveals functionally distinct macrophage subsets / P. Baruah, C. Mahony, J.L. Marshall [et al.] // *Br J Cancer.* – 2024. – Vol. 130, № 10. – P. 1659–1669.
156. Single-cell transcriptomes reveal the heterogeneity and microenvironment of vestibular schwannoma / Z. Huo, Z. Wang, H. Luo [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2024. – № 1. – P. 444–457.
157. *Soft Tissue and Bone Tumours: WHO Classification of Tumours (Medicine) 5th Edition.* WHO Classification of Tumours/ World Health Organization. – 2020. – P. 368.
158. Spatial gene-expression profiling unveils immuno-oncogenic programs of NF1-associated peripheral nerve sheath tumor progression / D.K. Mitchell, B. Burgess, E.E. White [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2024. – Vol. 30, № 5. – P. 1038–1053.
159. Staser, K. Mast cells and the neurofibroma microenvironment / K. Staser, F.C. Yang, D.W. Clapp // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, № 2. – P. 157–164.

160. Stereotactic radiosurgery for recurrent vestibular schwannoma after previous resection / M.J. Huang, H. Kano, S.H. Mousavi [et al.] // *J Neurosurg.* – 2017. – Vol. 126, № 5. – P. 1506–1513.
161. Stimulator of interferon gene facilitates recruitment of effector CD8 T cells that drive neurofibromatosis type 1 nerve tumor initiation and maintenance / J. Pundavela, S.A. Dinglasan, M. Touvron [et al.] // *Sci Adv.* – 2024. – Vol. 10, № 42. – P. 6342.
162. STING activation reprograms the microenvironment to sensitize NF1-related malignant peripheral nerve sheath tumors for immunotherapy / B.N. Somatilaka, L. Madana, A. Sadek [et al.] // *J Clin Invest.* – 2024. – Vol. 134, № 10. – P. e176748.
163. Summary and consensus in 7th International Conference on acoustic neuroma: an update for the management of sporadic acoustic neuromas / HaoWu, L. Zhang, D. Han [et al.] // *World Journal of Otorhinolaryngology–Head and Neck Surgery.* – 2015. – Vol. 1, № 4. – P. 234–239.
164. Surgical management for large vestibular schwannomas: a systematic review, meta-analysis, and consensus statement on behalf of the EANS skull base section / D. Starnoni, L. Giammattei, G. Cossu [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2020. – Vol. 162, № 11. – P. 2595–2617.
165. Targetable ERBB2 mutations identified in neurofibroma/schwannoma hybrid nerve sheath tumors / M. W. Ronellenfitsch, P. N. Harter, M. Kirchner [et al.] // *The Journal of clinical investigation.* – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2488–2495.
166. The impact of the MIB-1 index on facial nerve outcomes in vestibular schwannoma surgery / J. Wach, S. Brandecker, A. Güresir [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2020. – Vol. 162, № 5. – P. 1205–1213.
167. The impact of the tumor microenvironment on macrophage polarization in cancer metastatic progression / H. Wang, M.M.H. Yung, H.Y.S. Ngan [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 12. – P. 6560.
168. The importance of nerve microenvironment for schwannoma development / A. Schulz, R. Büttner, C. Hagel [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 132, № 2. – P. 289–307.
169. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas / S. Jackson, E.H. Baker, A.M. Gross [et al.] // *Neurooncol Adv.* – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 95.

170. The multimodality management of malignant peripheral nerve sheath tumours / R. Seres, H. Hameed, M.G. McCabe [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16, № 19. – P. 3266.
171. The quest for effective immunotherapies against malignant peripheral nerve sheath tumors: is there hope? / S.N. Paudel, B. Hutzen, T.P. Cripe // *Mol Ther Oncolytics*. – 2023. – № 30. – P. 227–237.
172. The role of polycomb repressive complex in malignant peripheral nerve sheath tumor / X. Zhang, B. Murray, G. Mo [et al.] // *Genes*. – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 287.
173. Transition of a vestibular schwannoma to a malignant peripheral nerve sheath tumor with loss of H3K27 trimethylation after radiosurgery-a case report and review of the literature / F. Behling, I. Bersali, A. Santacroce [et al.] // *Neurosurg Rev*. – 2022. – № 1. – P. 915–922.
174. Transmural passage of subarachnoid metrizamide into a cystic acoustic schwannoma of the cerebellopontine angle: a diagnostic dilemma / D.P. Kingsley, A. Thornton, C. Furneaux [et al.] // *Neuroradiology*. – 1984. – Vol. 26, № 4. – P. 319–321.
175. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas / A.E. Armstrong, A.J. Belzberg, J.R. Crawford [et al.] // *BMC Cancer*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 553.
176. Tumor-associated B-cells induce tumor heterogeneity and therapy resistance / R. Somasundaram, G. Zhang, M. Fukunaga-Kalabis [et al.] // *Nat Commun*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 607.
177. Tumor-associated macrophages in vestibular schwannoma and relationship to hearing / E. Nisenbaum, C. Misztal, M. Szczupak [et al.] // *OTO Open*. – 2021. – Vol. 5, № 4. – P. 59–111.
178. Tumor-intrinsic PRC2 inactivation drives a context-dependent immune-desert microenvironment and is sensitized by immunogenic viruses / J. Yan, Y. Chen, A.J. Patel [et al.] // *J Clin Investig*. – 2022. – Vol. 132, № 17. – P. e153437.
179. Tumour-infiltrating B cells: immunological mechanisms, clinical impact and therapeutic opportunities / C.M. Laumont, A.C. Banville, M. Gilardi [et al.] // *Nat Rev Cancer*. – 2022. – Vol. 22, № 7. – P. 414–430.
180. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T cells in tumors / T. Voron, O. Colussi, E. Marcheteau [et al.] // *J Exp Med*. – 2015. – Vol. 212, № 2. – P. 139–148.

181. Vestibular schwannoma microsurgery for recurrent tumors after radiation therapy or previous surgical resection / B. Hong, J.K. Krauss, M. Bremer [et al.] // *Otol Neurotol.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 171–181.
182. Voigt, E. FOXM1, MEK, and CDK4/6: new targets for malignant peripheral nerve sheath tumor therapy / E. Voigt, D.E. Quelle // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 17. – P. 13596.
183. What is new in intraneural perineurioma? / K. A. Lenartowicz, B. W. Smith, M. M. Jack [et al.] // *Acta neurochirurgica.* – 2023. – Vol. 165, № 11. – P. 3539–3547.
184. White, E.E. The NF1+/- immune microenvironment: dueling roles in neurofibroma development and malignant transformation / E.E. White, S.D. Rhodes // *Cancers (Basel).* – 2024. – Vol. 16, № 5. – P. 994.
185. Xu, L. Activation induced upregulation of MMP9 in mast cells is a positive feedback mediator for mast cell activation / L. Xu, Z. Cai, F. Yang, M. Chen // *Mol Med Rep.* – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 1759–1764.
186. Yang, P. Ailanthone promotes human vestibular schwannoma cell apoptosis and autophagy by downregulation of miR-21 / P. Yang, D. Sun, F. Jiang // *Oncol Res.* – 2018. – Vol. 26, № 6. – P. 941–948.
187. Zamecnik, M. Perineurial cell differentiation in neurofibromas: report of eight cases including a case with composite perineurioma-neurofibroma features / M. Zamecnik, M. Michal // *Pathol Res Pract.* – 2001. – Vol. 197, № 8. – P. 537–544.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

СПИСОК ПАЦИЕНТОВ

№ п/п	№ и/б	ФИО	Год	№ п/п	№ и/б	ФИО	Год
1	17/12/1	Е-ов Н.С.	2012	348	3174/19/1	Ш-ов Н.Н.	2019
2	66/12/1	Б-ва Т.И.	2012	349	3252/19/1	П-на Е.Н.	2019
3	48/12/1	П-ов С.В.	2012	350	3239/19/1	Т-ва А.Н.	2019
4	244/12/1	Р-ин З.Н.	2012	351	3387/19/1	П-ва К.А.	2019
5	293/12/1	Ч-ых С.Е.	2012	352	3200/19/1	Н-ич З.В.	2019
6	352/12/1	Г-их Г.Е.	2012	353	3352/19/1	К-ва Е.Б.	2019
7	487/12/1	Ч-ов М.В.	2012	354	3623/19/1	В-ев Н.К.	2019
8	514/12/1	К-ин М.А.	2012	355	3697/19/1	К-на А.М.	2019
9	600/12/1	С-ва М.М.	2012	356	3807/19/1	Д-на Т.И.	2019
10	719/12/1	Б-ич Ю.П.	2012	357	3863/19/1	К-ва Е.Б.	2019
11	892/12/1	Ч-ев Д.В.	2012	358	3891/19/1	М-ин В.И.	2019
12	923/12/1	С-ва Е.А.	2012	359	3906/19/1	Д-ва Е.А.	2019
13	1105/12/1	З-ва Г.Т.	2012	360	3972/19/1	Х-ко Г.Н.	2019
14	1064/12/1	Л-ев В.В.	2012	361	4081/19/3	Ф-ва Ш.А.	2019
15	1123/12/1	Л-ва Т.М.	2012	362	4020/19/1	Д-ва А.И.	2019
16	1178/12/1	И-ов Н.А.	2012	363	4083/19/1	И-ев В.С.	2019
17	1173/12/1	А-ва С.Н.	2012	364	4087/19/1	Б-ва Ю.О.	2019
18	1185/12/1	К-ин С.А.	2012	365	4166/19/1	Я-ук С.В.	2019
19	1202/12/1	Р-ов А.В.	2012	366	4266/19/1	Г-ва Л.И.	2019
20	1348/12/1	Д-ов В.П.	2012	367	4284/19/1	К-их А.А.	2019
21	1254/12/1	Б-ин И.С.	2012	368	4413/19/1	С-ин З.М.	2019
22	1340/12/1	М-но Б.Г.	2012	369	4322/19/1	Г-ин Р.Р.	2019
23	1458/12/1	Ц-ва Л.Н.	2012	370	4540/19/1	П-ва А.В.	2019
24	1618/12/1	Г-ов Н.И.	2012	371	4596/19/1	М-ич М.И.	2019
25	1629/12/1	Б-ва Л.К.	2012	372	74/20/1	Ж-на И.В.	2020
26	1693/12/1	Д-ин В.А.	2012	373	128/20/1	С-ко С.В.	2020
27	1934/12/1	В-ва И.В.	2012	374	186/20/1	Ц-ва Н.М.	2020
28	1972/12/1	Л-ва В.И.	2012	375	251/20/1	Я-ов Л.И.	2020
29	2337/12/1	З-ва Н.И.	2012	376	280/20/1	П-ва Л.М.	2020
30	2507/12/1	К-ва Н.П.	2012	377	378/20/1	Н-ев И.В.	2020
31	2700/12/1	К-ва Л.В.	2012	378	437/20/1	Е-ва Н.С.	2020
32	2723/12/1	Б-ва К.А.	2012	379	474/20/1	Н-ва Н.В.	2020
33	2730/12/1	Р-на И.В.	2012	380	489/20/1	А-ва И.С.	2020
34	2794/12/1	П-ва Т.Ф.	2012	381	583/20/1	М-ин Р.И.	2020

35	3093/12/1	А-ев Х.В.	2012	382	518/20/1	К-ев Ю.В.	2020
36	3092/12/1	А-ев С.П.	2012	383	569/20/1	Д-ко Е.А.	2020
37	3134/12/1	С-ик Е.А.	2012	384	519/20/1	И-ва В.А.	2020
38	3127/12/1	Щ-ин Н.С.	2012	385	711/20/1	Д-ов О.П.	2020
39	3354/12/1	И-ва О.В.	2012	386	747/20/1	Д-ва Л.И.	2020
40	150/13/1	С-ая И.А.	2013	387	771/20/1	В-на Г.М.	2020
41	371/13/1	О-ва И.Э.	2013	388	826/20/1	Н-ев В.В.	2020
42	476/13/1	Г-на Ф.И.	2013	389	927/20/1	Ч-ва Т.Д.	2020
43	575/13/1	С-ин В.Н.	2013	390	937/20/1	С-ва З.К.	2020
44	884/13/1	Х-ва Т.А.	2013	391	1066/20/1	Х-ич И.М.	2020
45	908/13/1	А-ов Е.А.	2013	392	1199/20/1	Ч-ва И.Г.	2020
46	921/13/1	К-ов В.П.	2013	393	1217/20/1	Б-тц Е.П.	2020
47	920/13/1	Р-ов И.Д.	2013	394	1165/20/1	Г-ин Р.Я.	2020
48	929/13/1	П-ва Г.В.	2013	395	1248/20/1	В-ва О.С.	2020
49	1053/13/1	К-ва А.Я.	2013	396	1259/20/1	З-ых А.И.	2020
50	1188/13/1	М-ва С.И.	2013	397	1420/20/1	Д-ко Т.В.	2020
51	1516/13/1	К-ов А.А.	2013	398	1439/20/1	К-ов В.Б.	2020
52	1812/13/1	А-ва Р.Ш.	2013	399	1458/20/1	П-ва Е.А.	2020
53	2029/13/1	М-ва У.С.	2013	400	1487/20/1	К-ва Н.И.	2020
54	2057/13/1	С-ов И.Б.	2013	401	1561/20/1	С-ва М.Г.	2020
55	2341/13/1	Т-ин А.М.	2013	402	1624/20/1	С-ов П.В.	2020
56	2487/13/1	К-ва Т.П.	2013	403	1677/20/1	Б-ва А.А.	2020
57	2427/13/1	К-ва И.С.	2013	404	1661/20/1	Р-на Н.А.	2020
58	2643/13/1	С-ая В.И.	2013	405	1760/20/1	И-ва Е.А.	2020
59	2632/13/1	В-ин В.А.	2013	406	1863/20/1	У-ин И.Ю.	2020
60	2618/13/1	П-ва Л.Ф.	2013	407	1837/20/1	Д-ов В.В.	2020
61	2733/13/1	М-ов Е.С.	2013	408	2022/20/1	Д-ов В.А.	2020
62	2825/13/1	Щ-на Е.А.	2013	409	1975/20/1	В-ев В.А.	2020
63	2880/13/1	Е-ва Е.В.	2013	410	2042/20/1	Н-ов А.С.	2020
64	2862/13/1	М-ва Е.М.	2013	411	2126/20/1	Х-ва М.Г.	2020
65	3050/13/1	Д-ва О.И.	2013	412	2255/20/1	Д-ов С.К.	2020
66	3081/13/1	Ш-ин В.А.	2013	413	2313/20/1	К-ов Е.Е.	2020
67	3306/13/1	П-ев Р.К.	2013	414	2184/20/1	Б-ва В.В.	2020
68	3556/13/1	Б-юн А.И.	2013	415	2444/20/1	Я-ев Э.В.	2020
69	3563/13/1	А-ан А.В.	2013	416	2409/20/1	С-на О.С.	2020
70	3633/13/1	Г-ва Л.В.	2013	417	2514/20/1	Р-ва Е.Р.	2020
71	3636/13/1	Б-ва М.А.	2013	418	2726/20/1	К-ва А.Ю.	2020
72	3767/13/1	С-ов А.Ф.	2013	419	2738/20/1	П-на Т.Н.	2020
73	3702/13/1	К-сь А.В.	2013	420	2869/20/1	С-ва Г.Н.	2020
74	3788/13/1	С-ва Л.Г.	2013	421	2938/20/1	О-ва Д.В.	2020

75	39/14/1	Ш-ва Т.А.	2014	422	2914/20/1	С-ов В.Ю.	2020
76	101/14/1	И-ва А.И.	2014	423	3150/20/1	Р-ва И.В.	2020
77	80/14/1	П-на Т.В.	2014	424	3156/20/1	Х-ва Н.П.	2020
78	96/14/1	К-ва Н.М.	2014	425	3271/20/1	Ж-ев Т.Н.	2020
79	233/14/1	З-юк А.Н.	2014	426	3439/20/1	Д-ва Ю.Г.	2020
80	350/14/1	Г-ин В.Г.	2014	427	3637/20/1	Г-ев Х.Р.	2020
81	352/14/1	С-ко В.А.	2014	428	3789/20/1	О-ва Е.В.	2020
82	454/14/1	Г-ко И.В.	2014	429	3825/20/1	С-ва Г.А.	2020
83	576/14/1	П-ев И.М.	2014	430	3867/20/1	Ш-ец Е.В.	2020
84	546/14/1	А-на Е.Г.	2014	431	4056/20/1	Д-ко С.Г.	2020
85	635/14/1	К-ва Л.В.	2014	432	4104/20/1	Г-ва В.П.	2020
86	621/14/1	В-ов И.Н.	2014	433	4168/20/1	П-ев В.Г.	2020
87	794/14/1	Г-ва Р.А.	2014	434	4188/20/1	Д-на В.В.	2020
88	1132/14/1	Х-ва А.Т.	2014	435	4194/20/1	П-их С.И.	2020
89	1340/14/1	Н-ин С.В.	2014	436	16/21/1	Г-ко К.А.	2021
90	1432/14/1	З-ян В.И.	2014	437	65/21/1	З-ва И.Н.	2021
91	1399/14/1	В-на Л.Б.	2014	438	130/21/1	С-ва И.Н.	2021
92	1475/14/1	М-ва Н.Г.	2014	439	58/21/1	А-ва Р.А.	2021
93	1534/14/1	З-ва Ю.В.	2014	440	162/21/1	Г-ко И.А.	2021
94	1646/14/1	Ц-ев Н.А.	2014	441	169/21/1	М-ин Р.З.	2021
95	1685/14/1	Ш-ин А.А.	2014	442	205/21/1	М-ва М.К.	2021
96	1868/14/1	С-ов С.В.	2014	443	195/21/1	П-ва Л.Б.	2021
97	1910/14/1	Т-ев А.Г.	2014	444	471/21/1	З-ов В.Д.	2021
98	1952/14/1	С-ва Н.К.	2014	445	531/21/1	П-ва А.Г.	2021
99	2028/14/1	П-ва С.В.	2014	446	891/21/1	П-ва Л.С.	2021
100	2053/14/1	Ч-да О.В.	2014	447	884/21/1	Р-на Е.А.	2021
101	1995/14/1	Ф-ов Н.И.	2014	448	1244/21/1	Г-ев Р.Ф.	2021
102	2088/14/1	К-на О.И.	2014	449	1266/21/3	А-ев М.Р.	2021
103	2211/14/1	М-юк Г.Н.	2014	450	1322/21/1	Г-ов А.А.	2021
104	2231/14/1	Б-ва Е.П.	2014	451	1355/21/1	Ч-ич Н.Г.	2021
105	2182/14/1	М-ов А.Н.	2014	452	1501/21/1	М-ва Н.С.	2021
106	2307/14/1	Ш-ва Л.Ф.	2014	453	1497/21/1	З-ых Т.П.	2021
107	2334/14/1	С-ов Ю.А.	2014	454	1513/21/1	К-ва О.В.	2021
108	2658/14/1	М-ов Н.З.	2014	455	1686/21/1	П-ов А.М.	2021
109	2773/14/1	К-ва А.Г.	2014	456	1779/21/1	М-ов Р.А.	2021
110	2768/14/1	Х-ва О.В.	2014	457	1775/21/1	Ф-ов В.Г.	2021
111	2736/14/1	А-ва Г.Ф.	2014	458	1950/21/1	М-ин А.А.	2021
112	2794/14/1	А-ов Д.А.	2014	459	1997/21/1	А-ов А.А.	2021
113	2955/14/1	К-ев Г.Н.	2014	460	2016/21/1	З-ан Д.В.	2021
114	3037/14/1	А-ев А.С.	2014	461	2224/21/1	Ш-ер К.А.	2021

115	3345/14/1	К-ва Т.Н.	2014	462	2552/21/1	Т-ко А.В.	2021
116	3541/14/1	Б-ва Н.В.	2014	463	2593/21/1	А-на Н.Г.	2021
117	3650/14/1	Б-ва С.А.	2014	464	2646/21/1	Ш-ай В.Н.	2021
118	3707/14/1	Р-ая С.Ф.	2014	465	2650/21/1	С-ов Б.Х.	2021
119	3582/14/1	В-ва К.А.	2014	466	2614/21/1	М-ва Н.В.	2021
120	3721/14/1	И-ая Л.П.	2014	467	2697/21/1	И-ых В.И.	2021
121	3949/14/1	К-на М.И.	2014	468	2755/21/1	С-ов А.Н.	2021
122	46/15/1	С-зе Б.Г.	2015	469	2776/21/1	П-ев А.М.	2021
123	61/15/1	В-ва М.Х.	2015	470	2828/21/1	Г-на Л.Г.	2021
124	111/15/1	Г-ба В.В.	2015	471	2843/21/1	А-ов О.О.	2021
125	94/15/1	О-юк Н.И.	2015	472	3096/21/1	Х-ев Н.Н.	2021
126	119/15/1	Г-ич А.А.	2015	473	3089/21/1	С-ва Г.А.	2021
127	167/15/1	Г-уц Н.П.	2015	474	3177/21/1	В-на Т.Н.	2021
128	196/15/1	Т-ач Н.А.	2015	475	3670/21/1	Е-ва К.С.	2021
129	209/15/1	А-ва М.А.	2015	476	3738/21/3	К-ва Л.К.	2021
130	310/15/1	Д-ва Е.В.	2015	477	3934/21/1	П-ва Л.А.	2021
131	321/15/1	Л-ва Л.А.	2015	478	3994/21/1	П-ва Л.В.	2021
132	382/15/1	К-ва А.В.	2015	479	3968/21/1	С-ва Т.С.	2021
133	474/15/1	А-ов В.И.	2015	480	4374/21/1	В-ев Д.И.	2021
134	487/15/1	К-ва М.В.	2015	481	4455/21/2	Б-ва Т.И.	2021
135	488/15/1	Ф-ва Г.Р.	2015	482	64/22/1	Н-ва Л.В.	2022
136	824/15/1	Б-ва Н.В.	2015	483	81/22/1	С-на С.В.	2022
137	817/15/1	С-на Л.В.	2015	484	177/22/1	М-ер Н.Н.	2022
138	885/15/1	К-ва Т.В.	2015	485	144/22/1	П-ва Ф.Ф.	2022
139	863/15/1	Б-ва Т.В.	2015	486	201/22/1	Р-ва Т.Н.	2022
140	924/15/1	Р-ва Е.Ю.	2015	487	228/22/1	М-на Е.М.	2022
141	1010/15/1	Д-ко Т.А.	2015	488	528/22/1	С-на Н.М.	2022
142	1089/15/1	Б-ва А.М.	2015	489	636/22/1	Б-ов В.А.	2022
143	1026/15/1	В-ва Т.А.	2015	490	600/22/1	С-ов М.А.	2022
144	1307/15/1	Г-ев С.А.	2015	491	748/22/1	А-ев В.А.	2022
145	1358/15/1	Р-ая З.П.	2015	492	747/22/1	Д-ва В.Х.	2022
146	1375/15/1	Г-ва В.В.	2015	493	1046/22/1	З-ва А.В.	2022
147	1408/15/1	П-ва В.И.	2015	494	1156/22/1	Б-ва З.Т.	2022
148	1409/15/1	Л-ко В.А.	2015	495	1098/22/1	А-ов Ю.Н.	2022
149	1549/15/1	С-ва И.Н.	2015	496	1213/22/1	Б-ва В.Ф.	2022
150	1639/15/1	В-ва Н.К.	2015	497	1233/22/1	Г-ин Р.Р.	2022
151	1623/15/1	Б-ая Г.С.	2015	498	1150/22/1	К-ва Е.В.	2022
152	1880/15/1	Д-ин А.Н.	2015	499	1276/22/1	Д-ва Ж.У.	2022
153	1999/15/1	Ж-ев Н.П.	2015	500	1415/22/1	С-ва Е.И.	2022
154	2266/15/1	У-ва Е.Л.	2015	501	1506/22/1	П-ва А.М.	2022

155	2353/15/1	Г-ов С.Д.	2015	502	1675/22/1	К-ва Л.А.	2022
156	2527/15/1	Ч-ин В.Е.	2015	503	1629/22/1	Г-ва Т.Н.	2022
157	2489/15/1	П-на М.В.	2015	504	1633/22/1	М-ва И.А.	2022
158	2620/15/1	И-ов А.А.	2015	505	1833/22/1	Б-ов В.Н.	2022
159	3145/15/1	Н-ва Н.А.	2015	506	1796/22/1	Т-ва Г.Д.	2022
160	3185/15/1	Б-ко Т.О.	2015	507	2103/22/1	И-ов Э.Н.	2022
161	3261/15/1	М-ва Т.Н.	2015	508	2397/22/1	З-ин Р.Р.	2022
162	3313/15/1	С-ов П.Ф.	2015	509	2390/22/1	Д-их А.Ю.	2022
163	3425/15/1	Л-ов Е.Г.	2015	510	2464/22/1	Д-ва Н.В.	2022
164	3529/15/1	Б-ва К.Н.	2015	511	2465/22/1	Б-ух Н.И.	2022
165	3543/15/1	В-ва Е.В.	2015	512	2672/22/1	М-ва О.Н.	2022
166	3655/15/1	Ш-ая О.В.	2015	513	2731/22/1	В-ла Л.Н.	2022
167	3663/15/1	В-ов Ф.Ф.	2015	514	2821/22/1	Н-ян О.Г.	2022
168	3774/15/1	Щ-на Н.Н.	2015	515	3112/22/1	Б-ва Д.Г.	2022
169	3860/15/1	З-ва Е.А.	2015	516	3376/22/2	С-ва М.Е.	2022
170	4154/15/1	Х-ва А.К.	2015	517	3474/22/1	К-ва Н.Т.	2022
171	4214/15/1	Е-ва В.С.	2015	518	3535/22/1	М-ва Ш.Г.	2022
172	122/16/1	С-ов В.М.	2016	519	3676/22/1	Б-ва Т.В.	2022
173	121/16/1	Щ-ов В.Г.	2016	520	3753/22/1	С-ва З.А.	2022
174	123/16/1	Ш-ва В.Н.	2016	521	3926/22/1	К-ва Н.В.	2022
175	446/16/1	П-ов Б.К.	2016	522	4052/22/1	Ш-ов М.Н.	2022
176	701/16/1	И-ев А.Т.	2016	523	4012/22/1	Б-ин Б.Л.	2022
177	798/16/1	Х-ва Ф.А.	2016	524	4204/22/1	З-ин В.И.	2022
178	1154/16/1	Е-ва Р.А.	2016	525	4096/22/1	Л-рь С.С.	2022
179	1028/16/1	М-ва М.В.	2016	526	4162/22/1	Н-ко Л.И.	2022
180	1146/16/1	К-ев В.Н.	2016	527	236/23/1	М-ва М.В.	2023
181	1184/16/1	З-на Н.Х.	2016	528	332/23/1	З-ев Д.С.	2023
182	1171/16/1	Д-ва О.Г.	2016	529	361/23/1	В-ль В.О.	2023
183	1344/16/1	П-ин А.В.	2016	530	403/23/1	А-ск Т.И.	2023
184	1413/16/1	К-на В.А.	2016	531	390/23/1	Ф-ов А.П.	2023
185	1477/16/1	Ш-ва Г.Л.	2016	532	467/23/1	Л-на Л.А.	2023
186	1574/16/1	У-ов И.В.	2016	533	630/23/1	И-ов Е.Ю.	2023
187	1672/16/1	Т-ва С.В.	2016	534	722/23/1	Р-ов Д.В.	2023
188	1844/16/1	Ф-ва Т.Н.	2016	535	903/23/1	С-ва Л.С.	2023
189	2021/16/1	С-ов В.Д.	2016	536	969/23/1	А-ян М.Л.	2023
190	2104/16/1	Г-ко А.В.	2016	537	972/23/1	С-ва А.В.	2023
191	2261/16/1	Р-ин Р.А.	2016	538	1089/23/1	Ч-ук И.И.	2023
192	2575/16/1	К-ва С.М.	2016	539	1011/23/1	М-ва Е.Б.	2023
193	2804/16/1	К-ов В.Н.	2016	540	1264/23/1	Г-ий А.Г.	2023
194	2847/16/1	Л-ин П.А.	2016	541	1055/23/1	Ш-ст А.С.	2023

195	2935/16/1	Ш-ев О.Ю.	2016	542	1469/23/1	В-ва М.В.	2023
196	3147/16/1	В-ко П.М.	2016	543	1435/23/1	Н-ва К.Н.	2023
197	3233/16/1	М-ва Л.В.	2016	544	1542/23/1	Г-на Т.А.	2023
198	3256/16/1	Г-ва Н.П.	2016	545	1587/23/2	И-ва Ф.К.	2023
199	3316/16/1	Ш-ин А.Ф.	2016	546	2025/23/2	М-ко Т.В.	2023
200	3317/16/1	Б-ич П.В.	2016	547	1967/23/2	Б-на Т.В.	2023
201	3568/16/1	М-ва А.А.	2016	548	1887/23/2	Т-ев В.И.	2023
202	3560/16/1	С-ов В.К.	2016	549	2080/23/2	И-ов Е.Г.	2023
203	3147/16/1	В-ко П.М.	2016	550	2165/23/2	Л-ов В.С.	2023
204	4108/16/1	Ф-ва И.В.	2016	551	2495/23/2	Н-ов К.Д.	2023
205	4141/16/1	Г-ва Н.В.	2016	552	2629/23/2	Ш-их В.М.	2023
206	3948/16/1	Е-ва К.А.	2016	553	2657/23/2	З-ва Л.А.	2023
207	4109/16/1	Г-ва Н.Б.	2016	554	2833/23/2	П-ук А.С.	2023
208	4353/16/1	Д-ко Н.В.	2016	555	2813/23/2	Т-ко О.С.	2023
209	4442/16/1	С-ый В.П.	2016	556	2868/23/2	С-на Л.Ю.	2023
210	4455/16/1	Ж-ва А.Н.	2016	557	2965/23/2	Ж-на В.А.	2023
211	4469/16/1	С-ин Е.В.	2016	558	3016/23/2	П-ич А.С.	2023
212	23/17/1	С-ов Н.М.	2017	559	3363/23/6	Б-ва Б.С.	2023
213	159/17/1	А-на Н.С.	2017	560	3356/23/2	М-ва Т.С.	2023
214	419/17/1	Г-ин П.Н.	2017	561	3505/23/2	В-на В.И.	2023
215	595/17/1	Р-ов Н.С.	2017	562	3768/23/2	Д-ий И.В.	2023
216	967/17/1	Ш-на О.А.	2017	563	3941/23/2	Х-на В.Б.	2023
217	1062/17/1	Е-ва С.В.	2017	564	4056/23/2	Х-ди Ю.В.	2023
218	1118/17/1	К-ев Н.Н.	2017	565	4068/23/2	Б-на Н.В.	2023
219	1206/17/1	К-ва Е.А.	2017	566	4304/23/2	Б-ов Н.М.	2023
220	1162/17/1	К-ва Е.В.	2017	567	4170/23/2	Х-ва Л.С.	2023
221	1160/17/1	П-ва Г.Н.	2017	568	4264/23/2	П-ыш Н.А.	2023
222	1207/17/1	Р-ко Ф.Г.	2017	569	4202/23/2	А-ва Г.П.	2023
223	1249/17/1	П-ва Н.И.	2017	570	4338/23/2	П-на О.А.	2023
224	1214/17/1	Е-на Е.С.	2017	571	4521/23/2	М-ко И.Ю.	2023
225	1307/17/1	Щ-ва Н.И.	2017	572	4595/23/2	С-ик В.Г.	2023
226	1345/17/1	Ч-на К.И.	2017	573	4766/23/2	Г-ин А.А.	2023
227	1500/17/1	С-ва Н.И.	2017	574	12/24/2	С-ко В.А.	2024
228	1555/17/1	Р-ва Л.М.	2017	575	137/24/2	П-ин А.А.	2024
229	1699/17/1	Ф-ва И.В.	2017	576	86/24/2	Е-ов А.Ю.	2024
230	1678/17/1	Л-ин Д.А.	2017	577	196/24/2	У-на Л.А.	2024
231	1809/17/1	К-ва В.М.	2017	578	189/24/2	И-ва Н.Р.	2024
232	1870/17/1	А-ва Е.А.	2017	579	399/24/2	Г-ва О.А.	2024
233	1913/17/1	Х-ва И.В.	2017	580	25/2010	Г-от О.А.	2010
234	1927/17/1	И-ва Т.Г.	2017	581	1106/2013	Г-ий С.Ю.	2013

235	1976/17/1	К-ва Е.В.	2017	582	2375/2014	К-ва Я.А.	2014
236	2060/17/1	Б-ва Н.А.	2017	583	23431/2017	П-ий В.Ю.	2017
237	2101/17/1	Я-ва Т.Ф.	2017	584	11971/С23	В-ая Е.И.	2023
238	2174/17/1	М-ук С.Г.	2017	585	20088/С22	Г-ва В.А.	2022
239	2177/17/1	С-ев Д.В.	2017	586	29898/С21	М-ва С.П.	2021
240	2210/17/1	Я-ев А.И.	2017	587	19647/С21	Ф-ан В.Э.	2021
241	2216/17/1	Ш-ва Д.Н.	2017	588	35289/С22	Ж-ев М.Б.	2021
242	2348/17/1	П-ва О.П.	2017	589	11677/С21	Р-ва Ю.Е.	2021
243	2385/17/1	П-ич С.А.	2017	590	2387/2009	Д-ва А.Ю.	2009
244	2629/17/1	Б-ва В.В.	2017	591	2876/2009	Б-ва Е.В.	2009
245	2495/17/1	С-ов С.Р.	2017	592	557/2012	Я-ва М.Э.	2012
246	2778/17/1	К-ва Т.Н.	2017	593	3123/2013	С-ва Х.Х.	2013
247	2753/17/1	К-ко Е.А.	2017	594	3246/2009	Ф-ва Е.И.	2009
248	2811/17/1	М-ко М.Н.	2017	595	3103/2011	Б-ва В.Д.	2011
249	2871/17/1	С-ов П.А.	2017	596	1149/2013	Г-а Н.В.	2013
250	2887/17/1	А-ов Н.А.	2017	597	2394/2009	К-ва А.А.	2009
251	3032/17/1	С-ов В.В.	2017	598	2058/2011	Л-ва М.Е.	2011
252	2922/17/1	Р-ва О.С.	2017	599	644/2012	О-ва Т.Л.	2012
253	3119/17/1	Ш-ин Д.Н.	2017	600	843/2009	С-ин Д.Е.	2009
254	3229/17/1	Ш-ва Ф.В.	2017	601	1267/2011	Ф-в А.А.	2011
255	3383/17/1	Ч-ян В.М.	2017	602	328/2013	О-ва С.В.	2013
256	3509/17/1	П-ва О.А.	2017	603	2114/2010	Т-ва Л.В.	2010
257	3501/17/2	П-ый А.А.	2017	604	27328/С22	П-ин В.Н.	2022
258	3523/17/1	И-ив О.П.	2017	605	15996/С21	Н-ва А.С.	2021
259	3707/17/1	Р-ва С.Ч.	2017	606	15994/С21	Р-ва А.Г.	2021
260	3860/17/1	Т-ва О.И.	2017	607	27345/С22	В-ва В.И.	2022
261	4102/17/1	К-ов О.В.	2017	608	337/13/1	Щ-ич И.В.	2013
262	4115/17/1	Т-ва А.В.	2017	609	689/16/1	К-ва Н.В.	2016
263	3994/17/1	М-ва З.Е.	2017	610	173/17/3	К-ва В.С.	2017
264	4177/17/1	Н-ий В.В.	2017	611	247/18/1	К-ий А.В.	2018
265	4278/17/1	М-ва И.А.	2017	612	3005/19/1	О-ва Е.С.	2019
266	4262/17/1	Т-ва О.П.	2017	613	1497/20/1	Л-на Е.В.	2020
267	88/18/1	В-ко Е.А.	2018	614	1685/20/1	Р-ов А.А.	2020
268	87/18/1	А-ва Н.В.	2018	615	2192/20/1	А-ва Д.Х.	2020
269	95/18/1	С-ва С.Б.	2018	616	2491/20/1	К-ов А.М.	2020
270	64/18/1	Н-на С.Г.	2018	617	3983/20/1	К-ин А.А.	2020
271	145/18/1	М-ко М.Ю.	2018	618	2672/21/1	П-ва Н.П.	2021
272	329/18/1	З-ая С.И.	2018	619	3895/21/1	К-ов Р.Ф.	2021
273	432/18/1	С-ва Т.А.	2018	620	60/2011	Ф-ов А.В.	2011
274	385/18/1	Б-ев В.П.	2018	621	2496/2011	Г-ль З.А.	2011

275	477/18/1	Н-ин Е.В.	2018	622	572/2015	В-ва С. А.	2015
276	526/18/1	А-ов Н.М.	2018	623	18710/2019	Т-ва Е.В.	2018
277	632/18/1	Д-ко Т.Г.	2018	624	26646/2015	Б-ва Е.Н.	2015
278	846/18/1	К-ва С.В.	2018	625	22390/2015	С-ва М.М.	2015
279	883/18/1	Д-ов А.Г.	2018	626	22648/2016	О-ко О.В.	2016
280	915/18/1	Н-ва Р.М.	2018	627	3959/2018	Н-ко Н.В.	2018
281	1093/18/1	Ш-на Н.А.	2018	628	38100/2018	К-ва М.С.	2018
282	1037/18/1	Д-ва Е.Н.	2018	629	1695/2013	В-ин Т.Л.	2013
283	1220/18/1	З-ок Е.В.	2018	630	2363/2019	П-ев А.С.	2019
284	1082/18/1	М-ва Т.В.	2018	631	13950/2019	М-ва А.Н.	2019
285	1271/18/1	И-ва Г.М.	2018	632	19677/С21	К-ых Е.В.	2021
286	1342/18/1	П-ов Д.В.	2018	633	131/13/1	Т-на Л.В.	2013
287	1448/18/1	В-ва Н.В.	2018	634	386/13/1	К-ва Г.Р.	2013
288	1542/18/1	В-ев Д.И.	2018	635	1253/13/1	Л-на Л.Н.	2013
289	1788/18/1	Г-ёв В.В.	2018	636	707/14/1	Н-на Ю.В.	2014
290	1778/18/1	П-ип Ю.В.	2018	637	1993/14/1	К-ва А.А.	2014
291	1975/18/1	П-ов А.П.	2018	638	3501/14/1	М-ов Е.С.	2014
292	2129/18/1	К-на Л.М.	2018	639	3583/14/1	С-ин Д.Г.	2014
293	2301/18/3	А-ва С.Ш.	2018	640	478/15/1	С-ий В.И.	2015
294	2552/18/1	Д-на Р.Т.	2018	641	593/15/1	Ч-на Е.С.	2015
295	2784/18/1	П-на О.В.	2018	642	2265/15/1	З-ов И.Р.	2015
296	2815/18/1	Т-на А.Ф.	2018	643	2986/15/1	М-ин М.А.	2015
297	2956/18/1	Ф-ёв С.А.	2018	644	338/16/1	К-ов Ф.И.	2016
298	3075/18/1	Ш-ая Е.В.	2018	645	465/16/1	П-ов К.А.	2016
299	3033/18/1	М-ва А.Н.	2018	646	3691/16/1	А-ин О.В.	2014
300	3052/18/1	А-ра З.Н.	2018	647	4180/17/1	П-ва Н.П.	2017
301	3204/18/1	Ч-ва Р.А.	2018	648	788/18/1	А-ва А.Е.	2018
302	3393/18/1	В-ев Н.Н.	2018	649	3802/18/1	П-ая Н.А.	2018
303	3287/18/1	С-ов А.Н.	2018	650	352/19/1	Ш-ов Р.А.	2019
304	3367/18/1	К-ва О.Б.	2018	651	3774/21/1	Х-ов Г.В.	2021
305	3379/18/1	Х-да Е.И.	2018	652	4374/21/1	В-ев Д.И.	2021
306	3488/18/1	Б-ов В.А.	2018	653	1918/2017	П-ва И.П.	1992
307	3452/18/1	Ш-ва В.В.	2018	654	2488/2011	П-ко А.А.	2011
308	3637/18/1	Т-ва Н.Н.	2018	655	40106/2017	Ш-на Н.С.	2016
309	3745/18/1	Б-ва Л.А.	2018	656	2387/2009	Д-ва В.А.	2009
310	3817/18/1	М-ич Н.М.	2018	657	121/15/3	А-ва А.С.	2015
311	4019/18/1	В-ов А.Н.	2018	658	1498/2013	К-на О.С.	2013
312	4237/18/1	Б-ва Л.В.	2018	659	3246/2009	Ф-ва Е.И.	2009
313	4239/18/1	Д-ев А.Б.	2018	660	2894/2009	К-ая Э.В.	2009
314	4291/18/1	Б-ан Н.В.	2018	661	2106/2010	П-на А.Н.	2010

315	4513/18/1	Т-ва С.А.	2018	662	2144/2010	А-ок Л.Н.	2010
316	4656/18/1	С-ая И.О.	2018	663	2882/2010	Б-ич Т.А.	2010
317	3839/18/1	З-ок М.В.	2018	664	3103/2011	Б-ва В.Д.	2011
318	4765/18/1	Ч-ин А.М.	2018	665	1300/2012	К-ва Т.В.	2012
319	58/19/1	С-на А.Н.	2019	666	439/2012	М-ов А.А.	2012
320	149/19/1	Ш-га И.В.	2019	667	2159/2013	С-ва Л.В.	2013
321	243/19/1	С-ов В.А.	2019	668	945/2013	З-ов А.С.	2013
322	450/19/1	М-ва Н.А.	2019	669	2996/2013	П-ва В.К.	2013
323	573/19/1	А-ва М.М.	2019	670	3291/2014	Г-ич В.И.	2014
324	618/19/1	Г-на Т.И.	2019	671	2765/2014	К-ин А.В.	2014
325	658/19/1	Т-ов В.В.	2019	672	1816/2014	М-ич Е.И.	2014
326	750/19/1	И-ва Т.Л.	2019	673	25118/2015	Т-ва Л.В.	2015
327	584/19/1	И-ич Н.И.	2019	674	23765/2015	И-ва З.Г.	2015
328	1012/19/1	Ш-ва Т.А.	2019	675	9765/2016	Ш-ий В.И.	2016
329	1202/19/1	Г-ая Т.В.	2019	676	8675/2016	Н-на Г.А.	2016
330	1310/19/1	Г-ко В.Е.	2019	677	25040/2016	М-ич Е.П.	2016
331	1417/19/1	Г-юк В.И.	2019	678	11613/2017	П-ин Э.Д.	2017
332	1276/19/1	О-ко Н.Д.	2019	679	30485/2017	К-ва Ю.В.	2017
333	1511/19/1	П-ов С.А.	2019	680	25944/2017	К-ов С.Л.	2017
334	1499/19/1	Г-ин А.И.	2019	681	22283/2017	С-на З.Б.	2017
335	1659/19/1	Л-ин Н.М.	2019	682	15711/2017	Ш-ин Г.В.	2017
336	1659/19/1	Г-ко Е.Г.	2019	683	16397/2017	А-ов В.А.	2017
337	2123/19/1	О-ов О.В.	2019	684	12013/2018	Ш-ва А.В.	2018
338	2232/19/1	Т-ль Д.В.	2019	685	13240/2019	Г-рн Л.А.	2019
339	2251/19/1	М-ва Л.В.	2019	686	10057/2019	З-ев К.А.	2019
340	2286/19/1	В-ов С.Б.	2019	687	7405/2019	К-ва И.В.	2019
341	2364/19/1	З-на Т.С.	2019	688	560/2019	Л-на М.В.	2019
342	2522/19/1	В-ко А.Ф.	2019	689	2863/2019	Н-ов А.А.	2019
343	2697/19/1	С-ва Г.Д.	2019	690	8503/2019	Б-ва М.В.	2018
344	2851/19/1	П-ва В.Г.	2019	691	9593/2019	Б-ва Л.М.	2018
345	2826/19/1	Б-ов А.В.	2019	692	23902/2019	К-ая Г.В.	2019
346	2877/19/1	Д-на Н.В.	2019	693	15581/2020	К-на А.С.	2020
347	2997/19/1	П-ан И.Х.	2019				

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

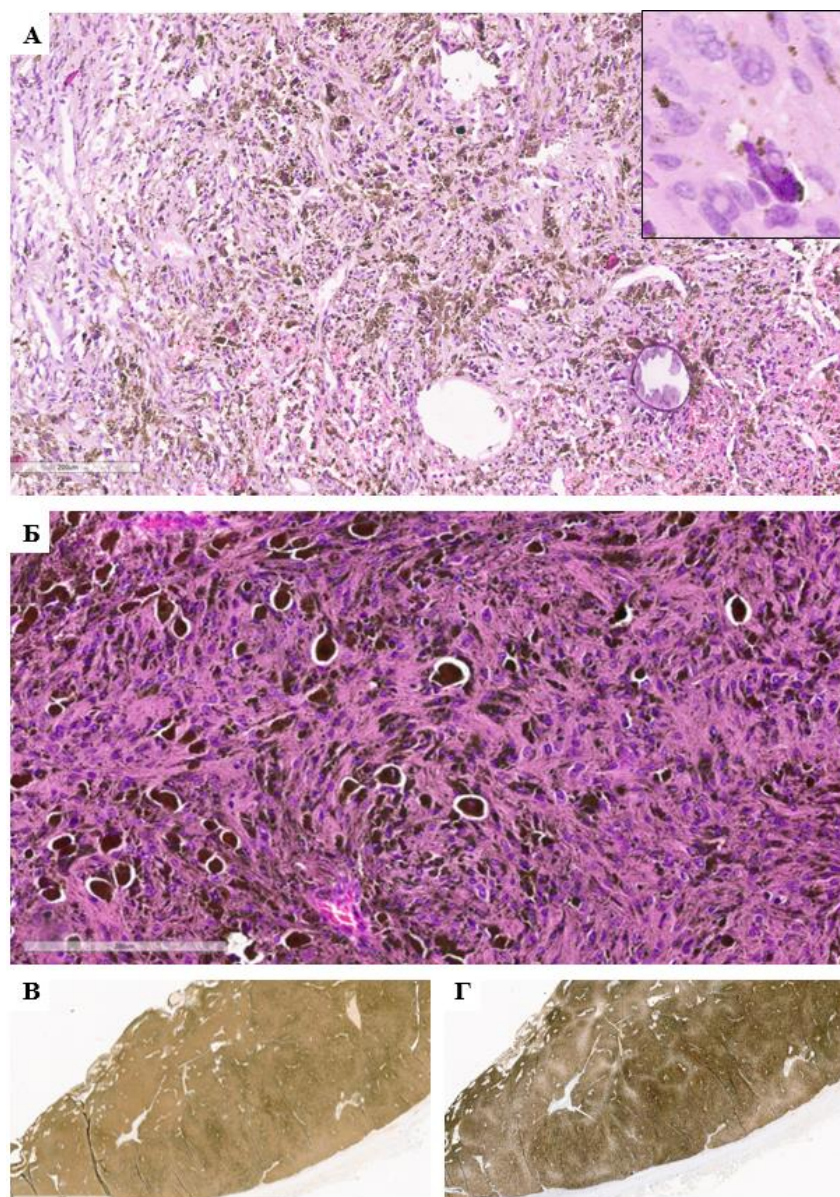


Рисунок 1 – Злокачественная меланотическая опухоль оболочек нервов: А) псаммоматозный вариант, врезка: опухолевые клетки с наличием внутриядерных псевдовключений, часть ядер с наличием ядрышек; Б) вариант опухоли без псаммомных телец; В) ядерно-цитоплазматическое окрашивание опухоли маркером S100; Г) цитоплазматическое окрашивание опухоли маркером MelanA; А-Б) окрашивание гематоксилином и эозином, А) увеличение x200, врезка: увеличение x600, Б) увеличение x200; В-Г) иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x100

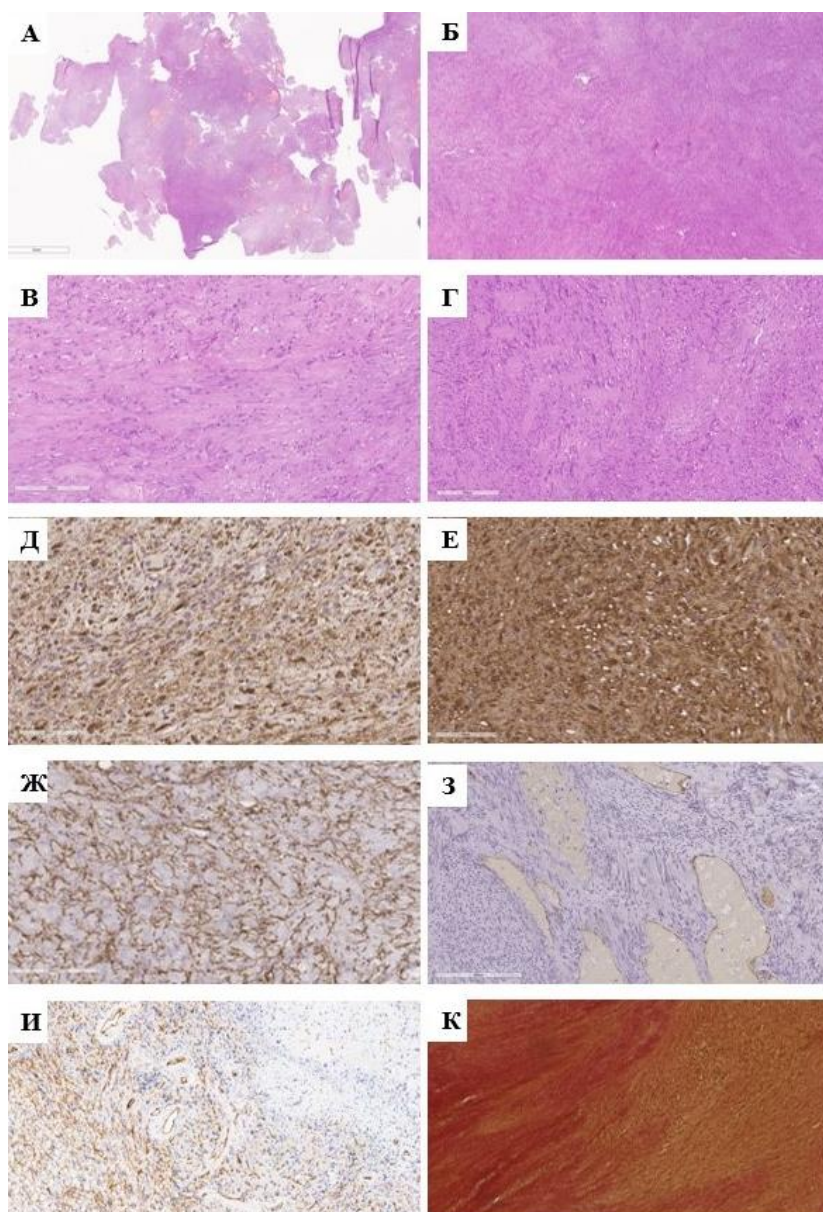


Рисунок 2 – Морфологическая картина гибридной опухоли оболочек нервов – нейрофиброма/шваннома (А-Г) с ядерно-цитоплазматической субтотальной экспрессией S100 в компоненте нейрофибромы (Д) и тотальной экспрессией S100 в компоненте шванномы (Е), с решетчатой экспрессией CD34 в компоненте нейрофибромы (Ж) и без экспрессии CD34 в компоненте шванномы (З); зона перехода нейрофибромы в шванному может быть выявлена при окрашивании CD34 (И) и по Ван Гизону (К); А-Г) окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x50, x100, x200; Д-И) иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x400, К) окрашивание по Ван Гизону, увеличение x200

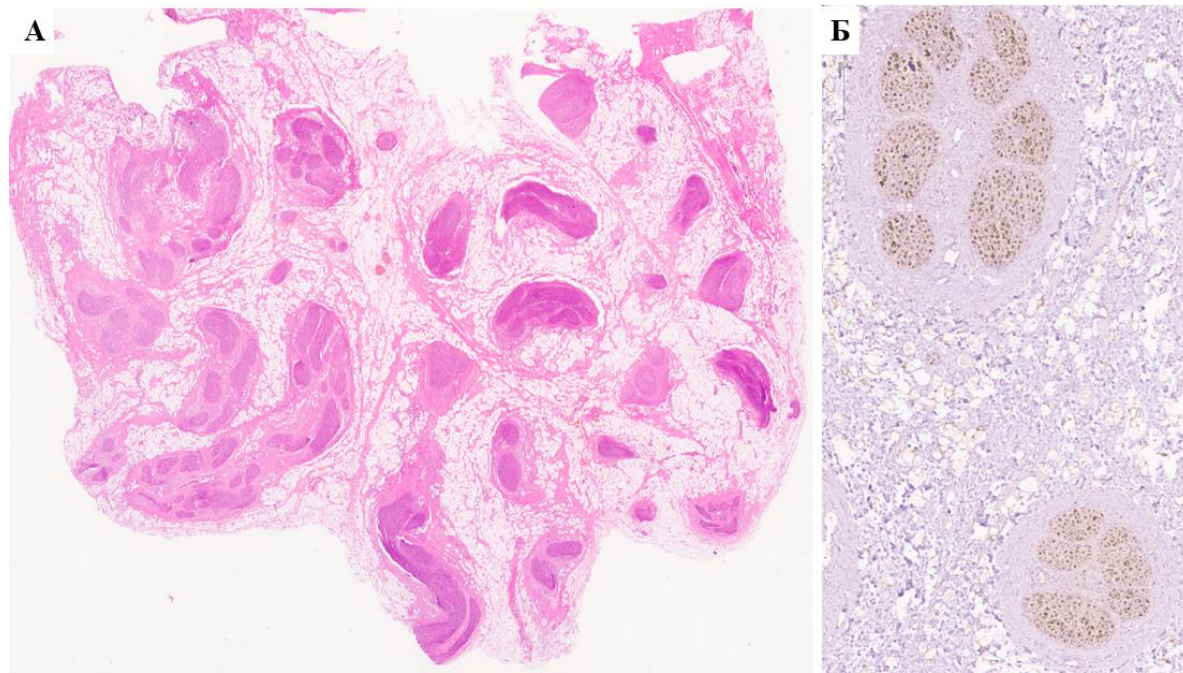


Рисунок 3 – Морфологическая картина липоматоза нерва (А), окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x50; Б) экспрессия S100 в нервных пучках, иммуногистохимическое окрашивание, увеличение x200

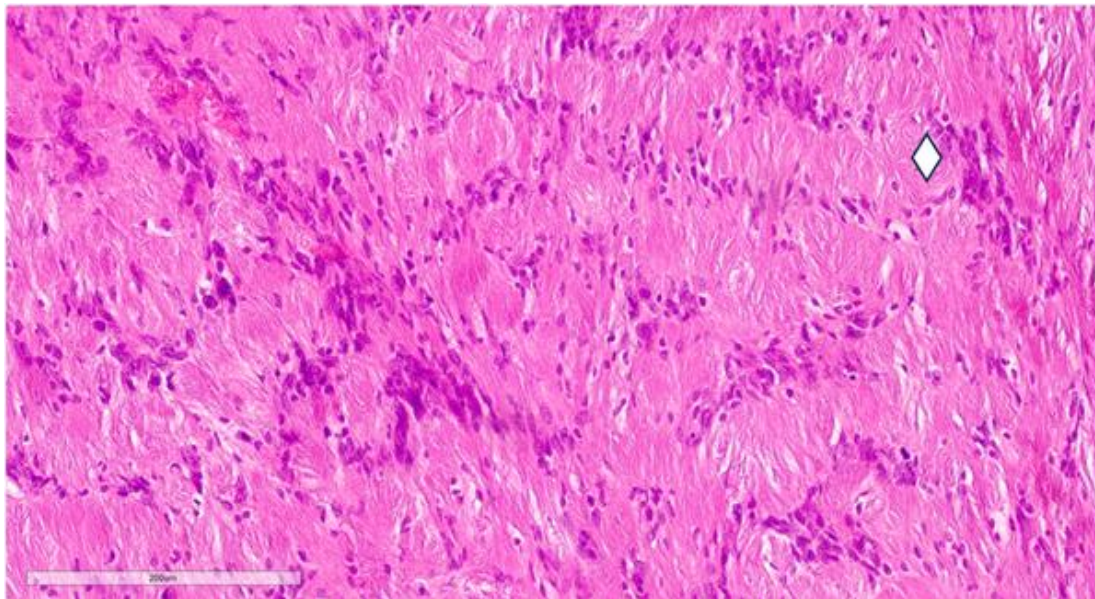


Рисунок 4 – Морфологическая картина нейрофибромы с псевдомейснеровскими тельцами – тельцами Вагнера – Мейснера (белый ромб); окрашивание Н&Е, увеличение x200

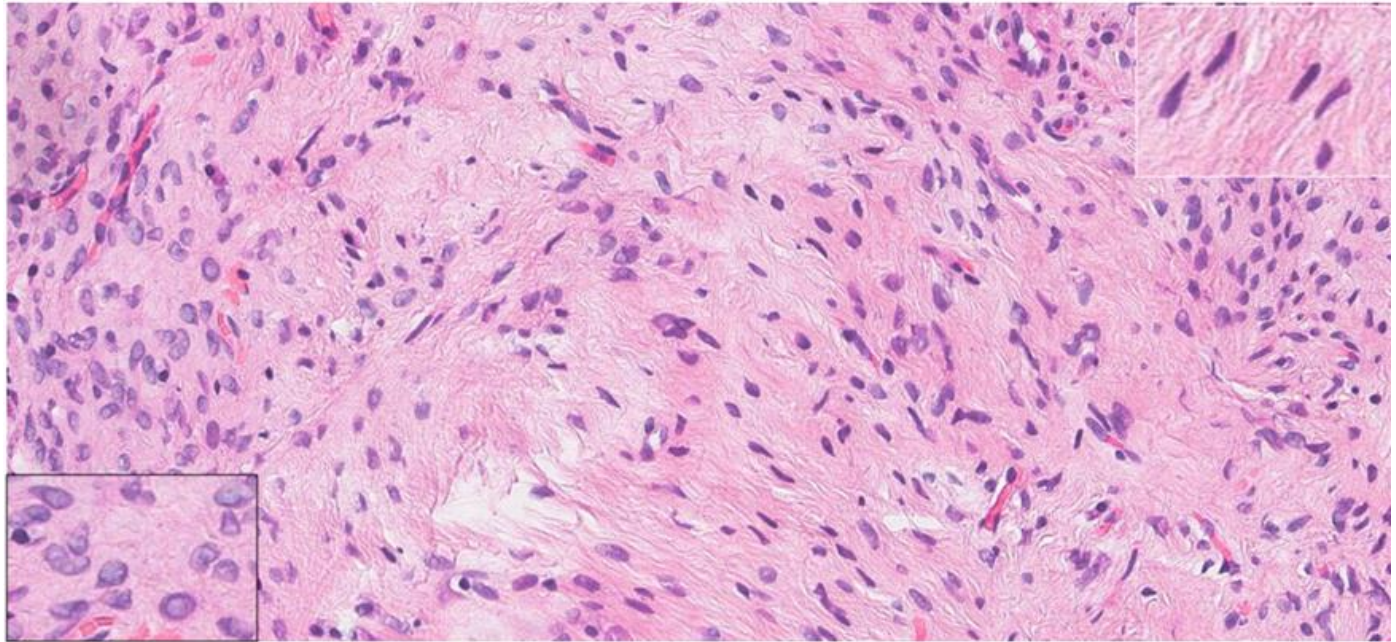


Рисунок 5 – Морфологическая картина мягкой тканной периневриомы; врезка в правом верхнем углу – клетки с гиперхромными вытянутыми ядрами; врезка в левом нижнем углу – клетки с внутриядерными псевдовключениями; окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x200

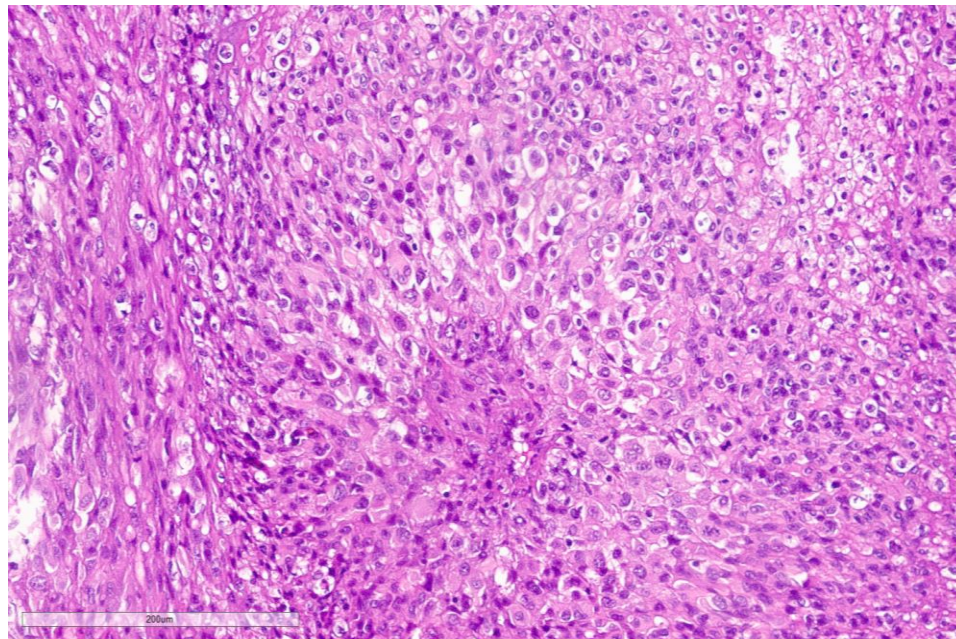


Рисунок 6 – Морфологическая картина эпителиоидной ЗООПН; окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение x400