

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Теплякова Валерия Вячеславовича на диссертационную работу Абдулжалиева Адила Тахировича на тему «Опухоли из оболочек периферических нервов: клиника, диагностика, лечение, прогноз», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия,

3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Опухоли из оболочек периферических нервов (ООПН) относятся к группе первичных нейрогенных опухолей, возникающих из нервных оболочек вне центральной нервной системы. Эта нозологическая группа зачастую представляет трудности для клинициста и патологоанатома. Особое место среди них занимают злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) – вариант мягкотканых сарком, происходящих из нейроэктодермальных клеток черепных или периферических нервов. Эти опухоли составляют 5–10% всех сарком мягких тканей, однако в общей популяции они встречаются редко, ежегодная заболеваемость составляет 0,1-0,5:100.000 человек в год. Как правило, у 50% пациентов они возникают спорадически, а у остальных 50% - на фоне нейрофиброматоза 1-го типа (НФ-1). У 3-10% индуцируются предшествующей лучевой терапией (ЛТ) в среднем через 15 лет от ее начала. Среди мягкотканых сарком ЗООПН имеют один из самых высоких показателей местного рецидива (40–80%), а отдаленные метастазы, по данным различных авторов наблюдаются у 30–60% больных, при этом самой частой локализацией метастазирования являются легкие.

На текущий момент не существует единых стандартов лечения пациентов ЗООПН. Согласно рекомендациям Европейского онкологического общества и Национальной комплексной онкологической сети, радикальное хирургическое лечение остается «золотым стандартом» в ведении этих больных. Роль неoadьювантного системного лечения и ЛТ все еще дискуссионна. По данным

некоторых авторов, ЗООПН, ассоциированные с НФ-1, связаны с худшей выживаемостью в сравнении со спорадическими, в то время как другие исследования не доказали эту связь. Расхождения также наблюдаются в отношении других прогностических факторов, которые включают, среди прочего, локализацию опухоли, размер, степень злокачественности, а также митотический индекс. Хотя в многочисленных исследованиях сообщают о том, что прогноз у этих больных различен, выживаемость, в целом, остается низкой. В последнее десятилетие были достигнуты некоторые успехи в понимании патогенеза и биологии ООПН, а также распознавания наиболее агрессивных вариантов. Корреляция между частотой, а также степенью экспрессии PD-L1 и клиническими исходами больных с ООПН в настоящий момент остается спорной, однако уже сейчас наличие экспрессии данного маркера рассматривается в качестве потенциальной возможности для разработки новых терапевтических решений. В то же время для пациентов с саркомами мягких тканей, в том числе ЗООПН, остается неизвестной роль компонентов опухолевой стромы, в частности макрофагов, на течение и прогноз заболевания. Изучение макрофагов, ассоциированных с опухолью (МАО), следует считать перспективным направлением для определения проопухолевых факторов и биомаркеров, влияющих на клинико-морфологические характеристики мягкотканых сарком.

Таким образом, ведение больных с ООПН остается актуальной проблемой современной онкологии. Всестороннее изучение клинико-морфологических и иммуногистохимических факторов прогноза позволит разработать научно-обоснованные рекомендации по оптимизации диагностики, лечения и прогнозирования заболевания.

Научная новизна

Впервые в отечественной науке, основываясь на внушительном количестве клинического материала пациентов с опухолями оболочек периферических нервов, дана характеристика клиническому течению болезни, проанализирован их

морфологический профиль, установлено влияние характера и методов лечения на непосредственные и отдалённые результаты.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Абдулжалиева Адиль Тахировича основана на анализе результатов обследования и лечения 131 пациента с опухолями из оболочек периферических нервов, которым проводилось хирургическое и/или комбинированное лечение с 1998 по 2022 в ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Проработка рабочих гипотез, алгоритмы обследования и примененные методы статистической обработки делают построенные на основе полученных результатов научные положения, выводы и практические рекомендации убедительными и научно обоснованными. По данным многофакторного анализа выявлены независимые, благоприятные и неблагоприятные факторы прогноза ООПН. Обнаружены закономерности и корреляции морфологических характеристик опухоли и результатов хирургического лечения. Морфологические факторы прогноза позволяют учитывать биологические свойства опухоли и особенности развития заболевания при определении тактики лечения.

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в журналах, внесенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов исследования. Представленный объем материала и его качество, длительные сроки наблюдения, редкость патологии - являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования и сформулированных выводов.

Научно-практическая значимость

В диссертационной работе на основании комплексного анализа, подтвержденного достаточным и статистически достоверным материалом, доказана целесообразность выполнения комбинированных операций при местнораспространенных формах опухолевого процесса, определены факторы

долгосрочного прогноза. Впервые в отечественной литературе изучена частота и прогностическая значимость экспрессии маркёров, которые могут быть использованы как потенциальные мишени для лекарственного лечения. Исследованы молекулярно-генетические характеристики ЗООПН.

Структура и содержание диссертации / оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011, написана в традиционном стиле, изложена на 151 странице машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы. Литературный указатель содержит 181 источник (8 отечественных и 173 иностранных).

В разделе **«Введение»** автор обосновывает актуальность проводимой работы, формулирует цель и задачи для ее достижения, представляет научную новизну и практическую значимость полученных результатов, а также положения, выносимые на защиту. Разделы написаны четко, позволяют определить ценность проведенного исследования.

В главе **I «Обзор литературы»** представлен современный взгляд на проблему ООПН, практически полностью основанный на анализе работ зарубежных исследователей, поскольку в отечественной литературе этот вопрос малоизучен. В главе приведены актуальная гистологическая классификация опухолей, эпидемиологические данные о частоте встречаемости, методики клиничко-морфологического стадирования опухолевого процесса, клинические, гистологические и генетические характеристики различных вариантов ЗООПН, значение макрофагов, ассоциированных с опухолью, изученные факторы прогноза. Помимо этого, в обзоре литературы диссертантом отражены современные методы диагностики, хирургического, нео- и адьювантного лучевого и лекарственного лечения различных вариантов ЗООПН. Подробное и доступное изложение накопленных литературных данных демонстрирует хороший уровень анализа мировой литературы. Принципиальных замечаний к обзору литературы нет, глава читается легко, с интересом.

В главе II «**Материалы и методы исследования**» рассматривается общая характеристика уникального материала за 25-летний период. Выделено 2 группы с доброкачественными (70 больных) и злокачественными (61 пациент) ООПН. Автором подробно описаны порядок и объем клинико-лабораторного обследования пациентов, методология морфологического анализа и оценки экспрессии ИГХ маркеров, а также цитогенетического исследования опухолевой ткани. В конце главы описаны методы статистической обработки результатов исследования. **Замечаний нет**

В главе III «**Результаты исследования**» отражен анализ результатов хирургического лечения пациентов с ООПН, клинико-морфологические характеристики различных вариантов ДООПН, их пролиферативная активность, вид и объем оперативного вмешательства. Также, отражены клинико-морфологические характеристики различных вариантов ЗООПН, их распределение по стадиям, степени злокачественности, пролиферативной активности виду и объему оперативного вмешательства, включая сложные комбинированные операции. Необходимо отметить, что сосудистая инвазия опухоли при ДООПН наблюдалась у 9 (13%), а при ЗООПН - у 23 (38%) больных. Перевязка с пересечением магистральных сосудов (МС) (автор называет ее резекцией сосуда, что считаю не корректным) была выполнена при 8, а краевая резекция с пластикой у 1 больного при ДООПН. Перевязка с пересечением МС при ЗООПН была при 5, а реконструкция или их пластика, при 10 операциях. Комбинированные хирургические вмешательства с резекцией или удалением смежных внутренних органов были выполнены у 9 (13%) с ДООПН и у 8(13%) больных с ЗООПН, самым частым удаляемым органом при этом оказалась почка. Все эти данные указывают на частое агрессивное течение заболевания, высокий уровень подготовки хирургов, междисциплинарный и многопрофильный характер операций. Дана подробная характеристика хирургического радикализма в зависимости от локализации опухоли, описаны послеоперационные осложнения и виды прогрессирования заболевания, проанализирована частота рецидивов опухоли в зависимости от локализации и объема первичной операции. Представлены варианты лучевого и

лекарственного адьювантного лечения пациентов. Весь материал хорошо иллюстрирован подробно описанными клиническими примерами

Замечания: называть резекцию сосуда, при его перевязке и пересечении, считаю неправильным, поскольку резекция сосуда (краевая, сегментарная и т.д.) подразумевает восстановление кровотока путем протезирования, либо ушивания стенки сосуда. Тем более в работе эти варианты реконструкции описаны. Поэтому реконструкции и пластики сосудов рекомендую выделить в отдельную группу. В таблице 4 –Классификация послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo нет общего количества осложнений. В тексте не указано количество пациентов, у которых эти осложнения развились и как были купированы. Описание осложнений логичнее представить после описания хирургической части работы как при анализе группы с ДООПН, так и при ЗООПН. На стр. 71 ...Сосудистая инвазия наблюдалась у 8 (13%) больных, а на стр. 81 ...Сосудистая инвазия опухоли наблюдалась у 23 (38%) больных. Данные разнятся... Во многих таблицах нет подстроки «Итого», что при их анализе, вынуждает обращаться к тексту.

Глава- IV «Иммуногистохимические и молекулярно-генетические свойства злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов»

Приведены результаты оценки экспрессии сравнительно нового макрофагального маркера PU.1 для выявления концентрации макрофагов в ткани саркомы. По результатам исследования показано, что концентрация PU.1-позитивных макрофагальных клеток была достоверно ассоциирована с уровнем экспрессии PD-L1 и индексом Ki-67 клеток саркомы. Также было обнаружено, что высокая концентрация PU.1-позитивных макрофагов была достоверно ассоциирована со снижением показателей общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости больных ЗООПН. Кроме того, высокая концентрация PU.1-позитивных макрофагов сохранила свою прогностическую связь со снижением ОВ у больных ЗООПН с поправкой на разную степень злокачественности. Проведен анализ взаимосвязи уровня экспрессии PD-L1 с клинико-морфологическими параметрами ЗООПН. Несмотря на то, что экспрессия PD-L1 более чем в 1% клеток всей группы ЗООПН продемонстрировала лишь тренд к снижению показателей ОВ и БРВ, в подгруппе

больных ЗООПН G3 она была достоверно ассоциирована со значительным снижением ОВ и БРВ. Кроме того, проиллюстрирован FISH анализ мутационного статуса генов *NF1* и *CDKN2A* в клетках 11 наблюдений ЗООПН с подробным описанием выявленных генетических аномалий. Глава хорошо иллюстрирована рисунками и наглядными графиками. **Замечаний нет.**

Глава V «Отдаленные результаты лечения и определение факторов прогноза». В этой главе представлен анализ выживаемости пациентов с ООПН с выделением ключевых факторов прогноза заболевания. Проведен анализ ОВ и БРВ больных ДООПН, по результатам которого отмечен тренд к снижению выживаемости при повторных операциях, отсутствие взаимосвязи между радикальностью резекции и прогнозом, отсутствие взаимосвязи между локализацией опухоли и прогнозом, типом операции и прогнозом. В ходе многофакторного анализа установлено, что на прогноз ДООПН оказывали независимое влияние такие параметры как гистологический тип ДООПН и первичная операция в специализированном стационаре.

Анализ ОВ и БРВ больных ЗООПН выявил достоверную связь радикализма проведенной операции, степени злокачественности с прогнозом заболевания. Анатомическая локализация первичной саркомы или наличие НФ 1 типа, или комбинированный характер операции, или адьювантная химио-лучевая терапия (ХЛТ) не оказывали значимого влияния на прогноз. Отдельно было выявлено, что проведение радикальной операции в условия специализированного хирургического центра достоверно ассоциировано с улучшением БРВ больных. Тогда как размер первичной саркомы более 8 см - с ухудшением БРВ. В ходе многофакторного анализа независимыми прогностическими факторами явились хирургический радикализм, степень злокачественности, а также уровень экспрессии PU.1 и PD-L1.

Замечания: не принципиальны, носят повторный характер и были обсуждены с диссертантом в частной беседе.

Завершает работу глава «**Заключение**», в которой автор неформально, подробно и критически отражает основные положения выполненного

исследования, сравнивая их с данными литературы. Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Практические рекомендации адекватны.

Диссертация хорошо оформлена, представлен большой клинический иллюстрационный материал в виде таблиц и рисунков. Для решения поставлен задач использованы современные методы статистической обработки. Цифровой материал подвергнут тщательному анализу, с учетом принципов доказательной медицины, что позволяет считать полученные результаты достоверными.

Ценность работы для науки и практического здравоохранения

Давая оценку диссертационной работе Абдулжалиева Адила Тахировича в целом, следует сказать, что она посвящена, безусловно, актуальной проблеме клинической онкологии, которая успешно решена автором. Практическая значимость работы не вызывает сомнения. Проведенное исследование позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения этого сложного контингента больных.

Приведенные замечания должны быть учтены в дальнейшей работе, но не умаляют достоинств диссертации.

Автореферат и опубликованные по теме научные работы отражают суть диссертации.

Автором решены все поставленные задачи и достигнута основная цель исследования. Результаты проведенной работы, а также сделанные автором рекомендации должны быть внедрены в практическую деятельность онкологических учреждений занимающихся лечением больных указанных локализаций.

Заключение

Диссертационная работа Абдулжалиева Адила Тахировича «Опухоли из оболочек периферических нервов: клиника, диагностика, лечение, прогноз» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи - оптимизации диагностики, лечения, прогнозирования опухолей из оболочек периферических нервов, имеющей важное значение для развития онкологии.

Современный методологический уровень исследования, достаточный объём исследованного материала, актуальность, достоверность данных, принципиальная новизна и научно-практическая значимость проблемы, раскрываемой в диссертации, соответствует всем требованиям пп. 9 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

18.12.2023 г.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 созданного на базе на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент

Главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии, заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор
(14.00.14 – Онкология)

 Тепляков Валерий Вячеславович

18.12.2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Теплякова Валерия Вячеславовича заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» МЗ РФ
доктор медицинских наук,
профессор

 Цалтагова Земфира Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенрадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, телефон 8
(495) 333-91-20 www.rncrr.ru, E-mail: mailbox@rncrr.ru