

АБДУЛЖАЛИЕВ АДиль ТАХИРОВИЧ

**ОПУХОЛИ ИЗ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

кандидат медицинских наук
доктор медицинских наук

Сушенцов Евгений Александрович
Булычева Ирина Владиславовна

Официальные оппоненты:

Тепляков Валерий Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авдалян Ашот Меружанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «01» февраля 2024 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Опухоли из оболочек периферических нервов (ООПН) представляют собой подгруппу нейроэпителиальных опухолей, развивающиеся из элементов нервной ткани. По морфологическому строению разделяются на доброкачественные и злокачественные.

Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) – это редкая высокоагрессивная гетерогенная группа новообразований мезенхимального происхождения, занимает 6 место по распространенности среди мягкотканых сарком и составляет 5-10% от их общего числа. Доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ДООПН) развиваются в 10%-17% из всех доброкачественных новообразований мягких тканей и являются вторыми по частоте развития среди всех экстрадуральных спинальных новообразований.

ЗООПН отличаются ранним отдаленным метастазированием, вовлечением в опухолевый процесс крупных нервных сплетений и магистральных сосудов, а также низкой чувствительностью к химиолучевой терапии, что в купе определяет их неблагоприятный прогноз.

Основным методом лечения пациентов с ООПН служит En-block-резекция, что обеспечивает наилучший онкологический результат с точки зрения частоты местных рецидивов и прогрессирования болезни. Необходимое радикальное лечение при этом потенциально сопряжено с развитием неврологического дефицита и высокой послеоперационной инвалидизацией.

Корреляция между частотой, а также степенью экспрессии PD-L1 и клиническим исходом ООПН в настоящий момент остается спорной. Также, для пациентов с саркомами мягких тканей неизвестно значение компонентов опухолевой стромы, в частности макрофагов, на течение и прогноз заболевания.

Несмотря на имеющиеся современные онкологические стандарты, лечение ЗООПН до сих пор является сложной и нерешенной задачей, а течение болезни все еще характеризуются высоким риском рецидивирования и летальности.

Цель исследования

Анализ клинико-морфологических и иммуногистохимических факторов прогноза опухолей из оболочек периферических нервов с целью оптимизации диагностики, лечения, прогнозирования заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинические особенности, вид прогрессирования и метастазирования злокачественных опухолей оболочек периферических нервов
2. Произвести анализ отдалённых результатов хирургического лечения больных с опухолями из оболочек периферических нервов
3. Установить значение оперативного лечения с учетом наличия в анамнезе нейрофиброматоза 1 типа, локализации и размеров опухоли.
4. Оценить взаимосвязь экспрессии маркеров иммунного микроокружения злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов с прогнозом заболевания.
5. Выявить основные прогностические факторы, ассоциированные с отдалённой выживаемостью больных с опухолями оболочек периферических нервов.

Методология и методы исследования

Изучены данные результатов оперативного и комбинированного лечения, а также дана оценка характеру и особенностям развития болезни 131 больного с опухолями из оболочек периферических нервов, за период с 1998 по 2022гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В ходе иммуногистохимического исследования изучен характер экспрессии маркёров PD-L1 и PU.1 в клетках опухоли и опухолевой строме. В качестве вспомогательного диагностического инструмента в определении злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов проанализирован метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Статистический анализ произведен при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0. В независимых группах с целью выявления статистически значимых различий применялся критерий Манна-Уитни и точный

критерий Фишера. Отдалённые результаты лечения, представленные показателями выживаемости (общей и безрецидивной), рассчитывались по методу Kaplan-Meier. Влияние рассматриваемых прогностических факторов изучено в ходе регрессионного анализа по Cox.

Научная новизна

Впервые в России, основываясь на внушительном количестве клинического материала (n=131) пациентов с опухолями оболочек периферических нервов, были определены особенности клинического течения заболевания, факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза, установлено влияние характера и объема лечения на непосредственные и отдалённые результаты.

Теоретическая и практическая значимость

На основании комплексного анализа данных, представленных большим количеством случаев редкой нейрогенной опухоли мягких тканей, проанализированы исходы лечения пациентов с опухолями из оболочек периферических нервов. Продемонстрировано влияние радикально проведенного (R0) хирургического вмешательства на исходы лечения больных со ЗООПН, дана характеристика прогрессированию болезни после проведенного оперативного лечения. На основании клинических и морфологических особенностей установлены значимые неблагоприятные факторы прогноза больных с ООПН. Впервые в отечественной литературе оценено прогностическое влияние, компонентов опухолевого микроокружения, анализ экспрессии маркеров которых возможно применим для создания дополнительных терапевтических опций. Исследованы молекулярно-генетические свойства ЗООПН, применяемые в качестве вспомогательных признаков в их диагностике.

Личный вклад

Автором лично проведён анализ литературы, а также сформулированы цели и задачи исследования. Самостоятельно выполнены сбор и обработка ретроспективного клинического и морфологического материала с 1998 по 2022 годы, данные которых внесены в базу данных. Автором произведен статистический анализ полученной информации., сформулированы результаты и

выводы диссертационной работы. Участие в курации ряда больных и их дальнейшем проспективном наблюдении. Написание и редактирование текста выполнено автором самостоятельно.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа Абдулжалиева Адиля Тахировича, соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)»; и паспорту специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, направление исследований п. 2. «Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания, прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследования биопсийных материалов».

Положения, выносимые на защиту

При выполнении оперативного вмешательства по поводу злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов, резекция должна сопровождаться максимально радикальным характером, которая, ввиду нередкого интимного расположения магистральных сосудов и крупных нервных стволов, способна сопровождаться стойкой послеоперационной инвалидизацией. Наличие сопутствующего нейрофиброматоза 1 типа, крупные размеры ООПН и её локализация не являются противопоказаниями к выполнению оперативного пособия. Полученные сведения относительно прогностического влияния ядерного маркера PU.1 у больных со ЗООПН дают основания для рассмотрения последнего как важного прогностического фактора.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования легли в основу апробированных и внедренных в клиническую практику рекомендаций, используемых в отделе общей онкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертационной работы состоялась 29 июня 2023 года на научной конференции с участием отдела общей онкологии, онкологического отделения абдоминальной онкологии №1, патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (эндокринной хирургии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии), отделения реконструктивной пластической хирургии, онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи), отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 3 печатных работы, которые опубликованы в журналах, рекомендуемых перечнем ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 176 источников. Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 рисунками и 20 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов хирургического лечения больных с опухолями из оболочек периферических

нервов, которым проводилось хирургическое или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 1998 г. по 2022 г. Проанализированы и изучены демографические и клинические показатели, непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения, характеристика прогрессирования болезни.

Подтверждение диагноза опухолей из оболочек периферических нервов проводилось на основе гистологического исследования биопсийного и операционного материала, при необходимости выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Установление степени злокачественности ЗООПН проводилось по трехступенчатой системе FNCLCC. Исследование экспрессии PD-L1 проводилось совместно в опухолевых и иммунных клетках. Допускалось присутствие гранулярного или зернистого мембранного клеточного окрашивания. С учетом уровня экспрессии PD-L1 ($\leq 1\%$ клеток или $>1\%$ клеток) в 44 исследуемых образцах были выделены 2 подгруппы.

Для определения экспрессии PU.1 также применялся метод иммуногистохимии. После вычисления суммы окрашенных PU.1 клеток $\times 400$ в 4 независимых полях зрения при увеличении $\times 400$ в 44 опухолевых образцах производился подсчет среднего содержания экспрессирующих клеток в поле зрения. В качестве основного метода молекулярно-генетического анализа использовалась флуоресцентная *in situ* гибридизации (FISH), проводившаяся с помощью флуоресцентного микроскопа AXIO Imager.Z2 (ZEISS, Германия) и программного обеспечения NEON (MetaSystems, Германия) с использованием зондов CDKN2A (9p21/9q21 tissue) (Kreatech) и NF1 (17q11)/MPO (17q22) (Kreatech).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общие сведения исследуемых пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Из 61 проанализированного пациента - 38 женщин (62%) и 23 мужчин

(38%). К моменту установления диагноза средний возраст составил 50,8 лет. Пациентов с ЗООПН G1 было 13 (22%), с ЗООПН G2 – 21 (34%), с ЗООПН G3 – 26 (44%). Медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 составила 22,5% (минимум - 20% , максимум - 90%). Средний размер первичной ЗООПН составил 107мм (10 – 450 мм). В зависимости от локализации опухоли располагались паравертебрально в 22 (36%) случаях, забрюшинно – в 14 (23%), в верхних конечностях – в 13 (21%), в нижних – в 12 (20%).

Результаты оперативного лечения пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

При первичном обращении у 33 (54%) больных операция была проведена радикально (R0) в 79%, локальное рецидивирование наблюдалось у 18% прооперированных больных. 28 (46%) больных обратились после ранее проведенного хирургического вмешательства в других лечебных учреждениях. Из них, после повторного хирургического лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина у 18 (64%) наблюдался локальный рецидив. Тип прогрессирования представлен на рисунке 1.

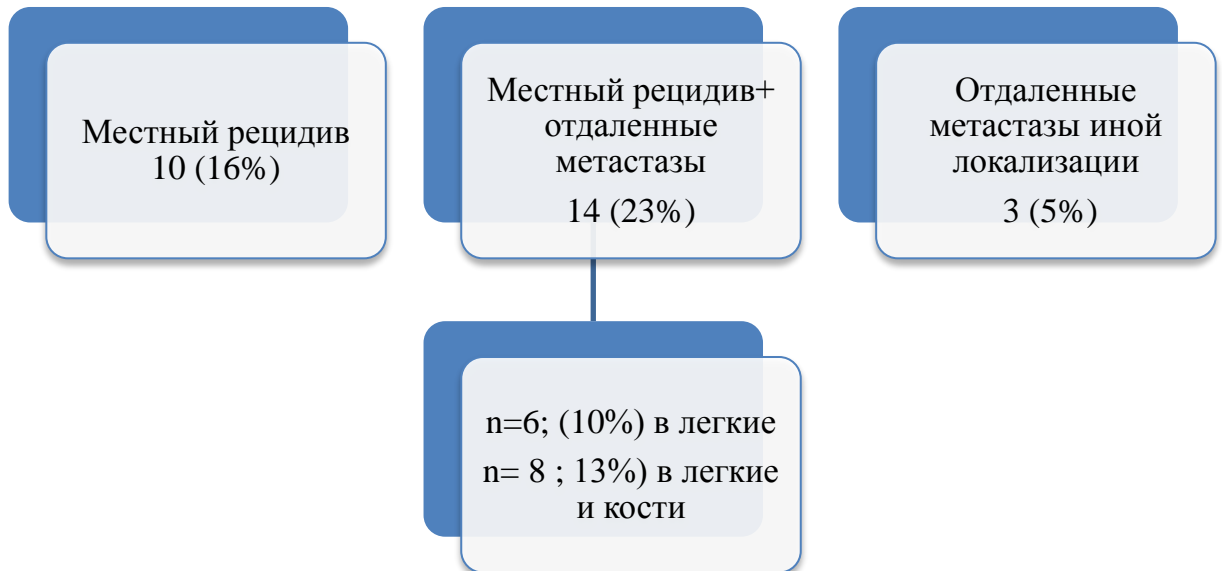


Рисунок 1 – Тип прогрессирования заболевания

Среди нерадикальных (R1/R2) преобладали вмешательства по поводу

ЗООПН крестца (35%) и забрюшинного пространства (24%). Оперативное вмешательство у 57 пациентов было проведено открытым способом, в 2 случаях лапароскопическим и 2 случаях комбинированным доступом. Комбинированные хирургические вмешательства с резекцией смежных внутренних органов были выполнены в 8 (13%) случаях (Таблица 1).

Таблица 1 – распространенность комбинированных операций, проведенных по поводу злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

| Комбинированная операция | Количество; n (%) |
|--|-------------------|
| Нефрэктомия | 3 (5%) |
| Атипичная резекция легкого | 2 (3%) |
| Нефрадrenalэктомия слева, спленэктомия, гемиколэктомия слева, гастрэктомия | 1 (2%) |
| Тотальная сакрэктомия | 1 (2%) |
| Резекция подвздошной и сигмовидной кишки | 1 (2%) |
| Экстирпация матки с придатками, резекция мочевого пузыря, резекция влагалища, обструктивная резекция прямой кишки, резекция тонкой кишки, краевая резекция 12-перстной кишки | 1 (2%) |

Сосудистая инвазия опухоли наблюдалась у 23 (38%) больных. Характер операций, сопряженных с резекцией сосудов представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Разновидности резекций сосудов при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

| Сосудистая резекция | Количество; n (%) |
|--|-------------------|
| Краевая резекция бедренной артерии | 3 (20%) |
| Резекция общей подвздошной вены | 2 (14%) |
| Резекция и протезирование верхней брыжеечной артерии (ВБА) | 1 (7%) |
| Резекция и протезирование подмышечной артерии | 1 (7%) |
| Резекцией пораженной стенки подвздошной артерии, первичная реконструкцией артерии боковым швом | 1 (7%) |
| Резекция яичниковой вены 7% | 1 (7%) |

| | |
|---|--------|
| Резекция и протезирование общей подвздошной артерии | 1 (7%) |
| Резекция чревного ствола, супраренального отдела брюшной аорты с реконструктивным компонентом | 1 (7%) |
| Резекция ВБА без реконструктивного компонента | 1 (7%) |
| Краевая резекция бедренной артерии с реконструктивным компонентом | 1 (7%) |

Общие сведения исследуемых пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Из 70 проанализированных больных с ДООПН было 52 женщин (74%) и 18 мужчин (26%). К моменту установления диагноза средний возраст составил 45 лет. Наиболее частым гистологическим типом выступили шванномы (n=55; 79%), реже верифицированы нейрофибромы (n=15; 21%), из которых 4 (6%) были атипичными, 2 (3%) диффузными. Медиана индекса Ki-67 составила 4% (стандартное отклонение 13,2%, минимум 1%, максимум - 45%). Средний размер опухоли составил 78±20 мм (медиана – 70 мм, минимум – 20 мм, максимум – 210 мм). В зависимости от локализации опухоли располагались паравертебрально в 33 (47%) случаях, забрюшинная локализация опухоли встречалась в 24 (34%), в верхних конечностях – в 4 (6%), в нижних – в 9 (13%).

Результаты оперативного лечения пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

При первичном обращении у 60 (86%) больных операция была проведена радикально (R0) в 82%, локально рецидив наблюдался у 3% прооперированных больных. Первичное хирургическое лечение в других лечебных учреждениях было проведено 10 (14%) больным, эксплоративная лапаротомия по месту жительства была проведена у 4 (6%) больных. В 2 (3%) случаях интраоперационно опухоль представлялась неоперабельной. У остальных 8 (11%) пациентов развился местный рецидив. При повторной операции в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, несмотря на радикальный характер операции в 8 (80%) случаях, у 6 (75%) больных развился местный рецидив.

Комбинированные хирургические вмешательства с резекцией смежных внутренних органов были выполнены в 9 (13%) случаях. Характер проведенных операций в зависимости от резецируемых органов отражен в таблице 3.

Таблица 3 – распространенность комбинированных операций, проведенных по поводу доброкачественных опухолей из оболочек периферических нервов

| Комбинированная операция | Количество; n (%) |
|---|-------------------|
| Атипичная резекция легкого, резекция грудной стенки | 2 (3%) |
| Нефрэктомия | 1 (2%) |
| Нефрдреналэктомия слева, спленэктомия | 1 (2%) |
| Адреналэктомия | 1 (2%) |
| Обструктивная резекция сигмовидной кишки | 1 (2%) |
| Холецистэктомия | 1 (2%) |
| Резекция мочевого пузыря, стенки влагалища | 1 (2%) |
| Резекция правого купола диафрагмы | 1 (2%) |

Общая и безрецидивная выживаемость после оперативного лечения пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

При медиане наблюдения 2,6 лет, показатели пятилетней общей выживаемости составили 31%, а безрецидивной - 13%. При наличии опухолевых клеток в крае резекции выявлено статистически достоверно худшие результаты ОВ ($p=0,001$) и БРВ ($p=0,005$). При R0-вмешательства медиана ОВ не достигнута, при позитивном хирургическом крае 34 месяца. В случае R0 резекции медиана безрецидивной выживаемости составила 124 мес, при нерадикальной — 48 мес. Расхождение кривых выживаемости в зависимости от наличия позитивного хирургического края отображено на рисунке 2.

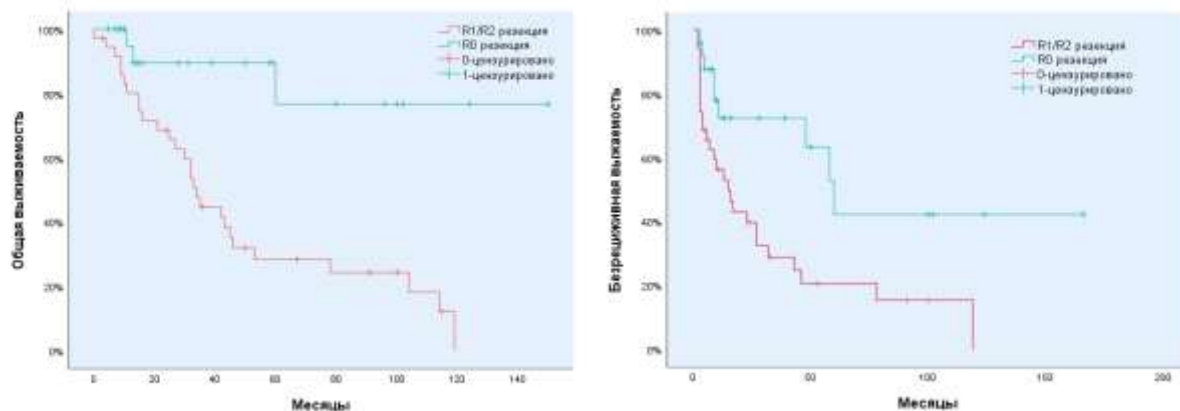


Рисунок 2 – ОБ и БРВ в зависимости от радикальности операции

Более низкий уровень дифференцировки (Grade) ЗООПН статистически достоверно ухудшал показатели длительности ОБВ и безрецидивного периода. Так, медиана ОБВ при ЗООПН G1 не была достигнута; при умеренно и низкодифференцированных ЗООПН она оказалась равна 53 и 33 месяцам, соответственно ($p=0,035$). Для пациентов с высоко, умеренно и низкодифференцированными ЗООПН показатели БРВ составили 119, 43, 15 мес, соответственно ($p=0,073$). Кривые выживаемости в зависимости от уровня дифференцировки ЗООПН представлены на рисунке 3.

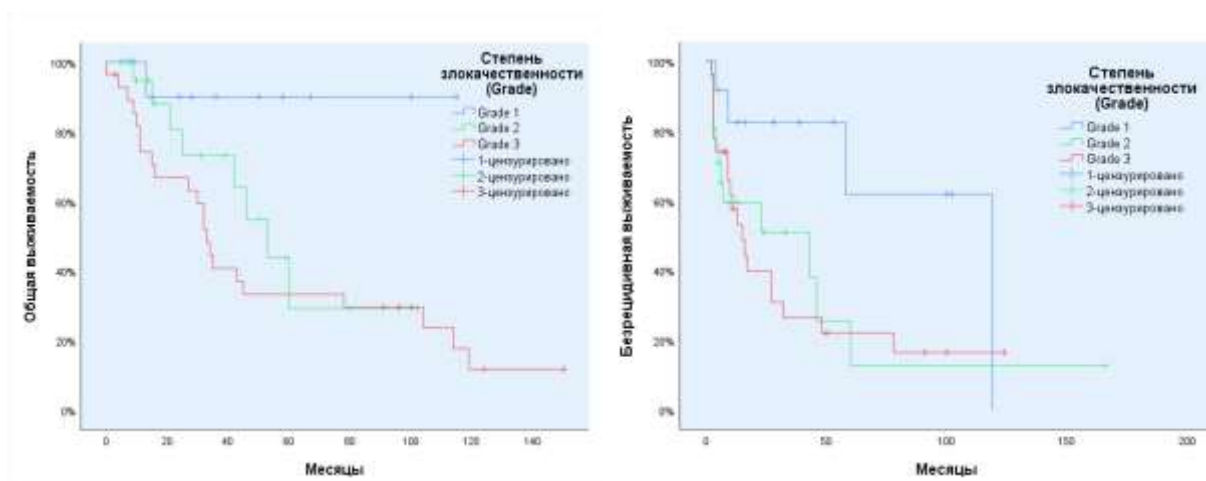


Рисунок 3 – ОБ и БРВ с учетом уровня дифференцировки злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

Факт выполнения хирургического пособия в профильном центре оказывает положительное влияние на длительность безрецидивного периода ($p=0,034$). Таким образом, при выполненных оперативных вмешательствах в НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина медиана БРВ равна 77 месяцев против 41 месяца при операциях, выполненных в непрофильных учреждениях.

Прогностическая значимость экспрессии PD-L1

Анализ экспрессии PD-L1 в ЗООПН был проведен у 46 больных. В результате исследования экспрессия PD-L1 >1% наблюдалась в 13 (28%) случаях, отрицательная реакция в 33 случаях (72%). Медиана общей выживаемости ($p < 0,001$) пациентов в группе PD-L1-позитивных ЗООПН (24 мес) оказалась существенно ниже, чем в группе пациентов с отрицательным PD-L1-статусом (78 мес) (Рисунок 4).

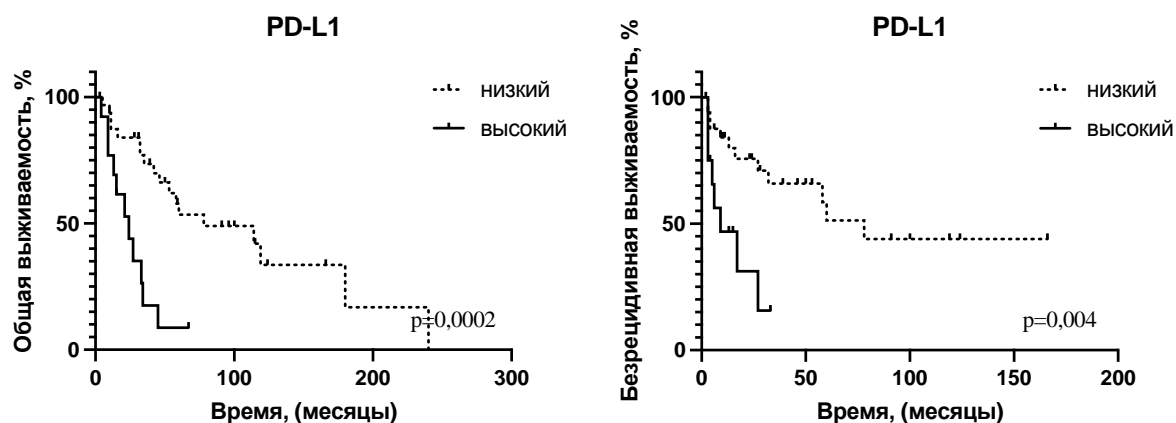


Рисунок 4 – Влияние уровня экспрессии PD-L1 на прогноз больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Прогноз больных (по показателям ОБ и БРВ) со ЗООПН в зависимости от степени злокачественности и статуса PD-L1 представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Влияние экспрессии PD-L1 на прогноз с учетом уровня дифференцировки злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

| | Grade | ОБ | | БРВ | |
|-------------|-------|--------|---------|--------|---------|
| | | месяцы | p-value | месяцы | p-value |
| PD-L1 ≤ 1%; | 2 | 45 | 0,481 | - | 0,744 |
| PD-L > 1%; | 2 | 114 | | 17 | |
| PD-L1 ≤ 1%; | 3 | 61 | 0,033 | 9 | 0,015 |
| PD-L > 1%; | 3 | 20 | | 60 | |

Экспрессия PU.1 и её прогностическая значимость

Анализ окрашивания ядерного транскрипционного фактора PU.1 был проведен у 46 больных. Среднее количество окрашенных PU.1 клеток в пределах 1 поля зрения составило 22 (диапазон 3-61). На основании количества ($<40/\geq 40$) окрашенных клеток было выделено 2 группы больных, проанализировано влияние экспрессии PU.1+ клеток на прогноз. Выявлено статистически достоверное увеличение медианы ОБВ ($p=0,0001$) больных со ЗООПН с меньшим количеством PU.1+ клеток (77 месяцев) в сравнении с образцами, у которых наблюдалась гиперэкспрессия PU.1 клеток (20 месяцев). Наличие более низкого уровня экспрессии PU.1 клеток также сопровождалось увеличением ($p<0,0001$) безрецидивного периода (78 месяцев), в то время как гиперэкспрессия достоверно оказывала негативное влияние на показатели БРВ (6,5 месяцев) (Рисунок 5).

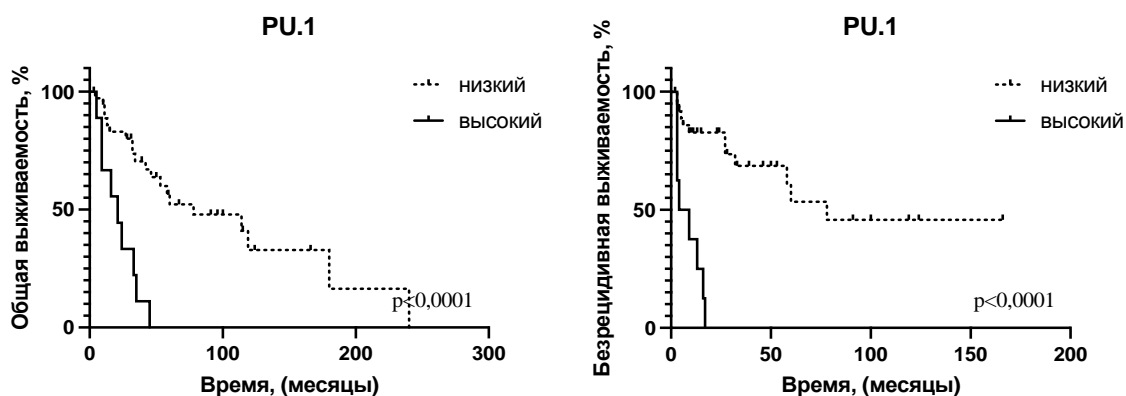


Рисунок 5 – Влияние экспрессии PU.1+ клеток на прогноз больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

Медиана ОБВ для опухолей I, II, III степеней злокачественности при уровне экспрессии $PU.1 > 40$ составила 35, 33, 21 месяц, соответственно ($p=0,012$). Однако статистически достоверной разницы в БРВ получено не было, последняя составила 13, 3, 3 месяцев, соответственно ($p=0,137$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Влияние уровня экспрессии PU.1 на прогноз с учетом уровня дифференцировки злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов

| Уровень экспрессии PU.1 | Grade | ОВ, мес | p-value | БРВ, мес | p-value |
|-------------------------|-------|---------|--------------|----------|--------------|
| PU.1 0-20 | Все | 114 | 0,290 | 60 | 0,338 |
| | I | 240 | 0,077 | - | 0,163 |
| | II | 114 | | 27 | |
| | III | 42 | | 58 | |
| PU.1 20-40 | Все | 119 | 0,481 | 78 | 0,523 |
| | I | 45 | 0,068 | 4 | 0,280 |
| | II | 24 | | - | |
| | III | 33 | | 78 | |
| PU.1 \geq 40 | Все | 53 | <u>0,035</u> | 9 | <u>0,005</u> |
| | I | 35 | <u>0,012</u> | 13 | 0,137 |
| | II | 33 | | 3 | |
| | III | 21 | | 3 | |

В ходе анализа, проведенного с целью оценки взаимосвязи экспрессии PD-L1 PU.1+ клеток в ЗООПН, выявлена прямая корреляция между наличием экспрессии PD-L1 с макрофагами опухолевого поля (Таблица 6).

Таблица 6 – Ассоциация содержания PU.1+ клеток с клинико-морфологическими характеристиками пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

| Характеристика | Число пациентов n (%) | PU.1 медиана (мин-макс.) | p-value |
|---|-------------------------------|----------------------------|---------|
| Grade (степень злокачественности) • Gr1/Gr2 • Gr3 | 12 (26%)/14 (30%) 20 (44%) | 16,5 (4–49) 20 (3–61) | 0,597 |
| Количество PD-L1+ <1% \geq 1% | 33 (72%)/ 13 (28%) | 16 (3–42) 26,2 (5–61) | 0,004 |
| Подтип опухоли • спорадические • НФ-1-ассоциированные | 36 (78%) 10 (22%) | 18,9 (3–55) 19,5 (3–40) | 0,743 |
| Индекс Ki-67, % • \leq 20% • >20% | 24 (52%) 22 (48%) | 13,8 (4–35) 24,4 (3–61) | 0,0002 |

Определение прогностических факторов

В ходе однофакторного анализа выявлено достоверное негативное влияние на общую выживаемость таких показателей, как наличие опухолевых клеток в хирургических краях, низкий уровень дифференцировки ЗООПН, высокий уровень экспрессии PD-L1 и PU.1 (Таблица 7).

Таблица 7 – Однофакторный анализ ОВ пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

| | Значимость (p-value) | Отношение рисков (hazard ratio) | ДИ 95,0% | |
|--|-------------------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------|
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Пол (мужской/женский) | 0,872 | 1,066 | 0,491 | 2,313 |
| Возраст | 0,228 | 0,986 | 0,963 | 1,009 |
| Степень злокачественности | | | | |
| Grade 1/2—Grade 3 | 0,008 | 2,829 | 1,312 | 6,099 |
| НФ-1- ассоциированные/ спорадические | 0,612 | 1,289 | 0,483 | 3,437 |
| Размеры опухоли больше 8 см | 0,283 | 1,507 | 0,713 | 3,186 |
| Локализация | | | | |
| Конечности / Другое | 0,446 | 0,745 | 0,350 | 1,586 |
| R0- резекция | 0,015 | 0,371 | 0,167 | 0,822 |
| Адьювантная лучевая терапия | 0,307 | 1,572 | 0,661 | 3,742 |
| Неoadьювантная ПХТ | 0,460 | 1,382 | 0,586 | 3,260 |
| PU.1 >40 | 0,021 | 2,415 | 1,141 | 5,110 |
| PD-L1 положительный статус | 0,005 | 2,989 | 1,385 | 6,450 |
| Операции сосудистыми резекциями | 0,611 | 0,808 | 0,356 | 1,834 |
| Комбинированная операция | 0,462 | 1,442 | 0,543 | 3,825 |

| | | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Первичные/ рецидивные операции | 0,154 | 0,662 | 0,817 | 1,079 |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|

В ходе многофакторного анализа было доказано прогностическое влияние на ОВ следующих факторов: радикальность операции ($p=0,001$), уровень дифференцировки ЗООПН, экспрессии PU.1 ($p=0,047$) и PD-L1 ($p=0,017$) в клетках опухоли и опухолевого поля (Таблица 8).

Таблица 8 – Многофакторный анализ ОВ пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

| | Значимость (p-value) | Отношение рисков (hazard ratio) | Доверительный интервал 95,0% | |
|-------------------------------|-------------------------|--|---------------------------------|--------------------|
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Grade 1/2—Grade 3 | 0,001 | 4,558 | 1,886 | 11,015 |
| PU.1 >40 | 0,047 | 2,194 | 1,009 | 4,767 |
| R0- резекция | 0,001 | 0,201 | 0,079 | 0,510 |
| PD-L1 положительный статус | 0,017 | 2,826 | 1,208 | 6,612 |

Исходя из результатов, такие факторы, как положительный статус PD-L1 и гиперэкспрессия PU.1 в клетках опухоли и опухолевого микроокружения, а также степень злокачественности опухоли и отсутствие опухолевых клеток по линии резекции, обладают статистически достоверным прогностическим значением.

Оценка статуса генов NF1 и CDKN2A с помощью реакции флуоресцентной in situ гибридизации

Для определения наличия альтераций данных генов была проведена FISH в группе больных ЗООПН ($n=13$) с положительным PD-L1 статусом. Из 13 проанализированных опухолевых образцов, в двух оценить делецию генов не удалось в связи с отсутствием гибридизации зонда с опухолевым материалом. У 4 больных в 25-40% была обнаружена трисомия-тетрасомия 9 или 17 хромосом,

с соответствующим увеличением копий исследованного гена на ядро. В одном образце представлена моносомия (только 1 хромосома и 1 копия гена). По одному случаю были обнаружены гетерозиготная делеция гена *NF1* на фоне полисомии 17 хромосомы и гетерозиготная делеция гена *CDKN2A* на фоне полисомии 9 хромосомы (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика генетических альтераций при PD-L1+ злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов

| Всего 13 (100%) исследованных больных | |
|--|-------------------------|
| Вариант альтерации | Количество больных; (%) |
| Отсутствие гибридизации зонда с материалом | 2; (15%) |
| Полисомия 9 хромосомы | 4; (31%) |
| Полисомия 17 хромосомы | 4; (31%) |
| Моносомия 17 хромосомы | 1; (8%) |
| Гетерозиготная делеция <i>NF1</i> на фоне полисомии | 1; (8%) |
| Гетерозиготная делеция <i>CDKN2A</i> на фоне полисомии | 1; (8%) |

Общая и безрецидивная выживаемость после оперативного лечения пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

При медиане наблюдения 4,8 лет показатели пятилетней общей выживаемости составили 46%, а безрецидивной - 41%. Выявлен тренд к лучшему прогнозу больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов при выполнении первичного хирургического лечения в сравнении с повторными резекциями. Так, медиана ОВ при первично проведенной операции составила 159 месяцев, против 83 месяцев при повторной операции ($p=0,06$). Медиана БРВ при первичной операции не достигнута, в случае повторной резекции медиана БРВ составила 78 месяцев. ($p=0,0005$). Воздействие характера хирургического вмешательства на прогноз (общая и безрецидивная выживаемость) отображены на рисунке 6.

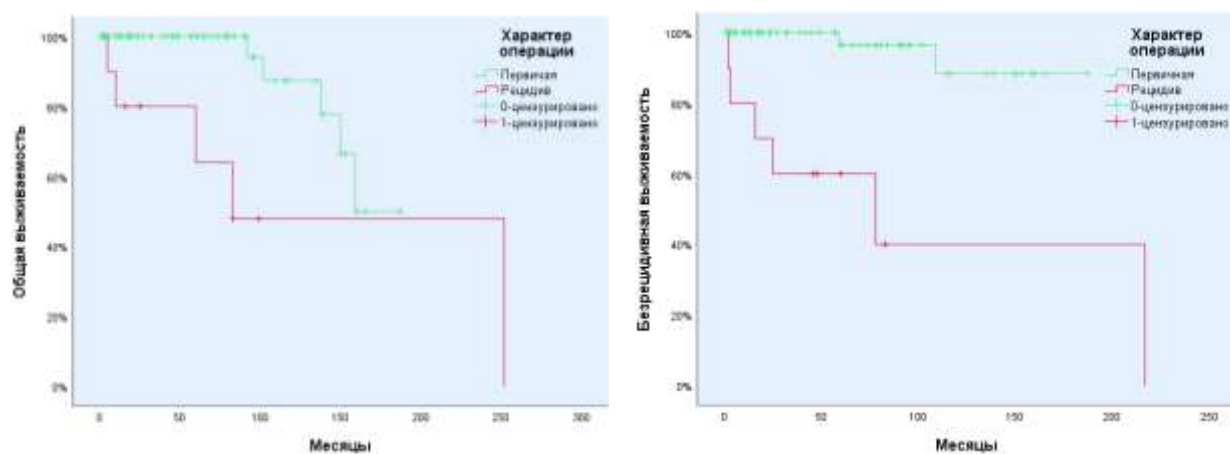


Рисунок 6 – ОВ и БРВ в зависимости от типа операции

При анализе взаимосвязи гистологического типа опухоли (шванномы или нейрофибромы) с ОВ и БРВ были получены следующие результаты: медиана ОВ у больных со шванномами и нейрофибромами составила 252 и 150 месяцев, соответственно ($p=0,043$). Медиана БРВ пациентов со шванномами составила 217 месяцев, с нейрофибромами - не достигнута ($p=0,005$). Влияние гистологического типа опухоли на ОВ и БРВ отражено на рисунке 7.

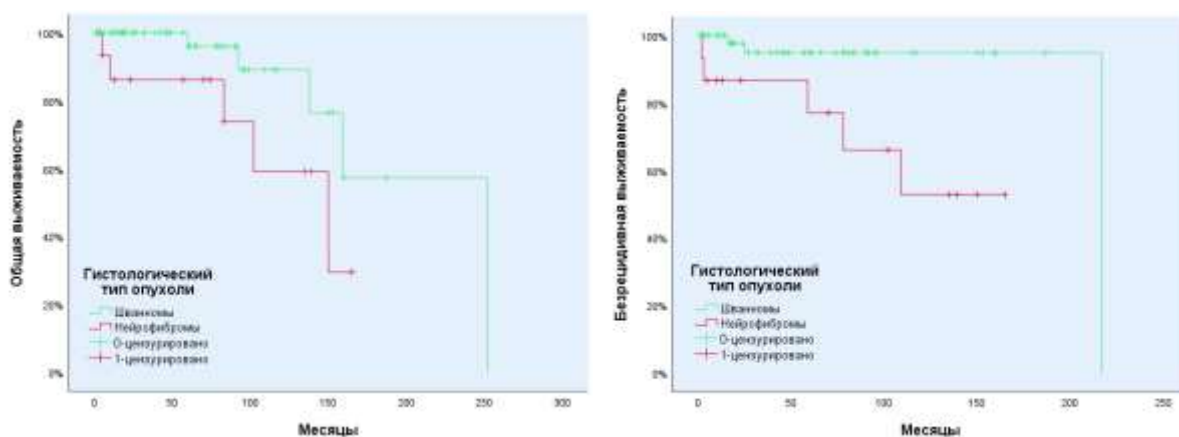


Рисунок 7 – ОВ и БРВ в зависимости от типа гистологического типа доброкачественных опухолей из оболочек периферических нервов

Определение прогностических факторов

Изначально проведен однофакторный анализ с пошаговым исключением незначимых факторов. Первичный характер операции, а также гистологический тип опухоли (нейрофиброма) ($p=0,036$, ДИ 95% 1,108-18,719) являлись

факторами, статистически значимо влияющими на ОВ. В ходе многофакторного анализа было доказано прогностическое влияние на ОВ повторного характера операции ($p=0,012$) и наличия нейрофибромы в качестве доброкачественных опухолей из оболочек периферических нервов ($p=0,029$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Многофакторный анализ ОВ больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов

| | Значимость (p-value) | Отношение рисков (hazard ratio) | ДИ 95,0% | |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------|
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Гистологический тип опухоли | | | | |
| Шванномы/ Нейрофибромы | 0,029 | 5,174 | 1,181 | 22,671 |
| Первичные/ рецидивные операции | 0,012 | 6,309 | 1,491 | 26,692 |

Следовательно, статистически достоверное негативное влияние в качестве факторов прогноза имели - гистологический тип опухоли (нейрофиброма), а также повторный характер операции.

ВЫВОДЫ

1. Злокачественные и доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов чаще распространены у женщин (в 62% и 74% случаев, соответственно). Наиболее распространенная форма прогрессирования у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических - локальный рецидив, развился у 26 (43%) больных, у 14 (23%) больных при дальнейшем наблюдении обнаружены отдаленные метастазы: в 5 (8%) случаях в легкие, в 8 (13%) в легкие и кости в совокупности с местным рецидивом, в 3 (5%) отдаленные метастазы другой локализации.

2. Основная цель хирургического лечения злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов - радиально (R0) выполненное вмешательство. Проведение комбинированных операций с резекцией смежных органов и

сосудистой резекцией не ассоциируется с худшей выживаемостью больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических. Проведение сосудистой резекции ассоциируется с худшими показателями БРВ ($p=0,026$) у больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических. Наличие нейрофиброматоза 1 типа, размер и локализация доброкачественных и злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов не влияли на отдаленные результаты лечения.

3. После проведенного хирургического лечения медиана ОВ у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов составила 46 мес (95% ДИ 26,1–65,9), однолетняя, 3-летняя и 5-летняя ОВ составила 77, 46 и 31% соответственно (95% ДИ 26,1–65,9). Медиана БРВ составила 27 мес (8,7–45,3). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя БРВ составила 49, 26 и 13% соответственно. Медиана ОВ у больных с доброкачественными опухолями из оболочек периферических составила 252 месяца (95% ДИ, 149,4–222,9). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя ОВ со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов составила 83%, 60% и 46%, соответственно. Медиана БРВ составила 217 мес (95% ДИ, 157,1–207,8). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя БРВ составила 79%, 57% и 41%, соответственно.

4. Гиперэкспрессия $PU.1>40$ в независимости от степени злокачественности статистически достоверно ассоциирована с худшим прогнозом пациентов со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов, ОВ ($p=0,035$) и БРВ ($p<0,005$) составили 33 и 9 месяцев. Экспрессия $PD-L1 >1\%$ у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов G3 также негативно влияла на ОВ ($p=0,033$) и БРВ ($p=0,015$), которая составила 20 и 9 месяцев соответственно. Экспрессия $PD-L1$ прямо коррелирует с содержанием макрофагов в строме исследуемых опухолей ($p=0,004$).

5. Основными факторами, негативно влияющими на прогноз у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов, являются радикальность хирургического лечения, степень дифференцировки опухоли,

наличие экспрессии PD-L1 >1% у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов G3, а также высокий уровень содержания PU.1+ клеток вне зависимости от степени злокачественности саркомы. Самыми значимыми факторами неблагоприятного прогноза у пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов являются гистологический подтип (нейрофиброма), а также рецидивный характер опухолевого процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов, даже при инвалидизирующем характере операции (ампутации, вычленения), хирургическое вмешательство должно быть проведено максимально радикально, с резекцией смежных крупных сосудов и внутренних органов. Проведение хирургического лечения пациентов с доброкачественными опухолями из оболочек периферических нервов должно осуществляться в профильных специализированных центрах.

2. Крупные размеры опухоли, а также ее «паравертебральная локализация», ассоциированная с близким расположением функционально значимых нервных структур не являются противопоказанием к проведению оперативного вмешательства.

3. Присутствие экспрессии PD-L1 у больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов G3 и транскрипционного фактора PU.1 независимо от степени злокачественности, возможно рассматривать в качестве маркеров неблагоприятного прогноза, а также мишени для реализации будущих исследований возможности применения иммунотерапии в лечении мягкотканых сарком.

4. Наличие у пациентов нейрофиброматоза 1 типа не является само по себе фактором неблагоприятного прогноза, однако данная категория больных, в связи с более высоким риском развития злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов и других злокачественных новообразований, подлежит

активному динамическому наблюдению. В случае невозможности радикального удаления доброкачественных опухолей из оболочек периферических нервов, максимальное циторедуктивное вмешательство способно положительно повлиять на качество жизни больных.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Данные об экспрессии маркеров PD-L1 у части больных потенциально применимы для создания клинических рекомендаций в вопросах изучения и оценки PD-L1 в ЗООПН, а также работ, направленных на разработку новых иммуноонкологических препаратов для лечения сарком мягких тканей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кабардаев, Р.М. Многоуровневые радикальные резекции в лечении больных с опухолями позвоночника /Р.М. Кабардаев, Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев, К.А. Борзов, С.Ф. Кузнецов, **А.Т. Абдулжалиев** // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2018. — № 3. — С. 23-30.

2. **Абдулжалиев, А.Т.** Результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов / А.Т. Абдулжалиев, Е.А. Сушенцов, И.В. Булычева, А.И. Сендерович, М.П. Никулин, Д.И. Софронов, В.Е. Бугаев. // Современная онкология. — 2022. — № 4. — С. 446-453.

3. **Абдулжалиев, А.Т.** Экспрессии PD-L1 и PU.1 в злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов / А.Т. Абдулжалиев, И.В. Булычева, О.В. Ковалева, Е.А. Сушенцов, А.И. Сендерович, А.К. Валиев, Н.Е. Кушлинский // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2023. — № 2. — С. 44-53.