

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Предисловие	5
ГЛАВА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ АМЕЛОБЛАСТОМЫ	7
1.1. Классификации Всемирной организации здравоохранения	7
1.2. Гистологическая классификация амелобластомы	15
1.3. Клинико-морфологическая характеристика амелобластомы ...	24
ГЛАВА 2. ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА АМЕЛОБЛАСТОМЫ	32
2.1. Одонтогенный эпителий эмалевого органа зуба	32
2.2. Стволовые клетки зуба	35
2.3. Молекулярные механизмы патогенеза амелобластомы	37
2.4. Молекулярные основы инфильтрирующего роста амелобластомы	41
ГЛАВА 3. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АМЕЛОБЛАСТОМЫ	44
3.1. Маркер пролиферативной активности клеток (Ki-67)	45
3.2. Исследования матриксных металлопротеиназ в амелобластоме	52
3.3. Маркер плюрипотентных стволовых эпителиальных клеток (SOX2)	54
3.4. Wnt-сигнальный путь	62
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ АМЕЛОБЛАСТОМЫ	78
4.1. Клиническая характеристика рецидивирующей амелобластомы	78
4.2. Роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в рецидивировании амелобластомы	85
4.3. Значение пролиферативной активности, плюрипотентных стволовых клеток и Wnt/ β -катенин-сигнального пути в рецидивировании амелобластомы	91
4.4. Клинический пример рецидивирующей амелобластомы.	100
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ АМЕЛОБЛАСТОМЫ	104
5.1. Особенности рентгенологической диагностики	104
5.2. Хирургическое лечение амелобластомы	106
5.3. Нехирургические методы лечения амелобластомы	109
Заключение	113
Список литературы	115

Список сокращений и условных обозначений

- ® — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ИГХ — иммуногистохимический
- Ki-67 — маркер пролиферативной активности клеток
- MAPK — сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы
- MMP — матриксная металлопротеиназа
- OPG — остеопротегерин
- SOX2 — фактор транскрипции для поддержания самообновления или плюрипотентности недифференцированных эмбриональных стволовых клеток
- TIMP — тканевой ингибитор металлопротеиназы
- WNT — сигнальный путь

Предисловие

Доброкачественные одонтогенные опухоли эпителиального происхождения являются группой заболеваний, которые вследствие разнообразия клинического течения, патоморфологических особенностей и различных вариантов терапии вызывают большой интерес клиницистов. Амелобластома — это доброкачественная одонтогенная опухоль с агрессивным клиническим течением, которая образуется из одонтогенного эпителия в зрелой фиброзной строме, лишенной одонтогенной эктомезенхимы (Sciubba et al., 2005).

Первые упоминания об амелобластоме в медицинской литературе приводятся Кьюсак в 1827 г. Более подробно опухоль была описана в 1879 г. Фальксоном. Ранее для описания амелобластомы использовали термин «адамантиновая эпителиома», введенный Луи-Шарлем Малассе в 1885 г., а в отечественной литературе — «адамантинома», введенный в 1901 г. Блюмом. Признанный на сегодняшний день термин «амелобластома» впервые предложили Айви и Черчилль в 1930-е гг. (More C. et al., 2012; Patsa S. et al., 2016).

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2005 г. амелобластома относится к группе доброкачественных одонтогенных опухолей (Olimid D.A. et al., 2014).

Общая заболеваемость амелобластомой составляет 0,5 случая на 1 млн человек в год (Brown N.A., Betz V.L., 2015), эта опухоль наиболее часто встречается в Африке и Китае (Effiom O.A. et al., 2018). В западной популяции амелобластома занимает 2-е место после одонтомы как наиболее распространенной одонтогенной опухоли, однако в афроамериканской популяции заболеваемость в пять раз выше по сравнению с европейцами (McClary et al., 2016).

Гендерное соотношение составляет 1:1 (Reichart P.A. et al., 1995; Suma M.S. et al., 2013). Наиболее часто она встречается у лиц трудоспособного возраста, что обуславливает социальную значимость этого заболевания (Faras F. et al., 2017).

Амелобластома может наблюдаться в любом возрасте. Немецкими учеными был произведен анализ 3677 случаев амелобластом с 1960 по 1993 г., в котором средний возраст паци-

ентов составил 35,9 года. Было также показано, что опухоль в 5 раз чаще возникала на нижней челюсти по сравнению с верхней (Reichart P.A. et al., 1995).

Амелобластома наиболее часто встречается в области моляров, угла и ветви нижней челюсти (Калакуцкий Н.В. и др., 2012; Сёмкин В.А., Бабиченко И.И. и др., 2012). У 70–88,23% пациентов она располагается в области 3-х моляров (Florescu A. et al., 2012; Juuri E. et al., 2013), в 10–15% наблюдений описана связь с непрорезавшимся зубом (Suma M.S. et al., 2013).

Амелобластома — доброкачественная опухоль, однако в 2,0–4,5% случаев возможно озлокачествление, при этом опухоль быстро инфильтрирует окружающие ткани, прорастая в область орбиты и на основание черепа, может давать гематогенные метастазы. Наиболее часто амелобластома метастазирует в кости, селезенку, печень и легкие (Chae M.P. et al., 2015; Cranin A.N. et al., 1987).

Таким образом, несмотря на тот факт, что, по определению ВОЗ, амелобластома относится к доброкачественным опухолям, учитывая биологические особенности, инфильтрирующий рост, высокую частоту рецидивов и проявления агрессивного течения по отношению к окружающим тканям, ее можно охарактеризовать как местнодеструктивную (Wright J.M. et al., 2017).

Глава 1

КЛАССИФИКАЦИЯ АМЕЛОБЛАСТОМЫ

В настоящее время существует несколько классификаций амелобластом (WHO, 2017; El-Naggar A.K. et al., 2017). В России руководствуются МКБ-10, в которой амелобластома имеет шифры D16.4 и D16.5, гистологический код — M9310/0.

Макроскопически выделяют солидную и поликистозную амелобластому (Заратьянц О.В. и др., 2010). В клинической практике патоморфологи нередко различают амелобластомы по типу роста, выделяя фолликулярный и плексиформный варианты опухоли (Кириченко Е.Н., 2014).

1.1. Классификации Всемирной организации здравоохранения

Согласно классификации ВОЗ, амелобластомы по клиническим признакам были разделены на доброкачественные и злокачественные варианты (Sciubba J.J. et al., 2005). На основании этого деления каждый вариант был дополнительно разделен на четыре типа в зависимости от анатомического расположения и гистологического строения. В порядке частоты выявления доброкачественные варианты амелобластомы подразделяются на: 1) солидную/поликистозную амелобластому, 2) периферическую (или внекостную) амелобластому, 3) десмопластическую амелобластому и 4) монокистозную амелобластому. Злокачественные варианты включают: 1) метастазирующую амелобластому, 2) первичную амелобластическую карциному, 3) вторичную, в результате нарушения клеточной дифференцировки внутрикостную амелобластическую карциному и 4) вторичную периферическую амелобластическую карциному (Reichart P.A. et al., 1995; Sciubba J.J. et al., 2005).

Наиболее распространенным типом амелобластомы является солидный/поликистозный тип, составляющий около 91% всех случаев амелобластомы. Солидная/поликистозная амелобластома, по данным литературы (синоним: классическая),

составляет 52,55% всех одонтогенных опухолей (Philipsen H.P. et al., 2004), встречается чаще в нижней челюсти в области нижних моляров и в 63% случаев переходит на ветвь (Лангле Р. и др., 2014), а по данным другого исследования в 86,75% случаев поражает нижнюю челюсть (Intara С., 2017). Ее разделяют на два вида — однополостную и многополостную (образующую структуру, напоминающую «пчелиные соты» или «мыльные пузыри»).

Морфологическая структура амелобластомы разнообразна. Обобщенное описание классического типа амелобластомы следующее: опухоль содержит паренхиму из эпителиальных клеток и коллагенозную строму. В эпителиальном компоненте выделяют две части — периферическую и центральную. Периферическая часть состоит из высоких столбчатых клеток, похожих на преамелобласты с обратной полярностью ядер и вакуолей, расположенных палисадообразно, и полигональных (звездчатых) клеток. В центральной части — звездчатые клетки, напоминающие амелобласты, энамелобласты внутреннего слоя эмалевого органа и звездчатый ретикулум пульпы развивающегося зуба (Муковозов И.Н., 1982; Heikinheimo K. et al., 2015). Эти структуры по строению напоминают эмалевый орган зубного зачатка.

Солидная/поликистозная амелобластома характеризуется доброкачественным клиническим течением. Гистологически она представлена двумя различными вариантами: фолликулярным и плексиформным. Фолликулярный вариант характеризуется скоплением амелобластических эпителиальных клеток в виде округлых образований, в то время как в плексиформном варианте эпителиальные клетки располагаются непрерывными анастомозирующими тяжами. В классической амелобластоме нередко встречаются оба гистологических варианта (Olajumoke A., 2017).

Выделяют и другие морфологические варианты амелобластомы: зернистоклеточный, базальноклеточный, акантоматозный. По строению с ними сходны амелобластическая фиброма, амелобластическая фиброоднотомия, одонтоамелобластома (Гасюк А.П. и др., 2010; Тимофеев А.А. и др., 2013; Veena V. et al., 2012; McClary A.C. et al., 2016). Акантоматозный вариант опухоли встречается редко (Walke V.A., 2008), наиболее часто

выявляются амелобластомы плексиформного и фолликулярного вариантов (Reichart P.A., 1995).

Более детальная классификация включает следующие гистологические варианты амелобластом: фолликулярный, плексиформный, акантоматозный, зернистоклеточный, десмопластический, базальноклеточный, монокистозный и периферический (Shaikhi Kh. et al., 2012). Данная классификация подразделяет неоднородную по морфологическим и клиническим свойствам солидную/поликистозную амелобластому на пять гистологических вариантов: фолликулярный, плексиформный, акантоматозный, зернистоклеточный и базальноклеточный.

Монокистозный тип является вторым по распространенности и составляет около 5–15% всех случаев амелобластомы (Dhanuthai K. et al., 2012). Чаще всего он выявляется у молодых пациентов со средним возрастом 26 лет, как правило, в области угла нижней челюсти, в виде безболезненного выбухания.

Большинство монокистозных типов амелобластомы напоминают фолликулярную кисту из-за наличия непрорезавшегося зуба. В классификации ВОЗ (Sciubba J.J. et al., 2005) и в более поздних рекомендациях (Wright J.M. et al., 2014) рассматриваются два основных гистологических варианта монокистозной амелобластомы: люминальный и интралюминальный. Люминальный вариант выстилает кистозную стенку амелобластическим эпителием, интралюминальный вариант выступает в просвет полостного образования.

Для монокистозной амелобластомы характерно более выраженное развитие паренхимы и менее — стромы. Она содержит кистозные полости разной величины и формы, формирует перегородки. В этих полостях содержится вязкая светлая или бурая жидкость, а также могут присутствовать кристаллы холестерина (Григорчук Ю.Ф., 2001). Монокистозная амелобластома — это самостоятельное образование, выстилка которого представляет собой амелобластический эпителий. Частота встречаемости данного типа весьма вариабельна — от 6–13% (Fregnani E.R. et al., 2010) до 63% (Ledesma-Montes C. et al., 2007). Монокистозная амелобластома с характером роста, не выходящим за пределы оболочки кисты и не прорастающим в прилежащую кость, отличается низкой частотой развития рецидива и низкой степенью агрессии течения по сравнению с другими типами. Наиболее

высока вероятность развития рецидива в том случае, когда опухоль разрастается за пределы эпителиальной выстилки, переходя на окружающую кость (Kessler H.P. et al., 2003).

Периферическая (внекостная) амелобластома является наименее распространенным вариантом, на ее долю приходится всего 1% случаев амелобластомы (Siar C.H. et al., 2012a). По данным исследования А.И. Filizola и соавт. (2014), данный вариант встречался в 3% случаев. Опухоль формируется в мягких тканях слизистой оболочки альвеолярного отростка и не инфильтрирует костную ткань. Опухоль плотная, ее рост экспансивный, медленный, безболезненный. Собственная пластинка слизистой оболочки десны изолирует опухоль от костной ткани альвеолярного отростка (Isomura E.T. et al., 2009).

Чаще всего данная патология наблюдается у пациентов среднего возраста (52 года). Как правило, поражения отмечаются в нижней челюсти и встречаются на язычной поверхности десны. Гистологически периферическая амелобластома состоит из островков амелобластического эпителия с гистологическим рисунком, сходным с классической амелобластомой.

Десмопластическая амелобластома — это медленно растущая безболезненная опухоль, рентгенологически характеризуется наличием прозрачных и плотных структур с неровными краями, гистологически — наличием стромальной дисплазии вокруг скоплений амелобластических клеток. Десмопластическая амелобластома нередко содержит метаплазированную костную ткань.

Образование метастазирующей амелобластомы связано со злокачественной трансформацией ранее доброкачественной амелобластомы, которая формирует метастазы, чаще — в ткань легкого.

Амелобластическая карцинома может развиваться *de novo* или из доброкачественной амелобластомы, которая теряет дифференцировку и приобретает свойства злокачественной опухоли. Амелобластическая карцинома растет быстро и агрессивно, клинически может представлять болезненную опухоль, которая перфорирует кортикальную пластинку. Морфологически амелобластическая карцинома характеризуется общими гистологическими признаками амелобластомы с цитологической атипией, повышенной митотической активностью клеток, наличием

клеточного и ядерного гиперхроматизма и некротических зон (Sciubba J.J. et al., 2005).

Несмотря на подробное описание различных клинических типов амелобластомы, по мнению ряда авторов, в классификации ВОЗ (2005) отсутствует четкое разделение различных морфологических вариантов, что ограничивает ее применение и международное признание (Wright J.M. et al., 2017).

Новая редакция ВОЗ классификации одонтогенных кист, опухолей и опухолей челюстных костей опубликована в 2017 г. (табл. 1.1) (Takata T., Slootweg P.J., 2017). Основной ее целью являлось обобщение данных, полученных после 2005 г. в области челюстно-лицевой патологии. Основная идея новой классификации — сосредоточить внимание врачей на доброкачественных и злокачественных опухолях. В классификации 2005 г. доброкачественные опухоли были разделены на состоящие из одонтогенного эпителия со зрелой фиброзной стромой без одонтогенной эктомезенхимы, одонтогенного эпителия с одонтогенной эктомезенхимой с образованием твердых тканей или без него и мезенхимы и/или одонтогенной эктомезенхимы без одонтогенного эпителия. Однако данная классификация оказалась слишком сложной; в свою очередь, классификация 2017 г. выделяет только эпителиальные, мезенхимальные (эктомезенхимальные) и смешанные одонтогенные опухоли (Wright J.M., 2017).

Новое издание упростило терминологию амелобластомы. В 2005 г. амелобластомы были разделены на солидный/поликистозный типы, внекостный/периферический типы, десмопластический тип и монокистозный тип (Gardner D.G. et al., 2005). Эта классификация была расценена как слишком сложная и лишняя клинического и гистологического значения. Новая классификация упразднила терминологию «солидный/поликистозный», поскольку эти термины широко используются при описании любой амелобластомы, а термин «кистозный» может затруднить дифференцировку с монокистозным типом амелобластомы.

Десмопластический тип был удален из классификации как отдельный клинический тип амелобластомы и включен в качестве гистологического варианта классической амелобластомы, включающего фолликулярный, плексиформный,

Таблица 1.1. Классификация Всемирной организации здравоохранения 2017 г. одонтогенных опухолей, кист и пограничных новообразований

Злокачественные одонтогенные опухоли	Злокачественные опухоли из костной и хрящевой ткани
Амелобластическая карцинома	Хондросаркома G1, G2, G3
Первичная внутрикостная карцинома, NOS	Мезенхимальная хондросаркома
Склерозирующая одонтогенная карцинома	Остеосаркома NOS
Светлоклеточная одонтогенная карцинома	Внутрикостная высокодифференцированная остеосаркома
Одонтогенная карцинома из «клеток теней»	Хондробластическая остеосаркома
Одонтогенная карциносаркома	Паростальная остеосаркома
Одонтогенные саркомы	Периостальная остеосаркома
Доброкачественные одонтогенные опухоли	Доброкачественные опухоли из костной и хрящевой ткани
Амелобластома	Хондрома
Монокистозный тип амелобластомы	Остеома
Периферический, внекостный тип амелобластомы	Меланоцитарная нейроэктодермальная опухоль младенческого возраста
Метастазирующая (злокачественная) амелобластома	Хондробластома
Плоскоклеточная одонтогенная опухоль	Хондромиксоидная фиброма
Кальцифицирующаяся эпителиальная одонтогенная опухоль	Остеоид-остеома
Аденоматоидная одонтогенная опухоль	Остеобластома
	Десмопластическая фиброма

Окончание табл. 1.1

Доброкачественные смешанные эпителиальные и мезенхимальные одонтогенные опухоли	Фиброзно-костные и костно-хондроматозные поражения
Амелобластическая фиброма	Оссифицирующаяся фиброма
Примордиальная одонтогенная опухоль	Гигантоформная цементома
Одонтома	Фиброзная дисплазия
Простая одонтома	Цементно-костная дисплазия
Сложная одонтома	Остеохондрома
Дентиногенная опухоль из «клеток теней»	
Доброкачественные мезенхимальные одонтогенные опухоли	Гигантоклеточные поражения и кисты костей
Одонтогенная фиброма	Центральная гигантоклеточная гранулема
Одонтогенная миксома/ миксофиброма	Периферическая гигантоклеточная гранулема
Цементобластома	Херувизм
Цементо-оссифицирующаяся фиброма	Аневризмальная костная киста
	Простая костная киста
Одонтогенные кисты	Гемато-лимфоидные опухоли
Фолликулярная киста	Солитарная (экстрamedулярная) плазмоцитома
Одонтогенная кератокиста	
Боковая периодонтальная и ботриоидная одонтогенная киста	
Десневая киста	
Гландулярная одонтогенная киста	
Кальцифицирующаяся одонтогенная киста	
Ортокератозная одонтогенная киста	
Носонёбная киста	