

Министерство образования и науки Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»

Медицинский институт  
кафедра патологической анатомии  
**Цимбалист Наталья Сергеевна**

**Научно-практическая конференция «Опухоли головы и шеи»**

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АМЕЛОБЛАСТОМ**

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

доктор медицинских наук, профессор

**Игорь Иванович Бабиченко**

Москва  
16.11.2019

## **Общая характеристика**

2

- По классификации ВОЗ амелобластома (ранее использовался термин «адамантинома») –это доброкачественная одонтогенная эпителиальная опухоль.
- Шифры по МКБ-10 M 9310/0 и D16.4,если опухоль располагается на верхней челюсти и D16.5 при локализации на нижней челюсти.
- Наиболее распространенная локализация- область третьих моляров, угла и ветви нижней челюсти.
- Частота встречаемости амелобластомы составляет от 1% до11% всех опухолей головы и шеи и от 11 до 30 % всех опухолевых новообразований челюстных костей.
- Гендерное соотношение 1: 1
- Встречается в любом возрасте, в диапазоне от 2 до 71 года.

## Клиническое течение

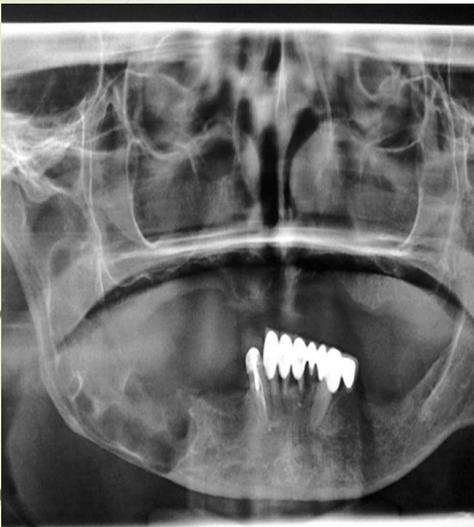
3

- Характерен высокий процент развития рецидивов (до 90%), так как опухоль обладает высокой степенью инвазии.
- Встречается длительное бессимптомное течение и медленный рост, в связи с чем пациенты могут обращаться за медицинской помощью, когда опухоль уже достигает значительных размеров.
- Размеры амелобластомы варьируют в пределах от 1 до 16 см.
- Пациенты предъявляют жалобы на появление косметического дефекта лица из-за выпячивания в области нижней или верхней челюсти, боли в области зубов, в том числе при жевании, воспалительные процессы и парестезии в зоне роста опухоли.

## Диагностика

4

В зоне роста амелобластомы видны полостные образования в виде «мыльных пузырей» и разрушается костная ткань альвеолярного отростка челюсти



С течением времени новообразование может увеличиваться до значительных размеров, снижая качество жизни пациента и образуя серьезный косметический дефект.



## Диагностика. Макроскопическое исследование

5

- ▶ характерно расширение кортикальной пластинки;
- ▶ смещение зубного ряда и резорбция корней зубов с деструкцией костной ткани вследствие местнодеструктирующего роста амелобластомы;
- ▶ при обширном поражении может быть патологический перелом челюсти, наличие мелких кровоизлияний и полостей, заполненных коричневатым жидким содержимым.

## Диагностика

6

- ▶ Гистологическое исследование операционного материала принято считать «золотым стандартом» в диагностике одонтогенных опухолей.

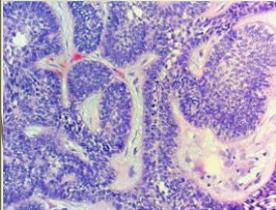
7

Классификация ВОЗ 2017г	Классификация, Khaled Shaikhi, 2012
<i>Солидный (поликистозный):</i> Плексиформный Фолликулярный Акантоматозный Зернистоклеточный Базальноклеточный Десмопластический	Плексиформный
	Фолликулярный
	Акантоматозный
	Зернистоклеточный
	Базальноклеточный
	Десмопластический
<i>Монокистозный (уникистозный)</i>	Монокистозный
<i>Периферический (внекостный)</i>	Периферический

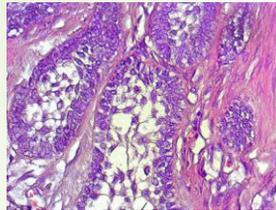
## Диагностика

8

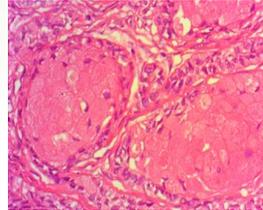
классификация морфологических типов амелобластомы [Shaikhi K. et al., 2012]:



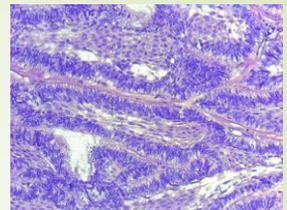
плексиформный



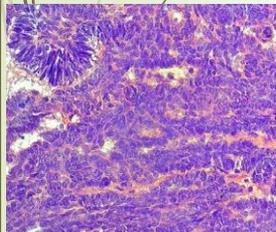
фолликулярный



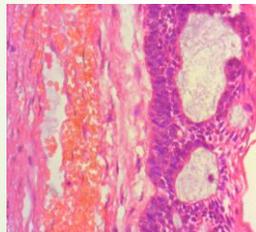
гранулярноклеточный



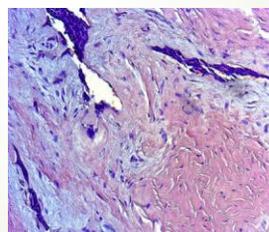
акантоматозный



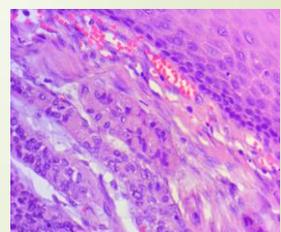
базальноклеточный



монокистозный



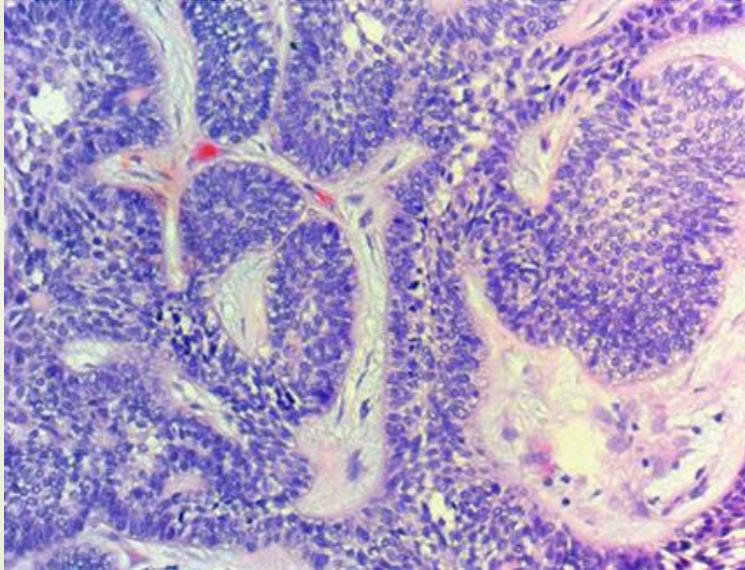
десмопластический



периферический

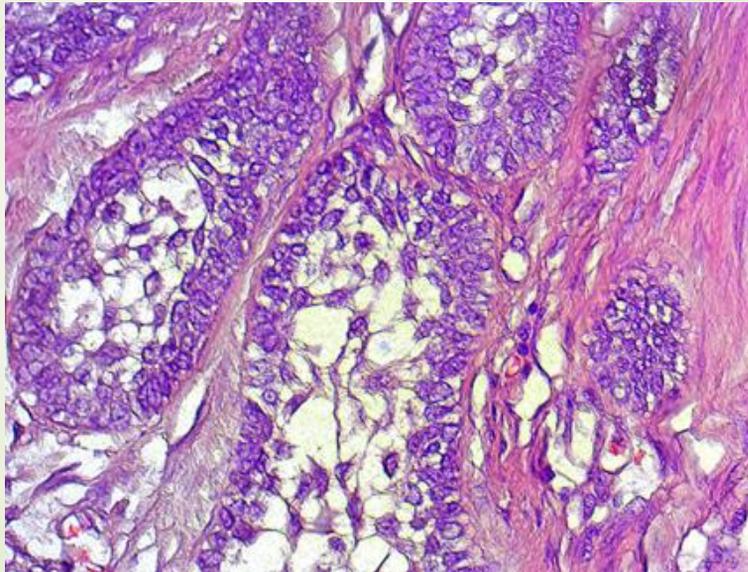
## Плексиформный тип

9



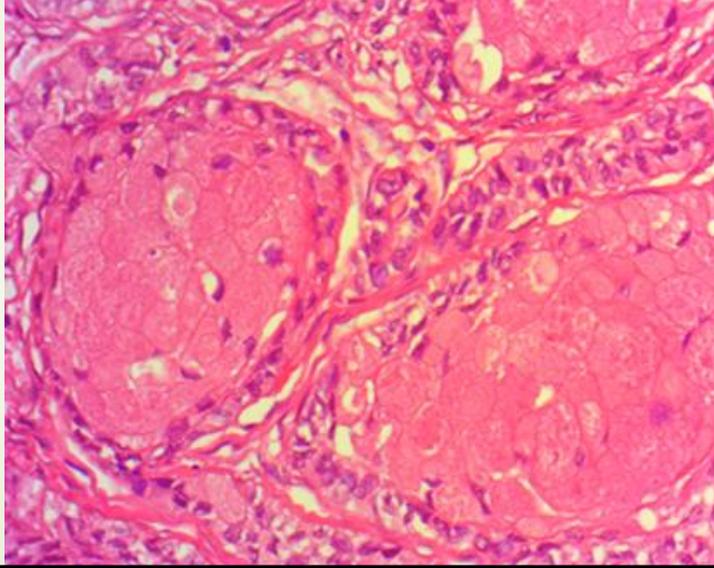
## Фолликулярный тип

10



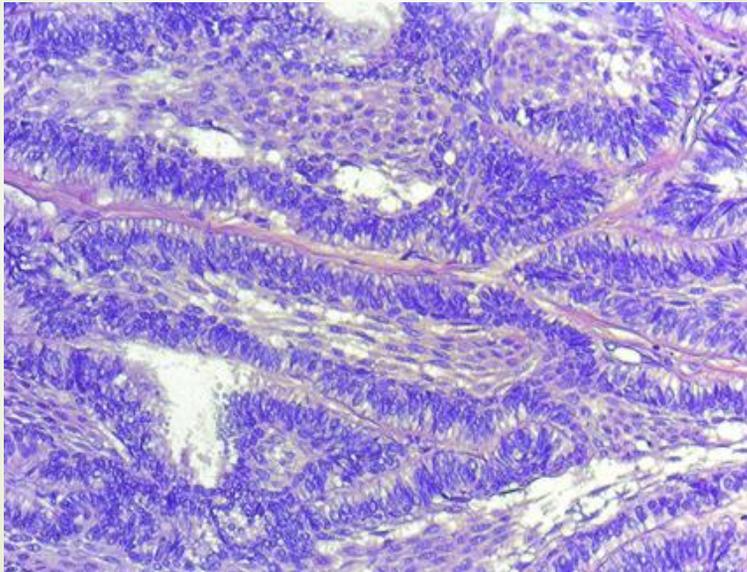
11

## Гранулярноклеточный тип



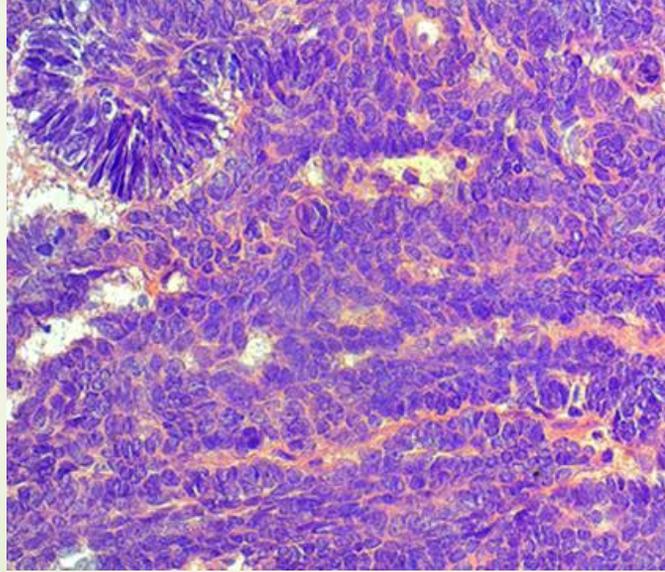
12

## Акантоматозный тип



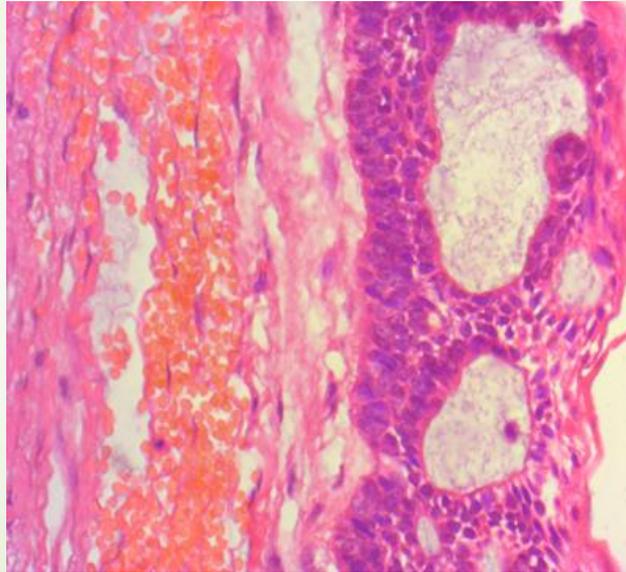
13

### Базальноклеточный тип



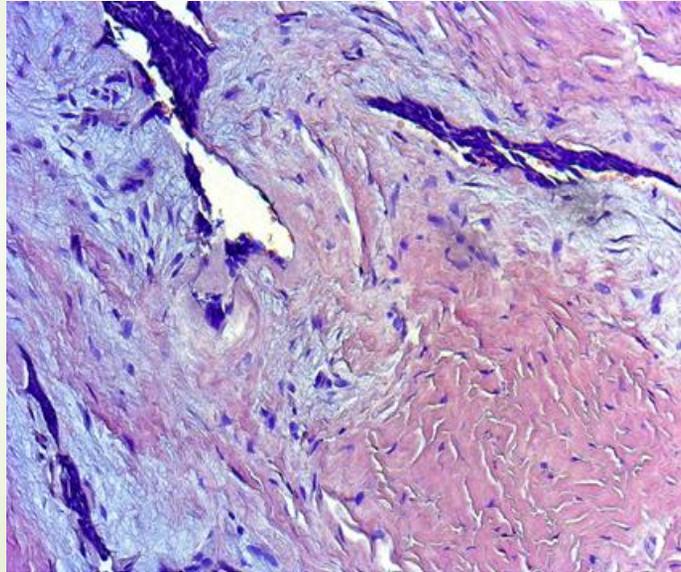
14

### Монокистозный тип



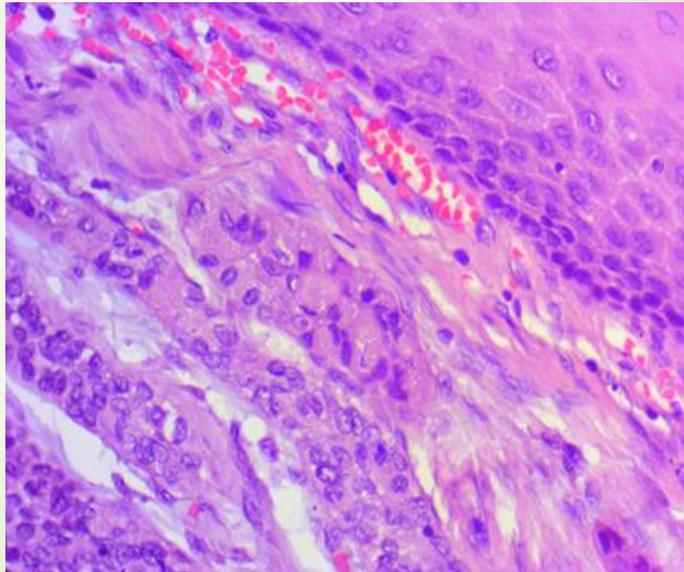
15

### Десмопластический тип



16

### Периферический тип



## Лечение

17

- В настоящее время используется хирургический метод лечения амелобластомы.
- В зависимости от размеров опухоли как правило проводят кюретаж (вылущивание, консервативный подход) или радикальную операцию, включающую сегментарную резекцию челюсти и гемимандибулоэктомию с одномоментным проведением аутогенной костной пластики.

## Трудности диагностики

18

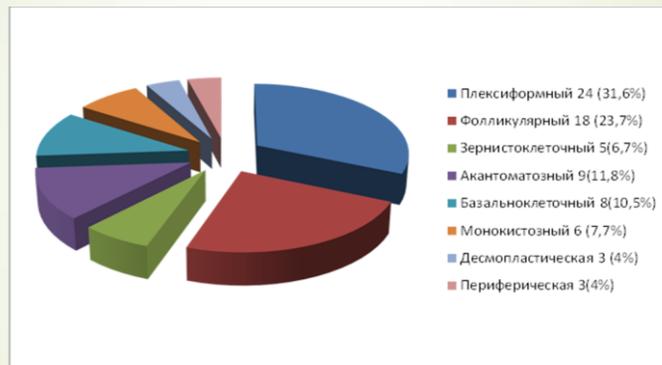
- Данные последних исследований свидетельствуют, что характеристики гистологического типа могут являться прогностическими критериями агрессивности течения амелобластомы, что важно для обоснованного выбора метода лечения.
- Так, для прогнозирования тактики лечения пациентов необходимо выявить морфологические критерии, определяющие агрессивное клиническое течение амелобластомы: ее размеры, тенденцию к рецидивированию.
- Учитывая трудности в диагностике наиболее агрессивных типов амелобластомы, нами была проведена исследовательская работа на базе лаборатории патологической анатомии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ».

19

## Результаты исследовательской работы.

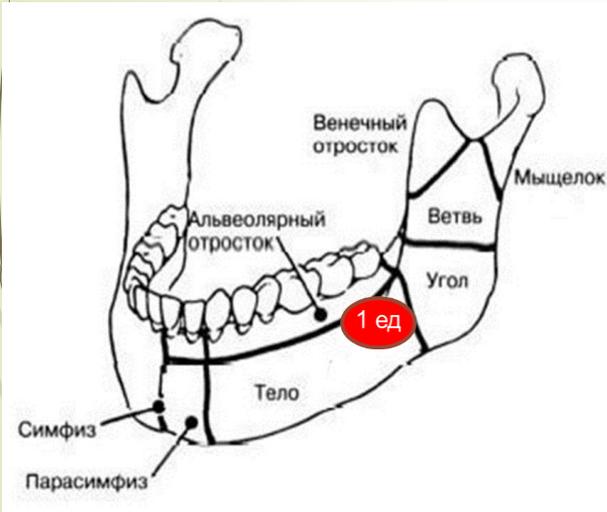
20

### Оценка частоты встречаемости гистологических типов амелобластомы



Доля плексиформного (31,6%) и фолликулярного (23,7%) типов составляет наибольший процент заболеваемости амелобластомой. Редко встречается десмопластический (4%) и периферический (3%)

21



Размер опухоли челюстных костей оценивался по рентгенологическим снимкам и выражался в условных единицах.(У.Е.)

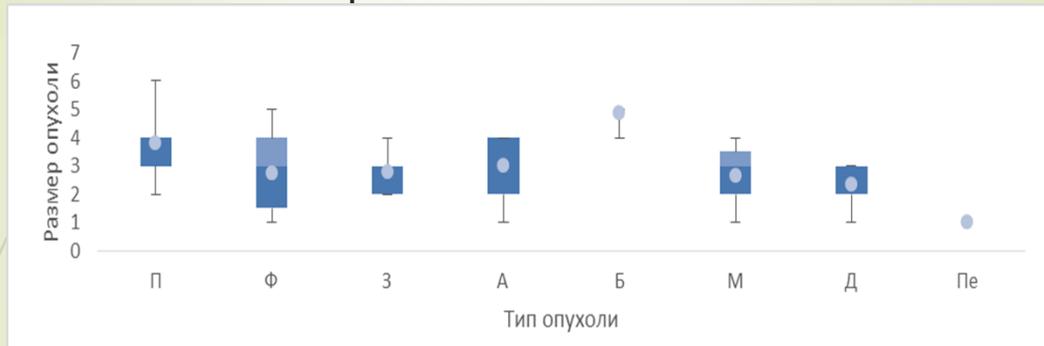
За одну единицу измерения был принят объем зубочелюстного сегмента, соответствующий двум молярам.

2 единицы - 4 моляра; при переходе на угол челюсти - соответствовал 3 единицам; при прорастании ветви челюсти - 4 единицам;

при переходе на венечный отросток, либо мыщелок размер опухолевого узла был равен 5 единицам.

22

## Размеры амелобластомы, оцененные по рентгеновским снимкам



П – плексиформный(4 у.е.), Ф – фолликулярный, З-зернистоклеточный, А – акантоматозный, Б – базальноклеточный(5 у.е.), М– монокистозный, Д – десмопластический, Пе-периферический тип

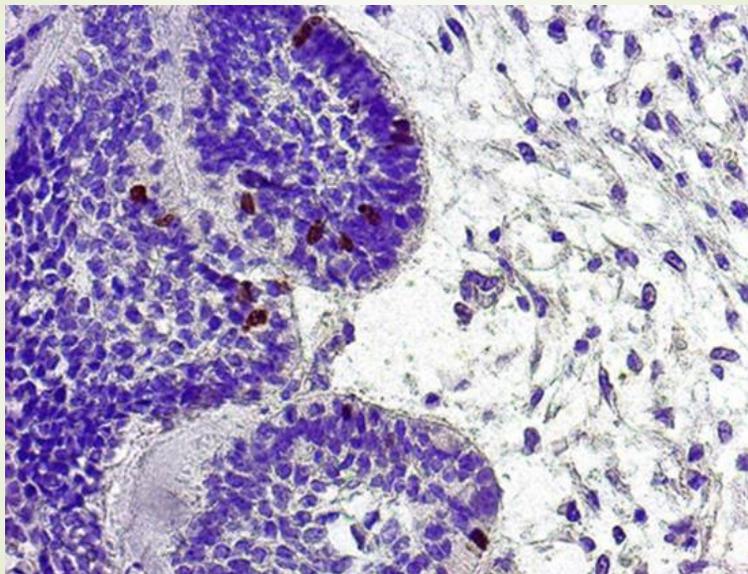
23

## Белок пролиферативной активности Ki-67

- Была исследована пролиферативная активность - одна из наиболее важных характеристик опухоли, в большой степени определяющая скорость ее роста, появление метастазов при рецидивах и исход заболевания.
- Проллиферативную активность клеток оценивали по белку Ki-67, универсальному маркеру для оценки клеточного цикла, который позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла на всём его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде.

## Плексиформный тип

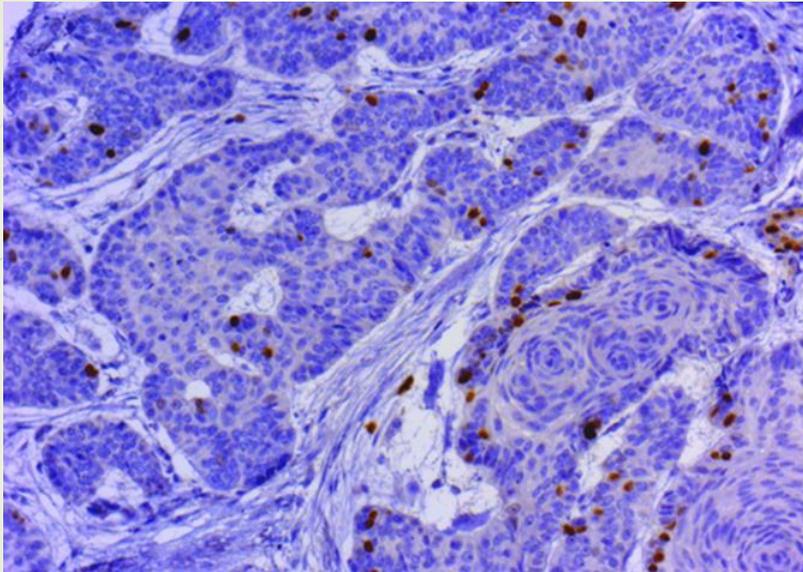
24



Ki-67 x400

### Базальноклеточный тип

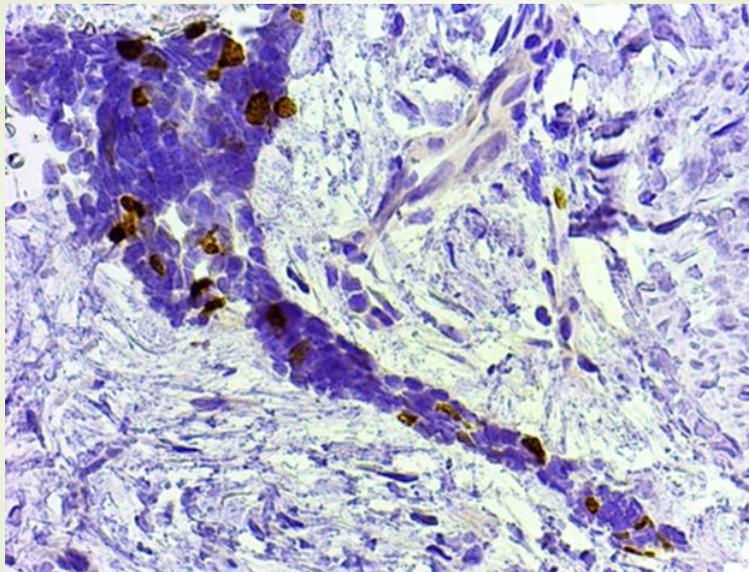
25



Ki-67 x200

### Десмопластический тип

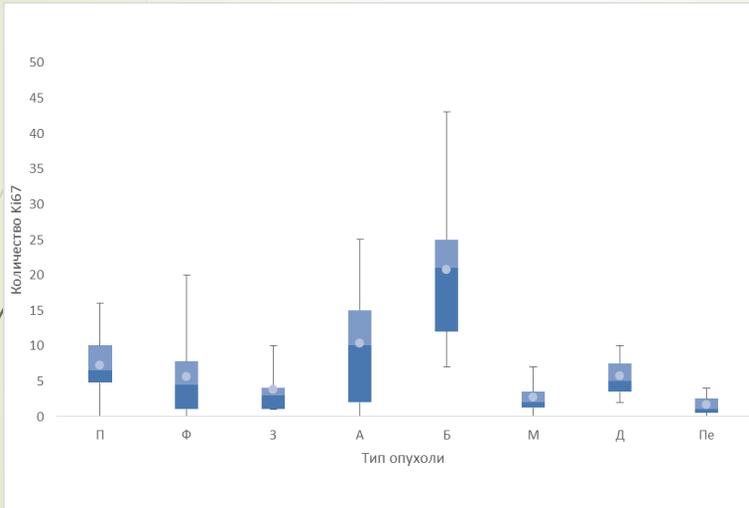
26



Ki-67 x400

## Уровень пролиферативной активности (Ki-67) в разных морфологических типах

27



П-плексиформный  
 Ф-фолликулярный  
 З-зернистоклеточный  
 А-акантомадозный  
 Б-базальноклеточный  
 М-монокистозный  
 Д-десмопластический  
 Пе-периферический

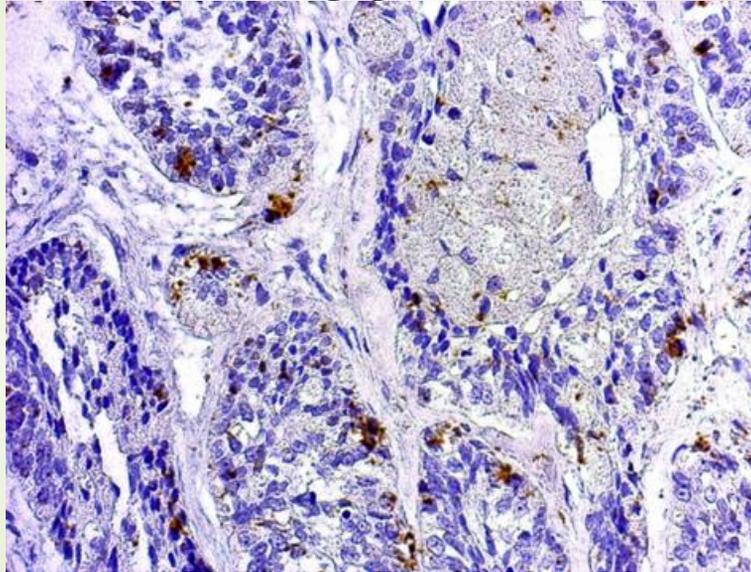
28

## Плюрипотентные стволовые клетки SOX2

- Были исследованы также плюрипотентные стволовые клетки SOX2, представляющие большой интерес для выявления потенциально агрессивных одонтогенных опухолей.
- SOX2-ген располагается в третьей хромосоме и специфически выявляется в эпителиальных стволовых клетках.
- SOX2 участвует в процессах развития амелобластов
- Клетки, обладающие SOX2, принимают участие в формировании зубного зачатка.
- Доказана роль SOX2 в процессах канцерогенеза
- SOX2 выполняет ключевые функции в сохранении плюрипотентности клетки и является одним из факторов, используемых при программировании плюрипотентных стволовых клеток (iPS).
- Поскольку амелобластома характеризуется высокой способностью к рецидивам, наличие SOX2 мы использовали для выявления ее потенциально агрессивных гистологических типов.

29

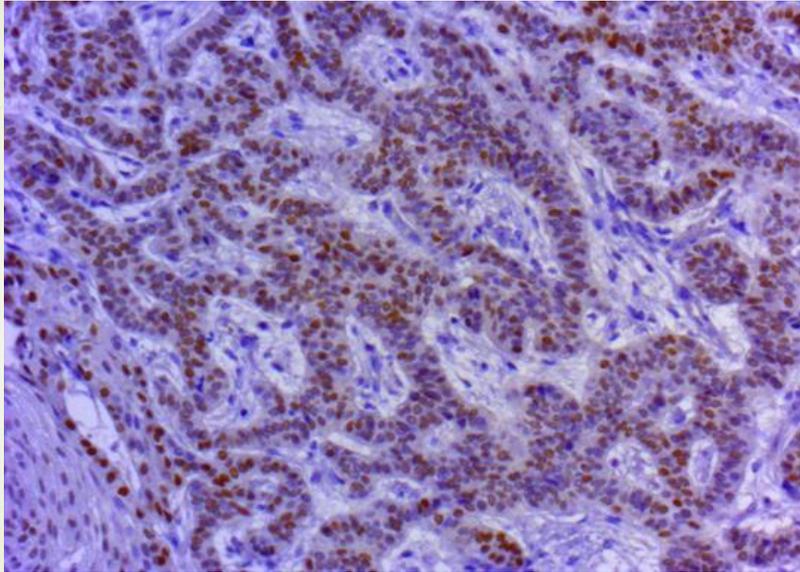
### Плексиформный тип



SOX2 x400

30

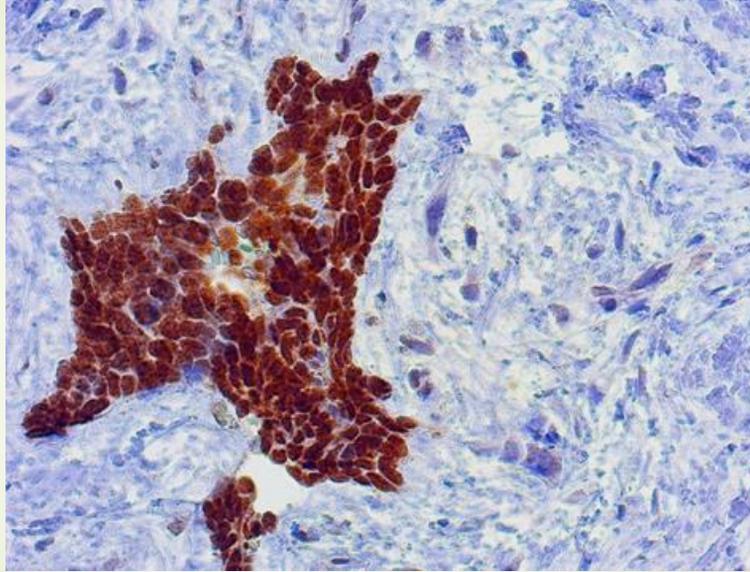
### Базальноклеточный тип



SOX2 x200

## Десмопластический тип

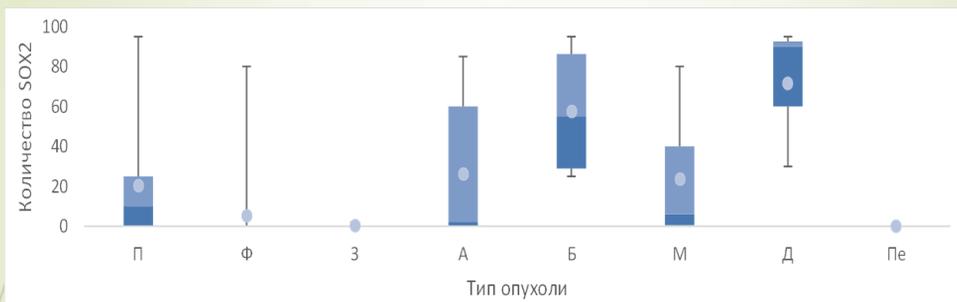
31



SOX2 x400

## Количество SOX2 в различных морфологических типах амелобластомы.

32



33

## Статистический анализ случаев рецидивирования амелобластомы

Параметр		Количество случаев, всего	Количество и частота возникновения рецидивов	Статистический критерий
Пол пациента	мужской	36	24 (69,4%)	$\chi^2=0,14$ $p=0,705$
	женский	40	25 (65,0%)	

Количество случаев и частота возникновения рецидивов амелобластомы у пациентов различного пола.

34

## Сравнение показателей по группе рецидив (REC) с помощью U-критерия Манн-Уитни (при $p \leq 0,05$ )

Сравниваемые показатели	U-критерий	Коэффициент вероятности, p	Количество случаев
REC/SOX2	U= 478	p=0,098	25/50
REC/Ki-67	U= 442	p=0,031	25/51
REC/SIZE	U= 164	p=0,001	16/45

35

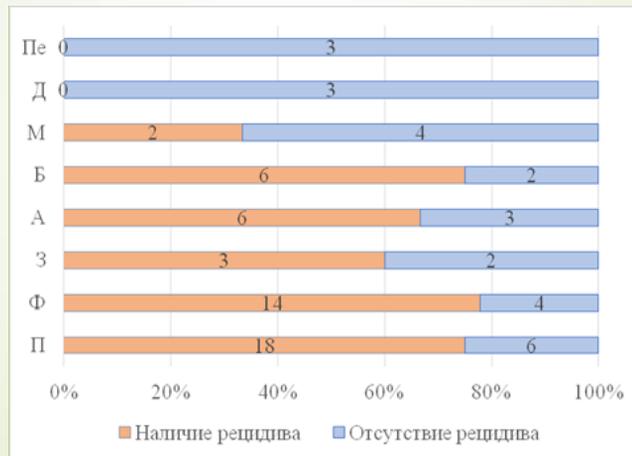
## Корреляционная взаимосвязь между показателями по Спирмену в амелобластомах

Сравниваемые показатели	Число случаев, n	Сила взаимосвязи, r	Коэффициент достоверности, (при p ≤ 0,05)
Ki-67/SIZE	n= 61	r=0,330	p=0,009
SOX2/SIZE	n= 60	r=0,373	p=0,003
SOX2/Ki-67	n= 75	r=0,388	p<0,001
REC/SOX2	n= 75	r=0,202	p=0,081
REC/Ki-67	n= 76	r=0,249	p=0,029
REC/SIZE	n= 61	r=0,424	p<0,001

SIZE – обозначение размера опухоли  
REC- обозначение рецидива

36

## Частота рецидива в различных морфологических типах амелобластомы



37

- Учитывая, что опухоль имеет одонтогенное происхождение, для составления более полной характеристики необходимо дальнейшие исследования причин роста амелобластомы. Так, например, в основе развития и дифференцировки тканей организма, в том числе и зубов, а также некоторых злокачественных опухолей, лежат сигнальные пути, более подробное изучение которых предположительно поможет выявить и уточнить механизмы ее роста и формирования на молекулярном уровне.

38

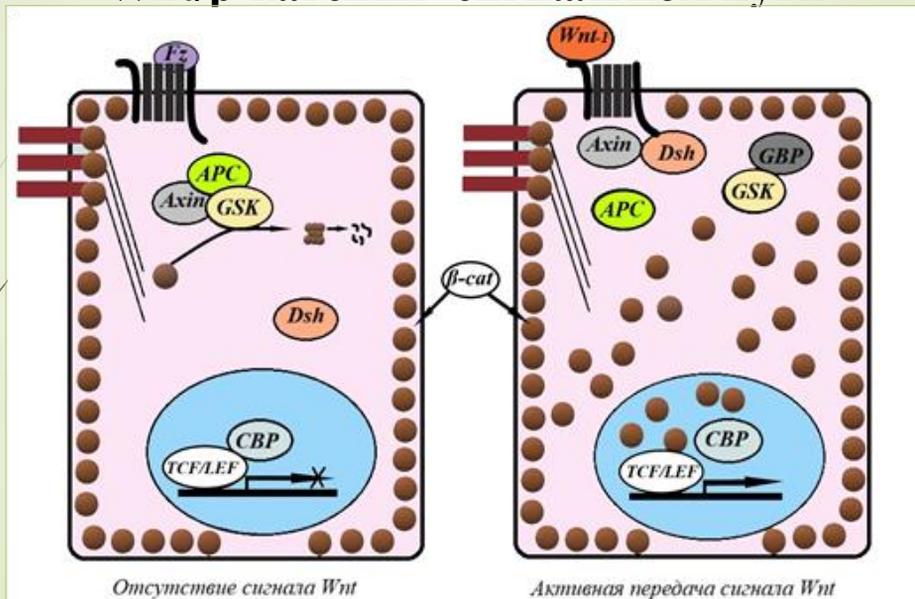
- Основываясь на современных молекулярных морфологических методиках, актуальным является выявление молекулярных механизмов роста, формирования и рецидивирования амелобластомы.
- В основе одного из возможных механизмов роста амелобластомы может лежать Wnt/ $\beta$ -катенин сигнальный путь, который участвует в процессах онкогенеза большинства опухолей: рака толстой кишки, рака предстательной железы, различных вариантов рака щитовидной железы, гепатоцеллюлярного рака.

39

- Wnt/ $\beta$ -катенин сигнальный путь принимает участие в процессах пролиферации и роста клеток, а также в поддержании метаболической активности клеток в том числе эмбриональных.
- Этот путь активен на различных стадиях морфогенеза зуба.
- Ключевой молекулой канонического сигнального пути является  $\beta$ -катенин, не подвергшийся деградации с помощью киназного комплекса, вызывающий устойчивую передачу сигналов Wnt.

## Схема передачи сигнала в каноническом Wnt/ $\beta$ -катенин- сигнальном пути

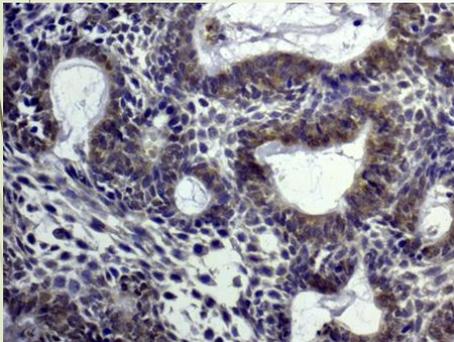
40



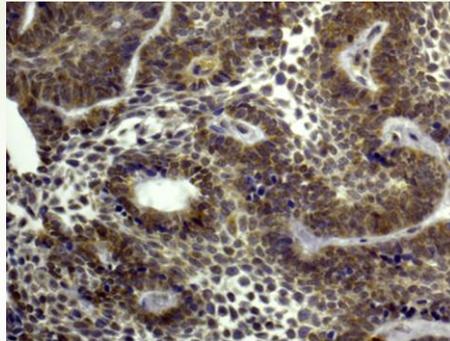
41

## Иммуногистохимическое исследование белков Wnt/ $\beta$ -катенин сигнального пути в амелобластоме

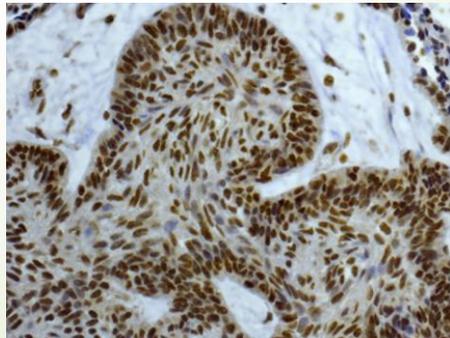
42



Микрофотография.  
Иммуногистохимическая реакция при плексиформном типе амелобластомы с антителами к белку Wnt-1. Окраска ДАБ-гематоксилин (x400)



Микрофотография.  
Иммуногистохимическая реакция при плексиформном типе амелобластомы с антителами к белку Frizzled. Окраска ДАБ-гематоксилин (x400)



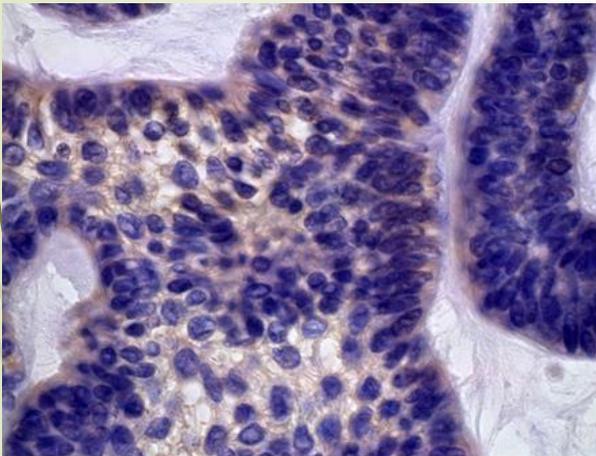
Микрофотография.  
Иммуногистохимическая реакция при плексиформном типе амелобластомы с антителами к белку Lef-1. Окраска ДАБ-гематоксилин (x400)

43

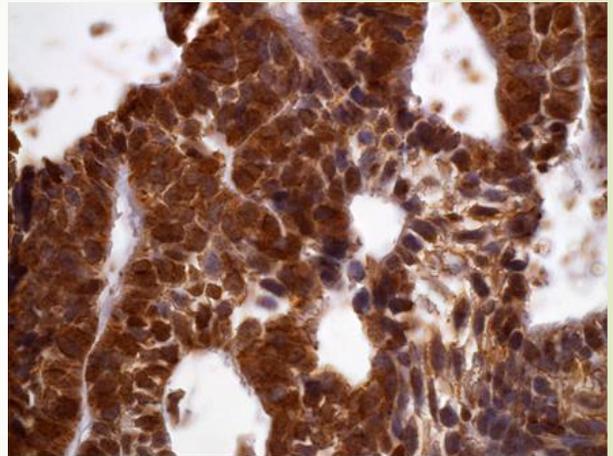
**Результаты иммуногистохимического исследования с маркером  $\beta$ -катенином.  
Ядерная и внеядерная локализация маркера в рецидивирующих и нерецидивирующих амелобластомах различных морфологических типов**

44

**Плексиформный тип амелобластомы**



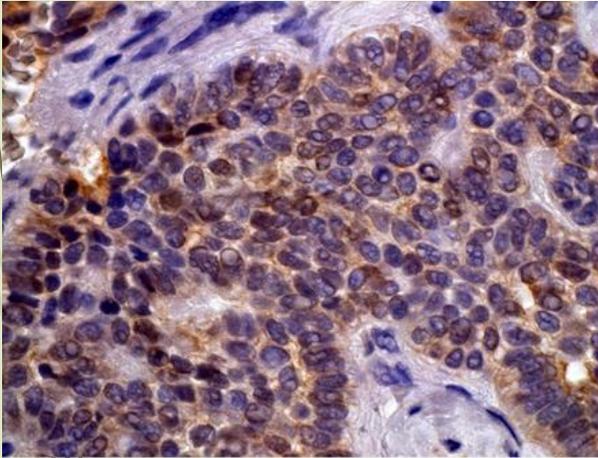
Без рецидива. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку  $\beta$ -катенин. Окраска ДАБ-гематоксилин (x1000)



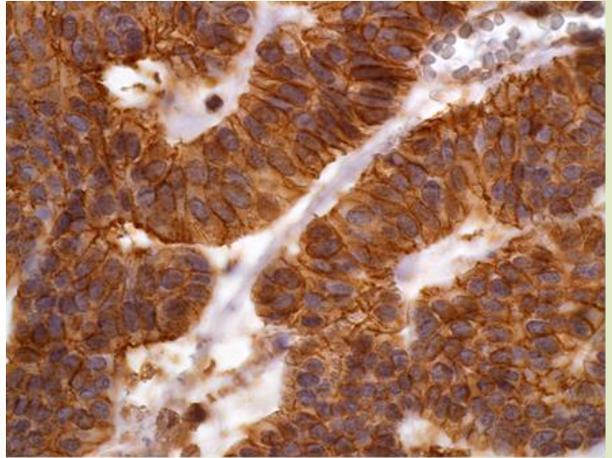
При рецидиве. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку  $\beta$ -катенин. Окраска ДАБ-гематоксилин (x1000)

45

## Базальноклеточный тип амелобластомы



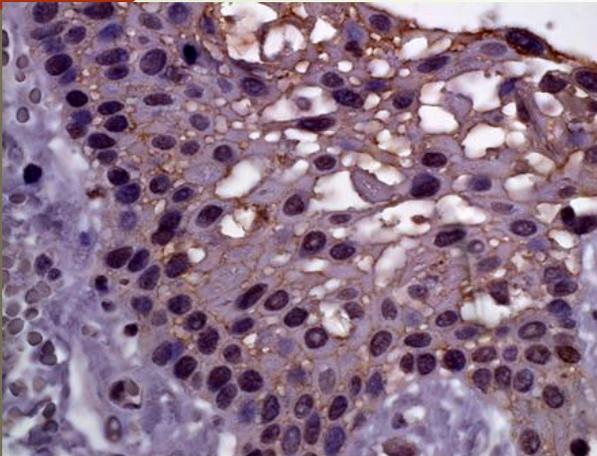
Без рецидива. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку  $\beta$ -катенин. Окраска ДАБ-гематоксилин (x1000)



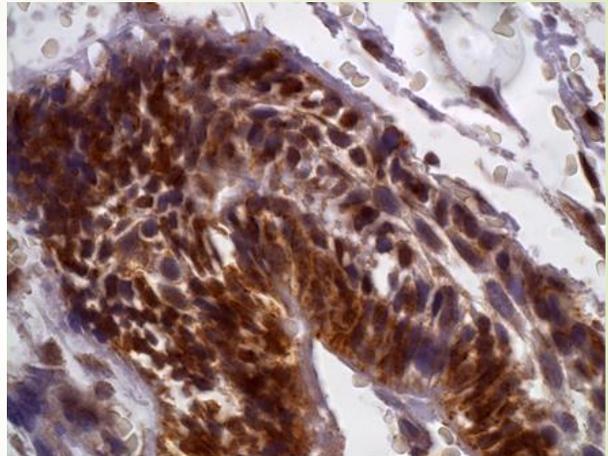
При рецидиве. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку  $\beta$ -катенин. Окраска ДАБ-гематоксилин (x1000)

46

## Монокистозный тип амелобластомы



Без рецидива. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку  $\beta$ -катенин. Окраска ДАБ-гематоксилин (x1000)



При рецидиве. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку  $\beta$ -катенин. Окраска ДАБ-гематоксилин (x1000)

47

## Частота встречаемости ядерной и внеядерной локализации $\beta$ -катенина в различных морфологических типах амелобластомы



Сравниваемые морфологические типы	U-критерий	Критерий достоверности различий, p
Базальноклеточный и плексиформный	48	<b>0,047</b>
Базальноклеточный и периферический	0	<b>0,014</b>
Десмопластический и периферический	0	<b>0,049</b>

Сравнение морфологических типов амелобластомы по ядерной локализации  $\beta$ -катенина с помощью критерия Манна – Уитни

48

## Локализация $\beta$ -катенина в рецидивирующих и нерцидивирующих амелобластомах

Локализация $\beta$ -катенина	Наличие рецидива (n=49)	Отсутствие рецидива (n=27)	Всего
Ядерная	37	11	48
Внеядерная	12	16	28

U критерий Манн–Уитни

U = 412; p=0,0169



49

## Корреляционные взаимосвязи между ядерной локализацией $\beta$ -катенина и показателем пролиферативной активности, количеством SOX2, наличием рецидива

Показатель	Сила связи между показателем и ядерной локализацией $\beta$ -катенина, r	Уровень вероятности, p
Пролиферативная активность по Ki-67	0,312	p=0,006
Количество SOX2+	0,312	p=0,006
Наличие рецидива	0,332	p=0,004

## Выводы:

50

Таким образом,

1. Для клинико-морфологической характеристики амелобластомы рекомендуется проводить иммуногистохимическое исследование.
2. Результаты настоящей работы свидетельствует о том, что при постановке диагноза амелобластомы, следует обратить внимание на высокую пролиферативную активность клеток по белку Ki-67, количество SOX2 положительных клеток, большой объем поражения опухолью, что свидетельствует об агрессивном росте амелобластомы.
3. Ядерная локализация  $\beta$ -катенина в клетках амелобластомы более характерна для рецидивирующей амелобластомы.
4. Агрессивный рост и наличие рецидивов наиболее характерны для базальноклеточного и плексиформного типов.

**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**