

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Morphological characteristics of ameloblastoma with a mixed histological structure

N.S. Tsimbalist¹, A.V. Kryuchkova¹, A.A. Odilov¹, V.V. Lebedev²,
K.O. Tikhonova³, V.A. Semkin², I.I. Babichenko¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²FSBI National Medical Research Center "Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation

³FBHI City Polyclinic 191 branch 1, Moscow, Russia

Contacts: Anzhelika Vladimirovna Kryuchkova – e-mail: outandplay1994@gmail.com

Морфологическая характеристика амелобластомы со смешанным гистологическим строением

Н.С. Цимбалист¹, А.В. Крючкова¹, А.А. Одилов¹, В.В. Лебедев²,
К.О. Тихонова³, В.А. Семкин², И.И. Бабиченко¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУЗ ГП 191 филиал 1, Москва, Россия

Контакты: Анжелика Владимировна Крючкова – e-mail: outandplay1994@gmail.com

混合组织学结构的成骨细胞瘤的形态学特征

N.S. Tsimbalist¹, A.V. Kryuchkova¹, A.A. Odilov¹, V.V. Lebedev²,
K.O. Tikhonova³, V.A. Semkin², I.I. Babichenko¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²FSBI National Medical Research Center "Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery"

of the Ministry of Health of the Russian Federation

³FBHI City Polyclinic 191 branch 1, Moscow, Russia

通讯作者: Anzhelika Vladimirovna Kryuchkova – e-mail: outandplay1994@gmail.com

Doi: 10.25792/HN.2022.10.1.27-34

Ameloblastoma is an odontogenic tumor with locally destructive growth, capable of relapsing. The relapse occurrence depends on the morphological variant of the tumor structure. Most commonly, the tumor is localized in the lower jaw. Often, the formation grows asymptotically and is initially detected at an X-ray examination, with a "soap bubble" pattern revealed on the scan. The tumor may have a size from 1 to 16 cm and lead to facial asymmetry, bite change, and dentition displacement. There are plexiform, follicular, acantomatous, basal cell, desmoplastic, monocystic, granular cell and extraosseous variants of ameloblastoma. However, the classification lacks a mixed type of structure. According to various authors, mixed variants of the structure are found in 3.3% to 20% of cases. In our earlier studies, it was shown that the prognosis of the disease largely depends on the histological variant of ameloblastoma.

Purpose of the study. To determine the histological characteristics of ameloblastoma with the identification of mixed variants of the structure and to study the relationship with an aggressive clinical course.

Material and Methods. The total number of samples studied was 92, and clinical data were collected for them. The identified cases with a mixed histological structure in the amount of 32 were sent for immunohistochemical study with monoclonal rabbit antibodies to the Ki-67 protein. The statistical analysis was carried out considering the following parameters: gender, average age, tumor size and histological structure.

Results. In the present study, 92 cases of ameloblastoma with bone involvement were considered, of which 32 had a mixed histological structure, which amounted to 35%. The combinations of the various structures were different. Among the combinations, there were combinations of the follicular variant with acantomatous, plexiform and granular cells. In 65.6% of cases, a mixed histological structure was found in women. The average age at diagnosis was 43.4 years, and the range was from 8 to 74 years. A higher percentage of proliferative activity for the Ki-67 protein was noted in the follicular, plexiform, and acantomatous types, and the maximum value of the marker expression was noted in the basal cell type. In the mixed variant of the structure of ameloblastoma, follicular (78.1%) and plexiform (62.5%) patterns were more common, while desmoplastic pattern was observed only in 6.2% of cases. Of 32 cases with mixed histological ameloblastoma, 28 had a relapse. The estimated risk of relapse for the follicular pattern was 86.4%.

Conclusion. Thus, a mixed variant of ameloblastoma with a follicular component can be considered one of the aggressive tumor types. Some authors have recommended a wide resection of the jaw in cases of an aggressive ameloblastoma type detection, thus, a more extensive surgical intervention can be recommended if a follicular component is detected in the composition of a mixed ameloblastoma.

Key words: disease recurrence, ameloblastoma, Ki-67 protein, plexiform ameloblastoma, follicular ameloblastoma, acantomatous ameloblastoma, basal cell ameloblastoma, desmoplastic ameloblastoma, monocystic ameloblastoma, granular ameloblastoma, peripheral ameloblastoma

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. The research was funded from the authors' own funds.

For citation: Tsimbalist N.S., Kryuchkova A.V., Odilov A.A., Lebedev V.V., Tikhonova K.O., Semkin V.A., Babichenko I.I. Morphological characteristics of ameloblastoma with a mixed histological structure. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(1):27–34 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

Амелобластома (АБ) – одонтогенная опухоль с местнодеструктивным ростом, способная давать рецидивы, формирование которых зависит от морфологического варианта строения. В основном опухоль локализуется на нижней челюсти. Нередко образование растёт бессимптомно, и впервые его выявляют после проведения рентгенологического исследования, на снимках выявляется картина «мыльных пузырей». Опухоль имеет размеры от 1 до 16 см и приводит к асимметрии лица, изменению прикуса, смещению зубного ряда. Выделяют плексиформный, фолликулярный, акантоматозный, базальноклеточный, десмопластический, монокистозный, зернистоклеточный и внекостный варианты АБ. Однако в классификации отсутствует смешанный тип строения. По данным различных авторов смешанные варианты строения встречаются от 3,3% случаев до 20%. В проведенных нами ранее исследованиях показано, что прогноз заболевания во многом зависит от гистологического варианта АБ.

Цель исследования: определить гистологическую характеристику АБ с выявлением смешанных вариантов строения и изучить взаимосвязь с агрессивным клиническим течением.

Материал и методы. Общее число исследованных образцов составило 92, по ним были собраны клинические данные. Выявленные случаи со смешанной гистологической структурой в количестве 32 были направлены на иммуногистохимическое исследование с моноклональными кроличьими антителами к белку Ki-67. Статистическое исследование проведено с учетом параметров: пол, средний возраст, размеры опухоли и гистологическая структура.

Результаты. В настоящем исследовании было рассмотрено 92 случая АБ с ростом в кости, из которых 32 (35%) были со смешанным гистологическим строением. Сочетания различных структур были различны. Среди комбинаций встречались сочетания фолликулярного варианта с акантоматозным, плексиформным и зернистоклеточным. В 65,6% случаев смешанное гистологическое строение выявлено у женщин. Средний возраст, при котором было выявлено заболевание, составил 43,4 года, а диапазон от 8 до 74 лет. Более высокий процент пролиферативной активности по белку Ki-67 отмечался в фолликулярном, плексиформном и акантоматозном типах, а максимальное значение маркера отмечалось при базальноклеточном. Наиболее часто в смешанном варианте строения АБ наблюдался фолликулярный паттерн – в 78,1% и плексиформный – в 62,5%, десмопластический отмечен в 6,2% случаев. Из 32 случаев АБ смешанного гистологического строения в 28 отмечался рецидив. Оценка риска развития рецидива при фолликулярном паттерне составила 86,4%.

Заключение. Таким образом, смешанный вариант АБ с включением фолликулярного компонента можно рассматривать как один из агрессивных типов опухоли. Некоторые авторы отмечают, что при выявлении агрессивного варианта АБ может проводиться широкая резекция челюсти, т.е. при выявлении фолликулярного компонента в составе смешанной АБ можно рекомендовать более обширное оперативное вмешательство.

Ключевые слова: рецидив заболевания, амелобластома, белок Ki-6, плексиформная амелобластома, фолликулярная амелобластома, акантоматозная амелобластома, базальноклеточная амелобластома, десмопластическая амелобластома, монокистозная амелобластома, зернистоклеточная амелобластома, периферическая амелобластома

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование исследования проводилось из собственных средств авторов.

Для цитирования: Цимбалист Н.С., Крючкова А.В., Одилов А.А., Лебедев В.В., Тихонова К.О., Семкин В.А., Бабиченко И.И. Морфологическая характеристика амелобластомы со смешанным гистологическим строением. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2022;10(1):27–34

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

牙髓母细胞瘤是一种局部破坏性生长的牙源性肿瘤，能够复发。复发的发生取决于肿瘤结构的形态变异。最常见的情况是，该肿瘤位于下颌骨。通常情况下，肿瘤的生长是无症状的，最初是在X射线检查中发现的，扫描时显示为“肥皂泡”的形态。肿瘤的大小可能为1至16厘米，并导致面部不对称、咬合改变和牙列移位。骨髓母细胞瘤有丛状、滤泡状、尖锐湿疣、基底细胞、脱髓鞘、单核细胞、颗粒细胞和骨外变异体。然而，该分类缺乏混合型的结构。根据不同的作者，混合结构的变体在3.3%至20%的病例中发现。我们早期的研究表明，该病的预后主要取决于成骨细胞瘤的组织学变体。

研究的目的：确定骨髓母细胞瘤的组织学特征，确定该结构的混合变体，并研究其与积极的临床过程的关系。

材料和方法：研究的样本总数为92个，并收集了他们的临床数据。确定的混合组织学结构的病例为32例，用Ki-67蛋白的单克隆兔抗体进行免疫组织化学研究。考虑到以下参数进行了统计分析：性别、平均年龄、肿瘤大小和组织学结构。

结果：在本研究中，考虑了92例有骨质受累的成骨细胞瘤，其中32例有混合组织学结构，占35%。各种结构的组合是不同的。在这些组合中，有滤泡状变体与尖锐细胞、丛状细胞和颗粒细胞的组合。在65.6%的病例中，发现妇女有混合组织学结构。诊断时的平均年龄为43.4岁，范围为8至74岁。滤泡型、丛状型和尖锐湿疣型的Ki-67蛋白的增殖活性百分比比较高，基底细胞型的标志物表达值最高。在混合变异结构的成骨细胞瘤中，滤泡型（78.1%）和丛状型（62.5%）更为常见，而脱髓鞘型仅在6.2%的病例中观察到。在32例混合组织学的成骨细胞瘤中，有28例复发了。滤泡型的估计复发风险为86.4%。

结论：因此，带有滤泡成分的混合变异的成骨细胞瘤可被视为侵袭性肿瘤类型之一。一些作者建议在检测到侵袭性成骨细胞瘤类型的情况下对颌骨进行广泛切除，因此，如果在混合型成骨细胞瘤的构成中检测到滤泡成分，可以建议进行更广泛的手术干预。

关键词：疾病复发，成骨细胞瘤，Ki-67蛋白，丛状成骨细胞瘤，滤泡状成骨细胞瘤，尖锐成骨细胞瘤，基底细胞成骨细胞瘤，脱髓鞘成骨细胞瘤，单囊成骨细胞瘤，颗粒成骨细胞瘤，周围成骨细胞瘤

利益冲突：作者声明没有利益冲突。

资助：这项工作没有得到赞助。

引用：Tsimbalist N.S., Kryuchkova A.V., Odilov A.A., Lebedev V.V., Tikhonova K.O., Semkin V.A., Babichenko I.I. Morphological characteristics of ameloblastoma with a mixed histological structure. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(1):27–34 (In Russian).

作者对所提交数据的独创性和发表说明性材料——表格、数字、病人照片的可能性负责。

Вступление

Различные одонтогенные опухоли изучаются в течение десятилетий [1]. Особый интерес как одонтогенная опухоль с признаками инфильтративного роста вызывает амелобластома (АБ) [2, 3]. Опухоль относится к доброкачественным новообразованиям с медленным ростом [4]. АБ встречаются в разных возрастных группах, с одинаковой частотой у мужчин и женщин [2, 5]. В 80% случаев опухоль локализуется на нижней челюсти в области третьих моляров, вовлечение верхней челюсти наблюдается редко [4, 6, 7]. Для АБ характерно бессимптомное течение, может наблюдаться отечность лица в области зоны роста, нередко опухоль впервые обнаруживают на рентгеновском снимке [2, 8]. Опухоль имеет различные размеры – от 1 до 16 см, образование приводит к асимметрии лица и изменению прикуса, вызывая смещение зубного ряда и даже патологический перелом [5, 9]. На ортопантограмме (ОПТГ) или компьютерной томографии (КТ) при АБ выявляется картина «мыльных пузырей» [2, 10]. При диагностике используется также магнитно-резонансная томография (МРТ), на которой четко прослеживается степень вовлечения мягких тканей [4]. Дифференциальную диагностику проводят на основании рентгеновских снимков с одонтогенной кератокистой, миксомой, центральной гигантоклеточной гранулемой и простой костной кистой [5, 11].

Из-за смешанного гистологического строения АБ возникают сложности в оценке ее агрессивности [2]. В классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют доброкачественную и злокачественную АБ [11, 12]. Классификация 2017 г. включает доброкачественную АБ, уникистозную АБ и внекостную – периферический ее тип [13]. Среди гистологических вариантов АБ выделяют фолликулярный, плексиформный, акантоматозный, зернистоклеточный, базальноклеточный и десмопластический [14]. Наиболее распространенным является фолликулярный вариант АБ. В монокистозной АБ может обнаруживаться интрамуральный компонент, что приводит к тому, что ее рассматривают как обычную АБ с кистозными изменениями [13, 15].

В настоящее время в исследованиях различных ученых имеются данные о смешанных вариантах АБ [11]. В исследовании D. Hertog и соавт. в Нидерландах за 40-летний период было обнаружено 20% случаев со смешанной морфологической структурой АБ. В работе R. Chawla и соавт., проведенной среди индийского населения, процент выявленной АБ смешанного типа составляет 3,3%. В современной классификации АБ смешанные варианты не описаны [16].

В наших исследованиях показано, что прогноз течения АБ во многом зависит от ее гистологического варианта. Так, показано, что базальноклеточный и плексиформный морфологические типы АБ характеризуются более обширными поражениями и относятся к агрессивным гистологическим вариантам [17, 18].

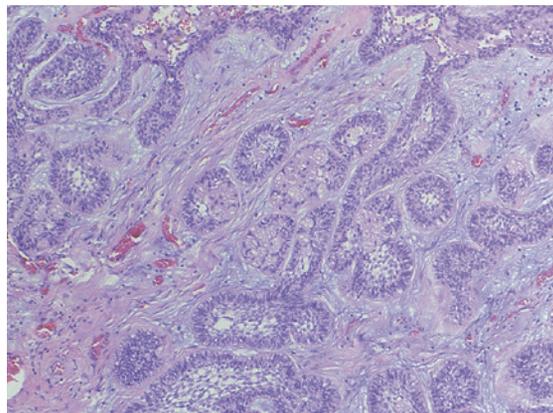


Рис. 1. Микрофотография. Смешанная структура АБ
Сочетание зернистоклеточного, фолликулярного и плексиформного вариантов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100.

Fig. 1. Microphotograph. Mixed structure AB
Combination of granular, follicular and plexiform variants. Hematoxylin-eosin staining. Magnification x100.

Для прогноза течения заболевания рекомендуют исследование с маркером пролиферации Ki-67, показатели которого выше в рецидивирующих опухолях при инвазивном росте [19–23].

Цель исследования. Целью настоящего исследования является определение гистологической характеристики АБ с выявлением смешанных вариантов строения и изучение взаимосвязи с агрессивным клиническим течением.

Материал и методы

В лаборатории патологической анатомии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» были отобраны 92 образца АБ. Были собраны клинические данные пациентов с рецидивом. Было выявлено 32 случая со смешанной гистологической структурой, с этими образцами проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с моноклональными кроличьими антителами к белку Ki-67 (SP6, фирма Cell Marque). Маркер определялся в ядрах опухолевых клеток. Измерение размеров опухоли проводилось на основании рентгенологических способов исследования (ОПТГ, КТ) и выражалось в условных единицах, где 1 условная единица соответствует участку челюстной кости, занимаемому 2 молярами [18].

Статистическое исследование было проведено с учетом таких параметров, как пол, средний возраст, размеры опухоли и их гистологическая структура. Статистический анализ проводился с помощью с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Для описания числовых показателей использовали сравнения двух групп по числовым переменным, которые проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по числовым переменным проводили с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Уровень статистической значимости был зафиксирован менее или равным 0,05. Для сравнения по количественным переменным использован непараметрический критерий Манна-Уитни, а для сравнения по бинарным и номинальным показателям – χ^2 -критерий Пирсона. Гипотеза о нормальном распределении отклонена на основании критерия Шапиро-Уилка. Для описания структуры данных по каждому показателю использовались медиана и квартили в формате «Ме

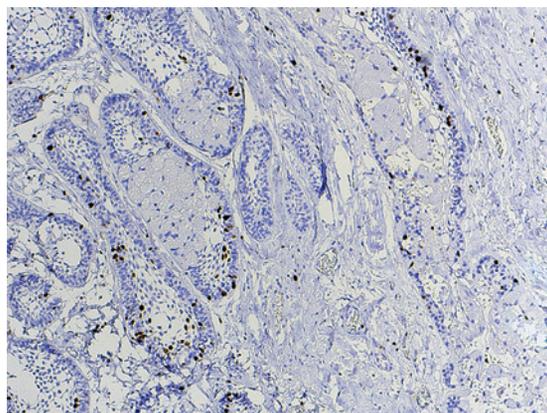


Рис. 2. Микрофотография. Смешанная структура АБ, ИГХ реакция с антителами к белку Ki-67

Сочетание зернистоклеточного, фолликулярного и плексиформного вариантов. Окраска DAB-гематоксилин. Ув. x100.

Fig. 2. Microphotograph. Mixed structure AB, IHC reaction with antibodies to Ki-67 protein

Combination of granular, follicular and plexiform variants. DAB-hematoxylin staining. Magnification x100.

[LQ; UQ]», минимум и максимум для оценки диапазона разброса значений переменной в формате «(Min; Max)», V – вариация, процентное выражение разнородности выборки. Данный показатель характеризует однородность показателя и позволяет сравнивать однородность разных переменных, независимо от их масштаба и единиц измерения.

Результаты

Из 92 случаев АБ было выявлено 32 (35%) со смешанной гистологической структурой. Средний возраст всех пациентов составляет 43,4 года, в случаях, которые имеют рецидив – 46,1 года. Средний возраст пациентов со смешанным строением АБ составил 43,1 года и в этой же группе при сочетании с рецидивом – 43,5 года.

В настоящем исследовании наблюдались различные сочетания вариантов АБ. Среди возможных комбинаций наиболее часто встречалось сочетание фолликулярного типа с плексиформным, фолликулярного с акантоматозным, фолликулярного с зернистоклеточным. На рис. 1) представлено сочетание зернистоклеточного, фолликулярного и плексиформного варианта. На рис. 2 ИГХ реакция того же случая с антителами к белку Ki-67. На рис. 3 представлен вариант АБ смешанного строения, включающий фолликулярный и десмопластический компоненты, рис. 4 – та же АБ при ИГХ реакции с антителами к белку Ki-67.

После статистической обработки 32 случаев, отобранных для исследования, было оценено гендерное распределение АБ со смешанным строением. Из полученных результатов следует, что данная патология чаще встречается у женщин (65,6%), у мужчин выявление такого типа АБ примерно в 2 раза ниже (34,4%).

При сравнении переменной «пол» с уровнем маркера Ki-67 и с оценкой наличия определенного гистологического варианта статистически значимых различий не выявлено.

Была проведена оценка экспрессии Ki-67 в различных гистологических паттернах и размера опухоли, выраженного в условных единицах [18]. Данные оказались однородными и отражены

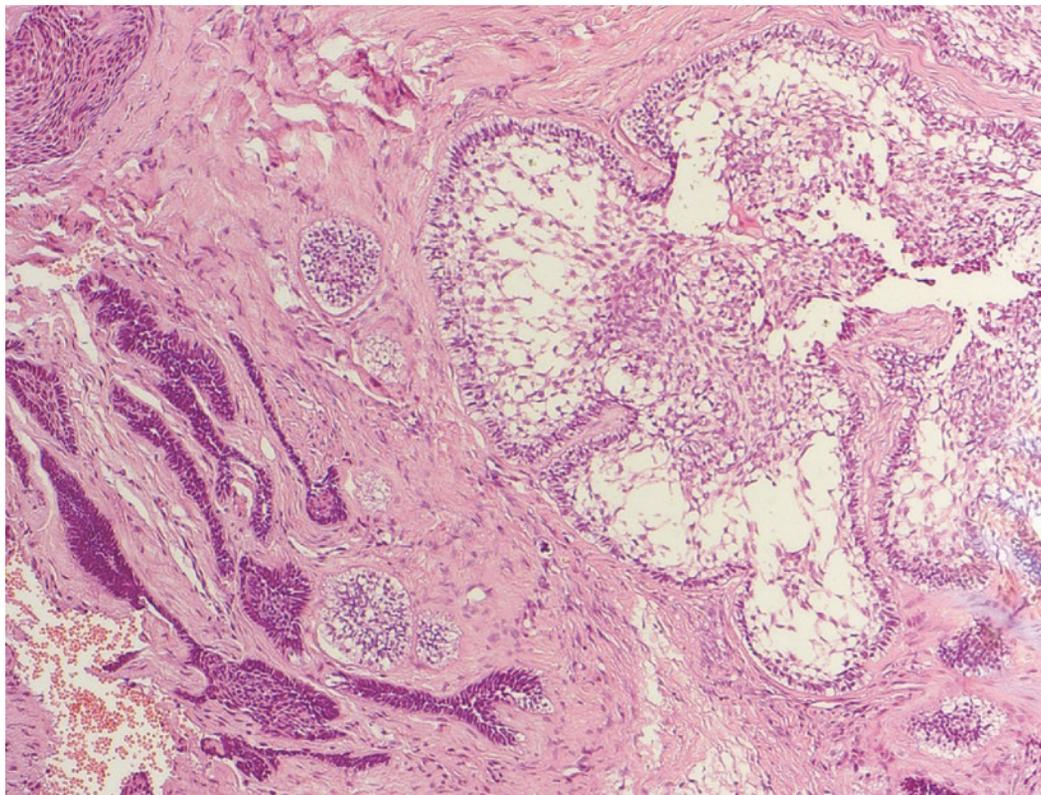


Рис. 3. Микрофотография. Смешанная структура АБ
Сочетание фолликулярного и десмопластического вариантов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100.
Fig. 3. Microphotograph. Mixed structure AB
Combination of follicular and desmoplastic variants. Hematoxylin-eosin staining. Magnification x100.

в табл. 1, где N – это число случаев с известным размером опухоли, а % отражает долю образцов из рабочей выборки.

Статистический анализ данных о гистологическом строении опухоли позволил выделить варианты, наиболее часто встречаемые в АБ смешанного строения и выразить их в процентах (табл. 2). Во втором столбце табл. 2 данные по количественным переменным отражены в формате n (%), где n – число пациентов с наличием соответствующего паттерна, с указанием в скобках их доли из всех выявленных случаев АБ. Наибольшая однородность данных выявлена у показателей «Плексиформный», а самыми неоднородными являются «Десмопластический», «Базальноклеточный» и «Акантоматозный».

Всего исследовали 32 случая АБ смешанного строения, из которых 28 были с рецидивом. При сравнении показателя «рецидив» с размером опухоли и с экспрессией маркера Ki-67 в различных гистологических компонентах, статистически значимых различий обнаружено не было. Однако для двух групп по наличию/отсутствию рецидива были посчитаны доли каждого морфологического типа АБ в составе смешанного варианта (табл. 3) (Table 3). При сравнении двух групп (по наличию и отсутствию рецидива) в каждом паттерне выявлено, что фолликулярный тип имеет статистически значимое значение относительно случаев с рецидивом ($p=0,0195$).

В 86,4% случаев из выявленных смешанных форм с наличием фолликулярного типа в строении наблюдалось развитие рецидива (табл. 4). При этом коэффициент достоверности различий (p) для данного фактора составил 0,0078, что позволяет говорить о статистически значимом влиянии на прогнозирование

рисков. При сравнении показателей рисков развития рецидива и экспрессии маркера белка Ki-67 (табл. 2), появляется гипотеза о влиянии умеренной пролиферативной активности на рецидивирование опухоли. При этом наиболее высокий

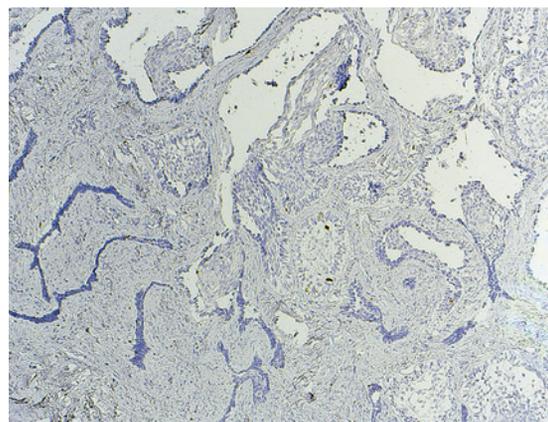


Рис. 4. Микрофотография. Смешанная структура АБ, ИГХ реакция с антителами к белку Ki-67
Сочетание фолликулярного и десмопластического вариантов. Окраска DAB-гематоксилин. Ув. x100.
Fig. 4. Microphotograph. Mixed structure AB, IHC reaction with antibodies to Ki-67 protein
Combination of follicular and desmoplastic variants. DAB-hematoxylin staining. Magnification x100.

Таблица 1. Оценка опухоли по размеру
Table 1. Tumor size assessment

Параметр <i>Parameter</i>	N	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Данные пациента <i>Patient data</i>				
Размер, усл. ед. <i>Size, c.u.</i>	32	40,00%	3,00 [2,00; 4,00]	(1,00; 6,00)

Таблица 2 Экспрессия маркера Ki-67 в различных гистологических паттернах
Table 2. Expression of the Ki-67 marker in various histological patterns

Показатель <i>Indicator</i>	n (%)	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Экспрессия маркера Ki-67 (%) <i>Ki-67 marker expression (%)</i>			
Фолликулярный <i>Follicular</i>	25 (78,13)	5,00 [3,00;6,00]	(1,00; 15,00)
Плексиформный <i>Plexiform</i>	20 (62,50)	6,00 [4,75;10,00]	(2,00; 15,00)
Зернистоклеточный <i>Granular cell</i>	7 (21,88)	1,00 [1,00;1,50]	(0,00; 2,00)
Акантоматозный <i>Acanthomatous</i>	8 (25,00)	5,50 [3,25;7,50]	(1,00; 10,00)
Базальноклеточный <i>Basal cell</i>	7 (21,88)	10,00 [5,00;10,50]	(3,00; 20,00)
Десмопластический <i>Desmoplastic</i>	2 (6,25)	0,50 [0,25;0,75]	(0,00; 1,00)
Монокистозный <i>Monocystic</i>	9 (28,13)	3,00 [2,00;4,00]	(0,00; 5,00)
Число случаев (всего) <i>Number of cases (total)</i>	32 (100)		

уровень пролиферативной активности по Ki-67 выявляется при базальноклеточном варианте, что не позволяет использовать его для подтверждения гипотезы.

Обсуждение

В исследовании S. Patsa и соавт. АБ была выявлена в возрасте от 6 до 75 лет, средний возраст составил 32,75 года, так, 59,45% пациентов были мужчинами и 40,55% женщинами [16]. В нашем исследовании средний возраст составил 43,4 года, АБ встречалась в диапазоне от 8 до 74 лет. Среди пациентов 65,6%

составляли женщины и 34,4% мужчины. Относительно случаев выявления смешанного типа АБ имеются отдельные сообщения. Авторы S.K. Vhuay и соавт. описывают случай акантоматозной АБ, рецидивирующей после 17 лет, при первоначальном диагнозе – плексиформная АБ в той же локализации. Случай был описан как изменение гистологической картины [24]. Среди солидных/поликистозных АБ плексиформный вариант встречается в 33,8%, фолликулярный – в 27,7% и в 10% случаев выявили смешанную разновидность АБ, в которой отмечалось сочетание плексиформного и фолликулярного типов без преобладания определенного типа. В 22,97% случаев встречалась монокистозная АБ. По дан-

Таблица 3 Влияние гистологического компонента опухоли на наличие рецидива
Table 3. The histological component of the tumor and the presence of recurrence

Параметры <i>Parameters</i>	Рецидив, есть <i>Recurrence, yes</i>		Всего <i>Total</i>	Уровень p (df=1) <i>p level (df=1)</i>
	Нет (n=11) <i>No (n=11)</i>	Есть (n=21) <i>Yes (n=21)</i>		
Оценка наличия рецидива <i>Relapse presence</i>				
Фолликулярный <i>Follicular</i>	6	19	25	0,0195
Плексиформный <i>Plexiform</i>	7	13	20	0,9234
Зернистоклеточный <i>Granular cell</i>	2	5	7	0,7145
Акантоматозный <i>Acanthomatous</i>	3	5	8	0,8299
Базальноклеточный <i>Basal cell</i>	4	3	7	0,1513
Десмопластический <i>Desmoplastic</i>	1	1	2	0,6309
Монокистозный <i>Monocystic</i>	1	8	9	0,0831

Таблица 4. Ключевые факторы влияния на рецидив, оценка риска
Table 4. Key factors influencing relapse, risk assessment

Типы АБ AB types	Рецидив, n (%) Relapse, n (%)		Изменение риска (95% ДИ) Risk change (95% CI)	Относительный риск (95% ДИ) Relative risk (95% CI)	Уровень p p level
	Фактор Нет Factor absent	Фактор Есть Factor present			
Фолликулярный Follicular	2 (33,3)	19 (86,4)	53,0 (12,7; 93,4)%	2,59 (0,83; 8,13)	0,0078
Плексиформный Plexiform	8 (100,0)	13 (65,0)	-35,0 (-55,9; -14,1)%	0,65 (0,47; 0,90)	0,0533
Акантоматозный ≥6,0 Acanthomatous	1 (33,3)	4 (100,0)	66,7 (13,3; 120,0)%	3 (0,61; 14,86)	0,0533
Монокистозный Monocystic	13 (65,0)	8 (100,0)	35,0 (14,1; 55,9)%	1,54 (1,12; 2,12)	0,0533
Плексиформный <5,0 Plexiform	8 (53,3)	5 (100,0)	46,7 (21,4; 71,9)%	1,88 (1,17; 3,01)	0,0581

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI - confidence interval.

ным различных исследований, смешанная разновидность АБ варьируется от 3,3 до 20% случаев. Так, в работе ученых в Шри-Ланке в 2010 г. упоминается о смешанной структуре АБ в 6,99% случаев [2, 16], также сообщается о комбинации фолликулярной, плексиформной и монокистозной структур [2]. В нашем исследовании проводился анализ при выявлении смешанной структуры АБ. Так, были выявлены сочетания различных гистологических вариантов. Наиболее часто встречаемыми паттернами являются фолликулярный (78,1%) и плексиформный (62,5%). Наиболее редко в составе смешанной АБ встречался десмопластический вариант (6,2%). Рецидив АБ смешанного гистологического строения отмечен в 75% случаев.

Индекс пролиферации Ki-67 рассматривают как прогностический фактор рецидива АБ, т.к. имеются данные, что при статистическом анализе выявляют корреляцию между рецидивом и экспрессией Ki-67 ($p < 0,001$) [19]. При изучении нами экспрессии белка Ki-67 наибольшее значение было обнаружено у базальноклеточного варианта, в данном варианте медиана составило 10%, а максимальное значение уровня маркера Ki-67 – 20%. В нашей работе было выявлено, что при фолликулярном варианте в составе смешанного строения АБ частота рецидива выше, что являлось статистически значимым ($p = 0,0195$). По результатам проведенного однофакторного анализа рисков целевого показателя рецидива можно сделать вывод, что ключевым статистически значимым фактором развития риска рецидивирования АБ является фолликулярный паттерн в составе структуры. Уровень развития риска рецидива составил 86,4%. Следовательно, в случае смешанной АБ с фолликулярным вариантом повышен уровень риска развития рецидива более чем в 2,6 раза.

Отдельные авторы приводят данные, что в случаях с более агрессивными вариантами, такими как фолликулярный, зернистоклеточный и акантоматозный может потребоваться широкая резекция челюстных костей [4, 25]. Настоящее исследование показало, что смешанный вариант, в составе которого есть фолликулярный компонент, можно отнести к агрессивным гистологическим вариантам, при лечении которых следует рекомендовать более обширное оперативное вмешательство, чем цистотомию.

Заключение

При хирургическом лечении АБ необходимо рассматривать гистопатологические варианты АБ и проводить ИГХ исследование для составления прогноза относительно рецидива заболе-

вания после оперативного вмешательства. При выявлении АБ смешанного строения наиболее высокие риски возникновения рецидива наблюдаются при наличии фолликулярного компонента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chawla R., Ramalingam K., Sarkar A., Muddiah S. Ninety-one cases of ameloblastoma in an Indian population: A comprehensive review. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2013;4(2):310–5. Doi: 10.4103/0976-9668.116984. [PMID: 24082723; PMCID: PMC3783771].
2. Anclhia S., Bahl S., Vyas S., Raju G.S. Unicystic plexiform ameloblastoma with mural proliferation: a full-blown lesion. *BMJ. Case Rep.* 2016;2016:bcr2015212778. Doi: 10.1136/bcr-2015-212778. [PMID: 27053538; PMCID: PMC4840702].
3. Wright J.M., Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head and Neck Pathol.* 2017;11(1):68–77.
4. Milman T., Ying G.S., Pan W., LiVolsi V. Ameloblastoma: 25 Year Experience at a Single Institution. *Head Neck Pathol.* 2016;10(4):513–20. Doi: 10.1007/s12105-016-0734-5. [Epub 2016 Jun 7. PMID: 27272180; PMCID: PMC5082058].
5. Suma M.S., Sundaresh K.J., Shruthy R., Mallikarjuna R. Ameloblastoma: an aggressive lesion of the mandible. *BMJ. Case Rep.* 2013;2013:200483. Doi: 10.1136/bcr-2013-200483. [PMID: 24114548; PMCID: PMC3822176].
6. Kalakutsky N.V., Tyurin A.G., Zhuravlev I.V. Pathomorphological aspects of ameloblastoma, its diagnosis and approach to treatment. *Inst. Dent.* 2012;1(54):56–7. [Калакуцкий Н.В., Тюрин А.Г., Журавлев И.В. Патоморфологические аспекты амелобластомы, ее диагностика и подход к лечению. *Институт стоматологии.* 2012;1(54):56–7 (In Russ.).
7. Juuri E., Isaksson S., Jussila M., et al. Expression of the stem cell marker, SOX2, in ameloblastoma and dental epithelium. *Eur. J. Oral Sci.* 2013;121(6):509–16.
8. Chae M.P., Smoll N.R., Hunter-Smith D.J., Rozen W.M. Establishing the natural history and growth rate of ameloblastoma with implications for management: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117241, 1–13.
9. Singh M., Shah A., Bhattacharya A., et al. Treatment algorithm for ameloblastoma. *Case Rep. Dent.* 2014;2014(Article ID 121032):1–6.
10. Celur S., Babu K.S. Plexiform Ameloblastoma. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 2012;5(1):78–83.
11. Hertog D., van der Waal I. Ameloblastoma of the jaws: A critical reappraisal based on a 40-years single institution experience. *Oral Oncol.* 2010;46(1):61–4. Doi:10.1016/j.oraloncology.2009.11.002.
12. McNaught M.J., Turella S.J., Fallah D.M., et al. Spindle cell variant of ameloblastic carcinoma: a case report and review of literature. *Milit. Med.* 2015;180(5):614–7.

13. Soluk-Tekkeşin M., Wright J.M. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2017 (4th) Edition. *Turk. Patol. Derg.* 2018;34(1). Doi: 10.5146/tjpath.2017.01410. PMID: 28984343.
14. Shaikhi K., Neiders M., Chen F. et al. Morphological variants of ameloblastoma and their mimickers. *North Am. J. Med. Sci.* 2012;5(1):20–8.
15. Garcia N.G., Oliveira D.T., Rodrigues M.T. Unicystic Ameloblastoma with Mural Proliferation Managed by Conservative Treatment. *Case Rep. Pathol.* 2016:Article ID 3089540:1–4.
16. Patsa S., Jadav R.B., Halder G.C., et al. Demographic and histopathological variation of ameloblastoma: A hospital-based study. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2016;20(2):230–3. Doi: 10.4103/0973-029X.185937. [PMID: 27601814; PMCID: PMC4989552].
17. Babichenko I.I., Rybalskaya V.F., Zimbalist N.S., et al. Immunohistochemical indicators of aggressiveness of the clinical course of ameloblastoma. *Tрудный пациент.* 2017;15(3):54–7. [Бабиченко И.И., Рыбальская В.Ф., Цимбалист Н.С., Семкин В.А. Иммуногистохимические показатели агрессивности клинического течения амелобластомы. *Трудный пациент.* 2017;15(3):54–7 (In Russ.)].
18. Zimbalist N.S., Rybalskaya V.F., Semkin V.A., et al. On the question of the features of surgical treatment of various histological variants of ameloblastoma. *Med. Sovet.* 2017;14:128–31. [Цимбалист Н.С., Рыбальская В.Ф., Семкин В.А. и др. К вопросу об особенностях хирургического лечения различных гистологических вариантов амелобластомы. *Мед. совет.* 2017;14:128–31 (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2017-14-128-131.
19. Ahlem B., Wided A., Anani L., et al. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2015;132(5):275–9. Doi: 10.1016/j.anorl.2015.08.016. [Epub 2015 Sep 16. PMID: 26386615].
20. Babichenko I.I., Semkin V.A., Usachev E.S., et al. Expression of Ki-67 and matrix metalloproteinase-9 in follicular cyst, keratocystic odontogenic tumor and ameloblastoma. *Arch. Pathol.* 2013;75(1):10–6. [Бабиченко И.И., Семкин В.А., Усачев Е.С. и др. Экспрессия Ki-67 и матричной металлопротеиназы-9 в фолликулярной кисте, кератокистозной одонтогенной опухоли и амелобластоме. *Архив патологии.* 2013;75(1):10–6 (In Russ.)].
21. Nafarzadeh S., Seyedmajidi M., Jafari S., et al. A comparative study of PCNA and Ki-67 expression in dental follicle, dentigerous cyst, unicystic ameloblastoma and ameloblastoma. *Int. J. Mol. Cell. Med.* 2013;2(1):27–33.
22. Carreón-Burciaga R.G., González-González R., Molina-Frecherо N., et al. Immunexpression of Ki-67, MCM2, and MCM3 in Ameloblastoma and Ameloblastic Carcinoma and Their Correlations with Clinical and Histopathological Patterns. *Dis. Marker.* 2015;8:1–8.
23. Bologna-Molina R., Mosqueda-Taylor A., Molina-Frecherо N., et al. Comparison of the value of PCNA and Ki-67 as markers of cell proliferation in ameloblastic tumors. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2013;18(2):174–9.
24. Bhuyan S.K., Bhuyan R., Sahoo T.K., Das P. Recurrence of Plexiform Ameloblastoma as Acanthomatous Ameloblastoma: A Rare Case Report. *Contemp. Clin. Dent.* 2019;10(1):178–. Doi: 10.4103/ccd.ccd_505_18.
25. Timofeev A.A., Ushko N.A. Features of morphological structure, diagnosis, clinical course and treatment of ameloblastoma of the jaws. *Sovrem. stomatologiya.* 2017;3(68):35–42. [Тимофеев А.А., Ушко Н.А. Особенности морфологического строения, диагностики, клинического течения и лечения амелобластом челюстей. *Соврем. стоматология.* 2017;3(68):35–42 (In Russ.)].

Поступила 14.05.2021

Получены положительные рецензии 20.01.2022

Принята в печать 26.01.2022

Received 14.05.2021

Positive reviews received 20.01.2022

Accepted 26.01.2022

Вклад авторов: И.И. Бабиченко, В.А. Семкин — концепция и дизайн исследования. А.А. Одилов, Н.С. Цимбалист, К.О. Тихонова — сбор и обработка материала. Н.С. Цимбалист, А.В. Крючкова — статистическая обработка данных. Н.С. Цимбалист, И.И. Бабиченко, А.В. Крючкова, В.В. Лебедев — написание текста. И.И. Бабиченко, В.А. Семкин — редактирование.

Contribution of the authors: I.I. Babichenko, V.A. Semkin — the concept and design of the study. A.A. Odilov, N.S. Tsimbalist, K.O. Tikhonov — collection and processing of material. N.S. Tsimbalist, A.V. Kryuchkova — statistical data processing. N.S. Tsimbalist, I.I. Babichenko, A.V. Kryuchkova, V.V. Lebedev — writing the text. I.I. Babichenko, V.A. Semkin — editing.

Информация об авторах:

Цимбалист Наталья Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: n_zimb@list.ru. ORCID: 0000-0001-8719-1169.

Крючкова Анжелика Владимировна — ординатор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: 1052202121@rudn.university. ORCID: 0000-0002-0187-7483.

Одилов Алкмаджон Адхамжонович — ассистент кафедры патологической анатомии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; Москва, Россия; e-mail: a.odilov.tma@gmail.com. ORCID: 0000-0002-32976628.

Лебедев Валентин Витальевич — аспирант, челюстно-лицевой хирург отделения ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия; тел.: 8 (968) 527-23-27; e-mail: lebedev100@bk.ru. ORCID: 0000-0002-7227-4671.

Тихонова Ксения Олеговна — ассистент кафедры патологической анатомии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: xiush.gluschenko2012@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0325-6493.

Семкин Василий Александрович — д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия; e-mail: cranium1000@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0615-8779.

Бабиченко Игорь Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: babichenko-ii@rudn.ru, babichenko@list.ru. ORCID: 0000-0001-5512-681.

Information about the authors:

Tsimbalist Natalya Sergeevna — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia; e-mail: n_zimb@list.ru. ORCID: 0000-0001-8719-1169.

Kryuchkova Angelica Vladimirovna — MD, Resident of the Department of Propedeutics of Dental Diseases, Peoples' Friendship University of Russia; e-mail: 1052202121@rudn.university. ORCID: 0000-0002-0187-7483.

Odilov Alkmalzhon Adkhamzhonovich — assistant of the Department of Pathological Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; e-mail: a.odilov.tma@gmail.com. ORCID: 0000-0002-32976628.

Lebedev Valentin Vitalievich — MD, Postgraduate Student, Maxillofacial Surgeon, FSBI National Medical Research Center "Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: 8 (968) 527-23-27; e-mail: lebedev100@bk.ru. ORCID: 0000-0002-7227-4671.

Tikhonova Ksenia Olegovna — Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; e-mail: xiush.gluschenko2012@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0325-6493.

Syomkin Vasily Aleksandrovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry, FSBI National Medical Research Center "Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: cranium1000@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0615-8779. Babichenko Igor Ivanovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia; e-mail: babichenko-ii@rudn.ru, babichenko@list.ru. ORCID: 0000-0001-5512-681.