ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АМЕЛОБЛАСТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Колиненко Екатерина Дмитриевна – студентка
Ирискулова Эльмира Ураимкуловна – Ph.D., профессор
EMU University (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Амелобластомы челюстей — редкие доброкачественные одонтогенные опухоли эпителиального происхождения, характеризующиеся локально агрессивным ростом, высоким риском рецидивирования и морфологическим разнообразием, что затрудняет их диагностику и лечение. В статье представлен обзор современных данных литературы, посвящённых клинико-патологическим вариантам амелобластомы. Рассмотрена роль современных методов лучевой диагностики — компьютерной и магнитно-резонансной томографии — в оценке структуры, границ и характера роста опухоли. Особое внимание уделено диагностической значимости иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований, в частности выявлению мутации BRAFV600E, как важного маркера для дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения. Проанализированы результаты радикальных и консервативных хирургических методов, частота рецидивов, а также перспективы.*

Ключевые слова: *компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, иммуногистохимическое исследование, монокистозная амелобластома, десмопластическая амелобластома, экстраоссальный тип амелобластомы, полимеразно-цепная реакция.*

CHARACTERISTIC FEATURES OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF JAW AMELOBLASTOMA (LITERATURE REVIEW)

Kolinenko Ekaterina Dmitrievna – student
Iriskulova Elmira Uraimkulovna – Ph.D., professor
EMU University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Ameloblastoma of the jaws are rare benign odontogenic tumors of epithelial origin, characterized by locally aggressive growth, a high risk of recurrence, and morphological diversity, which complicates their diagnosis and treatment. This article presents a review of current literature data on the clinicopathological variants of ameloblastoma. The role of modern imaging modalities—computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI)—in evaluating tumor structure, margins, and growth patterns is discussed. Particular attention is paid to the diagnostic significance of immunohistochemical and molecular genetic studies, especially the detection of the BRAFV600E mutation as an important marker for differential diagnosis and for guiding treatment strategies. The outcomes of radical and conservative surgical approaches, recurrence rates, and the prospects for targeted therapy and modern reconstructive technologies are analyzed.*

Keywords: *computed tomography; magnetic resonance imaging; immunohistochemical analysis; unicystic ameloblastoma; desmoplastic ameloblastoma; extraosseous type of ameloblastoma; polymerase chain reaction.*

JAG‘ AMELOBLASTOMALARINING DIAGNOSTIKASI VA DAVOLASHNING O‘ZIGA XOS XUSUSIYATLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

Kolinenko Ekaterina Dmitriyevna – talaba
Iriskulova Elmira Uraimkulovna – Ph.D., professor
EMU Universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Jag‘ ameloblastomalari — epitelial kelib chiqishiga ega bo‘lgan kam uchraydigan xavfsiz odontogen o‘smalar bo‘lib, ular mahalliy agressiv o‘sish, qaytalanish (retsidiv) xavfining yuqoriligi va morfologik xilma-xilligi bilan ajralib turadi. Bu esa ularning diagnostikasi va davolashini murakkablashtiradi. Maqolada ameloblastomaning klinik-patologik variantlariga bag‘ishlangan zamonaviy adabiyot ma’lumotlari sharhi keltirilgan. O‘smaning tuzilishi, chegaralari va o‘sish xususiyatlarini baholashda zamonaviy nurli diagnostika usullari — kompyuter va magnit-rezonans tomografiyasining o‘rni ko‘rib chiqilgan. Immunogistokimyoviy va molekulyar-genetik tadqiqotlarning, xususan, BRAFV600E mutatsiyasini aniqlashning differensial diagnostika va davolash taktikasini tanlashdagi diagnostik ahamiyatiga alohida e’tibor qaratilgan. Radikal va konservativ jarrohlik usullarining natijalari, retsidivlar chastotasi, shuningdek, kelgusidagi istiqbollar tahlil qilingan.*

Kalit so‘zlar: *kompyuter tomografiyasi, magnit-rezonans tomografiya, immunogistokimyoviy tadqiqot, monokistoz ameloblastoma, desmoplastik ameloblastoma, ameloblastomaning ekstraossal turi, polimeraza zanjir reaksiyasi.*

Актуальность. Амелобластомы челюстей обладают агрессивным, деструктивным и неограниченным потенциалом роста, а также способностью к рецидивированию и злокачественной трансформации [10]. Частота встречаемости составляет 0,92 случая на 1 миллион человек [14]. Различают четыре клинических варианта: солидно-многокамерный, монокистозный, десмопластический и экстраоссальный тип.

Для диагностики амелобластомы челюстей применяют такие методы как: КТ, МРТ, иммуногистохимическое (ИГХ), цитологическое, гистологическое, генетическое исследование [2, 4, 9, 13, 14].

В связи с клиническими особенностями проявления амелобластом, методы проводимого лечения разнообразны и включают: радикальную резекцию костной ткани с немедленной реконструкцией челюсти, а также применение таргетной и лучевой терапии [4, 11, 14].

Целью исследования является представление современных подходов в диагностике и лечении амелобластом челюстей.

Результаты и обсуждение. Амелобластома составляет около 18% всех одонтогенных опухолей. Это медленно растущая, локально инвазивная опухоль, которая редко метастазирует (примерно в 2% случаев). Данные о метастазировании амелобластомы были представлены в зарубежной статье, посвященной описанию клинического случая: 30-летней женщине, с диагнозом рецидивирующая амелобластома нижней челюсти справа, в анамнезе в течение 8 лет было проведено несколько хирургических вмешательств. При обращении пациентке была проведена правосторонняя гемимандибулэктомия с установкой индивидуального имплантата, который через год вызвал гиперчувствительность и был удалён. Спустя 4 года после операции у пациентки появился стойкий кашель с кровянистыми прожилками в мокроте. Симптомы не регрессировали на фоне консервативного лечения. Была выполнена биопсия под контролем бронхоскопии. По результатам гистологического исследования была диагностирована метастатическая амелобластома [11].

Следующей особенностью клинического проявления является то, что у детей и молодых пациентов амелобластома может быть трудной для диагностики, поскольку она имитирует другие доброкачественные поражения [14].

Более того, авторы отмечают периферическую амелобластому, возникающую вне костной ткани (экстраоссально), которая является редким вариантом и составляет примерно 2–10% всех амелобластом [13].

Монокистозная форма амелобластомы составляет лишь около 13% всех описанных в научной литературе случаев [10]. По клиническим и рентгенологическим признакам напоминает одонтогенную кисту, однако при гистологическом исследовании выявляется характерный амелобластоматозный эпителий, выстилающий часть полости кисты, с наличием или отсутствием люминального и/или мурального опухолевого роста. При данной гистологической форме амелобластомы контрастно-усиленное МРТ-исследование показывает, что двухфазная структура соответствует уровню «жидкость–жидкость» без признаков кровенаполнения или кровотока; также выявляет утолщённую капсулу с периферическим контрастным усилением и пристеночными (муральными) выростами [15].

Десмопластическая амелобластома также является редким гистопатологическим вариантом, при которой данные КТ-исследования отмечают чётко очерченные границы и пониженную внутреннюю плотность. По характеру строения могут выявляться многокамерное поражение в виде «сот» или однокамерное. По данным МРТ эта форма амелобластомы имеет чёткие границы и преимущественно солидный характер с умеренно пониженным сигналом на Т2-взвешенных изображениях и небольшими кистозными участками с высоким сигналом. На Т1-взвешенных изображениях отмечается сигнал средней интенсивности. Выявляются линейные участки низкой интенсивности сигнала как на Т1-, так и на Т2-взвешенных изображениях. Контрастное МР-исследование с гадолинием (Gd-DTPA) отмечает умеренное накопление контрастного вещества. Динамическое контрастное МР-исследование выявляет персистирующий тип усиления [1].

Амелобластомы верхней челюсти встречаются крайне редко, и данные об их эпидемиологических, гистологических и генетических характеристиках ограничены. Согласно имеющимся данным, амелобластомы верхней челюсти могут возникать в любом возрасте, однако в более позднем возрасте по сравнению с амелобластомами нижней челюсти, и могут локализоваться в любом отделе верхней челюсти, не обязательно находясь в прямом контакте с зубами. Наиболее распространёнными гистологическими вариантами при данной локализации являются фолликулярный и плексиформный типы. Амелобластомы верхней челюсти являются локально агрессивными новообразованиями, в связи с чем терапия направлена на их удаление с захватом участков интактной костной ткани за пределами опухоли. В отличие от амелобластом нижней челюсти, амелобластомы верхней челюсти чаще всего демонстрируют мутации гена SMO [8].

Высокоэффективным диагностическим инструментом для диагностирования амелобластом нижней челюсти является генетическое исследование, что было доказано в работе с включением 46 случаев амелобластомы, 30 – кератокист и 30 – фолликулярных кист. Во всех случаях

был выполнен имммуногистохимический (ИГХ) анализ с антителом BRAF VE1, а также аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (AS-ПЦР) для выявления мутации BRAFV600E у 30 амелобластом и у всех пациентов с кератокистами и фолликулярными кистами с положительным ИГХ-результатом.

Положительная ИГХ-реакция с BRAF VE1 была выявлена в 31 из 37 (83,8%) случаев амелобластом нижней челюсти, однако не была обнаружена ни в одной амелобластоме верхней челюсти (0/9), ни в случаях кератокист (0/30) и фолликулярных кист (0/30). Сомнительное окрашивание отмечено в 1 из 37 (3,3%) случаев амелобластом нижней челюсти.

Из 30 амелобластом, исследованных методом AS-ПЦР, мутация BRAFV600E была выявлена в 19 из 23 (82,6%) случаев амелобластом нижней челюсти и ни в одном из 7 случаев амелобластомы верхней челюсти (0%). Амелобластомы с мутацией BRAFV600E были ИГХ-положительными в 18 из 19 (94,7%) случаев и имели сомнительную реакцию в 1 из 19 (5,3%) случаев. Все 11 (100%) случаев амелобластом без мутации BRAF (дикий тип) были ИГХ-отрицательными.

Таким образом, антитело BRAF VE1 обладает высокой диагностической ценностью для выявления амелобластом нижней челюсти, а мутация BRAFV600E встречается значительно реже [9].

Неинвазивным методом диагностики амелобластомы является тонкоигольная аспирационная цитология (FNAC). Цитологические мазки демонстрировали скопления амелобластоподобных клеток [9].

В настоящее время вызывают интерес исследования в области молекулярной биологии и таргетной терапии амелобластомы. В недавней работе учёные выявили повторяющиеся, соматические, активирующие мутации в сигнальных путях митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и sonic hedgehog (SHH) при амелобластоме. Эти открытия легли в основу применения молекулярно-таргетной терапии в качестве неоадъювантного лечения [6,12].

Кроме того, было выявлено участие 20 некодирующих РНК, 13 генов, 27 белков и 8 сигнальных путей, которые играют разнообразные роли в патогенезе амелобластомы. Эти роли включают участие в биологических процессах миграции, дифференцировки и апоптоза опухолевых клеток; выявление пролиферативной активности амелобластомы; оценку ангиогенеза опухоли; а также идентификацию процессов опухолевой трансформации [7].

Согласно данным клинического исследования, частота рецидивов солидных / многокамерных амелобластом после радикального лечения составила 8%, тогда как после консервативного лечения рецидивы наблюдались в 41% случаев. Для монокистозных амелобластом эти показатели составили 3% и 21% соответственно. Таким образом, риск рецидива при монокистозных и солидных/многокамерных амелобластомах после радикального лечения был ниже по сравнению с консервативным лечением. Более того, солидный/многокамерный тип характеризовался более высокой частотой рецидивов по сравнению с монокистозным типом [3].

Традиционное лечение амелобластомы включает радикальную резекцию костной ткани с немедленной реконструкцией, которое может существенно ухудшать качество жизни пациента.

В последние годы исследования сосредоточены на новом подходе — воздействии на определённый клеточный сигнальный путь, известный как путь MAPK, который играет важную роль в развитии амелобластомы. При анализе результатов лечения 23 пациентов, получавших таргетную терапию, направленную на путь MAPK, у большинства из них наблюдалось значительное уменьшение размеров опухоли, а побочные эффекты в целом были лёгкими. Это позволяет предположить, что ингибиторы пути MAPK могут стать эффективной альтернативой хирургическому лечению, потенциально улучшая исходы терапии, снижая хирургические риски и сохраняя качество жизни пациентов.

В другом клиническом исследовании 11-ти пациентам с выявленной мутацией BRAF V600E предлагалась неоадъювантная терапия ингибиторами BRAF с целью создания условий для органосохраняющей операции на нижней челюсти. Одна группа пациентов (n = 6) получали терапию дабрафенибом, другая (n = 5) – комбинацией дабрафениба с траметинибом. Средний возраст пациентов составил 19 лет (диапазон — 10–83 года). Средняя продолжительность лечения составила 10 месяцев (диапазон — 3–20 месяцев). В результате, у всех пациентов (100%) был достигнут рентгенологический ответ на лечение. У 10 пациентов (91%) удалось перейти к органосохраняющей операции на нижней челюсти с энуклеацией остаточной опухоли. У 1-го пациента была достигнута полная рентгенологическая ремиссия, и хирургическое вмешательство не потребовалось. Среди 10 пациентов, перенёсших операцию, у всех был зафиксирован патоморфологический ответ: у 4 — практически полный ответ, у 6 — частичный. При медиане наблюдения 14 месяцев (диапазон — 7–37 месяцев) после операции был отмечен один случай рецидива. Побочные эффекты 1–2 степени тяжести наблюдались у 8 пациентов (73%), был зарегистрирован один случай нежелательного явления 3-й степени (гепатит). Коррекция дозы препарата потребовалась 3 пациентам, у 4 наблюда-

лись временные перерывы в лечении, у 1 пациента терапия была полностью прекращена. Таким образом, неоадъювантное лечение ингибиторами BRAF может представлять собой безопасную и эффективную стратегию органосохраняющего лечения амелобластомы нижней челюсти [2].

Лучевая терапия также успешно применяется в лечении амелобластомы. Американские учёные представили результаты 34-летнего исследования 3-х пациентов с амелобластомой и 3-х пациентов с амелобластической карциномой: 2-м пациентам была проведена только лучевая терапия, а 4-м — хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией. Период наблюдения пациентов составил от 4,0 до 13,1 года, медиана — 7,8 лет. В результате, у 1-го пациента с нерезектабельной амелобластомой, леченного только лучевой терапией, развился местный рецидив и метастазы в шейные лимфатические узлы и лёгкие; при этом был отмечен отличный ответ на комбинированную таргетную терапию ингибиторами BRAF/MEK (дабрафениб и траметиниб). У другого пациента с амелобластической карциномой, получившего хирургическое лечение и последующую послеоперационную лучевую терапию, возник локальный рецидив без отдалённых метастазов, но сальважное лечение не проводилось. Значимых осложнений, связанных с лечением, отмечено не было. Таким образом, учёные пришли к выводу, что у пациентов с локальным рецидивом или положительными краями резекции адъювантная лучевая терапия может обеспечить контроль заболевания. В случае метастатического процесса таргетная терапия может предоставить дополнительную возможность сальважного лечения [4].

По данным Khatib и соавт. (2020) была успешно выполнена первичная реконструкция кости и зубов одновременно с резекцией челюсти пораженной опухолью у 12 пациентов (8 мужчин и 4 женщины), средний возраст которых составлял 38 лет (диапазон от 15 до 75 лет), при среднем сроке наблюдения – 19 месяцев (от 7 до 42 месяцев). Операция выполнялась одновременно с резекцией челюсти по поводу амелобластомы (нижняя челюсть — 9 случаев, верхняя челюсть — 1 случай) и одонтогенной миксомы (нижняя челюсть — 1 случай, верхняя челюсть — 1 случай). У всех пациентов отмечали жизнеспособность малоберцового лоскута, отсутствие инфекционных осложнений и полностью разборчивую речь. Все пациенты, за исключением одного, были субъективно удовлетворены эстетикой лица и зубов. Осложнения включали: перелом фиксирующей пластины с формированием фиброзного сращения (n = 1), преждевременные окклюзионные контакты, потребовавшие коррекции (n = 2), потерю имплантата (n = 1), замедленное заживление раны (n = 1), гетеротопическое костеобразование по ходу сосудистой ножки (n = 1), а также неудовлетворённость симметрией подбородка (n = 1). Таким образом, методика представленной операции обеспечивает предсказуемую реконструкцию костной ткани и зубов в ходе одной операции [5].

Представляет интерес ретроспективный анализ клинических данных 92 пациентов с амелобластомой верхней челюсти. Период наблюдения после хирургического лечения составил от 3 до 8 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 3:1. Средний возраст пациентов составил 45,77 года. Общая частота рецидивов среди 92 пациентов составила 21,74%. У пациентов с монокистозной амелобластомой рецидивов не было выявлено независимо от применённого хирургического метода. Среди 38 пациентов с типичной амелобластомой верхней челюсти 14 перенесли кюретаж, 3 — декомпрессию, 16 — расширенную резекцию, 3 — субтотальную резекцию верхней челюсти, 1 — субтотальную резекцию с пластикой подвздошным костным трансплантатом и 1 — реконструкцию лоскутом из переднебоковой поверхности бедра после субтотальной резекции. У 18 пациентов возник рецидив, у 5 — злокачественная трансформация опухоли. Три пациента с экстраоссальной формой амелобластомы перенесли расширенную резекцию, двое — кюретаж; рецидивов в данной группе не было отмечено. У 1-го пациента с метастазирующей амелобластомой после расширенной резекции был зафиксирован рецидив. В результате авторы пришли к выводу, что монокистозную амелобластому верхней челюсти следует полностью удалять с применением минимально травматичных хирургических методов. Однако частота рецидивов при лечении амелобластомы верхней челюсти методом простого кюретажа или расширенной резекции остаётся относительно высокой, что, вероятно, связано с обширным распространением опухоли и неполным её удалением. При экстраоссальной и метастазирующей амелобластоме рекомендуется максимально возможное удаление поражённой челюсти с целью профилактики рецидивов. В случаях злокачественной трансформации амелобластомы необходимо выполнять удаление опухоли единым блоком с поражённой челюстью для снижения риска рецидива. Послеоперационное наблюдение должно включать тщательный контроль первичного очага, шейных лимфатических узлов и лёгких для раннего выявления метастазов [8].

Выводы. Амелобластомы челюстей требуют особого индивидуального подхода к диагностике и лечению. Использование современных методов визуализации и молекулярных маркеров позволяет более точно определить биологические особенности опухоли и выбрать опти-

мальную лечебную тактику. Хирургическое лечение остаётся ведущим методом, однако его объём должен определяться с учётом риска рецидива и функциональных последствий. Современные направления терапии и реконструкции расширяют возможности комплексного лечения и подчёркивают значимость междисциплинарного взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baba A. et al. Desmoplastic ameloblastoma of the jaw: CT and MR imaging findings // Oral Radiology. – 2020. – Т. 36. – № 1. – С. 100–106.
2. Grynberg S. et al. Neoadjuvant BRAF-targeted therapy for ameloblastoma of the mandible: an organ preservation approach // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2024. – Т. 116. – № 4. – С. 539–546.
3. Hendra F. N. et al. Radical vs conservative treatment of intraosseous ameloblastoma: systematic review and meta-analysis // Oral Diseases. – 2019. – Т. 25. – № 7. – С. 1683–1696.
4. Kennedy W. R. et al. Treatment of ameloblastoma and ameloblastic carcinoma with radiotherapy // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2016. – Т. 273. – № 10. – С. 3293–3297.
5. Khatib B. et al. Challenges with the Jaw in a Day technique // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2020. – Т. 78. – № 10. – С. 1869.e1–1869.e10.
6. Kondo S. et al. Discovery of novel molecular characteristics and cellular biological properties in ameloblastoma // Cancer Medicine. – 2020. – Т. 9. – № 8. – С. 2904–2917.
7. Lu Y., Zhang X., Li X. Molecular biology exploration and targeted therapy strategy of ameloblastoma // Archives of Oral Biology. – 2022. – Т. 140. – Ст. 105454.
8. Luo H. et al. Treatment of maxillary ameloblastoma with different modalities: a retrospective analysis of 92 cases // Shanghai Journal of Stomatology. – 2022. – Т. 31. – № 1. – С. 71–76.
9. Mendez L. D. et al. The diagnostic utility of BRAF VE1 mutation-specific immunohistochemistry in ameloblastoma // Modern Pathology. – 2022. – Т. 35. – № 11. – С. 1570–1577.
10. Rayamajhi S., Shrestha S., Shakya S., Bhandari S., Twayana A. R., Shahi K. Unicystic ameloblastoma of mandible: a case report // JNMA: Journal of the Nepal Medical Association. – 2022. – Т. 60. – № 251. – С. 657–660.
11. Shetty R., Mathew R. T., Singh R. Metastasizing ameloblastoma: a case report // Journal of Medical Case Reports. – 2025. – Т. 19. – Ст. 562.
12. Shi H. A., Ng C. W. B., Kwa C. T., Sim Q. X. C. Ameloblastoma: a succinct review of the classification, genetic understanding and novel molecular targeted therapies // The Surgeon. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 238–243.
13. Singh R. et al. Peripheral ameloblastoma of acanthomatous variant: a case report // JNMA: Journal of the Nepal Medical Association. – 2022. – Т. 60. – № 256. – С. 1045–1048.
14. Urechescu H. et al. Ameloblastoma of the mandible in a 16-year-old female: case report // Medicina. – 2024. – Т. 60. – № 1. – Ст. 66.
15. Wakoh M. et al. Luminal, intramural unicystic ameloblastoma with marked fluid-fluid level: validity of CT and MRI findings // The Bulletin of Tokyo Dental College. – 2020. – Т. 61. – № 1. – С. 61–69.