

## ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АДАМАНТИНОМ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

М.Ю. Зайцева, Ф.Ю. Засульский, Р.В. Деев

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»,  
директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов  
Санкт-Петербург

В статье представлен опыт диагностики и лечения адамантином длинных костей у трех пациентов в возрасте 23–52 лет. Выявлены признаки патоморфоза опухолей в рецидивах при нерадикальном удалении. В одном из наблюдаемых случаев в рецидиве опухоли имела место атипичная экспрессия опухолью иммуногистохимических маркеров.

**Ключевые слова:** адамантинома трубчатых костей, диагностика, лечение.

## THE EXPERIENCE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF LONG BONE ADAMANTINOMAS

M.Yu. Zaitseva, Ph.Yu. Zasulsky, R.V. Deev

The experience of diagnostics and treatment of long bone adamantinomas in 3 patients in age 23–52 are presented. The signs of tumor pathomorphism in recurrence in case of nonradical resection were revealed. In one of clinical cases there was a atypical expression immunohistochemical markers by tumors in recurrence.

**Key words:** long bone adamantinoma, diagnostics, treatment.

Адамантинома длинных костей является редкой первичной опухолью костного скелета (0,3–0,4%), развивающейся в 90% случаев в большеберцовой кости [1–3]. За последние 20 лет опубликованы результаты наблюдения десятков больных с адамантиномой в нескольких крупных медицинских центрах Европы и Северной Америки. Имеются сообщения о 200 случаях адамантиномы, опубликованные в мировой литературе. Наибольшее количество собственных наблюдений (85 случаев) представлено специалистами клиники Мейо [4, 5]. Каждый случай развития этой опухоли является чрезвычайно важным основанием для клинико-морфологического анализа.

В этой связи представляем три клинических наблюдения пациентов с адамантиномой длинных костей, находившихся на лечении в клинике РНИИТО им. Р.Р. Вредена в 2006–2010 гг.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка Л., 26 лет, жительница г. Калининграда, обратилась с жалобами на боли в голеностопном суставе и опухолевидное образование в средней трети правой голени. Начало заболевания связывает с незначительной травмой: в январе 2006 г. «натёрла» передневнутреннюю поверхность голени, после чего в голеностопном суставе появились припухлость и боль при резких движениях. Не лечилась. В феврале

2006 г. обратилась в травмпункт, где были выполнены рентгенологическое и компьютерно-томографическое исследования. На рентгенограмме в средней трети диафиза большеберцовой кости обнаружен эксцентрически расположенный очаг деструкции протяженностью 5 × 3 см с разрушением кортикальной пластинки и формированием внекостного компонента (рис. 1 а). Был поставлен диагноз: гигантоклеточная опухоль.

По месту жительства было предложено оперативное лечение в объёме краевой резекции и костной пластики дефекта, от которого пациентка отказалась. В последующем припухлость медленно, но прогрессивно продолжала нарастать. Пациентка похудела за время болезни на 4 кг, что, однако, связывает с диетой – исключением из рациона мяса. В августе 2006 г. были выполнены повторные рентгенологическое и КТ-исследования, на которых отмечалось увеличение очага деструкции и внекостного компонента (рис. 1 б, в). Заподозрена остеогенная саркома. Пациентка самостоятельно приехала на консультацию в РНИИТО им. Р.Р. Вредена, где была выполнена трепанбиопсия.

**Гистологически** в скудном материале биоптата в фиброзной ткани были обнаружены единичные скопления мономорфных мелких клеток с овальными ядрами и слабо контурированной цитоплазмой, концентрирующиеся вокруг капилляров. В центре скоплений клетки располагались рыхло и оставались свя-

занными между собой тонкими отростками (*этот признак на данном этапе не получил должной интерпретации*). Предположительный диагноз – саркома Юинга. Для уточнения диагноза было рекомендовано выполнить открытую биопсию.

При гистологическом исследовании материала открытой биопсии, полученного в октябре 2006 г., ткань опухоли была представлена вытянутыми и овальными клетками, формирующими пучки и скопления, и рассеянными среди них многоядерными клетками разного размера. Встречались щели, выстланные часточком одноядерных веретеновидных клеток, скопления сидерофагов и остеоидные структуры. По результатам исследования заподозрена злокачественная гигантоклеточная опухоль. При пересмотре препаратов в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова диагностирована адамантинома большеберцовой кости.

06.12.2006 г. пациентке была выполнена краевая резекция большеберцовой кости на границе средней и нижней третей – удаление опухоли в пределах здоровых тканей с замещением пострезекционного дефекта запирательным стержнем с проксимальным и дистальным блокированием (временное эндопротезирование дефекта диафиза). Послеоперационный период протекал без особенностей.

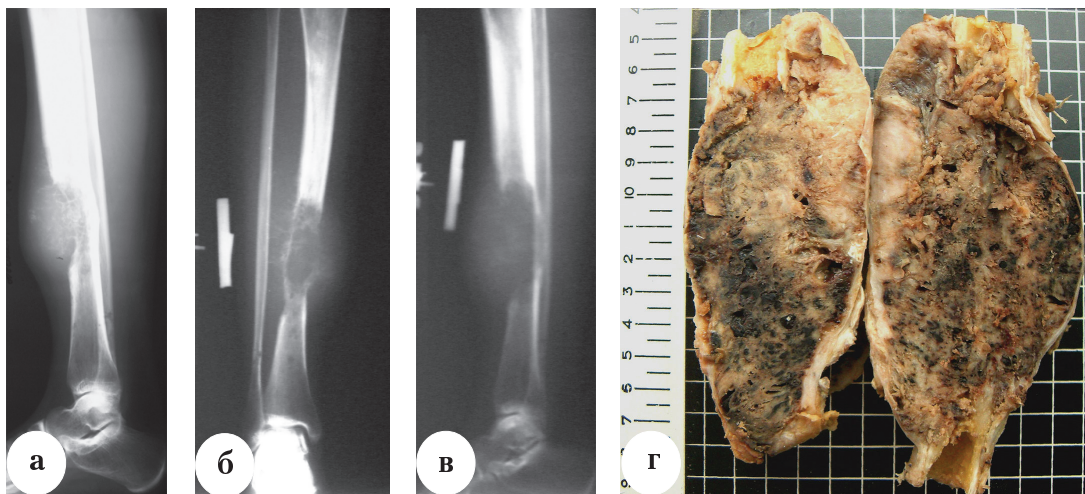
В патологоанатомическое отделение РНИИТО им. Р.Р. Вредена доставлен фрагмент диафиза большеберцовой кости длиной 15 см (рис. 1 г). На протяжении 14 см кость замещало образование мягко-эластичной консистенции веретеновидной формы, выступающее за пределы ее контуров. На разрезе ткань образования серо-бурого цвета с множеством кист, заполненных кровью, и более плотных белесоватых участков.

**Гистологически** ткань опухоли отличалась многообразием клеточных структур. Среди тяжелей волокнистой соединительной ткани, формирующих подобие

септ-трабекул, были обнаружены массивы эпителиальных клеток кубической или полигональной формы, по периферии которых в виде часточка располагались столбчатые эпителиоциты. Участки разрастания эпителия имели сходство с базальноклеточными опухолями (рис. 2 а). В единичных полях зрения встречались характерные для адамантиномы типичные ячейки концентрически расположенных эпителиоцитов (рис. 2 б). В центре отдельных ячеек имелись очаги ослизнения, или на их месте были сформированы щели и кисты, обрамленные веретеновидными клетками. Встречались участки, в которых опухолевые клетки образовывали псевдотубулярные структуры (рис. 2 г). В отдельных пластах веретеновидные опухолевые клетки формировали перекрещивающиеся пучки (рис. 2 д). В стромальном компоненте в большом количестве присутствовали гигантские многоядерные клетки с неупорядоченным расположением ядер (рис. 2 е), а также встречались новообразованные остеоидные структуры. Костномозговое пространство из места опиления заполнял жировой костный мозг с мелкими тяжами опухолевой ткани.

Окраска по Голднеру показала, что стромальные септы и фиброзные прослойки в скоплениях эпителия построены из плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани.

Гистохимическая реакция на нейтральные (реактивом Шиффа) и кислые (по Хейлу) гликозаминогликаны (ГАГ) выявила, что для опухоли не характерна выработка значимых количеств слизи. По результатам консультации и исследований в лаборатории НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова определено, что эпителиальные клетки коэкспрессируют цитokerатины 5 и 14, виментин; не экспрессируют цитokerатины 8, 18, эпителиальный мембранный антиген (табл. 1). Заключение: адамантинома большеберцовой кости.

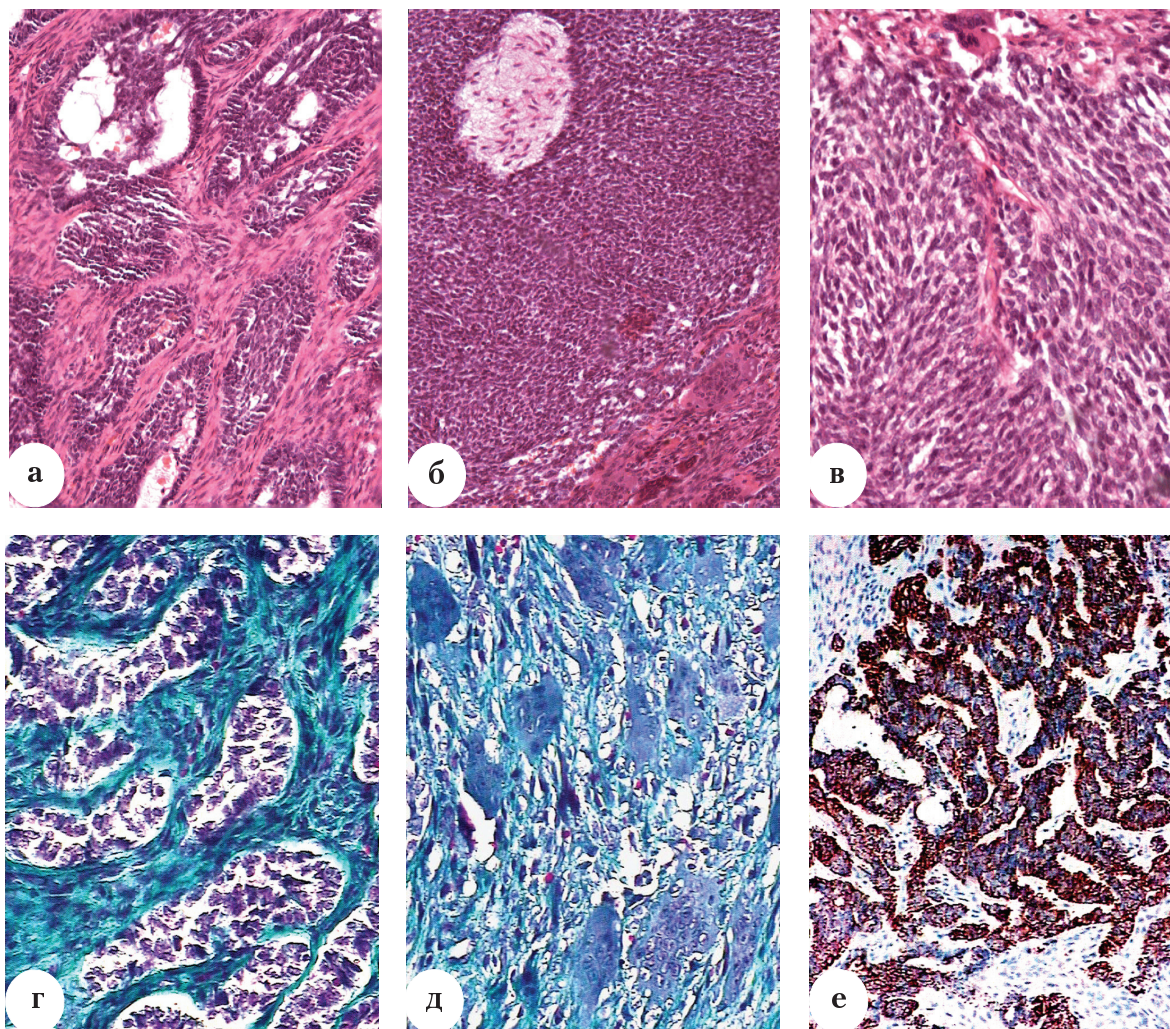


**Рис. 1.** Рентгенограммы и макропрепарат опухоли пациентки Л.:  
а – рентгенограмма от января 2006 г.; б, в – рентгенограммы от августа 2006 г.;  
г – макропрепарат удаленной опухоли, декабрь 2006 г.

Таблица 1

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани больной Л.

Маркер	Ki-67	CK 5	CK7	CK14	CK18	CK19	Виментин	S-100	НСЕ	Нестин
Наличие в препарате	++	-	+	-	++	-	-	+	-	++



**Рис. 2.** Гистологическая структура адамантиномы больной Л. характеризовалась сочетанием различных эпителиальных клеточных структур: а – «базалоидных», б – концентрических, г – веретеновидных, д – тубулярных. Соединительнотканная строма богата гигантскими клетками (д), положительная иммуногистохимическая реакция эпителиальных структур на цитокератин 5 (е).

Окраска гематоксилином и эозином (а, б, в), по Голднеру (г, д), диаминобензидином с докраской гематоксилином (е). Ув.: а, б  $\times 250$ ; в, г, д  $\times 400$ ; е  $\times 100$

В дальнейшем пациентке проводилось хирургическое лечение с применением компрессионно-дистракционного аппарата и костной аутопластики.

В декабре 2008 г. в ходе одной из хирургических обработок была выполнена трепанбиопсия тканей межотломковой зоны.

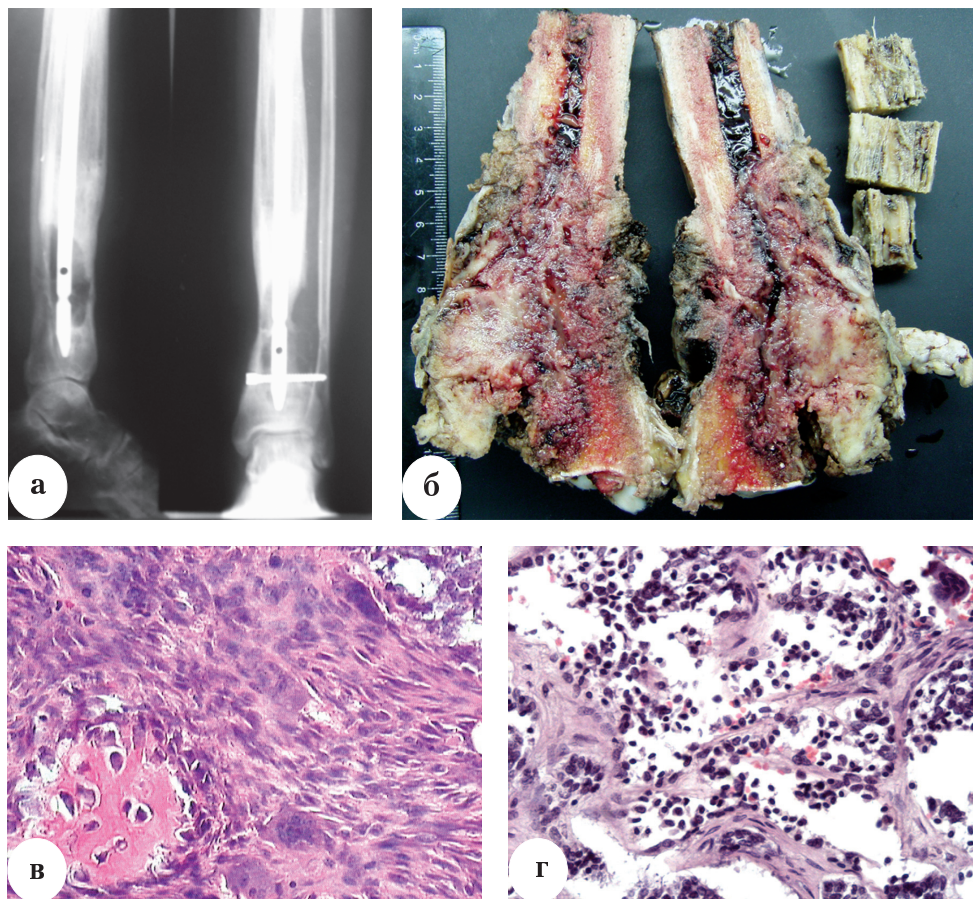
**Гистологически:** в соединительнотканной строме трепанбиоптата были обнаружены комплексы эпителиальных клеток. Заключение: адамантинома большеберцовой кости, рецидив.

В январе 2008 г. пациентке Л. выполнено удаление опухоли вместе с дистальной третью большеберцовой кости.

В патологоанатомическое отделение поступил дистальный фрагмент большеберцовой кости длиной 15 см. Кость метадиафиза замещена опухолевой тканью желто-красного цвета с темно-красными и бело-розовыми участками с резорбцией суставного хряща по одному краю (рис. 3 а, б).

**Гистологически:** по сравнению с первичной опухолью отмечается большая выраженность стромального компонента со значительным количеством гигантских многоядерных клеток и очажков реактивного костеобразования (рис. 3 в).

структур, полостей, заполненных слизью; в соединительнотканых прослойках – гигантские многоядерные клетки. Больная была направлена в НИИ протезирования им. Альбрехта для выполнения ампутации.



**Рис. 3.** Рецидив адамантиномы у больной Л.: а – рентгенограмма, б – макропрепарат; гистологическая картина: в – очаги реактивного костеобразования в избыточной строме, богатой гигантскими клетками, г – большое количество псевдоацинарных и псевдотубулярных структур. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 480$  (в, г)

Паренхиматозный компонент по структуре соответствовал первичной опухоли, однако наблюдалось увеличение псевдотубулярных и псевдоацинарных структур, выстланных светлыми клетками (рис. 3 г). При постановке ШИК-реакции и реакции Хейла выявлено большее, чем в первичной опухоли, количество участков, содержащих кислые ГАГ. Заключение: адамантинома большеберцовой кости, рецидив.

В феврале 2010 г. при очередном осмотре у больной взят трепанбиоптат из области оперативного вмешательства. При гистологическом исследовании в нем были вновь обнаружены опухолевые структуры в виде щелей, обрамленных частоколом вытянутых клеток, базалоидных

#### Клиническое наблюдение 2.

Пациент В., 52 лет, житель Санкт-Петербурга, обратился в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с жалобами на боль и опухолевидное образование в нижней трети правой голени, нарушение подвижности в правом голеностопном суставе. Из анамнеза стало известно, что в 1982 г. произошел патологический перелом костей нижней трети правой голени. Лечился консервативно в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, где и наблюдался в течение 7 лет по поводу гигантоклеточной опухоли. Диагноз установлен по клинко-рентгенологическим данным. Биопсию не производили. В 2007 г. произошел повторный перелом правой голени, лечение производилось гипсовой иммобилизацией. В дальнейшем отмечал усиление болей, увеличение новообразования, нарушение движений, что и

послужило причиной обращения в клинику РНИИТО, где в октябре 2007 г. выполнены рентгенограммы (рис. 4 а) и трепанбиопсия новообразования.

**Гистологически:** в скудном материале – фиброзная ткань с миксоматозом и единичными короткими извитыми тяжами эпителиоподобных клеток, которые были расценены как сосудистые почки и капилляры. Заключение: стенка кисты.

В январе 2008 г. пациенту была выполнена краевая резекция дистального метаэпифиза правой большеберцовой кости с костной аллопластикой. Удаленный материал доставлен в патологоанатомическое отделение.

**Гистологически:** обращал на себя внимание мощно развитый стромальный компонент, который в большей части полей зрения абсолютно превалировал над эпителиоподобными клетками, организованными в виде небольших многослойных прослоек между мощными трабекулами соединительной ткани. Клетки не имели базальной ориентации по периметру. Встречались группы псевдоальвеолярных структур, выстланных мелкими клетками с округлыми гиперхромными ядрами (рис. 4 б). В эпителиальных массивах обнаруживались небольшие участки ослизнения, имевшие положительную реакцию по Хейлу (рис. 4 в). Заподозрена злокачественная гемангиоэндотелиома.

По результатам консультации и исследований в лаборатории НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова определено, что эпителиальные клетки коэкспрессиру-

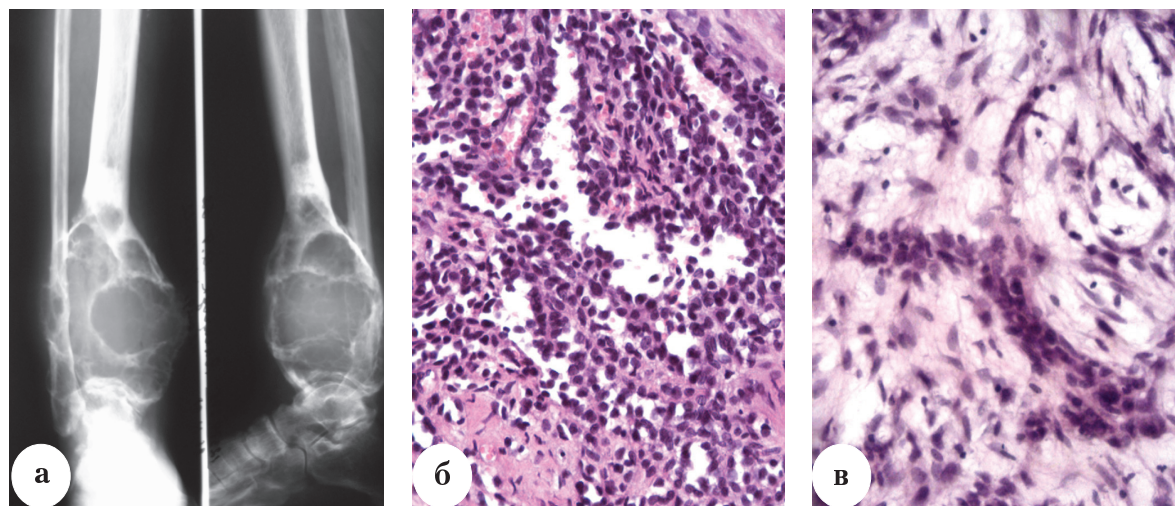
ют цитокератины 5 и 14, виментин; не экспрессируют цитокератины 8, 18, эпителиальный мембранный антиген (табл. 2). Заключение: адамантинома большеберцовой кости.

При контрольном обследовании пациента В. в марте 2008 г. констатирован продолженный рост опухоли (рис. 5 а). В связи с этим в апреле 2008 г. выполнена повторная операция удаления опухоли и регенерата вместе с дистальной третью большеберцовой кости.

В патологоанатомическое отделение прислан дистальный фрагмент большеберцовой кости длиной 14 см (рис. 5 б). Кость метаэпифиза вздута, по наружно-боковой поверхности замещена тканью плотно-эластичной консистенции. На распиле губчатое вещество с очагами разрастания мягкой ткани белого цвета, фрагментами и крошками костного аллотрансплантата.

**Гистологически:** в губчатом веществе кости имеются участки разрастания опухолевой ткани, представленной скоплениями светлых эпителиоподобных клеток с округлыми ядрами. В других участках имеются тяжи из веретеновидных клеток и щелевидные полости, выстланные одним рядом уплотненных и эпителиоподобных клеток. Соединительнотканная строма хорошо выражена. Заключение: адамантинома большеберцовой кости, рецидив (рис. 5 в).

В настоящее время пациент В. продолжает наблюдаться в клинике РНИИТО. Рецидивов не было.



**Рис 4.** Больной В., 52 лет (2007 г.): а – рентгенограмма первичной опухоли; гистологическая картина: б – псевдоальвеолярные структуры в соединительнотканной строме; в – очаги ослизнения вокруг комплексов веретеновидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×480

Таблица 2

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани больного В.

Маркер	Ki-67	СК 5	СК7	СК14	СК18	СК19	Виментин	S-100	НСЕ	Нестин
Наличие в препарате	+/-	++	-	++	-	++	++	-	++	+/-



**Рис. 5.** Больной В. (2008 г.): а – рентгенограмма рецидива опухоли; б – макропрепарат; в – гистологическая картина удаленной опухоли: комплекс веретеновидных клеток в ослизненной строме. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 240$

### Клиническое наблюдение 3.

Больная Г., 23 лет, жительница Санкт-Петербурга, поступила в клинику РНИИТО им. Р.Р. Вредена в марте 2006 г. с жалобами на боль в средней трети правой голени, не связанную с физической нагрузкой. Впервые болевые ощущения появились в январе 2005 г. Травм не было. К моменту обращения по передне-внутренней поверхности правой голени на уровне средней трети пальпировалось умеренно болезненное плотное образование размерами  $2 \times 5$  см. Рентгенологически была выявлена кистозная перестройка большеберцовой кости (рис. 6 а, б).

В марте 2006 г. была выполнена операция: удаление кисты правой голени с замещением дефекта аллотрансплантатом.

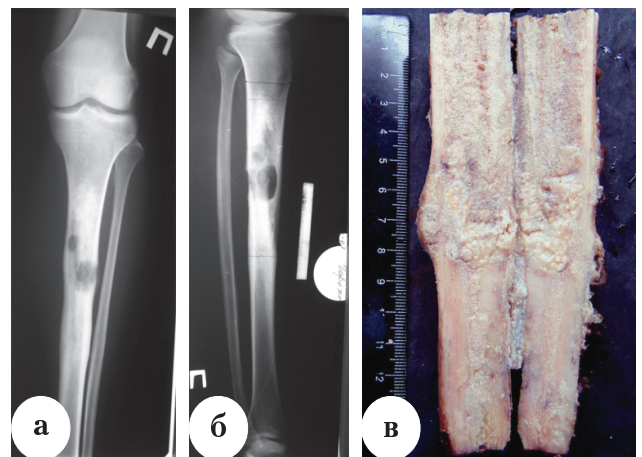
**Гистологически** в удаленном материале среди полей фиброзной ткани имелись короткие ветвящиеся тяжи мезоморфных клеток с четкими базофильными ядрами (рис. 7 а). Материал более всего соответствовал адвантиному (с учетом локализации и данных рентгенографии).

В сентябре 2006 г. появилась боль ноющего характера в области верхней трети правой большеберцовой кости, возникавшая после физической нагрузки. На выполненной в январе 2007 г. рентгенограмме выявлен рецидив опухоли большеберцовой кости, в связи с чем в марте 2007 г. было выполнено удаление патологического очага и аллопластика дефекта.

**Гистологически:** в удаленном материале имелись структурные признаки, характерные для адвантинемы (рис. 7 б). Вместе с тем, эпителиальные тяжи были дисконплектированы, клетки, большей частью приобретали округлую форму и располагались рыхло. Кроме того, в структуре опухоли имелось большое количество крупных округлых клеток со светлыми ядрами и светлой цитоплазмой.

В октябре 2007 г. у пациентки Г. при контрольной рентгенографии вновь был выявлен рецидив опухоли. В декабре 2007 г. выполнена повторная операция: резекция средней и верхней третей диафиза, интрамедуллярный остеосинтез стержнем с дистальным и проксимальным блокированием большеберцовой кости, замещение пострезекционного дефекта аллотрансплантатом.

В патологоанатомическое отделение был доставлен фрагмент большеберцовой кости длиной 14 см. На распиле костномозговой канал заполняла кость губчатого вида, в которой имелись участки ткани плотно-эластичной консистенции округлой и неправильной формы бело-желтого цвета с бурыми включениями (рис. 6 в).



**Рис. 6.** Рентгенограммы и макропрепарат опухоли пациентки Г.: а – рентгенограмма от января 2005 г.; б – рентгенограмма от марта 2006 г.; в – макропрепарат, удаленный в декабре 2007 г. (второй рецидив)

**Гистологически:** ткань опухоли была представлена преимущественно светлыми клетками со светлыми ядрами округлой и полиморфной формы. Клетки росли диффузно, не комплексируясь в выраженные пласты, розетки, «ячейки» и т.п. В некоторых полях зрения светлые клетки выстилали тонкостенные полости разного размера. Стромальный компонент развит незначительно, в виде отдельных пучков коллагеновых волокон, имевших параллельное направление. Ткань опухоли вращалась в прилежащую кость и перестраивающийся трансплантат (рис. 7 в, г). Имелись очаги лейкоцитарной инфильтрации фиброзированного костномозгового пространства.

При постановке реакции на ГАГ признаков слизееобразования не выявлено. Заключение: адамантинома большеберцовой кости, рецидив. Не исключен метастаз светлоклеточного рака. Результаты ИГХ-исследования, проведенного в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, показали отсутствие экспрессии маркеров приведены в таблице 3.

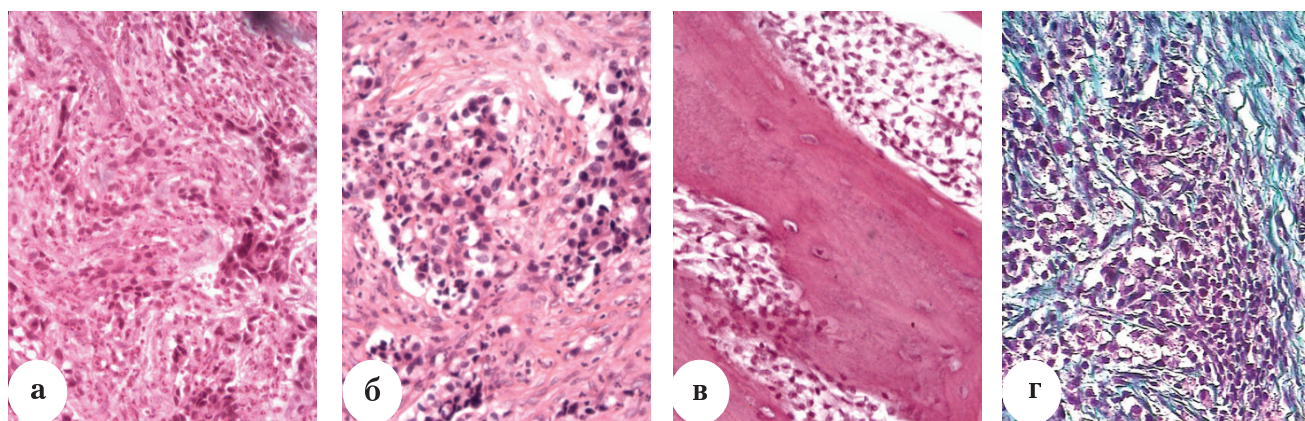
Заключение: в связи с отрицательными результатами иммуногистохимического исследования опухоль пациентки Г. не укладывается в типичный профиль адамантиномы.

В настоящее время больная находится под наблюдением. Рецидивов не было.

Таким образом, наблюдаемые нами случаи адамантиномы соответствуют типичной локализации в диафизе большеберцовой кости.

Опухоль отличается выраженным разнообразием гистологических структур не только в разных случаях, но и в разных участках одного узла, что значительно затрудняет ее диагностику по материалу трепанбиопсий. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с кистозной перестройкой костной ткани, гигантоклеточной опухолью, фиброзной дисплазией, сосудистыми новообразованиями, метастатическим поражением костной ткани. В затруднительных случаях вспомогательное значение имеет исследование иммуногистохимических маркеров.

На фоне оперативного лечения адамантинома претерпевает патоморфоз, чаще всего выражающийся в увеличении стромального компонента и постепенном снижении дифференцировки. В одном из наблюдаемых нами случаев у больной Г. в рецидиве гистологическая картина трансформированной опухоли соответствовала метастазу карциномы. В этом же случае мы столкнулись с нетипичной экспрессией опухолевыми структурами иммуногистохимических маркеров, что ставило под сомнение наличие у больной адамантиномы.



**Рис. 7.** Адамантинома большеберцовой кости пациентки Г.: а – март 2006 г.; б – первый рецидив, март 2007 г.; в, г – второй рецидив, декабрь 2007 г. Окраска : а, б, в – гематоксилин и эозин; г – по Голднеру. Ув. ×250

Таблица 3

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани больной Г.

Маркер	Ki-67	CK 5	CK7	CK14	CK18	CK19	Виментин	S-100	EMA	HCE
Наличие в препарате	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+/-
Маркер	Нестин	Синантофизин	CD31	CD34	CD45	CD99-	CR 1	CD368	RB-	
Наличие в препарате	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Лишь сопоставление гистологической картины с клинико-рентгенологическими данными, а именно отсутствие первичного очага карциномы и других метастазов в течение длительного периода наблюдения, характерная для адамантиномы локализация в диафизе большеберцовой кости, особая рентгенологическая картина, типичные для адамантиномы клеточные структуры в первичном очаге, невыраженный клеточный и ядерный полиморфизм и отсутствие митотической активности – все это позволило судить о правильности установленного диагноза.

При нерадикальном удалении адамантинома имеет склонность к рецидивированию. При планировании оперативного вмешательства хирургам необходимо учитывать инвазивный рост опухоли в структуры костного мозга, что обус-

ловливает расширение ее границ по сравнению с рентгенологическими контурами.

### Литература

1. Махсон, А.Н. Адамантинома длинных трубчатых костей / А.Н. Махсон, И.В. Булычева, И.В. Кузьмин, Т.В. Павленко // *Арх. патологии.* – 2006. – № 1. – С. 14–18.
2. Нейштадт, Э.Л. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей / Э.Л. Нейштадт, А.Б. Маркочев. – СПб. : Фолиант, 2007.
3. Петровичев, Н.Н. Адамантинома большеберцовой кости / Н.Н. Петровичев, Н.А. Филиппова // *Арх. патологии.* – 1984. – № 3. – С. 72–75.
4. Fechner, R.E. Tumors of the bones and joints / R.E. Fechner, S.E. Mills // *Atlas of tumor pathology.* – Third series fascicle 8. – Washington, 1993. – 300 p.
5. McCarthy, E.F. Giant cell tumor of bone / E.F. McCarthy, F.J. Frassica // *Pathology of bone and joint disorders with clinical and radiographic correlation.* – Philadelphia, 1998. – P. 263–264.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зайцева Марина Юрьевна – к.м.н. научный сотрудник экспериментально-морфологического отделения  
e-mail: marzai56@yandex.ru;

Засульский Филипп Юрьевич – к.м.н. ведущий научный сотрудник отделения нейроортопедии и костной онкологии  
e-mail: herihor@rambler.ru;

Деев Роман Вадимович – к.м.н. научный сотрудник экспериментально-морфологического отделения.