

## 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 an 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.

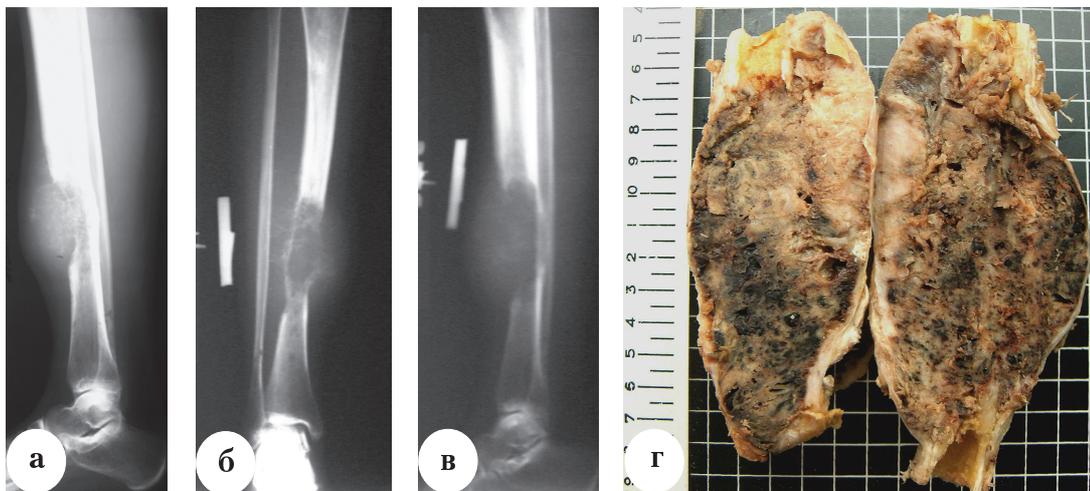
В патологоанатомическое отделение РНИИТО им. Р.Р. Вредена доставлен фрагмент диафиза большеберцовой кости длиной 15 см (рис. 1 г). На протяжении 14 см кость замещало образование мягко-эластичной консистенции веретеновидной формы, выступающее за пределы ее контуров. На разрезе ткань образования серо-бурого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

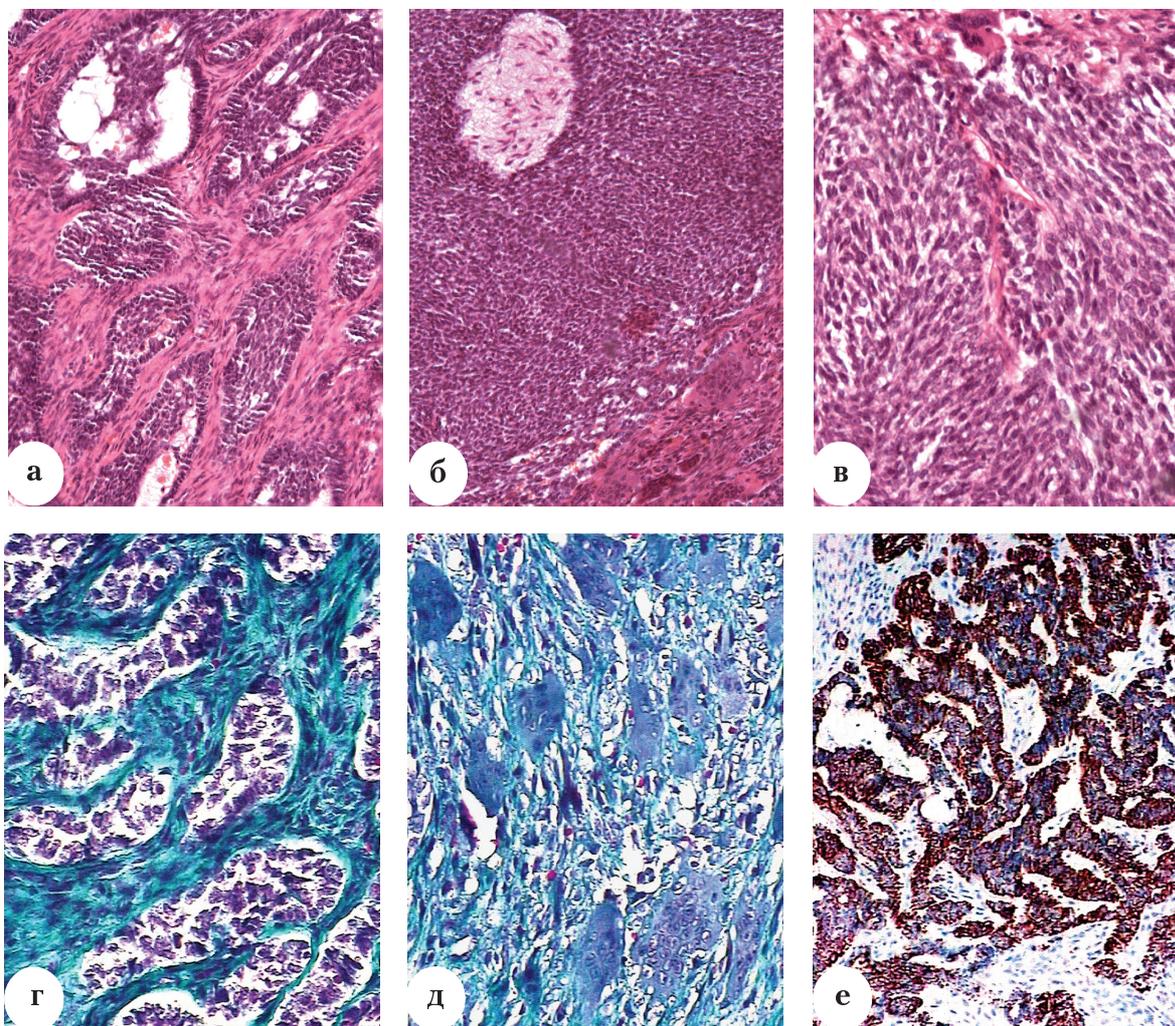


**Рис. 1.** Рентгенограммы и макропрепарат опухоли пациентки Л.:  
а – рентгенограмма от января 2006 г.; б, в – рентгенограммы от августа 2006 г.;  
г – макропрепарат удаленной опухоли, декабрь 2006 г.

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.

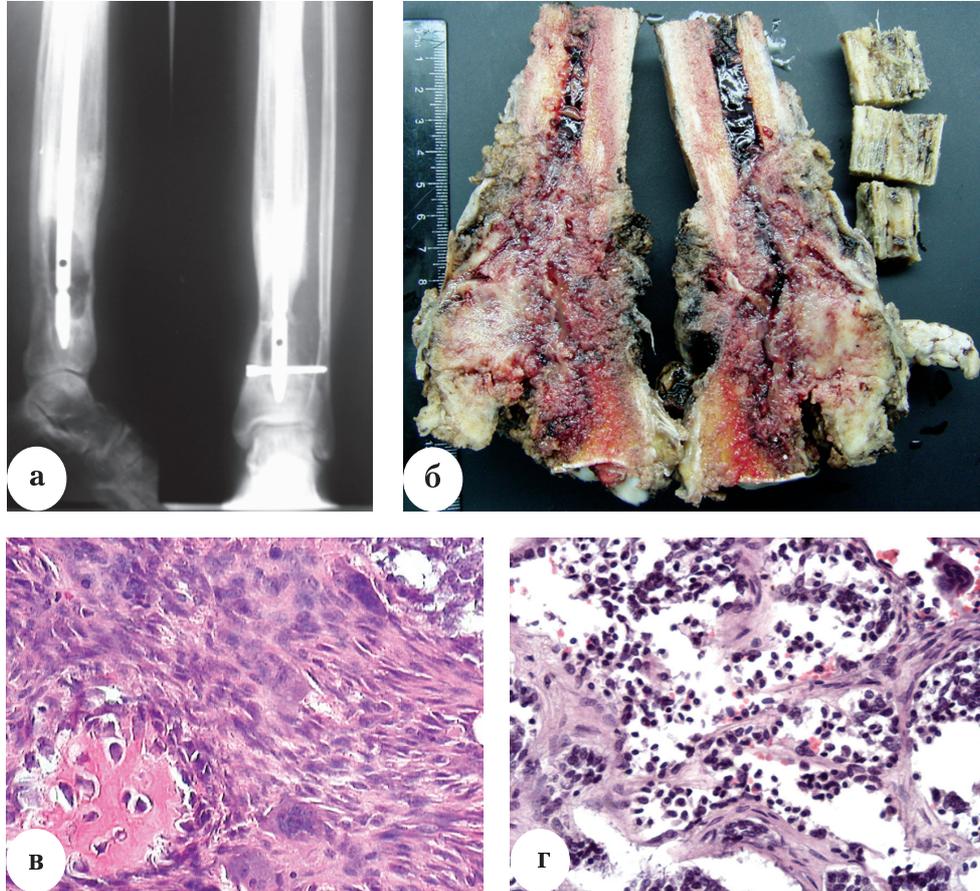
**Гистологически:** в соединительнотканной строме трепанбиоптата были обнаружены комплексы эпителиальных клеток. Заключение: адамантинома большеберцовой кости, рецидив.

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. Большая 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-

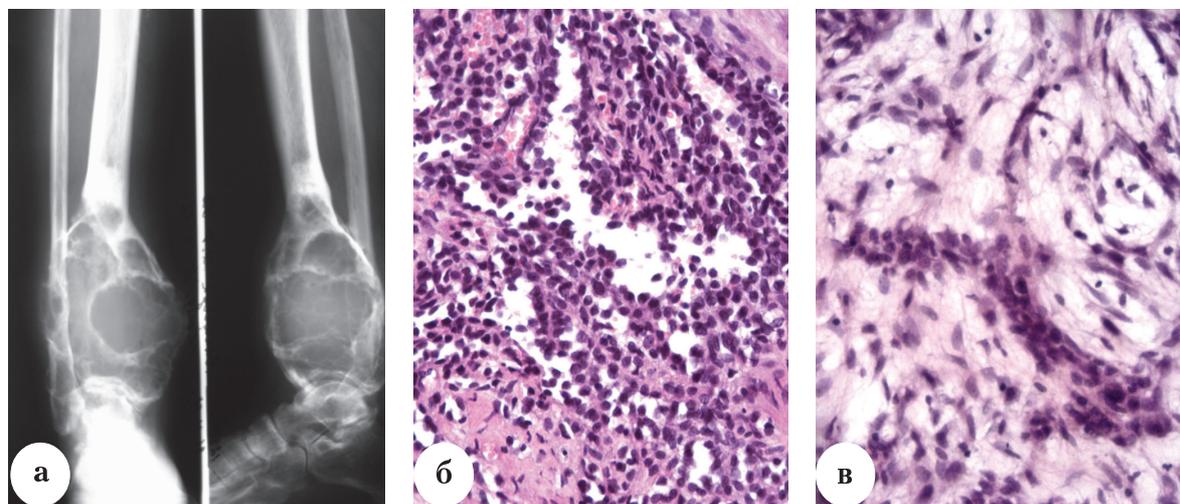
ют цитокератины 5 и 14, виментин; не экспрессируют цитокератины 8, 18, эпителиальный мембранный антиген (табл. 2). Заключение: адамантинома большеберцовой кости.

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.

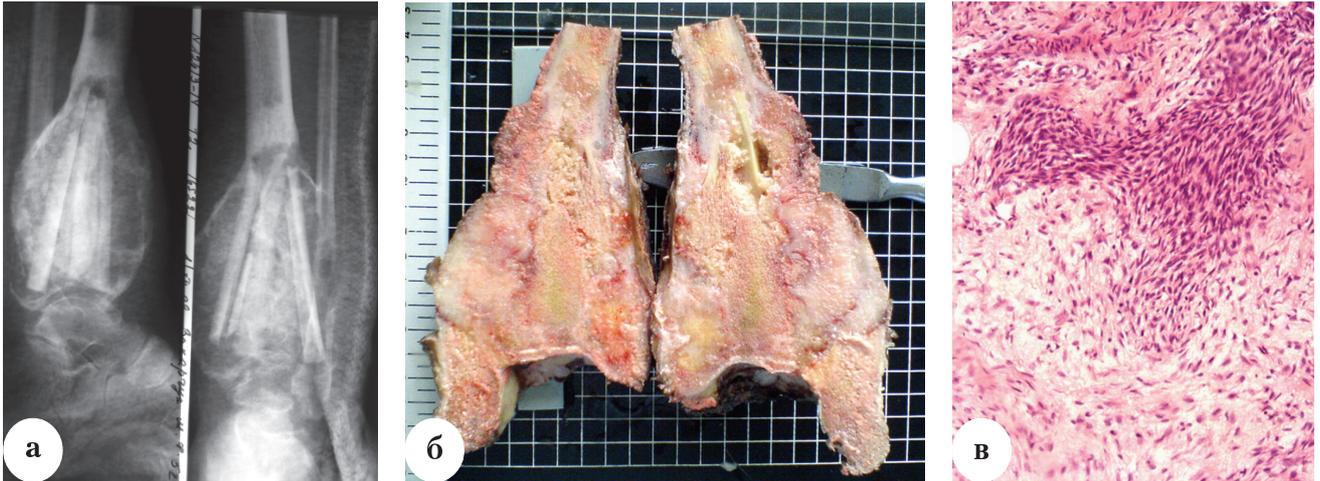


**Рис 4.** Больной В., 52 лет (2007 г.): а – рентгенограмма первичной опухоли; гистологическая картина: б – псевдоальвеолярные структуры в соединительнотканной строме; в – очаги ослизнения вокруг комплексов веретеновидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×480

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.

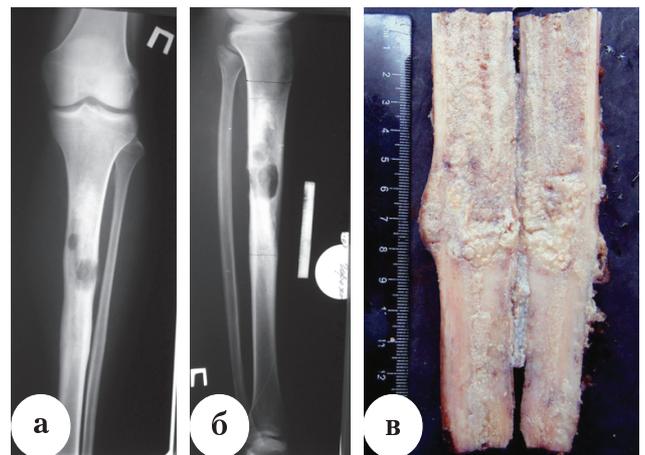
**Гистологически** в удаленном материале среди полей фиброзной ткани имелись короткие ветвящиеся тяжи мезоморфных клеток с четкими базофильными ядрами (рис. 7 а). Материал более всего соответствовал адвантиноме (с учетом локализации и данных рентгенографии).

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 костью 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.

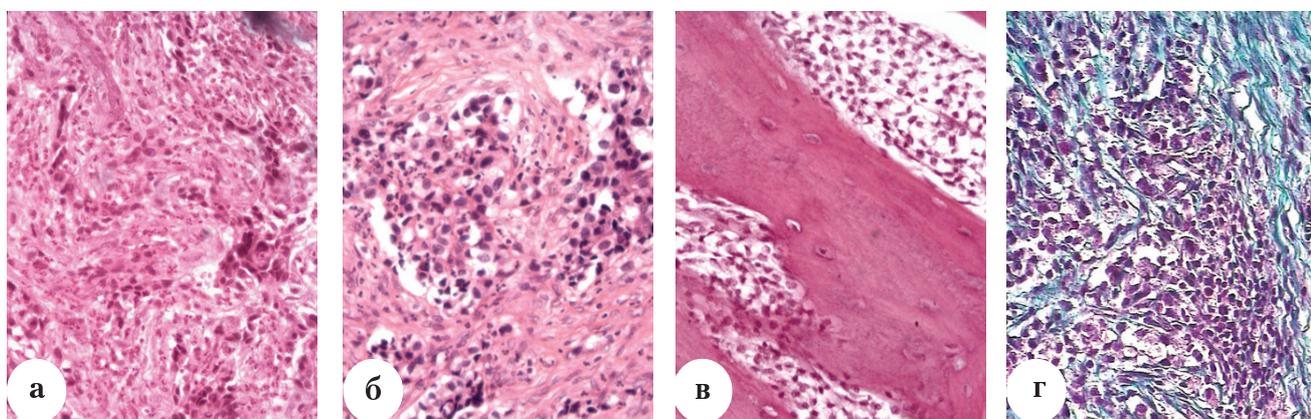
Заключение: в связи с отрицательными результатами иммуногистохимического исследования опухоль пациентки Г. не укладывается в типичный профиль адамантиномы.

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.