

На правах рукописи

**Тараканова
Ольга Вячеславовна**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ
ПОТЕНЦИАЛОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (Медицинские науки)

3.1.6 Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Славнова Елена Николаевна - доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Вавилова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;

Бржезовский Виталий Жанович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи научно-исследовательского института клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ (г. Челябинск) Минздрава России).

Защита диссертации состоится «17» декабря 2025 года в 12-00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <https://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, 5-е издание, 2022 г. в сравнении с опухолями других органов/систем, новообразования слюнных желез демонстрируют одно из самых больших морфологических, фенотипических и генотипических различий, встречающихся в любой системе одного органа. Результаты цитологических исследований включены в большинство разделов в знак признания важности тонкоигольной аспирационной биопсии в качестве начального диагностического подхода, при этом рекомендована Миланская классификация отчетности цитопатологии слюнных желез (МСЦСЖ) (Faquin, W.C. et al. 2023.).

МСЦСЖ в отдельную категорию выделяет опухоли слюнной железы с неопределенным потенциалом злокачественности (SUMP) - IVB. Категория SUMP используется в тех случаях, когда нельзя исключить высокодифференцированную злокачественную опухоль с базалоидной, онкоцитарной/онкоцитойдной, светлоклеточной и веретенноклеточной морфологией, соответственно, формулируется неопределенное цитологическое заключение (Aksoy Altinboga et al. 2021, Mullen D. et al. 2020, Gaikwad VP. et al. 2020, Wang Z. et al. 2022).

Верификация опухолевых узлов выполняется по цитологическому материалу, полученному с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) (Rossi E. D. et al. 2021). В клинических рекомендациях министерства здравоохранения Российской Федерации 2024 «Злокачественные опухоли слюнных желез» (кодирование по МКБ: C08, C07, C06.9) и «Доброкачественные образования головы и шеи» (кодирование по МКБ: D11.0, D11.7, D11.9) предложено всем пациентам выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию под УЗИ-навигацией с последующим цитологическим исследованием биопсийного материала в целях дифференциальной диагностики различных новообразований, верификации диагноза и определения степени распространенности процесса.

Аспираты, оцененные категориями IVB (опухоли слюнной железы с неопределенным потенциалом злокачественности), требуют применения дополнительных методов исследования до начала какого-либо лечения. Таким дополнительным методом является иммуноцитохимия на материале клеточных блоков, которая поможет в диагностике. Многие авторы сообщают об улучшенной диагностике пунктатов слюнных желез при использовании клеточных блоков (Grégoire B Morand et al. 2022, Behaeghe M. et al. 2020).

В настоящее время, применение клеточных блоков с последующим иммуноцитохимическим исследованием в диагностике опухолей слюнной железы с неопределенным потенциалом злокачественности по МСЦСЖ, представляется актуальным так как дает возможность максимально приблизить цитологическую диагностику к «золотому стандарту» - гистологическому исследованию и снизить количество неопределенных цитологических заключений до начала какого-либо лечения. Необходимо подчеркнуть, что установление характера опухолевого процесса, особенно в части злокачественности и распространенности злокачественного процесса, безусловно актуально для хирургов онкологов при принятии лечебной тактики о резекции или эктомии, лимфодиссекции, возможности сохранения лицевого нерва и исключения реопераций.

В отечественной литературе отсутствуют работы по выполнению клеточных блоков с иммуноцитохимическим исследованием на материале ТИАБ опухолей слюнных желез, что делает актуальным выполнение нашего исследования. Для снижения количества ошибочных и неопределенных цитологических заключений актуальным представляется создание подробных дифференциально-диагностических цитоморфологических алгоритмов для опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности и предложение оптимальных иммуноцитохимических панелей для материала клеточных блоков.

Степень разработанности темы исследования

Категория IV B (SUMP) по МСЦСЖ является важной и диагностически сложной категорией, поскольку она охватывает широкий спектр опухолей слюнных желез и зарезервирована для гетерогенной группы случаев, в которых имеются цитоморфологические признаки, диагностирующие новообразование, но конкретная опухоль не может быть установлена и

злокачественное новообразование не может быть исключено. В многих исследованиях, посвященных SUMP, сообщалось о большинстве случаев либо в базалоидных, либо в онкоцитарных / онкоцитоидных подкатегориях, и ни один случай не был классифицирован как клеточное новообразование с четкими цитоморфологическими признаками (Arisi MF. et al. 2024, Cormier CM. et al. 2022, Hang JF. et al. 2022, Xia R. et al. 2024). Так как категория SUMP субъективна, и независимые наблюдатели редко приходят к единому мнению, то для стратификации риска рекомендуется дополнительная детализация по цитоморфологическим подтипам с соответствующим дифференциально-диагностическим рядом. Что касается дополнительных цитологических методов исследования, то следует рассмотреть иммуноцитохимию на клеточных блоках. Еще в 1955 году Ричардсон и соавторы использовали клеточные блоки для образцов выпотной жидкости и пришли к выводу, что, метод позволяет распознавать гистологическую картину, эти препараты улучшают диагностику рака. Существует ограниченное количество исследований, посвященных применению дополнительных исследований с клеточными блоками, полученными с помощью ТИАБ слюнных желез (СЖ) (Коцюрбий Е. А. и др. 2020, Савостикова М. В. и др. 2021, Волченко Н. Н. и др. 2015, Tommola E. et al. 2021, Morand GB. et al. 2022, Behaeghe M. et al. 2020, Krogerus L. et al. 2018, Nambirajan A. et al. 2018, Shidham V.B. et al. 2019, Hakso-Mäkinen H. et al. 2020, Melo G. et al. 2020). Например, в многоцентровом исследовании на клеточных блоках Seena Tabibi MD Ancillary studies on cell blocks from fine needle aspiration specimens of salivary gland lesions: A multi-institutional study, авторы смогли дополнительно охарактеризовать: 1) атипичные лимфоциты, неопластические клетки или их происхождение, 2) матрикс на общем фоне (муцин или коллоид), 3) необычное проявление новообразований и метапластических изменений и 4) исключить метастатический процесс известной злокачественности.

Исследования, выполненные на клеточных блоках СЖ ТИАБ с достаточным количеством материала, помогли улучшить результаты диагностики за счет дальнейшей характеристики атипичных / неопластических клеток, особенно в категориях MSRS GC IVa–VI (Seena Tabibi et al. 2022). Однако, в этом и других аналогичных исследованиях не был сделан акцент на опухоли слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности и не представлены оптимизированные панели наиболее специфичных антител, к тому же, статей, посвященных протоколам иммуноцитохимии для клеточных блоков, очень мало. Из этого вытекает необходимость формирования оптимизированных, более коротких и наиболее специфичных панелей антител для решения диагностических задач с учетом ограниченности клеточного материала.

Дополнительная детализация по цитоморфологическим подтипам с соответствующим дифференциально-диагностическим рядом и использование оптимизированных иммуноцитохимических панелей на материале клеточных блоков позволит усовершенствовать цитологическую диагностику на догоспитальном этапе. Это очень важно для пациентов с новообразованиями слюнных желез, которые зачастую первоначально обращаются к врачам неонкологических специальностей (хирургам, челюстно-лицевым хирургам и т.д.). Получив от цитолога заключение о доброкачественности опухоли или SUMP, врачи выполняют удаление новообразования. В последующем, получив от патоморфолога заключение о злокачественном новообразовании, такие больные направляются к онкологу, которым необходимо выполнять реоперацию. Поскольку наиболее часто опухоли локализуются в ОСЖ, требуется работа в проекции ветвей лицевого нерва, которая в рубцовых тканях является затруднительной и может сопровождаться повышенным риском развития парезов и параличей. Таким образом, необходимость внедрения дополнительных методов морфологической диагностики для сокращения хирургических рисков и улучшения прогноза определили актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: повысить эффективность цитологической диагностики опухолей слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности с базалоидной, онкоцитарной/онкоцитоидной, светлоклеточной и веретенноклеточной морфологией путем разработки дифференциально-диагностических цитоморфологических алгоритмов и оптимальных иммуноцитохимических панелей на материале клеточных блоков.

Задачи исследования

1. Провести цитоморфологический и статистический анализ пунктатов опухолей слюнных желез и сопоставить с гистологическим исследованием на резецированном материале.
2. Провести цитоморфологический и статистический анализ иммуноцитохимических исследований на материале клеточных блоков опухолей слюнных желез с неопределенными цитологическими заключениями и сопоставить с гистологическим исследованием на резецированном материале.
3. Предложить новые дифференциально-диагностические цитоморфологические алгоритмы для опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности и базалоидной, онкоцитарной, веретенноклеточной и светлоклеточной морфологией.
4. Предложить оптимизированные иммуноцитохимические панели на материале клеточных блоков для опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности и преимущественной морфологией для сокращения неопределенных цитологических заключений на догоспитальном этапе.
5. Оценить чувствительность, специфичность, точность исследований опухолей слюнных желез методом традиционной цитологии и иммуноцитохимии на клеточных блоках.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Полученные данные позволили провести анализ цитологического исследования пунктатов опухолей слюнных желез, анализ иммуноцитохимических исследований на материале клеточных блоков опухолей слюнных желез с неопределенными цитологическими заключениями и сопоставить эти данные с гистологическим исследованием на резецированном материале.

При выполнении диссертационной работы с позиций цитоморфологических, иммуноцитохимических исследований на материале клеточных блоков и цито-гистологических сопоставлений проведено научное обоснование новых дифференциально-диагностических цитоморфологических алгоритмов для опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности и базалоидной, онкоцитарной, веретенноклеточной и светлоклеточной морфологией; предложены оптимизированные иммуноцитохимические панели на материале клеточных блоков для опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности и преимущественной морфологией.

Цитоморфологическая эффективность дифференциально-диагностических алгоритмов и оптимизированных иммуноцитохимических панелей проявилась в снижении неопределенных цитологических заключений на догоспитальном этапе и подтверждена высокими показателями чувствительности, специфичности, точности исследований опухолей слюнных желез методом традиционной цитологии и иммуноцитохимических исследований на клеточных блоках.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен цитоморфологический и статистический анализ пунктатов опухолей слюнных желез, цитоморфологический и статистический анализ иммуноцитохимических исследований на материале клеточных блоков опухолей слюнных желез с неопределенными цитологическими заключениями и сопоставление с гистологическим исследованием на резецированном материале, показано распределение по категориям в соответствии с Миланской классификацией и риски малигнизации по категориям, данные подтверждены высокими показателями чувствительности, специфичности, точности исследований опухолей слюнных желез методом традиционной цитологии и иммуноцитохимических исследований на клеточных блоках.

Представленные дифференциально-диагностические цитоморфологические алгоритмы опухолей с базалоидной, онкоцитарной/онкоцитойдной, светлоклеточной и веретенноклеточной морфологией и оптимальные панели антител для иммуноцитохимической диагностики этих опухолей позволяют снизить неопределенные цитологические заключения на догоспитальном этапе с целью планирования адекватного лечения и исключения реопераций.

Практические результаты работы рекомендуются для использования врачами клинической лабораторной диагностики при исследовании пункционного материала слюнной железы традиционным цитологическим методом с целью определения категории по МСЦСЖ, уточнения морфологического типа опухоли и степени ее злокачественности в категориях опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности по результатам иммуноцитохимических

исследований на материале клеточных блоков для дальнейшей маршрутизации пациентов и назначения адекватного лечения. Результаты работы также могут использоваться в образовательных целях для формирования учебных модулей и методических пособий для ординаторов и врачей клинической лабораторной диагностики.

Методология и методы исследования

В представленной диссертационной работе выполнен цитоморфологический анализ материала тонкоигольной аспирационной биопсии опухолей слюнных желез 636 пациентов. 114 случая были категоризованы по МСЦСЖ как опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности с базалоидной, онкоцитарной/онкоцитоидной, светлоклеточной и веретенноклеточной морфологией. 131 случай с неопределенными цитологическими заключениями оказался доступен для выполнения клеточных блоков и иммуноцитохимических исследований на догоспитальном этапе. Все 636 пациентов обследованы в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения Москвы и получили хирургическое лечение и гистологическое исследование на резецированном материале в Онкологическом центре №1 «ГКБ им. С.С. Юдина» или в других стационарах Департамента здравоохранения Москвы. Было выполнено цито-гистологическое сопоставление и сопоставления цитологических и иммуноцитохимических заключений с гистологическим диагнозом.

Препараты для традиционного цитологического исследования окрашены по Романовскому (Азур-Эозин) на автостейнере Leica Autostainer XL. Аспираты для клеточных блоков помещали в вials с транспортной средой CLEARprep с последующим центрифугированием, заключением осадка в объемлющую среду (агар-агар), фиксацией в формалине и стандартной гистологической проводкой в общей серии с биопсийным материалом в гистопроцессоре Leica ASP300S. Далее, клеточные блоки микротомировали для окраски гематоксилин-эозином (для контроля количественной адекватности субстрата) и окраски моноклональными антителами в общей серии с гистологическим материалом на иммуностейнерах Ventana Benchmark XT (universal staining system) с использованием Ultra View Universal DAB Detection Kit (Ventana) и на AutostainerLink48 (Dako), обработку материала выполняли с использованием Target Retrieval Solution на PT Link (Dako) при условии 97°C 20 мин. Стеклопрепараты изучены на световом микроскопе «Axio Scope.A1» (Carl Zeiss, Германия), объективы x10, x40, x100.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием расчетных таблиц в формате Excel, при помощи программы Statistica для Microsoft Windows, версия 12.0, программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия), а также онлайн калькуляторов. В качестве уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$. Для расчета показателей чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности и диагностической точности использовали стандартную четырехпольную таблицу сопряженности.

Положения, выносимые на защиту

1. Цитологические заключения об опухолях слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности и преимущественной морфологией предполагают продолжение диагностического поиска и обосновывают необходимость разработки дифференциально-диагностических цитоморфологических алгоритмов и оптимизированных иммуноцитохимических панелей, которые позволят на догоспитальном этапе до назначения лечения, в большинстве случаев, определить морфологический тип опухоли и сократить неопределенные цитологические заключения.

2. Сформированные из пункционного цитологического материала клеточные блоки будут максимально приближены к «золотому стандарту» - гистологическим блокам, и на материале клеточных блоков можно будет провести иммуноцитохимические исследования, что повысит эффективность цитологической диагностики опухолей слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности и преимущественной морфологией.

3. Выполнение сравнительного анализа результатов цитологического, иммуноцитохимического и гистологического исследований даст возможность оценить

чувствительность, специфичность и точность цитологического исследования опухолей слюнных желез.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена этапностью планирования и выполнения работы, тщательным отбором материала, научной аргументированностью исходных теоретических положений, четкостью методических подходов. Использованы репрезентативные выборочные совокупности, большой объем исследовательского материала, современные методики сбора информации. Представленная в работе выборка из 636 пациентов с цитологической и гистологической верификацией, 114 из них категоризованы по МСЦСЖ как опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности, с цитологической, гистологической и иммуногистохимической верификацией, микрофотографии, рисунки-алгоритмы, статистический анализ результатов исследований в виде графиков, диаграмм и таблиц, указывают на высокую степень достоверности и обоснованности полученных результатов, предложенных алгоритмов, цитоморфологических и иммуноцитохимических критериев оценки материала и практических рекомендаций диссертационной работы. Достоверность результатов исследования подтверждается комиссией МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (акт проверки первичной документации от 20.03.2025 г.), а также комиссией Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (акт проверки первичной документации от 21.03.2025 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследований внедрены в работу цитологической лаборатории Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения Москвы, цитологические и иммуноцитохимические заключения обследованных пациентов внесены в информационную систему LabForce и ЕМИАС (акт внедрения от 24.06.2025 года). Полученные результаты исследований также внедрены в учебно-педагогическом процессе кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (акт внедрения от 02.07.2025 года).

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн исследования, самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулирована задача, требующая решения, обоснована степень ее разработанности, определен методологический подход, выполнен сбор и анализ данных.

Личный вклад автора в науку заключается в научном обосновании и разработке алгоритмов дифференциальной диагностики опухолей слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности и преимущественной морфологией и в оптимизации иммуноцитохимических панелей.

Самостоятельно выполнена основная часть работы – изучение цитологических и иммуноцитохимических препаратов, анализ статистических данных, анализ медицинской документации (истории болезни, протоколы гистологических исследований), анализ данных проведенных исследований, проведение расчетов, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов для публикаций по теме диссертационной работы, внедрение результатов исследования в деятельность медицинских и образовательных организаций. Автор лично докладывал результаты исследования на научно-практических конференциях российского уровня.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, из них 5 в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; в т.ч. 2 статьи в издании, входящем в базу данных SCOPUS.

Апробация работы

Проведение диссертационного исследования «Совершенствование цитологической диагностики опухолей слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности» одобрено Советом по этике научных исследований МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 862 от 03.11.2022 г.) и Локальным этическим комитетом при Онкологическом центре №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (протокол №13.2025 от 26.09.2025 г.).

Тема диссертации утверждена на Заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол №3 от 29.03.2023г., в окончательной редакции после корректировки темы протокол №7 от 06.05.2025г.). Апробация работы состоялась на заседании межотделенческой конференции отделения патологической анатомии отдела онкоморфологии, отделения онкоцитологии отдела онкоморфологии, отделения микрохирургии, отделения лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол №27 от 29.09.2025.).

Основные результаты диссертации доложены на следующих научно-практических конференциях: VI Всероссийская научно-практическая конференция «Современные подходы к морфологической диагностике новообразований человека» ЧООО «Ассоциация врачей онкологического профиля» при поддержке Российского общества патологоанатомов (19 ноября 2021 года г. Челябинск); XXVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией (6 апреля 2022 года, г. Москва); XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (27-29 апреля 2022 года, Москва); II Всероссийский Конгресс с международным участием «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения – 2023» (01 июня 2023 года Москва Крокус Экспо); Российский диагностический саммит (05 октября 2023, Москва, Крокус Экспо); Российский диагностический саммит (03 октября 2024, Москва, Крокус Экспо); 10th Turkish National Cytopathology Congress. [EP-10] The Milan System for Reporting - standard in cytological diagnosis of Salivary Gland Cytopathology Istanbul. April 19th to 21st, 2024; 36th European Congress of Pathology. [E-PS-22-031] Use of the Milan classification in the cytological diagnosis of tumours of the salivary. Florence, Italy, September 07-11 2024; Московский онкологический форум 2025, Москва, 18-20 июня 2025 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспортам специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, пункту 8. Морфологические (цитологические) исследования биоматериала и 3.1.6. Онкология и лучевая терапия, пункту 2. Исследования на молекулярном, клеточном, органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 159 источников: 5 отечественных и 154 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 56 рисунками, содержит 30 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении подтверждена актуальность, установлены цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Анализ данных литературы подтверждает необходимость разработки дифференциально-диагностических цитологических критериев для опухолей SUMP с преимущественной морфологией и оптимизированных иммуноцитохимических панелей и внедрения в рутинную практику дополнительных иммуноцитохимических методов исследования на материале клеточных блоков.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. В исследование включен материал тонкоигольной аспирационной биопсии опухолевых узлов слюнных желез 636 пациентов

с последующей гистологической верификацией на операционном материале. Для уточнения морфологического типа опухоли в категории опухолей с неопределенными цитологическими заключениями выполнено 131 иммуноцитохимическое исследование на материале клеточных блоков на догоспитальном этапе, в том числе для 114 больных опухолями с неопределенным потенциалом злокачественности. Проведенный нами анализ 636 пациента позволил выделить 3 возрастные группы и определить средний возраст заболевших, который составил 62,0 лет, минимальный и максимальный возраст обследованных пациентов 18 и 93 соответственно. Большинство заболевших – женщины – 62,3%. Наиболее частая локализация патологического процесса – околоушная слюнная железа 80,2%. Цитологический материал был категорирован в соответствии с Миланской классификацией.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, программы StatTech v. 4.4.1 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Для оценки достоверности, чувствительности и специфичности использовались стандартные четырехпольные таблицы сопряженности.

В третьей главе в первом разделе продемонстрировано морфологическое разнообразие опухолей слюнных желез, зафиксированное на резецированном материале 636 пациентов – 5 гистологических вариантов метастатических поражений и 34 гистологических вариантов опухолей. При анализе частоты развития различных неопухолевых и опухолевых заболеваний в нашем исследовании выявлено, что доброкачественные опухоли чаще всего развивались в околоушных слюнных железах – в 80,2% случаях, в восемь раз реже в подчелюстных слюнных железах – 9,7% и еще реже в малых слюнных железах – 5,2%. Злокачественные опухоли так же определялись преимущественно в околоушных слюнных железах – 69,0%, в 20,0% случаев фиксировались в подчелюстных слюнных железах и в 11,0% описывались в малых слюнных железах. Метастатическим поражениям так же, в большинстве случаев были подвержены околоушные слюнные железы – 76,7%, почти в четыре раза реже подчелюстные слюнные железы – 20,0%, малые слюнные железы – 3,3%. Чаще всего метастазировал плоскоклеточный рак, характерный для опухолей головы и шеи.

Показаны результаты сопоставления цитологических заключений (категории по МСЦСЖ) с гистологическим исследованием у 636 больных. Анализ показал, что в большинстве случаев опухоли оказались доброкачественными (66,8%), при этом наиболее часто выявлялась плеоморфная аденома (44,8%), второй по частоте была опухоль Уортина (15,7%). Злокачественные и метастатические опухоли составили 22,6% и 4,7% соответственно. Среди злокачественных опухолей преобладали аденокистозная карцинома – 5,2%, мукоэпидермоидная карцинома – 3,0% и ацинарно-клеточная карцинома – 2,7%. Чаще наблюдались метастазы в слюнные железы плоскоклеточной карциномы – 2,7%, меланомы – 1,6%, карциномы молочной железы – 0,2%. Цитологический материал был категорирован в соответствии с МСЦСЖ, преобладающая категория доброкачественные опухоли слюнной железы (CIVA) – 47,0%.

По результатам статистического анализа 636 пациентов, рассчитан риск малигнизации для каждой категории по МСЦСЖ (рисунок 1). В нашем исследовании 636 пациентов, 4,09% проб были расценены как не диагностические – CI и риск малигнизации составил 19,23%. Не опухолевая категория CII составила 3,62% с нулевым риском малигнизации. Опухоли с атипией неопределенного значения CIII составили 0,47% и тоже с нулевым риском малигнизации. Самый высокий процент больных - 47% отмечен в категории CIVA - доброкачественные опухоли с риском малигнизации 0,33%, поскольку опухоли демонстрировали однозначную цитоморфологическую картину доброкачественности. В нашем исследовании, категория опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности CIVB превысила рекомендованные МСЦСЖ на 8% и показала 18%, риск малигнизации составил 20,18%. Категория CV встретила в 6,29% случаев с риском малигнизации 67,5%, наконец категория CVI составила 20,6% с риском малигнизации 90,84%. Полученные результаты соответствуют диапазону показателей Миланской классификации.

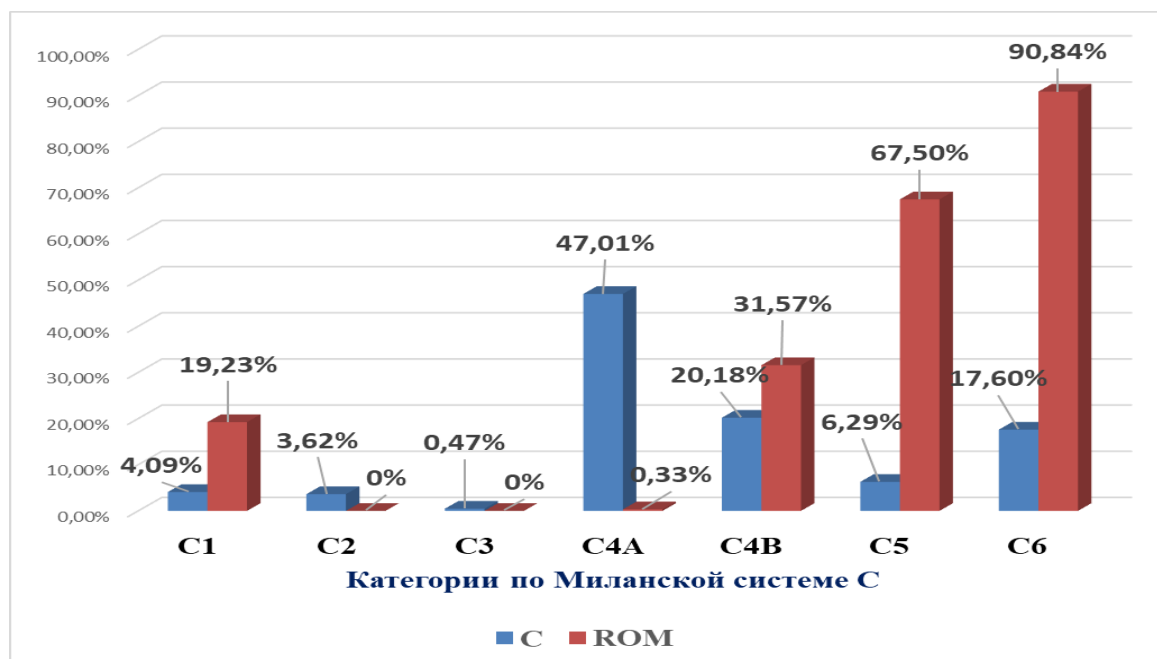


Рисунок 1. ROM – риск малигнизации по категориям МСЦСЖ,%

Оценены возможности цитологической диагностики на наличие опухоли, наличие злокачественной опухоли относительно доброкачественных процессов, наличие злокачественной опухоли относительно доброкачественных опухолей слюнных желез и сравнили результаты с данными литературы, для чего были применены общепринятые в онкологии стандартизованные тесты оценки информативности метода: достоверность, чувствительность, специфичность, диагностическая достоверность/точность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность. Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности соответствуют диапазону показателей, упоминаемых в литературе. Критерием достоверности принят результат гистологического исследования, проведенного на резецированном материале.

Таблица 1

Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности традиционного цитологического исследования, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности (n=636)

Оценка метода цитологической диагностики	Наличие опухоли по Миланской классификации (пункционный материал 636 случаев)	Наличие злокачественной опухоли относительно доброкачественных процессов	Наличие злокачественной опухоли относительно доброкачественных опухолей	Данные литературы
Чувствительность	99,3%	93,3%	99,3%	70-100%
Специфичность	63,3%	92,8%	94,0%	71-100%
Точность	97,5%	94,7%	95,7%	81-100%
Прогностичность положительного результата	98,1%	85,4%	88,4%	81-100%
Прогностичность отрицательного результата	82,6%	99,7%	99,7%	81-100%

В третьей главе во втором разделе среди 636 случаев выделена группа из 131 больного, которым удалось выполнить иммуноцитохимические исследования на материале клеточных блоков на догоспитальном этапе. Исследуемый материал был разделен по цитологическому типу опухоли, в том числе 114 случаев с преимущественно базалоидной, онкоцитарной веретенноклеточной и светлоклеточной морфологией. У остальных 17 больных по данным цитологии имелись злокачественные новообразования, для уточнения варианта которых, проводилось иммуноцитохимическое исследование на клеточных блоках. Исследуемый материал (131 больной) по цитологическому типу опухоли разделился следующим образом: злокачественная опухоль неясного происхождения - 6, злокачественная опухоль, нельзя исключить вторичное происхождение - 6, злокачественная опухоль, нельзя исключить ЛПЗ -5, опухоль с базалоидной морфологией -76, опухоль с онкоцитарной морфологией - 29, опухоль с веретенноклеточной морфологией -7 и опухоль со светлоклеточной морфологией -2 (Рисунок 2).

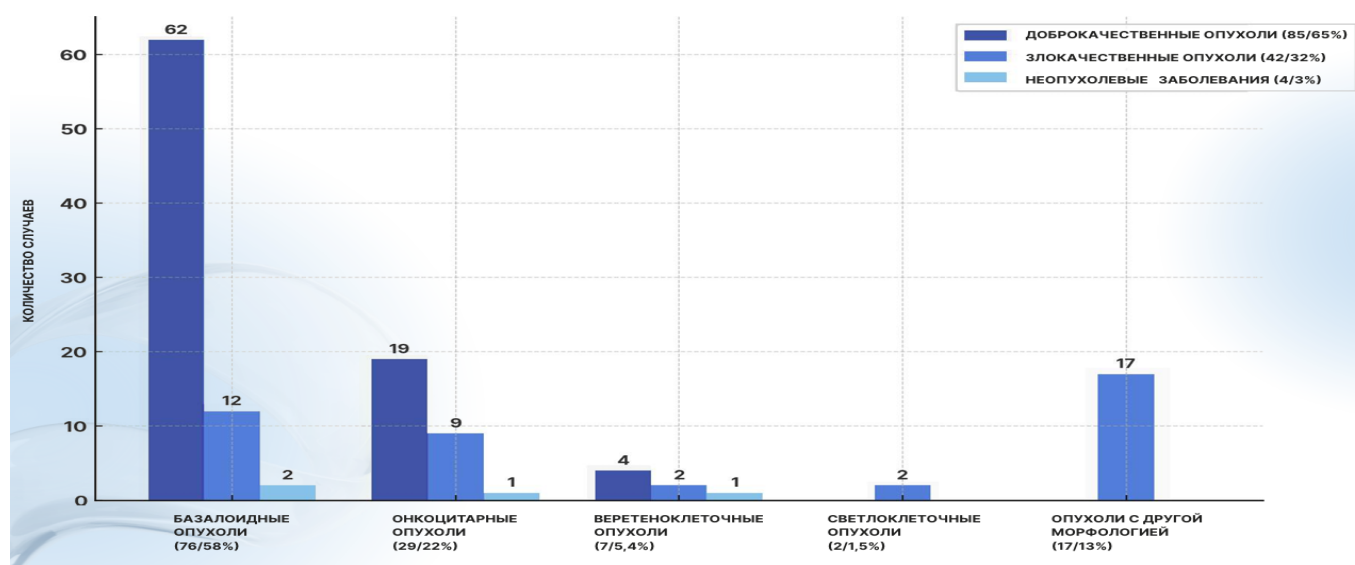


Рисунок 2 Распределение по морфологическим диагнозам на резецированном материале опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности (131 случай)

При сопоставлении результатов иммуноцитохимических исследований с гистологическим диагнозом (131 случай с гистологической верификацией и ИЦХ): в 91 (69,5%) случае заключение иммуноцитохимического исследования совпало с гистологическим диагнозом; в 26 (19,8%) случаях материал оказался недостаточным для выполнения всей иммуноцитохимической панели; в 14 (10,7%) случаях заключение иммуноцитохимического исследования не совпало с гистологическим диагнозом.

Анализ результатов показал эффективность использования иммуноцитохимических исследований на материале клеточных блоков для исключения неопределенного потенциала злокачественности опухоли на догоспитальном этапе в 114 случаях с преимущественной морфологией. В части опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности с базалоидной морфологией в 52 случаях было дано определенное цитологическое заключение, в 9 случаях результаты ИЦХ не совпали с гистологическим диагнозом и в 19 случаях материал клеточных блоков оказался не диагностическим.

В части опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности с онкоцитарной морфологией, в 19 случаях было дано определенное цитологическое заключение, в 3 случаях результаты цитологического и ИЦХ исследования не совпали с гистологическим диагнозом и в 7 случаях материал клеточных блоков оказался не диагностическим. В части опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности с веретенноклеточной морфологией, в 4 случаях

были даны определенные цитологические заключения по миоэпителиома в трех случаях и миоэпителиальной карциноме в одном случае. В 1 случае результат цитологического и ИЦХ исследования – миоэпителиома, не совпал с гистологическим диагнозом шваннома и в 2 случаях материал клеточных блоков оказался не диагностическим. В части опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности со светлоклеточной морфологией, в имеющихся 2 случаях были даны определенные цитологические заключения. Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности соответствуют диапазону показателей, упоминаемых в литературе (таблица 2). Критерием достоверности принят результат гистологического исследования, проведенного на резецированном материале.

Таблица 2

Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности иммуноцитохимии на клеточных блоках (n=131)

Иммуноцитохимическая диагностика	Наличие злокачественной опухоли относительно доброкачественных процессов в случаях с неопределенными цитологическими заключениями (131 случай)	Наличие злокачественных опухолей относительно доброкачественных опухолей в случаях с неопределенными цитологическими заключениями (131 случай)	Информативность иммуноцитохимии на материале клеточных блоков по данным литературы
Чувствительность	83,9%	83,9%	45% - 90%
Специфичность	98,9%	98,6%	71%-100%
Точность	92,4%	94,2%	81%-100%
Прогностичность положительного результата	89,7%	96,3%	81%-100%
Прогностичность отрицательного результата	93,4%	93,4%	81%-100%

В третьей главе в третьем разделе на основе проделанных нами исследований мы предлагаем Алгоритмы дифференциальной диагностики опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности и преимущественной морфологией. На рисунке 3 представлен общий алгоритм, дифференцирующий базалоидные опухоли по особенностям матрикса и стромы.



Рисунок 3 - Алгоритм дифференциальной диагностики базалоидных опухолей

Алгоритм для базалоидных опухолей с обильным хондромиксоидным матриксом с учетом возможных ядерных особенностей предлагает дифференциальный ряд из плеоморфной аденомы и карциномы из плеоморфной аденомы. Крайне редко может встретиться хондросаркома со схожими признаками в виде обильного хондромиксоидного матрикса с бледными полиморфными

опухолевыми хондроцитами, но без базалоидного эпителия. Нами определены цитологические критерии для плеоморфной аденомы: характерный хондромиксоидный матрикс ярко-пурпурного цвета с отчетливой фибриллярной / перистой структурой; протоковый компонент в нежных, повторяющихся структурах миоэпителиальный компонент в изолированных, рыхлых скоплениях (разной формы). Карцинома из плеоморфной аденомы имеет плеоморфный компонент из плотных групп протокового эпителия и изолированного или в рыхлых скоплениях миоэпителия на фоне фибриллярного метакроматического матрикса. Карциноматозный компонент состоит из плотных групп полиморфных гиперхромных клеток с грубым хроматином и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и наличием некротического компонента. Для плеоморфной аденомы/карциномы из плеоморфной аденомы рекомендуется панель из: PLAG1, HMGA2; для протокового эпителия- CKPan, CK7; миоэпителиальные и базальные маркеры- calponin (наиболее чувствительный), SMA, p40 (лучше, чем p63), S100 и SOX10 (отличает ПА от онкоцитарных опухолей); индекс пролиферации ki-67 выше 2% для карциномы из плеоморфной аденомы.

Предложенный нами Алгоритм для базалоидных опухолей со скудным матриксом и ядерными особенностями состоит из плеоморфной аденомы с пролиферацией эпителиального компонента, карциномы из плеоморфной аденомы, эпителиально-миоэпителиальной карциномы, базальноклеточной аденомы/карциномы и миоэпителиальной карциномы. Цитограмма эпителиально-миоэпителиальной карциномы со скудным матриксом была представлена трехмерными структурами с двухклеточной популяцией, состоящей из более крупных бледных миоэпителиальных клеток и более мелких эозинофильных протоковых клеток. Строма гладкая, с редкими гиалиновыми глобулами. Рекомендуемая нами иммуноцитохимическая панель: PLAG1; протоковый эпителий: CK7; миоэпителий: SMA, calponin, p63/p40; индекс пролиферации ki-67 - >10%; отрицательное окрашивание – GFAP.

Цитологически различить базальноклеточную аденому и аденокарциному сложно, т.к. не визуализировались капсула и диагноз определялся гистологически. В мазках аспиратов обнаруживаются скопления в виде солидных структур с палисадом по периферии из однородных базалоидных клеток с округлыми или овальными ядрами и скудной цитоплазмой. Рекомендуемая нами оптимизированная иммуноцитохимическая панель антител для базальноклеточной аденомы/аденокарциномы: sm-actin, calponin, p63, p40, SOX10; совместная экспрессия ядерного β -катенина и LEF1; индекс пролиферации ki-67 <10%; отрицательное окрашивание GFAP. Миоэпителиальная карцинома демонстрирует изолированные плазмацитоидные, веретенообразные, эпителиоидные клетки в небольших скоплениях, ядерную атипию, метакроматическую строму в виде глобул, полос и сфер. Опухолевые клетки при миоэпителиальной карциноме экспрессировали цитокератины, SOX10, S100 и миоэпителиальные маркеры, такие как SMA, кальпонин и p63/p40.

Следующий Алгоритм предлагает дифференцировать базалоидные опухоли с отсутствием матрикса и ядерными особенностями. Дифференциальный ряд состоит из плеоморфной аденомы с пролиферацией эпителиального компонента, карциномы из плеоморфной аденомы, канальцевой аденомы, миоэпителиомы и миоэпителиальной карциномы. Канальцевая аденома диагностируется только гистологически.

Алгоритм для базалоидных опухолей с гиалиновой или смешанной стромой (фибриллярная с глобулами) предлагает дифференциальный ряд из карциномы из плеоморфной аденомы, аденокистозной карциномы, эпителиально-миоэпителиальной карциномы и базальноклеточной аденомы/карциномы. Для аденокистозной карциномы характерны базалоидные клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, ядра угловатой формы с невыраженной атипией, характерные отдельные глобулы, ветвящиеся каналы бесклеточного пурпурного матрикса. Маркер c-KIT (CD117) имеет важное значение в дифференциальной диагностике аденокистозной карциномы и плеоморфной аденомы, поскольку он экспрессировался опухолевыми клетками при аденокистозной карциноме и его экспрессия отсутствовала при плеоморфной аденоме.

Итак, большинство опухолей с базалоидной морфологией являются двухкомпонентными с соответствующей картиной экспрессии иммуноцитохимических маркеров. В таблице 3 представлены оптимальные панели для опухолей с базалоидной морфологией. Это эпителиальные

маркеры, миоэпителиальные маркеры, индекс пролиферации, а также маркеры, демонстрирующие отрицательную экспрессию.

Таблица 3

Иммунопрофиль базалоидных опухолей слюнной железы

Базалоидные опухоли	Эпителиальный компонент Миоэпителиальный компонент	Индекс пролиферации ki-67	Отрицательное окрашивание
Плеоморфная аденома/ карцинома из плеоморфной аденомы	PLAG1, HMGA2, Протоковый эпителий: CKPanCK7 Миоэпителиальные и базальные маркеры: calponin (наиболее чувствительный), SMA, p40 (лучше, чем p63), S100 и SOX10 (отличает ПА от онкоцитарных опухолей)	>2%	KIT (CD117)
Базальноклеточная аденома/ Базальноклеточная карцинома	sm-actin, calponin, p63, p40, SOX10; совместная экспрессия ядерного катенина и LEF1	<10%	GFAP
Аденокистозная карцинома	Протоковый эпителий: CKPan, CK7 и KIT (CD117) Миоэпителий: p63, p40, calponin, sm-actin, S100, MYB в ядрах базальных/миоэпителиальных клеток	>20%	PLAG1
Эпителиально- миоэпителиальная карцинома	Протоковый эпителий: CK7 Миоэпителий: SMA, calponin, p63/p40	>10%	GFAP
Полиморфная карцинома	Протоковый эпителий: CK7, mammaglobin, KIT (CD117), CEA; Миоэпителий: S100, p63	1–7%	p40
Миоэпителиома/ Миоэпителиальная карцинома	Миоэпителиальные маркеры: p63, calponin, SMA, S100, SOX10	<10% >10%	

В третьей главе в четвертом разделе подкатегория новообразований слюнной железы с неопределенным злокачественным потенциалом с онкоцитарными/онкоцитоидными признаками включала как доброкачественные онкоцитарные опухоли слюнных желез, так и карциномы низкой степени злокачественности, с преобладающим онкоцитарным типом клеток и характерными фоновыми изменениями. Из 114 случаев в 29 случаях материал ТИАБ был расценен как онкоцитарная/онкоцитоидная опухоль (категория CIVB SUMP) по МСЦСЖ, что составило 25% от общего числа случаев опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом (4,6% случаев из 636). Среди онкоцитарных опухолей гистологически верифицированы 65,5% доброкачественных опухолей, 31,0% злокачественных опухолей и 3,5% неопухолевых заболеваний. В 55,2% случаев, цитологически материал ТИАБ был расценен как CIVB (SUMP) – онкоцитарная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности. По результатам цитологического и ИЦХ исследований и последующего гистологического исследования операционного материала наблюдалось совпадение по доброкачественным опухолям (опухоль Уортина, оксифильная аденома (онкоцитомы), цистаденома) в 51,7% (15 случаев из 29), в 13,8% случаев (4 случая из 29) совпали диагнозы злокачественных опухолей (метастаз меланомы, лимфомы), в 10,3% выявлены несовпадения заключений цитологических и ИЦХ исследований и гистологических диагнозов (метастаз ПМК, ацинарно-клеточная карцинома и плеоморфная аденома), в 24,1% случаев материал клеточных блоков был признан недиагностическим. В нашей работе оценивая цитогаммы опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности с онкоцитарной/онкоцитоидной морфологией мы использовали установки Миланской классификации (второй пересмотр от 2023 года) в оценке особенностей фона мазков и выраженности ядерной атипии. Мы предлагаем подробные Алгоритмы дифференциальной диагностики онкоцитарных опухолей,

классифицированных по Миланской классификации как CIVB. На рисунке 4 представлен общий алгоритм, дифференцирующий онкоцитарные опухоли по особенностям фона, особенностям цитоплазмы и ядерным особенностям.

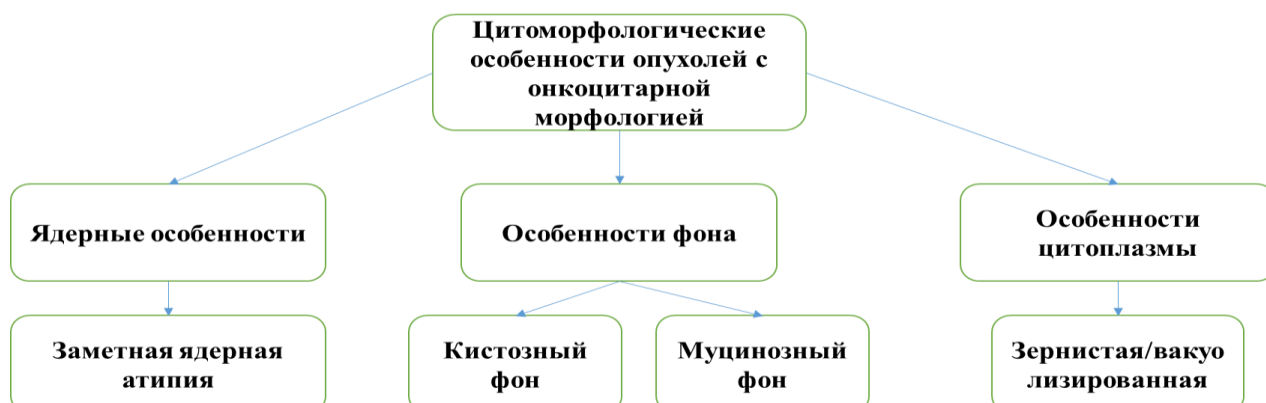


Рисунок 4 общий алгоритм, дифференцирующий онкоцитарные опухоли

Нами предложен алгоритм дифференциальной диагностики онкоцитарных опухолей с кистозным фоном. Дифференциальный ряд состоял из опухоли Уортина, склерозирующей поликистозной аденомы, цистаденомы, ацинарно-клеточной карциномы и мукоэпидермоидной карциномы (рисунок 5).

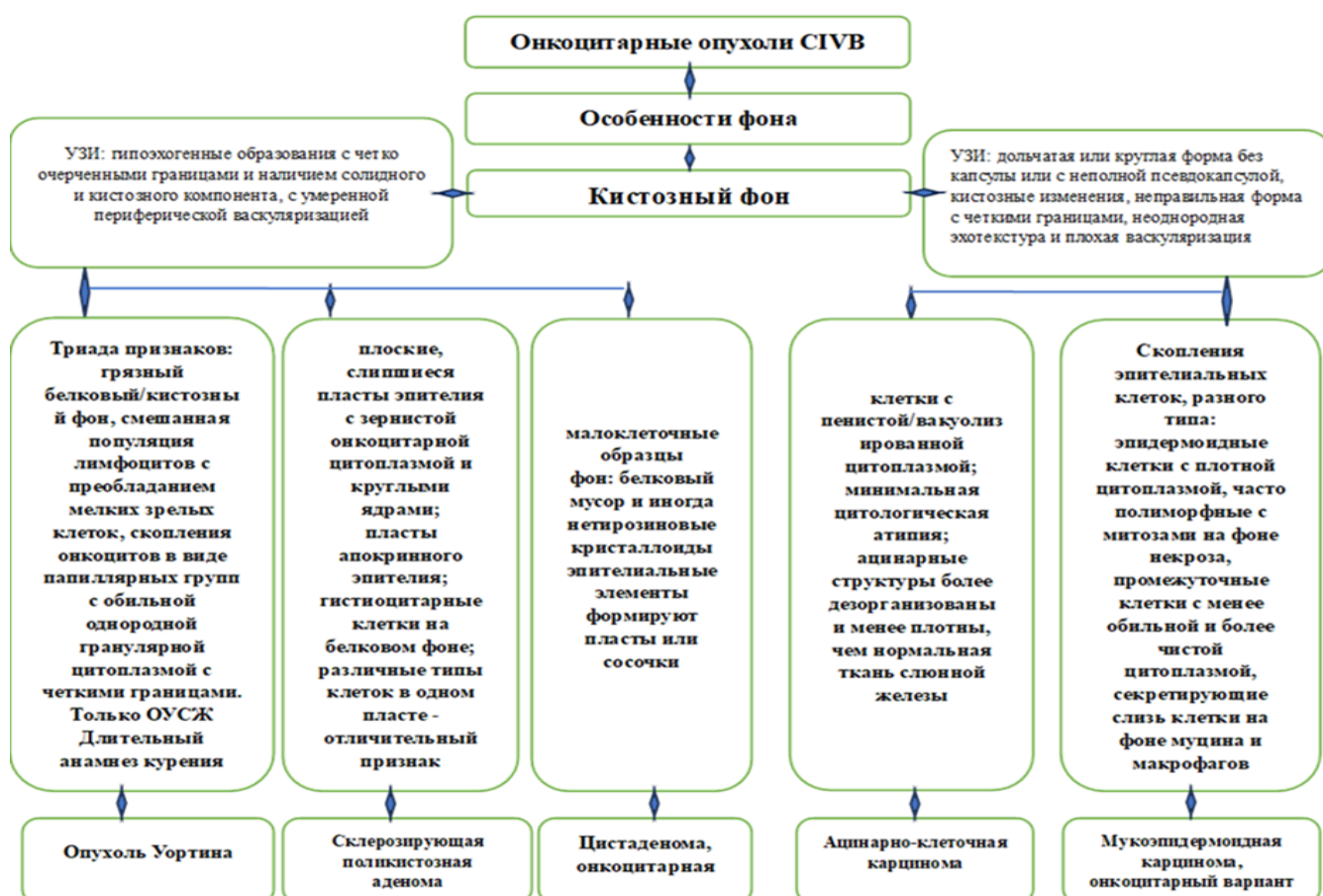


Рисунок 5 - Алгоритм дифференциальной диагностики онкоцитарных опухолей с кистозным фоном.

Алгоритм дифференциальной диагностики онкоцитарных опухолей с зернистой/вакуализированной цитоплазмой представлен на рисунке 6. Дифференциальный ряд в нашем исследовании состоял из ацинарно-клеточной карциномы, секреторной карциномы и метастатической почечно-клеточной карциномы.



Рисунок 6 - Алгоритм дифференциальной диагностики онкоцитарных опухолей с зернистой/вакуализированной цитоплазмой

Нами предложен алгоритм дифференциальной диагностики онкоцитарных опухолей с муцинозным фоном (рисунок 7). Дифференциальный ряд состоял из опухоли Уортина с очаговыми муцинозными метапластическими изменениями и мукоэпидермоидной карциномы.

Алгоритм дифференцированной диагностики онкоцитарных опухолей с заметными очаговыми ядерными особенностями представлен на рисунке 8. Дифференциальный ряд состоял из карциномы слюнного протока, мукоэпидермоидной карциномы, онкоцитарной карциномы и эпителиально-миоэпителиальной карциномы.

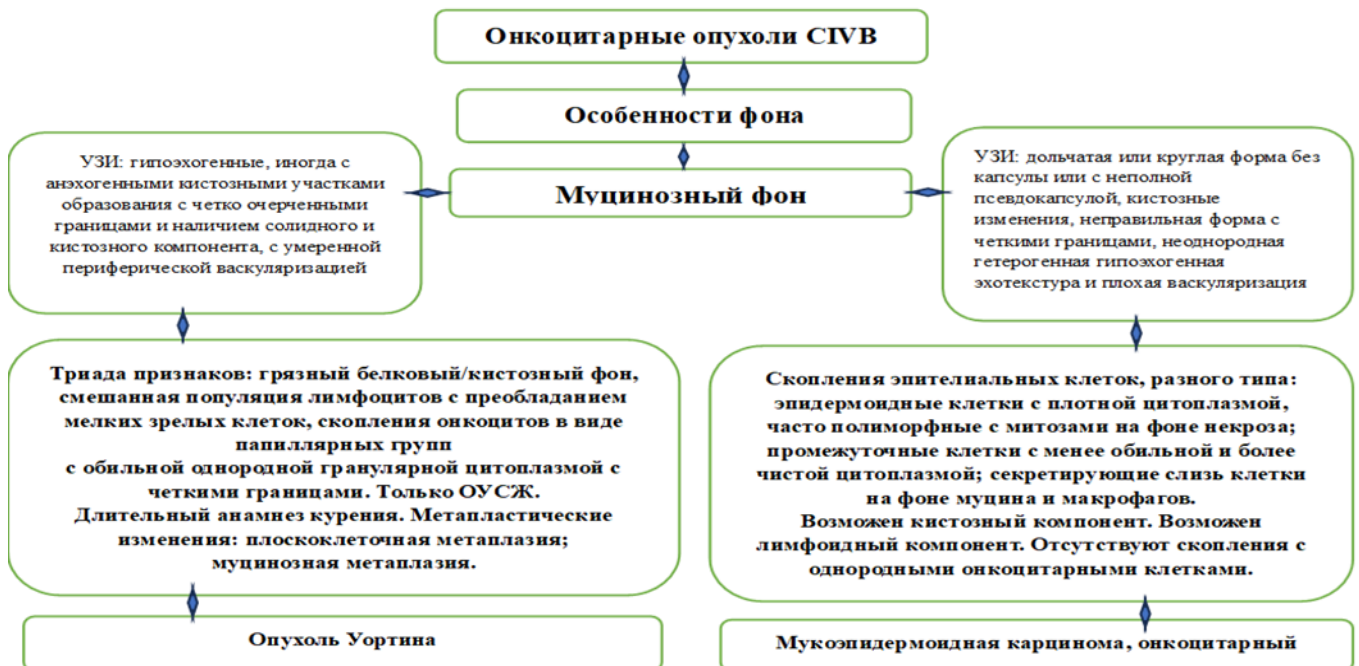


Рисунок 7 - Алгоритм дифференциальной диагностики онкоцитарных опухолей с муцинозным фоном



Рисунок 8 - Алгоритм дифференциальной диагностики онкоцитарных опухолей с заметной очаговой ядерной атипией

В таблице 4 представлены оптимальные панели для опухолей слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности с онкоцитарной морфологией. Здесь также указаны маркеры, которые могут давать положительное окрашивание, отрицательное окрашивание и индекс пролиферации.

Таблица 4

Иммунопрофиль онкоцитарных опухолей слюнной железы

Онкоцитарные опухоли	Эпителиальный компонент	Миоэпителиальный компонент	Отрицательное окрашивание	Индекс пролиферации ki-67
Опухоль Уортина	p63+, p40-, CK7, CK19		SOX10, sm-actin	
Мукоэпидермоидная карцинома	Мембраносвязанные муцины: MUC2, MUC6; эпидермоидные клетки: Pan-CK, CK5/6, CK7, CK14, p63, p40		SOX10, S100, AR	
Миоэпителиома, миоэпителиальная карцинома	CK5/6/14	p63/p40, calponin, SMA, S100, SOX10		myoepithelial adenoma <10%; myoepithelial carcinoma >10%
Онкоцитомы, онкоцитарная карцинома	p63/p40 (экспрессия в базальных клетках), CK5/6, GATA-3;		SOX10, S100, DOG1	carcinoma >10%
Ацинарно клеточная карцинома	DOG-1, SOX10, GCDFP15	негативные	p40/p63, DOG1, mammaglobin, S100	>10%
Секреторная карцинома	CK7, S100, SOX10, vimentin, mammaglobin		p63, p40, NR4A3, DOG1	
Протоковая карцинома СЖ	Androgen receptor (90%), GATA-3, GCDFP15, AE1/AE3, CK7		p63, SOX10	>25%
Внутрипротоковая карцинома низкой степени злокачественности	AE1/AE3, CAM5.2, CK7, EMA	p63, p40, calponin, sm-actin- на клетках, окружающих опухолевые гнезда	mammaglobin, S100	
Светлоклеточная карцинома	- CK7, CK19, CK14, CAM5.2 и EMA		S100, MSA, SMA, calponin	

В третьей главе в пятом разделе подкатегория новообразований слюнных желез неопределенного злокачественного потенциала с веретеночлеточными признаками включает как доброкачественные веретеночлеточные опухоли слюнных желез, так и дифференцируемые с ними злокачественные опухоли с веретеночлеточной морфологией, в том числе, с саркоматоидным компонентом.

Из 131 случая у 7 пациентов материал ТИАБ цитологически был расценен как веретеночлеточная опухоль в категориях CIVB (SUMP) и CV по МСЦСЖ, что составило 5,34% (1,1% от 636 случаев). Веретеночлеточную морфологию продемонстрировали доброкачественные опухоли - миоэпителиома и шваннома и злокачественные опухоли - миоэпителиальная карцинома и карциносаркома. Заключение ИЦХ и гистологические диагнозы об миоэпителиоме и миоэпителиальной карциноме совпали. Материал клеточного блока веретеночлеточной опухоли CIVB оказался не диагностическим, при этом, гистологическое исследование выявило миксофибросаркому 8811/3. Материал клеточного блока, расцененный с помощью ИЦХ как доброкачественная опухоль миоэпителиома, на резецированном материале гистологически был определен как тоже доброкачественная опухоль, но не миоэпителиома, а шваннома.

Алгоритм, представленный на рисунке 9, позволяет дифференцировать опухоли с веретеночлеточной морфологией.

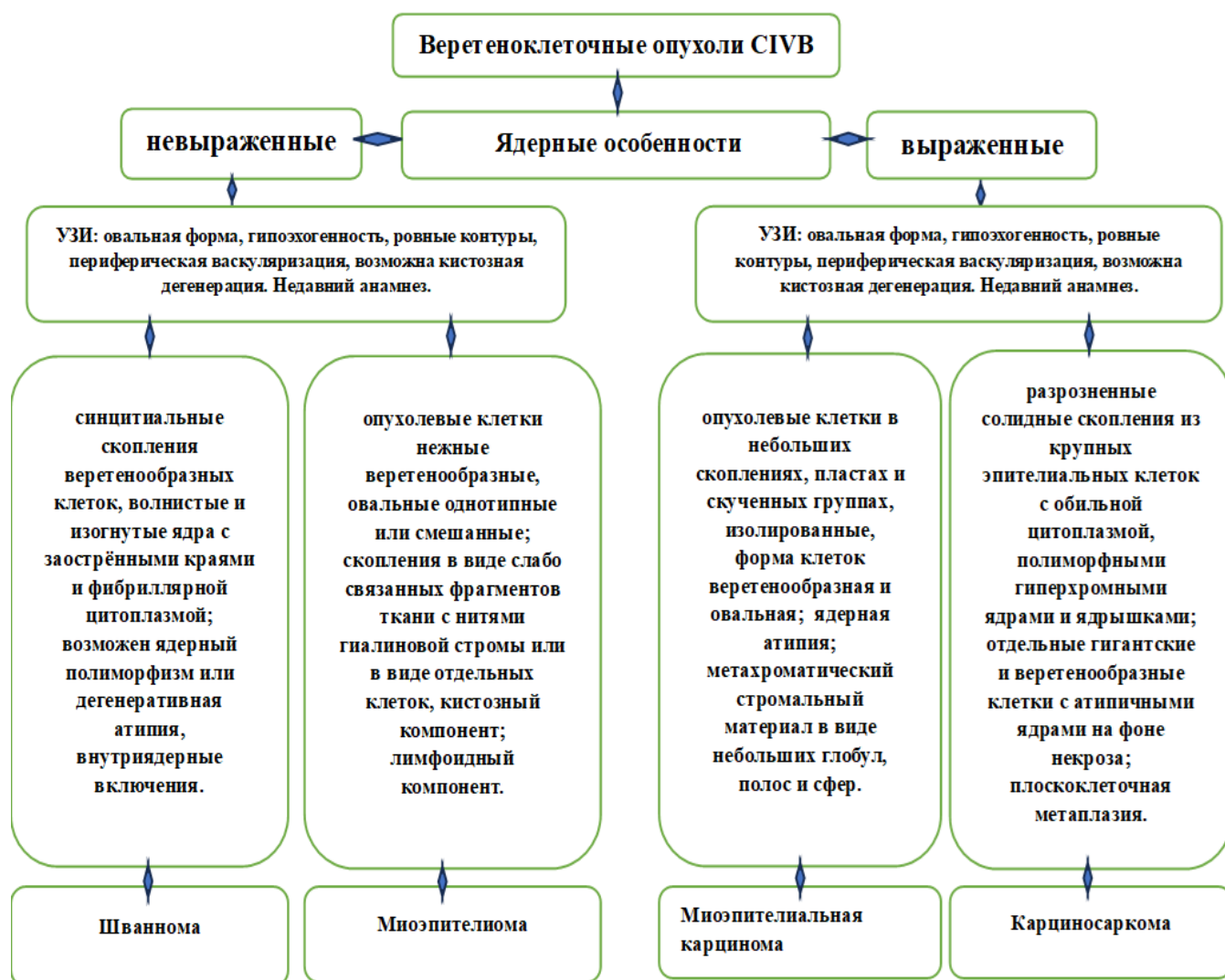


Рисунок 9 - Алгоритм дифференциальной диагностики веретенноклеточных опухолей

Дифференциальный ряд состоял из шванномы, миоэпителиомы, миоэпителиальной карциномы и карциносаркомы.

В третьей главе в шестом разделе подкатегория новообразований слюнных желез неопределенного злокачественного потенциала со светлоклеточной морфологией встречались редко и были представлены как доброкачественными, так и злокачественными новообразованиями с перекрывающимися цитоморфологическими признаками.

Опухолевые клетки с прозрачной или вакуолизированной цитоплазмой являлись ключевым диагностическим признаком. Светлоклеточные новообразования представляли собой небольшую подгруппу категории SUMP и в основном являлись опухолями низкой степени злокачественности 2 (0,3% случаев из 636). Нами разработан алгоритм дифференциальной диагностики опухолей со светлоклеточной морфологией (Рисунок 10).

Дифференциальный ряд состоял из секреторной карциномы, ацинарноклеточной карциномы, мукоэпидермоидной карциномы, меланомы и метастатических опухолей.

В заключении обобщены результаты исследования, которые легли в основу выводов и практических рекомендаций.

Следует отметить, что среди 636 случаев были выделены 133 случая с неопределенными цитологическими заключениями, требующими дополнительных методов исследования для уточнения цитологического заключения. Из 133 больных в 131 случае удалось выполнить иммуноцитохимические исследования на клеточных блоках и сопоставить результаты цитологического и иммуноцитохимического исследований с гистологическими диагнозами.

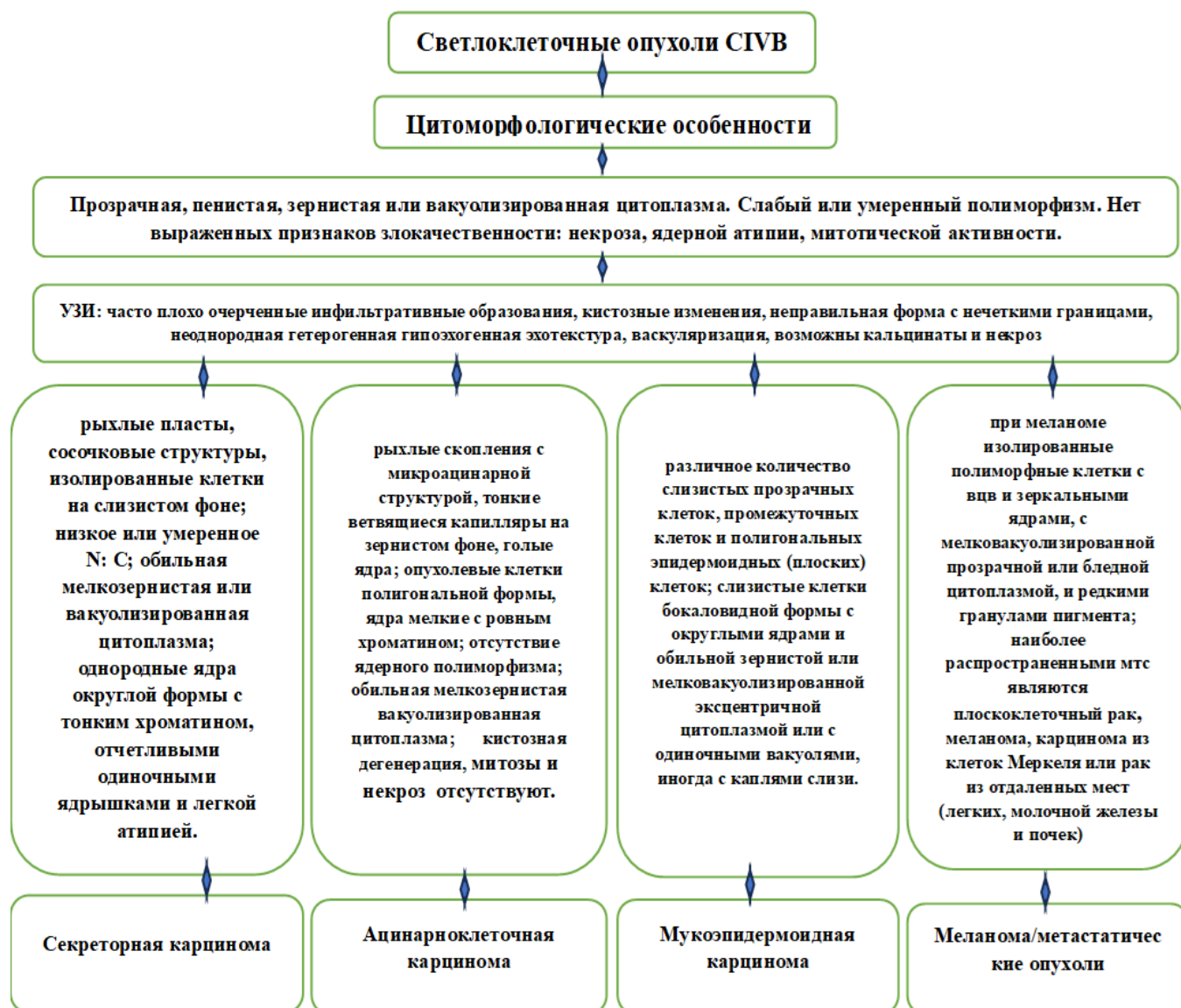


Рисунок 10 - Алгоритм дифференциальной диагностики светлоклеточных опухолей.

Опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности составили 114 (18% случаев из 636) случаев и распределились следующим образом: 76 (12% из 636) случаев базалоидная опухоль, 29 (5% из 636) случаев онкоцитарная опухоль, 7 случаев веретенкоклеточная опухоль и 2 случая светлоклеточная опухоль. По результатам цитологических и иммуноцитохимических исследований в 90 случаях из 636 (14%) было сформулировано определенное цитологическое заключение (Рисунок 11).

Таким образом, анализ цитологического и гистологического материала 636 случаев и анализ цитологического, гистологического и иммуноцитохимического материала 131 случая с неопределенными цитологическими заключениями (114 случаев опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности из 131) показал целесообразность использования этих методов в сочетании с предложенными нами цитоморфологическими дифференциально-диагностическими алгоритмами и оптимизированными иммуноцитохимическими панелями.

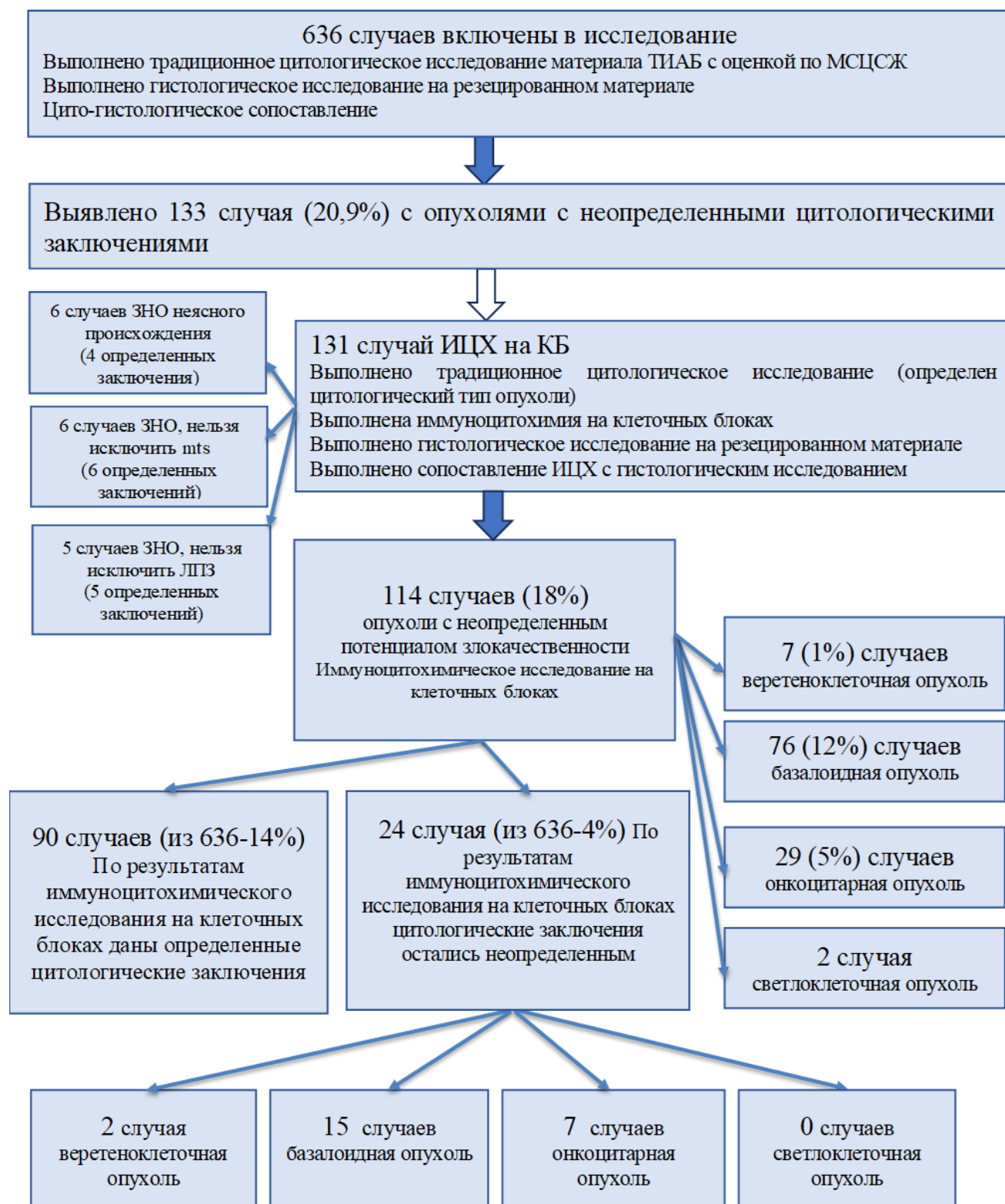


Рисунок 11 - Результаты исследования материала тонкоигольной аспирационной биопсии опухолевых заболеваний слюнных желез с последующей гистологической верификацией на операционном материале (n=636)

Результаты проведенной работы подтверждают, что иммуноцитохимические исследования на материале клеточных блоков в части опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности дают возможность максимально приблизить цитологическую диагностику к «золотому стандарту» - гистологическому исследованию, позволяют сократить сроки обследования и предоставить клиницистам наиболее полную цитоморфологическую информацию на догоспитальном этапе для планирования объема и характера лечения.

ВЫВОДЫ

1. Цитоморфологический и статистический анализ пунктатов опухолей слюнных желез и последующее сопоставление с гистологическим исследованием на резецированном материале позволили подтвердить высокую диагностическую значимость цитологического исследования, категоризованного по МСЦСЖ на догоспитальном этапе, однако, в части опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности требуются дополнительные методы исследования. Таких опухолей может быть диагностировано от 10 до 17%.
2. Цитоморфологический и статистический анализ иммуноцитохимии на материале клеточных блоков для опухолей с неопределенными цитологическими заключениями и сопоставление с гистологическим исследованием на резецированном материале показали, что иммуноцитохимические исследования дают возможность максимально приблизить цитологическую диагностику к «золотому стандарту» - гистологическому исследованию, сократить сроки обследования и предоставить клиницистам наиболее полную цитоморфологическую информацию на догоспитальном этапе для планирования объема и характера лечения.
3. Для опухолей слюнных желез с базалоидной морфологией характерными являются особенности хондромиксоидного матрикса в части его обильности, скудности или отсутствия при наличии базалоидного эпителия, особенности стромы и невыраженные или умеренно выраженные ядерные особенности. Используя предложенные дифференциально-диагностические цитологические алгоритмы у 76 (12%) больных диагностированы опухоли слюнных желез с базалоидной морфологией.
4. Для опухолей слюнных желез с онкоцитарной/онкоцитоидной морфологией характерными являются особенности фона в части кистозной и муцинозной составляющих, особенности цитоплазмы в части вакуализации и ядерные особенности в виде очаговой ядерной атипии. Используя предложенные дифференциально-диагностические алгоритмы у 29 (4,6%) больных диагностированы опухоли слюнных желез с онкоцитарной/онкоцитоидной морфологией.
5. Для опухолей слюнных желез с веретенноклеточной морфологией характерными являются ядерные особенности разной степени выраженности и эпителиальный или не эпителиальный генез опухоли. Используя предложенные дифференциально-диагностические цитологические алгоритмы у 7 больных диагностированы опухоли слюнных желез с веретенноклеточной морфологией. Определены иммуноцитохимические панели для опухолей слюнных желез с веретенноклеточной морфологией, позволившие уменьшить на 5 случаев количество неопределенных цитологических заключений.
6. Основными дифференциально-диагностическими цитологическими критериями для опухолей слюнных желез со светлоклеточной морфологией характерными являются прозрачная, пенистая, зернистая или вакуолизированная цитоплазма, слабый или умеренный полиморфизм, отсутствие выраженных признаков злокачественности: некроза, ядерной атипии, митотической активности. Используя предложенные дифференциально-диагностические цитологические алгоритмы у 2 больных диагностированы опухоли слюнных желез со светлоклеточной морфологией.
7. Определены иммуноцитохимические панели для опухолей слюнных желез с базалоидной морфологией, позволившие уменьшить на 61 (9,5%) случай количество неопределенных цитологических заключений, для опухолей слюнных желез с онкоцитарной/онкоцитоидной морфологией, позволившие уменьшить на 22 (3,5%) случая количество неопределенных цитологических заключений, для опухолей слюнных желез с веретенноклеточной морфологией, позволившие уменьшить на 5 случаев количество неопределенных цитологических заключений и

для опухолей слюнных желез со светлоклеточной морфологией, позволившие диагностировать все случаи неопределенных цитологических заключений.

8. По результатам статистического анализа цитологических и иммуноцитохимических исследований материала клеточных блоков опухолей слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности чувствительность составила 68,8%, специфичность составила 98,6%, достоверность/точность составила 79,6%. Иммуноцитохимическое исследование позволило снизить неопределенные цитологические заключения на 14%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам клинической лабораторной диагностики - цитологам рекомендуется:

- применять в цитологических заключениях по материалу тонкоигольной аспирационной биопсии слюнных желез Миланскую классификацию для стандартизации заключений и взаимопонимания с клиницистами;
- применять в цитологической диагностике опухолей слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности, предложенные нами дифференциально-диагностические алгоритмы и оптимизированные иммуноцитохимические панели для материала клеточных блоков;
- работать в мультидисциплинарной команде, которая должна состоять из онколога и врача лучевой диагностики (УЗИ, МРТ, КТ) на догоспитальном этапе и патологоанатома для обязательного цитогистологического сопоставления на резецированном материале;
- рассмотреть возможность включения врачей КЛД цитологов в состав центров патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики по примеру ведущих онкологических клиник и научно-исследовательских институтов для большей эффективности работы и возможности выполнения дополнительных цитологических методов исследования на догоспитальном этапе.

Врачам онкологам рекомендуется:

- назначать иммуноцитохимическое исследование для материала ТИАБ, оцененного цитологически по Миланской классификации как опухоль слюнной железы с неопределенным потенциалом злокачественности;
- назначать одновременно с цитологическим исследованием иммуноцитохимическое исследование для материала ТИАБ солидных и кистозно-солидных опухолей слюнных желез для сокращения времени на дополнительную диагностику и дальнейшей маршрутизации пациентов.

Руководителям образовательных организаций высшего медицинского образования целесообразно:

- рекомендовать результаты проведенного исследования для включения в программы циклов дополнительного профессионального образования (повышения квалификации, профессиональной переподготовки) для врачей клинической лабораторной диагностики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая важность цитологической диагностики опухолей слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности на догоспитальном этапе необходимо дальнейшее изучение возможностей иммуноцитохимических исследований в плане использования новых, более специфичных маркеров, а также изучение и внедрение молекулярно-генетических исследований на материале клеточных блоков.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

- 1.Тараканова О.В. Классификация новообразований слюнных желез с неопределенным злокачественным потенциалом (SUMP) в миланской системе отчетности о цитопатологии слюнных желез / Тараканова О.В., Славнова Е.Н., Семенова А.Б. // Новости клинической цитологии России. 2024. Т. 28. № 2. С. 12-21.

2.Тараканова О.В. Совершенствование цитологической диагностики опухолей слюнной железы с неопределенным потенциалом злокачественности / **Тараканова О.В.**, Семенова А.Б., Славнова Е.Н. // Здоровье мегаполиса. 2025. Т.6. №2. С.121-123.

3.Тараканова О.В. Дифференциальная цитологическая диагностика опухоли Уортина / **Тараканова О.В.**, Славнова Е.Н., Семенова А.Б. // Клиническая лабораторная диагностика. 2024. Т. 69. № 5. С. 195-205.

**Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и
входящих в международную базу данных SCOPUS.**

4.Тараканова О.В. Цитологическая диагностика опухолей слюнных желез / **Тараканова О.В.**, Славнова Е.Н. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022. Т. 11. № 5. С. 78-88.

5.Тараканова О.В. Возможности цитологической диагностики онкоцитарных и онкоцитоидных поражений слюнной железы / Славнова Е.Н., **Тараканова О.В.**, Еремин Н.В. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2024. Т. 13. № 4. С. 11-21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МСЦСЖ -Миланская система цитопатологии слюнных желез

ИЦХ - иммуноцитохимическое исследование

КЛД - клиническая лабораторная диагностика

CI - не диагностическая категория

СII - не опухолевая категория

СIII - атипия неопределенного, неясного значения (AUS)

CIVA - доброкачественные опухоли слюнных желез

CIVB(SUMP) - опухоли слюнных желез с неопределенным потенциалом злокачественности

CV - подозрение на злокачественную опухоль

CVI- злокачественная опухоль