

ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Тараканова О.В.¹, Славнова Е.Н.^{2,3}, Семенова А.Б.¹

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛИ УОРТИНА

¹ Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, 117152, Москва, Россия;

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Москва, Россия;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 123242, Москва, Россия

Опухоль Уортина является второй по распространенности после плеоморфной аденомы опухолью слюнных желез, на ее долю приходится примерно 5-15% всех опухолей слюнных желез. Опухоль Уортина имеет сходные или перекрывающиеся цитологические признаки с некоторыми доброкачественными и злокачественными опухолями слюнных желез, что может привести при трактовке материала ТИАБ к диагностическим ошибкам. Критерии цитологической дифференциальной диагностики опухоли Уортина и современные возможности цитологической диагностики в литературе представлены недостаточно.

Цель работы - определить дифференциально-диагностические цитологические критерии опухоли Уортина на основании ретроспективного исследования онкоцитарных неопухолевых заболеваний, доброкачественных и злокачественных опухолевых новообразований слюнных желез, верифицированных гистологически, показать современные возможности цитологической диагностики.

Материал и методы. Изучены клиничко-морфологические данные 138 пациентов с неопухолевыми заболеваниями и опухолями слюнных желез, обследованных и получивших оперативное лечение в Онкологическом центре № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы в период 2016-2021 года. Из них с неопухолевыми заболеваниями слюнных желез - 10, с опухолью Уортина - 87 пациентов, с оксифильными аденомами (онкоцитоматами) - 7, с мукоэпидермоидной карциномой - 15, с ацинарно-клеточной карциномой - 12, с секреторной карциномой - 1, с лимфомой - 2, с метастатическими карциномами - 4. Всем пациентам выполнены традиционные цитологические и гистологические исследования операционного материала.

В работе применялась жидкостная цитология, методика клеточного блока, иммуноцитохимия и молекулярно-генетические методы.

Результаты. Предложены критерии дифференциальной цитологической диагностики опухоли Уортина с морфологически сходными неопухолевыми заболеваниями, доброкачественными и злокачественными опухолями слюнной железы и возможности методов цитологической диагностики. Точный цитологический диагноз опухоли Уортина на догоспитальном этапе важен для определения тактики лечения пациента, особенно при дифференциальном диагнозе с неопухолевыми заболеваниями и карциномами. Информативность ТИАБ в диагностике опухоли Уортина слюнной железы составила: точность - 95%, чувствительность - 93%, специфичность - 98%, прогностическая ценность положительного результата - 99% и прогностическая ценность отрицательного результата - 86%.

Заключение. Если материал ТИАБ демонстрирует четкие цитоморфологические признаки опухоли Уортина, то в заключении указывается согласно Миланской системе оценки цитопатологии слюнной железы категория IVA - Доброкачественная опухоль слюнной железы. Если в материале ТИАБ обнаруживаются сходные или перекрывающиеся со злокачественными опухолями цитоморфологические признаки, то заключение следует формулировать согласно Миланской системе оценки цитопатологии слюнной железы категория как IVB - онкоцитарная опухоль слюнной железы с неопределенным потенциалом злокачественности. В категориях с неопределенным потенциалом злокачественности и подозрении на злокачественность, мы можем дать прямой ответ, используя методику клеточных блоков, иммуноцитохимическое и молекулярно-генетическое исследование на материале клеточного блока для планирования объема оперативного вмешательства.

Ключевые слова: опухоль Уортина; Миланская система; онкоцитарные опухоли; цитологическая диагностика

Для цитирования: Тараканова О.В., Славнова Е.Н., Семенова А.Б. Дифференциальная цитологическая диагностика опухоли Уортина. Клиническая лабораторная диагностика. 2024; 69 (5): 195-205.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-5-195-205>

Для корреспонденции: Тараканова О.В., зав. цитологической лаборатории Центра патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГКБ им. С.С. Юдина; e-mail: tao61@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 17.02.2024

Принята к печати 19.02.2024

Опубликовано 25.04.2024

Tarakanova O.V.¹, Slavnova E.N.^{2,3}, Semenova A.B.¹

DIFFERENTIAL CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF WARTHIN'S TUMOR

¹ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow Department of Health, 117152, Moscow, Russia;

² Moscow Scientific Research Oncology Institute named after P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, Russia;

³ FGBOU DPO "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" Ministry of Health of the Russian Federation, 123242, Moscow, Russia.

Warthin's tumor is the second most common salivary gland tumor after pleomorphic adenoma, accounting for approximately 5-15% of all salivary gland tumors. Warthin's tumor has similar or overlapping cytological features with some benign and malignant tumors of the salivary glands, which can lead to diagnostic errors when interpreting TAB material. The criteria for cytological differential diagnosis of Warthin's tumor and modern capabilities of cytological diagnosis are not sufficiently represented in the literature.

Purpose of the work. *To determine the differential diagnostic cytological criteria for Warthin's tumor based on a retrospective study of oncocytic non-tumor diseases, benign and malignant tumor neoplasms of the salivary glands, verified histologically, to show the modern capabilities of cytological diagnostics.*

Material and methods. *The clinical and morphological data of 138 patients with non-tumor diseases and tumors of the salivary glands, examined and received surgical treatment at the Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin Moscow Department of Health in the period 2016-2021, were studied. Of these, with non-tumor diseases of the salivary glands - 10, with Warthin's tumor - 87 patients, with oxyphilic adenomas (oncocytomas) - 7, with mucoepidermoid carcinoma - 15, with acinar cell carcinoma - 12, with secretory carcinoma - 1, with lymphoma - 2, with metastatic carcinomas - 4. All patients underwent traditional cytological and histological studies of surgical material.*

The work used liquid-based cytology, cell block techniques, immunocytochemistry and molecular genetic methods.

Result. *Criteria for differential cytological diagnosis of Warthin's tumor with morphologically similar non-tumor diseases, benign and malignant tumors of the salivary gland and the possibilities of cytological diagnostic methods are proposed. An accurate cytological diagnosis of Warthin's tumor at the prehospital stage is important for determining the patient's treatment tactics, especially in the differential diagnosis with non-neoplastic diseases and carcinomas. The information value of TAB in diagnosing Warthin's tumor of the salivary gland was: accuracy - 95%, sensitivity - 93%, specificity - 98%, predictive value of a positive result - 99% and predictive value of a negative result - 86%.*

Conclusion. *If the TAB material demonstrates clear cytomorphological signs of Warthin's tumor, then in the conclusion, according to the Milan system for assessing the cytopathology of the salivary gland, category IVA is indicated - Benign tumor of the salivary gland. If the TAB material reveals cytomorphological features similar or overlapping with malignant tumors, then the conclusion should be formulated according to the Milan system for assessing the cytopathology of the salivary gland, category IVB - oncocytic tumor of the salivary gland with uncertain malignant potential. In categories with uncertain malignant potential and suspected malignancy, we can give a direct answer using cell block techniques, immunocytochemical and molecular genetic studies on cell block material to plan the extent of surgery.*

Key words: *Warthin tumor; Milan system; oncocytic tumors cytological diagnosis*

For citation: Tarakanova O.V., Slavnova E.N., Semenova A.B. Differential cytological diagnosis of Warthin's tumor. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (5): 195-205 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-5-195-205>

For correspondence: *Tarakanova O.V.*, Head of the cytological laboratory of the Center for Pathoanatomical Diagnostics and Molecular Genetics of the State Clinical Hospital named after. S.S. Yudin of the Moscow City Health Department; e-mail: tao61@mail.ru

Information about authors:

Tarakanova O.V., <https://orcid.org/0000-0003-1340-8649>;

Slavnova E.N., <https://orcid.org/0000-0003-2307-4355>;

Semenova A.B., <https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 17.02.2024

Accepted 19.02.2024

Published 25.04.2024

Введение. Удельный вес заболеваемости злокачественными опухолями слюнных желез составляет 0,21% среди всех злокачественных новообразований в России в 2022 году [1].

Опухоли слюнных желез не только достаточно редки, но и уникальны по своей гистологической сложности и морфологической изменчивости, что отражается в цитологическом материале. В то время как архитек-

тура и контуры часто помогают в гистопатологической дифференциальной диагностике новообразований слюнных желез, эти подсказки обычно отсутствуют в цитологических препаратах.

Опухоль Уортина является второй по распространенности после плеоморфной аденомы опухолью слюнных желез, на ее долю приходится примерно 5-15% всех опухолей слюнных желез. Впервые она была описана

Otto Hildebrand в 1895 году, как вариант боковой кисты шеи. В 1910 году Albrecht Roth сообщил о двух опухолях верхней области шеи, которые он назвал папиллярными цистаденомами слюнных желез. В 1929 Aldred Scott Warthin, описал подобные случаи, и они были названы в его честь. Эти опухоли обычно поражают людей в возрасте от 60 до 70 лет и пациенты в анамнезе обычно имеют значительный стаж курения. Другие предполагаемые факторы риска включают радиационное облучение, вирусную инфекцию (вирус Эпштейна-Барр) и аутоиммунные заболевания (особенно тиреоидит) [2]. Опухоли почти исключительно ограничены околоушной железой и большинство опухолей располагаются в нижнем полюсе околоушной железы [3]. Опухоли иногда возникают мультифокально, синхронно или метастатически, в одних и тех же или двусторонних железах [4]. Пациенты обычно обращаются с безболезненными, медленно растущими флюктуирующими опухолями. Боль или паралич лицевого нерва встречаются редко, но могут встречаться при метастатическом (или инфарктном) варианте [5,6]. Гистологически опухоли состоят из различных пропорций папиллярно-кистозных структур, высланных онкоцитарными эпителиальными клетками, и лимфоидной стромы с герминативными центрами [7]. Эпителиальный компонент образован внутренними столбчатыми и наружными кубовидными клетками. Могут присутствовать ограниченные очаги плоскоклеточных, слизистых, реснитчатых и сальных клеток. Возможна гранулематозная реакция с гигантскими клетками типа Лангерганса [8]. Инфарктированные или метастатические опухоли могут демонстрировать выраженную муцинозную или плоскоклеточную метаплазию и стромальную реакцию, что приводит к трудностям в диагностике. [9 - 11].

Поскольку большие слюнные железы расположены поверхностно и легкодоступны, они являются оптимальными мишенями для тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ). Это быстрая, малоинвазивная и технически простая процедура, которую можно проводить в любых амбулаторных условиях. ТИАБ получила широкое признание в качестве диагностической процедуры первой при диагностике опухолей слюнных желез. В клинических рекомендациях Минздрава РФ 2020 года предложено всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование слюнных желез выполнять ТИАБ первичной опухоли и подозрительных лимфатических узлов с последующим цитологическим исследованием биопсийного материала в целях дифференциальной диагностики с доброкачественными новообразованиями, верификации диагноза и определения степени распространенности опухолевого процесса. Опухоль Уортина имеет сходные или перекрывающиеся цитологические признаки с некоторыми доброкачественными и злокачественными опухолями слюнных желез, что может привести при трактовке материала ТИАБ к диагностическим ошибкам. Критерии цитологической дифференциальной диагностики опухоли Уортина и современные возможности цитологической диагностики в литературе представлены недостаточно.

В классическом варианте опухоль Уортина демонстрирует характерный ряд цитоморфологических критериев, а именно: три компонента, которые включают: "грязный" белковый кистозный фон, лимфоциты и скопления онкоцитов. Онкоциты имеют обильную одно-

родную гранулярную цитоплазму с четко очерченными границами. Ядра в онкоцитах круглые, расположенные в центре, с выступающим ядрышком. Лимфоциты представлены смешанной популяцией, в которой преобладают зрелые лимфоциты.

По Миланской системе оценки цитопатологии слюнной железы опухоль Уортина классифицируется как доброкачественная опухоль - категория IVA [12], но при наличии лишь онкоцитов в цитологической картине, отсутствии других характерных признаков опухоли Уортина, а также при метастатическом варианте с муцинозной или плоскоклеточной метаплазией опухоль относят к категории IVB, как опухоли слюнных желез неопределенного потенциала злокачественности.

Цель работы - определить дифференциально-диагностические цитологические критерии опухоли Уортина на основании ретроспективного исследования онкоцитарных неопухолевых заболеваний, доброкачественных и злокачественных опухолевых новообразований слюнных желез, верифицированных гистологически, показать современные возможности цитологической диагностики.

Материал и методы. Изучены клиничко-морфологические данные 138 пациентов с неопухолевыми заболеваниями и опухолями слюнных желез, обследованных и получивших оперативное лечение в Онкологическом центре № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы в период 2016-2021 годов. Из них с неопухолевыми заболеваниями слюнных желез – 10 пациентов, с опухолью Уортина - 87 пациентов, с оксифильными аденомами (онкоцитомами) - 7, с мукоэпидермоидной карциномой - 15, с ацинарно-клеточной карциномой - 12, с секреторной карциномой - 1, с лимфомой – 2, с метастатическими карциномами - 4. Всем пациентам выполнено гистологическое исследование операционного материала в соответствии с добровольным информированным согласием на исследование (статья 20 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Исследовались традиционные цитологические препараты от 138 пациентов с неопухолевыми заболеваниями и опухолями слюнных желез, полученные при тонкоигольной аспирационной биопсии. Все мазки окрашивались азури-эозиновыми смесями. Клеточный материал получали для приготовления жидкостных цитологических препаратов и клеточных блоков. Для приготовления клеточных блоков использовали прямой перенос всего отцентрифугированного клеточного материала в желатин, а затем его обрабатывали как обычный гистологический образец, т.е. осуществляется фиксация формалином, заливка парафином и стандартная гистологическая проводка для биопсийного материала. Подготовка клеточных блоков позволяет извлекать небольшие фрагменты цитологических образцов, которые часто не могут быть обработаны другими цитологическими методами (например, прямой мазок и жидкостные препараты). Всем пациентам проведены иммуноцитохимические исследования на жидкостных препаратах и клеточных блоках. 28 больным со злокачественными опухолями проведены молекулярно-генетические исследования.

Результаты. У 86 пациентов с опухолью Уортина

наблюдались безболезненные, медленно растущие опухоли и лишь в 1 случае у больной наблюдались боль и паралич лицевого нерва. У всех больных были поражены околоушные железы, особенно нижний полюс. У 10 больных опухоли имели мультифокальный характер роста, у 4 больных опухоли были двусторонние. В мазках обнаруживалась характерная триада цито-

логических признаков: небольшие плотные скопления онкоцитов с обильной зернистой цитоплазмой, четко выраженными границами цитоплазмы и центральными округлыми ядрами с заметным одиночным ядрышком, а также многочисленные лимфоциты и меньшее количество более крупных лимфоидных клеток и зернистый «грязный» фон (рис.1).

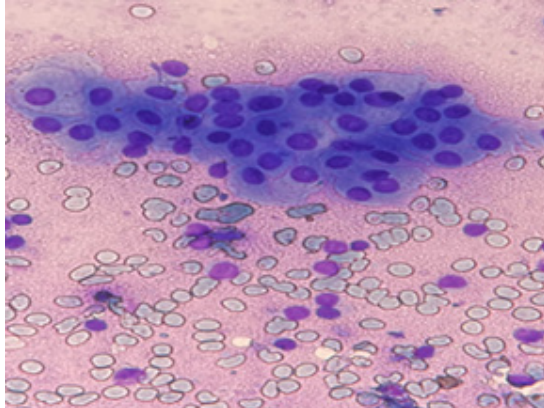


Рис.1. Цитологический препарат. Опухоль Уортина представлена тремя компонентами: "грязным" белковым кистозным фоном, зрелыми лимфоцитами и скоплениями онкоцитов. Окраска азур-эозином. Ув. х600.

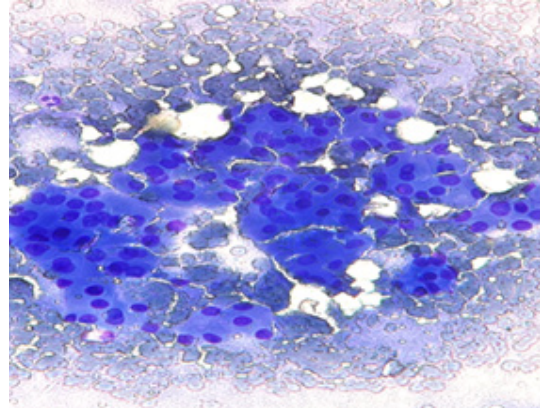


Рис. 2. Цитологический препарат. Онкоцитомы состоят из расположенных в виде пластов онкоцитов с однородными, везикулярными, расположенными в центре ядрами, с выступающими одиночными ядрышками, с обильной эозинофильной зернистой цитоплазмой. Окраска азур-эозином. Ув. х400.

Пропорции этих трех компонентов варьировали (табл. 1). Диагностические проблемы возникли в 1 случае при наличии метапластических изменений, а именно плоскоклеточной метаплазии, что потребовало

дифференциального диагноза с мукоэпидермоидной карциномой, в которой отсутствовали скопления онкоцитарных клеток и наблюдались кистозные изменения и лимфоидная инфильтрация.

Таблица 1

Морфологические признаки и дифференциальная диагностика онкоцитарных новообразований слюнной железы

Признаки Патологический процесс	Онкоциты	Лимфоциты	Плоский эпителий, чешуйки	Агрегаты эпителиальных гиалинов, наличие воспаления	Лимфогистиоцитарные агрегаты	"Грязный" фон кистозное содержание	Наличие кистозного компонента на УЗИ	Муцинозный фон	Кровь или не специфический фон	Гранулярный фон/вакуолизирующая цитоплазма	Плоскоклеточная метаплазия/эпидермоидные клетки	Заметная очаговая ядерная атипия
Лимфоэпителиальный сиалоаденит	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
Лимфоэпителиальные кисты	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Интрапаротидные л/у	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Опухоль Уортина	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-
Онкоцитомы	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Мукоэпидермоидная карцинома	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+
Ацинарно-клеточная карцинома	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+
Секреторная карцинома	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+
Лимфома	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Метастатическая карцинома	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+

Примечание. «+» наличие признака; «-» отсутствие признака; «+» признак возможен.

Проводилась дифференциальная цитологическая диагностика опухоли Уортина с неопухолевыми заболеваниями. Дифференциальный диагноз включал доброкачественную лимфоэпителиальную кисту (2 больных), реактивную лимфоидную гиперплазию (6 больных), лимфоэпителиальный сиалоаденит (2 больных).

Цитологическая картина опухоли Уортина имела сходство в части кистозного и лимфоидного компонентов с доброкачественной лимфоэпителиальной кистой у двух пациенток. У обеих пациенток имелись простые кисты, выстланные метаплазированным плоским эпителием, окруженным полиморфными лимфоцитами с выраженными герминативными центрами. В одном случае это была спорадическая лимфоэпителиальная киста, которая возникла в результате кистозного расширения протоков внутри околоушных лимфатических узлов или остатков жаберной щели. Во втором случае лимфоэпителиальная киста была связана с синдромом Шегрена, которая возникла в результате вторичной инфильтрации В-клеток в эпителий протоков и их экспансии в протоки с последующей гиперплазией клеток протоков. Цитограмма в обоих случаях была представлена метаплазированным плоским эпителием с реактивными изменениями, безъядерными клетками (чешуйками) лимфоцитами и агрегатами эпителиоидных гистиоцитов, белковым фоном, элементами воспаления, слизистыми клетками протоков и реснитчатыми столбчатыми клетками (см. табл. 1).

В 6 случаях проводилась дифференциальная цитологическая диагностика опухоли Уортина и реактивных лимфатических узлов. Этиология в 3 случаях гиперплазии лимфатических узлов околоушной железы была неспецифической. В 3 случаях это был ответ на бактериальную (бактерию *Bartonella henselae*, бактерию *Mycobacterium tuberculosis*) и вирусную инфекцию (вирус Эпштейна-Барр). Цитограмма во всех случаях характеризовалась обилием клеточных элементов, представленными смешанной популяцией лимфоцитов с преобладанием мелких зрелых форм; присутствовали тени телец макрофагов и макрофаги; наблюдались лимфогистиоцитарные агрегаты, состоящие из фрагментов фолликулярных зародышевых центров; имелись единичные лимфоэпителиальные комплексы. Эпителий попалал в цитологический препарат как «путевой» при пункции.

У 2 больных дифференциальная цитологическая диагностика опухоли Уортина проводилась с лимфоэпителиальным сиалоаденитом, который представлял доброкачественное неопухолевое состояние, характеризующееся лимфоцитарным инфильтратом, ассоциированным с атрофией паренхимы и очагами протоковой гиперплазии, являющееся аутоиммунным поражением, связанным с синдромом Шегрена. У обеих пациенток были поражены околоушные слюнные железы. Поражение было двустороннее, причем одна железа была поражена более серьезно, чем другая. Увеличение желез прогрессировало, причем больные испытывали дискомфорт и даже боль. Отличительными цитологическими признаками лимфоэпителиального сиалоаденита у наблюдаемых пациенток являлись лимфоэпителиальные комплексы, состоящие из пластов протоковых клеток, часто с плоскоклеточной метаплазией и с мелкими зрелыми лимфоцитами, пронизывающими эпителиальные пласты; наблюдалась смешанная популяция лимфоцитов с преобладанием мелких зре-

лых лимфоцитов, дендритных клеток и теней телец макрофагов; лимфогистиоцитарные агрегаты; ацинарные клетки отсутствовали (см. табл. 1).

Проводилась дифференциальная цитологическая диагностика опухоли Уортина с доброкачественными опухолями. Среди доброкачественных опухолей дифференциальный диагноз проводился у 7 больных с онкоцитомами. Онкоцитомы - это доброкачественная опухоль, состоящая из онкоцитов, также называется оксифильной аденомой. Составляет 1-2 % новообразований слюнных желез. В наших случаях у всех больных опухоль наблюдалась в околоушных слюнных железах, хотя такие опухоли могут быть обнаружены в подчелюстных слюнных железах или в малых слюнных железах. Средний возраст заболевших был 60 лет. У одной больной в анамнезе была лучевая терапия, связанная с плоскоклеточным раком слизистой щеки. Цитограмма была представлена онкоцитами на очень чистом фоне; онкоциты имели обильную мелкозернистую цитоплазму, центрально расположенные или эксцентричные ядра и отчетливые ядрышки; онкоциты иногда располагались в пластах, либо небольшими скоплениями или одиночными клетками (рис.2) (см. табл. 1).

Проводилась дифференциальная цитологическая диагностика опухоли Уортина с некоторыми злокачественными опухолями слюнных желез. Дифференциальный диагноз включал в себя мукоэпидермоидную карциному (15 больных), ацинарно-клеточную карциному (12 больных), секреторную карциному (1 больная), лимфому (2 больных) и метастатические карциномы (4 больных). Это именно те опухоли, которые демонстрируют онкоцитарную дифференцировку эпителия, наличие лимфоидного компонента и кистозного компонента. Ряд злокачественных опухолей слюнных желез имеют сходные или перекрывающиеся цитологические признаки с опухолью Уортина и при цитологическом исследовании возможны ошибки при дифференциальной диагностике этих опухолей. В случаях, когда нельзя исключить высокодифференцированную злокачественную опухоль для онкоцитарных/онкоцитомидных опухолей и опухолей со светлоклеточными элементами Миланская система цитоморфологической оценки патологии слюнных желез предлагает использовать категорию IVB (опухоль слюнных желез неопределенного потенциала злокачественности). В этих случаях, для получения наиболее точной морфологической информации до начала какого-либо лечения, нами осуществлялось приготовление клеточных блоков с последующим иммуноцитохимическим и молекулярно-генетическим исследованием.

Мукоэпидермоидная карцинома (МЭК) была обнаружена у 15 больных. В нашем исследовании у 13 больных МЭК определялась в околоушной железе, у 2 больных в малых слюнных железах ротовой полости на нёбе. В малых слюнных железах опухоль имела солидное строение, в околоушной слюнной железе имела кистозное строение. Мукоэпидермоидные карциномы классифицируются гистологически по трехуровневой системе на низкую, среднюю и высокую степень злокачественности. Используемые в настоящее время системы гистопатологической классификации основаны на некоторых особенностях, которые трудно оценить в цитологических образцах, таких как

периневральная инвазия, лимфоваскулярная инвазия и характер инвазии, но также включают характеристики, которые можно оценить в цитологических препаратах, например, пропорцию солидных и кистозных (муцинозных) компонентов, наличие некроза, анаплазии и митозов. Используя относительное количество опухолевых клеток и муцина и наличие цитологических признаков, таких как некроз, митозы и ядерный полиморфизм (вариабельная ядерная атипия от легкой до явно атипичной), в цитологических образцах МЭЖ можно классифицировать как опухоли с низкой и высокой степенью злокачественности. Определялись ацеллюлярные или гипоклеточные мазки в зависимости от присутствия кистозного компонента. В 1 случае ацеллюлярные мазки характеризовались внеклеточным муцином, при использовании Миланской систе-

мы цитоморфологической оценки патологии слюнных желез этот случай отнесен к категорию IVB (опухоль слюнных желез неопределенного потенциала злокачественности). В нашем исследовании у остальных 14 больных цитологическая картина МЭЖ характеризовалась наличием эпидермоидных, промежуточных или бокаловидных слизистых клеток, пропорции которых варьировали в зависимости от гистологической степени злокачественности (см. табл. 1). Эпидермоидные клетки с чешуйчатой, плотной цитоплазмой и четко выраженными клеточными границами находились в виде пластов, ороговения не наблюдалось. Опухоли низкой степени злокачественности содержали больше муцинозных клеток, плавающих во внеклеточном муцине, а в высокозлокачественных опухолях преобладали эпидермоидные клетки с плеоморфными, выступа-

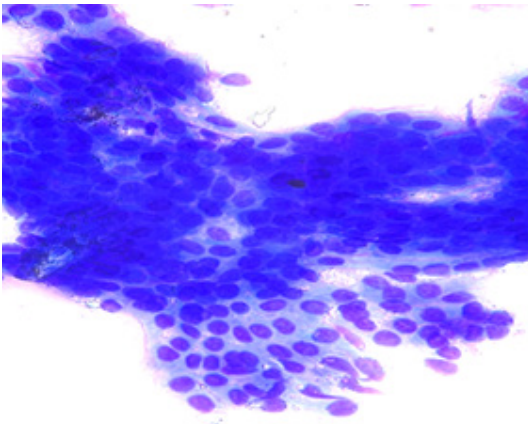


Рис.3. Цитологический препарат. Мукоэпидермоидная карцинома высокой степени злокачественности. Окраска азур-эозином. Ув. х400.

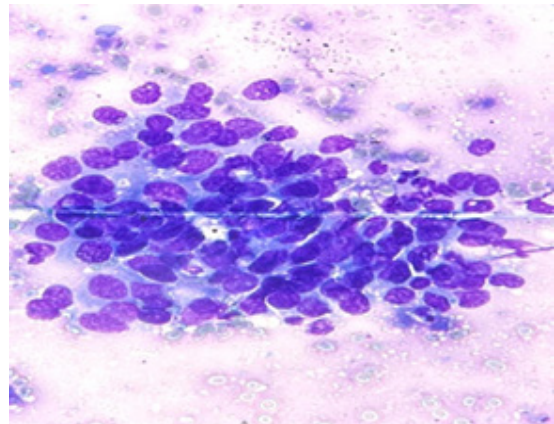


Рис.4. Цитологический препарат. Мукоэпидермоидная карцинома, онкоцитарный вариант. Окраска азур-эозином. Ув. х600.

Таблица 2

Маркеры и иммунологический профиль онкоцитарных опухолей слюнной железы, молекулярно-генетические маркеры

Онкоцитарные опухоли	Эпителиальный компонент	Миепителиальный компонент	Индекс пролиферации KI-67	Молекулярные нарушения
Опухоль Уртина, n=87	p63, p40, CK7			
Мукоэпидермоидная карцинома, n=15	Эпидермоидные клетки: Pan-CK, CK5/6, p63, p40, CK7, CK14 Мембраносвязанные муцины: MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC	Негативные		CRTC1 MAML2 перестройка 40–90% CRTC3 MAML2 перестройка 6% CDKN2A делеция 25%
Онкоцитомы, онкоцитарная карцинома, n=6	CK7, CK8, CK18, CEA, базальные клетки p63+, p40+		Карцинома >10%	
Ацинарноклеточная карцинома, n=11	CK7, CK8, CK18, EMA, CEA, DOG-1, SOX10, transferrin, lactoferrin	Негативные		NR4A3 перестройка/активация 86% MSANTD3 перестройка/амплификация 4%
Секреторная карцинома, n=1	CK7, GCDFP-15, GATA-3, S100, SOX10, CD117, mammaglobin			ETV6 -NTRK3 перестройка >90% ETV6 RET перестройка 2–5% ETV6 MET перестройка <1% ETV6 MAML3 перестройка <1% VIM RET перестройка <1%
Вторичные поражения (метастазы), n=4	ER, PR, HER2neu, mammaglobin; GCDFP15, p40, Melan-A, S100, Melanosome, CDX2, SATB2, TTF1, Napsin A, PAX-8, CD10, RCC, PSA, TG,			

Примечание. n – число больных.

ющими ядрами. Фон препарата некротический. Кроме того, в 1 случае отмечалось присутствие онкоцитарных клеток, светлых клеток и столбчатых клеток (рис. 3,4). Кистозный фон с обильным внеклеточным муцином преобладал в опухолях при низкой и средней степени тяжести. Лимфоциты присутствовали в цитограмме у 3 больных. Для иммуноцитохимического исследования на материале клеточного блока использовали следующую панель антител: MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC (слизистые клетки); Pan-CK, CK5/6, p63, p40, CK7, CK14 (эпидермоидные клетки); маркеры мезоэпителиального компонента негативные (табл. 2).

Ацинарно-клеточная карцинома (АКК) составляет примерно 10–15% всех злокачественных новообразований эпителия слюнных желез и является второй по распространенности злокачественной опухолью слюнных желез после мукоэпидермоидной карциномы. АКК в нашем исследовании определялась у 12 больных: у 9 женщин и 3 мужчин. Средний возраст больных составил 52 лет. У всех больных опухоль располагалась в околоушной железе. Большинство опухолей представляли собой подвижные, мягкие или твердые, четко очерченные образования размером 1–4 см. Опухоли у 11 больных протекали бессимптомно и были медленно растущими. У 1 больной были жалобы на боль, фиксацию к окружающим тканям и поражение лицевого нерва, что считается плохими прогностическими признаками и указывало на высокую степень трансформации. У этой больной определялись

метастазы в шейные лимфатические узлы. Цитологически АКК представляла собой злокачественное эпителиальное новообразование, в котором, по крайней мере, некоторые из неопластических клеток демонстрировали ацинарную дифференцировку, такие клетки имели крупные размеры и напоминали нормальные ацинарные клетки. Пунктаты были многоклеточными с «монотонной» популяцией эпителиальных клеток; полигональные опухолевые клетки с низким соотношением ядер и цитоплазмы (N:C) и обильной нежной вакуолизированной базофильной цитоплазмой; отмечается различное количество гранул цитоплазматического зимогена; опухолевые клетки располагались преимущественно разрозненно, либо в небольших группах, нет дольчатого (виноградного) рисунка; однородные округлые эксцентрические ядра с отчетливыми маленькими ядрышками; минимальный ядерный полиморфизм; отсутствие митотической активности или некроза; чистый или пенистый фон, голые ядра; фоновые лимфоциты присутствуют в части случаев; в редких случаях псаммомные тела (см. табл. 1). У 2 больных ацинарные клетки напоминали онкоциты, а наличие лимфоцитарного инфильтрата требовало дифференциальной диагностики ацинарно-клеточной карциномы с опухолью Уортина (рис.5). Для иммуноцитохимического исследования на материале клеточного блока использовалась следующая панель антител: CK7, CK8, CK18, ЕМА, СЕА, DOG-1, SOX10 (см. табл. 2).

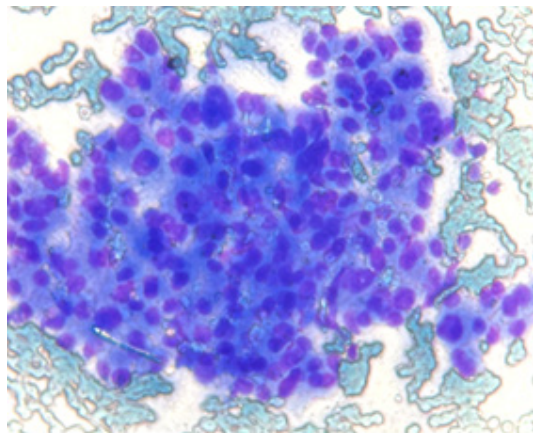


Рис.5. Цитологический препарат. Ацинарно-клеточная карцинома. Окраска азур-эозином. Ув. x400.

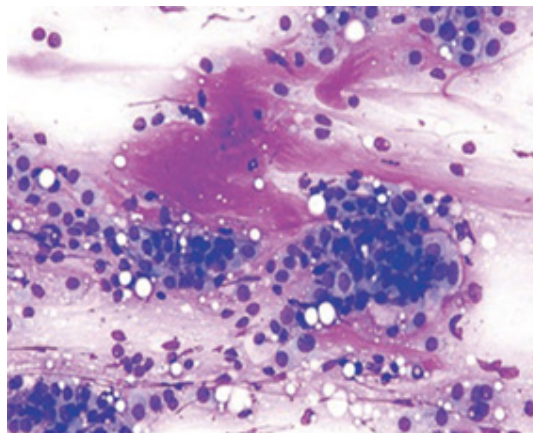


Рис.6. Цитологический препарат. Секреторная карцинома / аналог секреторной карциномы слюнной железы Окраска азур-эозином. Ув. x200.

Секреторная карцинома (СК). В нашем исследовании секреторная карцинома была диагностирована у 1 больной 47 лет. Секреторная карцинома, ранее называвшаяся «секреторной карциномой - аналог секреторной карциномы молочной железы», представляет собой опухоль слюнной железы низкой степени злокачественности, включенную как отдельный объект в классификацию опухоли ВОЗ 2017 года. Подобно секреторной карциноме молочной железы опухоль экспрессировала белок S100, маммаглобин, виментин, имела характерную транслокацию t(12; 15)(p13; q25), которая приводит к продукту слияния генов *ETV6-*

NTRK3 (см. табл. 2). Опухоль обнаружена в околоушной слюнной железе. Размер опухоли составлял 2 см. Клиническое течение характеризовалось медленным ростом, отсутствием метастазов. Цитологически в препаратах определялись микрокистозные, трубчатые и солидные структуры на фоне эозинофильного коллоидоподобного секреторного содержимого. Клетки имели везикулярные ядра с мелкозернистым хроматином и характерными ядрышками, расположенными эксцентрично. В опухолевых клетках присутствовала от умеренной до обильной бледно-розовая вакуолизированная или зернистая цитоплазма. Заметная ядерная

атипия, митозы или некроз отсутствовали. Пунктат был достаточно клеточный, фон слизисто-белковый, клетки представлены поодиночке и в тубулярных, фолликулярных и папиллярных группах с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, с обильной вакуолизированной эозинофильной цитоплазмой и однородными округлыми, эксцентрично расположенными ядрами с гладкими контурами, нежным хроматином и отчетливыми ядрышками (рис. 6) (см. табл. 1). Для иммуноцитохимического исследования на материале клеточного блока использовалась следующая панель антител: CK7, GCDFP-15, GATA-3, S100, Sox-10, CD117, mammaglobin.

Лимфомы. Первичные неходжкинские лимфомы слюнных желез составляют 1,7–6% новообразований слюнных желез и 6–26% всех экстранодальных лимфом в области головы и шеи. Различие между первичной лимфомой слюнной железы и вторичным поражением перипаротидного или интрапаротидного лимфатического узла может быть затруднено на основании исключительно цитологических данных. В нашем

исследовании у 1 больной определялась В-клеточная лимфома маргинальной зоны, связанная со слизистой оболочкой (MALT). У больной 60 лет опухоль ассоциировалась с синдромом Шегрена. Цитологически: многоклеточный аспират, полиморфная плотная популяция лимфоцитов, преимущественно малого и среднего размера, наблюдалась плазмоцитарная дифференцировка, моноцитоподобные (центроцитоподобные) В-клетки, иммунобласты, плазматические клетки; наблюдаются лимфогистиоцитарные агрегаты и макрофаги (рис. 7). При MALT-лимфоме, в отличие от лимфоэпителиального сиалоаденита и кистозной фолликулярной гиперплазии определяются резко выраженные лимфоэпителиальные поражения (инфильтрация неопластическими лимфоидными клетками эпителиальных структур), содержащие кластеры моноцитоподобных В-клеток. Дифференциальный диагноз MALT-лимфомы проводился с опухолью Уртина, мелкоклеточными лимфомами, лимфоэпителиальным сиалоаденитом, кистозной фолликулярной гиперплазией. При этом важное значение имела иммуноцитохимия.

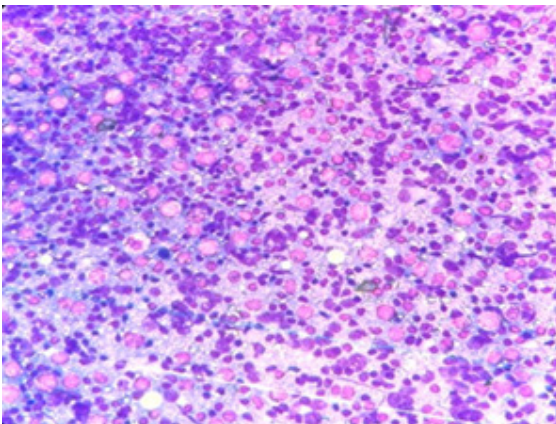


Рис.7. Цитологический препарат. В-клеточная лимфома маргинальной зоны, связанная со слизистой оболочкой (MALT). Окраска азур-эозином. Ув. x200.

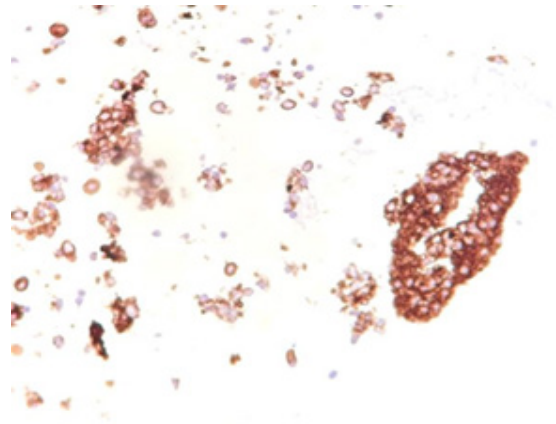


Рис.8. Цитологический препарат. Иммуноцитохимическое окрашивание. Положительная реакция с антителом к CD20 в опухолевых клетках. Окраска азур-эозином. Ув. x200.

При иммуногистохимическом исследовании дифференциально-диагностическую ценность представляло сравнение экспрессии антител CD20 и CD3: преобладание CD20-позитивных В-лимфоцитов над CD3-позитивными Т-лимфоцитами свидетельствует о нарушении иммуноархитектоники, наблюдаемой при лимфомах (рис. 8). При реактивных (неопухолевых) процессах Т-лимфоциты в лимфоидном инфильтрате преобладают над В-лимфоцитами или Т- и В-лимфоциты находятся приблизительно в равном соотношении. Следующий важный признак — коэкспрессия В-клетками bcl2 и коэкспрессия Т-клеточного маркера CD43 на неопластических В-клетках. Мы сравнивали экспрессию bcl2 и CD43 со множеством других Т- и В-клеточных маркеров для определения истинной коэкспрессии. При В-клеточной лимфоме экспрессия CD43 была сопоставима с экспрессией пан-В-клеточного маркера, такого как CD20; напротив, при реактивных процессах экспрессия CD43 была сопоставима с экспрессией

Т-клеточных маркеров CD3, CD5. При окрашивании материала антителами к легким цепям κ и λ сравнивали экспрессию данных маркеров для выявления моноклональности. Экспрессия к цепи преобладала над λ в соотношении 10:1. Отсутствовала экспрессия CD10, cyclinD1 и отсутствовала коэкспрессия на опухолевых клетках CD23 и CD5, диагноз MALT-лимфомы не вызывал сомнений. При дифференциальной диагностике с другими мелкоклеточными лимфомами учитывались общепринятые для вариантов лимфом иммунофенотипы опухолевых клеток. При фолликулярной лимфоме I–II типа по клеточному составу: опухолевые клетки в противоположность MALT-лимфоме будут экспрессировать CD10, коэкспрессировать CD23. При лимфоме зоны мантии в отличие от MALT-лимфомы отмечается коэкспрессия CD5, экспрессия cyclinD1.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL) составляет 7–27% всех лимфом слюнных желез. В нашем исследовании у 1 больной 65 лет

определялась диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL) в околоушной слюнной железе. Цитологически опухолевый субстрат был представлен в основном центробластами, единичными иммунобластами, что позволило определить морфологический вариант опухоли как центробластный. Центробластный вариант диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы представлен лимфоидными клетками крупных и средних размеров с овальными, округлыми ядрами с нежным ядерным хроматином 2-4 ядрышками под ядерной мембраной. Цитоплазма узкая базофильная, иногда вакуолизированная. Встречались единичные иммунобласты, крупные клетки с одиночными центрально расположенными ядрами, хорошо выраженными 1-2 ядрышками и широкой базофильной цитоплазмой. Иммуноцитохимический анализ показал следующий иммунофенотип опухолевых клеток CD20 +, CD45 +, PAX5 +, CD79a +, высокий Ki67.

Вторичные злокачественные опухоли. Метастатические опухоли составляют 7,5% всех негематолимфоидных злокачественных новообразований слюнных желез и в большинстве случаев они представляли собой единичный узел слюнной железы. Восемьдесят процентов метастатических опухолей в околоушную слюнную железу происходят из участков головы и шеи, особенно кожные карциномы лица и волосистой части головы, в то время как 85% метастатических опухолей в подчелюстной слюнной железе происходят из отдаленных участков. Кожный плоскоклеточный рак - наиболее часто диагностируемая вторичная опухоль околоушной железы, за которой следует меланома. Вторичные опухоли слюнных желез из отдаленных мест включают опухоли легких, молочной железы и почек.

Аспираты вторичного рака слюнной железы имеют следующие цитологические особенности: многоклеточный аспират, обычно высокоспецифичные ядерные особенности; цитоморфологические характеристики зависят от типа первичной опухоли (см. табл. 1). Иммуноцитохимические панели подбираются исходя их анамнестических данных.

В нашем исследовании у 4 больных в анамнезе

имелся первичный рак не слюнной железы. У всех больных была поражена околоушная слюнная железа, в частности интрапаротидные и перипаротидные лимфатические узлы. В ряде случаев при метастазах опухолевые клетки имеют онкоцитоподобную морфологию, для дифференциальной диагностики с опухолью Уортина необходимы данные анамнеза и проведение иммуноцитохимии.

У больного 80 лет, с неороговевающим плоскоклеточным раком кожи волосистой части головы, обнаружены метастазы в околоушную слюнную железу. При пункции в мазках обнаружены клетки без признаков ороговения и выраженного полиморфизма (рис. 9). Наряду с изолированным расположением, клетки образовывали комплексы, в которых межклеточные границы в основном отсутствовали. Разрозненно расположенные клетки в основном округлой, овальной, реже неправильной формы. Обнаруженные по периферии комплексы продолговатые по форме клетки являются патогномоничными для этой формы плоскоклеточного рака. Ядерно-цитоплазматический индекс в клетках резко сдвинут в сторону ядра. Ядра округлые, большинство с ровным контуром, иногда на их поверхности видны неглубокие выемки. Ядра располагаются центрально или несколько эксцентрично. Хроматин имеет неоднородно-зернистую структуру, часто присутствуют ядрышки. Цитоплазма клеток окрашивается слабо- или выраженно базофильно. Встречаются клетки опухоли с выраженной вакуолизированной цитоплазмой. Как среди разрозненно расположенных клеток, так и в самих комплексах встречаются клетки со светлой прозрачной цитоплазмой. Структура ядер таких клеток менее грубая и окрашивается в более светлые тона. Подобные по окраске цитоплазмы клетки, содержащие ядра с крупнозернистым хроматином, могут быть отнесены к клеткам с тенденцией к ороговению. Верификация неороговевающего плоскоклеточного рака на цитологическом материале при метастазе опухоли в лимфатический узел трудна, как и в первичной опухоли. Диагноз возможно установить методом иммуноцитохимии при использовании белков p63 или p40, цитokerатинов ЦК5/ЦК6.

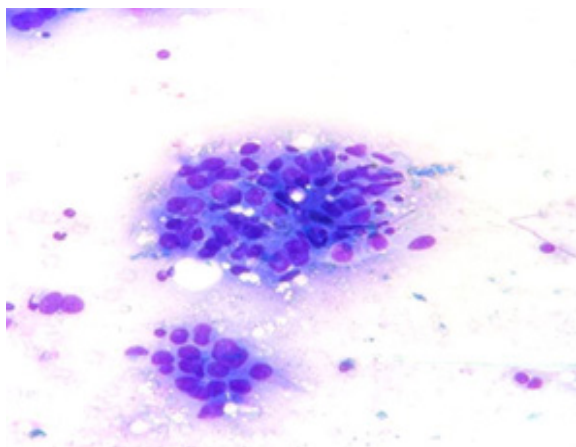


Рис. 9. Цитологический препарат. Метастаз плоскоклеточной карциномы. Окраска азур-эозином. Ув. х200.

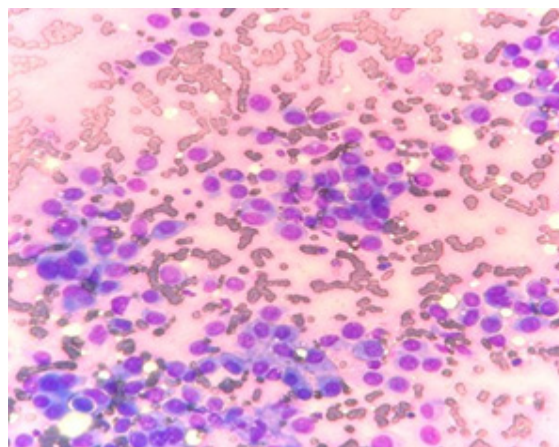


Рис. 10. Цитологический препарат. Метастаз карциномы молочной железы. Окраска азур-эозином. Ув. х200.

У больного 75 лет, с меланомой кожи головы, определяется узел в околоушной слюнной железе. В пунктате узлового образования слюнной железы цитогамма представлена преимущественно округлыми и округло-овальными клетками с округлыми или овальными ядрами (рис. 10). Хроматин большинства клеток мелкозернистый; изредка встречаются клетки с крупнозернистым хроматином. Ядра окрашиваются в бледно-голубой или темно-синий цвет. Ядрышки в ядрах непостоянны, большей частью мелкие, однако встречаются опухоли, в клетках которых содержатся многочисленные и довольно крупные ядрышки округлой или неправильной формы. Цитоплазма в одних клетках обильная, в других она охватывает ядро узким, с трудом различимым ободком. Контур цитоплазмы ровный или фестончатый. Цитогамма окрашивается неоднородно: базофильно, в розоватый, серовато-синий и дымчато-серый цвет. Встречаются клетки опухоли, цитоплазма которых резко вакуолизирована. Гранулы пигмента выявляются не во всех клетках. В малом количестве в

мазках присутствуют клетки продолговатой неправильной формы, а также клетки с отростчатой цитоплазмой. Иммуноцитохимически клетки экспрессировали melan A, HMB 45, S100.

У больной 65 лет, в анамнезе протоковый рак молочной железы, обнаружен узел в околоушной слюнной железе. Цитологически мазки представлены в основном крупные округлые клетки с одним или несколькими ядрами с ровным или фестончатым краем светлой цитоплазмы (рис. 11). Клетки расположены в мазках разрозненно, реже образуют скопления по типу симпластов с выраженным нагромождением ядер. Ядра в клетках полиморфные, располагаются эксцентрично, контур их не всегда ровный, с множественными инвагинациями. В опухолевых клетках имеется выраженный сдвиг ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра. В ядрах расположены четкие ядрышки. Иммуноцитохимически был получен следующий иммунофенотип опухолевых клеток ЦК7+, GATA3+, GCDFP-15+, РЭ+, отсутствие ЦК20-

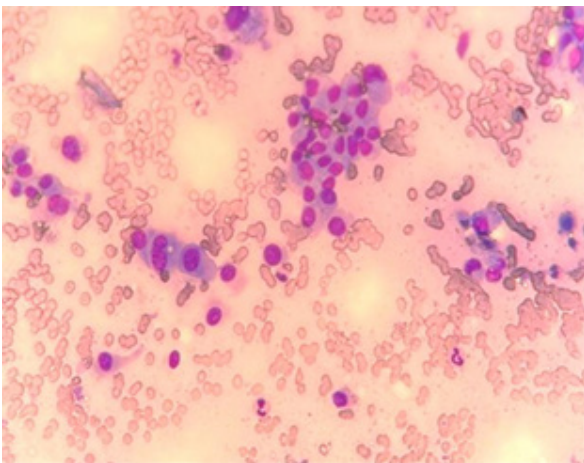


Рис. 11. Цитологический препарат. Метастаз меланомы. Окраска азур-эозином. Ув. x200.

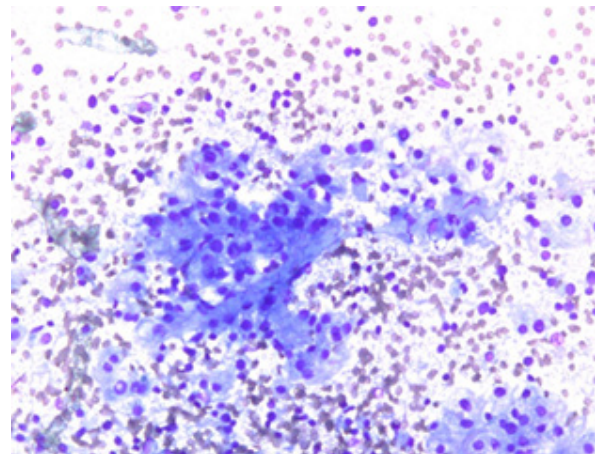


Рис. 12. Цитологический препарат. Метастаз почечно-клеточного светлоклеточного рака. Окраска азур-эозином. Ув. x200.

У больного 70 лет, с диагнозом рак почки, обнаружены метастазы светлоклеточного почечно-клеточного рака в околоушную слюнную железу. Цитогамма представлена светлоокрашенными клетками крупных размеров, полигональной формы, расположенными клочками, полями, тяжами, железистоподобными структурами и разрозненно. Опухолевые клетки, скапливаясь вокруг тяжей межтучного вещества и капилляров, создают структуры, в которых клетки располагаются радиально вокруг оксифильной субстанции в виде пера (рис. 12). Границы клеток нечеткие. Ядра большие, преимущественно округлой формы, хорошо очерчены, в отдельных клетках расположены эксцентрично. Рисунок хроматина неравномерный грубый. Ядра содержат 1-3 резко гипертрофированных, округлых ядрышка. Цитоплазма в большинстве клеток широкая, пеннистая, имеет вид нежной вуали, бледноокрашенная, слабобазофильная, местами с розоватым оттенком или дымчатая. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в клетках различное, но чаще этот показатель снижен. Имму-

ноцитохимическая панель при светлоклеточном раке: ЦК7 -, ЦК20 -, ЭМА+, виментин+, CD10+, RCC+.

Важно определить возможности тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологией в диагностике опухоли Уортина. Информативность ТИАБ в диагностике опухоли Уортина слюнной железы составила: точность – 95%, чувствительность - 93%, специфичность - 98%, прогностическая ценность положительного результата - 99% и прогностическая ценность отрицательного результата - 86%. Количество ложноположительных заключений – 1 пациент с опухолью Уортина с метапластическими изменениями, а именно плоскоклеточной метаплазией, что потребовало дифференциального диагноза с мукоэпидермоидной карциномой, ложноотрицательных – 6 пациентов, когда цитологически установлен сиалоаденит, а впоследствии больным была установлена опухоль Уортина и они были прооперированы.

Заключение. Если материал ТИАБ демонстрирует четкие цитоморфологические признаки опухоли Уор-

тина, то в заключении указывается, согласно Миланской системе оценки цитопатологии слюнной железы категория IVA - доброкачественная опухоль слюнной железы, и клиницисты, в зависимости от клинических и инструментальных данных, планируют терапевтическое или хирургическое лечение. Если в материале ТИАБ обнаруживаются сходные или перекрывающиеся со злокачественными опухолями цитоморфологические признаки, то заключение следует формулировать согласно Миланской системе оценки цитопатологии слюнной железы категории как IVB - онкоцитарная опухоль слюнной железы с неопределенным потенциалом злокачественности. В категориях с неопределенным потенциалом злокачественности и подозрении на злокачественность, мы можем дать прямой ответ, используя методику клеточных блоков и иммуноцитохимическое исследование на материале клеточного блока на догоспитальном этапе, для планирования хирургического лечения, объема оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 2 - 12 СМ. REFERENCES)

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023.

REFERENCES

1. Malignant neoplasms in russia in 2022 (morbidity and mortality). In: Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. Moscow: MNI-OI im. P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2023. ISBN 978-5-85502-260-2. (in Russian)

2. Orabona G.D., Abbate V., Piombino P., Romano A., Schonauer F., Iaconetta G, et al. Warthin's tumour: aetiopathogenesis dilemma, ten years of our experience. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2015; 43(4): 427-31. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.11.019. Epub 2014 Nov 28.
3. Ellies M, Laskawi R, Arglebe C Extraglandular Warthin's tumours: clinical evaluation and long-term follow-up. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1998; 36(1): 52-3. DOI: 10.1016/s0266-4356(98)90749-5.
4. Maiorano E., LÜ Muzio I., Favia G., Piattelli A. Warthin's tumour: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. *Oral Oncol.* 2002; 38(1): 35-40. DOI: 10.1016/s1368-8375(01)00019-7.
5. Eveson J.W., Cawson R.A. Warthin's tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands. A clinicopathologic investigation of 278 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61(3): 256-62. DOI: 10.1016/0030-4220(86)90371-3.
6. Eveson J.W., Cawson R.A. Infarcted ('irifected') adenolymphomas. A clinicopathological study of 20 cases. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1989; 14(3): 205-10. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1989.tb00362.x.
7. Seifert G., Bull H.G., Donath K. Histologic subclassification of the cystadenolymphoma of the parotid gland. Arealysis of 275 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1980; 388(1): 13-38. DOI: 10.1007/BF00430674.
8. Ryska A., Seifert G. Adenolymphoma (Warthin's tumor) with multiple sarcoid-like granulomas. *Pathol. Res. Pract.* 1999; 195(12): 835-9. DOI: 10.1016/S0344-0338(99)80106-X.
9. Ishibashi K., Yohei Ito, Masaki A., Fujii K., Beppu S., Sakakibara T. et al. (2015). Warthinlike mucoepidermoid carcinoma: a combined study of fluorescence in situ hybridization and whole-slide imaging. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39(11): 1479-87. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000507.
10. Seethala RR, Dacic S, Cieply K, Kelly LM, Nikiforova MN A reappraisal of the MECT1/MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34(8): 1106-21. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181de3021.
11. Skálová A, Vanecek T, Simpson RH, Vazmitsel MA, Majewska H, Mukensnabl P, et al. CRTC1-MAML2 and CRTC3-MAML2 fusions were not detected in metaplastic Warthin tumor and metaplastic pleomorphic adenoma of salivary glands. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37(11): 1743-50. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000065.
12. Faquin W.C., Rossi E. D., Baloch Z., Barkan G. A., Foschini M. P., Kurtycz D. F.I., Pusztaszeri M. P., Vielh P. The Milan System for reporting salivary gland cytopathology. Switzerland: Springer; 2023.