

**МОРФОЛОГИЯ**

УДК 616-006.632

**Д.В. Бычков<sup>1</sup>, Ю.К. Батороев<sup>2</sup>, И.Г. Алёшкин<sup>1</sup>, Л.Ю. Кислицина<sup>3</sup>, В.А. Казимирский<sup>1</sup>,  
Л.Ю. Раевская<sup>4</sup>, С.В. Немчинова<sup>3</sup>, Е.В. Фильченкова<sup>3</sup>****ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»  
Минздрава России, Иркутск, Россия<sup>3</sup> ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия<sup>4</sup> ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», Иркутск, Россия

Большое разнообразие морфологических вариантов значительно затрудняет цитологическую диагностику опухолей слюнных желез. Одной из характерных особенностей раковых клеток большинства новообразований является их высокая пролиферативная активность. Митотический индекс, индекс Ki-67 статистически значимо выше в злокачественных опухолях ( $p < 0,05$ ). Его определение в совокупности с традиционным цитологическим исследованием повышает точность дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями слюнных желез.

**Ключевые слова:** опухоли слюнных желез, аспирационная пункция тонкой иглой, пролиферативный индекс

**PROLIFERATIVE ACTIVITY OF SALIVARY TUMOR CELLS****D.V. Bychkov<sup>1</sup>, Y.K. Batoroev<sup>2</sup>, I.G. Alyoshkin<sup>1</sup>, L.Y. Kislitsyna<sup>3</sup>, V.A. Kazimirsky<sup>1</sup>,  
L.Y. Rayevskaya<sup>4</sup>, S.V. Nemchinova<sup>3</sup>, E.V. Filchenkova<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia<sup>3</sup> Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia<sup>4</sup> Irkutsk Diagnostic Center, Irkutsk, Russia

Salivary carcinomas comprise 2–3 % of malignant tumors of the head and neck. The basic method of morphological study in early diagnostics is aspiration puncture with a fine needle (FNAB). Complex histologic structure and great diversity of morphological items complicate cytologic diagnostics of salivary tumors considerably. Immunocytochemical examination must be used to reduce the errors, it enables to reveal neoplastic cells at early stages of malignization. High proliferative activity of tumor cells is one of their biological peculiarities. Accuracy in differential diagnostics between benign and malignant tumors is improved through determination of mitotic index combined with a fine needle aspiration puncture.

**Key words:** salivary tumors, fine needle aspiration biopsy, proliferative index

По данным Российского онкологического научного центра и зарубежной статистики, среди злокачественных новообразований головы и шеи опухоли слюнных желез составляют 3–6 %, а среди всех неоплазм на их долю приходится 0,3 % [5]. Вследствие относительно низкой частоты встречаемости и многообразия морфологических вариантов они нередко вызывают трудности при диагностике, что способствует постановке ошибочного диагноза [4].

Наиболее информативный и точный метод диагностики опухоли – морфологическое исследование, позволяющее определить не только ее злокачественный или доброкачественный характер, но и морфологический тип. Здесь весьма ценным методом забора материала является аспирационная пункция тонкой иглой (АПТИ) [3].

Точность АПТИ в зависимости от пораженной слюнной железы и морфологического типа новообразования широко варьирует в пределах 70–97 % [2].

Главным биологическим свойством клеток злокачественных опухолей является нарушение механизмов регуляции клеточного цикла.

В зарубежной литературе встречается множество сообщений об изучении пролиферации клеток опухолей слюнных желез иммуноморфологическими методами, но все они касаются только гистологических срезов [6, 7]. Однако научных публикаций, посвященных иммуноцитохимическим исследованиям митотической активности, нами не найдено.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить и сравнить пролиферативную активность клеток доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Нами обследовано 69 пациентов с первичными эпителиальными опухолями слюнных желез, нахо-

Сравнительная оценка пролиферативного индекса Ki-67 в доброкачественных и злокачественных первичных эпителиальных опухолях слюнных желез ( $p < 0,05$ )

Статистические показатели индекса Ki-67	Доброкачественные опухоли, %	Злокачественные опухоли, %
Минимальный	1	3
Максимальный	10	50
Медиана	3	20
Интерквартильная широта	2–5	12–32

дившихся на обследовании и (или) лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии клиник ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 54 наблюдениях опухоли были доброкачественными, в 15 – злокачественными. Следует отметить что в большинстве наблюдений карцином клинических признаков инфильтративного роста не выявлено.

Всем больным выполнена аспирационная пункция тонкой иглой (АПТИ) с последующим цитологическим исследованием. Окончательно морфологический вариант определяли после гистологического изучения удаленной опухоли. Из доброкачественных опухолей в большинстве случаев наблюдали плеоморфную аденому (87 %), затем – опухоль Уортина (11 %). Злокачественные опухоли, несмотря на их меньшее количество (15 случаев), отличались более разнообразными гистологическими типами – аденокистозный рак (4 случая), рак в плеоморфной аденоме и аденокарцинома, БДУ (по 3 случая), мукоэпидермоидный рак (2 случая), базально-клеточная аденокарцинома, муцинозная карцинома и плоскоклеточный рак (по 1 случаю).

Для иммуноцитохимического исследования выбраны моноклональные антитела к белку Ki-67 (ДАКО, Дания). Материал получали методом аспирационной пункции тонкой иглой (АПТИ), иммунофенотипирование проводили по стандартному протоколу; в качестве хромогена использовали диаминобензидин. Пролиферативный индекс Ki-67 учитывался как процент позитивных клеток, ядра которых окрашивались в коричневый цвет, в десяти случайно выбранных полях зрения.

Статистическую обработку результатов выполняли с применением пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США), используя непараметрические методы.

Точность диагностики определяли как процент правильных результатов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопии мазков пунктатов опухолей слюнных желез из 15 карцином совпадение правильного определения злокачественного характера поражения присутствовало только в 6 случаях. Ложноположительный результат был зарегистрирован всего лишь в одном случае.

Таким образом, точность дифференциальной цитологической диагностики доброкачественных опухолей и карцином составила 85 %.

Результаты определения пролиферативного индекса Ki-67 представлены в таблице 1.

Хотя в большинстве случаев пролиферативный индекс Ki-67 в доброкачественных и злокачественных опухолях статистически значимо различался ( $p < 0,05$ ), иногда отмечались выраженные отклонения. Например, в одном случае рака в плеоморфной аденоме он составлял всего 3 % (пациентка одновременно страдала хроническим лимфолейкозом и периодически получала химиотерапевтическое лечение).

Высокий пролиферативный потенциал, вероятно, является ранним признаком злокачественной трансформации клеток опухолей слюнных желез. По-видимому, даже в участках опухоли, не имеющих четких признаков клеточной атипии, уже активно начинается пролиферация. Общеизвестно, что если клетка прошла точку рестрикции, то она обязательно вступает в митоз [1]. Таким образом, еще до появления морфологических признаков митоза определение экспрессии белка Ki-67, возможное уже в периоды подготовки клетки к делению, позволяет судить о степени пролиферативной активности.

Учитывая это, при пролиферативном индексе Ki-67 более 10 %, даже при отсутствии клинических и цитологических признаков злокачественности, могут быть рекомендованы повторная АПТИ или срочное цитологическое исследование мазков-отпечатков удаленного новообразования во время операции.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Майборода А.А. Молекулярно-генетические особенности онкогенеза: пособие для врачей. – Иркутск: ИГМУ, 2015. – 54 с.

Mayboroda AA (2015). Molecular and genetic peculiarities of oncogenesis: manual for physicians [Молекулярно-генетические особенности онкогенеза: пособие для врачей], 54.

2. Панфилова М.М. Цитологическое исследование в диагностике опухолей и опухолевидных заболеваний в околоушной слюнной железе // Вопр. клин. мед. – Душанбе, 1970. – Вып. 1. – С. 178–179.

Panfilova MM (1970). Cytologic examination in the diagnostics of tumors and carcinomatous pathology of parotid salivary gland [Tsitologicheskoe issledovanie v diagnostike opukholey i opukholevidnykh zabolevaniy v okoloushnoy slyunnoy zheleze]. *Voprosy klinicheskoy meditsiny*, (1), 178-179.

3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи; 4-е изд. – М.: Медицина, 2000. – 480 с.

Paches AI (2000). Neck and head tumors [Opukholi golovy i shei], 480.

4. Тарасенко С.В., Смысленова М.В., Шипкова Т.П., Руднев А.И. Дифференциальная диагностика, включающая сравнение морфологических и сонографических особенностей новообразований больших слюнных желез // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 39–41.

Tarasenko SV, Smyslenova MV, Shipkova TP, Rudnev AI (2014). Differential diagnosis, including a comparison of morphological and sonographic features of the tumors of the major salivary glands. [Differentsial'naya diagnostika, vkluchayushchaya sravnenie morfologicheskikh i sonograficheskikh osobennostey novoobrazovaniy bol'shikh slyunnykh zhelez]. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal*, (3), 39-41.

5. Федяев И.М., Байриков И.М., Белова Л.П., Шувалова Т.В. Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 160 с.

Fedyayev IM, Bayrikov IM, Belova LP, Shuvalova TV (2000). Malignant maxillofacial tumors. [Zlokachestvennye opukholi chelyustno-litsevoy oblasti], 160.

6. Alves FA, Pires FR, de Almedia OP (2004). PCNA, Ki-67 and p53 expressions in submandibular salivary gland tumors. *Int. J. Oral-Maxillofac. Surg.*, 33 (6), 593-597.

7. Horii A, Yoshida J, Sakai M (1998). Flow cytometric analysis of DNA content and Ki-67-positive fractions in diagnosis of salivary gland tumors. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 255 (5), 265-268.

#### Сведения об авторах

#### Information about the authors

**Бычков Дмитрий Владимирович** – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (3952) 24-06-86; e-mail: Bychkov-Dmitrij@yandex.ru)

**Bychkov Dmitry Vladimirovich** – Teaching Assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1; tel.: +7 (3952) 24-06-86; e-mail: Bychkov-Dmitrij@yandex.ru)

**Батороев Юрий Климентьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-53-26; e-mail: ybatoroev@mail.ru)

**Batoroev Yury Klimentievich** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664049, Irkutsk, Yubileniy, 100; tel.: +7 (3952) 46-53-26; e-mail: ybatoroev@mail.ru)

**Алëshкин Игорь Германович** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (тел.: 8 (3952) 24-06-86; e-mail: aig64@mail.ru)

**Alyoshkin Igor Germanovich** – Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of Irkutsk State Medical University (tel.: +7 (3952) 24-06-86; e-mail: aig64@mail.ru)

**Кислицина Лада Юрьевна** – заведующая централизованной цитологической лабораторией ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; тел.: 8 (3952) 21-42-20; e-mail: cyto@iod.ru)

**Kislitsyna Lada Yurievna** – Head of the Centralized Cytologic Laboratory of Irkutsk Regional Cancer Center (664035, Irkutsk, Frunze str., 32; tel.: +7 (3952) 214-220; e-mail: cyto@iod.ru)

**Казимирский Виктор Анатольевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Kazimirsky Viktor Anatolyevich** – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of Irkutsk State Medical University

**Раевская Лидия Юрьевна** – заведующая отделом патоморфологии и цитологии ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» (664047, г. Иркутск, ул. Байкальская, 108; тел.: 8 (3952) 21-12-40; e-mail: mkt@dc.baikal.ru)

**Rayevskaya Lidia Yurievna** – Head of the Department of Pathomorphology and Cytology of Irkutsk Diagnostic Center (664047, Irkutsk, Baikalskaya str., 108; tel.: +7 (3952) 21-12-40; e-mail: mkt@dc.baikal.ru)

**Немчинова Светлана Владимировна** – лаборант централизованной цитологической лаборатории ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»

**Nemchinova Svetlana Vladimirovna** – Laboratory Assistant of the Centralized Cytologic Laboratory of Irkutsk Regional Cancer Center

**Фильченкова Елена Васильевна** – старший лаборант централизованной цитологической лаборатории ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»

**Filchenkova Elena Vasilyevna** – Senior Laboratory Assistant of the Centralized Cytologic Laboratory of Irkutsk Regional Cancer Center