

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-36-43

Цитирование: Григорук О.Г., Цой Д.А., Базулина Л.М., Вихлянов И.В. Мелкоклеточный рак легкого. Цитологическая диагностика. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (1) : 36–43

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО. ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

О.Г. Григорук^{1,2}, Д.А. Цой¹, Л.М. Базулина¹, И.В. Вихлянов^{1,2}

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Аннотация: Цель статьи — оценить возможности цитологической диагностики нейроэндокринных опухолей легкого: мелкоклеточного рака и карциноидов. Изучены данные цитологического обследования 147 пациентов в течение года, материал был получен при видеобронхоскопии (n=112), верификации метастазов в лимфатических узлах (n=27) и плевральном выпоте (n=8). Мелкоклеточный рак легкого диагностирован у 143 пациентов, что составило 23,9% от числа всех карцином легкого. Карциноидные опухоли от числа нейроэндокринных новообразований легких составили 2,7%, в трех наблюдениях типичный и в одном — атипичный карциноид. Определены клеточные признаки, характерные для мелкоклеточного рака легкого и карциноидов, наиболее значимые при цитологической диагностике (n=11). По данным дискриминантного анализа, частота точной цитологической диагностики мелкоклеточного рака легкого и типичного карциноида составляет 96,69%. Цитологический метод диагностики нейроэндокринных опухолей является надежным методом. При дифференциальной диагностике метастазов мелкоклеточного рака легкого от других опухолей и неопухолевых процессов в плевральных выпотах, кроме световой микроскопии, показано использование иммуноцитохимических исследований с нейроэндокринными маркерами.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, типичный и атипичный карциноид, цитологическая диагностика, дискриминантный анализ; иммуноцитохимические исследования.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) относится к группе нейроэндокринных опухолей, в которую входят четыре диагностические категории: типичная карциноидная опухоль, атипичная карциноидная опухоль, крупноклеточный нейроэндокринный рак и мелкоклеточный рак. На долю МРЛ приходится примерно 15% всех первичных раков легких [1]. Чаще всего он встречается у мужчин, как и при других гистологических подтипах рака легких. Большинство пациентов — курильщики мужского пола (80%) [1]. Заболеваемость МРЛ имеет тенденцию к снижению за последние три десятилетия параллельно с уменьшением распространенности курения [2]. Только 2% случаев МРЛ возникает у никогда не куривших пациентов (индикатором является выкуривание менее 100 сигарет в течение всей жизни) [3].

Генетические факторы играют второстепенную роль в предрасположенности к развитию МРЛ [4]. Возможен вариант развития МРЛ в результате гистологической трансформации аденокарциномы легкого с мутацией в генах *EGFR* или *ALK* [5]. Возраст пациентов различный, доля пожилых пациентов с МРЛ (> 70 лет) в последние годы доходит до 44% [6,7].

Клинические проявления МРЛ неспецифичны, у пациентов проявляются признаки респираторных симптомов, включая кашель, одышку или кровохарканье. Центральное расположенное образование в легких при этой форме рака

отмечается чаще [8]. Две трети пациентов при первоначальном диагнозе имеют отдаленные метастазы [8]. Наиболее частые зоны метастазирования включают контралатеральное легкое, мозг, печень, надпочечники и кости [8]. Большое количество метастазов определяет наличие циркулирующих опухолевых клеток в кровотоке, которое отмечается при всех солидных опухолях, и чаще всего — при МРЛ [9].

Учитывая агрессивный характер МРЛ, диагностику и определение стадии следует проводить как можно быстрее после обращения пациента в медицинское учреждение. Помимо сбора анамнеза и физического обследования, важна визуализация опухоли (обычно КТ или ПЭТ / КТ грудной клетки) [10], а также весь спектр диагностики (анализы крови, функция печени и почек, а также электрокардиография). Радиологические исследования при МРЛ сходны с таковыми для других форм рака легких [1].

В связи с тем, что МРЛ чаще располагается центрально, взятие материала на морфологическое исследование (биопсии и цитологического исследования) при бронхоскопии и видеоторакоскопии является информативным. Примерно 5% МРЛ возникает в виде ограниченной периферической опухоли [1], в таких наблюдениях используется трансторакальная тонкоигольная аспирационная биопсия или биопсия толстой иглой. Чаще всего диагноз подтверждается только с помощью цитологического исследования

[11]. Большое количество циркулирующих опухолевых клеток в кровяном русле является негативным прогностическим фактором для пациентов с МРЛ [12]. Идентификация циркулирующих опухолевых клеток до настоящего времени для использования в практической работе недоступна. Использование данного исследования (циркулирующих опухолевых клеток и/или циркулирующей внеклеточной ДНК) находится на стадии разработок [13–16].

В классификации ВОЗ (2021) у МРЛ выделяется два подтипа: мелкоклеточный рак (~ 80 % случаев) и комбинированный МРЛ (~ 20 % случаев) [1]. Гистологически мелкоклеточная карцинома состоит из мелких, округлых или веретенообразных клеток со скудной цитоплазмой. Характерными чертами являются некроз, высокая митотическая активность и ядерная инкрустация стенок сосудов (некроз приводит к высвобождению ДНК, которая прикрепляется к стенкам кровеносных сосудов — «феномен Аззопарди») [1]. Нередко отмечаются разрушенные (раздавленные) клеточные элементы (краш-синдром). Структуры клеточного роста МРЛ с признаками нейроэндокринной дифференцировки (трабекулярные, палисадообразные формирующие розетки и т. д.) в удалённых опухолях определяются лучше, чем при биопсии [1]. Количество митозов высокое, составляя $>10/2 \text{ мм}^2$, в среднем 60 митозов на 2 мм^2 [1].

Комбинированный (смешанный) МРЛ представлен опухолью, состоящей из клеток мелкоклеточного рака с дополнительным компонентом. Чаще всего вторым компонентом является крупноклеточная карцинома, аденокарцинома или плоскоклеточный рак [17]. Диагноз комбинированного МРЛ должен включать упоминание каждого из присутствующих компонентов. При МРЛ в сочетании с аденокарциномой или у никогда не куривших пациентов необходимо рассмотреть возможность исследования мутации в гене *EGFR* или перестройку *ALK*. Комбинированные опухоли с подтипами других опухолей встречаются редко, составляя лишь 1–3 % от всех МРЛ [17].

Нейроэндокринные опухоли бронхолегочной локализации различаются по степени злокачественности и прогнозу [1]. Типичный и атипичный карциноид, а также крупноклеточная карцинома обычно имеют экспрессию тех же нейроэндокринных маркеров и цитокератинов, что и МРЛ. Как типичные, так и атипичные карциноидные опухоли отличаются от МРЛ морфологией опухолевых клеток и числом митозов, оцениваемых по гистологии. Число митозов при карциноидах составляет ≤ 10 митозов на 2 мм^2 . Индекс Ki-67 в карциноидных опухолях ниже, чем при МРЛ, составляет $<30\%$ [1]. Цитоплазма более выражена в карциноидных опухолевых клетках, чем в опухолевых клетках МРЛ, а некроз в карциноидных опухолях очаговый. Отличить МРЛ от крупноклеточной карциномы возможно по размеру клеток (>3 диаметров лимфоцитов), более обильной цитоплазме и часто видимым ядрышкам [1].

В связи с тем, что МРЛ в большинстве наблюдений имеет специфические для него признаки, он является диагнозом, который устанавливается при световой микроско-

пии. Тем не менее, иммуногистохимические исследования обычно используются для исключения или подтверждения альтернативного диагноза. Клетки МРЛ окрашиваются цитокератинами (AE1/AE3 и CAM5.2). CK7 является положительным в $<50\%$ случаев, а CK20 негативен. Большинство МРЛ окрашивается на нейроэндокринные маркеры, такие как хромогранин, синаптофизин, нейрон-специфическую энolahу и CD56 (также известный как NCAM) [18,19]. Экспрессия TTF1 не является специфичной для мелкоклеточного рака легкого и отмечается в 90–95%. Napsin A, p63 и p40 негативны в клетках МРЛ. Ki-67 не входит в диагностическую панель для МРЛ, используется в некоторых случаях для дифференциальной диагностики и для МРЛ составляет 65–100% [20,21].

Цитологические препараты, используемые при диагностике МРЛ, являются важным диагностическим инструментом, и во многих случаях они имеют убедительные диагностические критерии [22]. Цитологические признаки при МРЛ определяются изолированными опухолевыми клетками или рыхлыми скоплениями с деформированными сжатыми ядрами. Фигуры митозов плохо сохраняются в цитологических мазках. Хроматин опухолевых клеток гипохромный, он мелко или крупно гранулирован, создавая характерный эффект «соли и перца». Ядрышки при МРЛ отсутствуют или незаметны; цитоплазма скудная [8,22–24].

При дифференциальной диагностике МРЛ, прежде всего, необходимо исключить другие нейроэндокринные опухоли легких. С помощью электронной микроскопии было показано, что все они содержат цитоплазматические гранулы, характерные для нейроэндокринных опухолей. Кроме этого, в дифференциальный ряд входят плоскоклеточный рак (базалоидный вариант), внелегочные мелкоклеточные опухоли и неходжкинская лимфома [25].

Размер клеток плоскоклеточного рака базалоидного варианта примерно такой же, как и при МРЛ, что может привести к ошибочному мнению [92]. В таких случаях показано позитивное окрашивание на p63 [26]. Напсин А, маркер аденокарциномы, отрицателен в клетках МРЛ [8,22].

При неходжкинской лимфоме опухолевые клетки также имеют некоторое сходство с МРЛ, клетки имеют подобные размеры. В таких случаях показаны иммуноцитохимические исследования. Клетки МРЛ положительно окрашиваются пан-цитокератинами AE1/AE3. Неходжкинские лимфомы не содержат цитокератинов и экспрессируют общий антиген лейкоцитов (CD45) [22].

Цель данной работы: оценить возможности цитологической диагностики нейроэндокринных опухолей легкого — МРЛ и карциноидов.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты цитологического обследования 147 пациентов с нейроэндокринными опухолями, проведенные в цитологической лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение года. Из цитологических регистрационных журналов выбраны пациенты с нейроэндокринными опухолями легкого. По данным медицинских карт и канцер-регистра Алтайского краевого онкологического

Собственные исследования

диспансера, а также результатов гистологического исследования, был уточнен диагноз. Сопоставление результатов цитологического и гистологического исследований проводилось еженедельно. Для цитологической диагностики использовали биологический материал, полученный при диагностической видеобронхоскопии, а также при тонкоигольной аспирационной биопсии метастатических поражений в лимфатические узлы и плевральную полость. Препараты окрашивали по методу Паппенгейма и Папаниколау. При получении выпотной жидкости из плевральной полости использовали традиционную и жидкостную методики приготовления препаратов с использованием монослойной цитоцентрифуги Cytospin-4 и процессора ThinPrep. При необходимости использовали иммуноцитохимический метод с традиционным протоколом проведения реакций.

Различия между нейроэндокринными опухолями оценивали с применением дискриминантного анализа с использованием программы Statistica Microsoft Windows версия 10.0, StatSoft Inc. (США), статистически определяли признаки, позволяющие различать данные опухоли с использованием F-критерия Фишера.

Результаты исследования и обсуждение. Нейроэндокринные опухоли легкого диагностированы цитологическим методом у 112 пациентов при видеобронхоскопии. При тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов, а также при специфическом метастатическом плевральном выпоте, мелкоклеточный рак установлен у 27 и у 8 пациентов. Мужчин было 134 (91,2%), женщин — 13 (8,8%). Средний возраст составил $65,6 \pm 5,5$ года.

Цитологическим методом рак (НЭК) диагностирован у 143 пациентов (97,3%), из них цитологическое заклю-

чение «мелкоклеточный рак (8041/3)» отмечено у 131, у 12 — «клеточные элементы соответствуют раку, предположительно, мелкоклеточному», что соответствовало гистологическому результату (табл. 1). Мелкоклеточный рак составил 23,9% от числа всех карцином легкого ($n=469$), диагностированных цитологическим методом диагностики в течение года.

Как правило, в цитологических препаратах при мелкоклеточном раке легкого отмечали обильную клеточность. Одним из основных цитологических признаков МРЛ является расположение клеточных элементов в небольших скоплениях с формированием межклеточных связей по типу «фасеток». Клетки опухоли приспосабливаются по форме друг к другу, словно им «тесно» (рис. 1). Данный клеточный признак сохраняется и при метастазах мелкоклеточного рака в лимфатические узлы, а также в плевральную полость. Размеры клеток составляют 20 мкм, что соответствует трем зрелым лимфоцитам. Клетки имеют округлую, иногда несколько вытянутую неправильную форму, скудную цитоплазму. Ядерно-цитоплазматическое соотношение составляет 20/1. Отмечаются фигуры митозов. Хроматин мелкозернистый, гипохромный по типу «соль – перец», ядрышки наблюдали редко. Фон препарата составляли множественные темные апоптотические/пикнотические клетки, возникающие вследствие разрушения клеток при малейшей травматизации (краш-синдром), присутствовали массы некроза (табл. 2).

Несмотря на характерную цитологическую картину, в связи с разрушением клеток опухоли, при утвердительном цитологическом заключении о принадлежности к числу клеток рака, у 12 (8,4%) пациентов предполагали мелкоклеточный рак (табл. 1).

Крупноклеточный рак легкого в данных образцах не обнаружен. Нейроэндокринная опухоль низкой степени злокачественности (G1) определена в трех (2,0%) наблюдениях (табл. 1). Цитограммы при типичном карциноиде (G1) имели характерные для карциноидной опухоли особенности: относительно мономорфные клетки мелкого и среднего размера лежали разрозненно и в рыхлых скоплениях, гипохромные ядра с крупнозернистым хроматином располагались эксцентрично, ядрышки отсутствовали

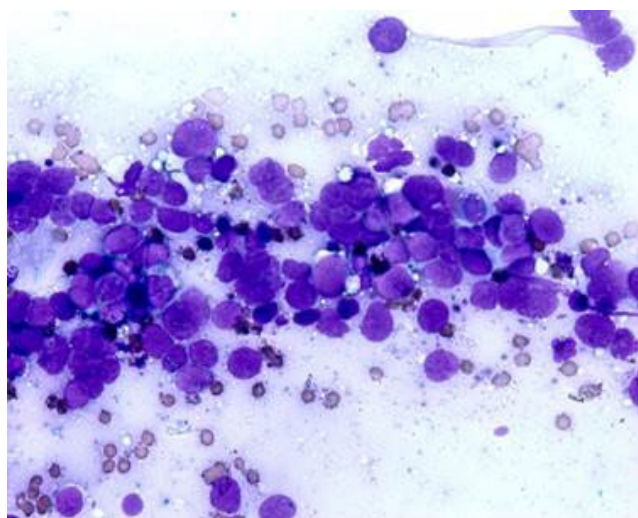


Рисунок 1. Цитологический препарат, приготовленный из материала при проведении видеобронхоскопии. Клеточные элементы мелкоклеточного рака. Клетки опухоли приспосабливаются по форме друг к другу, словно им «тесно». Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение $\times 400$.

Таблица 1. Цитологическая диагностика нейроэндокринных опухолей легкого по итогам работы лаборатории в течение года

Группа пациентов	Цитологическое заключение	Кол-во больных	Доля, %
1.	Мелкоклеточный рак (НЭК)	131	89,1
2.	«Клеточные элементы соответствуют раку, предположительно мелкоклеточному»	12	8,2
3.	Атипичный карциноид	1	0,7
4.	Типичный карциноид	3	2,0
	Нейроэндокринные опухоли	147	100

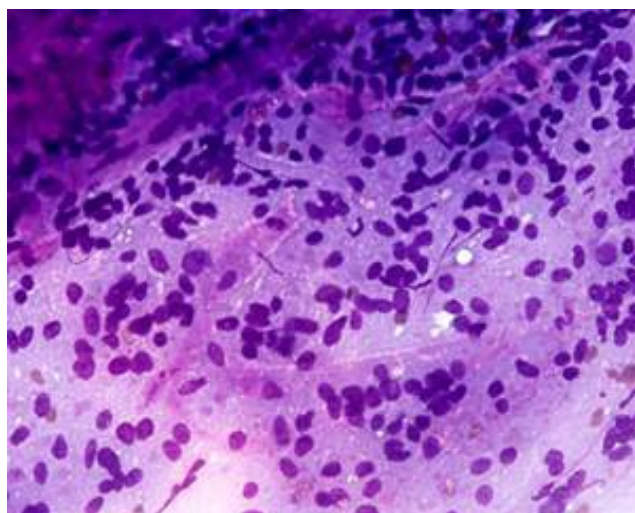


Рисунок 2. Цитологический препарат, приготовленный из материала, взятого при проведении видеобронхоскопии. Клеточные элементы типичного карциноида. Мономорфные клетки мелкого и среднего размера на фоне оксифильных масс, присутствуют микрокапилляры. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение $\times 400$.

или были нечеткими. Отмечена скудная цитоплазма, пласты клеток с неразличимыми клеточными границами, розеткоподобные структуры. Нередко в цитоплазме определялась азурофильная зернистость. Фон препарата, как правило, был чистым, иногда отмечались оксифильные слизеподобные массы, микрокапилляры (рис. 2). Присутствие в цитологическом материале микрокапилляров отмечали во всех препаратах, подобные признаки описаны также в некоторых литературных источниках.

Таблица 3. Значение F-критерия дискриминантных функций для построения классификации мелкоклеточного рака лёгкого в плевральной жидкости

Клеточные признаки (переменные)	Значение F-критерия	p
Расположение клеток (9)	24,71	0,000006
Полиморфизм ядер (3)	11,95	0,007546
Структура хроматина (4)	8,83	0,004260
Присутствие микрокапилляров (10)	7,81	0,006954
Фон препарата (8)	5,63	0,029104
Наличие ядрышек (5)	4,88	0,031075

Атипичный карциноид (GII) в цитологическом препарате отличался от типичного карциноида участками нитевидного детрита, более крупными клетками опухоли, присутствием видимых ядрышек в ядре на фоне нежного хроматина (рис. 3). Подобно МРЛ, при атипичном карциноиде отмечалось большое число голоядерных опухолевых элементов (табл. 2). Атипичный карциноид протекает более агрессивно, чаще метастазирует в регионарные лимфатические узлы, даёт отдалённые метастазы и имеет плохой прогноз, приближаясь по этому показателю к мелкоклеточному раку лёгкого.

Для распределения пациентов в одну из двух групп (мелкоклеточного рака легкого и типичного карциноида) использованы 11 информативных показателей клеточного состава (дискриминантные индексы), которые отображены в табл. 2. С использованием дискриминантного анализа из 11 клеточных признаков статистически определены 5,

Таблица 2. Цитологические особенности нейроэндокринных опухолей легких

Нейроэндокринные опухоли	Мелкоклеточный рак	Атипичный карциноид	Типичный карциноид
Размер клетки (1)	20 мкм	18-20 мкм	15-18 мкм
Особенность ядер (2)	Преимущественно гипохромные	Преимущественно гипохромные	Гипохромные
Полиморфизм ядер (3)	Выражен	От незначительного до умеренно выраженного	Отмечается редко, ядра мономорфные
Особенность хроматина (4)	Мелкозернистый гипохромный по типу «соль-перец»	Мелкозернистый	Крупнозернистый
Наличие ядрышек (5)	Незаметные	Присутствуют видимые ядрышки	Ядрышки отсутствуют или нечеткие
Цитоплазма (6)	Скудная	От скудной до умеренной	Умеренная
Митозы (на 10 полей зрения) (7)	Отмечаются часто ≥ 10	Отмечаются ≥ 5	Редкие < 2
Фон препарата (8)	Детритные массы, фрагменты разрушенных клеток	Нитевидный детрит	Чистый
Расположение клеток (9)	Тесно прилегающие друг к другу опухолевые клетки, словно «пазлы»	Рыхлые скопления, а также в скопления в виде розеток	Оформленные скопления клеток в виде розеток
Присутствие микрокапилляров (10)	Отмечаются редко	Присутствуют	Всегда присутствуют
Разрушение ядер (11)	Выражено	Незначительно	Отсутствует

Собственные исследования



Рисунок 3. Цитологический препарат, приготовленный из материала, полученного при проведении видеобронхоскопии. Клеточные элементы атипичного карциноида, присутствуют видимые ядрышки в ядре на фоне нежного хроматина. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение $\times 400$.

которые вносят максимальные различия между клеточным составом в данных группах больных. При проведении дискриминантного анализа на первом шаге на основании оценки взаимосвязей выбран вариант 9 — расположение клеток (тесно прилегающие друг к другу опухолевые клетки, словно «пазлы»), на втором и третьем шаге анализа выбраны цитологические варианты 3 и 4: полиморфизм ядер и структура хроматина (табл. 3). На последующих этапах статистической обработки как значимые определены варианты 10 (присутствие микрокапилляров), 8 и 5 (фон препарата и наличие ядрышек). Результаты дискриминантного анализа показали, что отличие мелкоклеточного рака от типичного карциноида статистически достоверны ($p < 0,00001$). Типичные карциноиды не имеют фасетированных ядер, отсутствует некроз, текстура хроматина более крупнозернистая, чем у мелкоклеточных карцином. По данным дискриминантного анализа доли точной цитологической диагностики мелкоклеточного рака легкого и типичного карциноида составляют 96,69%.

Примечание: признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (пустые ячейки).

В клиническом и морфологическом спектре нейроэндокринных опухолей легкого атипичный карциноид занимает промежуточное положение между типичным карциноидом и мелкоклеточным раком легкого. В дифференциальном ряду между типичным и атипичным карциноидами больше однотипных признаков, чем между карциноидом и мелкоклечным раком. Атипичные карциноиды напоминают типичные карциноидные опухоли. Различия заключаются в менее организованных клеточных

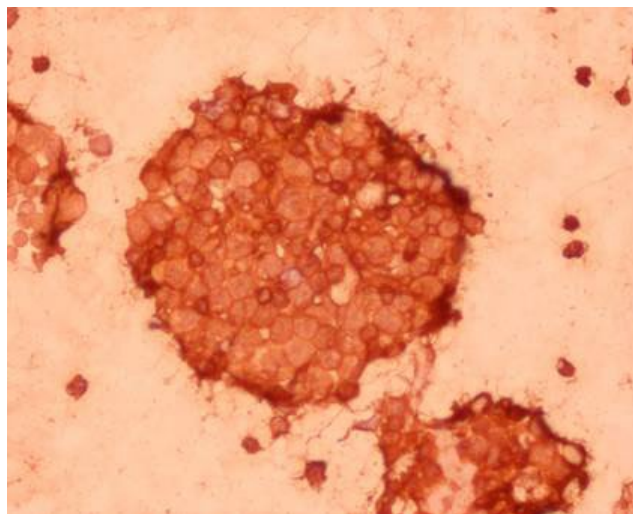


Рисунок 4. Цитологический препарат, приготовленный из плеврального выпота. Мелкоклеточный рак. Позитивная иммуноцитохимическая реакция на Хромогранин А (Clone DAK-A3). Увеличение $\times 400$.

структурах, в более видимой митотической активности и присутствии очаговых некрозов.

При метастазах мелкоклеточного рака в плевральную полость особую значимость при цитологическом исследовании приобретает пробоподготовка: использование методов жидкостной цитологии с иммуноцитохимическими исследованиями. Дифференциальная диагностика мелкоклеточной карциномы в плевральной полости необходима с неходжкинской лимфомой, поскольку лимфоидные элементы и элементы неходжкинской лимфомы можно ошибочно принять за мелкоклеточную карциному. Отличительным признаком является то, что лимфоидные элементы обычно не образуют клеточных скоплений, они имеют тенденцию к равномерному распределению, а также они в три раза мельче клеток мелкоклеточного рака. В сомнительных наблюдениях показано использование иммуноцитохимических реакций с общим лейкоцитарным антигеном (CD45 (Leucocyte Common Antigen) Clones 2B11+PD7/26) и эпителиальным антигеном (Epithelial Antigen Clone Ber-EP4). Иммуноцитохимический метод также использован в двух случаях при оценке клеточного состава плеврального выпота для уточнения принадлежности клеток опухоли к МРЛ с применением нейроэндокринных антител (Chromogranin A Clone DAK-A3; Neuron-Specific Enolase Clone BBS/NC/VI-H14) (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, МРЛ является особой формой рака легкого с характерными морфологическими особенностями, составляет 23,9% от числа всех карцином легкого. Карциноидные опухоли составили 2,7% от числа нейроэндокринных новообразований легких. Цитологический

метод диагностики нейроэндокринных опухолей является надежным методом диагностики. По данным дискриминантного анализа частота точной цитологической диагностики мелкоклеточного рака легкого и типичного

карциноида составляет 96,69%. При необходимости показано использование иммуноцитохимических исследований с нейроэндокринными маркерами.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ольга Г. Григорук, д. б. н., заведующая цитологической лабораторией, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», доцент кафедры биологической химии, клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия, e-mail: cytolakod@rambler.ru

Дмитрий А. Цой, врач цитологической лаборатории, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия, e-mail: dimazeu@gmail.com

Лариса М. Базулина, врач цитологической лаборатории, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия, e-mail: lardok69@mail.ru

Игорь В. Вихлянов, д. м. н., Главный врач, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия, e-mail: akod@zdravalt.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-36-43

For citation: Grygoruk O. G., Tsoi D. A., Bazulina L. M., Vihlyanov I. V. Small-cell lung carcinoma. Cytological diagnosis. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (1) : 36–43 (In Russ.)

SMALL-CELL LUNG CARCINOMA. CYTOLOGICAL DIAGNOSIS

O. G. Grygoruk^{1,2}, D. A. Tsoi¹, L. M. Bazulina¹, I. V. Vihlyanov^{1,2}

¹ Altay Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia

² Altay State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract: The purpose of this article is to evaluate the possibilities of cytology for lung neuroendocrine tumors (small-cell lung carcinoma and carcinoids) diagnostics. Cytology specimens obtained by bronchoscopy (n = 112), biopsy of metastatic lymph nodes (n = 27) or from pleural effusion (n = 8) were collected within over 1 year from 147 patients and studied. Small-cell lung carcinoma was diagnosed in 143 patients, representing 23,9 % of all lung carcinomas. The proportion of carcinoid tumors was 2,7 % of all neuroendocrine tumors. Typical carcinoid was observed in three cases, and atypical carcinoid — in one case. Cytologic features most significant for cytological diagnosis of small-cell lung carcinoma and carcinoids were identified (n = 11). Discriminant analysis demonstrated that the proportion of accurate cytological diagnosis of small-cell lung carcinoma and carcinoids was 96,69 %. Cytology is a reliable method for neuroendocrine tumor diagnosis. Immunocytochemistry with neuroendocrine markers along with light microscopy should be used to differentiate small-cell lung carcinoma metastases from other tumors and non-malignant pathology in pleural effusion specimens.

Keywords: small-cell lung carcinoma, typical and atypical carcinoid, cytological diagnosis, discriminant analysis, immunocytochemistry.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Olga G. Grygoruk, MD, DSc Biol, Head of the Cytology Laboratory, Altay Regional Oncology Dispensary, Assistant Professor, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Altay State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: cytolakod@rambler.ru

Dmitry A. Tsoi, Physician of the Cytology Laboratory, Altay Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia, e-mail: dimazeu@gmail.com

Larisa M. Bazulina, Physician of the Cytology Laboratory, Altay Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia, e-mail: lardok69@mail.ru

Собственные исследования

Igor V. Vihlyanov, MD, PhD, DSc, Chief Physician, Altay Regional Oncology Dispensary, Professor of the Department of Radiation Therapy and Radiology with a Course of Continuing Professional Education, Altay State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: akod@zdravalt.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5). <https://publications.iarc.fr/595>.
2. Breitling L. P., Rinke A., Gress T. M. Recent survival trends in high-grade neuroendocrine neoplasms and lung cancer. *Neuroendocrinology*. 2020; 110 (3-4): 225-233. doi: 10.1159/000500883.
3. Varghese A. M., Zakowski M. F., Yu H. A., Won H. H., Riely G. J., Krug L. M., Kris M. G., Rekhtman N., Ladanyi M., Wang L., Berger M. F., Pietanza M. C. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9 (6):892-6. doi: 10.1097/JTO. 0000000000000142.
4. Wang J et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Sci Rep*. 2017; 7 (1):8371. doi: 10.1038/s41598-017-07737-0.
5. Quintanal-Villalonga Á., Chan J. M., Yu H. A., Pe'er D., Sawyers C. L., Sen T., Rudin C. Lineage plasticity in cancer: a shared pathway of therapeutic resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020; 17 (6):360-371. doi: 10.1038/s41571-020-0340-z.
6. Abdel-Rahman O. Changing epidemiology of elderly small cell lung cancer patients over the last 40 years; a SEER database analysis. *Clin Respir J*. 2018; 12 (3):1093-1099. doi: 10.1111/crj. 12632.
7. Meerbeeck J. P., Fennell D. A., Ruyscher D. K. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011; 12; 378 (9804):1741-55. doi: 10.1016/S0140-6736 (11) 60165-7.
8. Rudin C. M., Brambilla E., Faivre-Finn C., Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7 (1): 3. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0.
9. Hou JM., Krebs M. G., Lancashire L., Sloane R., Backen A., Swain R. K., Priest L. J. C., Greystoke A., Zhou C., Morris K., Ward T., Blackhall F. H., Dive C. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (5):525-32. doi: 10.1200/JCO. 2010.33.3716.
10. Austin J. H., Yip R., D'Souza B. M., Yankelevitz D. F., Henschke C. I. Small-cell carcinoma of the lung detected by CT screening: stage distribution and curability. *Lung Cancer*. 2012; 76 (3):339-43. doi: 10.1016/j. lungcan. 2011.11.017.
11. Früh M., Ruyscher D D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 6: vi99-105. doi: 10.1093/annonc/mdt178.
12. Tay R. Y., Fernández-Gutiérrez F., Foy V., Burns K., Pierce J., Morris K., Priest L., Tugwood J., Ashcroft L., Lindsay C. R., Faivre-Finn C., Dive C., Blackhall F. Prognostic value of circulating tumour cells in limited-stage small-cell lung cancer: analysis of the concurrent once-daily versus twice-daily radiotherapy (CONVERT) randomised controlled trial. *Ann Oncol*. 2019; 30 (7):1114-1120. doi: 10.1093/annonc/mdz122.
13. Григорук О. Г., Лазарев А. Ф., Чимитов А. А., Ханхашанова Т. Д., Базулина Л. М., Шойхет Я. Н. Идентификация клеток, полученных из крови онкологических пациентов при гемоцитотифiltrации. Российский онкологический журнал. 2018; 23 (2): 84–89. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-84-89>. Grigoruk O. G., Lazarev A. F., Chimitov A. A., Khankhashanova T. D., Bazulina L. M., Shoykhet Ya. N. Identification of cells obtained from blood of oncological patients with hemocytotiltration. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2018; 23 (2): 84–89. (In Russian). doi: dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-84-89.
14. Stovold R., Blackhall F., Meredith S., Hou J., Dive C., White A. Biomarkers for small cell lung cancer: neuroendocrine, epithelial and circulating tumour cells. *Lung Cancer*. 2012; 76 (3):263-8. doi: 10.1016/j. lungcan. 2011.11.015.
15. Fernandez-Cuesta L., Perdomo S., Avogbe P., Leblay N., Delhomme T., Gaborieau V., Abedi-Ardekani B., Chanudet E., Olivier M., Zaridze D., Mukeria A., Vilensky M., Holcatova I., Polesel J., Simonato L., Canova C., Lagiou P., Brambilla C., Brambilla E., Byrnes G., Scelo G., Calvez-Kelm F., Foll M., McKay J., Brennan P. Identification of circulating tumor DNA for the early detection of small-cell lung cancer. *EBioMedicine*. 2016; 10:117-23. doi: 10.1016/j. ebiom. 2016.06.032.
16. Almodovar K., Iams W. T., Meador C. B., Zhao Z., York S., Horn L., Yan Y., Hernandez J., Chen H., Shyr Y., Lim L. P., Raymond C. K., Lovly C. M.. Longitudinal Cell-Free DNA Analysis in Patients with Small Cell Lung Cancer Reveals Dynamic Insights into Treatment Efficacy and Disease Relapse. *Thorac. Oncol*. 2018; 13 (1):112-123. doi: 10.1016/j. jtho. 2017.09.1951.
17. Travis W. D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol*. 2012; 25 Suppl 1: S18-30. doi: 10.1038/modpathol. 2011.150.

18. Pelosi G., Sonzogni A., Harari S., Albini A., Bresaola E., Marchiò C., Massa F., Righi L., Gatti G., Papanikolaou N., Vijayvergia N., Calabrese E., Papotti M. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res.* 2017; 6 (5):513-529. doi: 10.21037/tlcr. 2017.09.04.
19. Mukhopadhyay S., Dermawan J. K., Lanigan C. P., Farver C. F. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a sensitive and highly specific marker of neuroendocrine differentiation in primary lung neoplasms: an immunohistochemical study of 345 cases, including 292 whole-tissue sections. *Mod Pathol.* 2019;32 (1):100-109. doi: 10.1038/s41379-018-0122-7.
20. Pelosi G., Rindi G., Travis W. D., Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol.* 2014; 9 (3):273-84. doi: 10.1097/JTO. 0000000000000092.
21. Pelosi G., Travis W. The Ki-67 antigen in the new 2021 World Health Organization classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Pathologica.* 2021; 113 (5):377-387. doi: 10.32074/1591-951X-542.
22. Travis W. D. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin.* 2014; 24 (3): 257-66. doi: 10.1016/j. thorsurg. 2014.04.001
23. Григорук О. Г., Пупкова Е. Э., Базулина Л. М., Лазарев А. Ф. Использование цитологического материала при диагностике рака легкого. *Злокачественные опухоли.* 2017; 4: 13-20. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-13-20. Grigoruk O. G., Pupkova E. I., Bazulina L. M., Lazarev A. F. The usage of cytological material for diagnostics of lung cancer. *Malignant Tumours* 2017; 4: 13–20. doi: 10.18027/2224–5057–2017–7–4–13–20. (In Russ.)
24. Cytology: diagnostic principles and clinical correlates, Fifth edition isbn: 978-0-323-636-0 Copyright © 2021 by Elsevier Inc. 102-106.
25. Brambilla E., Moro D., Veale D., Brichon P. Y., Stoeber P., Paramelle B., Brambilla C. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol.* 1992; 23 (9):993-1003. doi: 10.1016/0046-8177 (92) 90260-a.
26. Kalhor N., Zander D. S., Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small-cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously Pap-stained cytologic material. *Mod Pathol.* 2006; 19 (8):1117–1123. doi: 10.1038/modpathol. 3800629.