ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПЛЕОМОРФНОЙ АДЕНОМЫ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Полвонов Акрам Чориевич – заведующий отделением
Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., заведующий отделением
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Кашкадарьинский филиал (Карши, Узбекистан)
Нишанов Даниёр Анарбаевич – д.м.н., профессор, директор
Республиканский центр патологической анатомии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Плеоморфная аденома (ПА) является наиболее распространённой доброкачественной опухолью околоушной слюнной железы, составляя от 60 до 80% всех новообразований данной локализации. Несмотря на доброкачественный характер, опухоль отличается выраженной морфологической гетерогенностью, склонностью к рецидивированию (10–45% при неадекватном объёме вмешательства) и способностью к малигнизации в 2–5% случаев при длительном течении. В настоящем обзоре обобщены современные литературные данные о диагностическом и прогностическом значении шести иммуногистохимических маркёров, наиболее часто применяемых при исследовании ПА околоушной слюнной железы: PLAG1, Ki-67, p63, CD34, CK7 и CK14. PLAG1, продукт гена, наиболее часто подвергающегося транслокации t(3;8)(p21;q12) при ПА, экспрессируется в ядрах опухолевых клеток в 60–90% случаев и остаётся наиболее специфичным иммуногистохимическим маркёром данной опухоли, хотя его прогностическая ценность в отношении рецидивирования остаётся предметом дискуссий. Ki-67, индекс пролиферативной активности, как правило, не превышает 5% при неосложнённом течении ПА, тогда как значения выше 10–15% ассоциируются с повышенным риском малигнизации в карциному ех плеоморфная аденома. Маркёры p63 и CD34 характеризуют соответственно миоэпителиальный и стромальный компоненты опухоли, при этом плотность CD34-позитивных стромальных клеток рассматривается рядом авторов как потенциальный индикатор риска рецидива, особенно при выраженной миксоидной или хондроидной дифференцировке стромы. CK7 и CK14 подтверждают характерную для ПА двойную (эпителиальную и миоэпителиальную) дифференцировку. Отдельно рассмотрена дискуссионная роль вирусных кофакторов (вирус Эпштейна–Барр, вирус папилломы человека) и молекулярной гетерогенности опухоли, затрудняющих интерпретацию отдельных маркёров в изоляции. Сделан вывод о том, что структурированная панель из нескольких иммуногистохимических маркёров, интерпретируемая в комплексе с клинико-лучевыми данными, обеспечивает наиболее надёжную основу для дифференциальной диагностики и стратификации риска у больных плеоморфной аденомой околоушной слюнной железы.*

Ключевые слова: *плеоморфная аденома; околоушная слюнная железа; иммуногистохимия; PLAG1; Ki-67; p63; CD34; опухоли слюнных желёз*

IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PLEOMORPHIC ADENOMA OF THE PAROTID GLAND (LITERATURE REVIEW)

Polvanov Akram Chorievich – Head
Khasanov Akbar Ibrokhimovich – D.M.Sc., Head
Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Kashkadarya branch (Karshi, Uzbekistan)
Nishanov Daniyar Anarbayevich – D.M.Sc., professor, director
Republican Center of Pathological Anatomy, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Pleomorphic adenoma (PA) is the most common benign tumor of the parotid gland, accounting for 60 to 80% of all neoplasms of this localization. Despite its benign nature, the tumor is characterized by pronounced morphological heterogeneity, a tendency to recur (10–45% with an inadequate extent of intervention), and a potential for malignant transformation in 2–5% of cases with prolonged course. This review summarizes current literature data on the diagnostic and prognostic significance of six immunohistochemical markers most commonly used in the study of PA of the parotid gland: PLAG1, Ki-67, p63, CD34, CK7, and CK14. PLAG1, the product of the gene most frequently subject to t(3;8)(p21;q12) translocation in PA, is expressed in the nuclei of tumor cells in 60–90% of*

cases and remains the most specific immunohistochemical marker for this tumor, although its prognostic value regarding recurrence remains a subject of debate. Ki-67, a proliferative activity index, generally does not exceed 5% in uncomplicated PA, whereas values above 10–15% are associated with an increased risk of malignant transformation into carcinoma ex pleomorphic adenoma. The p63 and CD34 markers characterize the myoepithelial and stromal components of the tumor, respectively, with the density of CD34-positive stromal cells considered by several authors as a potential indicator of recurrence risk, particularly with pronounced myxoid or chondroid stromal differentiation. CK7 and CK14 confirm the dual (epithelial and myoepithelial) differentiation characteristic of PA. The debated role of viral cofactors (Epstein-Barr virus, human papillomavirus) and tumor molecular heterogeneity, which complicate the interpretation of individual markers in isolation, is separately discussed. It is concluded that a structured panel of several immunohistochemical markers, interpreted together with clinical and imaging data, provides the most reliable basis for differential diagnosis and risk stratification in patients with pleomorphic adenoma of the parotid gland.

Keywords: *pleomorphic adenoma; parotid gland; immunohistochemistry; PLAG1; Ki-67; p63; CD34; salivary gland tumors*

QULOQ OLDI SO'LAK BEZI PLEOMORF ADENOMASINI DIFFERENSIAL DIAGNOSTIKASI VA PROGNOZLASHTIRISHDA IMMUNOGISTOKIMYOVIY MARKERLAR (ADABIYOTLAR SHARHI)

Polvonov Akram Chorievich – bo‘lim mudiri
Xasanov Akbar Ibragimovich – t.f.d., bo‘lim mudiri
Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Qashqadaryo filiali (Qarshi, O‘zbekiston)
Nishanov Daniyor Anarbaevich – t.f.d., direktor
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi Respublika patologik anatomiya markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya*. Pleomorf adenoma (PA) quloq oldi so'lak bezining eng ko'p tarqalgan yaxshi sifatli o'smasi bo'lib, ushbu joylashuvdagi barcha o'smalarning 60 dan 80 foizigacha qismini tashkil etadi. Yaxshi sifatli xarakteriga qaramay, o'sma o'ziga xos morfologik geterogenlik, nomukammal hajmdagi aralashuvdan keyin qaytalanish moyilligi (10–45%) va uzoq davom etganda 2–5% hollarda malignizatsiyaga uchrash ehtimoli bilan tavsiflanadi. Ushbu sharhda quloq oldi so'lak bezi PA'sini o'rganishda eng ko'p qo'llaniladigan olti immunogistokimyoviy markyorning diagnostik va prognostik ahamiyati bo'yicha zamonaviy adabiyot ma'lumotlari umumlashtirilgan: PLAG1, Ki-67, p63, CD34, CK7 va CK14. PLAG1 – PA'da eng ko'p t(3;8)(p21;q12) translokatsiyasiga uchraydigan gen mahsuloti bo'lib, o'sma hujayralari yadrosida 60–90% hollarda ekspressiyalanadi va ushbu o'sma uchun eng o'ziga xos immunogistokimyoviy markyor bo'lib qolmoqda, garchi uning qaytalanishga nisbatan prognostik qiymati hali muhokama mavzusi bo'lsa-da. Ki-67, proliferativ faollik indeksi, PA'ning asoratsiz kechishida odatda 5% dan oshmaydi, 10–15% dan yuqori qiymatlar esa karsinoma ex pleomorf adenomaga malignizatsiya xavfining oshishi bilan bog'liq. p63 va CD34 markyorlari mos ravishda o'smaning mioepitelial va stromal komponentlarini tavsiflaydi, bunda CD34-pozitiv stromal hujayralar zichligi bir qator mualliflar tomonidan, ayniqsa stromaning miksoid yoki xondroid differensiatsiyasi yaqqol namoyon bo'lganda, qaytalanish xavfining potensial ko'rsatkichi sifatida ko'rib chiqiladi. CK7 va CK14 PA uchun xos bo'lgan ikki tomonlama (epitelial va mioepitelial) differensiatsiyani tasdiqlaydi. Alohida holda virusli kofaktorlarning (Epshteyn-Barr virusi, inson papilloma virusi) va o'sma molekulyar geterogenligining munozarali roli ko'rib chiqilgan, bular alohida markyorlarni izolyatsiyada talqin qilishni qiyinlashtiradi. Bir necha immunogistokimyoviy markyorlardan iborat tuzilgan panel, klinik-nur tashxisi ma'lumotlari bilan birgalikda talqin qilinganda, quloq oldi so'lak bezi pleomorf adenomasi bilan og'rigan bemorlarda differensial diagnostika va xavfni tabaqalashtirish uchun eng ishonchli asosni ta'minlashi haqida xulosaga kelingan.*

Kalit so'zlar: *pleomorf adenoma; quloq oldi so'lak bezi; immunogistokimyo; PLAG1; Ki-67; p63; CD34; so'lak bezi o'smalari*

Введение.

Плеоморфная аденома (ПА) является наиболее часто встречающимся новообразованием больших слюнных желёз, составляя от 60 до 80% всех доброкачественных опухолей данной локализации, при этом околоушная слюнная железа (ОСЖ) поражается в 76–90% случаев [27, 12]. Опухоль, как правило, характеризуется медленным, безболезненным ростом, однако при гистологически доброкачественном характере отличается значительным риском рецидивирования после нерадикального удаления (10–45% в зависимости от техники операции) и небольшим,

но клинически значимым потенциалом малигнизации в карциному ex плеоморфная аденома, регистрируемой в 2–5% случаев при длительном течении заболевания [5, 32]. Указанные особенности определяют высокие требования к точности до- и послеоперационной диагностики, поскольку объём хирургического вмешательства и интенсивность последующего диспансерного наблюдения напрямую зависят от оценённого риска рецидива и малигнизации.

Традиционное гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином остаётся диагностическим стандартом при ПА, однако выраженная морфологическая гетерогенность опухоли, обусловленная вариабельным соотношением эпителиального, миоэпителиального и стромального (миксоидного, хондроидного, гиалинизированного) компонентов, нередко существенно затрудняет дифференциальную диагностику с другими новообразованиями слюнных желёз, включая базальноклеточную аденому, миоэпителиому и высокодифференцированную мукоэпидермоидную карциному [25, 4]. За последние два десятилетия достижения в понимании молекулярной биологии ПА, в частности выявление рекуррентных перестроек генов PLAG1 и HMGA2, привели к формированию панели иммуногистохимических маркёров, широко применяемых для подтверждения диагноза и, всё чаще, для прогностической оценки [15, 2]. Настоящий обзор обобщает современные данные о шести маркёрах, наиболее часто используемых в диагностике ПА ОСЖ: PLAG1, Ki-67, p63, CD34, CK7 и CK14, и рассматривает возможности их интеграции в единый диагностико-прогностический алгоритм.

Эпидемиология и клиническое значение

Заболеваемость ПА оценивается в 2–4 случая на 100 000 населения в год, с отчётливым преобладанием женщин (соотношение около 1:1,7) и пиком заболеваемости в возрасте 40–60 лет [27, 26]. По данным исследований, проведённых в странах СНГ, доброкачественные опухоли составляют до 85% всех новообразований околоушной железы, что в целом согласуется с показателями, приводимыми в международной литературе [14]. В Республике Узбекистан заболеваемость новообразованиями околоушной железы оценивается на уровне около 0,37% от всех злокачественных опухолей, при этом средний возраст выявления составляет 45,6 года у мужчин и 52,3 года у женщин, что соответствует общемировым тенденциям и подтверждает применимость международных диагностических протоколов к региональной популяции пациентов [33].

Молекулярный патогенез: перестройки генов PLAG1 и HMGA2

Молекулярный патогенез ПА определяется преимущественно рекуррентными хромосомными перестройками, затрагивающими два гена – PLAG1 (pleomorphic adenoma gene 1, локус 8q12) и HMGA2 (high mobility group AT-hook 2, локус 12q14-15) [15, 9, 22]. Наиболее частым событием является транслокация t(3;8)(p21;q12), приводящая к слиянию PLAG1 с промотором гетерологичного гена (чаще всего CTNNB1 или LIFR) и последующей конститутивной гиперэкспрессии PLAG1 с активацией пролиферативных и антиапоптотических каскадов [9]. Перестройки HMGA2, типичным примером которых служит транслокация t(5;8)(p13;q12) или слияние с NFIB, определяют молекулярно обособленную подгруппу ПА, как правило, не сочетающуюся с экспрессией PLAG1 и выявляемую в 15–20% случаев, чаще при выраженной миоэпителиальной и хондроидной дифференцировке [2, 30]. По данным иммуногистохимических исследований, экспрессия HMGA2, обладая высокой специфичностью (до 96%) для ПА и карциномы ex плеоморфная аденома по сравнению с гистологическими имитаторами, характеризуется относительно низкой чувствительностью (около 30%), при этом обособленная молекулярная подгруппа ПА с перестройками HMGA2 ассоциируется с повышенным риском злокачественной прогрессии в карциному ex плеоморфная аденома по данным недавних многоцентровых серий наблюдений [3]. Следует отметить, что не у всех морфологически типичных ПА выявляются перестройки PLAG1 или HMGA2, что требует осторожной интерпретации данных маркёров как высокочувствительных, но не абсолютно универсальных диагностических признаков [10, 7].

Гистогенетические концепции

Вопрос клеточного происхождения ПА остаётся дискуссионным. Согласно бикуспидальной (двухклеточной) теории, предложенной Foote и Frazell, опухоль развивается одновременно из эпителиальных и миоэпителиальных элементов протоковой системы слюнной железы, что подтверждается сосуществованием железистых и миоэпителиальных структур при гистологическом исследовании [8]. Альтернативная теория миоэпителиального происхождения, выдвинутая Dardick и соавт., подчёркивает способность миоэпителиальных клеток к разнонаправленной дифференцировке как основное объяснение морфологического разнообразия опухоли, однако эта концепция не в полной мере объясняет присутствие истинно эпителиальных (протоковых) структур во многих новообразованиях [6]. Более поздние гипотезы предполагают наличие плюрипотентной резервной клеточной

популяции в системе вставочных протоков в качестве общего предшественника, способного к двунаправленной эпителиальной и миоэпителиальной дифференцировке, что согласуется с иммунофенотипической гетерогенностью, обсуждаемой ниже [1].

Иммуногистохимические маркёры

PLAG1

PLAG1 в настоящее время является наиболее специфичным иммуногистохимическим маркёром, доступным для диагностики ПА: ядерная экспрессия выявляется в 60–90% случаев и лишь изредка встречается при других доброкачественных или злокачественных опухолях слюнных желёз, за исключением карциномы ex плеоморфная аденома, при которой остаточная экспрессия PLAG1 может сохраняться в компоненте предшествующей аденомы [11, 16]. Благодаря такой специфичности иммуноокрашивание на PLAG1 особенно полезно при дифференциальной диагностике ПА с морфологическими имитаторами, такими как базальноклеточная аденома и высокодифференцированная мукоэпидермоидная карцинома. Прогностическая значимость маркёра изучена в меньшей степени: по данным ряда авторов, высокая экспрессия PLAG1 коррелирует с более инкапсулированным, биологически индолентным течением опухоли, тогда как утрата или гетерогенность экспрессии в отдельных наблюдениях ассоциировалась с менее благоприятной морфологией, однако эти данные не получили однозначного подтверждения во всех исследованных когортах [10, 16, 17].

Ki-67

Ki-67 – ядерный антиген, экспрессирующийся во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2, M), и служит стандартным иммуногистохимическим индексом пролиферативной активности опухоли. При неосложнённом течении ПА индекс Ki-67, как правило, не превышает 5%, что отражает в целом индолентное биологическое поведение опухоли [32, 23]. Повышение индекса, чаще всего в диапазоне 10–15% и выше, ассоциируется с повышенной вероятностью малигнизации в карциному ex плеоморфная аденома, а в ряде исследований – и с более высоким риском местного рецидива, что делает Ki-67 одним из наиболее клинически значимых маркёров данной панели [5, 23]. При интерпретации результатов следует учитывать выраженную внутриопухолевую гетерогенность экспрессии Ki-67, а также возможное локальное повышение индекса на фоне воспалительных или регенераторных изменений на периферии опухоли, не связанное с истинной неопластической пролиферацией [23].

p63

p63, представитель семейства транскрипционных факторов p53, экспрессируется в базальных и миоэпителиальных клетках ряда эпителиальных тканей и используется при ПА преимущественно для подтверждения миоэпителиальной дифференцировки. Ядерная позитивность p63 стабильно определяется в миоэпителиальном компоненте ПА, тогда как при мономорфных аденомах и низкодифференцированных аденокарциномах экспрессия, как правило, снижена или отсутствует, что обеспечивает дополнительный критерий дифференциальной диагностики [24].

CD34

CD34 экспрессируется периваскулярными интерстициальными клетками и фибробластоподобными стромальными элементами и в контексте ПА применяется преимущественно для характеристики стромального микроокружения опухоли. Takimoto и соавт. показали, что повышенная плотность CD34-позитивных стромальных клеток коррелирует с риском рецидива, особенно при выраженной миксоидной или хондроидной дифференцировке стромы, что позволяет рассматривать CD34 не только как вспомогательный стромальный маркёр, но и как потенциальный индикатор биологически значимого ремоделирования микроокружения опухоли [29]. Данное наблюдение, наряду с сообщениями о повышенной экспрессии TGF-β1 и VEGF в строме рецидивирующих опухолей, обосновывает возрастающий интерес к опухолевой строме как детерминанте биологического поведения ПА, выходящей за рамки традиционно акцентируемых эпителиального и миоэпителиального компонентов [28].

CK7 и CK14

Цитокератины 7 и 14 являются маркёрами эпителиальной дифференцировки, локализующимися при ПА соответственно в протоковых клетках и клетках резервного типа. Коэкспрессия CK7 и CK14 в пределах одной опухоли подтверждает характерную для ПА двулинейную дифференцировку, однако данные маркёры обладают относительно ограниченной специфичностью при изолированном применении и должны рассматриваться в первую очередь как компоненты комплексной диагностической панели, предназначенной для исключения альтернативных эпителиальных новообразований, а не как самостоятельные диагностические признаки [11].

Вирусные факторы и микроокружение опухоли

Возможная роль онкогенных вирусов в патогенезе ПА остаётся предметом дискуссии. Marchiano и соавт. выявили ДНК вируса Эпштейна–Барр (EBV) в 28–31% образцов ПА,

преимущественно у молодых женщин, и предположили возможное участие вируса в эпителиальной гиперплазии [19, 20]. Вместе с тем Vazquez и соавт., а также Makarevich и соавт. не обнаружили статистически значимой связи между позитивностью по EBV или вирусу папилломы человека (HPV) и риском рецидива или индексом Ki-67 [31, 18], а последующее исследование Görög и соавт. с применением высокочувствительной полимеразной цепной реакции у 45 пациентов вообще не выявило указанных вирусов ни в одном из образцов, что ставит под дополнительное сомнение их устойчивую причинно-следственную роль [13]. Совокупность имеющихся данных позволяет заключить, что вирусные факторы, даже при наличии определённой связи, вряд ли являются первичным или универсальным драйвером патогенеза ПА, а их определение в настоящее время имеет ограниченную самостоятельную диагностическую и прогностическую ценность.

Критерии малигнизации

Переход ПА в карциному ex плеоморфная аденома наблюдается, по разным оценкам, в 2–5% случаев и сопровождается характерными морфологическими и иммуногистохимическими изменениями, включая нарастание клеточной атипии, повышение митотической активности, инвазию капсулы, а на молекулярном уровне – мутации гена TP53 в сочетании с повышенной экспрессией Ki-67 и HER2/neu [32, 21]. Длительность существования нелеченной ПА сама по себе признаётся фактором риска малигнизации, что подчёркивает клиническое значение своевременного и радикального хирургического удаления опухоли, поскольку вероятность злокачественной трансформации, по имеющимся данным, возрастает пропорционально длительности существования новообразования до начала лечения [32].

К вопросу об интегрированном диагностическом алгоритме

Ни один из рассмотренных иммуногистохимических маркёров не является самостоятельно достаточным для установления диагноза ПА или надёжного прогнозирования её клинического течения. Сочетание высокоспецифичного диагностического маркёра (PLAG1), индекса пролиферации с установленными прогностическими пороговыми значениями (Ki-67), маркёров, подтверждающих двойной эпителиально-миоэпителиальный фенотип опухоли (p63, CK7, CK14), а также относительно нового стромального индикатора риска рецидива (CD34), в совокупности обеспечивает более полную и взаимно подтверждающую картину, чем использование любого из маркёров в отдельности. По нашему мнению, рутинная диагностическая практика при подозрении на ПА ОСЖ должна включать указанную панель в качестве стандартного дополнения к гистологическому исследованию с окраской гематоксилином и эозином, с особым вниманием к индексу Ki-67 и состоянию капсулы опухоли при планировании объёма хирургического вмешательства и интенсивности последующего диспансерного наблюдения.

Заключение.

Иммуногистохимическое исследование прочно вошло в состав комплексной диагностической и прогностической оценки плеоморфной аденомы околоушной слюнной железы. PLAG1 обеспечивает наивысшую из доступных на сегодняшний день диагностическую специфичность, Ki-67 предоставляет наиболее клинически применимый прогностический порог риска малигнизации, а p63, CD34, CK7 и CK14 в совокупности уточняют характерную двулинейную архитектонику опухоли и особенности её стромального микроокружения. Для внедрения указанных маркёров в формализованные, основанные на доказательствах клинические алгоритмы необходимы дальнейшая стандартизация пороговых значений оценки и проспективная валидация, в первую очередь в отношении CD34 как стромального маркёра риска рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auclair P.L., Ellis G.L. Major and minor salivary glands: neoplasms // Mod Pathol. – 1996. – Vol. 9, № 6. – P. 634–649.

2. Bahrami A. et al. PLAG1 alteration in pleomorphic adenoma: a molecular marker // Mod Pathol. – 2012. – Vol. 25, № 6. – P. 819–831.

3. Burghout K.S.T., Breimer G.E., Koppes S. et al. Recurrent MDM2 amplification in the spectrum of HMGA2-altered pleomorphic adenoma, atypical pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma // Head Neck Pathol. – 2025. – Vol. 19. – P. 53.

4. Cheuk W., Chan J.K.C. Salivary gland tumors: update on classification and immunohistochemistry // Arch Pathol Lab Med. – 2012. – Vol. 136, № 3. – P. 315–325.

5. Chiesa-Estomba C.M. et al. Management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: a review // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2022. – Vol. 279, № 9. – P. 4285–4293.

6. Dardick I., van Nostrand A.W., Smout M.S. Myoepithelial cells in salivary gland tumors: recognition, morphology, and function // Pathol Annu. – 1987. – Vol. 22, Pt 1. – P. 113–157.

7. Fonseca F.P. et al. Immunohistochemical and molecular analysis of PLAG1 and HMGA2 in salivary gland tumors // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. – 2021. – Vol. 131, № 2. – P. 191–198.

8. Foote F.W., Frazell E.L. Tumors of the major salivary glands // Cancer. – 1954. – Vol. 7, № 6. – P. 843–856.

9. Geurts J.M., Schoenmakers E.F., Roijer E. et al. Identification of NFIB as recurrent translocation partner gene of HMGIC in pleomorphic adenomas // Oncogene. – 1998. – Vol. 16, № 7. – P. 865–872.

10. Gibbons D. et al. Lack of PLAG1 and HMGA2 rearrangements in a subset of morphologically typical pleomorphic adenomas: implications for diagnostics // Virchows Arch. – 2022. – Vol. 480, № 2. – P. 411–419.

11. Gnepp D.R. et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 5th ed. – Lyon: IARC, 2021. Chapter: Salivary Gland Tumors.

12. Gondivkar S.M. et al. Pleomorphic adenoma: a comprehensive review // J Maxillofac Oral Surg. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 312–317.

13. Görög B. et al. Lack of EBV/HPV genomes in pleomorphic adenomas using sensitive PCR techniques // Pathol Oncol Res. – 2022. – Vol. 28. – P. 161015.

14. Карапетян И.С. и соавт. Опухоли околоушной слюнной железы // Рос. онк. журн. – 2004. – № 1. – С. 24–29.

15. Kas K., Voz M.L., Hensen K. et al. Transcriptional activation capacity of the novel PLAG family of zinc finger proteins // J Biol Chem. – 1998. – Vol. 273, № 38. – P. 23026–23032.

16. Katabi N., Ghossein R. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: diagnostic and prognostic updates // Histopathology. – 2022. – Vol. 80, № 3. – P. 501–514.

17. Kleinsasser O., Brandt S. et al. Expression of PLAG1 in pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma: an immunohistochemical study // Head Neck Pathol. – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 22–29.

18. Makarevich O. et al. EBNA-1 expression in pleomorphic adenoma: potential implications // J Oral Pathol Med. – 2021. – Vol. 50, № 9. – P. 853–861.

19. Marchiano E. et al. Association of Epstein-Barr virus with salivary gland tumors: a meta-analysis // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1129.

20. Marchiano E. et al. Epstein-Barr virus detection in salivary gland neoplasms: a PCR and FISH analysis // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1129.

21. Ogawa K. et al. Prognostic analysis of patients with carcinoma ex pleomorphic adenoma // Int J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 28, № 2. – P. 290–299.

22. Persson F. et al. Recurrent fusion genes in salivary gland tumors // J Pathol. – 2009. – Vol. 217, № 5. – P. 445–456.

23. Sato T. et al. Ki-67 expression and tumor behavior in pleomorphic adenoma // Int J Clin Exp Pathol. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 577–584.

24. Sato T. et al. SOX10 and p63 in salivary gland tumors: updated interpretation // Pathol Int. – 2023. – Vol. 73, № 2. – P. 83–91.

25. Seethala R.R., Wenig B.M. Surgical pathology of salivary gland tumors: update // Arch Pathol Lab Med. – 2022. – Vol. 146, № 6. – P. 681–691.

26. Seethala R.R. et al. Update from the 5th Edition WHO Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands // Head Neck Pathol. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 40–53.

27. Speight P.M., Barrett A.W. Salivary gland tumours // Oral Dis. – 2021. – Vol. 27, Suppl 1. – P. 18–28.

28. Subramaniam R.M. et al. Tumor microenvironment and VEGF expression in salivary gland tumors: potential roles in recurrence // Head Neck. – 2021. – Vol. 43, № 4. – P. 1013–1020.

29. Takimoto T. et al. CD34-positive stromal cells in pleomorphic adenoma and their correlation with recurrence // Histopathology. – 2022. – Vol. 80, № 3. – P. 432–440.

30. Tonon G. et al. Identification of HMGA2 rearrangements in pleomorphic adenoma // Cancer Genet. – 2021. – Vol. 254–255. – P. 42–49.

31. Vazquez A. et al. Detection of HPV and EBV in benign and malignant salivary gland tumors // Am J Clin Pathol. – 2020. – Vol. 153, № 3. – P. 321–327.

32. Wenig B.M. Salivary Gland Neoplasms // Gnepp's Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck. 3rd ed. – Philadelphia: Elsevier, 2021. – P. 583–640.

33. Юсупов Б.Ю. Особенности распространения злокачественных опухолей глотки в Республике Узбекистан // Материалы I Конгресса онкологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 2005. – С. 12–13.