

# Иокогамская система написания заключения по материалу тонкоигольной аспирационной биопсии молочной железы

Кудайбергенова А.Г.  
МОСКВА, 2018

- Данный доклад основан на материалах доклада Andrey Field, профессора медицинской школы университета Нотр Дам и госпиталя св. Винсента, Сидней.
- Был представлен на совместном заседании международной академии цитологи (IAC) и и американо-канадского колледжа патологов (USCAP) в марте 2018 г. в Ванкувере.

## Группа по исследованию патологии молочной железы Международной академии цитологии (IAC Breast group). Цели.

- создание всеобъемлющего стандартизированного подхода к тонкоигольной биопсии молочной железы
- поиска наилучшего практического руководства, в котором раскрыты следующие положения:
- 1 показания к тонкоигольной аспирационной биопсии
- 2 техника производства биопсии, производство мазка, пробоподготовка материала
- 3 создание стандартизированного и воспроизводимого заключения, которое включает:
  - требования к написанию заключения,
  - определение терминологии,
  - определения описательных терминов,
  - определения категорий,
  - структуризацию заключения
  - список пунктов, необходимых для написания заключения (чек-лист)
- 4 дополнительные прогностические и диагностические тесты которые необходимы
- 5 стандартизированную систему которая коррелирует с клиническим протоколами ведения

Для достижения всех этих целей необходимо наличие локальной медицинской с инфраструктуры, которая будет вписана в клинических контекст ведения пациентов.

## Группа по исследованию патологии молочной железы Международной академии цитологии (IAC Breast group). Цели.

- прошло 20 лет с момента консенсусной встречи в 1996 году в США
- тонкоигольная биопсия молочной железы является самым часто выполняемым тонкоигольным биоптатом во всем мире
- в настоящее время выполнение тонкоигольной биопсии в развитом мире производится радиологами при использовании ультразвуковой или стереотаксической визуализации как для пальпируемых, так и для непальпируемых образований.
- проблемой при исследовании тонкоигольной аспирационной биопсии является техника приготовления мазков и отсутствие контактов между радиологами и морфологами, которые интерпретируют мазок
- использование технологии немедленной оценки на месте (ROSE) редуцирует число неадекватных мазков и стоимость исследования, однако требует соответствующего финансирования и наличия подготовленных кадров
- возрастания использование кор биопсии в некоторых центрах практически замещает использование тонкоигольной аспирационной биопсии и поэтому необходимо понимание преимуществ и недостатков для утверждения показаний этих дополнительных тестов

## Группа по исследованию патологии молочной железы Международной академии цитологии (IAC Breast group). Почему?

1. Происходят значительные изменения в диагностической интерпретации цитологического материала
2. Резко увеличилось число дополнительных прогностических тестов с использованием цитологических мазков
3. Необходима стандартизация использования клеточных блоков для ИГХ или FISH анализа, молекулярных тестов прогностических и диагностических маркеров
4. Необходимо создание стандартизированного подхода для забора материала, производства мазка и контроля качества преаналитического этапа
5. Необходима структуризация и стандартизация заключений для увеличения воспроизводимости цитологических заключений и улучшения качества цитологической диагностики в целом в мире.

## Группа по исследованию патологии молочной железы Международной академии цитологии (IAC Breast group). Как?

- Учреждение группы цитопатологов по молочной железе, в составе с хирургическими патологами, радиологами, хирургами и онкологами
- Учреждения небольших групп, специализированных по отдельным ключевым вопросам, которые подготавливают рабочие материалы
- Члены рабочей группы создают и комментируют и рабочие материалы
- Дискуссия внутри группы использование обзоров литературы и экспертного мнения членов группы
- Создание вопросника на сайте международного агентства цитологов приглашение международного комитета и критический обзор рабочих материалов
- Дополнительные дискуссии и внедрение модификации в итоговый документ

## Группа по исследованию патологии молочной железы Международной академии цитологии (IAC Breast group). Как?

- презентация развитие и обновление включающая потенциально спорные вопросы на международных площадках в 2016 и 2017 годах
- в идеале дискуссия и обсуждение с другими цитологическими сообществами для достижения возможного консенсуса
- публикация атласа под эгидой IAC Breast group не позднее 2018 года
- рекомендации международной академии цитологии относительно и показаний и пользы цитологического исследования тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностической работе и клиническом введении образований молочной железы признание, что его внедрение в практику может варьировать в зависимости от возможности визуализации и лечебной инфраструктуры между разными странами

## Члены рабочей группы

- Wendy Raymond (Австралия), Pam Michelow (Южная Африка), Torill Sauer (Норвегия), Elena Brachtel (США), Benjaporn Chaiwun (Таиланд), Bob Asamura (Япония), Len Chan (Китай), Fernando Smitt (Португалия), Philipp Veilh (Люксембург), Andrew Field (Австралия), Mary Rickard (Австралия), Gary Tse (Гонконг), Puay Hoon (Сингапур), Angela Chong (Сингапур), Britt-Maria Ljung США, Andrew Lee (Великобритания), Luigi Di Bonito (Италия), Guiseppe Curigliano (Италия), Ben Anderson (США), Lauren Arnold (Австралия), Dan Curticz (США), Davendra Segara (Австралия)

Минимальные требования к структуре заключения по аспирационной биопсии. Минимальный набор данных.

### Использование стандартной терминологии

1. Определение эпителиальной клеточности **оценка адекватности** с пониманием, что некоторые образования могут и вовсе не иметь эпителиальные компонент (содержимое кист, абсцессов).
2. **Цитологическое описание** (включая описание специфических деталей строения, поддерживающих различные возможные цитологические диагнозы).
3. **Цитологический диагноз или обсуждение возможного диф.диагностического ряда**, в случаях, когда четкий диагноз невозможно поставить.
4. **Цитологическое заключение должно быть развернутым** и по структуре напоминать гистологическое заключение, которое содержит клинически важную информацию.

## Категоризация тонкоигольных аспиратов молочной железы

Строится по принципу группировки специфических образований, либо когда специфический диагноз не может быть выставлен.

Категории могут помочь принятию диагностического решения, НО код категории никогда не должен заменять описательную и заключительную часть ответа, так как снижает клиническое понимание значимости цитологического исследования.

В Июкогамской системе используются 5 категорий, предложенные в 1993 году Австралийской группой патологов из Национальной скрининговой маммографической программы, которая сейчас используется во всем мире.

1. Неадекватный/не диагностический материал (C1)
2. Доброкачественный (C2)
3. Атипия, вероятно, доброкачественная (C3)
4. Подозрительный, возможная карцинома in situ или инвазивная карцинома (C4)
5. Злокачественный (C5)

## Преаналитические проблемы тонкоигольного аспирационного биоптата молочной железы

1. Наибольший источник проблем с качеством препарата при оценке тонкоигольного аспирата – это проблемы преаналитического этапа – забор материала и приготовление мазка.

- Тонкоигольная аспирационная биопсия – это простой тест, однако, его производство требует хорошей первичной подготовки и тренинга.

При этом часто у врача, производящего забор материала отсутствует адекватная практика и тренинг по забору материала.

- УЗИ часто помогает при оценке пальпируемых и не пальпируемых образований в молочной железе, НО чрезмерное увлечение УЗИ контролем при заборе пальпируемых образований препятствует адекватной фиксации образования и забору материала из него.

Ключевой момент: тонкоигольная аспирационная биопсия является очень быстрой процедурой: забор материала продолжается около 10 секунд, материал забирается 10-15-кратными пассажами из образования.

Необходимо минимизировать время пребывания аспирационной иглы в образовании

Нельзя ожидать накопления материала, если материал перестал набираться, необходимо немедленно вынуть аспирационную иглы, чтобы предотвратить контаминацию кровью.

## Проблемы преаналитического этапа: приготовление мазка.

2. Приготовление мазка – это второй важный шаг пре-аналитического этапа.

Низкое качество прямого мазка может полностью уничтожить хорошо забранный материал: врач наносит забранный материал сам, не поручая этот этап медсестре. Часто получается, что именно ассистенту поручается этот этап.

Артефакты влажного препарата для сухих мазков, окрашенных по Гимзе.

Артефакты сухого мазка для фиксированных в спирте мазков, окрашенных по Папаниколау. Спиртовая фиксация должна быть немедленной.

Эритроциты, препятствующие оценке препарата: использование жидкости Карнуа для влажной фиксации.

Использование технологии жидкостной цитологии позволяет избежать всех проблем, связанных с фиксацией и приготовлением препаратов: НО – теряется самое главное преимущество аспирационной цитологии – скорость.

Становится невозможным постановка диагноза «на кончике иглы», нивелируются диагностические паттерны, которые помогают диагностике.

## Проблемы аналитического этапа

Необходимость интерпретации мазков с небольшим или малым количеством материала.

Неопытный врач, интерпретирующий мазки

Оценка материала аспирационной биопсии требует определенного обучения и тренинга, в области патологии молочной железы, как это происходит и хирургической патологии.

Тонкоигольная биопсия узловых образований в настоящее время в некоторых центрах проводится редко, что приводит уменьшению доли обученных резидентов

Трепанобиопсия, первоначально предложенная как метод диагностики непальпируемых образований в программах маммографического скрининга в настоящее время используется как основной метод забора материала для всех под УЗ-контролем.

ВОПРОС: может и должен ли быть использован опыт, накопленный при использовании тонкоигольных биоптатов с маммографических скрининговых программах распространен и на диагностику по аспирационному биоптату в клинике?

## Ошибки в цитологическом исследовании тонкоигольной аспирационной биопсии: интерпретация мазка

- Высокая клеточность не означает злокачественность
- Разрозненность не означает злокачественность
- Перекрытие/сходство паттернов (рисунков строения) между доброкачественными и злокачественными образованиями (на малом увеличении, при исследовании крупных эпителиальных тканевых фрагментов) может быть обнаружено при исследовании фиброаденом, внутрипротоковых карцином и в некоторых инвазивных карциномах
- Гипердиагностика всех «темных ядер» в тканевых фрагментах как миоэпителиальных клеток, которые в действительности могут являться мелкими гиперхромными ядрами опухолевых клеток или апоптотическим дебрисом
- Гипердиагностика оголенных ядер как ядер чисто биполярных (миоэпителиальных) клеток.

## Общая оценка тонкоигольного мазка с использованием подхода распознавания паттернов

- 1. оценка на малом увеличении (от 20x до 100x)
  - Клеточность (ограничена, умеренная, обильная, степень выраженности артефактов сдавления)
- 2. паттерны
  - Преимущественно воспалительный (гнойный, гранулематозный, лимфоидный)
  - Преимущественно представлен мелкими плотно упакованными эпителиальными тканевыми фрагментами с миоэпителиальными клетками с голыми биполярными ядрами (норма)
  - кистозный фон
  - преимущественно крупные тканевые фрагменты с миоэпителиальными клетками и голыми биполярными ядрами, переменное количество плотно упакованных эпителиальных тканевых фрагментов и небольшое число рассеянных эпителиальных клеток (классический доброкачественный)

## Оценка на малом увеличении: паттерны

- преимущественно крупные эпителиальные тканевые фрагменты с небольшим числом миоэпителиальных клеток голых биполярных ядер, переменное число несвязанных мелких эпителиальных тканевых фрагментов и значительное количество рассеянных эпителиальных клеток
  - преимущественно мелкие, рассеянные эпителиальные тканевые фрагменты со значительным числом рассеянных клеток
  - рассеянные клетки с мелкими тканевыми фрагментами (классический злокачественный паттерн)
  - выраженные некрозы
  - муцинозный фон
  - веретеновидные клетки
3. Другие фоновые детали (муцин, некрозы, кальцификаты, строма)
4. Оценка на высоком разрешении и подтверждение диагностической гипотезы



## Паттерн 4. классический доброкачественный

- 1. эпителиальная гиперплазия (прототип)
- 2. эпителиальная гиперплазия плюс фиброкистозные изменения (апокриновые клетки)
- 3. радиальный рубец: высококлеточная эпителиальная гиперплазия + апокриновые поля, склеротические стромальные пучки
- 4. папилломы: Эпителиальная гиперплазия + сеть звездчатых папиллярных и истинных папиллярных тканевых фрагментов и апокриновых полей
- 5. фиброаденомы: эпителиальная гиперплазия + эпителиальные тканевые фрагменты в виде оленьего рога + округлые стромальные фрагменты и многочисленные голые биполярные ядра
- 6. доброкачественные и пограничные филоидные опухоли: гиперплазированные эпителиальные тканевые фрагменты + клеточные стромальные фрагменты и увеличение числа разрозненных стромальных клеток
- 7. гинекомастия в грудной железе у мужчин

## Оценка на большом увеличении и подтверждение диагностической гипотезы

- 1. подтверждение или модификация первоначальной диагностической гипотезы
- 2. повторный просмотр и оценка атипии в разрозненных клетках и эпителиальных тканевых фрагментах
- 3. оценка стромальных фрагментов и других деталей например кальцификатов некрозов муцина и стромальной инвазии
- 4. повторное исследование на малом разрешении и на большом для повторной оценки, пока не будет обнаружена корреляция в финальном диагнозе
- 5. если находки противоречат друг к другу необходима повторная оценка либо консультация другого специалиста

## категоризация тонкоигольных аспиратов молочной железы

- 1. неадекватный, недиагностический материал (C1)
- 2. доброкачественная патология (C2)
- 3. атипичная вероятно доброкачественная (C3)
- 4. подозрение в отношении злокачественности, возможно, карцинома in situ или инвазивный рак (C4)
- 5. злокачественная (C5)

Эти 5 категорий имеют высокое (негативные предиктивное значение) в случаях доброкачественного диагноза (атипического); высокое положительное продуктивное значение в случаях злокачественного диагноза (подозрительного).

## Определение категории: доброкачественная (C2)

- доброкачественный диагноз при исследовании тонкоигольного аспирата может быть выставлен в случаях, когда имеется без сомнения доброкачественные цитологические признаки, которые могут быть специфичными, но могут быть и неспецифичны для диагностики конкретного доброкачественного процесса
- риск малигнизации сложно оценить поскольку большинство случаев с доброкачественной патологией не подвергаются хирургической эксцизии, отрицательное клиническое или визуализирующее наблюдение в течении 6 - 12 месяцев в их отношении считается достаточным при включении доброкачественного заключения по игольному аспирату как корректного

## Доброкачественная категория (C2) включает следующие диагнозы

- острый мастит или абсцесс молочной железы
- жировой некроз
- кисты
- фиброзно кистозные изменения
- нормальная ткань молочной железы
- эпителиальная гиперплазии
- фибroadенома
- внутрипротоковая папиллома
- лактационные изменения
- аденоз или склерозирующий аденоз

## Цитологические признаки ассоциированные с доброкачественными образованиями

- паттерн представлен крупными однослойными пластами мономорфных протоковых эпителиальных клеток или сцепленными 3D эпителиальными тканевыми фрагментами, которые имеют эпителиальный слой клеток вокруг вторичной полости, может быть представлен смесью мелких тканевых фрагментов и эпителиальных пластов, часто такую картину мы видим в нормальной молочной железе. Обычно характерна минимальная рассеянность клеток
- миоэпителиальные клетки как правило имеют овоидные ядра и тонко распределенный хроматин без ядрышек, без четко определяемой цитоплазмы, которые наблюдаются на эпителиальных пластах и тканевых фрагментах в другой фокальной плоскости что создает впечатление бимодального паттерна при исследовании таких тканевых фрагментов

## Цитологические признаки связанные с доброкачественными образованиями

- оголенные биполярные ядра наблюдаются в фоне препарата виде овальных ядер с тонким хроматином без ядрышек
- эпителиальные ядра терминальных протоков и маленьких протоков мелкие обычно диаметром как 2 эритроцитов аморфные округлые с тонким или слегка агрегированным хроматином с или без мелких ядрышек
- пласты клеток с апокринизацией, гистиоциты, гранулярный белковый фон часто наблюдаются при фиброзно кистозных изменениях
- высококлеточные участки которые имеют ключевые цитологические признаки включая паттерны специфических доброкачественных образований могут быть уверенно диагностированы как доброкачественные, даже при наличии минимальной степени рассеянности клеток или минимальной ядерной атипии, например как это бывает при фиброаденомах

## Клиническое ведение

- доброкачественный диагноз по тонкоигльному аспирату требует только рутинного клинического и визуализирующего наблюдения, кор-биопсия или эксцизионная биопсия не показаны
- Долгая история использования тонкоигльных аспиратов при диагностике заболеваний молочной железы без необходимости визуализации при наличии специфического диагноза образования по тонкоигльному биоптату, который коррелирует с клиническими данными, например, абсцесс, выделяющий гной или кисты, которые дренируются без остаточного пальпируемого узла или округлый плотный пальпируемый узел с характерными цитологическими признаками фиброаденомы
- Рекомендуются корреляция с визуализирующими наблюдениями для достижения тройного теста
- Риск малигнизации доброкачественных диагнозов по аспирационному биоптату снижается при корреляции с визуализирующими данными
- Рекомендуются повторная аспирационная биопсия при изменении характера образования

## Категория недостаточный/неадекватный (C1)

- Термин неадекватный/недиагностический материал при цитологическом исследовании аспирационных биоптатов используется для препаратов с настолько низкой клеточностью или чрезвычайно низким качеством мазка или фиксации, что препятствует цитоморфологическому диагнозу.

1. Эта категория является категорией цитологической оценки препарата или диагнозом.
2. Необходима тройная оценка препарата, в случаях, когда цитологический препарат не может быть объяснен или коррелирован с клиническими или визуализирующими находками.
3. Необходима специфическая причина, объясняющая недостаточность/неадекватность материала
4. Если в препарате имеются любые признаки атипии, это уже атипичная категория (C3)

## Категория недостаточный/неадекватный (C1)

- Невозможно исследовать точность риска малигнизации
- Имеется очень небольшое число исследований, где изучалось позитивное и негативное предиктивное значение тонкоигольных биоптатов, поскольку изучались только пациенты, получавшие хирургическое лечение, показанием к которому были подозрительная клиническая картина или данные визуализации
- Общее значение категории «неадекватный» при исследовании тонкоигольных аспиратов зависит от клинических и радиологических данных, после анализа которых определяется дальнейшее клиническое ведение пациентки

## Категория недостаточный/неадекватный (C1)

Существуют клинические ситуации, при которых мазок может быть адекватным и диагностическим в отсутствие эпителиальных клеток, если это коррелирует с клиническими и визуализирующими находками.

- Содержимое кисты – белковый фон и гистиоциты; в случаях, когда не обнаруживается характерный тип эпителия - апокриновый или другой тип эпителия. Пальпируемые кисты после дренажа, которым являлась аспирационная биопсия могут не пальпироваться, или кисты, обнаруживаемые по УЗИ могут быть дренированы с помощью аспирационной биопсии без остаточной полости
- Жировой некроз, липомы, веретеночлеточные образования, рубцы, гиалинизированные или склерозирующие фиброаденомы.
- **НО:** если при визуализации обнаруживаются пальпируемые или непальпируемые образования, для диагностики необходимо как минимум 7 эпителиальных тканевых фрагментов с по меньшей мере 20 клетками в каждом.

## Факторы, потенциально влияющие на долю категории неадекватных препаратов

1. Опыт врача, выполняющего аспирационную биопсию. Опыт оператора прямо пропорционален доле адекватных аспириатов.

Патолог по сравнению с другими участниками в наименьшей степени влияет на долю категории неадекватных препаратов

Технология ROSE (Rapid On Site Evaluation) выполняемая под контролем визуализации снижает долю неадекватных препаратов, так как цитолог немедленно сообщает о низком качества аспириата

Увеличение числа игольных пунктатов/ проходов снижает долю неадекватной категории.

## Факторы, потенциально влияющие на долю категории неадекватных препаратов

### 2. Качество мазка обычно связано с опытом лаборанта, производящего мазки

- отложенное время нанесения мазка приводит к депозитам на предметном стекле
- отсутствие немедленной при фиксации в спирте при немедленной окраски по Папаниколау, недостаточно быстрая фиксация сухого мазка для окраски по Гимзе
- чрезмерно интенсивное нанесение мазка, приводящая к артефактам сдавления
- слишком толстый мазок, либо мазок с большим количеством крови
- недостаточно очищенная кожа от геля для УЗИ и т.н. ультразвуковая проба, перекрывающая клеточные детали строения.
- низкий уровень ROSE или окраски по Гимзе.

## Факторы, потенциально влияющие на долю категории неадекватных препаратов

### 3. факторы, связанные со структурой образования, при которых более высокая доля неадекватных препаратов.

- мелкие, фиброзированные, подвижные образования
- образования с низкой степенью эпителиальной пролиферации
- непальпируемые образования, обнаруживаемые только с помощью УЗИ
- внутрипротоковые карциномы, которые больше инвазивной карциномы: расширенные протоки все еще самая мелкая цель
- некротизированный, инфарцированный фон: перекрытие эпителиального компонента.

## Неадекватная категория: клиническое ведение.

- Неадекватная/недиагностическая категория требует пересмотра клинических и визуализирующих находок для решения вопроса о необходимости повторной аспирационной или трепанобиопсии.
- В случае, если мазок технически выполнен субоптимально, при использовании технологии ROSE рекомендуется повторить пункцию.
- В случае выявления признаков атипии при визуализации рекомендуется проведение кор-биопсии.
- В случае, если существует лишь небольшое подозрение при клиническом или радиологическом обследовании возможно клиническое и радиологическое наблюдение с или без тонкоигольной биопсии.

## Атипическая диагностическая категория (С3)

- Гетерогенная категория: нет специфических клинических и радиологических признаков
- Позитивное предиктивное значение риска малигнизации (инвазивный рак или протоковая карцинома) варьирует от 22-39%
- Негативное предиктивное значение риска малигнизации – 55-70%
- Атипическая категория позволяет сохранить высокое негативное предиктивное значение риска малигнизации и дает возможность стратифицировать риски малигнизации
- Риск обнаружения злокачественной опухоли при последующей кор биопсии или эксцизии варьирует от 22 до 39% в «атипической» категории и от 81 до 88% в «подозрительной» категории, поэтому необходимо различать эти категории и это требование отражено в стандартизированной системе написания заключений, которая имеет 5 диагностических категорий



## Определение атипической категории (С3)

- термин «атипическая» при исследовании тонкоигольного аспирационного биоптата определяется как присутствие цитологических деталей, наблюдаемых при доброкачественных процессах или образованиях, с добавлением некоторых других деталей которые редко встречаются при доброкачественных образованиях, но могут быть обнаружены при злокачественных
- к таким деталям относятся рассеивания единичных интактных эпителиальных клеток, увеличение и плеоморфизм ядер, высокая клеточность, некрозы и комплекс архитектурных черт, предполагающих наличие микропапиллярной или крибриформной пролиферации

## Атипическая категория (С3)

- при градации тонкоигольного аспирационного биоптата в атипической категории цитолог всегда должен описать присутствие материала в препарате, степень клеточности, затем описать специфические цитологические признаки, по которым данное образование отнесено в категорию «атипическое» и по возможности описать дифференциально-диагностические критерии для этого случая
- причиной атипического цитологического диагноза могут быть технические проблемы в виде недостаточности материала, проблемы с интерпретацией, связанные с характеристикам образования либо комбинация этих факторов и опыта цитолога

## Атипическая категория (С3). Другие вопросы

- в случаях когда в маске присутствуют характерные паттерны и на высоком разрешении имеются признаки доброкачественного образования обнаружения потенциально атипических деталей таких как высокая клеточность или выраженное рассеивания клеток можно игнорировать степень атипии которая может зависеть от опыта или «зоны комфорта» цитолога, например типичная фиброаденома с фокальными признаками ядерной атипии или увеличением рассеивания клеток
- аналогичная концепция используется в Парижской системе интерпретации уринарного тракта: зная причину присутствия атипии необходимо категоризировать материал в доброкачественной градации например, при наличии полиома вируса
- Контр-аргумент: что делать в случае присутствия фокусов протоковой карциномы *in situ* или инвазивной карциномы в фиброаденоме? как часто случается такое сочетание? Ответ: очень редко.

## атипическая категория (С3) часто связана

- 1 фиброаденома
- 2 внутрипротоковой папилломы
- 3 фибро кистозные изменения с эпителиальной гиперплазии включая радиальный рубец
- 4 обычная эпителиальной гиперплазии
- 5 склерозирующий аденоз
- 6 дольковая опухоль
- 7 аденомиоэпителиома

## Клиническое ведение атипической категории

- Клиническое ведение предусматривает наличие корреляции цитологического диагноза с клинической картиной и визуализирующими данными в тройном тесте (высокое позитивное предиктивное значение и низкое предиктивное значение), что улучшается с совершенствованием техники визуализации
- Если данные клинического обследования или визуализации неопределенные или подозрительные, рекомендуется проведение кор-биопсии, либо повторное проведение тонкоигольной аспирационной биопсии или эксцизии
- Если визуализация или клинические данные не атипические, рекомендуется проведение повторного обследования в течение 3-6 месяцев с или без повторной тонкоигольной биопсии
- При невозможности проведения кор-биопсии рекомендуется проведение повторной тонкоигольной биопсии
- NB! «подозрительная» категория при тонкоингольной биопсии всегда требует проведения немедленной кор-биопсии или простой эксцизии

## Атипическая категория (С3): определяет специфические ситуации, такие как

- Эпителиальная гиперплазия с крупными эпителиальными тканевыми фрагментами и минимальной ядерной атипией, но также умеренно рассеянные: диф. диагноз эпителиальная гиперплазия vs внутрипротоковая карцинома in situ низкой степени злокачественности
- Папилломы с выраженной дисперсией клеток, несмотря на наличие звездчатых папиллярных фрагментов и обычных ядерных деталей строения: диф.диагноз: папиллома vs внутрипротоковая карцинома in situ низкой степени злокачественности
- Эпителиальная гиперплазия с более сложными, возможно, крибриформными или микропапиллярными фрагментами. Диф.диагноз: эпителиальная гиперплазия vs внутрипротоковая карцинома in situ низкой степени злокачественности
- Стромальная клеточность без ядерной атипии или некрозов в типичной фиброаденоме диф.диагноз: фиброаденома vs филлоидная опухоли низкой степени злокачественности
- Низкая клеточность с мелкими эпителиальными фрагментами и единичными клетками с эксцентричной цитоплазмой. Диф диагноз: дольковая карцинома vs недостаточный забор материала при фиброаденоме

## Категория «подозрение в отношении злокачественности» (C4). Характеристика.

- Эта категория сохраняет высокое продуктивное значение в отношении озлокачествления, что облегчает клиническое ведение, и то же самое время сохраняют высокую степень чувствительности при тонкоигольной аспирационной биопсии
- риск озлокачествления составляет 81 - 88%
- потенциально высокая межисследовательской вариабельность и зависимость от опыта патологов
- связано с качеством материала, получаемого от оператора тонкоигольного аспирата, качеством прямого мазка, доступности и качества визуализации образования
- требуется повторная биопсия при любом результате тройного теста, можно повторить тонкоигольный аспират, но как правило проводится кор-биопсия или резекция.

## Категория «подозрение в отношении злокачественности» (C4). Характеристика.

- технические ограничения или проблемы интерпретации приводят к подозрительному цитологическому заключению.
- ограничение в качестве материала, низкая клеточность, толстый препарат, кровь в препарате, артефакты сдавления, артефакты высыхания
- опыт патолога играет небольшую, но значительную роль
- собственная природа некоторых образований молочной железы приводит к наличию общих цитологических критериев для доброкачественной и злокачественной опухоли, например при фиброаденомах

## Категория «подозрение в отношении злокачественности» (C4). Определение

- Под термином «подозрение в отношении карциномы» при исследовании тонкоигольных аспирационных биоптатов молочной железы понимается присутствие некоторых цитоморфологических деталей, которые обычно обнаруживаются в злокачественных опухолях но недостаточный для утвердительного диагноза либо в количестве или качестве.
- необходимо отмечать типа подозреваемого злокачественного образования

## Категория подозрение в отношении злокачественности (C4), интерпретация первая

- высокая клеточность обычно наблюдаются в карциноме и пролиферативных изменениях таких как обычной протоковой гиперплазии фиброаденома папилломой и радиальный рубец
- имеется наличие общих цитологических критериев для доброкачественных и злокачественных образований, например фиброаденом: высокая степень клеточности с умеренной дисперсии увеличением ядер и выраженными ядрышками эти признаки могут быть обнаружены их злокачественных аспирата и в противоположность дольковая карцинома обычно в аспирате представлены низкой клеточностью разрозненной клеточной популяцией и минимальными тканевыми фрагментами только умеренной степенью увеличение ядер и атипии эти черты могут часто встречаться и доброкачественных образованиях при недоборе материала

## Категория «подозрение в отношении злокачественности» (C4), интерпретация вторая.

- выраженные некрозы с или без кальцификатов и разрозненные тканевые фрагменты и индивидуальные клетки с высокой степенью ядерного полиморфизма являются подозрительными в отношении внутридуктальной карциномы высокой степени злокачественности с или без инвазии
- некоторые карциномы высокой степени злокачественности неспецифизированного типа, метапластическая и базально-подобная карциномы могут иметь некрозы
- крупные эпителиальные тканевые фрагменты с возможно крибриформной и микропапиллярной архитектурой вместе с мелкими разрозненными тканевыми фрагментами с большим количеством клеток с низкой или промежуточной ядерной атипией и могут быть подозрительными в отношении низкой или умеренной степени злокачественности протоковой карциномы *in situ*

## Категория «подозрение в отношении злокачественности» (C4). Клиническое ведение.

- Требуется биопсия независимо от результатов «тройного теста» и клинических данных.
- Необходимо сопоставление с результатами биопсии.
- Если подозрение выяснилось в результате протокола ROSE клиницист может обсудить результаты тройного теста непосредственно с пациенткой в день проведения теста и провести кор биопсию образования немедленно.
- Если подозрительный результат получен спустя некоторое время после процедуры тонкоигольной аспирационной биопсии, необходимо обсуждение клинических и радиологических данных проведение кор биопсии или эксцизионной биопсии с последующим клиническим наблюдением и сопоставлением результатов морфологических исследований.

Специфические диагностические ситуации, когда необходима категория «подозрение в отношении злокачественности» (С4).

- Выраженные некрозы совместно со скудным плеоморфным клеточным составом с или без кальцинатов: подозрение на внутрипротоковую карциному высокой степени злокачественности или инвазивную карциному
- Клеточность с рассеянными клетками +/- крупные тканевые фрагменты с возможным увеличением ядер, но с артефактами высыхания на препаратах, окрашенных по PAP: подозрение на карциному, невозможно оценить из-за артефактов пересыхания
- Крупные эпителиальные тканевые фрагменты + высококлеточные фибриллярные стромальные тканевые фрагменты с ядерными плеоморфизмом, увеличением и гиперхромазией. Диф. Диагноз: филоидная опухоль низкой или высокой степени злокачественности

Категория «злокачественная» (С5)

- Позитивное предиктивное значение тонкоигольной аспирационной биопсии должно составлять 100% при соблюдении специфических цитологических критериев для диагностики карциномы и других образований
- Ложнопозитивное значение очень низкое, как правило связано с ошибочной интерпретацией пролиферативных заболеваний молочной железы, включая интрадуктальную папиллому и фиброаденому

## Категория «злокачественная» (C5)

- Ложнонегативное значение часто наблюдается при исследовании минимального материала или при наличии только доброкачественных элементов, которые в большинстве случаев свидетельствуют о неадекватном заборе материала
- Разночтения в результатах тройного теста (например, злокачественный результат по цитологии при доброкачественных клинических данных) требуют дальнейшего исследования до назначения терапии, в большинстве случаев это назначение кор-биопсии

## Категория «злокачественная» (C5). Определение

- При цитологическом исследовании тонкоигольных биоптатов молочной железы злокачественный диагноз означает недвусмысленное утверждение о том, что исследуемый материал содержит злокачественную опухоль, необходимо описать тип злокачественного поражения.
- Диагноз злокачественной опухоли должен быть установлен на основании группы диагностических критериев, которые не противоречат друг другу
- Ни один из критериев (высокая клеточность, выраженная дисперсия клеток или ядерная атипия) обнаруженные индивидуально не являются диагностическими для инвазивной карциномы, так как эти признаки взятые по отдельности могут встречаться в пролиферативных образованиях и интрадуктальных пролифератах



## Категория «злокачественная» (C5), диагнозы

- 1. Инвазивная карцинома (G1-3)
- 2. Инвазивная дольковая карцинома
- 3. Тубулярный рак
- 4. Инвазивная микропапиллярная карцинома
- 5. Муцинозный рак
- 6. Метастатический рак
- 7. Карцинома с медуллярными чертами
- 8. Карцинома с апокриновыми чертами
- 9. Карцинома с нейроэндокринными чертами
- 10. Секреторный рак
- 11. Гистиоцитозный рак
- 12. Неходжкинская лимфома
- 13. Метастатическая карцинома

## Категория «злокачественная» (C5), клиническое ведение

- Диагноз злокачественной опухоли по цитологическому материалу требует проведения кор биопсии или эксцизионной биопсии
- При расхождении клинического, радиологического или цитологического диагноза и невозможности выполнить кор биопсию выполняют повторную тонкоигольную биопсию или эксцизионную биопсию.



## Что такое тройной тест?

- Клиническое обследование (пальпация) молочных желез имеет диагностическую точность примерно 70-90%, маммография-85-90%, тонкоигольная аспирационная биопсия-90-99%. Диагностическая точность всех трех исследований («тройной тест»), оцениваемых вместе, достигает 100%.
- Если три параметра из этой триады являются злокачественными (МММ), существует только 1%-я вероятность ошибки. С другой стороны, если все три параметра являются доброкачественными (ВВВ), существует 99% вероятность, что опухоль является доброкачественной, и женщина нуждается только в клиническом наблюдении.
- Любые другие комбинации (МВВ, ММВ,ВВМ) должны быть тщательно исследованы в клиническом контексте, и потребуют проведения трепан-биопсии.

## Что такое тройной тест?

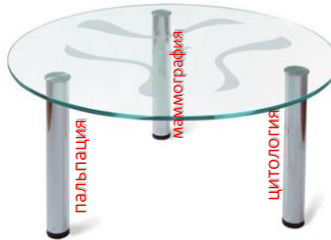
**MMM - malignant**

вероятность  
ошибки составляет  
менее 1%

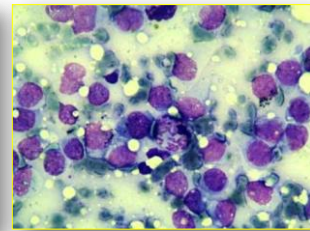
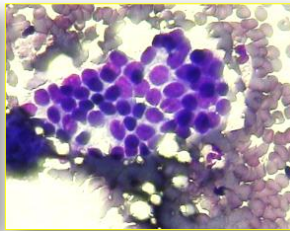
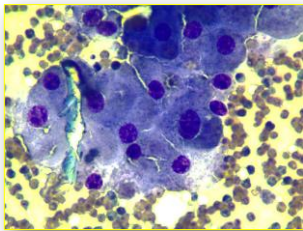
**ВВВ - benign**

98%-я вероятность  
того, что опухоль  
является  
доброкачественной

**Диагноз**



## Категории цитологических ответов



<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>C5</b>
Неадекватный для анализа материал	Доброкачественное заболевание	Атипия, вероятно, доброкачественная	Подозрение на злокачественность	Злокачественное заболевание

## Категории ответов по цитологическим препаратам

