

**V Ежегодный Конгресс
Российского общества онкопатологов**

**ГОРИЗОНТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА
В ИССЛЕДОВАНИИ ВЫПОТНЫХ ЖИДКОСТЕЙ**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ
ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ
КЛАССИФИКАЦИЯ**

TIS RSFC

Федосеева Е. С.
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»
Управления делами Президента РФ

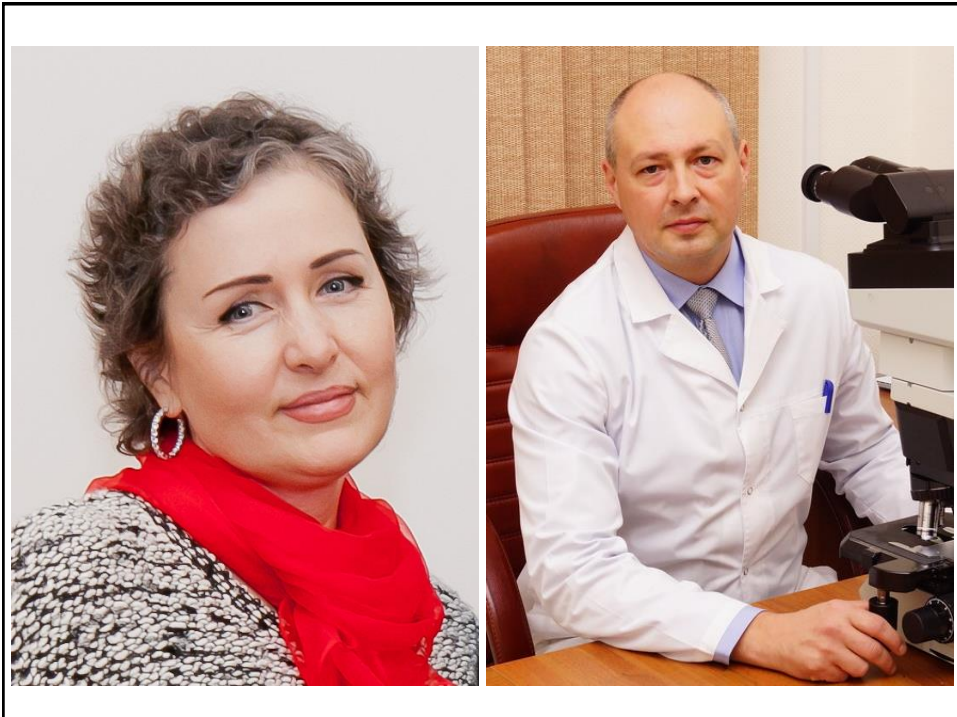


Москва

Магась Т. А.
Национальный институт
хирургии и трансплантологии
им. А. А. Шалимова



Киев






20th International Congress of Cytology

ICC 2019

Dr Ashish Chandra

Announcement: The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology

Chandra A.^a · Crothers B.^b · Kurtycz D.^c · Schmitt F.^{d,e}

 Author affiliations

 Corresponding Author

Keywords: [Standardized reporting](#) > [International terminology](#) > [Serous fluids](#) > [Peritoneal washings](#)

Acta Cytologica 2019;63:349–351

<https://doi.org/10.1159/000501536>

РАБОЧАЯ ГРУППА:

- Международная академия цитологии (IAC)
- Американское общество цитопатологии (ASC)



Международная система отчетности по цитопатологии выпотных жидкостей (IRSSFC)



- Стандартизация методов сбора и подготовки материала выпотных жидкостей
- Разработка диагностических категорий с четко определенным риском злокачественности (ROM), позволяющим оптимизировать клиническую тактику



© 2020
The International System for Serous Fluid Cytopathology
Editors: Chandra, A., Crothers, B., Iyama-Kurtycz, D., Schmitt, F. (Eds.)

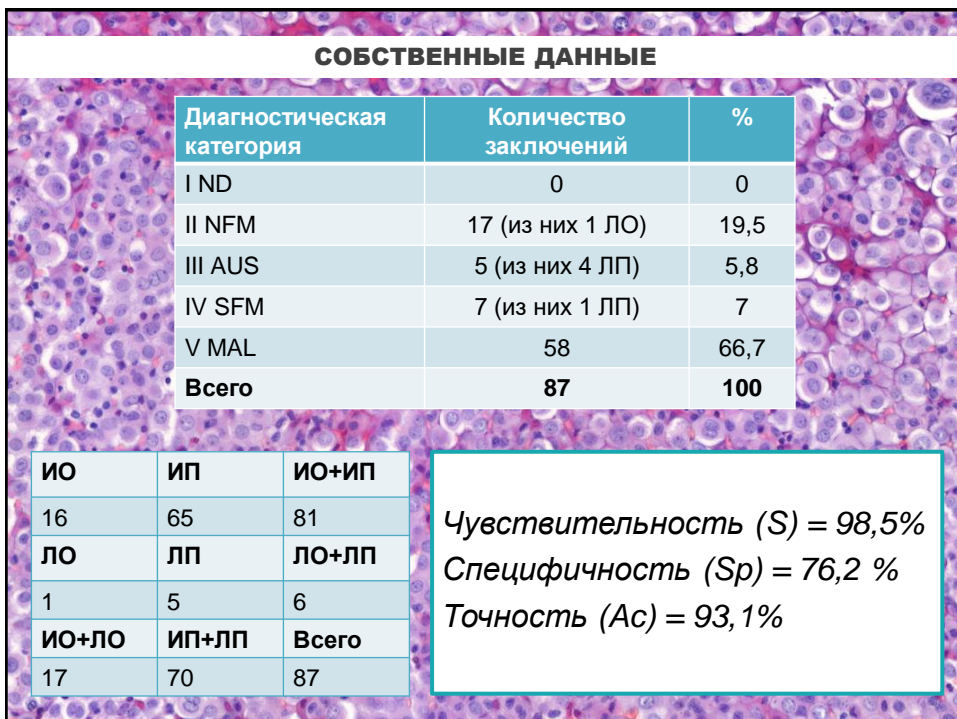
Диагностическая категория TIS RFSC	Средний риск малигнизации (ROM)*	Клиническая тактика
I. Недиагностический материал (ND)	17.4% ± 8.9%	<ul style="list-style-type: none"> Повторное взятие материала при повторном накоплении выпота (по показаниям)
II. Отсутствие клеток злокачественной опухоли (NFM)	21% ± 0.3%	<ul style="list-style-type: none"> Динамическое наблюдение, тщательное сопоставление с клиническими данными и результатами визуализирующих методов исследования
III. Атипия неясного значения (AUS)	66% ± 10.6%	<ul style="list-style-type: none"> Использование доп. методов (ИЦХ/ИГХ, проточная цитометрия) при достаточном кол-ве материала
IV. Подозрение на злокачественный процесс (SFM)	82% ± 4.8%	<ul style="list-style-type: none"> При недостаточном кол-ве материала – сопоставление с клиническими и радиологическими данными, повторное взятие материала (по показаниям)
V. Злокачественный процесс (MAL): MAL-P – первичный, MAL-S – вторичный	99% ± 0.1%	<ul style="list-style-type: none"> Использование доп. методов для установления первичного очага опухоли Оценка прогностических и предиктивных маркеров Корреляция с клиническими и гистологическими данными

*Farahani SJ, Baloch Z. Are we ready to develop a tiered scheme for the effusion cytology? A comprehensive review and analysis of the literature. *Diag Cytopathol.* 2019;47(11):1145–59.

TIS RSFC

- Для цитологического исследования подходят препараты, приготовленные:
 - нанесением капли осадка на стекло (direct smears)
 - с помощью цитоцентрифуги
 - с помощью жидкостных технологий (ThinPrep® and SurePath™) и окрашенные любым доступным способом (ПАП, по Романовскому–Гимзе и др. модификации)
- При достаточной клеточности материала рекомендуется приготовление клеточного блока
- При использовании TIS RSFC диагностическая точность цитологического метода была выше, чем при разделении выпотов на «злокачественные» и «доброкачественные»
- Расчет ROM, представленный в IRSSFC, основан на метаанализе, включавшем 11,799 плевритов, 3978 асцитов, 8540 смывов с брюшной полости и 941 перикардальный выпот.

[Farahani SJ, Baloch Z. Are we ready to develop a tiered scheme for the effusion cytology? A comprehensive review and analysis of the literature. *Diag Cytopathol.* 2019;47(11):1145–59].



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ



Лабораторная центрифуга
Armed 80-2S



Цитоцентрифуга Cytospin-4™ Клеточный блок



Сканирующий микроскоп
Pannoramic 250 Flash III



ИЦХ/ИГХ: Ventana
BenchMark ULTRA



Real-time ПЦР: амплификатор
детектирующий ДТпрайм

I. НЕДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ (ND)

Вариабельность ROM, %	0-100
Средний ROM, %	17,4 (± 8,9)
Распространенность категории, %	0,2-1

- Бесклеточные или практически бесклеточные образцы с выраженной дегенерацией клеток, значительной примесью **крови**, талька, контаминированные клетками плоского эпителия и др. артефактами
- Категорию следует использовать только при получении адекватного количества жидкости (**минимум 50-75 мл**)
- Минимальный порог по количеству мезотелиальных клеток не определен
- Наличие любой нереактивной атипии исключает использование категории ND** – такие образцы следует классифицировать как атипичные (AUS) или подозрительные (SFM)
- В заключении следует рекомендовать повторное взятие материала при клинических показаниях (повторном накоплении выпота)

I. НЕДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ (ND)

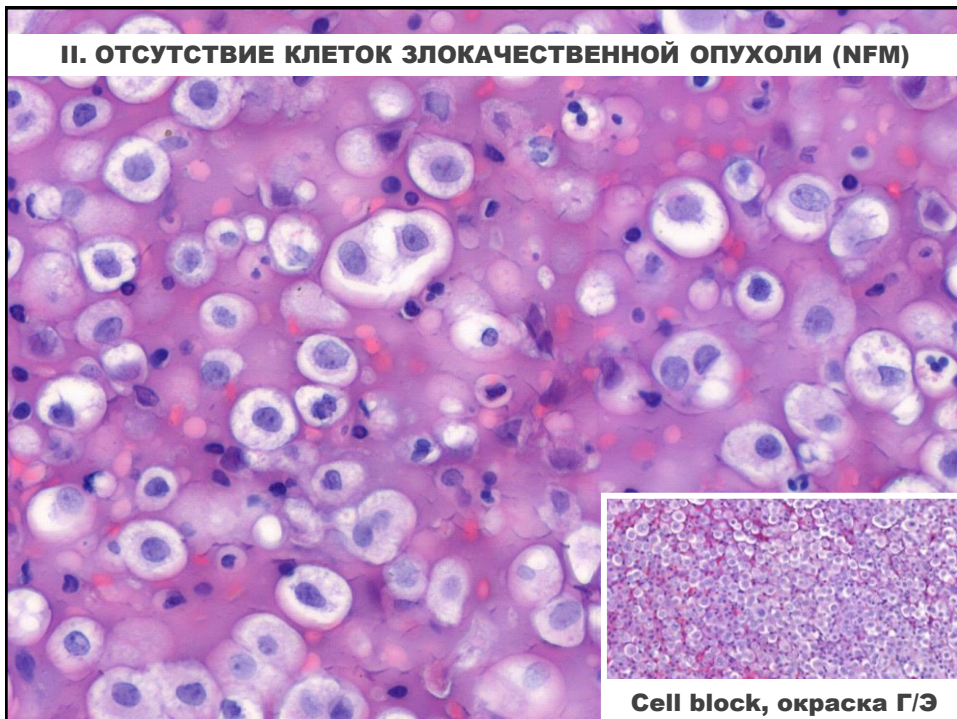


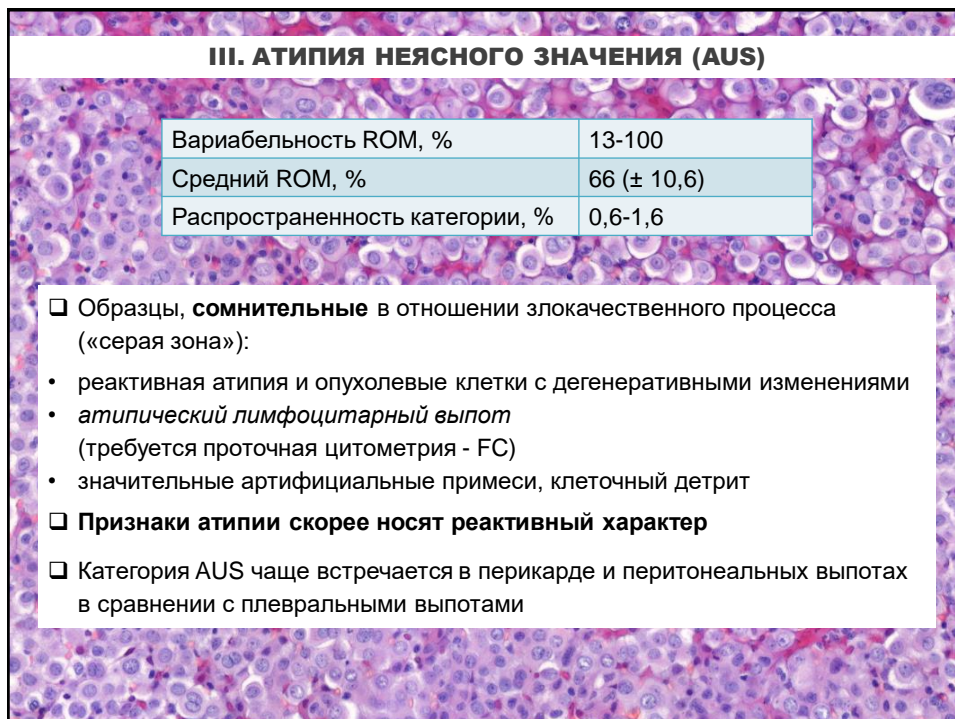
Пример цитологического заключения:
Материал неинформативен (ND).
При повторном накоплении жидкости и клинических показаниях
рекомендуется повторить исследование.

II. ОТСУТСТВИЕ КЛЕТОК ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ (NFM)

Вариабельность ROM, %	0-80
Средний ROM, %	21 (± 0,3)
Распространенность категории, %	70-80

- Образцы адекватного качества, в которых полностью отсутствуют признаки злокачественного процесса мезотелиальной или немезотелиальной природы
- В основном представлены реактивными клетками мезотелия, в скоплениях и разрозненно, элементами воспаления**
- Могут присутствовать псаммомные тельца, «коллагеновые шары», асбестовые тельца, микроорганизмы
- Причиной таких выпотов обычно являются **воспалительные и инфекционные заболевания**
- Клиническая тактика предполагает динамическое наблюдение, сопоставлением с клиническими данными и результатами методов визуализации





III. АТИПИЯ НЕЯСНОГО ЗНАЧЕНИЯ (AUS)

- ❑ **AUS** – категория, используемая для **исключения** ЗНО (при доп. исс-ниях ожидается доброкачественный результат)*
- ❑ **Двухэтапный подход к заключению AUS:**
 - предварительное морфологическое заключение
 - окончательное заключение по результатам дополнительных методов
- ❑ Если для доп. исследований материала недостаточно/ подозрительные клетки не представлены, **катеорию AUS оставляют в окончательном заключении**
- ❑ Согласно рекомендациям IRSSFC, **изменения при доброкачественных и пограничных опухолях яичников** (цистаденома, цистаденофиброма, тератома) **относятся к категории AUS**, даже если по гистологическому материалу подтвержден доброкачественный характер процесса

*Crothers BA, Chandra A. Proceedings of the American Society of Cytopathology Companion Session at the 2019 United States and Canadian Academy of Pathology Meeting Part 1: towards an International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology. J Am Soc Cytopathol. Nov 2019;8(6):362-368.

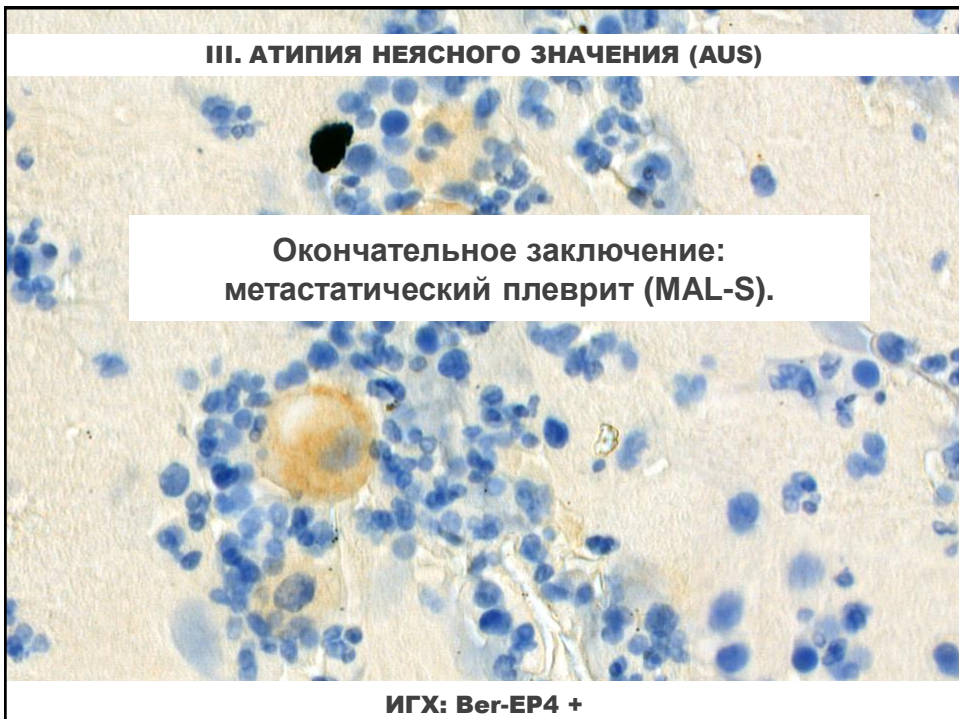
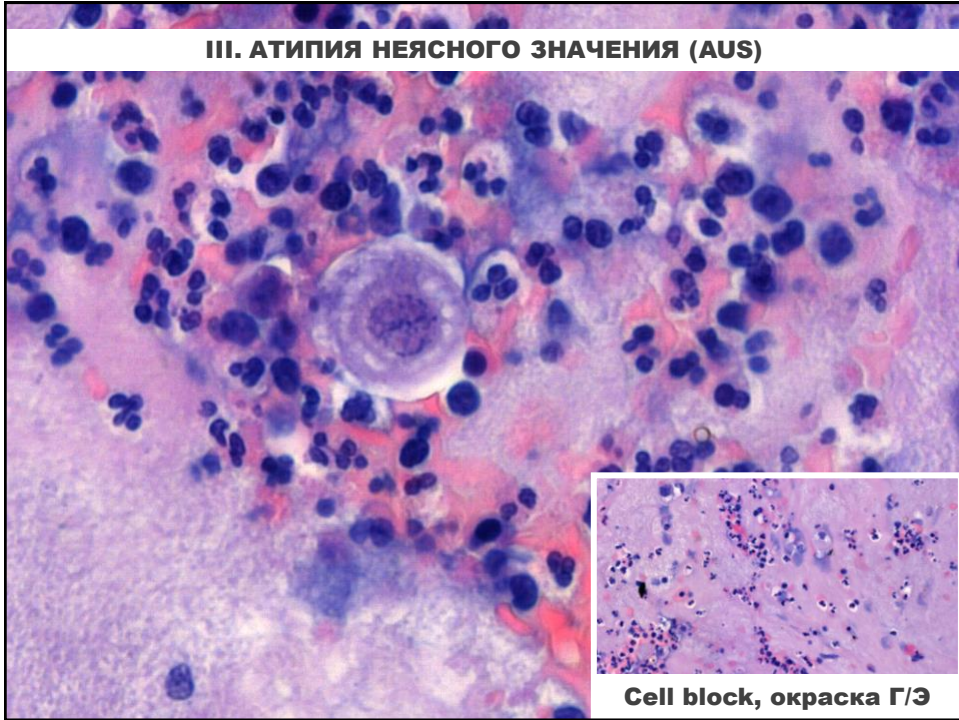
III. АТИПИЯ НЕЯСНОГО ЗНАЧЕНИЯ (AUS)

♂ 66 лет, плевральный выпот

в анамнезе: рак верхней доли левого легкого pT2N2M0;
генерализация процесса



CYTOPIN™
окраска по Романовскому



IV. ПОДОЗРЕНИЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС (SFM)

Вариабельность ROM, %	0-100
Средний ROM, %	82 (± 4,8)
Распространенность категории, %	2

- Образцы с цитологическими признаками ЗНО**, которых качественно или количественно недостаточно для утвердительного заключения:
 - Те же нозологии, что и для категории MAL, но с меньшей уверенностью
 - Псевдомиксома брюшины (бесклеточная)
- Вариант ЗНО можно указать в заключении в виде дифференциального ряда
- Желательно выполнение дополнительных исследований
- Комментарии к заключению должны содержать инструкции для клинициста (какие доп. методы рекомендуются для уточнения диагноза)

IV. ПОДОЗРЕНИЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС (SFM)

- SFM** (в отличие от AUS) – категория, используемая для **подтверждения** ЗНО (с соответствующими ожиданиями от доп. ис-сий)*
- Для дополнительных методов **предпочтительно готовить клеточные блоки**
- Подобно AUS, к категории SFM применяется двухэтапный подход
- Если доп. исследования не позволяют подтвердить ЗНО, **категорию SFM оставляют в окончательном заключении**
- Согласно рекомендациям IRSSFC, **изменения при опухолях яичников низкой степени злокачественности** (ex. серозная карцинома LG) **следует относить к SFM**

*Crothers BA, Chandra A. Proceedings of the American Society of Cytopathology Companion Session at the 2019 United States and Canadian Academy of Pathology Meeting Part 1: towards an International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology. J Am Soc Cytopathol. Nov 2019;8(6):362-368.

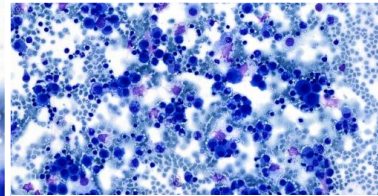
IV. ПОДОЗРЕНИЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС (SFM)

♂ 88 лет, плевральный выпот

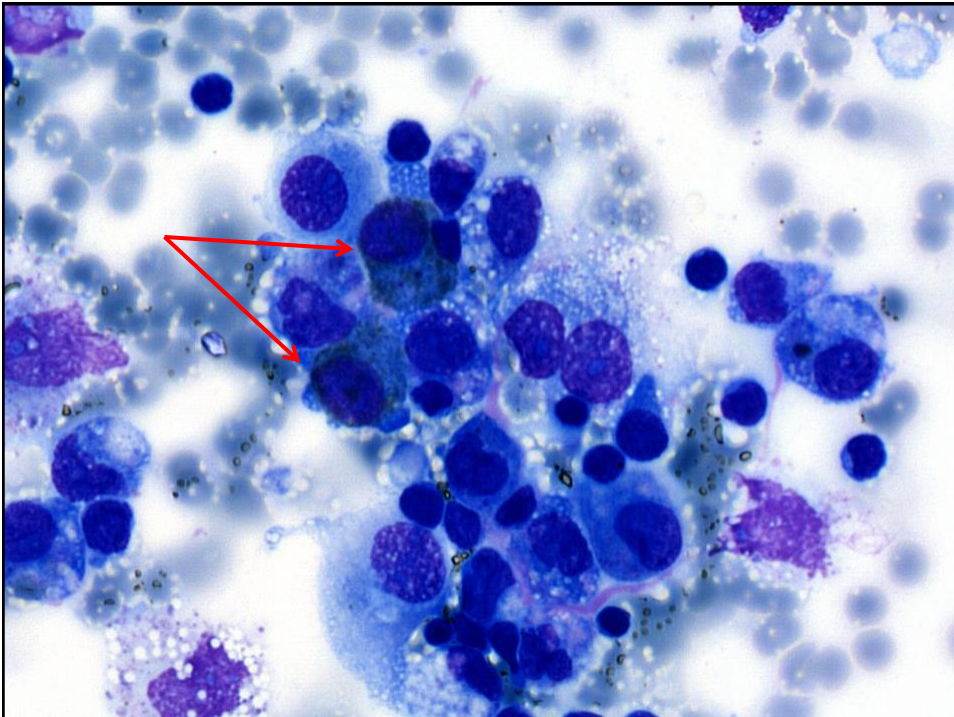
в анамнезе: злокачественная меланома волосистой части головы и шеи

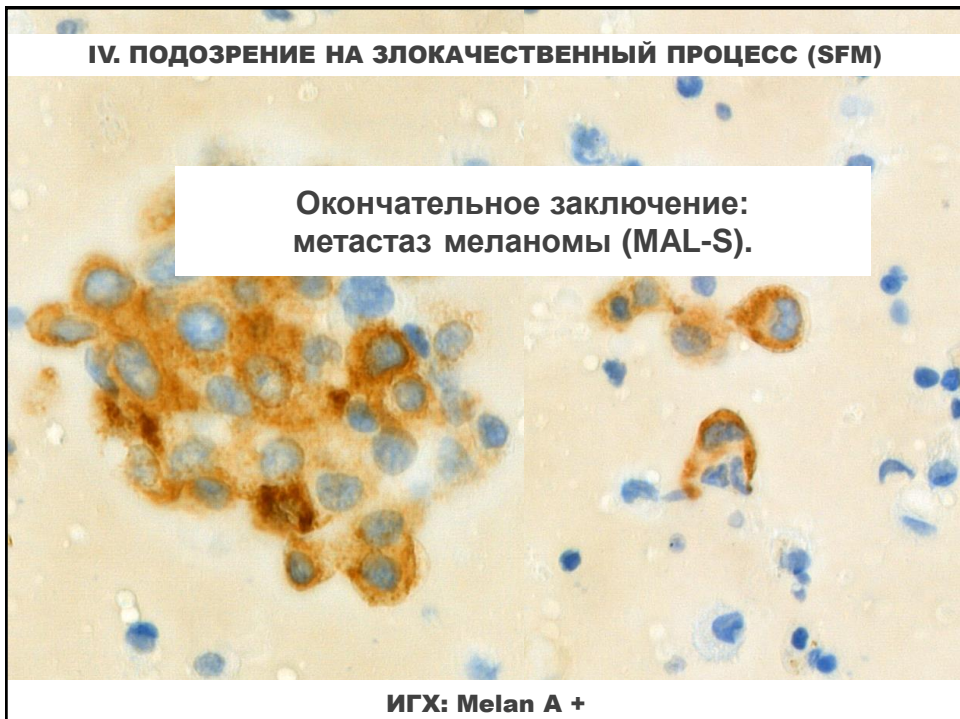
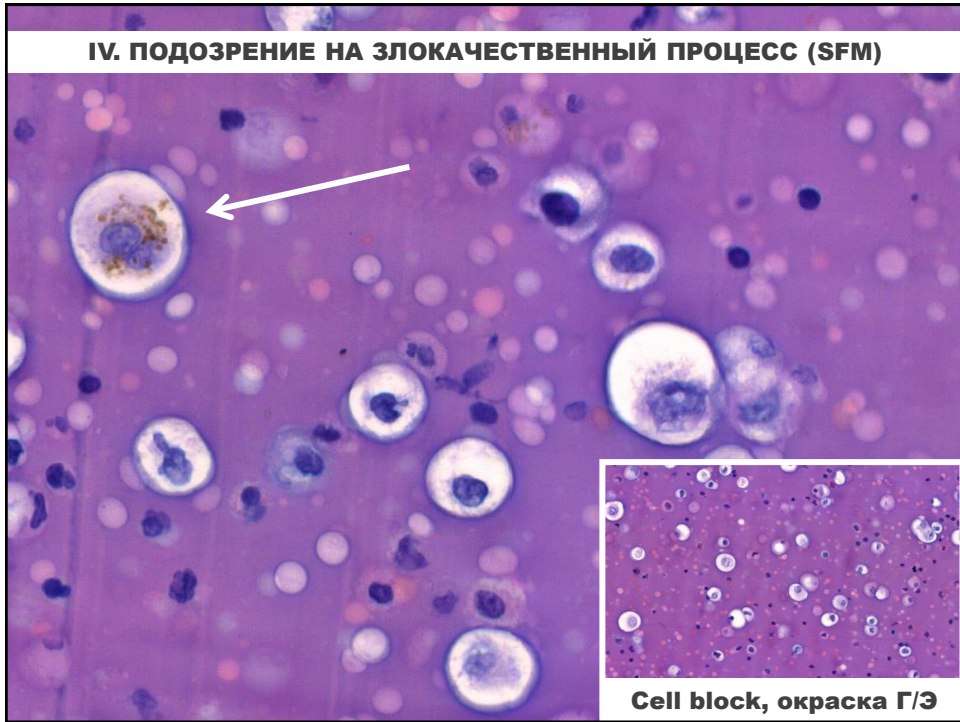


прогрессирование: множественные mts в обоих легких



CYTOSPIN™
окраска по Романовскому





V. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС (MAL)

Вариабельность ROM, %	87-100
Средний ROM, %	99 (\pm 0,1)
Распространенность категории, %	30-50*

*зависит от профиля учреждения

- Образцы с четкими морфологическими признаками первичного (**MAL-P**) или вторичного (**MAL-S**) ЗНО и/или подтвержденные дополнительными методами
- Цитологический диагноз MAL следует считать окончательным и таким же правомочным, как и гистологический**
- По данным литературы доля ложноположительных результатов очень низка: 0,1-1,0%
- Рекомендуется применение дополнительных методов** (ИГХ, FISH, молекулярно-генетические исследования, проточная цитометрия) для:
 - уточнения гистогенеза ЗНО
 - оценки прогностических и предиктивных маркеров (особенно для MAL-S)

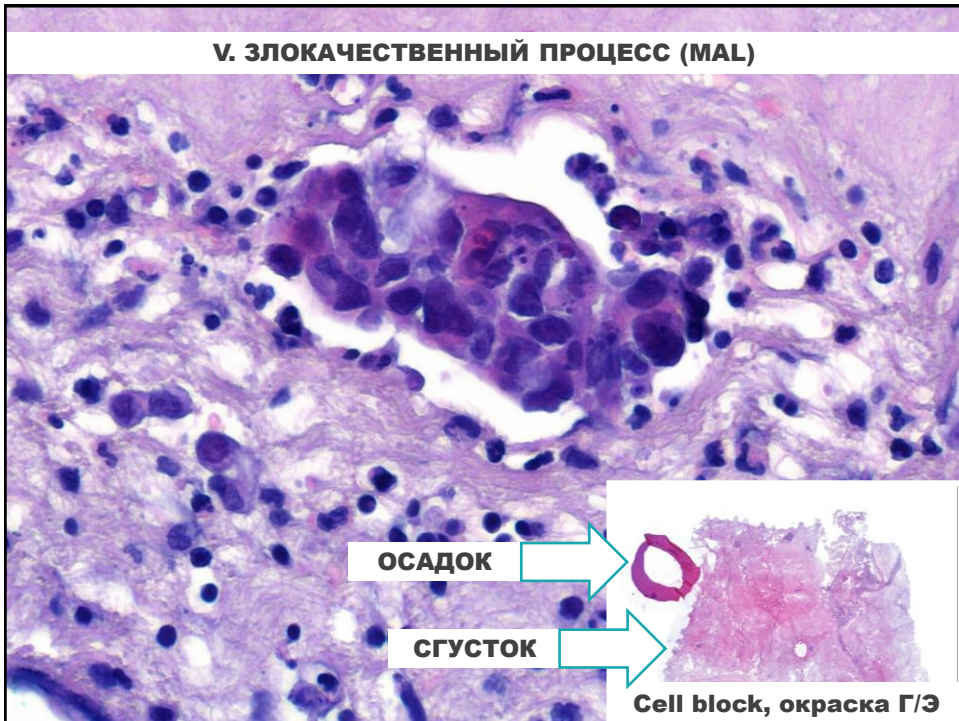
V. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС (MAL)

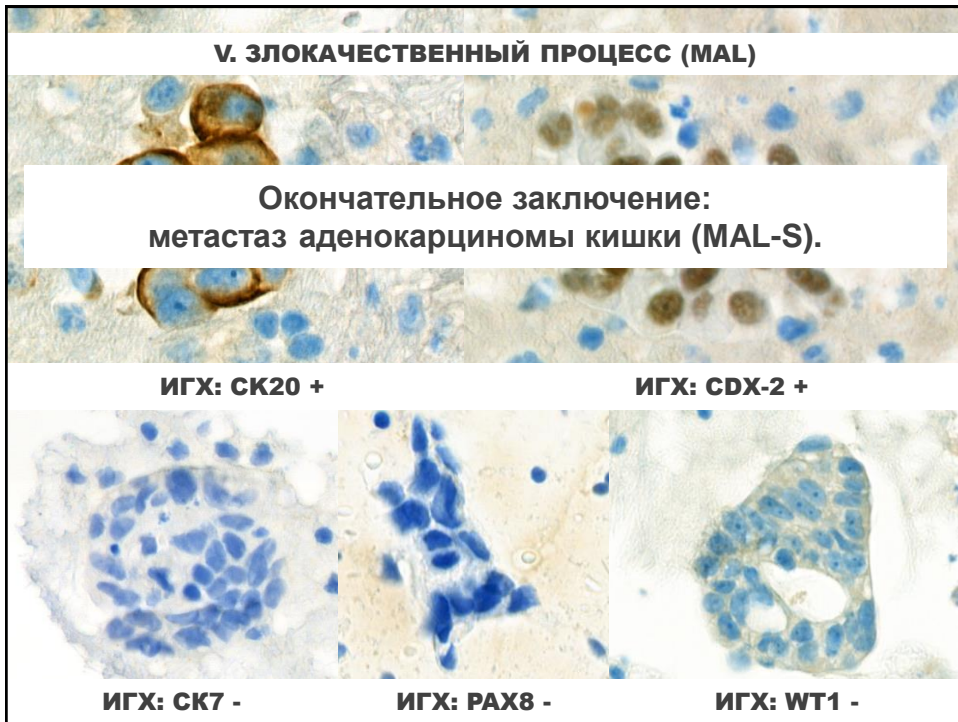
Первичные ЗНО (MAL-P):

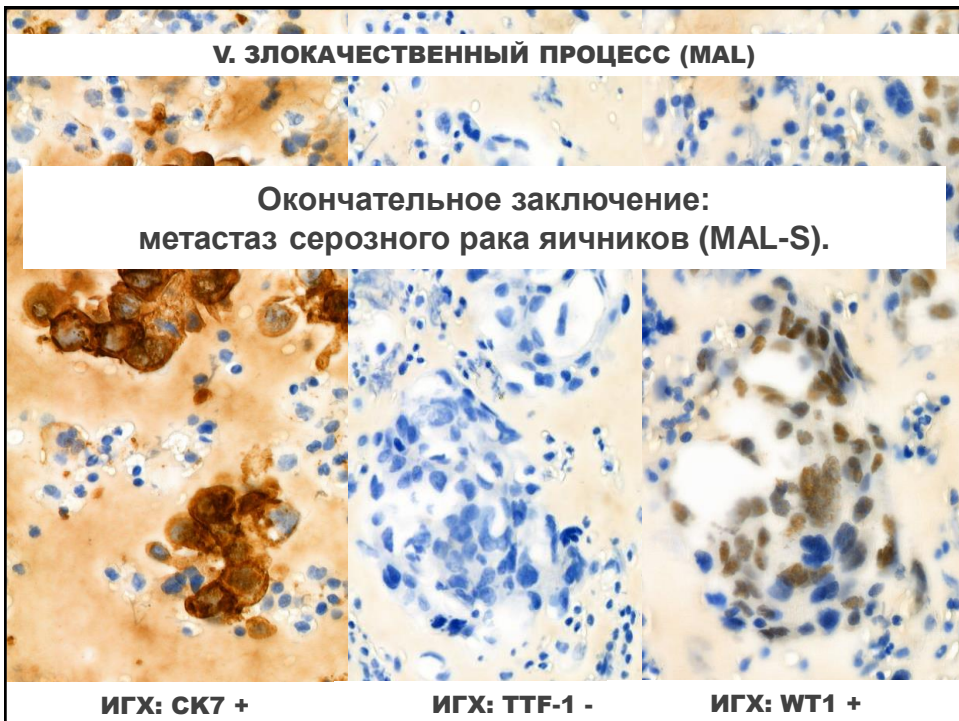
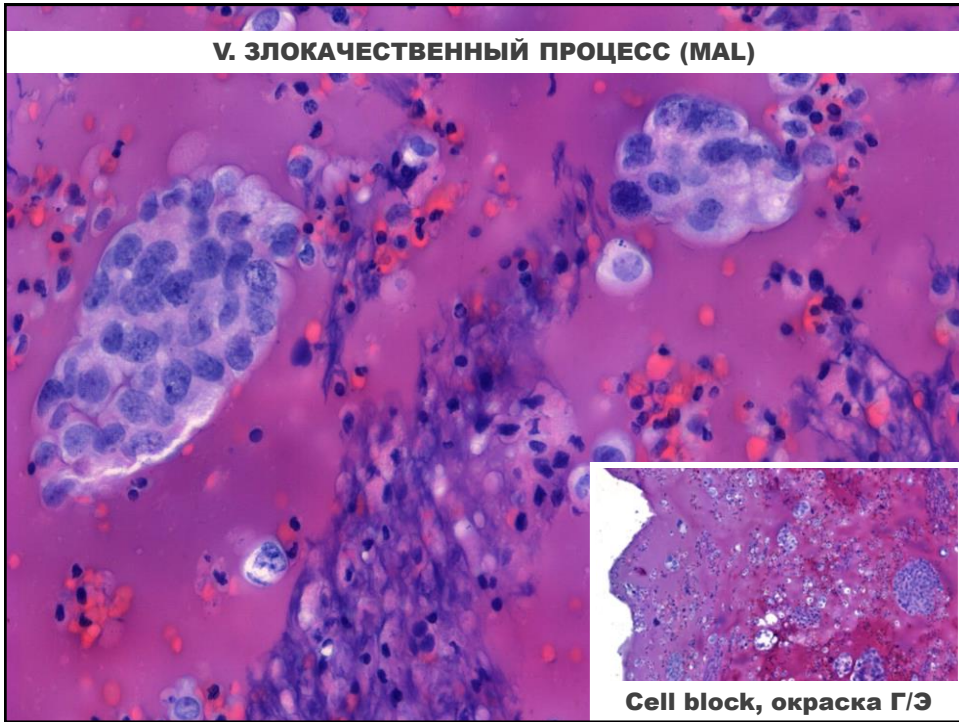
- Злокачественная мезотелиома
- Первичная выпотная (эффузионная) лимфома

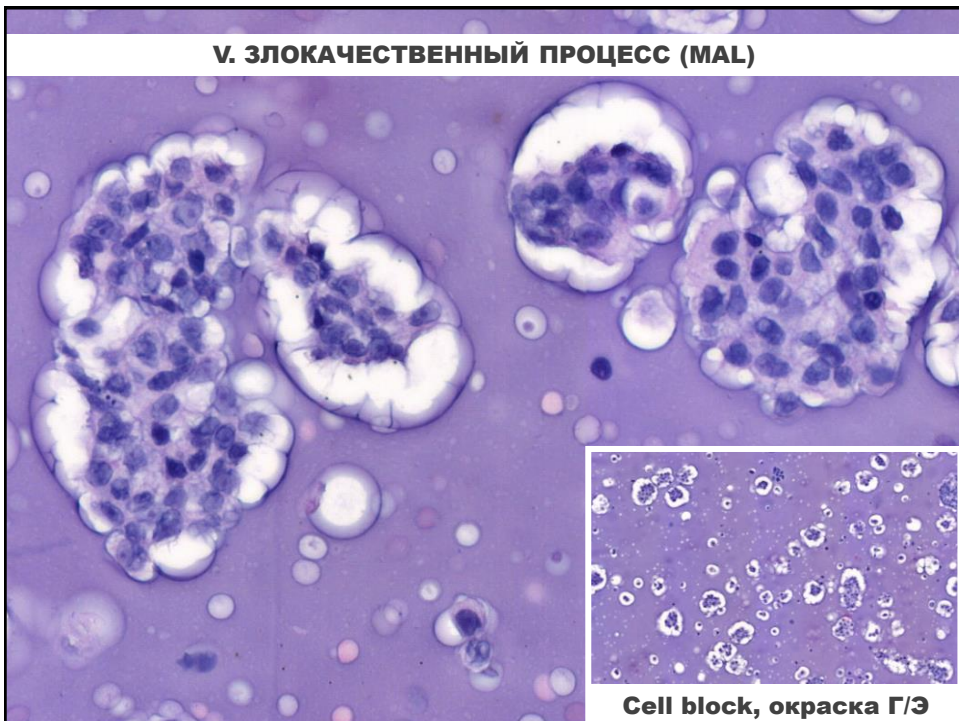
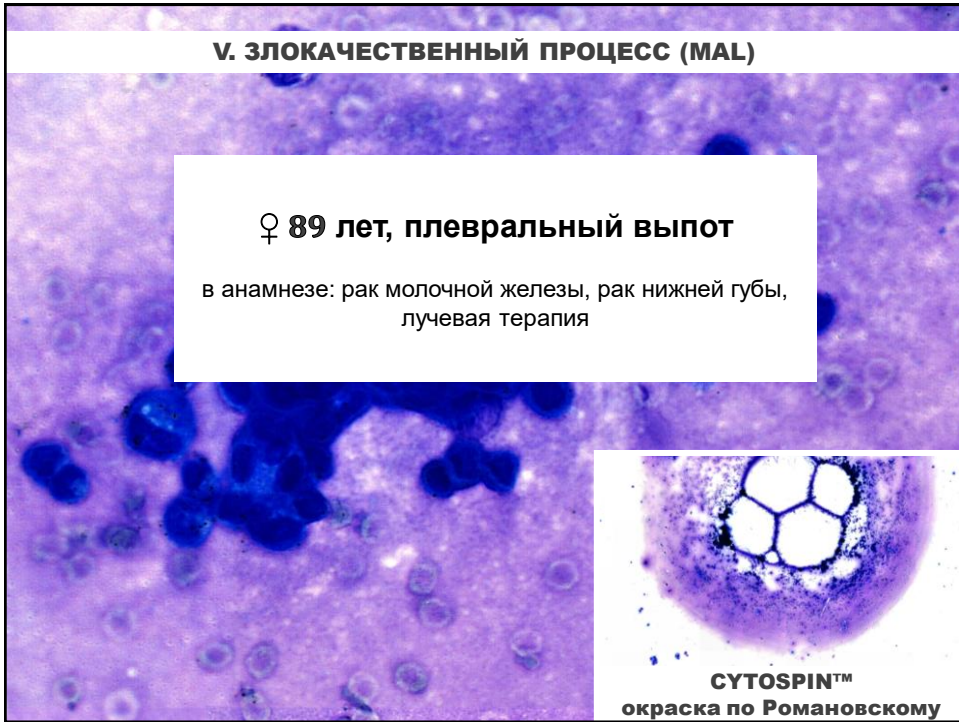
Вторичные ЗНО (MAL-S):

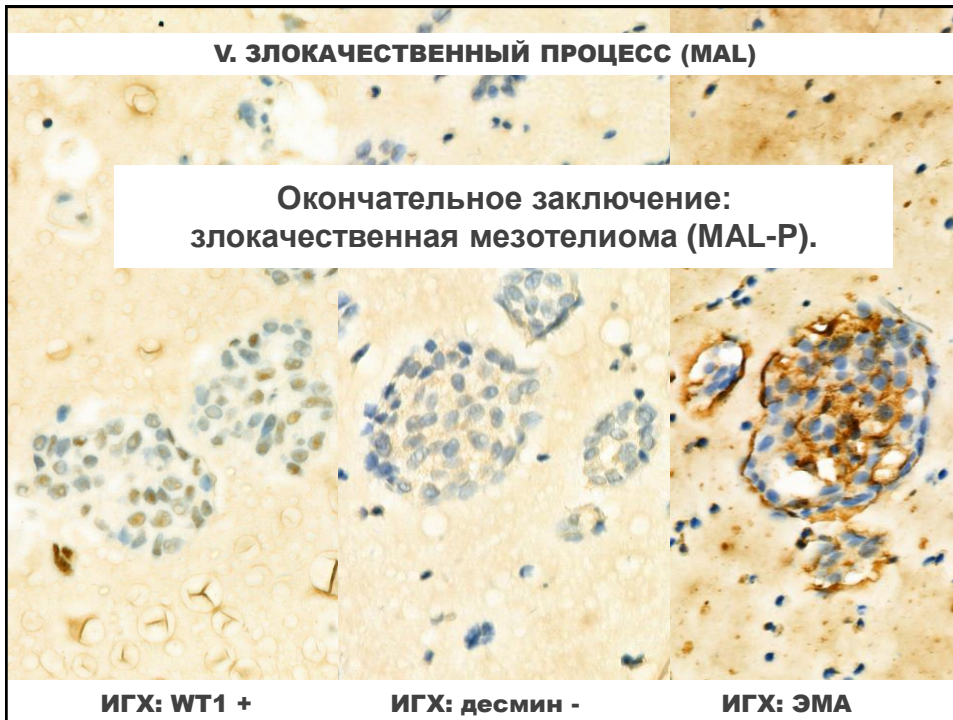
- Аденокарцинома
- Псевдомиксома брюшины (при наличии атипических клеток)
- Плоскоклеточный рак
- Мелкоклеточный рак
- Меланома
- Неходжкинская лимфома
- Множественная миелома
- Острый и хронический лейкоз
- Миелопролиферативные заболевания
- Саркома
- Герминогенные опухоли





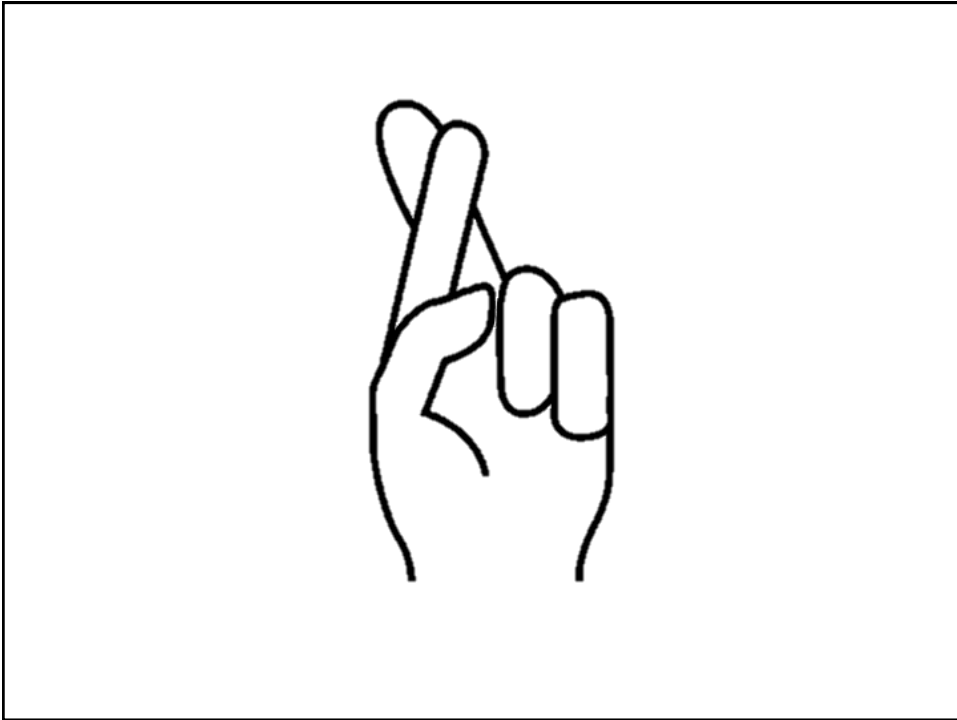






ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

- ❑ **ИЦХ/ ИГХ:**
 - гистогенез опухоли
 - предикция и прогноз (PD-L1, HER2, MSI, ER/PR, ALK, ROS1 и др.) – предпочтительнее **Cell block**
- ❑ **Цитогенетика (FISH):**
 - гистогенез опухоли (ex. делеция 9p21 при мезотелиоме)
 - предикция и прогноз – предпочтительнее **цитопрепараты**
- ❑ **Молекулярная генетика** (ПЦР, секвенирование по Сэнгеру, NGS)
- ❑ **Проточная цитометрия** (исключение лимфом)
- ❑ **Использование супернатанта:**
 - анализ внеклеточной ДНК (Cell-free DNA)
 - изучение белкового профиля опухолевых клеток и их чувствительности к препаратам в культурах ex vivo



Определение мутаций экзона 15 гена BRAF

Параметр	Результат
BRAF, V600E	мутация не обнаружена
BRAF, V600K	мутация не обнаружена

Определение мутаций в экзонах 19, 21 гена EGFR

Параметр	Результат
Экзон 19 (del)	мутация не обнаружена
Экзон 21 (L858R)	мутация обнаружена

Mts АК легкого **ИГХ: TTF-1 +** **FISH: транслокация ALK (2p23) не выявлена**

ГОРИЗОНТ ПЛАНИРОВАНИЯ

- ❑ Ретроспективная оценка цитологических заключений с учетом TIS RSFC
- ❑ Расчет ROM в конкретной лаборатории для каждой категории с учетом клинических данных, гистологических исследований и применения уточняющих методов диагностики

