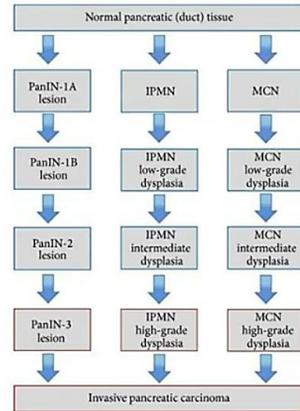
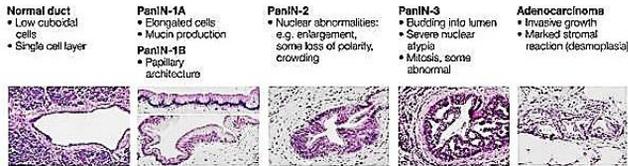


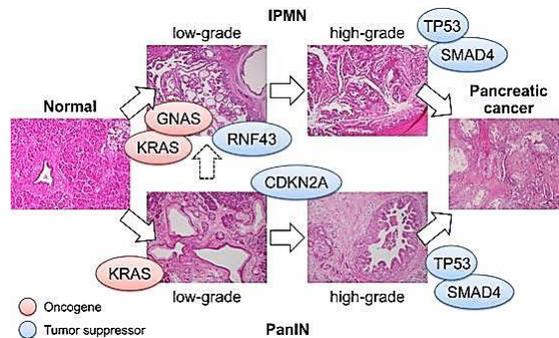
Аденокарцинома ПЖ развивается после серии пошаговых изменений от нормального протокового эпителия до неопластических поражений и в конечном итоге до инвазивного злокачественного новообразования.



**Цитологические критерии для PANin, IPMN и MCN одинаковые !
Важно определить степень цитологической атипии (low-grade vs high-grade) !**

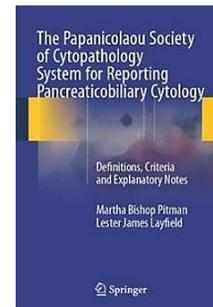


Мутационный профиль прогрессии протоковых неоплазий (PanIN, IPMN, MCN)



Классификация общества цитопатологии Папаниколау для формирования заключений при цитологическом исследовании поражений панкреато-билиарной системы, 2014 г

I.	Неинформативный
II.	Негативный по злокачественности (Доброкачественная ткань поджелудочной железы (при соответствующих клинических данных), острый панкреатит, хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, псевдокиста, лимфоэпителиальная киста, селезенка/добавочная ткань селезенки)
III.	Атипия
IV.	Неоплазия <ul style="list-style-type: none"> a) Доброкачественная (Серозная цистаденома) b) Другие (Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия [все степени дисплазии]; муцинозная кистозная неоплазия [все степени дисплазии], солидная псевдопапиллярная неоплазия)
V.	Предположительно злокачественная опухоль
VI.	Злокачественная опухоль (Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы и ее варианты; холангиокарцинома; ацинарно-клеточная карцинома; низкодифференцированная (мелко- и крупноклеточная) нейроэндокринная карцинома; панкреатобластома; лимфома; вторичное (метастатическое) поражение)



Risk of Malignancy in the Categories of The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology

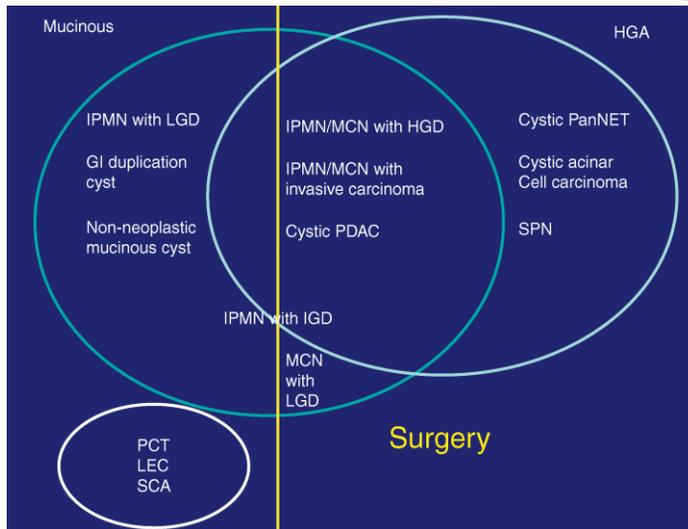
Raza S. Hoda, M.D., Elizabeth B. Finer, Ronald N. Arpin III, M.S. SCT(ASCP), Matthew Rosenbaum, M.D., Martha B. Pitman, M.D.
accepted to JASC

Table 3. Absolute Risk and Relative Risk of Malignancy of the Diagnostic Categories in The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology

Diagnostic Category	Absolute Risk of Malignancy (%)	Relative Risk	p-value (Relative to Benign Category)
I. Nondiagnostic	7.7	7.7	0.07
II. Negative (for Malignancy)	1.0	1.0	—
III. Atypical	28.0	28.0	0.001*
IV. Neoplastic: Benign	0.0	0.0	1
IV. Neoplastic: Other, all grades of atypia	30.3	30.3	<0.001*
With Low-Grade Atypia	4.3	4.3	0.23
With High-Grade Atypia	90.0	90.0	<0.001*
V. Suspicious (for Malignancy)	100.0	100.0	<0.001*
VI. Positive or Malignant	100.0	100.0	<0.001*

* Denotes a statistically significant p-value <0.05.





Дифференциальная диагностика неопухолевых и доброкачественных опухолевых кист, не требующих обязательного хирургического вмешательства от опухолевых кист, которые должны быть резецированы.

Pancreatic CytoHistology. M.Pitman et al, 2016



Значение ТАБ:

- Установление характера процесса и степени неоплазии на дооперационном этапе, учитывая тенденции к выбору консервативного подхода в лечении ряда кист ПЖ и небольших нейроэндокринных опухолей
- Материал для дополнительных методов исследования (после неоадьювантной химиотерапии и/или лучевой терапии в гистологическом образце резецированной опухоли может не быть остаточной жизнеспособной опухолевой ткани)
- Главная задача ТАБ ПЖ должна заключаться не в подтверждении аденокарцином, которые устанавливаются уже при визуализирующих методах исследования, а в диагностике предраковых состояний



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ ПУНКЦИИ ОЧАГОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКИМ НАВЕДЕНИЕМ

Е.Г. СОЛОНОВИЧ^{1,2}, В.Ф. КАМАЛОВА¹, А.В. ВАНЯК¹, В.А. КАЩЕНКО¹, И.Н. ДАНИЛОВ¹, С.Л. ВОРОБЬЕВ¹, Т.М. ШЕСТОПАЛОВА¹, А.Е. НЕЙМАРК¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. В.А. Алмазова», 192261, Санкт-Петербург, Россия.

²ФГБУ «НМИЦ» им. В.А. Алмазова», 192261, Санкт-Петербург, Россия.

³Национальный центр клинической морфологической диагностики, 192283, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

Выводы. В мире продолжает расти как заболеваемость, так и смертность от рака поджелудочной железы (ПЖ).

Цель работы. Оценка эффективности эндоскопической тонкоигольной аспирационной пункции (ЭУС-ТАП) очаговых образований поджелудочной железы. Оценка влияния возраста, пола, размера образований, а также его локализации на информативность пункции.

Материал и методы. В ретроспективное исследование вошли 244 пациента в период с 2012 по 2020 годы, которым была выполнена ЭУС-ТАП по поводу очаговых образований поджелудочной железы. Определены факторы, влияющие на информативность, и проведена их статистическая обработка.

Результаты. У 244 пациентов было выполнено 454 морфологических исследования. Из них 213 цитологических, 149 гистологических и 91 иммуногистохимическое (ИГХ). Частота информативности выделенной смывки выше в группе ИГХ по сравнению с цитологическими ($p=1,61 \times 10^{-4}$) и гистологическими исследованиями ($p=5,837 \times 10^{-5}$). Информативность при пункции очаговых образований была 75,5% (клеточно-смывочная — 60,6%, в кистозной — 28,9%, $p=0,205 \times 10^{-7}$). Информативность достоверно снижается при выделении ЭУС-препарата соответствующего паракрипта ($p=0,0026$).

Заключение. ЭУС-ТАП — эффективный и безопасный метод получения материала для морфологической диагностики. ЭУС-ТАП кистозных образований наиболее информативна и связана с наибольшим количеством осложнений. Возраст, пол, размер образования, его локализация не оказывают влияния на информативность пункции. Сопутствующий хронический панкреатит достоверно снижает информативность ЭУС-ТАП.

Опыт НЦКМД (n= 244)

ЭУС ТАБ - для диагностики новообразований поджелудочной железы:

- чувствительность – 81,1%
- специфичность – 90,0%
- точность - 83,0%



Условия для достоверного морфологического заключения:

Качественно проведенная ТАБ

- клеточный материал



Качественная пробоподготовка

- репрезентативные стеклопрепараты



Качественная интерпретация найденных морфологических изменений

- теоритическая подготовка цитоморфолога
- опыт работы с материалом данного профиля (традиционные стеклопрепараты, препараты жидкостной цитологии, клеточный блок, ИГХ)
- консультация препаратов супервайзером



Направление на морфологическое исследование материала ТАБ Эндо-УЗИ поджелудочной железы

Клиническая информация

- пол и возраст пациента
- симптомы
- анамнез

Данные радиологических методов исследования

- локализация очага поражения (головка, тело, хвост ПЖ)
- характеристика очага поражения:
 - солидное или кистозное
 - размеры, контуры, наличие инвазии
 - структура кисты: одно или многокамерная, тонкие или толстые стенки, кальцинаты, утолщение стенки.
 - макроскопические характеристики кистозной жидкости: густая, жидкая, вязкая, водянистая, светлая, коричневая

Данные лабораторных тестов

- СЕА в жидкости из кисты
- амилаза в жидкости из кисты
- молекулярный анализ



Алгоритм морфологического исследования материала солидных образований ЭУС ТАБ поджелудочной железы (опыт НЦКМД)

Традиционное (жидкостное) цитологическое исследование: окраска МГГ, Папаниколау, ЖЦ ВД

Клеточный блок (сгустки, микрофрагменты, осадок центрифугата, в том числе и материала из виалы)

Иммуногистохимическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование



Солидные «опухоли»

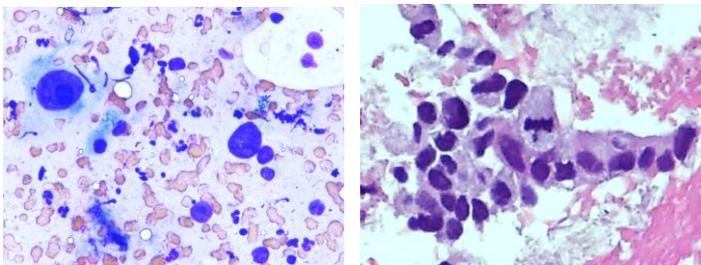
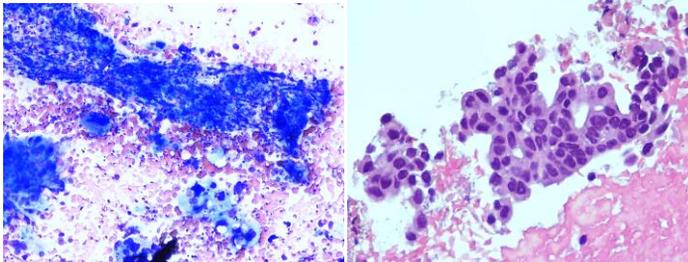
- **Морфологические характеристики:** высокая клеточность, однотипные ядра, в основном не структурированный клеточный паттерн, васкуляризация.

Дифференциальный диагноз:

- **DPC**
- **NET**-нейроэндокринная структурность, CD56, synaptophysin, chromogranin, глобулы
- **ACC**-ацинарная дифференцировка, Trypsin, chymotrypsin, bd10
- **SPN**- солидный паттерн, b-catenin, PR, AR, SOX11, AMACR, LEF1, TFE3, CD99 (dot like pattern!), гомогенные глобулы
- **Pancreablastoma**
- **Очаговый панкреатит, в т.ч. IgG4-связанный**



«Легко узнаваемая» низкодифференцированная карцинома ПЖ

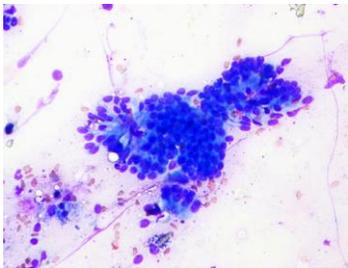
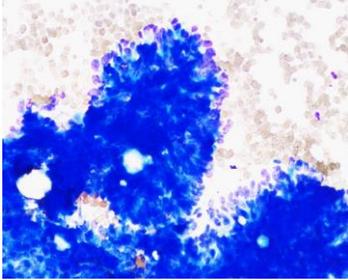


CASE 1. Мужчина, 55 лет, ТАБ образования головки ПЖ, традиционные стеклопрепараты, окраска МГГ, клеточный блок, окраска ГЭ

- Грязный или некротический фон
- Высокая клеточность
- Трехмерные фрагменты, лишенные железистого строения, крибриформные структуры, много отдельно лежащих клеток
- Выраженная атипия ядер: анизонуклеоз, неровная ядерная мембрана, гиперхромный хроматин, макроядрышки
- Вакуоли с муцином в цитоплазме
- Высокая митотическая активность



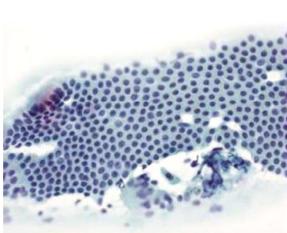
Высокодифференцированная протоковая карцинома ПЖ



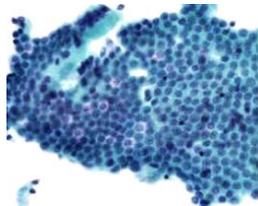
- Чистый фон
- Одиночные клетки практически отсутствуют
- Ядра увеличены, угловатые с бороздами, неровными контурами
- Часто гипохромия ядер с просветлениями хроматина
- Клетки кишечного типа, содержащие муцин, с базально расположенными стратифицированными ядрами



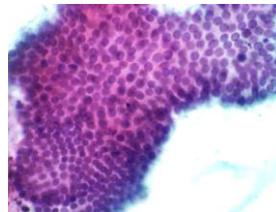
Трудности дифференциальной диагностики



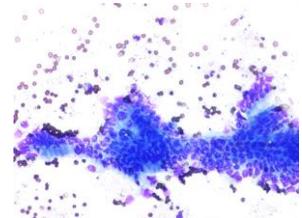
«Гастритическая»
контаминация



«Дуоденальная»
контаминация

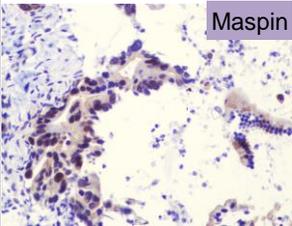


Реактивный протоковый
эпителий ПЖ

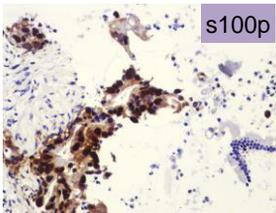


Высокодифференцированная
протоковая карцинома

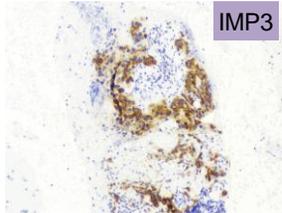




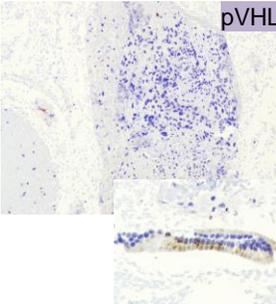
Maspin



s100p



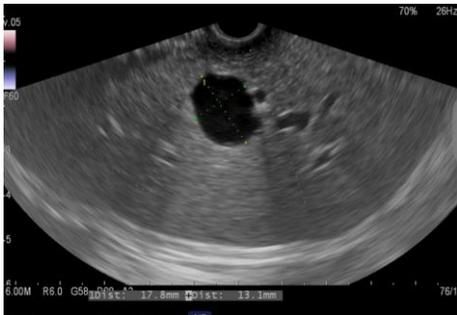
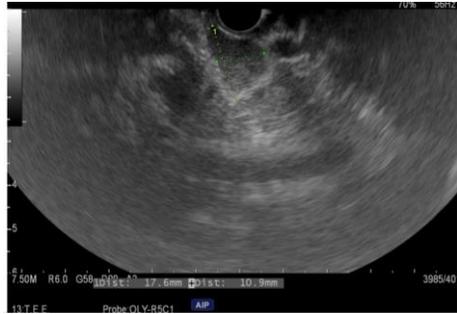
IMP3



pVHL

ИГХ маркер	Протоковая аденокарцинома	Реактивный протоковый эпителий	Контаминационный эпителий	Муцинозные неоплазии
Maspin	+	-	+	
s100p	+	-		
IMP3	+	-		
pVHL	-	+		
SMAD4	-	+	+	- в high grade
P53	+ (ядерное)	-		+ в high grade

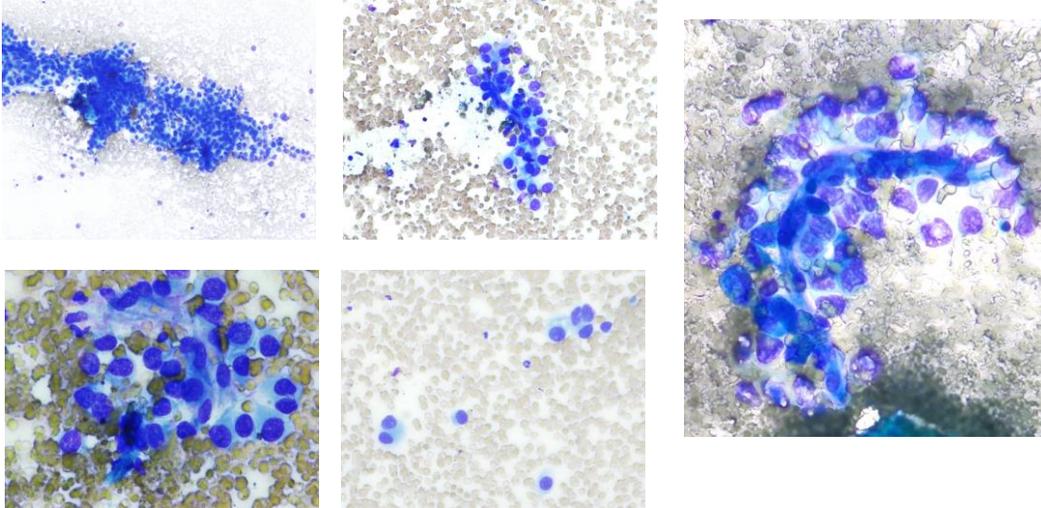


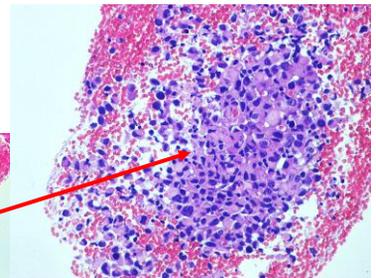
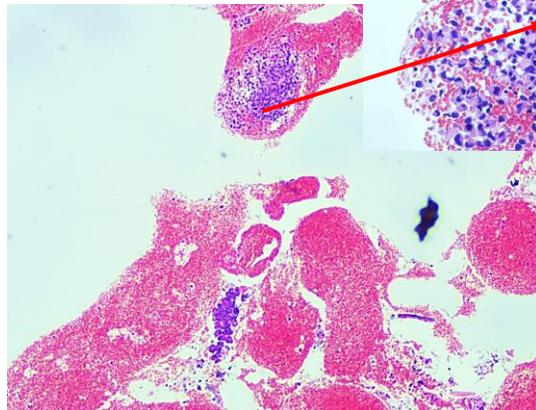
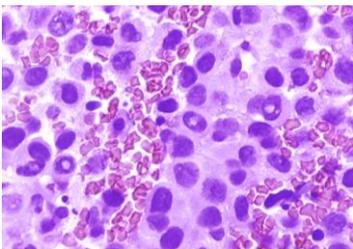
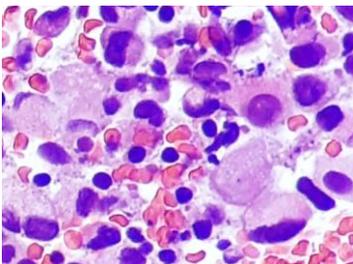
CASE 2. Женщина, 58 лет, ТАБ солидного гипозоногенного образования головки ПЖ с кистозным компонентом, без четких границ, размерами 33,9*19,2 мм. Отмечается инвазия образования в воротную вену



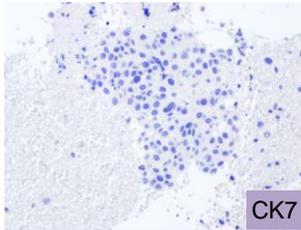
CASE 2. Женщина, 58 лет, ТАБ солидного гипоехогенного образования головки ПЖ с кистозным компонентом, размерами 33,9*19,2 мм, традиционные стеклопрепараты, окраска МГГ



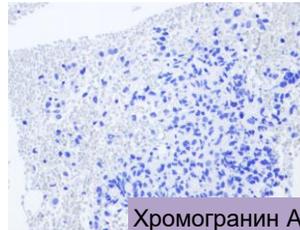
CASE 2. Женщина, 58 лет, ТАБ солидного гипоехогенного образования головки ПЖ с кистозным компонентом, размерами 33,9*19,2 мм; клеточный блок, ГЭ



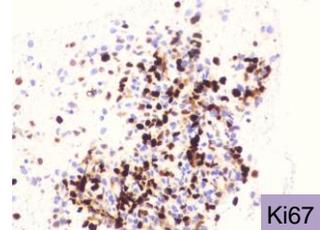
CASE 2. Женщина, 58 лет, ТАБ солидного гипоезогенного образования головки ПЖ с кистозным компонентом, размерами 33,9*19,2 мм; клеточный блок, ИГХ



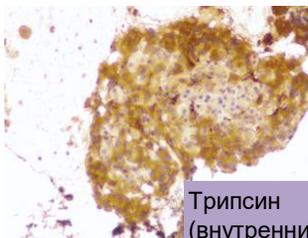
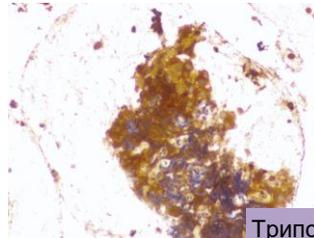
CK7



Хромогранин А



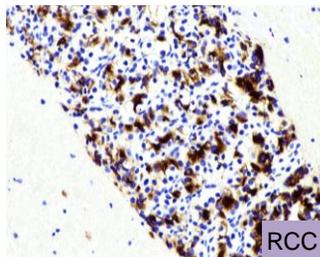
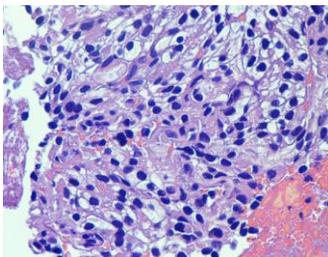
Ki67

Трипсин
(внутренний
контроль)

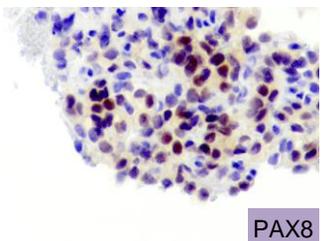
Трипсин



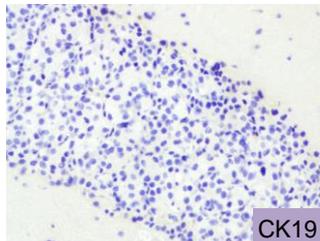
Метастатические опухоли ПЖ



RCC



PAX8



CK19

CASE 3. Женщина, 69 лет, ТАБ образования головки ПЖ, светлоклеточная карцинома почки в анамнезе, клеточный блок, ГЭ, ИГХ

- 94 % солитарный узел
- Чаще в головке ПЖ
- - анамнез
 - данные методов визуализации
 - ИГХ-исследование на материале клеточного блока



Кистозные неоплазии

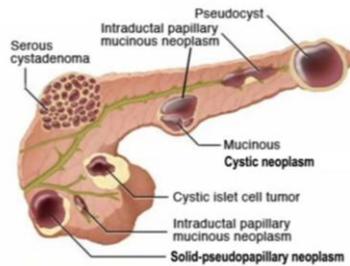


Pancreatic Cysts



Primary Differential Diagnosis

- Pseudocyst
- Serous cyst
- Mucinous cyst
 - (MCN and IPMN)
- Cystic degeneration of typically solid tumors
 - PanNET
 - SPN



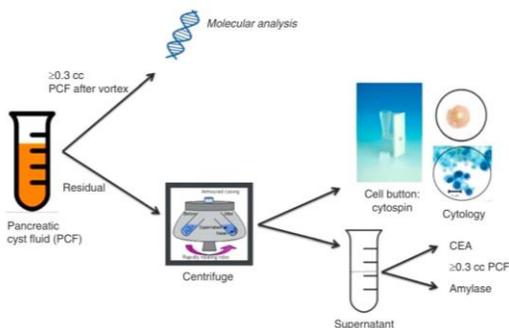
Эпидемиология:

- 1 % населения
- 8% пожилых людей

Pancreatic CytoHistology. M.Pitman et al, 2016



Алгоритм морфологического исследования материала кистозных образований ЭУС ТАБ поджелудочной железы



- Содержимое кисты должно быть получено в чистом виде (неразбавленным и неизмененным)
- Определение СЕА, амилазы и генетический анализ с помощью секвенирования нового поколения

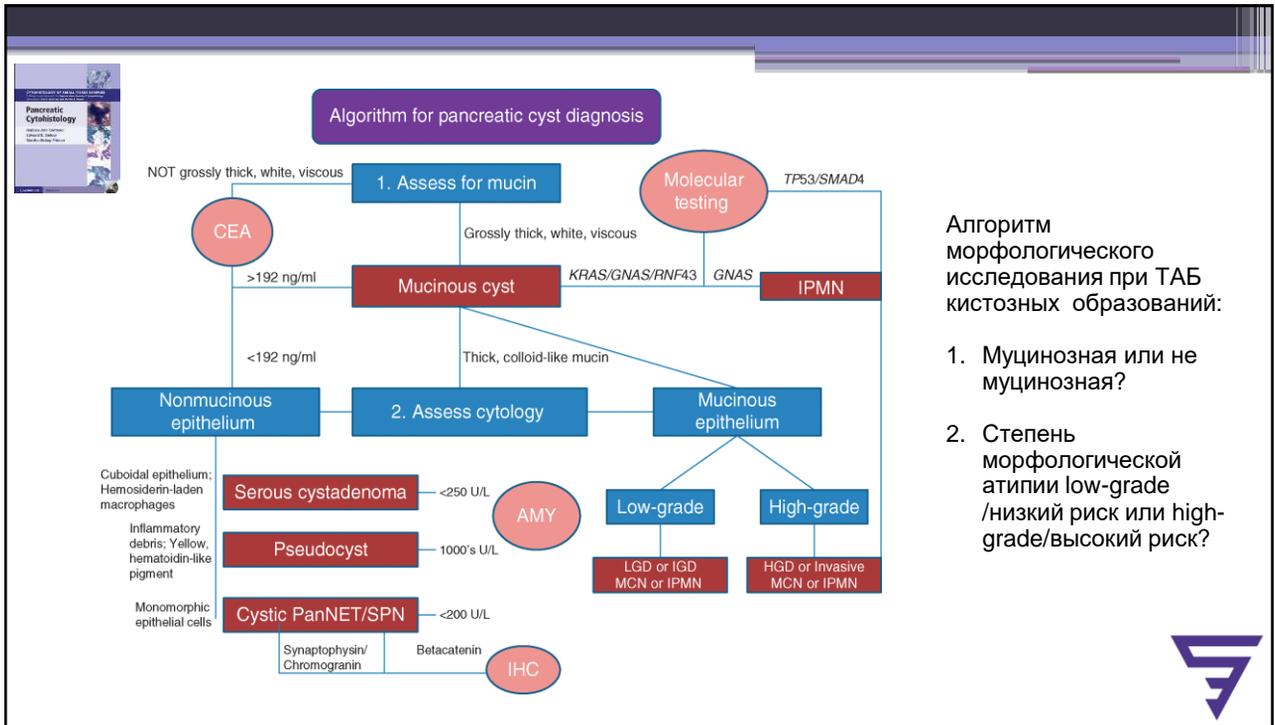
Определение генетических мутаций при патологии ПЖ имеет самое большое значение в диагностике кист.

Панель:

- KRAS,
- GNAS,
- 3p25 (ген фон Гиппеля-Линдау [VHL]),
- p53,
- p16/CDKN2A,
- SMAD4/DPC4

Протокол распределения кистозной жидкости для исследований, используемый в многопрофильной больнице Массачусетс, США.





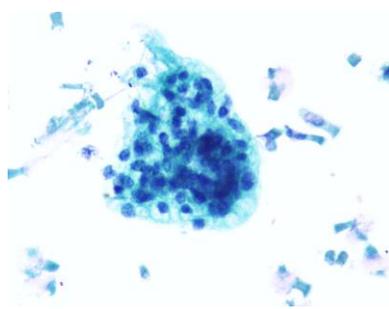
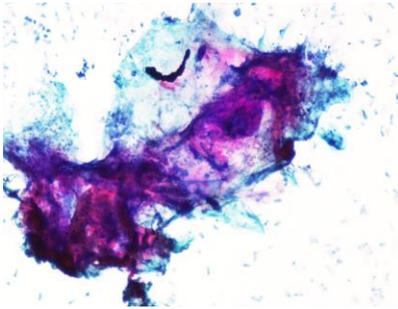
Результаты биохимического и молекулярного анализа жидкости при разных типах кист поджелудочной железы						
Кист а	CEA	Амилаза	KRAS/GNAS	3p25 мутации	p16/CDKN2A or SMAD4 делеция или P53 мутация	
PCT			-/-	-	-	
LEC			-/-	-	-	
SCA			-/-	+	-	
IPMN			+/+	-	+ ^a	
MCN			+/-	-	+ ^a	

CEA – карциноэмбриональный антиген, IPMN - внутрипротоковая муцинозная неоплазия, LEC- лимфоэпителиальная киста, MCN- муцинозная кистозная неоплазия, PCT- псевдокиста, SCA- серозная цистаденома.
^a индикаторы высокого риска злокачественности

- KRAS и GNAS подтверждают опухолевую муцинозную природу кисты
- Только GNAS - диагноз IPMN (и low-grade, и high-grade)
- Отсутствие обоих маркеров не исключает наличия муцинозного новообразования
- В случаях с недиагностическим цитологическим материалом идентификация делеции 3p25 (VHL) подтверждает диагноз серозной цистаденомы и может полностью изменить тактику ведения пациента с клиническим подозрением на IPMN
- Мутация p53 или делеции p16/CDKN2A или делеция SMAD4/DCP4 указывают на прогрессирование кисты с дисплазией low-grade в кисту с дисплазией high-grade и переводят пациента в группу высокого риска, подозрительной на наличие карциномы



CASE 4. Женщина, 51 год, ТАБ кистозного образования 28*16 мм головки ПЖ, без выраженной внешней капсулы, с внутренними гиперэхогенными перегородками, без внутренних узлов и гипоэхогенного компонента. Определяется связь кисты с браншей главного протока ПЖ, стеклопрепараты, приготовленные методом жидкостной цитологии, окраска Папаниколау

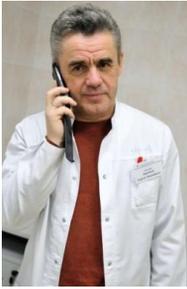


Выводы:
современная диагностика патологии поджелудочной железы это:

- Специализированное направление морфологической диагностики, включающей комплексное исследование цитологического и гистологического материала, в т.ч. клеточных блоков, с использованием иммуногистохимических, молекулярно-генетических методик
- Необходима разработка нормативной базы с формированием стандартизованных протоколов обследования пациентов с патологией поджелудочной железы на клиническом, эндоскопическом и морфологическом этапах/уровнях



С благодарностью за возможность выступить и внимание



Сергей
Воробьев



Инна
Кораблина



Евгений
Солоницын



Сергей
Лобач



Ольга
Василева



Татьяна
Шестопалова

<http://ncmd.ru/>

