



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Трудности дифференциальной диагностики патологии железистого эпителия в практике ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

Мельникова Н.В.

Москва, 2021



- В структуре онкологической заболеваемости женщин РФ в 2019 году рак шейки матки занимает 5 место (5,0%)*
- В возрастной группе женщин 30-59 лет рак шейки матки занимает 2-е место (10,5%)*
- С 2009 по 2019 гг. прирост стандартизованных показателей на 100000 населения, женщины составил, 19,55 %*
- Существенна роль рака шейки матки как причины смерти женщин моложе 30 лет (8,0%) и в возрасте 40-49 лет (16,3%)*.
- Рак шейки матки в стадии in situ диагностирован в 4964 случаях (28,4 случаев на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки; 2018 г. – 25,3).**

*- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)– М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2020. – илл. – 252 с.

** - Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году.– М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 239 с.

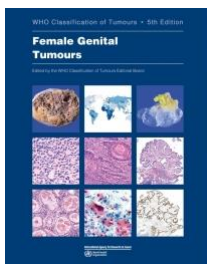


- Для пациенток старшего возраста цитологическое заключение о наличии атипичных клеток железистого эпителия характеризуется более высоким риском обнаружения патологии железистого эпителия по операционному материалу, особенно, в hrHPV-отрицательной группе ($P < .0001$)³.
- Эндоцервикальные аденокарциномы представляют собой гистологически разнородную группу опухолей с различными молекулярными драйверами, не все из которых связаны с ВПЧ.⁴

3 - Harbhajanka A, Chahar S, Michael CW. The pathological outcome of ThinPrep Pap tests diagnosed as glandular cell abnormalities alone versus combined glandular and squamous abnormalities. *Diagn Cytopathol.* 2019;47:88–93. <https://doi.org/10.1002/dc.24024>

4 - Anjelica Hodgson and Kay J. Park (2019) Cervical Adenocarcinomas: A Heterogeneous Group of Tumors With Variable Etiologies and Clinical Outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: January 2019, Vol. 143, No. 1, pp. 34–46. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0259-RA>

WHO Classification of Tumours, 5th edition: Female Genital Tumours



Female Genital Tumours (5th ed)

Tumours of the uterine cervix

Tumours of the uterine cervix: Introduction

Squamous epithelial tumours

Mimics of squamous precursor lesions

Squamous metaplasia

Atrophy of the uterine cervix

Squamous cell tumours and precursors

Condyloma acuminatum (see Tumours of the vulva)

Squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix

Squamous cell carcinoma, HPV-associated, of the uterine cervix

Squamous cell carcinoma, HPV-independent, of the uterine cervix

Squamous cell carcinoma NOS of the uterine cervix

Glandular tumours and precursors

Benign glandular lesions

Endocervical polyp

Mullerian papilloma of the uterine cervix

Nabothian cyst

Tunnel clusters

Microglandular hyperplasia

Lobular endocervical glandular hyperplasia

Diffuse laminar endocervical hyperplasia

Mesonephric remnants and hyperplasia

Arias-Stella reaction of the uterine cervix

Endocervicosis of the uterine cervix

Endocervicoid metaplasia

Ectopic prostate tissue

Adenocarcinomas

Adenocarcinoma in situ, HPV-associated, of the uterine cervix

Adenocarcinoma, HPV-associated, of the uterine cervix

Adenocarcinoma in situ, HPV-independent, of the uterine cervix

Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type, of the uterine cervix

Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type, of the uterine cervix

Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type, of the uterine cervix

Other adenocarcinomas of the uterine cervix

Other epithelial tumours

Carcinosarcoma of the uterine cervix

Adenosquamous and mucocleidomoid carcinomas of the uterine cervix

Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix

Carcinoma of the uterine cervix, unclassifiable

Mixed epithelial and mesenchymal tumours

Mixed epithelial and mesenchymal tumours

Adenomyoma of the uterine cervix

Adenosarcoma of the uterine cervix

Germ cell tumours

Germ cell tumours of the uterine cervix

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки



Клинические рекомендации

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N86, N87

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

Возрастная категория: Взрослые

ID: KP597

URL

Разработчик клинической рекомендации

- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОФС)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

- ID: KP597
- Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N86, N87
- Возрастная категория: Взрослые
- Дата утверждения: 2020
- Дата окончания действия (актуальности): 2022
- Статус: Действует
- Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

<http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/597>

Ключевые моменты

Reporting of Benign Endometrial Cells in Papanicolaou Tests

Quest for Defining the Right Age Cutoff

Andrea Hernandez, DO^{1,2*}, Nina Schatz-Siemens, DO^{1,2*}, Fung Zhou, MD^{1,2}, Tamara C. Brandler, MD, MS¹, Raquel Negron, CLT¹, Lopa Modi, MD¹, Paul A. Elgert, CT (ASCP)C^{1,2}, and Ajlin Simsir, MD¹

From the ¹Department of Pathology, NYU Langone Health, New York, NY, and ²Department of Pathology, NYU Robert L. Grossman School of Medicine, NYC Health + Hospitals, New York, NY.

Key Words: Cytology; Papanicolaou (Pap) testing; Benign endometrial cells; Endometrial hyperplasia; Endometrial carcinoma; Postmenopausal

Am J Clin Pathol September 2020;154(3):381-386
DOI: 10.1093/ajcp/aqaa041

ABSTRACT

Objective: The 2014 Bethesda System (TBS 2014) guidelines for reporting cervical cytology revised the age for reporting benign endometrial cells (BECs) from 40 years or older to age 45 years or older. We evaluated this change and further investigated if extending the reporting age to 50 years or older may be acceptable.

Methods: We reviewed cases with BECs reported on Papanicolaou tests in women age 40 years or older and 45 years or older before and after implementation of TBS 2014. Follow-up endometrial biopsy/cervixage results were categorized as benign, endometrial hyperplasia with or without atypia, or malignant. Hyperplasia and malignant follow-up were considered clinically significant. Clinical data were documented. Results were compared for women age 40 to 44, 45 to 49, and 50 years or older.

Results: Follow-up in 15 (100%) women age 40 to 44 years was benign. In women age 45 to 49 years, 61 (96.8%) had benign follow-up, one (1.6%) had atypical hyperplasia, and one (1.6%) had malignant follow-up. In women age 50 years or older, 57 (86.5%) had benign follow-up, four (6%) had malignant follow-up, and seven (7.5%) had atypical or nonatypical hyperplasia. There was a significant difference in follow-up between the age groups of 40 to 44 and 50 or older ($P = .025$).

Conclusion: We conclude that the TBS 2014 revision was justified. Our data suggest that age 50 years or older rather than age 45 years or older may be an acceptable cutoff for reporting BECs.

Key Points

- The 2014 Bethesda System for Reporting Cervical Cytology changed the reporting age for benign endometrial cells from 40 to 45 years, and we found no significant endometrial lesions were missed by this change.
- We found a significant difference ($P = .04$) in benign vs atypical endometrial findings follow-up between women aged 40 to 44, 45 to 49, and 50 years or older after having benign endometrial cells reported on Papanicolaou tests.
- Setting the reporting age to 50 years or older, we found a significant difference ($P = .023$) in benign follow-up between the ages of 40 to 44 and 50 years or older and a higher lateral predictive value in women aged 50 years or older.

The Papanicolaou (Pap) test is a screening test for cervical squamous cell carcinoma and its precursor lesions. Although endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy, there is no similar effective screening test for its early detection. Benign endometrial cells (BECs) are commonly found in routine Pap test specimens from postmenopausal women. BECs are most often seen during the first 2 weeks of the menstrual cycle and may continue to shed spontaneously beyond the first 2 weeks without an underlying endometrial pathology.^{1,2} In postmenopausal women, endometrial BECs sampled by a Pap test are considered an abnormal finding that raise concern for endometrial carcinoma and its precursors.³ When and how to report BECs in Pap tests is important because women may undergo unnecessary endometrial diagnostic procedures based solely on this finding. Defining the optimal age for reporting of BECs in Pap tests is challenging. The “age cutoff” has been

- Цервикальная цитология по системе Бетесда 2014 изменила возраст регистрации доброкачественных клеток эндометрия с 40 до 45 лет, и авторы обнаружили, что это изменение не пропустило никаких существенных поражений эндометрия.
- При гистологическом контроле после выявления доброкачественных клеток эндометрия в анализах по Папаниколау исследователями обнаружено достоверное различие ($P = 0,04$) в доброкачественном и серьезном поражении эндометрия у женщин в возрасте от 40 до 44 лет, от 45 до 49 лет и старше.
- Установив возраст для регистрации клеток эндометрия 50 лет или старше, авторы обнаружили значительную разницу ($P = 0,023$) в гистологическом наблюдении в возрасте от 40 до 49 и 50 лет и старше, а также более высокую прогностическую ценность патологических изменений у женщин в возрасте 50 лет и старше.

Hernandez A, Schatz-Siemens N, Zhou F, Brandler TC, Negron R, Modi L, Elgert PA, Simsir A. Reporting of Benign Endometrial Cells in Papanicolaou Tests. Am J Clin Pathol. 2020 Aug 5;154(3):381-386. doi: 10.1093/ajcp/aqaa041. PMID: 32405650.

False-Negative Interpretation of Adenocarcinoma In Situ in the College of American Pathologists Gynecologic PAP Education Program

Chengquan Zhao, MD; Barbara A. Crothers, DO; Z. Laura Tabatabai, MD; Zaibo Li, MD, PhD; Mohiedean Ghoifrani, MD; Rhona J. Souers, MS; Mujtaba Husain, MD; Fang Fan, MD, PhD; Rulong Shen, MD; Idris Tolgay Ocal, MD; Christine N. Booth, MD; Kelly Goodrich, CT (ASCP); George Russell, CT (ASCP); Diane D. Davey, MD; College of American Pathologists Cytopathology (Gynecologic)

• **Context.**—Adenocarcinoma in situ (AIS) is difficult to correctly interpret on Papanicolaou (Pap) cytology slides and false-negative interpretations of AIS can cause significant problems in daily practice.

Objective.—To investigate the false-negative interpretation rate of AIS and the factors related to false-negative interpretation through responses in an educational environment.

Design.—We retrospectively evaluated 11 337 responses in the PAP Education Program (PAP-Edu) from 173 AIS slides from 2011 to 2015. The false-negative interpretation rate, most common false-negative interpretations, and related other factors were evaluated.

Results.—The overall false-negative rate was 6.9% (784 of 11 337). Respondents correctly interpreted AIS 50.0% (5667 of 11 337) of the time; high-grade intraepithelial lesion (HSIL) and malignancies (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and other carcinomas) accounted for 42.7% (4842 of 11 337) and low-grade intraepithelial lesion accounted for 0.4% (44 of 11 337) of responses.

Overall, 92.7% and above. And for intraepithe common (61.5 changes (24.1% [60 of 784]). significantly high gists' responses 4816; $P < .00$ not statistically

Conclusions. higher false-neg in interpreting clinical consequ pathologists the technologists' cautious interpret pathologists. (Arch Pathol arpa.2016-023-

079

Id: SA15

Detection of In Situ and Invasive Endocervical Adenocarcinoma on ThinPrep Pap Test: Cytological-Histological Correlation in 78 Patients

Michael Chaump, MD,¹ Alexandre Buckley de Meritens, MD,¹ Edyta Pirog, MD,¹ Kevin Holcomb, MD,¹ Rana Hoda,² ¹New York Presbyterian Hospital, Weill Cornell, ²New York Presbyterian Hospital, Weill Cornell

False negative (FN) or false unsatisfactory (F-Unsat) rates for adenocarcinoma in situ (AIS) and invasive endocervical adenocarcinoma (ECA) in conventional Pap smears is 50% (Krane et al. *Cancer Cytopathol.* 2001;93:8). Data on detection of AIS and ECA, on ThinPrep Pap test (TPPT) are scant. Patients with histologically proven AIS and ECA during a 16-year period (1998-2014) were identified. The TPPT immediately preceding the histologic diagnosis of AIS or ECA was designated as Index Pap (IP). All available unsatisfactory and negative TPPTs were reviewed. There were 78 patients (mean age 38), histologic AIS, 56; ECA, 22, with 184 TPPT. Thirty-six (46%) patients had associated with HSIL. Histologic diagnosis of AIS and ECA was either concurrent or 22.5 months (mean) after IP. In 68/78 (87%) patients, IP was abnormal. Results of 89 of 184 TPPTs from 38 patients (AIS 30, ECA 8) were originally: unsatisfactory 1, negative 88. Of these 42 TPPT, one unsatisfactory and 41 negative, from 27 patients, were available for review. The remaining 47 negative TPPTs had been legally discarded. Upon review, 21 of 42 TPPTs were true negatives (sampling) and 21 of 42 TPPTs from 17 patients (AIS 13, ECA 4) were reclassified as unsatisfactory 1, FN 20. Endocervical cells (EC) were present in all cases. FN-AIS showed less feathering, smaller, rounder cells in tighter clusters and darker attenuated nuclei; FN-ECA showed cleaner background, less pronounced nucleoli and other features of FN-AIS. Neoplastic cells were mistaken for tubal metaplasia, reactive EC and benign endometrial cells. The one unsatisfactory case showed few cells obscured by blood. Based on slides reviewed, F-Unsat and FN rates were 17.4%. Sensitivity of TPPT for detection of AIS and ECA was 82.6% based on any abnormal TPPT. F-Unsat and false negative TPPTs for AIS and ECA can be attributed to issues relating to sampling, alteration of background and cellular criteria, and fewer diagnostic cells.

Table 2. Comparison of False-Negative Response Rate of Adenocarcinoma In Situ for Participant Types and Preparation Types—Nonlinear Mixed Model Summary^a

| Factors | No. of Responses | False-Negative, No. (%) | P Value |
|--|------------------|-------------------------|-----------------|
| Participant type | | | <.001 |
| Pathologist | 4835 | 403 (8.3) | |
| Cytotechnologist | 4816 | 275 (5.7) | |
| Laboratory | 1686 | 106 (6.3) | |
| Preparation type | | | .36 |
| ThinPrep ^b | 9619 | 636 (6.6) | |
| SurePath ^c | 1531 | 124 (8.1) | |
| Conventional | 187 | 24 (12.8) | |
| Participant type^a and preparation type | | | .07 |
| ThinPrep ^b | | | |
| Pathologist | 4117 | 317 (7.7) | |
| Cytotechnologist | 4105 | 232 (5.7) | |
| Laboratory | 1397 | 87 (6.2) | |
| SurePath ^c | | | |
| Pathologist | 653 | 76 (11.6) | |
| Cytotechnologist | 645 | 37 (5.7) | |
| Laboratory | 233 | 11 (4.7) | |
| Conventional | | | |
| Pathologist | 65 | 10 (15.4) | |
| Cytotechnologist | 66 | 6 (9.1) | |
| Laboratory | 56 | 8 (14.3) | |

^a Significant test results: Pathologist-cytotechnologist ($P = .002$); no testing for laboratory participants; Thin Prep: pathologist-cytotechnologist ($P < .001$); SurePath: pathologist-cytotechnologist ($P < .001$).

^b Hologic, Bedford, Massachusetts.

^c BD Diagnostics, Franklin Lakes, New Jersey.

Жидкостная цитология



- ❑ Влажная фиксация
 - Усиление детализации цитоплазматических и ядерных структур
 - Вариабельность ядерного окрашивания
 - ❑ Размер клетки
 - Пропорционально меньше
 - Одиночные клетки лучше заметны
 - Клетки “округлены” в растворе
 - ❑ Паттерн мазка
 - Клеточный материал не погружен в слизь
 - Исключены механические артефакты
 - ❑ Фон образца
 - Клеточный детрит может быть скудным
-

Нормальные эндоцервикальные клетки



Средняя площадь ядра нормальной эндоцервикальной клетки $54 \pm 8 \mu\text{m}^2$

Ядра: от круглых до овальных,
число и локализация зависят от
функционального состояния клетки

Справочные материалы по размеру ядер клеток эндометрия и эндоцервикального эпителия – параметрическая ЖЦ

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Размер ядра (клетка промежуточного слоя/нейтрофильный лейкоцит) ➤ Ядерная мембрана ➤ Я/Ц соотношение ➤ Ядерная гиперхромазия (Будьте осторожны с гипохромным вариантом HSIL) ➤ Качество и количество клеточных групп ➤ Фон | <p>Площадь ядра:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ промежуточной плоской клетки примерно $35 \mu\text{m}^2$ ➤ доброкачественной клетки эндометрия $35 \mu\text{m}^2$ ➤ нормальной/реактивной эндоцервикальной клетки $50-70 \mu\text{m}^2$ ➤ эндоцервикальной AIS $75-100 \mu\text{m}^2$. |
|---|--|
-

Bethesda 2014

Атипия эпителиальных клеток – клетки железистого эпителия

- | | | |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ☐ Атипичные <ul style="list-style-type: none"> ▪ Клетки эндоцервикса (БДУ или уточняемые в примечании) ▪ Клетки эндометрия (БДУ или уточняемые в примечании) ▪ Клетки железистого эпителия (БДУ или уточняемые в примечании) | <ul style="list-style-type: none"> ☐ Атипичные <ul style="list-style-type: none"> ▪ клетки эндоцервикса, подозрительные на опухолевые ▪ клетки железистого эпителия, подозрительные на опухолевые | <ul style="list-style-type: none"> ☐ Эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS) ☐ Аденокарцинома: <ul style="list-style-type: none"> ▪ эндоцервикальная; ▪ эндометрия; ▪ внематочная; ▪ без уточнения (БДУ) |
|--|---|---|
-

Атипичные эндоцервикальные клетки (БДУ)



— клетки эндоцервикального типа, ядерная атипия выражена значительно, чем при типичных реактивных или репаративных изменениях, нет однозначных признаков эндоцервикальной аденокарциномы *in situ* или инвазивной аденокарциномы

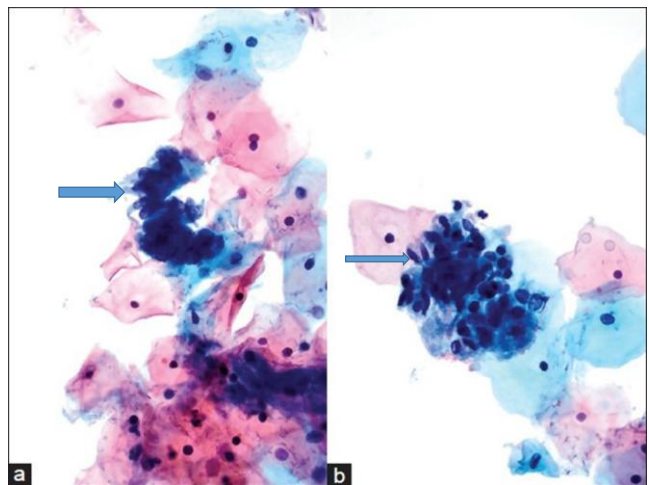
| |
|--|
| Увеличение ядра, в 3 - 5 раз больше нормы |
| Варибельное увеличение ядер |
| Варибельность размеров и формы ядер |
| Несколько иррегулярный хроматин |
| Легкая гиперхромия ядер |
| Ядерные мембраны слегка неровные |
| Редкие ядрышки |
| Четкие клеточные границы |
| Пласты, полосы с клеточной скученностью, ядерным напластованием и/или псевдостратификацией |
| Я/Ц соотношение варьибельно, м.б. высокое |
| Редкие фигуры митоза |

Атипичные эндоцервикальные клетки (БДУ)

Гиперхромные скопления с напластованием демонстрируют небольшую полоску, а также группу эндоцервикальных клеток с “перистостью” (стрелка) и высокими Я/Ц соотношениями. Также наблюдается ядерная скученность, напластование и молдинг (а и b).

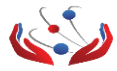
Гистологическое исследование-эндоцервикальная аденокарцинома.

Пап-тест ThinPrep. ×600



Chaump, M., Pirog, E. C., Panico, V. J., D Meritens, A. B., Holcomb, K., & Hoda, R. (2016). Detection of *in situ* and invasive endocervical adenocarcinoma on ThinPrep Pap Test: Morphologic analysis of false negative cases. *CytoJournal*, 13, 28. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.196237>

Атипичные эндоцервикальные клетки, подозрительные на опухолевые



— морфология клеток, количественно или качественно, не соответствует интерпретации эндоцервикальной аденокарциномы *in situ* или инвазивной аденокарциномы.

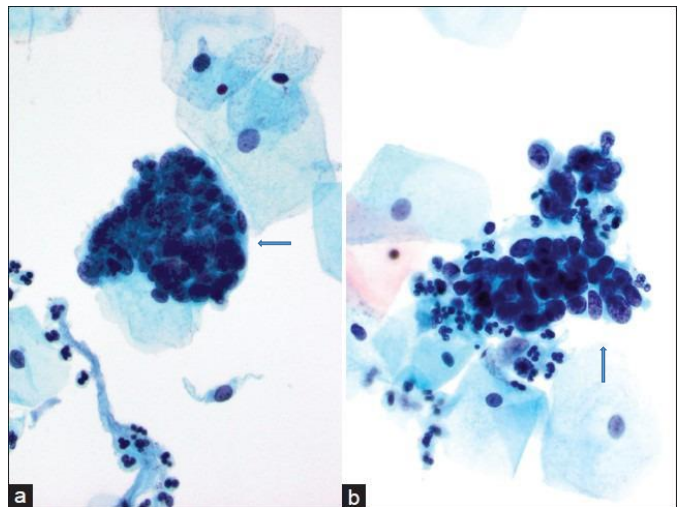
| Критерии |
|---|
| Ядра увеличены, гиперхромны, часто удлинены. |
| Вариабельность размеров и формы ядер |
| Грубый хроматин с гетерогенностью |
| Ядерные мембраны слегка неровные |
| Редкие ядрышки |
| Пласты и полосы с ядерной скученностью, напластованием и / или псевдостратификацией |
| Группы клеток с розетками или перистостью |
| Я/Ц соотношения варьируются, но могут быть высокими |
| Плохо отграниченные клеточные границы |
| Редкие митозы и / или апоптотический дебрис |

Атипичные эндоцервикальные клетки, подозрительные на опухолевые

Гиперхромные скученные группы состоящие из клеток с увеличенными Я/Ц. Ядра удлиненные/овальные (стрелка), тесно расположенные, гиперхромные, с напластованием, грубый хроматин и заметные ядрышки (a и b).

Гистологическое исследование: эндоцервикальная аденокарцинома/аденокарцинома *in situ*.

Пап-тест ThinPrep. ×600



Chaump, M., Pirog, E. C., Panico, V. J., D Meritens, A. B., Holcomb, K., & Hoda, R. (2016). Detection of *in situ* and invasive endocervical adenocarcinoma on ThinPrep Pap Test: Morphologic analysis of false negative cases. *CytoJournal*, 13, 28. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.196237>

Атипичные клетки эндометрия (БДУ)



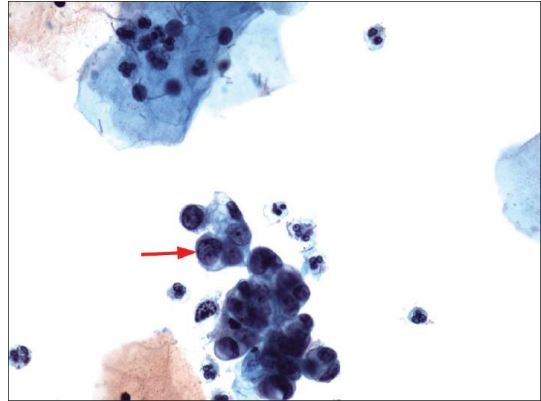
Отличие цитологически доброкачественных клеток эндометрия от атипичных основано, прежде всего, на увеличенном размере ядра.

| Критерии |
|---|
| Ядра увеличены в сравнении с нормальными |
| Легкая гиперхромия |
| Гетерогенность хроматина |
| Редкие маленькие ядрышки |
| Отдельные клетки и/или небольшие 3-мерные кластеры с клеточной скученностью |
| Скудная вакуолированная цитоплазма |

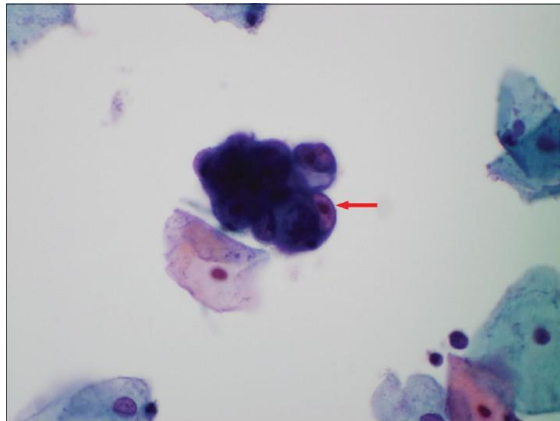
Атипичные клетки эндометрия.

Ядро в 2 раза больше ядра промежуточной клетки – красная стрелка).

Результат дальнейшего гистологического исследования: умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома, FIGO grade 1. Pap stain, ×400

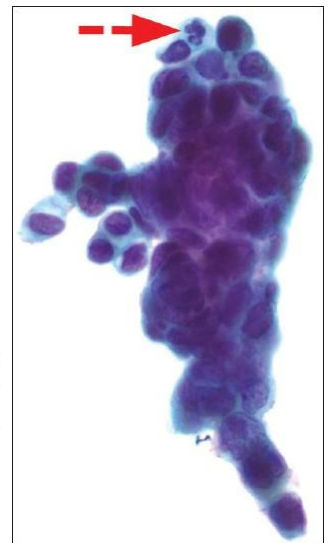


Chen Longwen, Booth Christine N, Shorie Julie A, Brainard Jennifer A, Zarka Matthew A Atypical endometrial cells and atypical glandular cells favor endometrial origin in Papanicolaou cervicovaginal tests: Correlation with histologic follow-up and abnormal clinical presentations Cytojournal 2014, 11:29



Пап-тест, атипичные клетки эндометрия (небольшая группа железистых клеток с видимыми ядрами – красная стрелка).
Результат дальнейшего гистологического исследования: сложная гиперплазия эндометрия.
Pap stain, ×600

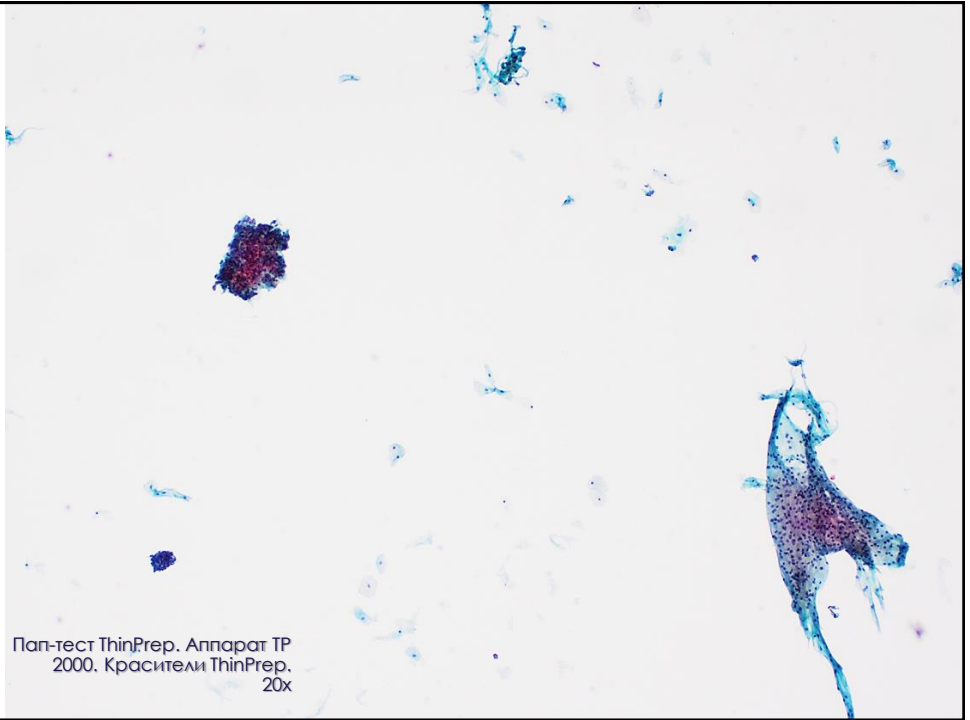
Пап-тест, атипичные клетки эндометрия (крупная железистоподобная структура, цитоплазматическая макровакуоль с поглощенным нейтрофилом – красная стрелка).
Результат дальнейшего гистологического исследования: умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома, FIGO grade 1. Pap stain, ×600



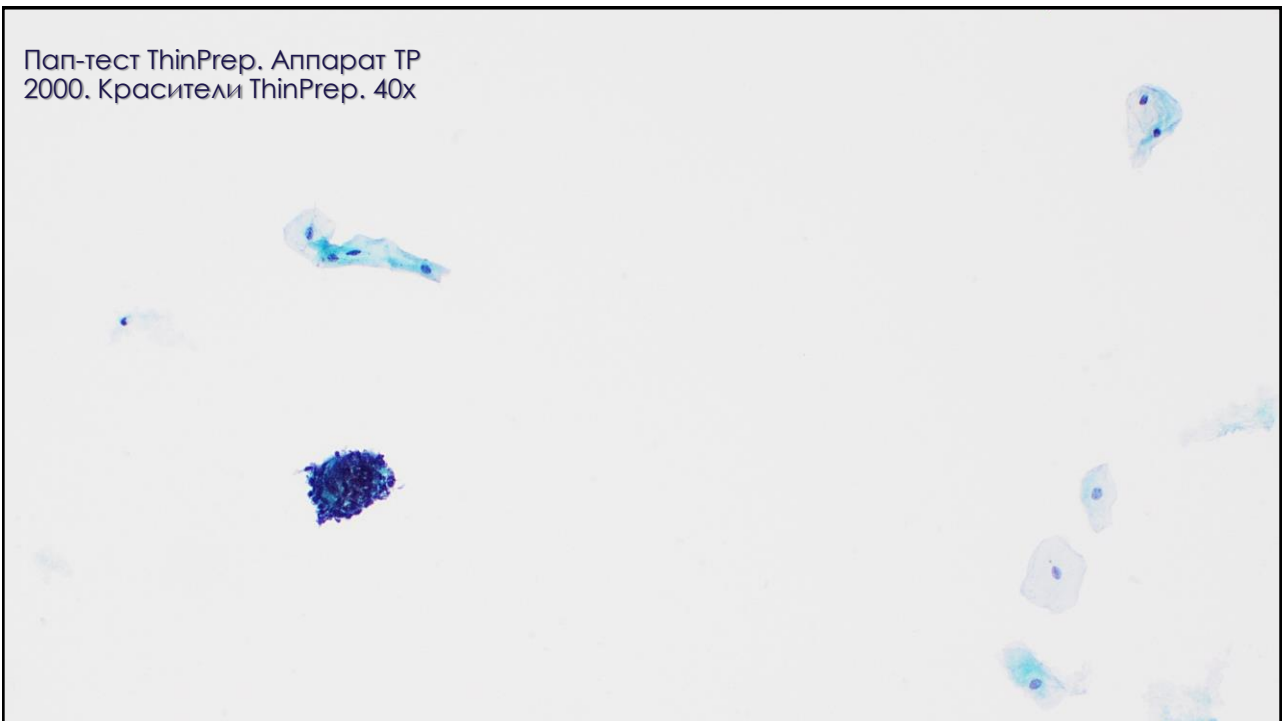
Клинический случай

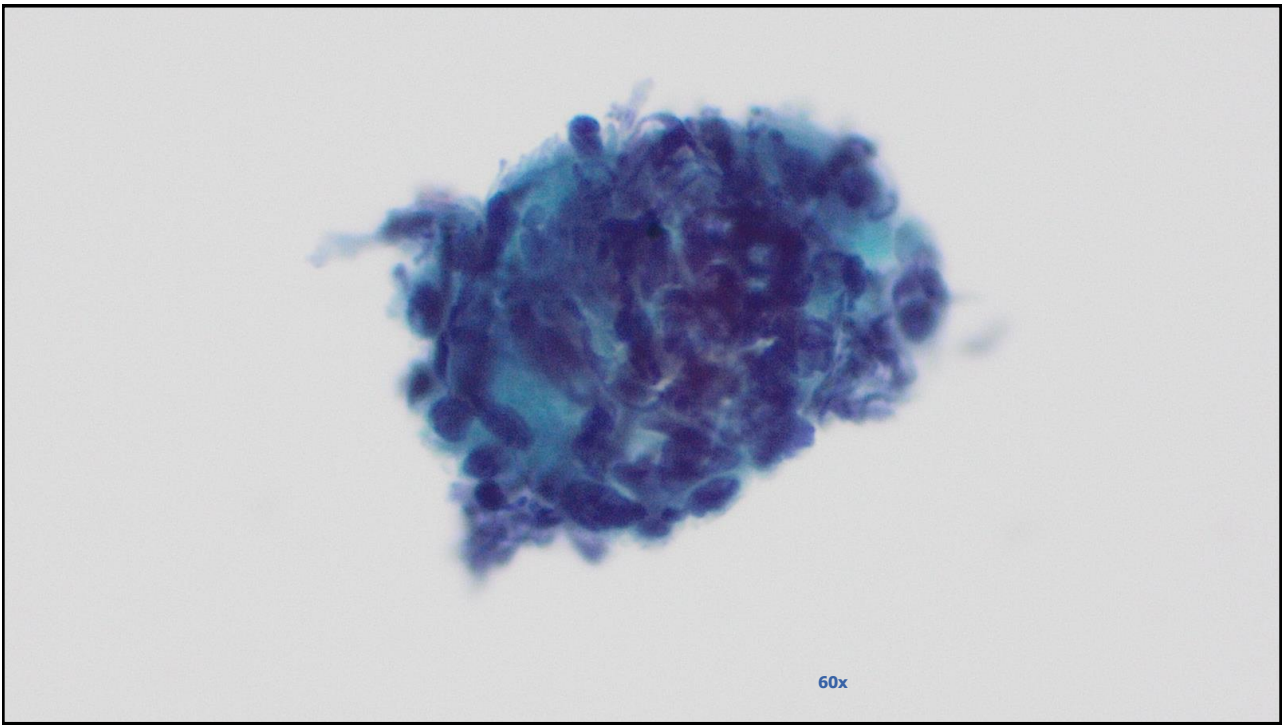
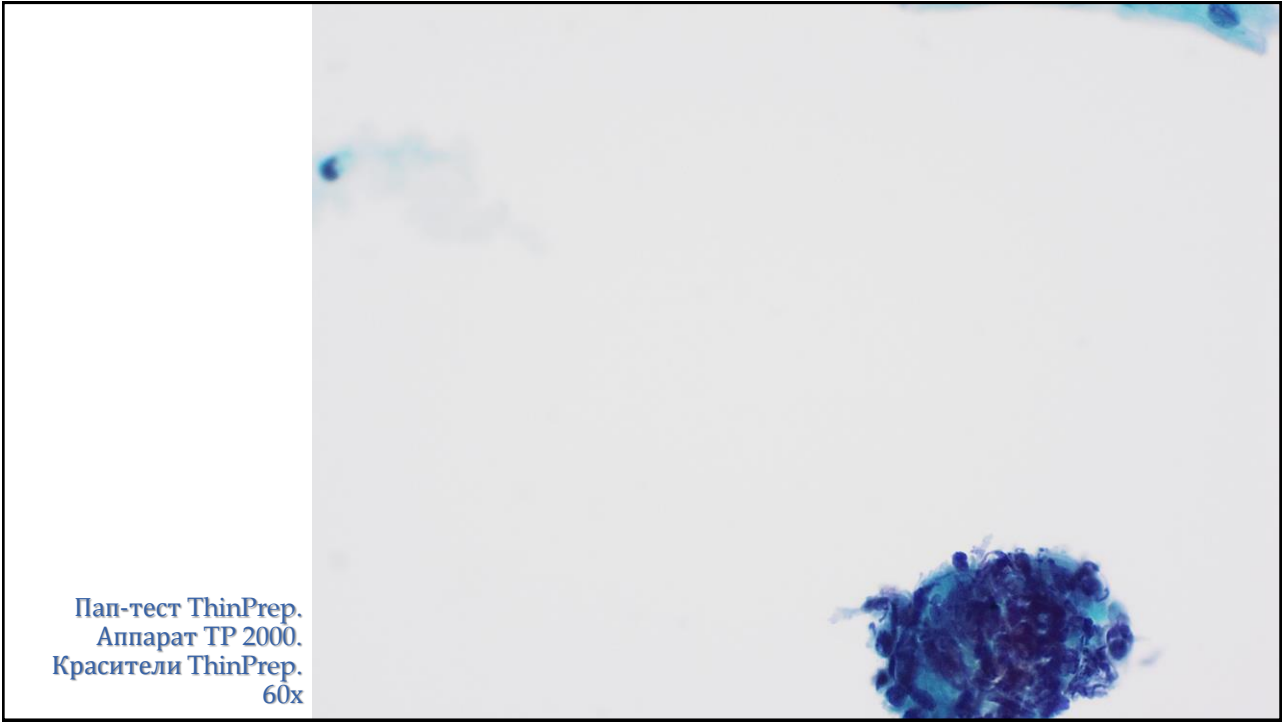
Женщина, 61 год
 Жалобы
 на кровянистые выделения
 из половых путей
 Анамнез заболевания
 Б-1;Р0;А-1;
 Гинекологические
 заболевания- отрицает.
 Менопауза с 55 лет; На фоне
 менопаузы 6 лет 12.2020г
 появились кровянистые
 выделения из половых
 путей. Обратилась для
 консультации. По данным
 трансвагинального
 УЗИ матки и придатков -
 N85.0 Железистая
 гиперплазия
 эндометрия,(susp).
 Цистаденома левого
 яичника; рекомендована
 консультация
 онкогинеколога хирурга.

Пап-тест ThinPrep. Аппарат TP
 2000. Красители ThinPrep.
 20x



Пап-тест ThinPrep. Аппарат TP
 2000. Красители ThinPrep. 40x







Форма N 203/у-02

Результат цитологического исследования N

Жидкостная цитология, окрашивание биоматериала из шейки матки по Папаниколау
 Качество препарата: адекватный

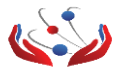
Цитограмма (описание): эритроциты - значительно, нейтрофильные лейкоциты - немного, цилиндрический эпителий, плоскоэпителиальные клетки преимущественно, промежуточных слоев, обнаружены немногочисленные клетки эндометрия, единичные с признаками атипии ядер – AGC - EM. **AGC - EM** (согласно The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2014).

Аспирационная биопсия эндометрия

Результат гистологического исследования

Микроскопическое описание: Эндоцервикальный и плоский эпителий. Обрывки желез эндометрия. Железистый полип эндометрия; атипическая гиперплазия желез полипа

Bethesda 2014



Атипия эпителиальных клеток – клетки железистого эпителия

Эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS)

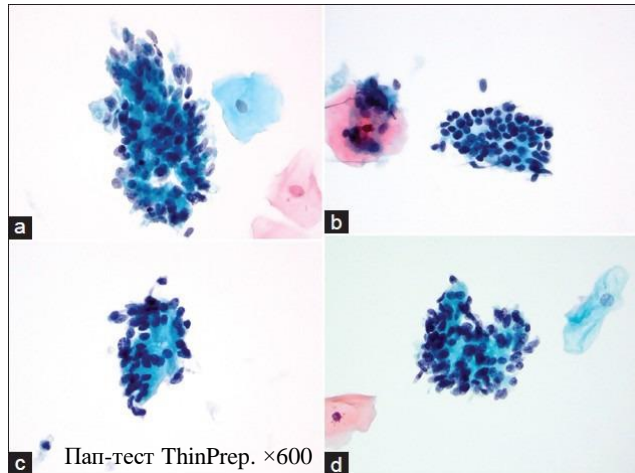
неинвазивное эндоцервикальное железистое поражение высокой степени, характеризующееся увеличением ядер, гиперхромией, патологией хроматина, псевдостратификацией и митотической активностью

- Сохранены атипичные рисунки архитектоники
- Ядерная скученность (набегание ядер) в сочетании с гиперхромазией
- Выявлены псевдостратификация и “перистость”
- Розетки & полоски
- Часто присутствуют ядрышки



| Критерии |
|--|
| Ядра увеличены с тесным расположением и напластованием |
| Овальные или удлинённые ядра различных размеров |
| Крупнозернистый, равномерно распределённый хроматин |
| Гиперхромия |
| Ядерные мембраны слегка неровные |
| Маленькие или незаметные ядрышки |
| Палисадообразование/периферическое расположение ядер, «перистость» |
| Псевдостратификация и/или розетки |
| Гиперхромные плотные группы (HGC) |
| Увеличенные Я/Ц соотношения |
| Митозы и/или апоптотические тельца |
| Чистый фон |

AIS



Множество гиперхромных групп с тесным расположением клеток со всеми диагностическими признаками аденокарциномы *in situ*, включая перистость/палисадообразное расположение ядер, двумерные пласты и розетки. Ядра увеличенные и гиперхромные, ядрышки отсутствуют (a-d).

Гистологическое исследование - эндоцервикальная аденокарцинома.

Chaump, M., Pirog, E. C., Panico, V. J., D Meritens, A. B., Holcomb, K., & Hoda, R. (2016). Detection of *in situ* and invasive endocervical adenocarcinoma on ThinPrep Pap Test: Morphologic analysis of false negative cases. *CytoJournal*, 13, 28. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.196237>

Received: 7 March 2019 | Revised: 15 May 2019 | Accepted: 30 May 2019
DOI: 10.1002/ajb.24066

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Can we predict histological outcome of distinctive cohorts of patients with glandular cell abnormalities on ThinPrep Papanicolaou testing based on human papillomavirus status, age, and associated squamous abnormalities?

Aparna Harbhajanka MD | Wissam Dahoud MD | Claire W. Michael MD

Department of Pathology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio
Correspondence
Aparna Harbhajanka, Department of Pathology, 11100 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44106.
Email: aparna.harbhajanka@uhcleveland.org

Abstract

Background: The cytology diagnosis of glandular cell abnormalities (GCA) is diagnostically challenging, causing inadequate reproducibility. Histological outcome of GCA on cytology varies from benign to malignant diseases. The goal of this study is to evaluate histological outcome and identify distinctive cohorts of patients with GCA based on human papillomavirus (HPV) status, age, and associated squamous abnormality to stratify the patient into high risk for squamous/glandular lesions.

Methods: From 2012 to 2017, out of 162 088 ThinPrep Papanicolaou tests performed, 998 (0.61%) were reported as GCA. Histologic follow-up was available in 638 cases and 429 had concurrent HPV results.

Results: The overall rate of high-risk human papillomavirus (hrHPV)-positivity (hrHPV+) was 23.6% (154/429) cases. Among the hrHPV+ cases, 18.1% had cervical intraepithelial neoplasia 2/3 (CIN2/3), 3.5% squamous cell carcinoma (SCC), 3.5% cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)/adenocarcinoma (ADC), and 2.8% endometrial carcinoma. Among hrHPV- cases, 1.4% had CIN2/3, 1.5% AIS/ADC, and 17.2% endometrial carcinoma. The high-grade cervical lesions (CIN2/3/AIS/ADC) were significantly higher in women with hrHPV+ and associated squamous abnormalities compared to hrHPV- and no squamous abnormality in all age groups except patients >65 years. Endometrial carcinoma was most commonly present in women >45 years especially with HPV- and no associated squamous abnormalities.

Conclusions: HPV testing is useful for predicting the risk of high-grade cervical neoplasia in women with GCA especially with associated squamous abnormalities on cytology. The endometrial carcinoma is more frequent in hrHPV- older women. The combination of cytology with knowledge of associated squamous abnormality, hrHPV status, and age can significantly aid in stratifying the patient into high risk for glandular/squamous lesions which facilitates appropriate management of these patients.

KEYWORDS

HPV, ThinPrep, glandular cell abnormalities, combined glandular and squamous abnormalities, physical glandular cells

Supporting Information

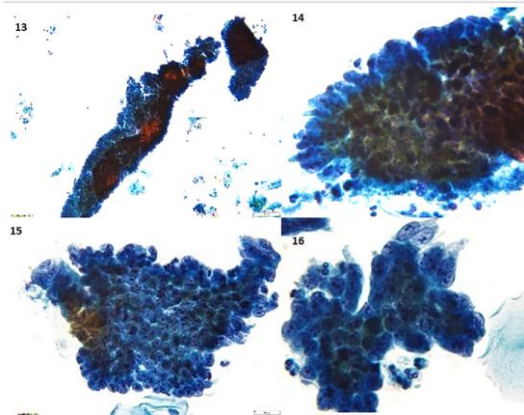
wileyonlinelibrary.com/doi/10.1002/ajb.24066

© 2019 Wiley Periodicals, Inc. | 1



У женщин с атипичными клетками железистого эпителия, особенно с сопутствующей патологией плоского эпителия при цитологическом исследовании, ВПЧ-тестирование полезно для прогнозирования риска развития цервикальной неоплазии шейки матки высокой степени. Рак эндометрия чаще наблюдался у ВПЧ вр негативных женщин старшего возраста.

При стратификации пациентки в группу высокого риска железистых/плоскоклеточных поражений значительно может помочь комбинация цитологического исследования со знанием ассоциированной патологии плоского эпителия, статусом ВПЧ вр и возрастом, что облегчает соответствующее ведение этих пациентов.



Атипичные клетки железистого эпителия, подозрительные на опухолевые (Papanicolaou, $\times 400$) и Аденокарцинома in situ при последующем гистологическом исследовании

Harbhajanka A, Dahoud W, Michael CW. Can we predict histological outcome of distinctive cohorts of patients with glandular cell abnormalities on ThinPrep Papanicolaou testing based on human papillomavirus status, age, and associated squamous abnormalities? *Diagn Cytopathol.* 2019 Oct;47(10):1028-1036. doi: 10.1002/dc.24268. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31359607.

Алгоритм обследования и ведения пациенток с патологией шейки матки, выявленной при скрининговом исследовании, KP597



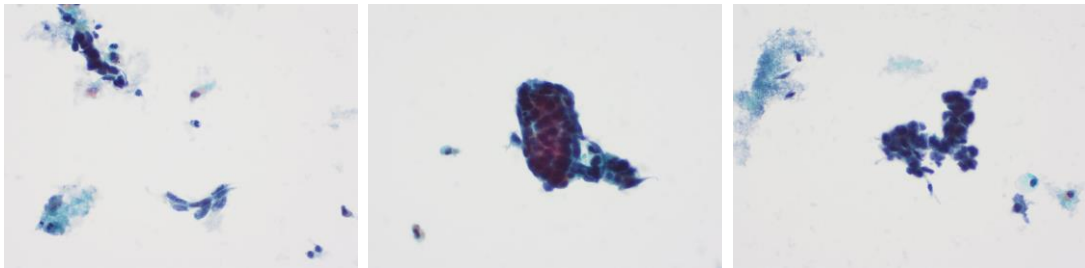


Атипия эпителиальных клеток – клетки железистого эпителия

Аденокарцинома

- Сохранены клеточные скопления 3D
- Хорошо сохранены особенности ядер
- Может отмечаться опухолевый диатез

Эндоцервикальная аденокарцинома



Пап-тест ThinPrep. Аппарат TP 2000. Красители ThinPrep. 60x

Цитологическое исследование – плоскоклеточный рак из мелких клеток. ВПЧ в/р не обнаружен. При гистологическом исследовании – эндоцервикальная аденокарцинома.

Цитологические критерии совпадают с критериями AIS, но могут включать дополнительные признаки, указывающие на инвазию.

| Критерии |
|--|
| Увеличение ядер с полиморфизмом |
| Мелко- или крупнозернистый, но неравномерно распределенный хроматин |
| Неровные ядерные мембраны |
| Заметные ядрышки |
| Разрозненные клетки, пласты, полосы и/или трехмерные кластеры со скученностью клеток |
| Увеличенные Я/Ц соотношения |
| Вакуолированная цитоплазма |
| Опухолевый диатез |

Cytomorphologic Features of Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma in Liquid-Based Preparations

Joerg Schwock^{a,b}, Blerta Starova^a, Zanoia F. Khan^d, Jelena Mirkovic^{h,e}, Carlos Parra-Herran^f, Hyang Mi Ko^g, Marjan Rouzbahman^{h,i}, Zeina Ghorab^{h,i}

^aDivision of Pathology, University Health Network, Toronto, ON, Canada; ^bDepartment of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ^cDepartment of Laboratory Medicine, William Osler Health System, Brampton, ON, Canada; ^dDepartment of Pathology, Lakeshore Health, Oakville, ON, Canada; ^eDepartment of Pathology, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada; ^fDepartment of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Keywords

Cervix; Gynecologic cytology; Gastric-type; Papanicolaou test; Endocervical adenocarcinoma; Liquid-based cytology; Morphometry

Abstract

Objective: Gastric-type endocervical adenocarcinoma (GAS) is a recently described, uncommon, and aggressive tumor with distinct morphologic features and HPV-independent etiology. Data on GAS in liquid-based cytology (LBC; Papanicolaou [Pap] test preparations from a North American patient population are scant. We systematically assessed the cytomorphologic characteristics of GAS in LBC from patients in Ontario and examined if glandular cell nuclear area could represent a readily accessible feature which may aid in GAS detection. **Study Design:** Pap test slides preceding the diagnosis of GAS were retrieved locally or requested from outside laboratories. A structured review of 15 cytomorphologic features was performed using the available LBC Pap test slides of GAS and a set of usual-type endocervical adenocarcinomas (UEA). Morphometry of the glandular cell nuclear area was performed, and normalized values were compared to UEA and benign endocervical cells. **Results:** At least 1 Pap

test (5 ThinPrep[®], 11 SurePath[®], and 1 direct smear) was available for 14 patients. Original LBC Pap test diagnoses were negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) (7), adenocarcinoma/carcinoma (6), atypical glandular cells (2), and adenocarcinoma in situ (1). Review detected abnormal glandular cells in 6/7 NILM cases. Honeycomb-like sheets, nuclear enlargement, and microvesicular cytoplasm were the single most common architectural, nuclear, and cytoplasmic features, respectively. Microvesicular cytoplasm (100 vs. 17%), honeycomb-like sheets (87 vs. 8%), prominent nucleoli (93 vs. 25%), and anisonucleosis (93 vs. 50%) were most discriminatory for GAS versus UEA, respectively. Yellow mucin, intranuclear cytoplasmic pseudoinclusions, and goblet/Paneth-like cells were uncommon, but unique for GAS. Glandular cell nuclear area normalized to neutrophils was found to be significantly increased in GAS compared to benign endocervical cells. **Conclusions:** GAS is under recognized and may mimic reactive endocervical cells. Awareness

Marjan Rouzbahman and Zeina Ghorab contributed equally as co-senior authors. Findings of this study were presented in part at the 2019 Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology at National Harbor, Maryland Abstract# 1855, platform presentation.

https://doi.org/10.1159/000511903

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel
Karger
FOREN ACCESS

Joerg Schwock
Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, Laboratory Medicine Program
University Health Network, Toronto General Hospital, University of Toronto
200 Elizabeth Street, Room 101-210, Toronto, ON M5G 2C4 (Canada)
j.schock@utoronto.ca

Table 1. Case summary

| Patients | Preparation | Original diagnosis | Review result |
|----------|----------------------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | TP | AdenoCa, NOS | AdenoCa |
| 2 | TP | AdenoCa, endocervical | AdenoCa |
| 3 | TP | AdenoCa, endocervical | AdenoCa |
| 4 | TP | AdenoCa, endocervical | AdenoCa |
| 5 | TP | Carcinoma | AdenoCa |
| 6 | SP | AGC, favor neoplasia | AdenoCa |
| 7 | SP | AdenoCa | AdenoCa |
| 8 | SP – 1 SP – 2 | ASCUS, AGC AIS | AGC AdenoCa |
| 9 | SP | NILM | AGC |
| 10 | SP | NILM | AGC |
| 11 | SP | NILM | AGC |
| 12 | SP – 1 SP – 2 SP – 3 | NILM NILM NILM | AGC AGC AGC |
| 13 | SP | NILM | NILM |
| 14 | Direct smear | AdenoCa, endocervical | AdenoCa |

TP, ThinPrep[®]; SP, SurePath[®]; AdenoCa, adenocarcinoma; AGC, atypical glandular cells; AIS, adenocarcinoma in situ; ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy; NOS, not otherwise specified.

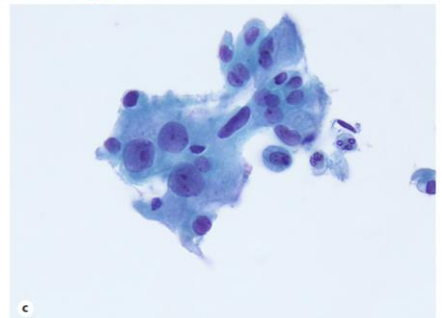
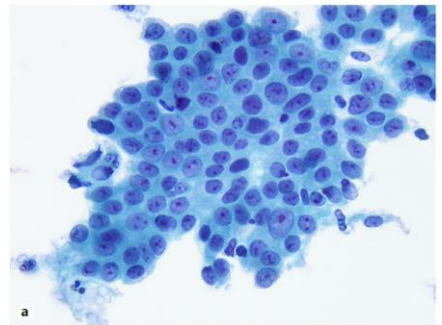
Table 2. Cytomorphologic features of GAS and UEA identified in LBC preparations

| Features | GAS N (%) | UEA N (%) | |
|----------------|--|--------------|----------|
| Architecture | Flat, honeycomb-like sheets* | 13 (87) | 1 (8.3) |
| | Peripheral feathering* | 4 (27) | 7 (58) |
| Nuclear | Prominent nucleoli (≥neutrophil nuclear lobe)* | 14 (93) | 3 (25) |
| | Vesicular, less to hyperchromatic chromatin* | 14 (93) | 8 (58) |
| | Nuclear enlargement (>neutrophil) | 15 (100) | 12 (100) |
| | Round-ovoid nuclear shape | 14 (93) | 11 (92) |
| | Abrupt ≥1:3 anisonucleosis | 14 (93) | 6 (50) |
| | Irregular nuclear membranes | 8 (53) | 8 (58) |
| | Mitotic figures | 4 (27) | 6 (50) |
| Cytoplasm | Intranuclear pseudoinclusions | 3 (20) | 0 (0) |
| | Microvesicular, foamy cytoplasm* | 15 (100) | 2 (17) |
| | Neutrophil entrapment/phagocytosis* | 5 (33) | 4 (33) |
| | Yellow mucin* | 3 (20) | 0 (0) |
| | Goblet/Paneth-like cells | 3 (20) | 0 (0) |
| Mucin globules | 1 (6.7) | 5 (42) | |

GAS, gastric-type endocervical adenocarcinoma; UEA, usual-type endocervical adenocarcinoma; LBC, liquid-based cytology. * Cytomorphologic features previously examined by Kawakami et al. [9].

Рисунок 1. Общие цитоморфологические особенности эндцервикальной аденокарциномы желудочного типа в препаратах TP.

а – Сотоподобные пласты железистого эпителия с увеличенными ядрами. Обратите внимание на неравномерное расположение ядер в аденокарциноме желудочного типа, которое похоже на «пьяное» расположение ядер, известное при панкреатобилиарной карциноме.
с – Микровезикулярная, пенящаяся цитоплазма в патологических клетках железистого эпителия (TP (а, с);



Эндоцервикальная аденокарцинома vs. Эндометриальная аденокарцинома

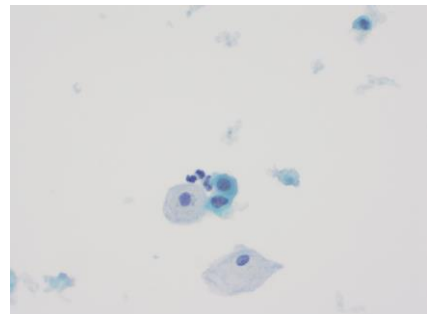
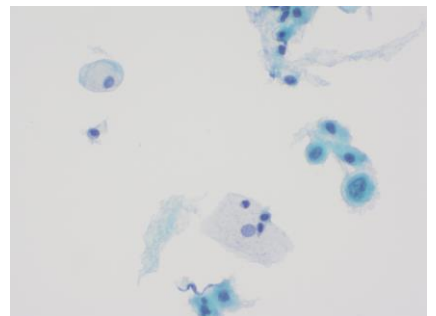
- Обильный патологический материал, сразу “выскобленный”
- Хорошо сохранившийся материал
- Клетки и группы клеток, как правило, больше по размеру
- Обильная, пенистая цитоплазма, иногда цилиндрической формы
- Могут наблюдаться предшественники AIS с эндоцервикальной архитектурой
- Изолированные патологически измененные группы клеток
 - Клеточное “слищивание”
- Различная сохранность клеток
- Клетки и группы клеток, как правило, меньше по размеру
- Скудная цианофильная цитоплазма с редкими заметными вакуолями
- Зрелый гормональный рисунок, может наблюдаться водянистый трансудат

Эндометриальная аденокарцинома

Цитологический паттерн определяется степенью злокачественности опухоли. По сравнению с эндоцервикальной аденокарциномой в мазках обычно содержится меньше опухолевых клеток, клетки опухоли меньших размеров

| |
|--|
| Критерии |
| Вариация размера ядра с потерей полярности |
| Умеренная гиперхромия |
| Мелко или крупнозернистый, несколько иррегулярный хроматин |
| Ядрышки от мелких до заметных |
| Разрозненные клетки и / или небольшие 3-мерные кластеры с клеточной скученностью |
| Скудная, вакуолизированная цитоплазма |
| Интрацитоплазматические нейтрофильные лейкоциты |
| Водянистый диатез |

Пап-тест ThinPrep. Аппарат TP 2000. Красители ThinPrep. 60x
Цитологическое исследование – АГС. При гистологическом исследовании соскоба эндометрия – серозная карцинома.



From: **Abstracts and Case Studies for the College of American Pathologists 2020 Annual Meeting (CAP20 Virtual)**

Arch Pathol Lab Med. 2020;144(9s1):e2-e212. doi:10.5858/arpa.2020-0991-AB

Retrospective Review of Glandular Lesions Diagnosed on Papanicolaou Smear: A 5-Year Look Back in a Tertiary Care Center (Poster No. 15)

Levent Trabzonlu, MD (levent.trabzonlu@luhs.org); Guliz Barkan, MD. Department of Pathology and Laboratory Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois.

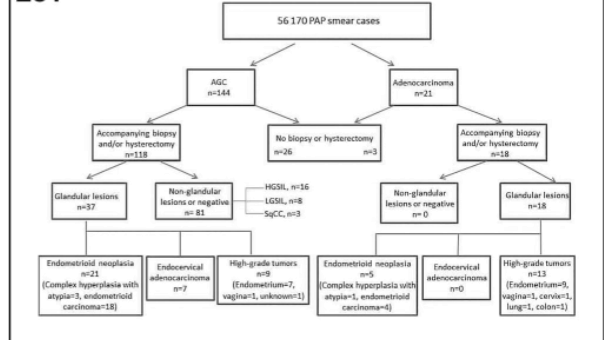
Context: "Atypical glandular cells" (AGC) is a challenging diagnosis on Papanicolaou smear (PAP) because of its vast differential diagnoses. There are significant overlaps in cytomorphologic features of different types of adenocarcinomas of the endocervix, endometrium, vagina, and other sites on PAP. In this study, we sought to shed a light on the diagnostic outcome of AGC and origin and grade of adenocarcinoma cases diagnosed on PAP.

Design: A 5-year retrospective review of AGC and adenocarcinoma cases that were diagnosed on PAP was completed. Electronic medical records were analyzed. The diagnosis of complex endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma was classified under endometrial neoplasia.

Results: From 56 170 PAP cases, 144 cases of AGC and 21 cases of adenocarcinoma were identified. Figure 251 shows the distribution of follow-up histopathology diagnosis of these cases. From the 144 AGC cases, 118 had a histopathologic follow-up, of which 37 were diagnosed glandular lesions. Twenty-one of these were low-grade endometrioid neoplasia. Nine of 37 cases were diagnosed high-grade adenocarcinomas of various sites. Of the adenocarcinoma cases, 18 had histopathologic follow-up. Of these, 5 were low-grade endometrioid neoplasias. The remaining 13 were diagnosed high-grade adenocarcinomas originating from various sites.

Conclusions: The diagnosis of adenocarcinoma on PAP is commonly associated with high-grade tumors of the endometrium (72.2%). The follow-up for AGC is likely to be associated with high-grade squamous intraepithelial lesion (13.8%) and with lower-grade endometrioid neoplasias (18.1%). There were no false-negative diagnoses on adenocarcinoma; however, AGC had a false-negative rate of 46.5%.

251



Zhong P, Yin C, Jin Y, Chen T, Zhan Y, Tian C, et al. More focus on atypical glandular cells in cervical screening: Risk of significant abnormalities and low histological follow-up rate. *CytoJournal* 2020;17:22

ScientificScholar
Knowledge is power

Publisher of
Scientific Journals

OBJECTIVES:

Atypical glandular cells (AGC) detected by Papanicolaou (Pap) smears are in close relation with adenocarcinoma and precursors detected by histopathology. Yet, sometimes the cytological diagnosis of AGC has been neglected. With increase of adenocarcinoma and precursors, we need more focus on glandular abnormalities.

MATERIAL AND METHODS:

Clinicopathological data of patients who had AGC on Pap smears between April 2015 and October 2018 and underwent histological follow-up were retrieved from the computerized database of Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University. Patients with a prior history of cancer were excluded from the study. Statistical analyses were performed using Pearson's Chi-square test in SPSS software version 23. $P < 0.05$ (two sided) was considered as statistical significance.

RESULTS:

Liquid-based cytological examination of the uterine cervix was carried out in 164,080 women. Five hundred and twenty-five women were diagnosed with AGC, 314 with not otherwise specified (AGC-NOS), and 211 with favor neoplastic (AGC-FN). Only 310 cases had histological follow-up, 168 women (168/314, 53.5%) originally with AGC-NOS on Pap smears, and 142 (142/211, 67.3%) with AGC-FN. The median age of histological significant abnormalities was 46.7 years, and 126 women (126/162, 77.8%) were postmenopausal. Sixty-six cases (66/168, 39.3%) of AGC-NOS had significant abnormalities (96/142, 67.6%, AGC-FN). One hundred and sixty-two cases of significant abnormalities included 40 high-grade squamous abnormalities and 122 glandular abnormalities. AGC-FN was more likely to be associated with a clinically significant abnormalities ($P < 0.001$) compared to AGC-NOS.

CONCLUSIONS:

Patients with AGC on Pap smears are in close relation with significant abnormalities, especially with significant glandular abnormalities on histopathology slices. AGC should be evaluated vigilantly with histological workup, especially if patients are diagnosed with AGC-FN and are aged 41–60 years. We need more focus on AGC.

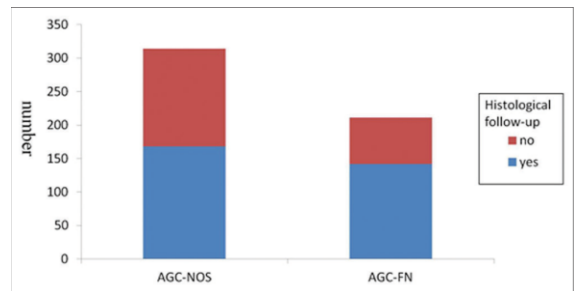


Figure 2: Histological follow-up of AGC-NOS and AGC-FN. AGC: Atypical glandular cells, not otherwise specified (AGC-NOS), favor neoplastic (AGC-FN).

Reproduced under Open Access charter from: Zhong P, Yin C, Jin Y, Chen T, Zhan Y, Tian C, Zhu L, Zheng X. More focus on atypical glandular cells in cervical screening: Risk of significant abnormalities and low histological follow-up rate. Available from: https://dx.doi.org/10.25259/Cytojournal_77_2019 Cytojournal (<https://cytojournal.com>)

License: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Спасибо за внимание!