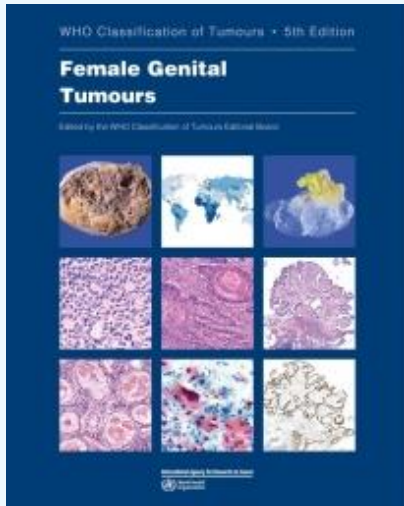




Российское общество онкопатологов
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России



Новая классификация ВОЗ опухолей женской репродуктивной системы: опыт практического использования

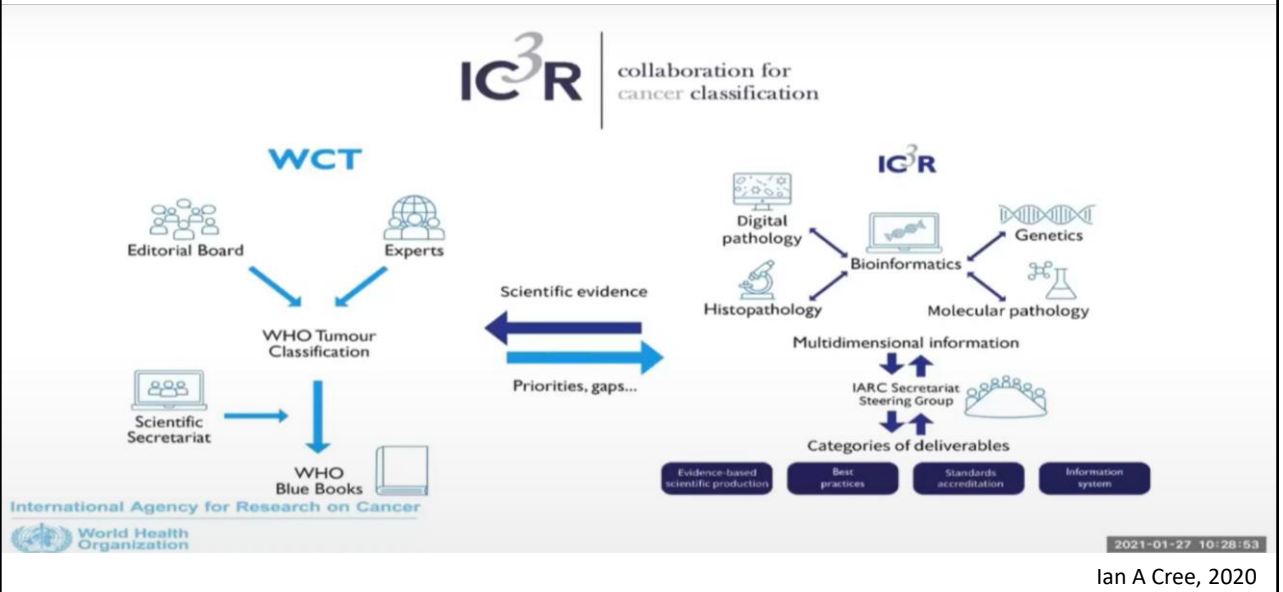
Асатурова А.В.
д.м.н., заведующий 1-м
патологоанатомическим отделением
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России



WHO Classification of Tumours 5th Edition: Female Genital Organs Tumours
1st Editorial Board meeting: 9 May 2019, IARC, Lyon FRANCE



Как происходит эволюция классификаций?



Шейка матки

Изменения в классификации опухолей шейки матки

4-ое издание, 2014 год	5-ое издание 2020 год
<p>Плоскоклеточная карцинома</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ороговевающая • Неороговевающая • Папиллярная • Базалоилная • Warty • Веррукозная • Плоскоклеточно-переходноклеточная • Лимфоэпителиоподобная 	<p>Плоскоклеточная карцинома</p> <ul style="list-style-type: none"> • Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-ассоциированная • Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-независимая • Плоскоклеточная карцинома, неспецифического типа
<p>Аденокарцинома</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эндоцервикальная карцинома, usual type ороговевающая • Муцинозная • Виллогландулярная • Эндометриоидная • Светлоклеточная • Серозная • Мезонефроидная 	<p>Аденокарцинома</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аденокарцинома, ВПЧ-ассоциированная • Аденокарцинома, ВПЧ-независимая

WHO, 2020

Изменения в классификации ВОЗ 2020

- Появление рубрик «ВПЧ-ассоциированных» и «ВПЧ-независимых» карцином как для плоскоклеточных опухолей, так и для аденокарцином
- Появление рубрик «ВПЧ-ассоциированных» и «ВПЧ-независимых» предраковых поражений для железистых поражений (аденокарцином in situ)
- Исключение рубрики «аденофиброма»
- Включение нейроэндокринных опухолей в отдельную главу

WHO, 2020

Плоскоклеточные карциномы шейки матки: ВОЗ 2014 vs. ВОЗ 2020

- Многие подтипы, выделяемые в классификации ВОЗ 2014 (ороговевающая, неороговевающая, папиллярная и пр.) не являются истинными гистотипами, обладают низкой воспроизводимостью, имеют низкую прогностическую значимость, широко не используются патологами
- В классификации ВОЗ 2020 в качестве подтипов используются ВПЧ-статус опухоли, а гистотип указывается дополнительно
- В соответствии с рекомендациями ICCR не рекомендует выделять степень дифференцировки (grade) плоскоклеточных карцином

WHO, 2020

Исследование ВПЧ-независимых плоскоклеточных карцином шейки матки

- ВПЧ-независимые плоскоклеточные карцинома шейки матки чаще были диагностированы на более продвинутых стадиях, сопровождались возникновением симптомов, имели худший прогноз (безрецидивную и общую выживаемость)
- Различий в морфологии ВПЧ-ассоциированных и ВПЧ-независимых плоскоклеточных карцином не выявлено

Nicolás, 2019

ВПЧ-статус плоскоклеточных карцином шейки матки: нерешенные вопросы

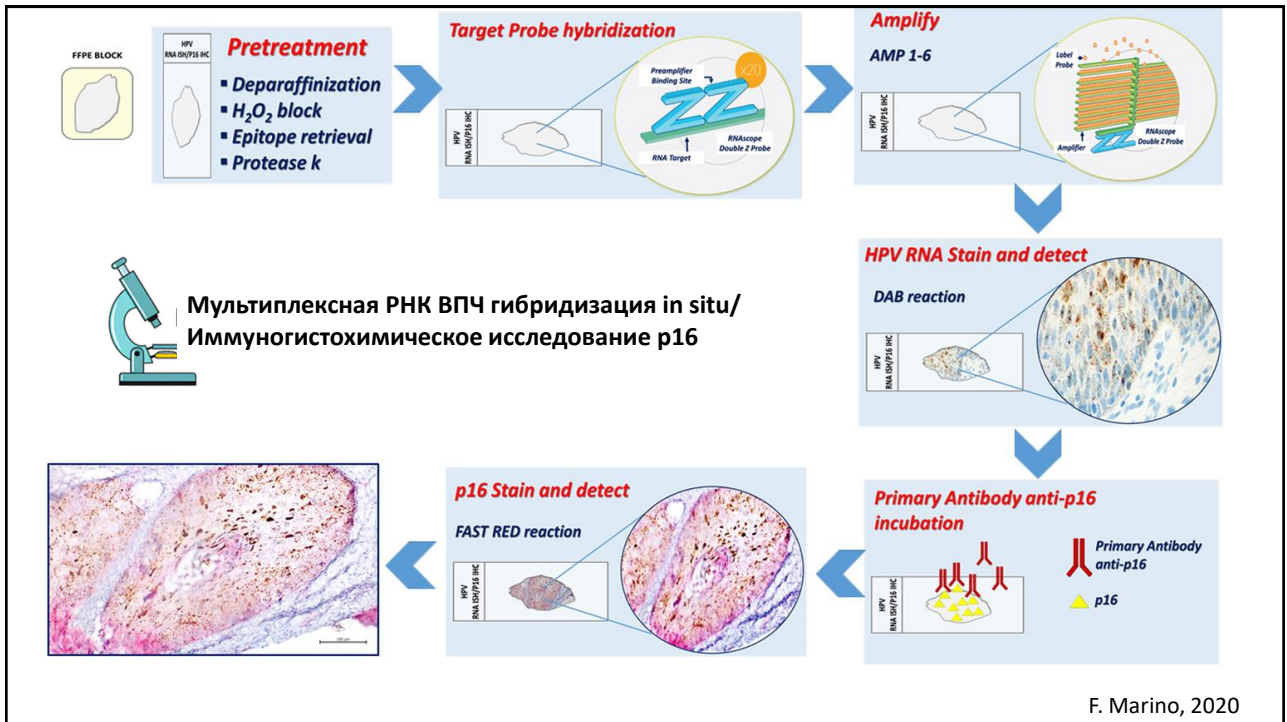
1. Следует ли исследовать экспрессию p16/проводить ВПЧ-тестирование для всех плоскоклеточных карцином: ведь подавляющими большинством из них являются ВПЧ-ассоциированными?
 - Исследовать p16 во всех карциномах и проводить ВПЧ-тестирование только в случае отсутствия block-type экспрессии
 - Причислить все плоскоклеточные карциномы к ВПЧ-ассоциированным априори (по крайней мере к NOS-разновидности ВПЧ-ассоциированных карцином, как рекомендует ВОЗ 2020)
 - **Выполнять тестирование на p16/HPV только в случаях, когда морфология соответствует ВПЧ-ассоциированным опухолям**
2. Следует ли считать наличие CIN III (HSIL) свидетельствующим в пользу ВПЧ-ассоциированной опухоли?

McCluggage, 2021

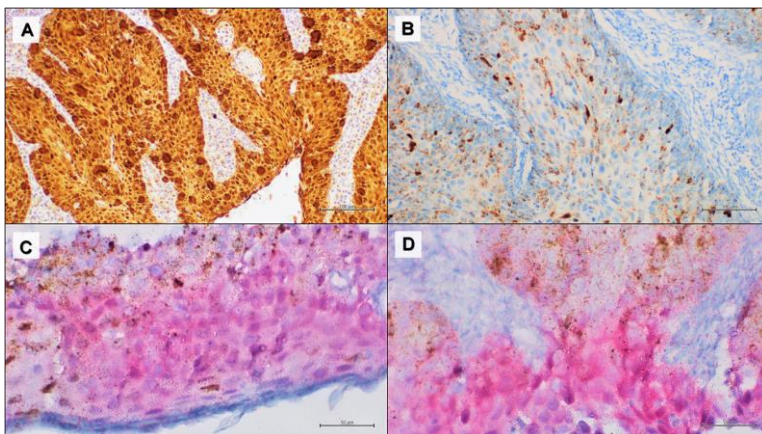
Методы определения ВПЧ-статуса опухоли

- Ни иммуногистохимический, ни молекулярный методы исследования ВПЧ не являются достоверными на 100%, однако p16 – это хороший суррогатный маркер при правильном его использовании
- Возможная вторичная утрата экспрессии p16 в ВПЧ-ассоциированных опухолях из-за метилирования
- В настоящее время лучшим методом исследования ВПЧ-статуса является РНК ВПЧ гибридизация in situ (HPV RISH)

McCluggage, 2021



Результаты рака шейки матки с высокой экспрессией p16 и РНК ВПЧ



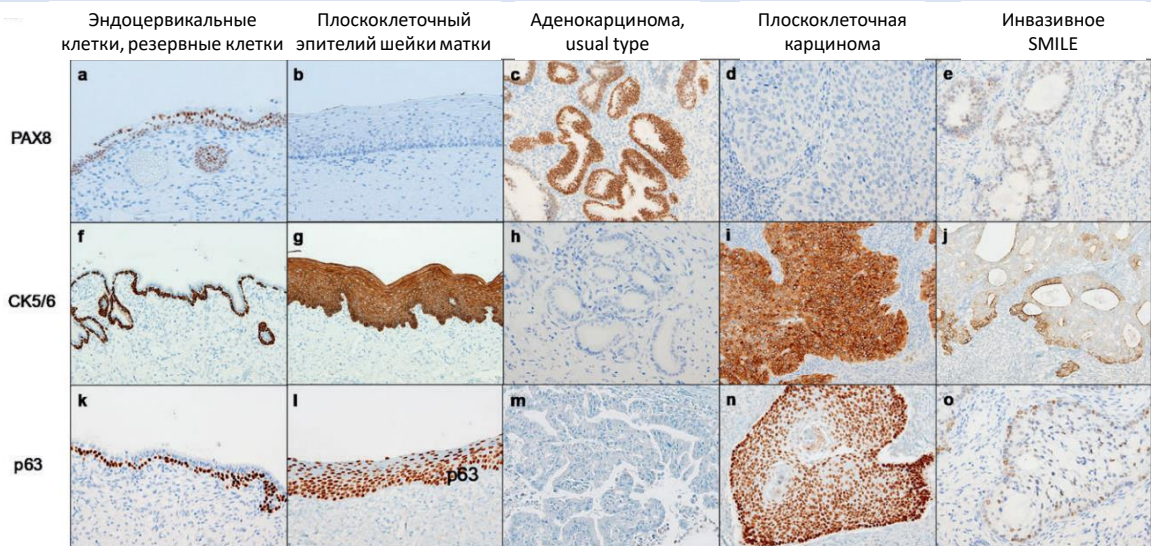
- **a** позитивная экспрессия p16 (ИГХ, DAB) (100x);
- **b** позитивная реакция при гибридизации РНК ВПЧ in situ (DAB staining, 100x);
- **c-d** мультиплексный анализ РНК ВПЧ гибридизация in situ и ИГХ p16: позитивная экспрессия p16 ИГХ (быстрое красное окрашивание) и РНК ВПЧ ISH (DAB, 50x)

ВОЗ 2020: классификация предраковых железистых поражений шейки матки

ВПЧ-ассоциированные предраковые поражения	ВПЧ-независимые предраковых поражения
<ul style="list-style-type: none"> Аденокарцинома in situ, морфологический вариант SIMILE 	<ul style="list-style-type: none"> Аденокарцинома in situ, желудочный фенотип Атипичная дольковая эндоцервикальня железистая гиперплазия

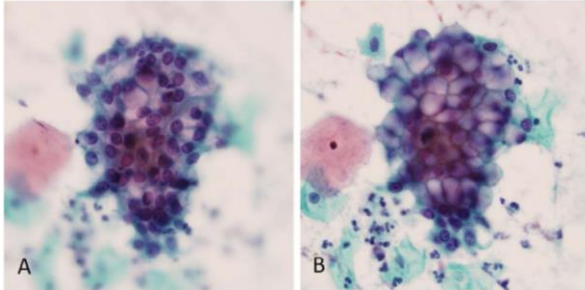
McCluggage, 2021

Иммуногистохимические характеристики карцином шейки матки

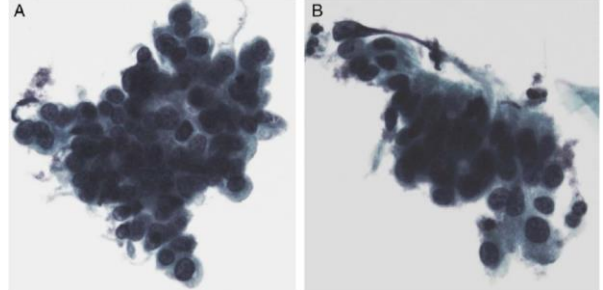


E. Park, 2021

Цитологическая диагностика SMILE



Цитологическая картина SMILE. Традиционный мазок, окраска по Папаниколау



Цитологическая картина SMILE. Жидкостный мазок, ThinPrep, окраска по Папаниколау

A. Goyal, 2014
A. Backhouse, 2016

Volume 40 • Supplement 1 • March 2021 intjgynpathology.com

International Journal of Gynecological Pathology

The Endocervical Adenocarcinoma Project
Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists

The first step of the endocervical project undertaken by the International Society of Gynecological Pathologists was a membership survey followed by data collection from 102 centers around the globe. The data collection was facilitated by the development of training and test sets to improve and standardize diagnostic performance. In February of 2020 an Endocervical Adenocarcinoma Forum was held where a number of particularly prominent specific topics that were discussed by the entire group. Following the forum manuscripts were prepared which appear in this special issue. This issue fulfills the major goal of this project. To provide the most current understanding and up-to-date reporting of endocervical adenocarcinomas.

Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists

Wolters Kluwer

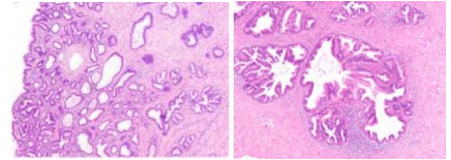
The ISGyP Endocervical Adenocarcinoma Project

March 2021 - Volume 40 - Issue 2, Supplement 1

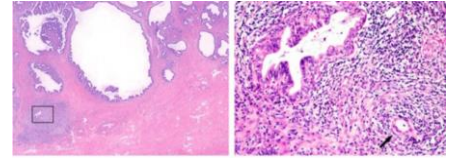
<https://journals.lww.com/intjgynpathology/toc/2021/03001>

Классификация паттернов Silva для ВПЧ-ассоциированных инвазивных эндоцервикальных аденокарцином и отличие между in situ и инвазивными карциномами: рекомендации от Международного общества гинекологических патологов (ISGP)

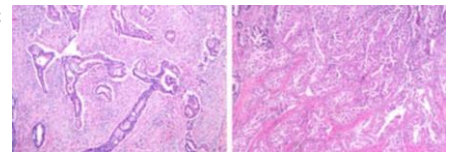
- **Паттерн А: Хорошо отграниченные железы с округлым контуром**, часто формирующие группы, отсутствие деструктивной стромальной инвазии. Отсутствие отдельных клеток или отшнурованных клеток в строме, отсутствие лимфоваскулярной инвазии. (Возможно наличие внутрижелезистого роста (крибозные и папиллярные структуры). Отсутствие солидного роста (высокодифференцированная опухоль). **Не требуется лимфаденэктомия**



- **Паттерн В: Ранняя инвазия в строме высокодифференцированных желез. Отдельные или мелкие группы** клеток, отделенные от округлых желез, часто с **очаговым воспалением** или десмопластической реакцией в строме. Может быть лимфоваскулярная инвазия. Отсутствие солидного роста (высоко – или умереннодифференцированная опухоль). **Требуется лимфаденэктомия**



- **Паттерн С: Диффузная инвазия в строму: диффузное расположение желез с инфильтративным ростом и выраженная десмопластическая реакция.** Железы имеют каналикулярное или угловатое строение, разбросаны в строме. Сольный компонент (низкая дифференцировка), Может быть лимфоваскулярная инвазия. **Требуется лимфаденэктомия**



Int J Gyn Path, 2021, Vol. 40, p S48-S65

On-line тренинг и самообучение гистологической классификации эндоцервикальных аденокарцином и диагностика паттернов инвазии: оценка результатов пользователей

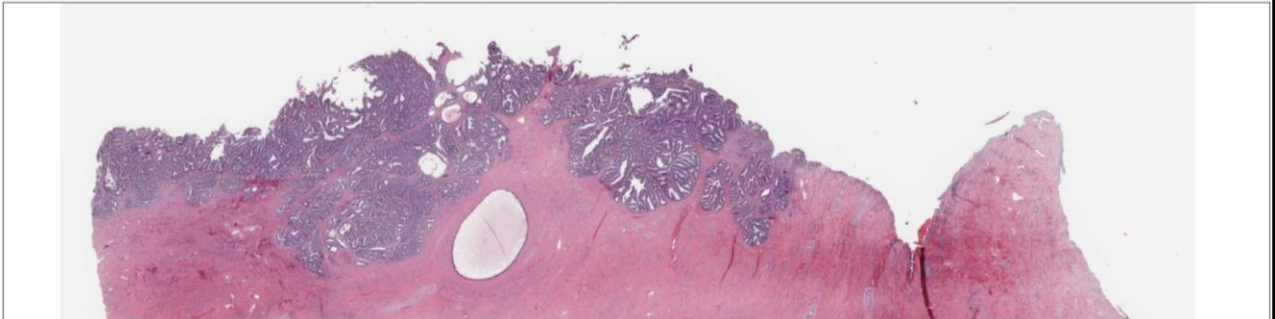
Online Training and Self-assessment in the Histopathologic Classification of Endocervical Adenocarcinoma and Diagnosis of Pattern of Invasion: Evaluation of Participant Performance

[HOME](#) - [TRAINING SET](#) - [SHOW IMAGE](#)

case 1

navigation: [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) ... [TEST SET](#)
[next case](#)

<http://www.gpec.ubc.ca/eac>



Int J Gyn Path, 2021, Vol. 40, p S14-S23

Грейдинг эндоцервикальных аденокарцином: обзор литературы

Source	Grading scheme
Lawrence et al. ²⁸	Grade by architectural (% of solid growth, excluding squamous) and cytologic (nuclear) criteria Grade 1: well-differentiated (<10% solid growth) The tumor contains well-formed regular glands with papillae. The cells are elongate and columnar with uniform oval nuclei, show minimal stratification (fewer than 3 cell layers in thickness), mitotic figures infrequent Grade 2: moderately differentiated (11%–50% solid growth) The tumor contains complex glands with frequent bridging and cribriform formation. Solid areas are more common but make up less than half of the tumor. Nuclei are more rounded and irregular, micronucleoli are present, mitoses more frequent. Grade 3: poorly differentiated (>50% solid growth) The tumor contains sheets of malignant cells; few glands are discernible. The cells are large and irregular with pleomorphic nuclei. Occasional signet ring cells are present. Mitoses are abundant with abnormal forms. Desmoplasia is pronounced and necrosis common
Young and Clement ³⁰	No specific criteria suggested. Avoid undergrading; although many tumors are uniformly gland-forming most show at least moderate nuclear atypia and brisk mitoses. Most endocervical carcinomas are grade 2 of 3 The diagnosis of well-differentiated villoglandular papillary adenocarcinoma should be reserved for lesions that are exclusively grade 1
Silverberg and Ioffe ²⁹	Grading of any endocervical adenocarcinoma is according to the FIGO system for endometrial adenocarcinomas on the basis of the amount of solid component Grade 1: <5% solid architecture Grade 2: > 5%–50% solid architecture Grade 3: >50% solid architecture
Baalbergen et al. ¹⁶	Grade using architectural and nuclear features Grade 1: well-differentiated. >90% glandular and tubular architecture Grade 2: moderately differentiated. 50-90% glandular and tubular architecture Grade 3: poorly differentiated. <50% glandular and tubular architecture. Where nuclear atypia is marked the tumor is allocated to a less differentiated category. Clear cell carcinomas are not graded
Nola et al. ¹⁸	Architectural and nuclear grade are determined separately. Architectural grade is based on the proportion of solid growth of the nonsquamous component. Well-differentiated: <10% not forming glands or tubules Moderately differentiated: 10%–50% not forming glands or tubules Poorly differentiated: >50% not forming glands or tubules Nuclear grade is evaluated in the most atypical area. Grade 1: cells with oval nuclei without prominent nucleoli and with evenly dispersed chromatin Grade 2: Nuclear features in between Grades 1 and 3 Grade 3: cells with markedly enlarged nuclei displaying irregular coarse chromatin and prominent nucleoli. The presence of grade 3 nuclear features in most neoplastic cells in architecturally well and moderately differentiated tumors raises the architectural grade by 1
Rivera-Coton et al. ¹⁹	Nuclear grade is applied Grade 1 (low): uniform, elongate, hyperchromatic nuclei with no or mild chromatin clearing and inconspicuous nucleoli. Nuclear features resemble those in adenocarcinoma in situ. Grade 2 (intermediate): subtle areas with grade 3 nuclei in <50% of the tumor. Grade 3 (high): nuclear enlargement and pleomorphism, nuclear membrane irregularity, clumped chromatin with areas of chromatin clearing and nucleolar prominence
CAP guidelines ²⁷	Grade 1: small component of solid growth and mild to moderate atypia Grade 2: intermediate between Grades 1 and 3 Grade 3: solid pattern with severe nuclear atypia Tumors with no or focal minimal differentiation are designated undifferentiated carcinomas and categorized as grade 4

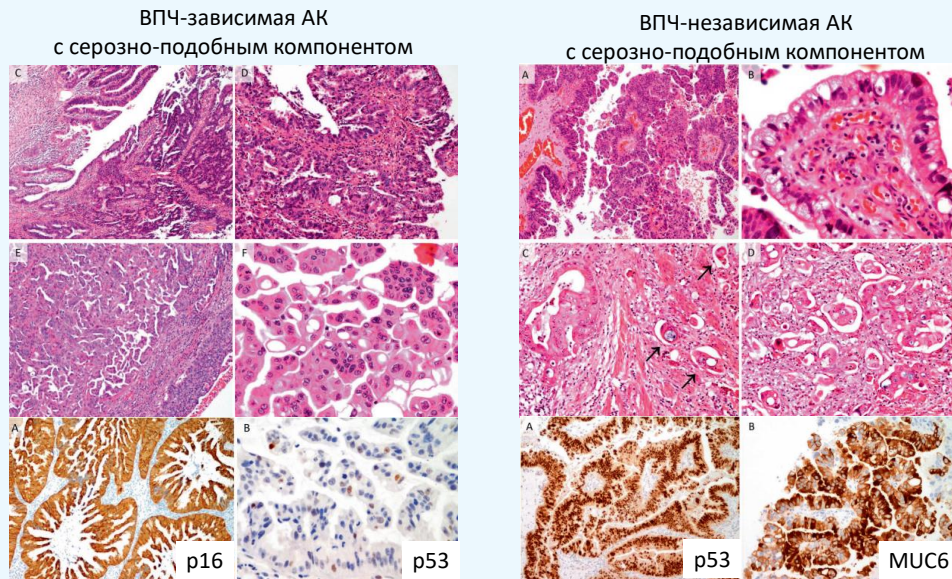
Int J Gyn Path, 2021, Vol. 40, p S66-S74

Грейдинг эндоцервикальных аденокарцином: рекомендации от ISGP

- Рекомендуется использовать градацию **по солидному компоненту** ($\leq 10\%$ (grade 1), 11% to 50% (grade 2), и $>50\%$ (grade 3)).
- В случае выраженной ядерной атипии грейд может быть повышен (по аналогии с эндометриоидными карциномами эндометрия): если таковая присутствует в $>50\%$ клеток следует повысить грейд с 1-го до 2-го
- Микрогландулярный/микроацинарный паттерны должны рассматриваться как солидные участки при ВПЧ-ассоциированных АК.
- Микропапиллярные, перстневидноклеточные и инвазивные SMILE ВПЧ-ассоциированные АК ВСЕГДА относятся к опухолям высокой степени злокачественности (не применяем грейд)
- Эндометриоидные карциномы являются ВПЧ-независимыми, однако также могут быть грейдированы

Int J Gyn Path, 2021, Vol. 40, p S66-S74

Исключение серозной карциномы из классификации аденокарцином шейки матки



R.W. Wong, 2020

Стадирование эндоцервикальных аденокарцином: рекомендации от ISGP/ответы на вопросы

? При опухоли, определяемой макроскопически, какой метод измерения ее размеров должен быть использован для стадирования? Макроскопический, микроскопический или комбинированный?

! Размер, определенный патологом, играет решающую роль в стадировании (имея преимущество над клиническим/радиологическим ответом). **Давать отдельно макро- и микроскопический размер не следует:** в каких-то случаях большую роль играет макроскопический размер (большие опухоли), в каких-то – микроскопический (когда опухоль макроскопически не определяется)

? Если опухоль представлена в нескольких взятых на исследование фрагментах, каким образом совместить измерения, проведенные на различных фрагментах для определения истинного размера опухоли?

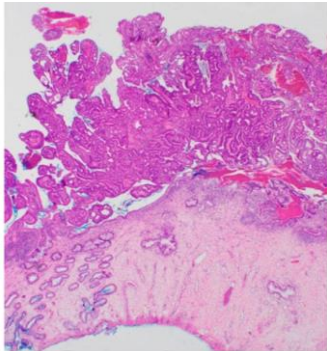
! Новая система стадирования FIGO **больше не использует горизонтальный размер опухоли для стадирования**, из-за недооценки/переоценки размеров при суммировании в разных фрагментах. Глубину инвазии рекомендуется измерять во всех фрагментах, но для стадирования следует использовать наибольший размер глубины инвазии

Int J Gyn Path, 2021, Vol. 40, p S92-S101

Стадирование эндоцервикальных аденокарцином: рекомендации от ISGP/ответы на вопросы

? Как провести измерение глубины инвазии в преимущественно или исключительно экзофитных опухолях с минимальной инфильтрацией стромы или при ее отсутствии?

! Если нет инвазии в строму измеряется фактический размер опухоли (от вершины до основания опухоли), это не эквивалент ИНВАЗИИ опухоли! Если есть инвазия в строме – глубина инвазии измеряется от неизменного стыка эпителия со стромой до основания инфильтративного края опухоли



- Глубина инвазии <5 мм (стадия IA)
- Толщина опухоли >5 мм (стадия IB)
- Рекомендации: выбрать толщину опухоли для стадирования
- Клиническое значение? Возможно, инвазивные опухоли более агрессивны, чем микроинвазивные при одинаковой толщине опухоли

Int J Gyn Path, 2021, Vol. 40, p S92-S101

Стадирование эндоцервикальных аденокарцином: рекомендации от ISGP /ответы на вопросы

? Что понимать по термину «микроинвазивная карцинома»

! FIGO больше не выделяет этот термин отдельно, большинство патологов понимают под ним опухоли IA1 или IA2 стадий, но лучше его не использовать. Используйте FIGO и TNM!

? Сколько размеров опухоли нужно указать в заключении?

- ! Как минимум 2 измерения: глубина инвазии и наибольший размер опухоли
- ! Следует указать полную толщину стенки шейки матки в месте наиболее глубокой инвазии (для вычисления глубины инвазии в %)

? Как нужно стадировать опухоль, когда опухолевая ткань локализуется в крае резекции эксцизионной биопсии или конуса

! Не следует вообще стадировать опухоль (это будет сделано при повторном вмешательстве) или указать предположительную стадию («не менее стадии X на основании измерений нерадикально удаленной опухоли)

! Выставлять стадию IB только на основании позитивного края резекции не следует

Int J Gyn Path, 2021, Vol. 40, p S92-S101

Роль предиктивных маркеров при эндоцервикальных
аденокарциномах: рекомендации от ISGP

Биомаркер	Предиктивный/ Прогностический	Таргет	Уровень доказательности
Амплификация BCAR4	Предиктивный	HER2	Низкий
Мутация KRAS	Прогностический		Высокий
Амплификация HER2	Предиктивный/ Прогностический	HER2	Умеренный
Мутация HER2	Предиктивный	HER2	Высокий
Экспрессия PDL-1	Предиктивный/ Прогностический	Ингибирование контрольной точки иммунитета	Умеренный

Int J Gyn Path, 2021, Vol. 40, p S102-110

Тело матки

Эпителиальные опухоли

Сопоставление классификаций 2014 и 2020

WHO 2014	WHO 2020
Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> • С плоскоклеточной дифференцировкой • Виллогландулярные • Муцинозные 	Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> • С мутацией в гене POLE • С дефицитом ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-deficient)
Муцинозные карциномы	Муцинозные карциномы
Серозные интраэпителиальные карциномы	Серозные карциномы
Серозные карциномы	Муцинозные карциномы
Светлоклеточные карциномы	Муцинозные карциномы
Нейроэндокринные карциномы <ul style="list-style-type: none"> • Низкой степени злокачественности • Высокой степени злокачественности 	Нейроэндокринные карциномы
Смешанные карциномы	Муцинозные, кишечного типа
Недифференцированные карциномы	Мезонефрально-подобные
Дедифференцированные карциномы	Карциносаркомы

- Муцинозный паттерн может присутствовать в эндометриоидных аденокарциномах различной степени дифференцировки
- Муцинозная карцинома кишечного типа включена в другую группу карцином
- Исключены карциномы шеечного и внематочного происхождения

N. Singh, 2021
WHO, 2020

Сопоставление классификаций 2014 и 2020

WHO 2014	WHO 2020
Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> С плоскоклеточной дифференцировкой Вилогландулярные Муцинозные 	Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> С мутацией в гене POLE С дефицитом ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-deficient) С мутацией в гене TP53 Без специфических молекулярных признаков
Муцинозные карциномы	
Серозные интраэпителиальные карциномы	Серозные карциномы
Серозные карциномы	Светлоклеточные карциномы
Светлоклеточные карциномы	Нейроэндокринные карциномы
Нейроэндокринные карциномы <ul style="list-style-type: none"> Низкой степени злокачественности Высокой степени злокачественности 	Смешанные карциномы
Смешанные карциномы	Недифференцированные карциномы
Недифференцированные карциномы	Дедифференцированные карциномы
Дедифференцированные карциномы	Карциносаркомы

- Серозные интраэпителиальные карциномы обладают метастатическим потенциалом
- >50% имеют амплификацию HER2neu
- Чувствительны к химиотерапии
- Клиническое исследование: Химиотерапия или наблюдение при I-II стадии умеренной и низкой степени дифференцировки рака эндометрия (2011-2023 гг.)

Clin. Tr.: NCT01244789
J. Mueller, 2020
WHO, 2020
N. Singh, 2021

Сопоставление классификаций 2014 и 2020

WHO 2014	WHO 2020
Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> С плоскоклеточной дифференцировкой Вилогландулярные Муцинозные 	Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> С мутацией в гене POLE С дефицитом ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-deficient) С мутацией в гене TP53 Без специфических молекулярных признаков
Муцинозные карциномы	Серозные карциномы
Серозные интраэпителиальные карциномы	Светлоклеточные карциномы
Серозные карциномы	Светлоклеточные карциномы
Светлоклеточные карциномы	Нейроэндокринные карциномы
Нейроэндокринные карциномы <ul style="list-style-type: none"> Низкой степени злокачественности Высокой степени злокачественности 	Смешанные карциномы
Смешанные карциномы	Недифференцированные карциномы
Недифференцированные карциномы	Дедифференцированные карциномы
Дедифференцированные карциномы	Карциносаркомы

- Морфологический диагноз (солидный, папиллярный, тубулокистозный паттерны)
- Napsin A [+], HNF1β [+], ER [-], and PR [-].
- 1/3 имеет мутантный паттерн p53
- Большинство диффузно позитивны на p16

N. Singh, 2021
WHO, 2020

Сопоставление классификаций 2014 и 2020

WHO 2014	WHO 2020
Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> С плоскоклеточной дифференцировкой Вилогландулярные Муцинозные 	Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> С мутацией в гене POLE С дефицитом ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-deficient) С мутацией в гене TP53
Муцинозные карциномы	Муцинозные карциномы
Серозные интраэпителиальные карциномы	Серозные карциномы
Серозные карциномы	Связанные карциномы
Светлоклеточные карциномы	Светлоклеточные карциномы
Нейроэндокринные карциномы <ul style="list-style-type: none"> Низкой степени злокачественности Высокой степени злокачественности 	Нейроэндокринные карциномы
Смешанные карциномы	Смешанные карциномы
Недифференцированные карциномы	Мезонефрально-подобные
Дедифференцированные карциномы	Карциносаркомы

N. Singh, 2021
WHO, 2020

- Два отдельных паттерна, причем один из них светлоклеточный или серозный
- Подтверждение каждого компонента с помощью ИГХ желательно
- Не включает категории дедифференцированных карцином
- Не включает различные паттерны внутри одного гистотипа

Сопоставление классификаций 2014 и 2020

WHO 2014	WHO 2020
Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> С плоскоклеточной дифференцировкой Вилогландулярные Муцинозные 	Эндометриоидные карциномы <ul style="list-style-type: none"> С мутацией в гене POLE С дефицитом ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-deficient) С мутацией в гене TP53 Без специфических молекулярных признаков
Муцинозные карциномы	Муцинозные карциномы
Серозные интраэпителиальные карциномы	Серозные карциномы
Серозные карциномы	Связанные карциномы
Светлоклеточные карциномы	Светлоклеточные карциномы
Нейроэндокринные карциномы <ul style="list-style-type: none"> Низкой степени злокачественности Высокой степени злокачественности 	Нейроэндокринные карциномы
Смешанные карциномы	Смешанные карциномы
Недифференцированные карциномы	Мезонефрально-подобные
Дедифференцированные карциномы	Карциносаркомы

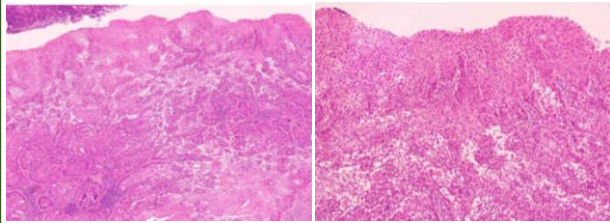
N. Singh, 2021
WHO, 2020

- Объединены в один подтип
- Ассоциированы с MMR-d / синдромом Линча
- Подтверждение каждого компонента с помощью ИГХ желательно
- Дифференцировать с эндометриоидными карциномами grade 3:
 - морфологические признаки
 - отсутствие экспрессии PAX8
 - Снижение экспрессии/отсутствие экспрессии цитокератинов/EMA
 - <10% экспрессируют нейроэндокринные маркеры

Плоскоклеточная карцинома и карциносаркома

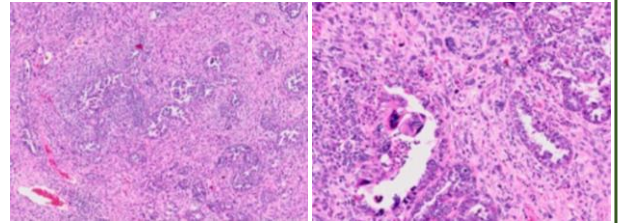
Плоскоклеточная карцинома

- Возникает на фоне хронического воспаления, ихтиоза матки, пиометры, ВПЧ-инфекции
- Для постановки диагноза необходимо отсутствие: сопутствующей аденокарциномы эндометрия
- Связи между плоскоклеточной карциномой и плоским эпителием шейки матки
- Первичной карциномы шейки матки (инвазивной или *in situ*)



Карциносаркома

- Составляет 5% злокачественных опухолей матки
- Бифазная опухоль, однако в классификации ВОЗ 2020 относится к эпителиальным опухолям
- Около 2/3 опухолей имеют мутацию в гене *TP53*, <5% мутацию *POLE* или *MMRd*

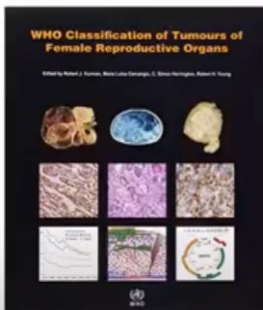


Y. Akizawa, 2020
Y. Adachi, 2016

Заключение

- Рекомендации ВОЗ, ESGO, NICE включают **обязательное тестирование всех случаев рака эндометрия** на MMR статус с помощью ИГХ
- ВОЗ 2020 рекомендует использование молекулярной классификации **с прогностической целью и подбора терапии**
- **EIC** (интраэпителиальная серозная карцинома) включена **в группу серозных карцином**
- Смешанные карциномы – должны включать **серозный или светлоклеточный компонент** (в любом количестве)
- Карциносаркома включена **в группу эпителиальных опухолей**
- **Новые подтипы** карцином введены в классификацию

Мезенхимальные опухоли



2014

Endometrial Stromal Nodule

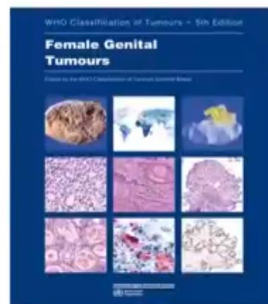
Endometrial Stromal Sarcoma, low grade

Endometrial Stromal Sarcoma, high grade

Undifferentiated Uterine Sarcoma

Ничего не
изменилось?

Изменилось!



2020

Endometrial Stromal Nodule

Endometrial Stromal Sarcoma, low grade

Endometrial Stromal Sarcoma, high grade

Undifferentiated Uterine Sarcoma

Эндометриальные стромальные саркомы

Molecule	Low-Grade ESS (LG-ESS)	High-Grade ESS (HG-ESS)	
		YWHAЕ-NUTM2	ZC3H7B-BCOR
CD10	++	-	+++
ER	+++	-	+
PR	+++	-	+
Cyclin-D1	-	+++	+++
cKIT	-	+++	unknown
BCOR	-	+++	++

ESS Type	Translocation	Fusion Gene
LG-ESS	t (7, 17) (p15, q21)	JAZF1-SUZ12
	t (6, 7) (p21, p15)	JAZF1-PHF1
	t (6, 10) (p21, p11)	PHF1-EPC1
	t (1, 6) (p34, p21)	PHF1-MEAF6
	t (X, 17) (p11.2, q21.33)	MBTD1-CXorf67
HG-ESS	t (7, X) (p15, q26.1)	JAZF1-BCORL1
	t (10, 17) (q22, p13)	WHO 2014 YWHAЕ-NUTM2
	der (22) (X, 22) (p11, q13)	ZC3H7B-BCOR
	t (22; X) (q13, p11)	Новый тип BCOR-ZC3H7B
	none	BCOR ITD

Am J Surg Pathol. 2017 Jan;41(1):12-24
Vaccines 2018, 6(3), 56

Конференция «онкогинекология», РООП 2018

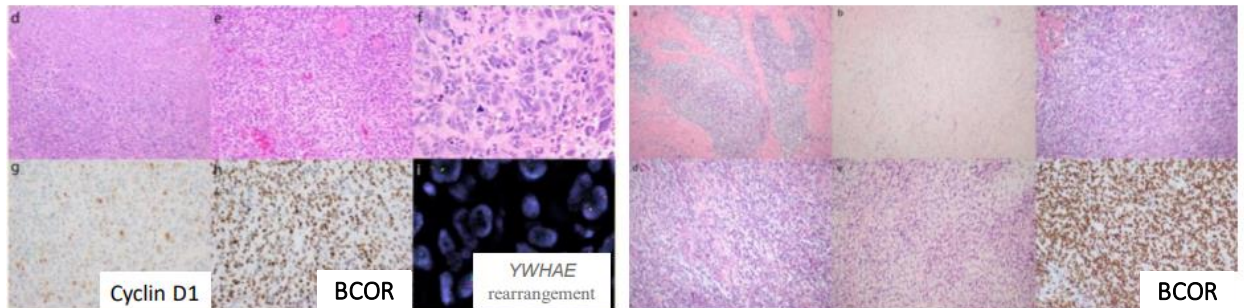
Иммунофенотип эндометриальных стромальных сарком

	CD10	ER	PgR	Cyclin D1	BCOR	Desmin	SMA	Caldesmon
Эндометриальный стромальный узелок	+	+	+	-/+	-/+	-/+	+	+
Low-grade ES	+	+	+	-/+	-/+	-/+	+	+
YWHAЕ-NUTM2A/B high-grade ES, Low-grade компонент	+	+	+	-/+	-/+	-	-	-
YWHAЕ-NUTM2A/B high-grade ES, high-grade компонент	-	-	-	+	+	-	-	-
ZC3H7B-BCOR high-grade ES	+	-/+	-/+	+	-/+	-	-/+	-/+
BCOR ITD high-grade ES	+	-	-	+	+	-/+	-	-

Необходимо для диагноза: мономорфные округлые или веретеновидные клетки соответствующие high-grade с высокой митотической активностью, Позитивная экспрессия Cyclin D1 и BCOR для YWHAЕ-NUTM2A/B или ZC3H7B-BCOR fusion или BCOR ITD . Если NOS – low-grade компонент

WHO, 2020

Экспрессия BCOR в двух типах эндометриальных стромальных сарком высокой степени злокачественности



YWHAE-NUTM2 эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности

ZC3H7B-BCOR эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности

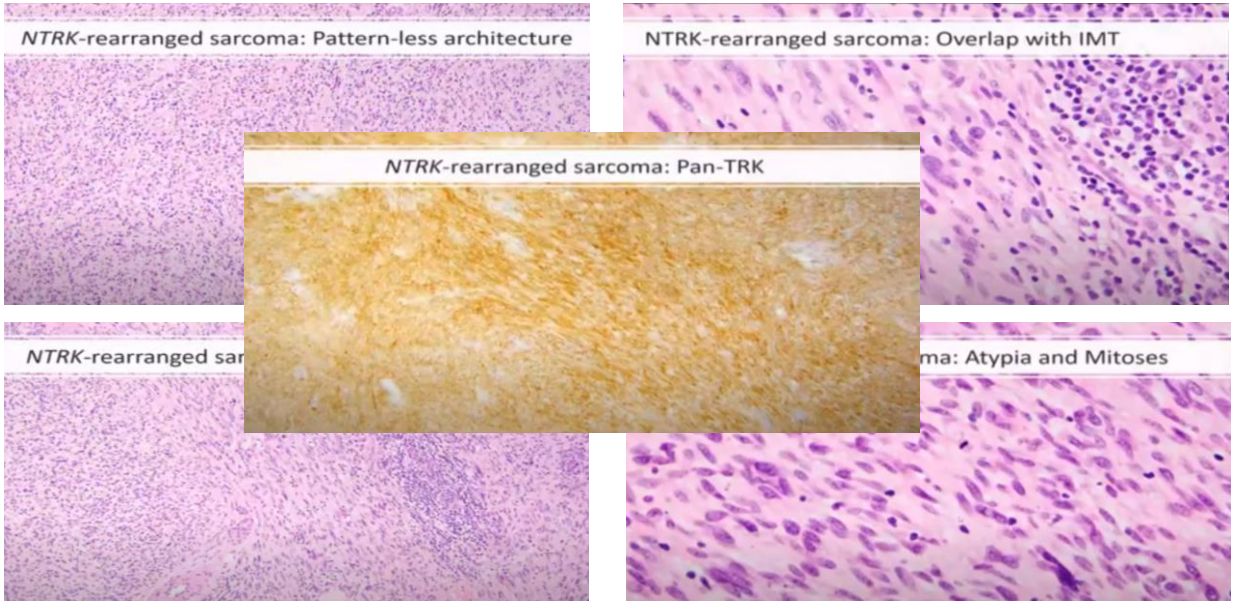
I. Akaev, 2021

Саркомы тела матки с реаранжировкой NTRK

- Новый подтип сарком тела матки
- Представляют собой интрамуральное или полиповидное образование
- Часто распространяется на шейку матки
- Манифестирует кровотечением
- Возможно лечение ингибиторами TRK (тропомиозин-рецепторной киназы)
- Иммунофенотип:
 - ✓ S100 позитивные (диффузно>очагово)
 - ✓ CD34 обычно диффузно позитивные
 - ✓ Desmin негативные
 - ✓ ER/PgR негативные (редко фокально позитивные)
 - ✓ BCOR негативные (редко фокально позитивные, <5%)

M. Nucci, 2020
WHO, 2020

Гистологическая картина саркомы с реаранжировкой NTRK



M. Nucci, 2021



ESMO Advanced Course

ESMO Virtual Advanced Course on NTRK Gene Fusion: A New Target in Precision Treatment of Cancer 2021

06 Dec - 07 Dec 2021

В помощь практическому врачу

Guidelines for the Practitioner

Архив патологии 2020, т. 82, №4, с. 53-57
<https://doi.org/10.17116/patol20208204153>

Russian Journal of Archive of Pathology =
 Arkhiv patologii 2020, vol. 82, no 4, pp. 53-57
<https://doi.org/10.17116/patol20208204153>

Значение выявления экспрессии белков TRK и перестроек в гене NTRK3 в секреторной карциноме молочной железы

© О.А. КУЗНЕЦОВА¹, Ю.Ю. АНДРЕЕВА¹, А.Э. ЗАВАЛИШИНА¹, И.А. ДЕМИДОВА², М.Б. ГИКАЛО², Г.А. ФРАНК¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;
²ТБУЗ Москвы «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Clinical and Translational Oncology (2021) 23:1529–1541
<https://doi.org/10.1007/s12094-021-02558-0>

SPECIAL ARTICLE



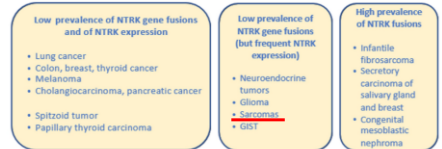
Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours

P. Garrido¹ · R. Hladun² · E. de Álava³ · R. Álvarez⁴ · F. Bautista⁵ · F. López-Rios⁶ · R. Colomer⁷ · F. Rojo⁸

Select patients

- Adult and paediatric patients with solid tumors that:
1. are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and
 2. have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy.

Select by histological prevalence



Routine molecular testing:

YES NO

TRK included TRK not included

If known drivers are negative

Perform panTRK IHC screening

If positive

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Routine FISH testing:

YES NO

If FISH is negative

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

Broad NGS testing that includes NTRK genes

P.Garrido, 2021

Опухоли яичника

	Критерий	Первичное поражение	Комментарий	
<ul style="list-style-type: none"> Классификация Выделяют 5 типов опухолей с учетом факторами процесса как ответом на лечение 	Серозная трубная интраэпителиальная карцинома (STIC)	Маточная труба	Вне зависимости от наличия и размера поражения яичника и брюшины	Изменений с 2014 г
<ul style="list-style-type: none"> Серозная Серозная Муцинозная Эндометриальная Светлоклеточная 	Инвазивная карцинома слизистой оболочки маточной трубы с/без STIC	Маточная труба	Вне зависимости от наличия и размера поражения яичника и брюшины	
<ul style="list-style-type: none"> Серомуцинозная Снова введенная Даны рекомендации карциномы 	Маточная труба полностью или частично вовлечена в тубоовариальное образование	Маточная труба	Вне зависимости от наличия и размера поражения яичника и брюшины	
	Отсутствие STIC или инвазивной карциномы слизистой оболочки маточной трубы при наличии опухоли яичника макроскопически или присутствии опухоли в ткани яичника при микроскопии	Яичник	Обе трубы должны быть полностью доступны для визуализации и тотально исследованы с помощью SEE-FIM протокола. Вне зависимости от наличия и размера поражения брюшины	
	Обе маточные трубы и оба яичника должны быть полностью исследованы и либо не изменены, либо поражены доброкачественными изменениями при наличии серозной карциномы высокой степени злокачественности в брюшине. На поверхности маточной трубы/яичника могут быть выявлены минимальное имплантационное поражение	Брюшина	Данный диагноз следует выставлять в соответствии с классификацией ВОЗ 2014 и при отсутствии предшествующего химиотерапевтического лечения.	
	Серозная карцинома высокой степени злокачественности, выявленная на основании небольшого фрагмента ткани, биопсии брюшины или сальника, или цитологически	Труба/Яичник	Следует принять во внимание клинико-патологические данные, а также провести иммуногистохимическое исследование для исключения «маскирующих» поражений, особенно серозной карциномы эндометрия (наиболее специфичен WT1 – для карцином маточной трубы/яичника характерна диффузная сильная экспрессия, для карцином эндометрия – фокальная, слабая).	И.
	Диагноз устанавливается после химиотерапии при наличии остаточной опухолевой ткани	См. выше		И
	Диагноз устанавливается после химиотерапии при отсутствии остаточной опухолевой ткани	Труба/Яичник		J. Prat, 2012 B. Gilks, 2021

Ovarian carcinoma cell typing – определение гистотипа карцином яичника

<http://www.gpecdata.med.ubc.ca/images/aperio/transcanadian>

To start, click on the [TRAINING SET](#) link, below. After reviewing the training set cases, please proceed to the [TEST SET](#).

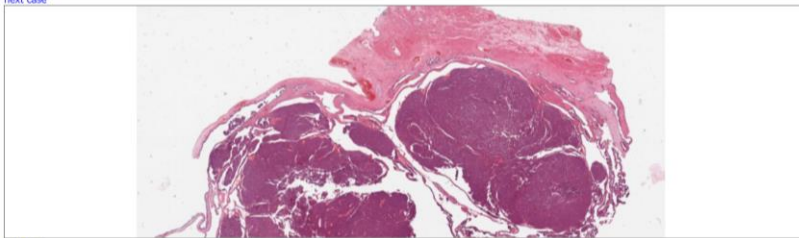
[TRAINING SET](#) (40 cases)

[TEST SET](#) (40 cases)

© 2021 Genetic Pathology Evaluation Centre

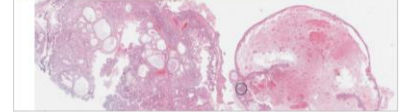
case 1 [show diagnosis](#)

navigation: [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) [19](#) [20](#) [21](#) [22](#) [23](#) [24](#) [25](#) [26](#) [27](#) [28](#) [29](#) [30](#) [31](#) [32](#) [33](#) [34](#) [35](#) [36](#) [37](#) [38](#) [39](#) [40](#)
[next case](#)



case 2 [show images](#)

navigation: [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) [19](#) [20](#) [21](#) [22](#) [23](#) [24](#) [25](#) [26](#) [27](#) [28](#) [29](#) [30](#) [31](#) [32](#) [33](#) [34](#) [35](#) [36](#) [37](#) [38](#) [39](#) [40](#)



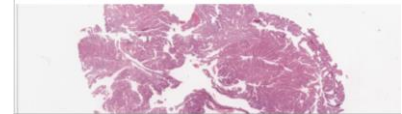
case 3 [show images](#)

navigation: [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) [19](#) [20](#) [21](#) [22](#) [23](#) [24](#) [25](#) [26](#) [27](#) [28](#) [29](#) [30](#) [31](#) [32](#) [33](#) [34](#) [35](#) [36](#) [37](#) [38](#) [39](#) [40](#)



case 4 [show images](#)

navigation: [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) [19](#) [20](#) [21](#) [22](#) [23](#) [24](#) [25](#) [26](#) [27](#) [28](#) [29](#) [30](#) [31](#) [32](#) [33](#) [34](#) [35](#) [36](#) [37](#) [38](#) [39](#) [40](#)



Молекулярные подтипы эпителиальных и стромальных опухолей: пока не введены в классификацию

Серозная карцинома высокой степени злокачественности: наиболее распространено выделение 4 подтипов:

- **TCGA:** 1) Иммунореактивный тип, 2) Пролiferативный тип, 3) Дифференцированный типа, 4) Мезенхимальный тип
- **R. Murakami et al.:** 1) MT – мезенхимальный тип, 2) IT – иммунореактивный тип, 3) SP – солидный и пролиферативный тип, 4) PG – папиллярножелезистый тип.
- **R. Tothill et al.:** C1, C2, C4, C5 подтипы:

MT feature: mesenchymal transition pattern or labylinthin pattern with destructive desmoplastic reaction >10%

No ↓ Yes: MT type

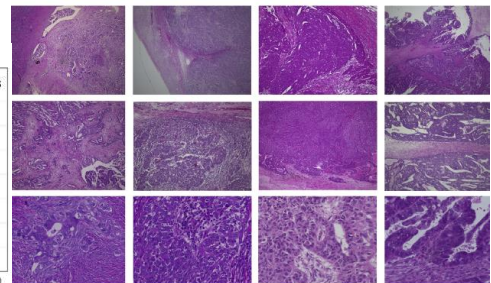
IR feature: immune reactive pattern with smooth invasive front

No ↘ Yes: IR type

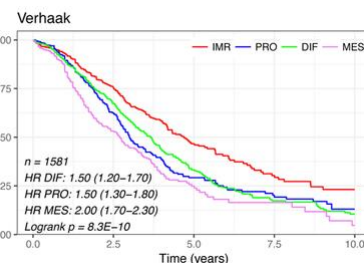
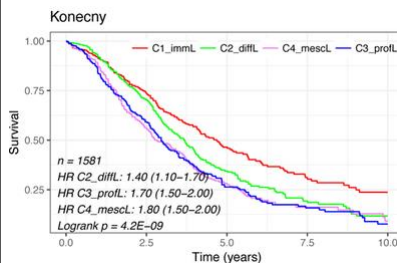
PG feature: papillary and granular pattern

SP feature: solid and proliferative growth pattern

PG type MT IR SP PG



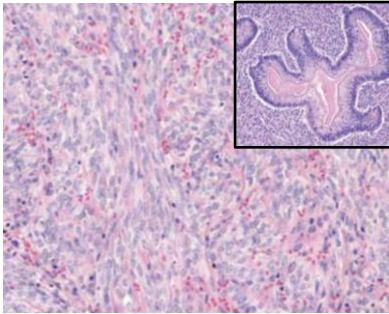
G.Chen, 2019; R. Murakami, 2016



Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига: выделено 3 молекулярных подтипа:

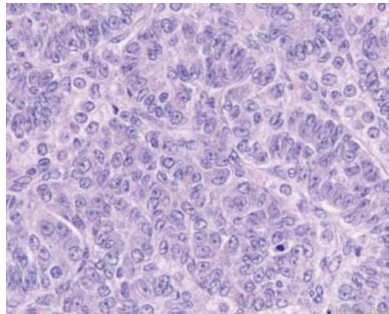
DICER1-мутантный подтип

- Более молодой возраст
- Андрогенные симптомы
- Умеренная и низкая дифференцировка
- Ретиформный и гетерологичный компоненты



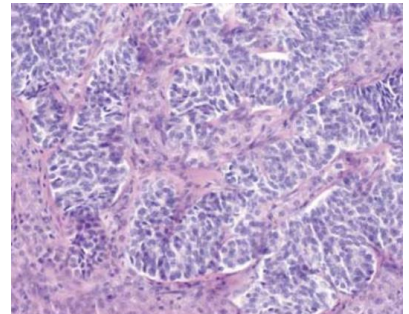
FOXL2-мутантный подтип

- Постменопауза
- Аномальное маточное кровотечение
- Умеренная и низкая дифференцировка
- Отсутствие ретиформного и гетерологичного компонентов



DICER1/FOXL2-дикий подтип

- Средний возраст
- Высокодифференцированные
- Отсутствие ретиформного и гетерологичного компонентов



A. Karnezis, 2019

Трофобластические опухоли

Нововведения классификации ВОЗ 2020

- Точный диагноз частичного пузырного заноса требует генотипирования (верификация, стратификация гомо- и гетерозиготных опухолей)
- Генотипирование требуется для дифференциальной диагностики негестационных и гестационных хорионкарцином (стратификация прогноза, выбор лечения: препараты платины vs метотрексат (монотерапия/многокомпонентная терапия)
- Выделение интраплацентарных и интрамолярных хорионкарцином
- Выделение атипичического узелка плацентарной области



Атипичический узелок плацентарной области

- Большой размер (5-10 мм)
- Гиперклеточность
- Выраженная атипия ядер
- Большая митотическая активность
- Индекс Ki-67: 5-10%
- Сочетание с PSTT/ETT: 10-15%

В. Kaur, 2015

Цито-гистологические параллели

Commentary

Cytologic-Histologic Correlation: Where Are We Now, and Where Are We Going?

Barbara A. Crothers, DO

The author was the chair of a College of American Pathologists working group at the Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference outlining then current practices in cytology-histology correlation, and published this work in the Archives of Pathology and Laboratory Medicine. Cancer Cytopathol 2018;126:301-8. Published 2018. This article is a U.S. Government work and is in the public domain in the USA.

KEY WORDS: gynecologic; cytologic-histologic; correlation.

INTRODUCTION

Cytopathology practices continue to struggle with the performance of cytologic-histologic correlation (CHC) and what to do with the results. For practices in the United States, the Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) require "laboratory comparison of clinical information, when available, with cytology reports and comparison of all gynecologic cytology reports with a diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), adenocarcinoma, or other malignant neoplasms with the histopathology report, if available in the laboratory (either on-site or in storage), and determination of the causes of any discrepancies."¹ In 2015, the failure to comply with this directive was one of the top 10 cytopathology deficiency citations for laboratories inspected by the College of American Pathologists (unpublished data, College of American Pathologists, 2015). There is no standardized method for performing this comparison or reporting results. Despite the lack of detailed regulatory directives, many practices extend CHC beyond the constraints of CLIA to perform a more complete analysis of gynecologic cytology discrepancies and to include nongynecologic cytology specimens for their quality assurance program.

Biomedical Research and Therapy, 6(4):3096-3106

Original Research

Cytology-histology correlation of gynecologic and non-gynecologic samples at a tertiary health care center: A two-year study

Kalyani Raju*, Supreetha Megalamane Sunanda, Varsha Shree Rajanna

Received: 24 May 2019 | Revised: 16 August 2019 | Accepted: 14 September 2019
DOI: 10.1111/vyt.12774

Check for updates

WILEY

ORIGINAL ARTICLE

Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology guidelines (2017) at a cancer research centre

Ruchika Gupta¹ | Roopa Hariprasad² | Kavitha Dhanasekaran² | Pushpa Sodhani¹ | Ravi Mehrotra³ | Neeta Kumar⁴ | Sanjay Gupta¹

J Korean Med Sci. 2021; Jun 21;36(24):e164
https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e164
eISSN 1598-4325; pISSN 1011-8934

Original Article
Obstetrics & Gynecology

Discrepancy between Cytology and Histology in Cervical Cancer Screening: a Multicenter Retrospective Study (KGOG 1040)

Yung-Taek Ouh^{1,2,3}, Ji Jeong Park⁴, Minjoo Kang⁵, Mison Kim⁶, Jae Yun Song⁷, So Jin Shin⁸, Seung-Hyuk Shim⁹, Heon Jong Yoo¹⁰, Maria Lee¹¹, Sung-Jong Lee¹², Whan Shin¹³, Gun Oh Chong¹⁴, Min Chul Choi¹⁵, Chel Hun Choi¹⁶, and Kyung-Jin Min¹⁷

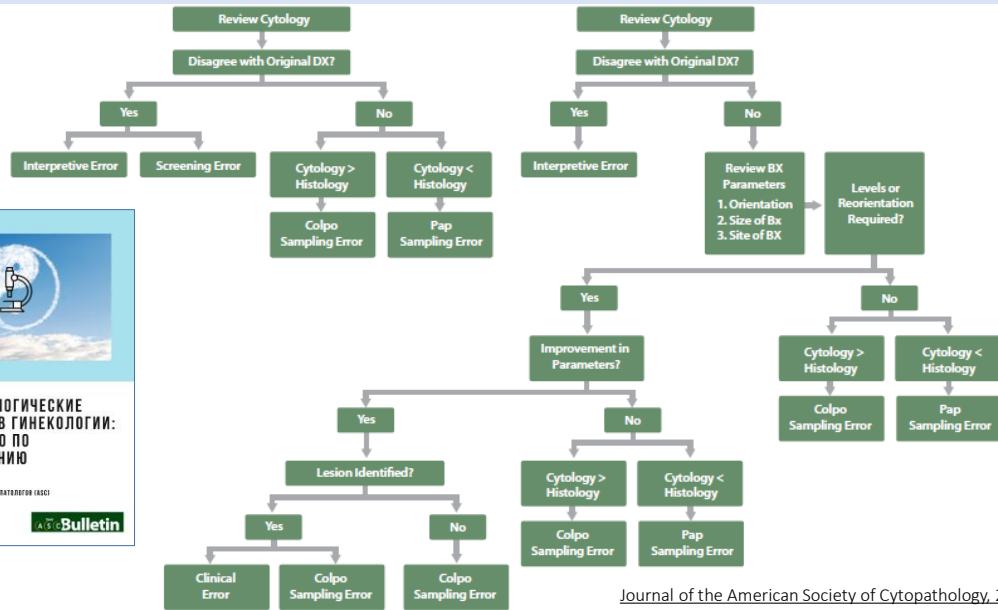
OPEN ACCESS

Оценка несовпадений цитологических и гистологических заключений

Рар диагноз	Диагноз по биопсии шейки матки					
	Non-DX	Benign or Inflam	LSIL	HSIL	Squamous CA	Adeno-carcinoma
NILM	N/A	Agree	Minor Undercall	Major Undercall	Major Undercall	Major Undercall
Other EMC45	N/A	Agree	Minor Variance	Major Undercall	Major Undercall	Minor Undercall
ASC-US	N/A	Minor Variance	Agree	Minor Undercall	Major Undercall	Major Undercall
LSIL, AGC, AGC-ECX, AGC-EMC	N/A	Minor Overcall	Agree	Minor Undercall	Minor Undercall	Minor Undercall
HSIL, ASC-H, AGC-NEO, AGX-ECX/EMC NEO	N/A	Major Overcall	Minor Overcall	Agree	Minor Undercall	Minor Undercall
AIS	N/A	Major Overcall	Major Overcall	Minor Variance	Minor Variance	Minor Undercall
MALIGNANT	N/A	Major Overcall	Major Overcall	Minor Overcall	Agree	Agree


Journal of the American Society of Cytopathology, 2017 6(2), VIII–XIII.

Оценка причин возникновения несовпадений цитологических и гистологических заключений




Journal of the American Society of Cytopathology, 2017 6(2), VIII–XIII.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !


8(926)994-43-14


a.asaturova@gmail.com


Doctor_asaturova


Ул. Академика
Опарина, д.4
1 ПАО