

**ЙОКОГАМСКАЯ СИСТЕМА ИНТЕРПРЕТАЦИИ
ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ
(TYS 2016)**

Федосеева Е.С.
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ 

Рак тела матки — самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах (около 50%) и 2-я по частоте после рака шейки матки злокачественная опухоль женских половых органов в мире*.



- В Японии частота выявления рака эндометрия за последние 35 лет выросла с 10% до 59%.
- **75–80% рака эндометрия выявляются на ранних стадиях.**
- Метод взятия образцов эндометрия для цитологического исследования является основой скрининга с 1987 года, в особенности у женщин старшего возраста, с высоким риском развития рака эндометрия.
- Эффективная ранняя диагностика позволила добиться одних из самых низких в мире показателей смертности (0,4—1,2 на 100000).

В России ежегодно регистрируется более 19,8 тыс. больных раком тела матки, смертность – более 6 тыс. (2010г.)**



*Нечушкина В. М., Денгына Н. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г., Тюляндина А. С., Ульрих Е. А., Феденко А. А., Хохлова С. В. DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203.
Sorokyn JI. Endometrial cancer. Obstet Gynecol. (2012) 120:383–397.
Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. Mayo Clinic Proceed. (2008)83:97–112.
**Е.М. Аксель, "Онкогинекология", 2012, № 1, с. 18-23

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ЛЕЧЕНИЮ РАКА ТЕЛА МАТКИ
И САРКОМ МАТКИ**

Коллектив авторов: Ненушкина В. М., Денгына Н. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г., Тюлякина А. С., Ульрих Е. А., Феденко А. А., Хохлова С. В.
DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203

Ключевые слова: рак тела матки, саркома матки

ДИАГНОСТИКА

Обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает:

- физикальное, в том числе гинекологическое, обследование;
- аспирационную биопсию эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки;
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, ЭКГ;
- Р-графию грудной клетки;
- гистероскопию;
- кольпоскопию;
- цистоскопию;
- ректороманоскопию;
- экскреторную урографию;
- скелетнографическое исследование;
- МРТ малого таза с контрастированием (для оценки глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки); для оценки глубины инвазии метастазы могут использоваться УЗИ, выполняемое квалифицированным специалистом;
- МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов;

<p>ФГУ-Российский научный центр радиационной онкологии и лечебной радиофизики</p>	<p>РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ И ЯИЧНИКОВ</p>
<p><i>В работе подытожены итоги скрининга и ранней диагностики рака эндометрия и яичников. Для уточнения дальнейшей тактики ведения с тиреодными заболеваниями и опухолями яичника и фолликулярной тератомой перечислены виды амбулаторно-диагностической службы.</i></p>	<p>Цели профилактической диагностики, в частности время, определяются индивидуально в зависимости от стадии злокачественного новообразования и первоначально зарегистрированных симптомов. Только рост этого показателя может существенно улучшить результаты современной терапии и снизить показатели злокачественной смертности. Как правило, в онкологии диагностика ранних стадий злокачественного процесса ориентирована на тот этап злокачественного процесса, когда еще отсутствует какое-либо клиническое проявление. Следовательно, это требует специализированных методов поиска (скрининг, обследование групп риска), профилактики и пр. и использования специализированных диагностических тестов. Причем, так же, как и в онкологии, так же в онкологии (или скрининговой) обследовании, т.е. обследовании "здорового населения", методы, используемые для этой цели должны быть максимально безопасны, просты и обладать высокой диагностической чувствительностью. Какова же обстановка в области ранней диагностики рака эндометрия и яичников?</p> <p>Ранняя диагностика рака эндометрия В ранней диагностике злокачественных новообразований являлись две проблемы: своевременное выявление "большого и темноты его обследования. Анализ систематический, хотя при наличии более специализированных методов обследования.</p>

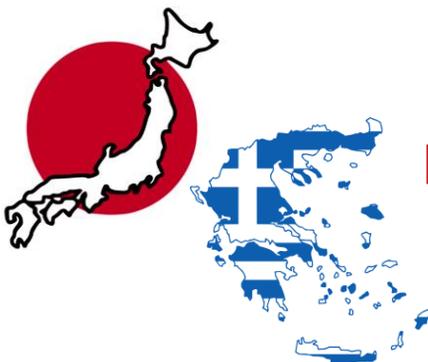
"В проблеме рака эндометрия методологической базой скрининга является сонография".

- КТ с контрастированием для оценки состояния лимфатических узлов (при необходимости); следует помнить, что на момент операции метастатически изменённые лимфатические узлы оказываются увеличенными менее, чем у 10% больных РТМ ранних стадий;
 - ПЭТ-КТ;
 - консультацию генетика для пациенток моложе 50 лет или при семейном анамнезе, отягощённом РТМ и/или колоректальным раком.
- Диагноз устанавливают по результатам аспирационной биопсии эндометрия или раздельного диагностического выскабливания матки с гистероскопией либо без неё на основании гистологического заключения с обязательным указанием гистологического типа и степени дифференцировки опухоли. Морфологическая классификация РТМ представлена в табл. 3.

[Acta Cytol.](#) 2012;56(3):233-41. doi: 10.1159/000336258. Epub 2012 Apr 26.

New terminology for intrauterine endometrial samples: a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology.

Yanoh K¹, Hirai Y, Sakamoto A, Aoki D, Moriya T, Hiura M, Yamawaki T, Shimizu K, Nakayama H, Sasaki H, Tabata T, Ueda M, Udagawa Y, Norimatsu Y.



The Yokohama System 2016

[Diagn. Cytopathol.](#) 2016 Nov;44(11):888-901. doi: 10.1002/dc.23605. Epub 2016 Sep 22.

A reporting system for endometrial cytology: Cytomorphologic criteria-Implied risk of malignancy.

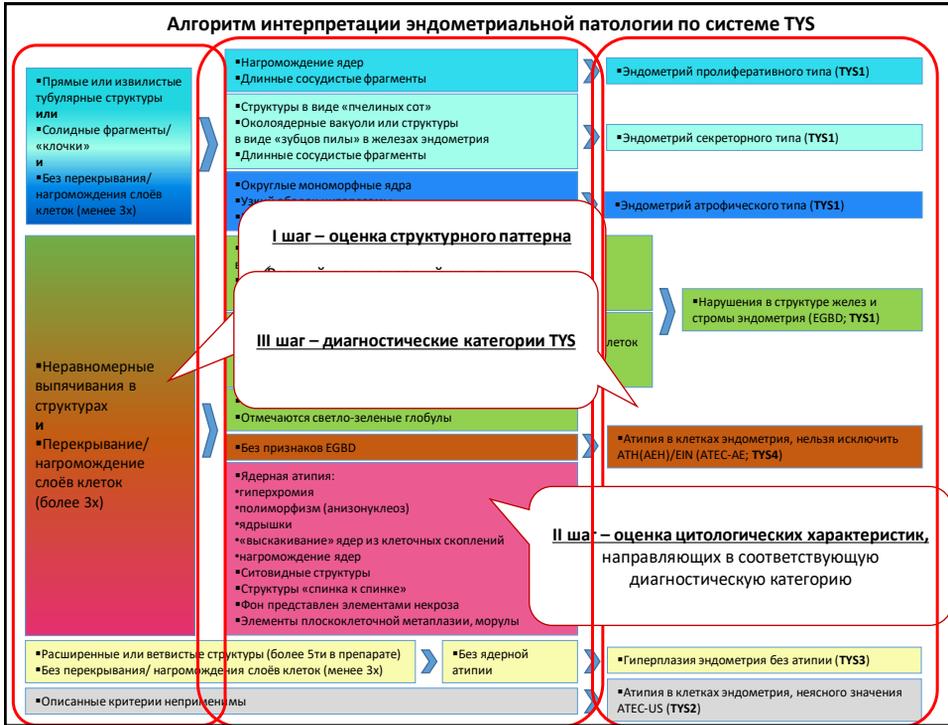
Maroan N¹, Poulaki A², Anoinos D², Terzakis E³, Koureas N³, Chrelias C⁴, Marios Makris G⁴, Paopas A⁵, Billirakis E⁶, Goudeli C³, Damastou V⁷, Papantoniou N⁴, Panayiotides I⁷, Karakitsos P².

Йокогамская система интерпретации эндометриальной патологии в цитологических образцах (TYS 2016)

Категория	Обозначение
Материал неудовлетворительного качества	TYS0
Цитограмма, негативная по ЗНО и предшествующим поражениям	TYS1
Атипия в клетках эндометрия, неясного значения (ATEC-US)	TYS2
Гиперплазия эндометрия без атипии	TYS3
Атипия в клетках эндометрия, нельзя исключить АТН/ЕИН (ATEC-AE)	TYS4
Атипичная гиперплазия эндометрия/ эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (АТН/ЕИН)	TYS5
Злокачественные опухоли	TYS6

TYS 2016 – РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И ТАКТИКА ГИНЕКОЛОГА

Категория	Риск злокачественности	Тактика ведения пациентки
TYS0 Неинформативный материал	Недостаточно данных	Повтор цитологического исследования через 3 месяца при наличии клинических показаний
TYS1 Отсутствие ЗНО и предшествующих поражений	0,4%	Клинический контроль при необходимости
TYS2 Атипия в клетках эндометрия, неясного значения (ATEC-US)	Недостаточно данных	Повтор цитологического исследования через 3 месяца при наличии клинических показаний
TYS3 Гиперплазия эндометрия без атипии	18,2%	Прицельное клиническое наблюдение, гистероскопия, биопсия
TYS4 Атипия в клетках эндометрия, нельзя исключить АТН/ЕИН (ATEC-AE)	60%	
TYS5 Атипичная гиперплазия эндометрия/ эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (АТН/ЕИН)	61,5%	
TYS6 Злокачественные опухоли	94,5%	Прицельное клиническое наблюдение, гистероскопия, биопсия, стадирование опухоли



TYS0 – НЕИНФОРМАТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ

Оценка материала невозможна ввиду значительной примеси крови, элементов воспаления или отсутствия клеток эндометрия (материал преимущественно получен из влагалища или шейки матки).

TYS1 – ОТСУТСТВИЕ ЗНО И ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ПОРАЖЕНИЙ

Изменения в эндометрии соответствуют пролиферативной фазе, секреторной фазе, фазе менструации, атрофии или носят доброкачественный реактивный характер (включая изменения при ношении ВМС, приеме тамоксифена и др.), могут иметь место при полипе эндометрия. Могут отмечаться **нарушения в структуре желез и стромы эндометрия (EGBD – endometrial glandular and stromal break down)**.

TYS3 – ГИПЕРПАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ БЕЗ АТИПИИ

Признаки гиперпластического полипа эндометрия на малом увеличении (>5 клеточных скоплений в виде расширенных или ветвящихся железистых структур); допустимо перекрытие/нагромождение ядер, не более 3х слоёв. Признаки атипии отсутствуют. Расширенные или ветвящиеся железистые структуры могут иметь место при нарушениях в пролиферативной фазе или при полипах. В таком случае уместно уточнение «нельзя исключить нарушение созревания эндометрия».

Գործընկերներ
 Կրթական հաստատություններ
 Կրթական հաստատություններ
 Կրթական հաստատություններ
 Կրթական հաստատություններ
EGBD (TYS1)
 Կրթական հաստատություններ

Գործընկերներ
 Կրթական հաստատություններ
 Կրթական հաստատություններ
 Կրթական հաստատություններ
ATEC-US (TYS2)
 Կրթական հաստատություններ

Գործընկերներ
 Կրթական հաստատություններ
 Կրթական հաստատություններ
 Կրթական հաստատություններ
ATEC-AE (TYS4)
 Կրթական հաստատություններ



<https://pixels.com> (Illustration by Frederic Doré Steele of Sir Arthur Conan Doyle's character, Sherlock Holmes, Drawing, c1905)

ТYS5 – АТИПИЧЕСКАЯ ГИПЕРПАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ/ ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПАЗИЯ (АТН/ЕІN)

Поражения, предшествующие раку эндометрия, включая аденокарциному in situ, атипическую полиповидную аденому, но **исключая серозную эндометриальную интраэпителиальную карциному (SEIC)!**

ТYS6 – ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ВСЕ ЗНО, ВКЛЮЧАЯ:

- Серозную эндометриальную интраэпителиальную карциному (SEIC), Эндометриоидную аденокарциному (G1-G3, с плоскоклеточной дифференцировкой)
- Серозную аденокарциному
- Светлоклеточную аденокарциному
- Муцинозную аденокарциному
- Плоскоклеточный рак
- Карциному смешанного строения
- Недифференцированный рак
- Мезенхимальные опухоли
- Эндометриальную стромальную саркому
- Лейомиосаркому
- Карциносаркому
- И др. злокачественные опухоли, в т.ч. вторичные

Endometrial Cytology as a Method to Improve the Accuracy of Diagnosis of Endometrial Cancer: Case Report and Meta-Analysis

[Qing Wang](#),^{1,2,†} [Qi Wang](#),^{1,2,†} [Lanbo Zhao](#),³ [Lu Han](#),^{1,2} [Chao Sun](#),^{1,2} [Sijia Ma](#),^{1,2} [Huilian Hou](#),⁴ [Qing Song](#),¹ and [Qiling Lu](#)^{1,2,*}

• Author information • Article notes • Copyright and License information [Disclaimer](#)

Abstract

Go to: 

More and more researchers have reported that dilatation and curettage (D&C) or Pipelle had low accuracy, high misdiagnosis, and insufficient rate. Endometrial cytology is often compared with histology and seems

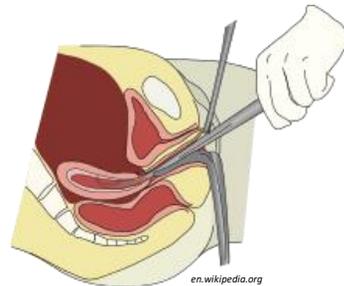
МЕТААНАЛИЗ включал в себя 9 исследований (4179 пациенток), проведенных в Италии, США, Китае, Японии, Англии, Индонезии и Греции.

В 8 исследованиях из 9 препараты были приготовлены методом жидкостной цитологии, для взятия материала использовались специальные цитощетки: Tao brush, Endoflower, Endogyn, Cytobrush, Uterobrush. Во всех случаях результаты цитологической диагностики были сопоставлены с гистологическими заключениями (дилатация и кюретаж, гистероскопия с прицельной биопсией, гистерэктомия).

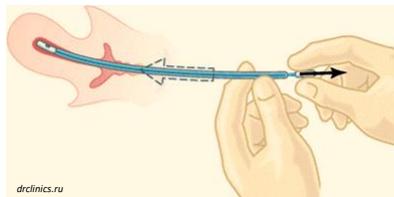
Суммарная чувствительность и специфичность метода жидкостной цитологии в выявлении рака и предрака (атипической гиперплазии) эндометрия **составили 91% и 96% соответственно.**

МЕТОД РАСШИРЕНИЯ (шейки матки) И КЮРЕТАЖА/выскабливания (тела матки), являясь «золотым стандартом» диагностики карцином эндометрия, имеет ряд существенных недостатков:

- Болезненность (в ряде случаев процедура требует общей анестезии)
- Травматизация тканей
- Инфекционные осложнения
- Кровотечения
- Дороговизна
- Дисменорея, внематочная беременность, бесплодие
- Имеет недостаточно удовлетворительные показатели выявляемости рака и предрака эндометрия (более чем у 40% женщин с диагнозом «сложная атипическая гиперплазия» на послеоперационном материале выявляется рак эндометрия).
- Доля неинформативного материала – 6,5%.



ПАЙПЕЛЬ-БИОПСИЯ



- ❑ Более безопасная
- ❑ Менее травматичная
- ❑ Менее дорогостоящая процедура
- ❑ Крупный мета-анализ, включавший 39 исследований (7914 пациенток) показал практически 100% сопоставимость результатов гистологии при Пайпель-биопсии и альтернативных методах получения материала.
- ❑ Однако к Пайпель-биопсии прибегают значительно реже в сравнении с РДВ, при этом доля неинформативного материала достаточно высока: 25–36%.

Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. (2000) 89:1765–72.
 Demirkiran F, Yavuz E, Erenel H, Bese T, Arvas M, Sanioglu C. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). *Arch Gynecol Obstetr*. (2012) 286:1277–82.
 Tanriverdi HA, Barut A, Gun BD, Kaya E. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease. *Medical Sci Monitor*. (2004).

Преимущества цитологической диагностики патологии эндометрия

- ❑ Легче переносится пациенткой, без осложнений
- ❑ Экономическая выгода (в условиях амбулатории)
- ❑ Имеет высокие показатели диагностической точности (93.5%*), что делает метод эффективным дополнением к гистологическому исследованию
- ❑ Единственный вариант для скрининга

*Diagnostic accuracy of liquid-based endometrial cytology in the evaluation of endometrial pathology in postmenopausal women.
 C. Remondi, F. Sesti, E. Bonanno, A. Pietropoli, E. Piccione
 First published: 21 September 2012

Received: 7 September 2018 | Accepted: 29 September 2018
DOI: 10.1111/oyt.12657

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

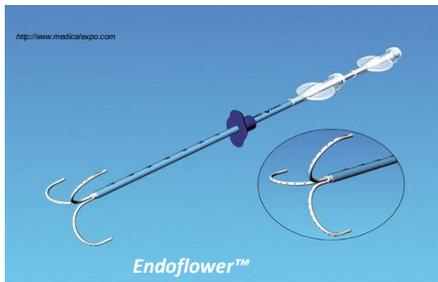
Liquid-based endometrial cytology using SurePath™ is not inferior to suction endometrial tissue biopsy for detecting endometrial malignancies: Midterm report of a multicentre study advocated by Japan Association of Obstetricians and Gynecologists

Yasuo Hirai^{1,2} | Kimihiko Sakamoto³ | Hiroyuki Fujiwara⁴ | Masaharu Kamata⁵ | Takao Tamura⁵ | Kenji Yanoh⁶ | Yoshiaki Norimatsu⁷ | Tokuzo Kasai⁸ | Katsuhiko Teramoto⁹ | Tetsuji Kurokawa¹⁰ | Yoshifumi Takahashi¹¹ | Osamu Iwanari¹² | Mitsuaki Suzuki¹³

Были последовательно оценены 1116 образцов эндометрия, приготовленных методом жидкостной цитологии (LBEC, BD SurePath), и 1044 образцов аспирационной биопсии (SETB).

Диагностический показатель	LBEC	SETB
Чувствительность, %	92,2	85,2
Специфичность, %	98,5	98,9
Негативная предсказательная значимость, %	99,1	98,1

LBEC



Материал со специальных щеток перемещают в контейнер (виалу) с транспортной/консервирующей средой и доставляют в лабораторию

Цитологические препараты получают методом **жидкостной цитологии**.
Окраска – по Папаниколау.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Клеточный блок

- Готовится из остаточного цитологического материала (агар, плазма-тромбин, фиксация осадка, микроволновой метод, Millipore, Cellient ThinPrep™ и др.)
- Позволяет лучше оценить плохо просматриваемые структуры и архитектуру клеток, особенно при гиперпластических процессах, неуверенных заключениях (АТЕС-US, АТЕС-AE)
- Используется для проведения ИЦХ/ИГХ: ER, PR, PTEN, Ki67, p16, p53

Молекулярно-генетические исследования

Выделяют 2 типа карцином эндометрия:

- 1 тип – эндометриоидный (карцинома низкой степени злокачественности, эстроген-зависимая, ассоциирована с мутациями *PI3K*, *PTEN*, дефектами мисс-мэтч репарации, приводящими к микросателлитной нестабильности),
- 2 тип – неэндометриоидный (карцинома высокой степени злокачественности, характеризуется анеуплоидией, мутацией *p53*, гиперэкспрессией HER-2/neu)

Received: 30 September 2018 | Revised: 13 December 2018 | Accepted: 13 December 2018
DOI: 10.1111/rvt.12677

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3 immunocytochemical expression in direct endometrial brushings: Possible diagnostic help in endometrial cytology

Yoshiaki Norimatsu¹ | Kenji Yanoh² | Yoshinobu Maeda³ | Satoshi Irino⁴ | Yasuo Hirai^{5,6} | Franco Fulcini⁷ | Tadao K. Kobayashi⁸

В соответствии с критериями TYS были оценены **333 образца жидкостной цитологии (LBC), взятых параллельно с Пайпель-биопсией**. Группу злокачественных опухолей (**TYS6**) составили **97 эндометриоидных АК и 35 серозных АК**, группу сравнения составил **201 образец с доброкачественными изменениями (TYS1)**, характерными для пролиферативной и секреторной фаз МЦ, атрофии, папиллярных синцитиальных изменений покровного эпителия эндометрия (EGBD).

На препаратах, окрашенных по Папаниколу, были проведены ИЦХ исследования с **IMP3** (белок, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста II).

Серозные АК эндометрия были IMP3-позитивны в 100% случаев, эндометриоидные – в 31%, в препаратах группы TYS1 экспрессия IMP3 не определялась.

Для серозных карцином эндометрия также характерна гиперэкспрессия p53 и высокий уровень Ki-67.

Am J Surg Pathol. 2008 Feb;32(2):304-15. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181483f8.

The oncofetal protein IMP3: a novel biomarker for endometrial serous carcinoma.

Zheng W¹, Yi X, Fadare O, Liao SX, Martel M, Schwartz PE, Jiang Z.

Помимо высокой иммунореактивности серозных карцином эндометрия (до **94%**), экспрессия IMP3 отмечена в децидуализированной строме эндометрия. При доброкачественных изменениях – слабая экспрессия в единичных случаях.

Received: 26 October 2017 | Revised: 8 January 2018 | Accepted: 1 February 2018
 DOI: 10.1002/ce.23916

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

The Yokohama system for reporting directly sampled endometrial cytology: The quest to develop a standardized terminology

Franco Fulciniti^{1*} | Kenji Yanoh² | Petros Karakitsos^{3†} | Jun Watanabe⁴ |
 Alessia Di Lorito⁵ | Niki Margari³ | Yoshinobu Maeda⁶ | Maki Kihara⁷ |
 Yoshiaki Norimatsu⁸ | Tadao K. Kobayashi⁹ | Yasuo Hirai PhD, MD, FIAC^{10*}

ВЫВОД:

Успех применения TYS в интерпретации эндометриальной патологии напрямую будет зависеть от степени вовлеченности (cito)патологов и (онко)гинекологов в процесс выработки стандартов и улучшения качества диагностики в интересах пациента!

