

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПО МАТЕРИАЛАМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ БИОПСИИ

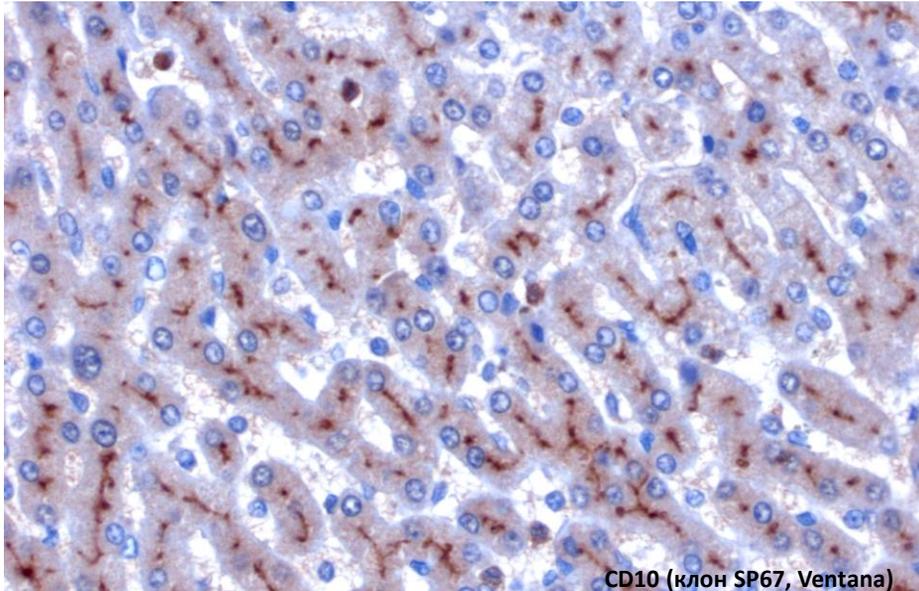


Дмитрий Валерьевич Калинин
кандидат медицинских наук
заведующий отделом патологической анатомии
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, г. Москва

Regular Member of the United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP)
International fellow, College of American Pathologists (IFCAP)

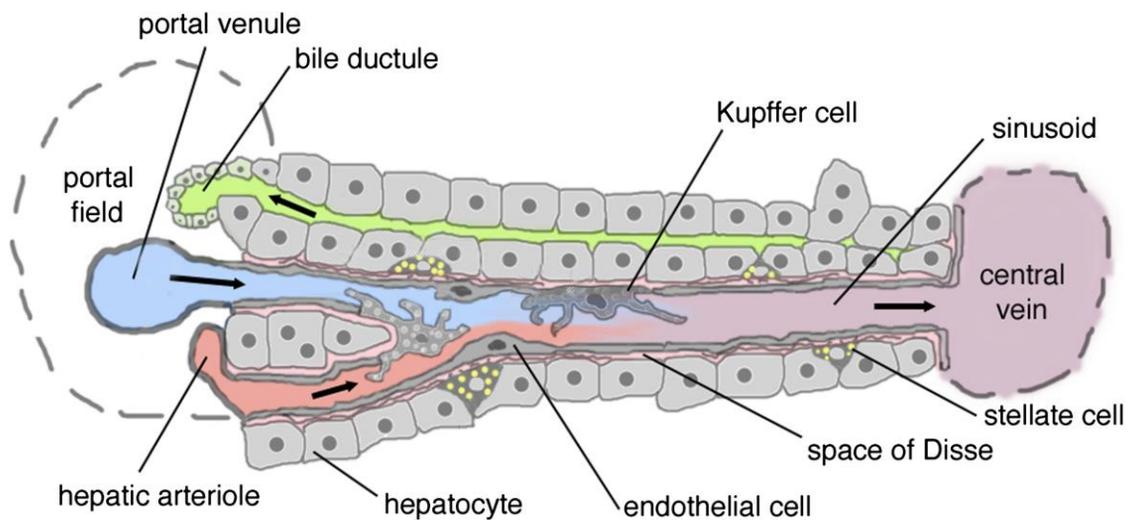
Стриктуры желчных путей - обычная диагностическая проблема в клинической практике. Наиболее важным значением для определения дальнейшей тактики ведения пациентов является дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных изменений эпителия. Большинство стриктур желчных путей являются **злокачественными**, и в первую очередь из-за **холангиокарциномы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы или ампулярной / периапулярной карциномы** [1,2]. Менее распространенные причины обструкции желчных путей включают аденокарциному желчного пузыря, гепатоцеллюлярную карциному, лимфопролиферативные заболевания и метастатические поражения [1]. **До 30% стриктур желчных путей связаны с доброкачественными заболеваниями**, такими как первичный склерозирующий холангит, IgG4-связанная склерозирующая болезнь и склерозирующий холангит на её фоне, камни в желчном пузыре (синдром Мирizzi или воспалительная стриктура), хронический панкреатит, ятрогенное повреждение желчных протоков после холецистэктомии, стриктуры после трансплантации и другие менее распространенные причины [1,2].

1. Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan;13(1):28-37. doi: 10.1038/nrgastro.2015.182. Epub 2015 Nov 3. Erratum in: Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov 02; PMID: 26526122.
2. Liu YJ, Rogers J, Liu YZ, Gui X, Jalilakis F, Koch L, Swanson PE, Truong CD, Yeh MM. Interobserver agreement in pathologic evaluation of bile duct biopsies. Hum Pathol. 2021 Jan;107:29-38. doi: 10.1016/j.humpath.2020.10.003. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129823.

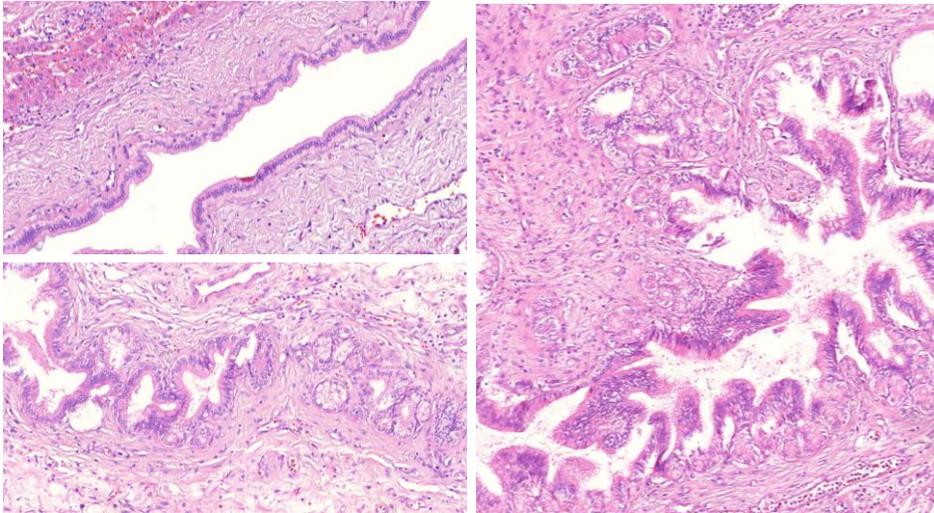


CD10 (клон SP67, Ventana)

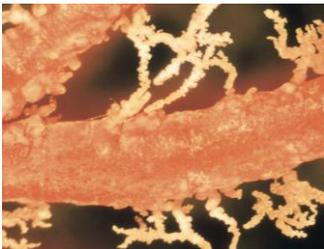
Желчные капилляры имеют мелкие размеры и на светооптическом уровне выявляются лишь при использовании специальных методов – ИГХ и перекрестная реакция с CD10 и pCEA



Frevert U, Engelmann S, Zougbedé S, Stange J, Ng B, et al. (2005) Intravital Observation of *Plasmodium berghei* Sporozoite Infection of the Liver. PLOS Biology 3(6): e192. doi:10.1371/journal.pbio.0030192
<http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0030192>



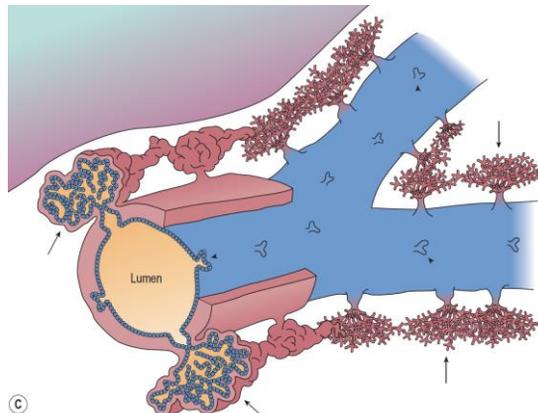
В зависимости от размера протока внутрипеченочное желчное дерево может быть дополнительно подразделено на малые и большие внутрипеченочные желчные протоки (ВПП). Мелкие ВПП выстланы небольшими кубическими холангиоцитами, в то время как цилиндрические и слизистые холангиоциты выстилают крупные ВПП.



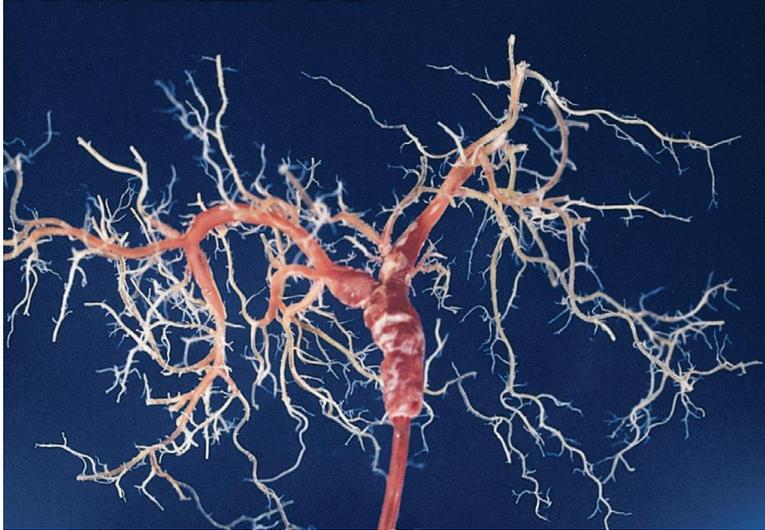
Экстрамуральные перибиллярные железы, равномерно распределенные по обе стороны протоков левого бокового сегмента с анастомотическими мостиками вблизи бифуркации протока.



Экстрамуральные выходы перибиллярной железы выглядят как небольшие углубления (стрелки) с линейным распределением на просветной поверхности желчного протока.



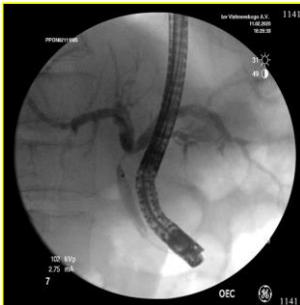
Схематическое изображение интрамуральных (треугольники) и экстрамуральных (тонкие стрелки) перибиллярных желез. (Nakanuma Yet al. Intrahepatic peribiliary glands of humans. I. Anatomy, development and presumed function. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:75–9.)



Ретроградная холангиография

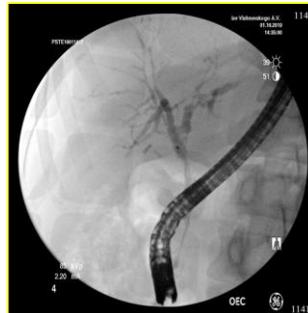
Злокачественная стриктура:

Протяженность более 10мм,
асимметричная,
с неровными контурами



Доброкачественная стриктура:

Протяженность менее 10мм,
симметричная,
с ровными контурами



Чувствительность – 74 %, специфичность – 70 %

Park, M.S.; Kim, T.K.; et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: Findings at MRCP versus ERCP. Radiology 2004, 233, 234–240.

Получение патоморфологического материала

1. Аспирация желчи для цитологического исследования
2. Щеточная биопсия (браш)
3. Щипцовая биопсия

Получение патоморфологического материала

1. Аспирация желчи для цитологического исследования

- Путем введения катетера
- Наиболее простой способ
- Наименее информативный:
чувствительность 6-24%

Desa, L.A.; Akosa, A.B.; Lazzara, S.; Domizio, P.; Krausz, T.; Benjamin, I.S. Cytodiagnosis in the management of extrahepatic biliary stricture. *Gut* 1991, 32, 1188–1191.

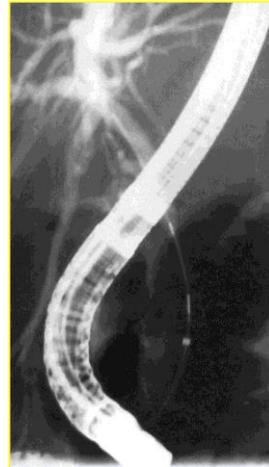
Kurzwawinski, T.; Deery, A.; Dooley, J.; Dick, R.; Hobbs, K.; Davidson, B. A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative cytology for diagnosing bile duct strictures. *Gut* 1992, 33, 1675–1677.

Получение патоморфологического материала



2. Щеточная биопсия (браш)

Путем проведения щеточного катетера через стриктуру (обычно по струне): после снятия защитной оболочки щеточка проводится 2-15 раз через стриктуру, затем погружается в защитную оболочку



11

Диагностическая ценность щеточной биопсии



Авторы	Год	Количество пациентов	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ППЗ (%)	ОПЗ (%)
Foutch et al.	1991	30	33	100	100	58
Ponchon et al.	1995	204	35	97	96	44
Pugliese et al.	1995	94	54	100	100	50
Mansfield et al.	1997	43	42	100	100	8
Jailwala et al.	2000	133	30	100	100	28
Stewart et al.	2001	406	60	98	98	61
Kitajima et al.	2007	60	72	100	100	32
Nishikawa et al.	2014	123	51	98	97	63
Gerges et al.	2020	27	21	100	100	65

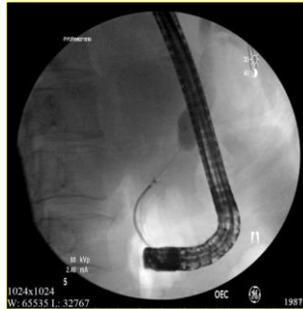
ППЗ – положительная прогностическая значимость, ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость

Получение патоморфологического материала



3. Щипцовая биопсия

- Наиболее информативный
- Наиболее технически сложный метод
- Минимум 3 фрагмента



Диагностическая ценность щипцовой биопсии



Авторы	Год	Количество пациентов	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ППЗ (%)	ОПЗ (%)
Kubota et al.	1993	41	81	100	100	75
Ponchon et al.	1995	128	43	97	97	41
Sugiama et al.	1996	45	81	100	100	67
Jailwala et al.	2000	133	43	90	94	31
Stewart et al.	2001	406	60	98	98	61
Kitajima et al.	2007	60	65	100	100	22
Hartman et al.	2012	81	76	100	100	81
Nishikawa et al.	2014	87	50	96	97	41

ППЗ – положительная прогностическая значимость, ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость

Пероральная холангиоскопия

- Стандартная методика с применением бэбископа
- Методика «одного оператора»

Пероральная холангиоскопия бэбископом

Особенности:

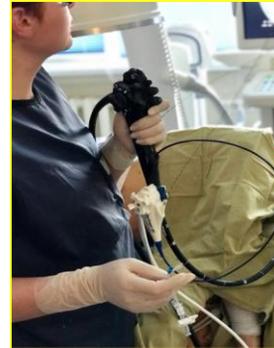
- Полноценный эндоскоп со своей стойкой
- Высокая цена
- Хрупкость из-за малого диаметра
- Требуется второй эндоскопист-оператор



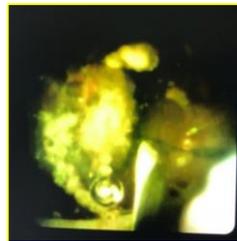
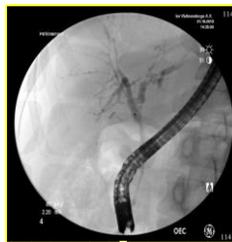
SpyGlass Direct Visualization System

Особенности:

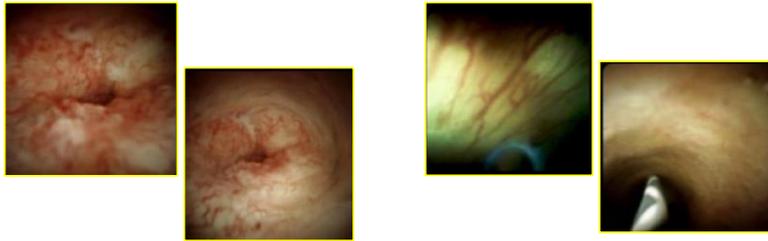
- Состоит из процессора и одноразовых катетеров-спайскопов
- Наружный диаметр 3,4мм
- Диаметр канала 1,2мм
- 2 дополнительных канала (аспирация и ирригация)
- 2 манипуляционных винта (движение в 4-х направлениях)



Дифференциальный диагноз:



Дифференциальный диагноз:



Злокачественные стриктуры:

- Нерегулярные утолщенные извитые сосуды
- Рыхлость
- Неровная папиллярногранулярная поверхность
- Узловая приподнятая поверхность

Tanisaka Y. et al. Diagnostic Process Using Endoscopy for Biliary Strictures: A Narrative Review. J Clin Med. 2021 Mar 3;10(5):1048

Доброкачественные стриктуры:

- Четкий правильный рисунок тонких капилляров с ровной поверхностью, возможно – с мелкими поверхностными псевдодивертикулами
- однородная папиллогранулярная поверхность без первичной опухоли, предположительно гиперплазия;
- Бугристая поверхность с псевдодивертикулами или без них, предположительно воспаление;
- Белая поверхность с конвергенцией складок, предположительно рубец.

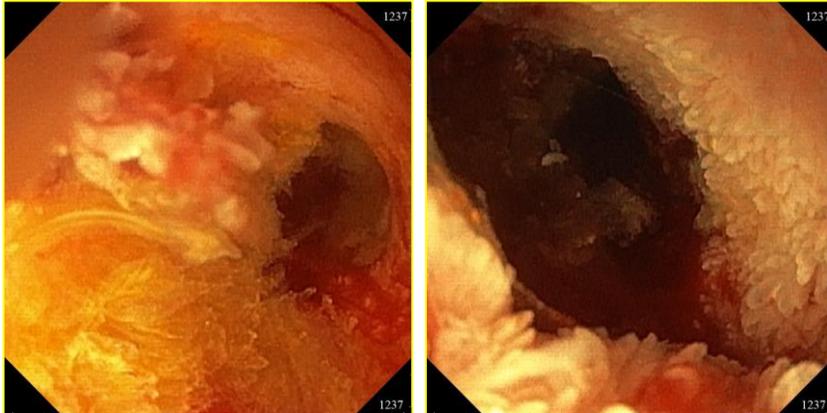
Критерии отличия билиарных стриктур

признак	злокачественные, %	доброкачественные, %	P-value
Изъязвление	55,6	15,4	0,0204
Рубец	29,6	61,5	0,0857
Папиллярные разрастания	55,6	23,1	0,0896
Повреждения слизистой	63,0	38,5	0,1854
Углубления в слизистой	7,4	15,4	0,5839
Сосуды неправильн. строения	61,2	14,1	0,6391
Стриктура	77,8	69,2	0,7004
Гиперпродукция слизи	55,6	53,8	1,0000

Sethi A et al. Gastrointestinal endoscopy 2015; 81, 5S: AB 188

Холангиоскопия при стеелящемся росте опухоли

УБ



Эндосонография

1. Диагностическая:

- Стандартная - эхоэндоскопом
- Внутрипротоковая – зондом

2. Интервенционная:

- Тонкоигольная аспирация
- Тонкоигольная биопсия
- Билиодигестивные анастомозы под контролем ЭУС

Эндосонография с тонкоигольной пункцией (ТИП)

Исследование опухолевого очага и лимфатических узлов
Чем проксимальнее поражение, тем менее эффективно исследование

- FNA (тонкоигольная аспирация)
иглы 25, 23 gauge
- FNB (тонкоигольная биопсия)
иглы 23, 19 gauge



Диссеминация опухоли

Частота рецидива при панкреатической аденокарциноме

Тонкоигольная аспирация под контролем эндоУЗИ	Перкутанные биопсии
2,2%	16,3%

Urban O et al. Endoscopic Perspective in Cholangiocarcinoma Diagnostic Process. Gastroenterol Res Pract. 2019 Dec 20;2019:9704870.

Тонкоигольная аспирация под контролем эндоУЗИ	Контрольная группа
18%	30%

El Chafic AH et al. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. Endoscopy. 2013 Nov;45(11):883-9



Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) обычно проводится для оценки билиарных стриктур неясного генеза. ЭРХПГ позволяет забирать образцы тканей с помощью цитологической щетки и/или интрадуктальной биопсии. Цитологическое исследование имеет высокую специфичность почти 100%, но общая чувствительность и отрицательная прогностическая ценность составляют всего около 60% [5, 6]. Внутрипротоковая биопсия была введена для увеличения частоты выявления злокачественных новообразований желчных путей.

По сравнению с цитологическим исследованием, внутрипротоковая биопсия изучена менее широко, и ее чувствительность и специфичность остаются спорными [5, 7, 8].

Интерпретация биопсий желчных протоков может быть сложной по разным причинам. Например, образцы для внутрипротоковой биопсии обычно небольшие. Фрагментация и поверхностный характер ткани могут препятствовать полной оценке архитектурных особенностей.

5. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015 Jan;81(1):168-76. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.017. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25440678; PMCID: PMC4824293.
6. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, Sebo TJ, Kremers WK, Roberts LR, Barr Fritcher EG, Levy MJ, Gores GJ. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology.* 2006 Oct;131(4):1064-72. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.021. Epub 2006 Aug 16. PMID: 17030177; PMCID: PMC1769444.
7. Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Lieras A, Chavallion A, Bory R. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1995 Dec;42(5):565-72. doi: 10.1016/s0016-5107(95)70012-9. PMID: 8674929.
8. Schoeffl R, Haefner M, Wrba F, Pfeffel F, Stain C, Poetzi R, Gangl A. Forceps biopsy and brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary stenoses. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Apr;32(4):363-8. doi: 10.3109/00365529709007685. PMID: 9140159.



Предопухолевые изменения билиарного эпителия.

В настоящее время известны два предраковых состояния, связанных с развитием холангиокарцином. Они внесены в классификацию билиарных опухолей ВОЗ под названиями **билиарной интраэпителиальной неоплазии (BiIIN)** и **внутрипротоковой папиллярной опухоли желчных путей (IPNB)** [1, 2, 3]. Их обычно обнаруживают в крупных внутривнутрипечёночных желчных протоках и внепечёночных протоках (включая желчные протоки в области ворот), и они являются предшественниками некоторых типов внутривнутрипечёночных и внепечёночных холангиокарцином. Считается, что BiIIN и IPNB во многом схожи, соответственно, с панкреатической интраэпителиальной неоплазией (PanIN) и внутривнутрипечёночной муцинозной опухолью поджелудочной железы, поскольку они имеют схожие морфологические признаки и биологическое поведение [4].

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO Classification of Tumors of the Digestive System.* 4th ed. IARC: Lyon, 2010: 195-278;
2. Bastruk O, Aishima S, Esposito I. Biliary intraepithelial neoplasia. In: *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours*, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p. 273-754;
3. Nakanuma Y, Bastruk O, Esposito I, Klimstra DS, Komuta M, Zen Y. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts. In: *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours*, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p. 279-82.
4. Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 2010; 60: 419-429 [PMID: 20518896 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02543.x



Original Article

Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma: Preliminary report based on interobserver agreement

Yoh Zen,^{1,2} Shinichi Aishima,³ Yoichi Ajioka,⁴ Joji Haratake,⁵ Masayoshi Kage,⁶ Fukuo Kondo,⁷ Michiie Sakamoto,⁸ Motoko Sasaki,¹ Kazuhide Shimamatsu,¹⁰ Kenichi Wakasa,¹¹ Young Nyu Ming F Chen,¹³ Yutaka Atomi¹⁴ and Yasuni Nakanuma¹

¹Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, ²De Pathology, Fukui Saiseikai Hospital, Fukui, ³Department of Anatomic Pathology, Kyushu University Grad School of Medical Sciences, Fukuoka, ⁴Department of Pathology, Niigata University Graduate School of Medical Sciences, Niigata, ⁵Department of Pathology, Kurobe City Hospital, Kurobe, ⁶Department of Pathology, University School of Medicine, Kurume, ⁷Department of Pathology, Funabashi Central Hospital, Funabashi, ⁸Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, ⁹Department of Pathology, Keio University School of Medicine, Yokohama, ¹⁰Department of Pathology, Yama General Hospital, Yama, ¹¹Department of Pathology, Osaka Hospital, Osaka, ¹²Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan, ¹³Department of Pathology and Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Sec

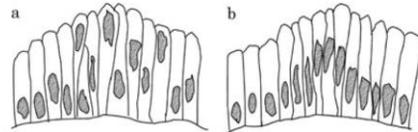


Figure 1 Examples of cellular polarity: (a) disturbed cellular polarity; (b) relatively preserved polarity.

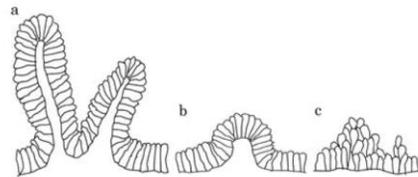


Figure 2 (a) Micropapillary lesion; (b) pseudopapillary lesion; (c) pseudopapillary lesion.



Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria

Yoh Zen¹, N Volkan Adsay², Krystof Bardadin³, Romano Colombari⁴, Linda Ferrell⁵, Hironori Haga⁶, Seung-Mo Hong⁷, Prodromos Hytioglou⁸, Günter Klöppel⁹, Gregory Y Lauwers¹⁰, Dirk J van Leeuwen¹¹, Kenji Notohara¹², Kiyoko Ōshima¹³, Alberto Quaglia¹⁴, Motoko Sasaki¹, Fausto Sessa¹⁵, Arief Suriawinata¹¹, Wilson Tsui¹⁶, Yutaka Atomi¹⁷ and Yasuni Nakanuma¹

¹Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan; ²Department of Pathology, Harper Hospital, Wayne State University, Detroit, MI, USA; ³Department of Pathology, Medical Centre for Postgraduate Education, Warsaw, Poland; ⁴Department of Pathology, Medical Centre for Postgraduate Education, Warsaw, Poland; ⁵Department of Pathology, University of California, San Francisco, CA, USA; ⁶Laboratory of Anatomic Pathology, Kyoto University, Kyoto, Japan; ⁷Department of Pathology, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA; ⁸Department of Pathology, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁹Department of Pathology, University of Vienna, Vienna, Austria; ¹⁰Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ¹¹Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ¹²Department of Pathology, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ¹³Department of Pathology, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ¹⁴Department of Pathology, University of Padua, Padua, Italy; ¹⁵Department of Pathology, University of Padua, Padua, Italy; ¹⁶Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ¹⁷Department of Pathology, University of Tokyo, Tokyo, Japan

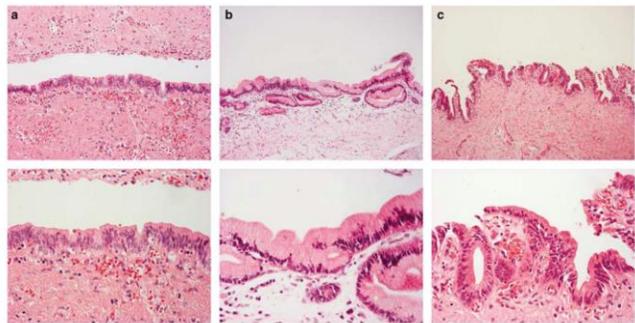
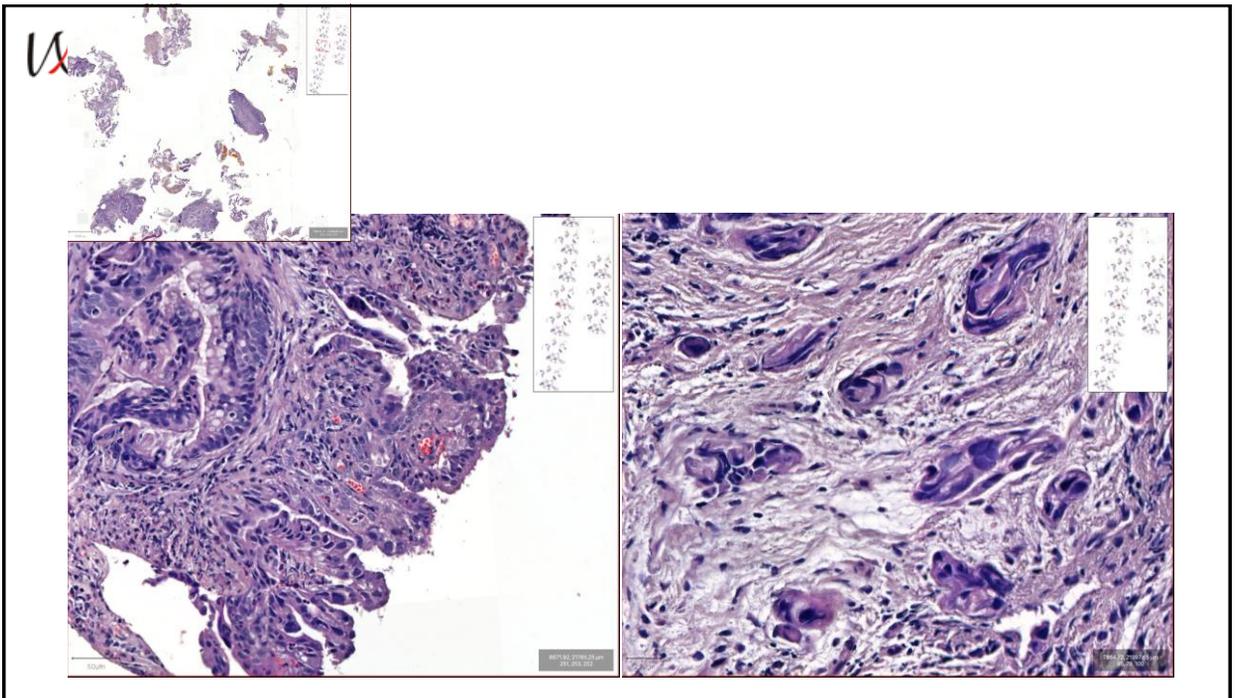
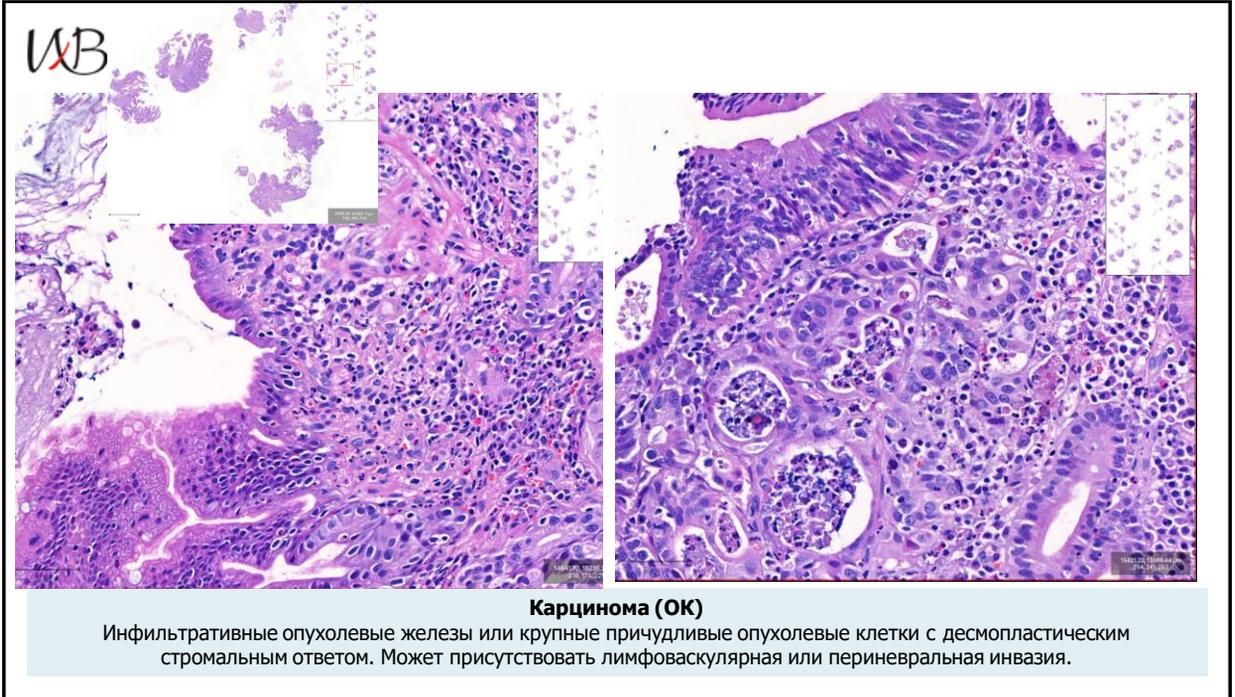
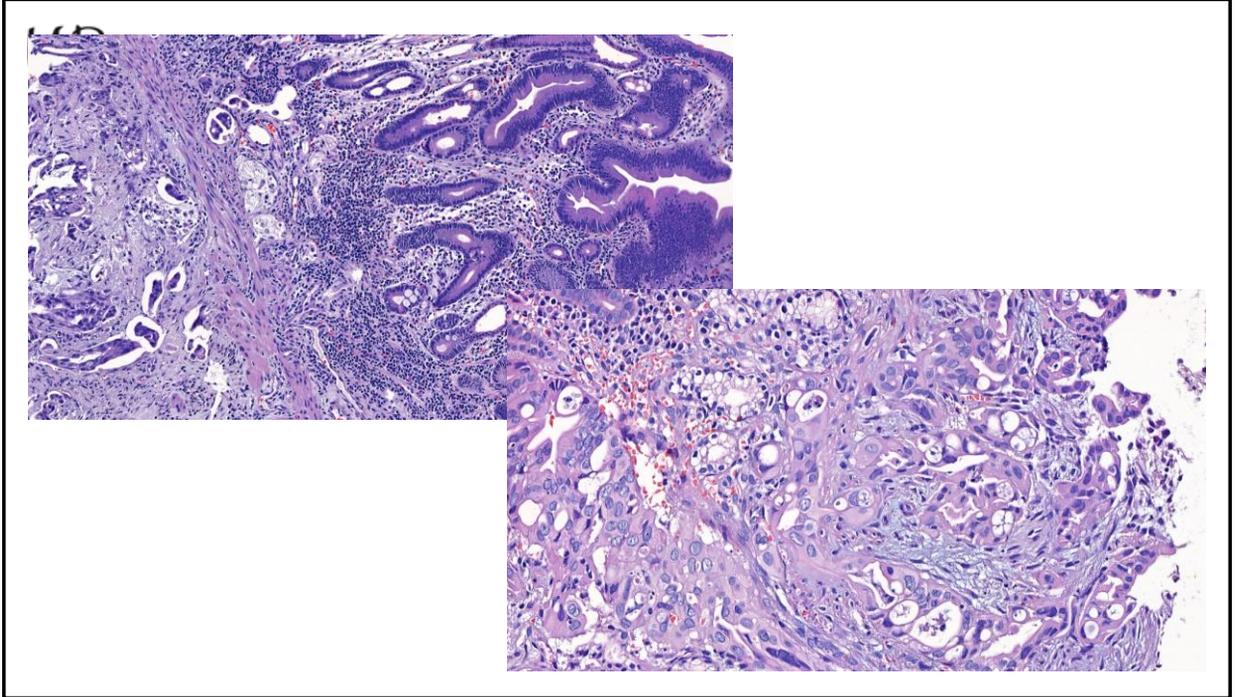


Figure 1 Histological pictures of biliary epithelia diagnosed as reactive changes by more than nine participants (hematoxylin and eosin; upper, $\times 100$; lower, $\times 400$).





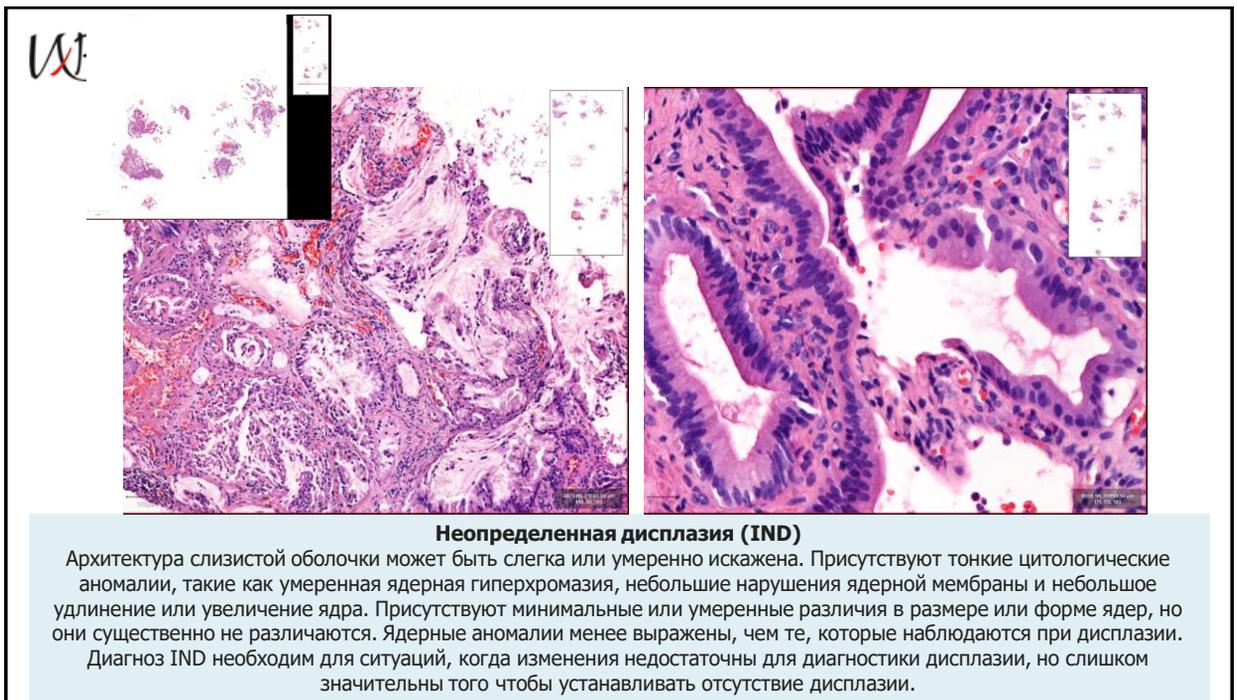
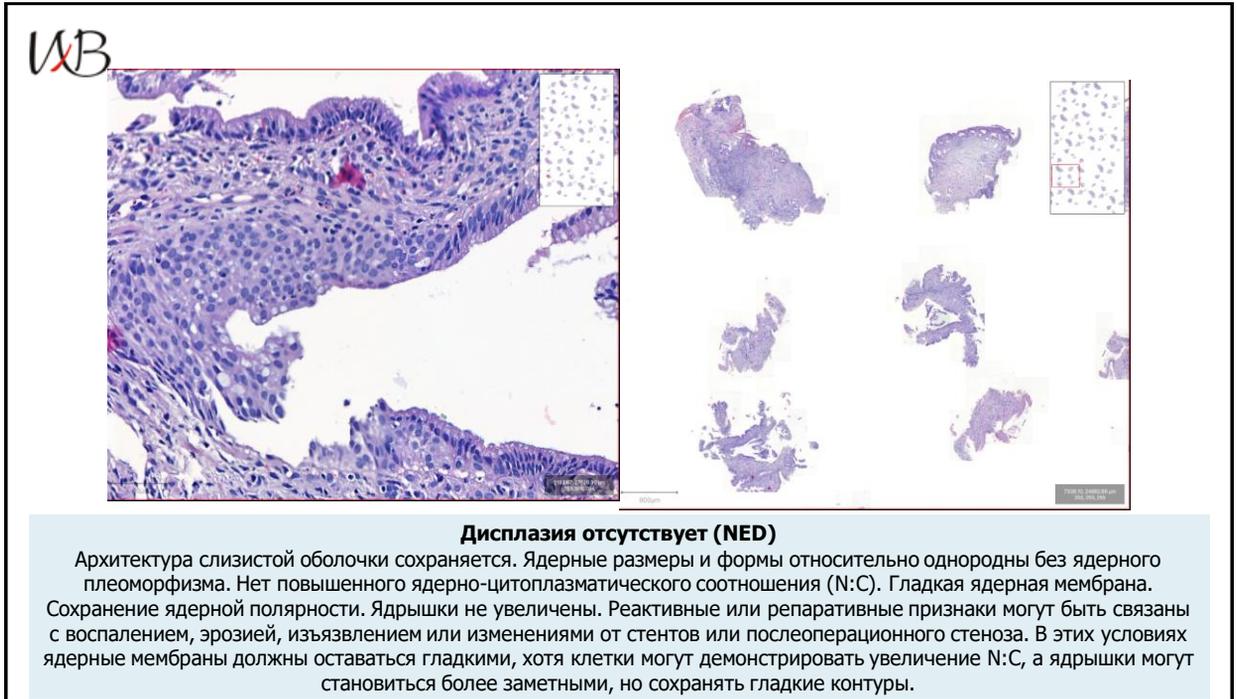
Билиарные интраэпителиальные неоплазии (атипичный билиарный эпителий, билиарная дисплазия или карцинома in situ) представляют собой микроскопические, неинвазивные, плоские или папиллярные (микропапиллярные) очаги дисплазии эпителия (новообразования билиарного эпителия), ограниченные слизистой оболочкой желчного протока или желчным пузырьком.

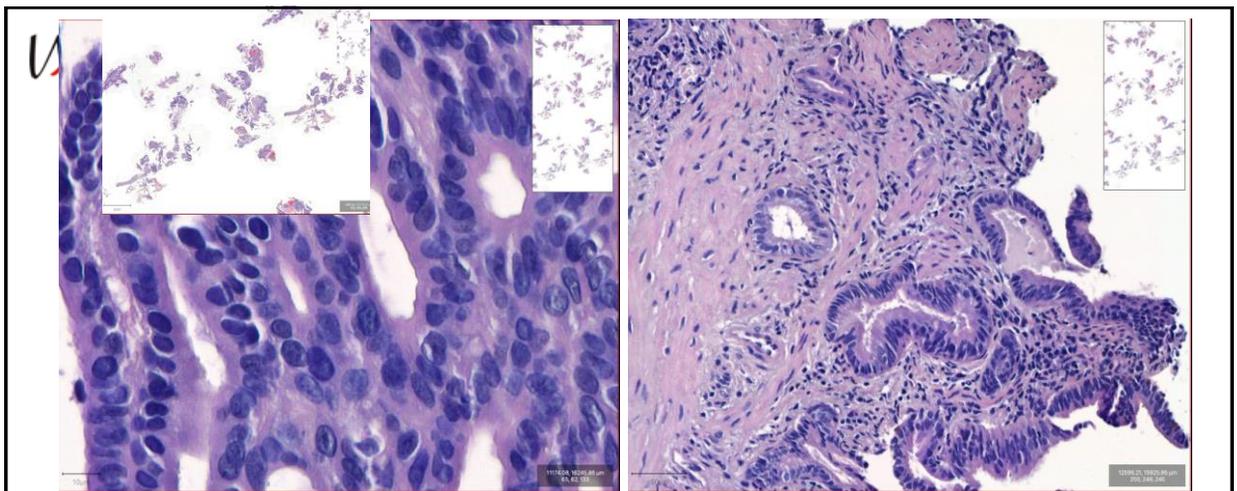
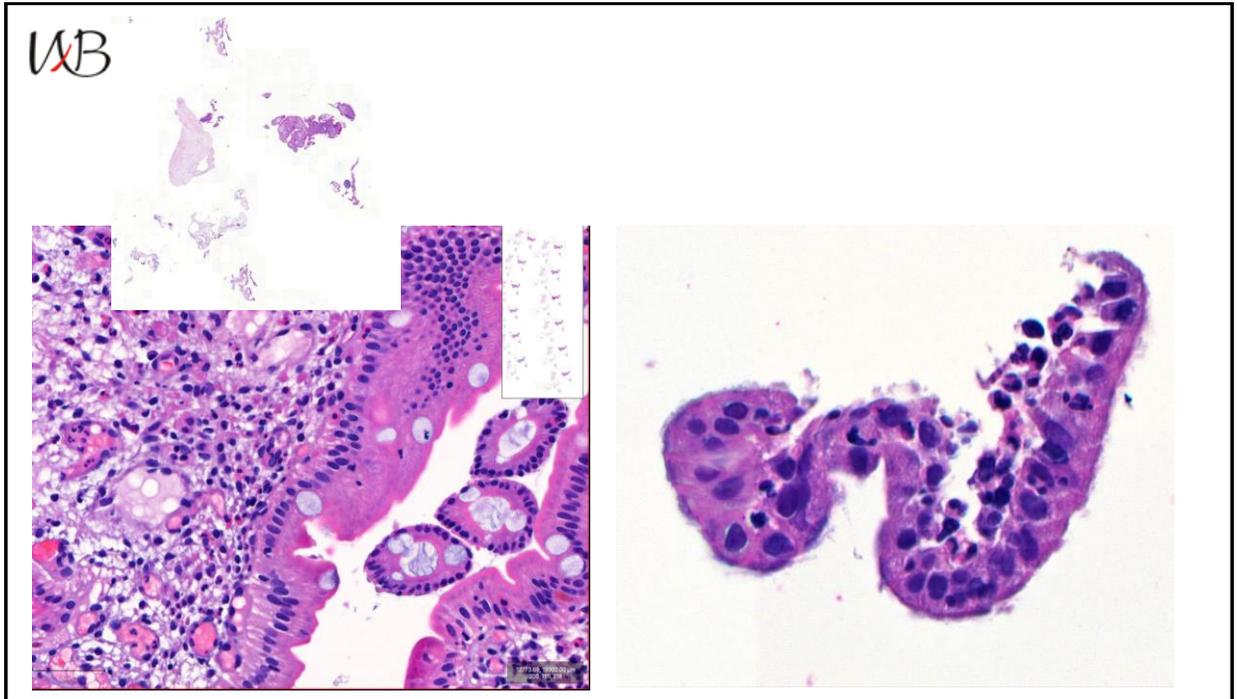
Ранее BiIIN классифицировались на **3 степени гистологической градации в зависимости от выраженности цитологической и архитектурной атипии, формирующих ряд новообразований с нарастающим потенциалом злокачественности**. Для каждой из степеней злокачественности имеются соответствующие диагностические критерии [5, 6]. **В последней классификации ВОЗ опухолей желудочно-кишечного тракта (2019) BiIIN разделяют на 2 степени гистологической градации: BiIIN-1 и BiIIN-2 объединены в одну группу билиарной интраэпителиальной неоплазии низкой степени злокачественности, а BiIIN-3 составляют билиарную интраэпителиальную неоплазию высокой степени злокачественности [7].**

5. Zen Y, Aishima S, Ajioka Y, Haratake J, Kage M, Kondo F, Nimura Y, Sakamoto M, Sasaki M, Shimamatsu K, Wakasa K, Park YN, Chen MF, Atomi Y, Nakanuma Y. Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma: preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol Int* 2005; 55: 180-188 [PMID: 15826244 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01816.x].

6. Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H, Hong SM, Hytiroglou P, Klöppel G, Lauwers GY, van Leeuwen DJ, Notohara K, Oshima K, Quaglia A, Sasaki M, Sessa F, Suriawinata A, Tsui W, Atomi Y, Nakanuma Y. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2007; 20: 701-709 [PMID: 17431410 DOI: 10.1038/modpathol.3800788]

7. Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec;39(12):1730-41. PMID:26559377

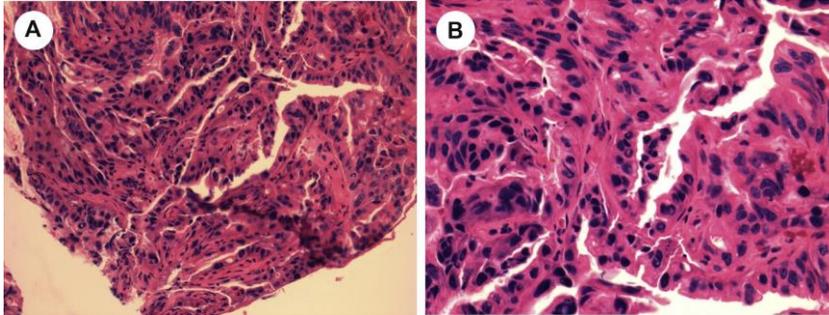




Дисплазия низкой степени злокачественности/билиарная интраэпителиальная неоплазия низкой степени злокачественности (LGD)

Плоская, микропапиллярная, псевдопапиллярная или папиллярная архитектура. Наблюдается ядерная псевдостратификация, варьирующаяся от нижней двух третей эпителия до достижения поверхности, обращенной в просвет. Очаговая потеря клеточной полярности, но не диффузная. Цитологически имеется ядерная аномалия, включая ядерную гиперхромазию, удлинение или увеличение ядер. Имеются различия в размерах и форме ядер. Ядерная мембрана неовная. Соотношение N:C увеличивается. Митозы присутствуют, но редко.

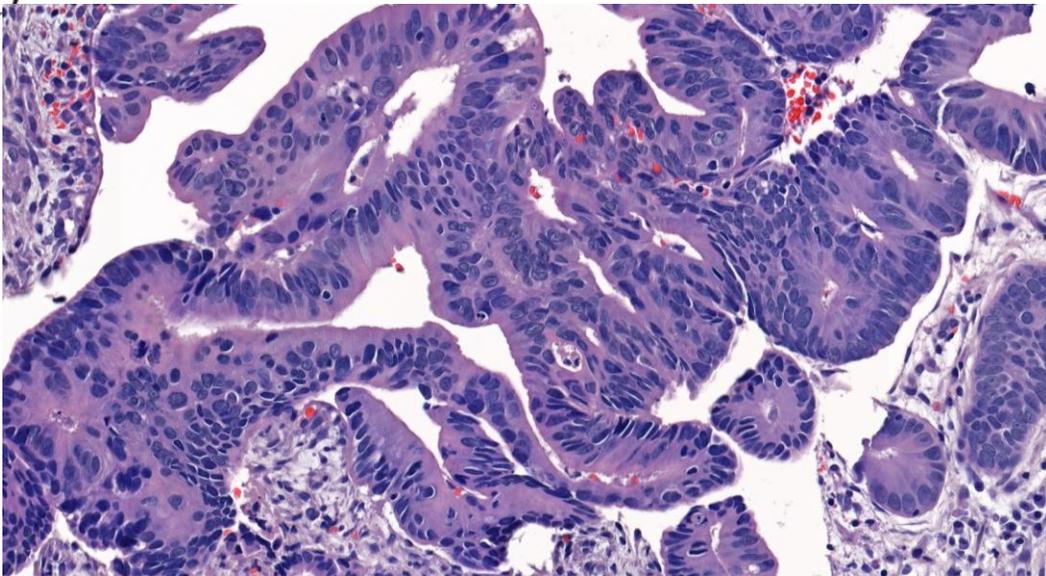
WB



Дисплазия высокой степени злокачественности/билиарная интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности (HGD)

Псевдопапиллярная, микропапиллярная или папиллярная архитектура, и лишь в редких случаях плоская. Присутствуют комплексные изменения архитектуры. Полярность клеток диффузно и сильно искажена, ядра достигают и скапливаются на поверхности просвета. Можно увидеть «отпочковывание» небольших скоплений эпителиальных клеток в просвет и формирование крибриформных структур. Имеются цитологические признаки злокачественности с выраженными нарушениями ядерной мембраны, гиперхромазией или аномально большими ядрами. Цитологически напоминают карциному, но инвазия базальной мембраны отсутствует. Иногда наблюдаются митозы.

WB



Human Pathology (2021) 107, 28–34

ELSEVIER

Human
PATHOLOGY
www.elsevier.com/locate/humpath

Original contribution

Interobserver agreement in pathologic evaluation of bile duct biopsies[☆]

Yong-Jun Liu MD, PhD^{a,b}, Jessica Rogers MD^a, Yao-Zhong Liu MD, PhD^c, Xianyong Gui MD, PhD^a, Florencia Jalikis MD^a, Lisa Koch MD, PhD^a, Paul E. Swanson MD^a, Camtu D. Truong MD^a, Matthew M. Yeh MD, PhD^{a,d,*}

^a Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, 98195, USA
^b Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, WI, 53705, USA
^c Department of Biostatistics and Data Science, Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine, LA, 70112, USA
^d Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, 98195, USA

Received 16 August 2020; revised 7 October 2020; accepted 12 October 2020
 Available online 29 October 2020

Keywords:
 Biliary strictures;
 Bile duct biopsy;
 Dysplasia;

Summary Intraductal biopsy is commonly used for preoperative evaluation of the etiology of biliary strictures. Interpretation of intraductal biopsies is frequently challenging. The diagnosis often suffers from interobserver disagreement, which has not been studied in the literature. We sought to assess interobserver concordance in the interpretation of intraductal biopsies. Eighty-five biopsies were obtained following liver fibroplastic intrahepatic cholangitis for dysplasia (INFC). Indications for dysplasia

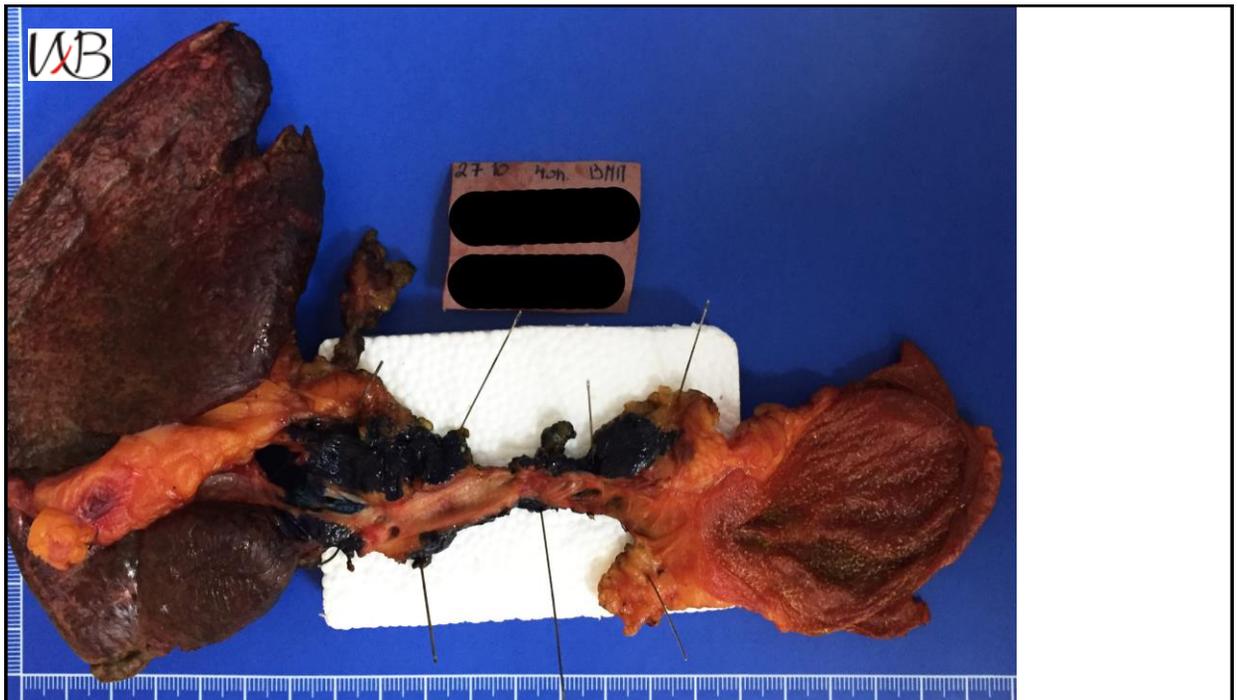
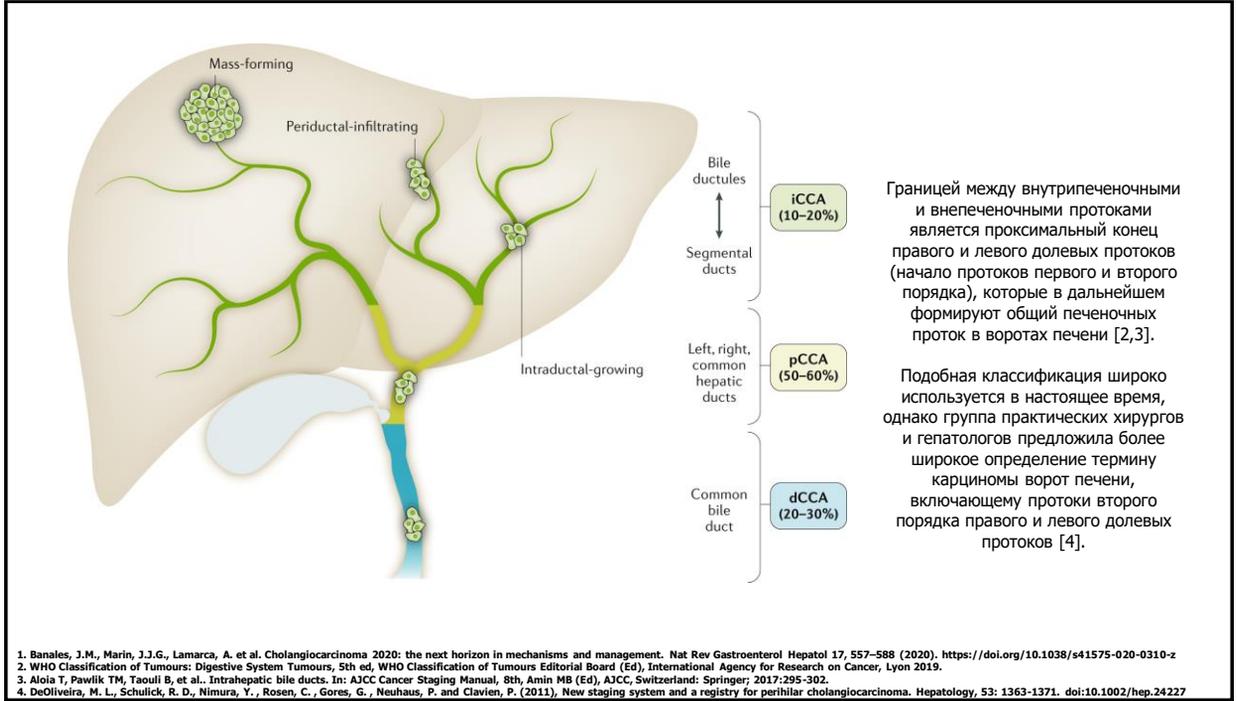
Интерпретация внутрипротоковых биопсий является сложной задачей, и диагноз бывает часто затруднён из-за разногласий между патологами.

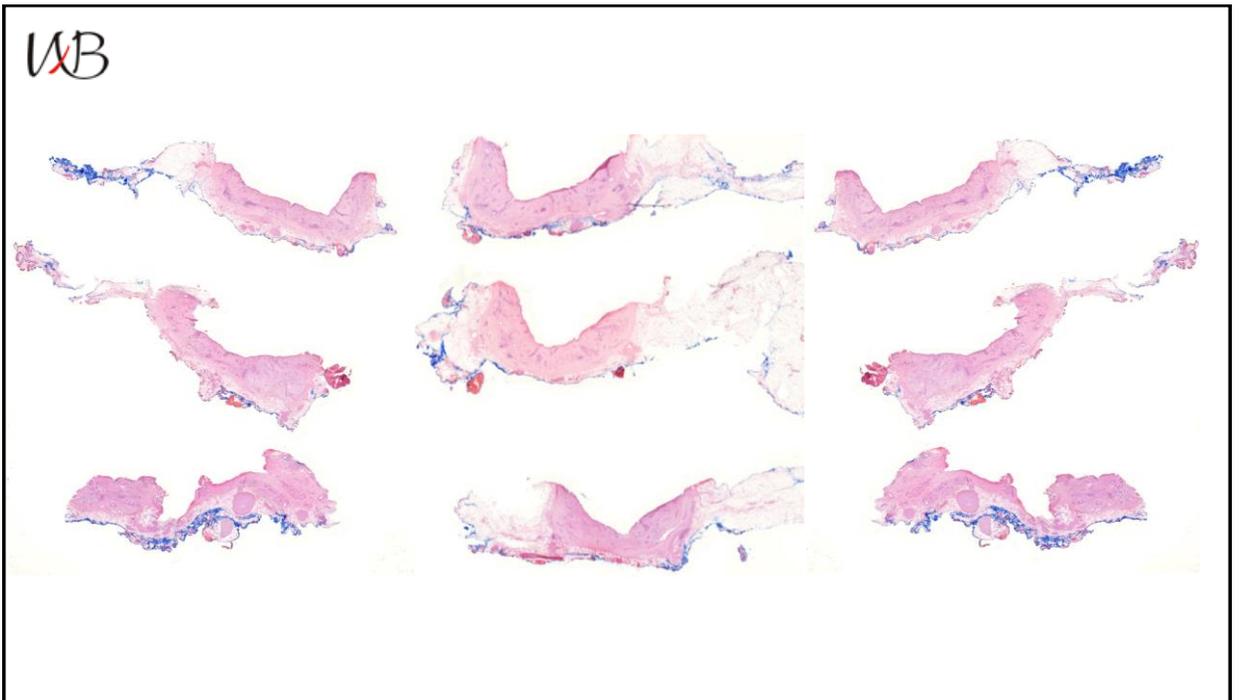
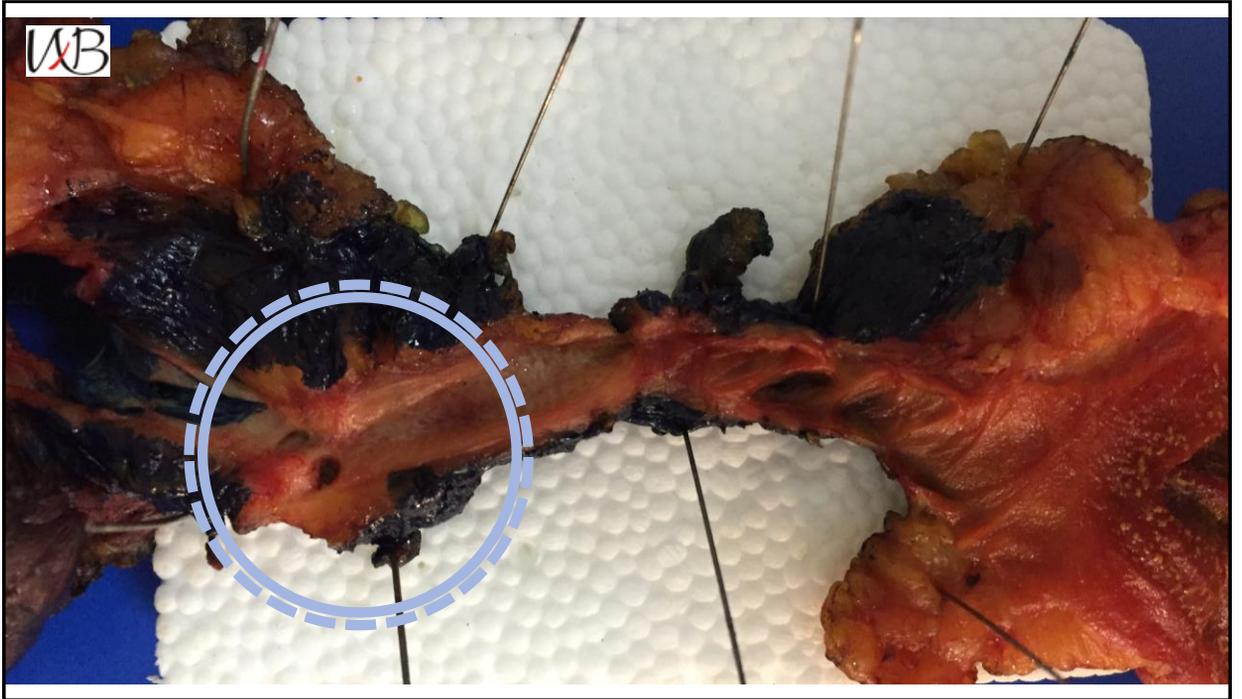
Согласованность между патологами была лучше после консенсуса/обучения уточняющих гистологические особенности.

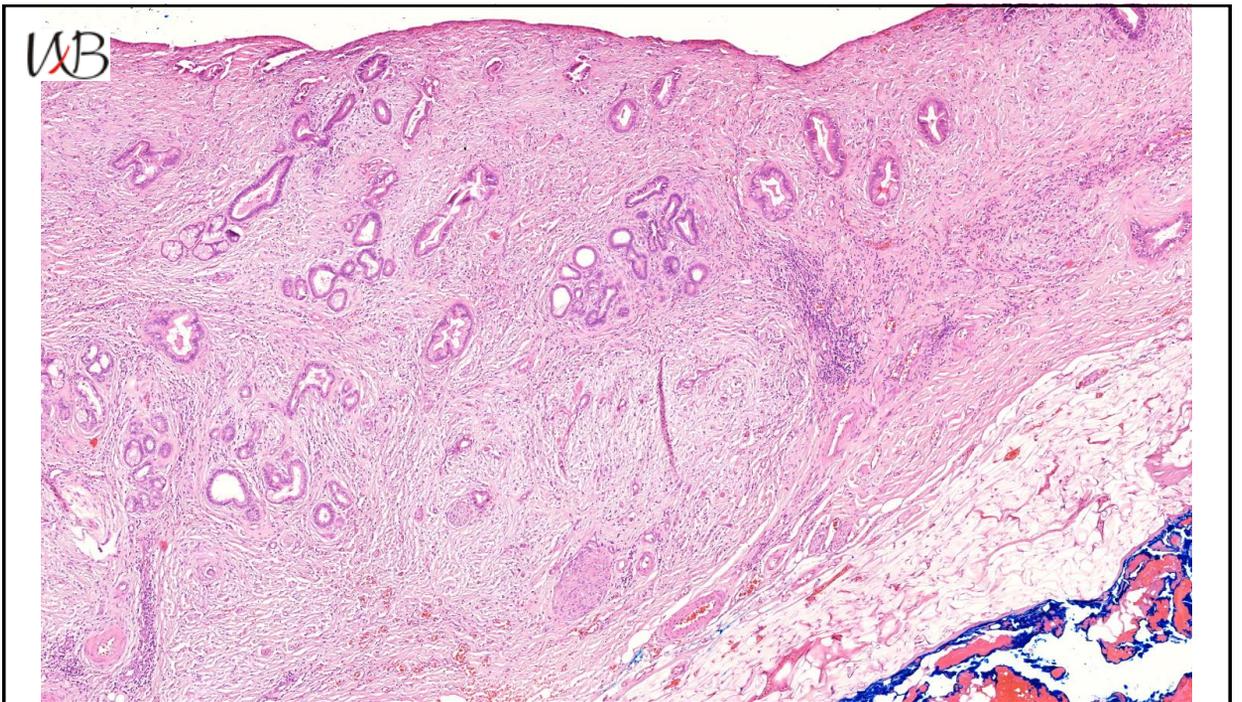
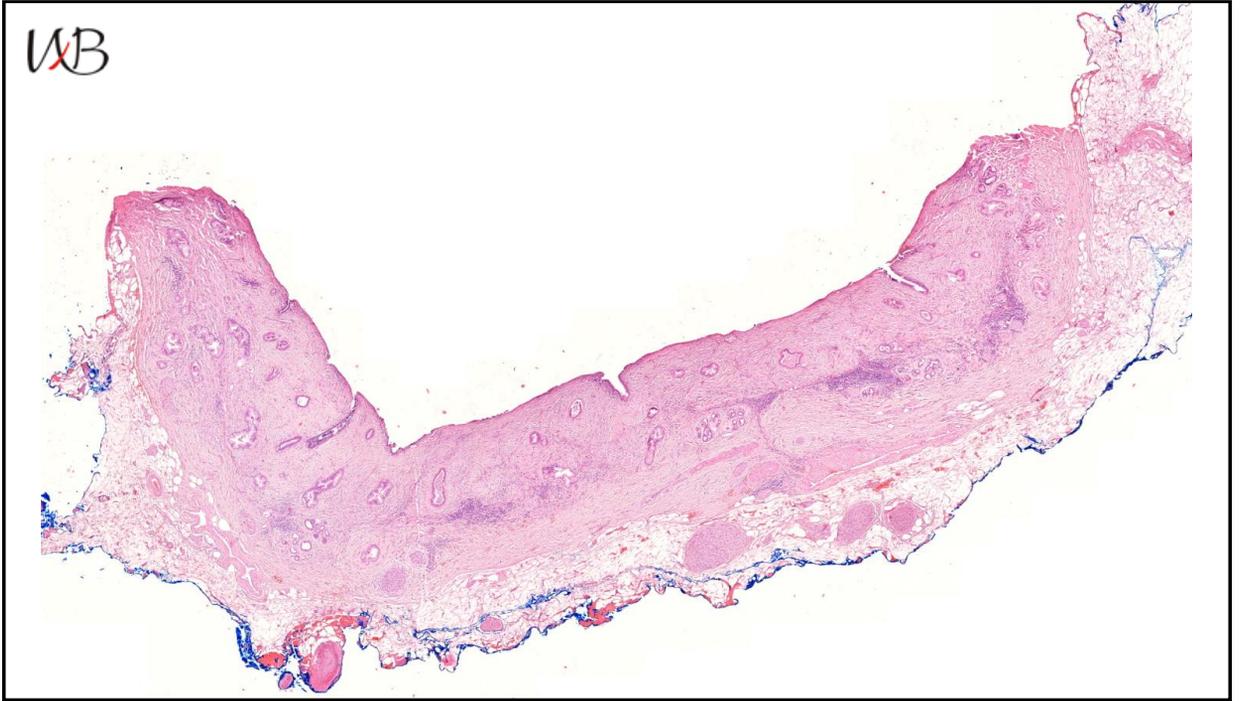
Поиск второго мнения и достижение консенсуса между группами патологов было бы полезно для дальнейшего улучшения диагностики.

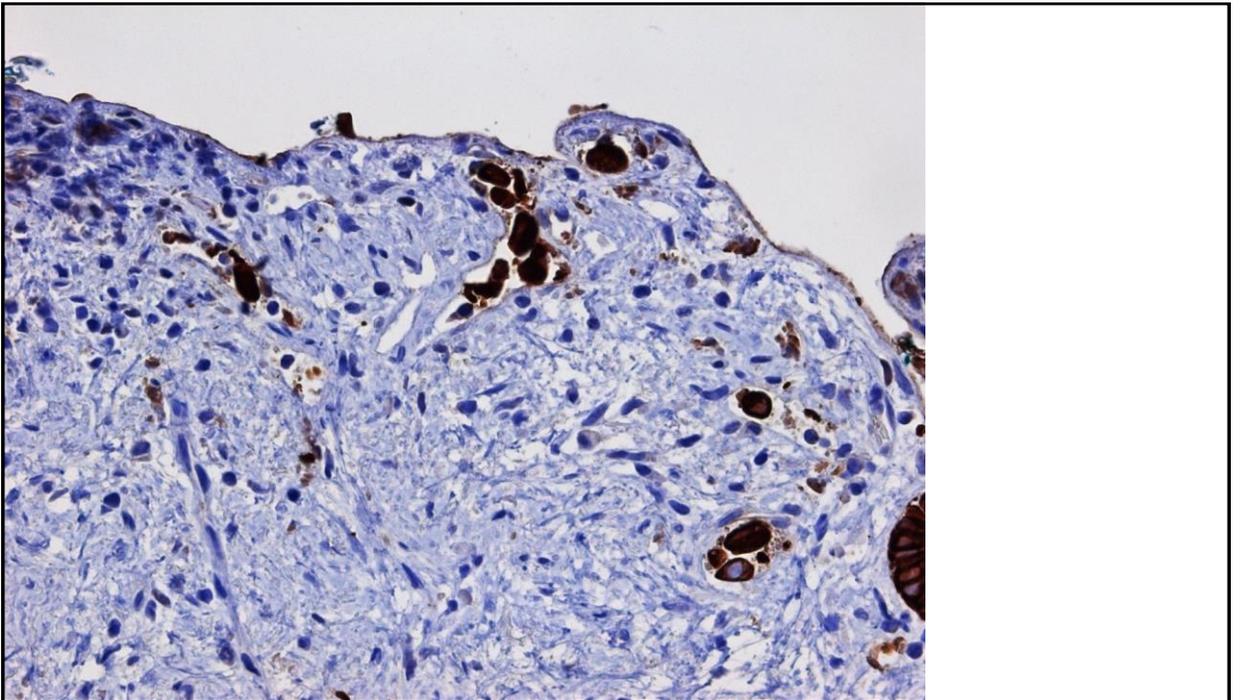
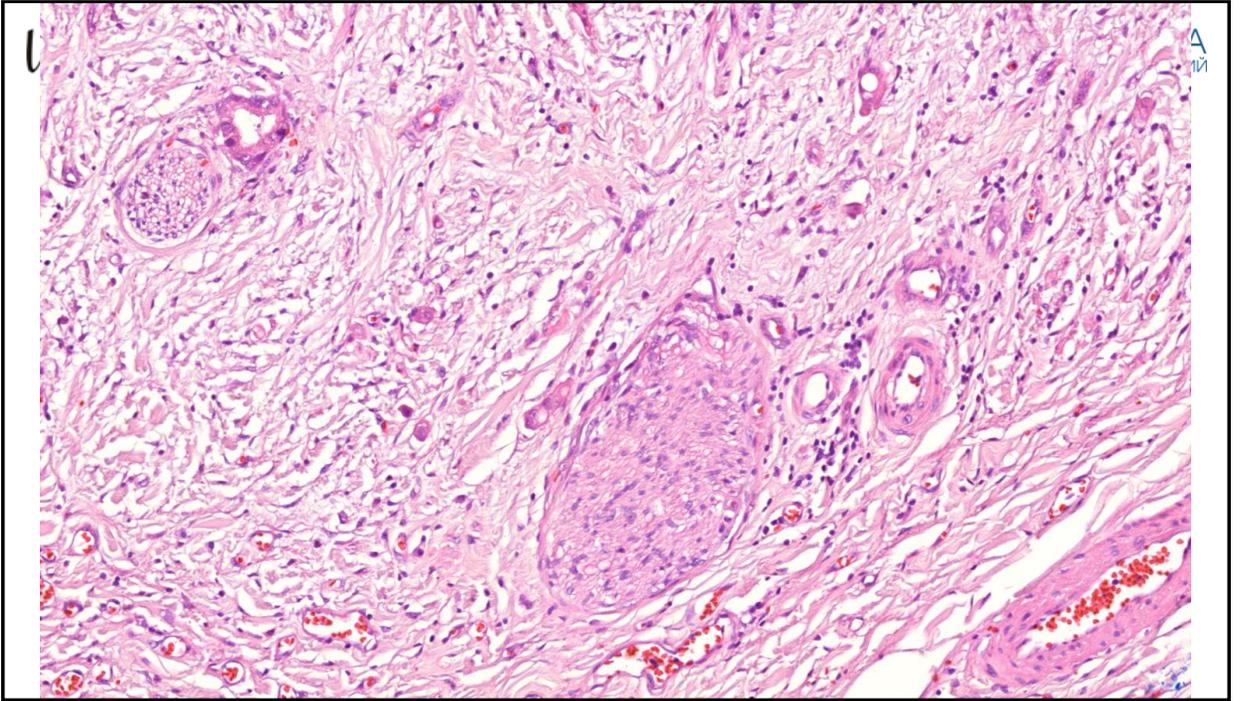
WB

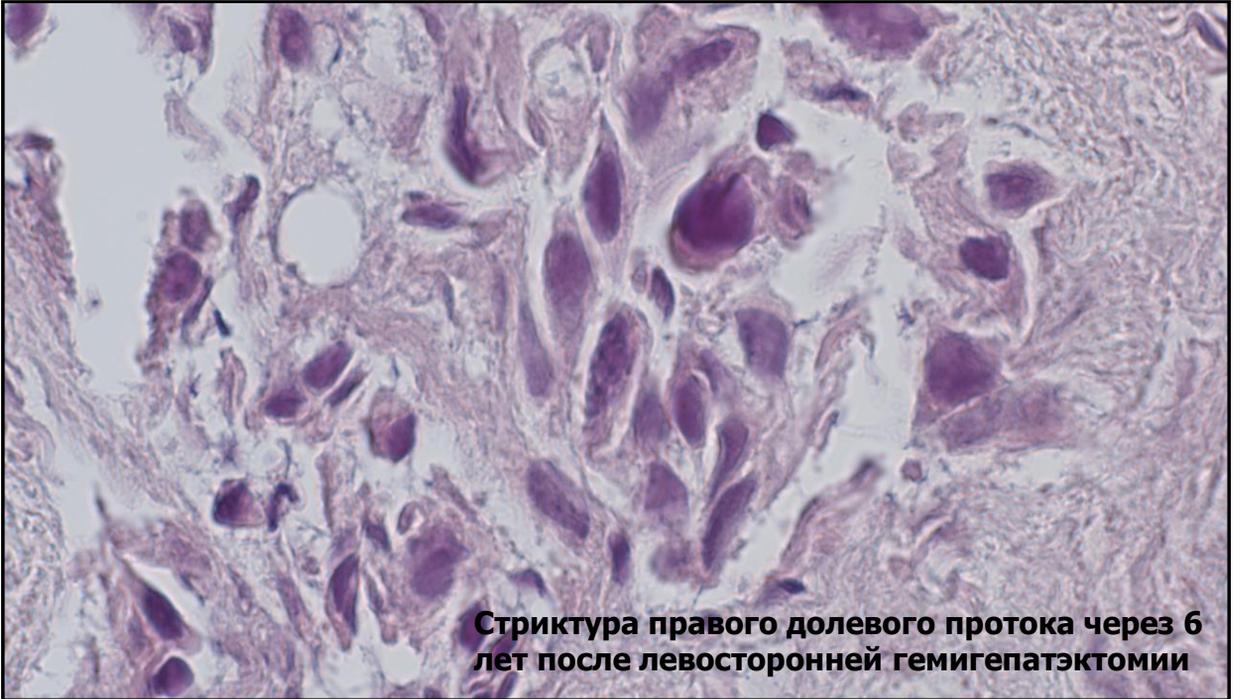
По сравнению с пищеводом Барретта и воспалительным заболеванием кишечника воспроизводимость морфологических признаков дисплазии/неоплазии желчевыводящих путей в биоптатах **относительно менее изучена**, хотя диагностические критерии были изложены в Классификации опухолей ВОЗ и литературе. Отчасти это связано с тем, что злокачественные новообразования желчевыводящих путей встречаются реже. **Трудность доступа** к желчевыводящим путям также является фактором, способствующим этому. Пищевод Барретта и воспалительные заболевания кишечника имеют хорошо установленные морфологические критерии для классификации дисплазии, и существуют эффективные механизмы наблюдения для оценки риска прогрессирования от дисплазии до инвазивной карциномы. Воспроизводимость этих диагностических критериев широко оценивалась, однако **такие данные ограничены для желчевыводящих путей**.











WB

Спасибо за внимание!



A QR code is located in the bottom right corner of the slide, likely linking to additional resources or the presenter's contact information.



**Next-Generation Sequencing and Fluorescence *in situ* Hybridization
have Comparable Performance Characteristics
in the Analysis of Pancreaticobiliary Brushings for Malignancy**

Jonathan C Dudley,* Zongli Zheng,* Thomas McDonald,* Long Phi Le,* Dora Dias-Santagata,*
Darrell Borger,* Julie Batten,* Kathy Vernovsky,* Brenda Sweeney,* Ron Arpin,*
William R Brugge,†‡ David G Forcione,†‡ Martha Bishop Pitman*§, and A. John Iafrate*§
J Mol Diagn. 2016 Jan; 18(1):124-30.

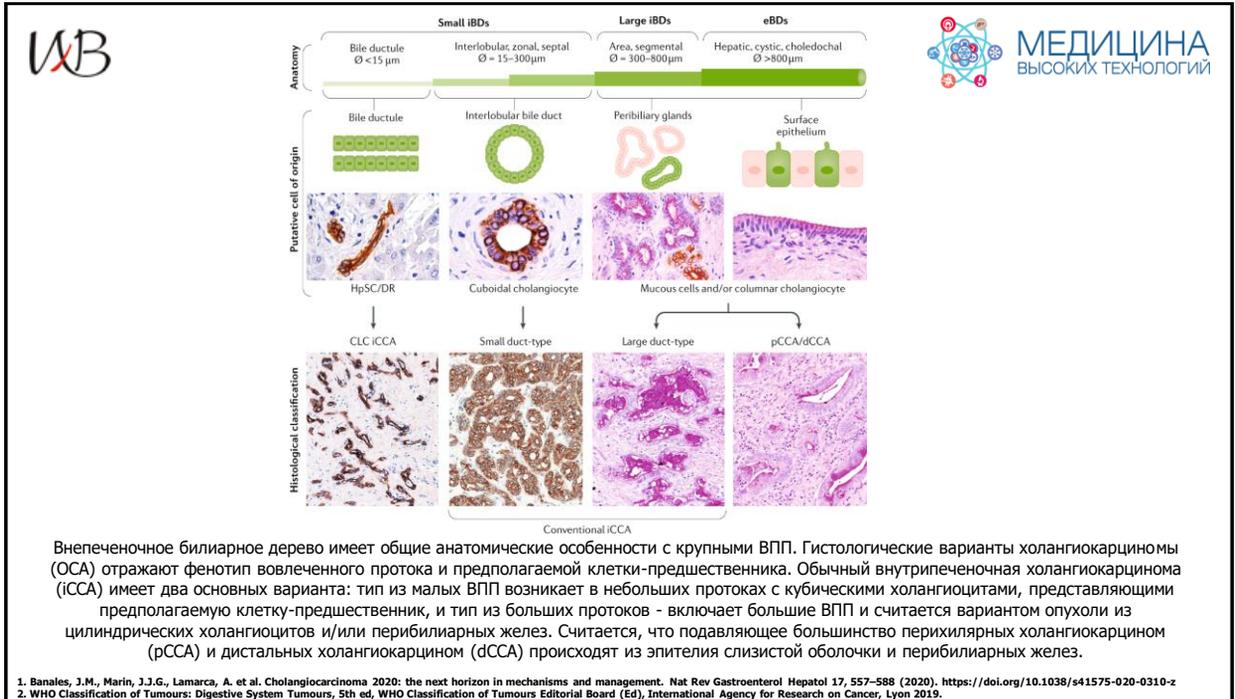
	Cytology	FISH	NGS	Cytology+FISH	Cytology+NGS	Cytology+NGS+FISH
Sensitivity (95% CI)	67 (48-82)	55 (36-72)	74 (53-88)	76 (58-89)	85 (68-95)	85 (60-95)
Specificity (95% CI)	98 (89-100)	94 (83-99)	98 (87-100)	92 (80-98)	96 (85-99)	90 (77-97)
Accuracy	85	78	88	85	91	88



**Integrating next-generation sequencing to endoscopic
retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-obtained biliary
specimens improves the detection and management of patients
with malignant bile duct strictures**

Singhi A...Slivka A Gut 2020;69:52–61. doi:10.1136/gutjnl-2018-317817

- Проспективное исследование высокочувствительного NGS для 28 генов (BiliSeq)
- Сравнивается с цитологическими и гистологическими образцами пациентов со стриктурами желчевыводящих путей и сывороточным CA19.9
- Чувствительность и специфичность BiliSeq для злокачественных стриктур составила 73% и 100% соответственно.
- Повышенная концентрация CA19-9 в сыворотке крови и патолого-анатомическое исследование имели чувствительность 76% и 48%, а специфичность 69% и 99% соответственно.
- Комбинация BiliSeq и патолого-анатомического исследования увеличила чувствительность до 83% и сохраняла специфичность 99%.
- BiliSeq повысил чувствительность патолого-анатомического исследования в случае злокачественности с 35% до 77% при браш-биопсии желчных путей и с 52% до 83% при щипковой биопсии желчных путей.
- Среди пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) чувствительность BiliSeq составила 83% по сравнению с патолого-анатомическим исследованием с чувствительностью 8%.
- Выявленные терапевтически значимые геномные изменения
- Два пациента с холангиокарциномой, с амплификацией гена ERBB2, получили схему лечения на основе трастузумаба и имели измеримый клинико-рентгенографический ответ.





1990-Е Годы: Опубликованные Критерии Диагностики Аденокарциномы желчных протоков



МЕДИЦИНА
ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Японские критерии [1]

потеря сортового расположения, увеличение размера ядер, потеря полярности, обилие эритроцитов в мазке, наличие плоских ядер и расположение "клетка в клетке".

Критерии Айовы [2]

размазывание ядер (молдинг), слипание хроматина и увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения
чувствительность 83% и специфичность 98%.

Бостонские критерии [3]

Объединили Японские критерии и критерии Айовы
потеря полярности, размазывание ядер (молдинг) и слипание хроматина
Общее впечатление доброкачественного или злокачественного – единственный лучший предиктор карциномы (цитологи обладают очень хорошей способностью определять, является ли степень атипии в образце репрезентативной для злокачественности).

1. Nakajima, T., et al., Multivariate statistical analysis of bile cytology. Acta Cytol, 1994. 38(1): p. 51-5.

2. Cohen, M.B., et al., Brush cytology of the extrahepatic biliary tract: comparison of cytologic features of adenocarcinoma and benign biliary strictures. Mod Pathol, 1995. 8(5): p. 498-502.

3. Renshaw, A.A., et al., Bile duct brushing cytology: statistical analysis of proposed diagnostic criteria. Am J Clin Pathol, 1998. 110(5): p. 635-40.



Cytologic predictors of malignancy in bile duct brushings: a multi-reviewer analysis of 60 cases Avadhani V ... and Reid DM. Modern Pathology 2017. 30, 1273-1286

Определены 11 критериев, полезных для выявления злокачественных новообразований.

- Гипо/гиперхромазия
- Ядерная нерегулярность
- Ядерный полиморфизм
- Наличие 2-клеточной популяции
- 3-мерная архитектура
- Высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение (N:C >50%)
- Гиперцеллюлярность
- Цитоплазматический муцин
- Ядерный молдинг
- Дисгезия
- Заметные ядрышки

Наличие более 3 критериев позволяет установить диагноз злокачественной опухоли с максимальной чувствительностью, специфичность и точность



Холангиокарцинома это первичная злокачественная опухоль печени, исходящая из эпителия желчных протоков, с холангиоцеллюлярной дифференцировкой и без гепатоцеллюлярного компонента.

Холангиокарцинома может развиваться в любой части желчного дерева, от мельчайших желчных проточков до желчного протока ампулярного региона.

Холангиокарцинома классифицируется на внутripеченочную и внепеченочную, последняя в дальнейшем может быть субклассифицирована на карциному ворот печени и прочие дистальные карциномы желчных протоков, в зависимости от локализации.