

# ПЕРВЫЙ КАЗАХСТАНСКИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

«НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РАДИОЛОГИИ,  
ЛАБОРАТОРНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ»

Астана, 23-24 сентября  
2014

# KIM D F

## БАҒДАРЛАМА

### I КАЗАКСТАНДЫҚ МЕДИЦИНАЛЫҚ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ФОРУМ:

«Радиология (КТ, МРТ, ПЭТ, УДЗ), зертханалық және  
функционалдык диагностикадағы жаңа технологиялар»

23-24 қыркүйек  
Қазақстан (Астана)  
Бонна үй-«Думана»

2014

## ПРОГРАММА

### I КАЗАХСТАНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ФОРУМА:

«Новые технологии в радиологии (КТ, МРТ, ПЭТ, УЗи),  
лабораторной и функциональной диагностике»

23-24 сентября  
Казахстан (Астана)  
Отель «Думана»

2014

September 23-24  
Kazakhstan (Astana)

## 1-й Казахстанский диагностический форум, Астана, 2014





**Профессор Тадао Кобаяши,  
руководитель научно-  
исследовательского центра  
Высшей школы  
Медицины, Осака.  
пионер жидкостной цитологии  
в Японии (более 20 лет)**





# **JSCC: GLOBAL ASIA FORUM**

**Конгресс Ассоциации Клинических  
Цитологов Японии, 13-14 июня, 2015  
префектура Мацуэ**





**Участники международной секции, по проблемам  
скрининга рака шейки матки  
(Тайвань, Вьетнам, Казахстан, Англия, Япония, Россия)**

**JSCC: GLOBAL ASIA FORUM in Matsue**

**June 13, 2015**

**14:00-16:00**

# **Cervical cancer screening in Japan and its directed approach**

**Masatsugu Ueda, MD, PhD, FIAC  
Director, Cytopathology and Gynecology,  
Osaka Center for Cancer and Cardiovascular  
Disease Prevention, Osaka, Japan**



# Cervical cancer screening program in Taiwan: Past, Present and Future

Chiung-Ru Lai, MD, FIAC  
Department of Pathology  
Taipei Veterans General Hospital

# Pragmatic approach to cervical cancer screening: the challenge of Russia

Yuri K. Batoroev, MD, PhD.  
Lada Y. Kisilitsina, MD

Department of  
Cytopathology,  
Oncology Hospital,  
Irkutsk, Russia





Переезд в город Мацуяма, в Ehime Prefectural University of Health Sciences, в лабораторию цитопатологии  
(руководитель исследовательской группы “Osaka”, профессор Y.Norimatsu)



**Ehime Prefectural Central Hospital**











# Новые технологии: жидкостная цитопатология эндометрия

**TADAO K. KOBAYASHI**

**Cancer Education & Research Center, Osaka  
University Graduate School of Medicine, Osaka,  
Japan**

**Перевод Батороева Ю.К. Иркутск**

# The Role of Liquid-Based Preparation in the Evaluation of Endometrial Cytology

Yoshiaki Norimatsu<sup>a</sup> Kenji Yanoh<sup>b</sup> Tadao K. Kobayashi<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Medical Technology, Ehime Prefectural University of Health Sciences, Toho; <sup>b</sup>Department of Gynecology, Tohoku General Hospital, Sendai; and <sup>c</sup>Cancer Education and Research Center, Osaka University Graduate School of Medicine and Health Science, Osaka, Japan

## Key Words

Endometrial cytology · Endometrial carcinoma · Liquid-based preparation

## Abstract

**Objective:** Liquid-based preparation (LBP) of the endometrial lesions is an important diagnostic tool for a variety of endometrial abnormalities because of its simplicity and high qualitative diagnostic yield. We aimed to investigate the LBP method for endometrial cytology to evaluate both benign and abnormal endometrial lesions. **Study Design:** LBP is a semiautomated methodology that has recently become widely available and has gained popularity as a method of collecting and processing both gynecologic and non-gynecologic cellular specimens. **Results:** Some peculiar endometrial cytoarchitectural features were described using LBPs. These were advantageous to screen as compared to conventional slides due to a smaller screening area and an excellent quality of cell preparations. **Conclusions:** LBP is a useful tool in the cellular diagnosis and follow-up of endometrial abnormalities, which remains complementary to the emerging molecular diagnostic cytopathology. The study of LBPs from endometrial cytology could be challenging since it is affected by numerous look-alikes and diagnostic pitfalls. This review discusses these various entities and takes into consideration the ancillary techniques that may be useful in the diagnostic procedure. © 2013 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Population-based cancer data in Western countries, particularly in the USA, shows a significant increase in the incidence of endometrial cancer starting in the early 1970s [1]. It is also known that the incidence of endometrial cancer has risen each year in Japan over a period of 30 years [2]. Therefore, the early detection of endometrial cancer is important for the improvement of the long-term survival rate of patients, and endometrial cytology has been widely used in Japan as the main screening procedure [3]. Direct cellular sampling of the endometrial vault increases the sensitivity of adenocarcinoma detection. Although a number of sampling methods have been introduced over the years, the sensitivity for the detection of endometrial adenocarcinoma using direct endometrial sampling depends in part on whether tissue fragments are obtained [4]. Endometrial cytology is a great challenge to both cytopathologists and cytotechnologists. The possibility of obtaining high-quality endometrial samples could be of great help in unifying the diagnostic terminology and in permitting a better dialogue among cytotechnologists, cytopathologists and clinicians; these features constitute the premises for the routine introduction of the test in the gynecologic practice [5–7]. In the past the adoption of endometrial cytology as a diagnostic procedure has been hampered by the difficulties that arose in interpreting the cellular findings due to several factors

Acta Cytologica  
September / October  
2013;57:423-435  
Norimatsu Y, Yanoh K,  
Kobayashi TK



---

# **The Role of Liquid-Based Preparation in the Evaluation of Endometrial Cytology**

Yoshiaki Norimatsu<sup>a</sup> Kenji Yanoh<sup>b</sup> Tadao K. Kobayashi<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Medical Technology, Ehime Prefectural University of Health Sciences, Toke, <sup>b</sup>Department of Gynecology, Suzuka General Hospital, Suzuka, and <sup>c</sup>Cancer Education and Research Center, Osaka University Graduate School of Medicine and Health Science, Osaka, Japan



100% 90% 80% 70% 60% 50% 40% 30% 20% 10% 0%



Winifred Gray  
Gabrijela Kocijan

Copyright © 2004 by John Wiley & Sons, Inc.

While the commercial trading industry is recovering, some liquidity gaps are being experienced, especially in the overnight market. The absence of the futures market is also a factor in some cases. The market could also suffer from a credit crunch as a result of widespread uncertainty over credit rating. As the gap widens, the trading on 30-day forward contracts will be affected. The trading on 30-day forward contracts will be affected. The trading on 30-day forward contracts will be affected.

# Cytology of the body of the uterus

Tadao K. Kobayashi, Yoshiaki Norimatsu and Anna Maria Buccoliero

## Chapter contents

Introduction

Endometrial sampling and processing

Cells present in endometrial samples

Cytological findings in direct preparations using cytoarchitectural features

the cycle. Beyond day 10–12 of the cycle the finding is considered abnormal, and should be evaluated in the light of clinical details such as the presence of an intrauterine contraceptive device, a recent pregnancy, contraceptive hormone use with break-through bleeding, recent uterine instrumentation or known endometrial pathology. In postmenopausal patients, any shedding of endometrial cells seen in cervico-vaginal cytological samples should be considered abnormal, since it is a potential

features

cytological findings in direct preparations using cytoarchitectural features

Endometrial sampling and processing

Cells present in endometrial samples

Introduction

the cycle. Beyond day 10–12 of the cycle the finding is considered abnormal, and should be evaluated in the light of clinical details such as the presence of an intrauterine contraceptive device, a recent pregnancy, contraceptive hormone use with break-through bleeding, recent uterine instrumentation or known endometrial pathology. In postmenopausal patients, any shedding of endometrial cells seen in cervico-vaginal cytological samples should be considered abnormal, since it is a potential

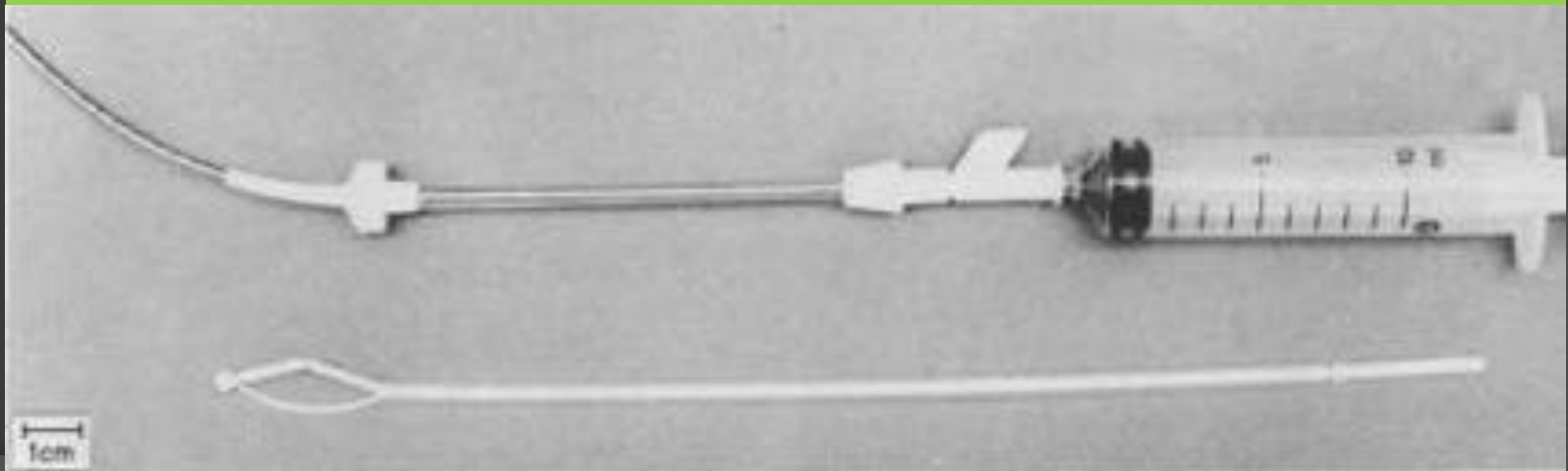
Цитологии эндометрия в качестве диагностической процедуры была затруднена в прошлом из-за проблем, возникающих при интерпретации цитологических выводов из-за целого ряда факторов. К ним относятся наличие избыточного количества крови во многих образцах, что приводит к ухудшению отображения материала, тенденция к наслоению клеток и проблем, связанных с клеточными группами. Также сложная физиология эндометрии, которую необходимо принять во внимание при оценке образца.

В последнее время использование жидкостной цитологии (LBC), с её способностью удалять кровь и слизь и распределить клетки равномерно в тонком слое на стекле обеспечило возможность заново оценить роль цитологии эндометрия в цитодиагностике

Эндометриальный выборки  
Комплексная физиология эндометрия  
Новая технология (жидкостная  
цитология)  
Новая оценка роли цитологии  
эндометрия  
Применение для вспомогательной  
техники (ISS, TSM и молекулярное)  
Критерии цитоархитектоники  
LBC против обычных слайдов



**Skaarland E: New concept in  
diagnostic endometrial cytology:  
diagnostic criteria based on  
composition and architecture of large  
tissue fragments in smears  
J Clin Pathol 1986;39:36-43**



# Клеточная оценка жидкостной цитологии

- Нормальный эндометрий
  - Гиперплазия эндометрия
  - Высокодифференцированные  
аденокарциномы
  - Неупорядоченный эндометрий при  
ановуляции
- (железисто-стромальные нарушения)

Эндометриальные клетки в шейечной цитологии  
Менструальный период  
Ранняя пролиферативная фаза  
После 10-12 день цикла  
[в/маточные спирали, недавняя беременность,  
использование противозачаточных средств,  
гормонов, внутриматочные процедуры]  
- кровомазанье в постменопаузе

## Аномальные находки клеток эндометрия

- Эндометрит
- Полипы эндометрия
- Субмукозная лейомиома
- Гиперплазия эндометрия
- Рак эндометрия

Тем не менее, чувствительность шеечной цитологии для патологии эндометрия является низкой, поскольку значительное сгущивание не происходит даже в случаях рака эндометрия.

## Взятие образцов эндометрия

Прямой метод является значительно более надежным, чем шеечная цитологии

Метод прямого отбора проб

[1] Аспирация

[2] Промывание

[3] Щеточные соскобы

Прямая аспирация полости матки с помощью канюли был введен Папаниколау & Cary 1943.



## Разновидности инструментов

1943: Metallic cannula (Pap/Cary)

1955: Endometrial brush (Ayre)

1956: Aspiration cannula (Jordan)

1964: Jet washer (Dowling)

**1968: Endometrial brush (Johnsson & Stormby)**

1969: Gravlee's negative pressure jet wash (Gravlee)

1971: Kuper brush (Butler)

1975: Mendhosa cannula (Jimenez-Ayala)

1981: Isaacs' endometrial sampler (Koss)

1983: Masubuchi apparatus (Inoue)

1984: Mi-Mark cannula (Koss)

1987: Endometrial pistol (Bouchardy)

**1988: Endopap sampler (Bistoletti)**

1993: Tao brush (IUMC) (Tao & Maksem)

1997: Tao brush (IUMC) (Tao)

2000: Tao brush (Yang)

**2006: Uterobrush (Fujiwara)**

# Разновидности приспособлений



# Endometrial cytology with LBC

2002	Firat <i>et al.</i>	LB endometrial cytology: endometrial sample collection...	Diagn Cytopathol 27:393-394
2003	Gracia <i>et al</i>	Thin-layer cytology and histopathology in the evaluation...	J Reprod Med 48:882-888
2005	Papaefthimiou <i>et al</i>	The role of liquid-based cytology associated with curettages in....	Cytopathology 16:32-9
2005	Papaefthimiou <i>et al</i>	Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis of endometrial lesions utilizing LBC	Cancer 105:56-64
2007	Buccoliero <i>et al</i>	Liquid-based endometrial cytology in the management of sonographically...	Diagn Cytopathol 35:398-402
2008	Kipp <i>et al</i>	Direct uterine sampling with Tao brush sampler using LB	Cancer 114:228-35
2008	Buccoliero <i>et al</i>	Surveillance for endometrial cancer in women on tamoxifen: the role of LB...	Gynecol Obstet Inv 2008:65:240-6.
2009	Buccoliero <i>et al</i>	Liquid-based endometrial cytology: the Florence and Bari experience ...	Pathologica, 101:80-4
2009	Norimatsu <i>et al</i>	Utility of liquid-based cytology in endometrial pathology: diagnosis of ...	Cytopathology 20:395-402
2009	Watanabe <i>et al</i>	Liquid-based preparation for endometrial cytology ...	Cancer 117:254-63
2012	Norimatsu <i>et al</i>	Nuclear features in endometrial cytology: comparison of endometrial glandular ...	Diagn Cytopathool [Epub]

# **LBC(LBP) жидкостная цитология эндометрия**

- ThinPrep (Hologic Inc, USA)**
- SurePath (BD Diagnostics, USA)**

Есть тонкие различия между препаратами ThinPrep и SurePath, которые отражают различные устройства отбора проб, сбор средств массовой информации и техники обработки.



# ThinPrep (HOLOGIC)







BD Totalys <sup>TM</sup> SlidePrep

SurePath (BD)

# Традиционный метод (нет стандартизации)

# Жидкостная цитология (стандартизованный)

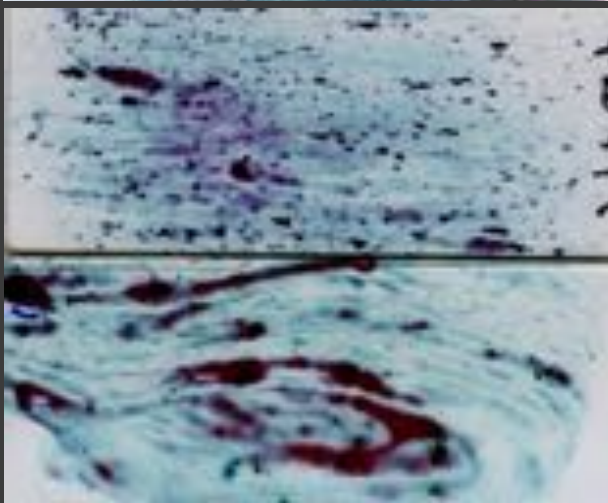
Endocyte



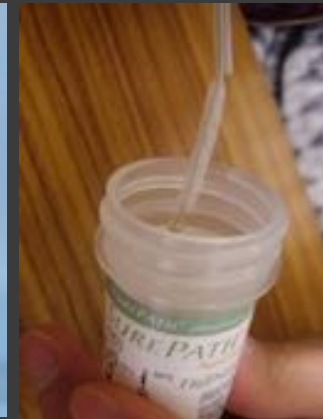
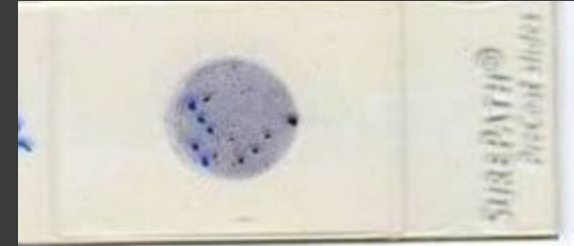
Endoserach



Brushing



Brush  
with two  
step  
method



Устройство опускают в емкость с фиксатором, где он активно промывается. Устройство удаляется из флакона.

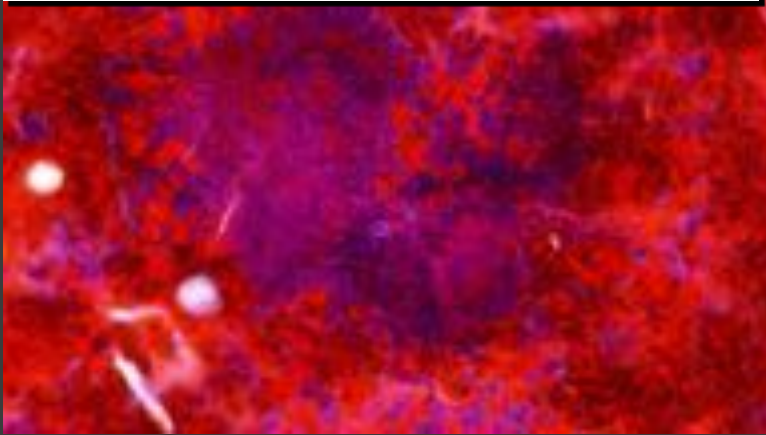




# Conventional: RBC, Mucus, Protein

# BD SUREPATH: Clean background

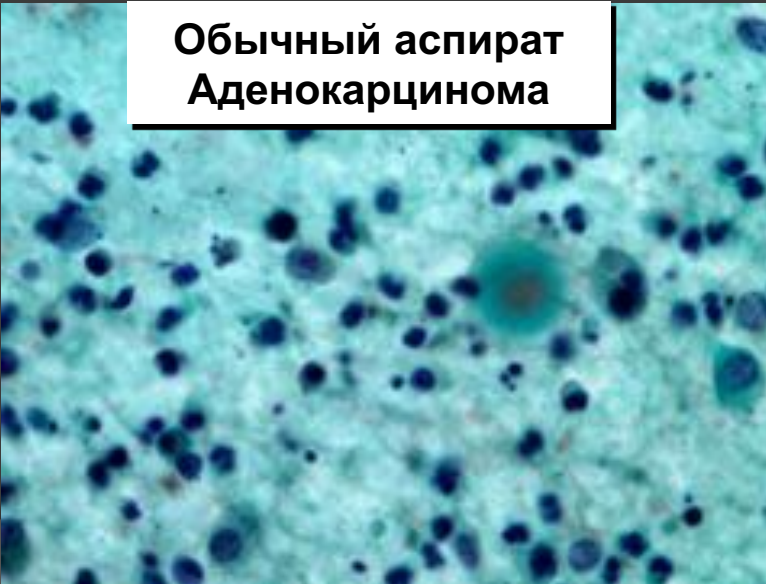
Обычный аспират  
Неопухолевый эндометрий



BD SUREPATH  
Неопухолевый  
эндометрий



Обычный аспират  
Аденокарцинома

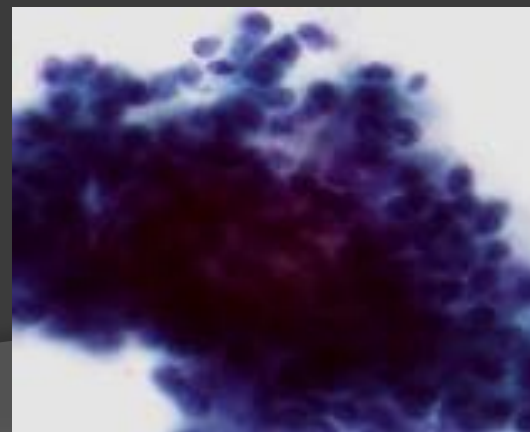
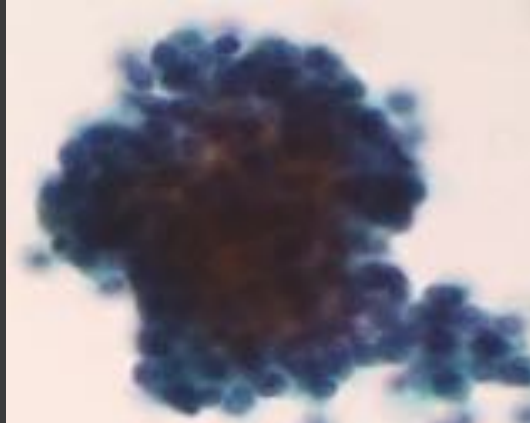
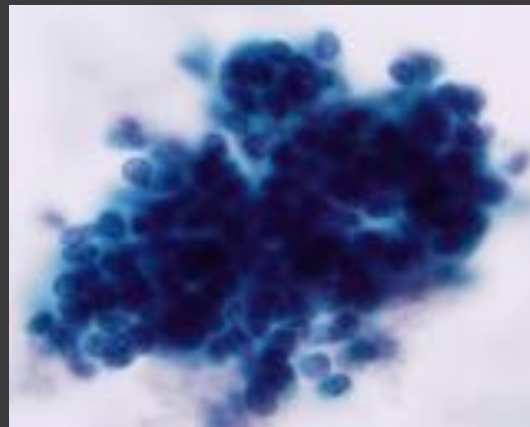
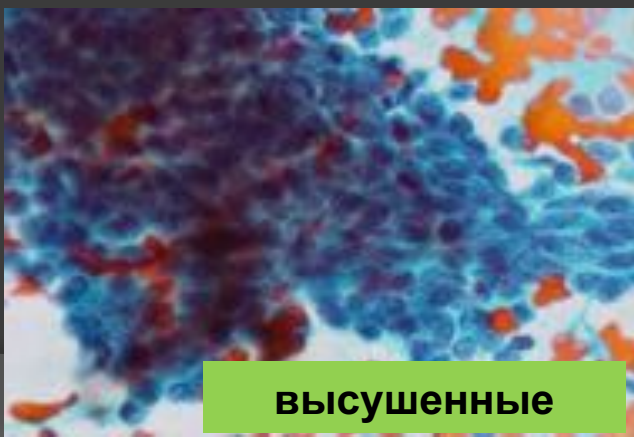
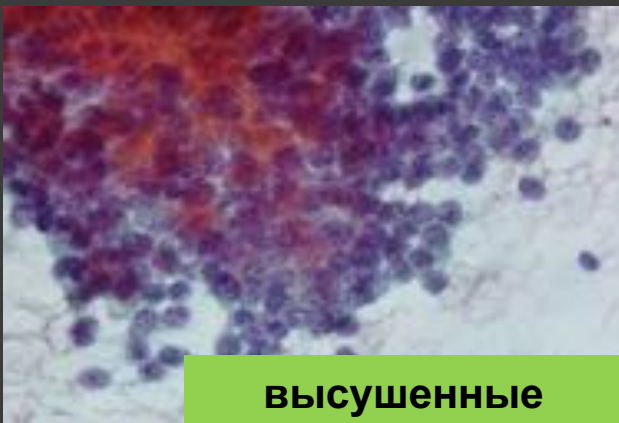
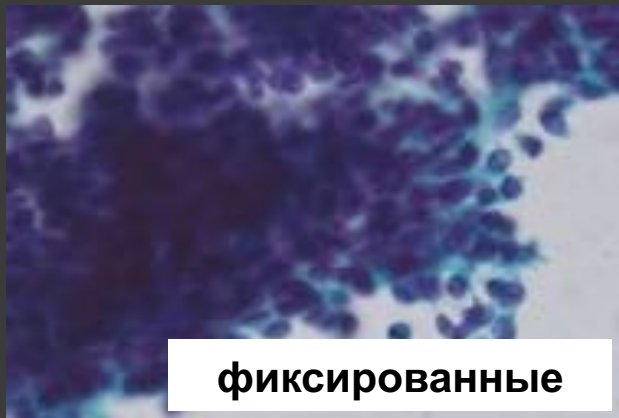


BD SUREPATH  
Аденокарцинома



# Обычные мазки

# LBC (жидкостная цитология)



**LBC: всегда  
постоянный  
результат**

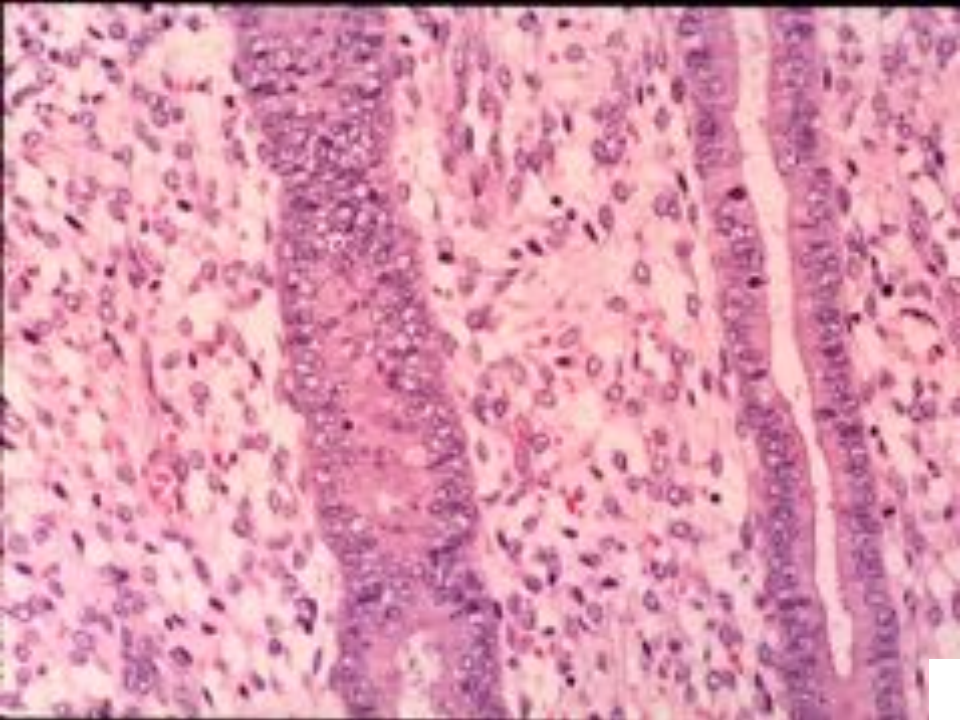


# Жидкостная цитология эндометрия

- Высокая специфичность и прогностическая ценность
- Низкая частота неудовлетворительных диагнозов
- Одно стекло обеспечивает достаточное количество материала
- Область подготовки меньше, чем обычная
- Достаточное количество и качество



**Клеточные кластеры  
отражают  
гистоархитектонику**



**Тубулярный  
тип**

**Фаза пролиферации**

## **Тип 1 “тубулярный; листовидный пласт”**

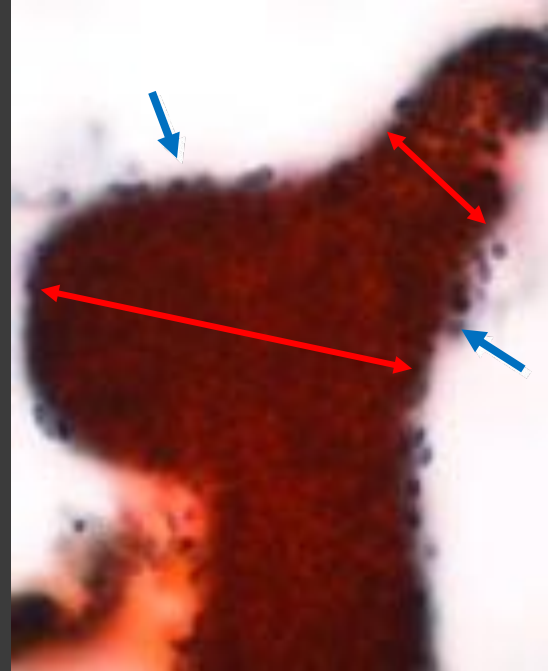
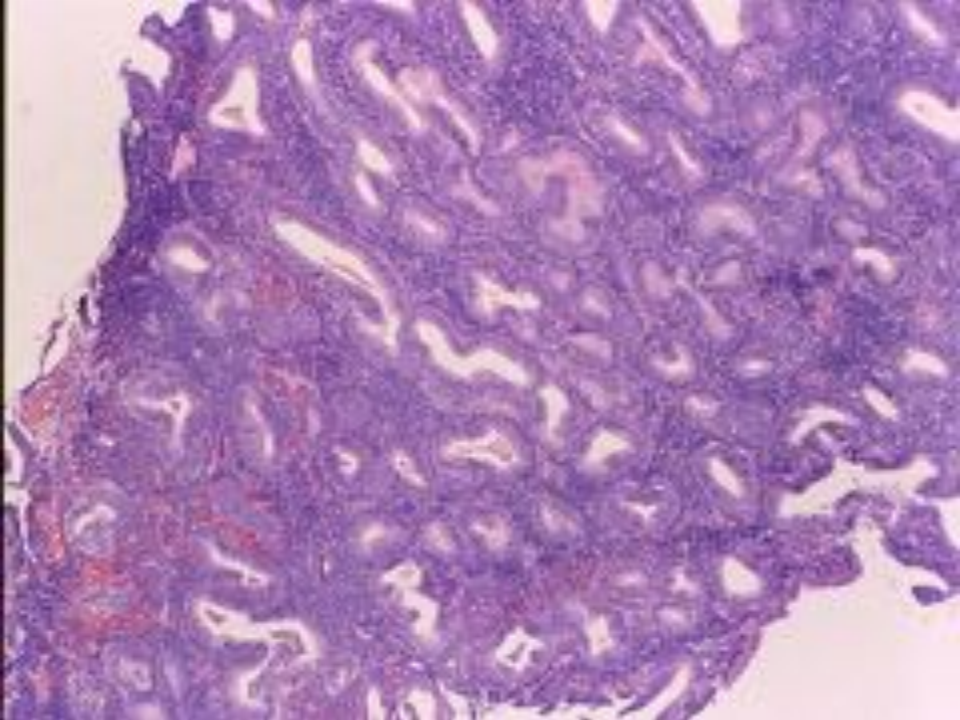
Цитоархитектура

- Железы в форме прямой трубки
- Ширина желез примерно одинакова
- Стромальные клетки по периферии (красные стрелки).
- Когда железа разрушена и развернута, выглядит как листовидный пласт.

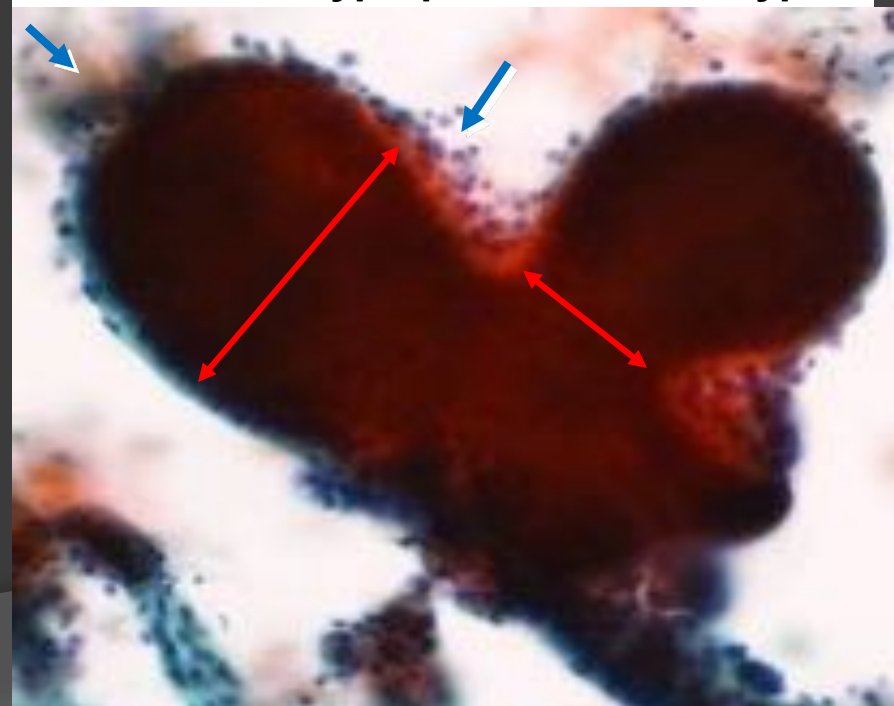


**Листовидный  
пласт**





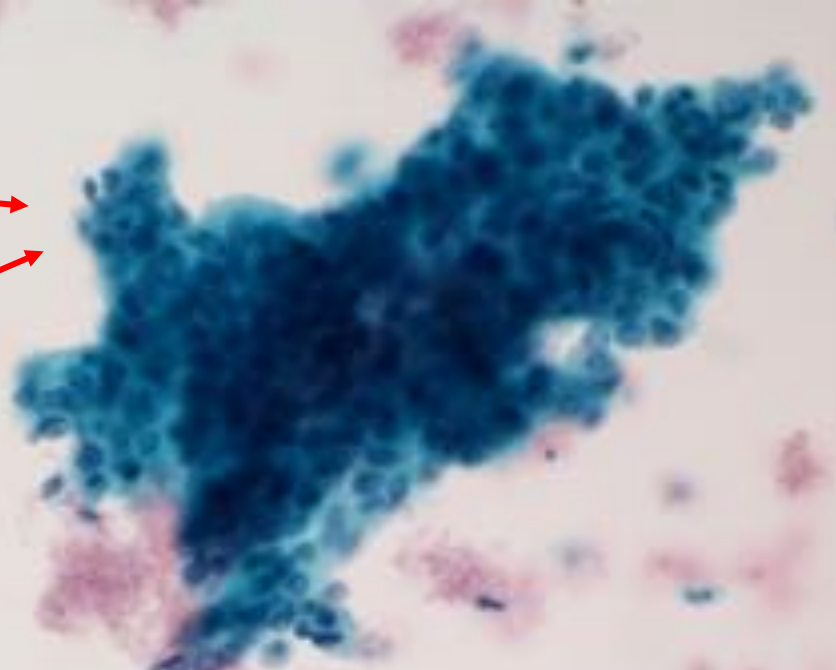
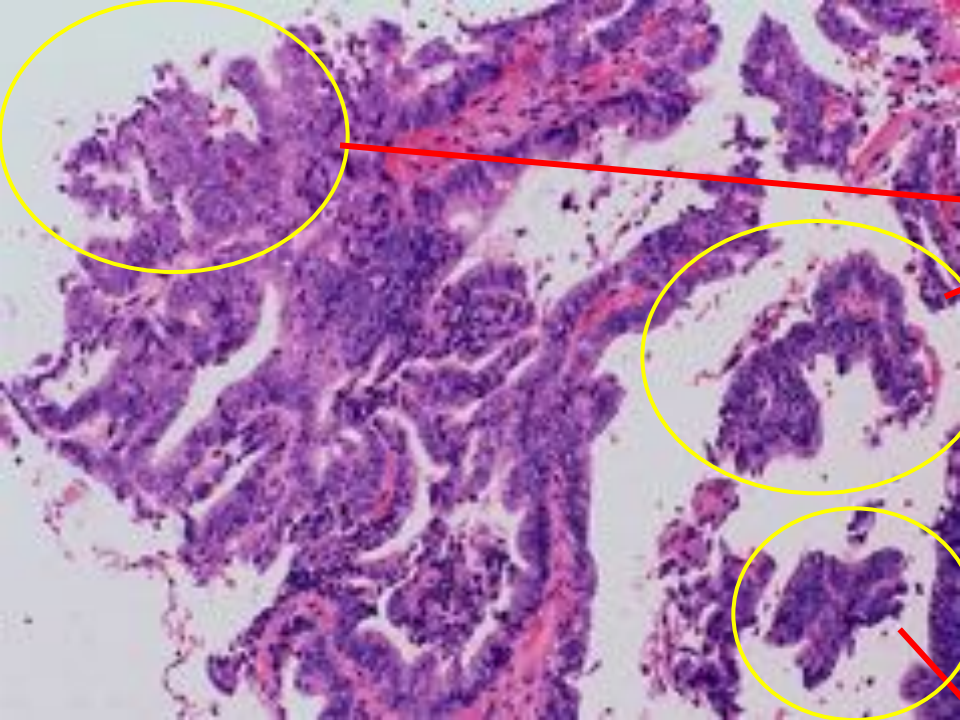
**Endometrial hyperplasia without atypia**



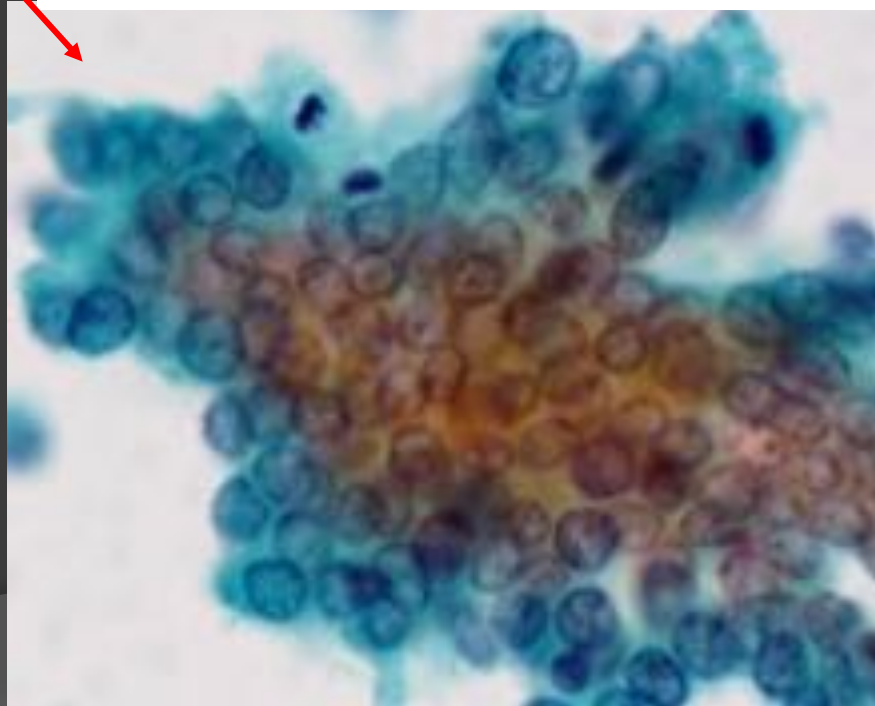
## **Тип 2 “Расширенный или разветвленный образец”**

- Неравномерные дилатации и ветвления в форме трубчатых желез.
- Максимальная ширина вдвое больше, чем минимальная ширина (красные стрелки).
- Наличие стромальных клеток по периферии (синие стрелки).





Эндометриоидная аденокарцинома G1



### Тип 3 «Неправильные протрузии»

#### Цитоархитектоника

- неправильные зазубрины по периферии пласта
- Края цитоплазмы с просветлениями

## Тип 4

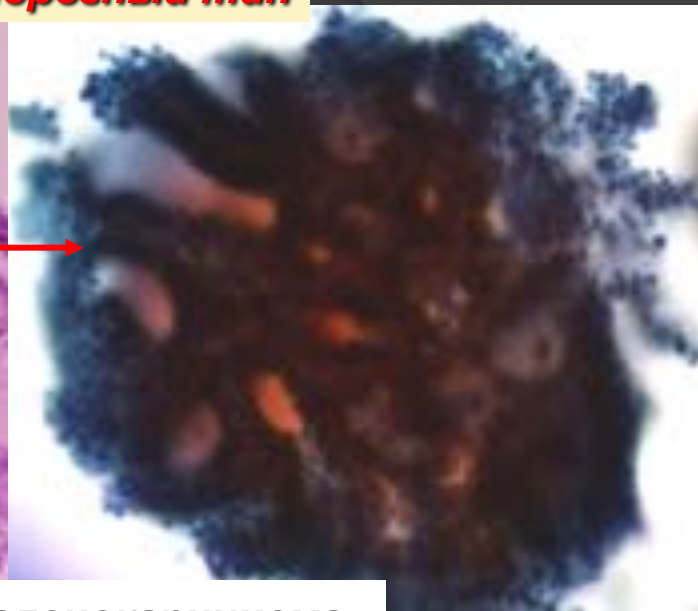
### “ПапиллярноТубулярный тип”

#### Цитоархитектоника

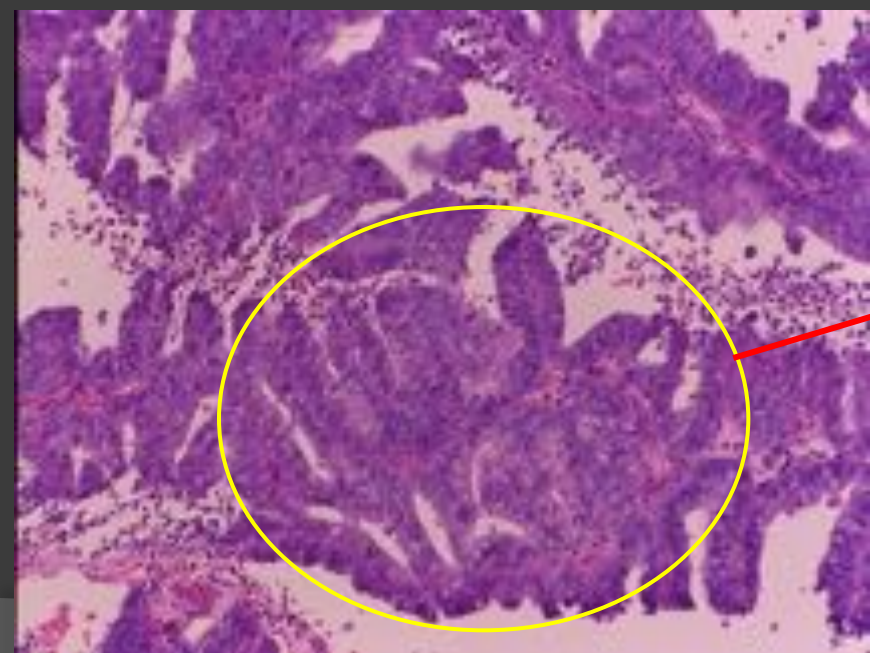
- Папиллярный тип роста с неправильными выростами
- Сопутствующих стромальных клеток нет по периферии (красная стрелка).
- Железы расположены

«спинка к спинке»

**Криброзный тип**



Эндометриоидная аденокарцинома  
Grade1



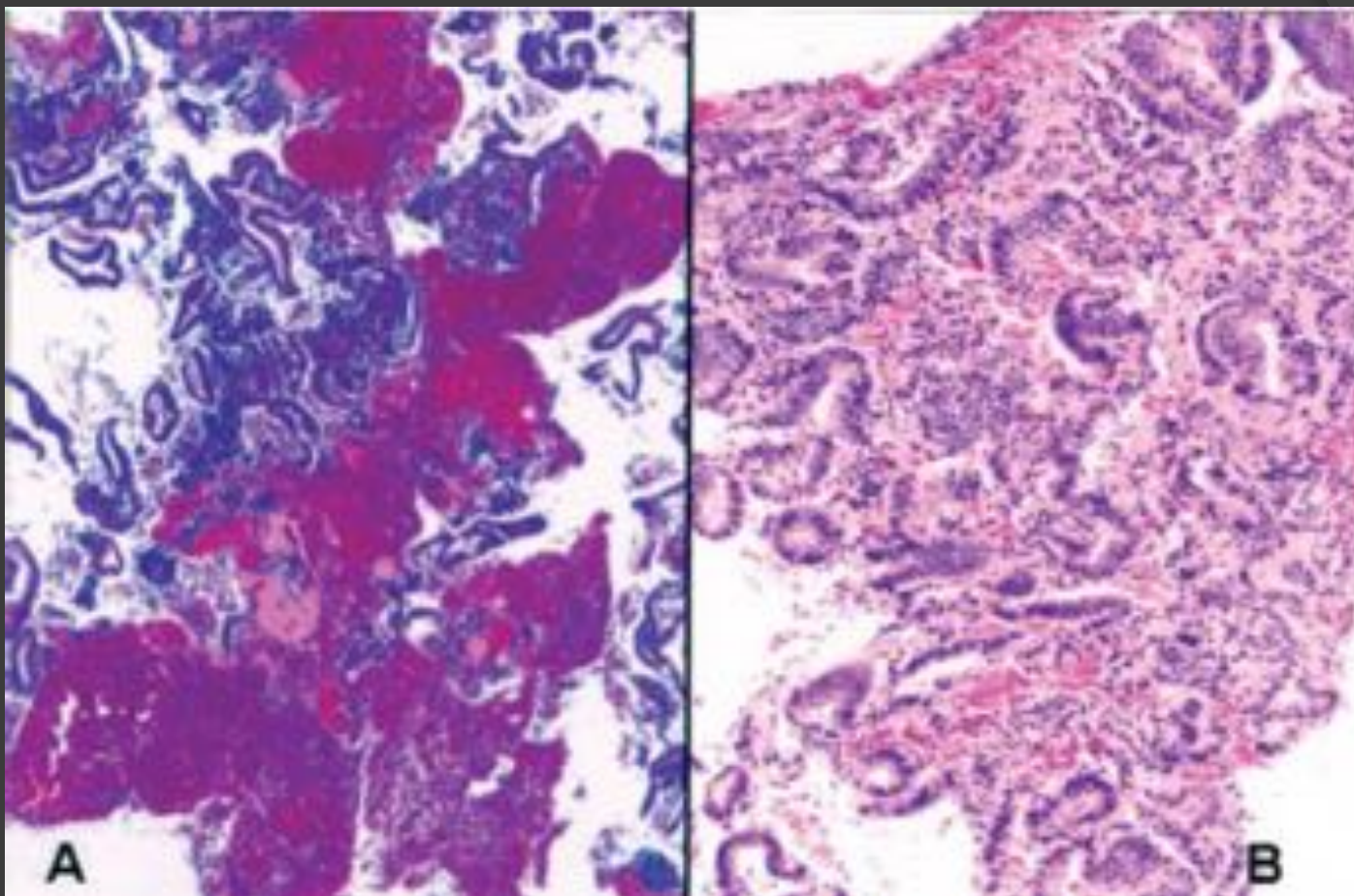
**Папиллярный тип**

роста

## Эндометриальные железисто-стромальные нарушения (EGBD)

Ановуляторные циклы приводят к дисфункциональным маточным кровотечениям с изменениями в эндометрии, которые подобны гиперплазии эндометрия (ГЭ) в клеточных препаратах. Этот тип кровотечения происходит часто и многие пациенты направляются в гинекологические клиники амбулаторных больных для оценки. Поэтому его необходимо, чтобы ГЭ правильно идентифицирован цитологии с соответствующим тщательным наблюдением.

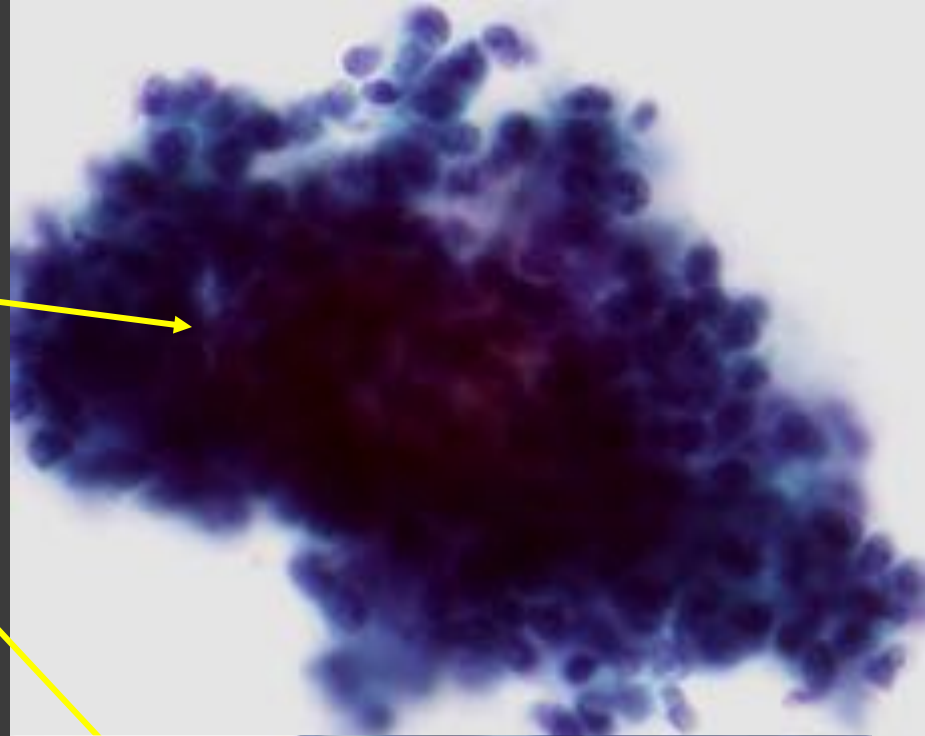




Гистологическое проявление EGBD. Обширные фрагментации пролиферативных желез, некрозы стромы и кровоизлияния

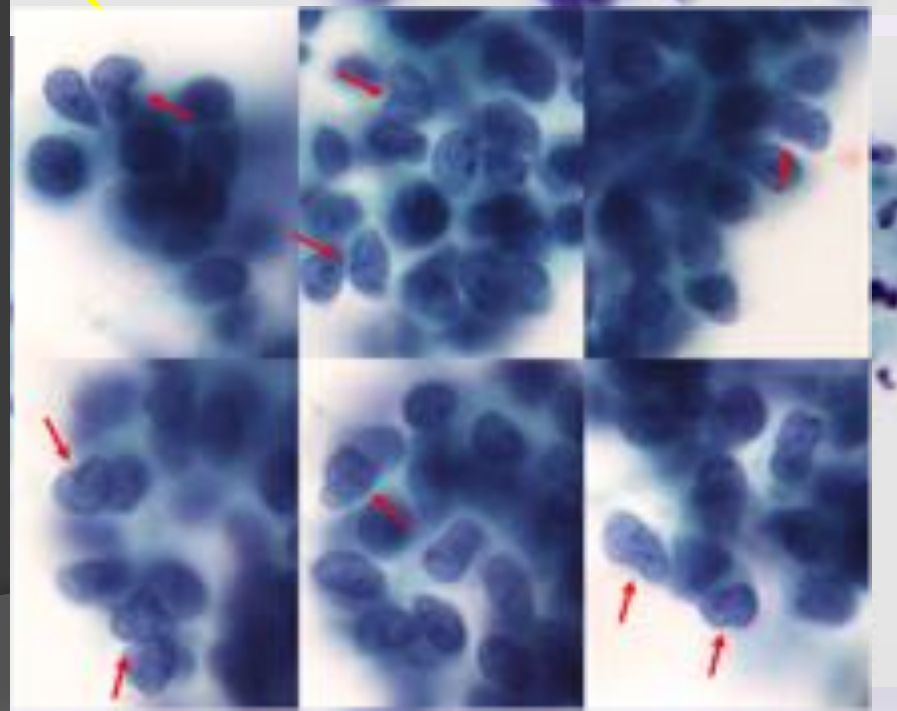


**Эндометриальные железисто-стромальные нарушения**



## Тип 5 "Сгущенное скопление стромальных клетки "

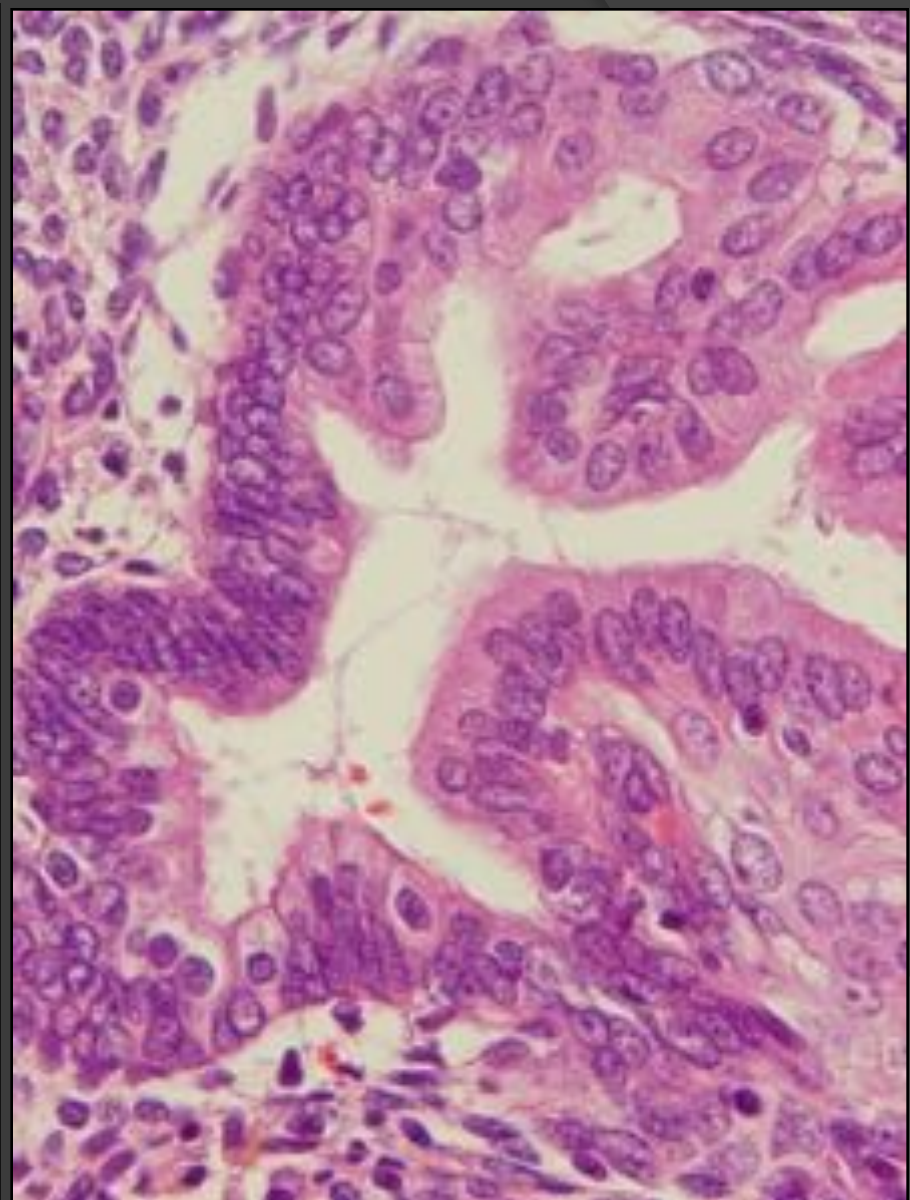
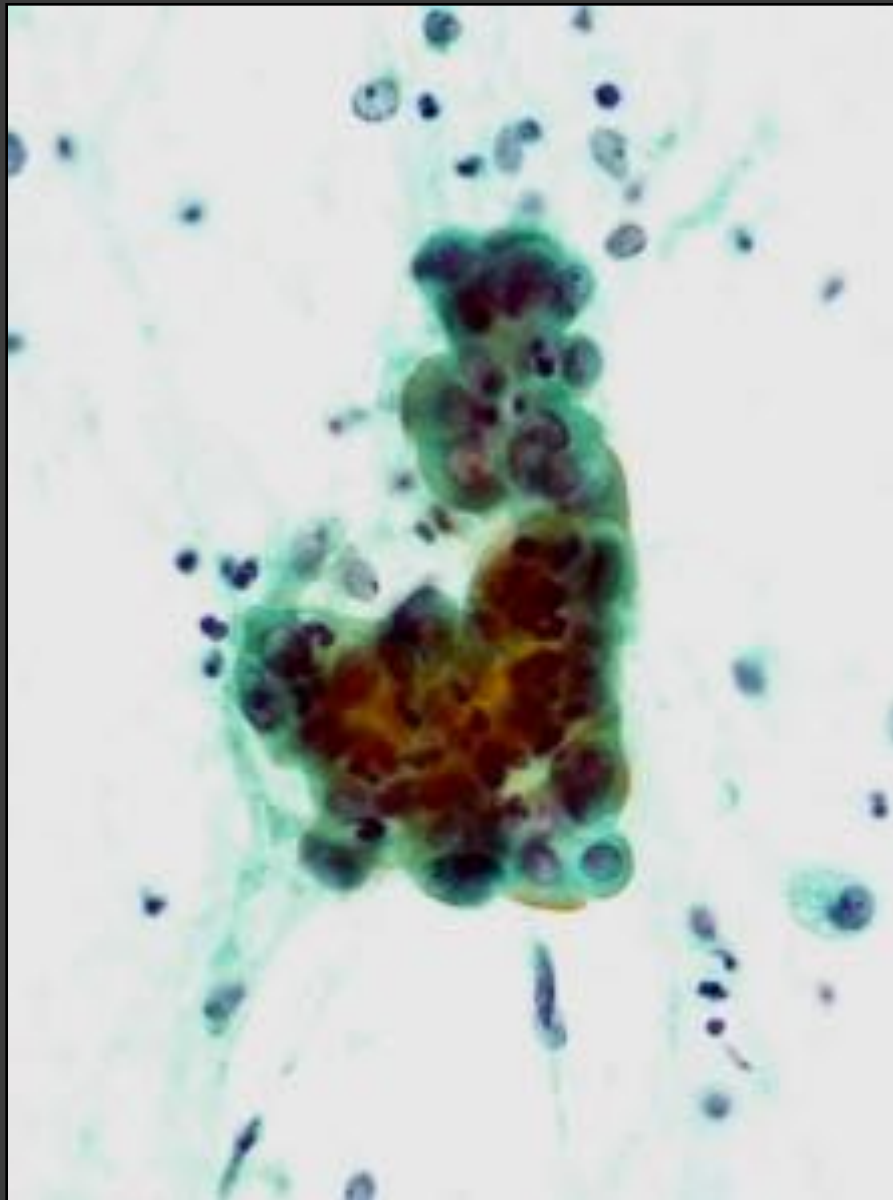
- Сгущенное компактной стромы  
Гнезда с гиперхромными ядрами.
- Мало или нет цитоплазмы.
- Ядра почковидные  
(красные стрелки).



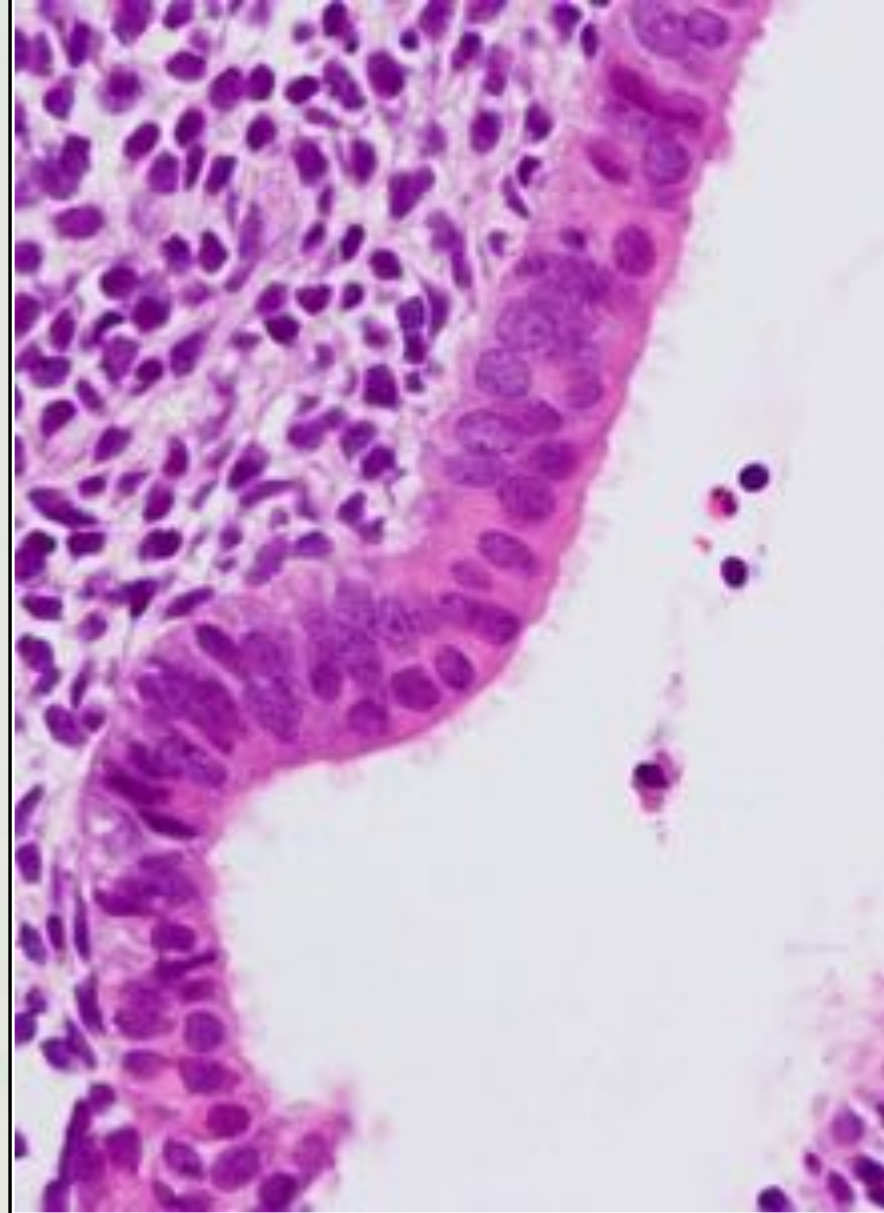
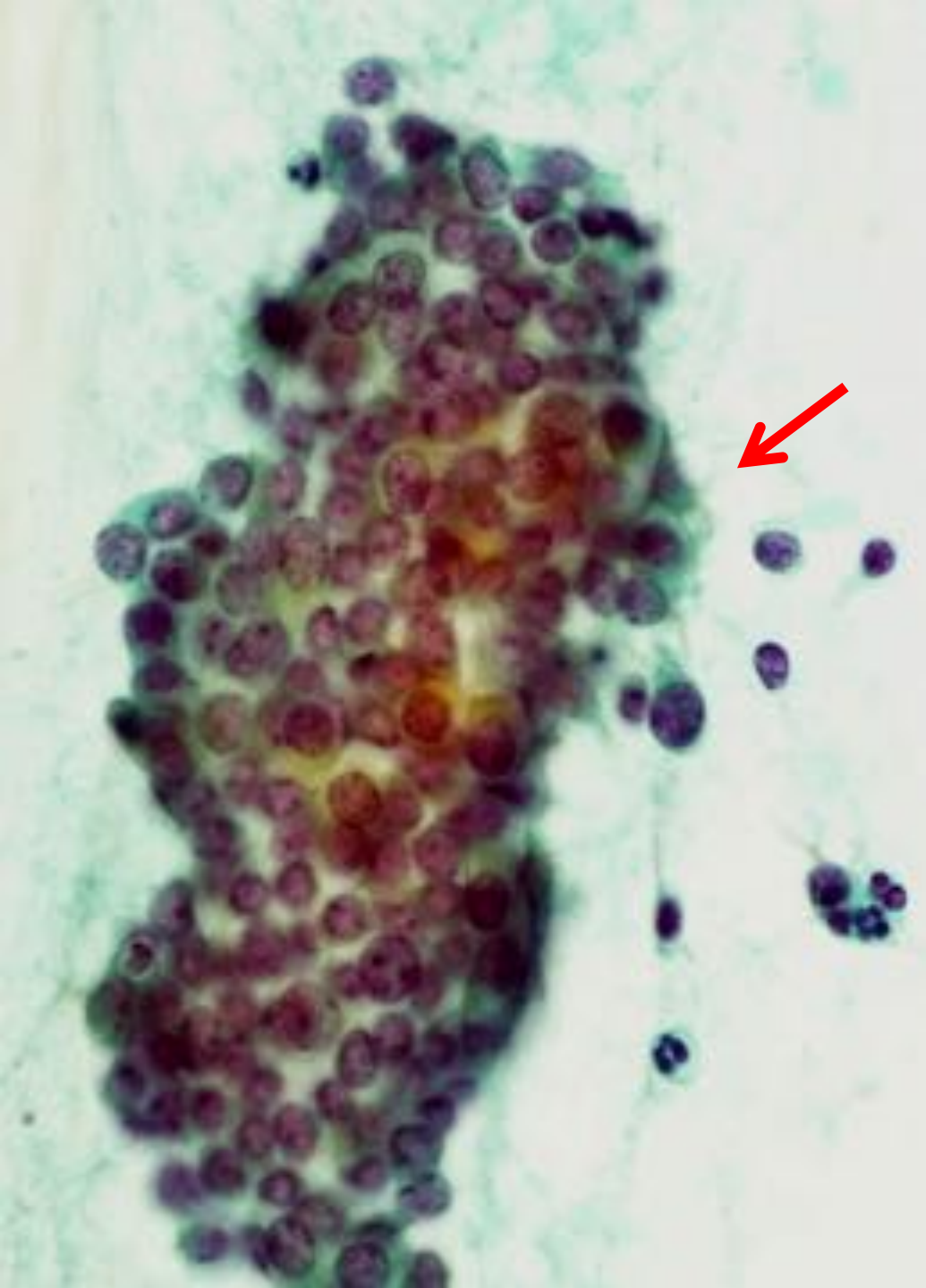
# Эозинофильная и реснитчатая метаплазия

Обнаружено, что присутствие метапластических клеток в цитологических образцов, показывающих EGBD случаев была значительно выше, чем в других образцах эндометрия. Оба эозинофильный и мерцательный метаплазия были признаны. Поскольку метаплазия происходят в присутствии высоких уровней эстрогена, то находка имеет отношение к эндометриальной гиперплазии. Папиллярный метаплазия включает изменения внутриматочной поверхности эпителия, происходящие в качестве структурного атипии в клеточном материале.





**Эозинофильная метоплазия**



**Реснитчатая  
метаплазия**



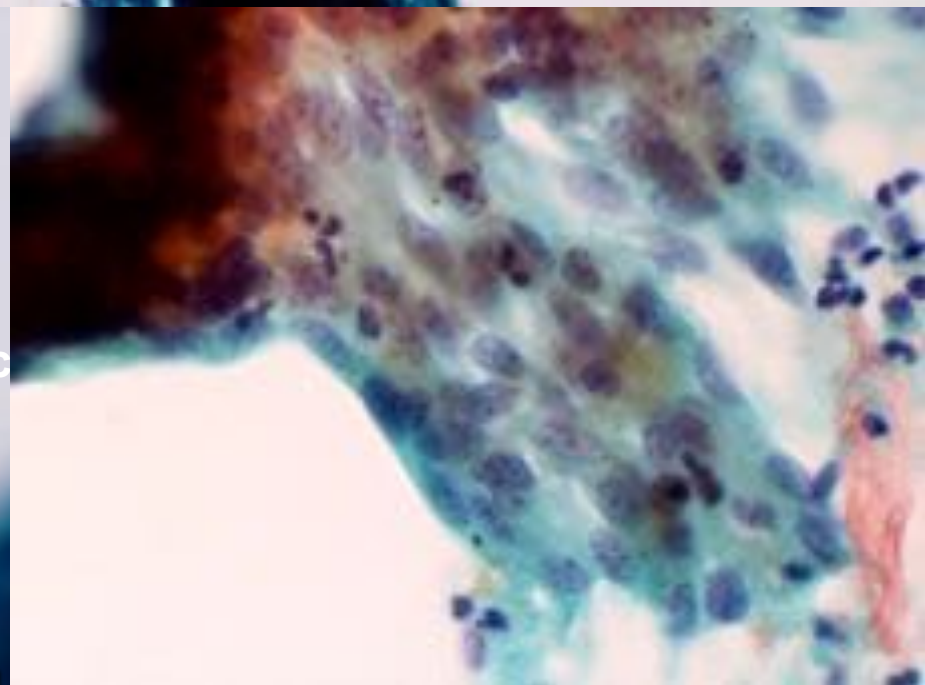
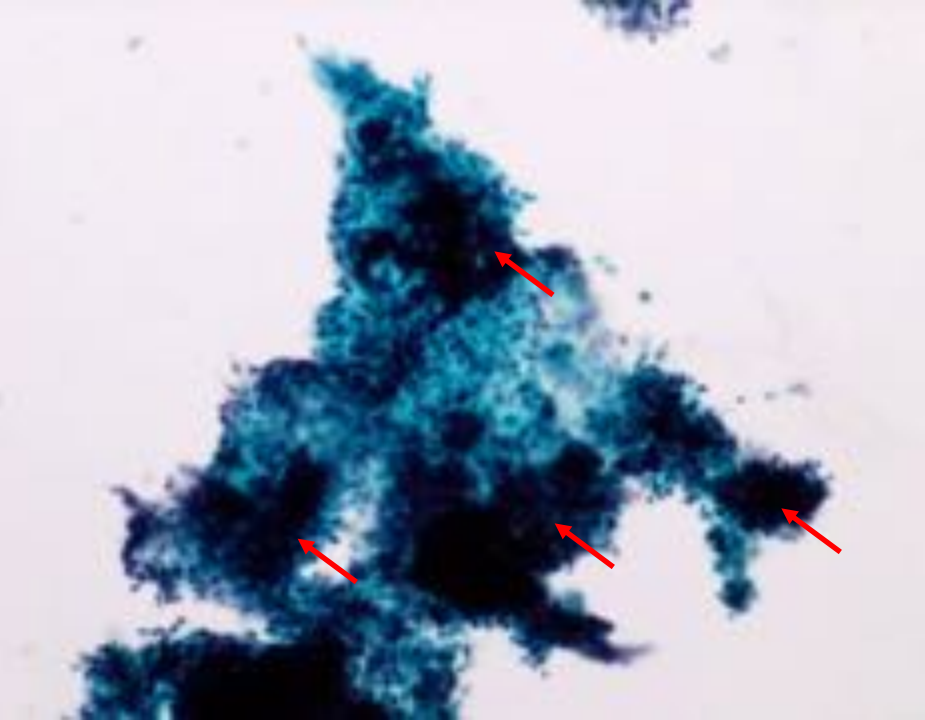


Эндометриальные железисто-стромальные нарушения (EGBD)

## Тип 6 «Метапластические кластеры с неправильными протрузиями»

### Цитоархитектура

- Широкая эозинофильная цитоплазма с отеками и отеками ядрами.
- Конденсированные стромальные кластеры. (красные стрелки).
- Характерны веретеновидные ядра, размеры вытянутых ядер увеличены.



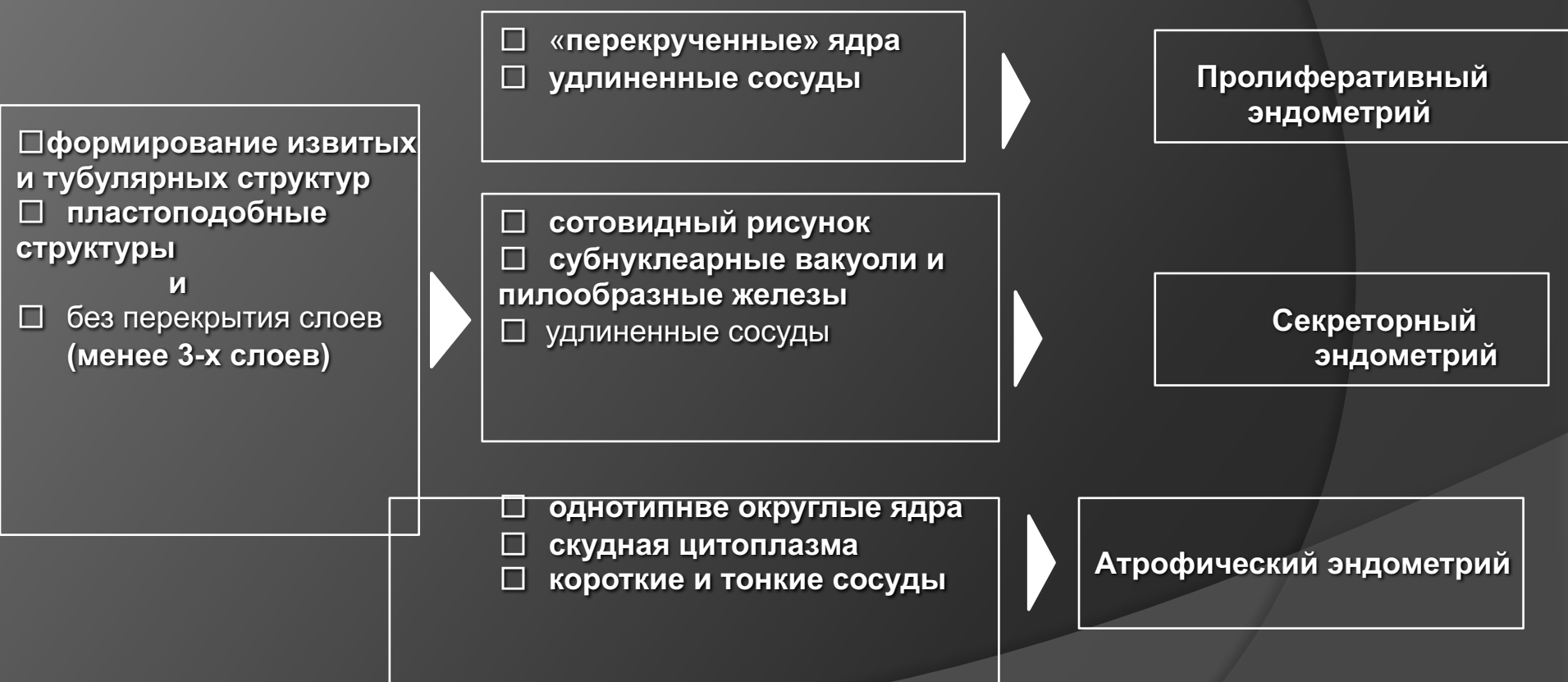
**Потребовалась  
эволюция  
диагностического  
алгоритма**

# Diagnostic flow chart



# Текущий алгоритм диагностики

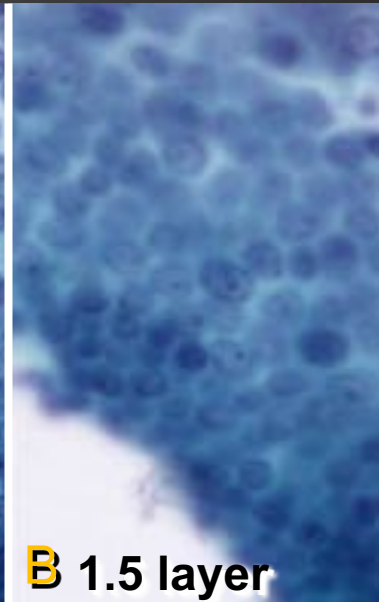
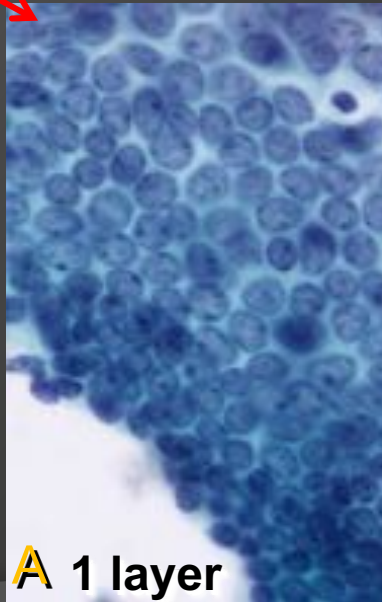
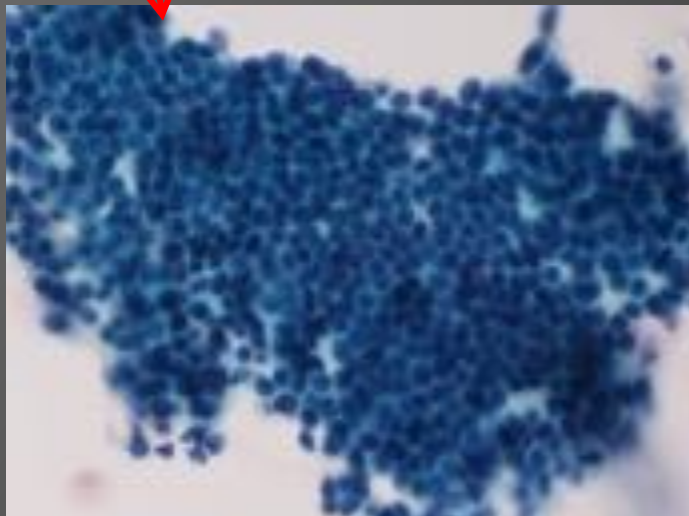
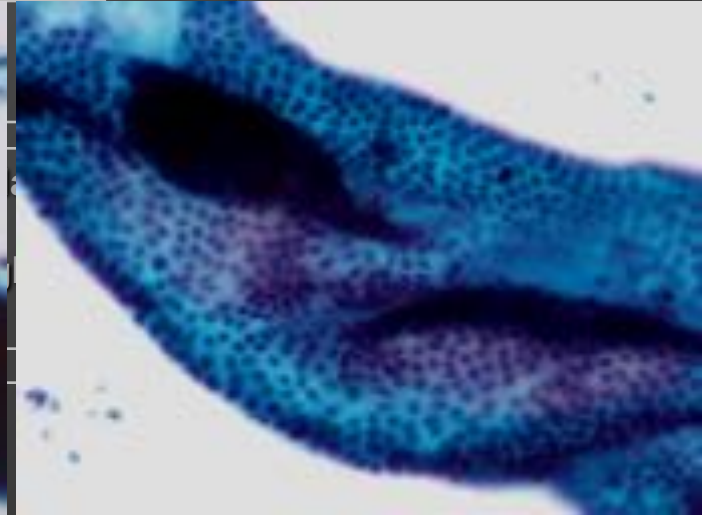
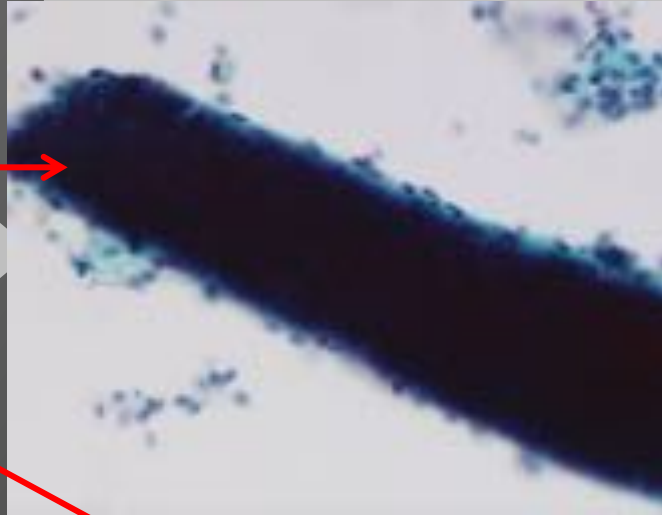
## Нормальный эндометрий





# Diagnostic flow chart

- ☐ тубулярный и криволинейно-тубулярный образец или
- ☐ широкие пласты
- ☐ без перекрытия – менее трех слоев



# A pilot study of diagnostic evaluation by our group

## Performance Characteristics of Endometrial Cytology (n=118)

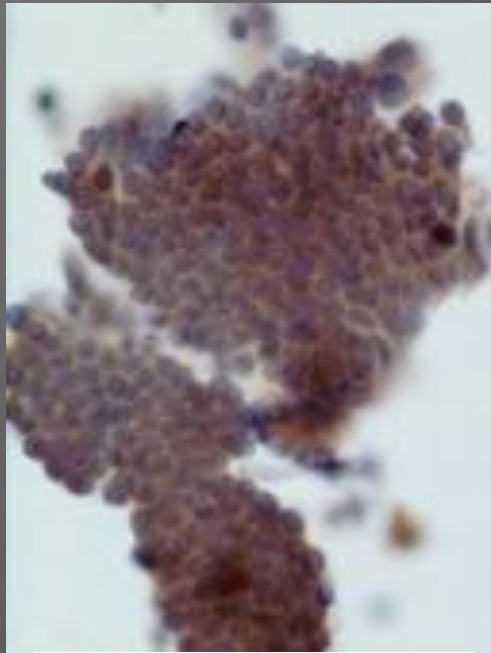
	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>SP-LBC</b>	<b>27/28</b>	<b>90/90</b>	<b>27/27</b>	<b>90/91</b>
<b>No.(%)</b>	<b>(96.4)</b>	<b>(100)</b>	<b>(100)</b>	<b>(98.9)</b>
<b>Conventional*</b>	<b>328/415</b>	<b>7996/8021</b>	<b>328/353</b>	<b>7996/8083</b>
<b>No.(%)</b>	<b>(79.0)</b>	<b>(99.7)</b>	<b>(92.9)</b>	<b>(98.9)</b>

- PPV ; indicates positive predictive value
- NPV; negative predictive value; NA, not applicable
- “Malignant tumor”, “Atypical endometrial hyperplasia” and “ATEC-A” interpretations were considered positive as evidence of malignancy

\*Yanoh K et al. New terminology for intrauterine endometrial samples: a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology. Acta Cytol. 2012;56:233-241.

Критерии, основанные на  
характерных результатах  
молекулярной биологии, а  
также цитоморфологические  
выводы необходимы для  
дальнейшего улучшения  
диагностической точности

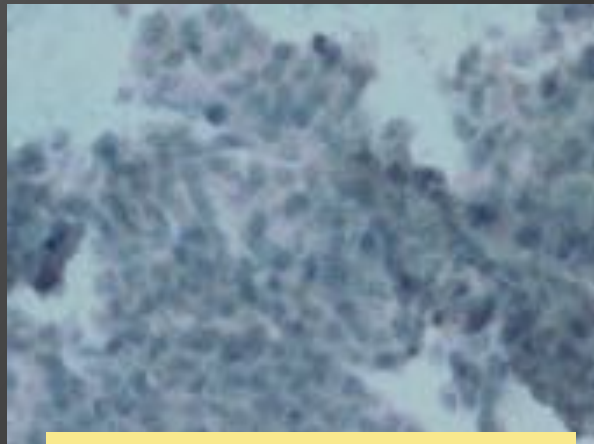
# PTEN



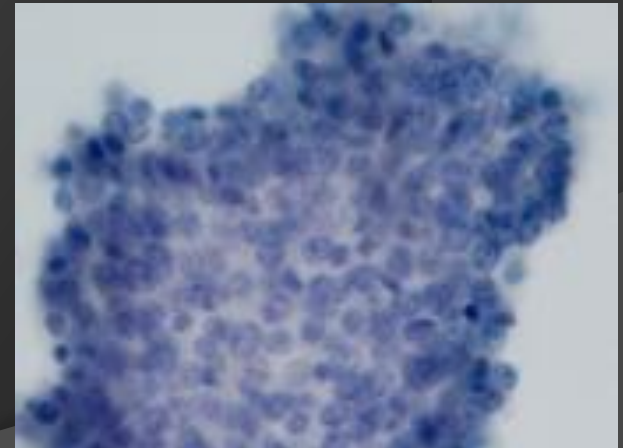
**Фаза  
пролиферации  
(положительная  
)**



**Гиперплазия  
эндометрия**



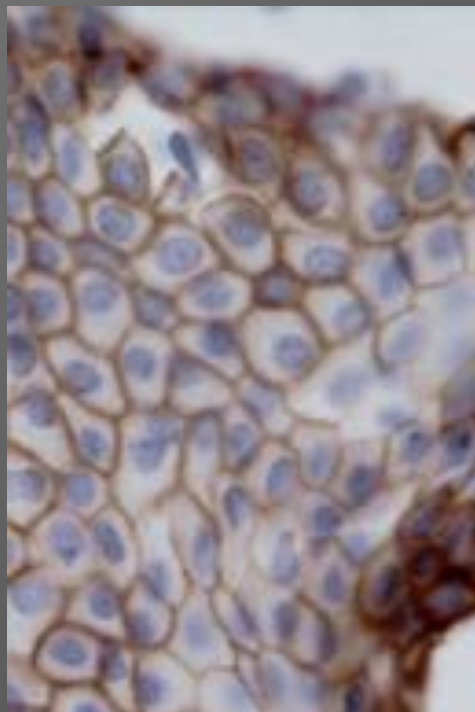
**Атипическая  
гиперплазия  
(отрицательная)**



**G1 Аденокарцинома  
(отрицательная)**



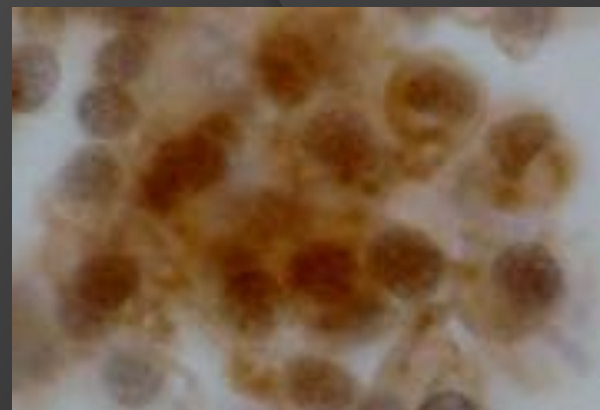
# $\beta$ -catenin



**Фаза секреции  
(мембранная)**



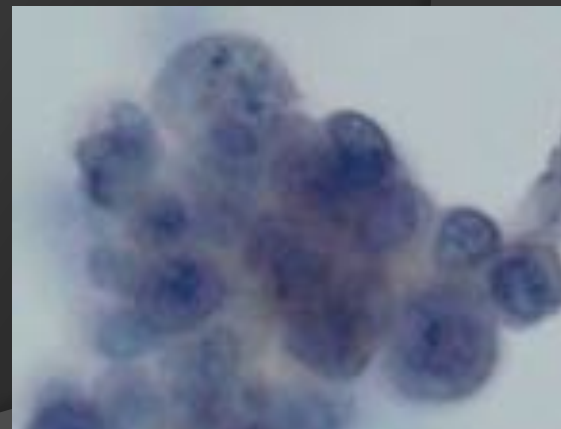
**Гиперплазия  
эндометрия (мембр)**



**G1 Аденокарцинома  
(Цитоплазматич&Ядерная)**



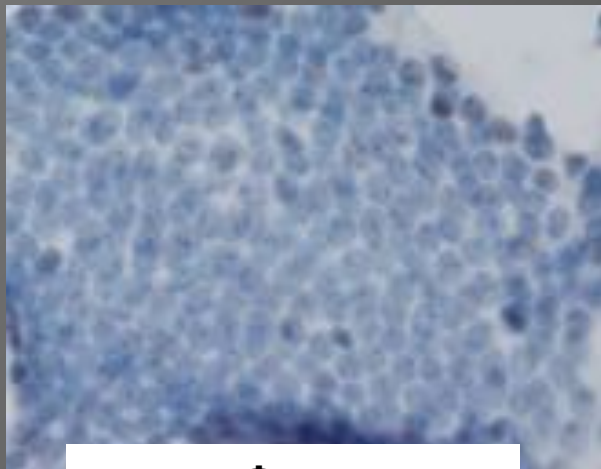
**Атипическая  
гиперплазия  
(Цитоплазматическая)**



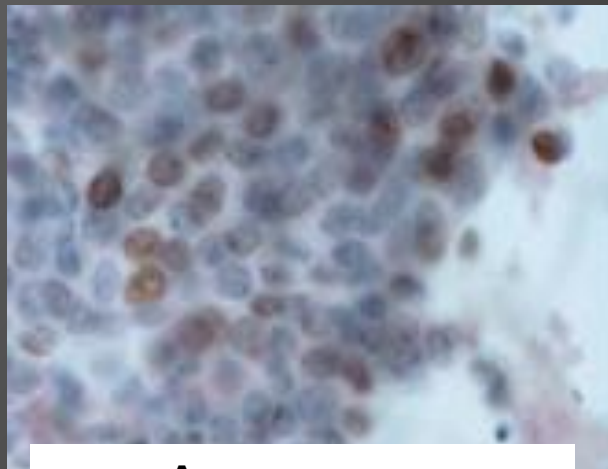
**Папиллярный серозный  
рак (отрицат)**



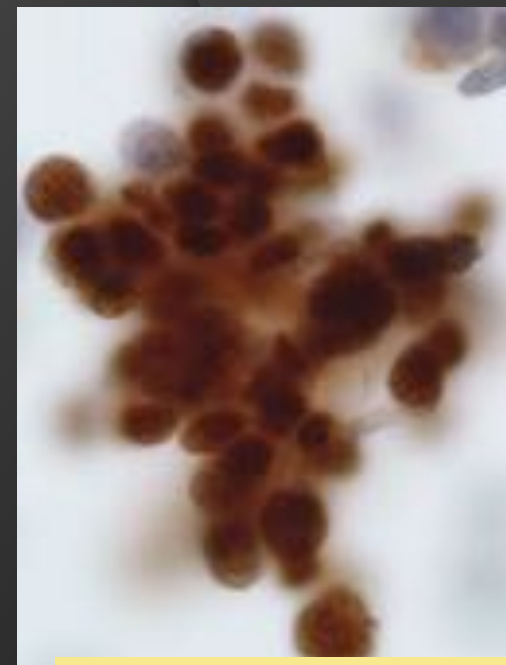
# p53



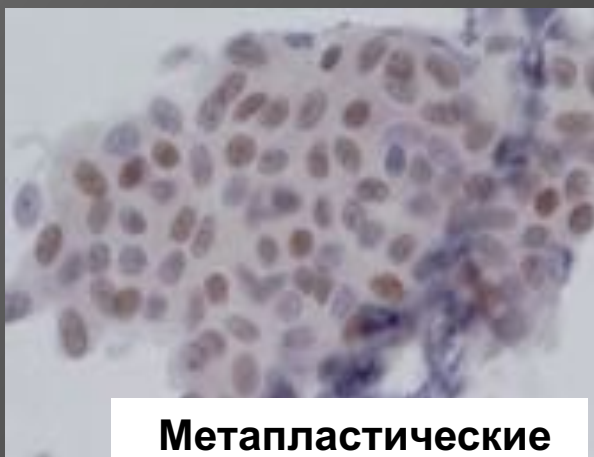
**Фаза  
пролиферации**



**Атипическая  
гиперплазия**



**Папиллярный  
серозный рак**



**Метапластические  
клетки**



**G1 Аденокарцинома**

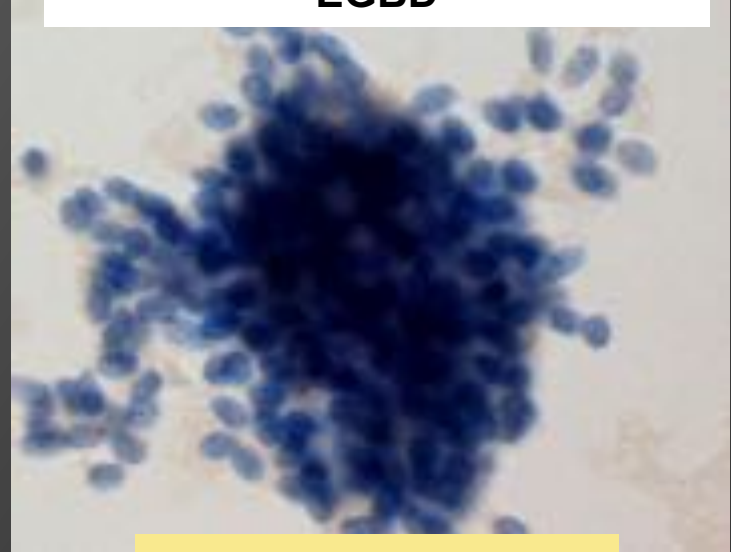
# Отличие EGBD и G1 Аденокарцинома

EGBD

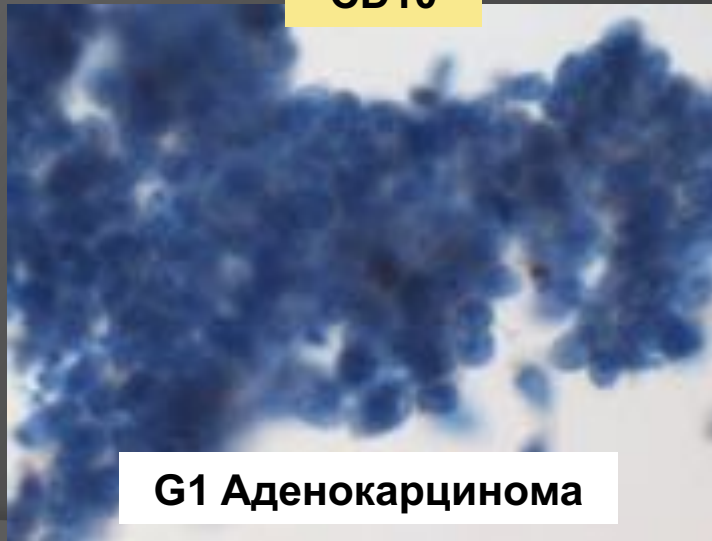


CD10

EGBD



Cytokeratin (CAM5.2)



G1 Аденокарцинома



G1 Аденокарцинома

# Заключение

Метод LBC, кажется, обеспечивает большую легкость и стандартизацию подготовки по сравнению с обычным способом, и может быть приемлемым и надежным методом диагностики.

Оценка цитоморфологии, особенно с ИЦХ панелью могут быть полезны для правильной диагностики эндометриальной цитологии