

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco546017>

# Цитодиагностика плевральных выпотов в соответствии с Международной классификацией цитопатологии серозных жидкостей: ретроспективный анализ опыта онкологического диспансера

О.Г. Григорук<sup>1,2</sup>, И.В. Вихлянов<sup>1</sup>, Л.М. Базулина<sup>1</sup>, С.А. Ельчанинова<sup>2</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>2</sup><sup>1</sup> Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул, Российская Федерация;<sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Международная классификация цитопатологии серозной жидкости (The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology, TIS RSFC) была предложена в 2020 году с целью стандартизации отчётов по цитологическому исследованию и включения в них указания на предполагаемый риск злокачественности. Анализ опыта применения TIS RSFC необходим для установления принципов рационального внедрения в практику и, возможно, совершенствования этой классификации.

**Цель** — оценить возможность и результаты применения TIS RSFC (2020) при цитодиагностике плевральных выпотов в условиях организационных технологий и ресурсного обеспечения регионального онкодиспансера.

**Методы.** Наблюдательное одномоментное ретроспективное сплошное исследование. Проведён сравнительный анализ заключений по цитологическим исследованиям плевральных выпотных жидкостей с клинико-анамнестическими сведениями и результатами гистологических, иммуногистохимических исследований у 1507 пациентов Алтайского краевого онкологического диспансера (г. Барнаул) за период с 2019 по 2021 год. Для цитологической диагностики препараты приготавливали традиционным методом, а также методами жидкостной цитологии. Окраску проводили методами Папаниколау и Паппенгейма. При необходимости дополнительно проводили иммуноцитохимические исследования.

**Результаты.** Было сформулировано следующее количество цитологических заключений, соответствующих категориям TIS RSFC: недиагностический материал, С I — 11 (0,7%); отсутствие клеток злокачественной опухоли, С II — 946 (62,8%); атипия неясного значения, С III — 61 (4,0%); подозрение на злокачественный процесс, С IV — 13 (0,9%); злокачественный процесс, С V — 476 (31,6%). В категории заключений С V в 37 (7,8%) случаях диагностирована первичная опухоль — мезотелиома; в 398 (83,6%) — метастатические опухоли; в 41 (8,6%) — неэпителиальные опухоли. У 273 (18,1%) пациентов были проведены иммуноцитохимические исследования плевральной жидкости. Риск наличия злокачественного новообразования составил 9,1% (1/11) для С I; 1,2% (11/946) — для С II; 59,0% (36/61) — для С III; 84,6% (11/13) — для С IV и 100% — (476/476) для С V. Цитодиагностика при применении в неясных случаях иммуноцитохимического анализа имела чувствительность 92,5%; специфичность — 100%; положительную прогностическую значимость — 100%; отрицательную прогностическую значимость — 88,5%; точность — 96,6%.

**Заключение.** Применение TIS RSFC (2020) при исследовании плевральных выпотных жидкостей не вызывает затруднений у специалистов цитологической лаборатории. При должной диагностической точности цитологических исследований эта система позволяет надёжно характеризовать риск малигнизации и, таким образом, ориентировать врача-онколога в выборе тактики ведения пациента. Применение жидкостной цитологии и дополнение традиционного цитологического исследования иммуноцитохимическим анализом повышают чувствительность цитодиагностики.

**Ключевые слова:** цитодиагностика; плевральный выпот; Международная классификация цитопатологии серозной жидкости; риск малигнизации; жидкостная цитология.

## Как цитировать:

Григорук О.Г., Вихлянов И.В., Базулина Л.М., Ельчанинова С.А., Лазарев А.Ф. Цитодиагностика плевральных выпотов в соответствии с Международной классификацией цитопатологии серозных жидкостей: ретроспективный анализ опыта онкологического диспансера // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 4. С. 147–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco546017>

Рукопись получена: 12.07.2022

Рукопись одобрена: 28.08.2022

Опубликована online: 02.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco546017>

# Cytodiagnosis of pleural effusions according to the International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology: retrospective analysis of oncological dispensary experience

Olga G. Grigoruk<sup>1, 2</sup>, Igor V. Vikhlyanov<sup>1</sup>, Larisa M. Bazulina<sup>1</sup>, Svetlana A. Elchaninova<sup>2</sup>, Alexandr F. Lazarev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russian Federation;

<sup>2</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The International Serous Fluid Cytopathology Reporting System (TIS RSFC) was proposed in 2020 to standardize cytological reports and include information on perceived risk of malignancy in reports. It is necessary to analyze the use of TIS RSFC to determine the principles of rational practical implementation and possible improvement of this classification.

**AIM:** To assess the possibility and results of the application of TIS RSFC (2020) in the cytodiagnosis of pleural effusions using the organizational technologies and resources of a regional oncological dispensary.

**METHODS:** This observational, retrospective, crossover study carried out a comparative analysis of reports following cytological examination of pleural effusion with clinical and anamnestic information, histological, immunohistochemical results of 1507 patients of the Altai Regional Oncological Dispensary (Barnaul) from 2019 to 2021. The microscope slides were prepared by the traditional smear method, as well as by liquid cytology methods. Papanicolaou and Papanheim staining methods were used. In certain cases, immunocytochemical tests were performed additionally.

**RESULTS:** The following numbers of cytological reports corresponding to the TIS RSFC categories were formulated: non-diagnostic material, C I — 11 (0.7%); absence of malignant tumor cells, C II — 946 (62.8%); atypia of unknown significance, C III — 61 (4.0%); suspicion of a malignant process, C IV — 13 (0.9%); malignant process, C V — 476 (31.6%). Within category C V there were 37 (7.8%) cases of the primary tumor — mesothelioma; 398 (83.6%) cases of metastatic tumors, including 41 (8.6%) cases of non-epithelial tumors. Immunocytochemical tests of pleural fluid were performed in 273 (18.1%) cases. Risk of malignancy was 9.1% (1/11) for C I; 1.2% (11/946) — for C II; 59.0% (36/61) — for C III; 84.6% (11/13) — for C IV, and 100% — (476/476) for C V. Cytodiagnosis with immunocytochemistry in unclear cases was characterized by a sensitivity of 92.5%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, a negative predictive value of 88.5%, and an accuracy of 96.6%.

**CONCLUSIONS:** The application of TIS RSFC (2020) in cytological tests of pleural fluid does not cause difficulties for specialists in cytological laboratory. If the required diagnostic accuracy of cytological tests is available, this system makes it possible to characterize the risk of malignancy and thus guide the oncologist in the case management. The liquid-based cytology and the addition of traditional cytological techniques with immunocytochemical tests increase the cytodiagnostic sensitivity.

**Keywords:** cytodiagnosis; pleural effusion; International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology; malignancy risk; liquid-based cytology.

## To cite this article:

Grigoruk OG, Vikhlyanov IV, Bazulina LM, Elchaninova SA, Lazarev AF. Cytodiagnosis of pleural effusions according to The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology: retrospective analysis of oncological dispensary experience. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(4):147–156.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco546017>

Submitted: 12.07.2022

Accepted: 28.08.2022

Published online: 02.09.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Объединённая группа экспертов по цитопатологии в 2020 году опубликовала Международную классификацию цитопатологии серозной жидкости (The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology, TIS RSFC) для стандартизации терминологии и критериев диагностических категорий при анализе результатов цитологических исследований выпотных жидкостей [1]. В качестве главной задачи этой классификации определено улучшение взаимопонимания по цитологическим заключениям между цитопатологами и врачами-клиницистами.

Предложенная TIS RSFC предполагает указание в заключении (отчёте) о цитологическом исследовании выпотных жидкостей не только гистотипов выявленных клеточных элементов, но и, дополнительно, одной из пяти диагностических категорий:

- С I — Неинформативный (недиагностический) материал (Nondiagnostic, ND);
- С II — Отсутствие клеток злокачественной опухоли (Negative for Malignancy, NFM);
- С III — Атипия неясного значения (Atypia of Undetermined Significance, AUS);
- С IV — Подозрение на злокачественное новообразование (Suspicious for Malignancy, SFM);
- С V — Злокачественное новообразование (Malignant, MAL).

Ценность этих нововведений для клинического специалиста заключается в получении информации о вероятности наличия онкологического заболевания и рекомендаций по клинической тактике, соответствующих установленной цитологом категории TIS RSFC.

В настоящее время необходим анализ опыта практического применения TIS RSFC для установления принципов рационального внедрения в практику и, возможно, совершенствования этой классификации. Пока имеются немногочисленные (преимущественно зарубежные) публикации, в которых оценивается использование TIS RSFC при исследовании выпотных жидкостей из различных серозных полостей в лабораториях разных специализаций и уровней оказания медицинской помощи [2–5]. С учётом большой распространённости и диагностической сложности синдрома плеврального выпота актуален анализ практического применения TIS RSFC при цитологических исследованиях плевральной жидкости.

Отметим, что в алгоритме первичного обследования пациентов с плевральным выпотом цитологическое исследование является обязательным методом диагностики. Преимущества этого метода заключаются в том, что он при минимальной инвазивности имеет высокую диагностическую эффективность — в большинстве случаев позволяет надёжно дифференцировать доброкачественные и злокачественные процессы, а при метастазировании в плевру определить направление поиска первичного очага опухоли.

В статье методом ретроспективного анализа верифицированных по диагностической точности результатов цитологических исследований плевральных выпотных жидкостей оцениваются возможность практического применения TIS RSFC, частота злокачественных новообразований в каждой из категорий этой классификации, а также структура онкологических заболеваний, диагностированных по цитологической картине плевральных жидкостей.

**Целью** данного исследования стала оценка возможности и результатов применения TIS RSFC (2020) при цитодиагностике плевральных выпотов в условиях организационных технологий и ресурсного обеспечения регионального онкодиспансера.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *Дизайн исследования*

Наблюдательное одномоментное одноцентровое ретроспективное сплошное исследование.

### *Критерии соответствия, условия проведения и продолжительность исследования*

Проведён сравнительный ретроспективный анализ заключений по цитологическим исследованиям плевральных выпотных жидкостей с клинико-anamnestическими сведениями и результатами гистологических и иммуногистохимических исследований у 1507 пациентов с плевральным выпотом за период с 2019 по 2021 год. Для анализа использовали сведения из медицинских карт, лабораторных журналов с отчётами по цитологическим исследованиям, канцер-регистра Государственного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер». Цитологические заключения, сделанные в 2019–2020 годах были реклассифицированы по TIS RSFC. На протяжении 2021 года все цитологические заключения по исследованиям выпотных жидкостей формулировали по TIS RSFC. В исследование были включены результаты цитологических исследований пациентов, обследованных как амбулаторно, так и в стационаре.

### *Методы*

Полученную плевральную жидкость изучали микроскопически. Готовили препараты с использованием центрифуги Centrifuge CM-6M (ELMI, Латвия). Для приготовления монослойных препаратов применяли цитоцентрифугу Cytospin-4 (Shandon, США). Режим работы Cytospin-4 подбирали в зависимости от размера клеток опухоли:

- для наиболее мелких клеток использовали режим работы 3000 об./мин в течение 10 минут;
- при среднем размере клеток — 1500 об./мин в течение 4 минут;

- для крупных опухолевых клеток — 1000 об./мин в течение 3 минут.

Окрашивали препараты по методу Паппенгейма и Папаниколау.

В части случаев для иммуноцитохимических исследований стеклопрепараты приготавливали с применением процессора ThinPrep™ (Hologic Inc., США). Для этого из выпотной жидкости отбирали 10 мл и центрифугировали при 600 g — 10 минут, либо при 1200 g — 5 минут. Сливали надосадочную жидкость и ресуспендировали полученный клеточный осадок. Добавляли к осадку раствор CytoLyt до 10–20 мл. Повторяли процедуру центрифугирования. Надосадочную жидкость сливали, осадок ресуспендировали.

Для иммуноцитохимических исследований использовали предметные стёкла с адгезивным покрытием. При пробоподготовке на citoцентрифуге Cytospin-4 использовали реагенты Polysine™ (Menzel-Glaser, США), на процессоре ThinPrep™ — реагенты производства Hologic (Hologic Inc., США). Контролем наличия необходимого количества опухолевых клеток служили препараты, окрашенные по Паппенгейму. Изготовленные стеклопрепараты сохраняли в фольге при температуре –20 °C. Протокол проведения реакции начинали с фиксации в течение 5 мин в охлаждённом этиловом спирте (–20 °C, 96%), а затем — в течение 2 мин в ацетоне (–20 °C). Иммуноцитохимические реакции проводили по стандартному протоколу, для визуализации реакции антиген/антитело использовали систему REAL™ EnVision™ (Dako, Дания).

Все цитологические заключения были классифицированы по TIS RSFC. Для реклассификации заключений 2019, 2020 годов использовали следующие критерии:

- **С I. Недиагностический материал.** Образцы с недостаточным количеством клеточных элементов для цитологической интерпретации. Неинформативным материалом являются гемолизованные образцы жидкости, белковые массы и массы детрита, дегенеративные изменения и отсутствие клеточного состава. Неинформативный материал означает, что процедура получения биологической жидкости была неудачной и должна быть повторена.
- **С II. Отсутствие клеток злокачественной опухоли.** Образцы с клеточным составом, лишённым признаков злокачественности. Морфология клеток, включая мезотелиальные клетки, макрофаги, лимфоциты была доброкачественной, независимо от клинических данных и результатов визуализирующих методов исследований.
- **С III. Атипия неясного значения.** Образцы, в которых отсутствуют цитологические признаки, позволяющие с уверенностью диагностировать их как доброкачественные или как злокачественные. Морфологические признаки клеток не позволяют относить их также к категории С I.

- **С IV. Подозрение на злокачественное новообразование.** Образцы демонстрируют цитологические признаки, обычно обнаруживаемые при злокачественных новообразованиях, но недостаточные по количеству для окончательного заключения. Небольшое количество клеток не позволяет использовать иммуноцитохимические методики.

- **С V. Злокачественное новообразование.** Образцы демонстрируют цитоморфологические признаки злокачественных опухолей при световой микроскопии. Чаще, чем в других категориях, для установления диагноза дополнительно используются результаты иммуноцитохимических исследований. Иммуноцитохимические методики позволяют диагностировать первичные (MAL-P; мезотелиома) или вторичные (MAL-S; метастатические) злокачественные новообразования.

При оценке эффективности цитодиагностики в качестве «золотого стандарта» использовали результаты гистологических исследований с учётом клинико-anamnestических сведений. Гистологические заключения формулировались по результатам исследования биоптатов и/или операционного биоматериала из первичного новообразования, которое стало причиной метастатического плеврита. Клинический диагноз устанавливался с учётом анамнеза, клинических признаков, результатов лабораторных исследований и обследования пациентов визуализирующими методами.

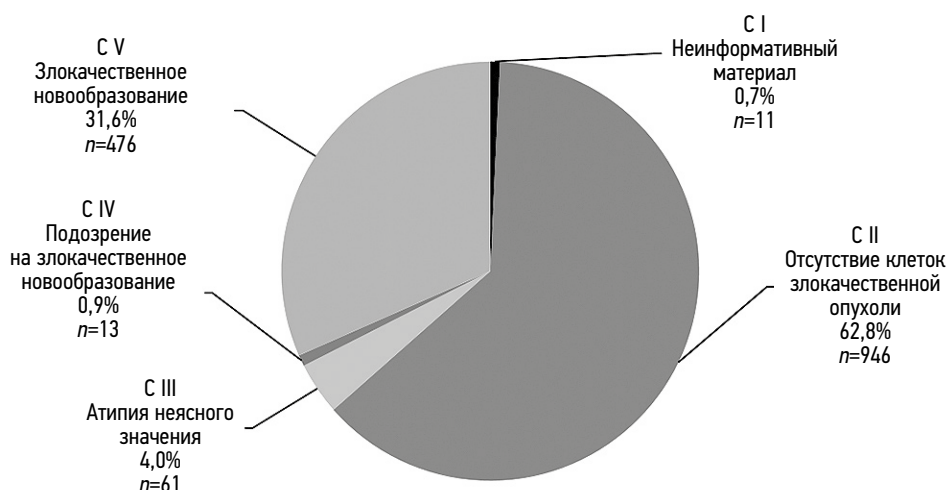
#### Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Различия количественных переменных двух независимых групп оценивали по U-критерию Манна–Уитни, различия категориальных переменных — по двустороннему точному критерию Фишера с критическим уровнем значимости  $p < 0,05$ . Эффективность (оперативные характеристики) цитологической диагностики оценивали по значениям чувствительности, специфичности, положительной прогностической значимости, отрицательной прогностической значимости и диагностической точности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Заключения по всем 1507 проанализированным цитологическим исследованиям были классифицированы по категориям TIS RSFC (2020). Как видно из рис. 1, частота заключений в категориях снижалась в ряду: отсутствие клеток злокачественной опухоли, злокачественное новообразование, атипия неясного значения, подозрение на злокачественное новообразование, неинформативный (недиагностический) материал.

В категории С V из всего количества злокачественных новообразований первичная опухоль — мезотелиома — была диагностирована у 37 (7,8%) пациентов; метастатические опухоли — у 398 (83,6%) пациентов; неэпителиальные опухоли — у 41 (8,6%) пациента.



**Рис. 1.** Распределение результатов цитологических исследований плевральных выпотных жидкостей по категориям The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology (2020).

**Fig. 1.** Cytological tests of pleural effusions — results distribution by category using The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology (2020).

Иммуноцитохимические методики были использованы у 273 (18,1%) пациентов из общего числа участников. Их применение позволило дифференцировать в плевральной жидкости клетки пролиферирующего мезотелия и клетки эпителиального происхождения (рака) с использованием всего двух антител (Mesothelial Cell Clone HBME-1 и Epithelial Antigen Clone Ber-EP4).

В наших ранее опубликованных работах, посвящённых цитодиагностике при плевральных выпотах, точность цитологической диагностики при использовании только световой микроскопии составляла в среднем около 58% [6]. Дополнение световой микроскопии последующими иммуноцитохимическими исследованиями позволило увеличить точность диагностики в 1,6 раза (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнительная диагностическая точность результатов цитологических исследований плевральной жидкости, выполненных методом световой микроскопии и сочетанием световой микроскопии с иммуноцитохимическим методом

**Table 1.** Comparative diagnostic accuracy of the results of cytological tests of pleural fluid performed by light microscopy and a combination of light microscopy with immunocytochemical method

Синдром, заболевание	Диагностически точные результаты цитологических исследований, %		Значимость различий, <i>p</i>
	Световая микроскопия [6] <i>n</i> =2222	Световая микроскопия + иммуноцитохимия <i>n</i> =366	
Реактивный плеврит	50,0	99,9	<0,001
Паранеопластический плеврит	55,0	99,9	<0,001
Эпителиоидная мезотелиома	54,0	96,2	<0,001
Аденогенный рак лёгкого	38,0	86,4	<0,001
Плоскоклеточный рак лёгкого	86,1	99,2	<0,001
Мелкоклеточный рак лёгкого	79,9	87,7	0,176
Рак молочной железы	91,9	98,8	0,034
Серозная аденокарцинома яичника	70,3	85,6	0,010
Аденокарцинома желудка	28,1	83,7	<0,001
Аденокарцинома кишечника	37,5	85,4	<0,001
Светлоклеточный рак почки	90,0	Не выявлено	Не определена
Ацинарный рак предстательной железы	42,6	Не выявлено	Не определена
Неходжкинская лимфома: крупно- и мелкоклеточная	7,9	93,8	<0,001
Эпителиоидноклеточная меланома	78,8	87,4	0,187
Мезенхимальная саркома	53,4	Опухолевых клеток для исследования недостаточно	Не определена
Среднее значение, <i>M</i> ± <i>SD</i>	57,6±23,94	92,3±6,69	<0,001



У 257 (54,0%) пациентов из 476 с заключением категории С V опухолевый плеврит был выявлен при ранее диагностированном онкологическом заболевании. Проведение в этих случаях иммуноцитохимических исследований, как правило, не требовалось при условии отсутствия подозрения на другое онкологическое заболевание. Часть больных (219 пациентов, 46%) была обследована при первичном обращении в разные медицинские учреждения, в которых был начат поиск причин плеврального выпота с использованием клинических и инструментальных обследований. У этих больных цитологические исследования плевральных жидкостей с использованием иммуноцитохимических методик позволили установить гистотип и локализацию первичной опухоли (в том числе мезотелиому).

При анализе результатов исследований с применением световой микроскопии и, дополнительно, иммуноцитохимического метода, было установлено, что ложноположительные случаи выявления злокачественного процесса отсутствовали.

Оперативные характеристики исследований плевральных жидкостей при сочетании традиционного цитологического и иммуноцитохимического методов были следующими:

- чувствительность — 92,5%;
- специфичность — 100%;
- положительная прогностическая значимость — 100%;
- отрицательная прогностическая значимость — 88,5%;
- точность диагностики — 96,6%.

Необходимо отметить, что выявлено влияние способов подготовки стеклопрепаратов на результат цитологического исследования: частота обнаружения патологических процессов в препаратах, приготовленных жидкостными

методиками, была выше, чем при использовании традиционных мазков. Традиционный способ приготовления препаратов использовали во всех случаях ( $n=1507$ ). Жидкостную пробоподготовку проводили в тех случаях, когда возникала необходимость проведения иммуноцитохимических исследований. В большинстве случаев для этого использовали цитоцентрифугу Cytospin-4 ( $n=230$ ), реже (по причине меньшего опыта работы с ним) — процессор ThinPrep™ ( $n=43$ ). Препараты, приготовленные разными жидкостными методами, различались:

- При использовании цитоцентрифуги Cytospin-4 препараты изобиловали клеточным составом в небольшом «окошке» (рис. 2).
- При использовании процессора ThinPrep™ препараты отличались «чистым» фоном и присутствием, в основном, комплексов клеток опухоли (рис. 3).

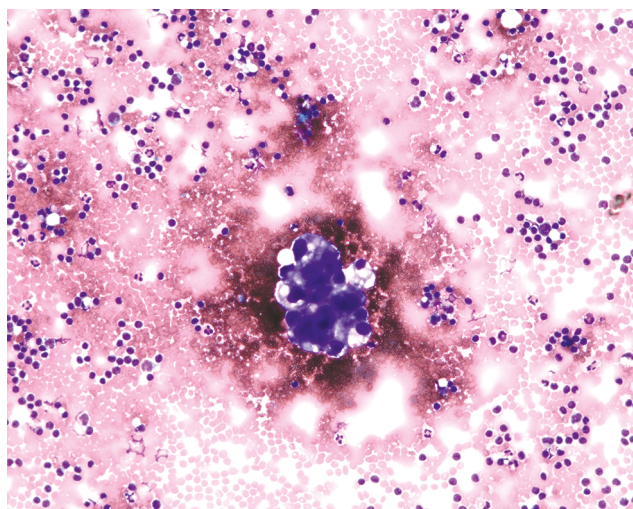
Использование для образца трёх методов пробоподготовки позволяло более точно идентифицировать патологический процесс.

При указанной верифицированной точности цитологических исследований плевральной жидкости за весь проанализированный период риск наличия злокачественного новообразования составил:

- 9,1% (1/11) — для категории С I;
- 1,2% (11/946) — для категории С II;
- 59,0% (36/61) — для категории С III;
- 84,6% (11/13) — для категории С IV;
- 100% (476/476) — для категории С V.

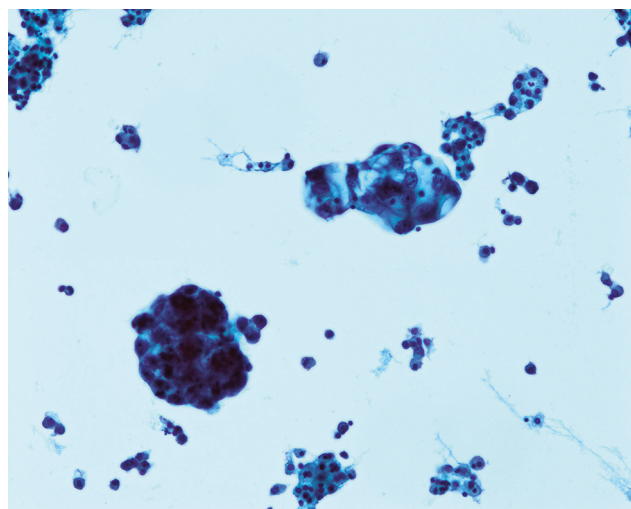
## ОБСУЖДЕНИЕ

Был проведён ретроспективный анализ диагностической точности описательной и заключительной части



**Рис. 2.** Аденокарцинома лёгкого. Препарат приготовлен на цитоцентрифуге Cytospin-4. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение  $\times 200$ .

**Fig. 2.** Adenocarcinoma of the lung. The slide was prepared on a Cytospin-4 cytocentrifuge. Papanicolaou stain. Magnification  $\times 200$ .



**Рис. 3.** Аденокарцинома лёгкого. Препарат приготовлен на процессоре ThinPrep™. Окрашивание по Папаниколау. Увеличение  $\times 200$ .

**Fig. 3.** Adenocarcinoma of the lung. The slide was prepared on the ThinPrep™ processor. Papanicolaou stain. Magnification  $\times 200$ .

цитологических исследований 1507 образцов плевральной жидкости, выполненных в цитологической лаборатории регионального онкодиспансера с применением различных методов пробоподготовки, световой микроскопии и иммуноцитохимических методик, и классифицированных по категориям TIS RSFC (2020).

### **Резюме основного результата исследования**

Цитологические заключения по исследованиям плевральной жидкости были дополнены указанием категории TIS RSFC и распределились следующим образом:

- недиагностический материал (С I) — 0,7%;
- отсутствие клеток злокачественной опухоли (С II) — 62,8%;
- атипия неясного значения (С III) — 4,0%;
- подозрение на злокачественный процесс (С IV) — 0,9%;
- злокачественный процесс (С V), включая мезотелиому и метастатические опухоли, — 31,6%.

Цитодиагностика с применением в случаях неясности иммуноцитохимических тестов при сравнении с гистологическими заключениями и с учётом клинико-анамнестических данных характеризовалась точностью 96,6%.

Риск наличия злокачественного новообразования для цитологических заключений категорий TIS RSFC составил:

- 9,1% — для С I;
- 1,2% — для С II;
- 59,0% — для С III;
- 84,6% — для С IV;
- 100% — для С V.

### **Обсуждение основного результата исследования**

Актуальной проблемой общеврачебной и онкологической практики является дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся синдромом плеврального выпота. Это обусловлено не только большим количеством разных, и не всегда онкологических, заболеваний, проявляющихся этим синдромом, но и объективной сложностью их дифференциальной диагностики, особенно в случаях мультикоморбидности.

При обращении больного за медицинской помощью наличие избыточного количества выпотной жидкости в плевральной полости может быть достаточно просто установлено при первичном осмотре на основании клинических симптомов и результатов рентгенологического, ультразвукового и других методов обследования больного. Однако верификация причины экссудации, необходимая для назначения адекватного лечения, может занимать от нескольких дней до нескольких месяцев от начала заболевания. Решение этой задачи чаще всего начинается с диагностической плевральной пункции для получения экссудата и дальнейшее исследование клеточного состава. Открытая биопсия лёгкого и плевры

является, безусловно, надёжным методом диагностики, но обладает существенными недостатками, связанными с возможными осложнениями, и не всегда технически выполнима.

Несомненно, использование цитологического метода для выявления злокачественного новообразования у пациентов, впервые обратившихся за медицинской помощью, позволит быстро определить наиболее рациональную индивидуализированную тактику обследования. Это, в свою очередь, сократит сроки диагностического поиска и, возможно, ресурсы на его проведение. Особую важность эти показатели качества онкодиагностики имеют при быстро прогрессирующих злокачественных новообразованиях с высоким потенциалом метастазирования.

Внедрение в клиническую практику методов жидкостной цитологии и современных панелей иммуноцитохимических маркёров значительно расширило диагностические возможности цитологического исследования плеврального выпота. Включение в цитологическое заключение формулировки категорий TIS RSFC (2020) представляется актуальным и позволяет повысить информативность цитодиагностики, а также доказательно ориентировать врача-клинициста в тактике ведения пациента с плевритом.

Внедрение TIS RSFC в практику нашей лаборатории с применением указанных в разделе «Материалы и методы» критериев не вызывало затруднений в работе врачей. По опыту работы, в 2021 году все клинические специалисты, получавшие цитологические заключения с указанием категории TIS RSFC, отметили клиническую целесообразность этой классификации.

Отметим, что частота выявленных злокачественных новообразований в нашей работе (31,6%) была выше, чем сообщается у ряда других исследователей плевральных выпотных жидкостей (от 4% до 22,4%) [2–5]. Это может быть связано с характерным для онкологических диспансеров более высоким процентом случаев плевральных выпотов злокачественного характера, поскольку в это учреждение онкологической службы из различных медицинских организаций пациенты направляются при наличии обоснованного подозрения на злокачественный процесс. В то же время, имеются исследования, в которых частота злокачественных новообразований при плевральном выпоте составляет 47,8% — выше, чем по нашим данным [7].

Недиагностические выпотные жидкости категории С I были нами получены в 0,7% наблюдений, что согласуется с другими исследованиями, в которых недиагностические случаи при серозном выпоте варьируют от 0% до 9,1% [8–11].

Наибольшие трудности были в оценке клеточного состава плевральных жидкостей в категории С III (атипия неясного значения). Без проведения иммуноцитохимических исследований анализ таких образцов был невозможен. Риск малигнизации в этой группе составил 62,3% (38 из 61). В категории С IV (подозрение на злокачественный

процесс) риск малигнизации определён в 84,6% (11 из 13 больных). В большинстве наблюдений из этой категории плевральные жидкости были малоклеточными, что не позволяло использовать иммуноцитохимические методики. В общей сложности затруднённая оценка имела место в 4,9% жидкостей категорий С III и С IV, имевших неопределённый клеточный состав и/или скудную клеточность, не позволившие выполнить иммуноцитохимические исследования. В нашем исследовании для категории С IV риск злокачественного новообразования был значительно выше, чем для категории С III.

Выявленные нами значения риска злокачественного новообразования в отдельных категориях несколько отличаются от таковых в TIS RSFC. Это может объясняться тем, что указанные в TIS RSFC значения рассчитаны не только по результатам исследований плевральных жидкостей, а по совокупности исследований жидкостей разных серозных полостей. В связи с этим, представляется рациональным совершенствовать TIS RSFC в части значений риска малигнизации по результатам отдельных метаанализов цитологических исследований разных серозных жидкостей.

Кроме того, следует подчеркнуть, что на показатели риска злокачественного заболевания по каждой из категорий в значительной степени влияет точность цитологических исследований конкретной лаборатории. Именно поэтому в такого рода метаанализы должны включаться исследования с учётом верифицированной точности цитологических исследований плевральной жидкости в лаборатории.

Несомненно, повысить точность исследования плевральной жидкости может применение жидкостной цитологии. Приготовленные этим способом препараты позволяют цитологу легче и с меньшим количеством ошибок выполнить исследование методом световой микроскопии, а кроме того, именно такие препараты необходимы для иммуноцитохимических исследований. Сообщалось, что исследования препаратов, приготовленных технологиями жидкостной цитологии, имеют более высокую точность в сравнении с исследованиями обычных мазков [12–14]. По нашему опыту, одновременное использование традиционного способа и двух способов жидкостной пробоподготовки значительно повышает информативность цитологической картины. Точность цитодиагностикикратно возрастает и при применении иммуноцитохимии. В нашей работе при применении иммуноцитохимических тестов у 18,1% пациентов точность цитодиагностики составила 96,6%.

### Ограничения исследования

Ограничением для экстраполяции полученных в исследовании результатов может быть то, что контингент пациентов с плевральным выпотом формировался в условиях регионального онкологического диспансера, в который направлялись пациенты только с обоснованным подозрением на онкологическое заболевание. В связи с этим, возможно, нами зарегистрировано большее количество результатов исследований категории С V, чем

это может быть в лабораториях медицинских организаций другого профиля и уровня оказания медицинской помощи больным с плевритом.

Интерпретируя результаты исследования, необходимо учитывать, что при выполнении цитологических исследований для приготовления препаратов не использовался метод клеточных блоков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение TIS RSFC (2020) при исследовании плевральных выпотов не вызывает затруднений у специалистов цитологической лаборатории. При требуемой диагностической точности цитологических исследований TIS RSFC позволяет надёжно характеризовать риск малигнизации и, таким образом, ориентировать врача-онколога в выборе тактики ведения пациентов. Применение жидкостной цитологии и дополнение традиционного цитологического исследования иммуноцитохимическими тестами повышает чувствительность цитодиагностики.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный равный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.Г. Григорук — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление таблиц, съёмка; И.В. Вихлянов — иницирование работы, редактирование текста; Л.М. Базулина — информационный обзор литературы по данной теме, оформление списка литературы; С.А. Ельчанинова, А.Ф. Лазарев — написание текста рукописи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. OG Grigoruk — developing the research concept and study design, performing data analysis, writing the article, preparing tables and microphotographs; IV Vikhlyanov — initiation of the work, editing of the text; LM Bazulina — reviewing relevant publications, preparing the list of references; SA Elchaninova, AF Lazarev — writing the article.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chandra A., Crothers B., Kurtycz D., Schmitt F., editors. *The International System for Serous Fluid Cytopathology*. Springer, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-53908-5
- Hou T., Landon G., Stewart J., Roy-Chowdhuri S. The value of a tiered cytology diagnostic reporting system in assessing the risk of malignancy in indeterminate serous effusions // *Cancer Cytopathology*. 2021. Vol. 129, N 1. P. 75–82. doi: 10.1002/cncy.22345
- Gokozan H.N., Harbhajanka A., Lyden S., Michael C.W. Root cause analysis of indeterminate diagnoses in serous fluids cytopathology // *Diagnostic Cytopathology*. 2021. Vol. 49, N 5. P. 633–639. doi: 10.1002/dc.24653
- Lobo C., Costa J., Petronilho S., et al. Cytohistological correlation in serous effusions using the newly proposed International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology: Experience of an oncological center // *Diagnostic Cytopathology*. 2021. Vol. 49, N 5. P. 596–605. doi: 10.1002/dc.24440
- Xu Y., Hu A.Y., Wang S.M., et al. A retrospective analysis of pleural effusion specimens based on the newly proposed International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology // *Diagnostic Cytopathology*. 2021. Vol. 49, N 9. P. 997–1007. doi: 10.1002/dc.24804
- Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Дударенко С.В., Шойхет Я.Н. Дифференциальная цитологическая диагностика опухолевых и неопухолевых плевральных выпотов. Барнаул: АЗБУКА, 2017. Grigoruk O.G., Lazarev A.F., Dudarenko S.V., Shoikhet Ya.N. *Differential cytological diagnosis of tumor and non-tumor pleural effusions*. Barnaul: ABC; 2017:68–84.
- Yan-Li Z., Wen-Hao R., Qian W., et al. A retrospective analysis of serous effusions based on the newly proposed international system for reporting serous fluid cytopathology: a report of 3633 cases in an oncological center // *Diagnostic Pathology*. 2022. Vol. 17, N 1. doi: 10.1186/s13000-022-01241-4
- Jha S., Sethy M., Adhya A.K. Application of the International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology in routine reporting of pleural effusion and assessment of the risk of malignancy // *Diagnostic Cytopathology*. 2021. Vol. 49, N 10. P. 1089–1098. doi: 10.1002/dc.24837
- Pinto D., Cruz E., Branco D., et al. Cytohistological Correlation in Pleural Effusions Based on the International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology // *Diagnostics*. 2021. Vol. 11, N 6. P. 1126. doi: 10.3390/diagnostics11061126
- Valerio E., Nunes W., Cardoso J., et al. A 2-year retrospective study on pleural effusions: a cancer centre experience // *Cytopathology*. 2019. Vol. 30, N 6. P. 607–613. doi: 10.1111/cyt.12755
- Farahani S.J., Baloch Z. Are we ready to develop a tiered scheme for the effusion cytology? A comprehensive review and analysis of the literature // *Diagnostic Cytopathology*. 2019. Vol. 47, N 11. P. 1145–1159. doi: 10.1002/dc.24278
- Lee Y.M., Hwang J.Y., Son S.M., et al. Comparison of diagnostic accuracy between CellprepPlus® and ThinPrep® liquid-based preparations in effusion cytology // *Diagnostic Cytopathology*. 2014. Vol. 42, N 5. P. 384–390. doi: 10.1002/dc.23041
- Ylagan L.R., Zhai J. The value of ThinPrep and cytospin preparation in pleural effusion cytological diagnosis of mesothelioma and adenocarcinoma // *Diagnostic Cytopathology*. 2005. Vol. 32, N 3. P. 137–144. doi: 10.1002/dc.20200
- Kinoshita Y., Yuri T., Yoshizawa K., et al. Romanowsky staining using liquid-based cytology: A pilot study using Cytolyt®/HESPANDER® processing solution for ThinPrep® preparations // *Diagnostic Cytopathology*. 2015. Vol. 43, N 12. P. 960–965. doi: 10.1002/dc.23368

## REFERENCES

- Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F, editors. *The International System for Serous Fluid Cytopathology*. Springer; 2020. doi: 10.1007/978-3-030-53908-5
- Hou T, Landon G, Stewart J, Roy-Chowdhuri S. The value of a tiered cytology diagnostic reporting system in assessing the risk of malignancy in indeterminate serous effusions. *Cancer Cytopathology*. 2021;129(1):75–82. doi: 10.1002/cncy.22345
- Gokozan HN, Harbhajanka A, Lyden S, Michael CW. Root cause analysis of indeterminate diagnoses in serous fluids cytopathology. *Diagnostic Cytopathology*. 2021;49(5):633–639. doi: 10.1002/dc.24653
- Lobo C, Costa J, Petronilho S, et al. Cytohistological correlation in serous effusions using the newly proposed International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology: Experience of an oncological center. *Diagnostic Cytopathology*. 2021;49(5):596–605. doi: 10.1002/dc.24440
- Xu Y, Hu AY, Wang SM, et al. A retrospective analysis of pleural effusion specimens based on the newly proposed International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology. *Diagnostic Cytopathology*. 2021;49(9):997–1007. doi: 10.1002/dc.24804
- Grigoruk OG, Lazarev AF, Dudarenko SV, Shoikhet YaN. *Differential cytological diagnosis of tumor and non-tumor pleural effusions*. Barnaul: AZBUKA; 2017. (In Russ).
- Yan-Li Z, Wen-Hao R, Qian W, et al. A retrospective analysis of serous effusions based on the newly proposed international system for reporting serous fluid cytopathology: a report of 3633 cases in an oncological center. *Diagnostic Pathology*. 2022;17(1). doi: 10.1186/s13000-022-01241-4
- Jha S, Sethy M, Adhya AK. Application of the International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology in routine reporting of pleural effusion and assessment of the risk of malignancy. *Diagnostic Cytopathology*. 2021;49(10):1089–1098. doi: 10.1002/dc.24837
- Pinto D, Cruz E, Branco D, et al. Cytohistological Correlation in Pleural Effusions Based on the International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology. *Diagnostics*. 2021;11(6):1126. doi: 10.3390/diagnostics11061126
- Valerio E, Nunes W, Cardoso J, et al. A 2-year retrospective study on pleural effusions: a cancer centre experience. *Cytopathology*. 2019;30(6):607–613. doi: 10.1111/cyt.12755
- Farahani SJ, Baloch Z. Are we ready to develop a tiered scheme for the effusion cytology? A comprehensive review and analysis of the literature. *Diagnostic Cytopathology*. 2019;47(11):1145–1159. doi: 10.1002/dc.24278
- Lee YM, Hwang JY, Son SM, et al. Comparison of diagnostic accuracy between CellprepPlus® and ThinPrep® liquid-based preparations in effusion cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2014;42(5):384–390. doi: 10.1002/dc.23041
- Ylagan LR, Zhai J. The value of ThinPrep and cytospin preparation in pleural effusion cytological diagnosis of mesothelioma and adenocarcinoma. *Diagnostic Cytopathology*. 2005;32(3):137–144. doi: 10.1002/dc.20200
- Kinoshita Y, Yuri T, Yoshizawa K, et al. Romanowsky staining using liquid-based cytology: A pilot study using Cytolyt®/HESPANDER® processing solution for ThinPrep® preparations. *Diagnostic Cytopathology*. 2015;43(12):960–965. doi: 10.1002/dc.23368

## ОБ АВТОРАХ

\* **Григорук Ольга Григорьевна**, д-р биол. наук, доцент;  
адрес: Российская Федерация, 656045, Барнаул, Змеиногор-  
ский тракт, д. 110к;  
ORCID: 0000-0001-9981-2348;  
eLibrary SPIN: 7250-6259;  
e-mail: cytolakod@rambler.ru

**Вихлянов Игорь Владиславович**, д-р мед. наук;  
e-mail: akod@zdravalt.ru

**Базулина Лариса Михайловна**;  
ORCID: 0000-0002-7222-0657;  
e-mail: lardoc69@mail.ru

**Ельчанинова Светлана Александровна**, д-р биол. наук,  
профессор;  
ORCID: 0000-0003-2730-615X;  
eLibrary SPIN: 9015-4554;  
e-mail: saelch@mail.ru

**Лазарев Александр Федорович**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-1080-5294;  
eLibrary SPIN: 1161-8387;  
e-mail: lazarev@akzs.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Olga G. Grigoruk**, Dr. Sci. (Bio.), Assistant Professor;  
address: 110k Zmeinogorskiy tract, 656045, Barnaul, Russian  
Federation;  
ORCID: 0000-0001-9981-2348;  
eLibrary SPIN: 7250-6259;  
e-mail: cytolakod@rambler.ru

**Igor V. Vikhlyanov**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: akod@zdravalt.ru

**Larisa M. Bazulina**, MD;  
ORCID: 0000-0002-7222-0657;  
e-mail: lardoc69@mail.ru

**Svetlana A. Elchaninova**, Dr. Sci. (Bio.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-2730-615X;  
eLibrary SPIN: 9015-4554;  
e-mail: saelch@mail.ru

**Alexandr F. Lazarev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-1080-5294;  
eLibrary SPIN: 1161-8387;  
e-mail: lazarev@akzs.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author