

Ю.В. Лозовська



ТОВ «МіраЛаб»
Київ, Україна

Надійшла: 14.04.2024
Прийнята: 15.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.2.6-21>

УДК: 616-006:611.0181

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ РІДИННОЇ ЦИТОЛОГІЇ ДЛЯ АНАЛІЗУ НЕОПЛАЗІЙ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Lozovskaya Y.V.   Current trends in the use of liquid cytology for the analysis of neoplasia of various genesis. "MiraLab LLC", Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Actuality. The review highlights the peculiarities of preparation and analysis of samples of various biological materials using the liquid-based cytology (LBC) method. Morphological characteristics of different clinical materials obtained by LBC and traditional cytology (TC) methods are presented and compared. Several LBC slide preparation technologies are discussed and compared in the study: BD SurePath, ThinPrep, and HurePath. It is demonstrated that materials obtained by the LBC method do not contain clusters of hematogenous and locally derived cellular elements, which interfere with assessing their qualitative and quantitative changes. **Objective.** To identify all the advantages and disadvantages of using LBC technologies compared to TC for the analysis of benign and malignant neoplasia of various genesis. **Conclusion.** The expediency of using RC for the study of squamous epithelial neoplasia: urine sediment, sputum secretions, and effusions has been proved. It is recommended to use RC technology with caution when analysing material with glandular, follicular or parafollicular structure, as changes in the morphological characteristics of neoplasms can lead to erroneous cytomorphological findings. In order to improve the quality of this type of material assessment, it is suggested to use both LBC and TC methods simultaneously.

Key words: liquid cytology, traditional cytology, neoplasia, mammary and thyroid glands, urine sediment, aspirate fluids, bronchoalveolar secretion.

Citation:

Lozovskaya YV. [Current trends in the use of liquid cytology for the analysis of neoplasia of various genesis]. Morphologia. 2024;18(2):6-21. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.2.6-21>

 Lozovskaya Y.V. 0009-0008-9613-1916

 e-mail: Lozovskaya.2012@ukr.net

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

На теперішній час у лабораторній практиці існує прірва між доступною інформацією щодо новітніх методологічних підходів та їх застосуванням на практиці. З метою запобігання помилок на преаналітичному етапі досліджень застосовуються певні сучасні критерії якості отримання та пробідготовки різного клінічного матеріалу [1-3]. Проте на жаль, досить часто інноваційні технології застосовують без урахування характеру біологічного матеріалу та особливостей обладнання або інструментів, які застосовуються для виконання певного виду досліджень. Так, в останні роки в лабораторіях України досить інтенсивно впроваджується метод рідинної цитології (РЦ), який на думку багатьох експертів, дозволяє отримати більш адекватний та інформативний

клінічний матеріал порівняно із традиційним методом [4, 5]. Відомо, що при застосуванні методу РЦ на відміну від традиційного, клітинний матеріал поміщають не на предметне скло, а у консервувальну рідину. Даний підхід дозволяє зберігати клітини у своєму природному стані досить тривалий час та водночас дає можливість їх використовувати не тільки для морфологічного аналізу, а й для імуноцитохімічних та молекулярних досліджень [6, 7]. У більшості випадків метод РЦ рекомендується застосовувати для раннього виявлення неоплазій різного генезу, оскільки технологія автоматичної обробки матеріалу дозволяє отримати рівномірне моношарове розташування клітин на певній площині предметного скла, що значно спрощує та скорочує процедуру аналізу. Поряд із цим, матеріал, отриманий методом РЦ не

містить скупчення клітинних елементів гемато-генного та місцевого походження, які заважають оцінити його якісні та кількісні зміни. Згідно даних літератури метод РЦ можна застосовувати не тільки для аналізу уrogenітального матеріалу, а й пробпідготовки зішкрібів, випітних рідин, пункційного матеріалу, отриманого завдяки тонког-ловкій аспіраційній біопсії (ТАБ) щитоподібної залози, лімфовузлів, а також при плевральній, перикардіальній пункції та дослідженні матеріалу порожнини суглоба та живота [8-11].

На теперішній час, саме технологія РЦ є сучасним варіантом цитологічного дослідження шийки матки, який має суттєві переваги в діагностиці передракових та злоякісних змін [12, 13]. Відомо, що Пап-тест методом РЦ дає змогу значно збільшити відсоток виявлення дисплазій різного ступеня ураження (від 60% до 100%) та більш ніж на 50% покращити диференціювання процесів запалення [13, 14]. У сучасній літературі накопичено вже достатньо інформації щодо особливостей застосування різних технологій пробпідготовки матеріалу методом РЦ для скринінгу раку шийки матки. У порівняльному аспекті доведено більш високу чутливість та специфічність методу РЦ порівняно із традиційною цитологією (ТЦ) [14, 15]. Дотепер тривають дискусії серед численних науковців та клініцистів щодо переваг та недоліків нової технології, але ми не будемо зупинятися на цьому питанні.

У своєму огляді ми спробуємо звернути увагу фахівців на особливостях пробпідготовки іншого спектру клітинного матеріалу із застосуванням методу РЦ.

Метою нашого огляду було не просування методу РЦ у клінічну лабораторну практику, а виявити можливі недоліки чи переваги порівняно із ТЦ. Деякими авторами показано, що застосування методу РЦ можуть змінювати морфологічні параметри клітин, що у свою чергу викликає труднощі в інтерпретації результату. У зв'язку з цим, у деяких джерелах інформації, матеріал рекомендується досліджувати із застосуванням двох методів, а при формуванні цитологічного заключення необхідно враховувати інформативність обох [15-17]. Слід відмітити, що одночасне отримання матеріалу для РЦ та ТЦ потребує дотримання чітких правил, оскільки вірогідність отримання неадекватного результату досить значна. Більшість авторів не підтримують ідею одночасного забору матеріалу для РЦ та ТЦ, але ми спробуємо у своєму огляді розглянути ці питання, керуючись досвідом провідних фахівців у цій галузі. Метод РЦ у порівнянні з традиційним має свої особливості, які необхідно враховувати при морфологічному аналізі: зміна фону, форми, розміру та розташування клітин, фрагментація великих клітинних скупчень, порушення епітеліально-стромального співвідношення.

Донині не вщухають дискусії щодо оцінки

цитоморфологічних характеристик випітних рідин, аспіраційних біопсій, осаду сечі, мокроти отриманих методом РЦ. Саме тому, нами було зроблено спробу проаналізувати досвід інших колег щодо застосування методу РЦ для різного біологічного матеріалу з урахуванням технологій, інструментального обладнання та фарбування, що може позначитись на адекватності кінцевого результату.

1. Застосування методу рідинної цитології для визначення цитоморфологічних особливостей новоутворень сечового міхура

Відомо, що цитологічне дослідження осаду сечі є одним із раних та неінвазивних методів діагностики новоутворень сечового міхура. Цитологічні препарати для даного виду біологічного матеріалу можуть бути приготовлені різними способами, що відповідно залежить від обладнання: від мембранної фільтрації до багаторазового центрифугування та внесенням концентратора клітин [17-19]. Дослідження спонтанно ексфолятивного клітинного матеріалу сечового міхура за допомогою методу РЦ дає змогу у повній мірі оцінити стан уротеліальної вистілки. Однак, деякі автори занепокоєні тим, що даний спосіб отримання матеріалу не дає можливість визначити тканину приналежності новоутворення та ступінь його диференціювання [19, 20]. Поряд із цим, існують недоліки щодо якості матеріалу отриманого методом ТЦ. Так, одним із суттєвих фактів є малоклітинність, що не дає можливості цитологу у повній мірі виявити морфологічні зміни та водночас потребує від спеціаліста більше часу для аналізу такого матеріалу. Крім того, існує висока вірогідність перекриття фону артефактами (запальним інфільтратом, слизом, бактеріями, кристалами солей та неравномірним розподілом матеріалу) [20, 21]. Велике сподівання багатьох фахівців націлене щодо застосування методу РЦ для раннього виявлення поверхневого раку сечового міхура (ПРСМ), оскільки 80% новоутворень припадає саме на дану нозологію. Загальновідомим є той факт, що у більшості випадків лікарі діагностують цю хворобу на більш пізніх стадіях, що відповідно позначається на високому відсотку частоти рецидивів та зниженні виживаності хворих [20]. ПРСМ характеризується екзофітним зростанням пухлини у порожнину сечового міхура, що дозволяє легко виявити у клітинному осаді сечі.

Згідно останніх рекомендацій ВООЗ, інформативним та неінвазивним методом виявлення ПРСМ є цитологічне дослідження сечі методом РЦ [18, 22]. Доцільність такого підходу доводять нещодавні дослідження, автори якого доводять більш високу якість та інформативність препаратів, отриманих методом РЦ у порівнянні із ТЦ [23]. Так, показано, що частота виявлення ПРСМ методом РЦ незалежно від ступеня злоякісності новоутворення є достовірно вищою (у 1,5 рази)

порівняно із ТЦ. Доведено, що можливою причиною низького виявлення злоякісних клітин у традиційних препаратах є фоніві домішки крові та слизу.

Слід звернути увагу, що особливості обладнання для РЦ позначаються на якості отриманих препаратів. Так, при застосуванні BD cytorich red із наступним центрифугуванням та видаленням надосаду, внесенням осаду у пробірки процесора [20]. В результаті ми отримуємо концентрований, очищений від домішок клітинний осад, який і використовується для приготування препаратів. Препарати осаду сечі, які отримують методом BD sure-path відповідають вимогам, схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA), і входить в протоколи цервікального скринінгу економічно розвинених країн світу [20-22].

Для наочності ми звернулися до ілюстративного матеріалу авторів публікації, щоб порівняти інформативність клінічного матеріалу хворих ПРСМ, отриманого методом РЦ та ТЦ. Так, на рисунках представлено та співставлено препарати з осаду сечі, що були отримані методом ТЦ (рис. 1) та методом РЦ (рис. 2) [20]. На рисунку 3 продемонстровано якісний препарат РЦ з осаду сечі хворого із ПРСМ, який дозволяє виявити виражені ознаки злоякісності уротелію [20].

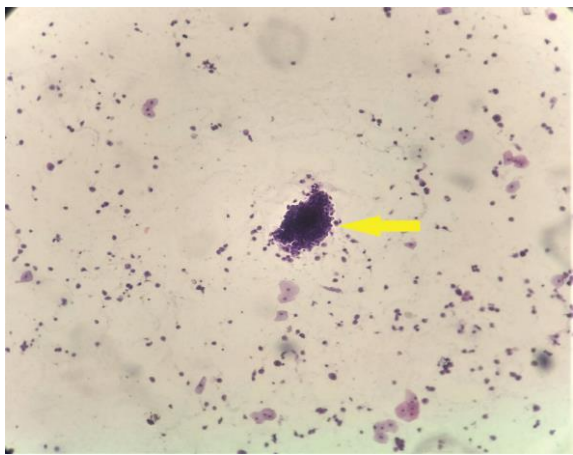


Рис. 1. Conventional cytology positive for malignant cells (dense inflammatory background). The arrow shows a cluster of malignant cells. Забарвлення Папаніколау. $\times 100$. Фото демонструє щільний запальний фон, який заважає цитологічному аналізу. Стрілкою вказано скупчення злоякісних клітин.

У більшості випадків для дослідження морфології клітин осаду сечі при використанні методів РЦ та ТЦ використовують забарвлення Папаніколау та Романовського-Гімза, оскільки вони дають змогу добре визначити особливості архітекtonіки ядер та цитоплазми клітин уротелію (рис. 3).

Також більшість авторів вважають, що структура ядра, ядерно-цитоплазматичне співвідно-

шення краще візуалізуються при застосуванні методу РЦ (рис 4. а, б). Мікроскопічне дослідження клітин із підозрою на злоякісну трансформацію (рис. 4) необхідно проводити з використанням імерсійної системи (окуляр 10х, об'єктив 100х, збільшення 1000) [23].

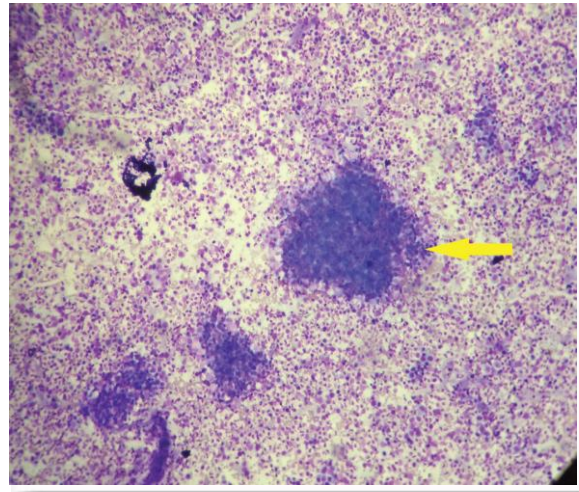


Рис. 2. Liquid-based cytology positive for malignant cells (clear background). The arrow shows a cluster of malignant cells. $\times 100$. Фото демонструє чистий фон. Стрілкою вказано скупчення злоякісних клітин.

Деяко відрізняються етапи пробпідготовки препаратів РЦ при використанні процесора ThinPrep у порівнянні із BD sure-path, який також відповідає всім міжнародним вимогам стандартизації [24]. Так, кроки цієї технології наступні: 1) обертання фільтру у флаконі зі зразком для відокремлення домішок 2) збору клітин у фільтрі ThinPrep; 3) перенесення клітин через мембранний фільтр ThinPrep на предметне скло ThinPrep Microscope Slide у визначеній області. Авторами досліджень відмічено, що даний тип пробпідготовки дозволяє добре візуалізувати клітинний матеріал та визначити характер анапластичних змін уротеліальних, залозистих та плоских клітин. При застосуванні даного методу оцінки осаду сечі не відбувається деформація клітинних структур, що дає змогу визначити їх цитоморфологічний статус (рис. 5, 6) [24].

У своїх роботах дослідники, які використовують методологію пробпідготовки BD sure-path та ThinPrep для дослідження осаду сечі доводять, що цитоморфологічні зміни клітин, які пов'язані із літiazом, вірусною цитопатичною дією, дисплазією зберігаються при даному способі обробки матеріалу та не поступаються ТЦ. Також доведено, що кластерність злоякісно трансформованих клітин, їх розмір та структура хроматину добре зберігається при обох способах обробки матеріалу методом РЦ, що унеможливило помилковість результатів. Крім того, волога фіксація, чистий фон та відсутність домішок підвищують якість даного цитологічного матеріалу [20].

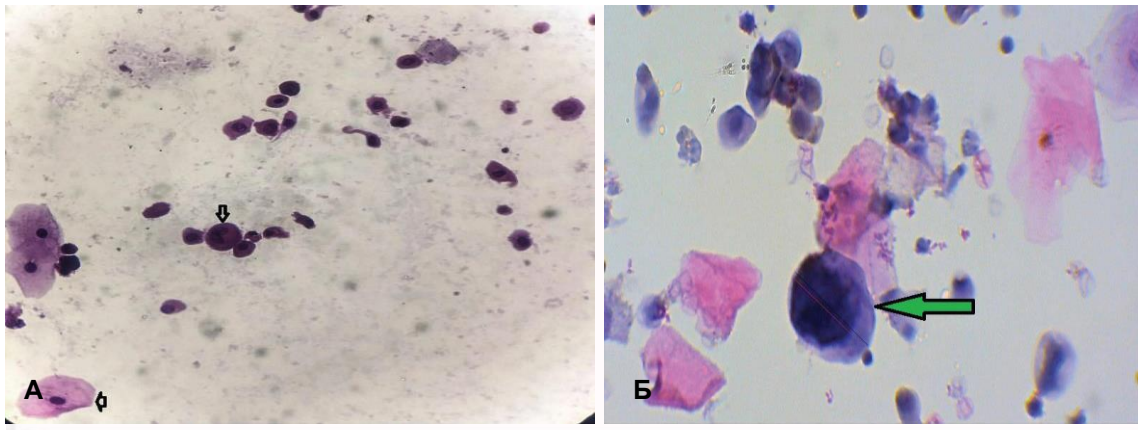


Рис. 3. Liquid-based cytology. The vertical arrow shows binucleate malignant cells (clear nuclear outline), and the horizontal arrow shows normal urothelial cells (a) and Liquid-based cytology. The arrow shows malignant cells with a high N/C ratio (б). Стрілкою відповідно вказано цитоморфологічні характеристики неопластичних змін. Забарвлення Папаніколау. $\times 200$ (a) та $\times 400$ (б).

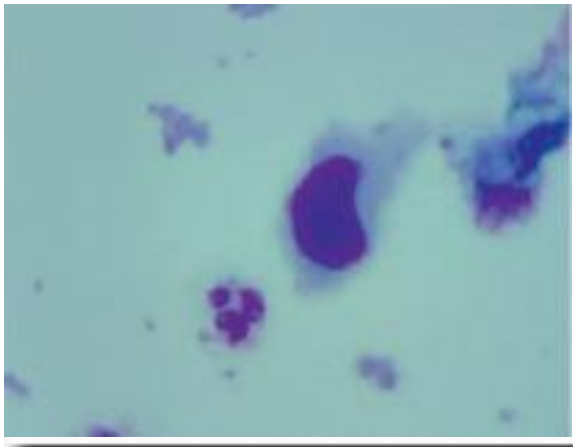


Рис. 4. Цитологічний мікропрепарат – перехідноклітинний рак сечового міхура. Забарвлення за Романовским-Гімза. $\times 1000$.

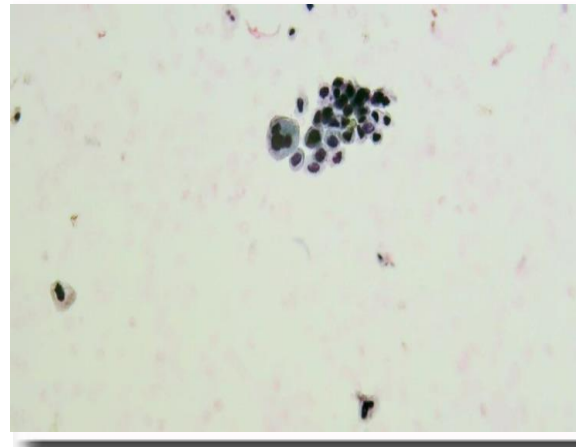


Рис. 6. Liquid-based cytology. AUC: Atypical urothelial cells. Забарвлення Папаніколау. $\times 100$. Атипові уротеліальні клітини.

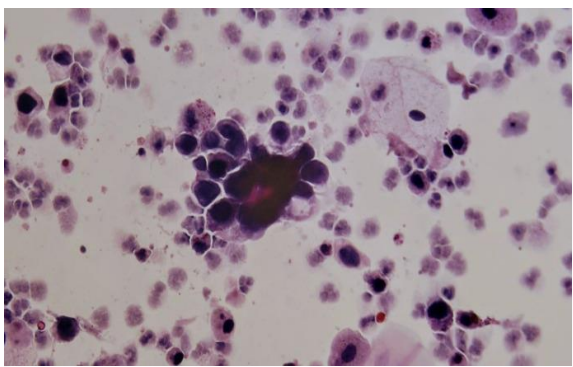


Рис. 5. Liquid-based cytology. HGUC: High-grade urothelial carcinoma. Забарвлення Папаніколау. $\times 200$. Уротеліальна карцинома високого ступеня злоякісності.

Слід відмітити, що застосування методу РЦ для пробідготовки осаду сечі вирішує одну з головних проблем, що полягає у покращенні клітинності досліджуваного матеріалу.

Практично не поступається якістю препарати РЦ осаду сечі отримані із використанням приладу HURO PATH® S, який використовується у нашій лабораторії. При даному методі обробки матеріалу необхідне попереднє центрифугування певного об'єму матеріалу, занурення осаду у спеціальне транспортне середовище та фільтрація його через запатентований двомембранний фільтр. Препарат відбитку моношарових клітин досить зручний для подальшої фіксації та фарбування. Ілюстративний матеріал клітин осаду сечі отриманий методами РЦ із використанням технології HURO PATH® S доводить більшу інформативність порівняно із ТЦ (рис. 7, 8). Так, надлишок слизу та скупчення клітинних елементів на фоні паличкоподібної флори не дають змогу оцінити морфологічну картину епітеліальних клітин.

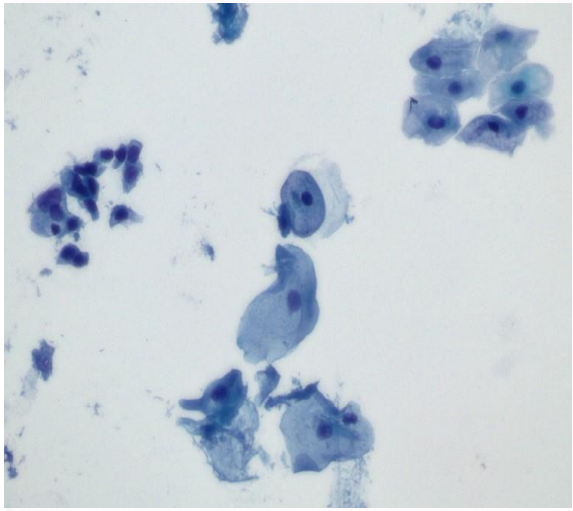


Рис. 7. Препарат осаду сечі отриманий методом РЦ SurePath. Забарвлення Папаніколау. $\times 200$. Клітини плоского та перехідного епітелію.

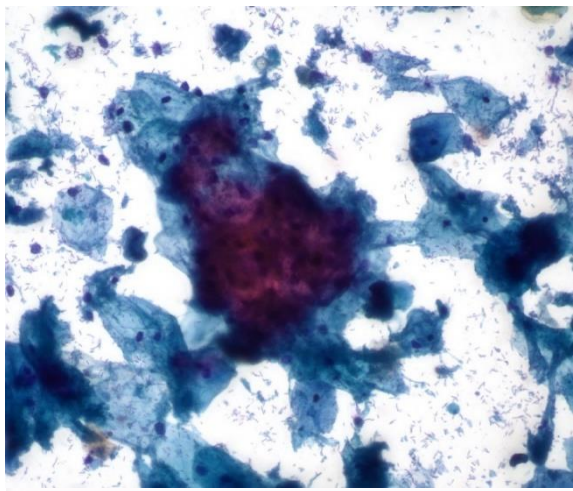


Рис. 8. Препарат осаду сечі отриманий ТЦ. Забарвлення Папаніколау. $\times 100$. Клітинні елементи перекриті слизом та бактеріальною флорою.

На думку деяких авторів, саме застосування методу РЦ з метою раннього виявлення злоякісних уротеліальних пухлин низького ступеня злоякісності дасть змогу зберегти тисячі життів [25, 26]. Також даний підхід буде доцільним для спостереження за пацієнтами, які пройшли лікування, і для оцінки мінімальної залишкової хвороби сечового міхура [27]. Таким чином, представлені способи пробідготовки матерілу осаду сечі різними технологіями РЦ доводять більш високу інформативність матеріалу порівняно із методом ТЦ. Вибір технологій пробідготовки препаратів РЦ залишається за кожною лабораторією, але завдяки використанню вище зазначеного обладнання можна отримати дійсно високоякісні препарати.

У наступному підрозділі ми спробуємо проаналізувати всі позитивні та негативні сторони застосування методу РЦ для дослідження секрету

мокроти з урахуванням досвіду провідних спеціалістів.

2. Застосування методу рідинної цитології для визначення цитоморфологічних характеристик мокротиння

Цитологічне дослідження мокротиння є необхідним для оцінки патологічних процесів, що проходять у легенях, бронхах і трахеї при захворюваннях, що супроводжуються кашлем і відхаркуванням. Мікроскопічне дослідження секрету мокроти застосовується для діагностики раку легень (виявляються у 85% пацієнтів), доброякісних новоутворень та туберкульозу [28-30]. Досить часто гній, серозна рідина, елементи гнильного процесу або розпаду тканин, кров, волокна фібрину заважають мікроскопічному аналізу клітин. Позбавлення від цих домішок сприяє застосування методу РЦ для дослідження мокротиння.

Як було зазначено у попередній частині огляду, завдяки технології SurePath можна отримати адекватний бронхоальвеолярний матеріал за допомогою ендобронхіальної щітки, яку після процедури забору занурюють у спеціальну консервувальну рідину. Згідно рекомендацій виробника, для розрідження слизу необхідно додавати муколітичний агент до віалі із матеріалом, який дозволить позбавитися слизу. Після центрифугування та видалення супернатанту можна отримати адекватний матеріал без артефактів [31]. Іншими авторами показано, що при підозрі на злоякісні утворення у легенях, досить інформативним є отримання матеріалу за допомогою методу ультразвукової трансbronхіальної голкової аспірації (EBUS-TBNA) та трансторакальної тонкогolkової аспірації (ТТФНА) під контролем комп'ютерної томографії. Авторами було проведено порівняльне дослідження якості досліджуваного матеріалу отриманого методом ТЦ та РЦ. Так, для ТЦ робили звичайні мазки з аспірату, фіксуючи їх у 95% спирті, а для РЦ матеріал вносили у спеціальний консервувальний розчин (CytoRich-RED із подальшою обробкою згідно технології SurePath) [32]. Авторами досліджень було проаналізовано широкий спектр доброякісних та злоякісних новоутворень системи органів дихання із застосуванням технології РЦ. Всі цитологічні заключення РЦ та ТЦ було порівняно із гістологічним описом (рис. 9).

Так, було показано, що вірогідність ідентифікації доброякісних утворень із застосуванням методу РЦ порівняно із ТЦ було у 5 разів вище, що повністю узгоджувалось із гістологічним заключенням. Крім того, результати виявлення злоякісних пухлин при застосуванні методу РЦ також були кращими відносно даних ТЦ [32]. Даний факт пояснювався тим, що при застосуванні технології РЦ для матеріалу бронхіальних аспіратів спостерігали збереження структури ядерць, текстури

хроматину та клітинного плеоморфізму (рис. 9). Однак, авторами виявлено зміни морфології ядер (подовження форми) у матеріалі хворих із дрібноклітинним раком легень, які були отримані методом РЦ. Також дослідники у своїй роботі зазна-

чили, що у матеріалі із підозрою на злоякісну трансформацію, отриманого методом РЦ може іноді змінюватись картина мікрооточення пухлинного осередку, що викликає певні труднощі в інтерпретації [32].

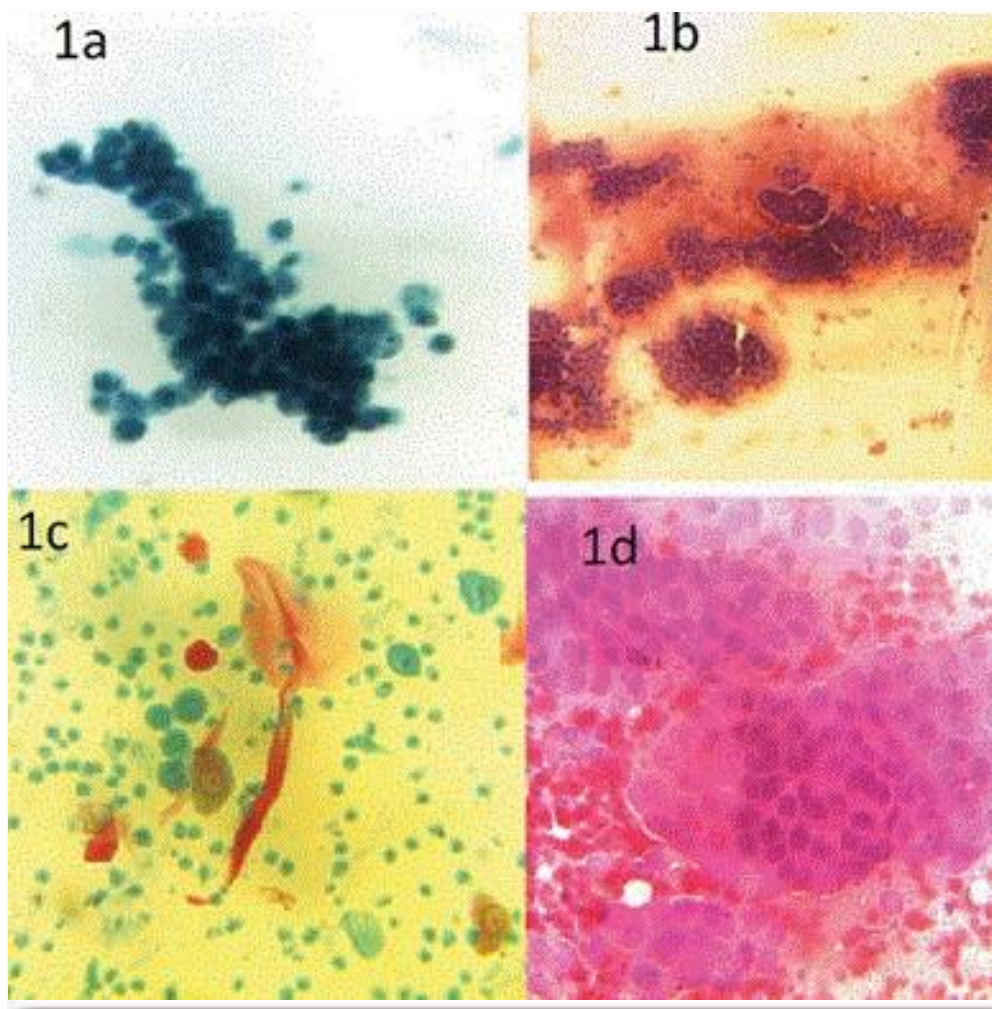


Рис. 9. a: LBC smear of Adenocarcinoma at X200, showing vesicular chromatin with prominent nucleoli. b: Conventional smear of Adenocarcinoma at X200, showing cells arrangement in acini pattern. c: LBC smear of Squamous cell carcinoma at X200, showing few atypical squamous cell. d: Conventional smear of Squamous cell carcinoma. $\times 200$.

Іншими авторами також було відмічено кращу якість препаратів з бронхіальної щітки, отриманого методом РЦ порівняно із ТЦ. Так, препарати РЦ мали моношарову площу для аналізу та більш чіткий фон і кращі стереоскопічні цитологічні особливості [31]. Діагностична чутливість для раку легень при використанні РЦ була вищою (71,6%), ніж при застосуванні методу ТЦ (57,8%, $p < 0,05$). Комбінація методів РЦ та ТЦ показала очевидно вищу діагностичну чутливість для виявлення аденокарцином (63,6%), пухлинних новоутворень центральної зони (85%) та уражень, що за розміром становлять більше 2 см (81,4%). Ілюстративний матеріал добре демонструє відмінності якості матеріалу отриманого методом РЦ та ТЦ (рис. 10-12).

На нашу думку, слід звернути увагу на інформативність препаратів РЦ, що були забарвлені за методом Папаніколау, оскільки поліхроматофільне фарбування дає змогу оцінити ступінь диференціювання клітин.

Крім того, автори зробили порівняльний аналіз цитоморфологічних критеріїв клітин секрету мокроти, отриманих методами РЦ та ТЦ [31]. Такий аналіз є досить доцільним, оскільки допомагає набутти досвід при роботі із препаратами РЦ (табл. 1).

Згідно даних статистичного аналізу доведено більш високу чутливість методу РЦ (76,5%) порівняно із ТЦ (57,5%) для діагностування аденокарцином та дрібноклітинного раку легень [31]. Клітинний моношар при РЦ показав більш чіткий

фон і сильні контрастні якості завдяки покращенню отримання зразків, підготовки предметного скла та фарбування. Таким чином, цитологам було легше зосередитися на скринінгу кож-

ного поля зору з помітним підвищенням ефективності скринінгу. Також відомо, що саме препарати, що були отримані методом РЦ можна використовувати для імуноцитохімічних досліджень експресії EGFR [33, 34].

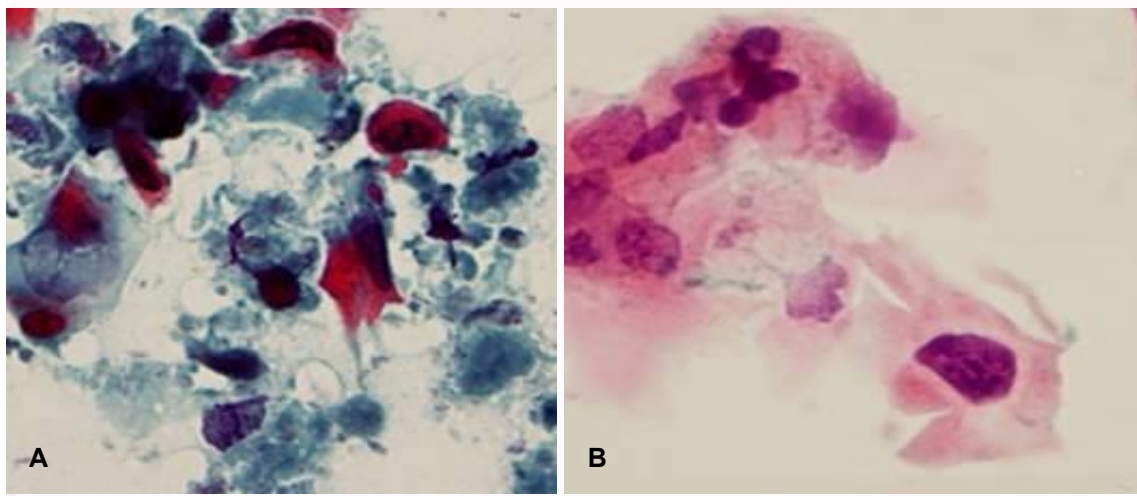


Рис. 10. Squamous cell carcinoma. a A slide prepared by the CPS method; b A slide from the same patient prepared with the LPT, showing homogeneous cell distribution in a perfect monolayer and absence of mucus. Papanicolaou stain. $\times 400$.

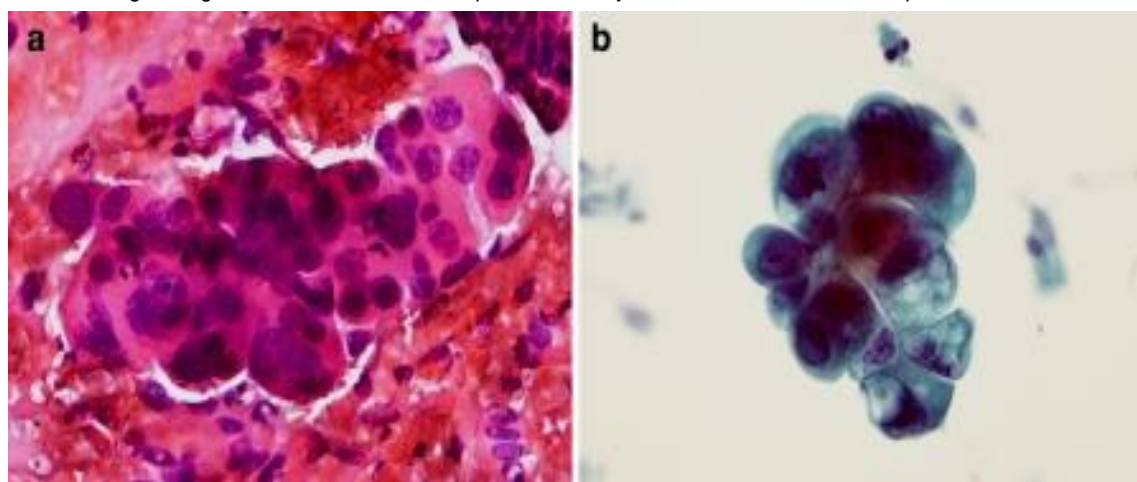


Рис. 11. Adenocarcinoma. a A slide prepared by the CPS method; b A slide from the same patient prepared with the LPT, showing a clearer background. The small aggregates of cancer cells are arranged in an acinic pattern. Papanicolaou stain. $\times 400$.

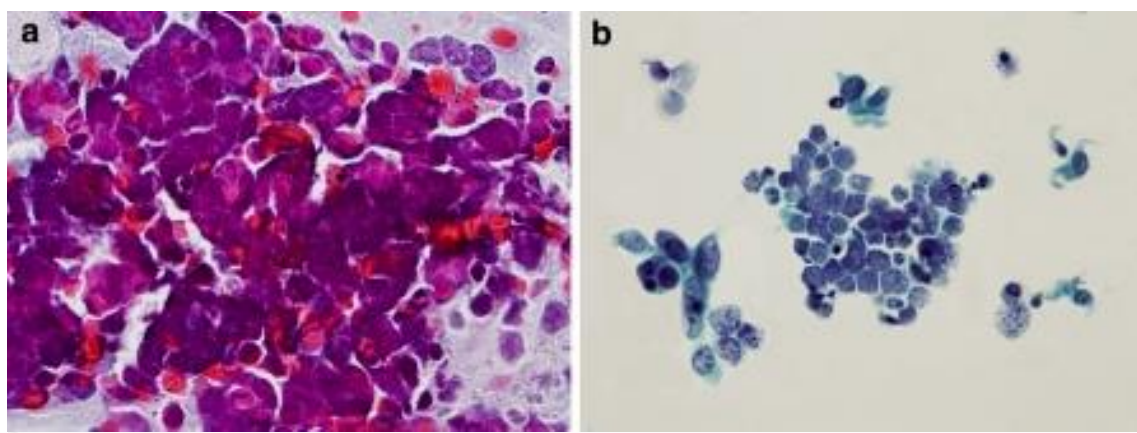


Рис. 12. Small cell lung carcinoma. a by the CPS method; b A slide from the same patient prepared with the LPT, showing a clearer background, crowded cell clusters, small uniform nuclei and scanty cytoplasm. Papanicolaou stain. $\times 400$.

Порівняльна характеристика морфологічних характеристик злужісних клітин у секреті мокроти, отриманих методом ТЦ та РЦ

Тип новоутворення	Традиційний метод	Метод рідинної цитології
Плоскоклітинна карцинома	Серед клітин плоскоклітинної карциноми спостерігали велику кількість слизу, некротичного матеріалу, клітин запалення та еритроцитів	Оригінальні клітинні структури плоскоклітинної карциноми добре збережені, без слизу або лейкоцитів
Аденокарцинома	Навколо клітин аденокарциноми спостерігали слиз і клітини запалення, які мали веретеноподібні структури, схожі на шовкопряда	Невеликі агрегації клітин аденокарциноми розташовані у вигляді аденоїдів і мали стереоскопічну форму
Дрібноклітинний рак	Дисперсні клітини були розміщені у вигляді смугових структур	У щільно скупчених клітинах виявлено шовковичні структури або інкрустації

Більшість фахівців дотримуються певного алгоритму підготовки матеріалу бронхіального аспірату при застосуванні методу ТЦ. У випадках із підозрою на дрібноклітинний рак та аденокарциному матеріал готують на 3-4 скельцях. Встановлено, що на першому скельці не можуть не виявитися клітини карциноми. Ймовірно, це пов'язано з неглобулярною морфологією клітин дрібноклітинної карциноми, які не легко осідають і тому втрачаються під час центрифугування [31].

Таким чином, метод РЦ є корисним методом обробки бронхіального секрету, який раніше не використовувався в діагностичній цитології, і може бути потенційно потужним інструментом для діагностики злужісних новоутворень. Проте, не слід забувати про складність діагностування дрібноклітинного раку легень, а особливо аденокарцином цим методом. Для початківців цитоморфологів та з метою зниження частоти хибнонегативного результату рекомендовано одночасно оцінювати матеріал РЦ та ТЦ [31, 32].

Згідно нашого досвіду, процедура отримання препаратів бронхіального секрету із використанням обладнання з супутніми матеріалами HURO PATH® S (Slide Sample Processor) є значно спрощеною. Проте на жаль, отримання відбитків даного матеріалу цим пристроєм поки ще не впроваджено у медичних закладах.

3. Порівняльні особливості отримання та інтерпретації препаратів тц та рц при аспіраційній біопсії молочної залози

Як відомо, тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТАБ) є інформативним та найбільш безпечним методом ранньої діагностики новоутворень молочної залози (МЗ). Такі діагностичні заходи проводять з метою отримання клітин з підозрілої ділянки із подальшим мікроскопічним дослідженням матеріалу. В разі виявлення вузлового утворення даний метод використовують лише для диференційно діагностики між порожнистим (рідинним) та солідним (вузловим) вмістом. Згідно сучасних

діагностичних підходів застосування ТАБ при солідних новоутвореннях МЗ не застосовується, а виконується трепан-біопсія. Відомо, що деякі доброякісні пухлини мають високий потенціал переродження у злужісне новоутворення. Тому, дуже важлива своєчасна рання діагностика пухлинного процесу у МЗ, особливо при фіброзно-кістозних змінах [35]. Це обумовлено тим, що в одних випадках вони здатні до переродження і потребують оперативного втручання, а в інших - дозволяють уникнути хірургічного лікування. Із впровадженням методу РЦ у різних галузях медицини виникають певні побоювання та непорозуміння щодо алгоритму поводження із матеріалом. Так, для отримання препаратів методом РЦ за технологією ThinPrep частину матеріалу занурювали у транспортне середовище. З іншої частини готували чотири традиційні препарати. Два предметних стекла отриманих методом ТЦ поміщали в розчин Карнуа для фіксації та фарбували за Папаніколау, а два інших висушували на повітрі та фарбували за методом Райта. Препарати порівнювалися за певними критеріями: адекватність (наявність епітеліального кластера або міоепітеліальних клітин), загальну клітинність, наявність окремих епітеліальних та міоепітеліальних клітин, епітеліальну архітектуру, ядерну атипію та запальний/білковий фон [36]. Цитологічні результати порівнювали з гістологічною картиною.

Слід зазначити, що клітинність цитологічних слайдів отриманих методом ТАБ переважно залежить від досвіду виконавця при заборі матеріалу. Відсоток кластерів був вищим при підготовці препаратів методом РЦ порівняно з методом ТЦ [36]. За розміром скупчення кластерів аспіратів, отриманих методом РЦ були меншими порівняно із методом ТЦ. Деякі дослідження констатували зменшення розмірів кластерів клітин та ядерць, які становлять цитологічну пастку для діагностики фіброаденоми (рис. 13). Також показано, що застосування РЦ може призвести до руйнування адипоцитів, що у свою чергу може спричинити труднощі у діагностиці ліпом та жирового

некрозу (рис. 13). Герхард і Шмітт заявили, що наявність змін розмірів кластерів та втрата когезії може призвести до помилкового діагнозу злоякісності [37]. Деякі дослідження показують, що клітинна морфологія змінюється при пробідготовці препаратів методом РЦ. При застосуванні РЦ для матеріалу МЗ морфологія клітин змінюється:

вони стають більш округлими та меншими, а при ТЦ залишаються сплюсненими. Також була виявлена морфологічна зміна міоепітеліальних клітин при застосуванні методу РЦ, які у більшості зменшувались за розміром та ставали подібними до фібробластів.

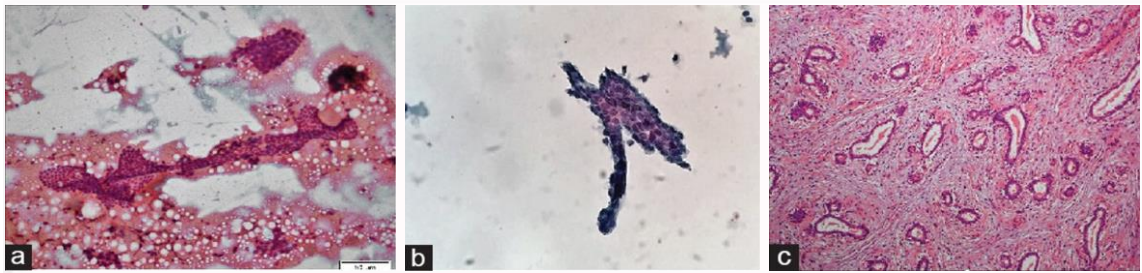


Рис. 13. (a-c) Cytology and histology of fibroadenoma (a) Conventional method, tight cluster with no atypia, (b) Liquid-based preparation reveals a tight epithelial cluster in a clean background, Papanicolaou stain, $\times 250$ and $\times 400$, respectively. (c) Haematoxylin and eosin. $\times 250$.

Авторами відмічено, більш чистий фон аспіратів МЗ при застосуванні методу РЦ в порівнянні із ТЦ. Усунення затемнення фону робить аналіз препаратів простішим та і швидшим; а з іншого боку - усуває інформаційний фон, без якого неможливо визначити остаточний діагноз [36, 37]. Наприклад, у разі використання РЦ при аналізі муцинозної та медулярної карцином фон буде чітким, що значно погіршує діагностування. Крім

того, некротичний фон, який можна використовувати як цитологічний ознака злоякісності, буде також менш помітним при РЦ (рис. 14). Також при застосуванні методу РЦ спостерігалися помилки постановки діагнозу протокових карцином низького ступеня злоякісності за рахунок зменшення розміру ядер та зміни їх атипових ознак.

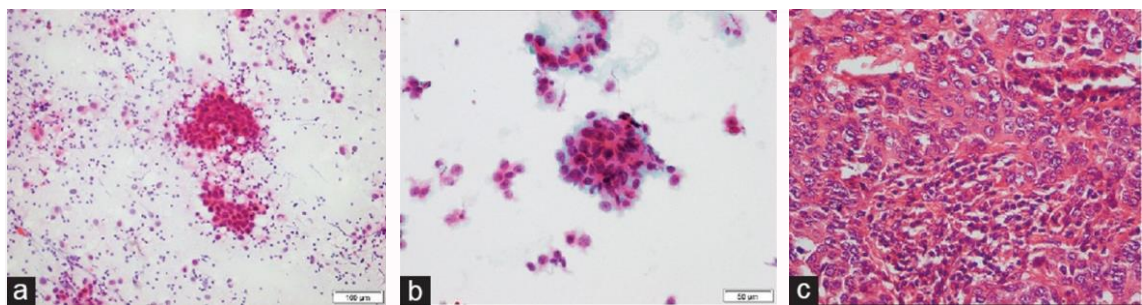


Рис. 14. (a-c) Cytology and histology of invasive ductal carcinoma with medullary features a: Conventional smear shows loose clusters of malignant cells in an inflammatory background, b: Loose clusters in a clean background in liquid-based preparation, Papanicolaou stain, $\times 100$ and $\times 400$, respectively. c: Haematoxylin and eosin $\times 400$.

Іншою групою дослідників також було проаналізовано морфологічні особливості матеріалу МЗ, отриманий методом ТАБ із застосуванням методу РЦ за технологією ThinPrep та ТЦ [38]. Порівняльне дослідження цитоморфологічних ознак клітин у препаратах РЦ та ТЦ цитологія виявили наступні відмінності:

1. Зменшення клітинних кластерів було більшим у матеріалі РЦ порівняно із ТЦ (рис. 15).
2. Збільшені ядра виявляли у препаратах РЦ порівняно із ТЦ (рис. 16).
3. Відмічено зниження якості препаратів РЦ при довготривалій фіксації матеріалу (розмиті фрагменти контур ядер).
4. Доведено більш високу інформативність

експресії імуногістохімічних маркерів у препаратах РЦ порівняно із гістологічним матеріалом (рис. 17).

Цей факт пояснюється більш агресивною фіксацією гістологічного матеріалу порівняно із клітинним матеріалом, що позначається на відмінностях умов активації епітопу антигену. Так, візуально можна виявити більш виражену експресію HER-2neu на матеріалі ТАБ молочної залози, підготовленим методом РЦ.

Таким чином, ми можемо із впевненістю сказати, що більшість авторів дійшли висновку, що зразки препаратів МЗ виконані методом РЦ є точним діагностичним інструментом, який дозволяє із високою ефективністю виявляти доброякісні та

злякисні процеси. Однак, для правильної інтерпретації матеріалу аспірату МЗ, отриманого методом РЦ цитопатолог повинен здобути певний досвід роботи із ним, а при суперечливому діагнозі

рекомендовано оцінювати одночасно матеріал, отриманий метпдами ТЦ та РЦ [37, 38].

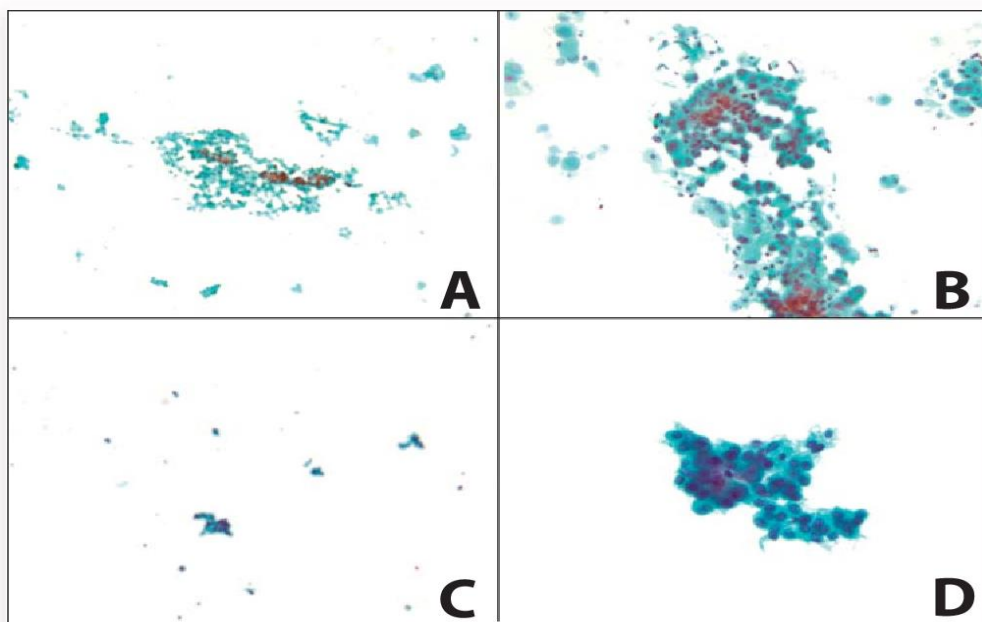


Рис. 15. (A) IDC, FNAC. (B) IDC, FNAC. (C and D) Shrinkage of cell clusters can be seen in LBC (Papanicolaou stain, A and C, $\times 10$; B and D, $\times 20$).

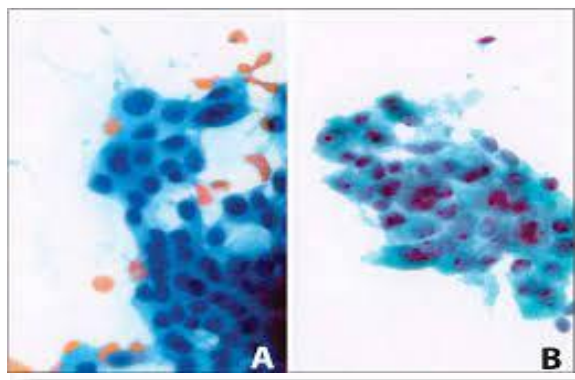


Рис. 16. (A) Invasive ductal carcinoma, FNAC. (B) Exaggerated nucleoli occasionally can be seen in LBC.

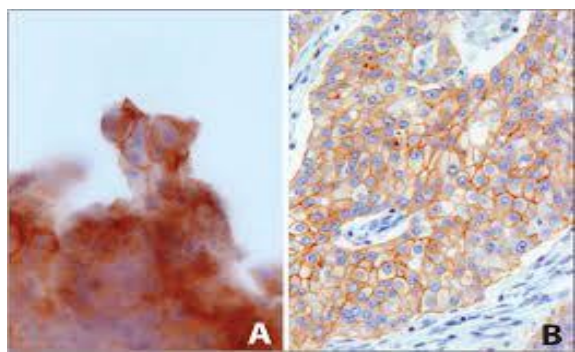


Рис. 17. (A) HER2 Score 3+ for ThinPrep. (B) HER2 Score 3+ for histology. (A, immunocytochemistry, $\times 40$; B, immunohistochemistry, $\times 20$).

4. Порівняльні особливості отримання та інтерпретації матеріалу щитовидної залози при застосуванні методів традиційної та рідинної цитології

Відомо, що золотим стандартом діагностики новоутворень щитовидної залози (ЩЗ) залишається ТАБ, яка дає змогу відібрати пацієнтів, які підлягають хірургічному лікуванню [39, 40]. Проте, у 15-30% випадків неможливо остаточно виставити діагноз. Деякі дослідники вважають, що з метою покращення виявлення злякисних форм ЩЗ необхідно поєднувати методи ТЦ та РЦ. Згідно даних літератури значний відсоток неадекватного матеріалу при ТАБ ЩЗ отримується саме при застосуванні методу РЦ [41]. Однією із основних причин такого факту є дослідження матеріалу по остаточному принципу: при повторній негативній пункції вузлового новоутворення максимально весь матеріал направляється на традиційне дослідження, а залишки піддавали пробпідготовці методом РЦ. Проте, у деяких роботах було отримано цікавий факт щодо високого відсотку виявлення злякисних клітин у новоутвореннях ЩЗ методом РЦ у порівнянні із ТЦ [41, 42]. Проте, гіперклітинність зразка та складність в інтерпретації тримірних кластерних структур іноді стають ключовим помилковим фактором для постановки папілярного та фолікулярного раку. Показано, що при діагностуванні доброякісних аденом ЩЗ, які готували методом РЦ виявляють бі-

льший відсоток помилок із-за неправильної ідентифікації онкоцитів, які визначаються як макрофаги. У цих препаратах цитоплазма клітин Гюртле виглядає більш ніжною та блідою, що дозволяє помилково їх відносити до пеністих макрофагів (рис. 18).

Навпаки, при діагностуванні злоякісних форм новоутворень ШЗ методом РЦ виявлено більш високу чутливість та специфічність (у 1,3 та 1,5 рази) порівняно із традиційним. Слід відмітити, що кількість складних випадків недиференційованого раку ШЗ було виявлено саме завдяки методу РЦ [42]. Іншими авторами пропонується одночасно застосовувати методи ТЦ та РЦ, оскільки вони доповнюють один одного та дають

більш повну інформацію, особливо при діагностуванні папілярних карцином [43-45].

Цікавим є досвід інших колег щодо застосування методів РЦ та ТЦ для аналізу новоутворень ШЗ. Згідно їх рекомендацій, з матеріалу аспіраційної біопсії необхідно робити 2 скельця для ТЦ (безпосереднє нанесення матеріалу) із наступним фарбуванням за Романовським та водночас готувати препарати для РЦ. Так, для отримання матеріалу із застосуванням РЦ рекомендується промивати кінчик голки у ізотонічному розчині, і тільки лише тоді вносити матеріал у транспортне середовище із наступним фарбуванням за Папаніколау [42, 43].

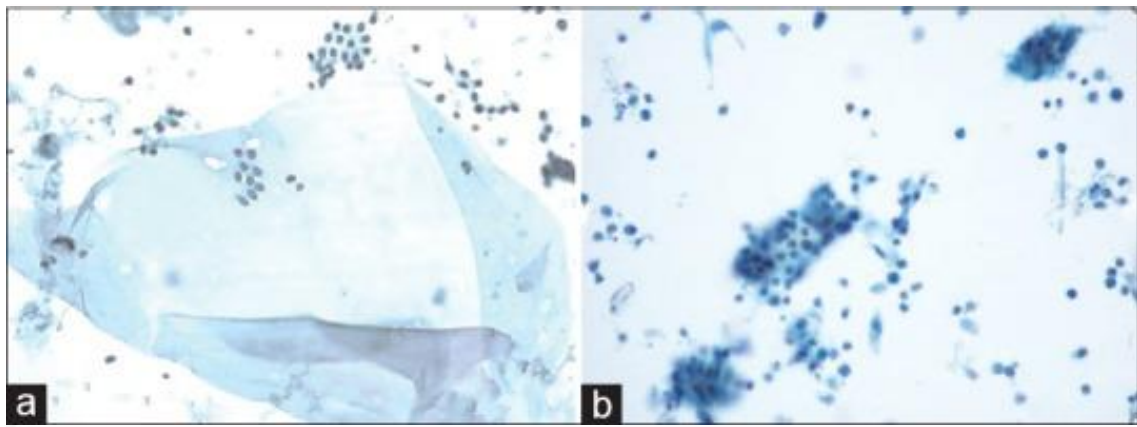


Рис. 18. а) LBC smear showing thin colloid as napkin fold appearance and thick colloid as dense droplet (Pap. $\times 40$). б) Hashimoto's thyroiditis showing a background rich in lymphocytes, infiltrating the follicular cells and histiocytic giant cell formation (Pap. $\times 40$).

Дуже цікавим є той факт, що при порівнянні різних методів РЦ для пробпідготовки матеріалу ТАБ із ШЗ не відрізняються якістю, що є свідченням широкого використання цих технологій в обробці матеріалу [44-46]. Для додаткових методик більшість авторів обирають матеріал, отриманий методом РЦ. Саме застосування імуноцитохімічних маркерів СК19, Galectin3, HMBE1, CD44 на матеріалі ШЗ, підготовленого методом РЦ дають перевагу над ТЦ, оскільки краще візуалізується експресія маркерів. Однак, необхідно враховувати, що використання методу РЦ при фолікулярних новоутвореннях ШЗ із колоїдним компонентом або аутоімунному тиреоїдиті може призвести до хибного діагнозу.

5. Застосування методу рідинної цитології для визначення цитоморфологічних характеристик випітних рідин

Дослідження випітних рідин нині має високу значущість у діагностиці патологічних станів [47, 48]. Отримані дані цього дослідження дозволяють лікарю-клініцисту отримати інформацію про патогенез утворення випоту та коректно впровадити лікувальні заходи. Однак, на шляху діагностики завжди виникають певні складнощі, які здатні

привести до діагностичної пастки. Необхідність у іноваційних методологічних підходах до оцінки цитоморфологічних характеристик випітних рідин виникла у зв'язку з зростаючою потребою у застосуванні їх для діагностики злоякісних новоутворень. За клітинним складом ексудати можуть містити елементи тканинного некрозу, запалення або неопластичні клітини. Велику проблему в інтерпретації цитограм створюють клітини мезотелію, які здатні під дією мікрооточення набувати ознаки атипії, які можна помилково прийняти за ознаки злоякісності. Саме тому, покращення методичних підходів щодо отримання якісних та інформативних препаратів з випітних рідин завдяки методу РЦ має важливе значення.

Спробуємо більш детально зупинитися на цитологічному дослідженні перитонеальної рідини, яка може утворюватися у випадках серозної аденокарциноми яєчників. Ступінь ураження сальника у цих випадках можна виявити завдяки цитологічному дослідженню. Відомо, що неправильна діагностика новоутворень, таких як метастатична карцинома, може призвести до подальшої прогресії новоутворення [49]. Морфологічні особливості прикордонних серозних пухлин яєчника

із накопиченням асцитної рідини також досліджують методом РЦ з використанням техніки SurePath [50, 51]. Було показано ефективність використання методу РЦ порівняно із ТЦ, при морфологічному дослідженні асцитної рідини, з ознаками злоякісності. Доведено, що у препаратах РЦ на відміну від ТЦ спостерігали кращу клітинність, та структурованість тривимірних 3D кластерних

структур, покращення фону, виражений ядерний поліморфізм (рис. 19). Авторами досліджень також підкреслено перевага фарбування матеріалу за Папапаніколау, оскільки даний вибір значно спрощує візуалізацію складних клітинних угруповань та дає змогу визначитись із морфологічними особливостями атипівних змін.

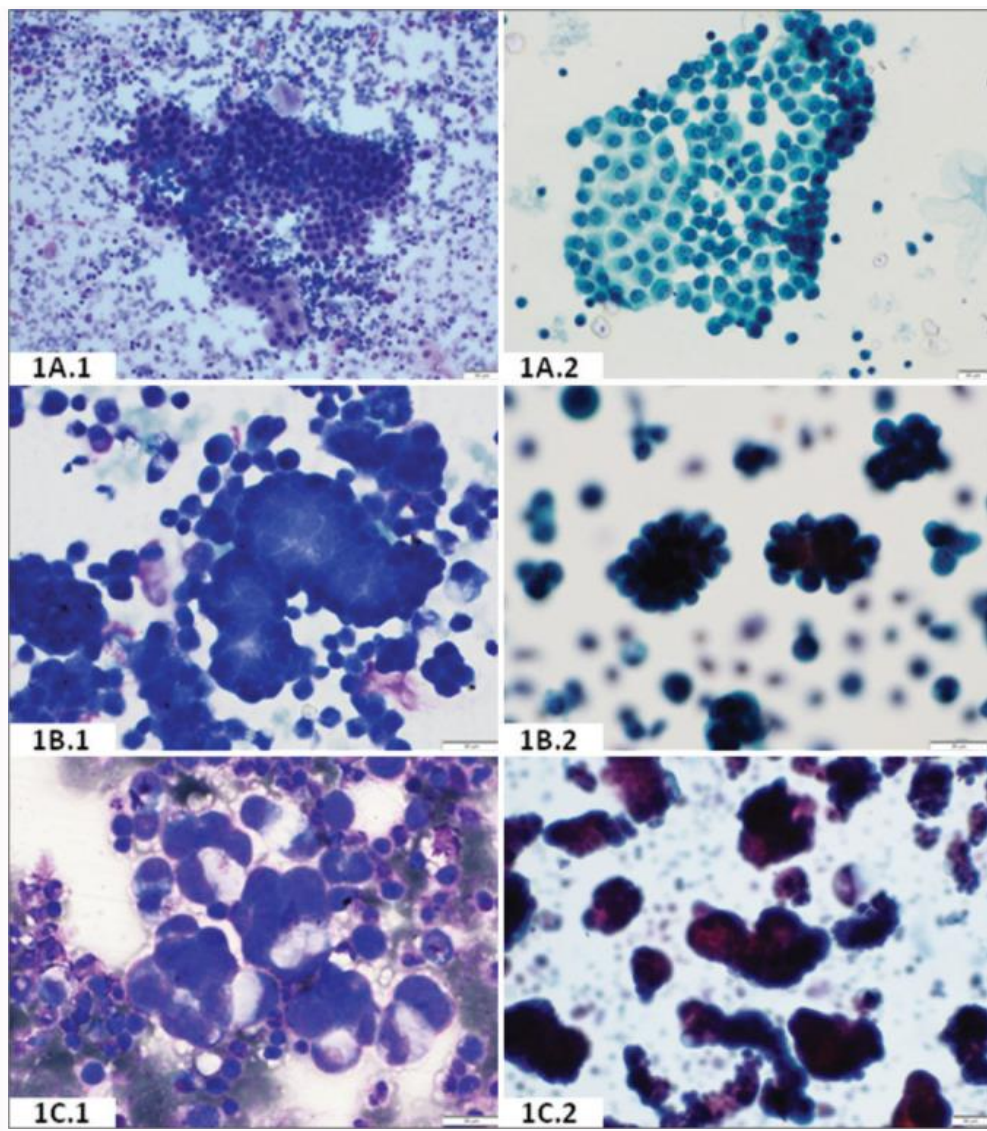


Рис. 19. A panel of microphotographs comparing the morphology of borderline serous tumors (BST)-, BST+, and serous carcinoma in conventional smears and liquid-based cytology (LBC); (a) 1. Conventional smear with monolayered sheets of mesothelial cells in BST- (May-Grunwald-Giemsa [MGG], $\times 100$); (a) 2. LBC smear showing mesothelial cells with minimal pleomorphism, regular nuclear membrane, and presence of intercellular windows (Pap, $\times 200$). (b) 1. Conventional smear with papillary clusters in BST+ (MGG, $\times 200$); (b) 2. LBC smear better highlights 3D clusters (Pap, $\times 200$); (c) 1. Conventional smear with papillary clusters and moderate nuclear pleomorphism in serous carcinoma (Giemsa, $\times 200$); (c) 2. 3D clusters better highlighted in LBC smears (Pap, $\times 200$). Borderline serous tumors (BSTs) of ovary in ascitic fluid have been rarely described. The aim of our study was to evaluate the morphologic features of BST with and without ascitic fluid involvement (BST+ and BST-, respectively).

Було зроблено висновок, що препарати РЦ з використанням техніки SurePath™ разом із гістопатологією сальника може значно підвищити виявлення перитонеальних злоякісних новоутворень на початкових етапах захворювання [50].

Досить цінним аргументом впровадження

методу РЦ для уточнюючої діагностики біологічного профілю пухлинних клітин у випітних рідинах є застосування імуноцитохімічних маркерів [49]. Так, для визначення первинного вогнища пухлинного процесу даний підхід було застосовано для діагностування раку шлунку, яєчників, раку

підшлунково-біліарного тракту, товстої кишки, легень та молочної залози. Фарбування на цитокератин СК7 та PAX8 із застосуванням тривимірних 3D кластерних моделей було використано для диференціації первинного походження новоутворень. Було виявлено різний характер експресії цих маркерів на 3D кластерних моделях асцитних рідин, отриманих методом РЦ для визначення первинного вогнищового осередку карциноми.

Обговорення

Таким чином, цитоморфологічний аналіз різного біологічного матеріалу методом РЦ має право зайняти своє почесне місце серед мікроскопічних методів діагностики, але брак досвіду фахівців може призвести до безліч помилкових результатів. Ми спробували узагальнити отриману інформацію у табличному форматі для кращого розуміння переваги або недоліків застосування методів РЦ та ТЦ (табл. 2).

Таблиця 2
Порівняльна характеристика цитоморфологічних параметрів різного біологічного матеріалу, підготовленого методами РЦ та ТЦ

Цитоморфологічні параметри	Осад сечі		
	РЦ=ТЦ	РЦ>ТЦ	РЦ<ТЦ
Клітинність	+	+++	-
Архітектоніка	++	+++	++
Цілісність форми клітинних структур: цитоплазми, ядра та ядерець	++	+++	++
Фон	+	+++	-
Адекватність	+	+++	-
Цитоморфологічні параметри	Бронхоальвеолярний матеріал		
	РЦ=ТЦ	РЦ>ТЦ	РЦ<ТЦ
Клітинність	+	++	+
Архітектоніка	++	+++	++
Цілісність форми клітинних структур: цитоплазми, ядра та ядерець	++	++	++
Фон	++	+++	-
Адекватність	+	++	++
Цитоморфологічні параметри	Аспіраційний матеріал молочної залози		
	РЦ=ТЦ	РЦ>ТЦ	РЦ<ТЦ
Клітинність	++	+++	+
Архітектоніка, кластерність	+	++	+++
Цілісність форми клітинних структур: цитоплазми, ядра та ядерець	++	++	+++
Фон	++	+++	-
Адекватність	++	+	+++
Цитоморфологічні параметри	Аспіраційний матеріал щитоподібної залози		
	РЦ=ТЦ	РЦ>ТЦ	РЦ<ТЦ
Клітинність	++	++	++
Архітектоніка, кластерність	++	+	+++
Цілісність форми клітинних структур: цитоплазми, ядра та ядерець	++	+	+++
Фон	++	+++	+
Цитоморфологічні параметри	Випітні рідини		
	РЦ=ТЦ	РЦ>ТЦ	РЦ<ТЦ
Клітинність	++	+++	+
Архітектоніка, кластерність	++	+++	++
Цілісність форми клітинних структур: цитоплазми, ядра та ядерець	++	++	++
Фон	+	+++	-

Примітка: РЦ-рідина цитологія, ТЦ-традиційна цитологія; (+++)-максимальна якість, (++)-середня якість, (+)-незначне покращення, (-)-незадовільна якість.

Аналіз даних таблиці показав, що на теперішній час різні технології методу РЦ є найбільш інформативними для аналізу осаду сечі, секрету

мокроти, випітних рідин. Результати пробілдготовки вище зазначеного матеріалу методом РЦ за більшістю критеріїв є набагато кращим ніж при

застосуванні ТЦ. Фахівці у своїх дослідженнях з обережністю ставляться до обробки аспіратів МЗ та ШЗ методом РЦ. Для дослідження даного виду матеріалу пропонується одночасне використання методів РЦ та ТЦ з метою підвищення діагностичного рівня та мінімізації помилок.

Висновки

1. Встановлено, що метод РЦ можна застосувати для широкого спектру біологічного матеріалу, але ключовим питанням залишається доцільності його застосування для клітин із залозистою, фолікулярною або парафолікулярною структурою із складною кластерною будовою. Зміна цитоморфологічних характеристик цих новоутворень спостерігається при застосуванні різних технологій РЦ, що може спричинити до помилкових результатів. Для підвищення якості діагностування даного типу матеріалу рекомендують одночасне застосування методів РЦ та ТЦ.

2. Відмічено, що метод РЦ є більш інформативним порівняно із ТЦ для мікроскопічного аналізу плоскоклітинних епітеліальних неоплазій, оскільки цитоморфологічні характеристики цих клітин та тривимірні кластери серозних карцином не змінюються, а кількість артефактів, які перебивають інформативний матеріал значно зменшується.

3. Доведено, що технологія РЦ дозволяє застосувати додаткові методи дослідження матеріалу (імуноцитохімічні, молекулярні), які надають нам більше інформації щодо біологічного профілю новоутворень. Дана стратегія може допомогти клініцистам із вибором індивідуальної тактики лікування

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Huang C, Luo X, Wang S, Wan YU. Minimally Invasive Cytopathology and Accurate Diagnosis: Technical Procedures and Ancillary Techniques. *In vivo*. 2023;37(1):11-21.
2. Marszałek A, Bakinowska J, Grobelna M. Assessment of the diagnostic usefulness of liquid-based cytology. The impact of modifications. *Polish Journal of Pathology*. 2023;74(4):271-281. DOI:10.5114/pjp.2023.134320.
3. Ibrahim NE, Assar TM, Negm AA, Adel MM. Cytological and Bacteriological Assessment of the Cervix in Cases Having Nabothian Cysts. *Benha Medical Journal*. 2024;41(1):78-87. DOI:10.21608/bmfj.2024.258349
4. Waghe T, Acharya N. Advancements in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(4):e58645. DOI:10.7759/cureus.58645.
5. Majidova NB, Gurbanova CF, Gurbanova FA. Importance of Cytological Screening in the Diagnosis of Cervical Diseases. *Ukrainian journal of medicine. Biology and sport*. 2022;7(3):159–164. DOI:10.26693/jmbs07.03.159.
6. Benevolo M, Ronco G, Mancuso P, Carozzi F. Comparison of HPV-positive triage strategies combining extended genotyping with cytology or p16/ki67 dual staining in the Italian NTCC2 study. *EBioMedicine*. 2024;104:e105149. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105149
7. Boyko VV, Tkachenko VV, Sochnieva AL, Kritsak VV. Modern view on the problem of acute pleural empyema surgical treatment. *Wiad Lek*. 2024;77(2):327-337. DOI: 10.36740/WLek202402121.
8. Peña KB, Riu F, Hernandez A, Guilarte C, Elizalde-Horcada M. Study of liquid-based cytology using next-generation sequencing as a liquid biopsy application in patients with advanced oncological disease. *Biomedicines*. 2023;11(6):1578. DOI:10.3390/biomedicines11061578.
9. Iwaya H, Tanimoto A, Toyodome K, Kojima I, Hinokuchi M. Next-Generation Sequencing Analysis of Pancreatic Cancer Using Residual Liquid Cytology Specimens from Endoscopic Ultrasound—Guided Fine-Needle Biopsy: A Prospective Comparative Study with Tissue Specimens. *Diagnostics*. 2023;13(6):2839.1078. DOI:10.3390/diagnostics13061078.
10. Claire MW. Liquid-based cytology technique for thyroid cytology. In *Thyroid FNA Cytology: Differential Diagnoses and Pitfalls*; Singapore: Springer Nature Singapore. 2024:543-555. DOI:10.1007/978-981-13-1897-9_13.
11. Jain AK, Jain P, Jaggi K, Suresh A, Yadav M. Drug-Resistant Bone, Joint and Spine Tuberculosis: Evolution of Diagnosis and Treatment. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2024;58:661–668.
12. Patel N, Bavikar R, Buch A, Kulkarni M, Dharwadkar A. A comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology for cervical cancer screening. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2023;12(2):77-82. DOI: 10.3390/diagnostics13172839.
13. Dasgupta S. The Efficiency of Cervical Pap and Comparison of Conventional Pap Smear and Liquid-Based Cytology: A Review. *Cureus*. 2023;15(11):e48343. DOI 10.7759/cureus.48343.
14. Karisani N, Aminimoghaddam S, Kashanian M, Baradaran H. R. Diagnostic accuracy for alternative cervical cancer screening strategies: A systematic review and meta-analysis. *Health care for women international*. 2024;45(3):323-362.

15. Patel N, Bavikar R, Buch A, Kulkarni M, Dharwadkar A. A comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology for cervical cancer screening. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2023;12(2):77-82. DOI: 10.4103/gmit.gmit_118_22.
16. Maheshwari Y, Handa U, Aggarwal P. Comparative Analysis of Conventional Cytology and Liquid-Based Cytology in the Detection of Carcinoma Cervix and its Precursor Lesions. *Journal of Cytology*. 2023;40(3):114-118.
17. Buch AC, Londhe MM, Patil TV, Rathod H, Dhaliwal S. Comparison of liquid-based cytology and conventional preparations in nongynecological cytology. *International Journal of Academic Medicine*. 2023;9(3):126-131. DOI: 10.4103/ijam.ijam_25_23.
18. Jain K, Datta C, Sengupta M, Pal DK. Quest to develop a standard screening method for urothelial carcinoma using liquid-based cytology (The Paris System) and CK20. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2023;66(4):720-726. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm_95_22.
19. Sakumo K, Morihashi K, Nakamura A, Nakaya T. The usefulness of nuclear area in the diagnosis of high-grade urothelial carcinoma cells in voided urine cytology. *Cytopathology*. 2023;34(4):295-301. DOI:org/10.1111/cyt.13229.
20. Kapoor K, Datta C, Pal DK. Is liquid-based cytology an alternative to conventional cytology for detection of malignant cells in urine of bladder cancer? Eastern Indian prospective observational study. *Turk J Urol*. 2019;45(5):351-356. DOI: 10.5152/tud.2019.19040.
21. Kalantari MR, Jahanshahi MA, Gharib M, Hashemi S. Direct Smear Versus Liquid-Based Cytology in the Diagnosis of Bladder Lesions. *Iranian Journal of Pathology*. 2022;17(1):56. DOI:10.30699/IJP.2021.528171.2646.
22. Wu S, Li R, Jiang Y, Yu J, Zheng J. Liquid biopsy in urothelial carcinoma: Detection techniques and clinical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;165:115027. DOI:10.1016/j.biopha.2023.115027.
23. Leonov MG, Alekseenko SN, Thagapso AA, Shadrynova MD, Teslenko LG. [Recurrences of urinary bladder cancer and possibilities of the cytological method of their diagnosis]. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;9(3):393-396. Russian.
24. Kalantari MR, Jahanshahi MA, Gharib M, Hashemi S. Direct Smear Versus Liquid-Based Cytology in the Diagnosis of Bladder Lesions. *Iranian Journal of Pathology*. 2022;17(1):56-64. DOI:10.30699/IJP.2021.528171.2646.
25. Linder J. Recent advances in thin-layer cytology. *Diagn Cytopathol*. 1998;18(1):24-32.
26. Lu DY, Nassar A, Siddiqui MT. High-grade urothelial carcinoma: comparison of SurePath liquid-based processing with cytospin processing. *Diagn Cytopathol*. 2009;37(1):16-20. DOI 10.1002/dc.20957
27. Kalantari MR, Jahanshahi MA, Gharib M, Hashemi S. Direct Smear Versus Liquid-Based Cytology in the Diagnosis of Bladder Lesions. *Iran J Pathol*. 2022;17(1):56-64. DOI: 10.30699/IJP.2021.528171.2646.
28. Goncalves B, Ukpai AE. Sputum induction and its diagnostic applications in inflammatory airways disorders: a review. *Frontiers in Allergy*. 2023;4:1282782.
29. Demirci N Y. Diagnostic Workup for Lung Cancer. In: *Airway diseases*. Cham: Springer International Publishing, 2023:1-16.
30. Cascio CM, Kaul V, Dhooria S, Agrawal A. Diagnosis of tuberculous pleural effusions: A review. *Respiratory medicine*. 2021;188:106607. DOI:https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106607
31. Fan YB, Wang QS, Ye L, Wang TY. Clinical application of the SurePath liquid-based Pap test in cytological screening of bronchial brushing for the diagnosis of lung cancer. *Cytotechnology*. 2010; 62: 53-59. DOI: 10.1007/s10616-010-9261-5
32. Singh G, Agarwal P, Goel MM, Kumar M. Conventional vs. liquid based cytology in fine needle aspirates of lung and mediastinal masses. *J Pulm Respir Med*. 2017;7(400):2. DOI: 10.4172/2161-105X.1000400.
33. Hawkins P, Stevenson T, Powari M. Use of cytology fluid samples for predictive biomarker testing in lung cancer patients. *Cytopathology*. 2024;35(2):242-249. DOI:org/10.1111/cyt.13344
34. Park CK, Malinowski DP, Cho NH. Diagnostic algorithm for determining primary tumor sites using peritoneal fluid. *PLoS one*. 2018;13(7):e0199715 DOI:org/10.1371/journal.pone.0199715.
35. Paul P, Azad S, Agrawal S, Rao S. Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of the International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy in Diagnosing Breast Cancer. *Acta Cytologica*. 2023;67(1):1-16. DOI: 10.1159/000527346.
36. Kord S, Mokhtari M. Comparison of Liquid-based and Conventional Cytology in Diagnosis of Breast Mass. *J Cytol*. 2019;36(1):22-27.
37. Gerhard R, Schmitt F. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration of breast lesions: A review. *Acta Cytol*. 2014;58:533-42. DOI: 10.1159/000362805
38. Komatsu K, Nakanishi Y, Seki T, Yoshino A. Application of liquid-based preparation to fine needle aspiration cytology in breast cancer. *Acta cytologica*. 2008;52(5):591-596.
39. Oteri V, Piane S, Cocci E. The use of telecytology for the evaluation of thyroid nodules fine-needle aspiration biopsy specimens: a systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2024;1-10. DOI:10.1007/s40618-024-02378-3.
40. Cosme I, Nobre E, Bugalho MJ. Repetition

of thyroid fine-needle aspiration cytology after an initial nondiagnostic result: Is there an optimal timing? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2024;71(5):216-220.

41. Reddy R, Prabhala S, Somalwar SB. Evaluation of Breast, Lymph Node, and Thyroid Fine Needle Aspiration Cytology by Liquid Based Smears and Conventional Smears. *J Exp Pathol*. 2023;4(1):34-44.

42. Geers C, Bourgain C. Liquid-based FNAC of the thyroid: A 4-year survey with SurePath. *Cancer Cytopathology*. 2011;119:58-67. DOI: 10.1002/cncy.20125, wileyonlinelibrary.com.

43. Lee SH, Jung CK, Bae JS, Jung SL, Choi YJ, Kang CS. Liquid-based cytology improves pre-operative diagnostic accuracy of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(1):11–17. DOI:org/10.1002/dc.23007.

44. Chong Y, Baek KH, Kim JY, Kim TJ. Comparison of EASYPREP® and SurePath® in thyroid fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(4):283-290. DOI:org/10.1002/dc.23438.

45. Agarwal S, Jain M., Singh G. Cytomorphological differences between liquid-based cytology and conventional smears in fine-needle aspirates of thyroid lesions. *Journal of Cytology*. 2018;35(4):208-211. DOI: 10.4103/JOC.JOC_150_17

46. Arcolia V, Journe F, Renaud F, Leteurtre E. Combination of galectin-3, CK19 and HBME-1 im-

munostaining improves the diagnosis of thyroid cancer. *Oncology letters*. 2017;14(4):4183-4189. DOI: org/10.3892/ol.2017.6719.

47. Nagarjoge P, Sameer MA, Mulay P. Study of utility of body fluids cytology in detection of non neoplastic and neoplastic lesion. *Indian Journal of Basic & Applied Medical Research*. 2023;12(2):82. DOI: 10.36855/IJBAMR/2022/98215.5565

48. Saluja N, Jayant M, Sunita V. Comparing Conventional Cytology Smear and Cell Block Techniques for Ovarian Cancer Diagnosis: A Prospective Observational Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2023;17(9):11-15. DOI: org/10.7860/JCDR/2023/64078.18463.

49. Sudha Sharma et al. Cytology of peritoneal implants of borderline serous tumor of ovaries in ascitic fluid. *Cytojournal*. 2021;18:17. DOI: 10.25259/Cytojournal_56_2020.

50. Srinivasamurthy BC, Velu AR, Krishnan N, Patil AS. Ovarian serous borderline tumors with non-invasive and invasive peritoneal implants: A case report each. *J Cancer Res Ther*. 2015;11:646. DOI:10.4103/0973-1482.147707.

51. Sadeghi S, Ylagan LR. Pelvic washing cytology in serous borderline tumors of the ovary using ThinPrep: Are there cytologic clues to detecting tumor cells? *Diagn Cytopathol*. 2004;30:313–9. DOI: 10.1002/dc.20032.

Лозовська Ю.В. Сучасні тенденції застосування методу рідинної цитології для аналізу неоплазій різного генезу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. В огляді висвітлено особливості підготовки та аналізу зразків різного біологічного матеріалу при застосуванні методу рідинної цитології (РЦ). Представлено та зіставлено морфологічні характеристики різного клінічного матеріалу, які були отримані методами РЦ та традиційної цитології (ТЦ). У роботі розглянуто та проаналізовано декілька технологій підготовки препаратів РЦ: BD sure-path, ThinPrep та HurePath. Доведено, що матеріал отриманий методом РЦ не містить скупчення клітинних елементів гематогенного та місцевого походження, які заважають оцінити його якісні та кількісні зміни. **Мета.** Виявити всі переваги та недоліки застосування технологій РЦ порівняно із ТЦ для аналізу доброякісних та злоякісних неоплазій різного генезу. **Результати та підсумок.** Доведена доцільність застосування РЦ для дослідження плоскоклітинних епітеліальних неоплазій: осадку сечі, секрету мокрот, випітних рідин. Рекомендовано з обережністю застосовувати технології РЦ для аналізу матеріалу із залозистою, фолікулярною або парафолікулярною структурою, оскільки зміна морфологічних характеристик новоутворень може призвести до помилкових цитоморфологічних заключень. З метою підвищення якості оцінки даного типу матеріалу пропонують одночасне застосування методів РЦ та ТЦ.

Ключові слова: рідинна цитологія, традиційна цитологія, неоплазії, молочна та щитоподібна залози, осад сечі, випітні рідини, бронхоальвеолярний секрет.