

# 簡介子宮頸抹片篩檢之 TBS 2014 版

摘自 "Cancer Cytopathology" "癌症細胞病理" 2015 月刊 Ritu Nayar et al  
台杏病理暨細胞抹片診斷中心-提供翻譯 2015.5.27

## 註：

在 1988 年美國聯邦癌症機構 (NCI)，為了要發展更仔細及準確的子宮頸抹片檢查系統，將相關細胞學判讀，清楚地傳達給臨床醫師，因而在馬里蘭州貝塞斯達這個地方 (Bethesda Maryland) 集合一些專家所決定之規定，所以叫做貝塞斯達系統 (The Bethesda System，簡稱 TBS)，又於 2001 年再修訂，重新釐定一套新的“細胞學診斷系統”直到去年 (2014) 又重新修訂定名為『子宮頸抹片篩檢之 TBS 2014 版』。

用 TBS 系統來申報子宮頸細胞學已近 30 年，這一套病理命名方式對於子宮頸抹片之執行影響深遠。TBS 委員會對於相關多種器官之病症亦加以統一命名，包括抹片與切片，引起對生物學及管理價位與效率之研究，包括由人類乳突病毒引起之肛門性器官之病變，導致全世界統一的治療程序。

在 1998 年 12 月，一小群細胞與病理專家，與病患治療管理的專家在馬里蘭州 TBS 之國家衛生院聚集討論，即成為第一次的 TBS 委員會，其目的在於對子宮頸細胞病變之統一命名與分類，以提供清楚的名稱，定義，減低不同檢驗者間之差異，在這二天的會議中，訂出下列三大原則：

1. 這一套病理名稱須能將相關病情由檢驗者傳達給治療之醫師。
2. 此套名稱須為統一且可在不同病理醫師與細胞檢驗室間重複敘述使用，甚至於可通行於世界不同之地區。
3. 此套名稱須能反映目前對子宮頸癌症病變成因之瞭解。

根據上述原則，在 1988 年之 TBS 創始會議乃推薦針對鱗狀上皮病變之雙重申報系統，低度鱗狀細胞上皮內病變 (LSIL) 及高度鱗狀細胞上皮內病變 (HSIL)，此命名系統反映了最新瞭解人類乳突病毒 (HPV) 之生物學—病毒對鱗狀細胞有二套不同的侵害—僅為病毒感染，或由病毒引起之癌前病變。此外，TBS—1988 並加入“檢體足夠”之鑑定，包含在重要的品質保證系統中。

TBS 委員會此後於 1991 及 2001 再開後續會議，由 1991 年之會議，訂出 TBS 之主要說明病理之類別，診斷命名及檢體是否足夠之標準，匯集成為 1994 年出版之第一套 TBS 圖片加命名。出版後很快為世界各地所廣用。

下一屆 TBS 委員會於 2001 年舉行，乃最先用網路提供各國之細胞病理協會均有提供意見之機會，收到超過 2000 條網路之意見，包含超過 400 位參與者，由超過二打之國家送來，均得以納入 2001 TBS 命名系統之內。

2001 年之 TBS 系統更新有下列供獻值得一提：

1. 建議在細胞報告中，不用”診斷”而用”證明”或”結果”，因為我們相信細胞抹片僅為篩檢，應考慮為諮商意見，有助於完成診斷，須綜合細胞抹片之發現，加上病史與臨床所見，其他檢驗例如切片，才能綜合診斷。
2. 雖然 TBS 系統主要是為子宮頸細胞抹片設計的，但其他相關的性器官與肛門之檢體，包括陰道，均可用此系統提出報告。
3. 在 1991 至 2001 年間，液態細胞抹片自動化與電腦影像及 HPV 測定均引入實驗室中會同測試子宮頸之細胞，因此 2004 年刊行 TBS 圖像書均有提供評價，並藉此推廣 2001 年所訂下之 TBS 命名系統，改善一致性，更詳細的診斷標準，更多說明類似而易弄錯的狀況，相關性，及適當之報告方式。
4. 在 TBS – 2001 會議之後，到 2004 刊行 TBS 圖像書之前，本會使用另一套圖片，用網路測試大家的一致性 TBS 觀測者間之再現性 BIRST (Bethesda Interobserver Reproducibility Study)，此測試之目的為①評估從不同訓練背景出來的專家，其診斷之一致性②鑑定那些細胞型態是大家最不能一致同意的。此測試之結果，指出 TBS 系統中，那些部分特別難於一致再現，導致進一步的教育加強，並介紹了輔助的研究，改善篩檢之效率與預測值。
5. 除了刊印圖像之外，另設置教育性的網路，以提供已刊圖像之外的圖片，以及上述 BIRST 之統計結果，有一個自我評估之測試，此網站被廣泛使用，全球有超過 60000 人採用了這一自我測試。

到 2003 年初，在美國有 85.5% 的實驗室採用了 TBS 2001 的命名系統，而國際細胞病理界採用 TBS 系統 (TBS) 也造成了有意義的影響。

採用 TBS 系統 (TBS) 導致許多主流事件，影響到子宮頸抹片篩檢之管理及相關細胞及切片病理之命名。

#### 1. 引起研究與臨床試驗：

TBS 系統 (TBS) 加速了子宮頸癌相關之生物學研究，並試採病患管理之新方法與政策。由於 TBS 開始使用意義不明之鱗狀上皮非典型改變”ASCUS”指出形態學說明內含有限的問題。由於 ASCUS 是子宮頸抹片最常見之不正常現象，在美國每年造成上百萬件如此之結果，成為有意義的臨床處理難題，導致上億美元用於陰道鏡之追蹤與治療。要決定最佳的處理或治療方法 (包括之即作陰道鏡，測定 HPV 或保守的處理)，針對低度或質疑性的不正常抹片，美國癌症學院贊助了一個 ASCUS/LSIL 之研究計畫 (ASCUS/LSIL Triage Study :ALTS)。此計畫自 1997 年開始。ALTS 研究之結果，認定對 ASCUS 最省錢，有效的追蹤法就是測試”高危險之 HPV, hr HPV”這方法成為 TBS 系統，於 2001 年把非典型鱗狀上皮變化 ASC，重新命名為 ASCUS 之後的標準處理方法。對於 ALTS 資料之再評估，導致許多論文發表，提供了子宮頸癌之許多相關資訊，包括細胞抹片之特性，陰道鏡及 HPV 測試之功能，及 HPV 導致各種病變之生物意義及治療方式。

#### 2. 治療與病理名稱之相連接

TBS 提供了基礎以建立系統化的基於證據的子宮頸癌篩檢與治療之標準方式。自 2001 TBS 會議之後，美國陰道鏡與子宮頸病理學會（ASCCP）召開了一個會議，同意了與 TBS 相符合的治療策略。此會議具有歷史意義，是第一次將報告之用詞，應用於 HPV 之生物意義及臨床治療方式。上述 ALTS 與其他臨床研究成為訂定 2001 年臨床治療方式之基礎，此一過程由 ASCCP 帶頭，包含了十餘個專業機構與協會之共同努力。由於對 HPV 之生物意義，後續臨床試驗之結果，包括在美國之經驗，導致自 2006 至 2012 年間，許多新的治療導引方式的發表。

### 3.TBS 成為病理命名之前身

基於 TBS 之原則，其他身體系統，包括甲狀腺，胰臟，及最近尿液都開始採用標準化之命名。在 TBS 採用之雙重命名制—LSIL 及 HSIL，現在被世界衛生組織（WHO），ASCCP 及美國病理學院建議採用於 HPV 相關之肛門性器官鱗狀上皮病變。

### 為何有 TBS 2014？

過去十年在子宮頸癌篩檢、預防與治療方面，發生了許多改變，包括液態抹片之廣用，雙重篩檢（抹片加高危險 HPV 測驗），以及最近單獨使用 HPV 測驗來篩檢，對 HPV 生物學之進一步了解，組織切片名稱之改變，HPV 疫苗之應用，以及最新的子宮頸篩檢與臨床治療導引方式之改變。

過去幾年，導引方式強調基於證據且要平衡好處與傷害，要提供公平一致的處理與風險。對於不正常子宮頸細胞之處理導引原則，於 2006 年及 2012 年均有更新，增加了對於高危險 HPV 之鑑定與追蹤。單獨使用 HPV 測驗來篩檢，則子宮頸抹片就作為輔助測試，尤其對於非 16/18 型 HPV 陽性個案之輔助測試。如此則子宮頸抹片在確認篩檢結果方面，挑戰與責任更加重大，鑑定更困難，尤其當患病率降低之時，基於上述改變，2014 年成為更新 2001 TBS 系統的一個適當時機，並由此刊行 TBS 子宮頸細胞圖像之第三版。

### TBS 2014 之發展過程

美國細胞病理學會 2014 年，主席那亞醫師指定了一個籌備會，由維伯醫師負責（美國細胞病理學會 2002 之主席），由一小群細胞病理專家、臨床醫師、統計學專家組成此 2014 工作組，由於預期對 2001—TBS 僅作小幅度的改變，因此並不準備廣大徵求同意或修正意見，此工作組在分為 12 小組，針對新版圖像之 12 章。工作組須完成文獻探討，已決定內容之更改。更改之草案再經國際各細胞病理協會之認可，自 2014 年 3—6 月間，接受各地之建議，基於公告周知，以網路為基礎之廣告，總共收 2454 條建議，由 59 國送來，由各章之編委會收集並回應，由此構成 TBS—2014（如附件），及第三版 TBS 圖像之大綱。

### TBS 2014 有哪些改變？

#### TBS 命名之改變

命名僅作微小之改變，總結於（如附件），但須注意以下各點：

對於 45 歲以上婦女之抹片，須報告看來良性之子宮內膜細胞

理由：子宮內膜細胞在月經期間或細胞增生分裂期是正常的，但對於停經後之婦女，則是為不正常，須考慮子宮內膜腫瘤，因此 TBS – 1988 即曾建議對停經後婦女之抹片須報告”看來正常的子宮內膜細胞”此提高臨床醫師之警覺，在 2001 年，由於常對是否已停經不清楚、不正確或不知道，因此決定對於 40 歲以上婦女都要報告，以便涵蓋全部停經者，其臨床相關性由醫師決定。對於 TBS – 2001 年之復檢，發覺近年來雖然子宮內膜之檢驗有增加，但檢出之子宮內膜增生或癌症則大量減少，因此於 2012 年 ASCCP 所提出之導引建議，僅對停經後之婦女，作子宮內膜之評估。

在 TBS – 2014 之編輯中，經文獻及評語之收集，決定為增加這類病變之預估值，在 45 歲以上婦女若出現良性之子宮內膜細胞，仍須報告並註明僅對停經後之婦女，作子宮內膜之評估。

對於鱗狀細胞有 LSIL 但僅有少數細胞為 HSIL 者，另設一新分類

理由：偶然有些檢體介於 LSIL 及 HSIL 之間，但型態學上，通常建議要把它判定為 LSIL 還是 HSIL，在確定有 HSIL 之狀況下，同時含有之 LSIL 即不必作報告。

自 TBS – 2001 發表以後，有人建議對於介於 LSIL 及 HSIL 之間的病例，最好有不同的名稱，有人建議申報為”LSIL，不能排除 HSIL 之可能”或者”LSIL – H”，在準備 TBS – 2014 更新版時，各種意見收集編整之後，大家的意見認為原則上應保持 LSIL 與 HSIL 雙層分類，若加入 LSIL – H 則變為三層分類，失去了雙層分類的美意，而且目前的治療導引都是針對雙層分類，並無夾在中間的一類，最近的切片病理報告，也是使用雙層分類。若加上中間一層，則很難對應，引起許多治療處理方面之混淆不清。

對於偶然發生的，無法確定究竟應 SIL 中的低度或高度者，加上一句註明即可，另一可行之法為使用 ASC – H，加在 LSIL 之上。這種報告意謂著確有 LSIL，但有幾個細胞像是 HSIL。一般而言，對這些病患宜使用陰道鏡及切片。然而對有些（例如很年輕的患者），處理導引對於 LSIL 與 ASC – H 是不一樣的，則增加的 ASC – H 認定就當建議加上陰道鏡檢查，這種介於中間的分類應該僅佔極少數，因為絕大多數病例都可分類為 LSIL 或 HSIL。

### 第三版之 TBS 圖像

提供更新的圖像並保留 2004 年第三版良好的圖像，得以反映繼續改善及改良之經驗，即為 2014 版之編印目的，其內容在文字與圖像二方面都增加了約 66 %，在此版之 12 章之中，6 章符合於 TBS 系統對於病症之分類說明，其他 6 章則用來說明其他腫瘤、肛門細胞，相關試驗、電腦化篩檢、教育附記以及新一章關於子宮頸癌之風險評估

每一章都仔細的更新了，其格式包含①背景與介紹，包含基本的細胞生物學，

②定義之說明、細胞之標準，註釋包含困難之形態圖像，似是而非的上皮細胞病像，以及目前對於6種病變之處理導引方式，③檢體之報告方式及④選擇之參考文獻，細胞之形像接用一般熟習的名詞用語並註明各種作業方式會產生的差異。請注意 TBS 並不特別背書支持某一特定方式或廠牌，包含檢體收集、電腦篩檢及 HPV 測驗的廠牌。

此第三版中，超過 1000 張圖片收集並評估，包含第二版的 186 張圖片，最後的選定是經過了多重的複閱，首先由各章的編輯小組，再由 TBS 2014 年的籌備委員最後選取了 370 張圖片，加上說明包含了各種形態學上的變異，包含傳統抹片與液態抹片，58%的圖片是新的，42%的圖片則延用第二版，40%取自傳統抹片，60%取自液態抹片，有些圖像選自基本的病理分類，另一些則選自困難病例，其形像介於二種病類中間，難以說明並分類者，本版特別選取一些似非而是的形像圖排在一起，以便比對鑑別，下列則為各章之說明：

第一章：足夠度

第二章：非腫瘤之病變

第三章—第十一章：略、與第二版同

第十二章：子宮頸癌之風險評估

TBS 閱者間之重覆性研究(BIRST- II)

TBS 2014 網路圖像

結論

致謝

附件

TABLE 1. THE 2014 BETHESDA SYSTEM

**SPECIMEN TYPE**

Indicate conventional smear (Pap smear), liquid-based preparation (Pap test) vs other

**SPECIMEN ADEQUACY**

⊖ Satisfactory for evaluation (describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, eg, partially obscuring blood, inflammation, etc)

⊖ Unsatisfactory for evaluation (specify reason)

⊖ Specimen rejected/not processed (specify reason)

⊖ Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)

**GENERAL CATEGORIZATION (optional)**

⊖ Negative for intraepithelial lesion or malignancy

⊖ Other: see Interpretation/Result (eg, endometrial cells in a woman aged  $\geq 45$  years)

⊖ Epithelial cell abnormality: see Interpretation/Result (specify "squamous" or "glandular," as appropriate)

**INTERPRETATION/RESULT**

**Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy**

(When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the General Categorization above and/or in the Interpretation/Result section of the report—whether or not there are organisms or other non-neoplastic findings)

**Non-Neoplastic Findings (optional to report)**

↪ ⊖ Non-neoplastic cellular variations

◦ Squamous metaplasia

◦ Keratotic changes

◦ Tubal metaplasia

◦ Atrophy

◦ Pregnancy-associated changes

⊖ Reactive cellular changes associated with:

– Inflammation (includes typical repair)

◦ Lymphocytic (follicular) cervicitis

– Radiation

– Intrauterine contraceptive device (IUD)

⊖ Glandular cells status posthysterectomy

↪ **Organisms**

⊖ *Trichomonas vaginalis*

⊖ Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* spp.

⊖ Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis

⊖ Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* spp.

⊖ Cellular changes consistent with herpes simplex virus

⊖ Cellular changes consistent with cytomegalovirus

**Other**

– Endometrial cells (in a woman aged  $\geq 45$  years)

(Also specify if "negative for squamous intraepithelial lesion")

**Epithelial Cell Abnormalities**

**Squamous Cell**

– Atypical squamous cells

• Of undetermined significance (ASC-US)

• Cannot exclude HSIL (ASC-H)

– Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)

(Encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN-1)

– High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

(Encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS; CIN-2 and CIN-3)

• With features suspicious for invasion (if invasion is suspected)

– Squamous cell carcinoma

**Glandular Cell**

– Atypical

• Endocervical cells (NOS or specify in comments)

• Endometrial cells (NOS or specify in comments)

• Glandular cells (NOS or specify in comments)

– Atypical

• Endocervical cells, favor neoplastic

• Glandular cells, favor neoplastic

– Endocervical adenocarcinoma in situ

– Adenocarcinoma

• Endocervical

• Endometrial

• Extruterine

• Not otherwise specified (NOS)

**Other Malignant Neoplasms (specify)**

↪ **ADJUNCTIVE TESTING**

Provide a brief description of the test method(s) and report the result so that it is easily understood by the clinician

↪ **COMPUTER-ASSISTED INTERPRETATION OF CERVICAL CYTOLOGY**

If case examined by an automated device, specify the device and result

**EDUCATIONAL NOTES AND COMMENTS APPENDED TO CYTOLOGY REPORTS (optional)**

Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations (references to relevant publications may be included)

Abbreviation: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CIS, carcinoma in situ; HPV, human papillomavirus; NOS, not otherwise specified; Pap, Papanicolaou.