

## 子宮内膜細胞診の国際標準化 The Yokohama System ^

・国際細胞学会2016 (横浜) での子宮内膜細胞診のシンポジウムにおいて、ギリシャ、イタリア、スイス、日本の内膜細胞診についての各研究グループの代表は、世界標準となり得る新しい記述式報告様式 (The Yokohama System) を共同で策定することを申し合わせた。

・その後シンポジウムメンバーによる協議を重ねた結果、世界標準となり得る**ベセスダスタイルの記述式新報告様式 (The Yokohama System for Reporting Directly Sampled Endometrial Cytology; TYS)** が合意され、その成果は2018年3月 Diagnostic Cytopathology誌に発表された。

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

The Yokohama system for reporting directly sampled endometrial cytology: The quest to develop a standardized terminology

Franco Fulcinitti<sup>1\*</sup> | Kenji Yanoh<sup>2</sup> | Petros Karakitsos<sup>3†</sup> | Jun Watanabe<sup>4</sup> | Alessia Di Lorito<sup>5</sup> | Niki Margari<sup>3</sup> | Yoshinobu Maeda<sup>6</sup> | Maki Kihara<sup>7</sup> | Yoshiaki Norimatsu<sup>8</sup> | Tadao K. Kobayashi<sup>9</sup> | Yasuo Hirai PhD, MD, FIAC<sup>10\*</sup>

### i ) Specimen type

Conventional method, liquid-based method

### ii ) Specimen adequacy

Satisfactory, unsatisfactory (rejected specimen, fully evaluated, unsatisfactory specimen)

### iii ) Result

#### -Negative for Malignant Tumours and Precursors: TYS1

Endometrium in proliferative phase, in secretory phase, in menstrual phase, atrophic endometrium, benign reactive change (IUD, TAM, etc.), endometrial polyp, Endometrial glandular and stromal breakdown (EGBD)

#### -Endometrial Hyperplasia without Atypia: TYS3

Endometrial hyperplasia without atypia, hyperplastic polyp

#### -Atypical Endometrial Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia (AEH/EIN): TYS5

AEH, EIN, adenocarcinoma in situ, atypical polypoid adenomyoma, but excluding serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC)

#### -Malignant Neoplasms: TYS6

All malignant tumours, including serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC), endometrioid adenocarcinoma (G1, G2, G3, squamous differentiation), serous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, mixed carcinoma, undifferentiated carcinoma, mesenchymal tumours, endometrial stromal sarcoma, leiomyosarcoma, carcinosarcoma, homologous type, heterologous type, and extrauterine malignant tumours

#### -Atypical Endometrial Cells of Undetermined Significance (ATEC-US):TYS2

#### -Atypical Endometrial Cells, cannot exclude AEH/EIN

nor Malignant Condition (ATEC-AE): TYS4

# ベセスダスタイルの記述式新報告様式

(The Yokohama System for Reporting  
Directly Sampled Endometrial Cytology; TYS)

## (I) 標本の種類

直接塗抹標本（採取器具：\_\_\_\_\_）、液状処理標本（採取器具：\_\_\_\_\_）

## (II) 標本の適

検体不合格、検体適正、検体不適正

- 子宮内膜LBC標本での細胞量における適正基準
  - ・30個以上の内膜細胞で構成されたものを1集塊とし、10集塊以上認める標本
  - ・もし60歳以上で10集塊未満の場合、5集塊以上認める標本

## (III) 記述式細胞診結果報告

- 陰性／悪性ではない（Negative for malignancy; TYS1）
- 内膜異型細胞（ATEC:Atypical endometrial cells）
  - －内膜異型細胞；意義不明（ATEC-US; TYS2）
  - －内膜異型細胞；AEH/EIN 以上を除外できない（ATEC-AE; TYS4）
- 子宮内膜増殖症（Endometrial hyperplasia; TYS3）
- 子宮内膜異型増殖症/類内膜上皮内腫瘍（AEH/EIN）  
（Atypical endometrial hyperplasia/Endometrioid intraepithelial neoplasia; TYS5）
- 悪性腫瘍（Malignant tumor; TYS6）

# 内膜異型細胞の臨床的取り扱い

(ATEC: Atypical Endometrial Cells)

**病変名推定が困難な異型細胞がある場合、このカテゴリーに限りカテゴリーのみの診断を許可せず、必ず下記のいずれかを選択する**

## ・内膜異型細胞；意義不明(ATEC-US)

- 炎症により、腫瘍性病変が除外できない
- ホルモン環境異常により、腫瘍性病変が否定できない
- 医原性変化により、腫瘍性病変が除外できない
- その他の良性反応性変化のため、腫瘍性病変が除外できない

➡ 臨床医に細胞診再検を含めた、何らかの方法を用いた経過観察が薦められる

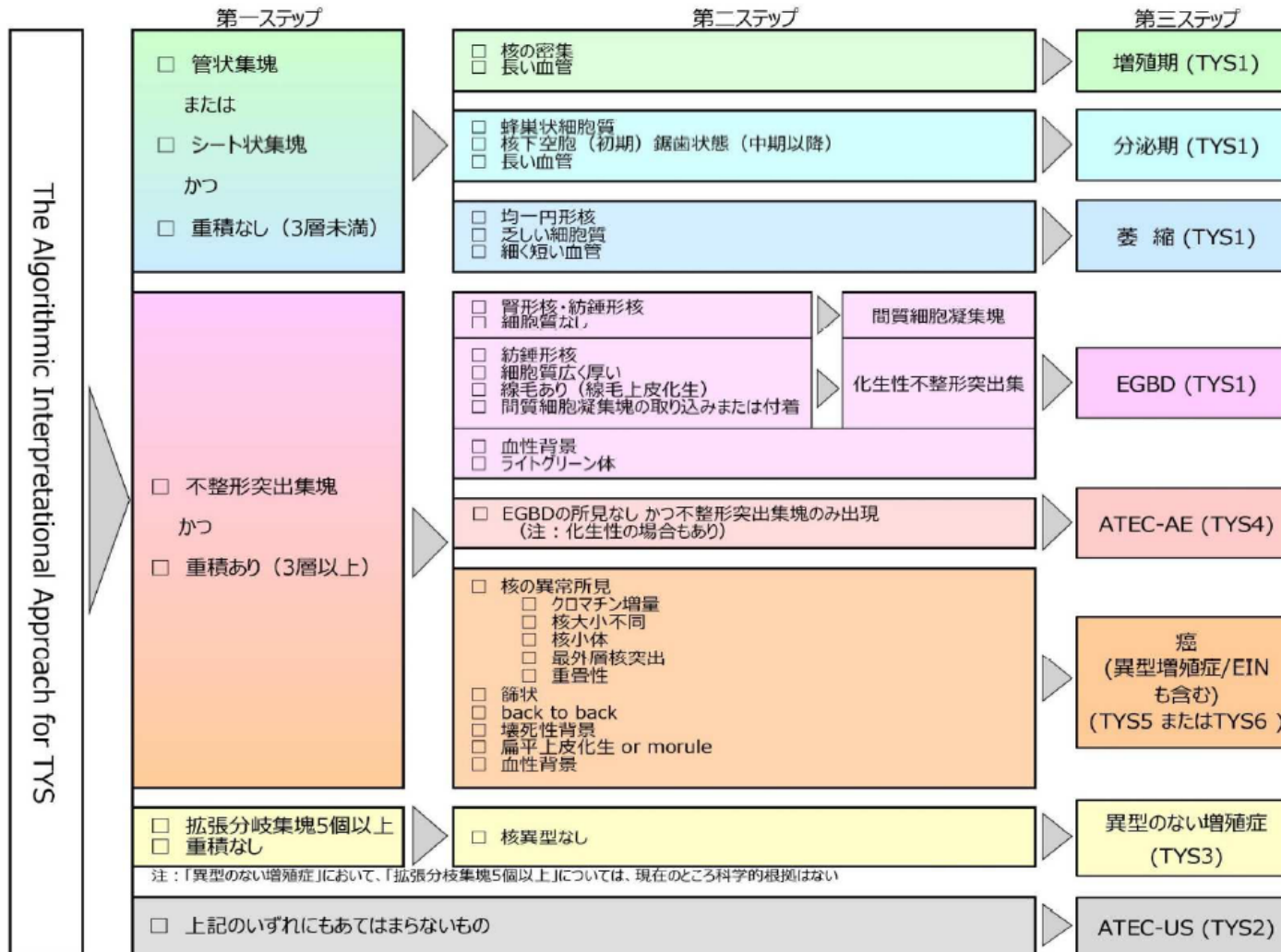
## ・内膜異型細胞；異型増殖症/EIN 以上を除外できない(ATEC-AE)

- 明白な腫瘍性背景や腫瘍の存在を示唆する化生細胞（異型のある扁平上皮化生等）が存在し、内膜異型増殖症/EIN又はそれ以上の病変が示唆されるが、明瞭な腫瘍細胞が存在しない希な場合に選択する

➡ 臨床医に内膜生検を推奨する

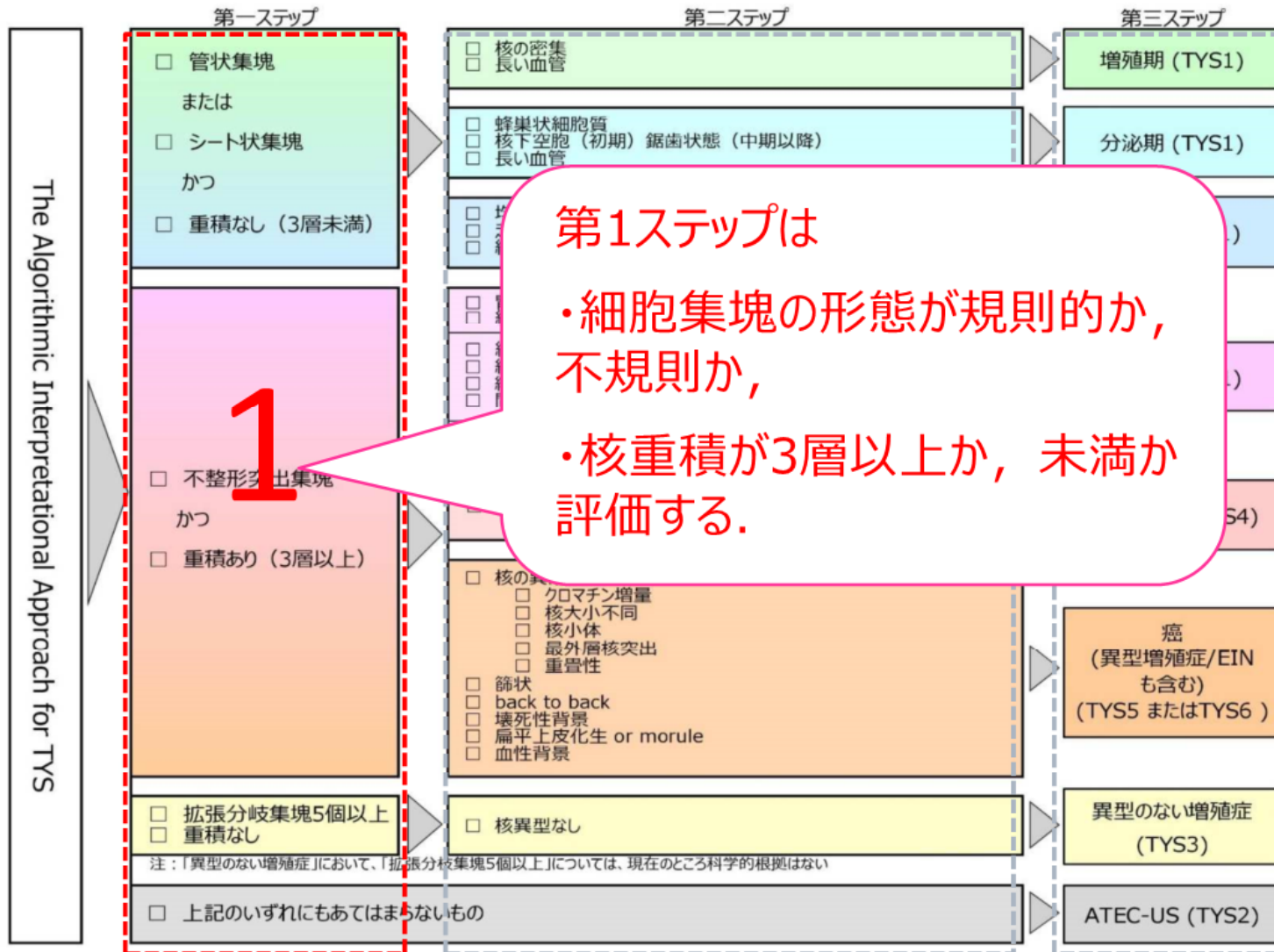
# TYSに対応した内膜に細胞診判定様式

(Algorithmic Interpretational Approach for TYS; Algorithmic-TYS)

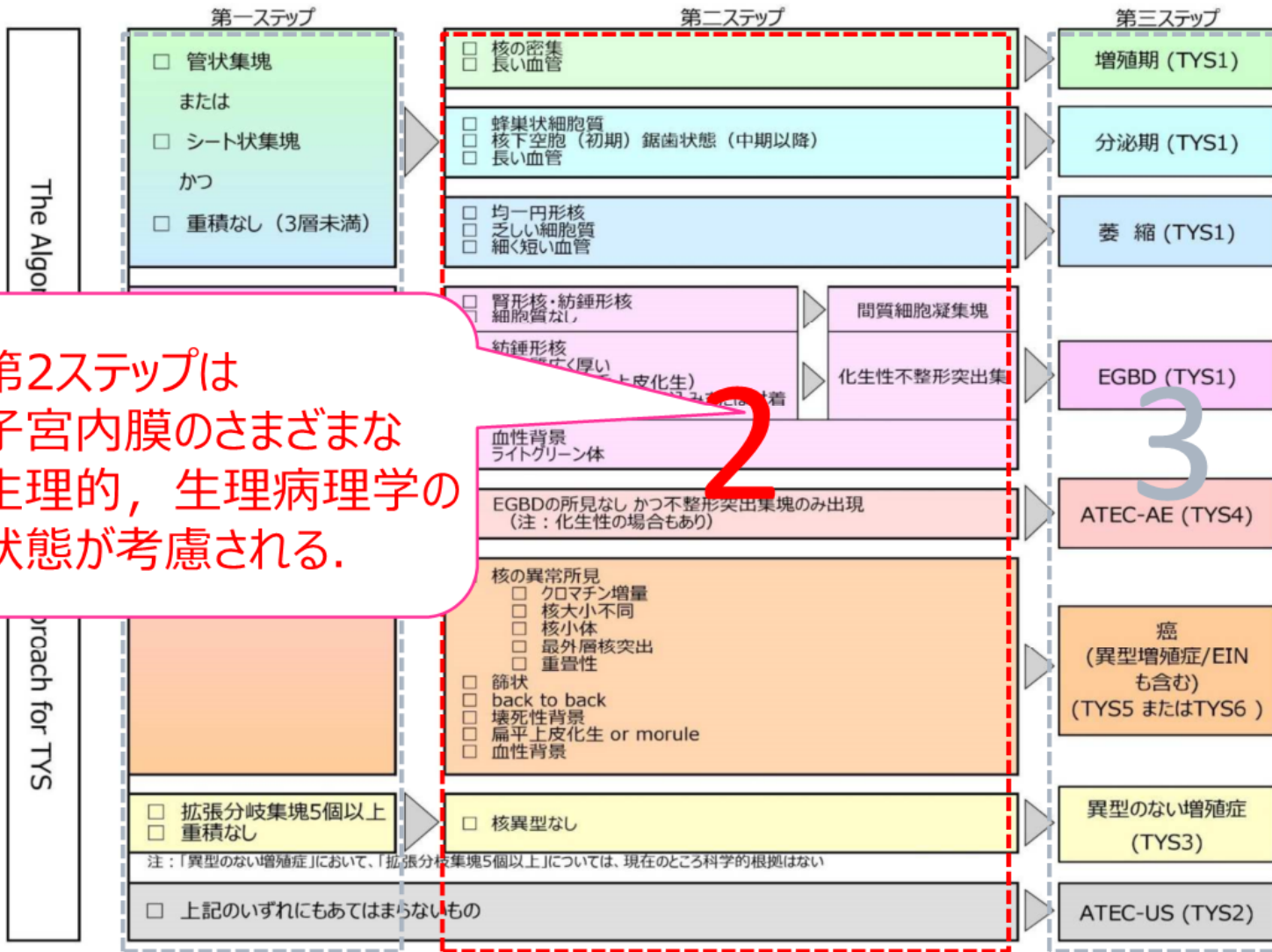




# TYSに対応した内膜に細胞診判定様式



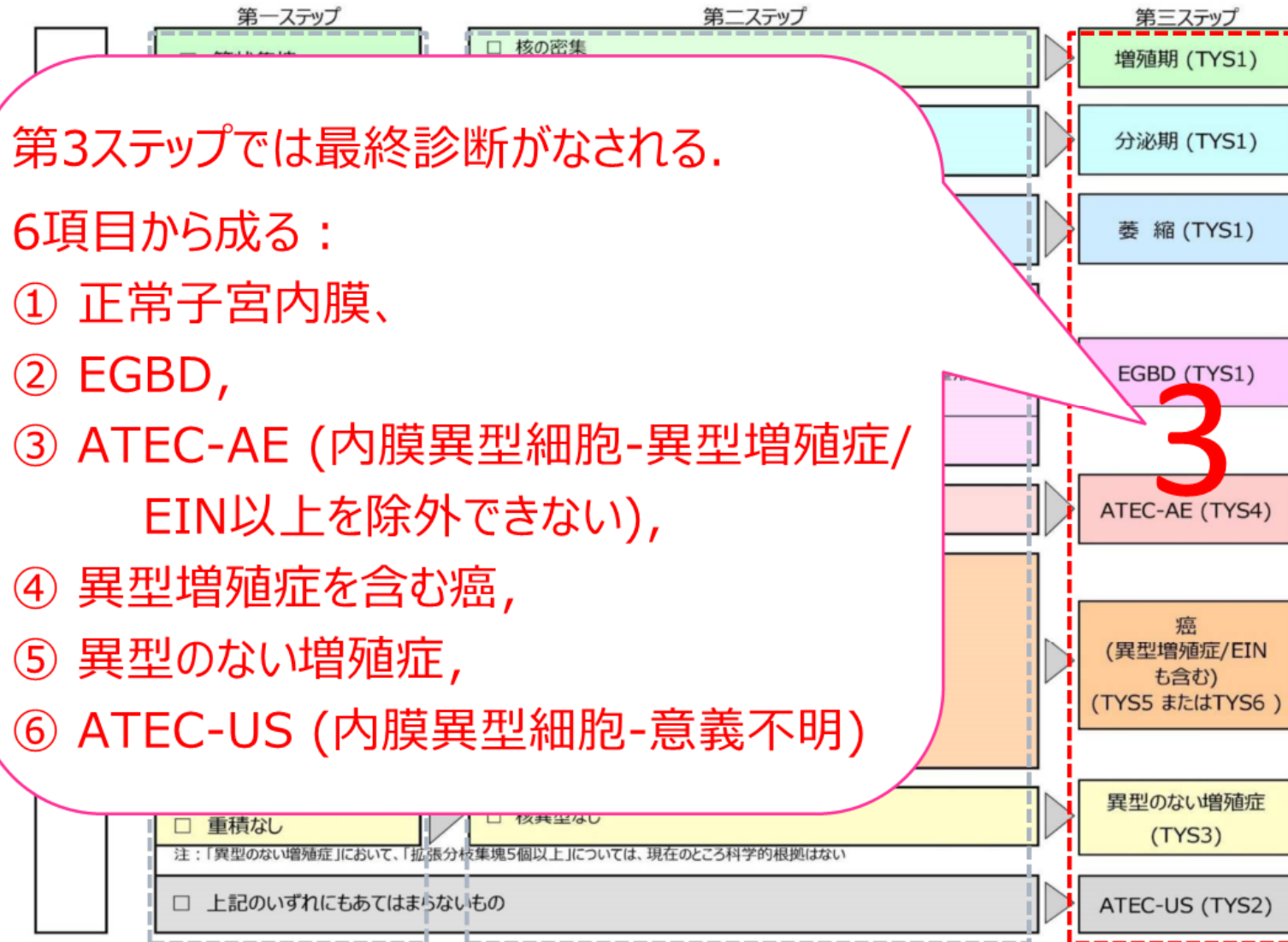
# TYSに対応した内膜に細胞診判定様式



第2ステップは子宮内膜のさまざまな生理的, 生理病理学的状態が考慮される。

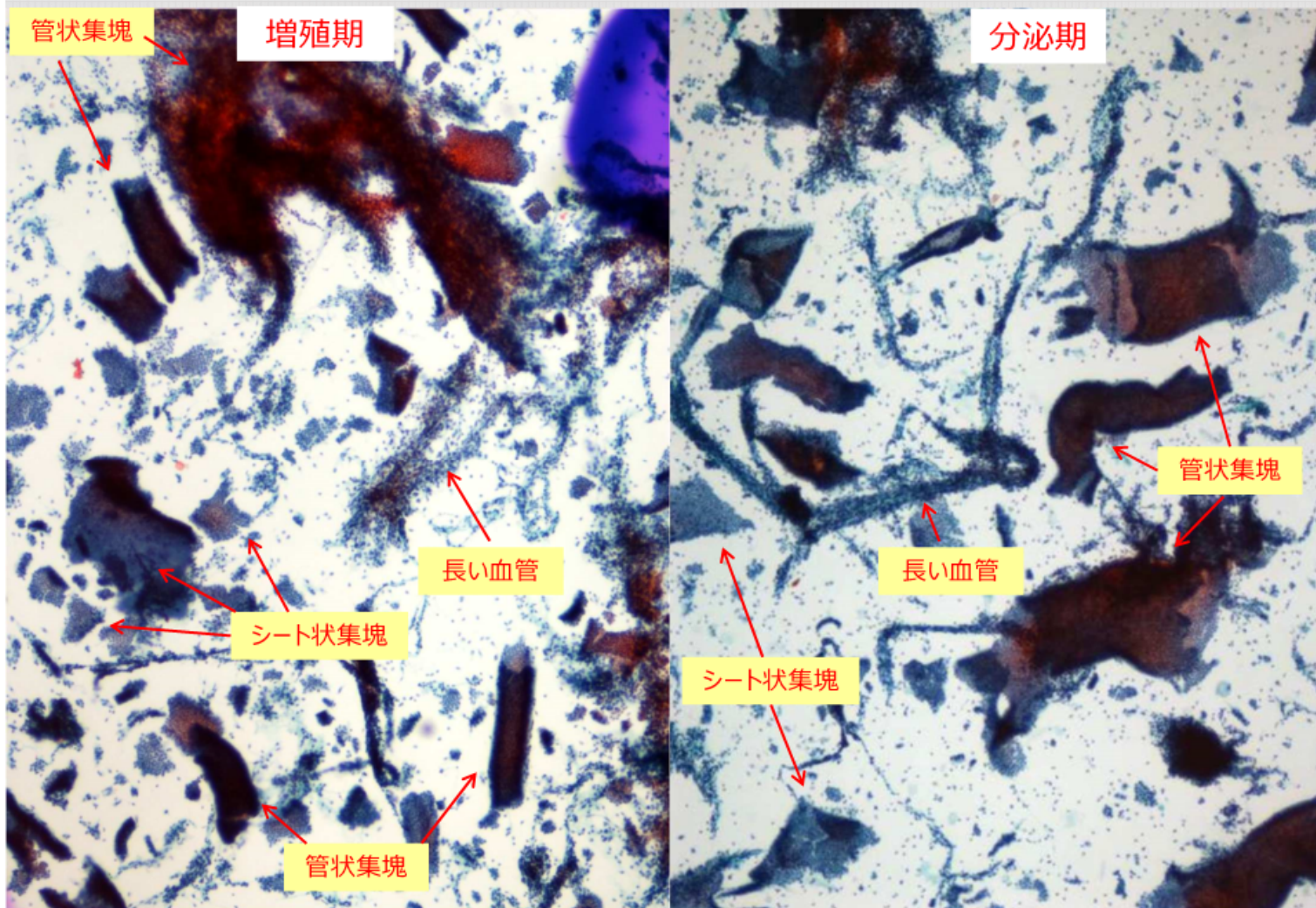
3

# TYSに対応した内膜に細胞診判定様式



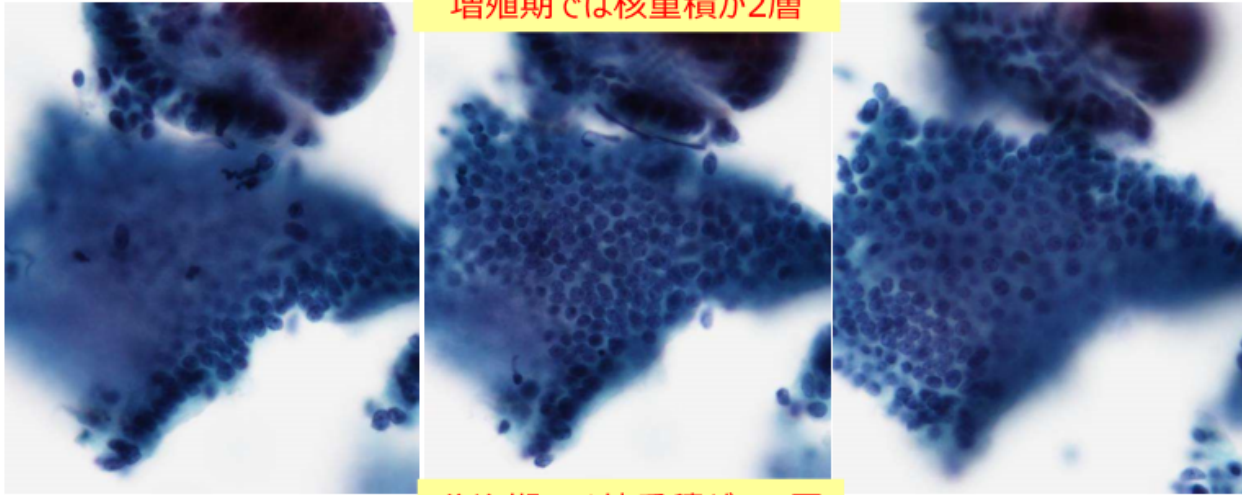


周期性内膜・管状集塊 or シート状集塊, 核重積3層未満

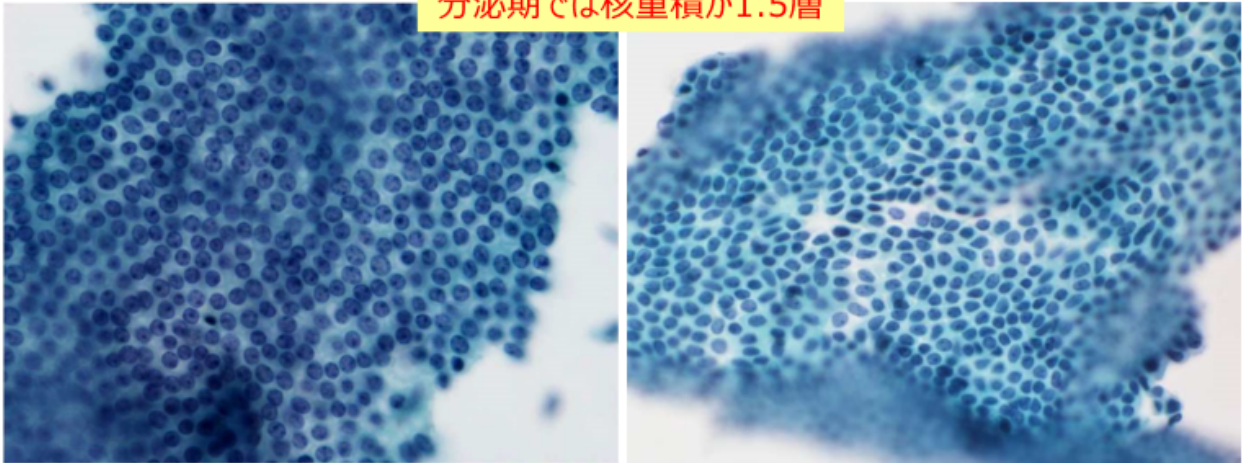


周期性内膜・管状集塊 or シート状集塊, 核重積3層未満

増殖期では核重積が2層

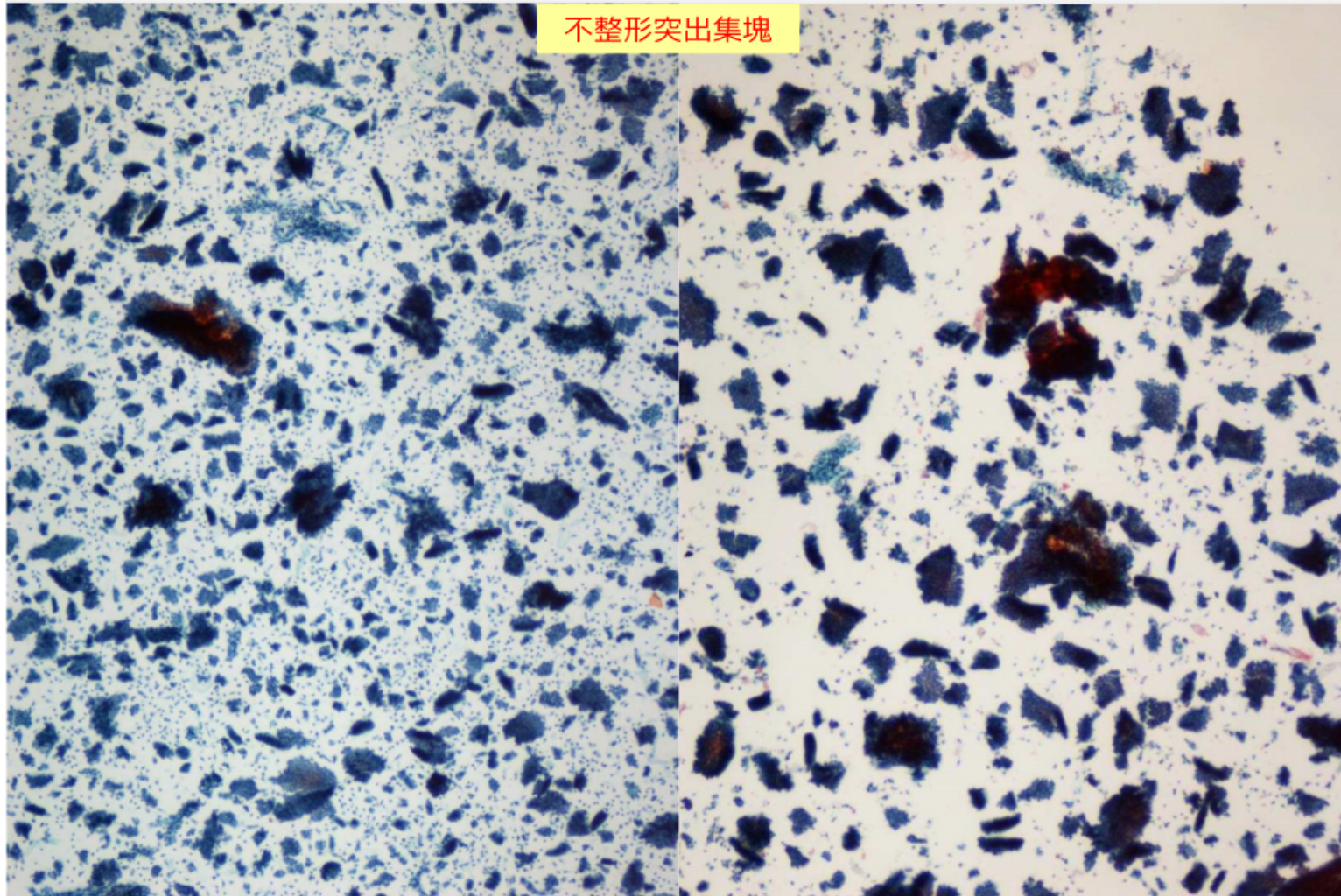


分泌期では核重積が1.5層



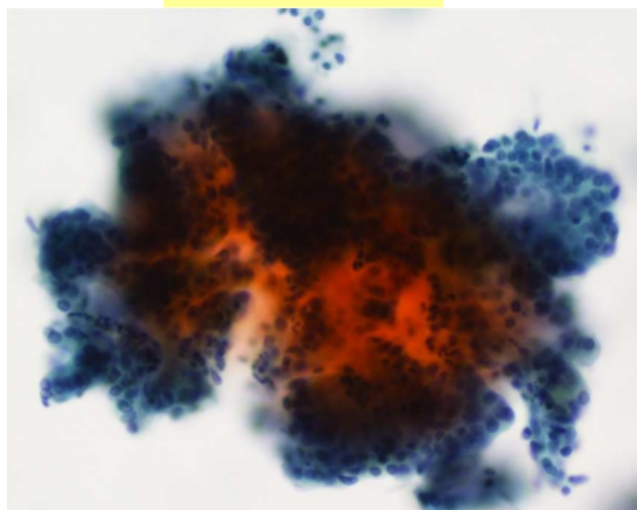


腺 癌 ·· 不整形突出集塊，核重積3層以上

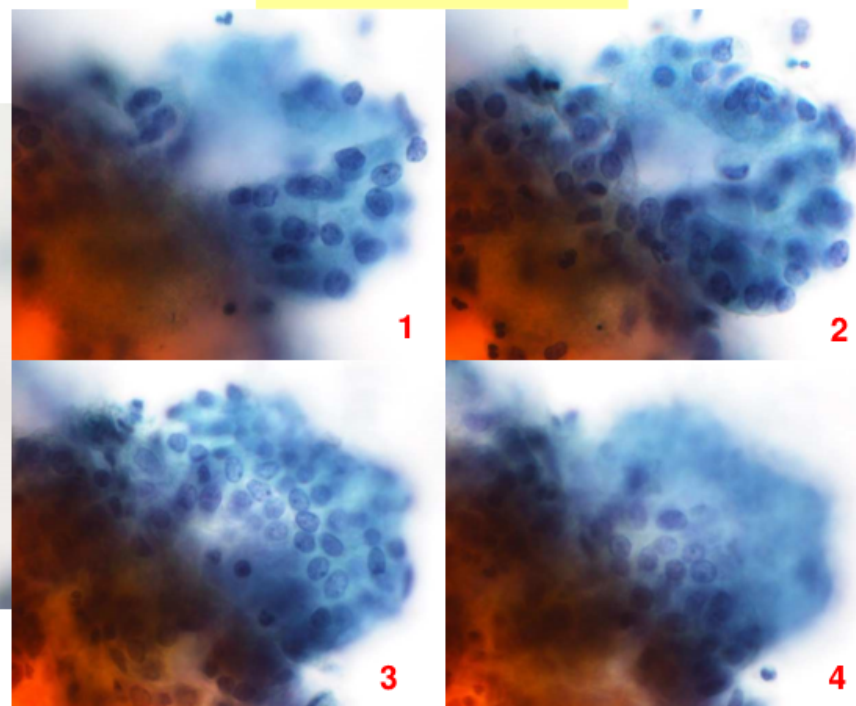


# 腺 癌・・不整形突出集塊，核重積3層以上

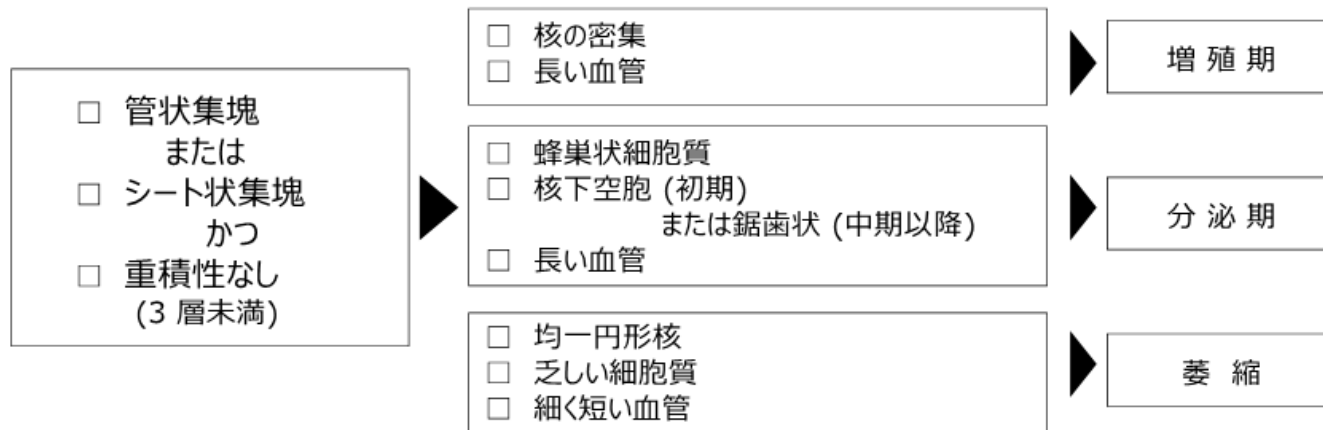
不整形突出集塊



核重積が3層以上ある



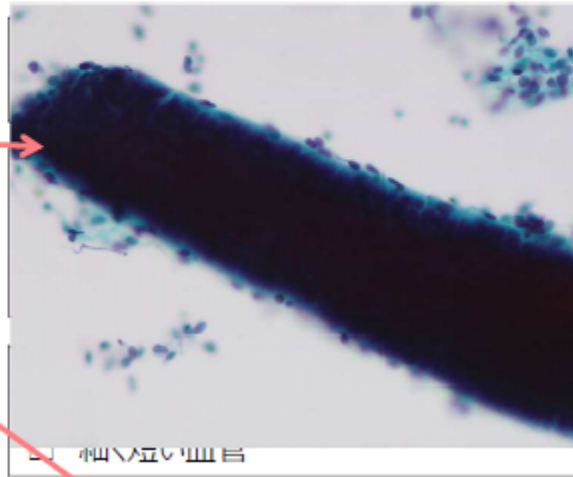
## 正常内膜 (TYS1)



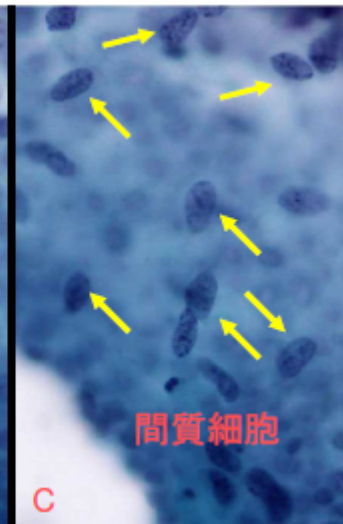
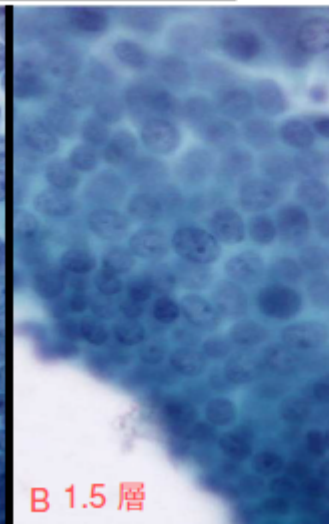
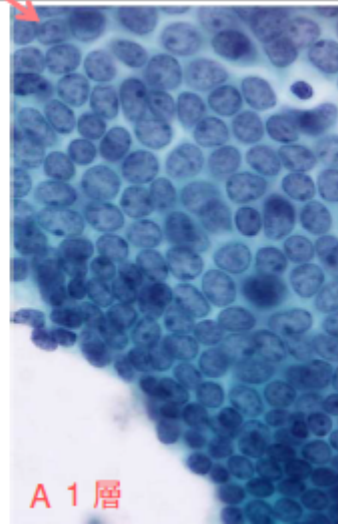
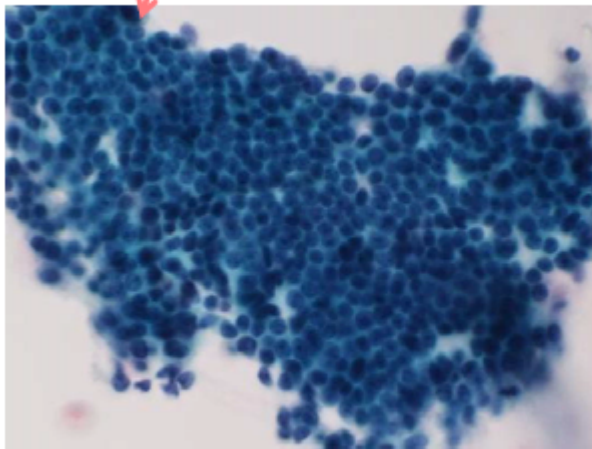


# 正常内膜 (TYS1)

- 管状集塊  
または
- シート状集塊  
かつ
- 重積性なし  
(3層未満)



- ▶ 増殖期
- ▶ 分泌期
- ▶ 萎縮

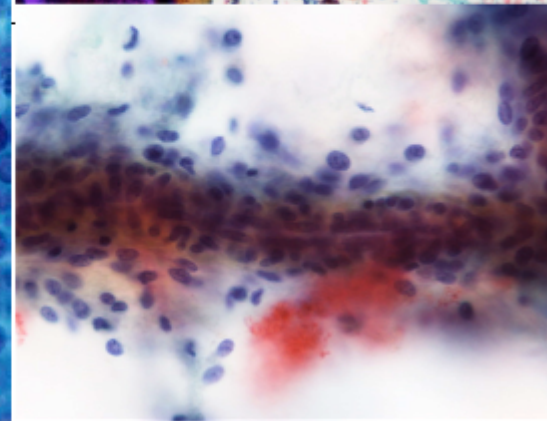
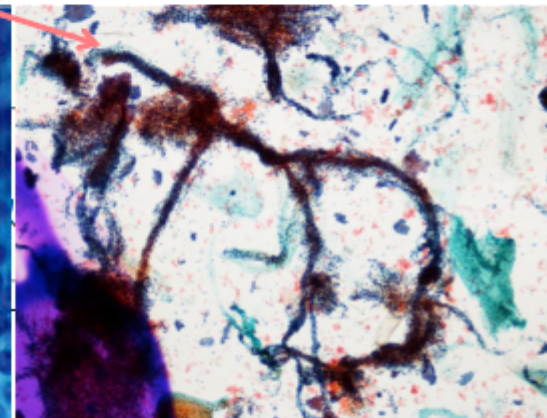
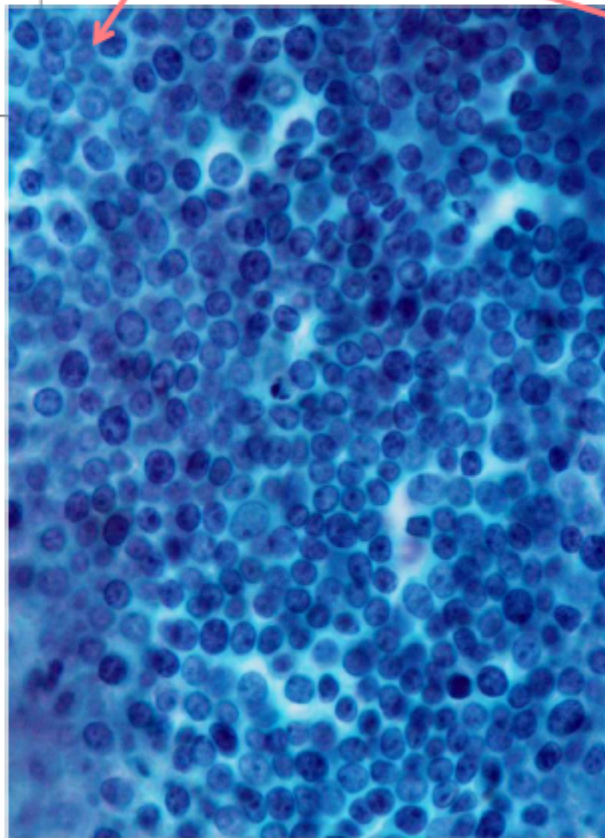
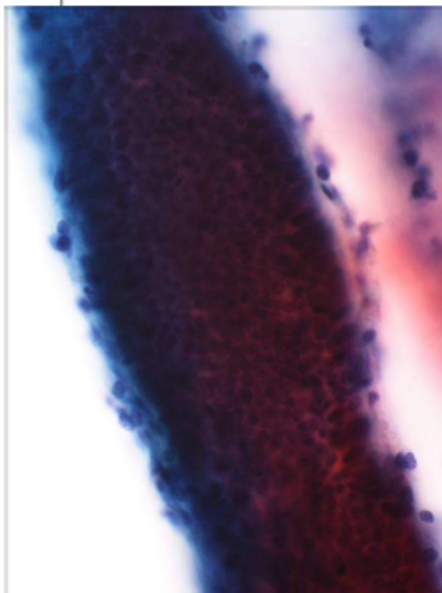


## 正常内膜 (TYS1)

- 管状集塊  
または
- シート状集塊  
かつ
- 重積性なし  
(3層未満)

- 核の密集
- 長い血管

増殖期





# 正常内膜 (TYS1)

- 核の密集
- 長い血管

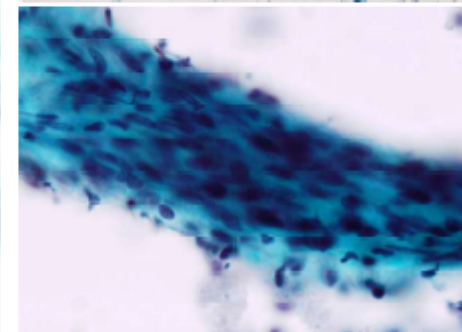
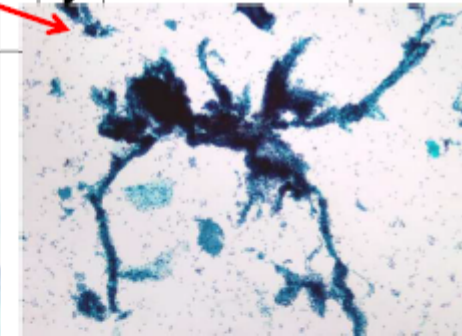
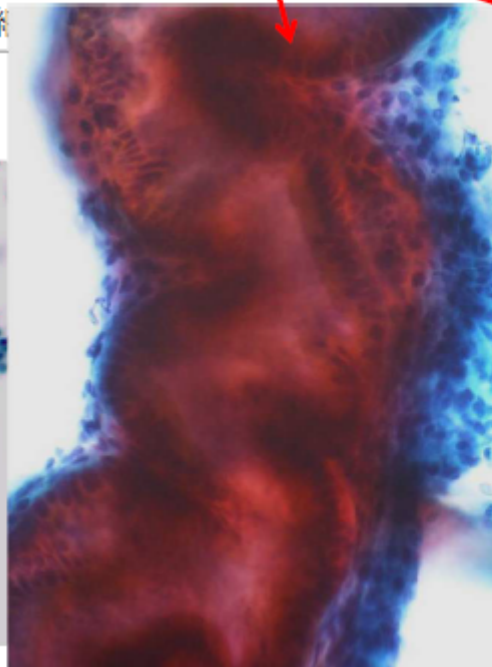
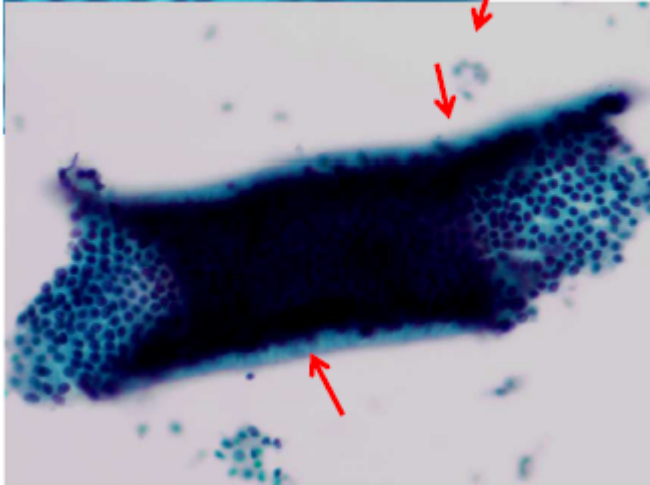
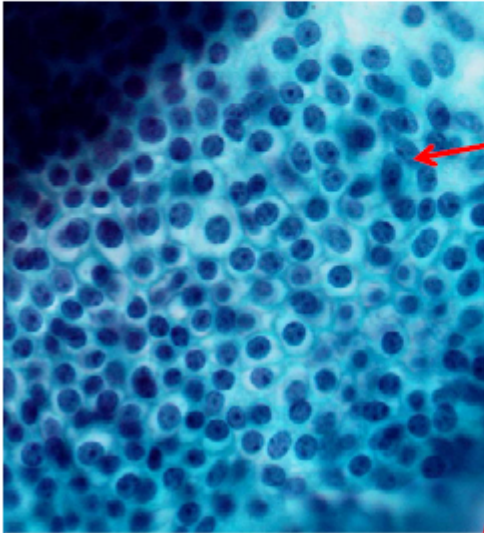
増殖期

- 蜂巢状細胞質
- 核下空胞 (初期)  
または鋸歯状 (中期以降)
- 長い血管

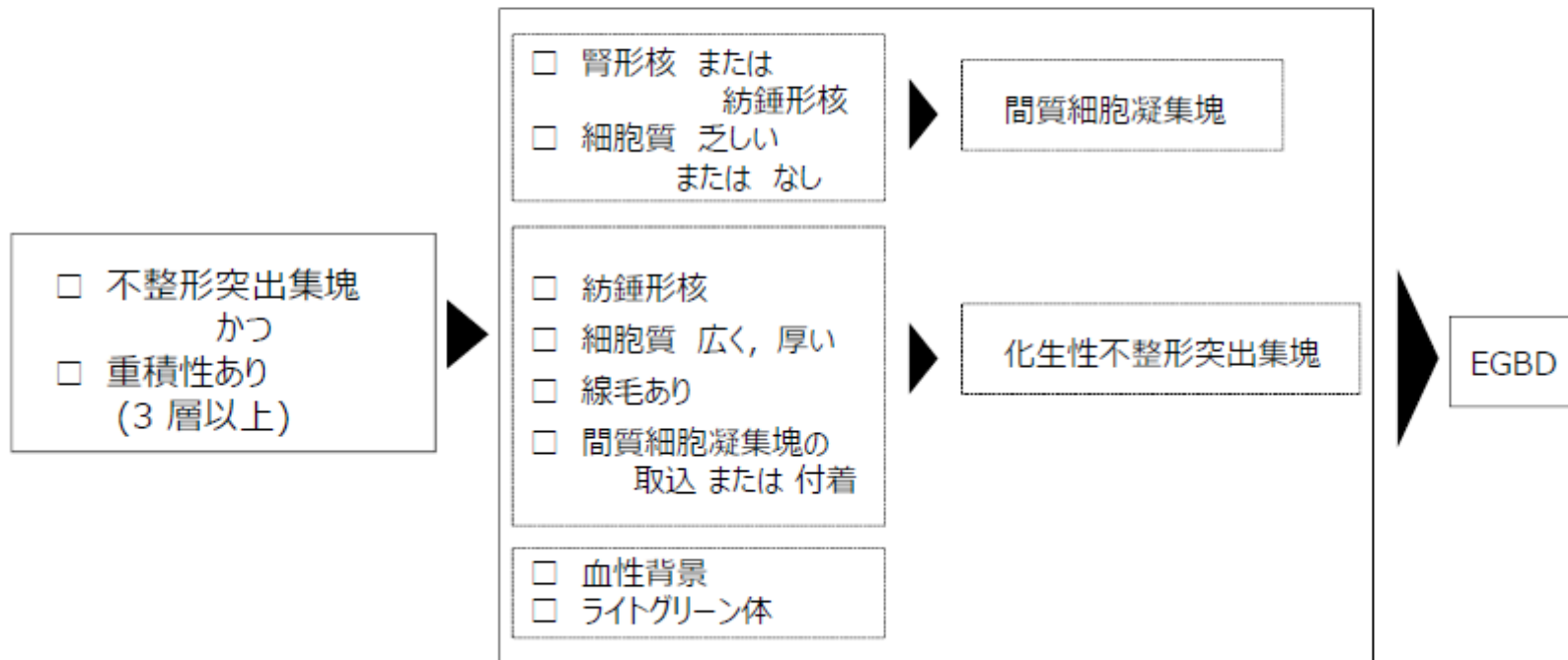
分泌期

- 均一円形核
- 乏しい細胞質
- 糸

萎縮

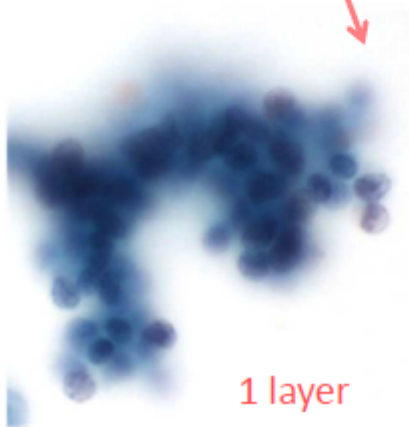
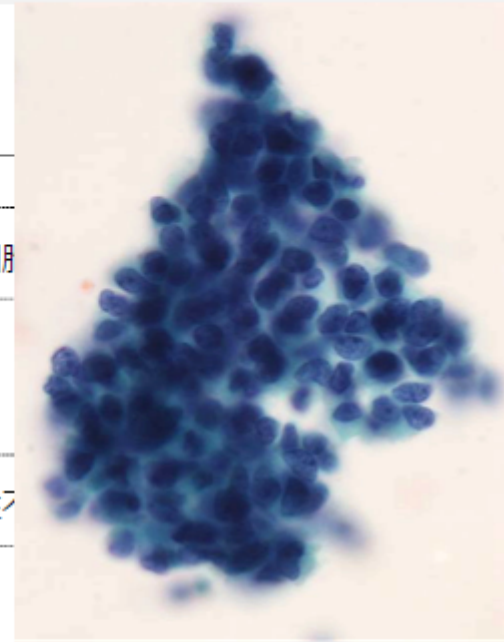
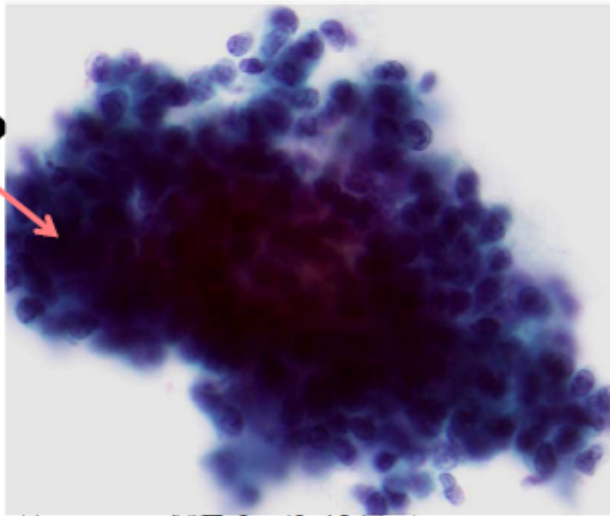


## 子宮内膜腺間質破綻(EGBD: TYS1)

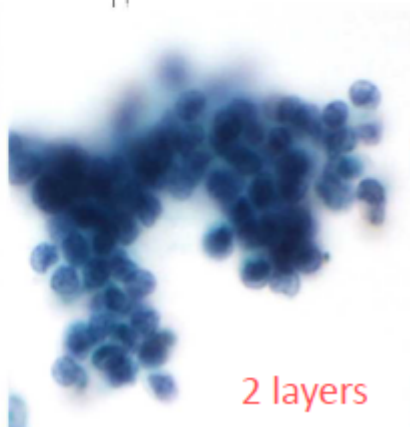


# 子宮内膜腺間質破綻(EGBD: TYS1)

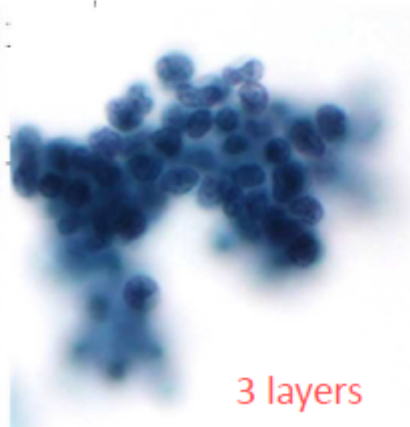
- 不整形突出集塊  
かつ
- 重積性あり  
(3層以上)



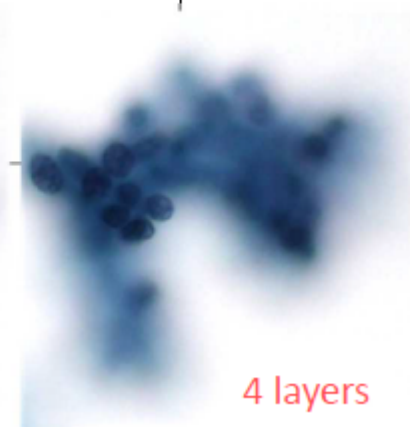
1 layer



2 layers

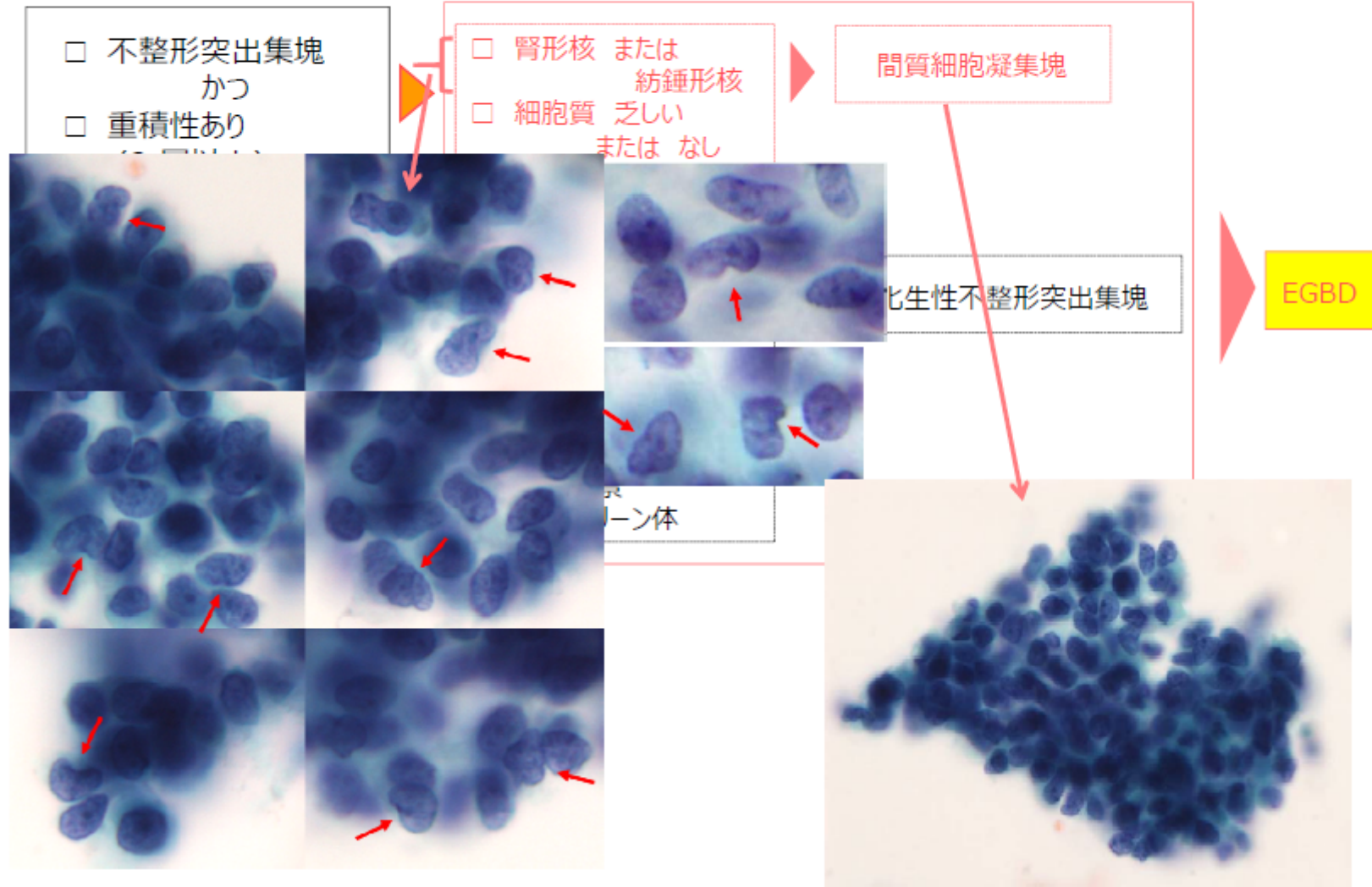


3 layers



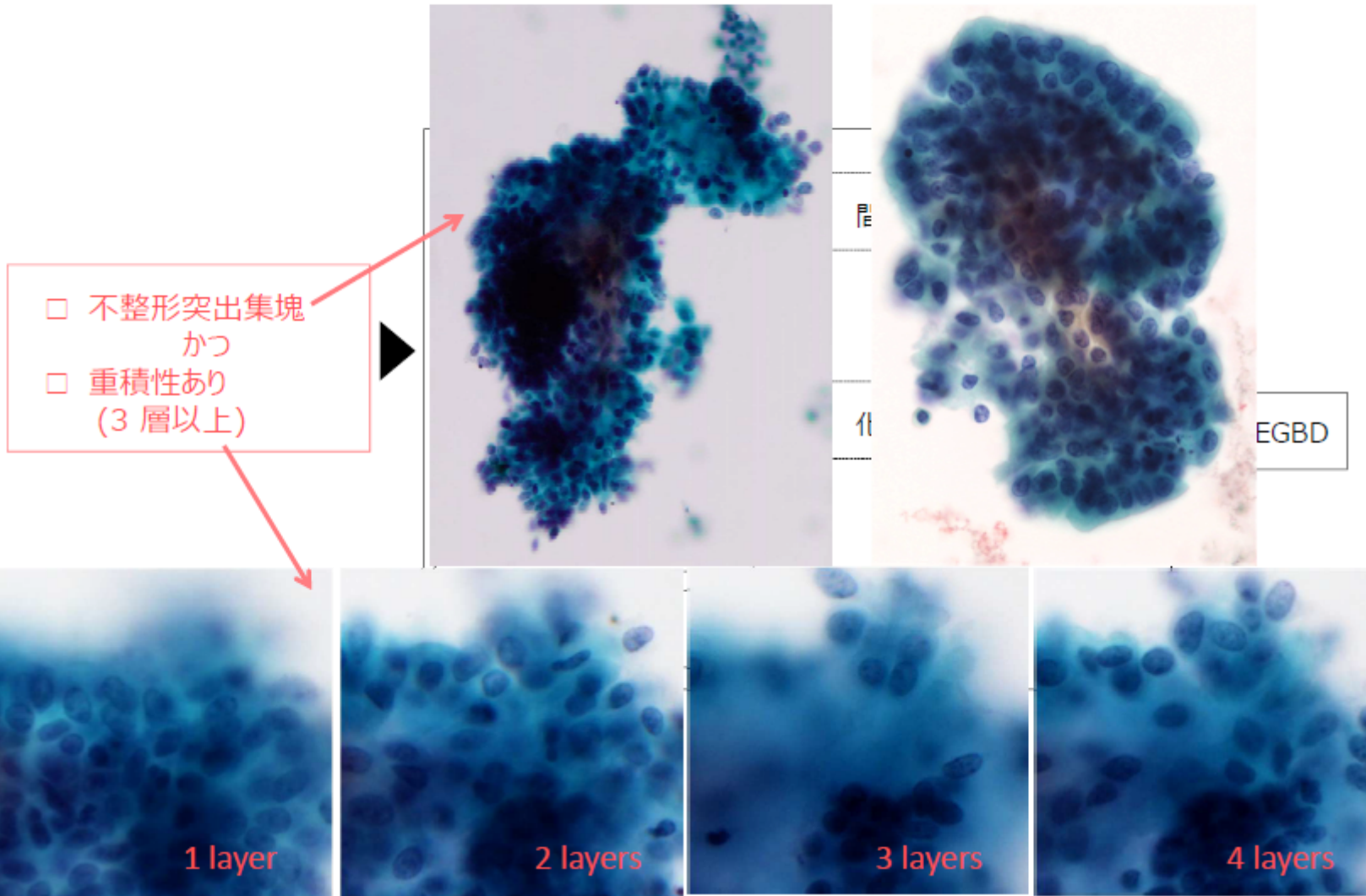
4 layers

# 子宮内膜腺間質破綻(EGBD: TYS1)



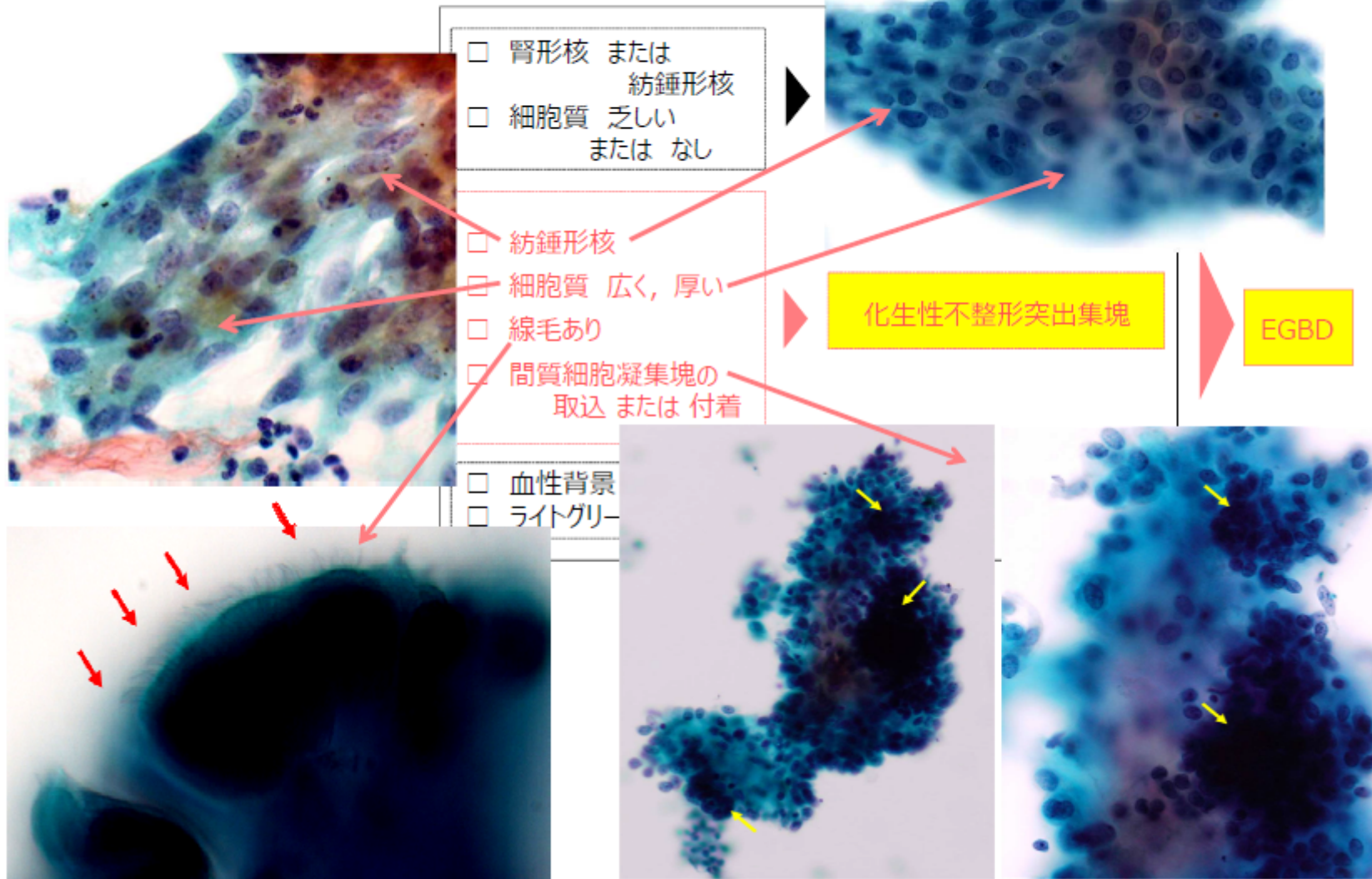


# 子宮内膜腺間質破綻(EGBD: TYS1)

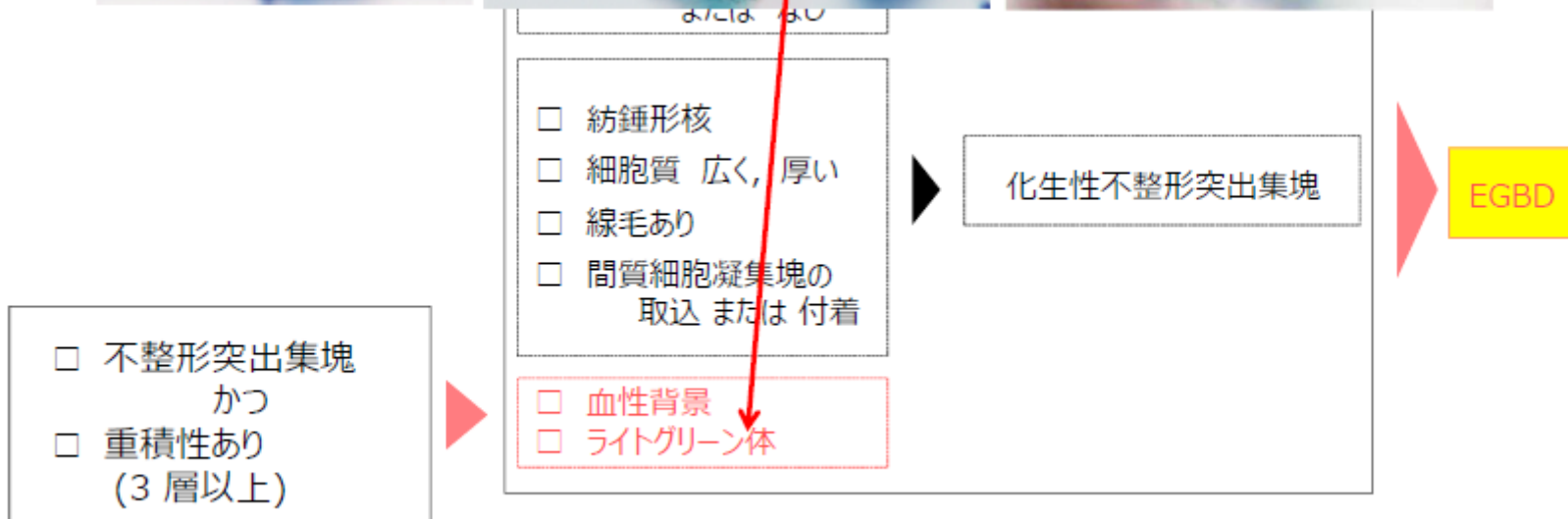
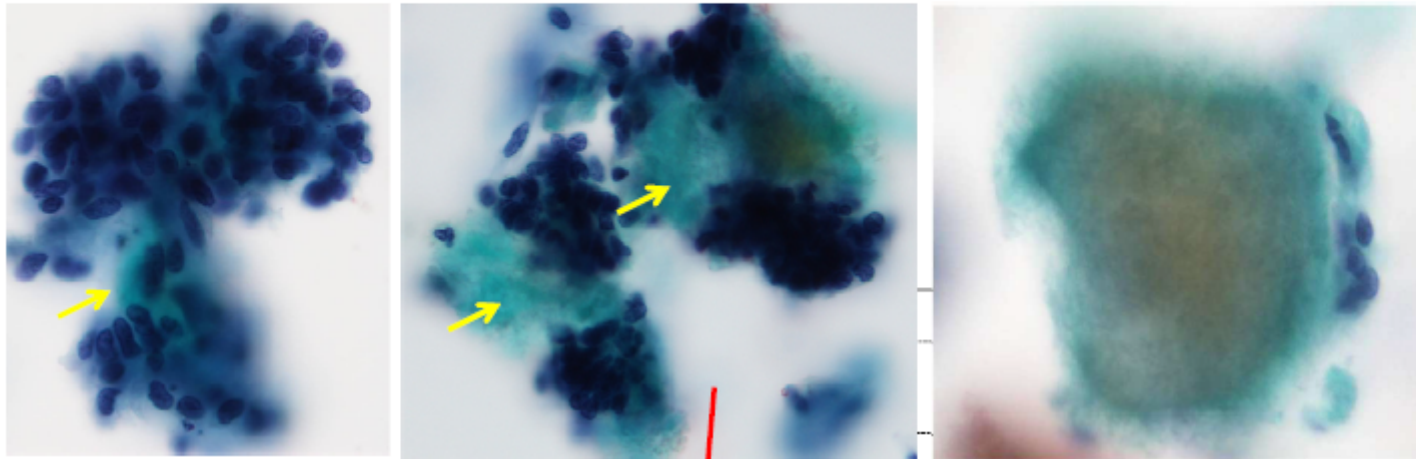




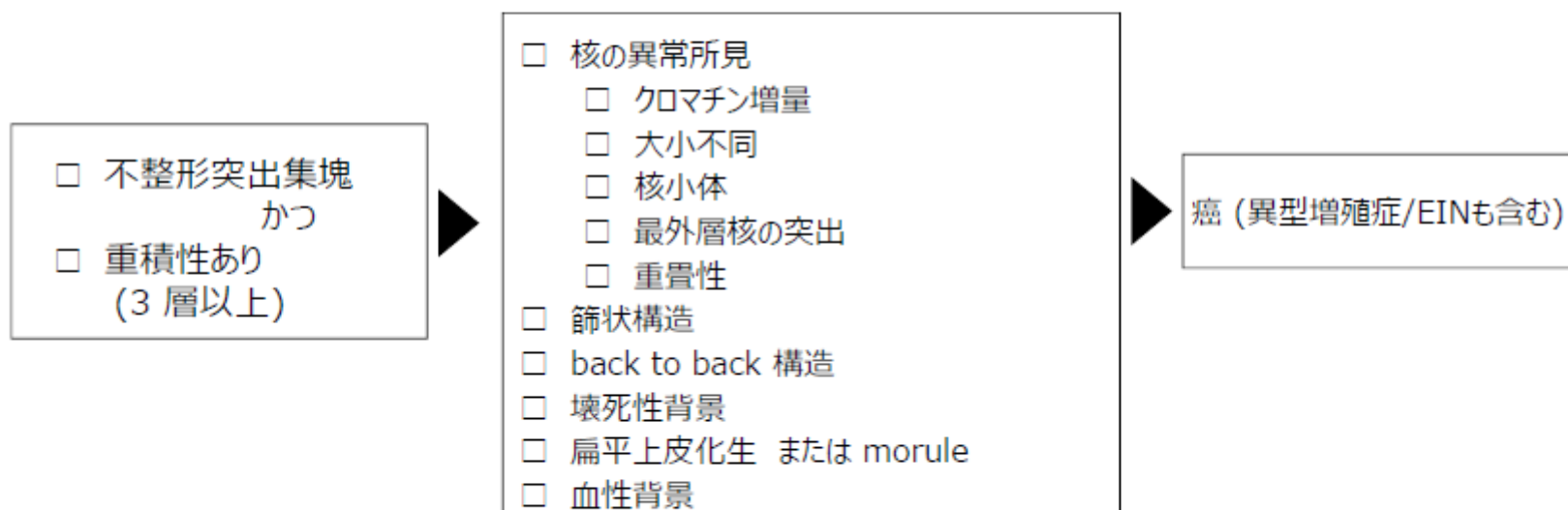
# 子宮内膜腺間質破綻(EGBD: TYS1)



# 子宮内膜腺間質破綻(EGBD: TYS1)



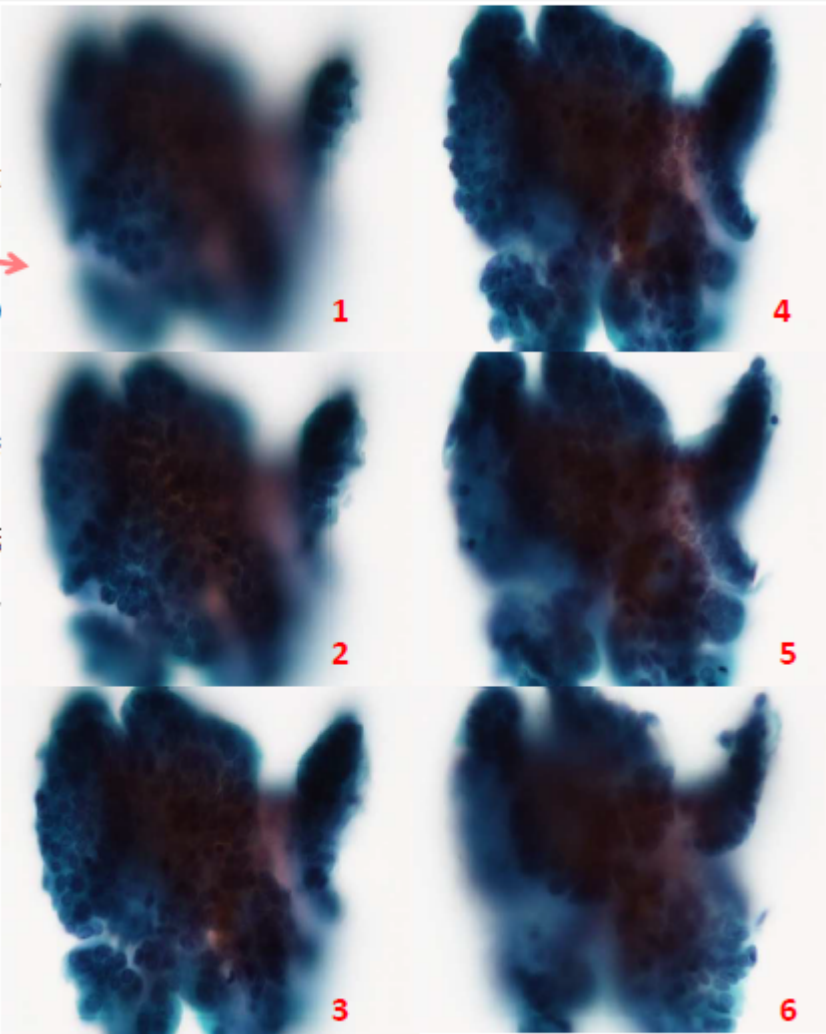
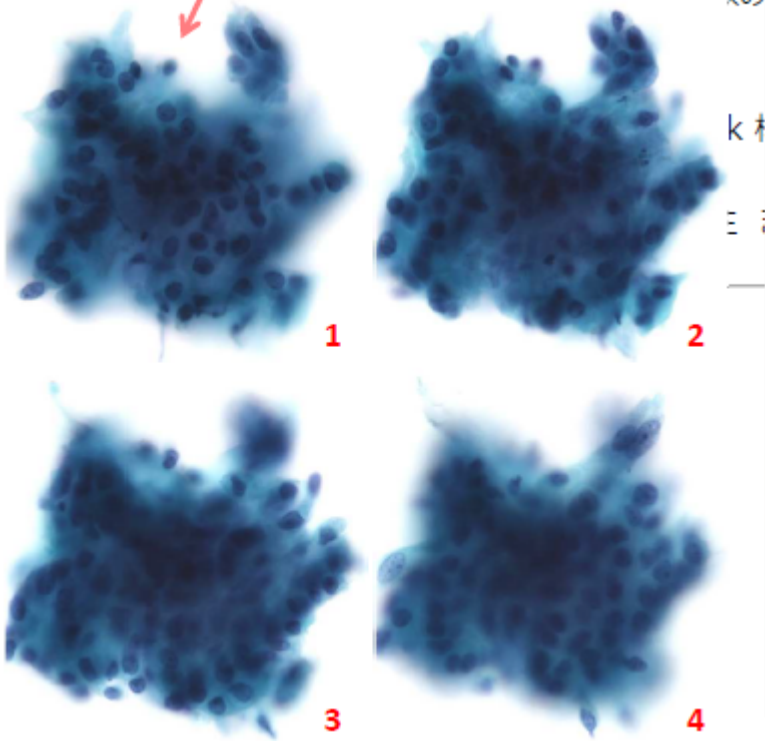
## 癌 (異型増殖症も含む: TYS5/6)



# 癌 (異型増殖症も含む: TYS5/6)

- 不整形突出集塊 かつ
- 重積性あり (3層以上)

- 核の異常所見
  - クロマチン増
  - 大小不同
  - 核小体
  - 異形核の



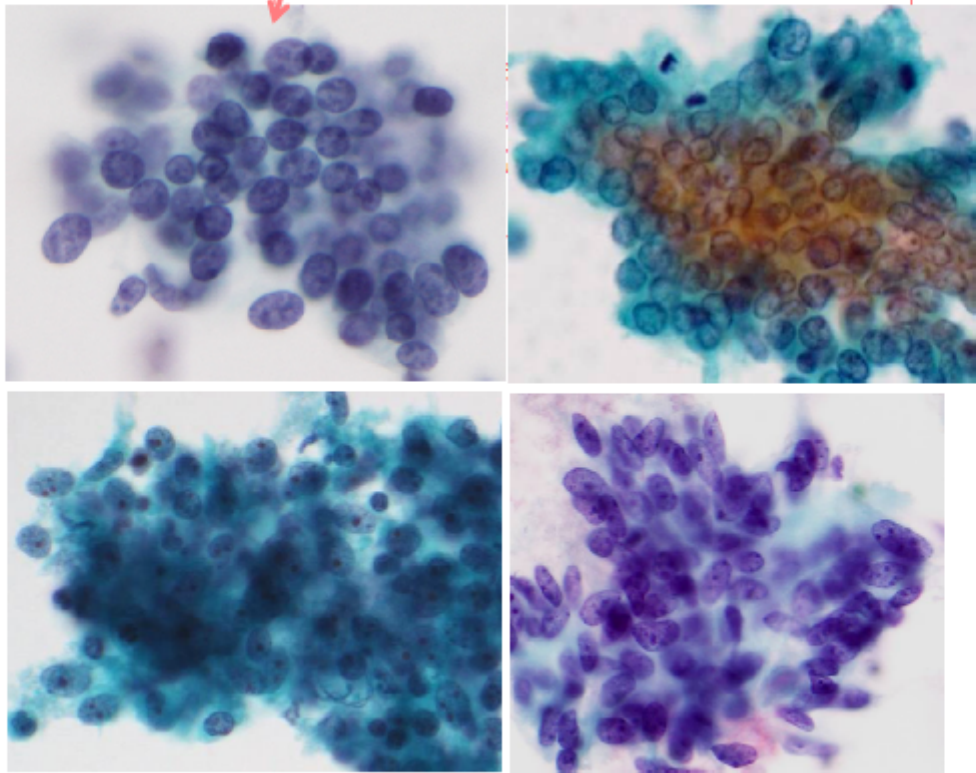


# 癌 (異型増殖症も含む: TYS5/6)

- 不整形突出集塊  
かつ
- 重積性あり  
(3層以上)

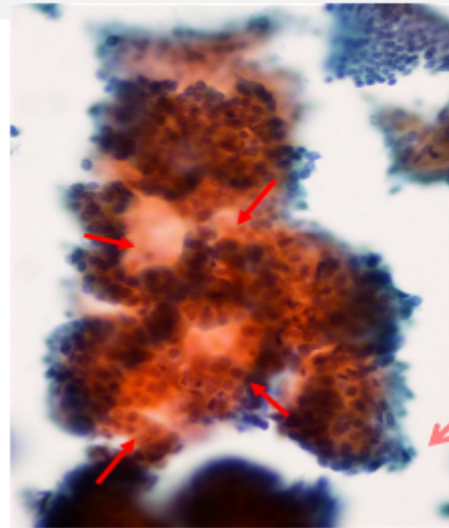
- 核の異常所見
  - クロマチン増量
  - 大小不同
  - 核小体
  - 最外層核の突出
  - 重畳性

癌 (異型増殖症/EINも含む)

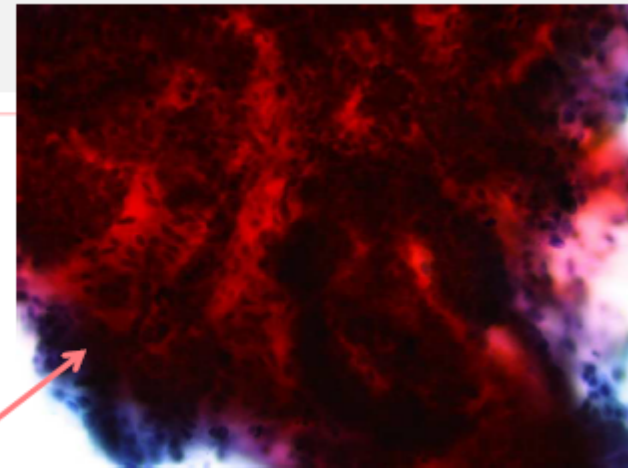




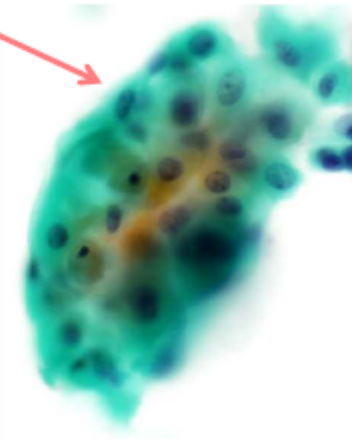
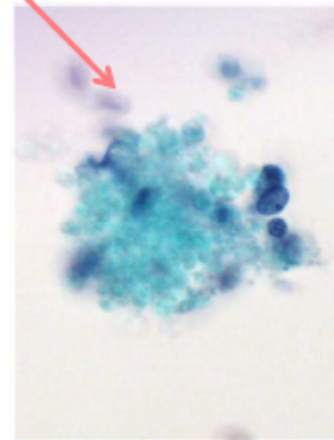
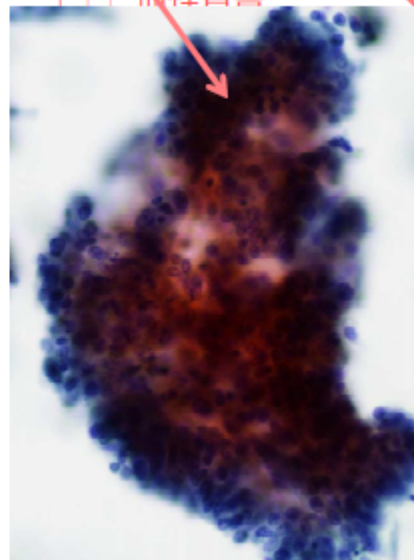
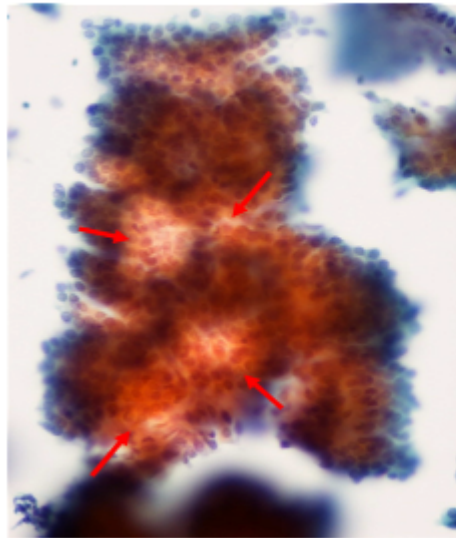
# 癌 (異型増殖症も含む: TYS5/6)



- 核の異常所見
  - クロマチン増量
  - 大小不同
  - 核小体
  - 最外層核の突出
  - 重畳性
- 篩状構造
- back to back 構造
- 壊死性背景
- 扁平上皮化生 または morule
- 肉性背景



癌 (異型増殖症/EINも含む)



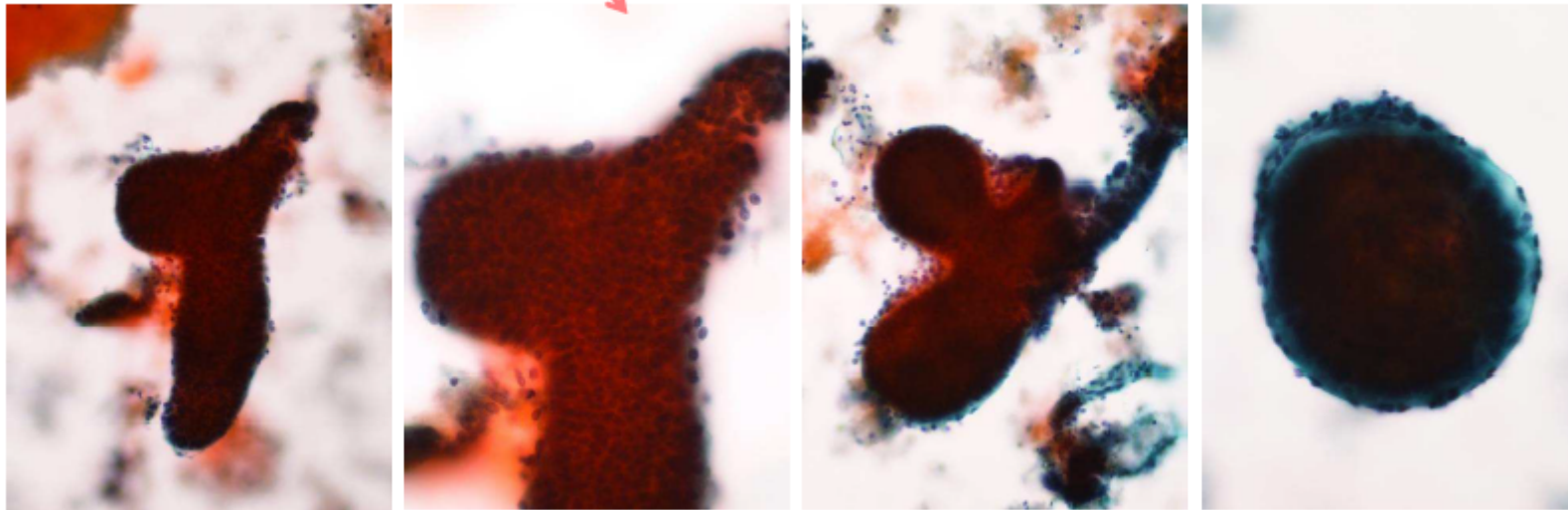
## 異型のない内膜増殖症 (TYS3)

✓ 拡張分岐集塊はEGBD, DPP, 内膜増殖症, ポリープ等でも認める

- 拡張分岐集塊 5個 以上
- 重積なし  
(3層未満)

□ 核異型なし

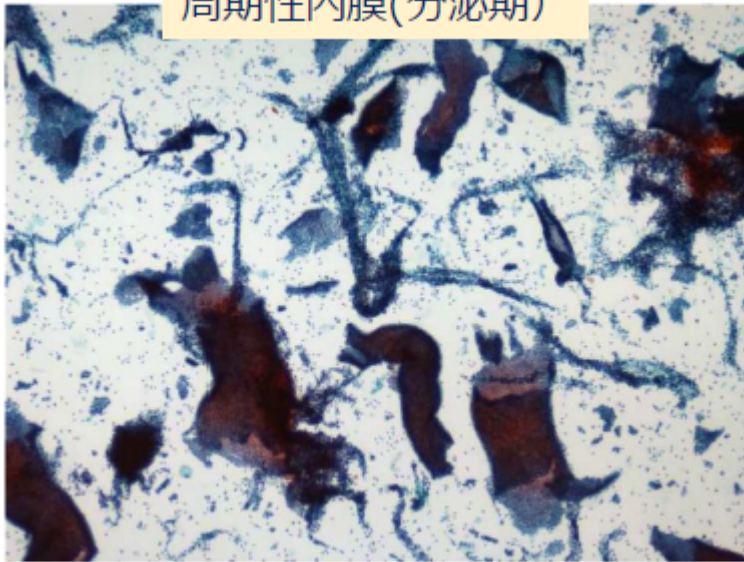
異型のない内膜増殖症



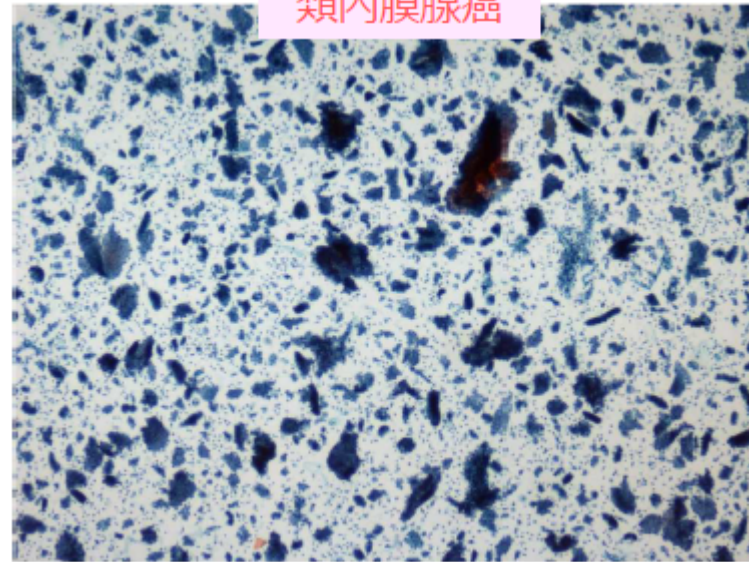
## Algorithmic-TYS 細胞診判定標準化の入り口

- ・細胞判定の入り口である「核重積3層以上の不整形突出集塊であるか否か」はだれもが簡単に認識でき、形態認識のパターン化が可能である。

周期性内膜(分泌期)



類内膜腺癌





## TYS 内膜細胞診の成績

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
SP-LBC(矢納ら 118)	96.4%	100%	100%	98.9%
SP-LBC(平井ら 929)	95.1 %	98.1 %	90.6 %	99.5 %
Conventional(8,436)	79.0%	99.7%	92.9%	98.9%

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

\*Evaluation of Endometrial Cytology Prepared with the Becton Dickinson SurePath™ Method: A Pilot Study by the Osaki Study Group. Acta Cytol. 2014;58:153-61.

### 日本産婦人科医会多施設共同研究

<b>Cytology (1116)</b>	<b>92.2%</b>	<b>98.5%</b>	<b>87.6%</b>	<b>99.1%</b>
<b>Biopsies (1044)</b>	<b>85.2 %</b>	<b>98.9 %</b>	<b>91.2 %</b>	<b>98.1 %</b>

\* Shows the data for detecting more than atypical endometrial hyperplasia or endometrioid intraepithelial neoplasia in the final tissue diagnosis. The positivity threshold of the cytology result was more than ATEC-AE (as mentioned above).

\*Liquid-based endometrial cytology using SurePath™ is not inferior to suction endometrial tissue biopsy for detecting endometrial malignancies: Midterm report of a multicentre study advocated by Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. Cytopathology. 2019 ;30:223-228.

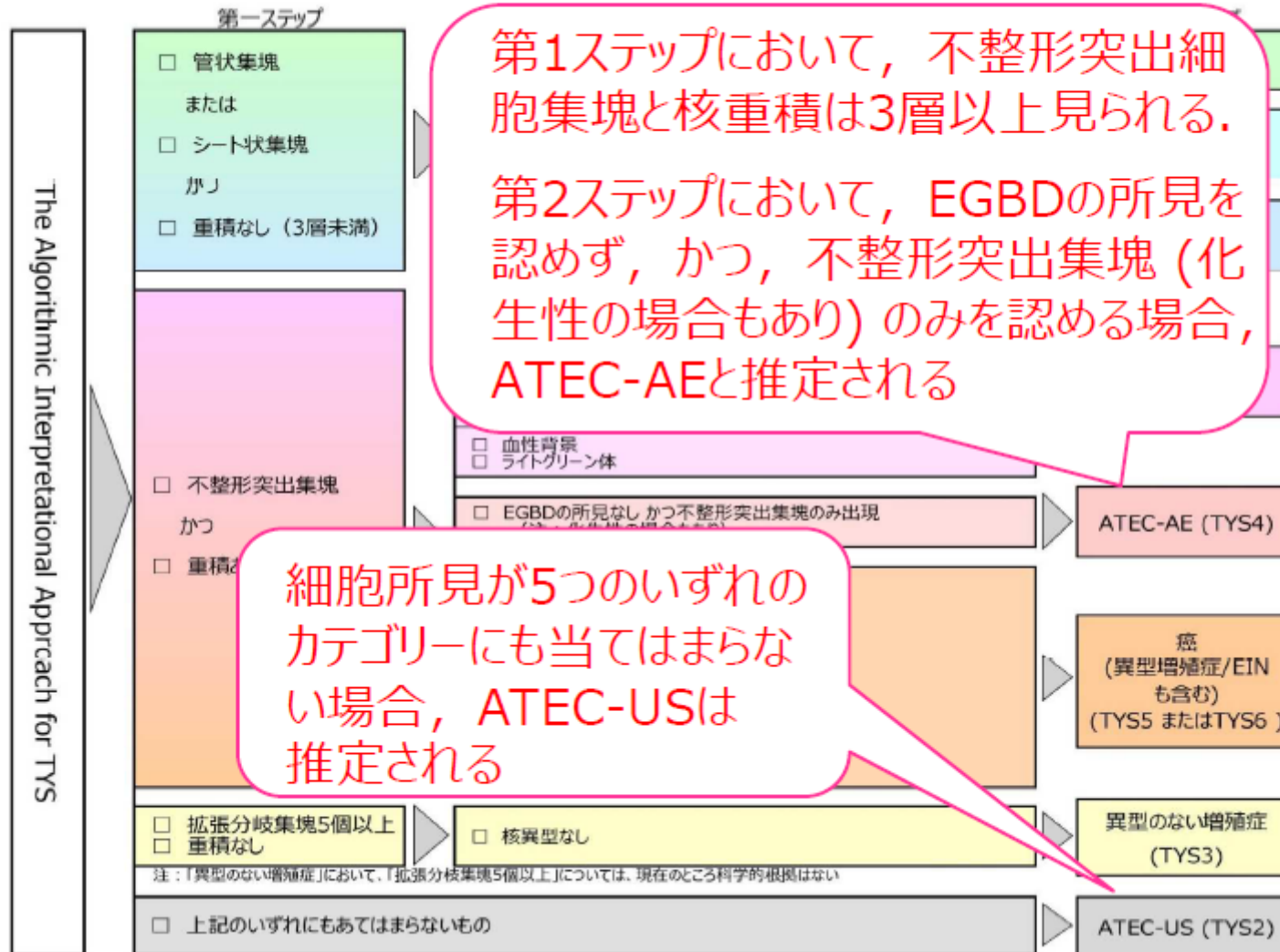
観察者間の再現性	First round		Second round	
	kappa value	Assesment	kappa value	Assesment
A	0.88	Excellent	0.96	Excellent
B	0.80	Good to fair	0.88	Excellent
C	0.78	Good to fair	0.91	Excellent

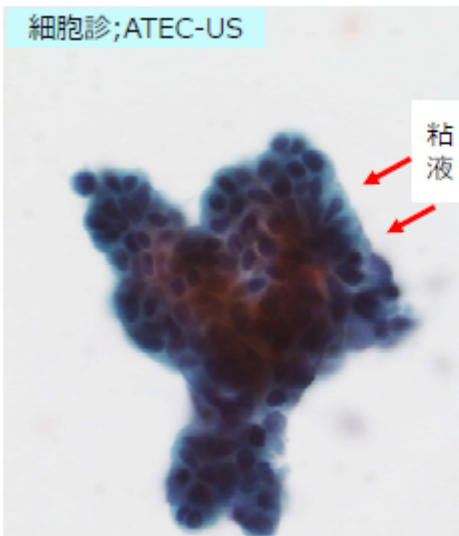
\*For all observers, P < 0.0001.

\* Inter-observer reproducibility of endometrial cytology by the Osaki Study Group method: utilising the Becton Dickinson SurePath™ liquid-based cytology. Cytopathol 2016;27: 472-478.

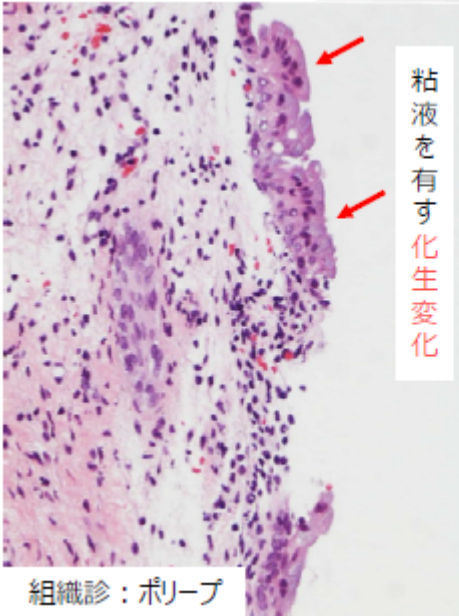


判定がはっきりしないものをATECとしてください。  
定型像はありません!!

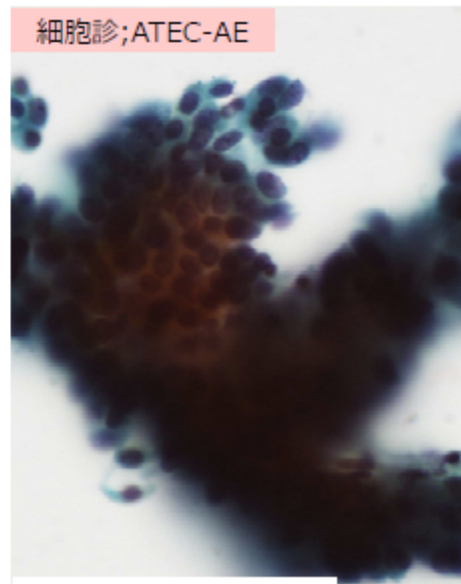




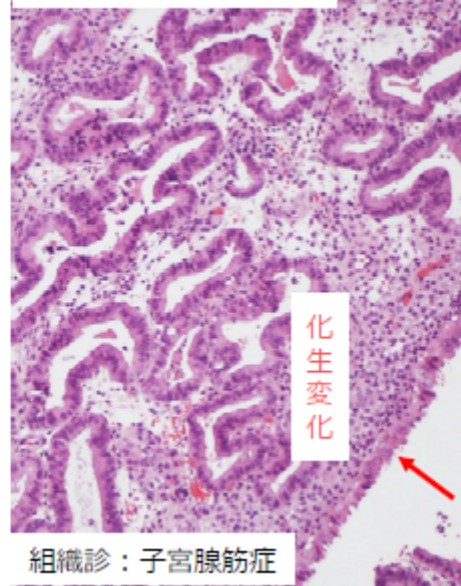
核重積が3層未満の  
化生性不整形突出集塊



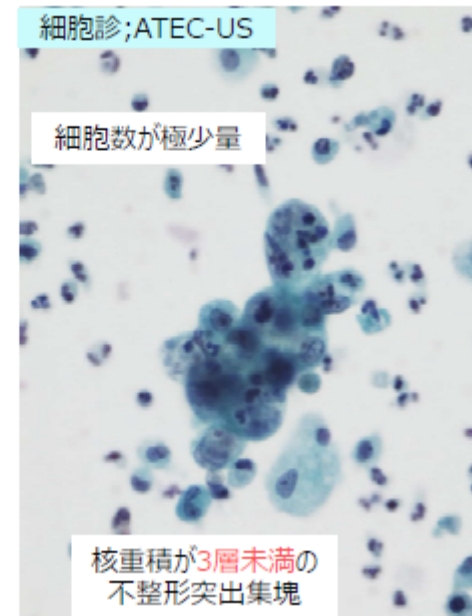
組織診:ポリープ



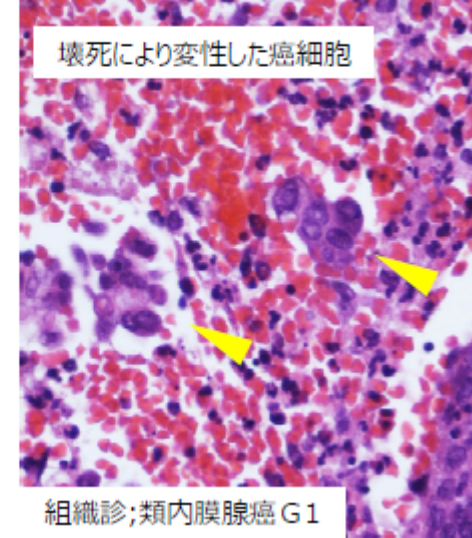
核重積が3層以上の  
化生性不整形突出集塊



組織診:子宮腺筋症



核重積が3層未満の  
不整形突出集塊



組織診;類内膜腺癌 G1

## ATECの臨床的対応(トリアージ)



ATECの臨床的対応(トリアージ)として、ATEC-USは三か月後の細胞診再検査、  
ATEC-AEでは内膜組織診検査の適用で良いことが明らかになった



*\*Evaluation of the benefit and use of the new terminology in endometrial cytology reporting system.  
Diagn Cytopathol. 2018 ;46:314-319.*

## TYSシステムの適用で子宮内膜細胞診の標準化が可能となる!!



### LBCによる標本作製の標準化

- 婦人科サイド
  - ・標本の質に関する責任から開放される
- 病理サイド
  - ・施設間格差のない、高品質な標本で検鏡ができる

### Algorithmic-TYS判定とTYS記述報告による診断の標準化

- 婦人科サイド
  - ・細胞判定に即した臨床的取り扱いが明確になる
- 病理サイド
  - ・再現性や組織診断との高い一致率が望める
  - ・組織判定に即した報告や、病的意義が不明な場合でも、それに対応した報告を行うことができる