

-ベセスダシステム導入とその意義-

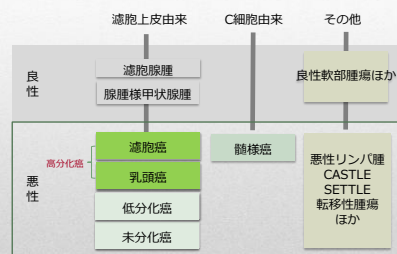
20140610

「県民健康調査」検討委員会 第3回甲状腺検査評価部会 配布資料

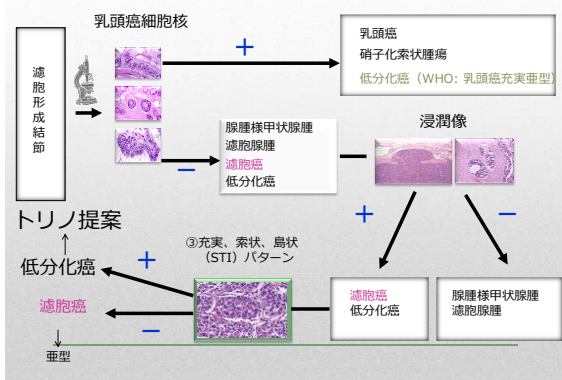
加藤良平
山梨大学 人体病理学

山梨大学大学院医学工学総合研究部・人体病理学講座
山梨大学医学部附属病院・病理部・病理診断科

甲状腺（結節）腫瘍の分類



甲状腺結節の組織診断アルゴリズム



WHO分類

Thyroid carcinoma

- Papillary carcinoma
- Follicular carcinoma
- Poorly differentiated carcinoma
- Undifferentiated (anaplastic carcinoma)
- Squamous cell carcinoma
- Mucoepidermoid carcinoma
- Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia
- Mucinous carcinoma
- Medullary carcinoma
- Mixed medullary and follicular carcinoma
- Spindle cell tumor with thymus-like differentiation (SETTLE)
- Carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE)

Thyroid adenoma and related tumours

- Follicular adenoma
- Hyalinizing trabecular tumours

Others

甲状腺癌取り扱い規約 第6版 2005年9月発行

1. 良性腫瘍 濾胞腺腫

2. 悪性腫瘍

- 乳頭癌
- 濾胞癌
- 低分化癌
- 未分化癌
- 髓様癌
- 悪性リンパ腫

3. その他の腫瘍

- 硝子化索状腫瘍
- 円柱細胞癌
- 粘液癌
- 粘表皮癌
- 好酸球増多を伴う硬化性粘表皮癌
- 胸腺様分化を示す癌 (CASTLE)
- 胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍 (SETTLE)
- 扁平上皮癌
- 肉腫
- その他
- 続発性 (転移性) 腫瘍

- 4. 分類不能腫瘍
- 5. 腫瘍様病変

組織診・細胞診分類

- 学際的妥当性
- 臨床的有用性
- 組織細胞診断—客観性
- 国際的コンセンサス

国際的コンセンサスを有する甲状腺腫瘍分類

組織診断: WHO分類

細胞診断: Bethesda分類?

甲状腺癌取扱い規約

組織分類の改定



- 組織分類は憲法のようなもの
- 甲状腺癌取扱い規約
WHO分類

- 甲状腺細胞診ベセスダシステムの導入

組織分類の改定

日本甲状腺外科学会病理委員会

- 委員長 加藤良平 (山梨大学)

廣川満良 (隈病院)
越川 卓 (愛知県立大学)
菅間 博 (杏林大学)
長沼 廣 (仙台市立病院)
近藤哲夫 (山梨大学)

子宮頸部ベセスダシステム

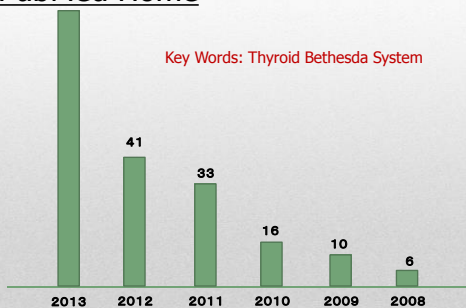
わが国の子宮頸部領域の細胞診の報告様式であった日母分類は、2009年(平成21年)にその作成母体である日本産婦人科医会によって廃止されました。今日では、それに変わって“ベセスダシステム2001”の使用が推奨されています。

甲状腺ベセスダシステム

国際的コンセンサス?

PubMed Home

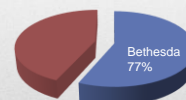
Key Words: Thyroid Bethesda System



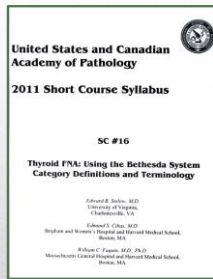
PubMed Home

Total no. 260

Key Words: Thyroid Bethesda System



USA 2012



すでに国際的共通分類になりつつある。

RYOHEI KATOH

甲状腺細胞診 ベセスダシステム2007

ベセスダシステムとは？



2007年10月22,23日に,
Bethesdaで開催された米国国立癌
研究所 (NCI)が主催して開かれた
甲状腺穿刺吸引細胞診学術カン
ファレンスの成果をまとめたもの。

National Cancer Institute
Thyroid Fine-Needle
Aspiration State of the
Science Conference.

Baloch ZW, et al. *Cytojournal* 2008;5:6
Baloch ZW, et al. *Diagn Cytopathol* 2008;36(6):425-3 RYOHEI KATOH

Zubair W. Baloch
Virginia A. Livolsi
Sylvia L. Asa
Juan Rosai
Maria J. Merino
Gregory Randol
Philippe Vielh
Richard M. DeMay
Mary K. Sidaway
William J Frable

University of Pennsylvania, US
University of Pennsylvania, US
University of Toronto, Canada
Centro Diagnostico, Italy
NCI, US
Harvard Medical School, US
Institute de Cancerologic Gustave Roussy, France
University of Chicago, US
Georgetown University, US
Virginia Commonwealth University Medical Center, US

Diagnostic Terminology and Morphologic Criteria for
Cytologic Diagnosis of Thyroid Lesion:
A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-
Needle Aspiration State of the Science Conference

RYOHEI KATOH

診断カテゴリー

- 不適正
- 良性
- 意義不明な異型 (AUS)あるいは
意義不明な濾胞性病変 (FLUS)
- 濾胞性腫瘍 (FN)あるいは
濾胞性腫瘍疑い (SFN)
- 悪性疑い
- 悪性

RYOHEI KATOH

Bethesda system in 2007

診断カテゴリー	悪性リスク(%)	Management
不適正		再検査
良性	0-3%	経過観察
AUS/FLUS (意義不明な異型・ 意義不明な濾胞性病変)	5-15%	FNA
FN/SFN (濾胞性腫瘍・濾胞性腫瘍疑い)	15-30%	Lobectomy
悪性の疑い	60-75%	Lobectomy Near-total/Total thyroidectomy
悪性	97-99%	Near-total/Total thyroidectomy

パパニコロウ協会分類	甲状腺癌取扱い規約	ベセスダシステム
<ul style="list-style-type: none"> ■ 不適 ■ 良性 ■ 異型細胞 ■ 悪性疑い ■ 悪性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 不適 ■ 正常・良性 ■ 鑑別困難 ■ 悪性疑い ■ 悪性 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 不適正 ■ 良性 ■ 意義不明な異型あるいは意義不明な濾胞性病変 ■ 濾胞性腫瘍あるいは濾胞性腫瘍疑い ■ 悪性疑い ■ 悪性
パパニコロウ(クラス)分類 Class I Class II Class III Class IV Class V		

Bethesda system in 2007

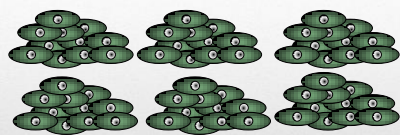
各診断カテゴリー

不適正 Nondiagnostic Unsatisfactory

定義: 適切性の基準を満たさない。

診断カテゴリー: Bethesda system in 2007

適正とは?

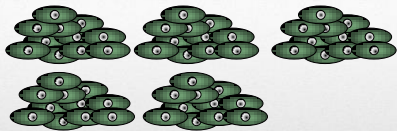


10以上の細胞の集塊が6個以上

- 基準の例外:
1. 細胞異型のある充実性結節
 2. 炎症を伴う充実性結節
 3. コロイド結節

カテゴリー: 不適正

不適正とは?



- 10以上の細胞の集塊が6個以下
- 処理が不十分、染色が不良
- 嚢胞液(組織球を存在は問わない)で、10個以上の良性濾胞細胞からなる集塊が6個以下

診断カテゴリー: 不適正

- 不適正と判定された結節は再検査される必要があるが、3ヶ月以内に行うべきではない。
- 再検により60%の例は適正になる。
- 嚢胞性病変における悪性の危険度は低いので、再検は超音波所見で悪性が疑われる場合のみとする。
- 細胞異型のある充実性結節は常に適正。
- 濾胞細胞の集塊の一つが乳頭癌の診断に十分な所見であれば適正。
- 嚢胞液で濾胞細胞の数が少ない場合は、「不適正」に続いて、「嚢胞液のみ」と記述する。

診断カテゴリー: 不適正

注釈

- 適切性の基準は、濾胞細胞の量だけに適用。
- その他の細胞成分は除外。
- 細胞異型のある充実性結節は常に適正。
- 炎症が優位な場合には、濾胞細胞の数制限は不必要。
- 多量のコロイドが存在する場合には、濾胞細胞の数が少なくとも適正。
- 濾胞細胞の集塊の一つが乳頭癌の診断に十分な所見であれば適正。
- 嚢胞液で濾胞細胞の数が少ない場合は、「不適正」に続いて、「嚢胞液のみ」と記述する。

診断カテゴリー：不適正

良性

Benign

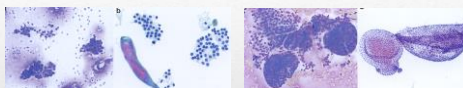
良性の結果を報告する際には、「悪性所見なし negative for malignancy」や「非腫瘍性 non-neoplastic」と報告するよりも「**良性 benign**」という用語が適当。

診断カテゴリー：良性

「良性」のサブカテゴリー

- 良性濾胞性結節
- グレーブス病
- リンパ球性甲状腺炎
- 亜急性甲状腺炎
- 急性甲状腺炎
- リーデル甲状腺炎

良性濾胞性結節 診断基準



- 濾胞細胞は単層のシート状 (honeycomb-like)
- 大濾胞が主で、小濾胞は稀
- 濾胞細胞の核は、円形ないし卵円形で、ほぼ赤血球大、著しい多形性や異型性は無い

診断カテゴリー：良性

良性濾胞性結節 管理

- 良性と判定されれば、定期的な検診。
- 経過観察は6-18ヶ月間隔で行われ、少なくとも3-5年間続けられる。
- 今までの報告では、偽陰性率は1%未満。
- 理想的には、各施設の偽陰性率を2-3%以下。

診断カテゴリー：良性

意義不明な異型

Atypia of undertermined significance (AUS)

意義不明な濾胞性病変

Follicular lesion of undetermined significance (FLUS)

Bethesda system in 2007

意義不明な異型

Atypia of undetermined significance (AUS)

意義不明な濾胞性病変

Follicular lesion of undetermined significance (FLUS)

定義：

意義不明な構造異型や細胞異型を認める。すなわち、「濾胞性腫瘍の疑い(SFN)」、「悪性の疑い(SFM)」または「悪性」と診断するには不十分で、良性ともいえない細胞所見。

甲状腺細胞診ベセスダシステム

意義不明な異型

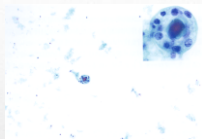
Atypia of undetermined significance (AUS)

意義不明な濾胞性病変

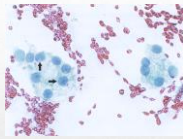
Follicular lesion of undetermined significance (FLUS)

子宮頸部細胞診ベセスダシステム

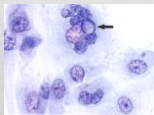
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)



細胞量が少なく、コロイドが乏しい細胞材料に、小濾胞状細胞集塊



乾燥標本キクロマチンがアーチファクトで凝集し、核所見がとりにくい。偽射入体様の空泡が出現



細胞少数で、一部の核に腫大と明瞭な核小体を認める。これらの細胞は異型はあるが、濾胞被覆細胞と推定される。

診断カテゴリー：意義不明な異型(AUS)、意義不明な濾胞性病変(FLUS)

AUSの診断基準

- 細胞量が少なく、コロイドが乏しい細胞材料に、

小濾胞状細胞集塊

を認めたときで、「濾胞性腫瘍 follicular neoplasm FN/濾胞性腫瘍 SFN」の診断基準を満たさないもの

- 細胞量が少なく
- コロイドが乏しい細胞材料に、好酸性細胞を優勢に認めたとき
- 標本作製不良に伴う濾胞上皮細胞の評価困難
- 中から大量の細胞量で、好酸性細胞が主体。臨床的背景が、標本病、多結節性甲状腺腫
- 標本の一部に乳頭癌を疑う所見を認めるが、これ以外は良性を示唆する場合
- 濾胞壁の細胞で、核薄、核小体肥大が見られるが、それ以外には良性細胞
- 少数の濾胞細胞が核の腫大
- 「悪性の疑い(SFM) (悪性リンパ腫疑い)」にするほどではないが、異型リンパ球が出現

診断カテゴリー：意義不明な異型(AUS)、意義不明な濾胞性病変(FLUS)

注釈

- AUSの診断はむやみに使用すべきではない。他のカテゴリーに入ることが出来ないときの最後の落としどころ。
- 甲状腺細胞診の3-18% (約7%)
- 乳頭癌の疑いのある細胞が一部に見られときに、AUSとするか「悪性の疑い」とするかは難しい。
- AUSのカテゴリーは、明瞭だが軽度の乳頭癌の核所見が少数の細胞に見られるときに限る。

診断カテゴリー：意義不明な異型(AUS)、意義不明な濾胞性病変(FLUS)

濾胞性腫瘍

Follicular neoplasms (FN)

濾胞性腫瘍疑い

Suspicious for follicular neoplasm (SFN)

Bethesda system in 2007

定義

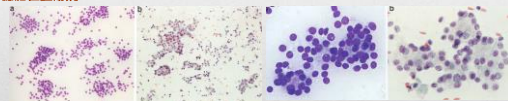
- 多数の濾胞細胞出現
- 細胞異型性が+ : 集塊の細胞密度が高く、細胞の重積性が顕著
- 小濾胞状集塊が非常に目立つ

乳頭癌の核所見があるものはここには入れない

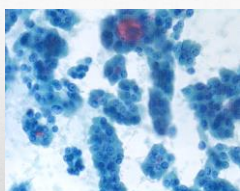
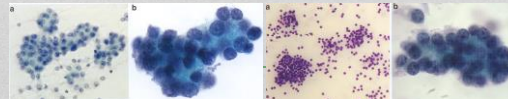
小濾胞状集塊とは？

細胞密度が高く、15個以下の細胞集塊で平面的構造を示し、少なくとも濾胞構造の2/3以上の円形配列が見られるもの。

濾胞性腫瘍疑い



濾胞性腫瘍



小濾胞状集塊だけでなく、細胞密度の高い索状の濾胞細胞集塊

診断カテゴリー: 濾胞性腫瘍 (FN)・濾胞性腫瘍疑い (SFN)

- 低～中等度の悪性危険度(手術後約20%悪性)
- 非乳頭状濾胞病変/腫瘍
- 他の診断名
 - 大濾胞増殖病変
 - 腫瘍が示唆
 - 濾胞病変
- 葉切除ないし半切除術

診断カテゴリー: 濾胞性腫瘍 (FN)・濾胞性腫瘍疑い (SFN)

好酸性細胞型濾胞性腫瘍

Follicular neoplasms (FN), Hurthle cell type (HCT)

好酸性細胞型濾胞性腫瘍の疑い

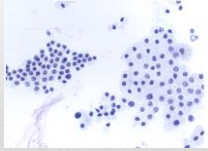
Suspicious for follicular neoplasm (SFN), Hurthle cell type (HCT)

好酸性細胞とは？

- 顆粒状細胞質(バパニコロウ染色で緑、HEでピンク、ロマノフスキー染色で青)
- 円形の大型核
- 大きな核小体
- 小型細胞異形成
- 大型細胞異形成

好酸性細胞の出現

- 正常
- 過形成
- 炎症
- 腫瘍



腺腫様甲状腺腫

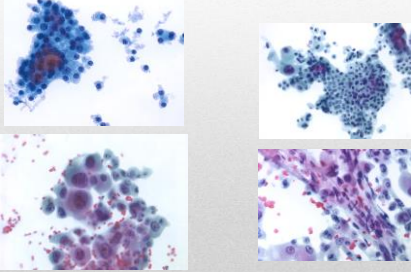
このようなものは「良性」のカテゴリーで診断、FNHCT/SFNHCTには入れない

好酸性細胞型濾胞性腫瘍 (FNHCT) ・
好酸性細胞型濾胞性腫瘍疑い (SFNHCT)

特徴

- 大部分ないし全てが好酸性細胞
- 細胞密度は中から高
- 結合性が弱く、散在傾向
- コロイドは乏しいか欠如
- 異常血管があることがある

好酸性細胞型濾胞性腫瘍 (FNHCT) ・
好酸性細胞型濾胞性腫瘍疑い (SFNHCT)



悪性の疑い

Suspicious for malignancy
(SFN)

Bethesda system in 2007

- 乳頭癌の疑い
- 髓様癌の疑い
- 悪性リンパ腫の疑い
- 悪性の疑い (特定不能)

✓ 濾胞性腫瘍については用いない

診断カテゴリー: 悪性の疑い

乳頭癌の核所見

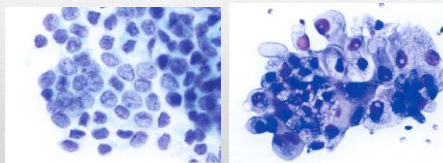
- | | | |
|---|---|---|
| 核 | 1. 核の溝
Nuclear groove |  |
| | 2. 核内細胞質封入体
Intranuclear cytoplasmic inclusion |  |
| | 3. スリガラス状核
Ground glass nuclei |  |

乳頭癌の疑い

- 局所的核所見
- 不完全核所見
- 細胞成分が過少
- 嚢胞変性

診断カテゴリー：悪性の疑い

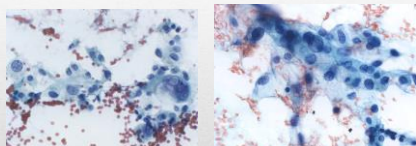
乳頭癌の疑い



局所的核所見

組織球様空泡細胞

乳頭癌の疑い



嚢胞内面の濾胞細胞は乳頭癌類似の変化を示す

放射線ヨード治療を受けた腺腫様甲状腺腫

悪性

malignancy

Bethesda system in 2007

悪性カテゴリー

- 乳頭癌
- 複数の組織型を持つ癌
- 低分化癌
- 転移性癌
- 髄様癌
- 非ホジキンリンパ腫
- 未分化癌
- その他
- 扁平上皮癌

濾胞癌は悪性(悪性と診断しうる甲状腺腫瘍)の中には入っていない！

各カテゴリーの割合

□不適正 UNS/ND	12.6%
□良性 Benign	67.3%
□意義不明な異型/ 意義不明な濾胞性病変 AUS/FLUS	6.7%
□濾胞性腫瘍・ 濾胞性腫瘍疑い FN/SFN	6.8%
□悪性疑い SFN	2.5%
□悪性 Malignant	4.3%

Bethesda system in 2007

診断カテゴリー	悪性リスク(%)	Management
不適正		再検査
良性	0-3%	経過観察
AUS/FLUS (意義不明な異型・ 意義不明な濾胞性病変)	5-15%	FNA
FN/SFN (濾胞性腫瘍・濾胞性腫瘍疑い)	15-30%	Lobectomy
悪性の疑い	60-75%	Lobectomy Near-total/Total thyroidectomy
悪性	97-99%	Near-total/Total thyroidectomy

Variability in the Atypia of Undetermined Significance Diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Sources and Recommendation.

N.Paul Ohri, Karen E.Schoedel
Department of Pathology, University of Pittsburgh

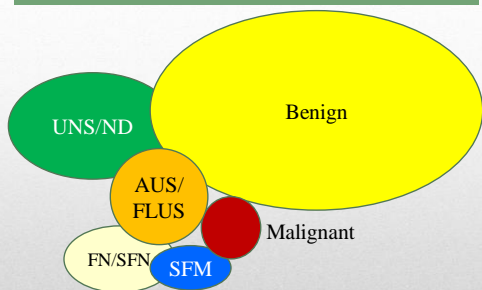
Acta Cytologica 2011(55); 492-498

Incidence of BSRTC categories in recent series

Diagnostic category	Nayar and Ivanovic	Theoharis et al.	Marchevsky et al.	Jo et al.	Renshow, Luu et al.	Range	Mean
USN/ND	5	11	13	19	24	9	5-24
Benign	64	74	72	59	54	71	54-77
AUS/FLUS	18	3	10	3	8	4	3-18
FN/SFN	6	5	1	10	9	9	1-10
SFM	2	1	2	2	2	3	1-3
Malignant	5	5	2	7	4	4	2-7

USN/ND: Unsatisfactory/nondiagnostic, AUS/FLUS: Atypia of undetermined significance/
Follicular lesion of undetermined significance, FN/SFN: Follicular neoplasm/Suspicious for
follicular neoplasm, SFM: Suspicious for malignancy

N.Paul Ohri, Karen E.Schoedel Acta Cytologica 2011(55); 492-498



Graphic representation of AUS/FLUS and its neighboring Categories.

BSRTC categories and their implied risk of malignancy

Diagnostic category	Risk of malignancy (%)
UNS/ND	-
Benign	0-3
AUS/FLUS	~5-15
FN/SFN	15-30
SFM	55-85
Malignant	97-99

USN/ND: Unsatisfactory/Nondiagnostic, AUS/FLUS: Atypia of undetermined significance/
Follicular lesion of undetermined significance, FN/SFN: Follicular neoplasm/Suspicious for
follicular neoplasm, SFM: Suspicious for malignancy

Probability of a malignant outcome by cytologic-histologic correlation for BSRTC categories in recent series.

Diagnostic category	Nayar and Ivanovic	Theoharis et al.	Marchevsky et al.	Jo et al.	Renshow et al.	Luu et al.	Range	Mean
USN/ND	9	32	75	9	20	33	9-75	27
Benign	2	10	32	1	2	7	1-32	9
AUS/FLUS	6	48	38	17	25	22	6-48	26
FN/SFN	14	34	27	25	28	23	14-33	26
SFM	53	87	100	70	97	79	53-100	79
Malignant	100	100	100	98	100	98	98-100	99

USN/ND: Unsatisfactory/nondiagnostic, AUS/FLUS: Atypia of undetermined significance/Follicular lesion of undetermined significance, FN/SFN: Follicular neoplasm/Suspicious for follicular neoplasm, SFM: Suspicious for malignancy

N.Paul Ohri, Karen E.Schoedel Acta Cytologica 2011(55); 492-498

The frequency of 'AUS' interpretations of individual CPs: relationship to experience, board certification, and risk of histologically proven malignant outcome for the AUS cohort

	Experience year	Cytopathology board	Mean AUS rate	Malignancy rate
CP1	22	Yes	9.6±3.6%	36.1%
CP2	9	Yes	8.1±3.5%	33.3%
CP3	24	No	18.7±4.0%	19.6%
CP4	3	No	10.5±3.0%	12.5%
CP5	13	Yes	10.0±1.4%	36.4%
CP6	6	Yes	14.1±2.0%	23.0%
CP7	7	Yes	6.1±1.7%	61.5%

Laboratory 10 5:Yes, 2:no 11.2±0.9% 27.3%

cytopathologist boards: +10.3%, -14.1%
No correlation: experience, thyroid FNA volume
The AUS rate and malignant outcome were inversely related.

Paul A. Vanderlaan, et al. Acta Cytologica 2011:512-517