

การพัฒนาจากระบบปาปานีคูเลา (Papanicolaou)
สู่ระบบบีเทสดา (the 1991 Bethesda System)
เพื่อรายงานผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูก

ประเสริฐ ตริวิจิตรศิลป์* สุรางค์ ตริรัตน์ชาติ*
กิจประมุข ตันตยาภรณ์* สมชัย นีรุตติศาสตร์*

Trivijitsilp P, Triratanachart S, Tantayaporn K, Nirutthisard S. From Papanicolaou classification to the (1991) Bethesda system. Chula Med J 1999 Apr; 43(4): 253-65

The reporting systems for cervical/vaginal cytologic diagnoses vary from Papanicolaou to dysplasia and cervical intraepithelial neoplasia classification. Therefore the Bethesda System (TBS) was introduced in 1988 and rearranged in 1991 for standardizing diagnostic criteria. It replaced the numerical Papanicolaou system and facilitates precise communication between the cytopathologist and the clinician. The new terminology for epithelial lesions includes the following categories: 1) atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), 2) atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS), 3) Squamous intraepithelial lesions (SIL) which encompasses the spectrum of squamous cell carcinoma precursors divided into low-grade SIL and high-grade SIL. TBS also emphasizes specimen adequacy and reproducible diagnostic criteria. After the 1992 National Cancer Institute Workshop, interim management guidelines for each diagnosis in TBS were recommended. Comparison with the Papanicolaou classification and discussion of the advantages and disadvantages of TBS are also presented.

Key words : Papanicolaou classification, Bethesda system.

Reprint request : Trivijitsilp P, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330 , Thailand.

Received for publication. January 15, 1999.

มะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในสตรีไทยยังคงเป็นมะเร็งปากมดลูกตลอดมาหลายสิบปี แม้จะเป็นที่ทราบดีว่าก่อนที่จะเกิดมะเร็งปากมดลูก สตรีเหล่านี้จะมีระยะก่อนเป็นมะเร็ง (Precancerous lesion) ของปากมดลูกนำมาก่อนหลายปี โดยมีเซลล์ผิดปกติหลุดออกมา และตรวจพบได้ด้วยการตรวจ Papanicolaou smear (Pap smear) ดังนั้นในประเทศที่พัฒนาแล้วซึ่งมีการรณรงค์การตรวจคัดกรอง Pap smear อย่างจริงจัง และครอบคลุมสตรีของแต่ละประเทศได้อย่างกว้างขวาง อุบัติการณ์และอัตราการตายของมะเร็งปากมดลูกจะลดลงอย่างมากมาย ดังรายงานในประเทศอังกฤษ, สกอตแลนด์, แคนาดา และสหรัฐอเมริกา⁽¹⁻³⁾ อย่างไรก็ตามการรายงานผลการตรวจ Pap smear มีการพัฒนาปรับปรุงหลากหลายรูปแบบ เริ่มจากแบบดั้งเดิมคือ Papanicolaou classification ที่แบ่งเป็น 5 class (class 1 = negative, class 2 = negative with atypia, class 3 = suspicious, class 4 = very suspicious, class 5 = Positive for malignancy) ไปสู่ Cervical dysplasia classification (mild, moderate, severe dysplasia, carcinoma in situ) และ Cervical

intraepithelial neoplasia classification (CIN 1,2 และ 3) ทำให้การรายงานผลมีหลายรูปแบบแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน⁽⁴⁾ นอกจากนี้การสื่อความหมายระหว่างพยาธิแพทย์ และสูตินรีแพทย์ยังไม่ชัดเจนแน่นอน The (1989) Bethesda System จึงได้ถูกจัดตั้งขึ้นเพื่อให้การรายงานผล Pap smear เป็นมาตรฐานเดียวกัน^(5,6) แต่รูปแบบการรายงานผล คำจำกัดความและหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยยังไม่สมบูรณ์พอเพียง ต่อมาจึงปรับปรุงเปลี่ยนแปลงแก้ไขและเพิ่มเติมเป็น The (1991) Bethesda System (TBS)^(7,8) โดยได้รับการสนับสนุน และนำไปใช้อย่างแพร่หลายจนเป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่าเป็นมาตรฐานการรายงานผล Pap smear⁽⁹⁾

The (1991) Bethesda System

การรายงานผลด้วยระบบนี้จะเป็นลักษณะของ Descriptive diagnosis มากกว่าที่จะเป็น Histologic diagnosis โดยมุ่งเน้นจะบอกถึงลักษณะที่เห็น และมีรายละเอียดเนื้อหาตารางที่ 1^(8,10,11) ซึ่งจะแบ่งออกเป็นสามส่วนใหญ่ ๆ คือ ส่วนแรกดูความเหมาะสมของเซลล์

ตารางที่ 1. The 1991 Bethesda System.

• Adequacy the specimen

Satisfactory for evaluation

Satisfactory for evaluation but limited by.....(specify reason)

Unsatisfactory for evaluation.....(specify reason)

• General categorization (optional)

Within normal limits

Benign cellular changes: see descriptive diagnosis

Epithelial cell abnormality: see descriptive diagnosis

• Descriptive diagnoses

Benign cellular changes

Infection

Trichomonas vaginalis

Fungal organisms morphologically consistent with Candida spp

Predominance of coccobacilli consistent with shift in vaginal flora

ตารางที่ 1. (ต่อ)

Bacteria morphologically consistent with Actinomyces spp

Cellular changes associated with herpes simplex virus

Other^a

Reactive changes

Reactive cellular changes associated with:

Inflammation (includes typical repair)

Atrophy with inflammation ("atrophic vaginitis")

Radiation

Intrauterine contraceptive device (IUD)

Other

Epithelial cell abnormalities

Squamous cell

Atypical squamous cells of undetermined significance: qualify^b

Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) encompassing HPV^a mild dysplasia CIN 1

High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) encompassing moderate and severe
dysplasia CIS/CIN 2 and CIN 3

Squamous cell carcinoma

Glandular cell

Endometrial cells, cytologically benign in a postmenopausal woman

Atypical glandular cells of undetermined significance: qualify^b

Endocervical adenocarcinoma

Endometrial adenocarcinoma

Extrauterine adenocarcinoma

Adenocarcinoma, NOS

Other malignant neoplasms: Specify

Hormonal evaluation (applies to vaginal smears only)

Hormonal pattern compatible with age and history

Hormonal pattern incompatible with age and history: specify

Hormonal evaluation not possible due to: specify

^aCellular changes of human papillomavirus (HPV). Previously termed koilocytosis, koilocytotic atypia, and condylomatous atypia, are included in the category of LSIL.

^bAtypical squamous or glandular cells of undetermined significance should be qualified further, if possible, as to whether a reactive or premalignant/malignant process is favored.

ตารางที่ 2. ตัวอย่างการรายงานผลแบบ TBS.

การตรวจ Pap smear ภายหนึ่ง พบว่า technical cally satisfactory และเซลล์สแควมัสส่วนใหญ่มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงแบบ LSIL แต่มีเซลล์ลักษณะ HSIL อยู่บ้าง การรายงานผลจะเป็นดังข้างล่าง

Statement of Adequacy:	Satisfactory of evaluation
General Categorization:	Epithelial cell abnormality: see descriptive diagnosis
Descriptive Diagnosis:	HSIL (optional: moderate squamous dysplasia/CIN 2)
Comment (optional):	The majority of the abnormal cells represent an LSIL; however, a few high-grade cells are also present
Recommendation (optional):	Follow-up studies, as clinically indicated

ตารางที่ 3. Comparison of Cytologic Classification System of cervix.

Bethesda System	Dysplasia/CIN System	Papanicolaou System
Within normal limits	Normal	I
Infection (Organism should be specified)	Inflammatory atypia (organism)	II
Reactive and reparative changes		
Squamous cell abnormalities		
Atypical squamous cells of undetermined significance	Squamous atypia	IIR
	HPV atypia	
Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	Mild dysplasia	CIN 1
High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	Moderate dysplasia	CIN 2
	Severe dysplasia	CIN 3
	Carcinoma in situ	
Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma	V

ตัวอย่างบนสไลด์ที่ได้รับว่าสมบูรณ์เพียงพอที่จะบอกความเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกทั้งหมดหรือไม่ ส่วนที่สองรายงานภาพรวมทั่วไปว่า ปกติหรือมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์จากภาวะต่าง ๆ ที่ไม่สัมพันธ์กับมะเร็ง หรือมีความผิดปกติของเซลล์ที่สัมพันธ์กับมะเร็ง ส่วนที่สามจะขยายความรายละเอียดของส่วนที่สอง เพื่อบอกสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงหรือบอกระดับความรุนแรงของความผิดปกติที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ขั้นตอนท้ายสุดการรายงานผล TBS ยังมีข้อเสนอแนะ ข้อชี้แจงหรือสภาวะฮอริโมนในร่างกายที่ช่วยให้เซลล์พยาธิแพทย์สามารถสื่อความหมาย และข้อมูลไปยังนรีแพทย์ผู้ดูแลติดตามรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องแม่นยำ ตลอดจนให้แพทย์ตระหนักดีว่าการรายงานผล Papanicolaou smear นับเป็นการปรึกษาทางการแพทย์มากกว่าเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนั้นการรายงานผล TBS จะมีรูปแบบดังตารางที่ 2⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตาม เพื่อให้เข้าใจ TBS มากขึ้น เราอาจนำมาเปรียบเทียบกับรายงานผลในระบบอื่น ๆ ดังตารางที่ 3^(12,13) ซึ่งความจริงแล้วคงเป็นเพียงแค่ใกล้เคียงเท่านั้น TBS นี้ทำให้เกิดสิ่งที่แตกต่างจาก Papanicolaou classification ดังนี้

1. มีหลักเกณฑ์การประเมินความเหมาะสมของเซลล์ตัวอย่างที่ได้รับอย่างเหมาะสม
2. มีคำใหม่เกิดขึ้น คือ Atypical squamous cells of undetermined significant (ASCUS) และ Atypical glandular cells of undetermined significant (AGUS)
3. แบ่งระยะก่อนเป็นมะเร็งออกเป็น 2 ระยะ คือ

ตารางที่ 4. Criteria for Specimen Adequacy.

SATISFACTORY FOR EVALUATION

ALL OF THE FOLLOWING MUST BE PRESENT:

- Appropriate labeling and identifying information
- Relevant clinical information (minimum: age and LMP)
- Adequate squamous cells (should cover more than 10% of slide surface)
- Adequate endocervical/transformation zone (TZ) component (minimum: 2 clusters of 5 cells each; exception: marked atrophy)

Low และ High grade squamous intraepithelial lesion โดยรวม Human papilloma virus infection ไว้ใน Low grade

4. ให้ความสำคัญของ endometrial cells ที่พบในสตรีวัยหมดระดู

5. มีแนวทางการดูแลติดตามรักษาในแต่ละส่วน

1. การประเมินความเหมาะสมของเซลล์ตัวอย่างที่ได้รับ

เป็นที่ทราบกัน ดีแล้วว่าผลลบของ Pap smear มี 1.5 - 55.5 %⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ ทั้งนี้ขึ้นกับความสมบูรณ์เหมาะสมของเซลล์ตัวอย่างที่ได้รับ ดังนั้นเซลล์พยาธิแพทย์จะต้องตรวจสอบดู ความเหมาะสมของเซลล์ตัวอย่างที่ได้รับเป็นอันดับแรกว่าสมบูรณ์พอเพียงน่าเชื่อถือหรือไม่ โดยพิจารณาจากการเขียนระบุชื่อคนไข้บนสไลด์ และใบนำส่งตรวจชัดเจน, มีข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญครบถ้วน, จำนวนเซลล์ squamous มีพอเพียงและเก็บรักษารูปร่างได้ดี, มีเซลล์บริเวณ Transitional Zone ชัดเจนโดยมีรายละเอียดตามตารางที่ 4^(8,10) ซึ่งความเหมาะสมของเซลล์ตัวอย่างจะถูกรายงานออกมา 3 แบบ ดังในตารางที่ 4 เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลทราบถึงความน่าเชื่อถือของผล Pap smear อันอาจมีผลมาจากข้อผิดพลาดบางประการ เช่น แผลลอกฮอริโมนเข้าไป, ป้ายหนาหรือน้อยไป, ป้ายไม่ถูก Transformation zone เป็นต้น เพื่อให้แพทย์ผู้ตรวจต้องระวังในการเก็บเซลล์ตัวอย่างเมื่อต้องตรวจติดตามหรือตรวจซ้ำใหม่ต่อไป

ตารางที่ 4. (ต่อ)

SATISFACTORY FOR EVALUATION BUT LIMITED BY...

ONE OR MORE OF THE FOLLOWING MUST BE PRESENT:

- Lack of clinical information
- Obscuring blood, inflammation, thick areas, poor fixation, air-drying, contaminant, etc. (obscuring 50 to 75% of epithelial cells)
- Absence of endocervical TZ component

NOTE: Does not necessarily require a repeat smear

UNSATISFACTORY FOR EVALUATION*

ONE OR MORE OF THE FOLLOWING MUST BE PRESENT:

- Lack of patient identification
- Unacceptable slide (e.g., broken beyond repair)
- Scant squamous cells (covering less than 10% of slide surface)
- Obscuring blood, inflammation, thick areas, poor fixation, air-drying, contaminant, etc. (obscuring 75% or more of epithelial cells)

*Exception, a technically unsatisfactory specimen that nonetheless contain abnormal cells should not be called "unsatisfactory" but rather "satisfactory for evaluation but limited by..."

2. Atypical squamous cells of undetermined significant (ASCUS) และ Atypical glandular cells of undetermined significant (AGUS)

ใน Papanicolaou classification มีคำว่า inflammatory atypia ซึ่งจะครอบคลุมความผิดปกติที่กว้างมากตั้งแต่ benign reactive changes จนถึง preinvasive cellular changes ทำให้มีการใช้คำนี้บ่อยมากพอควรและมีความหมายคลุมเครือ The Bethesda System จะสงวนคำว่า "Atypia" ไว้ใช้เฉพาะกรณีที่มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ค่อนข้างมากพอควรจนอาจจะเป็น preinvasive cellular changes ก็ได้โดยถ้าเป็นเซลล์ squamous ก็วินิจฉัยเป็น ASCUS แต่ถ้าเป็นเซลล์ columnar ก็วินิจฉัยเป็น AGUS โดยใช้หลักเกณฑ์ตามตารางที่ 5^(6,18) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ยังไม่มากพอจนสามารถบอกได้แน่ชัดว่าเป็น squamous intraepithelial lesion (SIL) อนึ่งถ้าการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มีลักษณะที่แสดงถึง benign

reactive change ต่าง ๆ (ดูตารางที่ 1 ใน descriptive diagnosis หัวข้อ reactive change) ก็จะทำให้การวินิจฉัยว่าเป็น reactive change นั้น ๆ กลุ่ม ASCUS เองจะมีปัญหาพอควร เนื่องจากหลักเกณฑ์วินิจฉัยยังขึ้นกับการตัดสินใจของผู้อ่านสไลด์ด้วย และ reproducibility ประมาณ 60%^(19,20) ส่วนการพยากรณ์โรคของ ASCUS ก็ไม่แน่ชัด โดยอาจพบ squamous intraepithelial lesion (SIL) ได้ประมาณ 10-44%⁽²¹⁻²⁵⁾ (ส่วนใหญ่จะเป็น LSIL) ทั้งนี้ขึ้นกับการวินิจฉัย ASCUS ในแต่ละสถาบันว่ามากหรือน้อยโดยทั่วไปไม่ควรเกิน 5% หรือไม่เกิน 2-3 เท่าของอุบัติการณ์ SIL^(8,10,18) อย่างไรก็ตามถ้าประเมินดูจากปริมาณเซลล์ squamous ที่เปลี่ยนแปลง, ระดับความรุนแรงของความผิดปกติของนิวเคลียส, การเก็บรักษาเซลล์ตัวอย่าง และประวัติอย่างละเอียดเราอาจบอกได้ว่าเป็น reactive หรือ premalignant (LSIL, HSIL) หรือ malignant process แพทย์ผู้ดูแลจะให้การดูแลรักษาตามแนวทาง

ตารางที่ 5.

Criteria Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)

Nuclear enlargement is two and a half to three times that of a normal intermediate squamous cell nucleus with a slight increase in the nuclear/cytoplasmic ratio

Variation in nuclear size and shape, and binucleation, may be observed

Mild hyperchromasia may be present, but the chromatin remains evenly distributed without granularity

Nuclear outlines usually are smooth and regular; very limited irregularity may be observed

Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS)

Criteria Atypical Endocervical Cells, Favor Reactive

Cells occur in sheets and strips with minor degrees of nuclear overlap

Nuclear enlargement, up to three to five times the area of normal endocervical nuclei, may be seen

Mild variation in nuclear size and shape occurs

Slight hyperchromasia frequently is evident

Nucleoli often are present

Abundant cytoplasm and distinct cell borders often are discernible.

Criteria Atypical Endocervical Cells, Probably Neoplastic (Adenocarcinoma in situ)

Abnormal cells occur in sheets, strips and rosettes with nuclear crowding and overlap; when in sheets, a honeycomb pattern is lost because of an increase in the nuclear/cytoplasmic ratio, diminished cytoplasm, and ill-defined cell borders

A palisading nuclear arrangement with nuclei protruding from the periphery of cell clusters (feathering) is a characteristic feature

Nuclear enlargement, elongation, and stratification are evident in most cases

Variation in nuclear size and shape occurs

Hyperchromasia associated with chromatin that is finely to moderately granular usually is evident

Nucleoli are small or inconspicuous

Mitotic figures may be seen.

ของการวินิจฉัยนั้น ๆ (ตารางที่ 6)^(26,27) ในทำนองเดียวกัน กลุ่ม AGUS ของปากมดลูกก็จะมีลักษณะที่บ่งบอกว่า เป็น reactive หรือ premalignant (adenocarcinoma in situ) การรายงานผลก็จะเป็น AGUS possible reactive หรือ premalignant (adenocarcinoma in situ)

ซึ่งแพทย์ผู้ดูแลก็จะให้การรักษาตามแนวทาง (ตารางที่ 6)^(26,27) แต่ในเรื่องของ endometrial cell ยังไม่มีลักษณะที่แยก reactive กับ premalignant ได้ชัดเจนจึงยังไม่มีแยก

ตารางที่ 6. Interim Guidelines for Managing the Patient with Abnormal Cervical Cytology.

Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)

Options:

1. Repeat Pap smear:
 - a. Every 4 to 6 months for 2 years until there have been 3 consecutive negative smears.
 - b. In 2 to 3 months if associated with severe inflammation.
 - c. If associated with specific infection, after the infection has been treated.
 - d. If associated with postmenopausal atrophy, after completion of a course of topical estrogen.
2. Colposcopy should be considered if:
 - a. There have been 2 or more diagnoses of ASCUS during a 2-year period.
 - b. A diagnosis of ASCUS is qualified by a statement favoring a neoplastic process.
 - c. The patient is at high risk because of a history of a squamous intraepithelial lesion or poor compliance

Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)

Options:

1. Repeat Pap smear every 4 to 6 months for 2 years.
 - a. If the lesion persists, colposcopy is indicated.
 - b. If 3 consecutive smears are within normal limits, the patient can return to a routine screening protocol.
2. Colposcopy with endocervical curettage and directed biopsy of any abnormality.

After biopsy confirmation:

If the entire lesion and transformation zone are seen:

- a. Excise or ablate lesion, or
- b. Forgo treatment and follow patient carefully.

If the entire lesion is not seen:

- a. Cone biopsy, or
- b. Forgo treatment and follow patient carefully.

High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)

Colposcopy with endocervical curettage and directed biopsy of any abnormality.

1. After biopsy confirmation, removal or destruction of the lesion.
2. If the patient is pregnant, treatment may be deferred until after delivery if the biopsy does not show invasive carcinoma.

Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS)

If atypical endometrial cells are present:

Endometrial biopsy, fractional dilation and curettage, or hysteroscopy should be performed to rule out endometrial carcinoma. If no abnormality is detected, an extrauterine site should be considered.

If atypical endocervical cells are present and the diagnosis is unqualified or described as "most likely reactive":

1. Follow-up Pap smear using a cytobrush.
2. Endocervical and endometrial curettage.
3. Hysteroscopy
4. Cone biopsy, if AGUS persists after options 1, 2, and 3 have been tried.

If atypical endocervical cells are present and the diagnosis is described as "suggestive of a neoplastic/preneoplastic lesion":

Cone biopsy.

3. Low และ High grade squamous intraepithelial lesion (LSIL และ HSIL)

จากข้อมูลทางคลินิกที่ทราบแน่ชัดว่า cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1-3 นี้มีธรรมชาติของโรคเป็น 3 อย่างคือ หายได้เอง หรือคงเป็น CIN 1-3 อยู่ตลอด หรือ เปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งปากมดลูก⁽²⁸⁾ ดังนั้นจึงไม่ใช่ neoplasia แต่เป็นเพียงความผิดปกติที่บริเวณผิว epithelium บางส่วน TBS จึงนำคำว่า squamous intraepithelial lesion (SIL) มาใช้และจากข้อมูลการศึกษา มาตลอดพบว่าภาวะติดเชื้อ Human papilloma virus (HPV) กับ CIN1 มีหลายอย่างที่เหมือนกันคือ โอกาสที่จะเปลี่ยนแปลงเป็น CIN ใกล้เคียงกันคือ 14%^(29,30) กับ 16%⁽³¹⁾ ตามลำดับ, มีชนิดของ HPV เหมือนกัน คือ ส่วนใหญ่เป็น HPV 6,11 (low risk HPV)⁽³²⁻³⁴⁾ และลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในภาวะติดเชื้อ HPV (Koilocytosis, koilocytic atypia, condylomatous atypia) กับ CIN 1 จะแยกกันได้อย่างมาก มี reproducibility ต่ำมาก⁽³⁵⁻³⁷⁾ ดังนั้น TBS จึงรวมภาวะติดเชื้อ HPV กับ CIN1 เข้าด้วยกันเป็นกลุ่ม Low - grade SIL^(8,10,38)

ส่วน CIN 2 และ CIN 3 มีลักษณะทางคลินิกที่จะกลายเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงใกล้เคียงกัน^(28,39) ดังนั้นการรักษา CIN 2 และ 3 ส่วนใหญ่เห็นควรว่าน่าจะเหมือนกัน เพื่อลดค่าใช้จ่ายและไม่สิ้นเปลืองเวลาที่จะต้องตรวจติดตามผู้ป่วยโดยตรวจ Pap smear หรือ colposcopic biopsy ซ้ำอีกเรื่อย ๆ นอกจากนี้การวินิจฉัยแยก CIN 2 และ 3 โดยดูการเปลี่ยนแปลงของเซลล์จาก Pap smear มี reproducibility ต่ำมาก^(35,36,37) TBS จึงรวม CIN 2 และ 3 เข้าด้วยกันเป็นกลุ่ม High grade SIL ทำให้ premalignant lesion ของปากมดลูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ Low grade และ High grade SIL ซึ่งจะมี reproducibility สูงกว่าที่จะแบ่งเป็น 3 หรือ 4 กลุ่มตามแบบเดิม^(10,40) แต่ในกรณีที่ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็น LSIL หรือ HSIL ชัดเจนการรายงานผลอาจใช้เป็น SIL, not otherwise specified.^(8,40)

4. ความสำคัญของเซลล์เยื่อโพรงมดลูก เมื่อตรวจพบในสตรีวัยหมดระดู

การใช้ Pap smear เพื่อตรวจคัดกรองมะเร็งโพรงมดลูกจะมีความไวค่อนข้างต่ำ อย่างไรก็ตามการตรวจพบเซลล์เยื่อโพรงมดลูกที่ปกติใน Pap smear ของสตรีวัยหมดระดู อาจเป็นอาการแสดงแรกสุดของมะเร็งโพรงมดลูก เนื่องจากมะเร็งโพรงมดลูกส่วนมากจะเป็น well differentiated ซึ่งเซลล์ที่หลุดออกมาจึงมีรูปร่างลักษณะคล้ายเซลล์เยื่อโพรงมดลูกที่ปกติได้ อย่างไรก็ตามก็ต้องวินิจฉัยแยกจากภาวะรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจน, endometrial polyp และ endometrial hyperplasia โดยสรุปส่วนใหญ่พบว่าถ้าตรวจพบเซลล์เยื่อโพรงมดลูกที่ปกติ ในสตรีวัยหมดระดูจะมีโอกาสเป็นมะเร็งโพรงมดลูกเฉลี่ย 10% (1.4 - 26 %) ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ ดังนั้น สตรีเหล่านี้ควรทำ endometrial tissue sampling.

5. แนวทางการดูแลติดตามรักษาในแต่ละส่วน

TBS (1991) ไม่มีแนวทางการดูแลรักษาจนกระทั่งมีการประชุม the 1992 National Cancer Institute Workshop เพื่อพยายามหาแนวทางการดูแลติดตามรักษาในแต่ละส่วนโดยเฉพาะกลุ่มที่วินิจฉัยเป็น ASCUS, LSIL, HSIL และ AGUS ดังตารางที่ 6^(26,27) โดย ASCUS หรือ LSIL จะนัดตรวจอีก 4-6 เดือน ถ้าผลปกติ 3 ครั้ง ติดต่อกันก็แสดงว่าน่าจะปกติ แต่ถ้ายังพบ ASCUS หรือ LSIL 2 ครั้ง หรือ ตรวจพบ HSIL เพียงครั้งเดียวก็จะทำ Colposcopy พร้อมกับทำ endocervical curettage และตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์เพื่อให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและรักษาโดยทำ Ablation/Excision/Conization ถ้า lesion เป็นรอบปากมดลูก ส่วน AGUS อาจเลือกตรวจติดตามด้วย Cytobush หรือ endocervical curettage และ endometrial curettage หรือ Hystercopy แต่ถ้าเป็นกลุ่ม AGUS favor neoplastic หรือ preneoplastic lesion ควรทำ conization

ข้อดี TBS (1991) เมื่อเปรียบเทียบกับ Papanicolaou classification

TBS (1991) มีข้อดีและปรับปรุงประสิทธิภาพมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ Pap classification ดังนี้

1. นำการประเมินความเหมาะสมของเซลล์ตัวอย่างที่ได้รับมาเป็นส่วนประกอบส่วนหนึ่งที่สำคัญในการรายงานผลวินิจฉัย เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลทราบถึงความน่าเชื่อถือของผลวินิจฉัย และเพิ่มความแม่นยำของการรายงานผล

2. การสื่อสารข้อมูลระหว่าง เซลล์พยาธิแพทย์ และแพทย์ผู้ดูแลมีประสิทธิภาพ และเข้าใจได้อย่างดีเพื่อนำไปสู่การดูแล ตรวจติดตามและรักษาได้ก่อนที่จะเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งปากมดลูกเนื่องจากการแยกส่วนการวินิจฉัยว่าเป็นความผิดปกติส่วนใดของปากมดลูกชนิด และระดับความรุนแรงโดยหลีกเลี่ยงคำที่มีความหมายคลุมเครือ เช่น บ่งบอกความผิดปกติของ premalignant ว่าเป็น squamous หรือ endocervical epithelium เพื่อเน้นแพทย์ผู้ดูแลให้ตรวจอย่างละเอียดในบริเวณนั้น เป็นต้น

3. ทำให้การเปรียบเทียบลักษณะเปลี่ยนแปลงทางเซลล์วิทยากับ histopathology ทำได้ชัดเจนยิ่งขึ้นสามารถตรวจสอบซึ่งกันและกันได้ เพื่อการศึกษาและควบคุมคุณภาพบริการของแต่ละอย่าง

4. ทำให้การวิจัยทางด้านระบาดวิทยา, ชีววิทยา และพยาธิวิทยาของความผิดปกติของปากมดลูกทำได้ง่ายขึ้นเนื่องจากมีการรายงานผลเป็นมาตรฐานรูปแบบและหลักเกณฑ์เดียวกัน

5. ข้อมูลการรายงานผลจะเชื่อถือได้มากเนื่องจากหลักเกณฑ์วินิจฉัยมี Reproducibility สูงทำให้การวิเคราะห์และเปรียบเทียบข้อมูลทางสถิติในระดับประเทศ และระดับนานาชาติทำได้สมบูรณ์แบบ

ข้อเสีย TBS (1991)

1. เป็นระบบที่ต้องใช้เซลล์พยาธิแพทย์หรือเซลล์เทคนิคการแพทย์ที่ผ่านการฝึกอบรมและชำนาญพอควร

2. เป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างละเอียดในการรายงานผล ซึ่งสูติ-นรีแพทย์ต้องปรับตัวและเข้าใจความหมายที่พยาธิแพทย์สื่อออกมา เพื่อให้การดูแลรักษาได้อย่างถูกต้อง

3. ปัญหาในกลุ่ม ASCUS ซึ่งยังมีความหลากหลายอยู่บ้าง ทำให้การดูแลรักษายังไม่แน่ชัด แต่มีความพยายามปรับปรุงหลักเกณฑ์และ subclassification กลุ่มนี้ เพื่อให้การดูแลชัดเจนขึ้นในแต่ละส่วนย่อย และนำไปสู่การรักษาที่พอเหมาะพอควรสมเหตุผล

สรุป

TBS (1991) เป็นการรายงานผลที่ละเอียด มีมาตรฐานและรูปแบบชัดเจนตลอดจนปรับปรุงหลักเกณฑ์วินิจฉัยเป็นมาตรฐานเพื่อให้มีค่า reproducibility เป็นที่ยอมรับได้ทำให้ความแม่นยำของการรายงานผลมีมากขึ้นและใกล้เคียงกันในแต่ละสถาบันจนนำมาเปรียบเทียบศึกษาข้อมูลในอนาคตได้แม้จะต่างสถาบันกัน นอกจากนี้ยังมีส่วนของความเห็นและข้อเสนอแนะของพยาธิแพทย์ เพื่อเน้นย้ำว่าการตรวจ Pap smear เป็นการปรึกษาทางการแพทย์มากกว่าเป็นเพียงการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างไรก็ดี トラบไคที่ประชาชนยังมีความตระหนักและความร่วมมือในการตรวจน้อยมาก ดังเช่นในประเทศไทยไม่ว่าจะปรับปรุงมาตรฐานการรายงานผลอย่างไร มะเร็งปากมดลูกจะลดลงได้ไม่มากเท่าที่ควร นอกจากจะมีการประชาสัมพันธ์แก่มวลชนและมีการรณรงค์ในการตรวจ Pap smear อย่างจริงจัง

อ้างอิง

1. MacGregor JE, Teper S. Morbidity from carcinoma uteri in Britain. *Lancet* 1978 Oct 7; 2(8093): 774-6
2. Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976 May 15, 17(5):

- 602-12
3. Cramer DW. The role of cervical cytology in the declining morbidity and mortality of cervical cancer. *Cancer* 1974 Dec; 34 (6): 2018-27
 4. Maguire NC. Current use of the Papanicolaou class system in gynecologic cytology. *Diagn Cytopathol* 1988;4(2): 169-76
 5. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989 Aug 18; 262 (7): 931-4
 6. Kurman RJ, Malkasian GD Jr, Sedlis S, Solomon D. From Papanicolaou to Bethesda: the rationale for a new cervical cytologic classification. *Obstet Gynecol* 1991 May; 77 (5): 779-82
 7. Broder S. Rapid communication - The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses - report of the 1991 Bethesda workshop. *JAMA* 1992 Apr 8; 267 (14):1892
 8. Kurman RJ, Luff R, Solomon D, Hensen D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer Verlag, 1993: 1-81
 9. Davey DD, Nielsen ML, Rosenstock W, Kline TS. Terminology and specimen adequacy in cervicovaginal cytology: The college of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program Experience. *Arch Pathol Lab Med* 1992 Sep; 116 (9): 903-7
 10. The International Academy of Cytology. The Bethesda System For reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Revised after the second National Cancer Institute Workshop. April 29 - 30, 1991. *Acta cytologica* 1993 Mar - Apr; 37 (2): 115-24
 11. Sherman ME. Cytopathology. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994: 1097-120
 12. Hatch KD, Hacker NF. Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva. In: Bereck JS, Adashi EY, Hillard PA, eds. *Novak's Gynecology* 12th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996: 453-74
 13. Crum CP, Cibas ES, Lee KR. Classification system for precursor diagnosis. In: Crum CP, Cibas ES, Lee KR, eds. *Pathology of Early Cervical Neoplasia*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 29-46
 14. Kristensen GB, Skyggebjerg KD, Holund B, Holm K, Hansen MK. Analysis of cervical smears obtained within three years of the diagnosis of invasive cervical cancer. *Acta Cytol* 1991 Jan-Feb; 35 (1): 47-50
 15. Pairwuti S. False negative papanicolaou smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1991 Jan - Feb; 35(1): 40-6
 16. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing - Kullmann B. The validation of cervical cytology: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991 Jan-Feb; 35(1):8-14
 17. Trivijitsilp P, Panyashthiti D. Outcome of serviced Papanicolaou smear in women with cancerous lesion of the uterine cervix. *Chula Med J* 1994 Jul; 83(7): 407-11

18. Crum CP, Ciba ES, Lee KR. Non diagnostic squamous atypia. In : Crum CP, Ciba ES, Lee KR, eds. Pathology of Early Cervical Neoplasia . 1st ed. New York : Churchill Livingstone, 1997 : 139-76
19. Robb JA. The ASCUS swamp. *Diagn Cytopathol* 1994 Dec; 11(4): 319-20
20. Sherman ME, Schiffman MH, Erozan YS, Wacholder S, Kurman RJ. The Bethesda System : a proposal for reporting abnormal cervical smears based on the reproducibility of cytopathologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 1992 Nov; 116(11): 1155 - 8
21. Abu - Jawdeh GM, Trawinski G, Wang HH. Histocytological study of squamous atypia on Pap smears. *Mod Pathol* 1994 Dec; 7 (9): 920-4
22. Genest Dr, Dean B, Galvanek E. Subclassification of atypical Pap smears and the likelihood of squamous intraepithelial lesion (SIL) on subsequent biopsy. *Mod Pathol* 1996; 9: 34 A
23. Reiter RC. Management of initial atypical cervical cytology: a randomized prospective study. *Obstet Gynecol* 1986 Aug; 68 (2) : 237- 40
24. Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JD , Henry MR, O' Connor DM.. Atypical cervical cytology coloposcopic follow-up using the Bethesda System. *J Reprod Med* 1993 Jun; 38 (6): 443-7
25. Wilbur DC, Bonfiglio TA. Editorial comment. Atypical squamous cells in cervical smears -resolving a controversy. *Diagn Cytopathol* 1993 Aug; 9(4): 427-9
26. Cervical cytology: evaluation and management of abnormalities. ACOG technical bulletin number 183 - August 1993. *Int J Gynecol Obstet* 1993 Nov; 43(2): 212-9
27. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology: The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1994 Jun 15; 271 (23): 1866 -9
28. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993 Apr; 12 (2): 186-92
29. Syrjanen K, Mantyjarvi R, Saarikoski S, Vayrynen M, Syrjanen S, Parkkinen S, Yliskoski M, Saastamoinen J, Castren O. Factors associated with progression of cervical human papillomavirus (HPV) infection into carcinoma in situ during a long - term prospective follow - up. *Br J Obstet Gynecol* 1988 Nov; 95(11): 1096 - 102
30. Kataja V, Syrjanen K, Mantyjarvi R, Vayrynen M, Syrjanen S, Saarikoski S, Parkkinen S, Yliskoski M, Synjanen S. Prospective follow-up of cervical HPV infections : life table analysis of histopathological, cytological and colposcopic data. *Eur J Epidermiol* 1989 Mar; 5(1): 1-7
31. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long - term follow-up *Obstet Gynecol* 1986 May; 67 (5): 665 - 9
32. Crum CP, Ikenberg H, Richart RM, Gissman L. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N Engl J Med* 1984 Apr 5; 10(14): 880 - 3
33. Mitao M, Nagai N, Levine RU, Silverstein SJ,

- Crum CP. Human papillomavirus type 16 infection: a morphological spectrum with evidence for late gene expression. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5(4): 287-96
34. Willett GD, Kurman RJ, Reid R, Greenberg M, Jenson AB, Lorincz AT. Correlation of the histologic appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. Emphasis on low grade lesions including so-called flat condyloma. *Int J Gynecol Pathol* 1989 ; 8(1): 18-25
35. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Evans DMD, Gradwell E, O' Sullivan JP, Summerell JM, Newcombe R. Reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN): intra and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology* 1990 Apr; 16(4): 371-6
36. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DMD, Gradwell E, O' Sullivan JP, Summerell JM, Newcombe R. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med J* 1989 Mar 18; 298 (6675): 707-10
37. Ringsted J, Amtrup F, Asklund C, Baungarrd P, Christensen HE, Hansen L, Jakobsen C, Starklint H. Reliability of histopathological diagnosis of squamous epithelial changes of the uterine cervix. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978 Jul; 86(4): 273 - 8
38. Crum CP, Cibas ES, Lee KR. Differential diagnoses of low grade squamous intraepithelial lesion. In : Crum CP, Cibas ES, Lee KR., eds. *Pathology of Early Cervical Neoplasia* 1st ed. New York: Churchill Livingstone , 1997: 93-112
39. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983 May; 61 (5): 609-14
40. Crum CP, Cibas ES, Lee KR. Differential diagnoses of high grade squamous intraepithelial lesion. In : Crum CP, Cibas ES, Lee KR, eds.. *Pathology of Early Cervical Neoplasia* 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 113 -38