

دوماهنامه علمی | خبری
انجمن آسیب شناسی ایران

پاتولوژی

ISSN 1735-5567

دوره جدید شماره ۱۲۰ پیاپی ۱۳۲ بهمن و اسفند ۱۴۰۴ - قیمت: ۲۰۰۰ تومان

**آزمایشگاه‌ها در سایه بحران؛
تأملی بر تأثیر جنگ و تنش‌های نظامی بر خدمات
تشخیصی و سلامت بیماران**



دوره جدید شماره ۱۲۰ پیاپی ۱۳۲
بهمن و اسفند ۱۴۰۴

آدرس دفتر نشریه: تهران - میدان توحید، خیابان توحید، خیابان شهید طوسی (شاهنگ)، نرسیده به خیابان دکتر قریب، پلاک ۶۳، واحد یک
تلفن دفتر نشریه: ۶۶۹۱۲۶۴۳ - ۶۶۵۹۶۹۹۳

لینتوگرافی و چاپ: آبرنگ

شماره تماس: ۶۶۹۱۲۶۴۳

سایت: www.prfprinting.ir

ایمیل: prfprinting@gmail.com

آدرس تلگرام: @prf.printing

آدرس: تهران - خیابان سید جمال الدین اسدآبادی - خیابان چهارم

پلاک ۳ واحد ۸

صاحب امتیاز: انجمن آسیب شناسی ایران

مدیر مسئول: دکتر حسین دارآفرین

سرمدیر: دکتر میترا مهرآزما

اعضای شورای سیاستگذاری: دکتر محمدرضا امینی فرد، دکتر محمد توانگر،

دکتر حسین دارآفرین، دکتر میترا مهرآزما، دکتر علیرضا صادقی پور،

دکتر مهران قهرمانی، دکتر محمدهادی صادقی، دکتر فرید کرمی، دکتر سعید

شاقاسمی، دکتر سیدعلی اکبر سیدمهدی، دکتر محمدعلی برومند

ویراستار: دکتر آمنه طاهری کلورزی

دبیر تحریریه: زهرا یونسی

سرویس آناتومیال: دکتر مهتاب رهبر، دکتر مریم ابوالحسنی

سرویس کلینیکال: دکتر کامبیز مظفری

سرویس اونکولوژی: دکتر علی یعقوبی جویباری

سرویس گزارش موردی: دکتر آنوسا قریب

سرویس تازه های پاتولوژی: دکتر مهران قهرمانی

سرویس تضمین کیفیت: دکتر مرتضی صدیقی

سرویس اخلاق حرفه ای: دکتر مجید خلج زاده

سرویس انتقال خون: دکتر سهیلاناسی زاده

سرویس درمانوپاتولوژی: دکتر زهرا نراقی، دکتر فاطمه منتظر

سرویس مولکولار: دکتر احمد منبئی، دکتر مهدی منتظر

عکاس: مسلمان عرب باصری

Clinical&Anatomical

آزمایشگاه‌ها در سایه بحران؛ تأملی بر تأثیر
جنگ و تنش‌های نظامی...

۰۴

دکتر میترا مهرآزما سردبیر



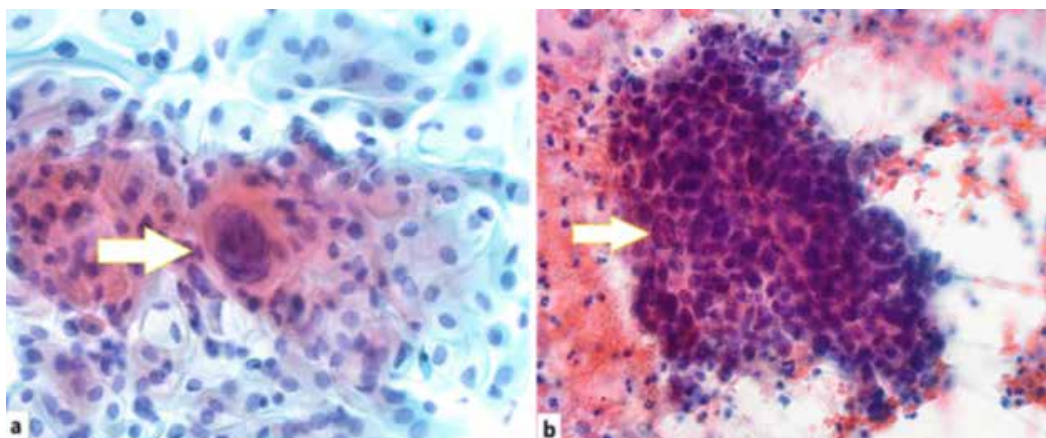
بازنگری ساختاری در تعرفه‌گذاری
خدمات سلامت...

۰۲

دکتر حسین دارآفرین مدیرمسئول



- ۷ مقدمه ای بر برنامه ارزیابی خارجی کیفیت در آسیب شناسی تشریحی
- ۱۳ مروری بر موارد شایع و کمتر شایع در تست پاپ اسمیر (سیتولوژی سرویکس)
- ۲۵ شناسایی یک جهش تشخیصی و ترانوستیک توسط NGS در سارکوم با درجه بالا استخوان بازو
- ۲۰ نوروپاتولوژی: روزت و پسودوروزت
- ۲۵ روایتی از بیست‌وهفتمین همایش آسیب‌شناسی و طب آزمایشگاه
- ۳۰ ممیزی سیستم مدیریت کیفیت در آزمایشگاه پزشکی
- ۳۹ تازه های پاتولوژی



بازنگری ساختاری در تعرفه گذاری خدمات سلامت؛ ضرورت یکسان سازی اجزای فنی و حرفه‌ای، فرصت‌ها، چالش‌ها و الزامات بخش آزمایشگاهی



◀ دکتر حسین دارآفرین
مدیر مسئول

جمله این چالش‌ها می‌توان به عدم توجه کافی به هزینه تمام شده واقعی خدمات، نبود ساختار واحد میان رشته‌های مختلف پزشکی و پیراپزشکی، و تقلید کاریکاتوری از سیستم‌های برون مرزی نظیر CPT آمریکا بدون هرگونه بومی سازی متناسب با نیازها و واقعیت‌های اقتصادی کشور اشاره کرد. افزون بر این، چانه‌زنی‌های درون بخشی گروه‌های ذی نفع، تداخلات نهادی با سازمان‌های برنامه‌ریزی و بودجه، و نوسانات مداوم نرخ ارز که به تصمیمات متناقض و گاه شتابزده در سیاست گذاری تعرفه‌ای دامن زده، پایداری و اعتبار این نظام را به شدت تهدید می‌کند. نتیجه این آشفتگی، اتلاف سرمایه‌های فکری و مدیریتی کشور در فرایندهای فرسایشی مذاکره، به جای تمرکز بر مبانی علمی و فنی تعرفه‌گذاری بوده است.

در سال‌های اخیر، یکی از مهم‌ترین و امیدوارکننده‌ترین تلاش‌ها برای عبور از این بن‌بست ساختاری، حرکت به سوی

تعرفه‌گذاری خدمات سلامت، بی‌تردید یکی از حساسترین و اثرگذارترین ابزارهای سیاست‌گذاری در نظام سلامت به شمار می‌رود. این ابزار نه تنها بر سازوکارهای مالی و اقتصادی ارائه خدمات تأثیر می‌گذارد، بلکه به طور مستقیم چهار رکن اساسی نظام سلامت یعنی عدالت، کارایی، کیفیت و پاسخگویی را دستخوش تغییر می‌کند. یک نظام تعرفه‌ای دقیق و مبتنی بر شواهد، می‌تواند تضمین‌کننده استمرار خدمات، انگیزه بخش ارتقای کیفیت مراقبت‌ها و محافظی در برابر نابرابری‌های ساختاری باشد. در مقابل، هرگونه نقص در طراحی اصولی آن، زنجیره ارائه خدمات را دچار گسست کرده، کیفیت را کاهش داده و شکاف‌های ناعادلانه را در میان گروه‌های مختلف ارائه‌دهنده و گیرنده خدمت عمیق‌تر می‌سازد.

در ایران، نظام تعرفه‌گذاری خدمات سلامت سال‌هاست که با چالش‌های مزمن و پیچیده‌ای دست‌به‌گریبان است. از

واحد برای تمام رشته‌ها، مدیریت بودجه‌های پرسنلی، پیش‌بینی هزینه‌های تخصصی برای سال‌های آتی و برنامه‌ریزی منابع انسانی را بسیار آسان‌تر، شفاف‌تر و مستحکم‌تر می‌سازد. در مقابل، در بخش اجزای فنی وضعیت کاملاً متفاوت است. یکسان‌سازی در این بخش با یک چالش عدالت‌محور و عمیق روبرو می‌شود. بخش فنی به طور مستقیم با هزینه‌های تجهیزات، مواد مصرفی، نگهداری و زیرساخت‌ها گره خورده است؛ هزینه‌هایی که در ایران به شدت تحت تأثیر نوسانات نرخ ارز و تحریم‌های اقتصادی قرار دارند. یکسان‌سازی محض و خطی اجزای فنی در تمام خدمات، بدون در نظر گرفتن حساسیت‌های ارزی و تفاوت در سبب هزینه‌ای خدمات مختلف، ممکن است به بی‌عدالتی توزیعی دامن بزند. به عبارت روشن‌تر، اگر وزن جزء فنی در برخی خدمات به دلیل وابستگی شدیدتر به کالاهای وارداتی و تجهیزات گران‌قیمت، نوسانی‌تر و آسیب‌پذیرتر باشد، اعمال یکسان‌سازی ساده می‌تواند به زیان مالی و تداوم ناپذیری اقتصادی ارائه‌دهندگان خدمت در آن بخش‌های خاص منجر شود.

این تضاد میان مزیت یکسان‌سازی در بخش حرفه‌ای و چالش عدالت‌محور در بخش فنی در حوزه خدمات آزمایشگاهی و تشخیصی به اوج خود می‌رسد. آزمایشگاه‌ها به عنوان یکی از حساسترین، پرهزینه‌ترین و در عین حال کلیدی‌ترین بخش‌های نظام تشخیص سلامت، به شدت با هر دو بخش یادشده درگیر هستند. در بخش حرفه‌ای آزمایشگاه که شامل تفسیر نتایج، تشخیص افتراقی، مشاوره و نظارت تخصصی است یکسان‌سازی این بخش با سایر خدمات مزیت آشکاری دارد و به پایداری اقتصادی متخصصان، پیش‌بینی‌پذیری حقوق و کاهش مهاجرت‌های درون‌بخشی کمک

یکسان‌سازی و تصحیح مقادیر اجزای فنی و اجزای حرفه‌ای برپایه ضرایب مرتبط در تمامی خدمات نظام سلامت بوده است. این اقدام، اگرچه در ظاهر یک تغییر صرفاً محاسباتی و فنی به نظر می‌رسد، اما در ذات خود یک تحول راهبردی برای مقابله با چالش‌های دیرینه نظام تعرفه‌گذاری محسوب می‌شود. پیش از این، تفاوت در نحوه تعریف، وزن و مقادیر این دو جزء در بخش‌ها و رشته‌های گوناگون، فضایی مساعد برای مداخلات غیرفنی و لابی‌گری فراهم ساخته بود. گروه‌های ذی‌نفع با بهره‌گیری از این شکاف‌ها، از طریق اعمال فشار بر فرایندهای تصمیم‌گیری، همواره سعی در تغییر وزن این اجزا در میزان تعرفه به نفع خود داشتند. این وضعیت نه تنها موجب اتلاف انرژی ارزشمند کارشناسان خبره در فرایندهای چانه‌زنی و سیاسی می‌شد، بلکه پیامد نهایی آن چیزی جز ایجاد تبعیض در توزیع منابع و بی‌عدالتی در پرداخت‌ها نبود.

بنابراین، یکسان‌سازی اجزای فنی و حرفه‌ای، بزرگترین مزیت و دستاورد خود را در کاهش مداخلات غیرعلمی و ایجاد شفافیت محاسباتی و ساختاری نشان می‌دهد. این تحول، کارشناسان و سیاستگذاران را از درگیری‌های فرسایشی سیاسی رها کرده و امکان تمرکز مجدد بر اصول علمی، داده‌محور و کارشناسی را فراهم می‌آورد. با این حال، این سیاست یکسان‌سازی، ظرفیت ایجاد فرصت‌ها و چالش‌های متفاوت و حتی متضادی را در تعیین اجزای حرفه‌ای و فنی خدمات سلامت در بر دارد.

در بخش اجزای حرفه‌ای، یکسان‌سازی را می‌توان یک مزیت راهبردی خالص تلقی کرد. از آنجا که ارزش این بخش عمدتاً بر پایه تورم حقوق و دستمزد و هزینه‌های پرسنلی تعریف می‌شود، داشتن یک ساختار یکپارچه و

شایانی می‌کند. اما در بخش فنی آزمایشگاه، چالش به مراتب جدی‌تر و حیاتی‌تر است. هزینه‌های اصلی در یک آزمایشگاه تشخیصی شامل کیت‌های تخصصی تشخیص، مواد شیمیایی با خلوص بالا، آنتی‌بادی‌ها، آنزیم‌ها، و استهلاك دستگاه‌های پیشرفته‌ای است که بخش بزرگی از آن، با ارز سهمیه‌ای یا آزاد تهیه می‌شوند. در چنین فضایی، اگر نرخ ارز دستخوش نوسان شود اما وزن ضرایب اجزای فنی در تعرفه خدمات به دلیل یکسان‌سازی کلی و غیرپویا، با واقعیت‌های اقتصادی همگام نباشد، عدالت در ارائه خدمات آزمایشگاهی به طور بنیادی از بین خواهد رفت. در این شرایط، هزینه واقعی یک آزمون پیچیده که به کیت‌های گران‌قیمت و انحصاری وابسته است، با یک آزمون ساده که وابستگی فنی و ارزی کمتری دارد، به شکلی ناعادلانه مدیریت خواهد شد. نتیجه چنین رویکردی، کاهش تدریجی دسترسی بیماران به خدمات پیشرفته تشخیصی و تحمیل فشار اقتصادی ناپیدا اما مؤثر بر مراکز ارائه‌دهنده خواهد بود.

خوشبختانه در پی تلاش‌های مستمر و هماهنگ در شش‌ماهه دوم سال ۱۴۰۴، با مشارکت اعضای محترم آزمایشگاهی شورای عالی نظام پزشکی، کمیسیون تخصصی تعرفه سازمان و هیأت‌مدیره انجمن علمی آسیب‌شناسی و طب آزمایشگاهی ایران، برای نخستین بار هشتگ کدهای آزمایشگاهی بدون پوشش بیمه حذف گردید. با این حال، در ادامه مسیر و به دنبال برخی مداخلات و نارسایی‌ها، ضریبی جایگزین شد که امید می‌رود با پیگیری‌های آتی در سال پیش‌رو، زمینه حذف آن نیز فراهم آید. این دستاورد، در کنار تلاش برای افزایش

سهم آزمایشگاه از رشد کلی تعرفه‌ها، گامی مؤثر در جهت اصلاح و بهبود ساختار تعرفه‌ای حوزه آزمایشگاهی به شمار می‌آید.

با این‌همه، شایان توجه است که حوزه تخصصی آزمایشگاه با نیازهای فزاینده‌ای از جمله تأمین، تجهیز و نگهداری دستگاه‌های پیشرفته، افزایش چشمگیر هزینه‌های تهیه کیت‌ها و ملزومات مصرفی، رشد هزینه‌های انرژی و نیز افزایش هزینه‌های نیروی انسانی مواجه است. از این‌رو، توجه جدی‌تر و بازنگری مستمر در تعرفه‌های آزمایشگاهی، ضرورتی اجتناب‌ناپذیر برای حفظ و ارتقای کیفیت خدمات در این حوزه حیاتی محسوب می‌شود. در نهایت، هرگونه اصلاح ساختاری در تعرفه‌گذاری خدمات سلامت باید با نگاهی جامع و یکپارچه به خدمات پوششی و غیرپوششی انجام شود. اصلاحات در ساختار تعرفه‌ای خدمات تحت پوشش بیمه، اگر با مدیریت هوشمندانه نوسانات ارزی در بخش فنی همراه نباشد، می‌تواند به طور غیرمستقیم باعث افزایش ناگهانی قیمت‌ها در بخش غیرپوششی و در نتیجه فشار مالی مستقیم بر بیمار شود. برای دستیابی به یک نظام تعرفه‌ای کارا، عادلانه و پایدار، یکسان‌سازی اجزا باید به عنوان ابزاری برای حذف لابی‌گری و ایجاد ثبات در بخش حرفه‌ای به کار گرفته شود، اما همزمان، طراحی ساز و کارهای پویا، تخصصی و حساس به نرخ ارز برای بخش فنی، به ویژه در بخش‌های پرریسک و وابسته به واردات مانند آزمایشگاه، یک ضرورت اجتناب‌ناپذیر است. تنها در سایه چنین رویکرد دوگانه و هوشمندانه‌ای است که می‌توان عدالت در توزیع هزینه‌ها، استمرار کیفیت خدمات و پاسخگویی نظام سلامت را در برابر ذی‌نفعان و جامعه تضمین کرد.

آزمایشگاه‌ها در سایه بحران؛ تأملی بر تأثیر جنگ و تنش‌های نظامی بر خدمات تشخیصی و سلامت بیماران



دکتر میترا مهرآزما
سرمدبیر

پاتولوژی در قلب تصمیم‌گیری‌های بالینی قرار دارند. بخش قابل توجهی از تصمیمات درمانی بر مبنای داده‌های آزمایشگاهی اتخاذ می‌شود و هرگونه اختلال در این چرخه، می‌تواند پیامدهایی فراتر از تأخیر در گزارش دهی ایجاد کند. در شرایط تنش‌های نظامی، نخستین چالش معمولاً اختلال در زنجیره تأمین است؛ مسئله‌ای که می‌تواند از کمبود مواد مصرفی و کیت‌های تشخیصی تا دشواری تأمین قطعات دستگاه‌ها و افزایش زمان تعمیر و نگهداری تجهیزات را شامل شود. پیامد این اختلالات صرفاً اقتصادی

وقتی از پیامدهای جنگ سخن گفته می‌شود، معمولاً توجه افکار عمومی به تخریب زیرساخت‌ها، تلفات انسانی و آثار سیاسی معطوف می‌شود؛ با این حال، یکی از مهم‌ترین و در عین حال کم‌توجه‌ترین قربانیان بحران‌های نظامی، نظام ارائه خدمات تشخیصی و آزمایشگاهی است. تجربه بحران‌های متعدد در نقاط مختلف جهان نشان داده است که حتی زمانی که بیمارستان‌ها همچنان فعال باقی می‌مانند، اختلال در زنجیره تشخیص می‌تواند به همان اندازه بر پیامدهای بیماران اثرگذار باشد. آزمایشگاه‌های تشخیص طبی و

آزمایشگاه، بخشی از پایداری نظام سلامت محسوب می‌شود. یکی دیگر از پیامدهای کمتر مورد توجه بحران‌ها، تأثیر آن‌ها بر نیروی انسانی آزمایشگاه است. کارکنان آزمایشگاهی، پاتولوژیست‌ها، تکنسین‌ها و سایر اعضای تیم تشخیصی، در کنار فشارهای شغلی روزمره، ممکن است با افزایش بار کاری، اضطراب اجتماعی، مشکلات حمل‌ونقل و محدودیت‌های عملیاتی مواجه شوند. در چنین شرایطی، حفظ کیفیت، ایمنی و استانداردهای حرفه‌ای نیازمند برنامه‌ریزی دقیق‌تر و حمایت ساختاری بیشتری خواهد بود. شاید مهم‌ترین درس بحران‌های اخیر این باشد که آمادگی آزمایشگاهی نباید تنها به حوادث بیمارستانی یا بلایای طبیعی محدود شود. برنامه‌ریزی برای حفظ تداوم خدمات تشخیصی، ایجاد ذخایر راهبردی مواد مصرفی، توسعه شبکه‌های همکاری بین آزمایشگاهی، تنوع‌بخشی به زنجیره تأمین و تقویت زیرساخت‌های دیجیتال، دیگر انتخاب‌های اختیاری نیستند؛ بلکه بخشی از الزامات نظام سلامت مدرن محسوب می‌شوند. بحران‌ها دیر یا زود پایان می‌یابند، اما آثار آن‌ها بر نظام سلامت ممکن است سال‌ها باقی بماند. شاید یکی از مهم‌ترین مسئولیت‌های جامعه آزمایشگاهی و پاتولوژی، نه فقط عبور از بحران، بلکه تبدیل تجربه بحران به فرصتی برای ساختن نظام‌های تشخیصی مقاوم‌تر، انعطاف‌پذیرتر و پایدارتر باشد.

نیست. کاهش دسترسی به تست‌های تخصصی، تأخیر در انجام آزمایش‌ها، محدود شدن ظرفیت آزمایشگاه‌ها و افزایش زمان پاسخ‌دهی، مستقیماً بر مراقبت بیماران اثر می‌گذارد. بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن، بدخیمی‌ها، بیماری‌های کلیوی، اختلالات خونی و بسیاری از گروه‌های دیگر، وابستگی مداوم به خدمات آزمایشگاهی دارند و کوچک‌ترین اختلال در این زنجیره ممکن است منجر به تأخیر در تشخیص، تغییر برنامه درمانی یا حتی افزایش عوارض بیماری شود. در حوزه پاتولوژی، این مسئله ابعاد پیچیده‌تری نیز پیدا می‌کند. بسیاری از فرایندهای تشخیصی پاتولوژی وابسته به مواد مصرفی، تجهیزات تخصصی، آنتی‌بادی‌های ایمونوهیستوشیمی، قطعات فنی و گاهی همکاری‌های بین‌مرکزی هستند. محدود شدن دسترسی به این منابع می‌تواند نه تنها بر زمان پاسخ‌دهی، بلکه بر کیفیت خدمات تشخیصی نیز تأثیر بگذارد. در چنین شرایطی، مفهوم «تاب‌آوری آزمایشگاهی» اهمیتی فراتر از گذشته پیدا می‌کند. از منظر اقتصادی نیز، آزمایشگاه‌ها در شرایط بحران با فشار مضاعف مواجه می‌شوند. افزایش هزینه مواد اولیه، نوسانات ارزی، دشواری واردات تجهیزات، افزایش هزینه تعمیرات و کاهش پیش‌بینی‌پذیری مالی، ساختار اقتصادی آزمایشگاه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این مسئله تنها یک چالش مدیریتی نیست؛ زیرا پایداری اقتصادی

مقدمه ای بر برنامه ارزیابی خارجی کیفیت در آسیب شناسی تشریحی

دکتر مرجان رهنمای فرزانی - دانشیار آسیب شناسی - آزمایشگاه مرجع سلامت

طراحی این برنامه ها که آنها را تحت عنوان مهارت آزمایی (Proficiency testing) یا مقایسه بین آزمایشگاهی (Interlaboratory comparison) نیز می شنا سیم به تناسب حوزه های مختلف، اشکال متفاوتی دارد ولی دو روش اصلی و متداول آن عبارتند از

۱- ارسال نمونه های مجهول به آزمایشگاه (Proficiency or Panel testing)

یک یا چند نمونه مجهول در حوزه های مختلف آزمایشگاهی به آزمایشگاه های شرکت کننده در برنامه ارسال شده و مورد آزمایش قرار می گیرند، سپس نتایج آزمایش های انجام شده جمع آوری و تجزیه و تحلیل شده و گزارش عملکرد فردی و همچنین گزارش وضعیت آزمایشگاه در گروه همتایان (Peer group) برای هر یک از شرکت کنندگان تهیه و ارسال می شود.

۲- چک یا کنترل مجدد نمونه های ارسالی از آزمایشگاه (Rechecking or Retesting)

در این روش نمونه های انتخاب شده در مسیری معکوس و از سوی آزمایشگاه به مجریان برنامه و با هدف بررسی و کنترل

سالهاست که برنامه ارزیابی خارجی کیفیت به عنوان یکی از ارکان تضمین کیفیت در الزامات اعتبار بخشی آزمایشگاه های پزشکی مطرح گردیده و در کلیه کشورهای که از سیستم های نظارتی مبتنی بر استاندارد ISO ۱۵۱۸۹ برخوردارند، آزمایشگاه ها ملزم به شرکت در این برنامه یا استفاده از جایگزین های مورد توافق آن می باشند. حاصل شرکت آزمایشگاه ها در چنین برنامه هایی مزایای متعددی نیز دارد که عمده ترین آنها عبارتند از:

- ۱- ارزیابی و بهبود عملکرد تشخیصی با تمرکز بر نواقص و کمبودها
- ۲- به حداقل رساندن خطاها با کمک به شناسایی منابع ایجاد خطا
- ۳- ایجاد فرصتی برای مقایسه عملکرد آزمایشگاه در برابر معیارها و استانداردهای تعیین شده و معتبر
- ۴- افزایش دانش تخصصی شرکت کنندگان با ارائه گزارش های تفصیلی ارزیابی و راهنما های آموزشی
- ۵- افزایش ایمنی بیمار با بهبود ارائه خدمات تشخیصی

۱- برنامه‌های ارزیابی خارجی کیفیت تشخیصی (Diagnostic EQA):

برنامه‌هایی هستند که هم شرکت در آنها برای آزمایشگاه ممکن است و هم متخصصین آسیب شناسی می‌توانند به طور انفرادی ثبت نام نمایند. هدف از شرکت در برخی از انواع این برنامه‌ها صرفاً آموزشی است و با هدف سنجش عملکرد یا اعتباربخشی اجرا نمی‌شود ولی در تعدادی از کشورها، آسیب شناسان به عنوان بخشی از برنامه صلاحیت سنجی و متناسب با حوزه فعالیت خود در فواصل مشخص ملزم به شرکت در برنامه و کسب امتیاز قابل قبول می‌باشند.

این برنامه‌ها بر توانایی آسیب شناس در تشخیص و تفسیر نمونه‌ها متمرکز هستند. نمونه‌ها غالباً به صورت اسلایدهای آماده تهیه شده از بافت‌های مختلف یا نمونه‌های سیتولوژی به آزمایشگاه ارسال می‌شوند یا به صورت تصاویر مجازی تهیه شده از این اسلایدها در اختیار شرکت کنندگان قرار می‌گیرند. نتایج بررسی این اسلایدها یا تصاویر به مجریان برنامه ارسال شده و مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

برنامه‌های ارزیابی خارجی کیفیت تفسیری (EQA Interpretive) یکی از انواع این برنامه‌هاست که در آن عملکرد تشخیصی و مهارت‌های تفسیری آسیب شناسان با ارائه موارد چالش برانگیز و متنوع، ارزیابی می‌گردد.

در برنامه‌های تشخیصی معمولاً نمونه‌هایی انتخاب می‌شوند که:

- دارای تغییرات و نشانه‌های کلاسیک هیستوپاتولوژی یک بیماری باشند
- از گروه بیماری‌های شایعی باشند که

مجدد ارسال می‌شود و نتیجه ارزیابی اعلام می‌گردد.

برنامه‌های جاری در کشورهای مختلف هر چند به عنوان یکی از روش‌های اصلی حفظ و تضمین کیفیت مورد استفاده قرار می‌گیرند اما غالباً در حوزه بالینی (Clinical) این محدودیت را دارند که بر فرآیند انجام آزمایش متمرکز می‌باشد یعنی نمونه‌های ارسالی یا نمونه‌های آماده هستند یا با حداقل آماده سازی بلافاصله مورد آزمایش قرار می‌گیرند و در نتیجه فرآیندهای دیگر مسیر اصلی جریان کار آزمایشگاه (Laboratory Path of Workflow) در برنامه تحت ارزیابی قرار نمی‌گیرد.

اما خوشبختانه در طراحی برنامه‌های حوزه آسیب شناسی تشریحی از همان ابتدا به نقش بسیار پررنگ و با اهمیت عوامل تاثیرگذار در مرحله قبل و بعد از انجام آزمایش (Pre and Post analytic) بر تشخیص نهایی توجه شده و نه تنها انواع برنامه‌های بیشتری وجود دارد، بلکه بخش‌های بیشتری از مسیر جریان اصلی کار در آزمایشگاه مانند نحوه آماده سازی نمونه یا نحوه گزارش دهی و محتوای گزارش نیز مورد ارزیابی قرار گیرد و حتی در مواردی نیز به تناسب حوزه‌های مختلف تخصصی دامنه اجرای برنامه تا مرحله pre - pre analytical و post - post analytical نیز گسترش یافته است.

همانگونه که گفته شد برنامه‌های آسیب شناسی تشریحی جاری در کشورهای مختلف با توجه به گستردگی دامنه این حوزه که در برگیرنده انواع روش‌های مولکولار و ایمونولوژی مورد استفاده نیز می‌باشد، تنوع بسیار بالایی دارند اما می‌توان آنها را با نگاهی کلی در دو گروه عمده قرار داد:

مولکولار این برنامه ها هم به طور جداگانه و هم به شکل ماژولار (شامل مجموعه ای از نمونه های تهیه شده برای ارزیابی تشخیصی و فنی) ارائه می گردد و هم زمان آزمایشگاه می تواند در هر دو بخش ثبت نام نماید. در این موارد معمولاً نمونه ها به صورت پانلی از اسلایدهای رنگ آمیزی نشده که از یک نمونه تهیه شده و یا اسلایدهایی که هر یک حاوی برش هایی از چند نمونه مختلف می باشند و از یک composite tissue block تهیه شده اند به آزمایشگاه ارسال می گردد و به این ترتیب آزمایشگاه ها می توانند ضمن شناسایی نقاط قوت و ضعف خود در حوزه تشخیصی، به فرآیندهایی که در حوزه فنی و کارشناسی نیاز به اصلاح و بهبود دارند نیز بپردازند.

استفاده از برش های بافتی از چند نوع نمونه مختلف که می تواند از یک ارگان یا ارگان های متفاوت تهیه شده باشد، قابلیت های بیشتری را برای ارزیابی عملکرد به برنامه اضافه می کند به عنوان مثال آسیب شناسی می تواند در هنگام تشخیص و تفسیر رنگ آمیزی های انجام شده روی اسلایدهایی که حاوی برش هایی از چند نوع بافت متفاوت می باشد، اثر مداخله گرای ایمونولوژیک را که به طور طبیعی در بافت های مختلف وجود دارند و می توانند روی نتیجه رنگ آمیزی یا تفسیر آن تاثیر بگذارند ملاحظه نموده و آنها را در هنگام تفسیر نهایی و گزارش در نظر داشته باشد.

هدف اصلی در برنامه های ارزیابی خارجی کیفیت آسیب شناسی تشریحی نیز همانند برنامه های بالینی همواره شناسایی زمینه های بهبود عملکرد و همچنین هدایت و راهنمایی شرکت کنندگان برای اصلاح نواقص و موارد نامنتطب و در نهایت پیشرفت مستمر حرفه

آزمایشگاه های آسیب شناسی برای تشخیص با آنها روبرو هستند

■ تغییرات هیستوپاتولوژیک بیماری های مهمی را نشان دهند که دارای ارزش آموزشی است

۲- برنامه های ارزیابی خارجی کیفیت فنی (Technical EQA)

این برنامه ها با تمرکز بر فرآیندهای هیستوتکنولوژی و با هدف ارزیابی مهارت های فنی و دانش کارشناسان فنی و هیستوتکنولوژیست ها و اطمینان از صلاحیت آنها در انجام روش های صحیح تهیه نمونه طراحی می گردد. معمولاً معیارهای انتخاب نمونه ها همان معیارهای نوع تشخیصی است.

یکی از اشکال اجرای این برنامه ها به این صورت است که نمونه های مختلف بافت به شکل واقعی یا شبیه سازی شده در اختیار آزمایشگاه قرار می گیرد و شرکت کنندگان ملزم به پردازش نمونه ها براساس پروتکل های استاندارد، آماده سازی اسلایدها و انجام رنگ آمیزی های مختلف بوده و سپس اسلایدهای آماده شده را به مجریان برنامه ارسال می نمایند تا مورد ارزیابی قرار گیرند.

نوع دیگری از اجرای برنامه به این شکل است که شرکت کننده اسلایدی که از نمونه های دریافتی خود تهیه و رنگ آمیزی نموده را برای مجریان برنامه ارسال می نماید تا کیفیت انجام کار توسط کارشناسان خبره ایشان و بر اساس معیارهای از پیش تعیین شده، ارزیابی گردد. این روش بخصوص برای مواردی چون ارزیابی نحوه آماده سازی و کیفیت نمونه های frozen section کاربرد دارد. در بسیاری موارد برای حوزه های تخصصی مانند ایمونوهیستوشیمی یا آسیب شناسی

دارد را مشخص کند و در نهایت به شکل هدفمند و با تمرکز بیشتر روی نقاط ضعیف تر، توانمندی حرفه ای خود را بهبود دهد.

۴. ارائه منابع آموزشی و راهنما های مرتبط: مجریان این برنامه ها اغلب همراه با گزارش های تفصیلی خود، منابع آموزشی، دستورات عمل ها و راهنماهایی را برای کمک به ارتقاء حرفه ای شرکت کنندگان ارائه می دهند. این منابع به شرکت کنندگان کمک می کند تا ضمن استاندارد نمودن روش های انجام کار، اطلاعات خود را نیز به روز نمایند. در ارزیابی، تحلیل و تهیه گزارش برای شرکت کنندگان معمولاً از معیارهایی برای امتیاز/نمره دهی (Scoring) یا درجه بندی (Grading) پاسخ ها استفاده می شود که بسته به نوع برنامه و حوزه تخصصی متفاوت بوده ولی عمدتاً موارد زیر را شامل می شود:

۱. تحلیل نحوه تشخیص و تفسیر نمونه: در این بخش معمولاً نتایج در سه گروه درست / نسبتاً درست / نادرست دسته بندی شده و به آنها امتیاز/نمره تعلق می گیرد. معیار دسته بندی و امتیاز دهی در این موارد، یافتن نکات تشخیصی، استفاده از یافته های مربوط (relevant) که در اطلاعات همراه نمونه ارائه شده و نحوه گزارش دهی می باشد.

در این روش تحلیل، چنانچه تشخیص تا حدی با تشخیص مورد انتظار مطابقت داشته باشد یا فقط برخی از ویژگی های مربوط شناسایی شده باشد، از امتیاز کامل برخوردار نخواهد شد.

در برخی موارد معیار دسته بندی نتایج میزان تأثیری است که نتیجه گزارش شده بر تصمیم گیری های بالینی داشته و میزان خطری است که متعاقب آن متوجه بیمار می گردد. در این

ای آنها است لذا گزارش های ارائه شده توسط مجریان برنامه پس از تحلیل های آماری شامل بخش های زیر می باشد:

۱. تعیین میزان مهارت شرکت کننده: عملکرد شرکت کنندگان در مقایسه با استانداردها یا معیارهای تعیین شده ارزیابی می شود و درستی تشخیص، وجود خطاها یا اختلافات و همچنین سطح مهارت شرکت کنندگان مشخص می گردد.

۲. تحلیل مقایسه ای نتایج شرکت کنندگان: عملکرد شرکت کننده با هممتایان خود یا با عملکرد کلی شرکت کنندگان در برنامه مقایسه می شود و نتیجه آن به شکل تعیین رتبه آزمایشگاه یا با نمایش جایگاه آزمایشگاه در قالب صدک ها (percentile) یا اشکال دیگر نمایش داده می شود. این روش تحلیل به شرکت کنندگان کمک می کند تا با مقایسه انجام شده، نقاط قوت نسبی خود را بشناسند و بخش هایی که نیاز به بهبود دارد را پیدا کنند.

۳. گزارش های فردی یا شخصی (Individualized): گزارش هایی است که عملکرد فرد را در دوره های زمانی مشخص یا بر اساس انواع مختلف نمونه ها (به تفکیک ارگان ها یا بخش های مختلف تشخیصی مثل ایمونوهیستوشیمی) که در دوره های مختلف برای وی ارسال شده است، نشان می دهد. این گزارش ها که بر تحلیل عملکرد فرد شرکت کننده اعم از آسیب شناس و یا کارشناس فنی مسئول تهیه نمونه متمرکز هستند، تغییرات ایجاد شده را در طول زمان مشخص نموده و به وی کمک می کنند تا بخش های قوی تر تشخیصی یا فنی خود را شناسایی نماید، حوزه هایی که نیاز به بهبود

بسته به نوع برنامه و ماهیت نمونه ها، در هنگام بررسی پاسخ های شرکت کنندگان ممکن است فرآیندهای مرتبط با کنترل کیفیت در آزمایشگاه نیز به طور مستقیم یا غیر مستقیم ارزیابی شود. به عنوان مثال نمونه هایی به آزمایشگاه ارسال شود که با روش های استاندارد و مطابق اصول صحیح، آماده سازی یا رنگ آمیزی نشده اند و از آزمایشگاه خواسته شود تا مشکل را شناسایی و گزارش نماید و حتی راه کار پیشگیری یا رفع آن را ارائه دهد.

از آنجا که در کشورهای مختلف غالباً طراحی و مدیریت این برنامه ها با هدف اعتباربخشی آزمایشگاه های آسیب شناسی صورت می گیرد، ضروری است که شرکت کنندگان پس از دریافت گزارشی که امتیاز کامل را در آن نگرفته اند، اقدام به انجام اقدامات اصلاحی مناسب نموده و تلاش نمایند در دوره های بعدی در جایگاه بهتری قرار گیرند.

چنانچه آزمایشگاه نتواند در دوره های متوالی نتایج مناسب ارائه دهد و انجام اقدامات اصلاحی به رفع مشکلات منجر نگردد، ممکن است مشمول ارزیابی های نظارتی جدی گردد.

با توجه به توضیحات فوق و نگاهی که به برنامه های جاری ارزیابی خارجی کیفیت آسیب شناسی در کشورهای مختلف داشتیم و با عنایت به اهداف رو به گسترش نظام اعتباربخشی در کشورمان، شروع اجرای برنامه های ارزیابی خارجی کیفیت در حوزه آسیب شناسی تشریحی نیز همانگونه که در حوزه بالینی از سال ها پیش اجرا می شده، یکی از ضرورت هایی است که به آن در این

صورت نتایج را در سه گروه correct / minor error / major error قرار می دهند. در این موارد، تشخیص های نسبتاً درست که با تبعات منفی قابل توجهی برای بیمار همراه نیستند در گروه minor error و تشخیص های نادرستی که احتمال ایجاد خطرات جدی برای بیمار دارد، در گروه major error قرار می گیرد.

۲. ارزیابی نحوه اجرای صحیح دستورالعمل ها و رعایت استانداردها و پروتکل های مرجع: این بخش به ویژه در مواردی که آماده سازی نمونه توسط آزمایشگاه انجام می شود کاربرد دارد. ممکن است اسلاید تهیه شده به مجریان برنامه عودت داده شود و نحوه آماده سازی و رنگ آمیزی توسط ایشان ارزیابی شود یا فقط تشخیص و تفسیر آزمایشگاه بررسی گردد.

۳. درستی و کامل بودن گزارش: این دو مورد از معیارهای مهم برای نمره دهی پاسخ ها در برنامه ارزیابی خارجی کیفیت است. در این بخش توانایی شرکت کنندگان در ثبت صحیح یافته ها و ارائه اطلاعات لازم در گزارش نهایی مورد ارزیابی قرار می گیرد. معیارهایی چون وضوح و شفافیت تشخیص گزارش شده و اطلاعات ضروری که باید همراه تشخیص اصلی مطرح شود (به عنوان مثال در گزارش بدخیمی ها) تا بتواند پزشک بالینی را برای انتخاب مسیر صحیح درمانی هدایت نماید، در این بخش از اهمیت ویژه ای برخوردار است. سقف تعداد کلماتی که در گزارش استفاده می شود محدود است و به همین دلیل شرکت کنندگان باید در نحوه انتخاب کلمات لازم برای مشخص کردن نتیجه بسیار احتیاط نمایند.

۴. نحوه به کارگیری اصول صحیح مدیریت نمونه و رعایت پروتکل های تضمین کیفیت:

برخوردار باشد و از سوی دیگر متخصصین آسیب شناسی آگاهی است که بتوانند از نتایج آن به عنوان یکی از ابزارهای مدیریت کیفیت در جهت یافتن کمبود ها و موارد نامنطبق و در نهایت بهبود مستمر استفاده نمایند.

در این راستا و به منظور آشنایی همکاران با برنامه های متنوع ارزیابی خارجی کیفیت در حوزه آسیب شناسی و نحوه استفاده از نتایج آنها و همچنین ایجاد فرصت کافی برای تشکیل یک گروه علمی و مشورتی خبره به منظور طراحی مناسب و صحیح روندهای فنی و اجرایی، به نظر می رسد که شروع برنامه در قالب یک برنامه تشخیصی آموزشی در حوزه سیتوپاتولوژی و یا با تمرکز بر فرآیندهای فنی تهیه و آماده سازی نمونه های مختلف آسیب شناسی تشریحی و به منظور ایجاد آگاهی از کاربردهای موثر این برنامه می تواند ما را در رسیدن به اهداف اصلی به شیوه ای مناسب، یاری نماید.

بخش از آزمایشگاه تاکنون پرداخته نشده است. در حالی که به خوبی می دانیم دامنه اطلاعاتی که متخصصین آسیب شناسی در گزارش نمونه های بافت یا سیتوپاتولوژی به پزشک بالینی ارائه می نمایند روز به روز وسیع تر شده و گزارش های بخش آسیب شناسی تشریحی جایگاه تعیین کننده تری در مدیریت بسیاری از بیماری ها پیدا کرده اند. در چنین شرایطی حفظ کیفیت فرآیندهای فنی و تشخیصی در آزمایشگاه و بهبود آن مستلزم برقراری یک سیستم تضمین کیفیت جامع و مناسب است که طراحی و اجرای آن خود نیازمند بهره گیری از روش های ارزیابی خارجی، امکان شرکت در بررسی های مقایسه ای با هممتایان، دسترسی به نمونه های مرجع و کنترل و همچنین آموزش های مستمر و هدفمند است.

بدیهی است که پیش نیاز چنین دستاوردی، از یک سو وجود برنامه ای است که از اصول طراحی و اجرای مناسب

References :

1. College of American Pathologists (CAP) :
<https://www.cap.org/laboratory-improvement/Proficiency>
2. Canadian Association of Pathologists (CAP-ACP) :
<https://cap.acp.org>
3. United Kingdom National External Quality Assessment Service (UK NEQAS)
<https://www.ukneqas.org.uk/> [<https://www.ukneqas.org.uk/>]
4. The Royal College of Pathologists Of Australasia
Quality Assurance Programs
<https://rcpaqap.com.au>
5. WHO manual for organizing a national external quality assessment programme for health laboratories and other testing sites
<https://iris.who.int/handle/10665/250117>

چالش‌ها در سیتولوژی زنان:

مروری بر موارد شایع و کمتر شایع در تست پاپ اسمیر (سیتولوژی سرویکس)

دکتر الهام میرزاییان - متخصص آسیب شناسی، فلوشیپ پاتولوژی زنان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

ترجمه: ساب کمیته سیتولوژی انجمن علمی آسیب شناسی ایران

مقدمه:

غربالگری سرطان سرویکس در خانم‌ها با هدف پیشگیری از سرطان تهاجمی سرویکس انجام می‌شود. در کشورهای مختلف جهان، سیاست‌های متفاوتی در غربالگری سرطان سرویکس استفاده می‌شود. در بیش از ۷۰٪ از کشورها، سیتولوژی هنوز به عنوان آزمایش اولیه مورد استفاده قرار می‌گیرد و پس از آن غربالگری اولیه ویروس پاپیلوماوی انسانی (HPV) و co-testing (سیتولوژی و آزمایش HPV به طور همزمان) قرار دارد. حساسیت سیتولوژی در تشخیص ضایعات پیش سرطانی و سرطان‌های اولیه نسبت به آزمایش HPV پایین‌تر است، در حالی که آزمایش همزمان از آزمایش‌های مستقل، سیتولوژی یا HPV، بهتر عمل کرده و بالاترین حساسیت را دارد. سیتولوژی سرویکس، یا تست پاپ، یک تست تشخیصی مورفولوژیکی است که

ویژگی‌های سلولی را تحت میکروسکوپ نوری آنالیز می‌کند و با استفاده از کرایتریای مورفولوژیکی تعیین شده، این آزمایش می‌تواند ضایعات پیش بدخیم و بدخیم گردن رحم را شناسایی کند که منجر به تشخیص زودهنگام و درمان مؤثر می‌شود. با این حال، در برخی موارد، نتایج تست پاپ ممکن است به دلایل مختلفی اشتباه باشد، مانند نمونه‌برداری ناکافی، مشکلات تکنیکی، یا اشتباه در تفسیر. مشکلات یا خطاهای تست پاپ می‌توانند منجر به نتایج مثبت کاذب یا منفی کاذب شوند و متعاقباً موجب overdiagnosis یا underdiagnosis گردد. در پاتولوژی، خطاها می‌توانند به دو دسته ماژور و مینور تقسیم شوند. خطاهای ماژور تاثیر منفی بر درمان بیمار، پیش‌آگهی و عاقبت بیماری دارند. خطاهای مینور تاثیر قابل توجهی بر درمان بیمار، پیش‌آگهی و عاقبت بیماری ندارند.

وتومور دیاتز که موارد شایع تر در ادامه مورد بحث قرار خواهند گرفت.

آگاهی از چالش‌ها در سیتولوژی سرویکس برای سیتوپاتولوژیست‌ها و پزشکان بسیار مهم است تا از بروز اشتباهات در آینده جلوگیری شود. بازبینی آزمایش‌های پاپ با تشخیص‌های نادرست برای کنترل کیفیت در آزمایشگاه سیتولوژی اهمیت دارد و باید به عنوان یک فرآیند آموزشی و تجربی در نظر گرفته شود. سیتوپاتولوژیست نباید در تشخیص‌های مهم، به ویژه در موارد منفی برای ویروس پاپیلوما‌ی انسانی، دچار تردید شود.

در ادامه به معرفی تعدادی از موارد چالش برانگیز تشخیصی در تست پاپ خواهیم پرداخت.

الگوی آتروفی:

آتروفی در سیتولوژی سرویکس در زنان یائسه و زنان پس از زایمان که فاقد تولید استروژن و پروژسترون هستند، مشاهده می‌شود. اپیتلیوم سنگفرشی چندلایه در آتروفی تنها شامل لایه‌های بازال، پارابازال یا لایه‌های deep intermediate است و بلوغ به سمت لایه‌های بالایی intermediate و سطحی مشاهده نمی‌شود. در سیتولوژی، سلول‌های سنگفرشی کوچک‌تر هستند و معمولاً نسبت هسته به سیتوپلاسم (N/C) افزایش یافته و به صورت سلول‌های منفرد یا دسته‌های سلولی و فرگمنت‌های سینسیشیال، عمدتاً به صورت تک لایه ظاهر می‌شوند. پلاریتی هسته‌ها در کلاسترها منظم است

یک تست پاپ مثبت کاذب به این معنی است که تشخیص سیتولوژیکی یک ضایعه با درجه بالا یا سرطان به اشتباه به بیمار داده می‌شود، در حالی که او بیماری ندارد، که منجر به انجام آزمایشات و بیوپسی‌های غیرضروری می‌شود. این امر می‌تواند در شرایط بالینی خاصی رخ دهد و معمولاً ناشی از تفسیر نادرست موارد مورفولوژیکی خاص است. آزمایش‌های پاپ مثبت کاذب باید به عنوان خطاهای مینور در نظر گرفته شوند زیرا نیاز به تأیید بافت‌شناسی دارند و به ندرت منجر به درمان بیش از حد می‌شوند. از سوی دیگر، سیتوپاتولوژیست‌ها باید از مسئولیت خود آگاه باشند زیرا نتایج مثبت کاذب می‌توانند باعث ایجاد استرس روانی غیرضروری در بیماران شوند.

خطاهای مازور در تست پاپ می‌توانند به عنوان نتایج منفی کاذب یا عدم تشخیص تعریف شوند که می‌توانند منجر به تأخیر در درمان یا درمان ناکافی شوند.

چالش‌ها در تست پاپ به عنوان نتایج مثبت کاذب، منفی کاذب یا تشخیص نادرست تعریف می‌شوند که می‌توانند منجر به انجام اقدامات تشخیصی غیرضروری یا درمان‌های ناکافی و تأخیری شوند. این مشکلات ممکن است ناشی از تفسیر نادرست برخی یافته‌های مورفولوژیک خاص باشد شامل آتروفی، repair، تغییرات در زمینه IUD، متاپلازی توبال، hyperchromatic crowded groups، ناشی از رادیاسیون و همچنین موارد نادر که سبب چالش‌های تشخیصی می‌شوند مثل Arias-Stella changes، پمفیگوس

دبری های سلولی است که می‌تواند به اشتباه به عنوان دیاتز تومور تفسیر شود. ماده گلوبولار بازوفیلیک که به عنوان "blue blobs" شناخته می‌شود، نمایانگر تغییرات سلولی دژنراتیو است و نباید به عنوان هسته‌های آتیپیک یا بدخیم اشتباه گرفته شود.

نتایج منفی کاذب تست پاپ در پس‌زمینه آتروفی می‌تواند در موارد سرطان سرویکس رخ دهد. سلول‌های بدخیم ممکن است به دلیل کوچک بودن، تغییرات آتیپیک خفیف و گاهی به شکل فیبرهایی معمولاً با اندازه و شکل سلول‌های سنگفرشی پارابزال طبیعی اطراف نادیده گرفته شوند. هسته‌ها ممکن است کمی نامنظم، گاهی کشیده، با کروماتین خشن به طور نامنظم مشاهده شوند و معمولاً نرموکروماتیک هستند. سلول‌های دژنراتیو و ضعیف رنگ‌شده با اشکال غیرطبیعی که شبیه به سلول‌های fiber و tadpole هستند می‌توانند تصور "سلول‌های ghost" را ایجاد کنند.

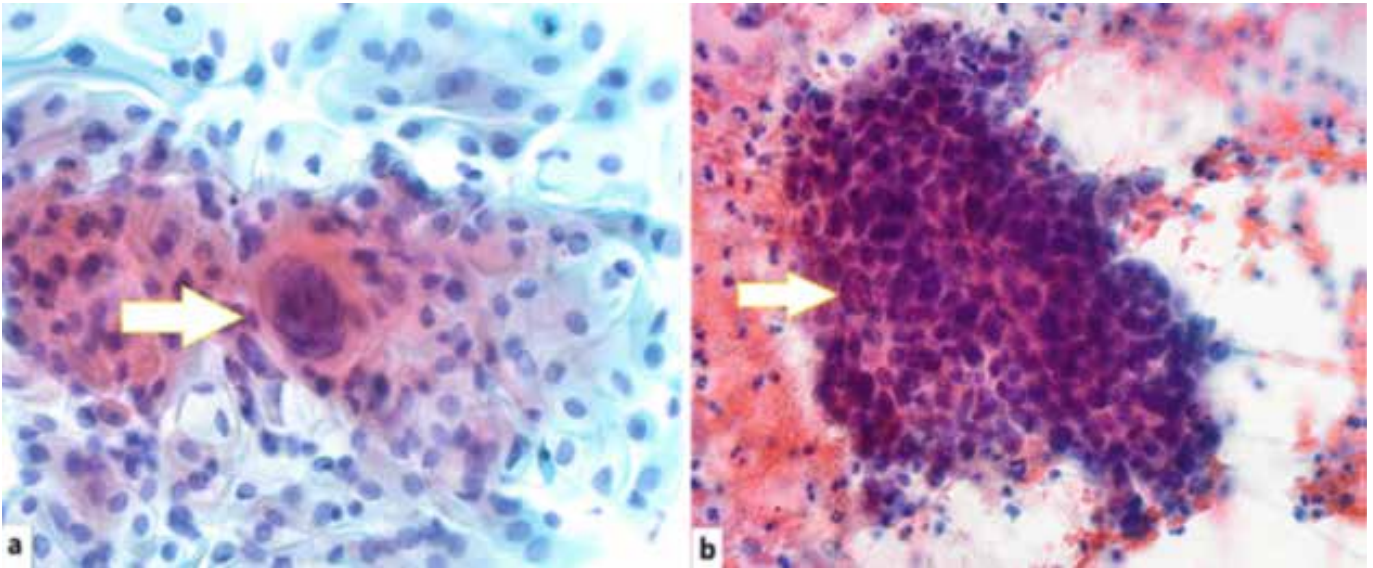
در سیستم بتسدا برای گزارش سیتولوژی دهانه رحم تأکید شده است که آتروفی باید به دقت غربالگری و تحلیل شود تا از چنین مشکلاتی جلوگیری شود. برای حداقل کردن احتمال گزارش‌های منفی کاذب در سرطان گردن رحم، بسیار مهم است که داده‌های معاینه بالینی که می‌تواند خون‌ریزی غیرطبیعی یا توده گردن رحم را توصیف کند، در دسترس باشد.

و محور طولی هسته‌ها به صورت موازی است. هسته‌ها یکنواخت، بیضوی، با حاشیه صاف و کروماتین ظریف دارند و بدون هستک هستند.

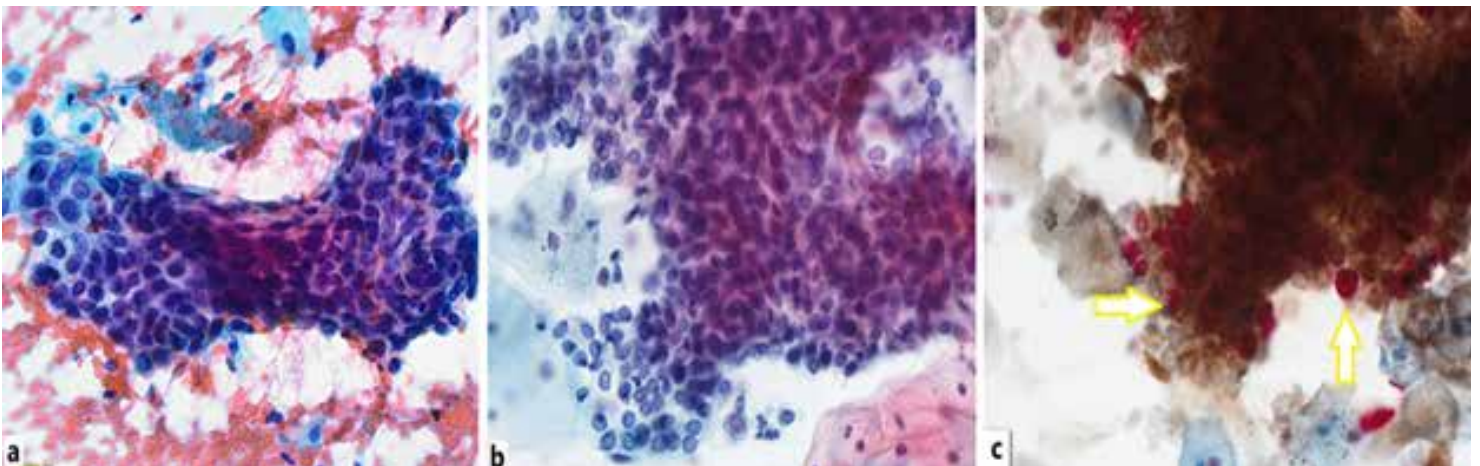
الگوهای آتروفی در آزمایش پاپ گاهی می‌توانند چالشی در تفسیر مورفولوژیکی ایجاد کنند. گاهی، سلول‌های سنگفرشی بزرگ با هسته‌های غیرطبیعی و نسبت N/C افزایش یافته مشاهده می‌شوند. این هسته‌ها ممکن است کمی هایپرکروماتیک باشند که منجر به تشخیص نادرست سلول‌های سنگفرشی آتیپیک (ASCS) یا حتی ضایعه داخل اپیتلیالی با درجه بالا (HSIL) شود. ویژگی‌های اصلی برای افتراق تغییرات آتروفی خوش خیم و HSIL شامل توزیع کروماتین و غشای هسته است.

ویژگی دیگری از اپیتلیوم آتروفیک می‌تواند منجر به نتایج مثبت کاذب شود. لایه‌های بازال عمیق که به صورت صفحه‌ای شکل و تکه‌ای جدا شده‌اند، می‌توانند به صورت گروه‌های متراکم هایپرکروماتیک (HCGS) ظاهر شوند که هایپرکروماتیک و همپوشانی هسته‌ها را نشان می‌دهند. در آتروفی، پلاریتی هسته حفظ می‌شود. در HSIL که به صورت HCG ظاهر می‌شود، پلاریتی هسته مختل است و محور طولی هسته‌های منفرد در جهات متقاطع قرار دارد. استفاده از رنگ‌آمیزی دوگانه ایمونوسیتوشیمیایی (dual staining) با p16/Ki-67 می‌تواند کمک کند و در HSIL مثبت باشد.

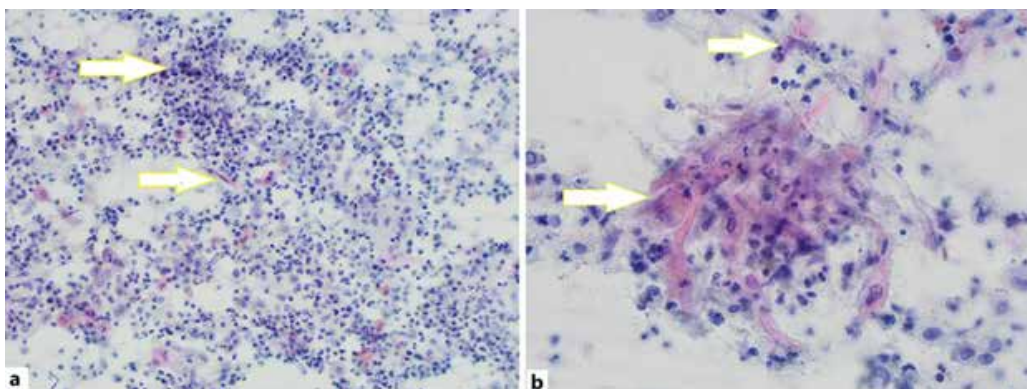
بررسی ویژگی‌های مورفولوژیکی آتروفی و HSIL در جدول ۱ ارائه شده است. پس‌زمینه در آتروفی گاهی ملتهب با



A. تغییر آتروفیک که یک سلول سنگفرشی بزرگ و منفرد با هسته بزرگ، کمی هیپرکروماتیک، با کروماتین ظریف و تا حدی smudgy و حاشیه منظم هسته را نشان می‌دهد.
 B. HSIL، کلاستر متراکمی از سلولهای سنگفرشی آتیپیک با هیپرکرومازی شدید هسته‌ای، کروماتین گرانولارخشن، حاشیه‌های نامنظم هسته‌ای. هسته‌ها عمدتاً هم اندازه هستند و یک هسته غیرمعمول بسیار بزرگ (فلش) دارند. تشخیص HSIL با هیستولوژی تایید شده است.



A. اپیتلیوم آتروفیک به صورت گروه‌های متراکم هیپرکروماتیک (HCG) با هیپرکرومازی و overlapping هسته‌ای تظاهر می‌کند. کروماتین صاف، حاشیه هسته‌ای منظم و پلاریتی هسته‌ای حفظ شده است.
 B. HSIL به صورت HCG تظاهر می‌کند، پلاریتی هسته مختل شده، کروماتین خشن است و حاشیه هسته‌ای کمی نامنظم یا تورفته است.
 C. HSIL با رنگ آمیزی DUAL مثبت با p16/Ki-67 با سیتوپلاسم قهوه‌ای (سیگنال P16) و هسته‌های قرمز (سیگنال KI-67) در همان سلول‌ها. تشخیص HSIL با بافت‌شناسی تایید شد.



A. SCC در پس‌زمینه‌ی آتروفی با تعداد کمی سلول‌های سنگفرشی کوچک، فیبری شکل و آتیپیک (فلش‌ها)
B. SCC با هسته‌های کمی نامنظم، کشیده و نرموکروماتیک، با کروماتین خشن. سلول‌های "ghost" دژنراتیو، با رنگ‌آمیزی ضعیف و اشکال آتیپیک شبیه سلول‌های فیبری و tadpole (فلش‌ها)

Table 1. Atrophy and HSIL – morphological characteristics and p16/Ki-67 immunocytochemistry

	Atrophy with large, atypical nuclei	HSIL	Atrophy with HCG pattern	HSIL with HCG pattern
Nuclear size	Single or few enlarged nuclei	Usually enlarged	Small	Intermediate or small
Nuclear size variation	Present	Present	Absent	Absent or mild
N/C ratio	Moderate to high	High	High	High
Nuclear polarity	Preserved	Disturbed	Preserved	Disturbed
Chromatin	Fine, smooth, dense, or smudged	Coarsely granular, regular	Fine, smooth	Coarse, regular
Nuclear chromasia	Usually normochromatic can be slightly hyperchromatic	Hyperchromatic	Hyperchromatic	Hyperchromatic
Nuclear border	Smooth	Irregular, indented, convoluted	Regular	Irregular, indented, convoluted
Nucleoli	Absent	Absent	Absent	Absent
p16/Ki-67	Negative	Positive	Negative	Positive

HSIL, high-grade intraepithelial lesion; HCG, hyperchromatic crowded groups; N/C ratio, nucleo-cytoplasmic ratio.

در HSIL، هسته‌ها نامنظم و تیره هستند، هستک‌ها معمولاً نامشهودند و کلاسترها معمولاً سه‌بعدی با پلاریتی مختل شده‌اند، در حالی که در ترمیم کلاسترهای سلولی به صورت دو‌بعدی مشاهده می‌شوند، با حفظ پلاریتی و حدود سیتوپلاسمی، و هسته‌ها کروماتین یکنواخت و هستک‌های بزرگ دارند. در سرطان، هسته‌ها دارای حاشیه نامنظم هستند، شکل هسته‌ها نامنظم

تغییرات سلولی ترمیمی یا repair به عنوان یک فرآیند واکنشی در التهاب یا آسیب اپیتلیالی در اپیتلیوم سنگفرشی یا گلندولار رخ می‌دهد. سلول‌های ترمیمی می‌توانند با پس‌زمینه‌ای از خون، لکوسیت‌ها و فیبرین به طرز چشمگیری تصور دیاتز توموری را ایجاد کنند. تشخیص افتراقی‌های اصلی شامل HSIL و سرطان است. ویژگی‌های مورفولوژیکی HSIL، repair،

بدخیمی استفاده شوند. گزارش شده است که یک چهارم از موارد منفی کاذب آدنوکارسینوما درجا (AIS) به عنوان تغییرات ترمیمی تفسیر می‌شوند. در برخی موارد، اپیتلیوم ترمیمی می‌تواند درجه‌ای بالاتر از آتیپی را نشان دهد و به آن atypical repair گفته می‌شود. این تغییرات در ویژگی‌های هسته‌ای مانند آنیزونوکلئوز برجسته، کروماتین متراکم و هستک‌های نامنظم منعکس می‌شود که با ویژگی‌های سلول‌های بدخیم همپوشانی دارد. در این موارد، توصیه می‌شود که کولپوسکوپی و بیوپسی انجام شود تا ضایعات شدیدتر رد شوند.

است و کروماتین متراکم شده و با نواحی "خالی" و روشن (پارا کروماتین) همراه است. پراکندگی سلولی، پلاریتی مختل و کلاسترهای هایپرسلولار متراکم در سرطان‌های سنگفرشی و با تمایز ضعیف مشاهده می‌شود و در آدنوکارسینوما، گروه‌های غددی یا پاپیلاری تیپیک دیده می‌شود. نوتروفیل‌های داخل سیتوپلاسم (که به آنها "bag of polys" گفته می‌شود) می‌توانند در ترمیم بارز باشند، اما همچنین در موارد آدنوکارسینوما، به ویژه با منشا اندومتر، به طور مکرر مشاهده می‌شوند. وقتی که مشاهده شوند، نمی‌توانند برای رد

Table 2. Repair, HSIL and cancer – morphological characteristics

	Repair	HSIL	Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma
Nuclear size	Enlarged	Enlarged	Variable, usually enlarged	Variable, usually enlarged
Nuclear size variation	Mild to moderate	Present	Present	Variable
N/C ratio	Increased	Increased	Variable	Variable, usually increased
Nuclear polarity	Preserved	Disturbed	Disturbed	Disturbed
Chromatin	Smooth, regular, or reticulate	Coarsely granular, regular	Dark or clumped, alternating with "empty," light areas	Finely granular
Nuclear chromasia	Usually normochromatic	Hyperchromatic	Variable, usually hyperchromatic	Normochromatic or mildly hyperchromatic
Nuclear border	Regular, thickened	Irregular, indented, convoluted	Irregular	Regular
Nucleoli	Present, large single, or multiple	Absent	Variable, irregular when present	Present, single or multiple
Cell shape	Usually polygonal	Round or polygonal	Variable, polygonal, round, elongated (fiber cells), bizarre shapes	Columnar, round, or oval with eccentric nuclei
Cytoplasmic features	Vacuolization, polychromasia	Dense, rarely vacuolised	Variable, keratinized, or basophilic	Basophilic, fine, sometimes vacuolised
Intracytoplasmic neutrophils	Present	Absent	Absent	Can be present in endometrial adenocarcinoma
Cytoplasmic borders in clusters	Preserved	Absent	Absent	Variable
Type of clusters	Two-dimensional clusters, without overlapping	Single cells, rows, three-dimensional in HCG	Single, dispersed, three-dimensional	Three-dimensional balls, rosettes, papillary

HSIL, high-grade intraepithelial lesion; HCG, hyperchromatic crowded groups; N/C ratio, nucleo-cytoplasmic ratio

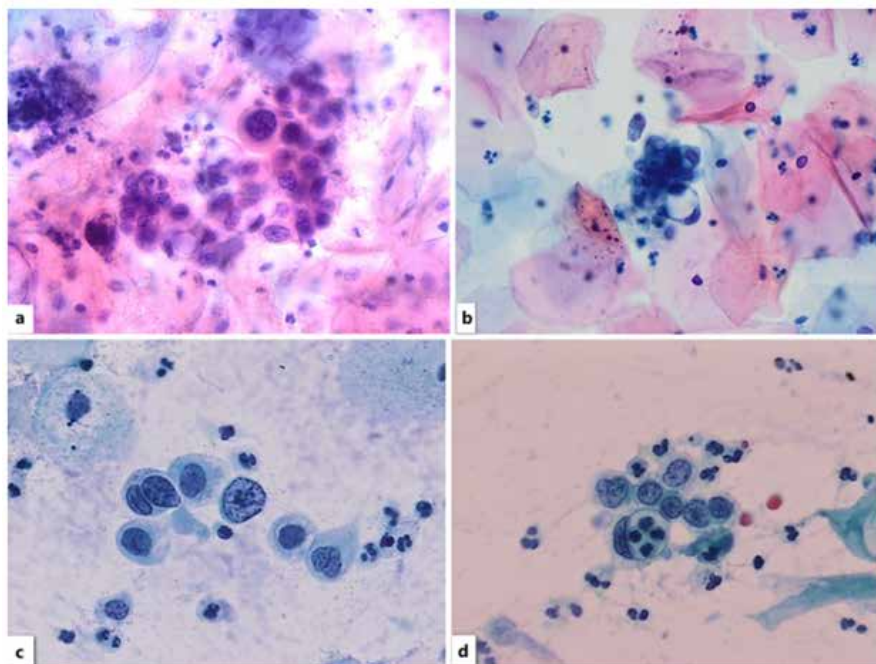
آتیپی ناشی از IUD:

باشند. سیتوپلاسم ممکن است واکنش بزرگی را نشان دهد که ظاهری شبیه به سلول‌های "حلقه‌ای" (signet ring) ایجاد می‌کند. در برخی موارد، کلسفیکاسیون‌های شبه پساامومیایی ممکن است وجود داشته باشد.

تشخیص افتراقی اصلی HSIL و گاهی آدنوکارسینوما است. ویژگی اصلی برای تمایز، کیفیت کروماتین است که در HSIL خشن و گرانولار خواهد بود. در آدنوکارسینوما، هستک به همراه کروماتین ظریف یا نامنظم مشاهده می‌شود که در مقابل atypia IUD قرار دارد. آگاهی از داده‌های بالینی بیمار در مورد پیشگیری از بارداری در حل این موارد اهمیت دارد.

اثر تحریک جسم خارجی، مانند دستگاه داخل رحمی (IUD)، می‌تواند گاهی منجر به تغییرات مورفولوژیکی واکنشی در سلول‌های اپیتلیالی آندومتر و اندوسرویکس شود. این سلول‌ها به عنوان atypia IUD یا change IUD شناخته می‌شوند. جدول ۳ ویژگی‌های مورفولوژیکی atypia IUD و ضایعات مشابه آن را نشان می‌دهد.

سلول‌ها می‌توانند به صورت سلول‌های منفرد یا دسته‌های سلولی کوچک غددی در یک زمینه تمیز مشاهده شوند. هسته‌ها معمولاً تیره هستند و اغلب کروماتین متراکم یا چروکیده دارند. هستک‌ها می‌توانند برجسته



- A. دسته‌های سلولی با IUD change، آنیزوکاریوز و افزایش نسبت N/C را نشان می‌دهند. هسته‌ها تیره هستند و کروماتین ضخیم یا چروکیده دارند. هستک‌ها و واکنش‌ها و واکنش‌ها شدن سیتوپلاسمی بزرگ در تعداد کمی از سلول‌ها مشاهده می‌شود.
- B. change IUD که به صورت یک دسته سلولی غده‌ای با واکنش‌های سیتوپلاسمی بزرگ و توخالی (سلول "signet ring") تظاهر می‌کند.
- C. HSIL، هسته‌ها کروماتین درشت و منظمی را نشان می‌دهند.
- D. آدنوکارسینوم آندومتر، کروماتین ظریف و نامنظم، واکنش‌ها شدن سیتوپلاسم همراه با فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها.
- نتیجه خوش‌خیم تغییرات IUD با آگاهی از سابقه بیمار و با آزمایش‌های پاپ اسمیر منفی در فالوآپ بیمار و HSIL و آدنوکارسینوم با بافت‌شناسی تأیید شدند.

Table 3. IUD atypia, HSIL, and adenocarcinoma – morphological characteristics

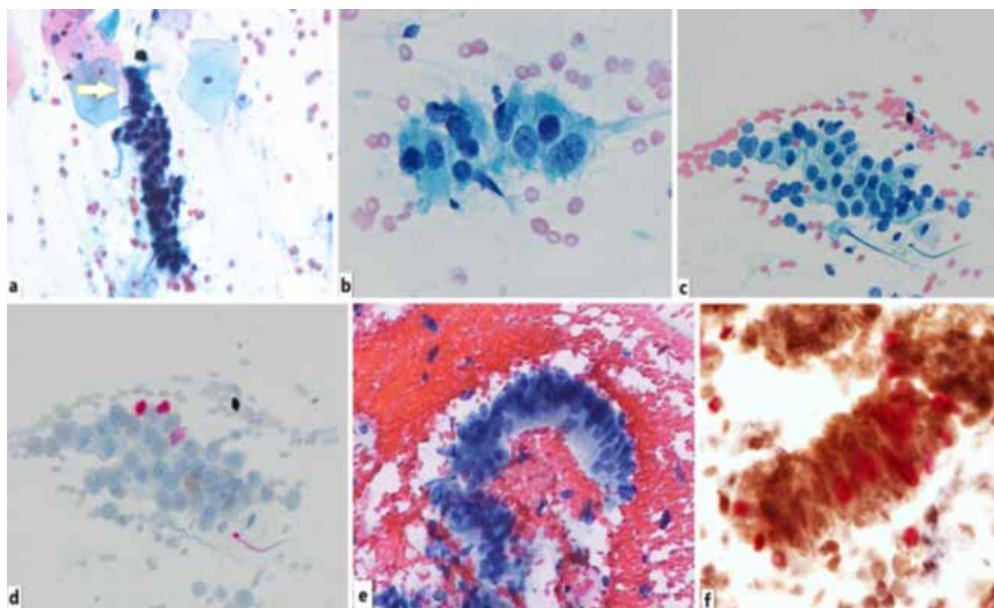
	IUD atypia	HSIL	Adenocarcinoma
Nuclear size	Enlarged	Enlarged	Variable, usually enlarged
Nuclear size variation	Mild to moderate	Present	Variable
N/C ratio	Increased	Increased	Variable, usually increased
Chromatin	Dense, wrinkled	Coarsely granular, regular	Finely granular or irregular
Nuclear chromasia	Hyperchromatic	Hyperchromatic	Normochromatic or mildly hyperchromatic
Nuclear border	Regular or irregular	Irregular, indented, convoluted	Regular
Nucleoli	Can be present	Absent	Present, single, or multiple
Cell shape	Usually round to oval	Round or polygonal	Columnar, round, or oval with eccentric nuclei
Cytoplasmic features	Vacuolization, dense cytoplasm	Dense, rarely vacuolised	Basophilic, fine, sometimes vacuolised
Type of desquamation	Single cells, small glandular clusters	Single cells, rows, three-dimensional clusters	Three-dimensional balls, rosettes, papillary, glandular clusters
Background	Clean	Clean	Usually with blood and tumor diathesis

IUD, intrauterine device; HSIL, high-grade intraepithelial lesion; N/C ratio, nucleo-cytoplasmic ratio.

هسته‌ها هیپرکروماتیک هستند و ممکن است کمی نامنظم باشند و معمولاً بیضوی یا کشیده هستند. کروماتین به طور یکنواخت توزیع شده است و هستک‌ها نامشهودند. سیتوپلاسم کم است اما ممکن است واکوئله باشد. ویژگی اصلی که می‌تواند در تمایز از ضایعه با درجه بالا کمک کند، لبه‌های مرکزی یا صفحات انتهایی بدون مژک است که می‌تواند بعد از مشاهده دقیق یافت شود. تست HPV یا رنگ‌آمیزی DUAL با p16/Ki-67 می‌تواند مفید باشد، که در متاپلازی توبال منفی است و در AIS مثبت است.

متاپلازی توبال:

متاپلازی توبال فرآیند تغییر متاپلاستیک سلول‌های غددی آندوسرویکال به نوعی از سلول‌های اپیتلیالی لوله فالوپ است. این وضعیت می‌تواند به صورت دسته‌های سلولی متراکم هیپرکروماتیک چند لایه (HCGS) با اندازه‌ها و اشکال مختلف، مانند دسته‌های سلولی جامد، نوارها و نمای روزت شکل ظاهر شود، که می‌تواند منجر به تشخیص نادرست آدنوکارسینوما درجا (AIS) یا HSIL شود. سلول‌های موجود در متاپلازی توبال بزرگ بوده و نسبت هسته به سیتوپلاسم (N/C) بالایی دارند.

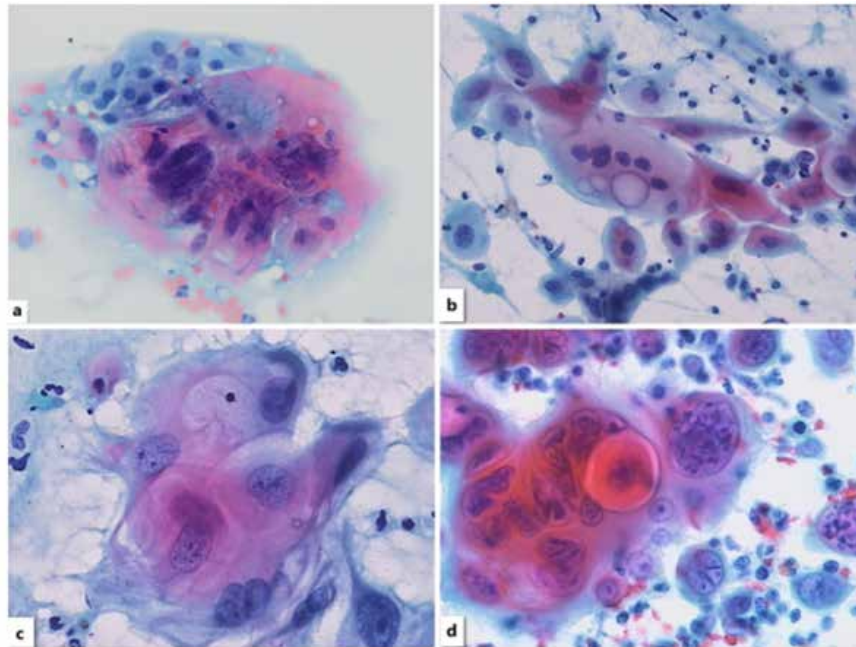


(A) متاپلازی توبال که نواری از سلول‌های بزرگ را نشان می‌دهد، با نسبت N/C افزایش یافته، هسته‌های هیپرکروماتیک و هستک‌های نامشخص. سلول‌ها دارای حاشیه مژک دار (فلش) هستند.
 (B) متاپلازی توبال، مژک‌ها به سختی قابل مشاهده هستند، اما صفحات انتهایی در تعداد اندکی سلول مشاهده می‌شوند.
 (C) متاپلازی توبال با کروماتین خشن هسته، بدون مژک یا صفحات انتهایی
 (D) همان کلاستر سلولی در C، منفی برای رنگ آمیزی دوگانه p16/Ki-67
 (E) نوار AIS با هسته‌های کشیده pseudostriated با کروماتین خشن
 (F) نوار AIS مثبت در رنگ آمیزی دوگانه p16/Ki-67
 متاپلازی توبال و AIS با هیستولوژی تأیید شدند.

تغییرات ناشی از رادیاسیون:

باشد و گاهی با واکنش‌های واسیون همراه است. تشخیص افتراقی اصلی شامل دیسپلازی و کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) است که نسبت N/C بالایی دارند، هسته‌های تیره و نامنظم و کروماتین نامنظم و متراکم دارند. کارسینوم سلول سنگفرشی کراتینیزه گاهی می‌تواند شبیه تغییرات ناشی از اشعه باشد، اما در این موارد، نارنجی شدن (Orangeophilia) سیتوپلاسمی واضح (کراتینیزاسیون) و دیاتز توموری مشاهده می‌شود. برای تفسیر صحیح، مهم است که اطلاعات مربوط به رادیوتراپی که توسط پزشک ارائه شده یا در پرونده الکترونیکی بیمار بررسی شده، در دسترس باشد. بعد از ۴ تا ۶ ماه از زمان تابش، ویژگی‌های مورفولوژیکی تغییرات ناشی از اشعه به تدریج کاهش می‌یابند.

تغییرات ناشی از اشعه عمدتاً در اپیتلیوم سنگفرشی پس از رادیوتراپی ناحیه لگن رخ می‌دهند. سلول‌های سنگفرشی می‌توانند به طور قابل توجهی بزرگ شوند که این افزایش سایز هم در سیتوپلاسم و هم هسته است، بدون اینکه نسبت هسته به سیتوپلاسم (N/C) افزایش یابد. این سلول‌ها ممکن است چند هسته‌ای و با اشکال عجیب باشند. کروماتین یکنواخت است، حاشیه هسته منظم و هستک‌ها نامشهودند. تغییرات دژنراتیو، واکنش‌های واسیون یا تکه‌تکه شدن می‌تواند در هسته دیده شود. هیپرکروماتیسم خفیف و همچنین هیپرکروماتیسم و کروماتین smudgy نیز ممکن است وجود داشته باشد. سیتوپلاسم ممکن است کم‌رنگ یا آمفوفیلیک



(A) تغییرات رادیاسیون اپیتلیوم سنگفرشی که سلول‌های بسیار بزرگ چند هسته‌ای را نشان می‌دهد اما نسبت N/C افزایش نیافته است.
 (B) تغییرات رادیاسیون با اشکال سلولی عجیب و غریب، کروماتین یکنواخت، عدم وجود هستک‌های برجسته و نسبت N/C پایین. واکنش واکنش و آمفوفیلی سیتوپلاسم مشاهده می‌شود.
 (C) تغییر رادیاسیون همراه با تغییرات دژنراتیو هسته‌ای و سیتوپلاسمی
 (D) SCC با سلول‌های بدخیم پلئومورفیک که هسته‌های تیره و نامنظم، کروماتین متراکم و هستک‌های نامنظم را نشان می‌دهند. کراتینیزاسیون به صورت orangeophilia سیتوپلاسم مشاهده می‌شود.
 تغییرات ناشی از رادیاسیون با آگاهی از سابقه بیمار تشخیص داده شد و SCC با هیستولوژی تأیید شد.

دسته‌های متراکم هیپرکروماتیک (HCG):

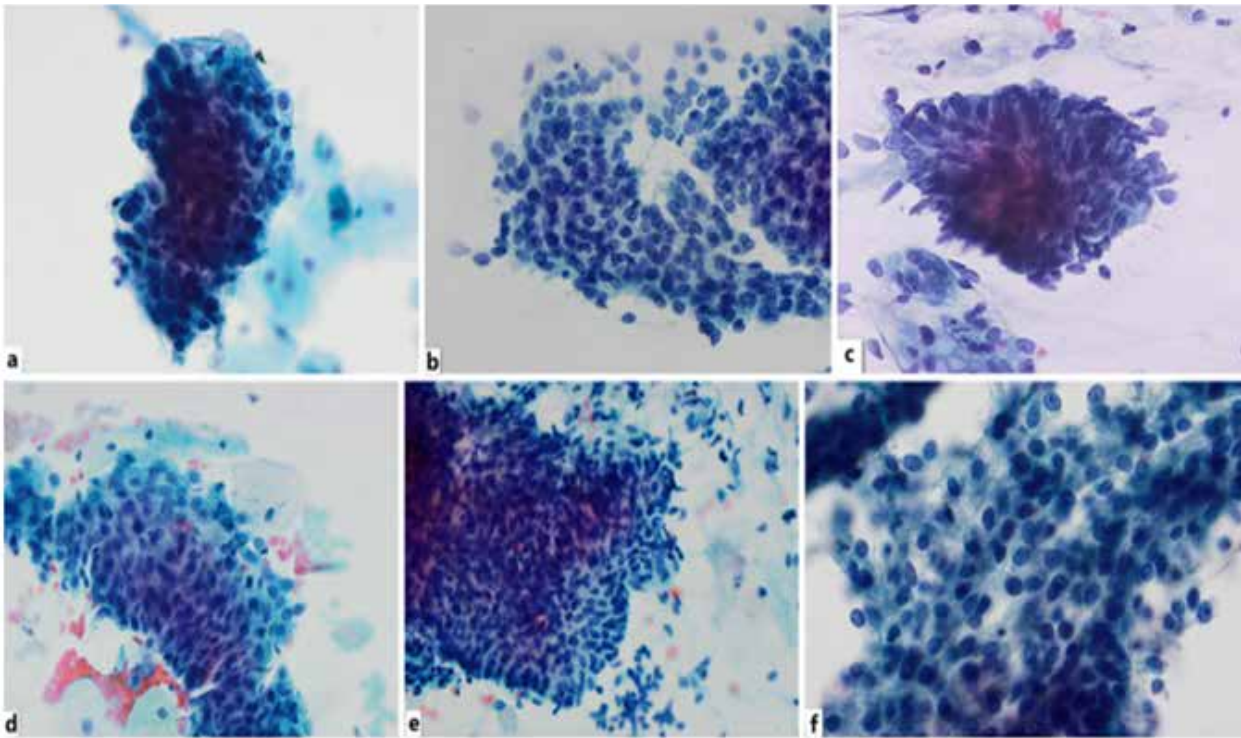
HCG یک ویژگی مورفولوژیک به خوبی توصیف شده در تست پاپ است و می‌تواند باعث نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب شود. معمولاً نمایانگر بافت‌های خوش خیم مانند متاپلازی سنگفرشی، آتروفی، سلول‌های غددی واکنشی، متاپلازی لوله‌ای و آندومتری است که از ناحیه پایین رحم (LUS) منشأ می‌گیرد، اما تشخیص افتراقی شامل HSIL و AIS است.

HCG که نمایانگر HSIL است، می‌تواند با دسته‌های سینسیشیال که در آن‌ها پلاریتی هسته‌ای از بین رفته است شناسایی شود. هسته‌ها معمولاً مونوفرمیک هستند. گاهی در دسته سلولی، یک یا چند هسته می‌توانند دو یا سه برابر بزرگ‌تر از دیگر هسته‌های کوچک یا

متوسط باشند. هستک‌ها نامشخص هستند، اما میتوزهای گاه‌به‌گاه ممکن است دیده شوند. ویژگی‌های هسته‌ای HSIL معمولاً در حاشیه‌های دسته سلولی به خوبی قابل مشاهده است. در AIS، کلاسترهای سلولی حاوی هسته‌های کشیده، نمای پر مانند (feathering) و کروماتین خشن و نامنظم هستند. در سلول‌های غددی خوش خیم یا سلول‌های متاپلاستیک سنگفرشی نابالغ که به صورت HCG خود را نشان می‌دهند، هسته‌ها یونیفرم، گرد تا بیضوی، با کروماتین یکنواخت و حاشیه هسته‌ای نامنظم هستند. پلاریتی هسته‌ای حفظ می‌شود. در اپیتلیوم سنگفرشی، حدود سیتوپلاسمی حفظ می‌شود و در اپیتلیوم غددی، حاشیه صاف کلاستر سلولی معمولاً حداقل به صورت جزئی قابل مشاهده است. زمانی

تفسیر HCG ها به ویژه در نمونه های (LBC liquid based)، در مقایسه با اسمیرال conventional، چالش برانگیز است. در LBC، دسته های سلولی معمولاً بسیار تیره و سه بعدی هستند. رنگ آمیزی دوگانه ایمونوسیتوشیمیایی برای بیومارکر p16/Ki-67 که معمولاً در HSIL مثبت است، می تواند در تشخیص افتراقی مفید باشد.

که اسمیر آندوسرویکال به طور Vigorous با برس انجام شود، سلول های اپیتلیال و استرومای آندومتر از ناحیه LUS می توانند در اسمیردهانه رحم ظاهر شده و به صورت HCG نمایان شوند. در این موارد، غدد توبولار با استرومای متصل مشاهده می شوند. سلول های آندومتر تیره و کوچک هستند و حدود هسته ها ممکن است به دلیل اثر shrinkage نامنظم باشند.



(A) HSIL به صورت HCG با یک کلاستر سنسیشیال و با از دست دادن پلاریتی هسته مشاهده می شود. هسته ها مونومورف با حاشیه هسته ای نامنظم هستند. در اسمیرهای liquid-based، ویژگی های هسته ای HSIL در حاشیه های دسته های سلولی بهتر مشخص می شوند

(B) HSIL با هسته های مونومورف و کروماتین گرانولار خشن

(C) AIS با هسته های کشیده و روی هم افتاده، و nuclear feathering در حاشیه ها

(D) HCG مرتبط با متابلازی خوش خیم نابالغ با هسته های بیضی شکل و کروماتین یکنواخت، حدود سلولی حفظ شده اند

(E) HCG مرتبط با سلول های اپیتلیال خوش خیم آندومتر با هسته های بیضی کوچک، کروماتین یکنواخت و پلاریتی هسته ای حفظ شده است

(F) سلول های استرومایی آندومتر، پراکنده، با هسته های کوچک بیضی شکل، نوروکروماتیک و کروماتین ظریف

HSIL و AIS با هیستولوژی تأیید شدند، موارد خوش خیم HCG، تست پاپ اسمیر منفی داشتند.

نتیجه‌گیری:

ضروری است تا خطاها را به حداقل برسانند و در این راستا پروتکل‌های تضمین کیفیت (QA) آزمایشگاه سیتولوژی باید اجرا شوند، که از توصیه‌های ملی یا بین‌المللی پیروی می‌کنند.

غربالگری مجدد اسلایدهای منفی یک اقدام مهم دیگر برای QA است. بازنگری تست پاپ با تشخیص نادرست الزامی است و باید به‌عنوان یک فرایند آموزشی در نظر گرفته شود. همچنین، پزشکان باید از مواردی که می‌توانند منجر به نتایج مثبت یا منفی کاذب در آزمایش پاپ شوند، مطلع شوند. جلسات مولتی دیسیپلینری متشکل از متخصصان زنان، رادیولوژیست‌ها، آنکولوژیست‌ها، پاتولوژیست‌ها و سیتوپاتولوژیست‌ها، که در آن تمامی موارد و نتایج متناقض مورد بحث قرار می‌گیرند، برای بهبود مراقبت از بیماران بسیار مهم هستند.

چاش‌های موجود در تست پاپ که در بالا مطرح شده‌اند، شامل تعدادی مثال از موارد موجود هستند، اما منابع بیشتری از خطاها نیز در تفسیر تست پاپ می‌توانند وجود داشته باشند. این موارد شامل نمونه‌های ناکافی، وجود artifact، عفونت‌های ویروسی غیر Arias-Stella changes، HPV، پمفیگوس، تومور دیاتز، هیپرپلازی میکروگلدولار، انواع نادر سرطان سرویکس، تومورهای متاستاتیک، نئوپلاسم‌های غیر اپیتلیالی، سرویسیت لنفوسیتیک، سلول‌های آندومتر در دوران قاعدگی، تغییرات دسیدوال، کمبودهای ویتامینی و دیگر موارد چالش‌برانگیز هستند. آگاهی از چالش‌های تشخیصی در سیتولوژی سرویکس و شناخت ضایعاتی که از نظر مورفولوژی شبیه به هم هستند و تشخیص‌های افتراقی برای سیتوپاتولوژیست‌ها

REFERENCE:

Vrdoljak-Mozetič D, Štemberger-Papić S, Verša Ostojić D, Rubeša R, Klarić M, Eminović S. Pitfalls in Gynecological Cytology: Review of the Common and Less Frequent Entities in Pap Test. *Acta Cytologica*. 2024;68:281–298. doi:10.1159000539637/.

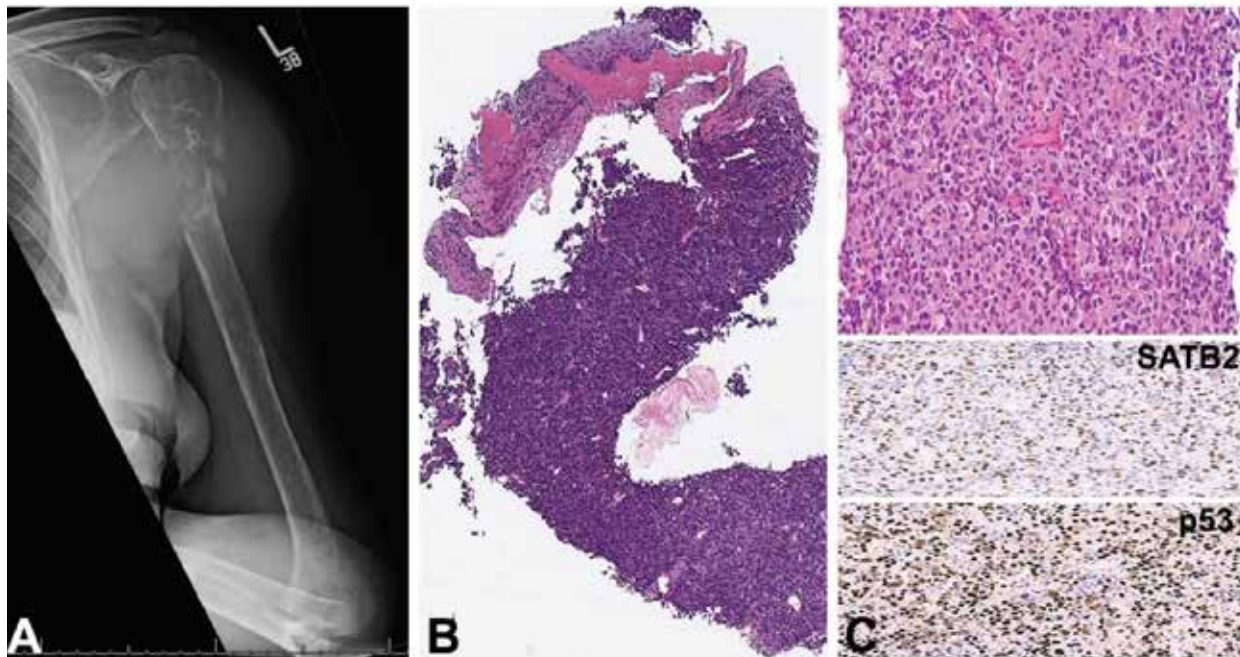
شناسایی یک جهش تشخیصی و ترانوستیک توسط NGS در سارکوم با درجه بالا استخوان بازو

ترجمه: دکتر مهدی منتظر فلوشیپ پاتولوژی مولکولی و سیتوژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

بخش فوقانی تومور افزایش سیگنال سپتوم را نشان داد که بیانگر انکوندروما است، در حالی که بخش دیستال ضایعه، افزایش بی نظم و ناهمگن سیگنال به همراه یک توده بزرگ بافت نرم را نشان داد که از حفره مدولاری امتداد یافته است. این یافته های تصویربرداری مطرح کننده کندروسارکوم تمایز زدایی شده (dedifferentiated) بود. غدد لنفاوی برجسته زیر بغل مشاهده شد. با این حال، هیچ متاستاز دوردستی یافت نشد.

بیمار برای مدیریت بیشتر بیماری به مؤسسه ما ارجاع شد، جایی که قبل از دریافت بررسی MRI از مرکز اولیه، عکسبرداری با اشعه ایکس و سپس بیوپسی

خانم ۷۵ ساله با سابقه ملانوم محدود به ساعد راست که شش سال پیش جراحی اکسیزیونال شده بود، با شکایت درد مداوم شانه چپ از دو ماه قبل مراجعه کرد. او در ابتدا با فیزیوتراپی و هیدروکودون درمان شد که تاثیری نداشت. بررسی اولیه در یک موسسه دیگر شامل عکسبرداری با اشعه ایکس از شانه چپ (شکل 1A) میشد که یک ضایعه لیتیک مخرب را در ناحیه پروگزیمال استخوان بازوی چپ همراه با یک شکستگی پاتولوژیک نشان داد. MRI (شکل 1B) یک تومور دوگانه به اندازه تقریبی ۷٫۵ سانتی متر را نشان داد که کورتکس خلفی-میانی استخوان بازو را از هم گسیخته و به بافت های نرم گسترش یافته است.



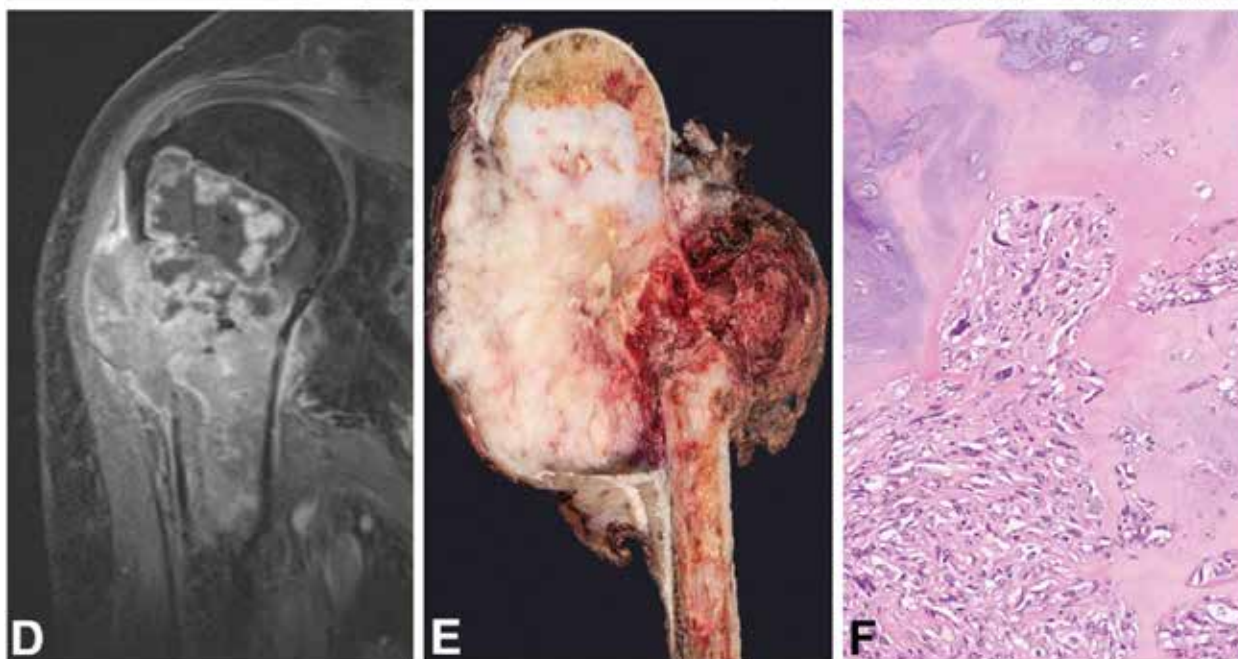
پروتئین SOX9، SOX10، BRAF-V600E، 1، پروتئین S100، پان کراتین و GATA3 منفی بودند (در شکل نشان داده نشده اند). شاخص پرولیفراسیون Ki-67 تقریباً ۹۰ درصد بود. وجود استئوئید با SATB2 و P53 مثبت، احتمال استئوسارکوم را به عنوان تشخیص اولیه یا به عنوان جزء تمایز زدایی شده کندروسارکوم افزایش داد. از آنجایی که شیمی درمانی قبل از عمل معمولاً در موارد استئوسارکوم یا سارکوم تمایز نیافته و نه به طور معمول در موارد کندروسارکوم تمایز زدایی شده انجام می شود، این تمایز از نظر بالینی مهم بود.

تشخیص اولیه به شکل نئوپلاسم بدخیم درجه بالا، احتمالاً کندروسارکوم تمایز زدایی

سوزنی با هدایت اولتراسوند (شکل‌های 1B و 1C) انجام شد. برشهای بافت‌شناسی، صفحات سلول‌های اپیتلیوئید بزرگ با حاشیه‌های سیتوپلاسمی کاملاً مشخص با رسوب استئوئید و یک قطعه بسیار کوچک از غضروف آتیپیک را نشان دادند. تشخیص افتراقی مورفولوژیک اولیه شامل ملانوم متاستاتیک، کارسینوم متاستاتیک پستان و سارکوم با درجه بالا از جمله کندروسارکوم تمایز زدایی شده بود. ایمنونوهیستوشیمی بر روی مقاطع بافتی ثابت شده در فرمالین و قالب گیری شده در پارافین (FFPE) نشان داد که سلولهای توموری برای SATB2 (شکل 1C-قسمت میانی) و p53 (شکل 1C-قسمت پایینی) مثبت و برای-MART

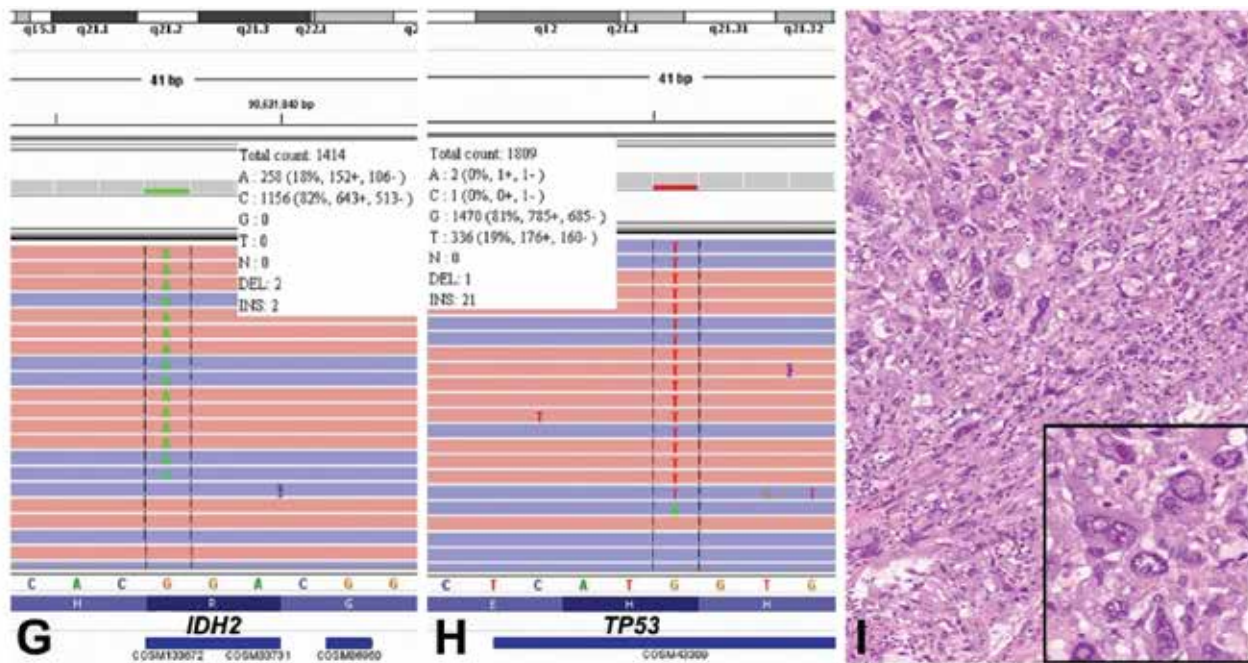
مهارکننده pan-IDH بود. بیمار تحت رزکسیون رادیکال تومور (شکل 1E) با بازسازی اندوپروستتیک پروگزیمال هومروس چپ قرار گرفت. بررسی میکروسکوپی نمونه جراحی، نواحی جزئی از کندروسارکوم معمولی را نشان داد (شکل 1F). با این حال، اکثر تومور تمایز زدایی شده و با ویژگیهای آناپلاستیک درجه بالا، از جمله هسته های بزرگ و عجیب (bizarre) با شبه انکلوزیون، حاشیه هسته ای نامنظم، توزیع کروماتین متغیر، و سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک بود (شکل 1، تصویر الحاقی - inset). بیمار سیکل اول درمان با مهارکننده IDH را دریافت کرده و پرتودرمانی توصیه شد. متأسفانه، بیمار در پیگیری گم شده (lost to follow-up) و چهار ماه پس از جراحی فوت کرد.

شده، ارائه و بافت FFPE برای استخراج DNA و توالی یابی نسل جدید هدفگیری شده (targeted NGS) به آزمایشگاه تشخیص مولکولی فرستاده شد. ما آنالیز جهشی را روی توالی یاب مبتنی بر نیمه‌رسانا تورنت از پانل سفارشی شده ۵۰ ژن مرتبط با سرطان انجام دادیم. جهش در ژنهای IDH2 (NM_002168.2(IDH2):c.516G>T TP53 (NM_000546.5(TP53) p.R172S) شناسایی شدند (شکل‌های 1G و 1H). هیچ جهشی در ژن BRAF دیده نشد. وجود جهش IDH2، یافته های اولیه رادیولوژیک، مورفولوژیک و ایمونوفنوتیپی کندروسارکوم تمایز زدایی شده را تایید کرد. بنابراین، بیمار واجد شرایط شرکت در کارآزمایی بالینی یک



در گلیوما توصیف شدند، جهش های خاص در باقیمانده آرژینین ۱۷۲ IDH2 در تومورهای سلول ژانت استخوان و تومورهای غضروفی گزارش شده است. پروتئین های جهش یافته IDH2 فعالیت های آنزیمی منحصر به فردی را کسب می کنند که موجب تسهیل تولید انکومتابولیت دی-۲-هیدروکسی گلو تارات شده که به نوبه خود آنزیم های وابسته به 2OG را مهار می کند. جهش IDH2-R172S در ۸۷ درصد انکندرومها و ۷۰ درصد همانژیوم های سلول دوکی همراه با بیماری اولیر (Ollier) و سندرم مافوچی (Maffucci) یافت شده است. با اینحال، جهش های IDH1/2 را می توان در ۸۷ درصد کندروسارکوم های تمایز زدایی شده و ۳۰ درصد کندروسارکوم های معمولی نیز یافت. بعلاوه، جهش های IDH1/2 در کدونهای ۱۳۲

جهش در ژن های کدکننده آنزیم ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH) ۱ و ۲ در چندین تومور، از جمله گلیوما، برخی از لوکمی های حاد، تومورهای غضروفی، کارسینوم های تیروئید، کلانژیوکارسینوم، سرطان پروستات، پاراگانگلیوما، کارسینوم کولورکتال و ملانوم مشاهده شده است. IDH2 در میتوکندری تبدیل ایزوسیترات به آلفا-کتوگلو تارات، که با نام ۲-اکسوگلو تارات (2OG) نیز شناخته می شود، را به عنوان بخشی از تبدیل پیرووات به گلو تارات در چرخه کربس کاتالیز کرده، و در نتیجه نقش مهمی در متابولیسم سلولی و تولید انرژی ایفا می کند. آنزیم هایی از جمله هیستون متیلازها و سایر هیدروکسیلازها برای عملکرد مناسب به 2OG وابسته هستند. در حالیکه جهش های سوماتیک IDH1/2 برای اولین بار



مورد سارکوم بافت نرم به عنوان بیماری زا گزارش شده است. مطالعات نشان داده اند که پروتئینهای جهش یافته p53 نیمه عمر طولانی تری دارند که در اکثر موارد مانند بیمار ما منجر به مثبت شدن p53 در ایمونوهیستوشیمی می شود. در نتیجه، ایمونوهیستوشیمی p53 جایگزین خوبی برای وضعیت جهش TP53 است. مقدار یا کیفیت محدود نمونه می تواند منجر به تشخیص میکروسکوپی مبهم شود و بنابراین شناسایی جهش (های) خاص توسط NGS می تواند به تشخیص نهایی و مدیریت بیماری کمک کند. به طور خلاصه، این مورد نشان می دهد که چگونه ادغام داده های بالینی، رادیولوژیک، پاتولوژیک و مولکولی می تواند به پاتولوژیست ها در دستیابی به تشخیص صحیح کمک کند، که برای درمان شخصی شده بعدی بسیار مهم است.

و ۱۷۲ برای افتراق کندروسارکومهای تمایز زدایی شده از سارکوم پلئومورفیک فاقد تمایز استخوان کمک کننده هستند. فرآیند تمایززدایی، پیچیده بوده و کاملاً شناخته نشده است. گزارش های ابتدایی، تغییرات ژنتیک مشابهی را در هر دو مؤلفه از جمله از دست دادن کروموزوم ۱۳ و بیان بالای p53 و همچنین در مؤلفه آناپلاستیک، آنوپلوئیدی شدید، از دست دادن هتروزیگوزیتی در جایگاه های دیگر و آمپلیفیکاسیون و حذف چندین کروموزوم دیگر را شناسایی کردند. جهش بدمعنی TP53 (missense) در بیمار ما (H179N)، در پایگاه داده های کاتالوگ جهش های سوماتیک در سرطان (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, COSMIC) در حداقل ۲۷ نمونه مختلف از جمله کارسینومهای اولیه دستگاه گوارش و یک

تشکر و قدردانی:

حق نشر اصل این مطلب متعلق به Cap Today است. این ترجمه با اجازه ایشان انجام و منتشر شده و مسوولیت ترجمه به فارسی به عهده دکتر مهدی منتظر است.

منبع:

Ruiz-Cordero R, Meis JM, Broaddus RR. Identification by NGS of a diagnostic and theranostic mutation in a high-grade sarcoma of the humerus. Cap Today. January 2019.

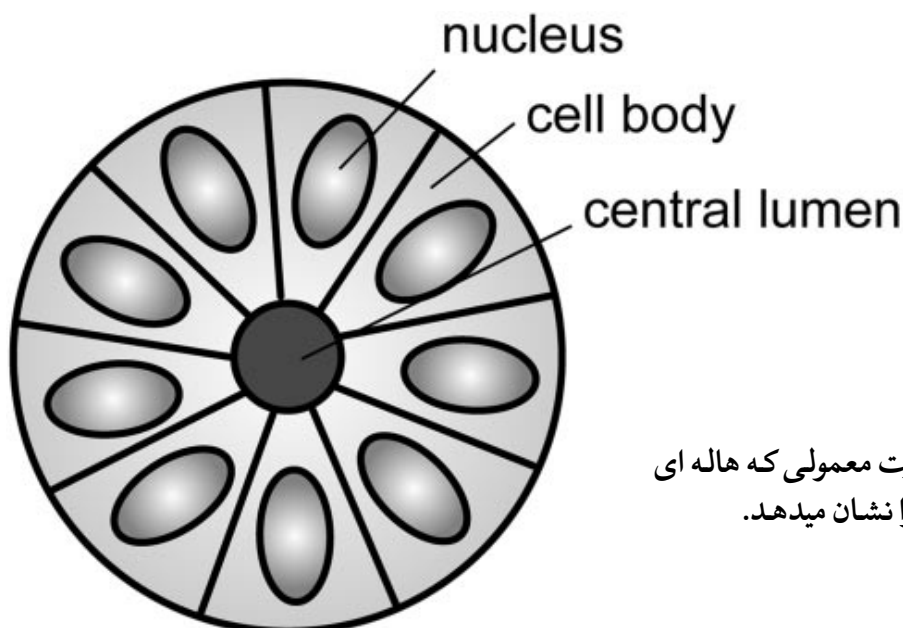
نوروپاتولوژی: روزت و پسودوروزت

دکتر محمد جدیدیان دستیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر ماندانا رحیمی استادیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده:

برخی دیگر کمتر اختصاصی بوده، اما با این وجود به شکل قابل توجهی تشخیص های افتراقی را محدود می سازند. مبانی دقیق بیولوژیک برخی از الگوهای بافت شناسی؛ کمتر شناخته شده اند اما با این وجود شناسایی آنها مفید میباشد. اگر چه روشهای پیشرفته تر بررسی بافتی نمونه ها؛ مانند هیستوشیمی و ایمونوهیستوشیمی، آنالیز ژنتیکی و میکروسکوپ الکترونی گسترش پیدا کرده است؛ اما بررسی میکروسکوپی نمونه های H&E همچنان از مولفه های مهم در تشخیص تومورها است. یکی از الگوهای نوروپاتولوژیک شایع که در برخی تومورهای خاص دیده میشود، روزت است. هدف از این مقاله، بررسی الگوهای روزت و پسودوروزت است که در زمینه تومورهای مانند مدولوبلاستوما، تومور نورواکتودما بدوی (PNET)، رتینوبلاستوما، اپاندیموما، نوروسایتوما مرکزی، و پینئوسایتوما دیده میشود.

تشخیص نوروپاتولوژیک تومورهای مغزی بر اساس بررسی میکروسکوپی نمونه های بافتی حاصل از جراحی توده مشخص در رادیوگرافی است که در فرمالین فیکس شده اند؛ تشخیص اولیه اغلب با فروزن سکشن صورت میگیرد، هرچند تشخیص قطعی معمولاً به بررسی های دقیق تری نیاز دارد. به طور معمول، بافت ابتدا برای حداقل چند ساعت در بافر فرمالین ۱۰٪ فیکس میگردد، از طریق یک سری فرآیندهای دهیدراتاسیون و پاک کنندگی پردازش میشود، و در یک موم سخت، مانند پارافین، قرار میگیرد. پارافین باعث میشود که بافت به صورت نازک توسط میکروتوم برش داده شده، بر روی یک اسلاید شیشه ای منتقل و سپس با رنگ هایی مانند همتوکسیلین - ائوزین (H&E)، که عناصر مختلف سلولی را از هم متمایز میسازد رنگ آمیزی می شود. برخی از الگوهای بافت شناسی؛ شاخص هستند؛ اگر چه پاتوگنومونیک نمیشوند و



شکل ۱: تصویری شماتیک از روزت معمولی که هاله ای از سلولها در اطراف لومن مرکزی را نشان میدهد.

رشد تومور ایجاد میگردند. به عنوان مثال، پس رفت تومور (Regression) ممکن است با جابجایی سیتوپلاسم منجر به کشیده شدن هسته به سمت خارج شود. اگرچه وجود روزت های اولیه میتواند بیانگر یک تشخیص خاص باشند اما معمولاً روزت های ثانویه برای یک نوع تومور خاص؛ پاتوگنومیک محسوب نمیشود. اصطلاحات و توصیفات مبهم در گذشته باعث ایجاد سردرگمی در استفاده از این اصطلاح شده است؛ با این حال، به طور کلی انواع مختلفی از روزت های اولیه در پاتولوژی شناخته شده اند.

روزت هومر رایت (Homer Wright Rosette):

روزت هومر رایت به افتخار جیمز هومر رایت (۱۸۶۹-۱۹۲۸)، اولین مدیر آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان جنرال ماساچوست و سازنده رنگ آمیزی رایت نامگذاری شده است. وی دسته

روزت چیست؟

روزت ها از هاله یا آرایش چرخ درشکه ای (spoke-wheel) سلولها اطراف یک هسته یا توبی مرکزی تشکیل می شوند (شکل ۱). توبی مرکزی میتواند به صورت لومن خالی یا فضایی متشکل از زوائد سیتوپلاسمی باشد. سیتوپلاسم هر یک از سلولهای روزت؛ اغلب به شکل گوه ای است به طوری که راس آن به سمت لومن مرکزی و هسته آن به سمت محیط قرار گرفته اند و یک حلقه یا هاله در اطراف توبی تشکیل میدهند. این الگو به خاطر ساختار گل مانند خود، شبیه پنجره های گل رز است که در بسیاری از کلیساهای جامع گوتیک دیده میشود (شکل ۲).

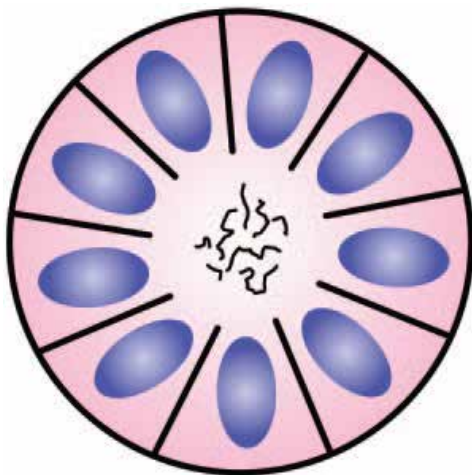
روزت ها را میتوان تظاهرات اولیه یا ثانویه ساختار تومور ها دانست. روزت های اولیه به عنوان الگوی رشد کاراکتریستیک یک نوع تومور خاص در نظر گرفته میشوند، در حالیکه روزت های ثانویه از تاثیر عوامل خارجی بر

معتقدند که وجود آنها نشان دهنده؛ تمایز عصبی می باشد. مواد فیبریلاری ظریف موجود در لومن مرکزی روزت هومر رایت از جنس نوروپیل می باشد که شامل زوائد عصبی ابتدایی یا نوریت ها است.

اگرچه بیشتر مدولوبلاستوما؛ تومورهای ابتدایی (با تمایز کم) قلمداد میشوند، اما درجات متغیری از تمایز تقریباً همیشه در بررسی میکروسکوپی، ایمونوهیستوشیمی و فراساختاری آنها مشاهده میشود، علاوه بر این، برخی از سلولهای مدولوبلاستوما در نمونه بافتی و کشت های سلولی، دارای میکروتوبول، وزیکولهای ترشحی- عصبی؛ وزیکول های سیناپسی و همچنین اتصالات سیناپسی هستند که همگی از ویژگیهای نوروبلاست ها و همچنین نورونهای بالغ می باشند. صرف نظر از زیر گروه های مدولوبلاستوما، شواهد

ای از تومورهای سیستم عصبی سمپاتیک و آدرنال را شناسایی کرد که به نوروبلاستوما معروف گردیدند. در این ضایعات ساختارهای توپیی شکلی وجود دارند که شبکه فیبر ماندی را محصور کرده اند (شکل ۳). این فیبرها مانند فیبرهایی که در نوروگلیاها هستند؛ رنگ نمی گرفتند، و او اینگونه فرض کرد که آنها زواید نورونی اولیه ای هستند که شبیه به سیستم عصبی سمپاتیک می باشند. روزت هومر رایت که مشخصاً به صورت لومن یا توپیی مرکزی پر شده با زواید فیبر مانند می باشد؛ در مدولوبلاستوما و تومورهای مشابه خارج از مخچه که با عنوان PNET شناخته میشوند دیده میشود. (شکل ۴).

اگرچه مکانیسم سلولی منجر به تشکیل روزت در مدولوبلاستوما و اهمیت آنها به طور کامل شناخته نشده اند، اما بیشتر محققان



شکل ۳: تصویری شماتیک از روزت هومر رایت. هاله ای از سلولها که توپیی مرکزی حاوی شبکه تور مانند یا الیاف می باشد را احاطه کرده اند.



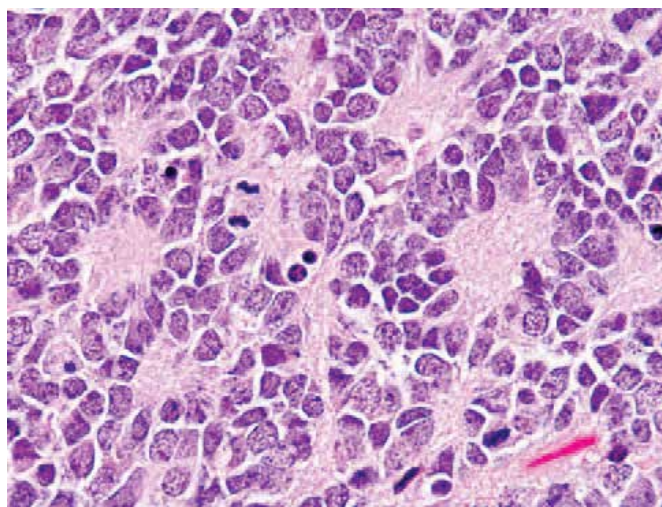
شکل ۲: نمونه ای از پنجره کل رز کلیسای جامع.

بر این است که جمعیت های سلولی ای که تمایز عصبی را نشان میدهند گلیکوپروتئین ها و گلیکولیپیدهایی را ترشح میکنند که واسطه شناسایی و چسبندگی سلول به سلول می باشند. یک فرضیه این است که این مارکرهای چسبندگی سطح سلول باعث میشود اجسام سلولی در حال رشد به صورت خوشه ای؛ تجمع یابند و زواید سیتوپلاسمی ابتدایی آنها به هم گره بخورند. با رشد سلولها کلافه ای از زواید سیتوپلاسمی در مرکز قرار گرفته و اجسام سلولی به محیط پیرامون فشرده میشوند، بنابراین ساختار روزت تشکیل می شود.

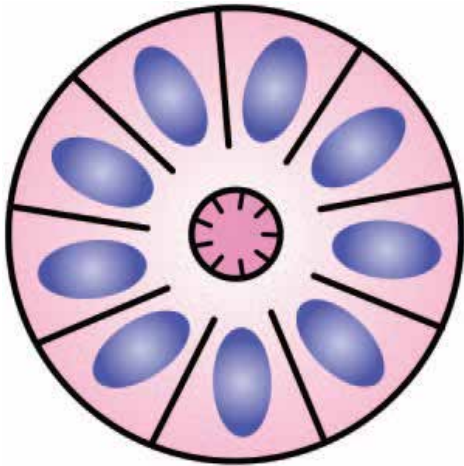
اگرچه شناسایی روزت های هومر رایت در تومورهای حفره خلفی مغز تقریباً پاتوگنومیک مدولوبلاستوما است، اما روزت فقط در یک سوم این تومورها مشاهده میشوند. علاوه بر این، روزت هومر رایت ممکن است در

تمایز عصبی در بررسی ایمونوهیستوشیمی تقریباً در همه موارد با رنگ پذیری مارکرهای عصبی مانند سیناپتوفیزین، NSE و پروتئین نوروفیلاننت اثبات شده است. برخی از تومورهای مدولوبلاستوما ممکن است اشکال دیگری از تمایز مانند تمایز آستروسیتی را با رنگ پذیری مارکر GFAP نشان دهند. تمایز عضله اسکلتی و ملانوسیتی بسیار ناشایع تر بوده و به ترتیب نشاندهنده واریانت های مدولومیوبلاستوما (Meduloblastoma) و مدولوبلاستوما ملانوسیتیک (Melanocytic Meduloblastoma) هستند.

اگرچه اهمیت روزت در مدولوبلاستوما به نظر میرسد تمایز عصبی را در بخش هایی از یک تومور ابتدایی منعکس میسازد، ولی همچنان مکانیسم تشکیل روزت کاملاً شناخته شده نیست. اعتقاد



شکل ۴: تصویر میکروسکوپی از یک PNET که چندین روزت هومر رایت را نشان میدهد. کلاستر سلولها در هر روزت، ناحیه مرکزی حاوی نوروپیل غنی از فیبر را احاطه کرده است (H&E، بزرگ نمایی اصلی ۴۰۰x).



شکل ۵: تصویری شماتیک از روزت Flexner-Wintersteiner. هاله‌ای از سلولها؛ توپی مرکزی که تقریباً خالی است را احاطه کرده است. زواید کوچک سیتوپلاسمی از سلولها به سمت لومن کشیده شده اند.

این تفاوت توسط میکروسکوپ الکترونی تایید شده؛ زیرا سلولهای تومورال تشکیل دهنده روزت Flexner-Wintersteiner دارای ویژگی‌های فراساختاری سلولهای فتورسپتور بدوی هستند. علاوه بر این، خصوصیات؛ رنگ پذیری لومن این روزت؛ شبیه به سلولهای مخروطی و سلولهای استوانه‌ای در شبکه‌ها هستند. اگرچه این نوع روزت کاراکترستیک رتینوبلاستوما است (شکل ۶) ولی ممکن است در پینیوبلاستوما و مدولوپیتلیوما که تصور میشود تمایز شبکه‌ای دارند نیز شود.

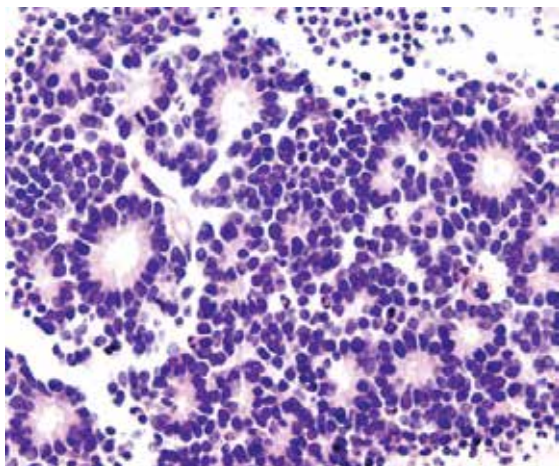
روزت اپاندیمال حقیقی (True Ependymal Rosette)

الگوی دیگری از روزت که ممکن است در زیر مجموعه‌ای از اپاندیموماها دیده شود "روزت اپاندیمال حقیقی" نامیده می‌شوند (شکل ۷). بر خلاف روزت‌های هومر رایت و Flexner-Wintersteiner، لومن این روزت‌ها با ظاهر خالی

تومورهای دیگری مانند PNET های فوق تنتوریال و پینیوبلاستوما نیز یافت شود. برای تومورهایی که غیر از سلولهای بدوی ساختار دیگری ندارند؛ تشخیص قطعی؛ نیاز به تکنیک‌های اضافی مانند رنگ آمیزی‌های خاص و آنالیزهای ایمنونوهیستوشیمی دارد.

روزت فلکسندر - وینتراشتاینر (Flexner - Wintersteiner Rosette)

سیمون فلکسندر (۱۹۴۶-۱۸۶۳)، که بردارش آبراهام فلکسندر نیز مقاله معروفی در مورد اصلاحات آموزش پزشکی دارد، به نوبه خود، یک پاتولوژیست خلاق بود. وی به عنوان رئیس بخش پاتولوژی و سپس مدیر موسسه تازه تاسیس راکفلر منصوب شد. فلکسندر علاوه بر توصیف باسیل مسئول دیسانتری، در تومورهای چشمی نوزادان؛ کلاسترهایی از سلولهای خاص را مشاهده کرد که نام تومور را رتینوپیتلیوما گذاشت. چندین سال بعد، در سال ۱۸۹۷، چشم پزشک اتریشی به نام هوگو وینتراشتاینر (۱۹۴۶-۱۸۶۵) مشاهدات فلکسندر را تایید کرده و گزارش کرد که این کلاسترهای سلولی شبیه سلولهای فتورسپتور استوانه‌ای و مخروطی شبکه‌می باشند. این تجمعات سلولی روزت نامیده شده و به عنوان نمای مهم میکروسکوپی رتینوبلاستوما شناخته شدند. سلولهای تومورال که روزت Flexner-Wintersteiner را تشکیل میدهند، یک لومن مرکزی را که حاوی زوائد کوچک سیتوپلاسمی سلولهای حاشیه‌ای است را احاطه میکنند که بر خلاف مرکز روزت هومر رایت؛ لومن مرکزی فاقد نوروپیل غنی از فیبر است (شکل ۵). مانند روزت هومر رایت، روزت Flexner-Wintersteiner نیز نوع خاصی از تمایز تومورال را نشان میدهند،

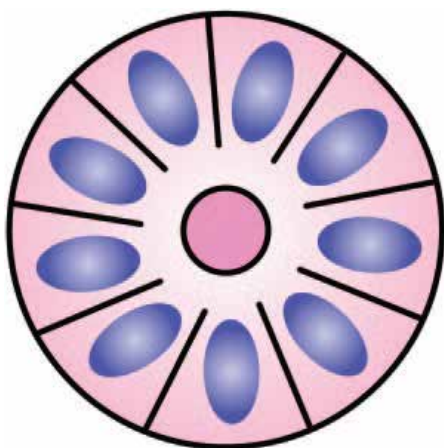


شکل ۶: تصویر میکروسکوپی از یک رتینوبلاستوما که چندین روزت Flexner-Wintersteiner را نشان می‌دهد. تجمع سلولهای هاله مانند در اطراف لومن مرکزی تقریباً خالی حاوی زواید سیتوپلاسمی نازک دیده می‌شود. (H&E: بزرگنمایی اصلی ۴۰۰x).

شبهه یک توپول بوده و هیچ نورویپیل غنی از فیبر یا زواید سیتوپلاسمی مرکزی ندارند. این ساختارهای توپول مانند و همچنین انواع بزرگتر آنها به عنوان کانالهای اپاندیمال شناخته شده و می‌تواند نشان دهنده تمایل سلولهای تومورال برای ساختن بطن‌ها مغزی با پوشش سلولهای اپاندیمال باشد.

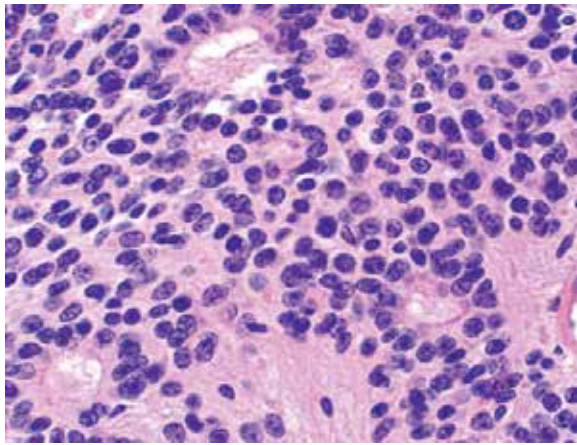
این روزت در بررسی میکروسکوپ نوری شواهد محکمی از تمایز اپاندیمال را نشان می‌دهند. متأسفانه روزت‌های اپاندیمال حقیقی و کانالها فقط در تعداد کمی از تومورهای اپاندیموما خوب تمایز یافته و اغلب در نمونه‌های اینفرانتنتوریال یافت می‌گردند (شکل ۸). بر خلاف تصور، ساختاری مشابه؛ بنام روزت اپاندیموبلاستیک در فرم نادری از PNET با نام اپاندیمومیوبلاستوما شناخته میشوند، که تصور میشود نشان دهنده تمایز اپاندیمال در یک بدخیمی بسیار تمایز نیافته باشد.

پسودوروزت پری و سکولار

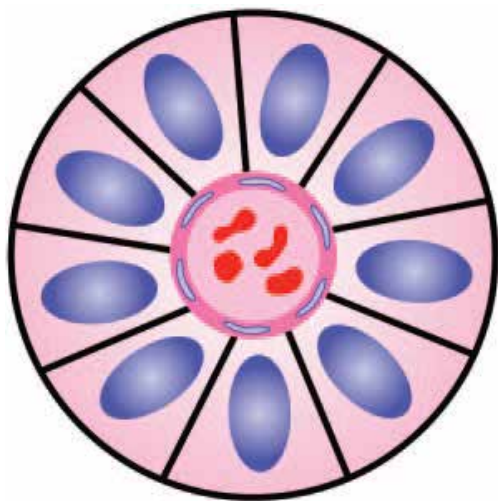


شکل ۷: تصویری شماتیک روزت اپاندیمال حقیقی. هاله‌ای از سلولها یک لومن خالی را احاطه کرده‌اند.

چهارمین نوع روزت، پسودوروزت پری و سکولار است. در این الگو، آرایش spoke-wheel (چرخ دنده‌ای) سلولها با زواید سلولی نازک به دور دیواره یک رگ مرکزی دیده میشود (شکل ۹). پیشوند "پسودو" یا "کاذب" این ساختار را از روزت‌های هومر رایت و Flexner-wintersteiner متمایز میکند، شاید به این دلیل که ساختار مرکزی در واقع توسط خود سلولهای تومور تشکیل نشده است؛ بلکه یک بافت اولیه و غیرنئوپلاستیک آن را تشکیل میدهد. همچنین، برخی از محققان، واژه "پسودو" را انتخاب کردند تا نشان دهند که توپی مرکزی یک لومن واقعی نیست بلکه حاوی ساختاری غیر از تومور می‌باشد.



شکل ۸: تصویر میکروسکوپی از یک اپاندیموما که چندین روزت حقیقی را نشان می‌دهد. سلولهای هاله مانند در هر روزت یک لومن مرکزی خالی را احاطه کرده اند (H&E: بزرگنمایی اصلی $\times 400$).



شکل ۹: تصویری شماتیک پسودوروزت های پری وسکولار. هاله ای از سلولها رگ خونی را احاطه کرده‌اند.

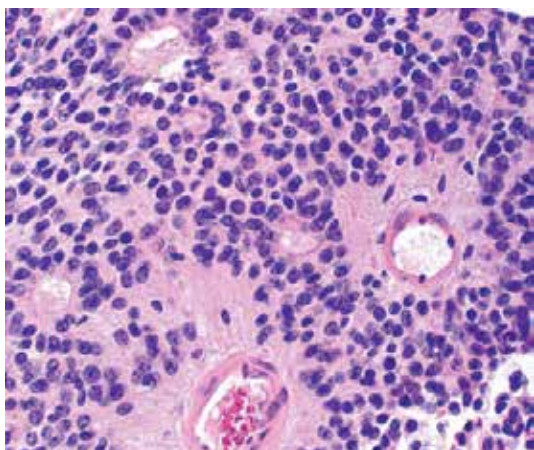
با این وجود، این نوع از روزت از نظر تشخیصی بسیار مفید است. پسودوروزت‌های پری وسکولار در اکثر اپاندیموماها فارغ از grade یا واریانت آن مشاهده می‌شوند. بدین ترتیب، برای تشخیص اپاندیموما؛ به میزان قابل توجهی حساستر از روزت های اپاندیمال حقیقی هستند (شکل ۱۰). متأسفانه پسودوروزت های پری وسکولار اختصاصیت کمتری دارند چون در مدولوبلاستوما، PNET، نوروسیتوماهای مرکزی، و به میزان کمتر در گلیوبلاستوما، و تومور نادر کودکان به نام آستروسایتومای پیلومیکسوئید مونومورف نیز دیده میشوند.

دلیل تمایل برخی از سلولهای اپاندیموما برای آرایش در اطراف رگ های خونی به خوبی شناخته نشده است. بسته به موقعیت مکانی آنها، سلولهای اپاندیمال دو قطب سلولی دارند. قطب لومینال؛ که به سمت پوشش اپاندیمال بطنها قرار دارند و قطب "Sub mesenchymal" که به سمت بافت مغز گسترش می‌یابند و زواید گلپال و پایک های محیطی را نشان می‌دهد. فریادا و پولاک ساختار اپاندیموما را اینگونه توصیف کردند که به عنوان یک لوله عصبی ابتدایی؛ به علت حرکت قطب ساب مزانشیمال به سمت یک رگ مرکزی ایجاد میشود، بنابراین به جای اینکه به سمت pia برود، یک پسودوروزت را تشکیل می‌دهند.

رگ های خونی پسودوروزت اغلب فیبروتیک و هیالینیزه هستند.

روزت های پینئوسایتوما و نوروسیتیک (Pineocytomatous and Neurocytic Rosette)

پینئوسایتوما و نوروسایتوما مرکزی؛ نئوپلاسم های



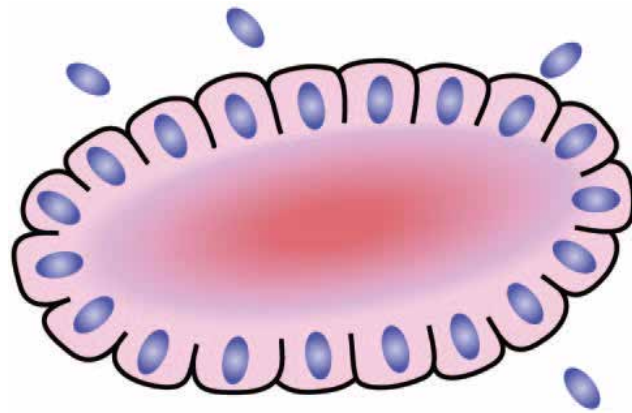
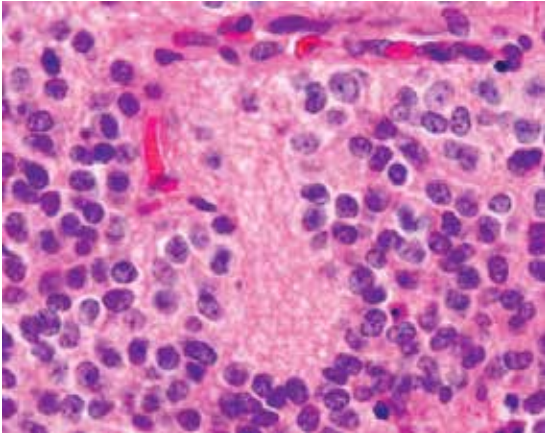
شکل ۱۰: تصویر میکروسکوپی از اپاندیموما که ۲ سودوروزت پری واسکولر را نشان میدهد. کلاستر سلولهای هاله مانند در هر روزت رگ خونی را احاطه کرده اند. به چندین روزت اپاندیمال حقیقی کوچکتر توجه کنید. (H&E: بزرگنمایی اصلی ۲۰۰x).

سیتوپلاسمی یا رگ خونی باشد. اگرچه اهمیت حضور روزت ها به درستی شناخته نشده است، اما اکثر صاحب نظران توافق دارند که آنها انواع مختلف تمایز تومور را نشان میدهند. وجود روزت ها به ندرت پاتوگنومیک تومور خاصی است، اگرچه شناسایی روزت ها اغلب در تشخیص هیستولوژیک مدولوبلاستوما / PNET؛ رتینوبلاستوما، اپاندیموما، نوروسیتوما مرکزی، و پینئوسیتوما مفید هستند.

عصبی تمایز یافته با هسته ها گرد کوچک، مشابه آن چه به طور معمول در لایه گرانولر مخچه یا فاسیای دنداندار هیپوکامپ دیده میشود، می باشند. اگرچه این تومورها به احتمال زیاد از پیش سازهای متفاوتی نشأت میگیرند، ولی ویژگی های بافت شناسی این دو تومور، شامل تمایل آنها به تشکیل روزت های غنی از نوروبیل، به عنوان روزت های پینئوسیتوماتوز در پینئوسایتوما و روزت های نوروسیتیک در نوروسیتوم مرکزی؛ مشابه می باشد. (شکل ۱۱). هر دو کاملاً شبیه روزت هومر رایت هستند، اما به طور کلی بزرگتر بوده و لبه های (contour) نامنظم تری دارند (شکل ۱۲). به طور کلی تصور بر این است که همانند انواع دیگر روزت ها، وجود روزت های پینئوسیتوما یا نوروسیتیک نشان دهنده تمایز عصبی تومور، می باشند. سلولهای روزت های پینئوسیتوما و نوروسیتیک بسیار تمایز یافته تر از سلولهای تشکیل دهنده روزت هومر رایت در نظر گرفته میشوند زیرا هسته ها کمی بزرگتر، گردتر، فعالیت میتوزی کمتر و کمتر هیپرکروماتیک می باشند. در موارد نادری، این روزت ها ممکن است در یک صفحه متشکل از کلاسترهای back to back شبیه سنگفرش پیاده رو نیز تجمع یابند.

نتیجه

به طور خلاصه، روزت ها و سودوروزت ها یک الگوی ساختاری بافت شناسی را نشان میدهند که در تومورهای خاص سیستم عصبی دیده میشوند (جدول). ساختار روزت شامل یک آرایش هاله ای یا چرخ دنده ای (spoke-wheel) از سلولها؛ اطراف لومن یا تویی مرکزی است که می تواند خالی یا حاوی فیبر، زواید



شکل ۱۲: تصویر میکروسکوپی از نوروسیتومای مرکزی که حاوی روزت نوروسیتیک به شکل نامنظم با نوروپیل مرکزی می باشد. (H&E: بزرگنمایی اصلی ۴۰۰x).

شکل ۱۱: تصویری شماتیک روزت نوروسیتیک. این روزت شبیه روزت هومر رایت است، اما لومن مرکزی دارای نوروپیل غنی از فیبر؛ بزرگتر و نامنظم تر است.

خلاصه ساختار روزت و ارتباط آن با انواع تومورها

نوع روزت	تومور مربوطه
Homer Wright rosette	Neuroblastoma, medulloblastoma primitive neuroectodermal tumor, pineoblastoma
Flexner-Wintersteiner rosette	Retinoblastoma, pineoblastoma, Medulloepithelioma
True ependymal rosette	Ependymoma
Perivascular pseudorosette	Ependymoma, medulloblastoma primitive neuroectodermal tumor, central neurocytoma glioblastoma, monomorphous pilomyxoid astrocytomas
Pineocytomatous rosette	Pineocytoma
Neurocytic rosette	Central neurocytoma

تازه‌های پاتولوژی

دکتر مهران قهرمانی، دبیر انجمن علمی آسیب شناسی و طب آزمایشگاهی ایران

ترکیب با یک رژیم شیمی درمانی استاندارد برای بزرگسالان مبتلا به سرطان معده یا سرطان محل اتصال مری به معده که بیماری آنها با جراحی قابل درمان نیست یا بیماری آنها به دیگر بخش‌های بدن متاستاز داده، تایید شده است. این دارو که در ماه مارس در ژاپن تایید شد و روز گذشته در بریتانیا مورد تایید قرار گرفته است، هنوز توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) تایید نشده است.

ASCO 2023: Vorasidenib

پیشرفت یا مرگ را در گلیوما درجه ۲ با موتاسیون IDH1/2 به تأخیر می‌اندازد این مطالعه نشان داد که Vorasidenib (یک مهارکننده دوگانه خوراکی آنزیم‌های جهش یافته IDH1/2) به طور قابل توجهی بقای بدون پیشرفت را در بیماران مبتلا به گلیوما درجه ۲، بهبود بخشید. این درمان پیشرفت بیماری را به تأخیر انداخت و به خوبی تحمل شد. این مطالعه نتیجه‌گیری می‌کند که Vorasidenib یک درمان قابل تحمل و مؤثر است که می‌تواند اثرات طولانی مدت درمان‌های فعلی را به تأخیر بیندازد. تایید بالقوه Vorasidenib نشان دهنده یک درمان هدفمند جدید برای گلیوما با درجه پایین است.

درمان نوین برای مولتیپل میلوما مقاوم به درمان : ASCO2023

در یک مطالعه پیشگامانه ارائه شده در نشست سالانه ۲۰۲۳ انجمن انکولوژی بالینی آمریکا (ASCO)، محققان دریافتند که Ciltacabtagen autoleucel (که به عنوان Carvykti شناخته می‌شود و یک درمان با سلول‌های CART cell محسوب می‌شود) پیشرفت مولتیپل میلوما در بیمارانی که درمان استاندارد آن، لنالیدومید، دیگر برای آنها موثر نیست، را به طور قابل توجهی کاهش یا متوقف می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که Ciltacabtagen autoleucel به طور بالقوه می‌تواند یک گزینه درمانی جدید برای بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما که نسبت به لنالیدومید مقاوم شده‌اند بوده و این می‌تواند یک تغییر بزرگ باشد، به ویژه برای بیمارانی که اولین عود خود را تجربه می‌کنند.

داروی مونوکلونال آنتی بادی

ZOLBETUXIMAB

داروی مونوکلونال آنتی بادی ZOLBETUXIMAB با نام تجاری VYLOY دارویی ساخت ژاپن است که می‌تواند خود را به سلول‌های سرطانی خاصی متصل کند و آنها را از بین ببرد، و در

کنگره انجمن کلینیکال

امیدی جدید در درمان گلیوبلاستوما

مولتی فرم مغزی

دانشمندان سلول‌های CART ویژه‌ای طراحی کرده‌اند که می‌تواند با تومورهای مقاوم مغزی مقابله کند، این سلول‌های تغییر یافته به واسطه پروتئین‌هایی که توسط کامپیوتر طراحی شده‌اند، به دو مولکول EGFR و CD276 متصل می‌شوند که در سلول‌های گلیوبلاستوما بیش از حد بیان می‌شود. این سلول‌های CART تنها برای هدف قرار دادن گلیوبلاستوما نیستند؛ بلکه می‌توانند در درمان سایر سرطان‌ها مانند برخی پاتولوژی سرطان‌های ریه و پانکراس که به طور بالا EGFR یا CD276 را بیان می‌کنند نیز مؤثر باشند.

ایمونوتراپی نئوادجوانت

در سرطان مثانه

سرطان مثانه مهاجم عضلانی (MIBC) یک بیماری تهاجمی است که ویژگی آن تهاجم تومور به دیواره عضلانی مثانه و خطر بالای انتشار سیستمیک است. استاندارد درمان MIBC شیمی‌درمانی نئوادجوانت بر پایه سیس پلاتین به دنبال آن سیستمی رادیکال (RC) و دایسکشن لنفونودهای لگنی است، که بقای کلی (OS) را در مقایسه با جراحی رادیکال بدون درمان نئوادجوانت طولانی‌تری می‌کند. شیمی‌درمانی نئوادجوانت مبتنی بر

سیس پلاتین قبل از رادیکال سیستمی (RC) بقای کلی (OS) را در سرطان مثانه مهاجم عضلانی بهبود می‌بخشد (MIBC). با این حال، بسیاری از بیماران واجد شرایط سیس پلاتین نیستند که در بیشتر موارد به دلیل اختلال در عملکرد کلیه است. بنابراین، گزینه‌های جدید درمان مورد نیاز است. در این کارآزمایی فاز ۱b (NCT03532451) نیولوماب با یا بدون لیریلوماب قبل از RC در بیماران فاقد شرایط مصرف سیس پلاتین برای تعیین ایمنی و اثربخشی آن مورد بررسی قرار گرفت.

بیماران مبتلا به MIBC موضعی قبل از RC دو دوز لیوموماب (۴۸۰ میلی‌گرم) به تنهایی (کهورت ۱) یا با لیریلوماب (۲۴۰ میلی‌گرم؛ گروه ۲) دریافت کردند. گروه‌ها به صورت متوالی ثبت نام کردند. معیارهای اصلی واجد شرایط بودن مرحله cT2-4aN0-1M0 و عدم قابلیت دریافت و یا امتناع از دریافت رژیم‌های شیمی‌درمانی بر پایه سیس پلاتین بود. نیولوماب بدون لیریلوماب و با لیریلوماب در بیماران مبتلا به MIBC که برای شیمی‌درمانی بر پایه سیس پلاتین واجد شرایط نیستند یا از آنها امتناع می‌کند، ایمن، مؤثر و به خوبی قابل تحمل است.

نرخ پاسخ پاتولوژیک کمتر از موارد گزارش شده در بیشتر کارآزمایی‌های قبلی نئوادجوانت بود، اما نرخ‌های شاخص RFS و OS2 ساله نسبتاً با داده‌های گزارش شده قبلی سازگار بود.

پاتوقلوی

دوماهنامه علمی - خبری انجمن آسیب شناسی ایران