

فراوانی دیاتز توموری در اسمیرهای سیتولوژی کارسینوم گردن رحم در بیمارستان میرزا کوچک خان از سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۳

چکیده

نرگس ایزدی مود*
جمال الدین حکیمی

گروه پاتولوژی- بیمارستان میرزا کوچک خان-

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: دیاتز توموری به عنوان رسوبات پروتئینی گرانولر اتوزینوفیلی در زمینه اسمیرهای سیتولوژی تعریف می‌شود. این رسوبات در بعضی اسمیرهای کارسینوم سرویکس وجود دارد. هدف این مطالعه تعیین میزان شیوع دیاتز توموری در اسمیرهای کارسینومای سرویکس می‌باشد. **روش بررسی:** اسمیرهای سیتولوژی و اسلایدهای بافت‌شناسی ۴۶ بیمار کارسینوم سرویکس از نظر وجود یا عدم وجود دیاتز تومورال، گلبول قرمز و نوتروفیل بررسی شدند. عمق تهاجم تومور، نوع تومور و درجه تمایز آن نیز مشخص گردید. **یافته‌ها:** دیاتز توموری در ۲۸ مورد از ۴۶ اسمیر (۶۰/۹٪) وجود داشت. این دیاتز از ۲۹ بیمار با تشخیص کارسینوم سلول سنگفرشی در ۱۸ مورد (۶۲/۱٪)، از ۱۲ بیمار با تشخیص آدنوکارسینوم در هفت مورد (۵۸/۳٪) و از سه بیمار با تشخیص آدنواسکواموس کارسینوم در دو مورد (۶۶/۷٪) یافت گردید. در یک اسمیر از دو اسمیر دو بیمار مبتلا به کارسینوم آندومتر که گردن رحم را به صورت ثانویه درگیر نموده بود دیاتز توموری وجود داشت. در ۲۶ مورد کارسینوم سرویکس عمق تهاجم تومور مساوی یا بیش از پنج میلی‌متر بود. از این تعداد ۱۷ مورد دیاتز توموری را در اسمیر نشان می‌دادند (۶۴/۴٪) در حالی که تنها چهار اسمیر از ۱۲ کارسینوم سرویکس با عمق تهاجم کمتر از پنج میلی‌متر دیاتز توموری را دارا بودند (۳۳/۳٪). گلبولهای قرمز در ۱۶ مورد از ۴۶ اسمیر یافت شدند (۳۴/۸٪). نتیجه‌گیری: بعضی از اسمیرها سیتولوژی کارسینومای مهاجم فاقد دیاتز توموری بودند. افزایش عمق تهاجم و کاهش درجه تمایز تومور با افزایش شیوع دیاتز توموری در اسمیرهای سیتولوژیک همراه می‌باشد. فراوانی دیاتز توموری در کارسینوم سلول سنگفرشی بیش از سایر کارسینومهای سرویکس می‌باشد.

کلمات کلیدی: دیاتز تومور، کارسینومای سرویکس، پاپ اسمیر، SCC

*نویسنده مسئول، تهران خیابان کریم خان زند، خیابان استاد نجات‌الهی شمالی، بیمارستان میرزا کوچک خان، بخش پاتولوژی
تلفن: ۸۸۹۰۶۷۶۷
email: nizadi@sina.tums.ac.ir

مقدمه

همچنین در اسمیرهای کارسینوم سلول کوچک تقریباً در همه موارد وجود دارد. التهاب شدید و خون تازه در اغلب اسمیرهای آدنوکارسینوم وجود دارد ولی در موارد کمتری دیاتز توموری قابل تشخیص مشاهده می‌گردد.^{۱،۲} دیاتز توموری با عمق تهاجم تومور ارتباط دارد، در عمق تهاجم کمتر از پنج میلی‌متر در ۲۸٪ موارد دیاتز توموری وجود دارد در حالی که در عمق تهاجم برابر و بیش از پنج میلی‌متر در ۸۳٪ موارد یافت شده است.^{۱،۴}

روش بررسی

دیاتز توموری به عنوان رسوبات گرانولر اتوزینوفیلی شناخته شده که بر روی یا مابین سلولهای اپی‌تلیال سطح اسمیرهای سیتولوژی مشاهده می‌گردد این دیاتز از مشخصات کارسینوم مهاجم گردن رحم می‌باشد. که در بعضی موارد دیده می‌شود.^۱ دیاتز توموری در اسمیرهای کارسینوم سنگفرشی کراتینیزه Kratinized Squamous Cell Carcinoma (SCC) نسبت به غیرکراتینیزه و سلول کوچک کمتر است. در کارسینوم سنگفرشی سلول بزرگ غیرکراتینیزه هم فراوانی دیاتز توموری و هم مقدار آن بر سطح اسمیر از نوع کراتینیزه بیشتر است.

بیمار نیز که فقط با بیوپسی به تشخیص رسیده بودند عمق تهاجم قابل ارزیابی نبود. از ۱۲ بیمار که عمق تهاجم تومور در آنها کمتر از پنج میلی متر بود تنها در چهار مورد از اسمیرهای آنها دیاتز توموری یافت شد (۳۳/۳٪). در حالی که از ۲۶ بیمار با عمق تهاجم مساوی و بیش از پنج میلی متر در ۱۷ مورد دیاتز توموری در اسمیر مشاهده شد (۶۵/۴٪). دیاتز توموری و کارسینوم سلول سنگفرشی: ۲۹ اسمیر، از ۲۹ بیمار با کارسینوم سلول سنگفرشی بودند. از این تعداد ۱۱ مورد از نوع کراتینیزه، ۱۷ مورد از نوع سلول بزرگ غیر کراتینیزه، و تنها یک مورد از نوع کارسینوم سلول کوچک بود. دیاتز توموری در ۱۸ اسمیر از ۲۹ بیمار با کارسینوم SCC وجود داشت (۶۲/۱٪). از این تعداد دیاتز در شش مورد از ۱۱ بیمار با SCC کراتینیزه (۵۴/۵٪)، در ۱۱ اسمیر از ۱۷ بیمار با SCC غیرکراتینیزه (۶۴/۷٪) و در یک مورد کارسینوم سلول کوچک (۱۰۰٪) مشاهده شد. از ۲۹ بیمار با SCC در ۹ مورد عمق تهاجم تومور کمتر از پنج میلی متر و در ۱۵ بیمار مساوی و یا بیش از پنج میلی متر بود، پنج بیمار نیز فقط بیوپسی داشتند که امکان ارزیابی عمق تهاجم نبود و از این بخش مطالعه خارج شدند. دیاتز توموری در سه اسمیر از ۹ بیمار SCC با عمق تهاجم کمتر از پنج میلی متر (۳۳/۳٪) و ۱۰ اسمیر از ۱۵ بیمار با عمق تهاجم مساوی و بیشتر از پنج میلی متر (۶۶/۷٪) یافت شد. از ۲۹ اسمیر SCC، گلبول‌های قرمز در ۱۲ مورد وجود داشت (۴۱/۴٪). دیاتز توموری و آدنوکارسینوم: دیاتز توموری در هفت اسمیر از ۱۲ بیمار با آدنوکارسینوم سرویکس دیده شد (۵۸/۳٪). این دیاتز در یک اسمیر از سه بیمار با آدنوکارسینوم خوب تمایز یافته (۳۳/۳٪) و در شش اسمیر از شش بیمار با آدنوکارسینوم کم تمایز یافته (۱۰۰٪) یافت شد. هیچکدام از سه بیمار با تمایز متوسط دیاتز توموری نداشتند. از ۱۲ مورد آدنوکارسینوم، ۹ مورد عمق تهاجم مساوی و بیش از پنج میلی متر و تنها در یک مورد عمق تهاجم کمتر از پنج میلی متر بود. دو مورد نیز تنها نمونه بیوپسی داشتند و از این بخش مطالعه خارج شدند. دیاتز توموری در شش اسمیر بیماری که عمق تهاجم تومور بیشتر از پنج میلی متر بود یافت گردید (۶۶/۷٪). گلبول‌های قرمز در چهار اسمیر آدنوکارسینوم وجود داشت (۳۳/۳٪).

تمامی نمونه کارسینوم گردن رحم که از سال ۱۳۷۵ تا شهریور ماه سال ۱۳۸۳ در بخش پاتولوژی بیمارستان میرزا کوچک خان به تشخیص رسیده بودند از بایگانی خارج شده و از این تعداد مواردی را که اسمیر سرویکوواژینال آنها قبل از بیوپسی تشخیصی انجام شده بود، جهت مطالعه انتخاب شدند. اسمیرها از جهت وجود یا عدم وجود دیاتز توموری، گلبول قرمز و نوتروفیل بررسی شدند. دیاتز توموری به عنوان رسوبات گرانولر روی اسمیرها در نظر گرفته شد، گلبول‌های قرمز و نوتروفیل‌ها به تنهایی به عنوان دیاتز توموری محسوب نشده بلکه به صورت جداگانه در کنار دیاتز توموری مورد بررسی قرار گرفتند. لام‌های هیستولوژی از نظر نوع تومور، درجه تمایز تومور و عمق تهاجم تومور مورد بررسی قرار گرفتند. نوع تومور و درجه تمایز تومور با مشاهده میکروسکوپی و عمق تهاجم تومور با Stage Micrometer میکروسکوپ تعیین گردید. اندازه‌گیری عمق تهاجم تنها روی نمونه های هیستریکتومی یا Cone biopsy انجام شد. نمونه‌هایی که فقط بیوپسی داشتند از مطالعه خارج شدند. تحلیل اطلاعات با نرم افزار آماری SPSS ویراست ۱۱/۵ انجام گرفت.

یافته‌ها

چهل و شش اسمیر از ۴۶ بیمار با کارسینوم سرویکس معیارهای لازم برای مطالعه را دارا بودند. بیماران ۲۶ تا ۷۳ سال بوده و میانگین سنی ۵۰ سال بود. دیاتز توموری در ۲۸ مورد از ۴۶ بیمار کارسینوم سرویکس وجود داشت (۶۹/۹٪). از این ۲۸ مورد، در هشت مورد کمتر از ۲۰٪، در ۱۱ مورد ۲۱-۵۹٪ و در ۹ مورد بیش از ۶۰٪ سطح اسمیرها با دیاتز توموری پوشیده شده بود. گلبول‌های قرمز در ۱۶ مورد از ۴۶ اسمیر یافت شد (۳۴/۸٪). از این ۱۶ اسمیر در هشت مورد کمتر از ۵۰٪ و در هشت مورد دیگر بیشتر از ۵۰٪ سطح اسمیرها با گلبول‌های قرمز پوشیده شده بود. نوتروفیل‌ها در ۲۳ بیمار کمتر از ۲۰٪، در ۱۳ بیمار ۲۱-۵۹٪ و در ۱۰ بیمار ۶۰٪ سطح اسمیرها را پوشانده بودند. دیاتز توموری در ۱۸ اسمیر از ۲۹ بیمار با SCC (۶۲/۱٪)، در هفت اسمیر از ۱۲ بیمار با آدنوکارسینوم (۵۸/۳٪)، و در یک اسمیر از دو بیمار با کارسینوم آندومتر با درگیری گردن رحم دیاتز توموری دیده شد. عمق تهاجم در ۱۲ بیمار کمتر از پنج میلی متر و در ۲۶ بیمار برابر و یا بیش از پنج میلی متر بود. در هشت

جدول- ۱: مقایسه عمق تهاجم کارسینوم سرویکس در استروما و وجود دیاتز تومورال در پاپ اسمیر

عمق تهاجم (mm)	کل کارسینومهای گردن رحم		کارسینوم سلول سنگفرشی		آدنوکارسینوم	
	تعداد اسمیرها	فراوانی دیاتز توموری	تعداد اسمیرها	فراوانی دیاتز توموری	تعداد اسمیرها	فراوانی دیاتز توموری
<۵	۱۲	۴(۳۳/۳)	۹	۳(۳۳/۳)	۱	۰(۰)
≥۵	۲۶	۱۷(۶۵/۴)	۱۵	۱۰(۶۶/۷)	۹	۶(۶۶/۷)

بحث

نیامد ($p > 0.05$). علت آن می‌تواند به این دلیل باشد که در مطالعه ذکر شده فراوانی دیاتز توموری در عمق تهاجم کمتر از پنج میلی‌متر (چهار از ۱۴ اسمیر) و در عمق تهاجم بیشتر و مساوی پنج میلی‌متر (۸۳٪) (پنج از شش اسمیر) بوده است. همچنین در مطالعه مذکور ۲۸ اسمیر از ۱۹ بیمار مورد بررسی قرار گرفته یعنی بعضی از بیماران بیش از یک اسمیر سیتولوژیک داشته‌اند و حتی یکی از بیماران پنج اسمیر داشته که هر پنج مورد از نظر دیاتز توموری منفی بود و در نتایج آن مطالعه تأثیر زیادی داشته است. اما در مطالعه ما فراوانی دیاتز توموری در عمق تهاجم کمتر از پنج میلی‌متر و مساوی و بیشتر از پنج میلی‌متر با نتایج آن مطالعه بنابر دلایل ذکر شده متفاوت می‌باشد. (جدول ۱) به توجه به این که تفاوتی بین وجود دیاتز توموری در این دو گروه (عمق تهاجم ≤ 5 و > 5 میلی‌متر) وجود دارد انتظار می‌رود با انتخاب حجم نمونه مناسب در یک مطالعه تحلیلی ارتباط بین فراوانی دیاتز توموری و عمق تهاجم حاصل آید. فراوانی دیاتز توموری در آدنوکارسینوم در مطالعه ما ۵۸/۳٪ می‌باشد اما این فراوانی در یکی از مطالعات ۲۵٪^۷ و در یک مطالعه دیگر ۳۰/۸٪^۲ ذکر شده است این اختلاف می‌تواند به این دلیل باشد که در مطالعه ما اکثر این نوع تومورها در درجه تمایز کم و عمق تهاجم مساوی و بیشتر از پنج میلی‌متر بودند در حالی که در مطالعات ذکر شده بیشتر نمونه از نوع Microinvasive و با عمق تهاجم کمتر از پنج میلی‌متر بودند. در مطالعه ما فراوانی دیاتز توموری در کارسینوم اسکواموسی سلول بزرگ غیر کراتینیزه و سلول کوچک بیشتر از کارسینوم اسکواموسی کراتینیزه می‌باشد. و این موضوع تأیید دوباره‌ای برای نتایج مطالعات قبلی کمتر SCC سلول بزرگ غیر کراتینیزه و سلول کوچک کراتینیزه باشد و این موضوع تأیید دوباره‌ای برای نتایج مطالعات قبلی در این زمینه می‌باشد.^۱

References

- Ramzy I, Mody DR. Squamous Neoplasia of the Cervix. In: Ramzy I, editor. Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. 2nd ed. New York: St. Louis, Sanfrancisco, Aukland: McGraw-Hill; 2001; p. 73-97.
- Vooijs GP. Benign proliferative reactions, intraepithelial neoplasia, and. invasive cancer of the uterine cervix. In: Bibbo M,

دیاتز توموری به‌عنوان علامت مشخصه کارسینوم سرویکس در اسمیرهای سرویکوواژینال محسوب می‌گردد و در تعریف آن اختلاف نظر وجود داشته و مطالعات کمی در این زمینه صورت گرفته است. دیاتز توموری را به عنوان رسوبات گرانولر پروتئینی در زمینه اسمیرها تعریف می‌کنند^{۸،۵} اما بعضی از مؤلفین این دیاتز را به عنوان ترکیبی از رسوبات گرانولر پروتئینی با گلبولهای قرمز و سلولهای التهابی در نظر می‌گیرند.^{۴،۱} ما دیاتز توموری را به عنوان رسوبات گرانولر پروتئینی تعریف کردیم و گلبولهای قرمز و سفید را جداگانه در کنار دیاتز توموری مورد بررسی قرار دادیم، با وجود این هر دو حالت با کارسینوم مهاجم همراه هستند. یکی بیانگر خونریزی قدیمی و دیگری بیانگر نکروز بافتی است و هر دو حالت ممکن است با هم وجود داشته باشند. بعضی از موارد کارسینوم سرویکس به ویژه انواع Microinvasive که عمق تهاجم کمتر از پنج میلی‌متر دارند فاقد دیاتز توموری هستند، از این جهت این مطالعه نتایج سایر مطالعات را تأکید می‌کند. بنابراین تشخیص ضایعات داخل این اپی تلیالی با درجه بالا احتمال کارسینوم مهاجم در بیمار را رد نمی‌کند. در همه انواع کارسینوم سرویکس فراوانی دیاتز توموری در مواردی که تهاجم تومور مساوی و بیشتر از پنج میلی‌متر است بسیار بیشتر از موارد با عمق تهاجم کمتر از پنج میلی‌متر می‌باشد (جدول ۱). این مطالعه تأکید می‌کند که افزایش عمق تهاجم تومور با افزایش فراوانی دیاتز توموری در اسمیرهای سیتولوژی همراه است.^{۷،۴} در مطالعه‌ای که در مورد فراوانی دیاتز توموری در SCC بود بین عمق تهاجم تومور و وجود دیاتز توموری رابطه معنی‌دار آماری ذکر کرده‌اند.^۴ اما در مطالعه ما با وجود اینکه تعداد نمونه‌های بیشتری را مورد بررسی قرار دادیم رابطه معنی‌دار آماری با استفاده از تست‌های آنالیز آماری به‌دست

- editor. Comprehensive Cytopathology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997; p. 209-21.
- Chirstin W. Glandular neoplasia of uterine cervix. In: Winfred G, Grace TM Diagnostic cytopathology 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2003; p. 778-82.

4. Rushing L, Cibas ES. Frequency of tumor diathesis in smears from women with squamous cell carcinoma of the cervix. *Acta Cytol* 1997; 41: 781-5.
5. Patten SF Jr. Cytopathologic manifestations of invasive carcinoma. In: Wied GL, editor. *Diagnostic cytology of the uterine cervix*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins: 1978; p. 244-61.
6. Selvaggi SM. Atrophic vaginitis versus invasive squamous cell carcinoma on ThinPrep cytology: can the background be reliably distinguished? *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 362-4.
7. Schoolland M, Allpress S, Sterrett GF. Adenocarcinoma of the cervix. *Cancer* 2002; 96: 5-13.
8. Huang LC, Li CP, Chen CC, Lee CC, Chu PY. Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Case Report with Emphasis on Cytopathological Findings. *Tzu Chi Med J* 2006; 18: 456-61.

Frequency of tumor diathesis in the smears of cervical carcinoma in Mirza koochak khan Hospital

Izadi Mood N.*
Hakimi J.

Department Of Pathology,
Mirza Koochak Khan Hospital,
Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

Background: Tumor diathesis (TD) refers to the granular proteinaceous precipitates on the slide surface of cytologic (Pap) smears. Found in the background of smears from some, but not all, invasive carcinoma cases, TD is present in the majority of smears from large cell nonkeratinizing carcinoma. It is more pronounced than keratinizing SCC also is almost always present in small cell carcinoma. Smears from patients with adenocarcinoma are frequently associated with dense inflammatory and fresh blood exudates and less often there is a recognizable tumor diathesis.

Methods: To determine the prevalence of TD in cervicovaginal smears from patients with uterine cervix carcinoma, cytologic smears and histologic slides of 46 patients with histologically-confirmed uterine cervix carcinoma were reviewed for the presence or absence of TD, red blood cells and neutrophils on cytologic smears, as well as depth of invasion, histologic types and grade of differentiation of tumor on histologic slides.

Results: TD was identified in 28 smears (60.9%), 18 patients with squamous cell carcinoma (62.1%), seven patients with adenocarcinoma (58.3%), two patients with adenosquamous carcinoma (66.7%) and one patient with endometrial carcinoma that involved the uterine cervix. TD was seen in smears from four (33.3%) patients with uterine cervix carcinoma with invasion <5 mm and 17 (65.4%) carcinomas with invasion >5mm. However, some of the patients with invasive carcinoma lacked TD on the cytologic smears. Red blood cells were identified on 16 (34.8%) smears.

Conclusions: Although TD is the hallmark of invasive carcinoma of the cervix on cytological smears, there have been few studies performed on it. We found that tumors with greater depth of invasion and reduced differentiation are associated with TD cytologic smears. TD was absent in some cases, particularly in micro-invasive carcinoma. This study reinforced what has been recognized from other studies.

Keywords: Tumor diathesis, uterine cervical carcinoma, SCC, pap smear.

*Corresponding author
Department of Pathology, Mirza
Koochak Khan Hospital, Nejatollahi
St., Karim Khan Zand Blvd., Tehran
1597856511, Iran.
Tel: +98-21-88906767
email: nizadi@sina.tums.ac.ir