

دوماهنامه علمی | خبری  
انجمن آسیب شناسی ایران

# پاتولوژی

ISSN 1735-5567

دوره جدید شماره ۱۰۳ | پیاپی ۱۱۵ | فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۲ - قیمت: ۲۰۰۰ تومان



## پزشکی فرد محور؟ رویکردی نوین در تشخیص و درمان





دوره جدید شماره ۱۰۳ پایانی ۱۱۵  
فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۲

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

**لینوگرافی و چاپ:** آپرنک  
**شماره تماس:** ۶۶۹۱۲۶۴۳  
**سایت:** www.prfprinting.ir  
**ایمیل:** prfprinting@gmail.com  
**آدرس تلگرام:** @prf\_printing  
**آدرس:** تهران - خیابان سیدجمال الدین اسدآبادی - خیابان چهارم پلاک ۳ واحد ۸

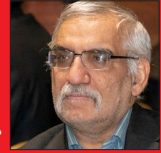
**صاحب امتیاز:** انجمن آسیب شناسی ایران  
**مدیر مسئول:** دکتر حسین دارآفرین  
**سردبیر:** دکتر میترا مهرزما  
**اعضای شورای سیاستگذاری:** دکتر محمدرضا امینی فرد، دکتر حسین دارآفرین، دکتر میترا مهرزما، دکتر فرید کریمی، دکتر مرتضی صدیقی، دکتر محمدعلی برومند، دکتر مهران فهروانی، دکتر فرحناز بیداری، دکتر اسماعیل سمیع زاده، دکتر افشین مرادی  
**ویراستار:** دکتر آمنه طاهری کلورزی  
**دبیر تحریریه:** زهرا یونسی  
**سرویس آناتومیكال:** دکتر مهتاب رهبر، دکتر مریم ابوالحسنی  
**سرویس کلینیكال:** دکتر کامبیز مظفری  
**سرویس اونكولوژی:** دکتر علی یعقوبی جویباری  
**سرویس گزارش موردی:** دکتر آتوسا قریب  
**سرویس تازه های پاتولوژی:** دکتر مهران فهروانی  
**سرویس تضمین کیفیت:** دکتر مرتضی صدیقی  
**سرویس اخلاق حرفه‌ای:** دکتر مجید خلیج زاده  
**سرویس انتقال خون:** دکتر سهیلا ناسی زاده  
**سرویس درماتوپاتولوژی:** دکتر زهرا نراقی، دکتر فاطمه منتظر  
**سرویس مولکولار:** دکتر احمد منینی، دکتر مهدی منتظر  
**عکاس:** مسلم عرب باصری

Clinical & Anatomical

**۴۰**  
پزشکی فرد محور؛  
رویکردی نوین در تشخیص و درمان  
دکتر میترا مهر آزما سردبیر



**۴۱**  
مشارکت در انتخابات هیئت مدیره، انتظارات و  
وظایف برگزیدگان و شوندگان انجمن  
دکتر حسین دارآفرین مدیرمسئول



**۴۲** پرولیفراسیون های سلول روشن در پوست:  
مروری بر نمای هیستوپاتولوژی

**۴۳** ممیزی سیستم مدیریت کیفیت در آزمایشگاه پزشکی

**۴۴** گزارش موردی

**۴۵** سمینار پاتولوژی فرد محور و پزشکی فرد محور بیمارستان پارس رشت



## مشارکت در انتخابات هیئت مدیره، انتظارات و وظایف برگزیدگان و شوندگان انجمن



◀ دکتر حسین دارآفرین  
مدیرمسئول

و توسعه علوم مختلف و ارتباطات آنها را فراهم می‌نمایند. در فرایند گسترش علوم، آشنایی فراگیران و متخصصان هر رشته با دانش روز و دستاوردهای روبه گسترش آن و نهادینه شدن آن در کارکرد مستمر و روزانه امری بدیهی بوده و به طور معمول یکی از وظایف انجمن‌ها بر اساس فلسفه تشکیل آنها، انجام این مسئولیت است. از وظایف دیگر انجمن‌های علمی، همکاری‌های فنی و علمی با سایر مجموعه‌های علمی از جمله دانشگاه‌ها و نهادهای علمی و پژوهشی در گسترش و توسعه علوم مرتبط است. اگرچه توسعه علوم در حال حاضر بر بستر ساختارهای شکل‌گرفته به‌ویژه هوش مصنوعی به این فرایند شکل تازه‌ای بخشیده و در آینده نزدیک ساختارهای توسعه‌ای مجموعه‌های علمی نیز دستخوش تغییرات اساسی خواهد گردید. به‌رحال انجمن‌های علمی علاوه

گستره علم و دانش به درازای تاریخ خلقت و زیست بشر بوده و در طول زمان به طور پیوسته بر کیفیت و کمیت آن و همچنین ارتباط بین علوم مختلف افزوده شده است. بدون تردید فرایند تولید دانش به عوامل مختلفی از جمله امکانات و ابزارهای مختلف و از همه مهم‌تر مجموعه علمی وابسته است. مجموعه علمی شامل دانشمندان، متخصصان، پژوهشگران، رسانه‌ها سازمان‌ها و نهادهای علمی و پژوهشی، دانشگاه‌ها و جمعاعات و انجمن‌های علمی است. انجمن‌های علمی به عنوان یکی از مبانی و ستون‌های اصلی مجموعه علمی نهادینه شده و پیشینه تشکیل آنها در ایران از هزاره‌های قبل شروع و به‌صورت فعلی به حدود یک صد سال پیش برمی‌گردد. انجمن‌های علمی در چند سطح بین‌کشوری، بین‌رشته‌ای و درون رشته‌ای، زمینه گسترش



عکس: مسلم عرب باصری

است که این ظرفیت بلااستفاده گردد. به هر حال با وضعیت موجود در حال حاضر بیش از یک صد و پنجاه انجمن علمی در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و کم و بیش همین تعداد در وزارت علوم، تحقیقات و فناوری در حال فعالیت هستند. عمده فعالیت‌های این انجمن‌ها در گستره برگزاری سمینار، همایش، هم‌اندیشی‌های علمی، نشست‌ها و همچنین کارگروه‌های مشترک با وزارت متبوع در خصوص امور کارشناسی در حیطه تعیین تعرفه و پروژه‌های ملی و بعضاً انجام طرح‌های پژوهشی است. البته اساسنامه انجمن‌های علمی هم عموماً بر فعالیت‌های علمی و پژوهشی در سطح ملی و بین‌المللی و همکاری با سازمان‌ها و نهادهای اجرایی در انجام پروژه‌های در دست اجرا، ترغیب و تشویق فراگیران به دانش‌افزایی و توسعه

بر مسئولیت مورد اشاره و به‌ویژه الزام به تغییرات ساختاری براساس فرایندهای توسعه‌ای دانش روز، نقش مؤثری در تعیین سیاست‌های علمی کشورهای توسعه‌یافته، برعهده داشته و در راستای آن امکان نظارت بر هنجارهای علمی، تعیین ضوابط علمی، همکاری در تدوین ساختار نهادهای علمی و به‌ویژه نقش مشاوره‌ای در تعیین سیاست‌های علمی در زمینه‌های مختلف سلامت، پژوهشی، اقتصادی، اجتماعی، فرهنگی، هنری، توسعه‌ای، صنعتی، کشاورزی و سایر موارد برعهده دارند. اگرچه در ایران سیاست‌گذاران در گفتار بر این فرایند تأکید بسیار دارند؛ اما به دلایل مختلفی از جمله عدم باور به این ظرفیت از طرف دولت‌ها و عدم تعمیق فرهنگ کار جمعی و ملی در سطوح و لایه‌های مختلف جامعه ایرانی موجب گردیده

توجه آحاد جامعه و دولتمردان قرار گیرد. الگوی کوچکی از این فرایند و مسئولیت‌ها، مشارکت باشندگان انجمن در انتخابات در سطح کاندیدا شدن و مشارکت در انتخابات پیش رو و تشویق و ترغیب همکاران به این مشارکت است. بدون تردید حضور کاندیداهای پراکنجه و جوان و امکان ارائه اندیشه و نظرات مختلف، از یک طرف گزینه‌های مختلفی پیش روی همکاران برای گزینش و انتخاب قرار داده و از طرف دیگر منتخبین هیئت‌مدیره در انجام وظایف مرتبط مسئولانه و پرتوان حضور داشته و در ریزنی با کارشناسان و سیاست‌گذاران با پشتوانه بیشتر و مؤثرتری قدم بر خواهند داشت. امید می‌رود همکاران با مشارکت بیشتر خود در انتخابات پیش رو، به هیئت‌مدیره جدید با پشتوانه آرای بالایاری رساننده و ایشان بتوانند در اهداف محوله موفق عمل نمایند و گام اول را با استواری هر چه بیشتر در جهت همکاری دو و چند جانبه در سطوح مختلف جامعه علمی بردارند. این همکاری می‌تواند الگوی موفقی برای بسط و گسترش و ارائه در سایر سطوح علمی و اجتماعی قرار گیرد و در آینده‌ای نه چندان دور شاهد بازگشت امید در سطوح علمی و به دنبال آن بازتولید این امید در لایه‌های مختلف جامعه باشیم. پیشاپیش موفقیت همکاران برگزیده، همکاری مؤثر اعضای انجمن با منتخبین خود و به دنبال آن همکاری با نهادهای مسئول در بستر مشارکت در تصمیم‌گیری، اجرای بهینه برنامه‌های مطالعه شده و مبتنی بر واقعیت، دانش‌افزایی همکاران، ارائه خدمات با کیفیت به آحاد جامعه از طرف ارائه‌دهندگان خدمات سلامت، اعتلای رشته آسیب‌شناسی و طب آزمایشگاه بر بستر توسعه دانش پزشکی و ارتقای نظام سلامت را از خداوند بزرگ آرزو مندیم.

پژوهش، انتشار مقالات علمی و پژوهشی و مواردی از این دست تأکید گردیده است. لازم به ذکر است در اساسنامه فعلی انجمن‌های علمی، امور مرتبط با فرایند همکاری و تعیین سیاست‌گذاری‌های کلان و یا حداقل در انجام کارشناسی‌های دقیق منجر به این سیاست‌ها و همچنین امور صنفی نقش و جایگاه تعیین‌کننده‌ای برای آنها در نظر گرفته نشده است؛ هر چند در سال‌های اخیر، فرایند تعیین شاخص‌های مدیریتی، علمی و پژوهشی به منظور رتبه‌بندی انجمن‌ها و مشارکت بیشتر در جلسات کارشناسی، بستری لازم برای تدوین ساختارهای مورد نیاز و تنظیم ضوابط و اصلاح قوانین جهت مشارکت فعالانه انجمن‌ها در حوزه گسترده‌تری را فراهم نموده است. به هر جهت برای دستیابی به آرزوی دیرینه جمعی ایرانیان در داشتن کشوری توسعه‌یافته و هم‌تراز با کشورهای پیشرفته در زمینه‌های مختلف در گرو عزم و اراده مسئولان و مشارکت هر چه بیشتر آحاد جامعه در فعالیت‌های زمینه‌ای، اصلاحات رفتاری آحاد جامعه، باورپذیری به حقوق فردی و وظایف افراد نسبت به جامعه و متقابلاً تغییر دیدگاه دولت‌ها به نقش مؤثر افراد و انجمن‌ها در ظرفیت و توان بازتولید ایده‌های اجرایی در اصلاحات بنیادین و تغییرات اساسی در ارتقای شاخص‌های توسعه‌ای در جامعه و در سطوح کلان است. با توجه به دوران گذار جامعه ایرانی از سنت به تجدد با لحاظ نمودن معیارهای اصولی و رعایت آنها، دسترسی به ایرانی پیشرفته منوط به هر دو مؤلفه ساختاری و فردی داشته و طفره از هر کدام و منوط کردن یکی به دیگری صرفاً مرحله گذار پیشگفت را به تأخیر می‌اندازد و همچنان مسئولیت‌های فردی و اجتماعی بایستی مورد

## پزشکی فرد محور؛ رویکردی نوین در تشخیص و درمان



◀ دکتر میترا مهرآرما  
سرمدبیر

که توسط آکادمی ملی مهندسی (NAE) حمایت می شود، پزشکی فرد محور به عنوان یک رویکرد کلیدی و آینده نگر برای "دستیابی به تصمیمات بهینه سلامت فردی" شناسایی شده است، بنابراین بر چالش "داروهای بهتر مهندسی کنید" غلبه کرده است. در پزشکی فرد محور، آزمایش های تشخیصی اغلب برای انتخاب درمان های مناسب و بهینه بر اساس محتوای ژنتیکی بیمار یا سایر تجزیه و تحلیل های مولکولی یا سلولی به کار می روند. استفاده از اطلاعات ژنتیکی نقش عمده ای در جنبه های خاصی از پزشکی فرد محور (مانند فارماکوژنومیک) ایفا کرده است، و این اصطلاح برای اولین بار در زمینه ژنتیک ابداع شد. اگرچه از آن زمان به بعد گسترش یافته و انواع اقدامات شخصی سازی را در بر می گیرد، از جمله استفاده از پروتئومیکس، تجزیه و تحلیل تصویربرداری و ترانوستیک (استفاده از داروهای رادیواکتیو در تشخیص و درمان) مبتنی بر نانوذرات. پزشکی دقیق (PM) یک مدل پزشکی است که سفارشی سازی مراقبت های بهداشتی را پیشنهاد

پزشکی فرد محور، که به عنوان پزشکی دقیق نیز شناخته می شود، مدلی از پزشکی است که افراد را به گروه های مختلف تقسیم می کند، با تصمیم گیری ها، شیوه ها، مداخلات و/یا محصولات پزشکی که بر اساس پاسخ پیش بینی شده یا خطر ابتلا به بیماری برای هر بیمار طراحی شده است. اصطلاحات پزشکی شخصی یا شخص شده، پزشکی دقیق، پزشکی طبقه بندی شده و P4 medicine به جای یکدیگر برای توصیف این مفهوم استفاده می شوند. اگرچه برخی از نویسندگان و سازمان ها این عبارات را به طور جداگانه برای نشان دادن تفاوت های ظریف استفاده می کنند. در حالی که تطبیق درمان برای بیماران حداقل به زمان بقرابط برمی گردد، این اصطلاح در سال های اخیر با توجه به رشد رویکردهای جدید تشخیصی و انفورماتیک که درک پایه مولکولی بیماری، به ویژه ژنومیک را فراهم می کند، در استفاده از آن افزایش یافته است و یک پایه شواهد واضح برای طبقه بندی گروه های بیماران مرتبط فراهم می کند. در میان چهارده چالش بزرگ برای مهندسی، ابتکاری

می‌کند، با تصمیم‌گیری‌های پزشکی، درمان‌ها، شیوه‌ها یا محصولاتی که به جای مدل یک دارو برای همه، متناسب با زیرگروهی از بیماران تنظیم می‌شوند.

در پزشکی دقیق، آزمایش‌های تشخیصی اغلب برای انتخاب درمان‌های مناسب و بهینه براساس محتوای ژنتیکی بیمار یا سایر تجزیه و تحلیل‌های مولکولی یا سلولی به کار می‌روند. ابزارهای مورد استفاده در پزشکی دقیق می‌تواند شامل تشخیص مولکولی، تصویربرداری و تجزیه و تحلیل باشد. در توضیح تمایز از یک اصطلاح رایج مشابه پزشکی فرد محور، شورای ملی تحقیقات توضیح می‌دهد: پزشکی دقیق به تطبیق درمان پزشکی با ویژگی‌های فردی هر بیمار اشاره دارد. این به معنای واقعی کلمه ایجاد دارو یا وسایل پزشکی منحصر به فرد بیمار نیست، بلکه به معنای توانایی طبقه‌بندی افراد به زیرجمعیت‌هایی است که از نظر حساسیت به یک بیماری خاص، در بیولوژی یا پروگنوز بیماری‌ها یا در پاسخ آنها به یک درمان خاص متفاوت هستند. سپس مداخلات پیشگیرانه یا درمانی را می‌توان بر روی کسانی متمرکز کرد که سود خواهند برد و در هزینه‌ها و عوارض جانبی برای کسانی که نخواهند صرفه جویی می‌شود. اگرچه از اصطلاح «پزشکی فرد محور» نیز برای بیان این معنا استفاده می‌شود، این اصطلاح گاهی به اشتباه تفسیر می‌شود که دلالت بر این دارد که می‌توان درمان‌های منحصر به فردی را برای هر فردی طراحی کرد.

از سوی دیگر، استفاده از اصطلاح «پزشکی دقیق» می‌تواند فراتر از انتخاب درمان گسترش یابد و ایجاد محصولات پزشکی منحصر به فرد برای افراد خاص را نیز پوشش دهد. از این رو، این اصطلاح در عمل با «پزشکی فرد محور» همپوشانی دارد و اغلب به جای یکدیگر استفاده می‌شوند.

### مبانی

هر فردی تنوع منحصر به فردی از ژنوم انسانی را دارد. اگرچه بیشتر تغییرات بین افراد هیچ تأثیری بر سلامتی ندارد، سلامت فرد از تغییرات ژنتیکی با

رفتارها و تأثیرات محیط نشات می‌گیرد. پیشرفت‌های مدرن در پزشکی شخصی متکی به فناوری است که بیولوژی بنیادی، DNA، RNA یا پروتئین بیمار را تأیید می‌کند و در نهایت منجر به تأیید بیماری می‌شود. برای مثال، تکنیک‌های شخصی سازی شده مانند توالی‌یابی ژنوم (genome sequencing) می‌تواند جهش‌هایی را در DNA نشان دهد که بر بیماری‌های مختلف از فیبروز کیستیک تا سرطان تأثیر می‌گذارد. روش دیگری به نام RNA-seq می‌تواند نشان دهد که کدام مولکول‌های RNA با بیماری‌های خاص درگیر هستند. برخلاف DNA، سطوح RNA می‌تواند در پاسخ به محیط تغییر کند. بنابراین، توالی‌یابی RNA می‌تواند درک وسیع تری از وضعیت سلامتی فرد ارائه دهد. مطالعات اخیر تفاوت‌های ژنتیکی بین افراد را به بیان RNA، ترجمه و سطوح پروتئین مرتبط می‌کند. مفاهیم پزشکی شخصی را می‌توان در رویکردهای جدید و تحول آفرین مراقبت‌های بهداشتی هم به کار برد. مراقبت‌های بهداشتی شخصی مبتنی بر پویایی بیولوژی سیستم‌ها است و از ابزارهای پیش بینی برای ارزیابی خطرات سلامتی و طراحی برنامه‌های بهداشتی شخصی برای کمک به بیماران در کاهش خطرات، پیشگیری از بیماری و درمان آن با دقت در هنگام وقوع استفاده می‌کند. در برخی موارد مراقبت‌های بهداشتی شخصی شده را می‌توان به جای نشانه‌گذاری ژنتیکی بیمار، بر اساس نشانه‌گذاری عامل ایجادکننده بیماری تنظیم کرد. نمونه‌های آن باکتری‌ها یا ویروس‌های مقاوم به دارو هستند.

شاخه‌ای از پزشکی دقیق که به سرطان می‌پردازد به عنوان «انکولوژی دقیق (precision oncology)» نامیده می‌شود.

برای اینکه پزشکان بدانند آیا یک جهش به یک بیماری خاص مرتبط است یا خیر، محققان اغلب مطالعه‌ای به نام «مطالعه ارتباط گسترده ژنوم» (Genomic-wide association study - GWAS) انجام می‌دهند. یک مطالعه GWAS یک بیماری را بررسی می‌کند و سپس ژنوم بسیاری از بیماران مبتلا

دقیق نیز به پایگاه های دانش موجود برای کمک به پزشکان در انجام اقدامات براساس نتایج آزمایش بستگی دارد. مطالعات اولیه که پزشکی دقیق مبتنی بر omics را برای گروه هایی از افراد مبتلا به بیماری تشخیص داده نشده به کار می برد، ریت تشخیصی را در حدود ۳۵ درصد نشان می دهد که از هر پنج نفر از افراد تازه تشخیص داده شده، یک مورد توصیه هایی در مورد تغییرات در درمان دریافت می کنند.

در سمت درمان، PM می تواند شامل استفاده از محصولات پزشکی سفارشی شده مانند کوکتل های دارویی تولید شده توسط ترکیب داروخانه ها یا دستگاه های سفارشی شده باشد. همچنین می تواند از تداخلات دارویی مضر جلوگیری کند، کارایی کلی را هنگام تجویز داروها افزایش دهد و هزینه های مرتبط با مراقبت های بهداشتی را کاهش دهد.

این سؤال که چه کسی از ژنومیک با بودجه عمومی سود می برد، یک ملاحظات بهداشت عمومی مهم است و توجه لازم است تا اطمینان حاصل شود که اجرای پزشکی ژنومیک نگرانی های برابری اجتماعی را بیشتر تقویت نمی کند.

هوش مصنوعی یک مدل در دسترس به سمت پزشکی دقیق است. الگوریتم های یادگیری ماشینی برای توالی ژنومی و تجزیه و تحلیل و استنتاج از حجم وسیعی از داده های بیماران و موسسات مراقبت های بهداشتی که در هر لحظه ثبت می شوند استفاده می شوند. تکنیک های هوش مصنوعی در پزشکی قلبی عروقی دقیق برای درک ژنوتیپ ها و فنوتیپ ها در بیماری های موجود، بهبود کیفیت مراقبت از بیمار، مقرون به صرفه بودن، و کاهش میزان پذیرش مجدد و مرگ و میر استفاده می شوند. یک مقاله در سال ۲۰۲۱ گزارش داد که یادگیری ماشینی machine learning قادر به پیش بینی نتایج آزمایش های بالینی فاز III (برای درمان سرطان پروستات) با دقت ۷۶ درصد است. این نشان می دهد که داده های کارآزمایی بالینی می تواند منبعی عملی برای ابزارهای مبتنی بر یادگیری ماشینی برای پزشکی دقیق فراهم کند.

باراک اوباما، رئیس جمهور ایالات متحده، در سخنرانی خود در سال ۲۰۱۵ اعلام کرد که قصد دارد

به آن بیماری خاص را برای جستجوی جهش های مشترک در ژنوم توالی بندی می کند. جهش هایی که با مطالعه GWAS مشخص می شود مرتبط با یک بیماری هستند، سپس می توانند برای تشخیص آن بیماری در بیماران آینده، با بررسی توالی ژنوم آنها برای یافتن همان جهش مورد استفاده قرار گیرند. اولین GWAS که در سال ۲۰۰۵ انجام شد، بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (ARMD) را مورد مطالعه قرار داد و دو جهش مختلف را پیدا کرد که هر کدام تنها دارای یک تغییر در یک نوکلئوتید (به نام پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی یا SNP) بودند که با ARMD مرتبط بودند. مطالعات GWAS مانند این در شناسایی تغییرات ژنتیکی رایج مرتبط با بیماری ها بسیار موفق بوده است. تا اوایل سال ۲۰۱۴، بیش از ۱۳۰۰ مطالعه GWAS تکمیل شده است.

ژن های متعدد به طور جمعی بر احتمال ابتلا به بسیاری از بیماری های رایج و پیچیده تأثیر می گذارند. همچنین می توان از پزشکی فردمحور برای پیش بینی خطر ابتلا به یک بیماری خاص براساس یک یا حتی چند ژن استفاده کرد. این رویکرد به پزشک اجازه می دهد تا قبل از اینکه بیماری در بیمار خود ظاهر شود، درمان پیشگیرانه را آغاز کند. به عنوان مثال، اگر مشخص شود که جهش DNA خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را در فرد افزایش می دهد، این فرد می تواند تغییراتی در سبک زندگی خود ایجاد کند که شانس ابتلا به دیابت نوع ۲ را در آینده کاهش دهد.

در حالی که پزشکی دقیق در حال حاضر درمان را عمدتاً براساس آزمایش های ژنومی (به عنوان مثال Oncotype DX) فردی می کند، چندین روش فناوری امیدوارکننده در حال توسعه هستند، از تکنیک های ترکیب طیف سنسجی و قدرت محاسباتی تا تصویربرداری real-time از اثرات دارو در بدن. بسیاری از جنبه های مختلف پزشکی دقیق در محیط های تحقیقاتی آزمایش می شوند (به عنوان مثال، پروتئوم، میکروبیوم)، اما در عمل معمول از همه ورودی های موجود استفاده نمی شود. توانایی تمرین پزشکی

\*از بین بردن ناکارآمدی های آزمون و خطا که هزینه های مراقبت های بهداشتی را افزایش می دهد و مراقبت از بیمار را تضعیف می کند. قبل از اینکه بتوان پزشکی شخصی سازی شده را اجرا کرد، باید به چندین مسئله پرداخت. تعداد بسیار کمی از ژنوم انسان تجزیه و تحلیل شده است، و حتی اگر ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی به اطلاعات ژنتیکی کامل بیمار دسترسی داشته باشند، مقدار بسیار کمی از آن می تواند به طور موثر در درمان استفاده شود. هنگام پردازش چنین مقادیر زیادی از داده های ژنتیکی، چالش هایی نیز به وجود می آید. حتی با نرخ خطای کمتر از ۱ در ۱۰۰ kilobases، پردازش ژنوم انسان می تواند تقریباً ۳۰۰۰۰ خطا داشته باشد. این خطاهای زیاد، به ویژه هنگام تلاش برای شناسایی نشانگرهای خاص، می تواند کشف و تأیید را دشوار کند. از نقطه نظر اثربخشی نیز مسائلی وجود دارد، زیرا پس از پردازش ژنوم، عملکرد در تغییرات بین ژنوم ها باید با استفاده از مطالعات گسترده ژنوم مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد. در حالی که تأثیر SNP های کشف شده در این نوع مطالعات را می توان پیش بینی کرد، باید کار بیشتری برای کنترل مقادیر زیادی از تغییراتی که ممکن است به دلیل اندازه ژنوم مورد مطالعه رخ دهد، انجام شود. به منظور پیشبرد مؤثر در این زمینه، باید اقداماتی را انجام داد تا اطمینان حاصل شود که داده های مورد تجزیه و تحلیل خوب هستند، و باید دید گسترده تری از نظر تجزیه و تحلیل SNP های متعدد برای یک فنوتیپ داشت. مهم ترین موضوعی که اجرای پزشکی شخصی سازی شده، به کارگیری نتایج نقشه برداری ژنتیکی برای بهبود سیستم مراقبت های بهداشتی است. این نه تنها به دلیل زیرساخت ها و فناوری مورد نیاز برای پایگاه داده متمرکز داده های ژنومی است، بلکه پزشکی که به این ابزارها دسترسی دارند نیز احتمالاً نمی توانند به طور کامل از آنها استفاده کنند. برای پیاده سازی واقعی سیستم مراقبت های بهداشتی پزشکی شخصی، باید یک تغییر سرتاسری وجود داشته باشد.

مبلغی معادل ۲۱۵ میلیون دلار به «ابتکار پزشکی دقیق Precision Medicine Initiative» مؤسسه ملی بهداشت ایالات متحده کمک مالی کند. هدف کوتاه مدت ابتکار پزشکی دقیق، گسترش ژنومیک سرطان برای توسعه روش های پیشگیری و درمان بهتر بود. در درازمدت، ابتکار پزشکی دقیق با ایجاد یک شبکه ملی از دانشمندان و آغاز یک مطالعه همگروهی ملی از یک میلیون آمریکایی برای گسترش درک ما از سلامت و بیماری، هدف خود را ایجاد یک پایگاه دانش علمی جامع بود. در بیانیه ماموریت ابتکار پزشکی دقیق آمده است: «برای فعال کردن دوره جدیدی از پزشکی از طریق تحقیقات، فناوری و سیاست هایی که بیماران، محققان و ارائه دهندگان را توانمند می کند تا با یکدیگر در جهت توسعه درمان های فردی کار کنند». در سال ۲۰۱۶ این طرح به «همه ما All of Us» تغییر نام داد و یک پروژه آزمایشی اولیه حدود ۱۰۰۰۰ نفر را تا ژانویه ۲۰۱۸ ثبت نام کرده بود. پزشکی دقیق به ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی کمک می کند تا بسیاری از چیزها - از جمله محیط، سبک زندگی و وراثت - را که در سلامت، بیماری یا وضعیت بیمار نقش دارند، درک کنند. این اطلاعات به آن ها امکان می دهد با دقت بیشتری پیش بینی کنند که کدام درمان ها مؤثرتر و ایمن تر هستند، یا احتمالاً چگونه از شروع بیماری در وهله اول جلوگیری کنند. علاوه بر این، مزایا عبارتند از:

- \*تغییر تاکید در پزشکی از واکنش به پیشگیری
- \*پیش بینی استعداد ابتلا به بیماری
- \*بهبود تشخیص بیماری
- \*جلوگیری از پیشرفت بیماری
- \*سفارشی کردن استراتژی های پیشگیری از بیماری
- \*تجویز داروهای موثرتر
- \*خودداری از تجویز داروهایی با عوارض جانبی منفی قابل پیش بینی
- \*گاهش زمان، هزینه و میزان شکست آزمایشات بالینی دارویی

# پرولیفراسیون های سلول روشن در پوست: مروری برنمای هیستوپاتولوژی

بخش دوم

**دکتر فاطمه منتظر** درماتوپاتولوژیست دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

**دکتر فریبا فلسفی نژاد** دستیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

در بخش قبلی این مقاله اشاره شد که تومورهای سلول روشن پوست بر اساس منشا به گروه‌های "اپیدرمال، آدنکسال، هیستئوسیتیک، مزانشیمال، ملانوسیتیک و متاستاتیک" طبقه بندی می‌شوند. مشخصات بالینی، هیستوپاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی تعدادی از این تومورها نیز مورد بحث و بررسی قرار گرفت. در این بخش نیز به سایر انواع ضایعات پوستی با پرولیفراسیون سلول های روشن و ارزیابی یافته های هیستوپاتولوژی کاراکتریستیک این ضایعات و نشانگرهای ایمونوهیستوشیمی کمک کننده در تشخیص صحیح این خانواده اشاره خواهیم داشت.

یک رشد لوبولار پایین رونده اپیدرمال به سمت درم است (شکل ۸). سلول های واقع در مرکز این لبول ها رنگ پریده بوده و در رنگ آمیزی پاس مثبت هستند (دیاستاز متغیر) که به دلیل میزان بالای گلیکوژن داخل سلولی است. سلول های واقع در حاشیه لبول معمولا بیشتر به صورت بازوفیلیک به همراه آرایش پرچینی تظاهر می یابند.

گاه تومور بصورت کامل از سلول های روشن تشکیل شده است. لبول ها در بخش محیطی به طور کامل توسط یک غشای پایه ائوزینوفیلیک که با رنگ آمیزی PAS مثبت می شود احاطه شده اند. دسموپلاستیک تریکولوموما یک واریانت نادر از این تومور است که الگوی رشد آن در بخش مرکزی

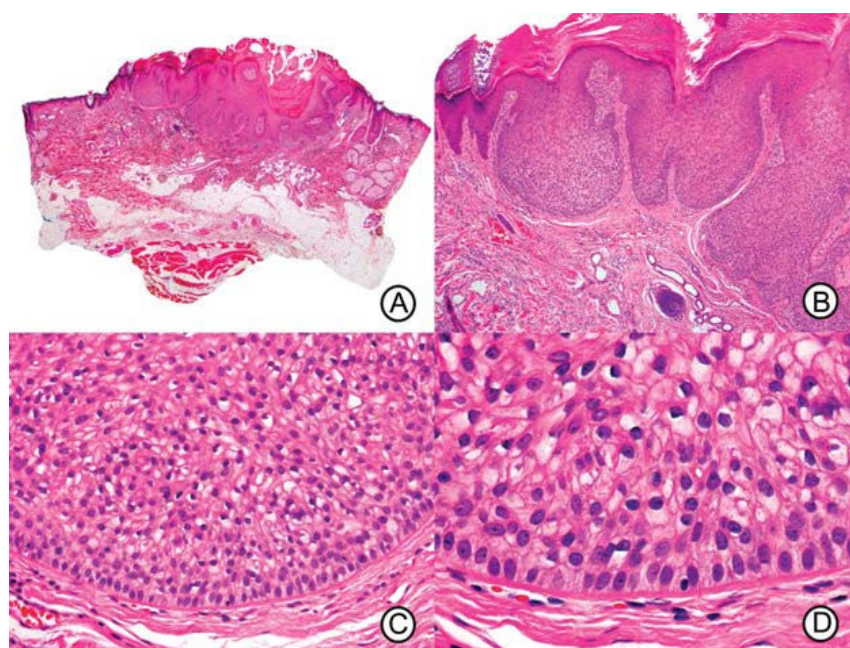
## ۲- نئوپلاسم های آدنکسال پرولیفراسیون های فولیکولار و سباسه ۱- تریکولوموما

تریکولوموما یک نئوپلاسم خوش خیم است که تمایز به سمت اپیتلیوم غلاف خارجی ریشه فولیکول مورا نشان میدهد. از نظر بالینی به صورت پاپول منفرد و روکوز، با رشد آهسته بروز مییابند و به طور شایع در صورت یا گردن افراد بالغ مشاهده می شوند.

حضور ضایعات متعدد یک کرایتریای ماژور در سندرم کودن است، که ناشی از موتاسیون ژرم لاین (germline) ژن سرکوبگر PTEN بوده و در همراهی با نئوپلاسم های متعدد خارج پوستی (پستان، تیروئید و گوارش) است. در بررسی بافت شناسی، تریکولوموما دارای

تریکولموما نشانگر CD34 را به صورت فوکال یا منتشر بیان می کند و اثبات عدم بیان کامل PTEN در تریکولموما در بررسی ایمنو هیستوشیمی قویا بیانگر همراهی با سندرم کودن است هر چند حفظ بیان این نشانگر PTEN، سندرم کودن را رد

ضایعه بصورت انفیلتراتیو است. در قسمت مرکزی ضایعه، دستجات نواری و اشیانه های هیپرپلاستیک و نامنظم از سلولهای اپیتلیالی روشن و رنگ پریده در بستری از استرومای شدیداً کلاژنوس و اسکروتیک قرار گرفته اند.



**FIGURE 8.** Tricholemmoma. A, Scanning power showing a lobular epidermal downgrowth into the dermis. B, Cells toward the center of the lobules are pale staining. C, Palisading rearrangement of the most peripheral cells. D, Peripheral layer on a thick eosinophilic basement membrane.

طبق نظر برخی نویسندگان این تومور بیشتر با واریان SCC سلول روشن مرتبط است تا یک کارسینوم با تمایز تریکولمال. از نظر بالینی، بصورت شایع در پوست آسیب دیده بدلیل نورافتاب (اکتینیک) و در افراد با سن بالاتر رخ می دهد و به طور تیپیک پوست

نمی کند. (شکل ۸)

## ۲- تریکولمال کارسینوما

تریکولمال کارسینوما به عنوان یک تریکولمومای بدخیم در نظر گرفته می شود. ماهیت تریکولمال کارسینوما همچنان مورد بحث است.

افتراق تریکولمال کارسینوما از یک SCC سلول روشن بسیار حائز اهمیت است زیرا پیش آگهی تریکولمال کارسینوما مطلوب تر است.

ویژگی هایی که می تواند به این افتراق کمک کند شامل موارد زیر است: الگوی رشد لبولار، پرچینی شدن محیطی و درگیری آدنکس، در تریکولمال کارسینوما است. همچنین واکنش ایمنو هیستوشیمی مثبت برای آنتی بادی های اختصاصی کراتین فولیکول مو مانند AE13 و AE14 نیز به نفع این تومور است.

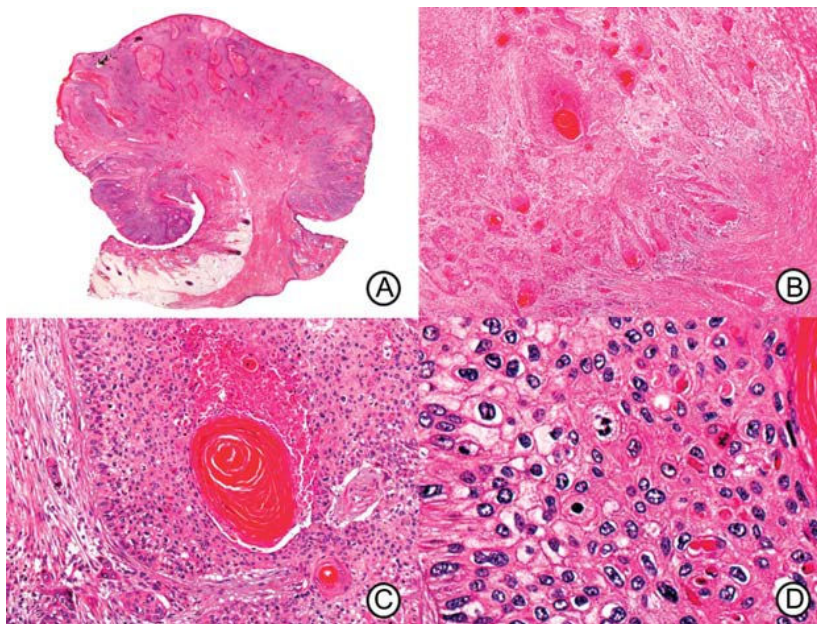
باید توجه داشت که SCC سلول روشن اکثرا گلیکوژن داخل سلولی وجود ندارد. تریکولمال کارسینوما عموما سیر غیرتهاجمی داشته و در موارد نادری عود های موضعی را نشان میدهد. این تومور با خارج سازی توسط جراحی وسیع به طور موفقیت آمیزی قابل درمان است. (شکل ۹)

سر، صورت و گوش ها را درگیر می کند و معمولا به صورت یک ندول اگزوفیتیک با رشد سریع و گاه زخمی مشخص می شود.

در بررسی بافت شناسی، تریکولمال کارسینوما به صورت یک تومور لبوله با حضور سلولهای روشن تظاهر می یابد (شکل ۹). الگوی رشد انفیلتراتیو و دسموپلازی بافت اطراف نیز مشاهده می شود. در رنگ آمیزی PAS سلول های روشن میزان قابل توجهی از گلیکوژن داخل سیتوپلاسمی را نشان می دهند.

سایر یافته های مشابه تریکولوما شامل: پالیسیدینگ سلول های تومورال در قسمت محیطی لبول ها، وجود لایه منتل هیالینی و شاخی شدن تیپ تریکولمال است.

تریکولمال کارسینوما آتیپی سلولی و هسته ای به همراه شمارش میتوز بالا را نشان می دهد. در تومورهای بزرگتر مناطق خونریزی و نکروز نیز دیده می شود.



**FIGURE 9.** Tricholemmal carcinoma. A, Scanning power showing an exophytic and ulcerated tumor. B, Neoplastic aggregates are mostly composed of clear cells. C, Tricholemmal keratinization at the center of some neoplastic aggregates. D, Neoplastic cells show nuclear atypia and a high mitotic index.

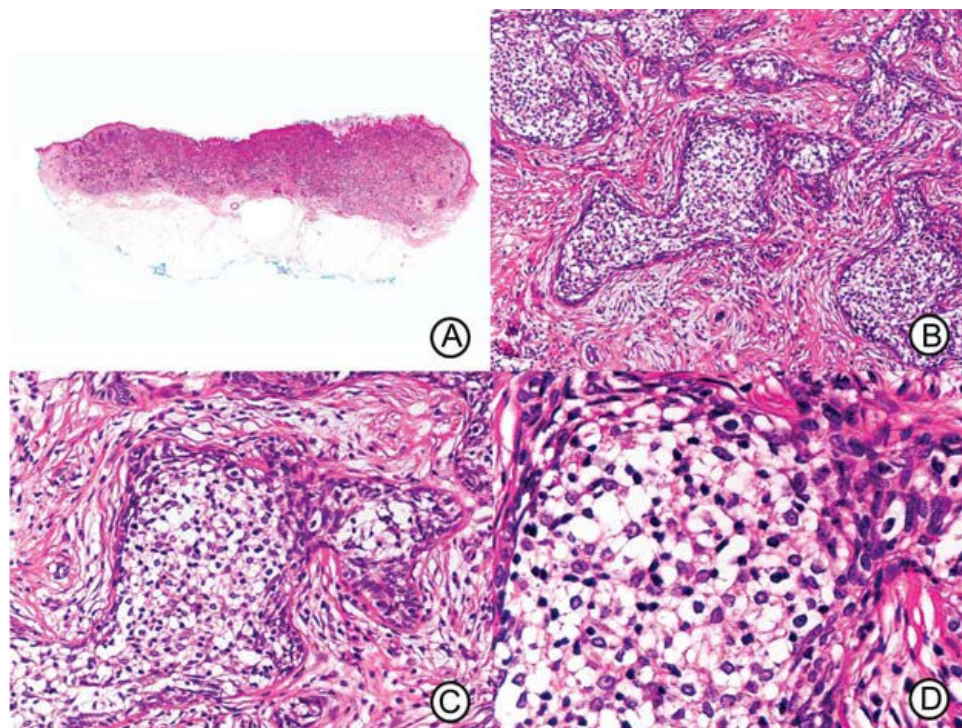
در اثر موتاسیون در ژن CYLD ایجاد می شود و مشخصه آن تریکوبلاستوماهای متعدد، اسپیرآدنوما و سیلندروما است.

در نمای هیستوپاتولوژی تریکوبلاستوما بصورت یک ضایعه با حدود مشخص و قرینه است که از سلول های ژرمیناتیو فولیکولار با هسته های گرد تا استوانه ای هیپرکروم با سیتوپلاسم اندک مشخص می شود این دستجات توموری در یک استرومای فراوان متراکم، سلولار و فیبروتیک

### ۳- تریکوبلاستوما سلول روشن

تریکوبلاستوما یک نئوپلاسم خوش خیم با تمایز به سمت سلول های ژرمیناتیو فولیکول مو و استرومای پایلاری فولیکولار است.

در بالغین به صورت یک پاپول منفرد به رنگ پوست خود را نشان می دهد. به صورت شایع روی پوست سر و یا قسمت مرکزی صورت بروز می یابد. وجود ضایعات متعدد می تواند در همراهی با سندروم بروک-اسپیگلر باشد که



**FIGURE 10.** Clear cell trichoblastoma. This neoplasm may be also interpreted as cutaneous lymphadenoma (adamantinoid trichoblastoma) A. Scanning power showing a well-circumscribed lesion composed of aggregates of follicular germinative cells. B. Neoplastic aggregates show basophilic cells at the periphery and clear cells at the center. C. Neoplastic aggregates are embedded in a desmoplastic and densely cellular fibrocytic stroma. D. Higher magnification of clear cells.

سندرم مویر-تور (Muir-Torre syndrome) که یک بیماری نادر اتوزومال غالب است در همراهی با کراتوآکانتوما متعدد و نئوپلاسم‌های احشایی (کولورکتال، ادراری-تناسلی و پستان) رخ دهند.

در بررسی هیستوپاتولوژی این تومورها انواع سباسئوس آدنوما/سباسئوما با تمایز خوب از لبول‌های سباسه متعدد با حدود مشخص تشکیل شده اند که مشابه غدد سباسه طبیعی هستند. این ساختارها به صورت مستقیم از طریق مجاری سباسه به اپیدرم یا انفاندیبولوم فولیکول مو متصل شده اند.

انواع کمتر تمایز یافته آدنوم سباسه یا سباسئوما بصورت غالب از دستجات سلول‌های بازالوئید زایا با شباهت اندک به لبول‌های سباسه طبیعی تشکیل شده‌اند همچنین این ساختارها ارتباط کمی به اپیدرم دارند.

برخی از نویسندگان اعتقاد دارند در سباسئوما نسبت سلول‌های سبوسیت بالغ و سلول‌های بازالوئید زایا به گونه ای است که بیش از ۵۰٪ لبولها از سلول‌های بازالوئید زایا و نابالغ تشکیل شده اند در حالی که در آدنوم سباسه نسبت سلول‌های زایا و نابالغ کمتر از ۵۰٪ است و لبولها بصورت غالب از سبوسیت‌های بالغ تشکیل شده اند.

سبوسیت‌های بالغ دارای هسته با حاشیه دالبری (scalloped nuclei) و سیتوپلاسم واکوئوله حاوی واکوئل‌های کوچک متعدد مشابه قطرات چربی (سلول‌های روشن) هستند. (تصویر ۱۱)

قرار گرفته اند. میزان متغیری از تمایز فولیکولار نیز می‌تواند دیده شود.

تغییرات سلول روشن در تریکوبلاستوما نسبتا شایع است اما حضور غالب سلول‌های روشن نادر بوده اما میتواند در تریکوبلاستوما منفرد، تریکوبلاستوما متعدد با پسرفت خودبه خودی ناکامل و تریکوبلاستوما در زمینه سباسئوس نووس مشاهده شود.

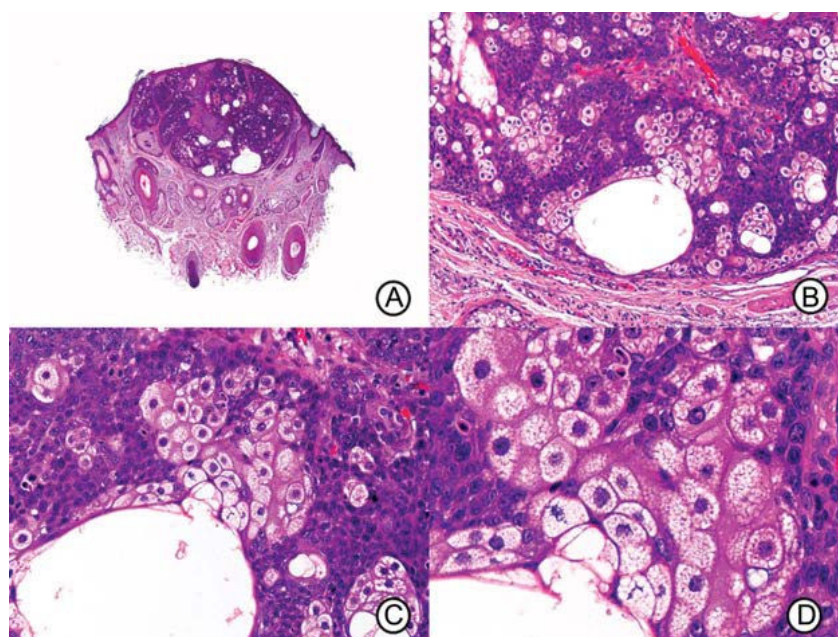
رنگ آمیزی PAS در سلول‌های روشن منفی است. برخی از موارد که به عنوان تریکوبلاستوما سلول روشن مشخص می‌شوند احتمالا یک نوع تریکوبلاستوما ی آدامانتینوئید هستند (شکل ۱۰) که یک واریانت هیستوپاتولوژی تریکوبلاستوما بوده و نام دیگر آن لنفادنوما پوستی است. نمای سلول روشن در تریکوبلاستوما ممکن است بدلیل تغییرات دژنراتیو در لیزوزوم‌ها و یا بدلیل تمایز غلاف خارجی ریشه مو، باشد. نشانگر سلول‌های بنیادی فولیکول مو "PHLDA" در افتراق تریکوبلاستوما سلول روشن (مثبت) از BCC (منفی) کمک کننده است. (شکل ۱۰)

#### ۴- سباسئوس آدنوما/سباسئوما

این دو تومور جزئی از طیف نئوپلاسم‌های خوش خیم ضمام پوستی با تمایز سباسه هستند.

تظاهر بالینی هر دو تومور به صورت پاپول/ندول‌های منفرد یا متعدد هم رنگ پوست، زرد یا قرمز است که بیشتر در صورت و پوست سر مشاهده می‌شوند.

همچنین می‌توانند به صورت متعدد در



**FIGURE 11.** Sebaceoma. A, Scanning power showing a well-circumscribed neoplasm. B, Aggregates of predominantly germinative basaloid cells with cluster of sebocytes in different stages of maturation. C, The mature sebocytes have scalloped nuclei and a cytoplasm with multiple small size vacuoles which correspond to lipid droplets. D, Higher magnification of the sebocytes.

خارج چشمی» تقسیم بندی می شود. این تومور می تواند به صورت مستقل یا جزئی از سندرم مویر-تور رخ دهد. سباسئوس کارسینوما از نظر بالینی بصورت پاپول سفت زرد رنگ تظاهر می یابد و معمولا بر روی پوست آسیب دیده با آفتاب در بیماران مسن خصوصا بر روی پلک رخ می دهد. تظاهر بالینی این تومور بسیار متغیر است و با تعداد زیادی از ضایعات دیگر اشتباه می شود. همچنین به لحاظ هیستوپاتولوژی چالش تشخیصی وجود دارد خصوصا در موارد با تمایز کم که ویژگی واضح سلول روشن را ندارند. سباسئوس کارسینوما به طور تپیک بصورت یک پرولیفراسیون توموری درمال با

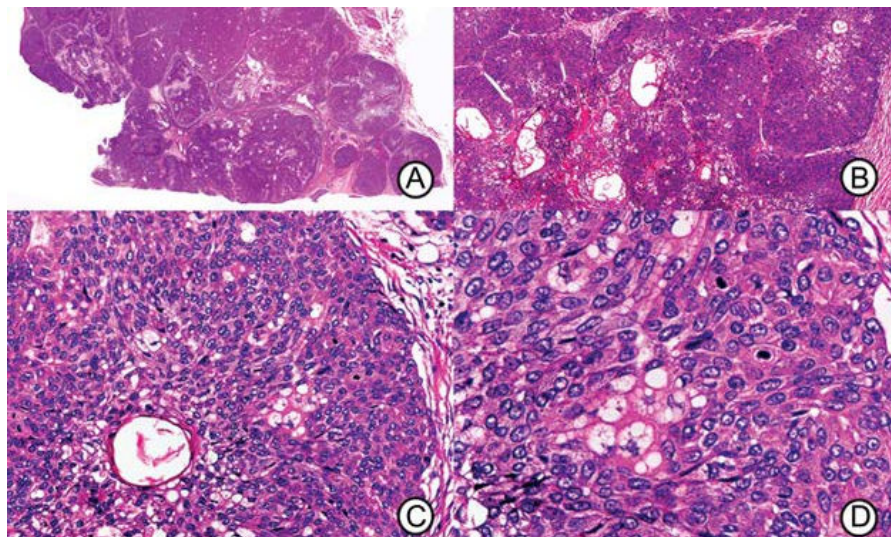
در بررسی ایمونوهیستوشیمی، سبوسیت های بالغ و مجاری سباسه برای EMA و adipophilin مثبت هستند. همچنین نشانگرهای غیر اختصاصی مثل CK5/6 و CK15 نیز مثبت هستند. استفاده از آنتی بادی علیه پروتئین های mismatch repair شامل MSH2، MSH6، MSH1، PMS2 می توانند به عنوان اولین قدم در کنار گذاشتن تشخیص سندرم مویر-تور استفاده شوند.

#### ۵- سباسئوس کارسینوما

سباسئوس کارسینوما یک نئوپلاسم بدخیم نادر با درجات متغیری از تمایز سباسه است. این تومور به دو گروه «اطراف چشم و

آندروژن و آدیوفیلین، مثبت است اما نشانگر Ber-EP4 معمولاً منفی است. شناسایی گیرنده آندروژن و آدیوفیلین در راستای افتراق سباسئوس کارسینوما از SCC مفید است. همچنین استفاده از پانل، CA15-3، EMA، Ber-EP4 و آدیوفیلین در افتراق سباسئوس کارسینوما از BCC کمک کننده است. مثبت شدن هسته ای برای فاکتور XIIIa در برخی از انواع سباسئوس کارسینوما بیان شده است. آدیوفیلین حساس ترین و قابل اعتماد ترین نشانگر برای تشخیص سباسئوس کارسینوم است. برخی نویسندگان معتقدند ایمونوهیستوشیمی برای نشانگرهای P21 و P53, ki67, BCL2 در افتراق سباسئوس کارسینوما از سباسئوما مفید است. (شکل ۱۲)

حدود ناواضح، غیرقرینه و انفیلتراتیو مشخص می شود که از دستجات بازالوئید با اندازه و اشکال مختلف تشکیل شده است. (شکل ۱۲) سلول های بازالوئید بازوفیلیک زایا غالب هستند و اغلب تعداد سبوسیت های بالغ خصوصاً در انواع با تمایز متوسط و کم، بسیار اندک هستند. تشخیص دقیق وابسته به توجه به ویژگی های ساختاری و سیتولوژی این سلول های بالغ است. گسترش پارژنوئید سلول های نئوپلاستیک به اپیتلیوم ملتحمه یا اپیدرم پوشاننده روی تومور میتواند وجود داشته باشد و در بیش از ۵۰٪ موارد کارسینوم سباسه پلک گزارش شده است. این تومور در بررسی ایمونوهیستوشیمی برای نشانگرهای EMA, CA15-3، گیرنده



**FIGURE 12.** Extraocular sebaceous carcinoma. A, Scanning power showing a poorly circumscribed, asymmetric, and infiltrative dermal neoplasm. B, The neoplasm is mostly composed of basaloid aggregates of variable size and shape. C, Atypical basophilic germinative cells predominate and more mature sebocytes are scarce. D, Higher magnification of sebocytes in different stages of maturation.

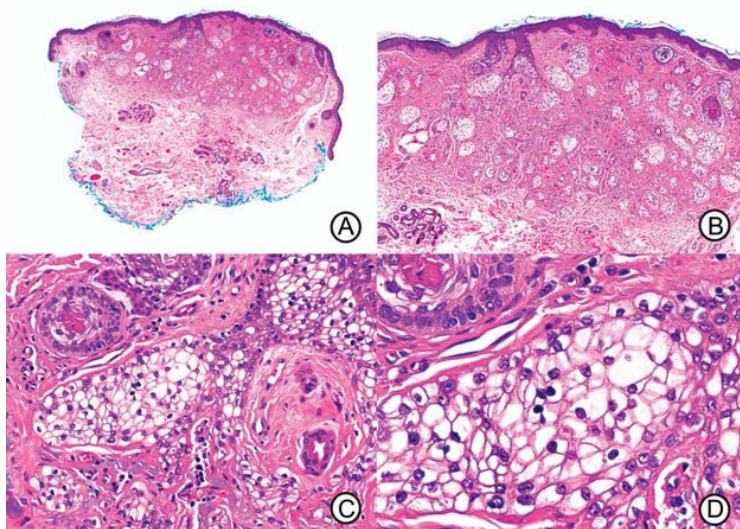
## پرولیفراسیون های اکرین و آپوکرین

### ۱- سیرنگوما سلول روشن

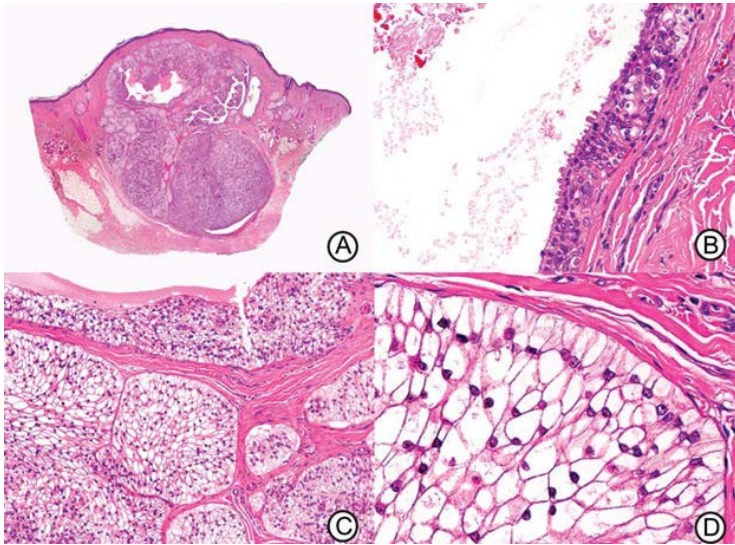
سیرنگوما یک نئوپلاسم خوش خیم آدنکسال با تمایز اکرین یا آپوکرین است که از نظر بالینی به صورت پاپول های کوچک هم رنگ پوست و به طور شایع اطراف چشم بروز پیدا میکند. البته در قدام تنه یا ناحیه تناسلی نیز میتواند مشاهده شود.

در بررسی هیستوپاتولوژی سیرنگوما از داکت های اپیتلیالی کوچک و ساختارهای کیستیک در یک استرومای اسکروتیک، تشکیل شده است. این مجاری توسط دو لایه از سلول های مکعبی در سمت فضای لومینال مفروش شده اند و معمولاً به صورت شاخص یک اصطاله اپیتلیالی مانند دم قورباغه "tadpole tail" را نشان می دهد. کیست ها با کراتین ارتوکراتوتیک بدون

هسته، پر شده اند و با اپیتلیوم اسکواموس که دارای لایه گرانولر است، مفروش شده اند. سیرنگومای سلول روشن یک واریانت هیستولوژیک کمتر شایع است و در ۱۳.۵٪ سیرنگوماها مشاهده می شود و از نظر بالینی مشابه واریانت کلاسیک است. مشخصه هیستوپاتولوژی این واریانت حضور مجاری کوچک و دستجات سلول های اپیتلیال با سیتوپلاسم روشن است. تغییر سلول روشن به دلیل تجمع گلیکوژن رخ می دهد که در نتیجه کمبود فسفریلاز است. پروفایل CK این واریانت مشابه سیرنگومای معمول است. تشخیص سیرنگومای سلول روشن با اهمیت است زیرا علاوه بر اهمیت شناسایی تشخیص افتراقی های احتمالی، می تواند با دیابت نیز همراهی داشته باشد. (شکل ۱۳)



**FIGURE 13.** Clear cell syringoma. A, Scanning power showing a well-circumscribed neoplasm involving the upper half of the dermis. B, The neoplasm is composed of ducts and solid aggregates of epithelial cells with clear cytoplasm. C, Clear cell change is caused by glycogen deposition in the cytoplasm. D, Higher magnification of clear cells.



**FIGURE 14.** Clear cell hidradenoma. A, Scanning power showing a well-circumscribed dermal neoplasm. B, Some tubular structures show evidence of decapitation secretion in their luminal border. C, The neoplasm is mostly composed of solid aggregates of clear cells. D, Higher magnification of clear cells.

دیده نشده است.

حدود ۵۰٪ هیدرآدنوماها یک بازآرایی در ژن MAML2 را نشان میدهند که اکثراً منجر به فیوژن ژن های CRTC1-MAML2 و به صورت نادرتر CRTC3-MAML2 می شود. این بازآرایی در هیدرآدنومای سلول روشن و سایر انواع هیدرآدنوماها یافت می شود. اما به نظر می رسد در انواع پورویئید و الگوی غالب سیستیک، وجود ندارد.

جایگاهی های مشابهی در کارسینوم موکوپاپی درموئید غدد بزاقی یافت می شود که بیانگر وجود هیستوتونز مرتبط بین این دو تومور است.

## ۲- هیدرآدنوما سلول روشن (آپوکرین)

هیدرآدنوما آپوکرین یک نئوپلاسم آدنکسال خوش خیم است که تمایز آپوکرین را نشان میدهد. معمولاً به صورت ندول منفرد سفت با رشد آهسته و در هر قسمت از سطح بدن تظاهر می یابد. به لحاظ هیستوپاتولوژی دو الگوی اصلی در هیدرآدنوما آپوکرین وجود دارد، الگوی توپر (solid) که بیشترین شیوع را دارد و الگوی کمتر شایع که بصورت سالیید-سیستیک است.

در این نئوپلاسم ۵ نوع مورفولوژی از سلول های اپیتلیالی میتواند مشاهده شود، شامل: سلولهای رنگ پریده یا شفاف، چندوجهی، اپیدرموئید، اکسی فلیک یا اونکوسیتیک و موسینوس.

به طور کلی کانون های فوکال با تمایز غددی یا مجرای حتی در انواع سالیید ضایعات نیز دیده می شوند و بعنوان یک یافته تشخیصی مهم در راستای اثبات منشا غددی این تومورها هستند.

استروما بصورت مشخص وجود دارد و میتواند نواحی اسکروز را نشان دهد.

ترکیب انواع سلول ها و نسبت آن ها در موارد مختلف می تواند متفاوت باشد.

سلول های روشن نسبت به سایر انواع سلولی بیشتر مشاهده می شوند و در هیدرآدنومای سلول روشن این سلول ها غالب هستند (شکل ۱۴)

این سلولها دارای سیتوپلاسم فراوان روشن و هسته گرد کناری هستند که به علت محتوای زیاد گلیکوژنی موجود در سیتوپلاسم آنها است. در این تومور نیز از نظر بیان ایمونوفنوتیپ کراتین تفاوتی با انواع کلاسیک هیدرآدنوما

# ممیزی سیستم مدیریت کیفیت در آزمایشگاه پزشکی

(بخش چهاردهم)

دکتر کاظم وطن خواه ، دکترای پزشکی مولکولی ، مدیرکل آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

Email: Vatankhah.1347@gmail.com

سوال ۳۳ و ۳۴ چک لیست ۱۱۰ سوالی ابلاغی آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت متبوع

## الزامات فنی کارکنان آزمایشگاه

**سوال سی و سوم:** تعداد کارکنان با دامنه و حجم کار در آزمایشگاه متناسب است.

**سنجه ها:**

تعداد مسئول فنی و کارکنان آزمایشگاه متناسب با تنوع بخش ها و آزمایش ها، تعداد نمونه ها یا مراجعین و حجم کار آزمایشگاه است. هر آزمایشگاه در سطوح و بخش های مختلف اعم از امور فنی، پذیرش و نمونه گیری و امور خدماتی و پشتیبانی باید به تعداد کافی کارکنان واجد صلاحیت داشته باشد و مدیریت ارشد سازمان و مسئول فنی آزمایشگاه باید در خصوص تامین این نیروها سیاست های مشخصی داشته باشند. در عین حال بارکاری اختصاص یافته به هر فرد (Work Load) باید متناسب حجم، تنوع و میزان تکراری بودن فعالیت ها، موارد اورژانسی، شیفت کاری، بیمارستانی یا غیر بیمارستانی بودن آزمایشگاه و... در حدی باشد که در توان وی باشد و تاثیری سوء بر کیفیت انجام وظایف محوله

نداشته باشد.

لازم به ذکر است در بسیاری از مواقع کارکرد ضعیف کارکنان آزمایشگاه الزاما به دلیل عدم صلاحیت فنی آنان نیست و می تواند تحت تاثیر بار کاری بیش از حد و فراتر از حد استاندارد آن باشد.

در حال حاضر با توجه به اینکه تا کنون استاندارد مصوب و قانونی برای حجم کار محوله به همکاران آزمایشگاه ابلاغ نشده است، امتیازی در ارزیابی برای این سوال در نظر گرفته نشده است.

متاسفانه موضوع تعریف حجم کار برای کارکنان و حتی مسئولین فنی آزمایشگاه ها با وجود تلاش هایی که در این خصوص طی این سال ها صورت گرفته در کشور ما هنوز بنا به دلایلی به سرانجام نرسیده است. در این خصوص به دفعات کارگروه هایی توسط آزمایشگاه مرجع سلامت تشکیل شده است ولی خروجی آنها نهایی نشده است.

دانش و مهارت جهت انجام یک وظیفه کاری مشخص است.

ارزیابی صلاحیت صرفاً نباید محدود به ارزیابی دانش کارکنان باشد بلکه مهارت کارکنان نیز در این روند باید مورد سنجش قرار گیرد.

مسئول فنی و تیم مدیریتی آزمایشگاه میتوانند به روش های مختلفی مانند انجام مصاحبه علمی، آزمون تئوری و عملی، دوره آزمایشی و غیره دانش و مهارت فرد را بررسی نمایند.

از مهم ترین معیارهای احراز صلاحیت برای یک شرح شغل میتواند تحصیلات آکادمیک، گواهی نامه دوره های آموزشی، سوابق و تجربیات کاری مرتبط با شرح شغل و تأییدیه کارفرمایان قبلی باشد.

ضروریست الزامات مربوط به مدارک تحصیلی مسئولین فنی و کارکنان آزمایشگاه مطابق با قوانین، آیین نامه ها و ضوابط جاری بعنوان اولین و مهم ترین معیار احراز صلاحیت کارکنان برای ورود به مجموعه در نظر گرفته شود.

ارزیابی صلاحیت کارکنان در بدو خدمت میتواند در دو بخش احراز صلاحیت های فنی و احراز صلاحیت های عمومی (حرفه ای) صورت پذیرد. در احراز صلاحیت فنی کارکنان تمرکز بیشتر بر ارزیابی علمی و مهارتی ایشان در خصوص شرح وظایف و مسئولیت های در نظر گرفته شده است، حال آنکه در احراز صلاحیت های عمومی (حرفه ای) کارکنان بیشتر به صلاحیت های غیر فنی افراد مانند کارایی، آمادگی برای کار تیمی، سازگاری با محیط، رعایت اخلاق حرفه ای و کدهای اخلاقی، وقت شناسی و میزان مسئولیت پذیری و ... پرداخته می شود.

پیشنهاد می شود پس از احراز صلاحیت کارکنان بر اساس معیارهای اصلی و ضروری از جمله مدرک

همچنین برخی از دانشگاه ها در این سالها نرم افزارهایی برای سنجش بار کاری مطلوب و استاندارد طراحی نموده اند که هیچیک هنوز مصوب نشده و صرفاً در دانشگاه های مربوطه به صورت آزمایشی در حال اجرا است.

به هر حال در صورت نیاز برای ارزیابی این سوال، ممیزین بر اساس مصاحبه هایی که با تیم مدیریت آزمایشگاه و کارکنان آزمایشگاه انجام می دهند و همچنین با مشاهدات میدانی حجم کار در بخش های مختلف آزمایشگاه، بر اساس نظرات کارشناسی خود تعداد نیروهای مورد نیاز را بطور نسبی بدست می آورند.

**سوال سی و چهارم : معیارهای اولیه صلاحیت برای عهده دار شدن هر سمت یا مسئولیت مشخص است. کارکنان بر اساس این معیارها برای هر سمت بکار گرفته می شوند.**

#### سنجه ها:

۱-۳۴. معیارهای صلاحیت برای هر سمت، با توجه به شرح شغل آن سمت، مشخص شده است. ۲-۳۴. ارزیابی صلاحیت کارکنان در بدو خدمت، با توجه به معیارهای تعیین شده، به روشهای مقتضی انجام می شود.

هر آزمایشگاه باید در روش اجرایی مدیریت کارکنان معیارهایی برای ارزیابی صلاحیت اولیه افراد برای هر جایگاه و سمت شغلی متناسب با شرح شغل های مشخص که در برگرفته شرح وظایف، حدود اختیارات و مسئولیت ها است، داشته باشد. این معیارها باید از قبل مشخص و مکتوب شده باشند.

منظور از صلاحیت کارکنان توانایی به کارگیری

حیطه وظایف آزمایشگاه نیست و به نظر می‌رسد کپی برداری از مستندات است که بصورت مجموعه خریداری شده است یا در قالب نرم افزار به آزمایشگاه ارائه شده است.

توجه داشته باشید استفاده از نرم افزارها در بحث‌های مستند سازی از جمله در فرآیند مدیریت کارکنان قابل قبول است ولی باید در خصوص به روز رسانی و بومی سازی بخش‌های مختلف آن مطابق با شرایط آزمایشگاه اقدام نماییم.

مورد دیگری که باید به آن اشاره کنیم این است که احراز صلاحیت کارکنان هنگام تغییر شرح وظایف و یا جایگاه شغلی مجدداً باید بر اساس شاخص‌های معین انجام شود و مستندات آن نگهداری شود.

مسئولین فنی آزمایشگاه توجه داشته باشند هنگام بروز هرگونه خطا یا عدم انطباق ناشی از عملکرد کارکنان آزمایشگاه که تهدید کننده ایمنی و سلامت بیمار باشد و منجر به پیگیری در مراجع قانونی و قضایی شود، در صورتیکه در بررسی‌ها مشخص گردد مراحل احراز صلاحیت پرسنل مربوطه به درستی انجام نشده یا مستندات آن موجود نیست متأسفانه در این حالت امکان محکومیت و در نظر گرفتن قصور و تقصیر برای مسئول فنی متصور است.

**این مباحث ادامه دارد...**

تحصیلی سایر شاخص‌ها به طور دقیق مشخص شده و برای هر یک وزن و امتیازاتی در نظر گرفته شود و در قالب جداول و چک لیست‌هایی نتایج ارزیابی‌ها در خصوص هر معیار ثبت و مجموع امتیازات کسب شده محاسبه شود. متناسب با اهمیت هر یک از جایگاه‌های شغلی بایستی حد نصاب امتیازی قابل قبول برای تصدی هر جایگاه از قبل مشخص شده باشد و مجموع امتیازات هر شخص در بدو ورود با این حد نصاب مقایسه و نتایج آن ثبت و نگهداری شود.

این حد نصاب در خصوص هر آزمایشگاه، بخش یا فرایندهای مربوطه ممکن است متفاوت باشد ولی در هر صورت باید منطقی و قابل دفاع باشد. به عنوان مثال ارزیابی صلاحیت کارکنانی که نتیجه آزمایش‌ها را تفسیر یا تجزیه تحلیل می‌نمایند ممکن است سخت گیرانه تر در نظر گرفته شود. بهتر است سقف امتیازات ممکنه برای ارزیابی‌ها در خصوص جایگاه‌های مختلف شغلی شبیه هم باشد. تا مدیریت مستندات مشابه بهتر صورت پذیرد.

معیارها و شاخص‌های تعیین شده برای ارزیابی صلاحیت باید متناسب با فرایندها هر آزمایشگاه باشد و به عبارتی بومی هر آزمایشگاه باشد.

به دفعات هنگام ارزیابی این سوال در ممیزی از آزمایشگاه‌ها تیم مدیریت و تضمین کیفیت آزمایشگاه مستنداتی ارائه می‌دهند که مطابق با

### توضیح:

در خصوص بخش سیزدهم مطالب در شماره قبل هنگام صفحه بندی، نمودارهای سازمانی و پرسنلی جایجا آورده شده است. ضمن پوزش به استحضار می‌رساند در آن مطالب نمودار ۱ نمودار پرسنلی و نمودار ۲ نمودار سازمانی است.

## گزارش موردی

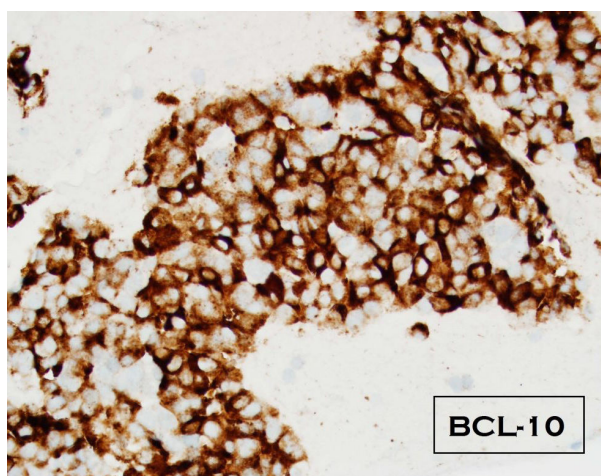
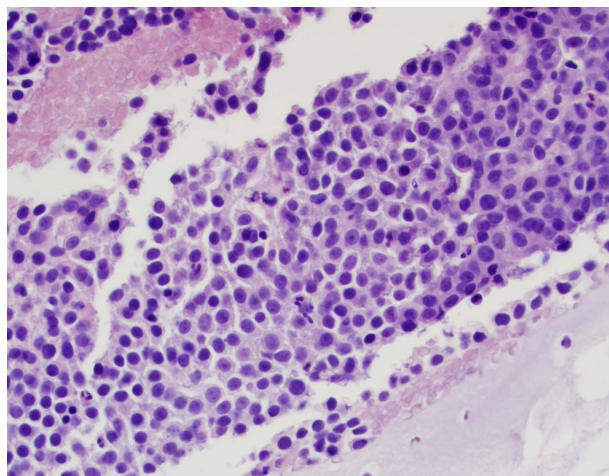
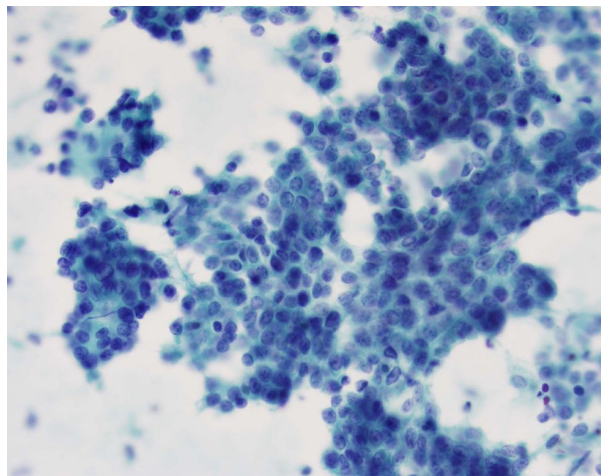
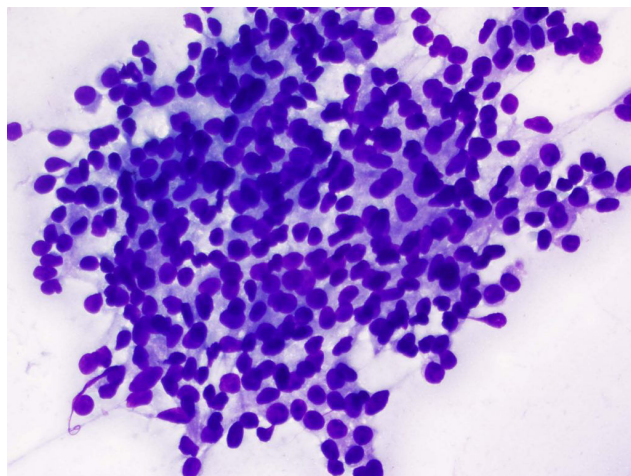
دکتر آتوسا قریب

متخصص آسیب شناسی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

1

## شرح حال

در بررسی خانم ۴۰ ساله با شکم درد و کاهش وزن، لنفادنوپاتی اطراف پانکراس و توده ۵ سانتیمتری در پانکراس دیده شده است. تصاویر زیرنمای میکروسکوپی EUS-FNA پانکراس را نشان میدهند. تشخیص چیست؟

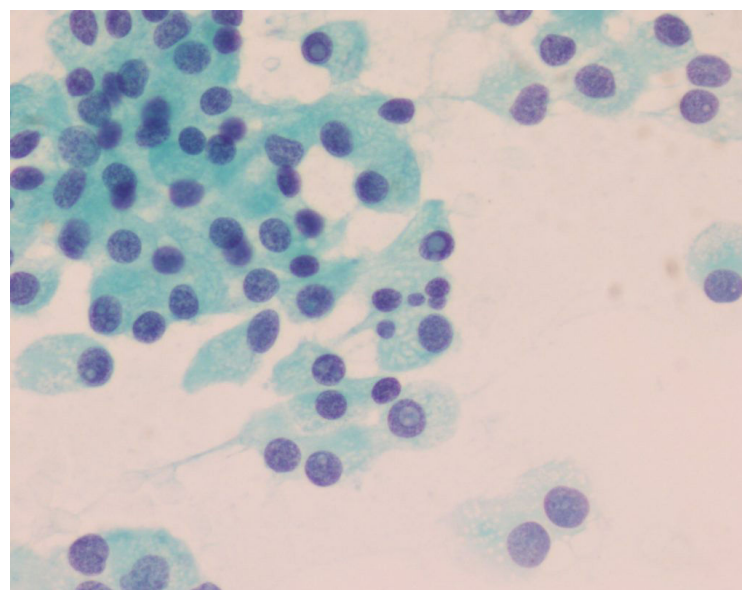
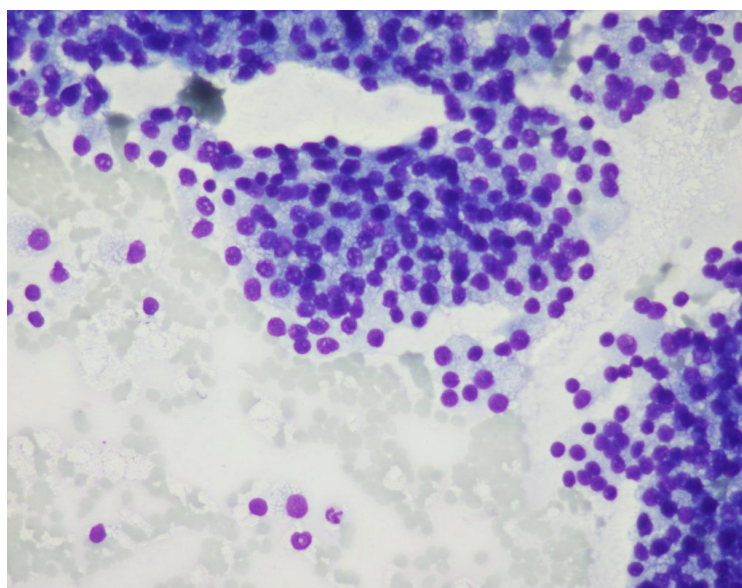


## گزارش موردی

2

در بررسی آقای ۶۰ ساله با شکم درد و کاهش وزن، توده ۴ سانتیمتری در سرپانکراس دیده شده است. تصاویر زیر نمای میکروسکوپی EUS-FNA پانکراس را نشان میدهند. تشخیص چیست؟

شرح حال



# پاسخ گزارش

## بافت‌شناسی

1

■ اسمیرها کاملاً سلولار بوده و تجمعات سست سلولی به همراه برخی قطعات شبه آسیناردر زمینه‌ای از هسته‌های naked و سلولهای منفرد دیده میشوند. سلولها دارای هسته گرد تا بیضی با اندازه‌های متفاوت بوده (آنیزونوکلیوز خفیف) و هستک درشت همراه با مقدار متوسط سیتوپلاسم گرانولار دارند. ایمونوهیستوشیمی برای مارکر BCL 10 قویا مثبت است.

## بحث

نورواندوکیرین پانکراس PanNET از کارسینوم سلول آسینار ACC کار مشکل تری است. هر دو تومور دارای ساختارهای روزت مانند، هستک مشخص و سیتوپلاسم گرانولار هستند. PanNET همیشه برای حداقل یک مارکر نورواندوکیرین در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی قویا مثبت است. نئوپلاسم‌های solid papillary id پانکراس متشکل از شاخه‌های عروقی هیالینیزه یا میکسوئید مغروش از سلولهایی با سیتوپلاسم اندک و حدود نامشخص هستند. هسته‌ها پشان گرد تا بیضی با هستک نامشخص بوده و گاه دارای شیار groove هسته‌ای هستند و با بتا کاتین رنگ میگیرند که در مورد این نمونه منفی بود.

■ با توجه به نمای سیتولوژی و ایمونوهیستوشیمی تشخیص به نفع کارسینوم آسینار پانکراس است. تشخیص‌های افتراقی شامل سلولهای نرمال آسینار، کارسینوم داکنال پانکراس، تومورهای نورواندوکیرین و نئوپلاسم‌های solid papillary پانکراس هستند. سلولهای خوش خیم آسینار معمولاً دارای آرایش خوشه‌ای بوده و هستک واضحی ندارند. در آدنوکارسینوم داکنال ساختارهای غددی نامنظم به چشم آمده و سلولها بزرگ، استوانه‌ای و دارای سیتوپلاسم وسیع هستند و گاه نیز موسین داخل سیتوپلاسم دیده میشود. آنیزونوکلیوز شدید است و در ایمونوهیستوشیمی فقدان DPC4 به تأیید تشخیص کمک میکند. افتراق تومورهای

## تشخیص نهایی

2

## Acinar Cell Carcinoma of Pancreas

■ اسمیرها دارای سلولاریتی متوسط بوده متشکل از تجمعات سست سلولی و سلول‌های منفرد هستند. سلولهای توموری دارای سیتوپلاسم وسیع واکوئله با حدود سلولی نامشخص، هسته گرد تا بیضی خارج مرکزی با نمای پلاسما سیتوئید و کروماتین ظریف و یکنواخت اصطلاحاً لفل نمکی هستند. هسته‌های naked فاقد سیتوپلاسم و گاه آنکلیوزیون‌های داخل سیتوپلاسمی نیز به چشم میخورند. اشکال میتوتیک دیده نشدند.

## بافت‌شناسی

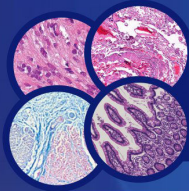
## بحث

متاستاتیک نیز میتواند برای مارکرهای نورواندوکیرین مثبت شود ولی اندکس میتوزی پایین و مورفولوژی سلولها به ضرر این تشخیص است، چراکه در کارسینوم نورواندوکیرین سلول کوچک سلولها دارای سیتوپلاسم بسیار کمتر بوده و در کارسینوم نورواندوکیرین large cell سلولها بزرگتر و پلئومرفیک تر هستند. نئوپلاسمهای Solid pseudopapillary بیشتر در خانم‌های جوان دیده میشوند و متشکل از ساختارهای سودوپاپیلاری با عروق میکسوئید یا هیالینیزه هستند و سلولهای متشکله با CD10 و بتا کاتین هسته‌ای رنگ میگیرند. کارسینوم کلیوی سلول روشن متاستاتیک نیز جزو تشخیص‌های افتراقی است ولی سلولهای آن اغلب بزرگتر و در درجه‌های بالاتر دارای هستک مشخص بوده و در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای PAX8 مثبت هستند.

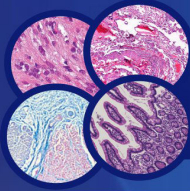
■ تومور نورواندوکیرین خوب تمایز یافته سلول روشن (یا اصلاً lipid-rich) پانکراس واریان نادری از تومور نورواندوکیرین پانکراس PanNET است که مشخصه آن وجود سلولهایی با سیتوپلاسم وسیع واکوئله حاوی لیپید، گلیکوژن یا موسین است. در تشخیص افتراقی هم PanNET و هم کارسینوم سلول آسینار میتوانند ساختارهای روزت مانند و سلولهایی با سیتوپلاسم گرانولار داشته باشند. کارسینوم سلول آسینار برای آنزیمهای پانکراسی مانند تریپسین و کموتریپسین، و نیز مارکر BCL10 مثبت است در حالی که PanNet برای مارکرهای نورواندوکیرین مثبت میشود. در این نمونه نیز سلولها به طور منتشر با سیناپتوفیزین و به شکل کانونی با INSM1 رنگ گرفتند و BCL10 منفی بود. اندکس پرولیفراتیو با Ki67 انجام شده بر روی نمونه سل بلاک حدود 10 درصد بود. اگرچه یک کارسینوم نورواندوکیرین

## تشخیص نهایی

**Well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (PanNET), clear cell variant (lipid rich)**



عنوان میزگرد	ساعت
خیرمقدم ریاست محترم انجمن و ریاست و دبیر محترم همایش به شرکت کنندگان و اعلام برنامه	۸:۱۵-۸:۳۰
<b>Gynecological Cancers</b>	
میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپاتولوژیک تومورهای دستگاه تناسلی زنان و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان دستگاه تناسلی زنان. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین	۸:۳۰-۱۰:۳۰
تخصص سخنران و رتبه علمی	نام و نام خانوادگی سخنران
متخصص آسیب شناسی- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر فاطمه نبلی
متخصص آسیب شناسی- دانشیار بازنشسته دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر عیسی جهان زاد
متخصص آسیب شناسی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر آزاده جعفری
متخصص زنان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر زهرا رفیعی سروری
فوق تخصص خون و سرطان بالغین- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر فاطمه نجاتی فر
استراحت و پذیرایی	۱۰:۳۰-۱۱:۰۰
<b>Lymphoproliferative Disorders</b>	
میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپاتولوژیک بیماری های لنفوپرولیفراتیو و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان بیماری های لنفوپرولیفراتیو. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین	۱۱:۰۰-۱۳:۰۰
تخصص سخنران و رتبه علمی	نام و نام خانوادگی سخنران
متخصص آسیب شناسی- اسناد دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر فرید کوثری
متخصص آسیب شناسی	دکتر فاطمه آزادی
متخصص آسیب شناسی- اسناد دانشگاه علوم پزشکی مشهد	دکتر حسین آیت الهی
فوق تخصص خون و سرطان بالغین- استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر سیروس غریب
متخصص آسیب شناسی	دکتر سیدعلیرضا مصباح
متخصص رادیونکولوژی	دکتر سارا سمیعی
نماز و ناهار	۱۳:۰۰-۱۴:۰۰
<b>Carcinoma of Unknown Origin</b>	
میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپاتولوژیک تومورهای با منشا ناشناخته و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان با منشا ناشناخته. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین	۱۴:۰۰-۱۶:۰۰
تخصص سخنران و رتبه علمی	نام و نام خانوادگی سخنران
متخصص آسیب شناسی- اسناد دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر سیدمحمد توانگر
متخصص آسیب شناسی	دکتر مهدی منتظر
متخصص آسیب شناسی	دکتر کیوان خردمند
متخصص آسیب شناسی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر فخریه کلاوری
متخصص خون و سرطان بالغین- استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر سحر توکلی شیراجی
متخصص آسیب شناسی- اسناد دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر سیدمحمد توانگر
متخصص آسیب شناسی	دکتر شفیقه عسگری
متخصص رادیونکولوژی	دکتر امیر انواری
استراحت و پذیرایی	۱۶:۰۰-۱۶:۱۵
<b>Breast Carcinoma</b>	
میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپاتولوژیک تومورهای پستان و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان پستان. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین	۱۶:۱۵-۱۸:۰۰
تخصص سخنران و رتبه علمی	نام و نام خانوادگی سخنران
متخصص آسیب شناسی- اسناد دانشگاه علوم پزشکی ایران	دکتر مریم کدیور
متخصص آسیب شناسی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر بهناز جهان بین
متخصص آسیب شناسی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر پردخت کریمیان
فوق تخصص خون و سرطان بالغین - استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر بهروز نجفی
متخصص آسیب شناسی- دانشیار بازنشسته دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر عیسی جهان زاد



## Personalized Pathology and Personalized Medicine

روز دوم، جمعه ۲۲ اردیبهشت ۱۴۰۲  
سالن کنفرانس بیمارستان پارس رشت

عنوان میزگرد	ساعت
<b>Lung Carcinoma</b>	
میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپاتولوژیک تومورهای ریه و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان ریه. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین	۸:۳۰-۱۱:۰۰
تخصص سخنران و رتبه علمی	نام و نام خانوادگی سخنران
متخصص آسیب شناسی- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی	دکتر میهن پورعبداله
متخصص آسیب شناسی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر بهناز جهان بین
متخصص آسیب شناسی	دکتر محمود حبیب زاده
متخصص آسیب شناسی- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر معین الدین صفوی
فوق تخصص خون و سرطان بالغین- استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر سیدحسین میرپور
متخصص آسیب شناسی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر نوشین زارع شریفی
استراحت و پذیرایی	۱۱:۰۰-۱۱:۳۰
<b>Colorectal Carcinoma</b>	
میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپاتولوژیک تومورهای کولورکتال و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین	۱۱:۳۰-۱۳:۳۰
تخصص سخنران و رتبه علمی	نام و نام خانوادگی سخنران
متخصص آسیب شناسی- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی	دکتر افشین مرادی
متخصص آسیب شناسی	دکتر هادی حاجی زاده فلاح
متخصص آسیب شناسی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان	دکتر یلدا آشوریان
فوق تخصص خون و سرطان بالغین	دکتر مهدی میربلوک
متخصص آسیب شناسی	دکتر مریم السادات میرطالبی
متخصص آسیب شناسی	دکتر عباس نداف فهمیده



## میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپالوژیک تومورهای دستگاه تناسلی زنان و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان دستگاه تناسلی زنانه. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین

### Personalized Medicine in Gynecological Cancers

دکتر فاطمه نیلی | دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دارد (۱، ۲).

هنوز هم تشخیص اولیه پاتولوژی، نوع بافت شناسی تومور، درجه و مرحله سرطان، پیش بینی کننده های اصلی بقا و برنامه ریزی درمان هستند. با این حال، طبقه بندی مولکولی (TCGA) کارسینوم آندومتر از سال ۲۰۱۳ تغییرات عمیقی در طبقه بندی میزان خطر کارسینومهای آندومتر ایجاد کرده است (۳). مطالعات بالینی برای تغییر دستورالعمل های درمانی بر اساس طبقه بندی اخیر در حال انجام است.

برای این طبقه بندی، ارزیابی جهش POLE در مرحله اول توصیه می شود. تومورهای دارای این جهش، معمولاً درجه بالایی دارند، با ارتشاح لنفوسیتی بالا در تومور، تعداد جهش های زیاد (اولتراموتاسیون) و پیش آگهی خوب مشخص می شوند. اگر POLE جهش نداشته باشد، غربالگری مطالعه IHC

بیماران مبتلا به سرطان زنان حدود یک ششم از موارد سرطان در خانمها را تشکیل می دهند. سرطان های تخمدان، دهانه رحم و آندومتر شایع ترین تومورهای بدخیم زنانه هستند که با بروز بالا، مرگ و میر بالا، اثربخشی دیررس محدود، عود آسان و مقاومت دارویی مشخص می شوند (۱، ۲). حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان در سنین باروری هستند. دستورالعمل های کنونی برای مدیریت بیشتر تومورهای زنانه به جراحی و برداشت کامل اندام های تناسلی و غدد لنفاوی تمایل دارد که منجر به از دست دادن باروری می گردد. علاوه بر این، رادیوتراپی و شیمی درمانی می توانند به باروری یک خانم آسیب جدی وارد کنند. کاهش یا از دست دادن باروری کیفیت زندگی را به طور جدی تحت تاثیر قرار می دهد. بنابراین تصمیم گیری و درمان فردمحور در سرطان های زنان اهمیت ویژه ای



مولکولی و تعیین میزان خطر بیماران، بررسی برای پروتئین‌های MMR در تمام کارسینوم‌های آندومتر در بیشتر دستورالعمل‌ها توصیه می‌شود. انتخاب بیماران خاص بر اساس سن یا معیارهای دیگر، ممکن است با عدم تشخیص به موقع در حدود ۱۰٪ از زنان مبتلا به سرطان آندومتر کمتر از ۵۰ سال مرتبط با سندرم لینچ همراه باشد.

حدود ۳۰ درصد از سرطان‌های سرورزی رحم بیان بیش از حد HER2 را نشان می‌دهند. آزمایش استاندارد HER2 در کارسینوم‌های سرورزی رحم به ویژه در شرایط عود یا متاستاز

برای پروتئین‌های (PMS2, MSH6) MMR، توصیه می‌شود. در صورت از دست رفتن رنگ پذیری هسته‌ای در هر پروتئین، مطالعه IHC برای شریک آن (به ترتیب MLH1, MSH2) لازم خواهد بود. نتایج IHC تطابق بالایی با بررسی‌های مولکولار در مطالعات قبلی نشان داده‌اند. تومورهای با کمبود MMR (MMRD) نیز جهش زیادی دارند و hypermutated نام دارند. این دسته از تومورها از نظر پیش‌آگهی، وضعیت بینابینی دارند و بیماران ممکن است از مهارکننده‌های immune check point سود ببرند. در حالی که از دست دادن MLH1 ممکن است با جهش‌های جسمی یا germline همراه باشد، از دست دادن سایر پروتئین‌ها به شدت مطرح‌کننده سندرم لینچ خواهند بود. تومورهایی که از نظر MMR نرمال هستند، می‌بایست از نظر غیرطبیعی بودن بیان پروتئین P53 ارزیابی شوند. نتایج مطالعه IHC که رنگ‌آمیزی قوی منتشر، واکنش‌پذیری سیتوپلاسمی منتشر یا الگوی عدم رنگ‌پذیری کامل (در حضور کنترل‌های داخلی مثبت) را نشان می‌دهد، نشان‌دهنده جهش TP53 است. اینها کارسینوم‌های با درجه بالا و نمای مورفولوژیک کارسینوم‌های سرورزی هستند و بدترین پیش‌آگهی را نشان می‌دهند. تومورهایی که جهش یافته MMRD، POLE، یا p53 غیرطبیعی نیستند، بدون مشخصات مولکولی خاص (NSMP) در نظر گرفته می‌شوند. اکثر کارسینوم‌های آندومتریوئید با درجه پایین در این گروه قرار می‌گیرند و پیش‌آگهی متوسط است (۴). با وجود الگوریتم پیشنهادی برای طبقه‌بندی

های سوماتیک هستند نیز برای این درمان، هدفمند در نظر گرفته می شوند. کمبود سایر پروتئین های ترمیم نو ترکیب همولوگ (HRD) بیماران را واجد شرایط درمان با مهارکننده های PARP می کند (۶). برای ایمونوتراپی، که در سرطان های آندومتر و دهانه رحم بسیار مطرح است، Tumor mutation burden، PD-L1، بیان MMRD یا POLE بیومارکری هستند که می توانند پزشکان را جهت شناسایی بیماران که به طور بالقوه می توانند از این درمان ها سودمند ببرند راهنمایی کنند (۷).

توصیه می شود. بیش از ۳۰ درصد رنگ آمیزی پایه / قاعده ای یا کامل مثبت در نظر گرفته می شود. برای این بیماران می توان درمان با هرسپتین را در نظر گرفت (۵). ارزیابی جهش های BRCA در کارسینوم سرور با درجه بالا تخمدان یک پیشگام در پزشکی فردمحور است. علاوه بر سیاست های مبتنی بر غربالگری و پیشگیری در خانواده های دارای جهش های germline، درمان نگهدارنده با مهارکننده های PARP، بقای بدون پیشرفت را افزایش می دهند. بیماران که فقط دارای جهش

#### References:

1. Zhang P-Y, Yu Y. Precise personalized medicine in gynecology cancer and infertility. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;7:382.
2. Corey L, Valente A, Wade K. Personalized medicine in gynecologic cancer: fact or fiction? *Surgical Oncology Clinics*. 2020;29(1):10513-.
3. Lon-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2023;33(3).
4. Levine DA, Mike 1 CGARNGscBIGGGSBCKLESASCL, Heather WUisLKCDDFRFLK-VJMMDOLMS, California UoS, 22 Laird Peter W. 22 Shen Hui 22 JHBSBMSLPHJTJVDDBDJWDJ, 23 IfSBRMSI. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):6773-.
5. Buza N. HER2 testing in endometrial serous carcinoma: time for standardized pathology practice to meet the clinical demand. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2021;145(6):68791-.
6. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecologic oncology research and practice*. 2017;4:111-.
7. Kousar K, Ahmad T, Naseer F, Kakar S, Anjum S. immune landscape and immunotherapy options in cervical carcinoma. *Cancers*. 2022;14(18):4458.

# اندومتر

دکتر عیسی جهان زاد دانشیار بازنشسته دانشگاه علوم پزشکی تهران

## طبقه بندی مولکولی شامل چهار گروه

(۱) pole mutation

(۲) NSMP

(۳) MMR

(۴) P53 abnormality

است. در مطالعه ۴a-portec کاهش درمان ادجوانت در گروه واجد pole mutation نشان داده شده است.

در زیر گروه‌های مختلف میزان بروز این اختلالات مولکولی متفاوت است. در نوع سروز تقریباً صد درصد موارد ناهنجاری p53 دیده می‌شود. این گروه بیشترین سود را از شیمی درمانی در ادجوانت می‌برند.

طبق رهنمودهای جدید طبقه بندی مولکولی برای همه موارد سرطان اندومتر، توصیه می‌شود در انتخاب درمان به گروه‌های کم خطر، خطر متوسط و پرخطر تقسیم می‌شوند.

سرطان اندومتر شایع‌ترین سرطان ژینکولوژیک زنان است. طبق طبقه بندی قدیم سرطان اندومتر بر اساس خصوصیات هیستوپاتولوژیک به تیپ یک و دو تقسیم می‌شد. با توجه به اینکه تقسیم بندی‌های قدیمی تمام مشخصات بالینی، ژنتیک، مولکولار را پوشش نمی‌دهد نیاز به طبقه بندی جدید بود به همین علت در سالهای اخیر طبقه بندی مولکولار در اندومتر وارد شده است و در تعیین پیش‌آگهی و تصمیم‌گیری برای درمان ادجوانت و سود بردن از درمان‌های جدید در موارد عود یا متاستاتیک تغییرات قابل توجهی ایجاد شده است.

نوع هیستولوژی، درجه، تهاجم میومتر و درگیری لنفووسکولار و سن بیمار از موارد مهم در تصمیم‌گیری برای درمان ادجوانت از سالهای قبل است.

کامل یا پارشیال به شیمی درمانی حاوی پلاتین، در بیماران با موتاسیون brca و HRD تایید شده است.

الپاریب در درمان بیماران با موتاسیوم ژرم لاین یا سوماتیک بعد از پاسخ کامل یا پارشیال بعد از شیمی درمانی حاوی پلاتین تایید شده است.

در موارد عود نیز در بیماران که از قبل PARP مهارکننده دریافت نکرده بودند، براساس وجود موتاسیون BRCA و وضعیت HRD درمان نگهدارنده انتخاب می شود.

### سرویکس:

سرطان سرویکس چهارمین سرطان از نظر بروز و مرگ و میر در بین زنان است و میزان شیوع در کشورهای با درآمد کمتر بیشتر است. از علت های مطرح، عدم دسترسی تعداد زیادی از افراد جامعه به واکسن HPV در این کشورها است.

در مراحل پیشرفته بیماری درمان مشکل و در سالهای اخیر استفاده از ایمونوتراپی و مونوکلونال انتی بادی با افزایش پاسخ به درمان همراه بوده است.

برای استفاده از ایمونوتراپی بررسی PDL1، CPS، TMB (tumor mutation burden)، MMR، توصیه می شود.

در بیماران با pd1 مثبت یا cps بیشتر از یک در خط اول درمان بیماران متاستاتیک یا عود کرده اضافه کردن pembrolizumab به شیمی درمانی با افزایش بقای بدون بیماری و بقای کلی بیماران همراه بوده است.

به عنوان مثال در بیماران مرحله یک و دو بیماری با موتاسیون pole درمان ادجوانت نیاز نیست. درحالی که طبق تقسیم بندی خفیف، درمان ادجوانت در مرحله یک با شرایط خاص حذف می شد.

اکنون که در مرحله گذاری به سر می بریم هر دو طبقه بندی برای درمان به کار می رود در آینده نزدیک رهنمودهای موجود براساس طبقه بندی مولکولی تغییر خواهد کرد.

### تخمدان:

سرطان تخمدان پنجمین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان با وجود شیوع کم است.

هشتاد درصد بیماران در مرحله پیشرفته بیماری تشخیص داده می شود و عود در این بیماران بالا است و بیماری پیشرفته علاج پذیر نیست. انتخاب درمان مناسب اولیه و درمان نگهدارنده با بهبود پیش آگهی بیماران همراه است.

وجود موتاسیون brca 1 و در brca 2 با افزایش بروز سرطان تخمدان همراه است. طبق رهنمودهای asco و nccn، esmo، توصیه می شود در تمام بیماران مبتلا به سرطان تخمدان بدون در نظر گرفتن سابقه فامیلی موتاسیون بررسی شود.

درمان نگهدارنده با هدف بهبود فواید جراحی و شیمی درمانی و افزایش بقای بیماران انتخاب می شود. استفاده از مهارکننده های PARP و مونوکلونال انتی بادی VEGF پیشنهاد می شود.

نیپاریب در درمان خط اول بعد از پاسخ

## میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپالوژیک تومورهای با منشا ناشناخته و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان با منشا ناشناخته. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین

Cancer of unknown primary (CUP) یا کارسینوم با منشا نامشخص

دکتر شفیقه عسگری متخصص آسیب شناسی

است (۷۵٪ مرگ در سال اول پس از تشخیص)، اما از طریق درمان های cite-specific بر اساس بافت منشأ طراحی شده اند، یا درمان های هدفمندی که موتاسیونهای عامل سرطان را هدف قرار می دهند، outcome بیماران در حال بهبود است.

تعریف بیماران CUP: یک بدخیمی اثبات شده با بیوپسی بوده که منشأ آناتومیک آن پس از شرح حال و معاینه فیزیکی و بررسی های گسترده مانند ارزیابی های آزمایشگاهی و تصویربرداری نامشخص باقی مانده است.

تمرکز بررسی ها جهت یافتن منشأ اولیه CUP در اکثر بیماران بر روی هیستولوژی های اپیتلیال رایج مانند آدنوکارسینوم، کارسینوم، کارسینوم اسکواموس و neuroendocrine

CUP بدخیمی های متاستاتیک تایید شده بوسیله بافت شناسی است که محل تومور اولیه بر اساس ارزیابی های استاندارد و مطالعات تصویربرداری غیرقابل شناسایی است. بیماران CUP تا ۴ درصد تمام بیماران با تشخیص سرطان را تشکیل می دهند، البته پیشرفت تکنولوژی های رادیولوژیک و مولکولار منجر به کاهش بروز CUP به ۱-۲٪ شده است. میانگین سنی بیماران ۶۵ سال است و معمولاً مردان نسبت به زنان بیشتر درگیر می شوند. CUP به صورت شایع تر با متاستاز به غدد لنفاوی، ریه، کبد، استخوان، مغزو حفره های صفاقی و پلور ظاهر می شود و در ۷۵-۸۵٪ موارد با درگیری منتشر دیده می شوند. در کل CUP با پیش آگهی ضعیف همراه

می‌شود. ابتدا بررسی با میکروسکوپ نوری (رنگ آمیزی H&E) و سپس IHC صورت می‌گیرد و در نهایت ممکن است براساس نتایج IHC آزمایشات مولکولار (gene expression profiling و next-generation sequencing) انجام گیرد.

در بررسی نمونه H&E با میکروسکوپ نوری، براساس معیارهای سیتولوژیک و وجود نمونه بافتی کافی، پاتولوژیست معمولاً می‌تواند تومور را به گروه‌های وسیعی مانند کارسینوم، سارکوم یا لنفوم طبقه‌بندی کند.

کارسینوم‌ها ۹۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند و اغلب با مشاهده تمایز گلاندولار تشخیص آدنوکارسینوم داده می‌شود که تا ۶۰٪ آنها well to moderately differentiated adenocarcinomas هستند. سایر موارد کارسینومها، بصورت کارسینوم اسکوآموس (۵٪) یا هنگامی که تمایز گلاندولار اندک است یا وجود ندارد به عنوان کارسینوم (PDC، 30٪) poorly differentiated یا کارسینوم undifferentiated (۵٪) تشخیص داده می‌شوند. سایر نمونه‌ها که فاقد هرگونه ویژگی متمایز سیتولوژیک هستند، با عنوان undifferentiated malignancy گزارش می‌شوند.

carcinoma است. فاکتورهای مهمی در بررسی اولیه این بیماران باید در نظر گرفته شود شامل: تظاهرات اصلی، علائم و نشانه‌های بیمار، سابقه بیوپسی‌های قبلی، سابقه خانوادگی (استعداد ژنتیکی خاص با خطر بالای بدخیمی (جهش‌های BRCA1 و BRCA2)، معاینه فیزیکی، آزمایش‌های اولیه خونی و سی‌تی‌اسکن قفسه سینه، شکم و لگن.

در رابطه با تومور مارکرهای سرمی نکته قابل توجه این است که هیچ تومور مارکری در تعیین محل اولیه تومور تشخیصی نیست و اکثر مارکرهای شایع مورد استفاده از جمله CA-125، CA 19-9، AFP، CEA، hCG- و CA 15-3، اختصاصی نبوده و بنابراین مفید نیستند. البته چندین استثنا در شرایط خاص وجود دارد که به کارگیری تومور مارکرها مفید است، مانند CA 15-3 در زنان مبتلا به آدنوکارسینوم لنف نود آگزیلاری یا CA-125 در آدنوکارسینوم اولیه پریتونئال و PSA در مردان با متاستاز استخوانی استئوبلاستیک.

قدم اول در بررسی بیماران CUP ارزیابی دقیق پاتولوژیک است. core biopsy نسبت به نمونه fine-needle aspirate ترجیح داده



melanomas

(4) vimentin, desmin, SMA, myoD1, myogenin, CD34, KIT and CD99 for sarcomas  
در قدم بعدی به منظور ساب تایپ کردن کارسینوم از مارکرهای زیر استفاده می شود:

(1) CK5/6, p63, p40 for squamous cell carcinoma

(2) CK7 and CK20 detect and distinguish adenocarcinomas

(3) chromogranin, synaptophysin, CD56, Insulin-1 for neuroendocrine tumors

(4) C-Kit, PLAP, OCT4, AFP, SAL4, hCG detect germ-cell tumors

آدنوکارسینوم ها را می توان در ابتدا به چهار دسته تشخیصی گسترده بر اساس بیان دو سیتوکراتین CK7 و CK20 طبقه بندی کرد: CK7+/CK20+, CK7+/CK20-, CK7-/CK20+ و CK7-/CK20-. که برای هر کدام از این دسته ها تومورهای از منشا ارگانهای خاصی مطرح می شود، که در الگوریتم زیر نشان داده شده است.

IHC نقش بسیار مهمی در تشخیص و -work up بیماران CUP داشته و بعنوان روش استاندارد طلایی بررسی این بیماران معرفی شده است. نکته بسیار مهم در انتخاب پانل مارکرهای IHC است که در این رابطه ارتباط مستقیم میان پاتولوژیست و پزشک بسیار اهمیت دارد و همچنین پانل اولیه باید بر اساس ویژگی های مورفولوژیک تومور انتخاب شود، بنابراین استفاده تصادفی از تعداد زیادی مارکر مفید و مقرون به صرفه نیست.

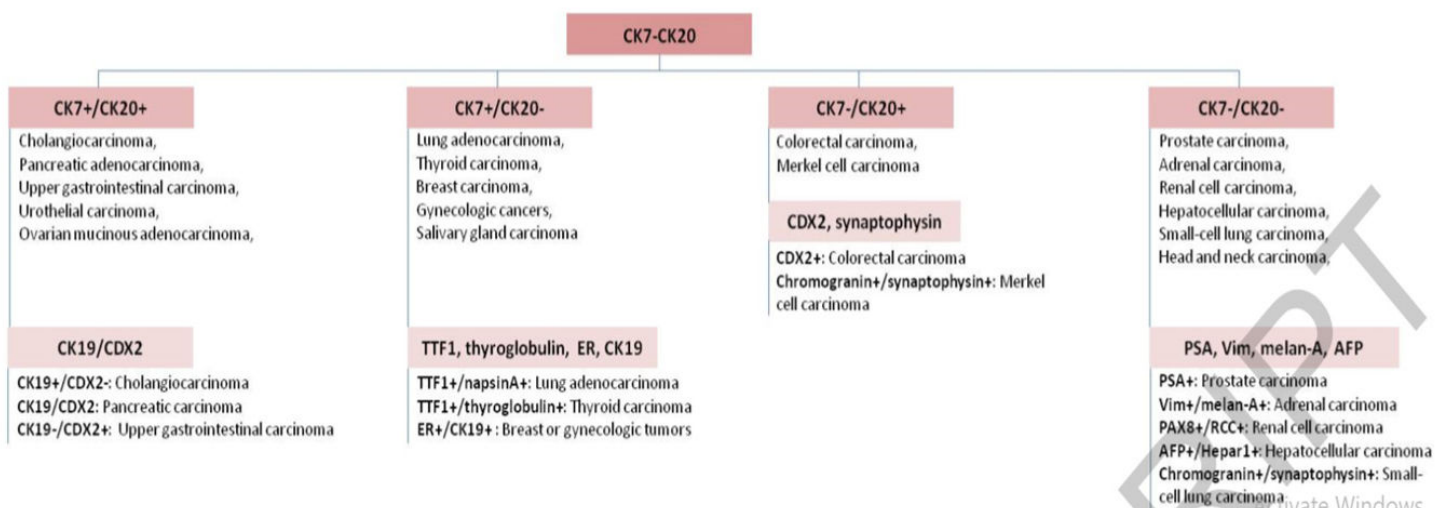
به طور کلی، دو کلاس آنتی بادی در بررسی CUP استفاده می شود: (الف) آنتی بادی برای کراتین، (ب) آنتی بادی برای organ-specific markers.

در صورتی که مورفولوژی تومور کاملاً نامشخص است، lineage تومور باید مشخص شود که رویکرد اولیه به شمول زیر است:

(1) pan-cytokeratin and/or EMA for carcinomas

(2) LCA for lymphomas

(3) S100, HMB45, SOX10, Melan-A for



در نهایت با توجه به تشخیص افتراقی های مطرح شده در پانل اولیه IHC، منشا اولیه تومور بوسیله مارکرهای organ-specific صورت می گیرد که مارکرهای مورد استفاده در تومورهای شایعتر در جدول زیر آورده شده است.

Stains to Assist in the Differential Diagnosis of Carcinoma of Unknown Primary Cancers	
Primary Tissue Stain	Immunoperoxidase Stain
Lung cancer	Thyroid transcription factor (TTF-1), surfactant protein A precursor (SP-A1)
Breast cancer	Estrogen receptor (ER), gross cystic disease fibrous protein-15 (GCDFP-15), mammaglobin, Her-2/neu, GATA3
Lymphoma	Leukocyte common antigen (LCA), CD3, CD4, CD5, CD20, CD45
Gastrointestinal cancers	CK7, CK20, CDX-2, carcinoembryonic antigen (CEA)
Müllerian or ovarian	CK7, estrogen receptor (ER), WT-1, PAX-8, PAX2
Prostate cancer	PSA, alpha-methylacyl CoA racemase/P504S (AMACR/P504S), P501S (prostein), and prostate-specific membrane antigen (PSMA), NKX3-1
Germ cell tumor	$\beta$ -hCG, $\alpha$ FP, OCT $\frac{3}{4}$ , CKIT, CD30 (embryonal), SALL4
Hepatocellular cancers	Hep Par-1, arginase-1 (Arg-1), Glypican-3
Sarcoma	Desmin1, factor VIII, CD31, smooth muscle actin for leiomyosarcoma, MyoD1 for rhabdomyosarcoma
Renal cell cancer	RCC, CD10, PAX-8
Neuroendocrine tumor	Chromogranin, synaptophysin, CD56
Melanoma	S100, vimentin, HMB-45, tyrosinase and Melan-A, SOX-10
Urothelial	CK7, CK20, thrombomodulin, uroplakin III
Mesothelioma	Calretinin, WT-1, D2-40, mesothelin

poorly differentiated، هیچ مارکری ۱۰۰٪ اختصاصی نیست، تغییر بیان آنتی ژن در سلولهای تومورال، فاکتورهای تکنیکی موثر بر صحت IHC، و نمونه ناکافی. بنابراین در اینگونه موارد بررسی های مولکولار کمک کننده است.

با وجود فواید IHC به عنوان یک روش آسان، ارزان قیمت و دردسترس، در نهایت در مواردی تعیین منشا CUP موفقیت آمیز نیست. از محدودیتهای IHC می توان به موارد زیر اشاره کرد:  
نتیج نامشخص در کارسینومهای

ایمونوانکولوژی- بدون شک ایمونوانکولوژی از داغترین مباحث امروز انکولوژی است. برای پیش-بینی احتمال اثربخشی این درمانها بر یک تومور با منشا نامشخص، سه تست بیشترین کاربرد را دارند: بار جهشی تومور (tumor Mismatch Mutational Burden, TMB)، ارزیابی Mismatch Repair/Microsatellite Instability (MMR/PD-L1 و بررسی وضعیت بیان پروتئین MSI) که در اینجا به توجه به رایج بودن نسبی دو روش آخر، تنها با TMB اشاره خواهد شد. برای ارزیابی TMB، به روشهای نسل جدید توالی یابی (next-generation sequencing, NGS) نیاز است. خوشبختانه به کارگیری پانلهای NGS در مورد تومورهای با منشا نامشخص رایج بوده و می توان محاسبه TMB را به عنوان بخشی از آن انجام داد. به طور کلی، TMB به صورت مجموع تعداد واریانتهای (جهش های) سوماتیک بدمعنی غیرهمنام (non-synonymous missense) و حذف/ اضافه های کوچک در نواحی کدکننده تقسیم بر طول ناحیه توالی یابی شده تعریف شده و با واحد جهش در مگاباز (mutation/Mb) بیان می شود (شکل شماره ۱). هرچه این عدد بالاتر باشد، نشانه این است که به دلیل تعداد جهش بالاتر در نواحی کدکننده پروتئین، پپتیدهای بد شکل و مشکلدارتری ایجاد می شوند که بعدتر بر سطح سلول توموری به شکل نئوانتی ژن عرضه و پس از شناسایی توسط سلول های ایمنی موجب فعال شدن سیستم ایمنی علیه تومور می شوند. در حال حاضر، حد بالای مورد توافق برای TMB، ۱۰ جهش در مگاباز است.

شناسایی هدف های درمانی مولکولی- در مطالعات مختلف نشان داده شده که

## تشخیص مولکولی در کارسینوم با منشا نامشخص

در سه حیطه کلی می توان از تستهای مولکولی برای بیماران کارسینوم با منشا نامشخص استفاده کرد:

- تعیین بافت منشا (tissue of origin)
- ایمونوانکولوژی (Immuno-oncology)
- شناسایی هدفهای درمانی مولکولی

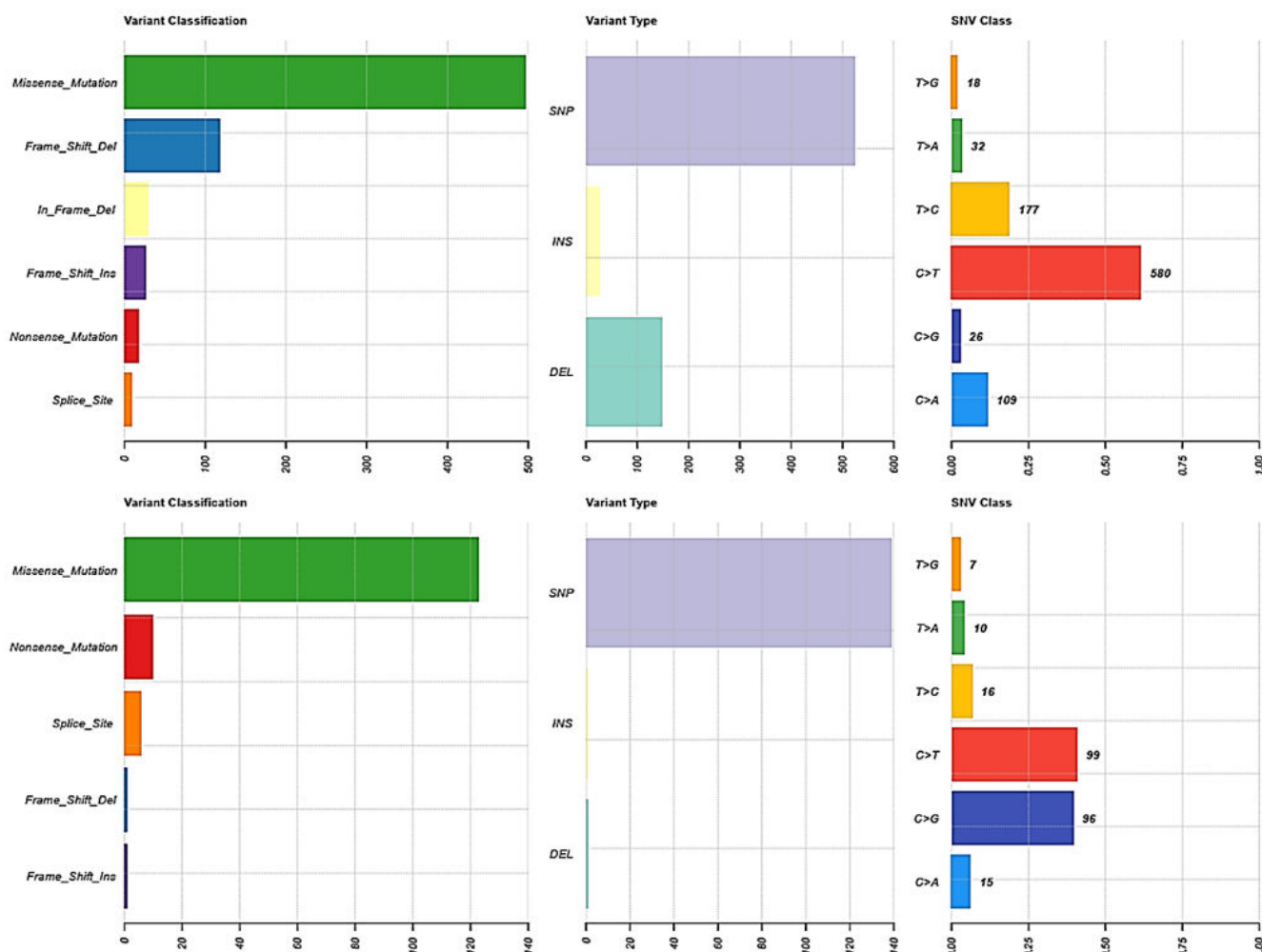
تعیین بافت منشا- بدیهی است که نخستین انتظاری که از روشهای مولکولی می رود این است که بتوانند منشا تومور را مشخص کنند. برای این منظور چندین تست وجود دارد که برخی نظیر تست Pathwork دارای تاییدیه FDA نیز می باشند. با این وجود، رویه مرفته اکثر این تستها مبتنی بر بررسی پروفایل بیان ژن (gene expression profiling, GEP) بافت کارسینوم با منشا نامشخص و مقایسه آن با پروفایل بیان همان ژنها در بافتهای نرمال یا تومورال نواحی مختلف بدن است.

مطالعات مختلف، کارایی بررسیهای مولکولی در شناسایی منشا تومور و برتری آن نسبت به ایمونوهیستوشیمی را نشان داده اند (بیش از ۹۰٪ در مقابل ۷۵٪). با اینحال، با توجه به اینکه ایمونوهیستوشیمی روشی ساده تر، در دسترس و با قیمت پائین تر است و بیماران از انجام تست مولکولی برای این منظور سود اضافی قابل توجه نمی برند، طبق آخرین رهنمودها، تستهای تعیین منشا برای بیماران کارسینوم با منشا نامشخص توصیه نمی شوند. از طرفی، اسید نوکلئیک استخراج شده از این تومورها با توجه به اینکه بسیاری از آنها با بیوپسیهای سوزنی تشخیص داده می شوند، اندک بوده و بهتر است برای سایر تستهای مولکولی که در پی اشاره خواهد شد استفاده شود.

ابزار NGS است که بتواند چندین ناحیه از چندین ژن مد نظر را همزمان بررسی کند. همانگونه که پیشتر اشاره شد، استفاده از این پانل ها در مورد تومورهای با منشا نامشخص نسبتاً رایج بوده و از جمله پرکاربردترین آنها می‌توان پانل جامع سرطان (Comprehensive Cancer Panel) شرکت ایلومینا را نام برد.

۳۰-۸۵ درصد تومورهای با منشا نامشخص دارای نوعی جهش قابل هدفگیری است (targetable mutation). از این میان می‌توان به جهش‌های PIK3CA، EGFR، ERBB2 (با نام قبلی Her2)، CDKN2A و NTRAK اشاره داشت که دارای درمان هدفمند هستند. به منظور شناسایی این جهش‌ها نیاز به بررسی پانل ژنی با

شکل شماره ۱). نمودارها وضعیت جهشی دو کارسینوم سلول سنگفرشی مری را نشان می‌دهند. بیمار بالایی دارای ۴۹۷ جهش بدمعنی (missense) و نزدیک ۲۰۰ حذف/اضافه ولی پائینی دارای ۱۲۰ جهش بدمعنی و فاقد حذف/اضافه قابل توجه است. مقدار TMB محاسبه شده برای بیمار بالایی ۱۹/۵ و برای بیمار پائینی، ۳/۹ جهش در هر مگاباز بوده و انتظار می‌رود بیمار بالایی از درمانهای ایمونوآنکولوژی سود ببرد (در رسم نمودارها از داده های مطالعه TCGA MC3 جهت شبیه سازی استفاده شده است).



## میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپاتولوژیک تومورهای ریه و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان ریه. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین

دکتر میهن پور عبدالله - متخصص آسیب شناسی - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بسیار ابتدایی بوده و بعضی از بیماران کاندیدای درمان های ایمنی هستند.

از طرف دیگر سرطان غیر سلول کوچک مشتمل بر چندین سرطان است که مهمترین آنها آدنوکارسینوم و سرطان سلول سنگفرشی و یا اسکواموس هستند.

آدنوکارسینوم شایع ترین سرطان برونکوژنیک و به تبع شایعترین کارسینوم غیر سلول کوچک بوده و در حدود یک دهه و نیم گذشته چه از نظر تقسیم بندی هیستوپاتولوژیک و چه از لحاظ کشف تغییرات سلولی و مولکولی مورد توجه قرار گرفته است. تغییرات مولکولی مهم قابل هدفگیری در تعداد قابل توجهی از آنها شامل ژنهای EGFR, ALK-1, ROSE-1, K RAS, BRAF, RET, MET, HER2, NTRK دیده می شود که احتمال وقوع آنها در نژادها و جنسیت های مختلف و افراد سیگاری و غیر سیگاری متفاوت است و درمان های هدفمند مرتبط در سال های اخیر انقلابی در درمان این بیماران ایجاد کرده است.

بنابراین بین دو بیمار سرطان غیر سلول کوچک ریه که یکی از آنها خانمی جوان و غیر سیگاری با تشخیص آدنوکارسینوم و دیگری آقای مسن و

ریه ها ارگان هایی باخونرسانی بالا و مستعد پذیرفتن متاستاز از تومورهای مختلف برخاسته از ارگان های متعدد هستند. وقتی از سرطان ریه صحبت می کنیم تاکید بر تومورهای اولیه است که شایعترین آنها تومورهای برخاسته از سلولهای اپیتلیال و یا برونکوژنیک کارسینوم ها هستند. بر اساس آمار ۲۰۲۱ میوکلینیک سرطان ریه شایعترین علت مرگ ناشی از سرطان زنان و مردان در آمریکا است. با گذشت زمان و پیشرفت دانش بشر و به تبع آن کشف درمان های جدید تقسیم بندی برونکوژنیک کارسینوم به دو دسته سلول کوچک و غیر سلول کوچک رفته رفته کارایی خود را از دست داده به طوری که با حفظ جایگاه سرطان نوع سلول کوچک به نظر میرسد سرطان غیر سلول کوچک در برگیرنده تومورهایی است که از نظر بیولوژیک متنوع هستند.

سرطان سلول کوچک، سرطانی نوروئندوکراین با تمایز بسیار کم است که با توجه به درجه بدخیمی بالا و تشخیص در مراحل بالای بیماری عمده بیماران از درمان های غیر جراحی از قبیل شیمی درمانی و رادیوتراپی سود می برند. کشف تغییرات مولکولی قابل هدفگیری در این سرطان در مراحل

سیگاری قهار با تشخیص سرطان سلول سنگفرشی است تفاوت قابل ملاحظه ای وجود دارد.

در سالهای اخیر درمان با مهارکننده های ایمنی (Immune check point inhibitor) مورد توجه قرار گرفته که با هدف قرار دادن لیگاند مرگ برنامه ریزی شده سلولی (PDL1) مانع از فرار سلول های تومورال از دست سلول های ایمنی می شود.

به نظر می رسد اولین قدم در ارتباط با تشخیص سرطان ریه عدم استفاده هر چه بیشتر از عنوان سرطان غیر سلول کوچک و اهتمام ورزیدن در جدا کردن سرطان سلول سنگفرشی از آدنوکارسینوم است. توصیه می شود در تومورهایی که تمایز سلولی کم است با استفاده از دو مارکر ایمونوهیستوشیمی (P40, TTF1) این افتراق صورت گیرد.

همچنین توصیه می شود تمام بیماران با تشخیص آدنوکارسینوم بدون توجه به نژاد، جنسیت و وضعیت سیگار کشیدن و البته بیماران سرطان سلول سنگفرشی که کم سیگار کشیده اند و یا سیگاری نیستند و همچنین در بیمارانی که تومورشان جزء آدنوکارسینوم دارد و یا به دلیل کوچک بودن نمونه نمیتوان وجود جزء آدنوکارسینوم را قطعاً رد کرد از نظر تغییرات مولکولی ذکر شده تست شوند همچنین توصیه میشود در تمام بیماران غیر سلول کوچک ایمونوهیستوشیمی برای PDL1 انجام شود.

متاسفانه اکثر بیماران سرطان ریه در مراحل پیشرفته مراجعه میکنند و عمدتاً تنها نمونه های بیوپسی کوچک و بعضاً نمونه مایعات بدن و ترشحات از این بیماران بدون اندیکاسیون جراحی به بخش پاتولوژی می رسد. اکثر نمونه های بیوپسی قطعات حدوداً یک میلیمتری بوده که ده تا بیست و پنج درصد آنها از سلولهای تومورال تشکیل شده است. با توجه به مطالب بالا بیوپسی های کوچکی داریم

که باید برای تشخیص بدخیمی و افتراق کارسینوم سلول کوچک از غیر سلول کوچک و تعیین دقیق نوع کارسینوم غیر سلول کوچک با ایمونوهیستوشیمی وجود یا عدم تغییرات متعدد مولکولی ذکر شده در آدنوکارسینوم ها و تعدادی از کارسینوم های سلول سنگفرشی و... از آنها استفاده کنیم.

مهمترین رسالت بخش پاتولوژی استفاده بهینه از بافت کوچکی است که باید برای تمام بررسی های ذکر شده در بالا مورد استفاده قرار گیرد.

#### توصیه می شود

(۱) برای گرفتن نتیجه مطلوب به وسیله ارتباط بهتر با متخصصین بالینی نمونه بهتری دریافت کرد. (۲) استفاده از تکنیک بررسی سریع در حین نمونه گیری به گرفتن بافت مناسب و تریاژ آن کمک کننده است.

(۳) تقسیم نمونه دریافت شده به بیش از یک بلوک پارافینی و اختصاص یک بلوک برای تشخیص و بلوک دیگر برای تست های تکمیلی راهکار موثر دیگری است.

(۴) برنامه ریزی برای تهیه برشهای از پیش تهیه شده رنگ نشده روی اسلایدهای متعدد و استفاده از آنها برای ایمونوهیستوشیمی و FISH و همچنین انتقال برشهای باقیمانده به میکروتیوب برای استخراج اسیدهای نوکلئیک و تستهای مولکولی بسیار مفید فایده است.

استفاده از NGS, MULTIPLEX PCR در تعیین وجود یا عدم عمده تغییرات مولکولی با کمک حداقل بافت یا سلول تومورال بسیار کمک کننده است. با رعایت فاکتورهای پره انالیتیک و استفاده از کلون های مناسب آنتی بادی ایمونوهیستوشیمی برای ALK-1 قابل قبول است در حالی که در ROSE-1 نتیجه باید باروش FISH تایید شود.



## میزگرد جنبه های مولکولی، یافته های آزمایشگاهی مرتبط و یافته های هیستوپالوژیک تومورهای کولورکتال و ارتباط آنها با پیش آگهی و درمان بخصوص درمان هدفدار، پیگیری و تصمیم گیری در مورد بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال. پاتولوژی تشریحی و مولکولی در جهت بالین

**نقش پاتولوژی و پزشکی فردمحور در درمان بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال**

**دکتر مهدی میربلوک فوق تخصص خون و سرطان بالغین**

ناشی از سرطان در ایران ناشی از سرطان کولورکتال است. خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ با بالا رفتن سن افزایش می یابد. عوامل خطر مهم:

- ۱- سن ۵۰ و بالاتر
- ۲- سابقه پولیپ روده بزرگ
- ۳- سابقه سرطان روده بزرگ در بستگان درجه یک

سرطان روده بزرگ یکی از سرطان های شایع در دنیا و کشورمان است و براساس مطالعات انجام شده شیوع این سرطان در حال افزایش می باشد. در ایران سومین سرطان شایع در مردان و چهارمین سرطان شایع در زنان است. این سرطان در ایران رتبه سوم بروز در کل سرطان ها را دارد و رتبه دوم مرگ

انتخاب نوع درمان لازم به ذکر است که بطور مثال سرطان های کولون سمت راست با چپ تفاوت هایی دارند که تعیین کننده نوع درمان است.

۱- در کل پیش آگهی کولون راست بدتر است

۲- معمولاً سرطان های کولون راست با استیج بالاتر مراجعه می کنند

۳- انواع MSI-high در کولون سمت راست شایع تر است

۴- درمان با مهارکننده ها ESRF مانند Erbitux در تومورهای سمت چپ کولون و رکتوم در میزان بقای کلی و پیش آگهی تاثیر مثبت داشته است.

در مجموع و بطور خلاصه روش هایی که در درمان سرطان های کولورکتال مورد استفاده است شامل جراحی، رادیوتراپی، کموتراپی، target therapy و ایمونوتراپی است که امروزه نقش ایمونوتراپی در حال گسترش و پررنگ شدن است.

بخصوص در درمان انواع متاستاتیک یا مرحله ۴ این سرطان نقش مراحل مختلف شیمی درمانی و ایمونوتراپی و target therapy اهمیت بسزایی خواهد داشت و انجام دوره های مختلف این درمان ها بصورت sequential باعث افزایش overall survival و بهبود پیش آگهی بیماران خواهد شد.

این درمان ها با توجه به نقش فاکتورهای مختلف ذکر شده در بالا می تواند بگونه ای انجام شود تا هر بیمار خاص بیشترین سود را از درمان انجام شده ببرد.

۴- سابقه بیماری التهابی روده  
۵- سبک زندگی ناسالم (کم تحرکی، مصرف دخانیات، الکل و مواد مخدر)  
۶- رژیم غذایی ناسالم (مصرف کم لبنیات و فیبر، مصرف زیاد گوشت قرمز و انواع گوشت فراوری شده، رژیم پرچربی و چربی حیوانی)

دقیق ترین روش غربالگری سرطان روده بزرگ کولونوسکوپی است که توصیه می شود که افرادی که سابقه این سرطان را در خانواده ندارند از سن ۵۰ سالگی این غربالگری انجام شود. نقش پزشکی فرد محور از این نظر حائز اهمیت است که درمان بیماری براساس عوامل و فاکتورهایی انجام شود که بطور مشخص برای آن بیماری خاص بیشترین سود را داشته باشد. در زیر بصورت خلاصه به این عوامل اشاره میکنیم:

۱- عوامل مربوط به بیمار: سن، بیماری های همزمان زمینه ای و درمان های قبلی که برای بیمار انجام شده، performance status

۲- مشخصات پاتولوژی تومور: محل تومور (کولون راست یا چپ)، وسعت و stage تومور، قابل عمل جراحی بودن تومور

۳- ویژگی های مولکولار تومور: MSI، RAS mutation، BRAF، HER2

۴- ترجیح بیمار: کیفیت زندگی بیمار با انواع درمان های انجام شده، عوارض جانبی درمان های دارویی و شیمی درمانی و جراحی در توضیح برخی فاکتورهای دخیل در

## اهمیت بررسی مارژین‌های نمونه‌های کولکتومی در پیش آگهی بیمار

دکتر یلدا آشوریان - متخصص آسیب‌شناسی - استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان

در بررسی ماکروسکوپی و میکروسکوپی نمونه‌های کولکتومی بیماران مبتلا به سرطان کولون بررسی مارژین‌های جراحی شامل مارژین پروگزیمال، دیستال و مارژین رادیال یا مزانتریک از اهمیت بسزایی در نمایان کردن کیفیت جراحی صورت گرفته و احتمال وجود یا عدم وجود باقیمانده تومور و در نتیجه پاسخ بیمار به درمان‌های صورت گرفته دارد. همچنین در بیماران مبتلا به سندرم‌های التهابی روده، بررسی مارژین‌های مخاطی از نظر نشانه‌های کولیت حاد و مزمن حائز اهمیت است.

مارژین رادیال نشان‌دهنده حاشیه بافت نرم اضافی نزدیک به عمیق‌ترین نفوذ تومور است و توسط جراح از سمت خلفی صفاقی یا زیر صفاقی جدا می‌شود.

مارژین مزانتریک (حاشیه پیوند عروقی) تنها مارژین «رادیال» مربوطه در بخش‌هایی است که به طور کامل توسط صفاق محصور شده‌اند (مثلاً کولون عرضی) درگیری این حاشیه باید گزارش شود حتی اگر تومور سطح سروزی را درگیر نکند.

از آنجایی که رکتوم تحتانی کاملاً خارج صفاقی است، مارژین رادیال به صورت محیطی گسترش می‌یابد و به عنوان مارژین رادیال محیطی نامیده می‌شود. تجزیه و تحلیل چند متغیره نشان داده است که درگیری تومور مارژین رادیال مهم‌ترین عامل در پیش‌بینی عود موضعی در سرطان رکتوم است.

در صورت امکان، این اندازه‌گیری‌ها باید بر روی یک نمونه بلافاصله بعد از جراحی انجام شود، زیرا ۳۰ تا ۵۰ درصد جمع‌شدگی ممکن است با تثبیت رخ دهد.

مارژین رادیال باید در همه کارسینوم‌های رکتوم و همچنین بخش‌های کولون با سطوح غیرصفاقی ارزیابی شود.

## نکات مهم در گزارش پاتولوژی ضایعات متاستاتیک کبدی و بررسی لنف نودهای نمونه های کولکتومی

دکتر عباس نداف | متخصص آسیب شناسی

ویرایش هشتم راهنمای مرحله بندی سرطان AJCC به دست آوردن حداقل ۱۲ گره لنفاوی در نمونه های برداشتن سرطان کولون و رکتوم که تحت درمان نئوادجوانتی قرار نگرفته اند، مهم بیان شده است. البته این نباید محدودیتی برای برداشتن تعداد بیشتری گره های لنفاوی یافت شده در یک نمونه برداشته بوجود آورد. از دلایل کاهش تعداد گره های لنفاوی ممکن است شامل مهارت پزشک جراح و عوامل مرتبط با خود بیماران باشد.

گره های لنفاوی کمتری در بیماران چاق و مسن و در افرادی که درمان نئوادجوانت دریافت کرده اند یافت می شود و در مقابل گره های لنفاوی بیشتری در تومورهای MSI و بیماران زن یافت می شود. نسبت گره های درگیر به تعداد کل گره ها به عنوان یک عامل پیش آگهی بالقوه ظاهر شده است.

برای طبقه بندی TNM، تعریف گره های لنفاوی منطقه ای با توجه به محل تومور اولیه متفاوت است، اگرچه متاستازهای ایلپاک خارجی و گره های لنفاوی ایلپاک مشترک همیشه به عنوان M1 طبقه بندی می شوند. میکرومتاستاز به عنوان یک تهاجم تومور در گره های لنفاوی که اندازه آن بیش از ۰٫۲ میلی مترو کمتر از ۲ میلی متر است تعریف می شود هنگامی که گره های لنفاوی غیرمنطقه ای

در ۱۵٪ تا ۲۵٪ بیماران مبتلا به CRC در زمان مراجعه متاستازهای کبدی دارند و ۲۰٪ دیگر متاستازها هم پس از درمان تومور اولیه ایجاد می شود. بدون درمان، متوسط زمان بقا پس از تشخیص متاستازهای کبدی ۹ ماه است. پیشرفت های قابل توجهی در رویکردهای جراحی برای متاستازهای کبدی صورت گرفته است و برداشتن متاستازهای کبدی بقای ۵ ساله را در بیماران منتخب ۳۵ تا ۵۵ درصد بهبود بخشیده است و حتی ۲۵٪ از بیماران بیش از ۱۰ سال زنده مانده اند

**ویژگی های پاتولوژیکی که باید در گزارش آسیب شناسی متاستاز کبدی برداشته شده ثبت شود:**

- تعداد و اندازه متاستازهای کبدی
- فاصله مارژین
- وجود تهاجم لنفاوی، وریدی، پری نورال و مجاری صفراوی
- الگوی موسینوس
- الگوی رشد تومور
- وجود کپسول کاذب تومور
- پاسخ پاتولوژیک به شیمی درمانی نئوادجوانت

وضعیت گره های لنفاوی منطقه ای در نمونه های جراحی شده کارسینوم کولورکتال، پارامتر مهمی است که هم برای پیش آگهی و هم برای مدیریت درمان استفاده می شود. در

کننده کارسینوم رکتوم که با درمان نئوادجوانت قبل از عمل درمان شده است یافت می شود. در غیاب سلول های نئوپلاستیک زنده، این یافته به عنوان پسرفت تومور در نظر گرفته می شود و در مرحله T یا N مثبت نمی شود. گسترش تومور متاستاتیک فراتر از کپسول گره های لنفاوی؛ با افزایش قابل توجه مرگ و میر و عود بیماری همراه است و باید در گزارش هیستوپاتولوژی ثبت شود.

هستند، اینها به عنوان pN1 یا pM1 (mic) طبقه بندی می شوند. سلول های توموری ایزوله؛ سلول های تومور منفرد یا خوشه هایی از سلول های تومور با اندازه کمتر از ۰٫۲ میلی متر که در حال حاضر، اهمیت بالینی این یافته نامشخص است و توصیه فعلی این است که آنها به عنوان N<sup>+</sup> ثبت شوند رسوبات موسین سلولی؛ به ندرت در گره های لنفاوی تخلیه

## طبقه بندی پولیپ های مضرس (serrated) کولون به همراه آدنوکارسینوم مضرس (serrated)

دکتر هادی حاجی زاده فلاح متخصص آسیب شناسی

بر اساس آخرین طبقه بندی سیستم WHO پولیپ های مضرس (serrated) را مطابق جدول ذیل تقسیم بندی می کنند

### Classification of Serrated Colonic Polyps

1. Nondysplastic serrated polyps
  - a. Normal architecture, normal basilar crypt proliferation
    - Microvesicular hyperplastic polyp
    - Goblet cell hyperplastic polyp
  - b. Abnormal architecture, abnormal proliferation along the length of the crypts
    - Sessile serrated polyp (or sessile serrated lesion)
2. Dysplastic serrated polyps
  - a. Sessile serrated polyp (or sessile serrated lesion) with dysplasia
  - b. Traditional serrated adenoma
  - c. Serrated adenoma unclassified
3. Unclassifiable serrated polyps (with or without dysplasia)

کارسینوم های مضرس راست کولون که sessile serrated lesion مثبت هستند از ایجاد می شوند و اکثریت آدنوکارسینوم های مضرس دیستال کولون از Traditional serrated adenoma ایجاد می شوند. آدنو کارسینوم های مضرس (serrated adenocarcinoma) که نزدیک به ۱۰ درصد آدنوکارسینوم های کولون را شامل می شود به دو گونه تعریف می شود:

- حالت اول آدنوکارسینوم هایی که از ضایعات serrated نظیر TSA یا SSL ایجاد می شوند.

- حالت دوم آدنوکارسینوم هایی که دارای نمای مورفولوژیک serrated هستند که در حال حاضر بیشتر از تعریف دوم برای این گونه از آدنوکارسینوم ها استفاده می گردد. این نوع از آدنوکارسینوم ها بیشتر در قسمت پروگزیمال کولون یافت می شوند و تا ۴۵٪ دارای موتاسیون KRAS<sup>۳۳</sup>٪ و تا ۱۸٫۹٪ دارای موتاسیون BRAF و در ۱۸٫۹٪ از موارد دارای MSI high می باشند که بالاتر از متوسط سایر موارد آدنوکارسینوم است. از نظر مورفولوژی آدنوکارسینوم های مضرس دارای درجاتی از ترشحات موسینی می باشند و سلول های تومورال علاوه بر نمای مضرس دارای سیتو پلاسم ائوزینوفیلیک فراوان به همراه هسته وریکولر و کروماتین متراکم در محیط هسته می باشند. دیدن نکروز در این تومورها نادر است.

اصلی ترین معیار برای افتراق پولیپ های هیپرپلاستیک از پولیپ های sessile serrated lesion براین اساس است که پولیپ های هیپرپلاستیک عمدتاً باعث اتساع ناحیه فوقانی کریپت های کولون می گردند و اتساع کریپت ها در قسمت های عمقی کریپت دیده نمی شود و فرایند میتوز همانند حالت طبیعی تنها در قسمت های عمقی کریپت متمرکز است ولی sessile serrated polyp که می تواند به همراه دیسپلازی و یا بدون دیسپلازی باشد دارای اتساع در تمامی طول کریپت به خصوص در قسمت های تحتانی کریپت ها هستند و بعضی کریپت ها در عمق در مجاورت عضله مخاطی به صورت افقی گسترش پیدا می کنند و نماهای چکمه ای و یا لنگری به خود می گیرند. در این نوع پولیپ ها فرایند میتوز ممکن است در قسمت های فوقانی کریپت ها و اپی تلیوم سطحی نیز مشاهده شود.

تشخیص sessile serrated polyp with dysplasia که قبلاً Mixed Hyperplastic adenomatous polyp نام گذاری می شد بسیار مهم است چرا که بیماران مبتلا به این نوع پولیپ سریعاً و در مدت کوتاهی به سمت آدنوکارسینوم کولون پیشرفت می کنند. افتراق درست این پولیپ ها از یکدیگر با استفاده از نماهای مورفولوژیک تاثیر به سزایی در کمک به بیماران دارد. با استفاده از بررسی های مولکولی جدید مشخص شده است که اکثریت آدنو

## نقش پاتولوژیست‌ها در تست‌های مولکولی

دکتر مریم سادات میرطالبی | متخصص آسیب شناسی

### ثبوت بافتی مناسب:

فیکساتیوهایی مانند B5 و bouins به دلیل اسیدیته زیاد استفاده نشود.

### نمونه‌های متاستاز استخوانی:

به دلیل اینکه ممکن است استخوان تنها محل متاستاز باشد تهیه پروتوکل مناسب و همچنین نحوه دکلسیفیه کردن آنها بسیار مهم می باشد. از محلول‌های با اسیدیته ضعیف و یا EDTA می توان استفاده کرد  
نمونه‌های نامناسب:

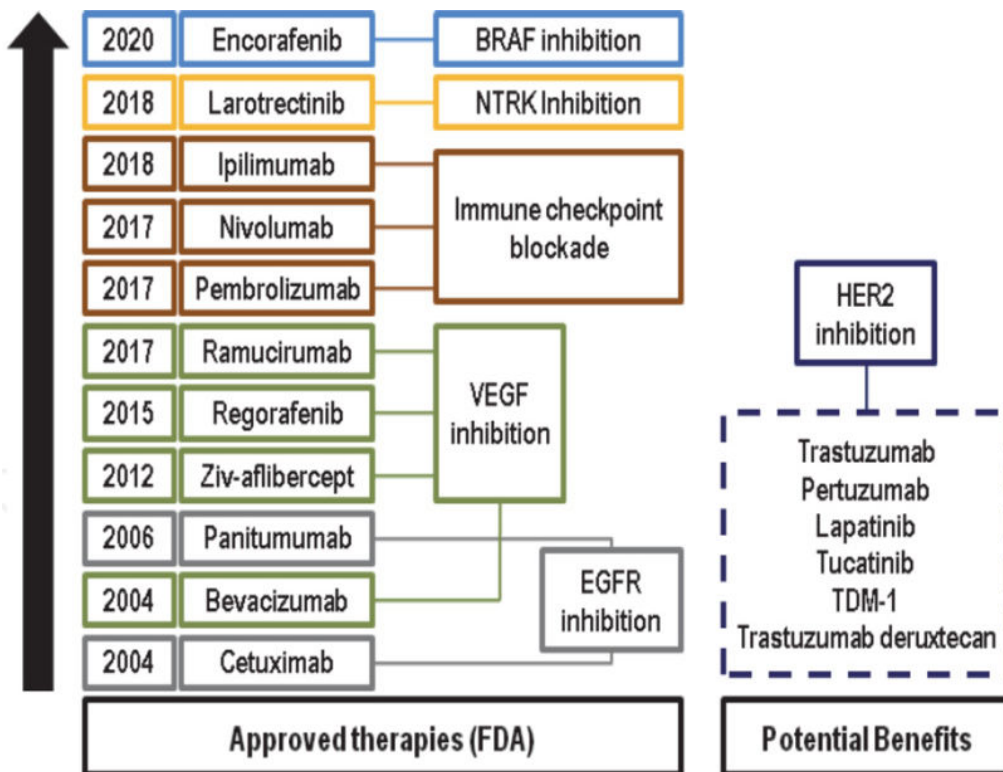
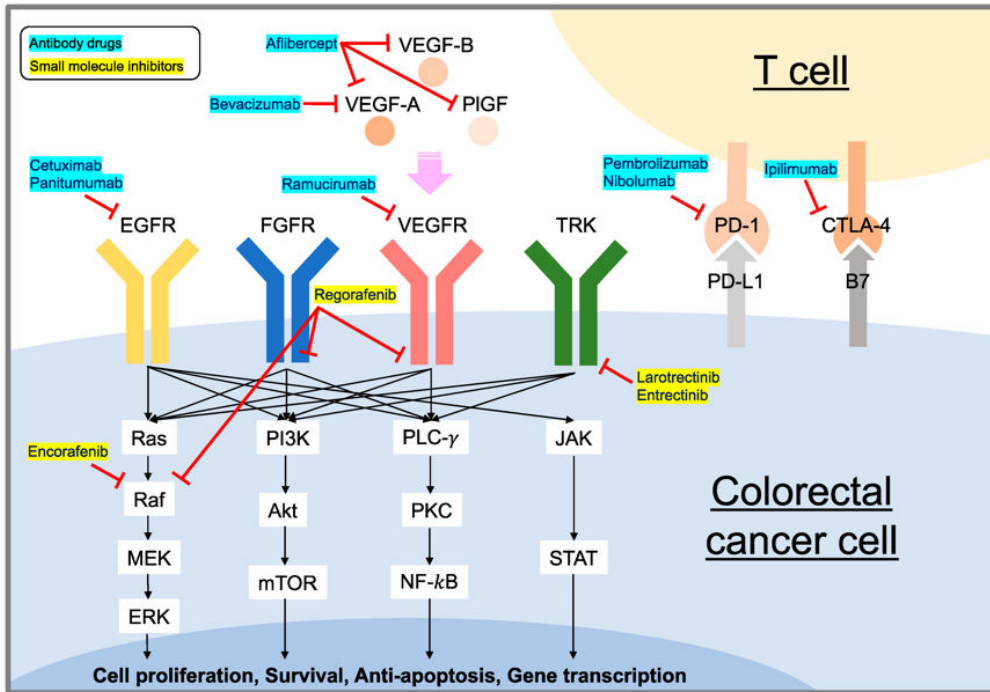
- ۱- نواحی دارای سلولاریته تومورال اندک
- ۲- نواحی دارای واکنش دسموپلاستیک و التهاب شدید
- ۳- نواحی که اثر مهماری روی PCR دارند مانند نواحی دارای نکروز شدید و ترشحات موسین فراوان
- ۴- در متاستازهای لنف نود محدود به نواحی زیر کپسولی و یا نواحی اینفیلتراتیو بدون تشکیل ندول
- ۵- در نمونه های FNA نسبت اندک سلول‌های تومورال به سلول‌های غیر تومورال نحوه جداسازی نمونه های تومورال در بلوک‌های دارای نواحی تومورال اندک:
- انتخاب نواحی تومورال توسط میکرودایسکشن و یا ماکرودایسکشن
- تست‌های مولکولار: (جدول ۱ و ۲)

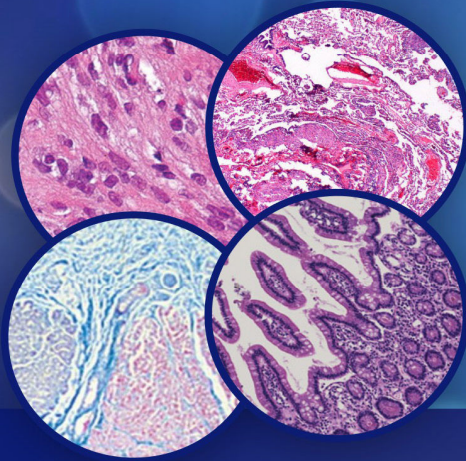
نقش پاتولوژیست‌ها تنها به تشخیص هیستولوژی محدود نمی شود پاتولوژیست‌ها در تست‌های مولکولار مسئولیت‌های زیر را به عهده دارند:

- ۱- آماده سازی پره آنالیتیک نمونه‌ها برای تست‌های مولکولار
- ۲- تهیه پروتوکلهای استاندارد برای نمونه گیری و بافت و پروسیسینگ
- ۳- درخواست تست مناسب
- ۴- انتخاب نمونه مناسب (بلوک FFPE) برای انجام تست
- ۵- انتخاب نواحی دارای مقدار مناسب بافت برای استخراج DNA
- ۶- تخمین سلولاریته در نمونه های انتخاب شده و درصد تومورال در بافت مورد نظر
- ۷- جلوگیری از انجام تست‌های غیر ضروری برای حفظ بافت جهت تست‌های مولکولار
- نمونه‌هایی که برای انجام تست مولکولار می توان استفاده کرد:
- ۱- نمونه خون محیطی با ضد انعقاد EDTA
- ۲- بلوک پارافینی
- ۳- نمونه های حاصل از جمع آوری افیوژن تهیه شده به مدت ۶ الی ۴۸ ساعت

Biomarker	Diagnostic Platform	Ref		
BRAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• qPCR (Roche Cobas 4800 BRAF V600, Biocartis Idylla NRAS-BRAF mutation assay)</li> <li>• Direct sequencing</li> <li>• Pyrosequencing</li> <li>• Next-generation sequencing (NGS)</li> <li>• High-resolution melt curve (HRM)</li> <li>• COLD-PCR</li> <li>• Immunohistochemistry</li> <li>• Single nucleotide primer extension (SNaPshot)</li> <li>• Reverse hybridization BRAF StripAssay</li> </ul>	[1]		
	miRNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microarray—spotted locked nucleic acid (LNA)</li> <li>• RT-qPCR</li> <li>• Lateral flow nucleic acid strip assay using gold nanoparticles</li> </ul>		
		PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunohistochemistry</li> </ul>	
		PIK3CA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Real-time PCR</li> <li>• Immunohistochemistry</li> <li>• Gene sequencing</li> </ul>	
	HER2		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunohistochemistry</li> <li>• Quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR)</li> </ul>	
	PTEN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indirect immunofluorescence</li> <li>• Immunohistochemistry</li> </ul>		
	Biomarker	Diagnostic Platform		
	mSEPT9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methylation-specific real-time PCR</li> </ul>		
MSI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunohistochemistry</li> <li>• Next-generation sequencing (NGS)</li> <li>• Fragment analysis</li> <li>• Gene expression assay</li> <li>• miRNA microarray</li> </ul>			
	TMB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whole exome sequencing</li> </ul>		
	KRAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• qPCR (Roche Cobas 4800 KRAS mutation, Qiagen theascreen KRAS, Biocartis KRAS mutation assay)</li> <li>• Direct sequencing</li> <li>• Pyrosequencing</li> <li>• Next-generation sequencing (NGS)</li> <li>• High-resolution melt curve (HRM)</li> <li>• Amplification refractory mutation system (ARMS) PCR</li> <li>• Peptic nucleic acid (PNA) clamp PCR</li> <li>• COLD-PCR</li> <li>• Single nucleotide primer extension (SNaPshot)</li> <li>• Reverse hybridization KRAS StripAssay</li> <li>• Digital PCR (Bio-Rad droplet digital PCR, Sysmex BEAMing)</li> </ul>		

جهش های مورد استفاده برای تارگت تراپی (شکل)





# Personalized Pathology and Personalized Medicine

## پاتولوژی فرد محور و پزشکی فرد محور

۲۱ تا ۲۲ اردیبهشت ۱۴۰۲

محل برگزاری: رشت، بلوار شهید قلی پور، بیمارستان پارس، سالن کنفرانس

دارای امتیاز بازآموزی

### Pathology and molecular diagnosis of:

Lung carcinoma  
Lymphoproliferative disorders  
Colorectal carcinoma  
Carcinoma of unknown origin  
Breast cancers  
GYN cancers

ثبت نام در سامانه آموزش مداوم

شناسه برنامه: ۱۹۴۱۶۱

رئیس سمینار:

دکتر عیسی جهانزاد



دبیر علمی سمینار:

دکتر پردخت کریمیان



دبیر اجرایی سمینار:

دکتر عباس نداف فهمیده





پاتوق علمی

دوماهنامه علمی - خبری انجمن آسپب شناسی ایران