

*ประโยชน์ของ CYTOLOGY เกี่ยวกับโรคเฉพาะสตรี

* พ.ญ. เสริมศรี กฤษณามระ ก.บ.

Certificate in Obs & Gyn จาก Univ of Pennsylvania

Cytology คือ การศึกษา cell ของร่างกาย ที่ desquamate ออกมาแล้ว ฉะนั้นเราจะศึกษาได้จากพวก secretions ของอวัยวะต่าง ๆ และพวก aspirated fluid ต่าง ๆ

การวิเคราะห์โรค ทาง Cytology สำหรับ Female genital tract นี้ มีการเริ่มทำในราวต้น ค.ศ. 1940 โดย Dr. Papanicolaou ซึ่งเป็น Gynaecologist เริ่มดู cell ใน Vagina เป็นการศึกษากับ Hormonal effect ของ cell เพื่อค้นคว้าหาทางที่จะ predict ovulation time.

แต่ต่อมาใน ค.ศ. 1943 Dr. Papanicolaou ได้สนใจเปลี่ยนไปพบว่า การศึกษา cell จาก Vaginal smear นี้ พบพวก malignant cell ซึ่งเป็นทางที่เขาจะ detect พวก malignancy ได้ ต่อมาจึงค้นคว้าหนักไปในด้านนี้ ซึ่งเป็นประโยชน์มากกว่า ด้าน Hormone.

สำหรับ Technic ในการ collect smear นั้น Vaginal smear เราใช้ aspirate secretion จาก Posterior fornix โดยใช้ glass pipette ที่ ๆ การทำไม่ต้องใช้ speculum

โดย เพราะฉนั้นจึงเป็นวิธีง่ายและสะดวกมาก แล้วมา smear บน slide แห้งและสะอาด แล้ว fix ทนที่ ในน้ำยาที่มี alcohol 80-95% และ Ether ในจำนวนเท่ากัน ส่วน Vaginal smear มักเป็น smear ที่มี cell รวมจาก genital tract ทั้งหมด.

ส่วน smear จาก cervix โดยตรงนั้น เราอาจทำเป็น cervical scrapping โดยใช้ Ayer's spatula ก็ได้

smear จาก endometrium อาจทำได้ โดย aspirate จาก endometrial cavity โดยตรง

การย้อม smear ทุกชนิด ใช้วิธีเดียวกัน คือใช้ Hematoxylin เพื่อย้อมดู chromatin net work ของ cell และสีอื่น ๆ เป็น counter stain

เช่น Orange green กับ Eosin ในที่นี้จะไม่พูดถึงวิธีย้อมอย่างละเอียด.

ประโยชน์ของ Cytology ที่ใช้ใน Gynaecology ก็แบ่งได้เป็น 3 ข้อใหญ่ ๆ คือ

1. Endocrinology.

*บรรณาธิการประชุมวิชาการ เดือนมกราคม พ.ศ. ๒๔๘๕ ร.พ. จุฬาลงกรณ์.

*อาจารย์ ในแผนก สูติ-นารี ร.พ. จุฬาลงกรณ์.

*Certificate in Gyn. Pathology จาก Free Hosp. for woman (Harvard Med. School.)

*Certificate in Cytology จาก Vincent Memorial Hosp. (Harvard Med. School.)

2. Malignancy detection.

3. Prognosis in cancer cases.

ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดแต่ละข้อต่อไป.

ต่อไปนี้จะกล่าวถึง cell ใน normal vaginal smear cell ที่พบส่วนใหญ่ ก็เป็น squamous epithelial cell มี :-

1. Basal cells.

ลักษณะ กดมถ้ว Nucleus ใหญ่กว่า $\frac{1}{3}$ ของ diameter Nucleus มี chromatin net work ละเอียด และเต็มอกัน.

ถ้า	Over 80%	Cornified cell	= marked estrogen effect
Normal range.	60-80 %	„	= High „ „
	30-60 %	„	= Moderate „ „
	0-30 %	„	= Slight „ „
	100 %	Basal cell	= No estrogen „

ฉะนั้นประโยชน์ส่วนใหญ่เกี่ยวกับทาง endocrine น เมื่อเราใช้ Hormone ในคนไข้ เราอาจใช้ smear เป็นเครื่องบ่งชี้ result ของ treatment ได้

จากการทดลอง พบว่า เราไม่อาจบ่งถึง ovulation time โดยการนับ differential cell count จาก smear

ใน pregnancy พบว่า cell ที่มากที่สุด ใน vaginal smear ได้แก่ precornified cell

นอกจาก cell ทั้ง ๓ ชนิดดังกล่าวแล้ว ใน normal smear เราอาจพบ Endocervical cells และ Endometrial cells ประปนอยู่บ้างโดย

2. Precornified cells

คือ cell ข้นนอกขอบมาอีก cell ใหญ่ ข้น cytoplasm มากขึ้น nucleus เหมือน ของ Basal cells.

3. Cornified cells พวกนี้ เป็น cell ข้นนอกสุดมี Cornification ด้วย Nucleus เล็ก และ ทับ ไม่เห็น chromatin net work.

สำหรับ endocrinology study นั้น เราใช้นับ differential count ของ cell ทั้ง 3 ชนิดดังกล่าวแล้ว.

เฉพาะระยะใกล้ หรือ ระหว่าง Menstruation นอกจากนั้น ก็พบพวก histiocytes ซึ่ง พบเต็มมือใน smear เป็น cell ที่เรารู้จักถึง ถึง และต้องรู้จักอย่างดี มักจะมี vacuole ใน cytoplasm and nucleus ชย eccentric บางครั้ง ถ้าเราไม่นึกถึงอาจคิดว่า เป็นพวก malignant cell ก็ได้ การแยก กัดของดู chromatin arrangement ก็นอน

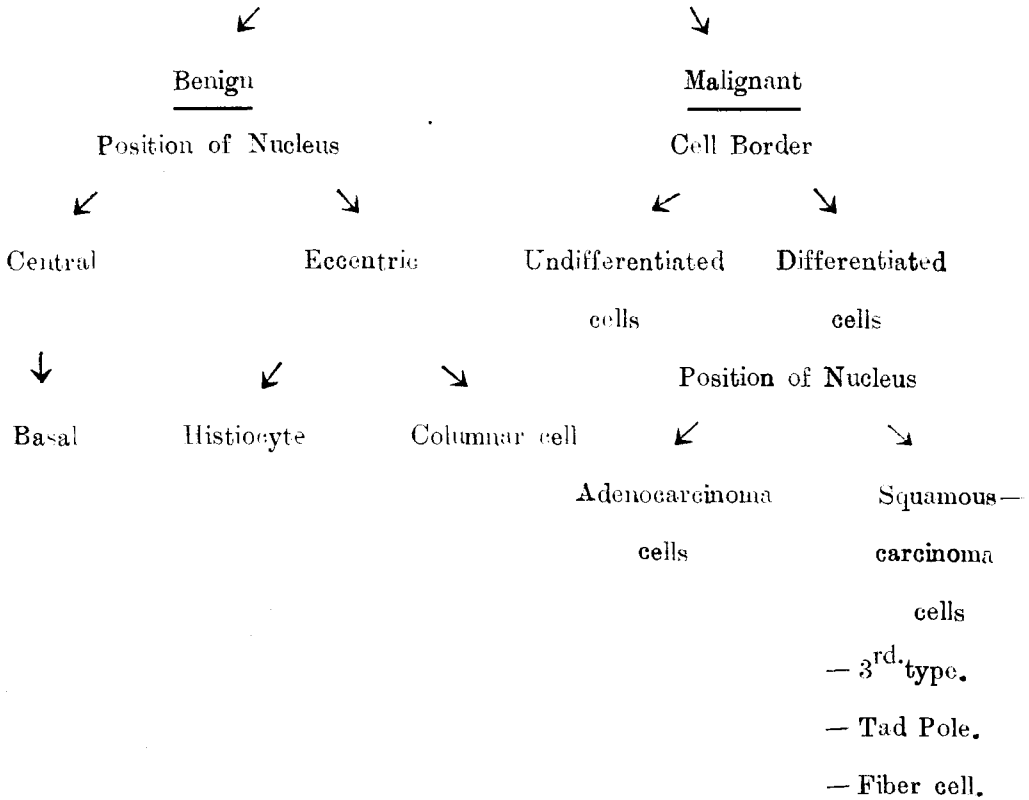
ต่อไปนี้จะได้อีกกล่าวถึง Abnormal cells ใน smear สำหรับ Trichomonas manifestation จะทำให้ cell ใน Vaginal smear มีลักษณะเปลี่ยนไปมาก คือ

1. มี Density of nuclear border

2. มี Paranuclear vacuoles บาง ใน Moniliasis อาจพบ Monilia รวมกันเป็นวงรอบ nucleus ก็ได้ เหมือนอย่างเราด wet smear ก็ได้

สำหรับกรวด cell ต่าง ๆ เราดที่ Nucleus ก็ชน.

Nucleus - Chromatin Arrangement



(10% ของ differentiated malignant squamous cell จะมี Vacuolization ได้ เพราะมันมีเราดของแบคทีเรียจาก adenocarcinoma cells)

มี cell อีกจำพวกหนึ่ง เราเรียกว่า "Superficial dyskaryosis" ลักษณะของ cell พวกนี้ คือ มี malignant nucleus แต่ cell ยังมี cytoplasm มาก ซึ่ง nucleo-

cytoplasmic proportion ยังดีอยู่คือ มากกว่า 1:1 อย่างไรก็ตาม ถ้ามี cell พวกนี้ เราควร จะเรียก Smear นั้นเป็น doubtful smear (เราเรียก Smear diagnosis เป็น positive, doubtful or suspicious, negative 3 ชนิด เท่านั้น.) เพราะ cell พวกนี้เกือบจะเป็น next door to 3rd. type cell แต่บางที่ผลของ Cervical Biopsy อาจเป็น Carcinoma in situ

ก็ได้ แต่บางครั้ง Superficial dyskaryosis นี้ มักพบร่วมกับในราย Severe cervicitis หรือ ในราย anaplasia ของ Squamous Epithelium ก็ได้.

จะกล่าวถึง ถึง Smear พอก ascitic หรือ pleural fluid ใน Smear พอกนี้จะมี Mesothelium cells มาก ซึ่งถ้าเราไม่รู้จัก อาจนึกว่าเป็น malignant cells ก็ได้ เราต้องดู chromatin arrangement แยก ในรายของ

positive aspirated fluid smear นั้น พอก malignant cell จะมี clear cut และอยู่เป็น หมู่ ซึ่งถ้าเราเห็นจะไม่พลาดได้เลย.

สำหรับ accuracy ของ Vaginal Smear และ Correlation ของ Smear และ Cervical Biopsy นั้น.

จากงานของ Graham จาก Vincent-Memorial Hospital, Boston พบว่า :—

ใน Invasive Carcinoma Accuracy โดยการใช้ Smear = 90.3 %
 ,, Carcinoma in situ ,, ,, = 86 %
 (คือมี False negative มาก 14%)

Paul Younge จาก Free Hospital for Women, Harvard Medical School พบดังนี้

	No. Case	Positive	Accuracy %
Stage 0	101	70	70
Stage I	68	59	87
Stage II	66	65	99
Stage III	21	19	99
Stags IV	12	11	92
Total	167	154	92 %

ต่อมาเขาแบ่ง Histological diagnosis ของ Carcinoma in situ เป็นสองพอก คือ

- Ca in situ of surface epithelium alone.
- ,, ,, ,, ,, with gland involvement.

จากรายงาน 31 cases เขาพบว่า ใน Ca. in situ of surface epithelium alone, Smear จะ positive เพียง 53 %

ส่วนใน Ca. in situ of surface epithelium with gland involvement นั้น, smear positive ถึง 93 %

Gusberg จาก Slone Hospital for Women ที่ N.Y. report ว่า เขาทำ routine screening ของ Vaginal Smear ในหญิงที่มีอายุต่ำกว่า 35 ปี 1000 ราย พบว่า ในจำนวนนี้— Cervical Biopsy positive for Ca. in situ 16 = 1.6% Vaginal Smear positive 12 คน = 1.2% (suspicious 2 คน)

จากงานของ Paul Younge เขาทำ Schiller's Test (คือการใช้ Iodine solution paint ที่ Cervix) ในคนไข้ที่ Cervix ปกติเมื่อติดด้วยคาเบด้า และเขาทำ Cervical Biopsy ที่ส่วน Schiller's positive area พบว่า โดยวิธีนี้ เขาพบ Carcinoma in situ ถึงราว 1.2% (ซึ่งนับว่าใกล้เคียงกับ Gusberg)

(Graham ใน 1948 ได้ report ว่า มี 183 Cases ของ Squamous Carcinoma Cervix

Initial biopsy report positive 90% ของ cases

Initial smear report positive 91% ของ cases

แต่ถ้า Combine ทั้ง Biopsy และ Smear จะได้ positive ถึง 98.6% ฉะนั้นจึงเห็นควรที่จะมีการพิจารณาโรครวม 2 วิธีนี้ด้วยกัน อีกประการหนึ่ง report ทาง Cytology ไม่สามารถบอก extent หรือ Stage ของโรคได้โดยดีสำหรับ Adenocarcinoma of cervix

นี้ Accuracy ไม่สูงเท่า Squamous-carcinoma vaginal smear จะมี False negative ได้ราว 18.6%

ส่วน Carcinoma of Endometrium ยังมี error มาก Smear จะ positive ในเพียง 65% ของ Case เท่านั้น เหตุผลก็คือ Carcinoma มักเริ่มที่ส่วน Basal layer ก่อน ทางที่ Malignant cell จะ desquamate ออกให้เห็นใน Vaginal Smear จึงยาก และทางที่จะผ่านออกก็เกิด ฉะนั้น cell จึงมัก degenerate ได้ก่อน เพราะฉะนั้นการ diagnose โดยใช้ Endometrial curettings จึงดีกว่ามาก

เมื่อราว ปี 1948-1949 Graham ได้ค้นพบว่า ใน Vaginal smear ของคนไข้ Carcinoma cervix ก่อนที่จะได้รับ Radiation นั้น Benign cells ใน smear จะมีลักษณะเปลี่ยนแปลงคล้ายกับ cell ที่ Radiate แล้ว

คือมีลักษณะ (1) มี Fine but distinct vacuoles in cytoplasm

(2) มี Red granules in cytoplasm

(3) มี Increased in density of cytoplasm

(4) สีของ Cytoplasm เปลี่ยนเป็น deep lavender blue.

Benign cell ส่วนใหญ่ที่เปลี่ยนไปนี้คือพวก Basal cells เขาเรียก cell พวกนี้ว่า "Sensitization Respond cell" หรือ S.R. cell เขื่อกันว่า เกิดจาก resistance ของ

ร่างกายคนไข้คือ Carcinoma

เขาพบว่ามี 4000 cases ของ entirely negative smear เขาพบ Smear ที่มี S.R. cell ได้เพียง 14 รายเท่านั้น เพราะฉะนั้นใน smear ที่เขาพบ S.R. cell นี้ เราจึงไม่ควรจะเรียกว่าเป็น negative smear แม้ว่าเราไม่พบ malignant cell เลย เราควรขอทำ smear มาดูใหม่อีกเดี๋ยวนะ

Good S.R. Smear = Benign cell

Poor S.R. ,, = ,, ,, ,, ,,

เขาพบว่า โดยการทราบ S.R. ของคนไข้ก่อนการรักษา เราอาจใช้เป็นทางเดือกวินิจฉัยรักษาในคนไข้เหล่านั้นด้วย คือพบว่า ในราย Smear มี good S.R. ผลการรักษาด้วย

11% ของ Carcinoma of Breast

จะให้ S.R. cell ใน Vaginal smear ด้วย

โดยการนับ % ของ S.R. cells หรือ การนับจำนวนของ Benign cells ที่มี sensitization respond ต่อจำนวน Benign cells 100 ตัว Graham แบ่งเรียก Smear เป็น 2 ชนิด คือ:-

เปลี่ยนแปลงมากกว่า 10 %

ต่ำกว่า 9 %

Radiation ดีกว่าการทำผ่าตัด และในราย poor S.R. การทำผ่าตัดจะได้ผลดีดีกว่า การใช้ Radiotherapy จากการทดลองในคนไข้ Stage I & II เท่านั้น ได้ผลดังนี้

	0 % S.R.		%
	No. Cases	No. Cure	
Surgery	65	47	72 %
Radiation	30	5	17 %
	95	52	55 %

	1-9 % S.R.		%
	No. Cases	No. Cure	
Surgery	15	10	67 %
Radiation	28	9	32 %
	43	19	44 %

	10 + % S.R.		%
	No. Cases	No. Cure	

Surgery	23	9	39 %
Radiation	<u>42</u>	<u>31</u>	<u>74 %</u>
	65	40	62 %

ในการรักษาด้วย Radiotherapy ในคนไข้ 136 คน ได้ผล 5 yrs. survival ตาม Stage ของโรค และ relation กับ S.R. ดังนี้:-

S.R. in patients treated radiological - 5 yrs. results.

	10 + % S.R.		9 - % S.R.	
	No. Cases	No. Cure	No. Cases	No. Cure
Stage I	12	7	23	6
Stage II	30	24	35	8
Stage III	8	6	20	1
Stage IV	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>7</u>	<u>0</u>
	51	37 (73%)	55	15 (28%)

จากนั้นจะเห็นได้ว่า ใน Good S.R. 5 yrs. results ของการรักษาด้วย Radiotherapy คิดถึง 73% เปรียบเทียบกับ Poor S.R. เพียง 18% เท่านั้น

สำหรับ ในราย ที่คน ไข้ได้รบการรักษา ด้วย Radiation แล้วนั้น ก็มึผลันใจที่จะทราบ ว่า tumour นั้นจะเป็น Radiosensitive หรือ ไม่

Glucksmann ที่ Cambridge ประเทศ อังกฤษ ได้ค้นคิดวิธี Histological prognosis พบว่า โดยการทำให้ Serial cervical biopsies ที่ส่วน Growing edge ของ tumour และทำ differential count ความจำนวน degenerating หรือ differentiating cells มากขึ้นหรือไม่

เปรียบเทียบกับ resting cancer cells ที่มี degenerating & differentiating cell มาก ซึ่งนอกจากยังยากแล้ว ก็ยังทำให้เรา Study Stage I case ไม่ได้ (เพราะถ้า Biopsy หลายครั้ง tumour ก็หมดไป)

Graham ที่ Vincent Memorial Hospital จัังพยาบาลคักษาทาง Cytologic radiation respond พบว่าใน post-radiation vaginal smear พบ Benign Basal precornified & cornified cell จะมีการเปลี่ยนแปลง ที่เราเรียกว่าเป็น Radiation Respond

cell หรือ R.R. cell คือมีลักษณะ ดังนี้:-

1. Vacuolization in cytoplasm
2. Increase in size of cell & nucleus
3. Multiple nuclei
4. Nuclear changes เช่น

Condensation ของ Chromatin หรือ Wrinkling ของ nuclear border

R.R. cell จะมียหลัง radiation treatment 3 เดือน ถึง 1 1/2 ปี แต่ในน้อยราย อาจอยู่จนถึง 10 ปีก็ได้

เมื่อคนไข้ได้รับ radiation แล้วจะมี % ของ R.R. cell มากขึ้นตามลำดับ ในระยะ

1000 r. (tumour dose) ของ X-ray หรือ หลัง radium application ครั้งแรก ในรายที่ ต้องให้ radium 2 ครั้งสำหรับการรักษานั้นๆ เราก็จะแยกได้ว่า คนไข้รายนั้น Radiation Respond หรือไม่ และเพียงใด

สำหรับ Study post - radiation Smear นี้

ในราย Radiation Treatment - เราทำ Smear 3 ครั้ง ระหว่างการให้ radiation

ในรายใช้ Radium Treatment - 1 st. smear หลัง 1 st. radium 1 อาทิตย์

2 nd. ,, ,, ,, ,, 2 อาทิตย์

3 rd. ,, ,, 2 nd. ,, 1 ,,

Good R.R. Smear คือในรายที่ Smear ในวันที่ 14 th. หลัง radium treatment มี % ของ R.R. cell ขึ้นถึง อย่างน้อย 75 %

Poor R.R. Smear คือในรายที่ % ของ

R.R. cell ต่ำกว่า 65 %

Radiation Respond หรือ R.R. น้อยๆ ใช้เป็นเครื่อง prognose คนไข้ได้ เช่นใน ตารางดังต่อไปนี้ ใน 142 cases

Ca. cervix. Treat - Radiologically - 5 years results

	Good R.R.		Poor R.R.				
	No.	Cases	No.	Cure	No.	Cases	No.
Stage I		13	9		2		0
Stage II		45	35		24		3
Stage III		15	6		26		2
Stage IV		4	0		13		0
		<u>77</u>	<u>50</u>		<u>65</u>		<u>5</u>
			= 65 %				= 8 %

คะแนนจากตารางนี้ จึงเห็นได้ว่า ใน Good S.R. นั้นการรักษารักษาโดยใช้ Radiotherapy ได้มดดี 65 % เปรียบเทียบว่า Poor S.R. 8 % เท่านั้น

สำหรับ malignant cells นั้น จะมี radiation change เช่นกัน และ malignant cell จะหมดไปใน Smear ที่หัดังจาก Radiotherapy เด็ดจเด็ด แต่ในบางรายอาจพบอยู่ต่อไปจน 3-4 วันหลังจาก Treatment ก็ได้

สรุป

ประโยชน์ของ Cytology สำหรับทาง

โรคเนพาระสตรี มีอยู่เป็น 3 ข้อใหญ่ๆ คือ

(1) สำหรับ Follow up results of hormonal treatment.

(2) สำหรับ Early diagnostic of Malignancy in routine screening และ early detection of recurrence

(3) สำหรับ Prognosis of Squamous carcinoma of cervix และช่วยเลือกวิธีการรักษา โดยได้ % ของ S.R. cell ใน pre-radiation Smear และ % ของ S.R. cells ใน post-radiation Smear

References

- (1) Younge P.A. and Hertig A.T.
Am. J.Obs. & Gyn. Vol. 58, 867-895, Nov. 1949
- (2) Graham J.B.
J. of Obs. Geriatrics Society Vol. I, No. 8, Aug. 1953
- (3) Graham R.M.
— The J. of Obs. & Gyn. of Brit. Emp. Vol. LX, No.4, Aug. 1953
— Am. J. of Obs. & gyn. Vol. 55, No. 2, 303-307, Feb. 1948
— Surgery, Gyn. & Obs. Vol. 99, 555-562, Nov. 1954
— Cancer Vol. 8, No 1, Jan-Feb. 1955
- (4) Second Annual Meeting of Inter-society Cytology Council Boston,
Nov. 1954