مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (28) العدد (2) 2006
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol. (28) No (2) 2006

عناصر التشخيص الخلوي لسرطانة الغدة الدرقية الحليمية

الدكتور علي حسن سلمان*

(قبل للنشر في 2006/6/28)

□ الملخّص □

يعتمد التشخيص المورفولوجي الخلوي للسرطانة الحليمية الدرقية على مشاهدة مجموعة من التغيرات الخلوية المذكورة. ومن المعروف أن بعض التغيرات شائعة جداً مثل التشكلات الحليمية المتشعبة مع أوعية، التشكلات الجريبية، المكتنفات النووية، الخلايا العرطلة عديدة النوى والخلايا البالعة الرغوية، بينما تبدو تغيرات أخرى أقل شيوعاً مثل التشكلات الحليمية من دون أوعية، الخلايا الأسطوانية، الأجسام الرملية (البساموما) والخلايا غير النموذجية. ويلاحظ بعض التغيرات النادرة مثل الاستحالة التكلسية.

ولكن ورغم تعدد المظاهر الخلوية التي تشير إلى السرطانة الحليمية، فإن هناك نسبة قليلة من الخطأ. وهذا ما يؤكد على ضرورة البحث عن أكبر عدد ممكن من هذه التغيرات خاصة التشكلات الحليمية المتشعبة، المادة الغروانية الكثيفة والمكتنفات النووية، ولا بد من الإشارة إلى ضرورة إجراء الخزعة الجراحية من أجل وضع التشخيص النهائي عند توفر العلامات المذكورة أعلاه. وهذا لا يقلل من أهمية الاستعانة بالتشخيص بواسطة الرشف بالإبرة التي تعتبر الأقل رضا والأقل كلفة بالنسبة للمريض والتي تسهم في التوجه نحو التشخيص بنسبة تصل حتى90%.

كلمات مفتاحية: الغدة الدرقية – السرطانة الحليمية – الدراسة الخلوية.

* أستاذ مساعد في قسم التشريح المرضي في كلية الطب البشري – جامعة تشرين– اللاذقية – سوريا.

مجلة جامعة تشرين للدراسات و البحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (28) العدد (2) 2006
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Science Series Vol. (28) No (2) 2006

Criteria for Cytologic Diagnosis of Thyroid Papillary Carcinoma

Dr. Ali Hasan Salman*

(Accepted 28/6/2006)

□ ABSTRACT □

Cytomorphologic diagnosis of thyroid papillary carcinoma depends on the establishment of a combination of many features. It is obvious that some features are common like papillary structures with vessels, follicular structures, nuclear inclusions, multinucleated giant cells and foamy macrophages. Others are less common like papillary structures without vessels, columnar cells psammoma bodies and atypical cells. There are rare features like dystrophic calcification.

The cytologic diagnosis of thyroid papillary carcinoma needs careful identification of combined features. The role of FNA in the diagnosis of thyroid papillary carcinoma is well established with 90% accuracy between histologic and cytologic diagnosis.

Keywords: Thyroid gland, Papillary carcinoma, Cytology.

* **Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine Tishreen University, Lattakia, Syria.**

المقدمة:

تعد السرطانة الحليمية الأكثر شيوعاً من سرطانات الغدة الدرقية وتصاب النساء أكثر من الرجال. يمكن أن يشاهد في أي عمر لكن العمر الوسطي هو 40 سنة. ويشكل هذا النوع 90% من سرطانات هذه الغدة عند الأطفال. وتشير المراجع إلى قصة تعرض لإشعاع الرقبة في 5-10% من الحالات [6].

يلاحظ زيادة في نسبة حدوث هذا النوع من السرطانة في التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو [6].

تسهم الخزعة بالإبرة في دراسة الكتل الدرقية السليمة والخبيثة وقد وضعت علامات خلوية لكل منها وتفيد هذه الطريقة في تجنب حدوث أكثر من عمل جراحي عند هؤلاء المرضى حيث تؤكد الأبحاث الحديثة إلى أهمية هذه الطريقة ليس فقط في تشخيص الآفة، وإنما في تحديد تحت النوع كما في السرطانة الحليمية [3].

وتجدر الإشارة إلى أن نسبة الدقة في التشخيص (كما في الدراسة الخلوية لمعظم الأعضاء) ليست مطلقة حيث إنّ هناك بعض الآفات التي يمكن أن تقلد خلوياً السرطانة الحليمية مثل فرط التصنع الحليمي عند الأطفال الذي يتظاهر بشكل عقيدة ذات جوف كيسي والتي تعطي العديد من المظاهر الخلوية للسرطانة الحليمية التي غالباً ما ينقصها تشعب التشكلات الحليمية وغياب المكتنفات النووية مع مادة غروانية مائية أو جافة [7]، التغيرات الكيسية في الجدرات الدرقية [11]، وهذا ما دعا بعض الباحثين إلى وضع أكبر عدد ممكن من المظاهر الخلوية المميزة للسرطانة الحليمية بأشكالها المختلفة [3,1,4,8,10,9,11,12].

تم إجراء هذا البحث في مستشفى الملك فهد المركزي بجيزان في المملكة العربية السعودية خلال الفترة من حزيران 2004 حتى شباط 2005.

الطريقة والبحث:

تم إجراء رشف بالإبرة الدقيقة ل 20 حالة سرطانة حليمية في الغدة الدرقية (النوع التقليدي–11 –(55%) شكل (O&P)، النوع الجريبي 6 – (30%)، النوع الحاجزي 3 –(15%) و النموذج الغدي المثقب التوتي 2- (10%) وحالتين قلدتا السرطانة الحليمية – فرط التصنع الحليمي عند طفل عمره 4 سنوات، عقيدة درقية ذات توسع كيسي ضمن جدرة درقية. الجدول رقم (1).

الجدول رقم (1): النماذج النسيجية للسرطان الحليمي الدرقي

النوع	النموذج التقليدي	النموذج الجريبي	النموذج الحاجزي	النموذج الغدي المثقب التوتي	فرط تصنع حليمي عند الأطفال مقلد للسرطانة	عقيدة درقية سليمة ذات جوف كيسي	المجموع
العدد	11	6	3	2	1	1	24

لوحظ في نصف الحالات وجود أرضية مكونة من خلايا التهابية لمفاوية مع أجربة ذات مراكز نتوشة وبعض الخلايا المصورية / التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو /

تراوح عمر المرضى من 20 وحتى 40 سنة لكن معظم المرضى في عمر 30 وحتى 40 سنة – الجدول رقم (2).

الجدول رقم (2): توزع المرضى حسب العمر

المجموعة العمرية / سنة/	20-30	30-40	أكثر من 40
العدد	4	14	2

معظم المرضى من الإناث(16) والباقي من الذكور (4) الجدول رقم (3).

الجدول رقم (3): توزع المرضى حسب الجنس

الجنس	الإناث	الذكور
العدد	16	4

تمت عملية التثبيت وفق الطرق المعتادة للدراسة الخلوية وتم التلوين بالهيماتوكسيلين–إيوزين.

النتائج:

أبدت الدراسة الخلوية التغيرات الآتية الجدول رقم (4): بنيات حليمية مع أوعية في 17 حالة (85%)، بنيات حليمية دون أوعية دموية في 8 حالات (40%) شكل، بنيات جريبية 14 حالة (70%)، بنيات بشكل غدد مثقبة في في 10 حالات (50%)، مواد غروانية كثيفة 13 حالة (65%) – منها ضمن اللمعة 5 وخارج اللمعة 8، مكتنفات ضمن النواة في 16 حالة (80%)، شقوق في النواة في 13 حالة (65%)، حويصلات أو فقاعات ضمن السيتوبلازما في 8 حالات (40%)، سيتوبلازما حؤولية في 12 حالة (60%)، خلايا اسطوانية في 10 حالات (50%) شكل رقم (10)، تكلسات استحالية في 4 حالات (20%)، أجسام بساموما في 9 حالات (45%)، خلايا عرطلة عديدة النوى في17 حالة(65%)، خلايا بالعة رغوية في 15 حالة (75%)، كروماتين نقطي بشكل البودرة في 5 حالات(25%)، وخلايا غير نموذجية ذات سماكة في الغشاء النووي مع وجود نوى مدورة فاتحة إلى أشكال مغزلية أحياناً في 10 حالات (50%).

الجدول رقم (4) التغيرات الخلوية للسرطان الحليمي الدرقي عند الدراسة بواسطة الرشف بالإبرة.

	المظهر الخلوي	عدد الحالات	النسبة
1	بنيات حليمية مع أوعية	17	85%
2	بنيات حليمية بدون أوعية	8	40%
3	بنيات جريبية	14	70%
4	غدد مثقبة	2	10%
5	مواد غروانية كثيفة	13	65%
6	مكتنفات ضمن النواة	16	80%
7	شقوق في النواة	13	65%
8	حويصلات أو فقاعات سيتوبلازمية	8	40%
9	سيتوبلازما حؤولية	12	60%

10	خلايا اسطوانية	10	50%
11	تكلسات استحالية	4	20%
12	أصبام رملية	9	45%
13	خلايا عرطلة عديدة النوى	17	65%
14	خلايا بالعة رغوية	15	75%
15	خلايا غير نموذجية	10	50%

1–البنيات الحليمية مع أوعية دموية شكل (a) وهي عبارة تجمعات للخلايا الورمية إما على شكل كتلة تحوي في وسطها على أوعية دموية ونسيج ضام أو تأخذ كتلة متطاولة متشعبة من الخلايا ذات محور ضام وعائي.

2–البنيات الحليمية دون أوعية شكل (b) وهي عبارة عن كتلة دائرية أو تطاول حليمي دون وجود أوعية دموية في مركزها.

3–البنيات الجريبية شكل (c) وهي عبارة عن تشكلات دائرية أو متطاولة ذات لمعة محاطة بصف واحد من الخلايا المكعبة.

4–النيات الغدية المثقبة والتوتية وهي عبارة عن كتل خلوية تحتوي على ثقوب ضمنها.

5–المواد الغروانية الكثيفة شكل (d)، وهي مواد غروانية مشابهة للمادة الغروانية الموجودة في الجريبات الدرقية الطبيعية، لكنها أشد كثافة ومتمططة تأخذ شكل العلكة الممضوغة.

6–المكتنفات النووية شكل (e)، وهي عبارة عن مواد فاتحة اللون موجودة ضمن النواة.

7–الشقوق النووية شكل (f)، وهي عبارة عن خطوط ضمن النواة تعطيها شكل حبة البن.

8–الحويصلات أو الفقاعات السيتوبلازمية شكل (h) وهي عبارة حويصلات فاتحة اللون ضمن السيتوبلازما.

9–التغيرات الحؤولية في السيتوبلازما شكل (g): تبدو فيه الستوبلازما واسعة وتأخذ اللون الحامضي بشدة.

10–التكلسات الاستحالية شكل (I)، وهي عبارة عن تكلسات ليس لها شكل محدد ضمن السيتوبلازما أو فيما بين الخلايا.

11–الخلايا الأسطوانية شكل (J)، وهي خلايا عالية ذات نوى قاعدية.

12–خلايا عرطلة عديدة النوى شكل (K)، وهي خلايا كبيرة ذات نوى متعددة مشابهة للخلايا العرطلة ضد جسم أجنبي.

13–أصبام رملية شكل (L)، وهي عبارة عن تكلسات دائرية بشكل طبقات حول محور واحد.

14–خلايا غير نموذجية شكل (M)، وهي عبارة عن خلايا كبيرة ذات نوى كبيرة نسبيا شكلها غير منتظم.

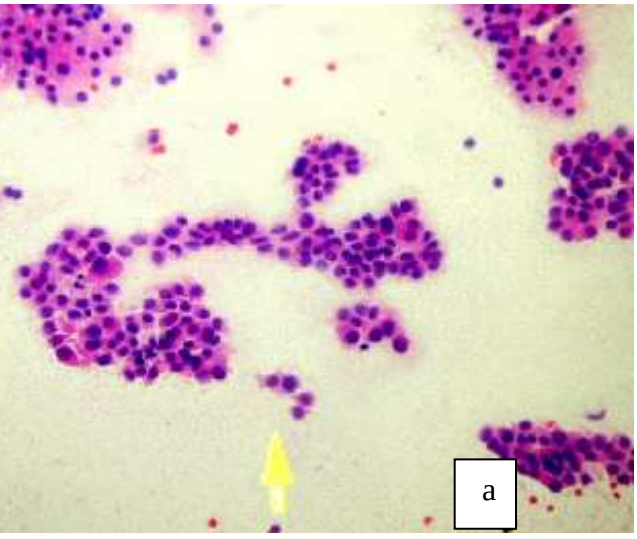
15–خلايا بالعة رغوية شكل (N)، وهي عبارة عن خلايا كبيرة تحوي نواة واحدة بينما تحوي السيتوبلازما على مواد مبتلعة منها مواد صباغية.

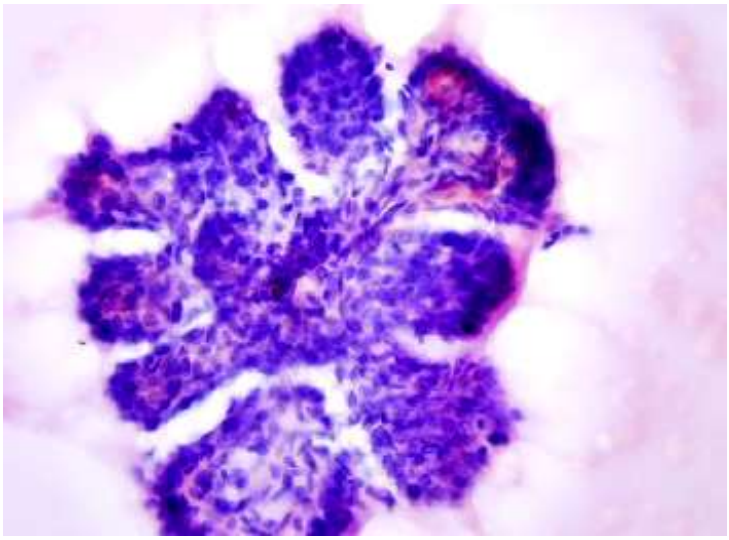
الخلاصة والمناقشة:

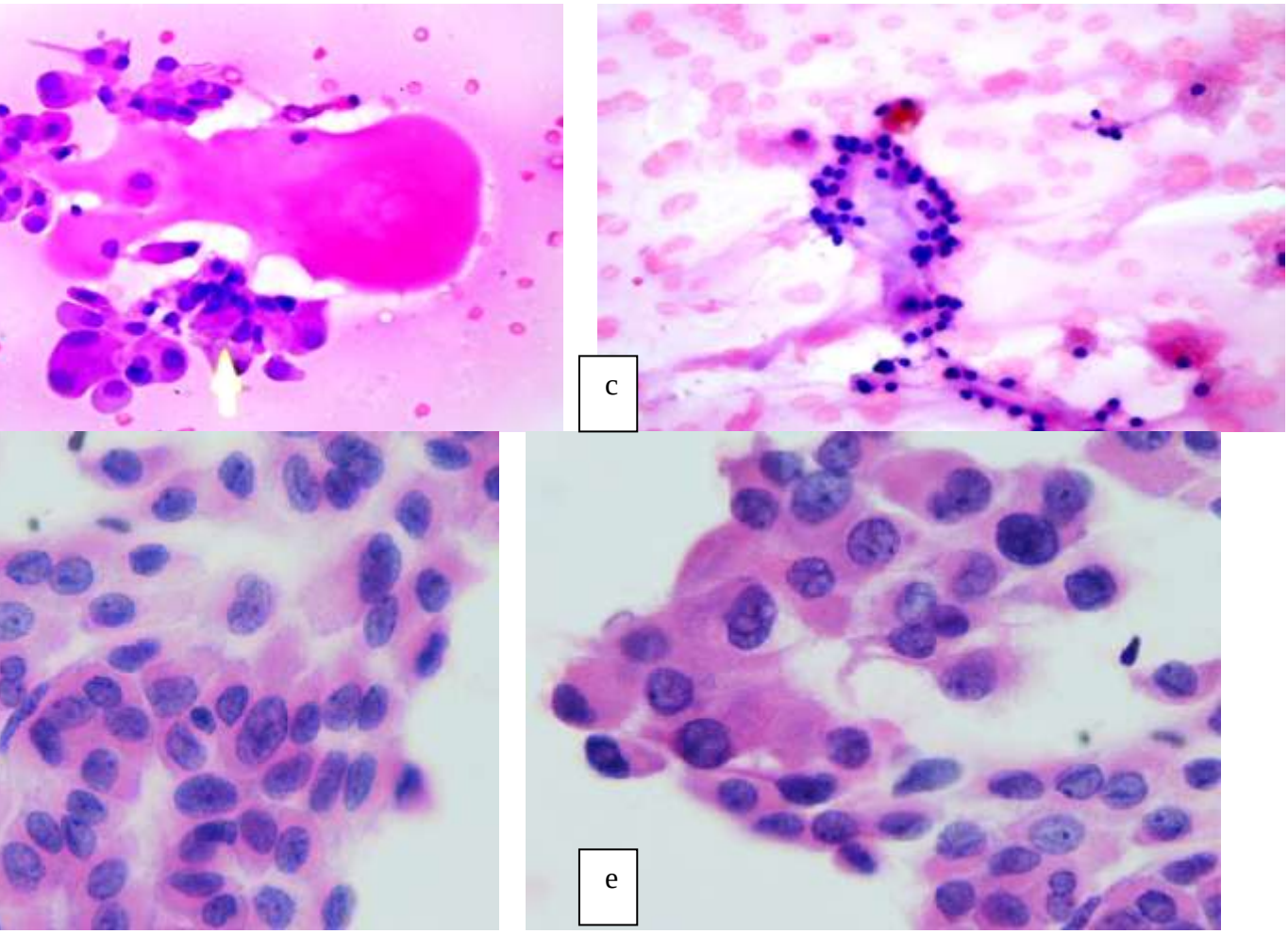
يعتمد التشخيص المورفولوجي الخلوي للسرطان الحليمي الدرقي على مشاهدة مجموعة من التغيرات المذكورة أعلاه، ومن الواضح أن بعض هذه التغيرات شائعة جداً مثل التشكلات الحليمية المتفرعة والمتشابكة مع أوعية،

التشكلات الجريبية، المكتنفات النووية، المواد الغروانية الكثيفة، الخلايا العرطلة عديدة النوى والخلايا البالعة الرغوية بينما تبدو تغيرات أخرى أقل شيوعاً مثل التشكلات الحليمية دون أوعية، الخلايا الأسطوانية، الأصبام الرملية والخلايا غير النموذجية. ويلاحظ بعض التغيرات النادرة مثل الاستحالة التكلسية وقد أشارت بعض المراجع إلى ضرورة وضع السرطانة النخاعية والانتقال السرطاني الغدي ضمن التشخيص التفريقي عند وجود وفرة في الخلايا الاسطوانية [13].

ولكن ورغم تعدد المظاهر الخلوية التي تشير إلى السرطان الحليمي، فإن نسبة التشخيص الخطأ عندنا قد وصلت إلى 10%، وهذا ما يؤكد على ضرورة البحث عن أكبر عدد ممكن من هذه التغيرات خاصةً التشكلات الحليمية المتشعبة، المادة الغروانية الكثيفة والمكتنفات النووية (التي تعتبر شرطا لازما لوضع التشخيص) [7]مع تفضيل كتابة عبارات غير قاطعة مثل (هناك شك) أو (التغيرات تتماشى مع السرطانة الحليمية)، ولا بد من الإشارة إلى ضرورة إجراء الخزعة الجراحية من أجل وضع التشخيص النهائي عند توفر العلامات المذكورة أعلاه مع إجراء الملون المناعي المناسب (CYTOKERATIN مثلا). وهذا لا يقلل من أهمية الاستعانة بالتشخيص بواسطة الرشف بالإبرة التي تعتبر الأقل رضاً والأقل كلفة بالنسبة للمريض والتي تسهم في التوجه نحو التشخيص بنسبة تصل حتى 90%.



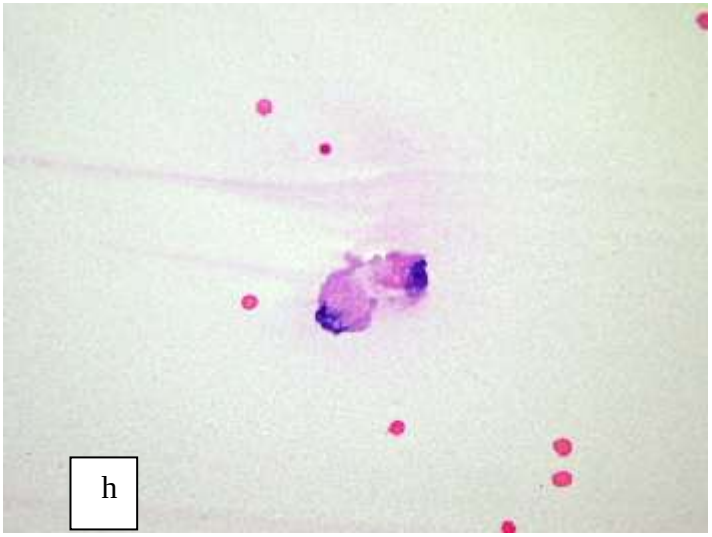


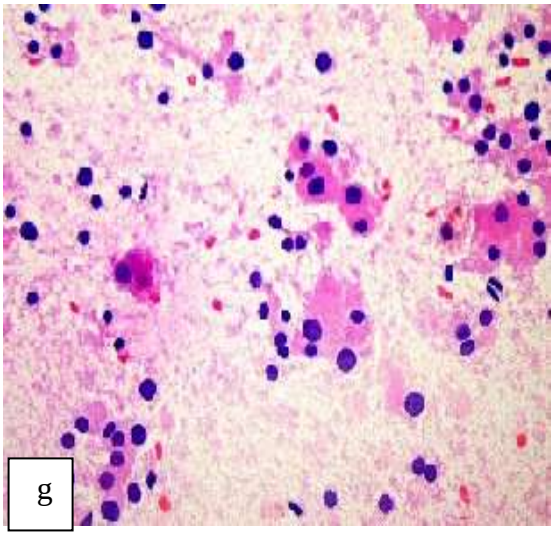


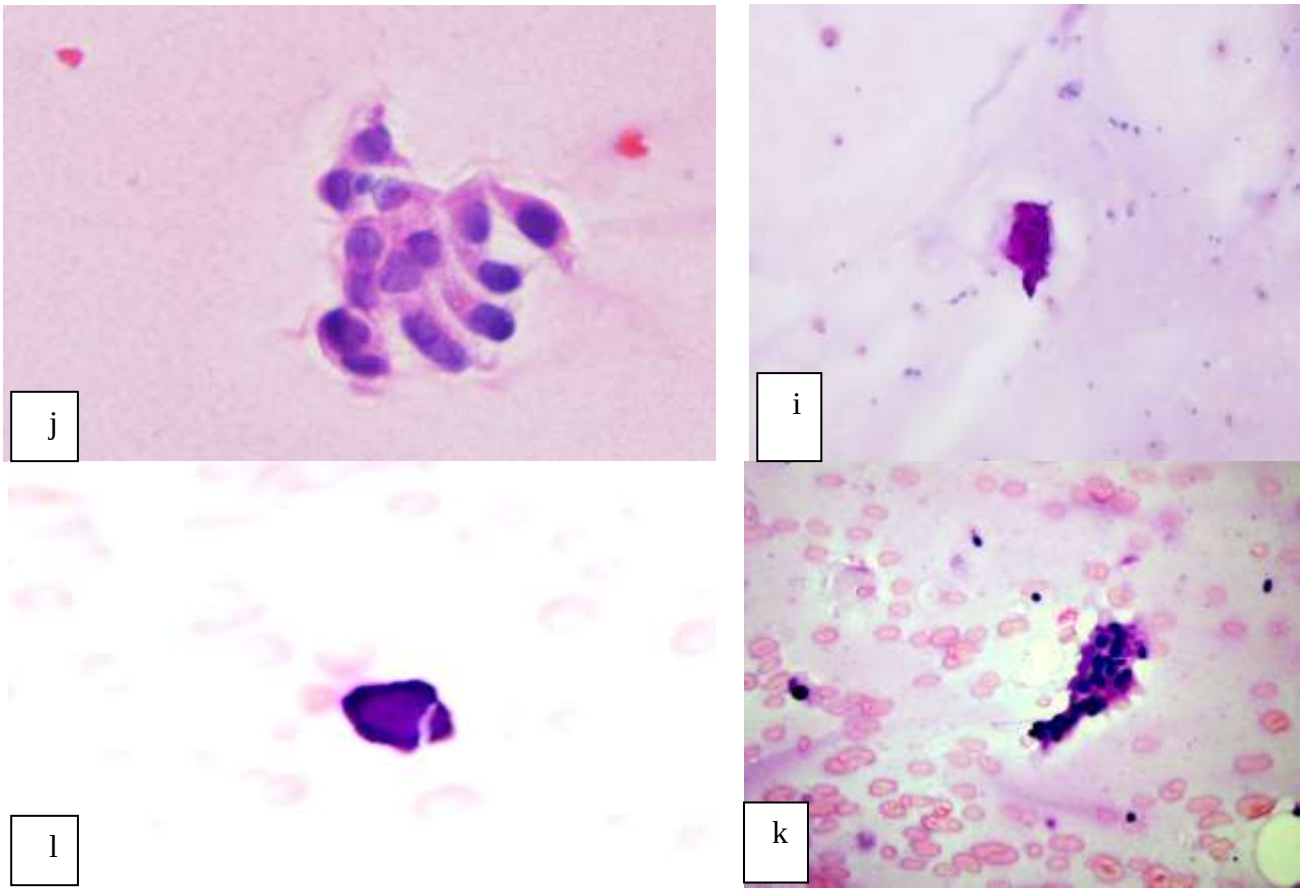
المظاهر الخلوية للسرطانة الحليمية الدرقية:

a- بنيات حليمية مع أوعية، b- بنيات حليمية دون أوعية، c-بنيات جريبية.

d- مواد غروانية كثيفة، e- مكتنفات نووية، f-شقوق نووية.



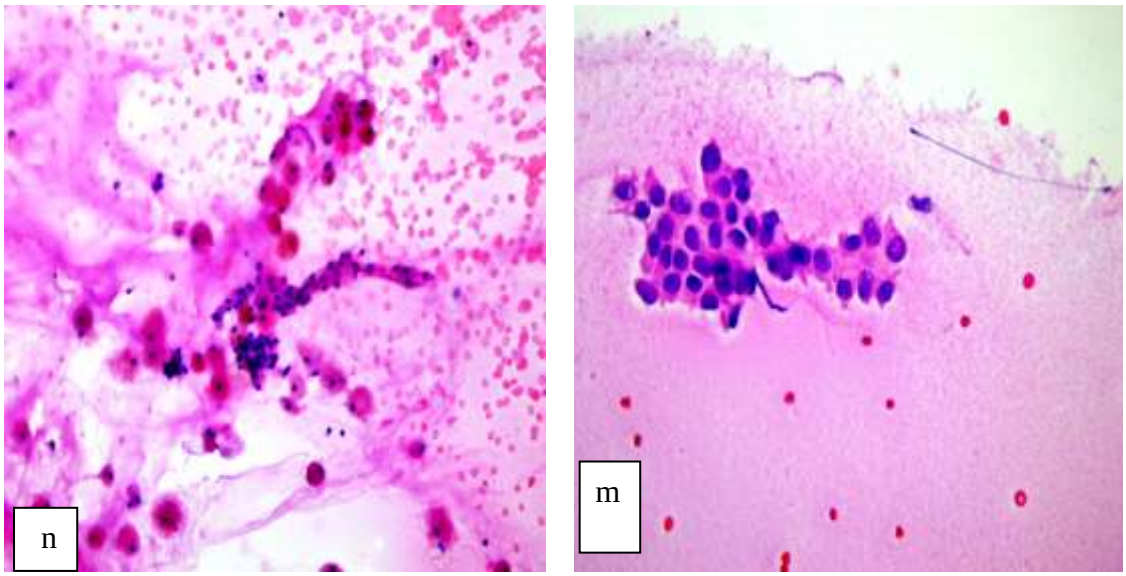


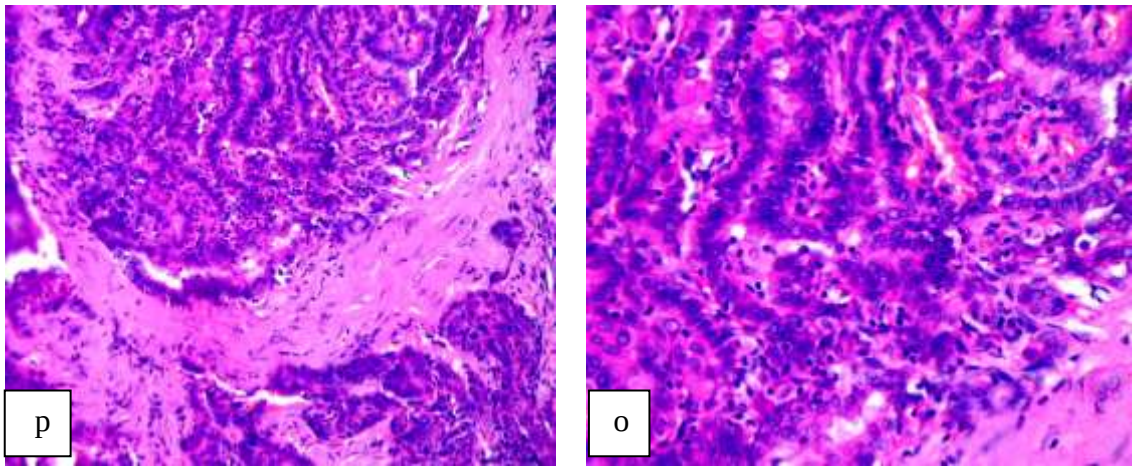


المظاهر الخلوية للسرطانة الحليمية الدرقية:

g–تغيرات حؤولية في السيتوبلازما، h– فقاعات ضمن السيتوبلازما، i– تكلسات ضمن الخلايا.

j–خلايا اسطوانية ن– خلايا عرطلة عديدة النوى، l– أصبام رملية.





المظاهر الخلوية والنسيجية للسرطانة الحليمية الدرقية:

m– خلايا غير نموذجية، n– خلايا بالعة رغوية، o، p–المظهر النسيجي للسرطانة الحليمية الدرقية.

المراجع:

1- CHUAK, K.L., Hwang JS et al. *Cytologic features of cribriform- morular variant of papillary carcinoma: A case report*. Acta Cytol. 2005 Jan-Feb; 49 (1): 75-80.

2- FLIKWEERT, E.R., NUGTEREN, W.A., GROOT, A.D., *Thyroid Papillary Hyperplasia mistaken for papillary carcinoma - cytology and Frozen section examination*. Ned Tihdschr Geneesked. 2003Mar15; 147(11): 510-3. Dutch.

3- GUPTA, S., SODHANI, P., JIAN, S., KUMAR, N., *Morphologi spectrum of papillary carcinoma of the thyroid: role of cytology in identifying the variants*. Acta Cytol. 2004 Nov-Dec; 48(6):795-80.

4- HARACH, H.R., ZUSMAN, S.B., *Cytologic findings in the follicula variant of the thyroid*. Acta Cytol. 1992, Mar-Apr.; 36 (2): 142-6.

5- JAYARAM, G. *Cytology of columnar-cell variant of papillary thyroid carcinoma*. Diagn. Cytopathol0. 2000 Apr;22(4):277-9.

6- JOGAI, S., ADESINA, A.O., Et al. *Follicular variant of Papillary Thyroid Carcinoma,* Cytopathology, 2004 August vol. 15, Numbe 4:212-
7- JWAN R0SI,*Ackerman and Rosi Surgical Pathology*, 2004.
8- KAMAL, K. KhURAMA, et.al. *Aspiration cytology of pediatric solitary papillary hyperplastic thyroid nodule.* Archives of pathology and laboratory medicine. 2001: Vol. 125, No. 12, pp 1575-78.
9- KUMA, S., HIROKAWA, M. et al. *Cribriform-morular variant of Papillary thyroid carcinoma. Report of a case showing morules with peculiar nuclear clearing*, Acta Cytol. 2004 May-Jun. ; 48 (3): 431-6.
11- LIVOLSI, V.A., *Surgical pathology of the thyroid*. In: Benington JL. Ed Major problems in pathology Vol. 22. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1990: 164-166.
12- MILLER, et al. *Astep wise logistic regression analysis of papillary carcinoma of the thyroid* , Acta cytol. 1986; 30 (3).
13- PUTTI, T.C., BHUIYA, WASSERMANN, P.G., *Fine needle aspiration cytology of mixed tall and columnar cell papillary carcinoma of thyroid. A case report*. Acta Cytolo., 1998 March- Apr.;42(2): 387-90.
14-WOYKE, S., AL-JASSAR, A.K., al-JJASSAF, H. *Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy: a case report*: Acta Cytol. 1998 Sep.-Oct. ;42(5):1184-8.