مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (29) العدد (2) 2007
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Sciences Series Vol. (29) No. (2) 2007

عناصر التشخيص الخلوي في سرطانة الكبد البدئية

الدكتور علي حسن سلمان*

(تاريخ الإيداع 11 / 6 / 2006. قبل للنشر في 7 / 1 / 2007)

□ الملخّص □

تم في هذا البحث إجراء الدراسة الخلوية لأربع وعشرين حالة سرطانة كبدية بدئية ذات درجات مختلفة ومقارنتها بالموجودات النسيجية.

تم تحديد مجموعة من العناصر التي تساعد في وضع التشخيص الخلوي لهذه السرطانة التي تشاهد في العينات المأخوذة بطريقة الرشف بالإبرة.

تضم هذه العناصر كل ما يتعلق بشكل التجمعات الخلوية، وطبيعة التغيرات التي تطرأ على الخلايا الكبدية إضافة إلى التغيرات التي تطرأ على النسج البينية.

تساعد هذه الدراسة في تفادي الخطأ في تشخيص السرطانة الكبدية البدئية، وذلك بتمييزها عن التغيرات الخلوية للتشمع الكبدي، والأورام الكبدية السليمة، إضافة إلى تمييزها عن الأورام الكبدية الأخرى.

كلمات مفتاحية: الكبد، السرطانة الكبدية البدئية، الدراسة الخلوية بوساطة الرشف بالإبرة.

* أستاذ مساعد في قسم التشريح المرضي، كلية الطب، جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.

مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (29) العدد (2) 2007
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research- Medical Sciences Series Vol. (29) No. (2) 2007

Criteria for Cytological Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

Dr. Ali Hasan Salman*

(Received 11 / 6 / 2006. Accepted 7/1/2007)

□ ABSTRACT □

Twenty four cases of Hepatocellular carcinoma are studied cytologically by FNA and compared with their histologic appearances. These criteria include the type of the cellular aggregates, cellular and nuclear morphology, and associated interstitial component.

This study helps in avoiding errors in the cytological diagnosis among Hepatocellular carcinoma, cirrhosis, benign hepatic tumors and metastases.

Keywords: Liver, Hepatocellular carcinoma, cytologic diagnosis by FNA.

***Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, TIshreen University, Lattakia, Syria.**

المقدمة:

أثبتت الدراسات الخلوية عن طريق الرشف بالإبرة فعالية مهمّة في تشخيص الأورام الكبدية البدئية والثانوية ضمن حدود أمان عالية [1]. وقد بدأ الإعتماد على هذه الطريقة منذ عام 1895 وتصل الدقة في التمييز بين هذه الأورام حتى 96% [2].

يعتمد التشخيص الخلوي لسرطانة الخلايا الكبدية البدئية ليس فقط على مجموعة التغيرات في الخلايا وإنما أيضا على اللحمة الجيبية [3].

تشمل التغيرات الخلوية مظاهر تتعلق بشكل التجمعات الخلوية (مثل الأشكال الحاجزية Trabecular، أو الغدية الكاذبة pseudo rosettes، أو بشكل كتلة خلوية غير منظمة) Atypical cellular aggregates [5,4].

هدف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث إلى تسليط الضوء على مجموعة التغيرات التي تطرأ على الخلايا الكبدية وعلى اللحمة البينية أثناء السرطانات الكبدية بمختلف أنواعها (وخاصة الحاجزية Trabecular والأنبوبية Tubular).

تسهم هذه الطريقة بشكل رئيس إلى التمييز بين الأورام الكبدية البدية والثانوية إضافة إلى تمييز الأورام الإنتقالية بأقل رض ممكن. وتظهر الصعوبة في التمييز بين هذه الأورام في الحالات الآتية:

a) التمييز بين السرطانة الكبدية البدئية العالية التمايز والورم الكبدي البدئي السليم.
b) التمييز بين السرطانة البدئية السيئة التمايز والانتقالات السرطانية من مصادر أخرى، وخاصة السرطانات الغدية.
c) التمييز بين السرطانة الكبدية البدئية وبين الحبيبومات التي تصيب هذا العضو، خاصّةً عند وجود عقيدة تشمعية في إطار التهاب الكبد الإنتاني والتي تبدي خلايا بشرا نية وخلايا عرطلة عديدة النوى [8,7,6].

طريقة البحث والمواد المستخدمة:

تم إجراء رشف بالإبرة لأربع عشرة حالة سرطانة كبدية بدئية (22 ذكراً وأنثيين جدول رقم 1) وتراوح عمر المرضى بين 40 و 80 سنة وفق الجدول رقم 2، مُدّت على شرائح وثبتت ثم لونت بالجيمزا والهياتوكسيلين – إيوزين ودرست بواسطة المجهر الضوئي.

جدول رقم (1) توزع المرضى حسب الجنس

الجنس	ذكر	أنثى
العدد	22	2

جدول رقم (2) توزع المرضى حسب العمر

العمر/ سنة	50–40	60–50	70–60	80–70
العدد	3	6	10	4

إضافة إلى ذلك تمكنا من متابعة الدراسة النسيجية لأربع عشرة حالة والتي ضمت أربع حالات سرطانة كبدية عالية التمايز، وست حالات من النموذج المتوسط التمايز، وأربع حالات من النوع السيء التمايز.

النتائج:

أبدت الدراسة الخلوية للحالات المذكورة أعلاه المظاهر الآتية:

a) المظاهر التي تتعلق بالتجمعات الخلوية وضمت الأشكال الحاجزية التي شوهدت في ست عشرة حالة (66% ~ – صورة 1a) الشبيهة بالغدية في ثماني عشرة حالة (75%) – شكل الزهرة –، صورة 1b)، والتجمعات الخلوية العشوائية ثماني عشرة حالة (75%، صورة 1c).

b) المظاهر التي تتعلق بتفاصيل شكل الخلايا والنوى:

1- خلايا ذات تمايز عالٍ أو متوسط مشابهة للخلايا الكبدية الطبيعية مع نوى مركزية وزيادة طفيفة في حجم النواة ونويات بارزة شوهدت في ست عشرة حالة (66% ~، صورة رقم 1d).

2- خلايا ذات أشكال مختلفة ومشوهة شوهدت في ست حالات (25%) أبدى بعضها ضخامة وفرط تصبغ شديد في النواة، (صورة رقم 2b).

واعتماداً على الصفات الخاصة بالمظاهر الخلوية قُسِّمت الأورام إلى ثلاث مجموعات:

1- الدرجة الأولى: (صورة 1b) وتمثلها السرطانة الكبدية البدئية الجيدة التمايز والتي أبدت نموذجاً واحدا من الخلايا ذات النوى المدورة والمركزية مع بعض الخلايا ذات النواتين، (صورة رقم 1e).

2- الدرجة الثانية: (الصورة 1f) وتمثلها السرطانة الكبدئية متوسطة التمايز التي أبدت زيادة واضحة في النسبة نواة/سيتوبلازما مع نوى مدورة ودرجة متوسطة من الاختلاف في الحجم، النويات بارزة مع كمية قليلة من الخلايا العرطلة العديدة النوى، (صورة رقم 2a).

3- الدرجة الثالثة: تميزت بزيادة شديدة في النسبة نواة / سيتوبلازما، (صورة رقم 2b)، وأشكال مشوهة ونوى معزولة.

إضافة إلى ما سبق فقد شوهدت درجات مختلفة من تغيرات شملت وجود مواد صفراوية، فقاعات دهنية صغيرة وكبيرة، مكتنفات سيتويلازمية قاعدية وحامضية ومكتنفات نووية، كما هو موضح في الجدول رقم 3.

1- المادة الصفراوية: وقد أخذت مظاهر مختلفة بلون أصفرو أخضر إلى أسود وشوهدت في نصف الحالات، (صورة رقم 1d).

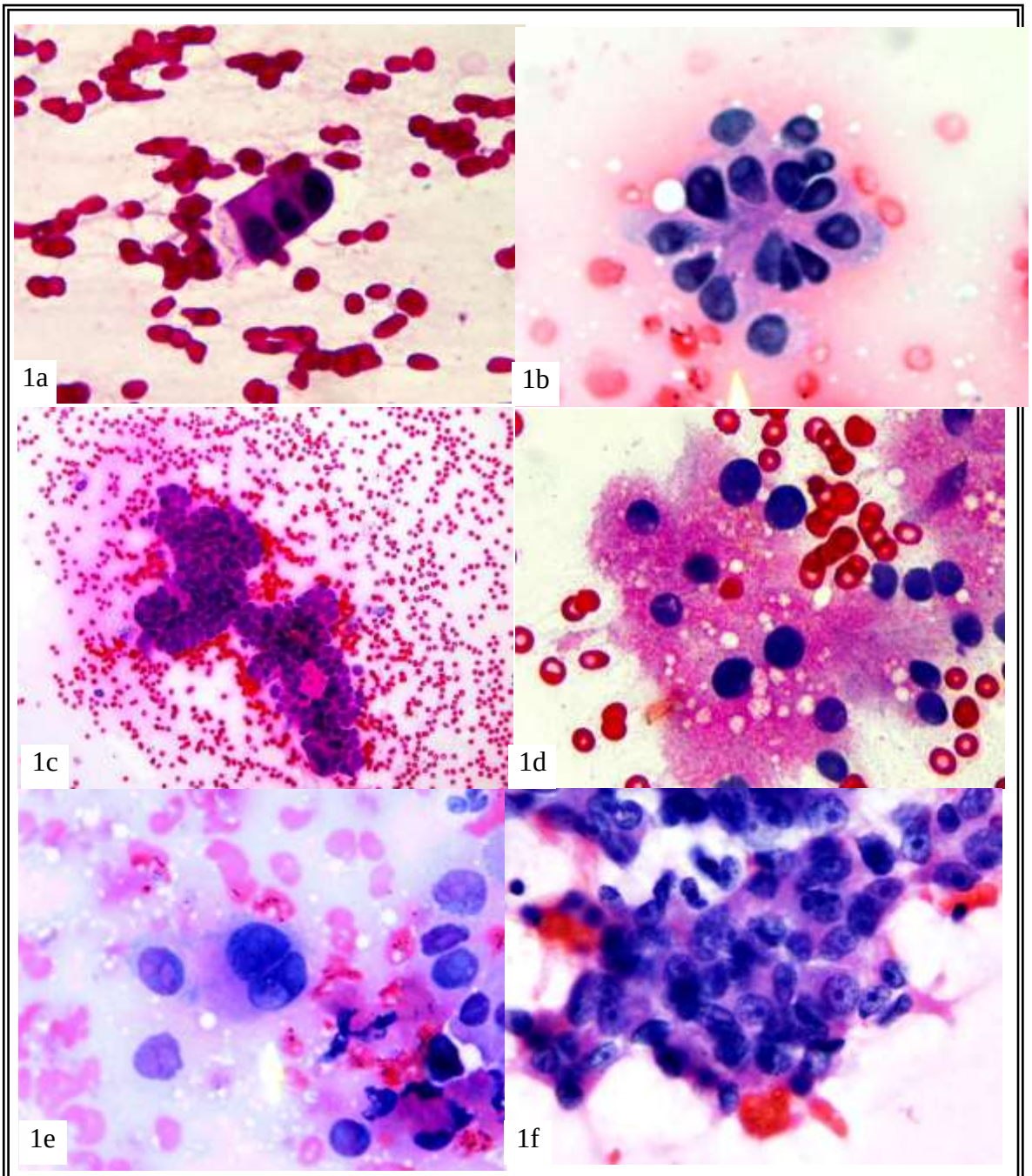
2- فقاعات دهنية صغيرة وكبيرة شغلت مساحات مختلفة من السيتوبلازما (الصورة الأخيرة).

3- مكتنفات سيتوبلازمية حامضية وهي مكتنفات تراوح حجمها بين 3 و 5 ميكرونات ذات لون خمري متجانس شوهدت في حالتين فقط (8.3%)، (صورة رقم 2d).

4- مكتنفات سيتوبلازمية قاعدية وهي مكتنفات غير منتظمة تراوح حجمها 1 و 3 ميكرونات شوهدت في ست حالات (25%).

5- المكتنفات النووية وهي مكتنفات فاتحة أو زرقاء شوهدت في 20 حالة (83%)، وقد شغلت أحياناً معظم مساحة النواة، (صورة رقم 2e).

وأخيراً تجدر الإشارة إلى غياب البشرة المبطنة للأقنية الصفراوية في جميع الحالات مع ملاحظة وجود كمية قليلة من الخلايا الالتهابية في بعضها.



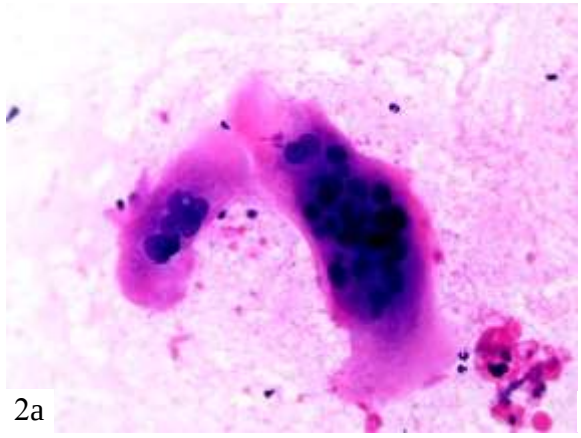
الشكل (1): عناصر التشخيص الخلوي لسرطانة الكبد البدئية:

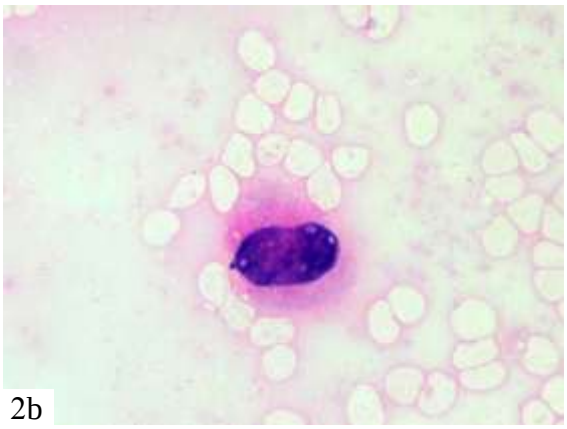
1a- أشكال حاجزيه؛ 1b- شكل الزهرة؛ 1c- كتل خلوية غير منتظمة؛

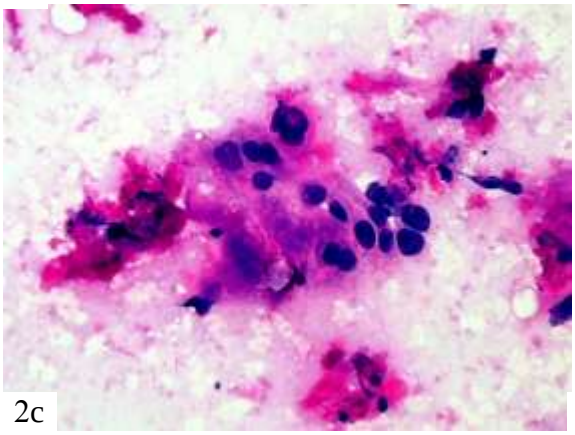
1d- خلايا كبدية ذات تمايز عالي، ونوى مركزية زائدة الحجم،

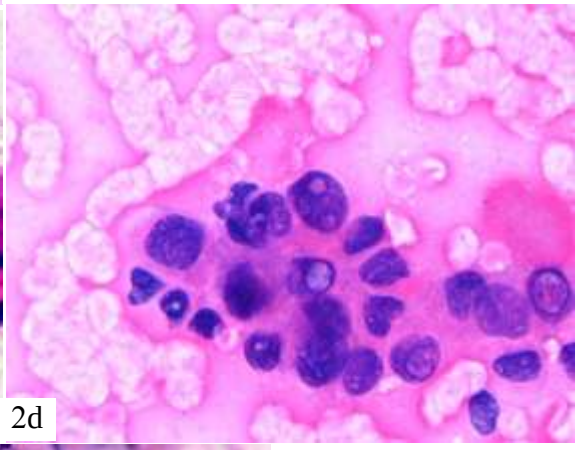
والصباغ مع فقاعات صغيرة وصفراء؛ 1e- خلايا ذات نواتين؛

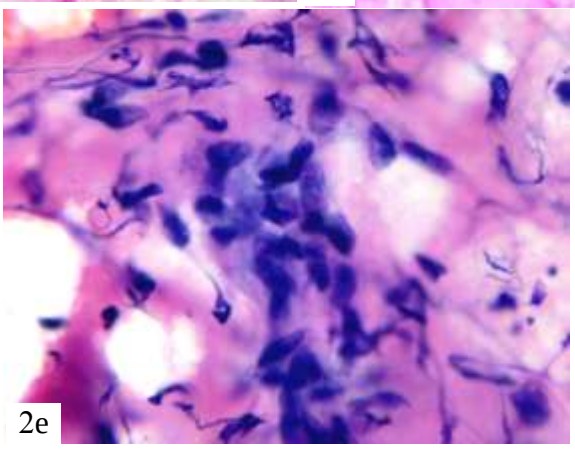
1f- خلايا كبدية ذات نوى مدورة كبيرة، واختلاف متوسط في الحجم والشكل مع نويات واضحة.


2a


2b


2c


2d


2e

الشكل (2): عناصر التشخيص الخلوي لسرطانة الكبد البدئية:

2a- خلايا عرطلة عديدة النوى؛ 2b- خلية مشوهة ذات نواة مفرطة التصبغ؛

2c- مكتنفات حامضية؛ 2d- مكتنفات نووية؛ 2e- خلايا مغزلية ذات نوى مفرطة التصبغ.

جدول رقم (3): المظاهر المورفولوجية الخلوية في السرطانة الكبدية البدئية.

المظهر	عدد الحالات	النسبة المئوية (%)
شكل التجمعات الخلوية		
• حاجزيه	16	66
• بشكل مشابه للزهرة	18	75
• تجمعات عشوائية	18	75
شكل الخلايا وموجوداتها		
1- خلايا مضلعة ذات سيتوبلازما غزيرة حبيبية	16	66
2- خلايا عرطلة عديدة النوى	6	25
3- خلايا ذات نواتين	8	33
4- خلايا مشوهة مختلفة الشكل والحجم	6	25
5- الصفراء	12	50
6- فقاعات دهنية صغيرة وكبيرة	16	66
7- مكتنفات سيتوبلازمية حامضية	2	8.3
8- مكتنفات سيتوبلازمية قاعدية	6	25
9- مكتنفات نووية	20	83

الخلاصة والمناقشة:

يعتبر وجود الصفراء علامة مهمة في التشخيص الخلوي للسرطانة الكبدية البدئية، وقد شوهدت في دراستنا في نصف الحالات المدروسة بينما في الدراسة النسيجية شوهدت في حالتين فقط وقد يعود ذلك إلى إزالة الصفراء في أثناء عمليات التحضير والتلوين.

شوهدت الفقاعات الدهنية في ست عشرة حالة (66%) من الحالات بينما شوهدت في جميع الحالات التي درست نسيجيا، وقد يعود ذلك إلى أن بعض حالات السرطانة الكبدية البدئية قد تكون مسبوقة بتشحم الكبد بينما يغيب ذلك في بعض الحالات الأخرى.

شوهدت المكتنفات السيتوبلازمية الحامضية في 8.3% فقط من الحالات بينما شوهدت في الدراسة النسيجية في نصف الحالات. تشير بعض المراجع إلى أنها مشابهة لـ (α_1) أنتيتريبسين [8] وأطلق عليا اسم أجسام مالوري وقد يعود وجودها إلى أن هذه الحالات كانت مسبوقة بالتشمع.

شوهدت المكتنفات السيتوبلازمية القاعدية في ست حالات بينما لم نتمكن من مشاهدتها نسيجياً. وتشير بعض المراجع إلى أنه يمكن مشاهدتها في مقاطع رقيقة وأنها تعود من الناحية المجهرية الإلكترونية إلى أغشية خاصة [9].

شوهدت المكتنفات النووية في 83% من الحالات بينما شوهدت في جميع الحالات المدروسة نسيجيا بكميات مختلفة وهذا يشكل شبه توافق.

شوهدت الخلايا العرطلة العديدة النوى في ربع الحالات، وهنا لا بد من الإشارة إلى ضرورة الانتباه (في حال وجود خلايا نظيرة البشرة مرافقة) إلى عدم الوقوع في التشخيص الخطأ بسبب التشابه الشديد مع موجودات التشمع حيث لا بد من البحث عن العلامات الأخرى بشكل أكثر دقة.

بالنتيجة فإن العلامات المذكورة أعلاه لا بد أن تسهم في تشخيص أكثر دقة لسرطانة الكبد البدئية بمختلف درجاتها حيث إن الموجودات الخلوية كانت قريبة جدا من الموجودات النسيجية.

المراجع:

1- STEVEN, R. Axe et.al. *A comparison of smear and rinse preparation in detection of cancer*. A.J.O.P., 1986, 281-85.
2- HAIDU, S.I.; DAMBROSI, F.G.; FIELDS, V.; LIGHTDALE, C.J. *Aspiration and brush cytology of liver*, Semin. Diagn. Pathol., Vol. 3. 1986, 227-238.
3- KUNG, IT; CHAN, S.K.; KUNG, K.H., *Fine needle aspiration in hepatocellular carcinoma-a combined Cytologic and histologic approach*, Feb. 167(3), 1991, 671-80.
4- MIKAEL, C. and SUBODH L. *Distinguishing well-differentiated Hepatocellular carcinoma from benign liver by Fine needle aspirates*, College of American Pathologists, December 2004.
5-LAI, R. ; STEVEN, V. ; BARDASLES, R., *Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma by EUS-FNA of portal vein thrombus*, Apr. 59(4), 2004, 574-577.
6- KALISHA, A. Hill, *Cyto-histologic correlation of cirrhosis and hepatocellular carcinoma: pitfall in diagnosis* ? Acta Cytol. 48: 2004, 127-132.
7- MORRA, I.T. and FLEJU, J.F. *Fine needle aspiration of hepatocellular carcinoma-False negative result due to epithelioid cells*, Diagn. Cytopathol., Jun. (6): 2001, 395-398.

8- STUMPNER, C. and HEID, H. *Analysis of intracytoplasmic hyaline bodies in a hepatocellular carcinoma*, Am. J. of Pathol., 154, 1999, 1701-1710.
9- ALI, M. A. and AKHTAR, M. *Morphologic spectrum of hepatocellular carcinoma in FNA biopsies*, Acta Cytologica, July (26) 1985, 294-302.