الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليّة الطّب البشريّ
قسم الباثولوجيا والباثولوجيا الخلويّة

العلاقة بين التهاب الدرق اللمفاوي المزمن وكارسينوما الدرق الحليمية - دراسة مقطعيّة عرضيّة راجعة

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية
في الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

إعداد طالبة الدراسات العليا
هزار معتز البوشي

بإشراف
أ. د. لينا الحفّار

2026 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

نوقشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (العلاقة بين التهاب الدرق اللمفاوي المزمن وكارسينوما الدرق الحليمية -دراسة مقطعيّة عرضيّة راجعة) في جلسة علنية بتاريخ

وبعد الاطلاع على النسخة المعدّلة المقدمة من قبل طالبة الدراسات العليا: **هزار البوشي** تبين أنه جرى التقيد بالملاحظات كلها، وأُجريت التصويبات المطلوبة كلها، وأجيزت من قبل **أعضاء لجنة الحكم التالية أسماؤهم:**

الدكتور: الأستاذ الدكتور في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: أ. د. محمّد إياد الشّطّي

الدكتور: الأستاذة الدكتورة في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم: أ. د. لينا الحفّار

الدكتور: الأستاذ الدكتور في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم: أ. د. رائدة الخاني

تصريح خطي

الاسم الثلاثي: هزار معتز البوشي

مكان وتاريخ الولادة: حماه/1994

عنوان البحث باللغة العربية:

العلاقة بين التهاب الدرق اللمفاوي المزمن وكارسينوما الدرق الحليمية ـ دراسة مقطعيّة عرضيّة راجعة

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

أتعهد بأنني لم أقل إلا الحقيقة ولم أخفِ شيئاً تحت طائلة المحاسبة وعليه أوقع.

توقيع الباحثة

هزار البوشي

قائمة المحتويات Contents :.

الباب الأول: الدراسة النظرية.....11

الفصل الأول: التطور الجنيني للغدة الدرقية.....11

فيزيولوجيا الغدة الدرقية.....11

البنية التشريحية الطبيعية للغدة الدرقية.....12

البنية النسيجية الطبيعية للغدة الدرقية.....13

الفصل الثاني: التهاب الدرق اللمفاوي المزمن.....17

الفصل الثالث: كارسينوما الدرق الحليمية.....20

التظاهر السريري.....20

الوسائل التشخيصية.....20

الإمراضية.....21

المظهر العياني.....22

المظهر النسيجي.....22

الأنماط الفرعية لكارسينوما الدرق الحليمية.....24

العوامل الإنذارية والتنبؤية.....27

الباب الثاني: الدراسة العملية.....28

الفصل الأول:مبررات وأهداف الدراسة.....28

الفصل الثاني: الطرائق.....28

الفصل الثالث: نتائج البحث.....31

الفصل الرابع: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية.....43

الباب الثالث: الاستنتاجات والمقترحات والتوصيات.....47

الباب الرابع: صور من حالات الدراسة.....48

Abstract.....54
الباب الخامس: المراجع.....57

قائمة الجداول List Of Tables:

الجدول 1: الخصائص الوصفية لمرضى PTC غير المترافقة مع CLT.....32
الجدول 2: الخصائص الوصفية لمرضى PTC المترافقة مع CLT 34
الجدول 3: العوامل السريرية والنسيجية لـ PTC المترافقة و غير المترافقة مع CLT 36
الجدول 4: التحليل أحادي المتغير للمميزات النسيجية للحالات المترافقة مع CLT.....42
الجدول 5: نسب انتشار CLT في بعض الدراسات العالمية.....43
الجدول 6: مقارنة بين الخصائص السريرية لمرضى PTC المترافقة وغير المترافقة مع CLT 44
الجدول 7: مقارنة بين الخصائص النسيجية لمرضى PTC المترافقة وغير المترافقة مع CLT 45

قائمة المخططات و الأشكال التوضيحية List Of Illustration:

المخطط 1: نسب توزع حالات الدرق الجراحية خلال فترة الدراسة.....32
المخطط 2: توزع أعمار المرضى في مجموعتي الدراسة.....38
المخطط 3: توزع جنس المرضى في مجموعتي الدراسة.....38
المخطط 4: توزع أحجام الأورام في مجموعتي الدراسة.....39
المخطط 5: توزع الأنماط النسيجية الفرعية في مجموعتي الدراسة.....39
المخطط 6: مقارنة نسب الغزو الوعائي اللمفاوي بين مجموعتي الدراسة.....40
المخطط 7 : مقارنة الامتداد خارج النسيج الدرقي ETE بين مجموعتي الدراسة.....40
المخطط 8 : مقارنة تعدد البؤر بين مجموعتي الدراسة.....41
المخطط 9 : توزع الحالات حسب مرحلة الورم T category في مجموعتي الدراسة.....41

قائمة الصور List Of Figures :

الصورة 1: صورة نسيجية للغدة الدرقية.....13

الصورة 2: نتوء ساندرسون.....15
الصورة 3: خلايا C 16
الصورة 4: صورة نسيجية لغدة درقية مصابة بالتهاب لمفاوي مزمن.....19
الصورة 5: صورة مجهرية لرشافة عقدة درقية.....20
الصورة 6: صورة شعاعية لعقيدة درقية.....21
الصورة 7 : صورة عيانية لغدة درقية مصابة بكارسينوما حليمية.....22
الصورة 8 : الأجسام الرملية.....24

الملخص

خلفية البحث: يعدّ التهاب الدرق اللمفاوي المزمن(CLT) من الاضطرابات المناعية الذاتية الشائعة التي تصيب الغدة الدرقية، بينما تمثل الكارسينوما الحليمية (PTC) النمط الأكثر شيوعاً لسرطانات الدرق. وقد أظهرت العديد من الدراسات وجود ترافق بينهما، لكن تأثير هذا الترافق على السلوك البيولوجي للورم لا يزال موضع بحث. يهدف هذا البحث إلى تحليل العلاقة بين CLT والعوامل الإنذارية النسيجية لـ PTC، وتقييم تأثير هذا الترافق على الخصائص المرضية الأخرى.

المواد و الطرائق: أُجريت دراسة مقطعية عرضية راجعة في مخبر التشريح المرضي في المستشفى الوطني الجامعي بدمشق على (367) مريض خضعوا لاستئصال درق وشُخّصت إصابتهم بالكارسينوما الحليمية بين عامي 2020 وحتى نهاية 2024. وتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:
مجموعة PTC المترافقة مع CLT (80) مريض، ومجموعة PTC غير المترافقة مع CLT (287) مريض. وتمت مقارنة الخصائص السريرية والنسيجية بين المجموعتين.

النتائج: كان توزع الأنماط النسيجية الفرعية مختلفاً بشكل ذي دلالة إحصائية بين المجموعتين (P=0.004). في مجموعة (PTC+CLT) كان النمط المجهري (Microcarcinoma) هو الأشيع بنسبة (46.2%)، بينما لم تُسجل أي حالة من نمط الخلايا الطويلة (Tall Cell Variant) العدواني في هذه المجموعة. في المقابل، شوهد نمط الخلايا الطويلة بنسبة(1.7%) في المجموعة غير المترافقة مع CLT. كما سُجل النمط "الشبيه بوارثن" (Warthin-like variant) ذي الإنذار الجيّد بنسبة(1.2%) فقط في مجموعة (PTC+CLT).

بينما لم يكن هناك تأثير لترافق الالتهاب اللمفاوي المزمن مع الكارسينوما الحليمية على كل من : عمر المريض عند التشخيص، جنس المريض، الغزو الوعائي اللمفاوي، امتداد الورم خارج النسيج الدرقي، تعدد البؤر، غزو المحفظة ومرحلة الورم T Category.

الاستنتاج: تبيّن أنّ التهاب الدرق اللمفاوي المزمن يرتبط بنمط نسيجي ذي إنذار جيد للكارسينوما الحليمية، حيث يغلب النمط المجهري ويغيب النمط العدواني (كنمط الخلايا الطويلة) في حالات التهاب الدرق اللمفاوي المزمن المترافق مع كارسينوما حليمية . يؤكد هذا على أهمية المتابعة الدقيقة للكشف عن الأورام المجهرية و عدم اللجوء التلقائي لاستئصال كامل الغدة الدرقية عند تشخيص كارسينوما حليمية على خلفية التهاب لمفاوي مزمن.

الكلمات المفتاحية: التهاب الدرق اللمفاوي المزمن Chronic Lymphocytic Thyroididtis (CLT)، كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) .

الجزء التمهيدي

مقدّمة البحث:

يعدّ التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن أشيع الاضطرابات الالتهابيّة التي تصيب الغدّة الدرقيّة[1]، ويتظاهر نسيجيّاً بارتشاح لمفاوي وتليّف قد يؤدّي في المراحل الأخيرة إلى ضمور النّسيج الدرقي.[2]

يمكن أن يكون التهاب الدّرق اللمفاوي المزمن أوّليّاً ناجماً عن اضطراب مناعي ذاتي، أو ثانوياً تالياً لعدوى أو تناول مادة دوائيّة أو تعرّض لإشعاع.[1]

و يعتبر الشكل الناجم عن الاضطراب المناعي الذاتي أشيع أشكاله، وهو ما اصُطلِح على تسميته بداء هاشيموتو.[3] يصيب داء هاشيموتو النساء بين(30-50)عام بمعدل أكبر[4]، و يترافق بارتفاع أضداد البيروكسيداز anti TPO وأضداد الغلوبيولين الدرقي anti TG وأضداد الهرمون المنبّه للدّرق anti TSH .[5]

يتظاهر سريريّاً بأعراض انضغاطية ناجمة عن الضخامة الدرقية وأعراض فرط نشاط في الغدة الدرقية، تليها أعراض قصور ناجمة عن تدمير النسيج الدرقي.[6]

أمّا التظاهرات التشريحيّة المرضيّة فتتمثّل بتبدّلين رئيسيّين هما: الارتشاح اللّمفاوي في اللّحمة، والحؤول الحامضي للخلايا. حيث تنتشر الخلايا اللمفاوية في لحمة النسيج الدرقي وقد تتجمّع بشكل جريبات لمفاويّة ذات مراكز نتوجة وتكون الغلبة للخلايا التائيّة نسبةً للخلايا البائيّة، كما توجد الخلايا النّاسجة، البلازميّة، والخلايا العرطلة عديدة النّوى داخل مراكز الجريبات اللمفاوية، أمّا الجريبات الدرقيّة فيبدي بعضها علامات ضمور، وبعضها الآخرعلامات فرط تنسّج وتبطّن معظمها بخلايا هرتل.

ومن الجدير بالذّكر أنّ لداء هاشيموتو العديد من المضاعفات الهامّة كلمفوما الغدة الدرقيّة، ورم خلايا هرتل، والكارسينوما الحليميّة.[6]

تعتبر الكارسينوما الحليميّة أكثر أنماط سرطان الغدة الدرقية شيوعاً، وتُعرف بمظاهرها النوويّة المميّزة كتطاول النّوى وتراكبها، الكروماتين الرائق، وجود الأثلام النووية والاندخالات الكاذبة. وهي ذات أنماط نسيجيّة متعدّدة، كالنّمط المصّلب المنتشر الذّي يشاهد بتواتر أعلى عند مرضى داء هاشيموتو.[2]

وقد أكّدت العديد من الدراسات العالميّة وجود علاقة بين داء هاشيموتو وكارسينوما الدّرق الحليميّة [7] ، ممّا يوجب المتابعة السريريّة والخلويّة الحثيثة لمرضى داء هاشيموتو.[4] وهو ما سيُعنى هذا البحث بدراسته.

مشكلة البحث:

عدم وجود إحصائيّات دقيقة توضّح نسبة ترافق التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن مع الكارسينوما الحليميّة، وعدم وجود بيانات سريريّة كافية تتعلّق بالتطوّر المرضي للكارسينوما الحليميّة النّاشئة على خلفيّة التهاب درق لمفاوي مزمن.

تساؤلات البحث:

ماهي نسبة انتشار التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن في عينات الاستئصال الجراحي للغدة الدرقية؟

وما هي نسبة ترافقه مع كارسينوما الدرق الحليمية؟

وما هو مدى تأثير هذا الترافق على العوامل الإنذارية النسيجية للورم؟

الفرضيّة البحثيّة:

لترافق التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن وكارسينوما الدّرق الحليميّة تأثير على العوامل الإنذاريّة والتنبّؤيّة للكارسينوما.

الهدف من البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة العلاقة بين التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن و كارسينوما الدّرق الحليميّة ومدى تأثير هذا الترافق على العوامل الإنذاريّة النّسيجية للكارسينوما الحليمية.

أهمية البحث:

هناك زيادة ملحوظة في انتشار كارسينوما الدرق الحليمية لدى مرضى التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن.

وتأتي أهمية هذا البحث في دراسة مدى ترافق التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن مع الكارسينوما الحليمية وتأثير هذا الترافق على العوامل الإنذارية النسيجية، مما يستوجب مراقبة المريض مراقبة حثيثة خلال فترة العلاج المحافظ، وتحديد خطّة المتابعة المناسبة.

مبرّرات البحث:

ازدياد نسبة انتشار كارسينوما الدرق الحليمية لدى مرضى التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن في السنوات الماضية، ممّا يؤكّد أهميّة التّقييم النّسيجي في الكشف المبكر عن الكارسينوما الحليمية لدى هؤلاء المرضى ودوره في تحديد الإنذار وخطّة علاج المريض ومتابعته .

محدوديات البحث:

لا يخوض هذا البحث في الاختبارات المناعيّة والجزيئيّة المتمّمة التي لها دور يضاف في التنبؤ بسير المرض وتحديد الإنذار وذلك بسبب صعوبة تأمين مثل هذه الاختبارات في مكان إجراء الدّراسة ضمن الظروف الحالية.

منهج البحث وأدواته:

- تصميم الدّراسة: دراسة مقطعيّة عرضية راجعة A Retrospective Cross Sectional Study

- مكان وزمان اجراء الدراسة: المستشفى الوطني الجامعي في دمشق للفترة ما بين الأعوام 2020 و حتى نهاية 2024

- الجمهرة: جميع المرضى الخاضعين لاستئصال غدة درقية في سياق كارسينوما حليميّة ، التهاب درق لمفاوي مزمن أو أمراض أخرى. حيث تمّ إجراء دراسة إحصائية شاملة لنتائج التشريح المرضي للأعوام الخمسة (2062عينة درق، 80 منها كارسينوما حليمية مترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن، 287 كارسينوما حليمية دون التهاب درق لمفاوي مزمن) واستخلاص نسبة انتشار الكارسينوما الحليمية المترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن.

- العينة المدروسة من الجمهرة: سيتم حساب العينة بالحد الأدنى اعتمادا على الموقع الالكتروني (Sample Size Calculator.)

باعتماد نسبة وثوقية 95% وهامش خطأ 5% ونسبة الجمهرة الخاصة بالحالة المدروسة 50% بسبب غياب وجود إحصاءات رسمية عن معدل ترافق كارسينوما الدرق الحليمية والتهاب الدرق اللمفاوي المزمن لدى وزارة الصحة. وبعد إدخال الجمهرة المقدرة ب 5000 مريض، ينتج عنه العينة التي ينبغي دراستها بالحد الأدنى 357 مريض.

معايير الاشتمال للبحث: جميع المرضى الخاضعين لاستئصال غدة درقية تام في المستشفى الوطني الجامعي.

معايير الاستبعاد من البحث: المرضى الذين لديهم نمط مرافق آخر من أنماط سرطانات الدرق غير الكارسينوما الحليميّة.

الدراسات المرجعيّة:

قام Babli و زملاؤه بدراسة تأثير التهاب الدرق اللمفاوي المزمن على المعطيات السريريّة و التشريحيّة المرضيّة للكارسينوما الحليميّة، و ذلك من خلال دراسة راجعة شملت جميع المرضى المشخص لديهم PTC في الفترة الممتدة بين عامي 2006 و 2011.

و خلصت الدراسة إلى انّ ترافق CLT مع PTC لدى المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 45 عام قد أثّر على مرحلة الورم حيث كانت الكارسينوما لدى هذه المجموعة ذات مراحل أقلّ عدوانيّة، بينما كانت نتيجة هذا الترافق مغايرة لدى المرضى الأصغر عمرا(<45 عام) حيث ترافقت مع معطيات تشريحية مرضيّة أسوأ.[9]

أجرى Siyuan و زملاؤه دراسة حشديّة راجعة للمرضى المشخص لديهم PTC في الأعوام من 2001 حتى 2014. و بيّنت هذه الدراسة وجودCLTلدى 19% من المرضى و ترافقت هذه النسبة مع خصائص أقلّ عدوانيّة و بالتّالي إنذار أفضل لمرضى PTC المترافقة مع CLT.[10]

قام Yang وزملاؤه بإجراء دراسة حشدية راجعة شملت 614 مريض شُخّص لديهم كارسينوما درق حليميّة، و 120 شُخّص لديهم كارسينوما حليميّة مع التهاب لمفاوي مزمن. وتمّ تقسيم المرضى لمجموعتين، مجموعة PTC مع CLT و مجموعة PTC بدونCLT.

وكان متوسّط أعمار المرضى في المجموعة الأولى أقل منه في المجموعة الثانية كما كانت الأورام أصغر حجماً. [8]

أجرى Lau و زملاؤه في العام 2022 دراسة حشديّة راجعة شملت 521 مريض مشخص لديهم PTC، و بيّنت ترافق CLT مع PTC في خمس الحالات . و كانت حالات الكارسينوما الحليمية المترافقة مع CLT أفضل إنذارا حيث كان معدل النكس و الامتداد الورمي خارج النسيج الدرقي أقل .[11]

الباب الأول: الدراسة النظرية

الفصل الأوّل:

التطور الجنيني للغدة الدرقية:

الغدة الدرقية هي أول غدة صماء تظهر أثناء التطور الجنيني، حيث تظهر حوالي اليوم الرابع و العشرين من الحمل على شكل تكاثر ظهاري في أرضية البلعوم بين الحديبة المفردة و الحباك، عند نقطة يشار لها لاحقاً باسم الثقبة العوراء، و من هنا تبدأ الدرقية بالنزول أمام المعي البلعومي على شكل رتج ذي فصين، و تبقى الدرقية خلال هذه الفترة متصلة باللسان بقناة ضيقة هي القناة الدرقية اللسانية و التي تضمر وتختفي فيما بعد أو قد تترك بقايا لها تعرف باسم الفص الهرمي عند 40% من الأفراد.

مع متابعة التطور تصل الدرقية أمام العظم اللامي والغضاريف الحنجرية ثم تستقر في موضعها النهائي أمام الرغامى في الأسبوع السابع.

إن العيوب التي تطرأ أثناء هجرة الغدة الدرقية أو بقاء القناة الدرقية اللسانية ينتج عنها نسيج درقي منتبذ أو كيسة درقية لسانية .

يبدأ تمايز الخلايا الجرابية الدرقية المشتقة من الأديم الباطن في الأسبوع العاشر و بحلول الأسبوع الرابع عشر تشكل الخلايا الجرابية أجربة درقية وظيفية ذات لمعات مركزية تحوي الغراء الدرقي .

بينما تكون الخلايا المجاورة للجريب أو خلايا C ذات طبيعة عصبية غدية صماوية تشتق من العرف العصبي و تنتج الكالسيتونين الذي يعمل على تنظيم مستويات الكالسيوم في الجسم . [12]

فيزيولوجيا الغدة الدرقية:

الوظيفة الرئيسية للغدة الدرقية هي إنتاج هرمونات الغدة الدرقية : الثيروكسين (T4) و ثلاثي يود الثيرونين (T3) التي تنظم عملية التمثيل الغذائي ، وتزيد من تخليق البروتين و استهلاك الأكسجين في جميع أنحاء الجسم. كما أنها مهمة أيضًا لنمو الجسم والنضج الطبيعي للجهاز العصبي المركزي والمحيطي.

يتم التحكم بالنشاط الحيوي والإفرازي للغدة الدرقية عن طريق الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) ، وهو بروتين سكري تفرزه الغدة النخامية الأمامية و يتم تنظيم إفرازه بواسطة الهرمون المنظم لإطلاق الثيروتروبين (TRH)، وهو ثلاثي ببتيد يفرزه الوطاء.

يتم تنظيم تحرر TSH و TRH بتلقيم راجع عن طريق مستويات T3 و T4 الجائلة في الدم حيث تقوم المستويات المرتفعة من الهرمونات الدرقية بتثبيط تحرر TSH و TRH بينما تحرض المستويات المنخفضة من الهرمونات الدرقية تحرر TSH و TRH.

أمّا الوظيفة الرئيسية للكالسيتونين فتتمثّل بتنظيم مستوى الكالسيوم في البلازما عن طريق تثبيط نشاط الخلايا البانية للعظم ، و بدورها تقوم مستويات الكالسيوم خارج الخلوية بتنظيم إفراز الكالسيتونين بآلية التلقيم الراجع .[13]

البنية التشريحية الطبيعية للغدة الدرقية :

تتكون الغدة الدرقية من فصين بينهما البرزخ، و تشغل الحيز الأمامي للعنق بين الغضروف الدرقي و الثلمة فوق القص .(بمستوى الفقرات الرقبية الخامسة و الصدرية الأولى).

تتوضع أمام الحنجرة و الرغامى و ترتبط مع الأخيرة بنسيج ضامن رخو، و تمتد لتلامس النصف السفلي من الغضروف الدرقي و تغطي الحلقات الرغامية من الثانية حتى الرابعة.

و هي من الأعضاء ذات التروية الدموية الغزيرة، حيث تستمد ترويتها الشريانية من الشرايين الدرقية العلوية و السفلية لكل من الفصين الأيمن و الأيسر.

- يشتق الشريان الدرقي السفلي من الجذع الدرقي الرقبي للشريان تحت الترقوة و يتفرع لفروع علوية و أخرى سفلية تزود الأجزاء الخلفية و السفلية من الغدة بالتروية الدموية.
- يشتق الشريان الدرقي العلوي من الشريان السباتي الظاهر و يتفرع لفروع أمامية و خلفية تزود الأجزاء العلوية الأمامية، الوحشية و الأنسية بالتروية الدموية.

أما النزح الوريدي فيتم عبر الأوردة الدرقية السفلية و الأنسية و العلوية، التي تنزح بدورها للوريد الوداجي الباطن و الوريد العضدي الرأسي.

و هي مزودة بشبكة غنية بالأوعية اللمفاوية، تتجمع في المنطقة تحت المحفظة مشكلة جذوع جامعة تنزح للعديد من المجموعات العقدية، حول المحفظة و السلسلة الوداجية الباطنة ، أمام الرغامى، حول الرغامى، أمام الحنجرة، سلسلة العصب الحنجري الراجع، خلف البلعوم و خلف المريء.

و يمكن تصنيف هذه المجموعات تبعا لموقعها من العقد اللمفاوية الرقبية:

- المستوى IV: حول المحفظة، حول الحنجرة، حول الرغامى، أمام الحنجرة و سلسلة العصب الحنجري الراجع.
- المستوى IV_III: مجموعة الوداجي الباطن.
- المستوىVII: المجموعة المنصفية العلوية.
- المستوىI : المجموعة تحت الفك و تحت الذقن.

تشرح البنية التشريحية للنزح اللمفاوي سبل انتشار سرطان الغدة الدرقية، على سبيل المثال يسمح وجود العقد اللمفاوية حول المحفظة انتشار السرطان من جزء مصاب لآخر سليم كما يفسر وجود الأوعية اللمفية المتفاغرة بين الفصوص انتشار السرطانة الحليمية داخل الغدة..

في المراحل المبكرة للسرطان تصيب النقائل الجزء السفلي من العنق، ثم تنتقل الإصابة في المراحل المتأخرة للجزء العلوي، و هذا يفسر شيوع الانتقالات للمجموعة العقدية حول الرغامى في السرطانة الحليمية بغض النظر عن الموقع البدئي للورم.

تتلقى الغدة الدرقية تعصيبها من المجموعات العقدية الودية الرقبية العلوية و الأنسية و السفلية، و تتلقى فروعا من العصب المبهم.[14]

البنية النسيجية الطبيعية للغدة الدرقية :

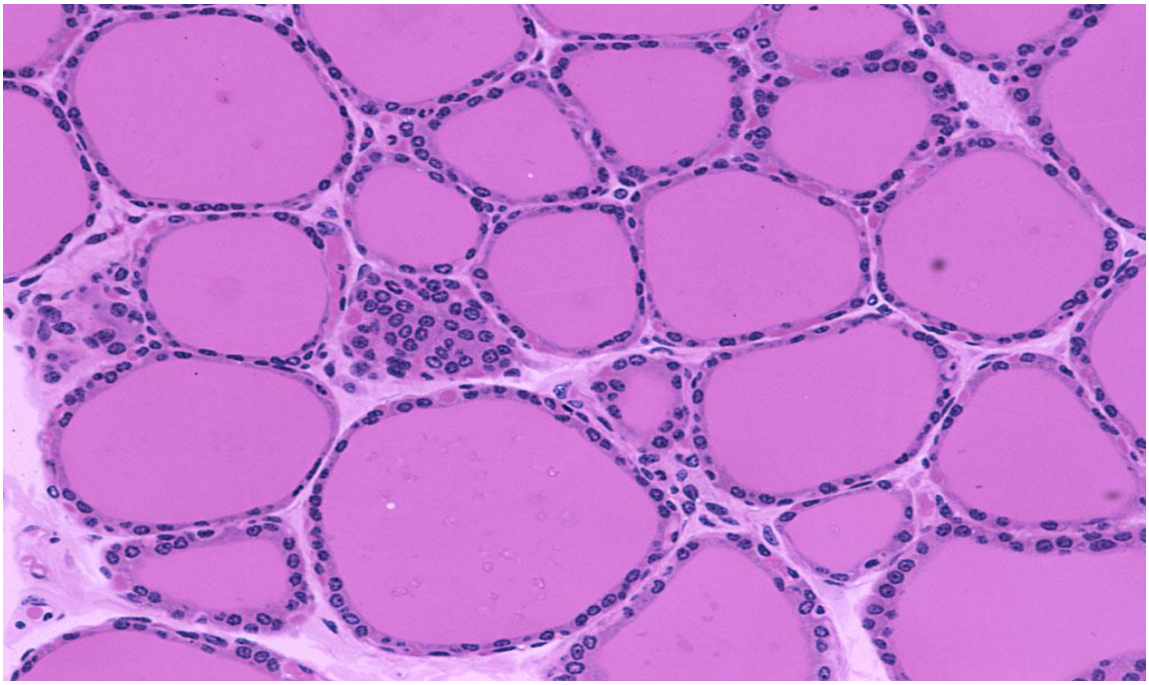
تتكون الغدة الدرقية من مجموعة من الجريبات تشكل الوحدة الأساسية لنسيج الغدة، و هي ذات شكل بيضوي، و مبطنة بطبقة واحدة من الخلايا الظهارية التي تستند لغشاء قاعدي.

يملأ لمعة هذه الجريبات الغراء الدرقي، و هو مادة لزجة تكوّنها البروتينات المفرزة من الخلايا الجريبية. و تختلف كثافة الغراء الدرقي تبعا للحالة الوظيفية للجريب، فيبدو شاحبا في الجريبات المفعلة و يظهر بلون ايوزيني و كثافة أعلى في الجريبات غير الفاعلة.

يفصل بين الجريبات نسيج ضام ليفي رخو، و يبلغ متوسط قطرها 200ميكرون.

تختلف أحجام الجريبات في الغدة الواحدة تبعا لحالتها الوظيفية ، كما قد تختلف في الشكل فتبدو متطاولة في حالات فرط التنسج و الأورام أو في حال وجود كتلة ضاغطة.

و تبطّن بخلايا ظهارية تعرف بالخلايا الجريبية أو الدرقية، تجاورها مجموعة ثانوية من الخلايا تعرف بخلايا C أو الخلايا جانب الجريبية.



الشكل 1: صورة نسيجية تظهر الجريبات الدرقية ممتلئة بالغراء الدرقي و مبطنة بطبقة واحدة من الخلايا الظاهرية

وتجدر الإشارة إلى أن ظاهرة نتوء ساندرسون هي من الظواهر التي قد تشاهد في الغدة الدرقية الطبيعية، و فيها تتبارز مجموعة صغيرة من النتوءات الجريبية داخل لمعة الجريب فيما يشبه الحليمات فيلتبس تشخيصها بالسرطانة الحليمية.

الخلايا الجريبية:

تظهر هذه الخلايا أيضا تفاوتا في الأحجام والأشكال تبعا للحالة الوظيفية للغدة، وهي على ثلاثة أنماط شكلية: المسطحة (البطانية)، المربعة والاسطوانية.

الخلايا المكعبة تشكل النسبة المسيطرة ويتمثل عملها بإفراز الغراء الدرقي، بينما تكون الخلايا المسطحة غير فعالة.

أما الخلايا الاسطوانية فهي الأندر والأقل عددا وتقوم بإعادة امتصاص الغراء الحاوي على الغلوبيولين الرابط للثيروكسين، وتعمل على تحرير الهرمونات الفعالة وإفرازها لمجرى الدم.

قد يبطن الجريب الواحد بجميع الأنماط الخلوية، فيظهر مبطنا بخلايا مكعبة في جانب وخلايا عمودية في الجانب الآخر وهو ما يعرف بنتوء ساندرسون.

تتمتع جميع الخلايا الجريبية بصفة القطبية، حيث تستند لغشاء قاعدي وتتجه بقمتها نحو لمعة الجريب.

في حالة الراحة تكون النوى ذات شكل بيضوي أو دائري وتتوضع في مركز الخلية، وقد تحوي نواة محيطية و كروماتين حبيبي أو مكثف. أما في حالة النشاط الوظيفي الإفرازي فتكون النوى أكبر وذات توضع قاعدي وهيولى ايوزينية خفيفة.

لا يوجد أو يوجد القليل من الاندخالات الغليكوجينية في الهيولى، بعكس خلايا جارات الدرق. وقد تبدي الهيولى تصبغات بنية دهنية نمط الليبوفشين، وهو ما يجب تمييزه عن الصباغ الذي يشبه الميلانين.

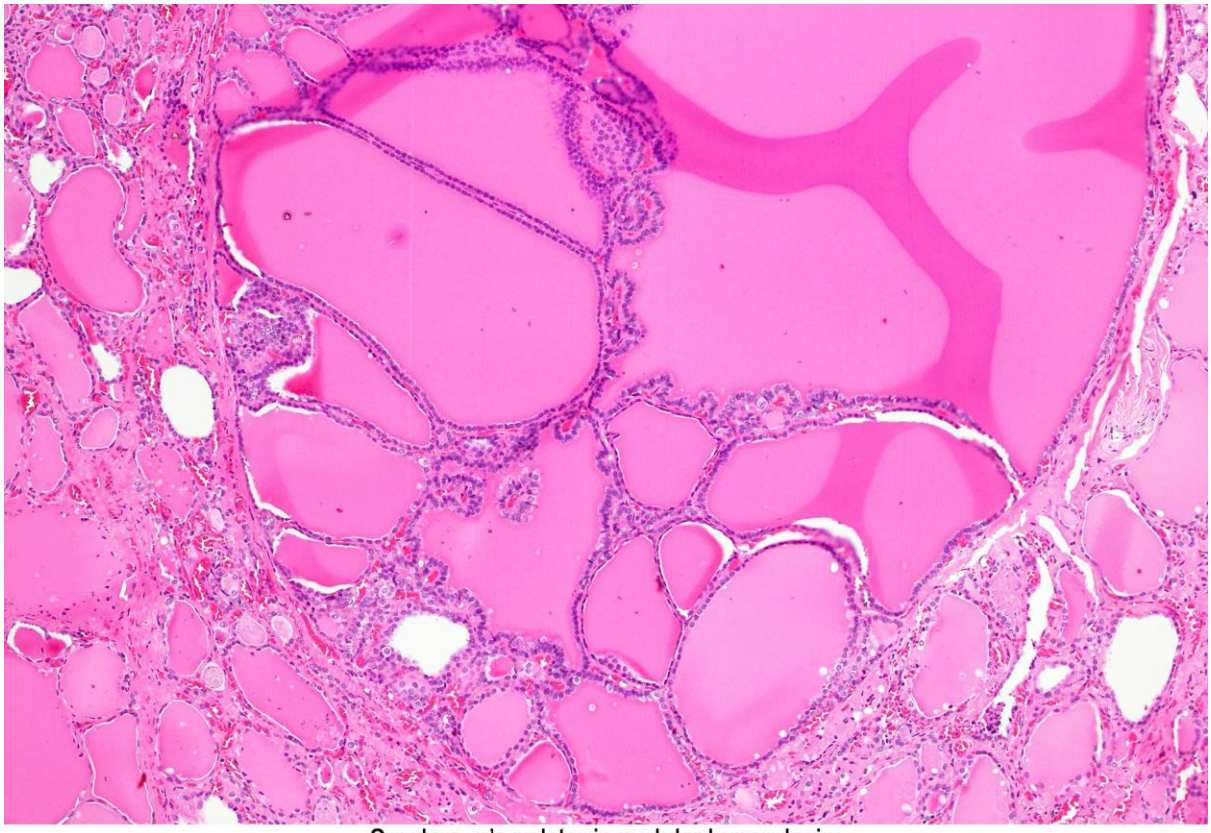
تضم الهيولى أيضا كميات متغايرة من الشبكة الهيولية الباطنة، المتقدرات (بأحجام صغيرة) واليحلولات. وعندما تزداد أعداد المتقدرات بشكل كبير تكتسب الخلية مظهرا مميزا في المجهر الضوئي، حيث تبدو هيولاها محببة و ايوزينية بشدة، وهي ما تسمى خلية هرتل.

الكيمياء النسيجية المناعية:

تعبر الخلايا الجريبية الطبيعية عن مجموعة واسعة من الواسمات بدرجات مختلفة من الحساسية و النوعية.

و يعتبر الغلوبيولين الدرقي الرابط للثيروكسين TGB الواسم الأكثر نوعية لكل من الخلايا الجريبية و الأورام المكونة منها، يليه عامل الانتساخ الدرقي TTF1.

بالإضافة للعديد من الواسمات الغير نوعية كالكيراتين keratin و الفيمنتين vimentin.



Sanderson's polster in nodular hyperplasia:
aggregate of small follicles at one pole of large colloid nodule (H&E, ×10)

الشكل 2: صورة نسيجية توضح ظاهرة "نتوء ساندرسون"

الخلايا C (الخلايا المجاورة للجريب):

- تشكل هذه الخلايا مكونا ثانويا للغدة الدرقية (حوالي 0.1% من كتلة الغدة)، وهي مسؤولة عن إنتاج الهرمون الببتيدي الكالسيتونين.
لذا يمثّل التلوين المناعي للكالسيتونين الطريقة الأكثر موثوقيّة لتمييزها، حيث تظهر بصعوبة في المقاطع الملوّنة بالهيماتوكسيلين ايوزين.

- تبدو هذه الخلايا تحت المجهر متعددة الأضلاع، محبّبة وذات سيتوبلاسما ايوزينية شاحبة أكثر من سيتوبلاسما الخلايا الجريبيّة.
والنّواة بيضويّة إلى دائريّة، شاحبة وذات نويّة مركزيّة.

- تتميّز بوجود حبيبات إفرازية يتراوح قطرها بين 60 و 550 نانومتر، وهذه الحبيبات ذات نمطين:
- حبيبات النمط الأول: ويبلغ قطرها حوالي 280 نانومتر، وهي ذات كثافة الكترونية متوسطة ومحتوى دقيق متاخم للغشاء الحبيبي.
- حبيبات النمط الثاني: و هي أصغر (قطرها حوالي 130 نانومتر)، وذات كثافة الكترونية أعلى و يفصلها عن الغشاء الحبيبي مسافة شفيفة.
ومن الجدير بالذكر ان معظم خلايا C الطبيعية تمتلك حبيبات النمط الأوّل.

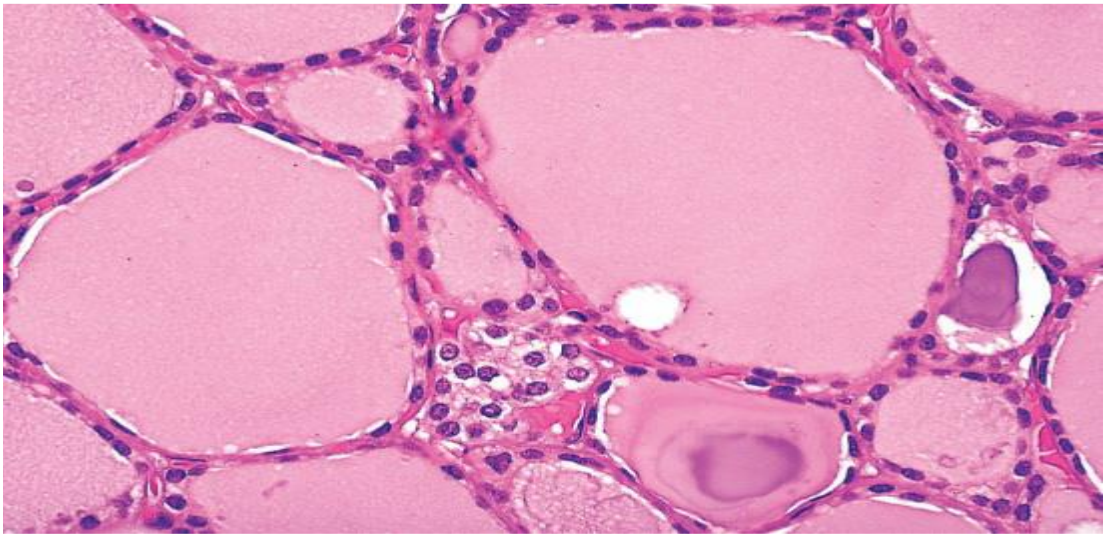
- تتوزّع الخلايا في الجريب بشكل مفرد أو بشكل مجموعات وبشكل خاص في قاعدة الخلايا الجريبيّة، دون أن تتّصل مع لمعة الجريب.
- أظهرت بعض الدراسات اختلاف عدد هذه الخلايا تبعاً لتطور الغدة الدرقيّة، حيث تبلغ عددا كبيرا لدى الأعمار الصغيرة (اكثر من 100 خلية لدى الولدان و الأطفال، بينما لا يتجاوز عدد هذه الخلايا عند البالغين 10 خلايا).
- كما بيّنت دراسات أخرى أنّ الغدّة الدرقية الطبيعية لدى البالغين قد تحوي مجموعات من خلايا C ضمن عقيدات كبيرة (كما يظهر في الشكل).

هذه العقيدات أشيع لدى الرجال الذين تتجاوز أعمارهم 50 عام، بغياب اضطراب استقلاب الكالسيوم أو وجود قصة عائليّة لسرطانة الدرق اللّبيّة.

و يعد وجود هذه العقيدات تعبيرا عن الفشل الجزئي للهجرة الجنينية للخلايا جانب الجريبية وبعثرتها ضمن الغدة، وقد يكون شكلا من أشكال فرط التنسج المصاحبة للعمر ، ولا يعد عامل قبل سرطاني للسرطانة اللبية.

- يحدث فرط تنسج الخلايا C عند المرضى في سياق متلازمةMEN2A و MEN2B (فرط تنسج بدئي) أو بالترافق مع اضطرابات أخرى عديدة (فرط تنسج ثانوي).

يحدث فرط التنسج البدئي نتيجة اضطرابات معينة في طليعة الجين الورمي RET، بينما يلاحظ فرط التنسج الثانوي في التنشؤات الدرقية كالسرطانة الحليمية و الجريبية و اللمفوما، سرطانة الدرق اللبية، داء هاشيموتو، فرط نشاط جارات الدرق الثانوي، وحالات ارتفاع االكالسيوم مع فرط غاسترين الدم .



الشكل 3: عناقيد من الخلايا C في الغدة الدرقية لدى مريض بالغ، لا يعاني من اضطرابات سريرية أو مخبرية متعلقة بتوازن الكالسيوم.

- تظهر هذه الخلايا إيجابية للعديد من الملونات المناعية الكيميائية النسيجية، مثل: الكالسيتونين Calcitonin ،سوماتوستاتين somatostatin، المادة P، الكيراتين منخفض الوزن الجزيئي low molecular-weight keratin ، كروموغرانين A chromogranin A و السينابتوفيزين synaptophysin ، الفيمينتين vimentin، و TTF-1.[15]

الفصل الثاني: التهاب الدرق اللمفاوي المزمن:

يعدّ التهاب الدرق اللمفاوي المزمن (أو ما يعرف بالتهاب الدرق لهاشيموتو) من الاضطرابات المرضيّة الشائعة التي تصيب الغدة الدرقية بتزايد مستمر، فهو من الاضطرابات المناعيّة الذّاتيّة التّي تؤدّي لقصور في عمل الغدة .[16]

و قد بيّنت العديد من الدراسات وجود ترافق بين التهاب الدرق اللمفاوي المزمن و كارسينوما الدرق الحليمية، حيث أنّ ارتباط التهاب الدرق اللمفاوي بالكارسينوما الحليمية يجعل إنذار الاخيرة أفضل و معدّل الانتقالات أقل.[17]

و لدراسة العلاقة بينهما لا بدّ من الحديث بالتفصيل عن كلّ من الالتهاب و الكارسينوما على حدة.

التهاب الدّرق المناعي الذّاتي:

يضمّ التهاب الدّرق المناعي الذّاتي طيف من الموجودات السريريّة و المورفولوجيّة التّي لا تزال العلاقة بينها مثار جدل، إلّا أنّها تشترك بمجموعة من العوامل التّي تقترح الآليّة المناعيّة الذّاتيّة للمرض.

و يتضمّن هذا الطّيف الدّراق السّام المنتشر(داء غريفز) المرتبط بفرط الدّرقيّة، و التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن(داء هاشيموتو) المرتبط بقصور الدّرقيّة.[18]

- و قد صنّف ميزوكامي و زملاؤه التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن إلى أربع مجموعات:

1- التهاب الدّرق المزمن، الحَمِضي: و تضمّ هذه المجموعة مرضى داء هاشيموتو بشكله النّسيجي النّمطي.

2- التهاب الدّرق المزمن، المختلط: تبدي هذه المجموعة ارتشاح لمفاوي أقلّ من المجموعة الأولى مع القليل من التّليّف، وقد يكون المرضى في حالة سواء درقي، فرط درقيّة أو قصور درقيّة.

3- التهاب الدّرق المزمن، مفرط التّنسّج: تبدي هذه المجموعة فرط تنسّج غدّي مع القليل من الارتشاح اللّمفاوي، و يكون معظم المرضى في حالة فرط درقيّة.

4- التهاب الدّرق المزمن، البؤري: تبدي هذه المجموعة ارتكاس لمفاوي بؤري، و يكون معظم المرضى في حالة سواء درقي.

و تأتي أهميّة هذا التّصنيف من ضرورة معرفة أنّ وجود ارتشاح لمفاوي بسيط في الغدّة الدّرقيّة لا يعني بالضّرورة إصابتها باضطّراب مناعي ذاتي.[18]

- يعتمد تشخيص التهاب الدّرق المناعي الذّاتي على خصائص مختلفة: وجود أجسام مضادّة للغدّة الدّرقيّة، نسيج غدّي ناقص الصّدى وغير متجانس بالتّصوير بالأمواج فوق الصّوتيّة، مستويات مرتفعة من الهرمون المنبّه للغدّة الدرقيّة (TSH) مع هرمونات درقيّة طبيعيّة أو منخفضة في المصل (لدى جزء من المرضى).[3] و يصيب هذا الدّاء النّساء بتواتر أعلى من الرّجال بنسبة (1:10) و تتراوح أعمار الإصابة بين 30 و 50 عام.[1]
- أظهرت الدّراسات الوبائيّة أنّ قصور الغدّة الدرقيّة المناعي الذّاتي مرتبط بالعمر. كما أنّ هناك تباين جغرافي في معدّل حدوثه حيث يظهر بتواتر أعلى في مناطق اليود الكافي مقارنةً بالمناطق التّي يعاني سكّانها من نقص اليود. و يختلف معدّل سيطرة الأجسام المضادّة للغدّة الدرقيّة (ATA) باختلاف الأعراق، و يزداد مع التقدّم بالسّن و ينخفض في حال التّدخين.[3]
- و سنُعنى في هذا البحث بالحديث عن التهاب الدرق اللمفاوي المزمن بسبب علاقته بكارسينوما الدّرق الحليميّة، حيث بيّنت العديد من الدّراسات وجود سمات نسيجيّة مشتركة (كالنّوى الرّائقة والخلايا الجريبيّة المتراكبة) بالإضافة للتّبدّل الجزيئي (إعادة ترتيبRET\PTC) المشترك.[6]

- يعتقد أنّ التهاب الدرق اللمفاوي المزمن مرتبط بالاستعداد الوراثي بالتّشارك مع عوامل خطر بيئيّة، ممّا يتسبّب بانهيار التّوازن المناعي وحدوث اضطراب مناعي ذاتي يستهدف نسيج الغدّة الدّرقيّة.

حيث يرتشح نسيج الغدّة برشاحة من الخلايا اللّمفاويّة (وبشكل خاص الخلايا اللّمفاويّة التّائيّة)، تؤدّي مع إزمان المرض إلى استبدال النّسيج الطّبيعي بنسيج درقي ضامر ومتليّف. وتزداد النّسبة (CD4/CD8) بسبب تناقص مستويات الخلايا التائيّة القاتلة (CD8). أمّا أضداد البيروكسيداز الدّرقية (AbTPO) فترتفع لدى 80-90 % من المرضى، و يمتلك هذا المشعر حساسيّة تشخيصيّة بنسبة 90% .[3].

المظهر العياني و النّسيجي:

تبدو الغدّة المصابة بالتهاب لمفاوي مزمن ذات قوام صلب ومتضخّمة بشكل متناظر ومفصّصة بشكل بارز بسبب التليّف المرافق، ويتراوح وزنها بين 25 و 250 غرام. و يظهر سطح مقطعها بلون أصفر ضارب للسّمرة بسبب الارتشاح اللّمفاوي.[18]

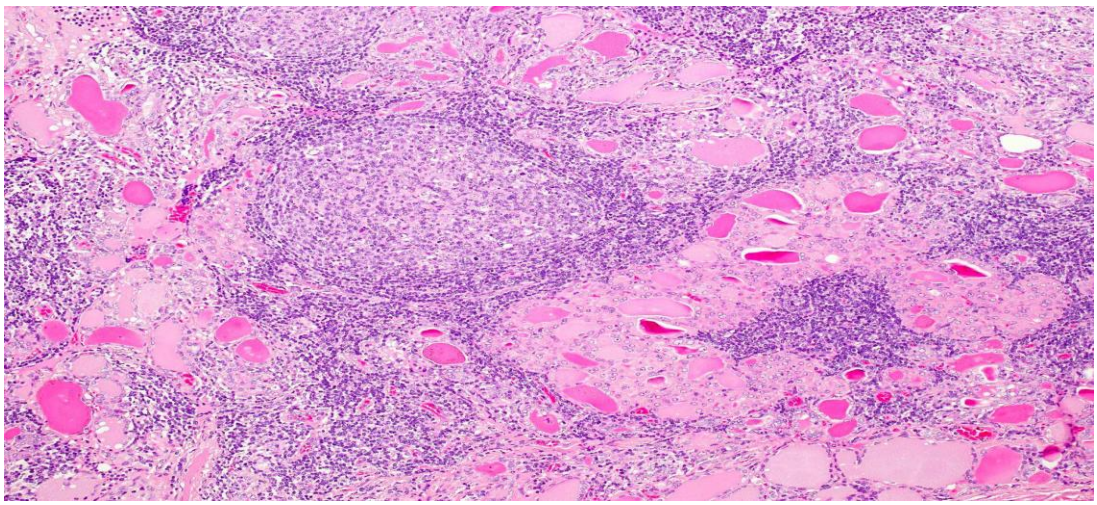
وقد تتطوّر جريبات لمفاويّة ذات مراكز نتوجة.

و يبدي النسيج الظّهاري الغدّي أيضا درجات من الأذيّة، فتضمر الجريبات الدرقيّة و تظهر خلاياها حؤولاً حَمِضيّاً(خلايا هرتل). أو تعبّر عن مظاهر اللّانمطيّة الخلويّة كالغشاء النّووي غير المنتظم، الأثلام والنّوى الرّائقة.

ومن الجدير بالذّكر أنّ مظاهر اللّانمطيّة قد تعكس خلَل التنسّج الحاصل وتلتبس بالكارسينوما الحليميّة.

ومع تطوّر المرض يصبح التليّف أكثر بروزاً والارتشاح اللّمفاوي أقلّ، كما يظهر الحؤول الشّائك بوضوح ويُستبدَل النّسيج الدّرقي عندها بنسيج ليفي.[1]

وعلى الرّغم من أنّ العلاقة بين التهاب الدرق اللمفاوي المزمن والخباثات الظّهاريّة للغدّة الدّرقيّة لا تزال محلّ جدل، إلّا أنّ العديد من الدّراسات أظهرت زيادة تواتر حدوث الكارسينوما الحليميّة المجهريّة عديدة البؤر لدى المرضى المصابين بداء هاشيموتو.[18]



الشّكل 4: صورة مجهريّة لغدّة درقيّة مصابة بالتهاب لمفاوي مزمن، تبيّن الجريبات اللّمفاويّة ذات المراكز النّتوجة و الخلايا المنتبجة ذات النّوى الحويصليّة التّي تمثّل خلايا هرتل

الفصل الثّالث: كارسينوما الدّرق الحليميّة:

تعدّ كارسينوما الدّرق الحليميّة أشيع الأورام الخبيثة التّي تصيب الدّرق[19] ، وتشكّل نسبة 85% من مجموع سرطانات الدّرق الجريبيّة جيّدة التّمايز.

وعلى الرّغم من أن معظم هذه السّرطانات ذات تمايز جيّد ومعدّل نكس وغزو موضعي ونقائل أقلّ، إلّا أنّ مجموعة صغيرة منها قد تبدي تغايراً في النّمط النّسيجي ، المعطيات السريريّة، الباثولوجيّة والجزيئيّة وتكون ذات سلوك عدوانيّ.[20]

يصيب هذا الورم المرضى في العقدين الثّالث والرّابع بنسبة أعلى، وبمتوسّط عمر 40 عام. يزداد معدّل الإصابة بتقدّم العمر كما تصاب النّساء أكثر من الرّجال بنسبة (2:1) مقارنةً بنسبة إصابة الرّجال(4:1).[21]

يعتبر التعرّض للإشعاع عامل خطورة مرتبط بالإصابة بشكل وثيق، كما تعتبر كلّ من الحمية الغذائيّة الغنيّة باليود والحمية الغنيّة بالنترات، البدانة، الإصابة بالسّكري والتّدخين عوامل خطورة.[22]

تحدث هذه الكارسينوما بشكل فرادي، مرتبط بشكل شائع بطفرة تصيب الجين BRAF، ويؤثّر وجود هذه الطّفرة بدوره على التظاهرات الباثولوجية السريرية للمرض والعوامل الإنذاريّة. كما سُجّل حدوث نسبة من الحالات بشكل عائلي .[23]

التّظاهر السّريريّ:

تتظاهر بمعظمها كعقيدات درقيّة غير عرضيّة، هذه العقيدات تتحرّك بحريّة مع الغدّة الدّرقيّة أثناء البلع و لا يمكن تمييزها بالفحص السّريري عن العقيدات السّليمة.

أمّا عسرة البلع، السّعال والزّلّة التّنفسيّة فهي من أعراض المرض المتقدّم .[2]

ومن النّادر أن يتظاهر المرض ببحّة صوت نتيجة إصابة العصب الحنجري الرّاجع بالورم .[19]

أمّا النّقائل للعقد الرّقبيّة الجانبيّة فسُجّلت كتظاهر أوّلي للمرض في 27% من الحالات.[22]

الوسائل التّشخيصيّة:

يعتبر التّصوير بالأمواج فوق الصّوتيّة عالية الدّقة الوسيلة الشّعاعية الأولى في تقييم وتوصيف العقيدات الدّرقيّة.

وتمييز الآفات الصّلبة عن الآفات الكيسيّة وتحديد وجود التّكلّسات .[19]

حيث تتّصف العقيدات الخبيثة بواحدة أو أكثر من الصّفات التّالية: محورها الطّولي أكبر من العرضي، حوافها غير منتظمة، تحوي تكلّسات ناعمة، وناقصة الصّدى.[24]

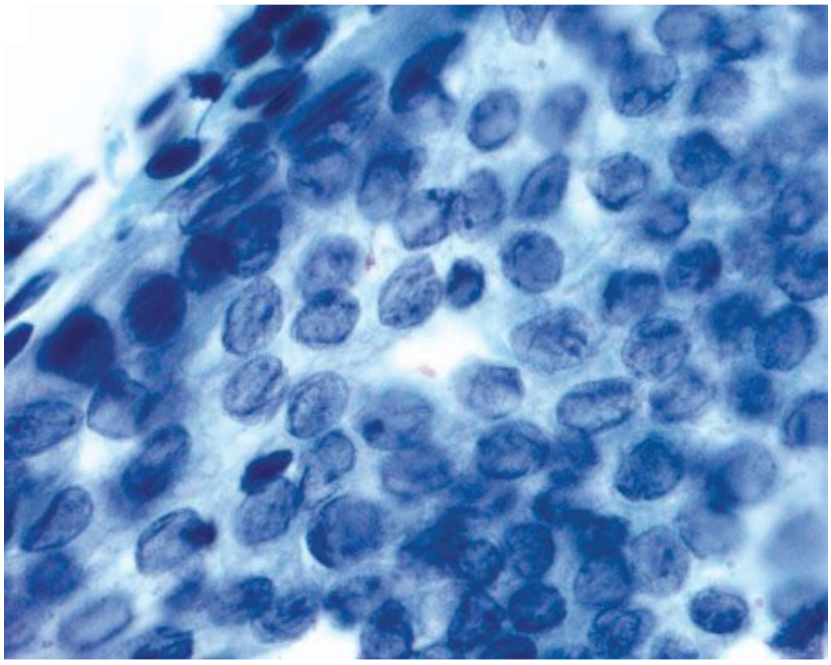
أمّا الوسائل الشّعاعيّة الأخرى كالتّصوير المقطعي المحوسب، الرّنين المغناطيسي والتّصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني فيتم اللّجوء لها لتقييم النّكس والامتداد الورمي خارج النّسيج الدّرقي.[22]

كما تعدّ الرّشافة بالإبرة الدّقيقة FNA الوسيلة التشخصيّة الأكثر فائدة في التّقييم الأوّلي للعقيدات الدّرقيّة.

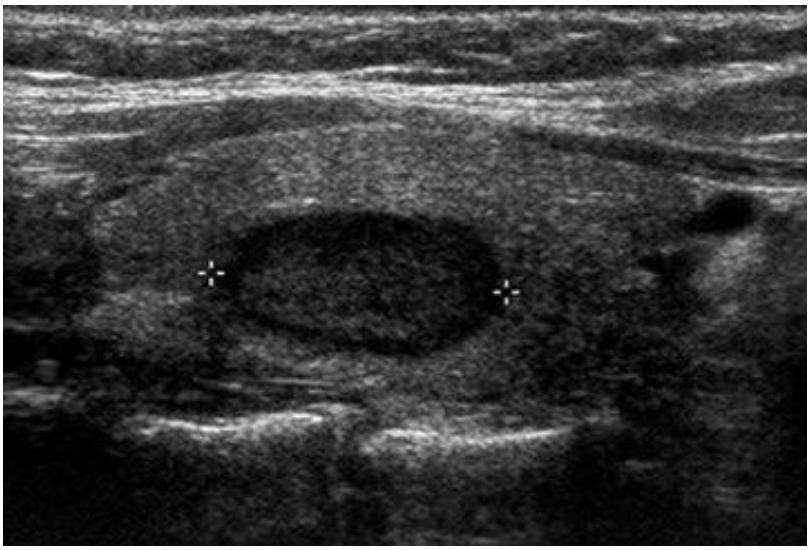
حيث تبدي الخلايا في الكارسينوما الحليميّة صفات شذوذ نووي: كزيادة حجم النّواة، الأثلام النّوويّة، الاندخالات الكاذبة، النّويّات الصّغيرة والكروماتين الشّاحب .[25]

وتقتصر أهميّة التّلوينات المناعيّة في التّشخيص على عدد محدود من الحالات كتأكيد تشخيص كارسينوما الدّرق الحليميّة خارج الدّرق، وتمييز الكارسينوما ذات المنشأ البدئيّ عن السّرطانات الثانويّة المنتقلة للدّرق.[23]

أمّا بالمسح الإشعاعي باليود فتظهر العقيدات الورميّة كعقيدات باردة.



الشّكل 5: صورة مجهريّة توضّح الأثلام النّوويّة و الكروماتين الشّاحب و النّويّات الصغيرة في لطاخة خلويّة ملوّنة بصبغة Papanicolaou



الشّكل 6: صورة بالأمواج فوق الصّوتيّة لعقيدة درقيّة ناقصة الصّدى

الإمراضيّة:

يعتبر التعرّض للإشعاع المؤيّن في الطّفولة عامل خطورة للإصابة بالكارسينوما الحليميّة، بالإضافة للإصابة بداء هاشيوتو[25]، الحمية الغنيّة بالايودين، البدانة والملوّثات البيئيّة .[23]

كما وُجدت طفرات في طلائع الجينات الورميّة في نسبة مهمّة من الحالات، كإعادة ترتيب طليعة الجين الورمي RET لدى نسبة من مرضى الكارسينوما الحليميّة ممّن لديهم قصّة تعرّض لإشعاع سابق.[26]

و تعدّ طفرة BRAF أحد الحوادث البدئيّة المهمّة المتعلّقة بإمراضيّة الكارسينوما الحليميّة (30-60% من الحالات)، و يختلف تواترها باختلاف النّمط الفرعي لـ PTC.

حيث تحدث بتوارد أكبر في الكارسينوما الحليميّة نمط الخلايا الطّويلة، بينما تكون أقلّ تواردا في النّمطين الكلاسيكي و الجريبي.

ومن الحوادث الجينيّة المهمّة أيضاً:

إعادة ترتيب الجينات RET\PTC (10-43%)، إعادة ترتيب TRK (10-15%)، الطّفرة النّقطيّة RAS (10-20%). [27]

المظهر العيانيّ:

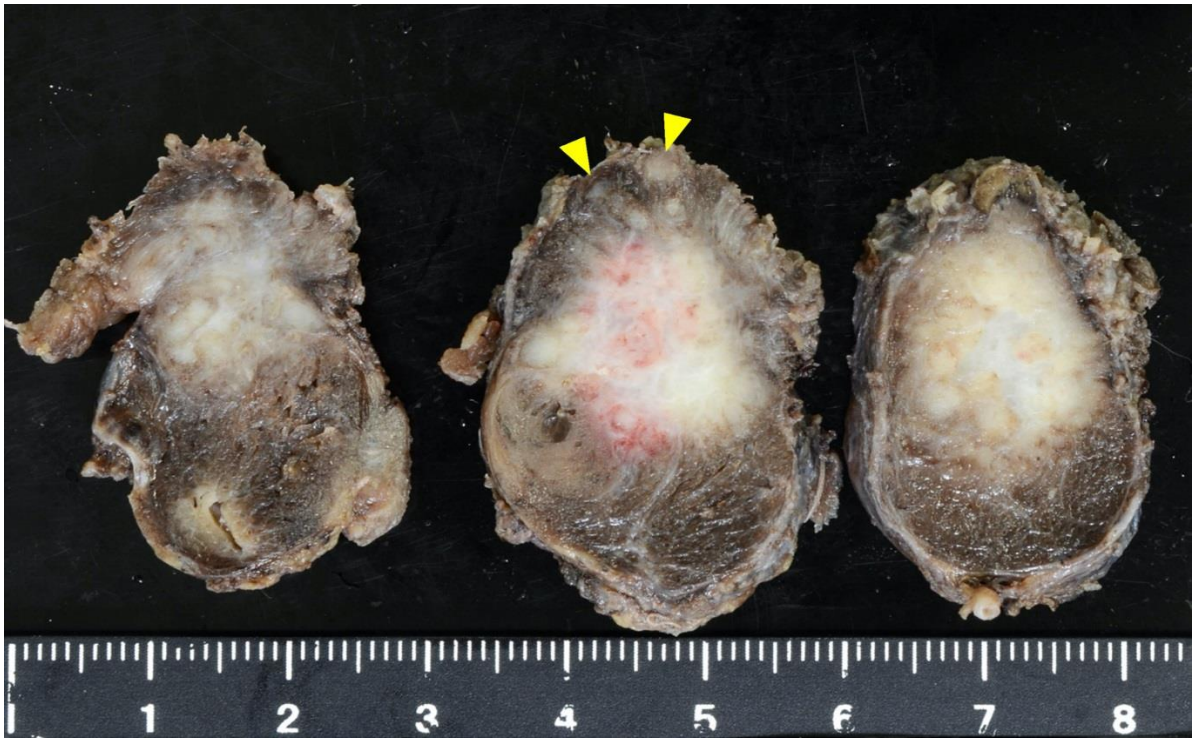
يبدو الورم عيانيّا بحدود غير واضحة ولون أبيض رمادي، قد يكون وحيد العقدة أو عديد العقد، صلب أو كيسي.

و قد يتظاهر بشكل ندبة أو بؤرة تكلّس، ومن النّادر أن يشمل كامل الغدّة.[26]

ومن الممكن ملاحظة تبدّلات تجدديّة بؤريّة قد تحدث بشكل عفوي أو نتيجة تداخل سابق بالإبرة للحصول على رشافة. وتشمل هذه التبدّلات وجود تشكّلات كيسيّة، نزف أو نخر.

لذلك من الأفضل أخذ المقاطع الورميّة من محيط الآفة لأنّه أقل عرضة للتبدلّات التجدّديّة.[19]

ويبلغ الورم أحجام مختلفة، لكنّه يتراوح وسطيّاً بين 2-3 سم.[22]



الشّكل 7 : صورة عيانيّة لغدة درقيّة مصابة بكارسينوما حليميّة مع امتداد للورم خارج محفظة النسيج الدرقي

المظهر النّسيجي:

في السابق كان معيار التشخيص الأولي للكارسينوما الحليميّة هو نمط النمو الحليمي، إلا أنه لاحقا وفي النصف الثاني من القرن الماضي أصبح المعيار النووي ذا أهمية أيضا.

وفي العقود القليلة الماضية أصبحت السّمات النووية هي العلامة التشخيصية الأساسية للكارسينوما الحليمية وتراجعت أهمية نمط النمو النسيجي في التشخيص.

توصف نواة الكارسينوما الحليمية بكونها رائقة، تبدي مظهر الزجاج المغشى، فارغة أو تأخذ شكل ما يسمى عين اليتيمة آن.

وتكون أكبر وأكثر بيضاويّةً من الخلية الجريبية الطبيعية وذات كروماتين أقل كثافة، كما تكون هذه النوى متراكبة.

وعلى الرغم من أنّ النوى الرّائقة تعدّ صفة مميزة للكارسينوما الحليمية إلا أن هذا التبدل النووي قد يشاهد في التهاب الدرق المناعي الذاتي أيضا و خاصّة داء هاشيموتو.[28]

ولنتحدث بشيء من التفصيل عن هذه التبدلات النووية:

1- زيادة حجم النوى وتطاولها:

بزيادة حجم النواة تزداد نسبة النواة للهيولى ويزداد بذلك حجم الخلية، وتؤدي هذه الزيادة لتشويه البنية الظهارية حيث تظهر الخلايا بشكل مزدحم ومتراكب وتفقد النواة استقطابها القاعدي.

تختلف هذه الزيادة الحجمية من خلية لأخرى مما يؤدي لتعدد الأشكال.

وتفقد النّواة شكلها الكروي النّمطي وتظهر بشكل بيضاوي بسبب الزّيادة الحجميّة غير المتناظرة.[1]

2- عدم انتظام الغشاء النووي، الأثلام النووية والاندخالات الكاذبة:

معظم الأنوية تظهر بحواف منتظمة إلا أن نسبة من الأنوية قد تظهر عدم انتظام في الغشاء النووي بشكل لافت، فتأخذ منظر الزبيب أو الورق المجعد.

وتعدّ الأثلام النوويّة أحد مظاهر عدم انتظام الغشاء النووي، وتنجم عن انغلاف الغشاء النووي بشكل موازٍ لمحور النّواة المتطاولة الطولي.

وتجدر الإشارة إلى أنّ هذه الأثلام ليست نوعية للكارسينوما الحليميّة إذ قد تشاهد أيضا في التهاب الدرق اللمفاوي المزمن.

أمّا الاندخالات الكاذبة فتعد علامة نوعية لـ PTC شريطة تحقيق أربعة شروط:

1- أن يكون قطر الاندخال يعادل ربع قطر النواة على الأقلّ.

2- أن تكون حواف الاندخال محدّدة جيّدا ودائريّة ومنتظمة.

3- أن يكون محتوى الاندخال مشابه لسيتوبلاسما الخليّة.

4- أن تكون الخلية الحاوية على الاندخال خليّة ظهاريّة جريبيّة.

وعلى الرّغم من كون هذه العلامة نوعيّة للكارسينوما الحليميّة إلا أنّها قد تشاهد أيضا في آفات أخرى كالكارسينوما اللّبيّة ، الكارسينوما الكشميّة ، والتهاب الدّرق اللّمفاوي. وبناءً على ذلك تمّ اعتبار الاندخالات الكاذبة شرط غير كافي لوحده للتشخيص.

3- النّواة الرّائقة بصريّاً:

يصبح كروماتين الخليّة الورميّة أكثر شحوباً وتحبّباً مقارنةً بكروماتين الخليّة الجريبيّة الطّبيعيّة. حيث يندفع الكروماتين باتجاه محيط النواة ويبقى المركز رائقاً وتزداد ثخانة المحيط النووي ممّا يعطي النّواة مظهر عين اليتيمة آن.

وتنتج هذه العلامة عن التثبيت بالفورمالين (artifact) ، ولا تظهر في المقاطع المجمّدة غير المثبّتة بالفورمالين. لذلك يتأثّر ظهور هذه العلامة بظروف التّثبيت ومن الممكن أن تظهر في آفات أخرى.[1]

4- النّويّة:

تبدو النوية أكثر تبارزاً في الخليّة الورميّة بالمقارنة مع الخلية الجريبية الطبيعية، وتوصف بالـ "النوية المجرّدة" حيث يصبح الكروماتين النووي رائقا فتبدو النويّة وكأنها محاطة بهالة.

5- الأجسام الرمليّة:

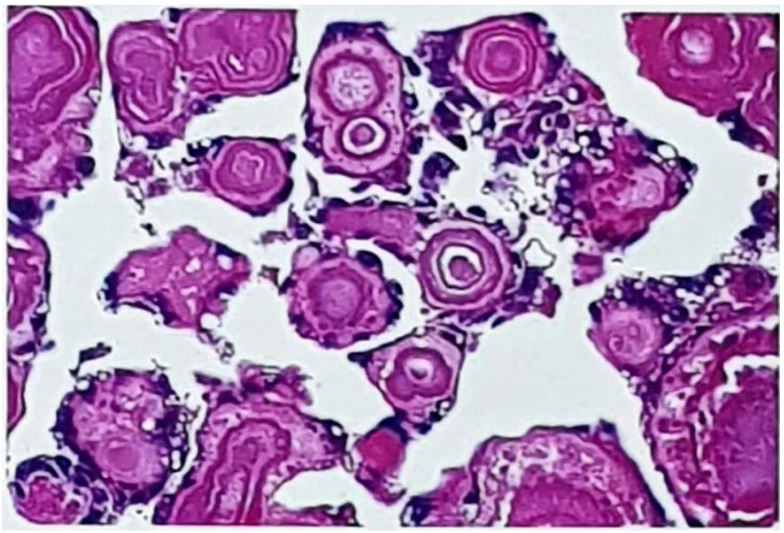
وهي عبارة عن أجسام متكلّسة ذات لون هيماتوكسيليني، تأخذ الشكل الصّفائحي الكروي، وتتواجد في 40-50% من كارسينومات الدرق الحليمية ذات النمط الكلاسيكي.

وتقترح إحدى النظريّات أنّ هذه الأجسام تنتج عن تنخّر وتكلّس الصمة الورميّة داخل الأوعية اللّمفيّة.

ولا تعد بمفردها علامة تشخيصية للكارسينوما الحليمية .

6- الخلايا العملاقة عديدة الأنوية:

تتواجد هذه الخلايا المشتقة من البالعات بشكل متناثر بين الحليمات، ولا يعد وجودها علامة نوعية للكارسينوما الحليمة إذ أنها قد توجد في آفات أخرى كالتهاب الدرق الحبيبومي .[1]



الشّكل 8: صورة مجهريّة للأجسام الرمليّة بمراحل تشكّل مختلفة

الأنماط الفرعيّة لكارسينوما الدّرق الحليميّة:

يعدّ النّمط الكلاسيكي النّمط الافتراضي للكارسينوما الحليميّة، و سنورد فيما يلي بعض الأنماط الفرعيّة بما فيها الأنماط الأكثر شيوعاً و الأنماط الأسوأ إنذاراً:

1- النّمط المجهري Papillary microcarcinoma

و هي الكارسينوما الحليميّة التّي تقيس 1 سم أو أقلّ، قد تكون ممحفظة بشكل جزئي أو تامّ مع أو بدون امتداد ورمي خارج محفظة الورم[28]، وتكتشف بشكل عرضي غالباً (25% من الحالات) ويعتمد ذلك على دقّة الفحص.

يعدّ وجود RET/PTC أمراً شائعاً، كما تمّ تحديد طفرات BRAF ولكن بشكل أقلّ شيوعاً منه في الأورام الأكبر حجماً.

تصيب الذّكور بمعدّل أعلى من الإناث، وقد تترافق بنقائل للعقد الرّقبيّة و لكن النّقائل البعيدة تعدّ أمراً نادر الحدوث في هذا النّمط .[6]

2- النّمط الممحفظ Encapsulated Variant

وهي الكارسينوما الحليميّة الممحفظة بشكل كامل. قد تترافق مع نقائل عقديّة لكنّها لا تؤدّي لنقائل بعيدة.[30]

تتشابه صفاتها الخلويّة مع النّمط الكلاسيكي، لكن يجب تمييزها عن عقيدات فرط النّشاط المترافقة مع تشكلّات حليميّة في الجدار.

و على عكس الكارسينوما الحليميّة، تظهر العقيدات الورميّة في هذا النّمط كعقيدات "حارّة" بالمسح الدّرقي، وتختلف عنها نسيجيّا بكون الخلايا الجريبيّة الورميّة أقلّ ارتفاعاً وذات نوى قاعديّة مفرطة أو سويّة الكروماتين(تبدو النّوى في الكارسينوما الحليميّة مركزيّة التّوضّع وذات نوى رائقة).[6]

3- النّمط الجريبيFollicular Variant

يبدي هذا النّمط مظهر نمو جريبي، حيث يتكوّن من جريبات مختلفة الأحجام مبطّنة بخلايا تمتلك الصّفات الخلويّة المميّزة للكارسينوما الحليميّة.

قد يكون ارتشاحي أو ممحفظ غازي. وهو يتشارك بشكله الارتشاحي (و هو الشّكل الأكثر نموذجيّة له) العديد من السّمات مع النّمط الكلاسيكي للكارسينوما الحليميّة.

في حالات نادرة قد تتوسّع الجريبات الورميّة لتأخذ شكل كيسي ممّا يقلّد فرط التّنسّج العقيدي، وفي حالات أخرى تتوزّع الجريبات الورميّة الدقيقة بشكل متفرق بين الجريبات السّليمة(تسمّى علامة الرّش)، وفي حالات أندر يكون هناك نمو ارتشاحي ورمي يشمل الغدّة بأكملها دون تشكيل عقيدات واضحة عيانيّاً(نمط جريبي منتشر أو متعدّد العقيدات).[22]

4- النّمط المصلّب المنتشر Diffuse Sclerosing Variant

يشكّل 6% من مجموع أنماط الكارسينوما الحليميّة ويتظاهر بضخامة منتشرة تشمل كامل الغدة دون تشكيل آفة عقيدية محدّدة.

ويترافق هذا النمط مع الإصابة بداء هاشيموتو ، كما يصيب النّساء بمعدّل أعلى من الرّجال و يصيب المرضى في العقد الثّالث بنسبة أكبر.

يرتبط حدوثه في أحيان كثيرة بقصة تعرّض سابق لمستويات عالية من الإشعاع. وهو ذو سلوك عدواني ومعدل انتقالات رئوية وعقدية رقبية وغزو وعائي وامتداد خارج النسيج الدرقي أعلى من النمط الكلاسيكي.

وعلى الرغم من سلوكه العدواني وميله للنّكس، إلّا أنّ معدّل البقيا في النمطين متشابه 93%.

يتظاهر نسيجياً بتصلّب كثيف منتشر، ارتشاح لمفاوي، أجسام رملية وافرة، حؤول شائك شديد وغزو وعائي لمفاوي غزير [20].

5- نمط الخليّة الطّويلة Tall Cell Variant

تأخذ الخليّة الورميّة في هذا النمط شكلا مميّزاً، حيث يبلغ ارتفاعها ضِعفَي عرضها على الأقلّ، وتكون الهيولى ايوزينية وافرة (oncocytic-like).

ومن الجدير بالذكر أنّ هذه الخلايا الطّويلة قد توجد في أي نمط من أنماط الكارسينوما الحليميّة، ولنتمكّن من تصنيف الكارسينوما الحليميّة على أنّها من نمط الخليّة الطويلة يجب أن تبلغ نسبة الخلايا الطّويلة 30% من مجموع الخلايا الورميّة.

ويجب التّنويه لوجود الخلايا الطويلة حتى لو كان تواجدها بؤريّاً، لأنّ ذلك ينبّه الطّبيب السّريري لضرورة المتابعة الحثيثة للمريض، على اعتبار أنّ هذا النّمط من الأنماط الغازية ذات السّلوك العدواني.

يصيب هذا النمط المرضى بمتوسط عمر 41-66 عام ويتظاهر بحجم أكبر عند التشخيص مقارنةً بالنّمط الكلاسيكي، ويرتبط بمعدّل نكس عالٍ.

تظهر الحليمات بشكل متطاول في المقاطع النسيجية، مصطفة جنباً إلى جنب بشكل حبلي ويطلق على هذه الظاهرة مصطلح مسارالترام"tram-track" و هو مظهر مميز لنمط الخلية الطويلة، وعند ملاحظته على التكبير الضعيف يجب التدقيق في صفات الخلايا لتأكيد التشخيص.

كما تتميز الخلايا في هذا النمط بحدودها الواضحة وسيتوبلاسماها الوفيرة وبسيطرة الاندخالات الكاذبة والارتشاح اللمفاوي ضمن اللحمة، وتكون هذه الأورام غير ممحفظة عادةً .[20]

6- نمط الخليّة الاسطوانيّة Columnar Cell Variant

يشكل هذا النمط النادر نسبة 0.15-0.2% من مجموع سرطانات الدرق الحليمية. ويتميز بنموه المتسارع وميله للغزو الموضعي والانتقال المبكر للعقد اللمفاوية ، ومعدل النكس العالي.

يبدو كورم مفرط الخلايا أو كفراغات شبيهة بالغدد مبطنة بظهارة مطبقة كاذبة، وتظهر الخلايا الورمية كخلايا عمودية ذات سيتوبلاسما رائقة إلى ايوزينية وتبدي فجوات فوق النواة مشبهةً بذلك الكارسينوما الغدية المعوية وكارسينوما بطانة الرحم.

تبدي الخلايا إيجابية للملوّن المناعي CDX2 بنسبة 55% مما يؤدي للالتباس بالكارسينوما الانتقالية، لكن إيجابية الخلايا لـ TTF1 تؤكد المصدر البدئي للورم.

قد يكون الورم ممحفظاً أو يأخذ نمط النمو الارتشاحي.

كما تفتقر الخلايا في هذا النمط للصفات النووية التقليدية المشاهدة بوضوح في النمط الكلاسيكي ونمط الخلية الطويلة.

ولا يوجد إجماع إلى الآن على نسبة الخلايا الاسطوانية المطلوبة للتشخيص كما هو الحال في نمط الخلية الطويلة، لكنّها تتراوح حسب العديد من الدراسات بين 30-80%.[20]

7- النمط الصّلب Solid Variant

من الأنماط النّادرة (3% من مجمل حالات PTC). أشيع عند الأطفال وصغار السن.

وهو مرتبط بالتعرض للإشعاع، إلا أنّ نسبة من الحالات سجلت دون قصة تعرض لإشعاع سابق.

يحمل خطورة عالية للانتقال وإنذاره أسوأ من إنذار النمط الكلاسيكي، ويتظاهر بشكل أعشاش تشكل نسبة 50-70% من حجم الورم.

ولا يمكن تشخيص هذا النمط إلّا باعتبار جميع أو غالبية الخلايا الورمية ذات بنية صلبة أو ترابيقية أو موزعة بشكل أعشاش وذلك وفقا لمنظمة الصحة العالمية.

يدخل في التشخيص التفريقي مع الكارسينوما الجريبيّة وكارسينوما الدرق سيّئة التّمايز. وللتمييز بينه و بين الأخيرة، فإنّ الكارسينوما الحليمية ذات النمط الصلب تفتقر للنخر ومعدل الانقسامات العالي وتعبّر بالمقابل عن الصفات النووية الخاصة بالكارسينوما الحليمية.

وبالمقارنة مع النمط الكلاسيكي فإنّ هذا النمط يظهر بأحجام أكبر، معدل غزو وعائي وانتقالات لمفاوية وامتداد خارج النسيج الدرقي ونكس أعلى وبالتالي معدل بقيا أقلّ.[20]

8- النّمط المسماري Hobnail Variant

أحد الأنماط النّادرة ذات السلوك العدواني والميل للنّكس.

يتميزبمعدل انقسام عالٍ وامتداد خارج النسيج الدرقي، ويتظاهر مجهريا بنمط نمو حليمي مجهري ونوى ذات توضع قمي ومعدل نواة/هيولى عالٍ وأثلام نووية تجعل النواة تبدو بمظهر منتفخ يشبه رأس عود الثقاب، كما تفتقد الخلايا في هذا النمط للاستقطاب والالتصاق الخلوي.

يجب أن تشكّل الخلايا ذات المظهر المسماري 30% على الأقل من الورم ليتم تشخيص هذا النمط.[20]

العوامل الإنذاريّة و التنبّؤيّة:

تعتبر الكارسينوما الحليميّة من الأورام ذات الإنذار الجيّد. ويختلف معدّل البقيا باختلاف المرحلة السّريريّة، حيث بلغ 99.8% لمرضى المرحلة الأولى و 41% لمرضى المرحلة الرّابعة حسب إحصائيّات لمنظّمة الصحّة العالميّة.

وتشمل العوامل المتعلّقة بالإنذار:

1- العمر عند التّشخيص: حيث لوحظت زيادة معدّل الوفيّات لدى مرضى الفئة العمريّة > 45 عام.

2- حجم الورم: تترافق الأورام ذات الأحجام > 4 سم بإنذار أسوأ وبالتّالي معدّل وفيّات أعلى.

3- المرحلة: يعدّ الامتداد خارج النّسيج الدّرقي الواسع (PT4) من علامات المرض المتقدّم.

4- النقائل البعيدة: وبشكل خاصّ الحشويّة والعظميّة والرّئويّة .

5- نمط النّمو : كنمط الخليّة الطّويلة ونمط الخليّة الاسطوانيّة والمسماريّة والنّمط الصّلب والجزيري، التّي تترافق بإنذار سيّء.

أمّا من النّاحية الجزيئيّة فترتبط الطّفرة TERT و الطّفرات العديدة المتزامنة بإنذار سيّء..[22]

أمّا فيما يخصّ العوامل التنبؤيّة بنكس المرض فتشمل:

1- الاستئصال التّام للكارسينوما الحليميّة بما في ذلك العقد اللّمفاويّة الرّقبيّة:

حيث لوحظ ارتفاع معدّل النّكس في حالة الاستئصال غير التّام للورم بمعدّل 15-35%، كأن تحدث حالة النّكس في سرير الورم أو العقد اللّمفاويّة الرّقبيّة أو في مواقع بعيدة، ولكن بشكل أقلّ.

2- النّقائل للعقد اللّمفاويّة: ترتبط النّقائل العقديّة بزيادة خطورة النّكس، لكنّها لا تؤثّر على معدّل البقيا.

3- الامتداد خارج النّقائل العقديّة: حيث يعدّ الامتداد الورمي خارج نسيج العقدة اللّمفاويّة المصابة عامل خطورة مرتبط بالنّكس الورمي ومعدّل الوفيّات.

4- عيار الغلوبيولين الدرقي في المصل: يعتبر مشعر ذا حساسيّة عالية (95-100%)، يفيد في التّنبّؤ باستمرار أو نكس المرض .[22]

الباب الثاني: الدراسة العملية

الفصل الأول : مبررات و أهداف الدراسة justifications and objectives of the study

1- مبررات الدراسةStudy Justification:

ازدياد نسبة انتشار كارسينوما الدرق الحليمية لدى مرضى التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن في السنوات الماضية، ممّا يؤكّد أهميّة التّقييم النّسيجي في الكشف المبكر عن الكارسينوما الحليمية لدى هؤلاء المرضى ودوره في تحديد الإنذار وخطّة علاج المريض ومتابعته.

2- الفرضية Hypothesis:

تقوم الفرضية البحثية على المقارنة بين الكارسينوما الحليمية والكارسينوما الحليمية المترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن من حيث الخصائص السريرية والنسيجية.

3- أهداف الدراسة Study Objectives:

يهدف هذا البحث إلى دراسة العلاقة بين التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن وكارسينوما الدّرق الحليميّة ومدى تأثير هذا الترافق على العوامل الإنذاريّة النّسيجية للكارسينوما الحليمية.

4- أهمية الدراسة Study Importance:

هناك زيادة ملحوظة في انتشار كارسينوما الدرق الحليمية لدى مرضى التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن.

وتأتي أهمية هذا البحث في دراسة مدى ترافق التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن مع الكارسينوما الحليمية وتأثير هذا الترافق على عواملها الإنذارية النسيجية، مما يستوجب مراقبة المريض مراقبة حثيثة خلال فترة العلاج المحافظ، وتحديد خطّة العلاج المناسبة.

الفصل الثاني: الطرائق Methodes

1- تصميم البحث Study Design:

دراسة مقطعية عرضية راجعة مع جملة مقارنةretrospective cross sectional study with comparative group.

2- حساب حجم العينة Sample Size Calculation:

تم حساب العينة بالحد الأدنى بالاعتماد على الموقع الالكتروني (sample size calculator) باعتماد مجال وثوقية 95% و هامش خطأ 5% و نسبة الجمهرة الخاصة بالحالة المدروسة 50%.

وبعد إدخال الجمهرة المقدرة ب 5000 مريض، ينتج عنه العينة التي ينبغي دراستها بالحد الأدنى (357)مريض و قد شملت دراستنا (367) مريض.

3- معايير الاشتمال و الاستبعاد Inclusion and Exclusion Criteria:

تمّ جمع عيّنة الدّراسة كما يلي:

بالعودة إلى أرشيف قسم التشريح المرضي في المستشفى الوطني الجامعي في دمشق في الفترة ما بين كانون الثاني 2020 حتى نهاية كانون الأول 2024 حيث تمّ تشخيص (389) حالة PTC بعد استئصال جراحي، صُنّفت كما يلي:

- (367) حالة كان الإجراء المتبع هو استئصال درق تام أو جزئي و قد شملت ضمن الدراسة.

- (15) حالة استئصال درق جراحي شخصت تنشؤ جريبي درقي غير غازي مع صفات نووية شبيهة بالحليمية NIFTP وقد استبعدت من الدراسة.

- حالة واحدة استئصال درق تام شخصت Follicular Carcinoma مع PTC و قد استبعدت من الدراسة.

- حالة واحدة استئصال درق تام شخصت Medullary Carcinoma مع PTC و قد استبعدت من الدراسة.

- حالة واحدة استئصال درق تام شخصت Undifferentiated Carcinoma مع PTC وقد استبعدت من الدراسة.

- (4) حالات PTC ناكسة في النسيج الدرقي المتبقي والعقد الرقبية وقد استبعدت هذه الحالات من الدراسة.

4- مكان الدراسة Study Place :

تمت الدراسة في قسم التشريح المرضي في المستشفى الوطني الجامعي في دمشق.

5- جمع المعلومات و المتغيرات Data and Variables Collection:

جمع المعلومات السريرية و الباثولوجية:

جُمعت بيانات الحالات المشتملة ضمن الدراسة (367حالة)، حيث تم الحصول من أضابير المرضى على معلومات حول العمر و الجنس.

أما المعلومات المتعلقة بالخصائص النسيجية المرضية كالصفات النووية المميزة لـ PTC و النمط النسيجي الفرعي للكارسينوما وحجم الورم والصمات الوعائية وغزو المحفظة والامتداد خارج النسيج الدرقي وتعدد البؤر فتم الحصول عليها من السلايدات النسيجية المؤرشفة.

كما تم تقييم حالة العقد اللمفاوية المركزية والجانبية في حال استئصالها، بالإضافة للخصائص التشريحية المرضية المميزة لالتهاب الدرق اللمفاوي المزمن.

6- المتغيرات المدروسة والطرق التي تم اتباعها للقياس Variables Examination :

<u>عمر المريض وقت التشخيص:</u>

تم قياسه على شكل فئوي ترتيبي: أقل من 40 سنة، أكبر أو يساوي 40 سنة.

<u>جنس المريض:</u>

تم قياسه على شكل فئوي: ذكر أو أنثى.

حجم الورم:

تم قياسه على شكل فئوي ترتيبي حسب تقسيم حجم الورم في نظام التصنيف المرحلي التابع ل American Joint Committee for cancer (AJCC):

أقل أو يساوي 1 سم كارسينوما مجهرية، يتراوح من]1-2] سم، يتراوح من]2-4] سم، أكبر من 4 سم.

النمط النسيجي الفرعي :

تم قياسه على شكل فئوي : كارسينوما حليمية نمط كلاسيكي ، النمط الجريبي ، النمط المختلط(كلاسيكي+جريبي)،نمط الخلايا الطويلة ، نمط الخلية المنتبجة، النمط الشبيه بوارثن، و أنماط أخرى نادرة.

الغزو الوعائي اللمفاوي :

عبارة عن صمّات ورمية داخل المسافات الوعائية/اللمفاوية وقد تتظاهر كأجسام رملية داخل هذه المسافات وتمّ تحريها في محيط الورم و المسافة الفاصلة بين النسيج الدرقي السليم والورم.

تم قياسه على شكل فئوي : موجود، غير موجود.

غزو المحفظة:

يشير وجود هذا المتغيّر إلى امتداد الورم خارج محفظة الورم.

تمّ قياسه على شكل فئوي: موجود، غير موجود.

الامتداد خارج النسيج الدرقي :

تم قياسه على شكل فئوي: امتداد خارج النسيج الدرقي عياني ، امتداد مجهري ، غير موجود.

حيث تم تحري الامتداد العياني بناء على التوثيق العياني الموجود في أرشيفنا (امتداد الورم للعضلات أو البنى التشريحية المجاورة)، أما الامتداد المجهري فتم تحريه من خلال سلايدات الورم.

مرحلة الورم T Category:

تم قياسه على شكل فئوي ترتيبي حسب نظام التصنيف المرحلي TNM8 التابع لAmerican Joint Committe (AJCC) For Cancer:

- T1a: الورم الذي يقل حجمه عن 1سم في أكبر بعد ومحدود ضمن الغدة الدرقية.
- T1b: الورم >1 سم ولكن أقل من 2 سم في أكبر أبعاده ومحدود ضمن الغدة الدرقية.
- T2: الورم أكبر من 2 سم ولكن أصغر من 4 سم في أكبر أبعاده ومحدود ضمن الغدة الدرقية.
- T3a: الورم > 4سم ومحدود ضمن الغدة الدرقية.
- T3b: أي حجم للورم مع امتداد عياني للورم خارج الغدة الدرقية إلى العضلات المجاورة فقط (القصية اللامية، القصية الدرقية، أو العضلات اللامية).

- ❖ T4a: ورم من أي حجم مع امتداد واسع للورم خارج الغدة الدرقية للأنسجة الرخوة تحت الجلد أو الحنجرة أو القصبة الهوائية أو المريء أو العصب الحنجري الراجع.
- ❖ T4b: ورم من أي حجم مع امتداد واسع خارج الغدة الدرقية (يغزو اللفافة أمام الفقرات أو يغلف الشريان السباتي أو الأوعية المنصفية).

النقائل للعقد اللمفاوية LNM:

تم قياسها على شكل فئوي: موجودة، و غير موجودة.

مرحلة النقائل للعقد اللمفاوية N Category:

- ❖ Nx: العقد اللمفاوية الناحية غير قابلة للتقييم.
- ❖ N0: لا دليل على وجود إصابة للعقد اللمفاوية الناحية.
- ❖ N1a: ورم انتقالي للعقد اللمفاوية الرقبية المركزية أي المستوى السادس أو السابع(ما قبل الرغامى، أو مجاورة للرغامى، أو المقابلة للحنجرة، أو المنصفية العلوية) سواء كانت أحادية أو ثنائية الجانب.
- ❖ N1b: ورم انتقالي إلى العقد اللمفاوية الرقبية الجانبية (I.II.III.IVأو V) أو العقد خلف البلعوم سواء كانت أحادية أو ثنائية الجانب.

7- ترافق الكارسينوما الحليميّة مع التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن:

تم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين:

كارسينوما حليمية غير مترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن و كارسينوما حليمية مترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن و تمت دراسة المتغيرات السابقة في كل مجموعة وتطبيق اختبارات إحصائية لدراسة تأثير هذا الترافق على العوامل الإنذارية و الخصائص النسيجية.

8 - التحليل الإحصائي:

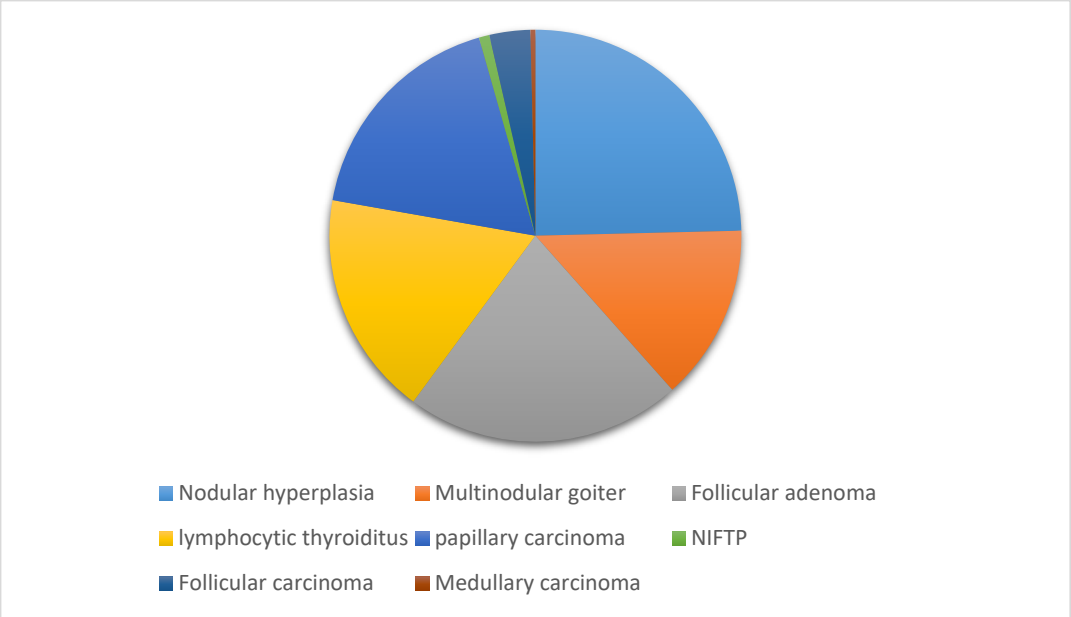
تمت كتابة كود برمجي باستخدام لغة Python لإجراء الدراسة الإحصائية، وتوزيع المتغيرات الكيفية إلى النسب المئوية والفئات الاسمية والترتيبية المذكورة سابقا، وتطبيق الاختبارات الإحصائية chi-square و t-test لدراسة الترابط بين المتغيرات، كما تم إجراء التحليل أحادي المتغير باستخدام اختبار الانحدار اللوجيستي لتحديد الأثر المستقل للالتهاب اللمفاوي المزمن، وفي كل الاختبارات السابقة عُدّت النتيجة ذات دلالة إحصائية عند قيمة p أقل من 0.05.

الفصل الثالث: نتائج البحث:

تمّ إحصاء عدد حالات الدّرق الجراحية الواردة إلى مخبر التشريح المرضي في المستشفى الوطني الجامعي في الأعوام من بداية 2020 و حتى نهاية 2024 فكانت النتائج على النحو التالي:

- (507) حالة تم تشخيصها فرط تنسّج عقيدي (Nodular Hyperplasia)
- (285) حالة سلعة عديدة العقد (Multinodular Goiter)
- (446) حالة ورم جريبي حميد (Follicular Adenoma)

- (364) حالة التهاب درق لمفاوي (Lymphocytic Thyroiditis)
- (367) حالة كارسينوما حليميّة (Papillary Carcinoma)
- (17) حالة تنشؤ جريبي درقي غير غازي مع صفات نووية شبيهة بالحليميّة (NIFTP)
- (66) حالة كارسينوما جريبية (Follicular Carcinoma)
- (8)حالات شُخّصت كارسينوما لبيّة (Medullary Carcinoma)



المخطط 1: يمثّل نسب توزّع حالات الدّرق الجراحيّة خلال فترة الدّراسة

تمّ تلخيص الخصائص الوصفية لمرضى الكارسينوما الحليمية البالغ عددهم (367) مريض في **الجدولين 1 و 2:**

الجدول1: يضم الخصائص الوصفية لمرضى pTCغير المترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن(داء هاشيموتو)، و البالغ عددهم 287مريض.

المتغير	طريقة القياس	العدد n	النسبة المئوية%
العمر عند التشخيص	40=<	207	72.1%
	40>	80	27.8%
البؤرية	وحيدة البؤرة	185	66.7%
	عديدة البؤر	92	33.2%

حجم الورم	1>	135	47%
	]2-1[	72	25%
	]4-2[	63	21.9%
	4<	17	5.9%
النمط النسيجي الفرعي	كارسينوما مجهرية	108	37.6%
	الكلاسيكي	80	27.8%
	الجريبي	58	20.2%
	المختلط(جرابي حليمي)	34	11.8%
	الخلايا الطويلة	5	1.7%
	الخلايا المنتبجة	2	0.6%
الغزو الوعائي اللمفاوي	موجود	113	39.3%
	غير موجود	174	60.6%
جنس المريض	أنثى	234	81.5%
	ذكر	53	18.4%
الامتداد خارج النسيج الدرقي	امتداد عياني	33	11.4%
	امتداد مجهري	3	1%
	لا يوجد	251	87.4%
مرحلة الورم **T category**	T1a	135	47%
	T1b	58	20.2%
	T2	49	17%
	T3a	12	4.1%
	T3b	33	11.4%
غزو المحفظة	موجود	69	25%
	غير موجود	218	75.9%

الجدول2: يضم الخصائص الوصفية لمرضى pTC المترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن، و البالغ عددهم 80 مريض.

المتغير	طريقة القياس	العددn	النسبة المئوية%
العمر عند التشخيص	40=<	57	71%
	40>	23	28.7%
البؤرية	وحيد البؤرة	48	60%
	عديد البؤر	32	40%
حجم الورم	1>	37	46.2%
	]1-2[	25	31.2%
	]2-4[	18	22.5%
النمط النسيجي الفرعي	كارسينوما مجهرية	37	46.2%
	الكلاسيكي	23	28.7%
	الجريبي	14	17.5%
	المختلط(حليمي جرابي)	4	5%
	الخلايا المنتبجة	1	1.2%
	الشبيه بوارثن	1	1.2%
الغزو الوعائي اللمفاوي	موجود	28	35%
	غير موجود	52	65%
جنس المريض	أنثى	74	92.5%
	ذكر	6	7.5%
الامتداد خارج النسيج الدرقي	امتداد عياني	6	7.5%
	لا يوجد	74	92.5%
مرحلة الورم **T category**	T1a	35	43.7%
	T1b	22	27.5%
	T2	15	18.7%
	T3a	1	1.2%

	T3b	6	7.5%
غزو المحفظة	موجود	18	22.5%
	غير موجود	62	77.5%

النسبة الأكبر من مرضى PTC (72.1) كانت أعمارهم أكبر أو تساوي 40 عام، وكذلك الأمر بالنسبة لحالات التهاب الدرق اللمفاوي المزمن المترافق مع كارسينوما حليمية حيث بلغت نسبة المرضى الذي تجاوزت أعمارهم 40عام (71%).

أما بالنسبة لجنس المرضى فكانت النسبة الأعلى من المرضى من الإناث في كلا الجمهرتين، بنسبة (81.5%)و (92.5%) على التوالي.

بلغت نسبة التعددية البؤرية(33.2%) في حالات الكارسينوما غير المترافقة مع التهاب مزمن و (40%) في الحالات المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن، مع ملاحظة أنه تم استبعاد 10 حالات pTC خضع المرضى فيها لاستئصال نصفي للغدة (Hemithyroidectomy) من دراسة تعدد البؤر.

بالنسبة لحجم الورم كانت النسبة الأعلى من الأورام بحجم أقل من 1سم في كلا الجمهرتين، بنسبة (47%) و (43.7%) على التوالي.

أما الأورام التي تجاوز حجمها 1سم فبلغت نسبتها (52.8%) في حالات pTC غير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن و (53.7%) في الحالات المترافقة مع التهاب مزمن.

النمط النسيجي الفرعي الأشيع كان الكارسينوما المجهرية يليها النمط الكلاسيكي ثم الجرابي ثم المختلط ثم نمط الخلايا المنتبجة في كل من الجمهرتين، في حين لوحظ نمط الخلايا الطويلة ذي السلوك العدواني لدى مرضى PTCغير المترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن بنسبة (1.7%) بينما لم يلاحظ هذا النمط لدى مرضى الحالات المترافقة مع التهاب مزمن.

شوهد نمط الخلايا الشبيهة بوارثن بنسبة (1.2%) لدى مرضى الكارسينوما الحليمية المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن بينما لم يشاهد هذا النمط لدى مرضى PTCغير المترافقة مع التهاب مزمن.

لوحظ الغزو الوعائي اللمفاوي بنسبة(39.3%)و(35%) في كل من الجمهرتين على التوالي.

وبلغت نسبة الامتداد العياني للورم خارج نسيج الغدة الدرقية (11.4%)في حالات الكارسينوما غير المترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن و(7.5%) في الحالات المترافقة مع التهاب مزمن.

أما فيما يخص إصابة العقد اللمفاوية والتصنيف المرحلي للعقد، فلم نتمكن من إجراء دراسة إحصائية دقيقة تتعلق بهذا المتغير بسبب عدم ترافق نسبة كبيرة من حالات الاستئصال مع تجريف عقد رقبية ناحية جانبية أو مركزية. حيث بلغ تعداد العينات المترافقة مع تجريف في دراستنا (31) عينة توزعت على النحو التالي:

(8) في المرحلة N0 (3 حالات منها ترافقت مع التهاب لمفاوي مزمن)، (3) في المرحلة N1a، و (20) حالة في المرحلة N1b (واحدة منها ترافقت مع التهاب لمفاوي مزمن).

و عند إدخال هذا العدد في الموقع الالكتروني Sample Size Calculator لحساب حجم المجتمع الإحصائي الذي تمثله هذه العينة بنسبة وثوقية 95% و هامش خطأ 5% تبين أن حجم هذا المجتمع وفقا لهذه الشروط هو (67) شخص، ولا يمكن إجراء دراسة إحصائية ذات قيمة علمية انطلاقا من مجتمع إحصائي بهذا الحجم.

- بعد إجراء التحليل الإحصائي الوصفي لعينة الدراسة تمت مقارنة المتغيرات بين المجموعتين و حساب قيمة p لكل متغير على حدة:

الجدول 3: العوامل السريرية و النسيجية في PTC المترافقة و غير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن:

المتغير	طريقة القياس	PTC غير مترافقة معHashimoto n=287		PTC مترافقة مع Hashimoto n=80		قيمة P لاختبار كاي مربع
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
عمر المريض	40=<	207	72.1%	57	71%	0.31
	40>	80	27.8%	23	28.7%	
جنس المريض	أنثى	234	81.5%	74	92.5%	0.42
	ذكر	53	18.4%	6	7.5%	
حجم الورم(أكبر بعد بال سم)	1>	135	47%	37	46.2%	0.002
	]1-2[	72	25%	25	31.2%	
	]2-4[	63	21.9%	18	22.5%	
	4<	17	5.9%	0	0%	
النمط النسيجي الفرعي	المجهري	108	37.6%	37	46.2%	0.004
	الكلاسيكي	80	27.8%	23	28.7%	
	الجريبي	58	20.2%	14	17.5%	
	المختلط	34	11.8%	4.	5%	
	الخلايا الطويلة	5	1.7%	0	0%	
	الخلايا المنتبجة	2	0.6%	1	1.2%	
	الشبيه بوارتن	0	0%	1	1.2%	

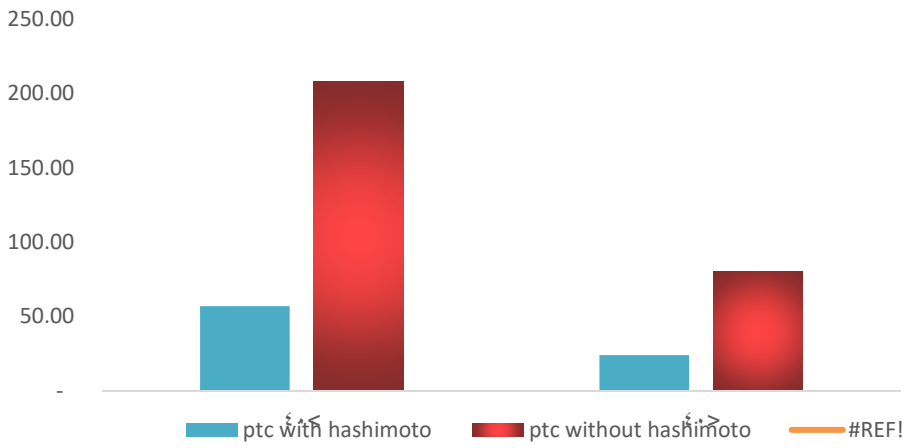
الغزو الوعائي اللمفاوي	لا يوجد يوجد	174 113	60.6% 39.3%	52 28	65% 35%	0.52
الامتداد خارج الدرق	اعياني مجهري لا يوجد	33 3 251	11.4% 1% 87.4%	6 0 74	7.5% 0% 92.5%	0.55
تعدد البؤر	لا يوجد يوجد	185 92	66.7% 33.2%	48 32	60% 40%	0.47
مرحلة المرض **T Category**	T1a T1b T2 T3a T3b	135 58 49 12 33	47% 20.2% 17% 4.1% 11.4%	35 22 15 1 6	43.7% 27.5% 18.7% 1.2% 7.5%	0.85
غزو المحفظة	موجود غير موجود	69 218	25% 75.9%	18 62	22.5% 77.5%	0.58

العوامل السريرية للمرضى:

1- عمر المريض عند التشخيص:

كانت نسبة PTC المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن CLT في الأعمار أكبر أو تساوي 40(71%) مقابل (72.1%) في حالات PTCغير المترافقة مع CLT.

و هذه الفروق لم تكن ذات دلالة هامة إحصائيا (p =0.31).

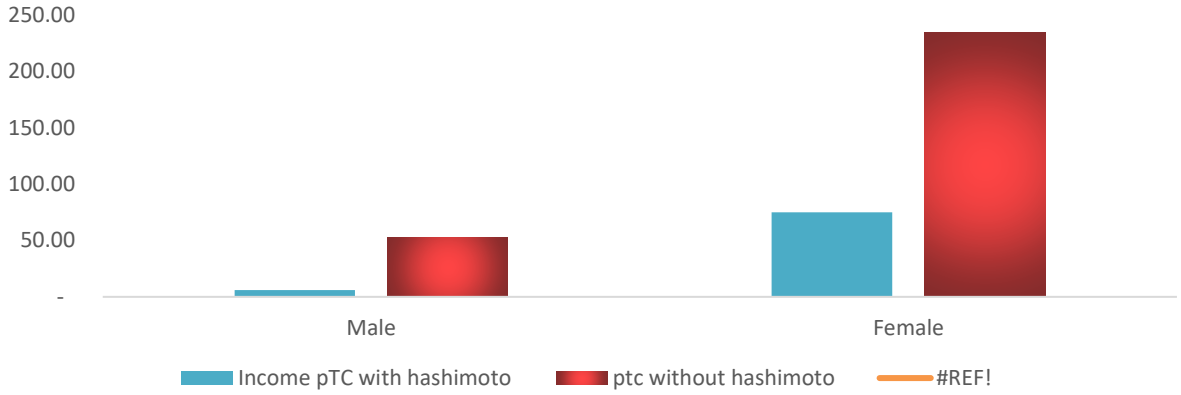


المخطط 2: توزع أعمار المرضى في مجموعتي الدراسة

2- جنس المريض:

النسبة العظمى من المرضى كانت من الإناث في كلا المجموعتين بنسبة (92.5%) في الكارسينوما الحليمية المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن و (81.5%) في الكارسينوما الحليمية غير المترافقة مع CLT.

و لم تكن هذه الفروق ذات دلالة هامة إحصائيا(p=0.42).



المخطط 3: توزع جنس المرضى في مجموعتي الدراسة

العوامل النسيجية:

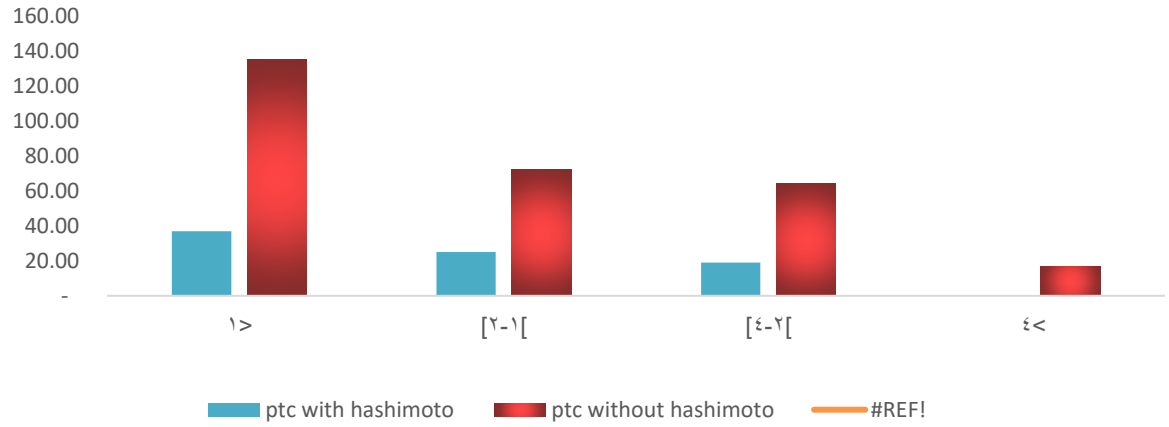
1- حجم الورم:

بالنسبة للمجموعة المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن توزعت أحجام الأورام على النحو التالي:

(46.2%) للأحجام أقل من 1سم، (31.2%) للأورام التي تراوح حجمها بين 1 و 2سم، و (22.5%) للأحجام الواقعة في المجال[4-2[، و لم تسجل حالات تجاوز فيها الورم 4 سم حجما.

أما بالنسبة لمجموعة PTCغير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن فكانت النسب كما يلي:

(47%) للأحجام أقل من 1سم، (25%) للأورام التي تراوح حجمها بين 1 و 2 سم، و(21.9%) للأحجام الواقعة في المجال[4-2[، و (5.9%) للأورام التي تجاوز حجمها 4 سم. وكانت هذه الفروق ذات دلالة هامة إحصائيا(p=0.002).



المخطط 4: يظهر توزع أحجام الأورام (بأكبر بعد) في مجموعتي الدراسة

2- النمط النسيجي الفرعي:

شكلت الكارسينوما المجهرية النمط النسيجي الفرعي الأكثر شيوعا في مجموعتي الدراسة بنسبة (37.6%) في المجموعة غير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن، و (46.2%) في المجموعة التي ثبت وجود التهاب لمفاوي مزمن فيها.

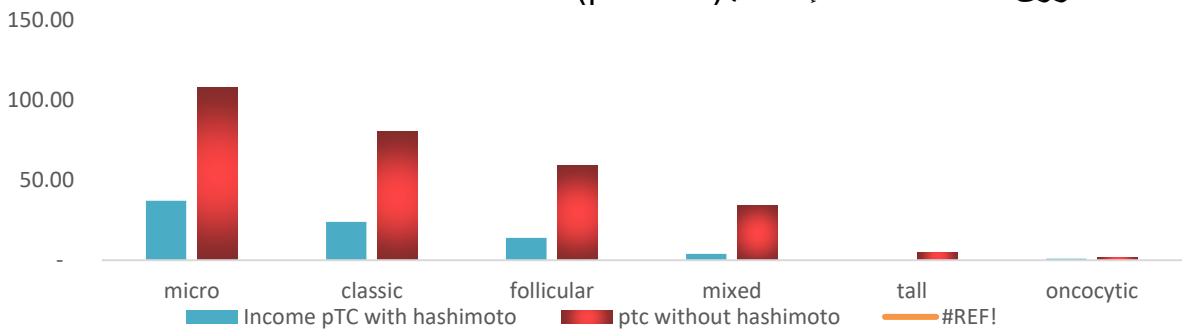
تلاها النمط الكلاسيكي ثم الجريبي ثم المختلط (كلاسيكي و جريبي).

أما نمط الخلايا الطويلة ذو السلوك العدواني والإنذار السيء فلوحظ بنسبة (1.7%) في PTCغير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن ولم تسجل أي حالة من هذا النمط في عينات PTC المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن.

بينما سجلت عدة حالات من نمط الخلايا الشبيه بوارثن ذي الإنذار الجيد في عينات PTC المترافقة معCLT، بنسبة (1.2%) و لم تسجل أي حالة من هذا النمط في عينات PTC غير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن.

وفيما يخص الأنماط النادرة كنمط الخلايا المنتبجة، فكانت نسبته (0.6%) في المجموعة الأولى و(1.2%) في المجموعة الثانية.

وكانت هذه الفروق ذات دلالة هامة إحصائيا(p=0.004).

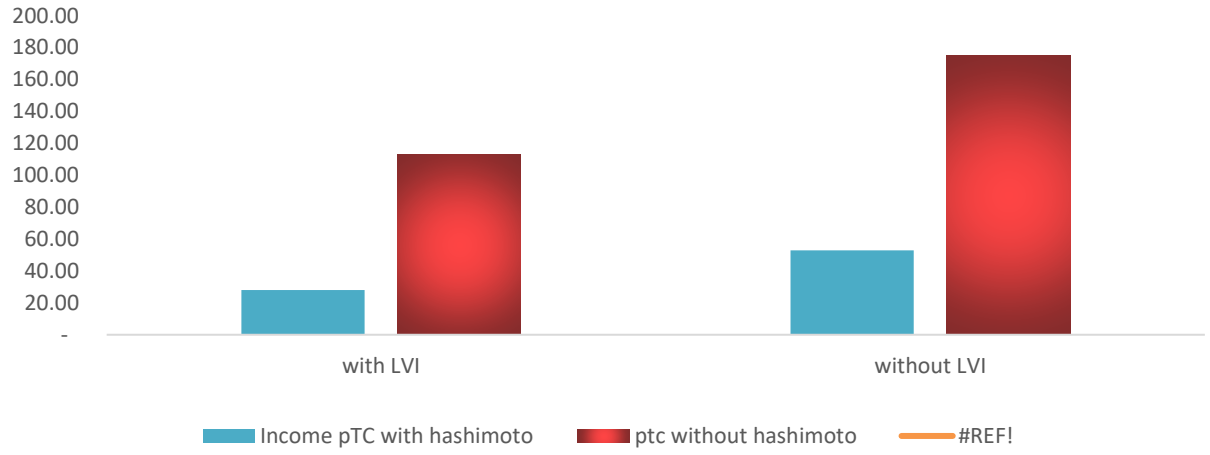


المخطط 5: توزع الأنماط النسيجية الفرعية في مجموعتي الدراسة

3- الغزو الوعائي اللمفاوي:

لوحظ LVIفي (39.3%) من حالات PTCغير المترافقة معCLT و (35%) في حالات PTC المترافقة معCLT.

ولم يكن هذا الفرق ذا دلالة هامة إحصائيا (p=0.52).

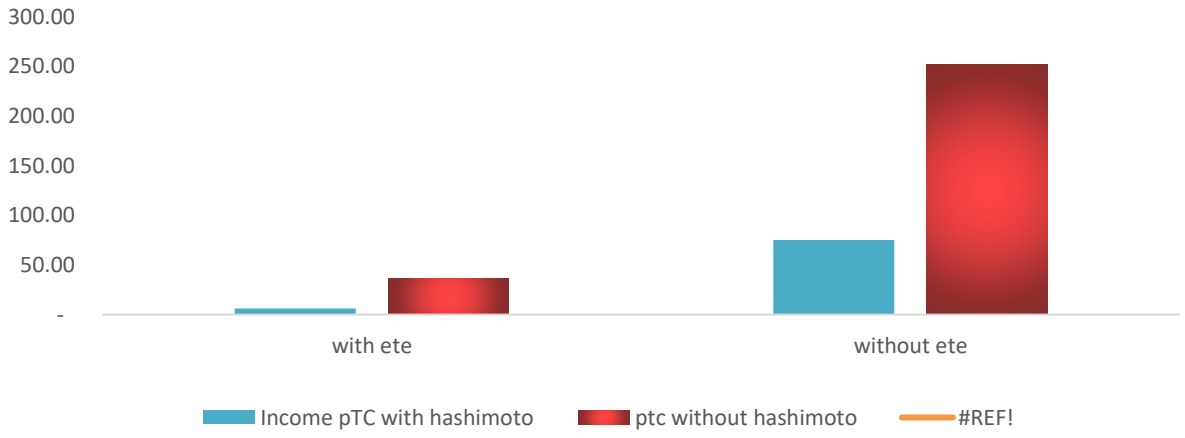


المخطط 6: مقارنة نسب الغزو الوعائي اللمفاوي بين مجموعتي الدراسة

4- الامتداد خارج النسيج الدرقي:

لوحظ الامتداد الورمي العياني في (11.4%) من المجموعة الأولى غير المترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن، و (7.5%) في المجموعة الثانية.

ولم يكن هذا الفرق ذا دلالة هامة إحصائيا (p=0.55).

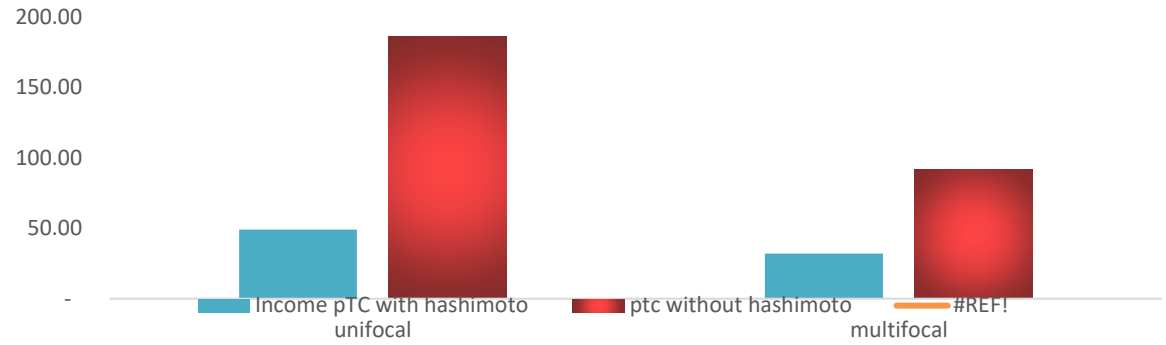


المخطط 7 : مقارنة الامتداد خارج النسيج الدرقي ETE بين مجموعتي الدراسة

5- تعدد البؤر:

لوحظ تعدد البؤر في (33.2%) من حالات pTC المترافقة مع CLT، مقابل (32%) من الحالات غير المترافقة مع CLT.

ولم يكن هذا الفرق ذا دلالة هامة إحصائيا (p=0.47).



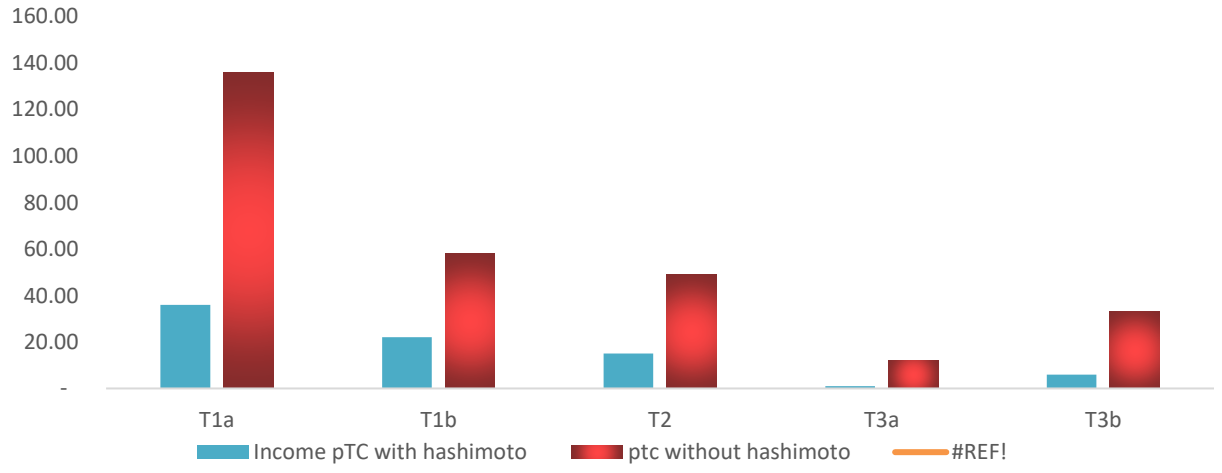
المخطط 8: مقارنة تعدد البؤر بين مجموعتي الدراسة

6- مرحلة الورم T Category:

بالنسبة لحالات PTC غير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن كانت معظم الحالات في المرحلة T1aبنسبة (47%)، (20.2%) من الحالات في المرحلة T1b،(17%) في المرحلة T2، (4.1%) في المرحلة T3a، و (11.4%) في المرحلة T3b.

أما بالنسبة لحالات PTC المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن فكانت النسب على النحو التالي: (43.7%) من الحالات في المرحلة T1a، (27.5%) في المرحلة T1b، (18.7%) في المرحلة T2، (1.2%) في المرحلة T3a، و (7.5%) في المرحلة T3b.

ولم تكن هذه الفروق ذات دلالة هامة إحصائيا (p=0.85).



المخطط 9: توزع الحالات حسب مرحلة الورم T category في مجموعتي الدراسة

خلاصة موجودات العلاقة بين كارسينوما الدرق الحليمية و التهاب الدرق اللمفاوي المزمن و تأثير وجود الالتهاب اللمفاوي المزمن على السمات السريرية و الباثولوجية لمرضى كارسينوما الدّرق الحليميّة:

في هذه الدراسة لم يكن هناك تأثير لترافق الالتهاب اللمفاوي المزمن مع الكارسينوما الحليمية على كل من : عمر المريض عند التشخيص، جنس المريض، الغزو الوعائي اللمفاوي، امتداد الورم خارج النسيج الدرقي، تعدد البؤر، غزو المحفظة ومرحلة الورمT Category.

في حين وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية هامة تتعلق بكل من حجم الورم والنمط النسيجي الفرعي.

حيث تمت مقارنة متوسطات أحجام الأورام والانحراف المعياري لهذا المتغير في المجموعتين فتبين أن معظم الأورام في مجموعة PTCالمترافقة مع CLTكانت ذات أحجام صغيرة (pT1a) ، بينما أشارت الدراسة إلى أنّ النسبة الأكبر من الأورام في المجموعة غير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن كانت ذات أحجام أكبر(PT2/PT3).

أمّا فيما يخص النمط النّسيجي الفرعي فكان النّمط المجهري أكثر شيوعا في المجموعة المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن (p=0.004).

أجري نموذج التحليل أحادي المتغير باستخدام اختبار الانحدار اللوجستي لمعرفة نسبة الأرجحية(Odds Ratio (OR المتعلقة بكل من حجم الورم والنمط النسيجي الفرعي، بعد عزل تأثير المتغيرات الأخرى:

الجدول 4 : التحليل أحادي المتغير للمميزات النسيجية في الحالات المترافقة مع التهاب درق لمفاوي مزمن:

	OR	95% C.I.for odds ratio	P value
Tumor Size **Less than 1 cm**	2.3	1.4-3.8	0.002
Microcarcinoma	2.1	1.3-3.4	0.004

تبين أن المرضى المصابون بالتهاب لمفاوي مزمن لديهم احتمالية أعلى بـ 2.3 ضعف للإصابة بأورام صغيرة (<1cm) مقارنة بغير المصابين، بعد ضبط العمر و الجنس و المتغيرات الأخرى.

كما تزداد لديهم احتمالية الإصابة بالكارسينوما الحليمية من النمط المجهري بـ 2.1 ضعف ، بصورة مستقلة عن العوامل الأخرى.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج و المقارنة مع الدراسات العالمية:

في هذه الدراسة شكّل الالتهاب اللمفاوي المزمن 21.7% من مجموع حالات PTC المستأصلة جراحيا بإجراء استئصال درق تام أو جزئي في المشفى الوطني الجامعي في دمشق ، وكانت النسب متوافقة مع الدراسات العالمية حيث تراوحت نسبة CLT من 19% في دراسة Siyuan التي أجريت في الصّين [10] .إلى 35% في دراسة Babli التي أجريت في كندا.[9]

الجدول 5 : يوضح نسبة انتشارCLT في بعض الدراسات العالمية المشابهة:

Study	Year	Country of study	Population	Incidence of hashimoto's thyroiditis(%)
J Lau et al	2021	Singapore	521	22.8%
Ye Yang et al	2023	China	614	19.5%
Siyuan Xu et al	2021	China	9210	19%
Saleha Babli et al	2018	Canada	475	35%
This study	2025	Syria	367	21.7%

كانت الخصائص السريرية (عمر المريض عند التشخيص و جنس المريض) متشابهة مع بعض من الدراسات العالمية، حيث أظهرت دراسة Babli(2018,Canada) [9] ودراسة J Lau(2021,Sigapore)[11]، عدم ارتباط بين التهاب الدرق اللمفاوي المزمن و عمر المريض و هو ما أظهرته دراستنا. بينما بيّنت دراستا Ya Yang (2023,China) [8] و Siyuan(2021,China) [10]ارتباطا بين الالتهاب اللمفاوي المزمن و العمر الأصغر للمرضى (قيمة p ذات دلالة إحصائية).

و اتفقت دراستنا مع الدراسات العالمية بعدم وجود ارتباط بين CLT وجنس المريض، باستثناء دراسة Siyuan (2021,China) ، التي بينت أن التهاب الدرق اللمفاوي المزمن أكثر احتمالا لإصابة الإناث وقد يعنى هذا الاختلاف إلى حجم العينة الكبير في هذه الدراسة مقارنة بحجم العينة في دراستنا والدراسات الأخرى.

الجدول 6: مقارنة بين الخصائص السريرية لمرضى PTC المترافقة وغير المترافقة مع CLT في دراستنا و بعض الدراسات العالمية:

Characteristic	References (Year,country)	Number of patient	With Hashimoto	Without Hashimoto	P Value
Age(years)	J Lau et al (2021,Sigapore)	521	48.3±15.5	46.2±14.4	NS
	Ye Yang et al (2023,China)	614	43.8±11.88	47.32±13.07	0.05>
	Siyuan Xu et al (2021,China)	9210	41.62±11	44.12±12	0.05>
	Saleha Babli et al(2018,Canada)	475	49.3±13.78	48±13.78	NS
	This Study (2025,Syria)	367	48.2±12.5	52.2±10.8	NS
Gender: (Male:Female)	J Lau et al (2021,Sigapore)	521	35:84	99:303	NS
	Ye Yang et al (2023,China)	614	14:106	133:361	NS
	Siyuan Xu et al (2021,China)	9210	142:1609	2196:5263	0.05>
	Saleha Babli et al(2018,Canada	475	20:146	58:258	NS
	This Study (2025,Syria)	367	6:75	53:235	NS

أمّا بالنسبة لعلاقة CLT بالعوامل الإنذارية النسيجية لكارسينوما الدرق الحليمية:

فلم تكن هناك علاقة هامة بين التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن و امتداد الورم خارج النسيج الدرقي (ETE) وهو ما اتفقت فيه دراستنا مع دراسة (Babli(2018,Canada[9] و اختلفت بذلك مع كل من دراسة(JLau(2021,Sigapore[11] ودراسة(Siyuan (2021,China [10]، حيث بينت الدراستان ارتباط CLT بمعدل امتداد ورمي خارج النسيج الدرقي أقل مقارنة مع PTC غير المترافقة مع التهاب لمفاوي مزمن.

كما اتفقت دراستنا مع الدراسات العالمية بعدم وجود تأثير لالتهاب الدرق اللمفاوي المزمن على كل من العوامل الإنذاريّة النّسيجية التالية للكارسينوما الحليمية: الغزو الوعائي اللمفاوي للورم LVI، تعدد البؤر الورمية وغزو المحفظة.

أمّا بالنسبة لحجم الورم فكان هناك توافق بين دراستنا ودراسة (Ye Yang (2023,China [8]، حيث اتفقت الدراستان على ارتباط التهاب الدّرق اللمفاوي المزمن بأورام حليمية درقية أصغر حجما، بقيمة p ذات دلالة إحصائية هامة.

الجدول 7: مقارنة بين الخصائص النسيجية لمرضى PTC المترافقة و غير المترافقة مع CLT في دراستنا و بعض الدراسات العالمية:

Characteristic	References (Year,country)	Number of patient	With Hashimoto	Without Hashimoto	P Value
ETE(present)	J Lau et al (2021,Sigapore)	521	37±31.1	181±45.0	0.05>
	Siyuan Xu et al (2021,China)	9210	658±38	3228±43	0.05>
	Saleha Babli et al(2018,Canada	475	39±23.5	64±20.7	NS
	This Study (2025,Syria)	367	10±12.5	62±21.6	NS
Mean Tumor Size(SD),cm	Ye Yang et al (2023,China)	614	0.91(0.75)	1.11(0.95)	0.05>
	Siyuan Xu et al (2021,China)	9210	1.2(0.7)	1.5(1.2)	NS
	Saleha Babli et al(2018,Canada	475	1.96(1.53)	2.06(1.62)	NS

	This Study (2025,Syria)	367	1.56(0.89)	1.82(1.12)	0.05>
Multifocality	J Lau et al (2021,Signapore)	521	48(38.7%)	151(37.6%)	NS
	Ye Yang et al (2023,China)	614	40(33.3%)	141(28.5%)	NS
	Siyuan Xu et al (2021,China)	9210	672(38%)	2690(36%)	NS
	Saleha Babli et al (2018,Canada)	475	82(49.4%)	127(41.4%)	NS
	This Study (2025,Syria)	367	32(40%)	92(32%)	NS
LVI(present)	J Lau et al (2021,Signapore)	521	22(18.5%)	86(21.4%)	NS
	Saleha Babli et al (2018,Canada)	475	20(12%)	35(11.3%)	NS
	This Study (2025,Syria)	367	28(35%)	113(39.3%)	NS
Capsular Invasion	J Lau et al (2021,Signapore)	521	13(10.9%)	54(13.4%)	NS
	Ye Yang et al (2023,China)	614	8(6.7%)	72(14.6%)	NS
	Saleha Babli et al (2018,Canada)	475	39(23.5%)	85(27.5%)	NS
	This Study (2025,Syria)	367	18(22.5%)	69(25%)	NS

الخلاصة:

وجدت علاقة هامة بين التهاب الدرق اللمفاوي المزمن و كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية.

و لم تؤثر هذه العلاقة على عوامل الإنذار النسيجية السيئة: كالغزو الوعائي اللمفاوي، الامتداد خارج النسيج الدرقي، غزو المحفظة وتعدد البؤر.

بينما لوحظ تأثير واضح لالتهاب الدرق اللمفاوي المزمن على كل من حجم الورم ونمطه النسيجي، حيث ترافق CLT مع أورام ذات حجم أصغر وكارسينوما حليمية من النمط المجهري بنسبة أكبر.

الباب الثالث

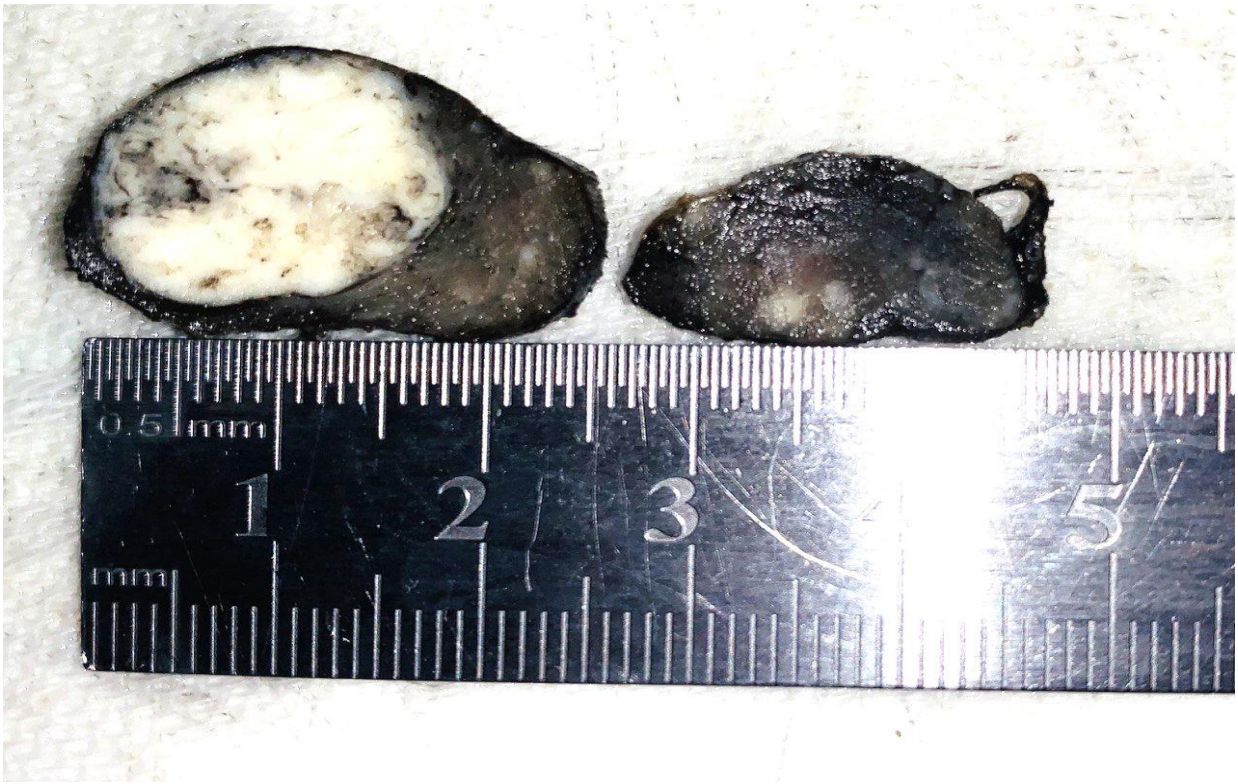
الاستنتاجات والمقترحات والتوصيات

إجراء الفحوصات الدورية و المتابعة الدقيقة للكشف المبكر عن الأورام الصغيرة و المجهرية لدى مرضى التهاب الدّرق اللّمفاوي المزمن.

عدم الحاجة لبرتوكولات علاجية مكثفة باعتبار التهاب الدرق اللمفاوي المزمن لا يرتبط بعوامل إنذارية سيئة، والتأكيد بالتالي على عدم اللجوء تلقائيّا إلى استئصال كامل الغدة الدرقية أو العلاج باليود المشع بشكل روتيني لمجرد تشخيص كارسينوما حليمية على خلفية التهاب درق لمفاوي مزمن.

حثّ أخصائيّي التشريح المرضي على البحث بشكل منهجي عن خصائص CLT في العينات النسيجية وتوثيق ذلك في التقرير النهائي مما يوجّه الطبيب لضرورة متابعة المريض و الكشف المبكر عن الكارسينوما في حال تطورها، ويساعد في تحديد مرضى الكارسينوما الحليمية الذين يتمتعون بإنذار أفضل وربط الخصائص النسيجية لديهم بالنتائج السريرية.

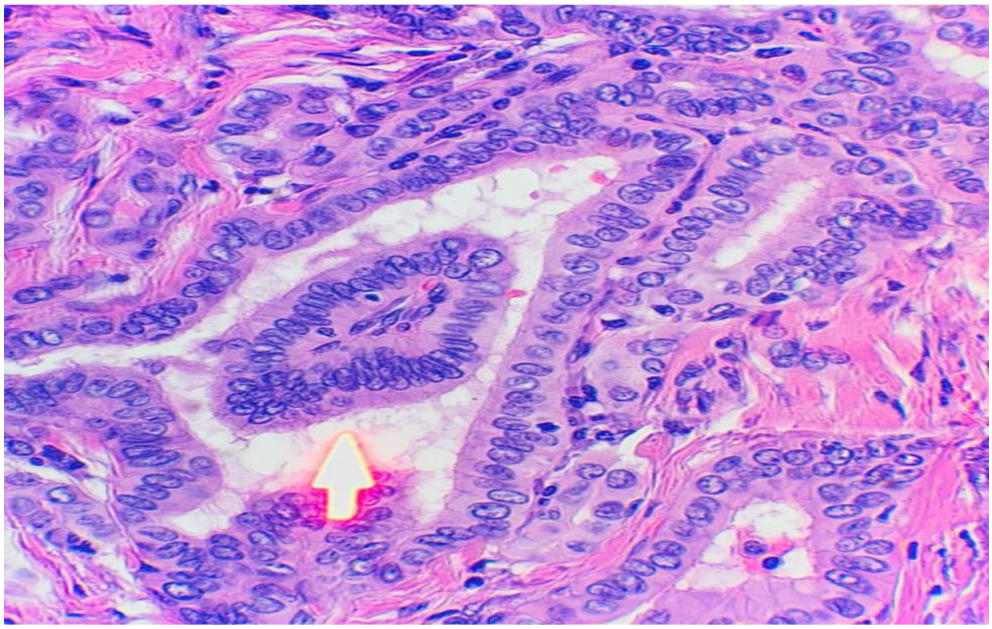
الحاجة لإجراء دراسات مستقبلية لفهم أوسع للآليات المناعية التي من المحتمل ارتباطها بتأثير مثبط لنمو الورم.



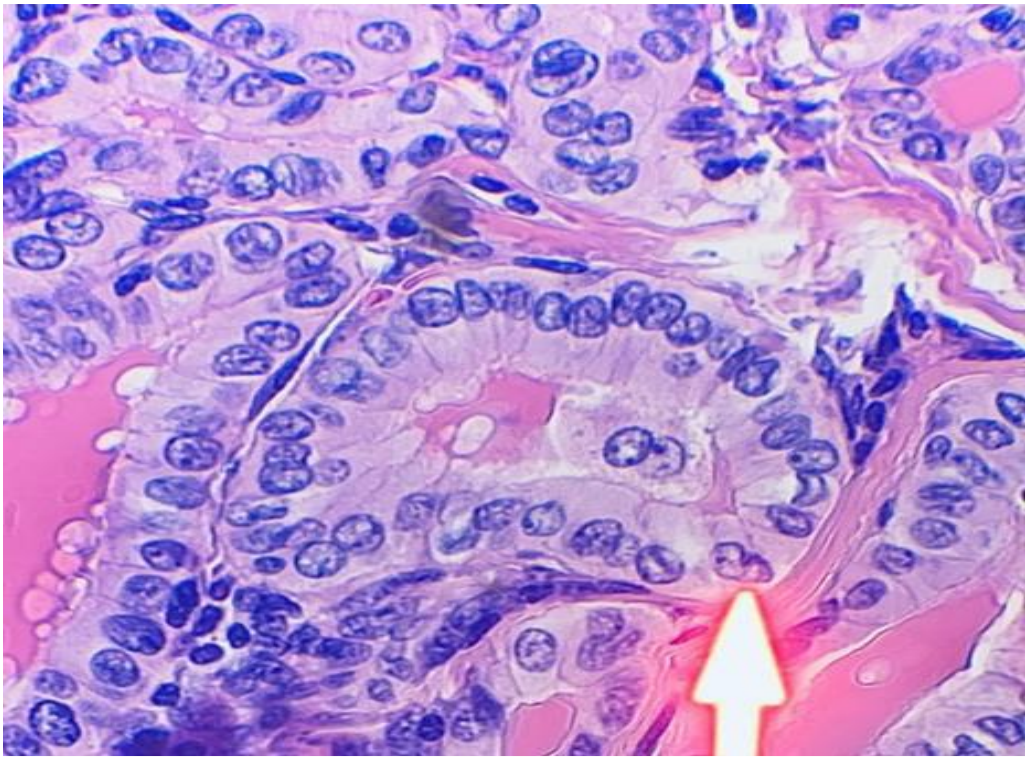
المظهر العياني لكارسينوما الدرق الحليمية

يظهر الورم على اليسار ككتلة ممحفظة صلبة بلون أبيض مع تبدلات كيسية في الجهة العلوية اليسرى من الورم بينما يظهر الورم على اليمين كبؤرتين ميليمتريتين بلون أبيض تمثلان كارسينوما حليمية ميكروية

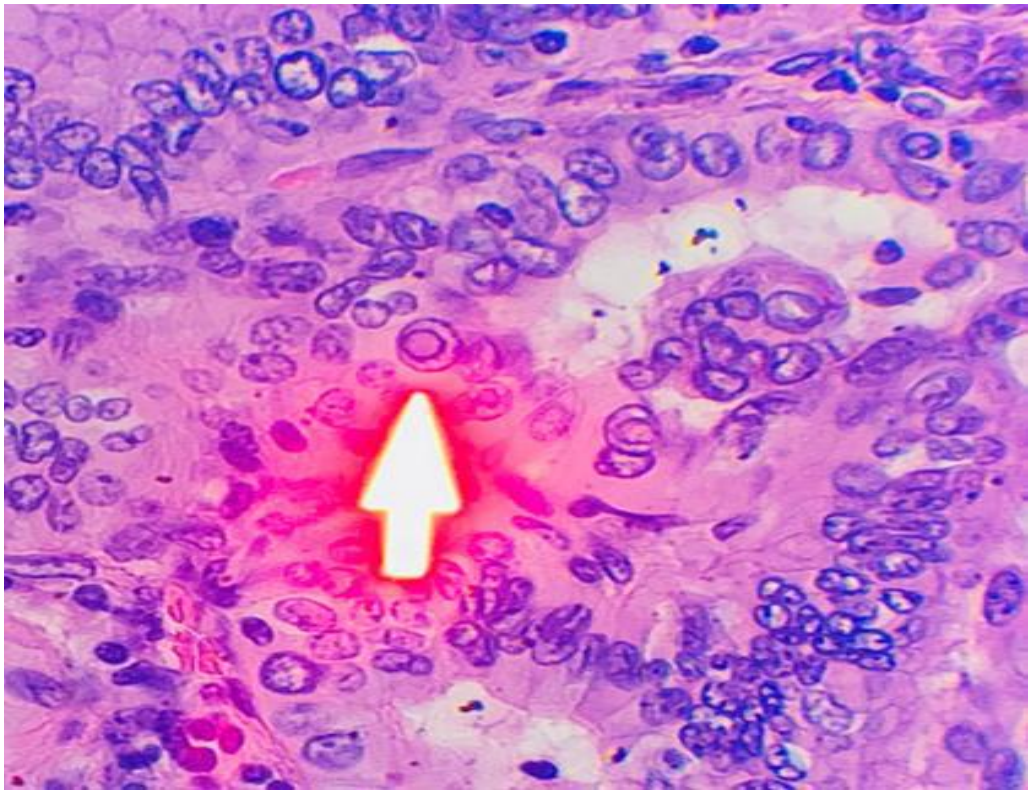
الصفات النووية المميزة لكارسينوما الدرق الحليمية



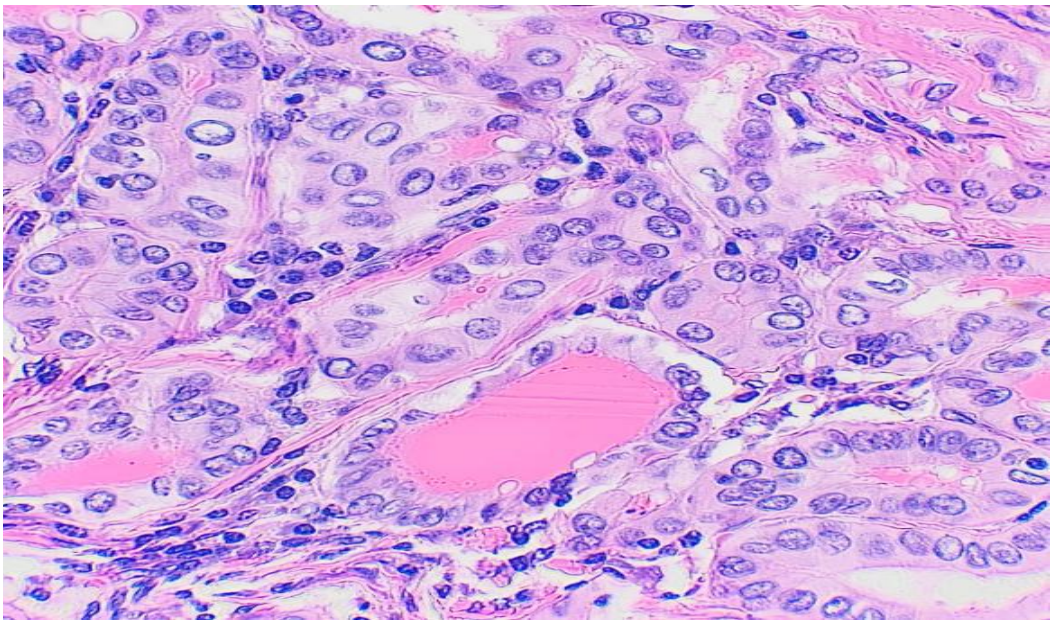
تراكب النوى و ازدحامها



المؤشر يشير إلى ثلمة طرفية من النواة وبجوارها إلى اليسار نواة تأخذ مظهر حبة البن

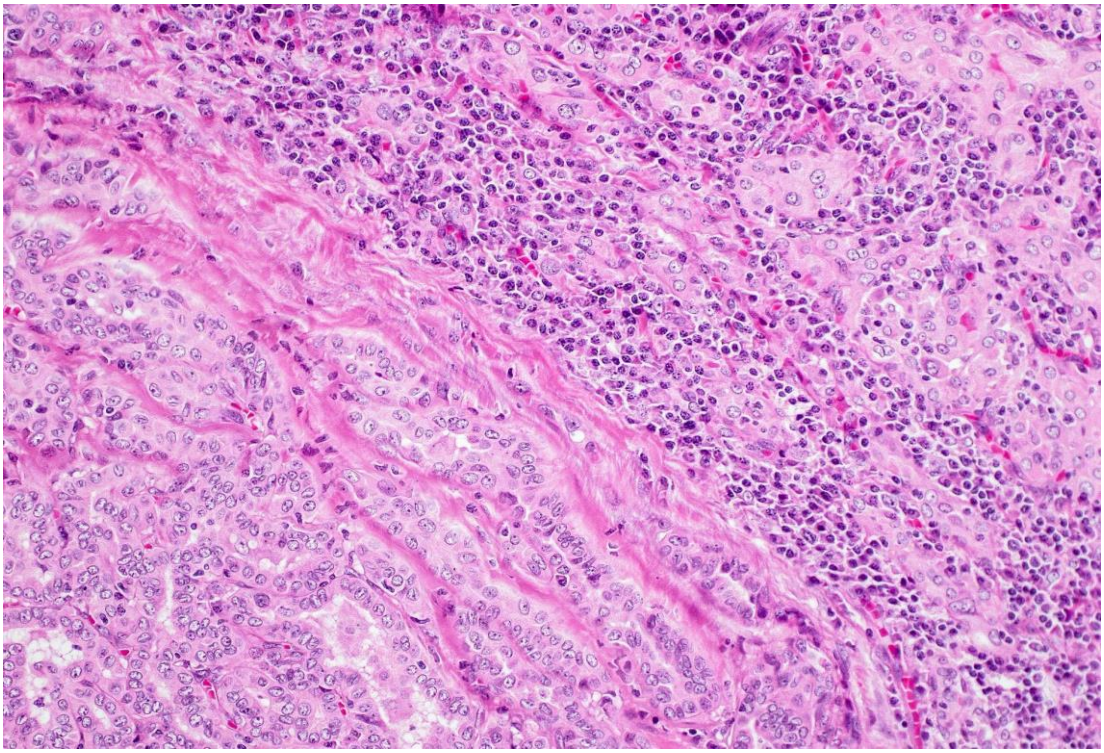


المؤشر يشير إلى اندخال نووي كاذب



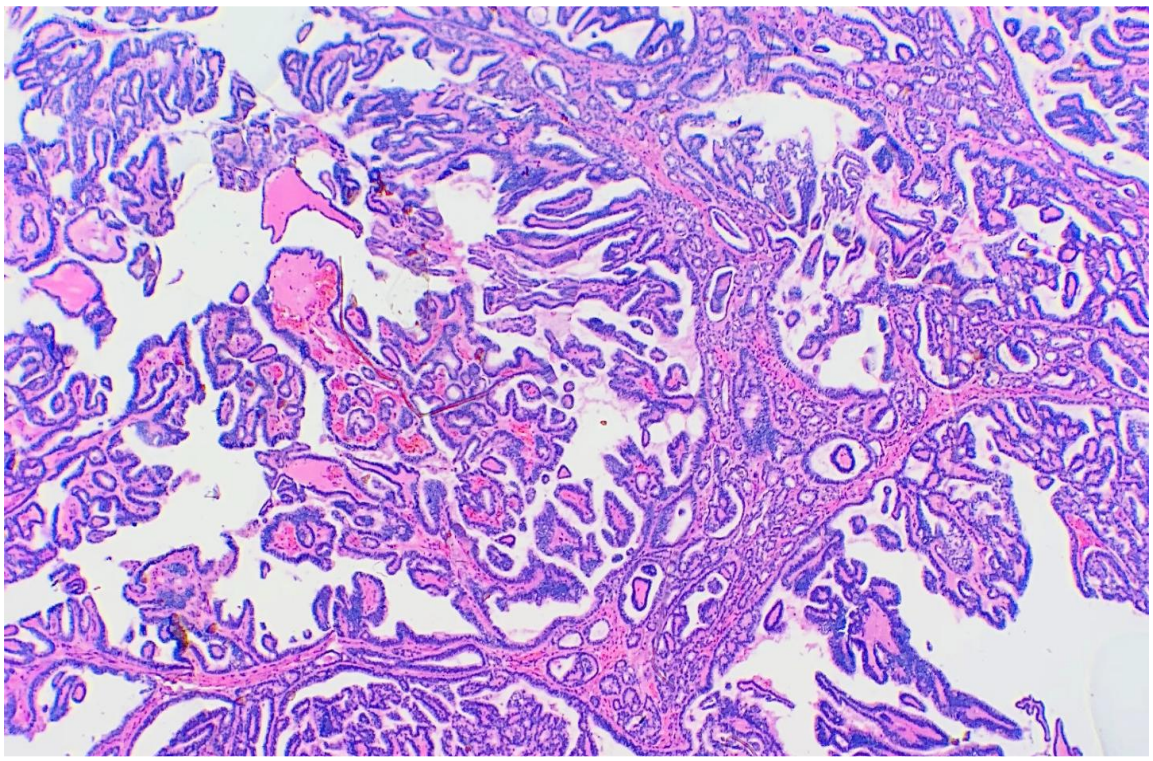
الأجربة الدرقية مبطنة بخلايا ذات نوى فارغةOrphan Annie Nuclei

PTC و التهاب الدرق اللمفاوي المزمن

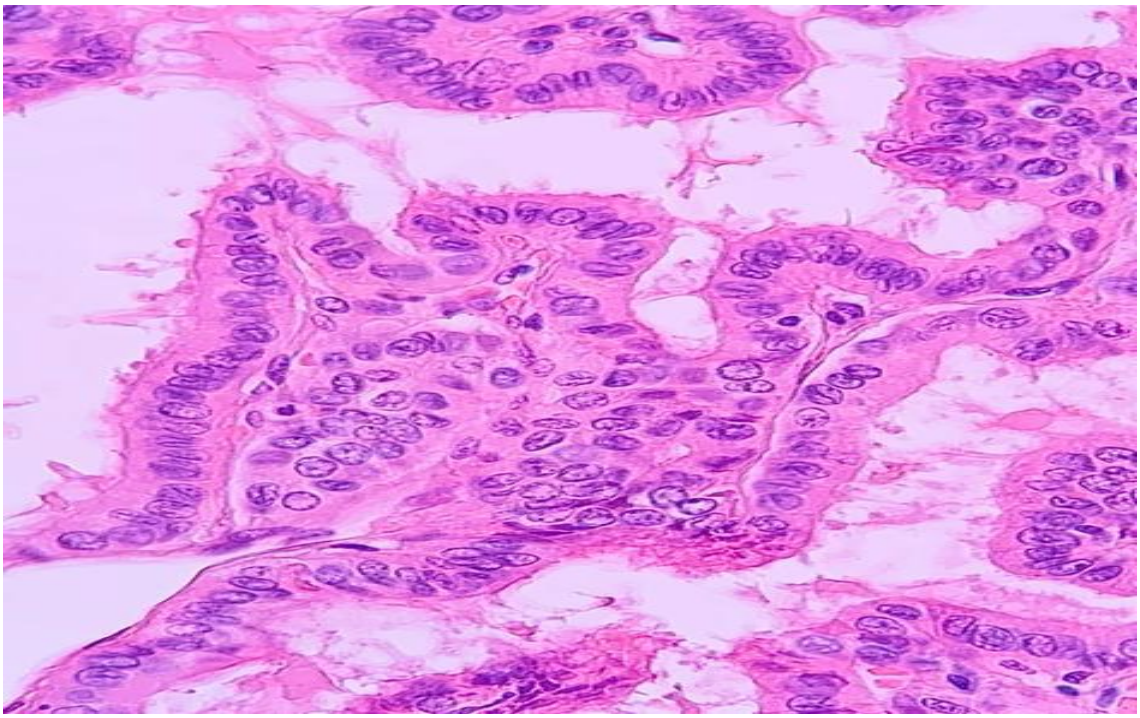


إلى يسار الصورة تظهر خلايا تملك الصفات النووية لـ PTC على خلفيّة التهاب درق لمفاوي مزمن

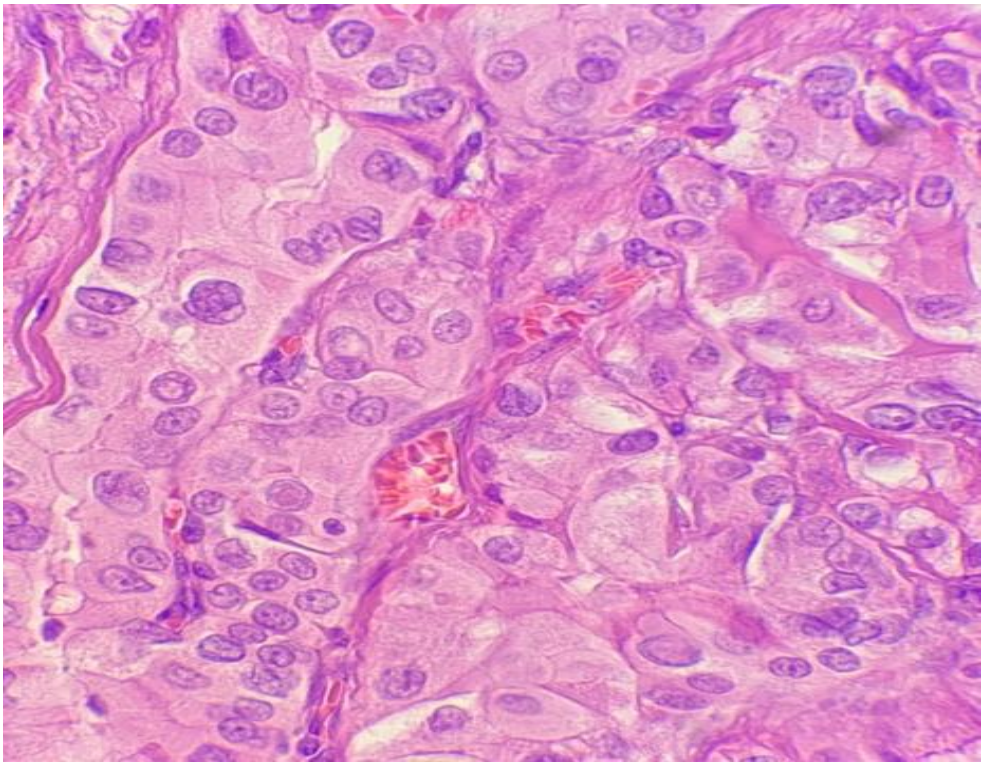
صور لبعض الأنماط النسيجية لكارسينوما الدرق الحليمية



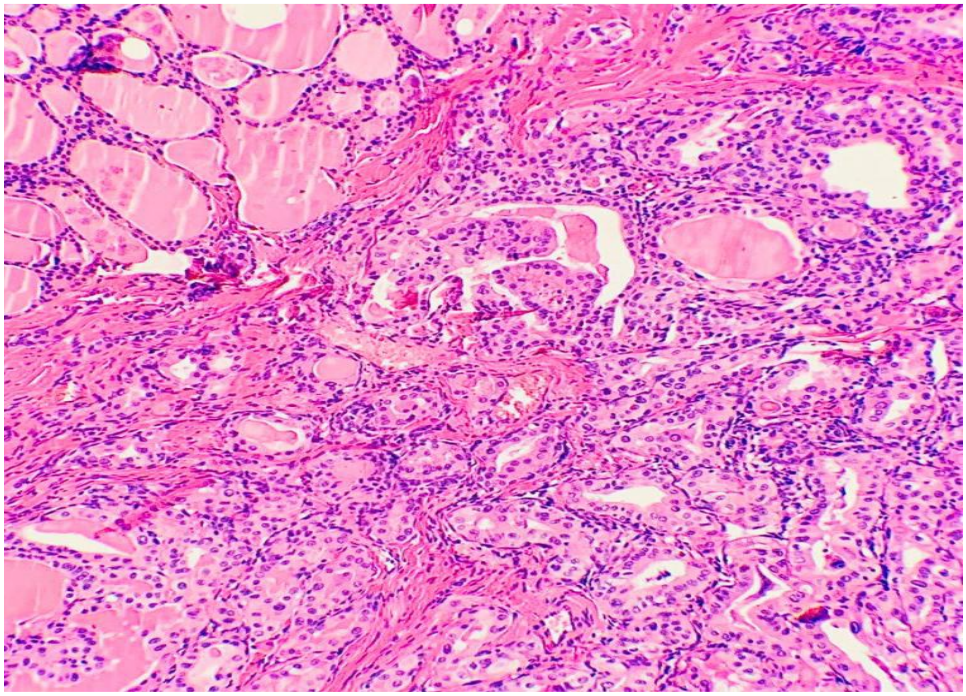
النمط الكلاسيكي



نمط الخلية الطويلة Tall Cell Variant



نمط الخلية المنتبجة Oncocytic



النمط الجريبيFollicular

Abstract

1. Introduction :Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most prevalent endocrine malignancy, and its incidence has been steadily increasing globally [1]. A common histological finding in thyroidectomy specimens is chronic lymphocytic thyroiditis (CLT), an autoimmune disorder and the leading cause of hypothyroidism [2]. The intriguing relationship between CLT and PTC has been the subject of extensive research, with studies reporting a wide variation in their coexistence, ranging from 10% to 35% [3, 4].

The clinical significance of this association remains controversial. Some studies suggest that CLT may foster a hostile microenvironment that inhibits tumor progression, leading to less aggressive disease characterized by smaller tumor size, lower rates of extrathyroidal extension, and reduced lymph node metastasis [5, 6]. Conversely, other research indicates that the chronic inflammatory state could potentially promote carcinogenesis [7]. Resolving this ambiguity is crucial for optimal patient management, as it could de-escalate treatment intensity for a specific patient subgroup.

This study aims to contribute to this discourse by analyzing the clinicopathological features of PTC in patients with and without concomitant CLT within a Syrian cohort, providing data from a previously underrepresented region in the literature.

2. Materials and Methods:

Study Design and Population: A retrospective,cross-sectional study with a comparative group design was conducted. The study was approved by the local institutional review board. We reviewed the archives of the Department of Pathology at the University National Hospital in Damascus between January 2020 and December 2024. Out of initially identified 391 PTC cases, 367 patients who underwent total or partial thyroidectomy were included. Exclusion criteria comprised other thyroid neoplasms (e.g., NIFTP, follicular carcinoma, medullary carcinoma) and recurrent cases.

Data Collection and Variables: Clinical data(age, sex) were retrieved from patient files. Histopathological parameters were meticulously re-evaluated by pathologists using archived slides and reports.

3. Results :

Baseline Characteristics: The final cohort consisted of 367 PTC patients.Concomitant CLT was identified in 80 patients (21.8%). The majority of patients in both groups were female (81.5% in PTC-only vs. 92.5% in PTC+CLT, p=0.42) and aged ≥40 years (72.1% vs. 71%, p=0.31).

Histopathological Findings: The PTC+CLT group had a significantly higher rate of microcarcinomas (tumors ≤1 cm: 46.2% vs. 37.6%) and no tumors larger than 4 cm (0% vs. 5.9% in PTC-only, p=0.002). The distribution of histological variants also differed significantly (p=0.004). The tall cell variant (1.7%) was only present in the PTC-only group, while the Warthin-like variant (1.2%) was exclusively found in the PTC+CLT group. Crucially,no statistically significant differences were observed between the two groups regarding LVI (35% vs. 39.3%, p=0.52), gross ETE (7.5% vs. 11.4%, p=0.55), multifocality (40% vs. 33.2%, p=0.47), capsular invasion (22.5% vs. 25%, p=0.58), or T-category staging (p=0.85).

Regression Analysis: Logistic regression confirmed that the presence of CLT was an independent predictor of smaller tumor size(OR for tumor <1cm = 2.3, 95% CI: 1.4–3.8, p=0.002) and the microcarcinoma variant (OR = 2.1, 95% CI: 1.3–3.4, p=0.004).

4. Discussion :Our study demonstrates a significant association between CLT and a less aggressive pathological profile in PTC, primarily characterized by smaller tumor size and a higher prevalence of microcarcinoma. This aligns with several international studies [5, 6, 8]. The proposed mechanism involves the robust lymphocytic infiltrate in CLT creating an immune-surveillance environment that may constrain tumor growth and progression [9].

The absence of a significant association between CLT and other adverse features like ETE, LVI, and advanced T-stage further supports the notion of a potential protective effect. Interestingly, the tall cell variant, known for its aggressive behavior, was absent in the CLT group, while the Warthin-like variant, which often arises in a background of thyroiditis, was exclusively present in this group—a finding consistent with existing literature [10]

Our findings have direct clinical implications. Patients with PTC and concomitant CLT might be candidates for more conservative surgical management (e.g., lobectomy instead of total thyroidectomy) and potentially less aggressive adjuvant therapy, given their favorable risk profile. This aligns with the modern trend towards de-escalation of treatment in low-risk thyroid cancer.

Study Limitations: The retrospective nature and the limited number of patients with central/lateral neck dissection data for nodal staging are the main limitations. A larger prospective multicenter study including molecular profiling could provide deeper insights.

5.Conclusion: In conclusion, our study from a Syrian cohort confirms that papillary thyroid carcinoma arising in a background of chronic lymphocytic thyroiditis exhibits a more indolent behavior, predominantly manifesting as smaller tumors and microcarcinomas without an increase in other high-risk pathological features. This underscores the importance of meticulous histopathological evaluation and suggests that the presence of CLT could be a favorable prognostic factor, aiding in risk stratification and personalized treatment planning for patients with PTC.

Key Words: Papillary Thyroid Carcinoma,Chronic Lymphocytic Thyroiditis.

الباب الخامس

المراجع:

1.. Boerner, S. L., & Asa, S. L. (2010). *Biopsy interpretation of the thyroid*. Lippincott Williams & Wilkins.

2. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. Elsevier health sciences.

3. Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., ... & Antonelli, A. (2019). Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *33*(6), 101367.

4. Graceffa, G., Patrone, R., Vieni, S., Campanella, S., Calamia, S., Laise, I., ... & Cipolla, C. (2019). Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients. *BMC endocrine disorders*, *19*(Suppl 1), 26.

5. Tang, Q., Pan, W., & Peng, L. (2022). Association between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *PloS one*, *17*(6), e0269995.

6. Rosai, J. (2011). *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. Elsevier Health Sciences.

7. Liu, Y., Lv, H., Zhang, S., Shi, B., & Sun, Y. (2021). The impact of coexistent Hashimoto's thyroiditis on central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Frontiers in endocrinology*, *12*, 772071.

8. Yang, Y., Liu, J., Shi, X., & Wang, M. (2023). Clinical and pathological characteristics of patients with papillary thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyroiditis: A retrospective cohort study. *Cancer Control*, *30*, 10732748231199647.

9. Babli, S., Payne, R. J., Mitmaker, E., & Rivera, J. (2018). Effects of chronic lymphocytic thyroiditis on the clinicopathological features of papillary thyroid cancer. *European thyroid journal*, *7*(2), 95-101.

10. Xu, S., Huang, H., Qian, J., Liu, Y., Huang, Y., Wang, X., ... & Liu, J. (2021). Prevalence of Hashimoto thyroiditis in adults with papillary thyroid cancer and its association with cancer recurrence and outcomes. *JAMA network open*, *4*(7), e2118526-e2118526.

11. Lau, J., Lee, J., Mahipal, M., Yang, S. P., Tan, W. B., Yuan, N. K., & Parameswaran, R. (2022). Hashimoto's thyroiditis on outcomes in papillary thyroid cancer revisited: experience from South East Asia. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, *104*(6), 465-471.

12. Parlak, S. N. (2022). Embryology and Histology of The Parathyroid Glands. *Anatolian Journal of Biology*, *3*(2), 11-13.

13. Cardesa, A., & Slootweg, P. J. (2006). Pathology of the Head and Neck. *Cardesa, P. Slootweg.–2006.–3838 p*.

14. Thompson, L. D., & Wenig, B. M. (2016). *Diagnostic Pathology: Head and Neck E-Book: Diagnostic Pathology: Head and Neck E-Book*. Elsevier Health Sciences.

15. Mills, S. E. (2012). *Histology for pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins.

16. Osborne, D., Choudhary, R., Vyas, A., Kampa, P., Abbas, L. F., Chigurupati, H. D., ... & VYAS, A. (2022). Hashimoto's thyroiditis effects on papillary thyroid carcinoma outcomes: a systematic review. *Cureus*, *14*(8).

17. Sakiz, D., Sencar, M. E., Calapkulu, M., Unsal, I. O., Aktas, L., Ucan, B., ... & Cakal, E. (2021). The effects of chronic lymphocytic thyroiditis on clinicopathologic factors in papillary thyroid cancer. *Endocrine Practice*, *27*(12), 1199-1204.
18. Mills, S. E., Carter, D., Greenson, J. K., Reuter, V. E., & Stoler, M. H. (2012). *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. Lippincott Williams & Wilkins.
19. Al-Brahim, N., & Asa, S. L. (2006). Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Archives of pathology & laboratory medicine*, *130*(7), 1057-1062.
20. Coca-Pelaz, A., Shah, J. P., Hernandez-Prera, J. C., Ghossein, R. A., Rodrigo, J. P., Hartl, D. M., ... & Ferlito, A. (2020). Papillary thyroid cancer—aggressive variants and impact on management: a narrative review. *Advances in therapy*, *37*(7), 3112-3128.
21. Abdullah, M. I., Junit, S. M., Ng, K. L., Jayapalan, J. J., Karikalan, B., & Hashim, O. H. (2019). Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *International journal of medical sciences*, *16*(3), 450.
22. Lloyd, R. V. (2012). *Endocrine pathology*. Springer Science & Business Media.
23. Lam, A. K., & Lee, K. T. W. (2022). Application of immunohistochemistry in papillary thyroid carcinoma. In *Papillary Thyroid Carcinoma* (pp. 175-195). Humana, New York, NY.
24. Lee, J. H., Shin, J. H., Lee, H. W., Oh, Y. L., Hahn, S. Y., & Ko, E. Y. (2015). Sonographic and cytopathologic correlation of papillary thyroid carcinoma variants. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *34*(1), 1-15.
25. Punthakee, X., Palme, C. E., Franklin, J. H., Zhang, I., Freeman, J. L., & Bedard, Y. C. (2005). Fine-Needle Aspiration Biopsy Findings Suspicious for Papillary Thyroid Carcinoma: A Review of Cytopathological Criteria. *The Laryngoscope*, *115*(3), 433-436.
26. Malloy, K. M., & Cunnane, M. F. (2008). Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surgical oncology clinics of North America*, *17*(1), 57-70.
27. Cheng, L., Netto, G. J., & Eble, J. N. (Eds.). (2023). *Molecular surgical pathology*. Springer Nature.
28. LiVolsi, V. A. (2011). Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathology*, *24*, S1-S9.
29. Iida, F., Sugenoya, A., & Muramatsu, A. (1991). Clinical and pathologie properties of small differentiated carcinomas of the thyroid gland. *World journal of surgery*, *15*(4), 511-515.
30. Evans, H. L. (1987). Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid: a study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *The American journal of surgical pathology*, *11*(8), 592-597.

Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
And Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pathology

Association of Chronic Lymphocytic Thyroiditis With Papillary Carcinoma in National University Hospital in Damascus:

A Retrospective Cross Sectional Study

A dissertation Submitted in Fulfilment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pathology

BY

Dr. Hazar Moataz Alboushi

Supervisor

Prof. Dr. Lina Alhaffar

2025 AD