الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

انتشار كارسينوما الدرق الحليمية عديدة البؤر و ترافق تعدد البؤر مع العوامل الإنذارية في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق: دراسة مقطعية مستعرضة

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

إعداد طالبة الدراسات العليا

علياء محمد منير الايتوني

إشراف

المدرس الدكتور فريز أحمد

قسم الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

كلية الطب البشري- جامعة دمشق

1445هـ ـ 2023م

قرار لجنة الحكم و توقيعات لجنة المناقشة Approval

نُوقِشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (انتشار كارسينوما الدرق الحليمية عديدة البؤر و ترافق تعدد البؤر مع العوامل الإنذارية في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق: دراسة مقطعية مستعرضة) في جلسة علنية بتاريخ / /٢٠٢٣،

و بعد الاطلاع على النسخة المعدّلة المقدّمة من قبل طالبة الدراسات العليا: **علياء الايتوني** تبين أنه جرى التقيّد بالملاحظات كلها، و أُجريت التصويبات المطلوبة كلها، و أُجيزت من قبل **أعضاء لجنة التحكيم التالية أسماؤهم:**

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

الاسم: أ.د.محمّد إيّاد الشّطّي

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

الاسم: م.د.فريز أحمد

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

الاسم: أ.د.وليد الصّالح

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرّح بعلمي الكامل و قبولي:

١- أن كل ما ينتج عن البحث و الأطروحة هو ملكية فكرية و مالية بالتشارك مع جامعة دمشق، و أنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية و غيرها من وسائل النشر).

٢- أنه ليس هناك أي جزء من هذه الأطروحة اُقتبِس من عمل علمي آخر أو أُنجِز للحصول على شهادةٍ أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي في الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم و التوقيع:

علياء الايتوني

شكر و تقدير Acknowledgment

الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي

الذي تفضّل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، و قدّم نصائحه و ملاحظاته بكامل المحبة و الدعم، و كان طوال هذه السنوات المعلم المخلص و السند الداعم و المرشد الأمين، و الذي لولا تشجيعه الدائم و توجيهه المستمر لما أكملت في هذا الطريق ...أدامك الله ذخراً لنا و لهذا البلد الطيب ... لك منا كل الشكر و المحبة و الاحترام و التقدير.

المدرس الدكتور فريز أحمد

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز و صاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته و علمه الكثير، و لم يبخل بأية معلومة أو ملاحظة، له مني كل التقدير و الاحترام و الشكر الخالص لإشرافه على هذا البحث، مع تمنياتي له بدوام الصحة و العافية.

الأستاذ الدكتور وليد الصالح

الذي شرفني بتقييم البحث و المشاركة في لجنة الحكم، و ما قدمه من ملاحظات و نصائح، لك مني كل الشكر و الاحترام و التقدير.

الاهـــــــــــــداء

إلى النعمة العظيمة التي منّ الله بها عليّ

إلى الملاذ الآمن و الحضن الدافىء الذي احتواني

إلى سندي و عضدي و سر نجاحي

إلى والديّ الحبيبين

إلى قرتي العين و ساكنتي الروح

إلى سر قوتي و إصراري و عزيمتي

إلى أغلى ما أملك

ابنتيّ شام و سلام

أهديكم هذا العمل المتواضع و أسأل الله الرؤوف الرحيم أن يحفظكم بحفظه.

فهرس المحتويات Table of Contents

	العنوان	رقم الصفحة
	الباب الأول: الدراسة النظرية	5
الفصل الأول:		5
	لمحة عن التطور الجنيني و تشريح الغدة الدرقية	5
	البنية النسيجية الطبيعية للغدة الدرقية	7
الفصل الثاني: أورام الغدة الدرقية		12
الفصل الثالث: كارسينوما الدرق الحليمية		13
	الوبائيات	13
	التظاهر السريري	14
	الوسائل التشخيصية	14
	الإمراضية	15
	المظهر العياني	21
	المظهر النسيجي	22
	الأنماط النسيجية الفرعية	28
	العوامل الإنذارية و التنبؤية	34
	الباب الثاني: الدراسة العملية	
الفصل الأول: مبررات وأهداف الدراسة		44
الفصل الثاني: المواد والطرائق		44
الفصل الثالث: نتائج الدراسة		49
الفصل الرابع: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية		62
الباب الثالث: الإستنتاجات والمقترحات والتوصيات		*66*
الباب الرابع: الصور العيانية و النسيجية من الدراسة الحالية		*67*
الباب الخامس: المراجع		*72*
الباب السادس: الملاحق		*80*
الملخص باللغة الإنكليزية		83

فهرس الوسائل الإيضاحية والإجرائية في البحث:

قائمة بالأشكال والصورList of Figures

الشكل	الدلالة	رقم الصفحة
1	صورة نسيجية للأجربة الدرقية الطبيعية	8
2	صورة نسيجية لظاهرة نتوء ساندرسون	9
3	سبل MAPK,AKT في سرطان الغدة الدرقية	17
4	دور TERT في سرطان الغدة الدرقية	19
5	شذوذات الغشاء النووي المميزة لـــPTC	23
6	المعايير الشكلانية الخلوية للاندخالات الكاذبة في PTC	23
7	ارتباط الفئات التشخيصية و التغيرات الجزيئية مع السمات المورفولوجية في الأورام المشتقة من الخلايا الجريبية	27
8	صورة نسيجية للغزو الوعائي اللمفاوي	40

قائمة بالجداول List of Tables

رقم الجدول	الدلالة	رقم الصفحة
1	الخصائص الوصفية لعينة الدراسة	49
2	العوامل السريرية و النسيجية في MPTC/UPTC	51
3	التحليل أحادي المتغير للمميزات السريرية و النسيجية في حدوث تعدد البؤر	60
4	التحليل متعدد المتغيرات للمميزات النسيجية في حدوث تعدد البؤر	61
5	نسبة انتشار MPTC في بعض الدراسات العالمية الحديثة المشابهة	62
6	العلاقة بين تعدد البؤر و الخصائص السريرية للمرضى في بعض الدراسات العالمية المشابهة	63
7	العلاقة بين تعدد البؤر و العوامل الإنذارية النسيجية في بعض الدراسات العالمية المشابهة	65

جدول المصطلحات و الاختصارات الطبية: Table Of Abbreviations

الاختصار	الشرح
PTC	Papillary Thyroid Carcinoma
MPTC	Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma
UPTC	Unifocal Papillary Thyroid Carcinoma
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
PI3K	phosphatidylinositol 3□kinase
RAS	Rat sarcoma
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
NIFTP	Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features

الملخص :

خلفية البحث :

تعد كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية أشيع خباثات الغدد الصماوية بشكل عام و الكارسينوما الأكثر شيوعاً في الدرق حيث تشكل نسبة ٨٠% من أورام الغدة الدرقية.

يعتبر تعدد البؤر الورمية شائعاً في كارسينوما الدرق الحليمية، و قد اقترحت العديد من الدراسات العالمية وجود علاقة بين تعدد البؤر و جملة من العوامل الإنذارية التي تتوقع سير المرض و النكس و منها :عمر المريض، حجم الورم و نمطه النسيجي، الغزو الوعائي اللمفاوي، الامتداد خارج النسيج الدرقي، و النقائل للعقد اللمفاوية.

هدف البحث:

يتجه هذا البحث إلى دراسة نسبة انتشار الكارسينوما الحليمية متعددة البؤر و ترافقها مع العوامل الإنذارية السريرية و النسيجية بالمقارنة مع الكارسينوما الحليمية وحيدة البؤرة في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق من خلال دراسة مقطعية مستعرضة راجعة للحالات المشخصة في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي خلال أربعة أعوام من بداية عام٢٠١٩ حتى نهاية عام ٢٠٢٢ و الملونة بالتلوينات النسيجية الروتينية.

المواد والطرائق : شملت الدراسة ٢٣٢ حالة مشخصة كارسينوما درق حليمية و خاضعة لاستئصال غدة درقية تام، دُرِست هذه الحالات دراسة راجعة و قُسِّمت على مجموعتين: كارسينوما حليمية متعددة البؤر و كارسينوما حليمية وحيدة البؤرة.

النتائج:

وجدت الكارسينوما الحليمية متعددة البؤر عند ٩٦ مريض (٤١.٤%) و الكارسينوما وحيدة البؤرة عند ١٣٦ مريض (٥٨.٦%).

و قد وجد أن ٤٥% من حالات الكارسينوما عديدة البؤر كانت كارسينوما مجهرية كما أن ٦٧.٧% من حالات كارسينوما عديدة البؤر كانت ثنائية الجانب.

كان النمط النسيجي الفرعي المختلط في الكارسينوما المتعددة البؤر أعلى منه في الكارسينوما وحيدة البؤرة و بدلالة هامة احصائياً (قيمة P= ٠.٠٠٠٠٩)، الغزو الوعائي اللمفاوي أيضاً شوهد بنسب أعلى في الكارسينوما عديدة البؤر منه في الكارسينوما الوحيدة البؤرة و بدلالة هامة احصائياً(قيمةP= ٠.٠٠٠٠٠٧).

كذلك النقائل للعقد اللمفاوية كانت بنسبة أعلى في الكارسينوما عديدة البؤر منها في الكارسينوما الوحيدة البؤرة و بدلالة احصائية هامة (قيمة P=٠.٠٤) و كانت هذه النقائل إلى العقد اللمفاوية الرقبية الجانبية بنسبة أعلى أي بمرحلة متقدمة أكثر حسب نظام التصنيف المرحلي TNM(قيمة P= ٠.٠٣).

التحليل أحادي المتغير أظهر أن حجم الورم (OR=2.417, 95%CI=1.197-4.881, P=0.014) الغزو الوعائي اللمفاوي (OR=2.946,95%CI=1.712-5.069, P=0.000)، إصابة العقد اللمفاوية (OR=2.224, 95%CI=1.008-4.904, P=0.048)، و تصنيف N المرضي المتقدم (OR=3.785, 95%CI=1.284-11.157, P=0.016) مرتبطة بزيادة خطر تعدد البؤر (قيمة P <٠.٠٥).

التحليل متعدد المتغيرات بين أن الغزو الوعائي اللمفاوي OR=2.792, 95%CI=1.472-5.294, (P=0.002)، يملك قيمة إنذارية مستقلة تزيد احتمالية تعدد البؤر الورمية في كارسينوما الدرق الحليمية.

الخلاصة :

تعدد البؤر الورمية أمر شائع الحدوث في كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية و نسبة كبيرة منها عبارة عن كارسينوما مجهرية.

هناك علاقة هامة بين تعدد البؤر و بعض العوامل الإنذارية التي تزيد احتمالية النكس: حجم الورم المتقدم، الغزو الوعائي اللمفاوي، النقائل للعقد اللمفاوية الجانبية.

الغزو الوعائي اللمفاوي عامل مؤهب و مستقل لحدوث التعددية البؤرية في كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية.

نوصي بالفحص العياني الدقيق للعينة النسيجية لتحري البؤر الورمية خصوصاً المجهرية منها.

تفضيل استئصال الغدة الدرقية بالكامل عن استئصال فص واحد لشيوع الكارسينوما العديدة البؤر و الثنائية الجانب.

ضرورة المراقبة الحثيثة بعد الاستئصال الجراحي للعقد اللمفاوية الرقبية الجانبية في حالات الكارسينوما الحليمية عديدة البؤر.

كلمات رئيسة (مفتاحية): كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية Papillary Thyroid Carcinoma، التعددية البؤرية .Multifocality

الجـــــــ

الجزء التمهيدي

١- المقدمة:

وفقًا للوكالة الدولية لأبحاث السرطان، فإن أورام الغدة الدرقية الخبيثة مسؤولة عن ٣% من حالات السرطان الجديدة و ٠,٤% من الوفيات الجديدة لجميع السرطانات مجتمعة في جميع أنحاء العالم في عام ٢٠٢٠.

تعتبر كارسينوما الدرق الحليمية أشيع خباثات الغدد الصماوية بشكل عام و الكارسينوما الأكثر شيوعاً في الدرق حيث تشكل نسبة ٨٠% من أورام الدرق.(Lam, 2022c)

بشكل عام غالباً ما تكون الكارسينوما الحليمية ذات سير بطيء و إنذار ممتاز لكن على الرغم من ذلك تبدي بعض الحالات سلوكاً عدوانياً و إنذاراً سيئاً تبعاً لعوامل سريرية ونسيجية كعمر المريض و جنسه ، حجم الورم ، النمط النسيجي ، تعدد بؤر الورم ، الامتداد خارج الدرق، إصابة حواف الاستئصال ،الغزو اللمفاوي الوعائي ، النقائل للعقد اللمفاوية و النقائل البعيدة و تلعب العوامل الإنذارية النسيجية و مرحلة الورم الدور الأهم في وضع خطة العلاج بعد الجراحة.

يعد تعدد البؤر الورمية أمراً شائعاً في كارسينوما الدرق الحليمية حيث (١٨-٨٧)% من كارسينوما الدرق الحليمية تكون متعددة البؤر و يعرّف بوجود بؤرتين ورميتين منفصلتين أو أكثر ضمن نسيج الدرق.(H et al., 2021)

٢-مشكلة البحث :

وجدت العديد من الدراسات علاقة هامة بين تعدد البؤر و ارتفاع معدل النكس مع الأخذ بعين الاعتبار عمر المريض ، حجم الورم و عدد البؤر الورمية كما اعتبرت التعددية البؤرية أحد عوامل الخطورة للنقائل للعقد اللمفاوية.

و لا يكفي اليوم أن يشخص الورم بل من الضروري توقع سير المرض و إنذاره لوضع خطة مناسبة لكل مريض للمراقبة و المتابعة بالعلاج المتمم.

٣-تساؤلات البحث:

ماهي نسبة انتشار تعدد البؤر و ما مدى ترافقها مع العلامات الإنذارية السريرية و النسيجية في كارسينوما الدرق الحليمية ؟

٤-الفرضية البحثية:

لتعدد البؤر في كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية علاقة بالعوامل الإنذارية و التنبؤية.

٥-مسلمات البحث:

هناك دور مثبت لعمر المريض، حجم الورم، النمط النسيجي، امتداد الورم خارج الدرق، الغزو اللمفاوي الوعائي، النقائل للعقد اللمفاوية في توقع سير المرض و الإنذار في كارسينوما الدرق الحليمية.

٦-الهدف من البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة نسبة انتشار كارسينوما الدرق الحليمية متعددة البؤر و ترافقها مع العوامل الإنذارية السريرية و النسيجية بالمقارنة مع كارسينوما الدرق الحليمية وحيدة البؤرة.

٧-أهمية البحث:

هناك زيادة ملحوظة في انتشار كارسينوما الدرق الحليمية في العقود الأخيرة نظراً لازدياد نسبة اكتشافها و خصوصاً المجهرية منها باستخدام الموجات فوق الصوتية و الرشافة بالابرة الدقيقة الموجهة بالموجات فوق الصوتية.

تأتي أهمية هذا البحث في دراسة مدى ترافق تعدد البؤر الورمية مع العوامل الإنذارية النسيجية التي تحمل خطورة للنكس و بالتالي تأثيرها في مراقبة المريض بعد الجراحة و تحديد خطة العلاج .

٨-مبررات البحث :

ازدياد نسبة انتشار كارسينوما الدرق الحليمية في السنوات الماضية في جميع أنحاء العالم ، و أهمية التقييم النسيجي في تحديد الإنذار و خطة علاج المريض و المتابعة بعد الاستئصال الجراحي .

٩-محدوديات البحث :

لا يخوض هذا البحث في الاختبارات البيولوجية و المورثية المتممة التي لها دور يضاف في التنبؤ بسير الورم و تحديد الإنذار و ذلك بسبب صعوبة تأمين مثل هذه الاختبارات في مكان إجراء الدراسة ضمن الظروف الحالية.

١٠- منهج البحث و أدواته:

دراسة مقطعية مستعرضة راجعة مع جملة مقارنة retrospective cross sectional study with comparative group لعينات المرضى الخاضعين لاستئصال غدة درقية تام و المشخصة أورامهم في مخبر التشريح المرضي ككارسينوما حليمية درقية في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق للفترة ما بين الأعوام ٢٠١٩-٢٠٢٢.

معايير الاشتمال للبحث : جميع المرضى الخاضعين لاستئصال تام للغدة الدرقية المقبولين في مشفى الأسد الجامعي و المشخصين كارسينوما درق حليمية عديدة البؤر.

جملة المقارنة : جميع المرضى الخاضعين لاستئصال تام للغدة الدرقية المقبولين في مشفى الأسد الجامعي و المشخصين كارسينوما درق حليمية وحيدة البؤرة.

معايير الاستبعاد من البحث: المرضى الخاضعين لاستئصال درق جزئي أو المرضى المشخصين بأورام أخرى غير الحليمية بنفس وقت تشخيص الكارسينوما الحليمية.

١١- الدراسات المرجعية:

في دراسة (J. M. Kim, 2021) الكورية التي شملت ٤٣٤ مريضاً، كانت نسبة حالات الكارسينوما الحليمية العديدة البؤر ٣١% من مجمل حالات الدراسة و وجدوا ترافقاً هاماً بين تعدد البؤر و النقائل للعقد اللمفاوية الرقبية و النكس و أوصوا بضرورة المراقبة بعد العمل الجراحي.

دراسة (Del Rio et al., 2021) الايطالية ضمت ٢٣٨ مريضاً، كانت نسبة حالات الكارسينوما الحليمية العديدة البؤر ٣٤.٩% من مجمل حالات الدراسة و وجدوا أن كل من امتداد الإصابة الورمية خارج الدرق، و العمر المتقدم للمريض عند التشخيص كانت أكثر تواتراً في الكارسينوما عديدة البؤر منها في الكارسينوما وحيدة البؤرة.

دراسة (Feng et al., 2020) الصينية شملت ٦٣٥ مريضاً، كانت نسبة حالات الكارسينوما الحليمية العديدة البؤر ٢٤.٧% من مجمل حالات الدراسة و وجدوا أن كل من امتداد الإصابة الورمية خارج الدرق، الغزو الوعائي اللمفاوي، النقائل للعقد اللمفاوية الرقبية المركزية كانت أكثر تواتراً في الكارسينوما عديدة البؤر منها في الكارسينوما وحيدة البؤرة و أن تعدد البؤر كان ذو قيمة إنذارية هامة خصوصاً في الأورام التي يفوق حجمها ١ سم.

دراسة (Gur et al., 2019) التركية ضمت ٣٠٥ مريضاً، كانت نسبة حالات الكارسينوما الحليمية العديدة البؤر ٥٤% من مجمل حالات الدراسة و وجدوا أن كل من النمط النسيجي المختلط، حجم الورم أكبر من ١ سم، النقائل للعقد اللمفاوية الرقبية كانت أكثر تواتراً في الكارسينوما عديدة البؤر منها في الكارسينوما وحيدة البؤرة، و وجدوا أن النمط النسيجي المختلط كان عاملاً تنبؤياً مستقلاً لحدوث تعدد البؤر.

١٢- مكونات البحث :

يتكون البحث من ستة أبواب هي:

الباب الأول : هو القسم النظري يتكون من ثلاثة فصول هي:

الفصل الأول : الغدة الدرقية: المنشأ الجنيني، التشريح، البنية النسيجية

الفصل الثاني : أورام الغدة الدرقية.

الفصل الثالث: كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية.

الباب الثاني هو القسم العملي و يتكون من أربعة فصول هي:

الفصل الأول : مبررات وأهداف البحث، تصميم البحث.

الفصل الثاني :المواد والطرائق.

الفصل الثالث :النتائج :ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا لها في دراستنا. الفصل الرابع : المناقشة : ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها ومقارنتها بالدراسات العالمية المشابهة.

الباب الثالث :الخاتمة : يحوي الاستنتاجات والمقترحات والصعوبات والتوصيات وخلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث.

الباب الرابع :الصور العيانية و النسيجية من الدراسة الحالية.

الباب الخامس :المراجع.

الباب السادس: الملاحق.

الباب الأول:

الدراسة النظرية

الفصل الأول:

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 تنزل الدرقية 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 و تختفي فيما بعد أو قد تترك بقايا لها تعرف باسم الفص الهرمي عند ٤٠% من الأفراد.

مع متابعة التطور تنزل الدرقية أمام العظم اللامي و الغضاريف الحنجرية و 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 من طبيعة عصبية غدية صماوية و تشتق من العرف العصبي تنتج الكالسيتونين الذي يعمل على تنظيم مستويات الكالسيوم في الجسم. (Ernst et al., 2019)

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 ضام 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 تبعاً لموقعها إلى سبعة مستويات:

- المستوىI: مجموعة العقد تحت الفك و تحت الذقن.
- المستويات II–III–IV: مجموعة العقد حول الوداجي الباطن.
- المستوى V : مجموعة مثلث العنق الخلفي و تضم العقد اللمفاوية على مسير العصب الشوكي اللاحق و الشريان الرقبي المعترض بالإضافة للعقد اللمفاوية فوق الترقوة.
- المستوى VI: تضم العقد حول محفظة الدرق ، حول الحنجرة، حول الرغامى، أمام الحنجرة و سلسلة العصب الحنجري الراجع.
- المستوىVII: المجموعة المنصفية العلوية.

تشرح البنية التشريحية للنزح اللمفاوي سبل انتشار كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية، على سبيل المثال يسمح وجود العقد اللمفاوية حول المحفظة انتشار الكارسينوما الحليمية من جزء مصاب لآخر سليم كما يفسر وجود الأوعية اللمفية المتفاغرة بين الفصوص انتشار السرطانة الحليمية داخل الغدة(أحد النظريات المقترحة لتعدد البؤر الورمية).

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

تتلقى الغدة الدرقية تعصيبها من المجموعات العقدية الودية الرقبية العلوية و الأنسية و السفلية، كما تتلقى فروعاً من العصب المبهم.(Wenig, 2016)

البنية النسيجية الطبيعية للغدة الدرقية:

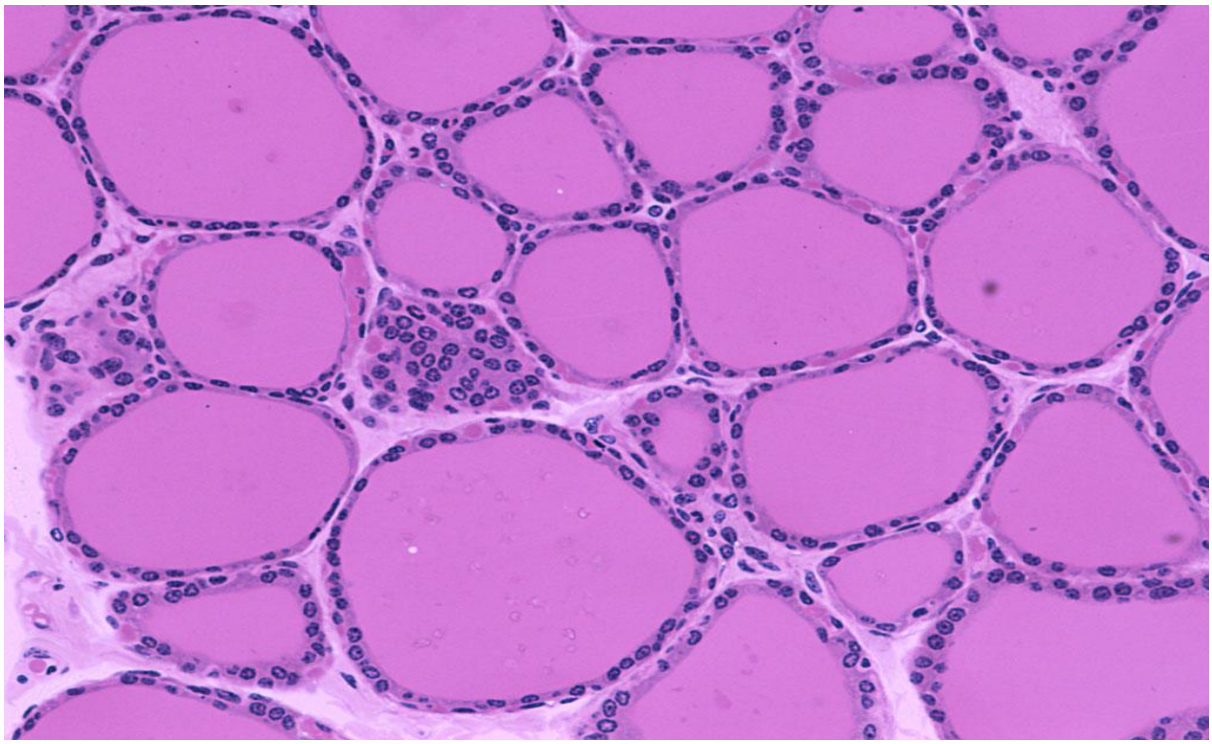
تتكون الغدة الدرقية من مجموعة من الجريبات تشكل الوحدة الأساسية لنسيج الغدة، و هي ذات شكل بيضوي، و مبطنة بطبقة واحدة من الخلايا الظهارية التي تستند لغشاء قاعدي.

يملأ لمعة هذه الجريبات الغراء الدرقي، و هو مادة لزجة تكوّنها البروتينات المفرزة من الخلايا الجريبية. و تختلف كثافة الغراء الدرقي تبعاً للحالة الوظيفية للجريب، فيبدو شاحباً 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 ٢٠٠ميكرون.

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 بخلاياC أو الخلايا جانب الجريبية.



الشكل ١:صورة نسيجية تظهر الجريبات الدرقية ممتلئة بالغراء الدرقي و مبطنة بطبقة واحدة من الخلايا الجريبية.

الخلايا الجريبية:

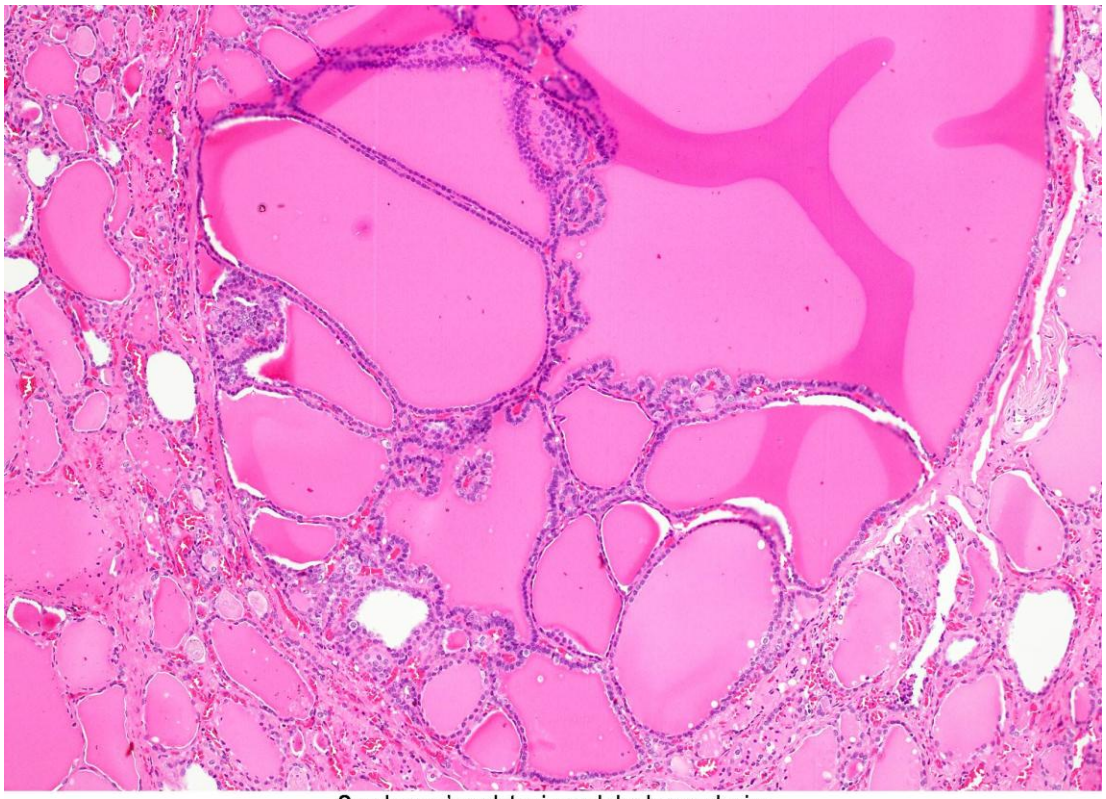
تظهر هذه الخلايا أيضا تفاوتاً في الأحجام و الأشكال تبعا للحالة الوظيفية للغدة، و هي على ثلاثة أنماط شكلية: المسطحة (البطانية)، المربعة و الأسطوانية.

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

أما الخلايا الاسطوانية فهي الأندر و الأقل عدداً و تقوم بإعادة امتصاص الغراء الحاوي على الغلوبيولين الرابط للثيروكسين، و تعمل على تحرير الهرمونات الفعالة و إفرازها لمجرى الدم.

قد يبطن الجريب الواحد بجميع الأنماط الخلوية، فيظهر مبطناً بخلايا مكعبة في جانب و خلايا عمودية في الجانب الآخر و هو ما يعرف بنتوء ساندرسون.

و تجدر 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 بالكارسينوما الحليمية.(*Histology for Pathologists 4th Ed [PDF][Tahir99] VRG.Pdf*, n.d.)



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

الشكل ٢: صورة نسيجية توضح ظاهرة "نتوء ساندرسون"

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

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

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

تضم الهيولى أيضا كميات متغايرة من الشبكة الهيولية الباطنة، المتقدرات(بأحجام صغيرة) و اليحلولات.

و عندما تزداد أعداد المتقدرات بشكل كبير تكتسب الخلية مظهراً مميزاً في المجهر الضوئي، حيث تبدو هيولاها وفيرة محببة و ايوزينية بشدة، و هي ما تسمى خلية هرتل. (*Histology for Pathologists 4th Ed [PDF][Tahir99] VRG.Pdf*, n.d.)

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 الفيمنتينvimentin.

الخلايا C (الخلايا المجاورة للجريب):

- تشكل هذه الخلايا مكوناً ثانوياً للغدة الدرقية (حوالي ٠.١% من كتلة الغدة)، و هي 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 الجريبيّةو النّواة بيضويّة إلى دائريّة، شاحبة و ذات نويّة مركزيّة.
- تتميّز بوجود حبيبات إفرازية يتراوح قطرها بين ٦٠ و ٥٥٠ نانومتر.
- تتوزّع الخلايا في الجريب بشكل مفرد أو بشكل مجموعات و بشكل خاص في قاعدة الخلايا الجريبيّة، دون أن تتّصل مع لمعة الجريب.
- أظهرت بعض الدراسات اختلاف عدد هذه الخلايا تبعاً لتطور الغدة الدرقيّة، كما بيّنت دراسات أخرى أنّ الغدّة الدرقية الطبيعية لدى البالغين قد تحوي مجموعات من خلايا c ضمن عقيدات كبيرة، هذه العقيدات أشيع لدى الرجال الذين تتجاوز أعمارهم ٥٠ عام، بغياب اضطراب استقلاب الكالسيوم أو وجود قصة عائليّة لكارسينوما الدرق اللّبيّة، و يعد وجود هذه العقيدات تعبيراً عن الفشل الجزئي للهجرة الجنينية للخلايا جانب الجريبية و بعثرتها ضمن الغدة، و قد يكون شكلاً من أشكال فرط التنسج المصاحبة للعمر، و لا يعد عامل قبل سرطاني للكارسينوما اللبية.

- يلاحظ فرط التنسج الثانوي للخلايا C في التنشؤات الدرقية كالكارسينوما الحليمية و الجريبية و اللمفوما، داء هاشيموتو، فرط نشاط جارات الدرق الثانوي، و حالات ارتفاع االكالسيوم مع فرط غاسترين الدم.
- تظهر هذه الخلايا إيجابية للعديد من الملونات المناعية الكيميائية النسيجية، مثل: الكالسيتونينCalcitonin ،سوماتوستاتينsomatostatin، المادة p، الكيراتين منخفض الوزن الجزيئي low molecular–weight keratin، كروموغرانين chromogranin A و السينابتوفيزين synaptophysin ، الفيمينتين vimentin، و TTF–1. (*Histology for Pathologists 4th Ed* - *[PDF][Tahir99] VRG.Pdf*, n.d.)

الفصل الثاني:

أورام الغدة الدرقية:

- ✓ قسّم التصنيف الجديد (الاصدار الخامس) لمنظمة الصحة العالمية أورام الغدة الدرقية إلى عدة فئات سمحت بفهم أوضح لمنشأ الخلية، السمات المرضية، التصنيف الجزيئي والسلوك البيولوجي.
- ✓ تشكل الأورام المشتقة من الخلايا الجريبية غالبية أورام الغدة الدرقية و تصنف إلى:

١- الأورام السليمة: وتشمل:

- الورم الغدي الجريبي Follicular Adenoma.
- الورم الغدي ذو الخلايا المنتبجة Oncocytic Adenoma.
- الورم الغدي الجريبي مع بنية حليمية Follicular Adenoma With Papillary Architecture.
- و لأول مرة تم ادراج مصطلح الداء الدرقي الجريبي العقيدي Thyroid Follicular Nodular Disease ضمن الأورام السليمة كوصف للآفات المتعددة البؤر المفرطة التنسج أو التنشؤية التي تحدث بشكل شائع في سياق الدراق عديد العقيدات Multinodular Goiter.

٢- الأورام منخفضة الخطورة : و تشمل :

- أورام الغدة الدرقية الجريبية غير الغازية ذات السمات النووية الحليمية. Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like nuclear features (NIFTP).
- أورام الغدة الدرقية ذات الإمكانات الخبيثة غير المؤكدة. Thyroid Tumors of Uncertain Malignant Potential
- ورم التربيق الهيالييني.Hyalinizing Trabecular Tumors of Thyroid

٣- الأورام الخبيثة : صنفت حسب النمط الجزيئي و السير العدواني إلى:

- كارسينوما الغدة الدرقية الجريبية Follicular Thyroid Carcinoma
- النمط الممحفظ الجريبي الغازي من كارسينوما الدرق الحليمي Encapsulated Invasive Follicular Variant Papillary Carcinoma
- كارسينوما الغدة الدرقية الحليميةPapillary Thyroid Carcinoma
- كارسينوما الغدة الدرقية ذو الخلايا المنتبجة. Oncocytic Carcinoma

- الكارسينوما عالية الدرجة المشتقة من الجريبات Follicular-Derived Carcinomas, Grade High
- كارسينوما الغدة الدرقية الكشمية المشتقة من الخلايا الجريبية Anaplastic Follicular Derived Thyroid Carcinoma cell (Baloch et al., 2022) .

- ✓ وفقًا للوكالة الدولية لأبحاث السرطان، فإن أورام الغدة الدرقية الخبيثة مسؤولة عن ٣% من حالات السرطان الجديدة و ٠,٤% من الوفيات الجديدة لجميع السرطانات مجتمعة في جميع أنحاء العالم في عام ٢٠٢٠.
- ✓ تعد أورام الغدة الدرقية الخبيثة من بين الأورام الخبيثة العشرة الأكثر شيوعًا خاصة بين الإناث البالغين والأطفال، و هناك ارتفاع في معدلات الإصابة بخباثات الغدة الدرقية في جميع أنحاء العالم خاصة كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية، و تعود هذه الزيادة لعدة عوامل كزيادة استخدام وسائل التشخيص المساعدة، فضلاً عن عوامل أخرى مثل السمنة وعوامل الخطر البيئية والإشعاع. (Lam, 2022c)
- ✓ بالنسبة للجمهورية العربية السورية ففي آخر احصائية نشرتها الوكالة الدولية لأبحاث السرطان التابعة لمنظمة الصحة العالمية شكلت أورام الدرق الخبيثة نسبة ٤.٥% من إجمالي حالات السرطان المشخصة في سوريا لعام ٢٠٢٠ فكان الثامن من حيث الشيوع (سرطان الثدي كان الأشيع يليه سرطان الرئة ثم سرطان الكولون)(Syrian-Arab-Republic-Fact--٧٦٠ .Sheets.Pdf, n.d)

الفصل الثالث : كارسينوما الدرق الحليمية: Papillary Thyroid Carcinoma (PTC)

أولاً- الوبائيات:

تعتبرPTC أشيع خباثات الغدد الصماوية بشكل عام و الكارسينوما الأكثر شيوعاً في الدرق سواء البالغين أو الأطفال حيث تشكل نسبة ٨٠% من أورام الدرق الخبيثة.

وهي أشيع عند الإناث من الذكور بنسبة ١:٢ – ١:٤

يتم اكتشافها عادةً بين العقدين الثالث إلى الخامس من حياة المريض، بمتوسط عمر ٤٠ عامًا. (Abdullah et al., 2019)

تحدث عادة بشكل فرادي ومع ذلك يتم تقييم الأشكال العائلية بشكل متزايد(Guilmette & Nosé, 2018)

ثانياً– التظاهر السريري:

غالباً كتلة غير عرضية في الدرق مع أو بدون ضخامة عقد لمفاوية رقبية، بحة صوت وعسرة بلع (٢٠%)، نقائل للعقد اللمفاوية الرقبية عند التشخيص (٢٧%).

لا يقتصر حدوثها على الغدة الدرقية بل قد تحدث خارجها ضمن نسيج درقي منتبذ أو كيسة درقية لسانية أو المبيض.(RV et al., n.d.)

ثالثاً– الوسائل التشخيصية:

وفقاً لإرشادات الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية يجب إجراء الفحص بالأمواج فوق الصوتية لكل مريض لديه عقدة درقية مشبوهة كما لا تخفى أهميته البالغة في توجيه الرشافة بالإبرة الدقيقة نحو العقيدة المشبوهة .. إلى جانب ذلك، فإن غالبية العقد اللمفاوية العنقية سطحية ويمكن تقييمها من خلال الفحص بالموجات فوق الصوتية، لذلك يعتبر تصوير الغدة الدرقية بالموجات فوق الصوتية هو الخيار التشخيصي المفضل للكارسينوما الحليمية.

و قد وضعت بعض الجمعيات و الهيئات تقسيمات و تصنيفات للمظاهر الشعاعية بالموجات فوق الصوتية و صنفت على أساسها العقيدات الدرقية من حيث الاشتباه بالخباثة إلى عالية الاشتباه بالخباثة، متوسطة، منخفضة، منخفضة جداً، حميدة.

تظهر العقيدة ذات الاشتباه العالي بالخباثة كعقيدة أو عدة عقيدات باردة (ناقصة الصدى) أو مساوية الصدى، صلبة و أحياناً كيسية مع واحدة أو أكثر من الصفات الآتية: محور العقيدة الطولي أكبر من العرضي، الحواف غير منتظمة، تكلسات ناعمة، امتداد خارج الدرق، تروية دموية داخلية غير منتظمة و غزيرة .

تستطب الرشافة بالإبرة الدقيقة حسب مظهر الآفة على الموجات فوق الصوتية و حجم الآفة و تبقى الرشافة هي الوسيلة التشخيصية الوحيدة المؤكدة للتشخيص قبل العمل الجراحي.(Abe & Lam, 2022)

قد يلجأ للوسائل التصويرية الأخرى كالطبقي المحوري و المرنان و التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني الفلوروديوكسي جلوكوز لتقييم امتداد الورم خارج الدرق أو تحري النكس أو تحري وجود كتل تحت القص أو في حال وجود ضخامات عقدية مشبوهة سريرياً.

اختبارات وظائف الدرق ذات قيمة تشخيصية محدودة لأن أغلب مرضىPTC أسوياء من الناحية الوظيفية للدرق (RV et al., n.d.)

رابعاً- الإمراضية:

يعد التعرض للإشعاع المؤين والطفرات الجينية عوامل الاختطار الرئيسية المؤهبة لكارسينوما الدرق الحليمية.

كما ذكرت عدة عوامل خطورة أخرى: كالبدانة، السكري، التدخين، استهلاك الكحول، الحمية الغذائية الغنية بالنترات، الحمية المفرطة اليود، عوامل متعلقة بالجنس، الملوثات البيئية بالمعادن السامة (مثل الزئبق والكادميوم وما إلى ذلك)، ولكن لم تتضح العلاقة بعد بشكل جيد بين هذه العوامل و كارسينوما الدرق الحليمية.(Lam, 2022c)

العوامل الجينية:

تم اقتراح اختبار الطفرات الجينية في الرشافات الخلوية غير المحددة (الفئة الثالثة و الرابعة حسب نظام BETHSDA) لتحسين دقة FNAC ولتحديد الإنذار، ودعم الأطباء السريرين أثناء اتخاذهم القرار العلاجي و أهم هذه الطفرات: (BRAF V600E, RAS, RET / PTC and PAX8 / PPARγ) . (Nishino & Krane, 2020)

تنشأ كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية عبر عدة سبل جزيئية متميزة غير متراكبة أهمها:

١. طفرات في طليعة الجين الورمي BRAF:

BRAF هو جزء من سبيل إشارة يعرف باسم سبيل RAS / MAPK الذي يعتبر مسؤولاً عن التكاثر الخلوي و التمايز و الموت الخلوي المبرمج.

في كارسينوما الغدة الدرقية، يمكن أن تؤدي الطفرات النقطية أو إعادة ترتيب الكروموسومات أو عمليات الإدراج الصغيرة داخل الإطار أو الحذف إلى تنشيط BRAF . (Rusinek et al., 2015)

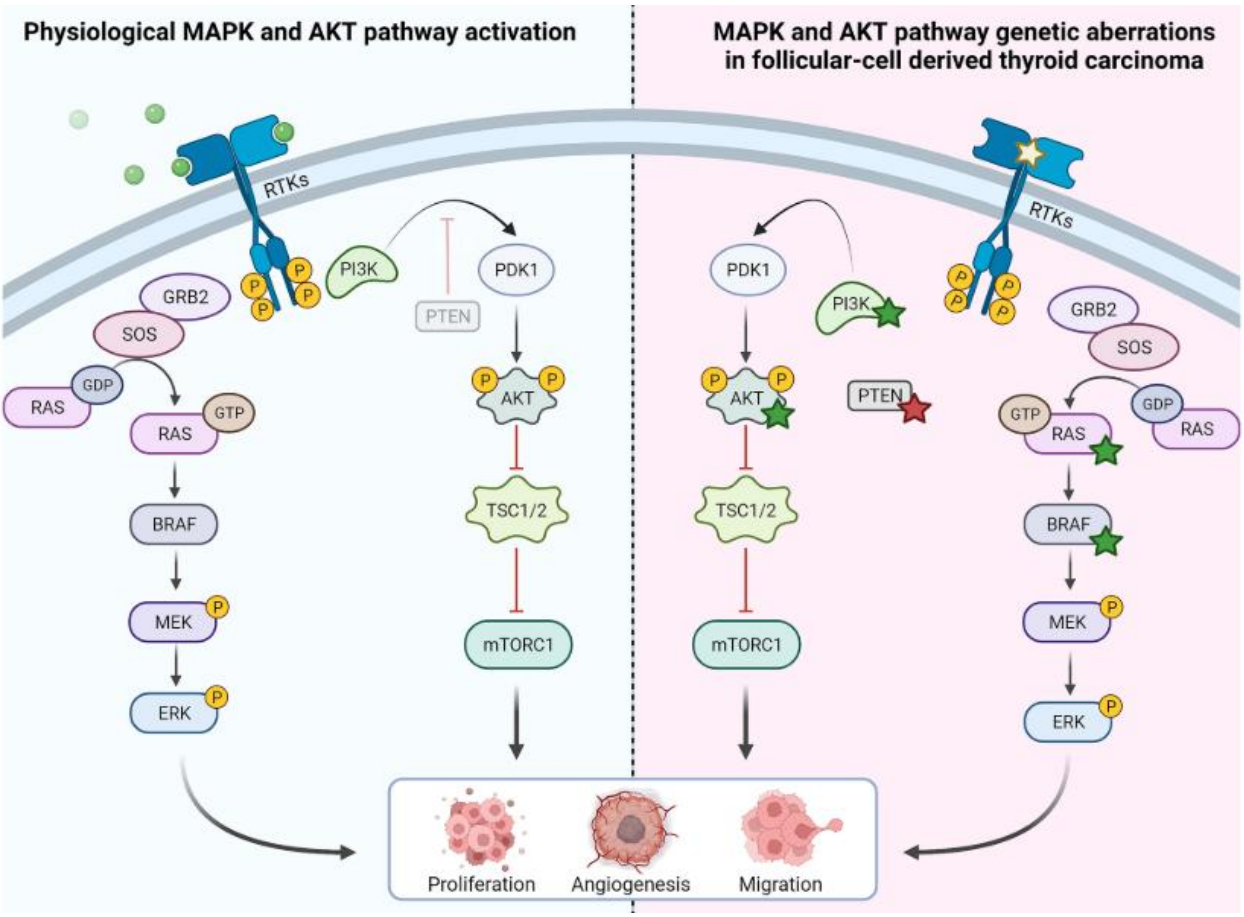
طفرة BRAF V600E هي الطفرة البادئة الأشيع في كارسينوما الدرق الحليمية (٥٨% من حالات PTC) و هي طفرة نقطية تنتج عن استبدال الغلوتامات بالفالين عند موضع الحمض الأميني ٦٠٠ مما يؤدي الى تفعيل سبيل إطلاق إشارة كيناز (MAP) mitogen-activated protein .

تواتر حدوث هذه الطفرة بنسبة ٦٠-٧٠٪ في النمط الكلاسيكي ، ٨٠٪ في نمط الخلايا الطويلة كما تم اكتشافها أيضًا في حوالي ١٠٪ من النمط الجريبي.(Vasef, 2016)

وجد ترافق بين هذه الطفرة و السلوك العدواني في العديد من الدراسات حيث لوحظ ترافقها مع امتداد الورم خارج الدرق و النكس و المراحل المتقدمة من الورم و النقائل سواء للعقد اللمفية أو النقائل البعيدة.

كما وجد أن طفرة BRAF V600E لوحدها هي مشعر تنبؤي مستقل للنكس حتى فى المرحلتين الأولى و الثانية للمرض و ترافق وجودها مع فشل متكرر للعلاج باليود المشع في الحالات الناكسة.(J. Liu et al., 2020)

إن تحري هذه الطفرة في عينات رشافات الإبرة الدقيقة و العينات الجراحية النسيجية وإيجابيتها يعتبر دليل مشخص لكارسينوما الدرق الحليمية بالإضافة إلى وجود علاج هدفي يستهدفها و يلجأ إليه في الحالات التي تبدي سيراً عدوانياً أو نقائل بعيدة أو تبدي مقاومة على العلاجات التقليدية (Capdevila et al., 2022).



الشكل 3: سبل MAPK وAKT في سرطان الغدة الدرقية: نظرة عامة تخطيطية على سبيل بروتين كيناز المحفز بالميتوجين (MAPK) وAKT في الحالة الفيزيولوجية يساراً والحالة الورمية يميناً.

٢. إعادة الترتيب الصبغي RET/PTC Chromosomal Rearrangement:

"Rearranged during Transfection "RET هو أحد الجينات الورمية الطليعية الذي يرمّز بروتين RET وهو بروتين عابر للغشاء مرتبط بمستقبلات التيروزين كيناز، ومطلوب لتطور الخلايا العصبية الغدية و الخلايا البولية التناسلية.

تفعيل RET يعزز سبل الإشارة التي تتضمن PI3K/AKT،RAS/MAPK .

تحدث إعادة ترتيب RET في ١٠-٢٠% من حالات PTC حيث يحدث اندماج جيني بين الجزء ٣ من مستقبل التيروزين كيناز RET و جينات شريكة مختلفة أشيعها CCDC6"RET/PTC1"
(Santoro et al., 2006)

ترافق حدوث إعادة ترتيب RET/PTC بالتعرض للإشعاع المؤين (سواءً علاجياً أو بيئياً) في ٥٠-٨٠% من الحالات.

كما أن تواتر حدوثها ازداد عند مرضى PTC الأصغر عمراً و الأطفال، و لازالت قيمتها الإنذارية مثار جدل إذ يختلف الإنذار تبعاً للجين الشريك المندمج .(Singh et al., 2021)

٣. طفرات في طليعة الجين الورمي RAS(Rat Sarcoma Virus):

تؤدي الطفرة النقطية في جين RAS إما إلى زيادة ألفتها لـــ GTP (استمرار التشغيل) أو تعطيل وظيفة GTPase التحفيزية التلقائية (إيقاف التشغيل) وهكذا يصبح البروتين الطافر متحولًا بشكل دائم في الوضع النشط وينشّط باستمرار أهدافه النهائية.

وجدت طفرات HRAS,NRAS,KRAS في ١٠-٢٠% من حالات PTC و في أغلب الحالات ترافقت نسيجياً مع النمط الجريبي الممحفظ و تواتر أقل للصفات النووية المميزة للPTC و لكن لم يثبت بعد وجود دور إنذاري لها .(L. P. Liu et al., 2020)

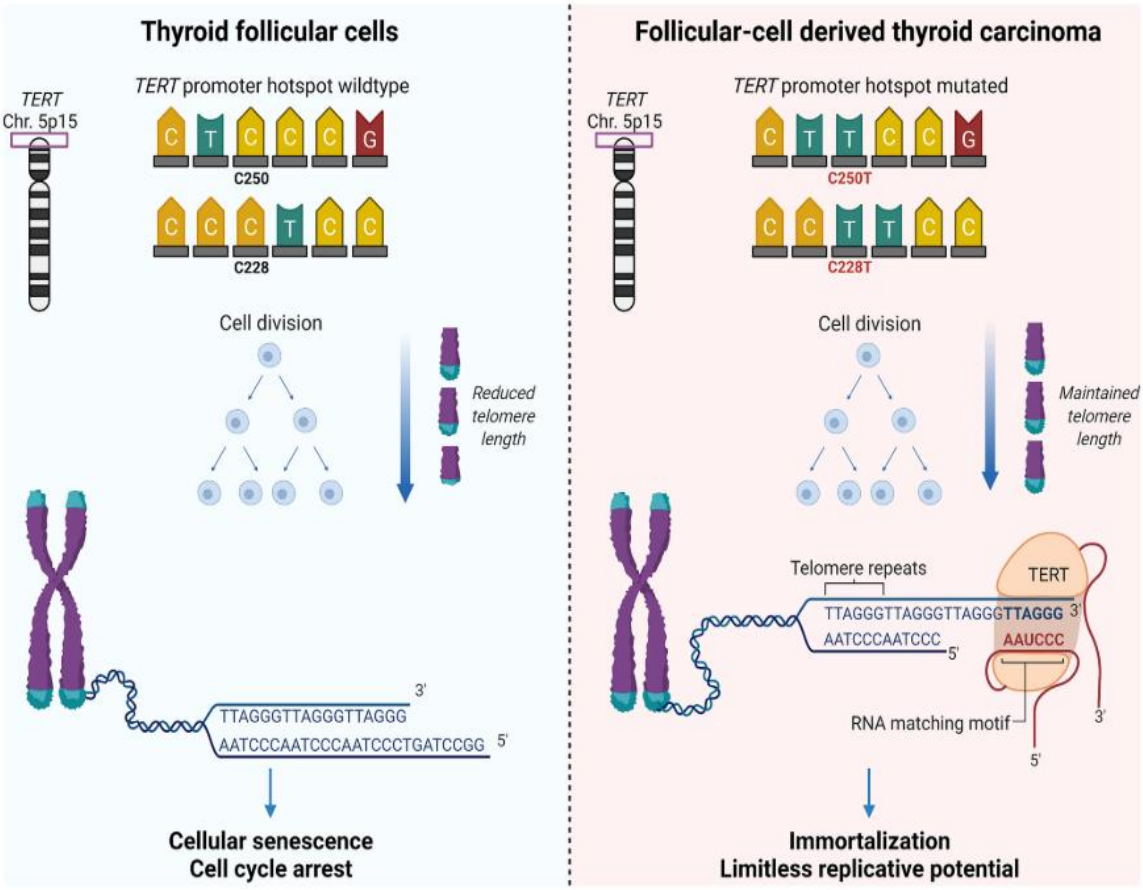
٤. Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promoter Mutation:

إن إنزيم التيلوميراز العكسي المرمّز بواسطة جين TERT الموجود على الكروموسوم ٥ هو وحدة تحفيزية من إنزيم تيلوميراز.

شوهدت الطفرات المحفّزة في ١٠%من حالات PTC (McKelvey et al., 2020)

تؤدي الطفرات المحفّزة لجين TERT إلى بقاء الخلايا الورمية على قيد الحياة "للأبد" و يترافق وجودها مع إنذار سيء حيث يظهر الورم سلوكاً عدوانياً و قابلية للعودة عن التمايز، قدرة عالية على الغزو و الانتقال، مقاومة للعلاج و انخفاض في معدل البقيا.(Yang et al., 2020)

كما ترافق وجودها في الغالب في المرضى الأكبر سنًا (> ٥٥ عامًا)(T. Liu et al., 2014) و المرضى الذين يعانون من أورام كبيرة (Landa et al., 2013)



الشكل4: دور TERT في سرطان الغدة الدرقية. يسارًا: يشفر جين إنزيم التيلوميراز العكسي (TERT) الموجود على الكروموسوم p15ه الوحدة الفرعية التحفيزية لمركب التيلوميراز البشري ، وهو أمر ضروري لدوام حياة الخلايا الجذعية والخلايا السرطانية على حد سواء. في الخلية الجريبية الطبيعية ، تتقاصر التسلسلات الوقائية المتكررة في نهاية الكروموسومات (التيلوميرات) في نهاية كل ثالث دورة انتساخ، عند الوصول إلى الحد الحرج ، يتم إجبار الخلية على إيقاف دورة الخلية. إلى اليمين: تؤدي الطفرات (يُشار إليهما C228T و C250T) إلى زيادة فعالية عوامل النسخ المختلفة وبالتالي زيادة التعبير الجيني TERT. يقوم TERT / telomerase بتمديد التكرارات التيلوميرية عند نهايات الكروموسومات ، مما يمنع تقاصر التيلومير ، وبالتالي المساهمة في الخلود الخلوي

٥. إعادة ترتيب PAX8/PPARγ, ALK and NTRK Rearrangements:
PAX8/PPARγ rearrangement وصفت في ٣٧.٥% من حالات PTC النمط الجريبي
ALK rearrangement في ١٦% من حالات PTC
NTRK Rearrangement في ٢٦% من حالات PTC. (Singh et al., 2021)

بالإضافة لما ذكر تم إثبات أن الطفرات الجينية TP53 وارتفاع العبء الطفري للورم tumor mutational burden(TMB) في مجموعات فرعية قد يتنبأ بالإنذار الأسوأ. (Baloch et al., 2022)

٦. تعبير غير منظم للرنا الميكروي Dysregulated MicroRNA Expression:
Micro RNA عبارة عن رنا داخلي صغير غير مرمّز يبلغ طوله حوالي ٢٢ نيوكليوتيد.
له أدوار رئيسية في تنظيم الجينات بعد النسخ عن طريق تثبيط الترجمة و/ أو إضعاف أهداف RNA الرسول في العصارة الخلوية، وكذلك في تغيير التعبير الجيني في النواة . (Catalanotto et al., 2016)
وعلى مستوى الترجمة، يعدّل miRNA ما يصل إلى ٦٠٪ من الجينات المرمزة في الجينوم البشري و يشارك في العديد من العمليات التنظيمية داخل الخلايا، مثل التمايز والتكاثر والموت الخلوي المبرمج.
ارتبط عدم انتظام الحمض النووي الريبي الميكروي بالعديد من الاضطرابات المرضية، بما في ذلك أنواع مختلفة من الخباثات .
يتم التعبير عن miR-21 بشكل مفرط في نمط الخلايا الطويلة لـــ PTC ، مما يساهم على الأرجح في السلوك الأكثر عدوانية و القدرة على الغزو و الانتقال. (de la Chapelle & Jazdzewski, 2011)
تم العثور على miRNAs أيضًا في الدورة الدموية، في المصل/ البلازما، كريات الدم الحمراء، الصفائح الدموية وخلايا الدم المنواة.

تعتبر مستويات miRNAs في البلازما مستقرة جدًا و بشكل ملحوظ، ولهذا السبب تم إجراء دراسات كبيرة لاستكشاف إمكانية استخدام مستويات miRNAs خارج الخلوية كمؤشرات حيوية لـــ PTC. (Celano et al., 2017)

خامساً- المظهر العياني:

يظهر PTC عادةً كورم غازي بهوامش غير محددة بشكل جيد وقوام صلب و سطح قطع حبيبي أبيض، وقد تكون التكلسات واضحة كما تشاهد التغيرات الكيسية في ١٠% من الحالات.

الحجم متغير على نطاق واسع، ويبلغ متوسط قطره ٢-٣ سم.

وجود النخر الورمي أمر غير معتاد في PTC و يجب أن يشير اكتشافه (في حال عدم وجود سوابق رشافة بالإبرة الدقيقة) إلى تشخيص بديل أو ظهور مكوّن أكثر عدوانية (قليل التمايز أو غير متمايز) ضمن الورم.(RV et al., n.d.)

لتقرير التشريح المرضي الوافي في حالات كارسينوما الغدة الدرقية أهمية كبيرة في التدبير السريري الجيد والأغراض البحثية وكذلك أغراض التعليم.

قامت منظمة التعاون الدولي في الإبلاغ عن السرطان The International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) بوضع مجموعة عناصر للإبلاغ عنها في كارسينوما الغدة الدرقية، من بين العناصر الأساسية الـــ ١٩ التي يجب الإبلاغ عنها، ستة تعتمد على الفحص العياني الجيد الدقيق و الوافي للعينة الجراحية وهي الإجراء الجراحي المتبع، وجود أو غياب امتداد الورم خارج الدرق و الهوامش الجراحية الخالية من الورم، العينة المأخوذة، موقع الورم و بؤريته، أبعاد الورم.

كما يجب على أخصائي علم الأمراض الإشارة فيما إذا كانت الموجودات العيانية التي تخص الامتداد خارج الدرق و الاستئصال الكامل متوافقة مع الموجودات المبلغ عنها من قبل الجراح و الشعاعي أم لا (Ghossein et al., 2021).

تعود أهمية البحث عن غزو عياني للأنسجة الرخوة حول الغدة الدرقية أو غزو للعضلات الإسارية strap muscles لتأثيرها على مرحلة الورم حيث ترتفع مرحلة الورم إلى المرحلة الثالثة T3 حسب نظام التصنيف المرحلي TNM8 التابع ل American Joint Committee for cancer (AJCC).

لا ينصح بالدراسة المجمدة السريعة من آفات الغدة الدرقية أثناء الجراحة، ولكن قد تكون مفيدة في الكشف عن النقائل المشتبهة في العقد اللمفاوية أو تحديد البنية مثل الغدة جارة الدرق.(Lam, 2022b)

يجب تحديد عدد الأورام عندما يكون الورم متعدد البؤر ولا يلزم تطبيق مجموعة الموجودات الباثولوجية الكاملة إلا على البؤرة الورمية السائدة التي تعرف بأنها أكثر أنواع الأورام أهمية من الناحية السريرية بسبب عدوانيته و/ أو مرحلته T، على سبيل المثال، في حالة بؤرة PTC مع امتداد للعضلات و PTC بدون موجودات نسيجية تسيء للإنذار، يجب ذكر و تفصيل الموجودات الخاصة بالبؤرة الورمية ذات الامتداد خارج الغدة الدرقية.

غالبًا ما يكون الورم السائد هو أكبر الأورام ، ولكن ليس دائمًا.

إذا تم تحديد نوعين من الكارسينوما الحليمية المنفصلة من أنماط فرعية مختلفة (على سبيل المثال النمط الجريبي والنمط الكلاسيكي)، فإن الورم السائد فقط يحتاج إلى شرح توضيحي.

بالنسبة للأورام غير السائدة التي لا تغير التدبير، يمكن الإبلاغ عن السمات المرضية الأساسية (مثل الحجم والموقع) وفقًا لتقدير أخصائي علم الأمراض (عنصر غير أساسي).(Ghossein et al., 2021)

سادساً- المظهر النسيجي:

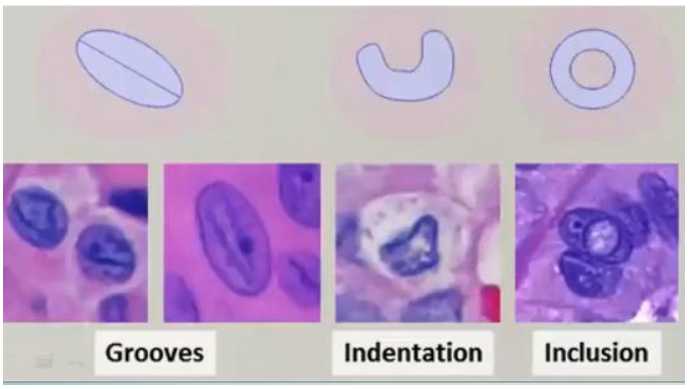
كارسينوما الدرق الحليمية هو ورم ظهاري خبيث يظهر دليلاً على تمايز الخلايا الجريبية ومجموعة من الخصائص النووية الشكلانية المميزة (لا تشخص PTC بدونها) و تضم:

١. <u>تغيرات في شكل و حجم النوى :</u>
ضخامة النوى و تطاولها و تراكبها .
٢. <u>تغيرات و شذوذات الغشاء النووي:</u>

من الشائع تواجد نوى ذات أغشية نووية غير منتظمة تأخذ مظهر "الورق المجعد" أو "الزبيب"

اندخال الغشاء النووي ضمن النواة المتضخمة بشكل موازٍ للمحور الطولي للنواة (الأخاديد الطولانية longitudinal grooves) يعطي النواة مظهر حبة البن.

و إذا ما تخيلنا رؤيتنا للنواة بشكل ثلاثي الأبعاد فإن رؤيتها من أعلى بشكل جيد تظهر الاندخال كخطين متوازيين يمثلان حواف الاندخال أما رؤيتها بشكل جانبي تظهر الاندخال كثلمة أو شق طرفي.

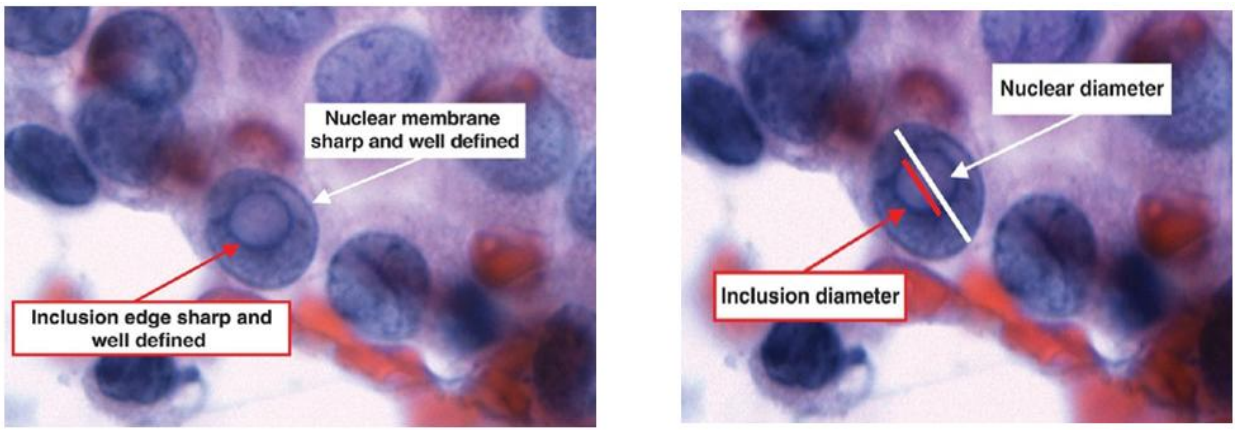


الشكل5: شكل ترسيمي و نسيجي يوضح شذوذات الغشاء النووي المميزة لـــ PTC

تجدر الإشارة إلى أن الأخاديد النووية في الخلايا الظهارية الجريبية ليست نوعية لكارسينوما الدرق الحليمية و تظهر أيضًا في مجموعة متنوعة من الحالات، وعلى الأخص في التهاب الغدة الدرقية اللمفاوي.

و بشكل أشد فإن اندخال الغشاء النووي مع السيتوبلاسما ضمن النواة أو ما يسمى بالاندخالات الكاذبة pseudo inclusion هو مظهر نوعي ل PTC شريطة أن يحقق ٤ معايير هي :

- حجم الاندخال يعادل على الأقل ربع حجم النواة.
- حواف الاندخال محددة بدقة و دائرية و منتظمة.
- محتوى الاندخال ايوزيني و مشابه لسيتوبلاسم الخلية.
- الخلية الحاوية على الاندخال هي خلية ظهارية جريبية.



الشكل6: المعايير الشكلانية الخلوية للاندخالات الكاذبة في PTC.

يجب تمييز الاندخالات الكاذبة عن "الفقاعات" النووية التي يمكن رؤيتها في مجموعة متنوعة من الآفات والأعضاء والتي تكون على الأرجح نتيجة معالجة النسيج بالحرارة.

تميل هذه "الفقاعات"، عند وجودها، إلى التأثير على معظم النوى وتكون متعددة داخل النواة الواحدة وترتبط بعملية تسخين الأنسجة عند درجة حرارة ٦٠ درجة مئوية في الفرن قبل نزع البارافين (تكون غائبة عندما يتم تجفيف المقاطع طوال الليل أو مع مروحة).

٣. تغيرات في الكروماتين النووي:

حيث يهاجر الكروماتين إلى الوجه الداخلي للغشاء النووي و تغيب النوية فيظهر مركز النوى فارغاً و تشبه العيون البيضاوية الكبيرة لشخصية الكارتون اليتيمة Annie ، ومن هنا جاء مصطلح "Orphan Annie–nuclei"

يشاهد مظهر النوى الفارغة أو ما يسمى مظهر الزجاج المغشى ground glass فقط عند تثبيت المقطع النسيجي بالفورمالين و لا يشاهد في المقاطع المجمدة بخلاف الاندخالات الكاذبة التي تظهر في المقاطع المجمدة و الرشافات الخلوية.

إن ظهرت النويات فهي لا تكون بارزة و كثيفة كما تظهر عادة في الأدينوكارسينوما في بقية أنحاء الجسم بل تظهر كواحدة أو ثلاث نويات ميكروية على الوجه الداخلي للغشاء النووي.(Boerner & Asa, 2017)

ملامح أخرى شوهدت في الكارسينوما الحليمية:

- *الأجسام الرملية Psammoma bodies*:

هي أجسام كروية متكلسة، محبة للهيماتوكسيلين، على شكل دوائر صفائحية متحدة المركز، تشاهد في ٤٠٪ إلى ٥٠٪ من الكارسينوما الحليمية التقليدية إما في الورم أو في النسيج الدرقي غير الخبيث المحيط و لكنها أقل شيوعاً في الأنماط الأخرى من الكارسينوما الحليمية.

الأجسام الرملية وحدها لا تُشخص الكارسينوما الحليمية و لكن عندما يتم العثور عليها في أنسجة الغدة الدرقية أو العقد اللمفاوية الموجودة في الرقبة، فإن احتمالية وجود كارسينوما حليمية مرتفع في المنطقة المجاورة مباشرة.

يجب تمييز الأجسام الرملية عن غيرها من أشكال التكلس، الغراء الكثيف، الأميلويد، الأجسام الأجنبية وعن المفرزات داخل اللمعة المشاهدة في أورام خلايا هرتل و التي تقلد الأجسام الرملية شكلانياً و لكنها تفتقد البنية الصفائحية المتحدة المركز.(Boerner & Asa, 2017)

أما عن آلية تشكلها فهناك من قال أنها ناتجة عن تسمك الصفيحة القاعدية للحليمة متبوعة بصمّة في الأوعية الدموية و تكلس و نخر للخلايا الورمية أو تنتج عن تكلس و نخر الصمة الورمية ضمن الوعاء اللمفاوي . (Das, 2009)

- *الخلايا العملاقة متعددة النوى:*

أحياناً ما تُرى الخلايا العملاقة متعددة النوى المشتقة من البلاعم منتشرة بين الحليمات و لكنها غير نوعية إذ تشاهد في حالات أخرى كالتهاب الدرق الحبيبومي.

- أكثر من نصف حالات PTC تظهر تليفًا واسعًا، وعادة ما يكون على شكل شرائط محددة بحدة تعبر الورم، و يتراوح هذا التليف من تصلب هيالييني إلى تليف عالي الخلوية . (Goldblum et al., 2018)

السمتان المورفولوجيتان الأساسيتان لـــ PTC التقليدية (الكلاسيكية) هما الحليمات والتغيرات النووية.

تتكون الحليمات من ساق ليفية وعائية مركزية مغطاة بخلايا ورمية تبدي السمات النووية المميزة لPTC.

ومن النادر جدًا أن تتكون الكارسينوما حصريًا من الحليمات، ففي معظم الحالات تتخلل الحليمات أجربة درقية لها سمات نووية متشابهة.

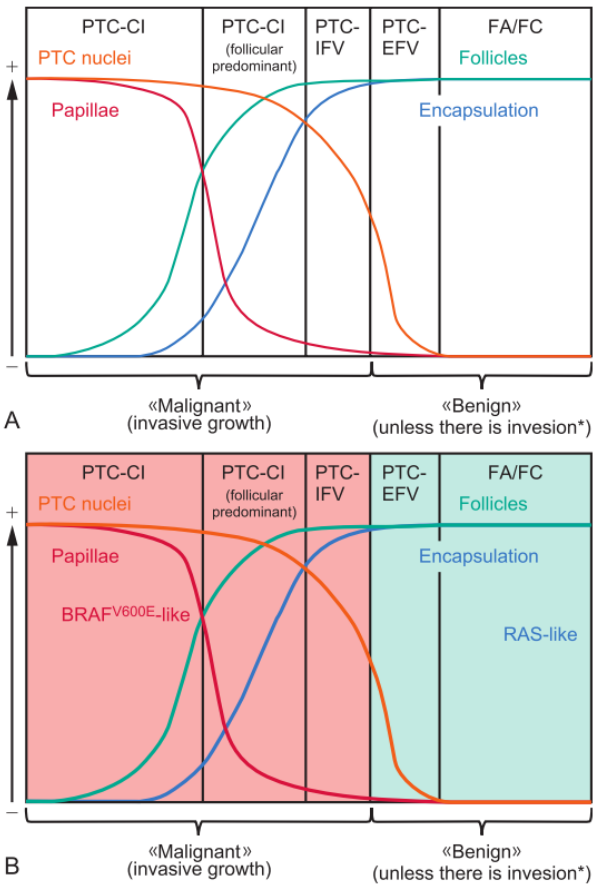
يعد النمط الكلاسيكي هو النمط الأشيع و الافتراضي للكارسينوما الحليمية .

النمط الممحفظ الجريبي الغازي من كارسينوما الدرق الحليمية:

تم في الإصدار الخامس الجديد من تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الغدد الصماء والأورام الصماوية العصبية فصل النمط الجريبي الممحفظ لـــ PTC عن الأنماط الفرعية الأخرى لـــ PTC و اعتباره كياناً مستقلاً .

حيث أظهرت الدراسات الجزيئية أن السمات المورفولوجية لسرطان الغدة الدرقية المتمايز ترتبط بفئتين رئيسيتين من الطفرات الموجودة في هذه الأورام.

تؤدي الطفرات الشبيهة بـــ RAS إلى أورام لها نمط نمو جريبي وسمات نووية أقل ظهوراً ، في حين أن الطفرات الشبيهة بـــ BRAF تؤدي إلى أورام ارتشاحية مع سمات نووية واضحة و مسيطرة. (Baloch et al., 2022)



الشكل7: ارتباط الفئات التشخيصية (أ) والتغيرات الجزيئية (ب) مع السمات المورفولوجية الأساسية الأربعة المستخدمة لتشخيص الأورام المشتقة من الخلايا الجريبية: نمط النمو الحليمي، ونمط النمو الجريبي، وجود محفظة الورم (مع أو بدون غز ، للمحفظة نفسها أو الأوعية)، والسمات المورفولوجية النووية المميزة للPTC.

PTC-CV: كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية النمط الكلاسيكي PTC-IFV النمط الجريبي الارتشاحي لكارسينوما الغدة الدرقية الحليمية (لا توجد محفظة ورمية) ، PTC-EFV : النمط الجريبي الممحفظ لكارسينوما الغدة الدرقية الحليمية (مع أو بدون غزو المحفظة /الأوعية)، / FA FC : ورم غدي جريبي / كارسينوما جريبية

بناءً على السمات المورفولوجية الأساسية الأربعة المستخدمة لتشخيص أورام الغدة الدرقية المتمايزة وهي نمط النمو الحليمي، نمط النمو الجريبي، وجود محفظة للورم (مع أو بدون غزو، للمحفظة نفسها أو الأوعية الدموية/اللمفاوية)، وجود السمات النووية المميزة لـــ PTC تحدد السيناريو التالي لفئات التشخيص:

كارسينوما حليمية نمط كلاسيكي --> كارسينوما حليمية نمط كلاسيكي مع نمو جريبي مسيطر--> كارسينوما حليمية نمط جريبي ارتشاحي --> كارسينوما حليمية نمط جريبي ممحفظ (EFV-PTC عندما يكون هناك غزو، NIFTPعندما لا يكون هناك غزو)--> تنشؤ جريبي (ورم غدي جريبي عندما لا يكون هناك غزو، كارسينوما جريبية عندما يكون هناك غزو)

من هذا السيناريو نلاحظ أن الانخفاض في مدى النمو الحليمي والسمات النووية المميزة لـــ PTC يوازيه نمط نمو جريبي متزايد، وظهور محفظة ورم محددة و يرافق هذه المظاهر المورفولوجية من الجهة الجزيئية تحول من BRAF p.V600E إلى توقيع جزيئي يشبه RAS. (Tallini et al., 2017)

تشبه الكارسينوما الحليمية الممحفظة ذات النمو الجريبي كارسينوما الغدة الدرقية الجريبية، وتنمو كآفة متوسعة ذات حدود محددة جيدًا تحرض تفاعلًا ليفيًا لإنشاء محفظة ورمية ثم تغزو موضعياً في المحفظة وعندما يكون هناك غزو للأوعية، فإنها غالبا ما تكون الأوعية الدموية لمحفظة الورم بدلاً من الأوعية اللمفاوية.

أظهرت الدراسات الجزيئية أن النمط الجريبي الارتشاحي لكارسينوما الغدة الدرقية الحليمية هو ورم شبيه بـــ BRAF ، وهو عضو في عائلة PTC، في حين أن الكارسينوما الحليمية ذات نمط النمو الجريبي و الممحفظة هو ورم شبيه بـــ RAS، يجعلها أقرب إلى كارسينوما الغدة الدرقية الجريبية (FTC) من PTC لهذا أصبحت الكارسينوما الحليمية النمط الممحفظ الجريبي الغازي كياناً مستقلاً.

قد يكون الورم غازياً بشكل أصغري minimally invasive (غزو المحفظة الورمية فقط)، أو قد يغزو الأوعية الدموية، أو قد يكون غازياً على نطاق واسع widely invasive ولكل نوع إنذار مختلف.

البقيا الخالية من المرض لمدة ٤٠ شهرًا بلغت ٩٧٪ في حالة الأورام الغازية بشكل أصغري، و ٨١٪للأورام مع غزو وعائي، و ٤٥٪ في حالة الأورام الغازية بشكل واسع.(Baloch et al., 2022)

سابعاً- الأنماط الفرعية لكارسينوما الغدة الدرقية الحليمية:

١- النمط الجريبي الارتشاحي Infiltrative Folicullar Subtype

أحد الأنماط الفرعية الأكثر شيوعًا لكارسينوما الغدة الدرقية الحليمية، ويمثل أقل بقليل من ٢٠٪ من مجمل حالات PTC

تملك نوى الخلايا المبطنة للجريبات الورمية سمات PTC التقليدي، غالبًا ما يكون الغراء الموجود داخل لمعات الجريبات الورمية ذو مظهر ايوزيني متجانس.

هناك أيضًا بعض المظاهر غير المعتادة في هذا النمط كحالات نادرة يتم فيها توسع الجريبات الورمية بشكل كيسي، مما يقلد فرط التنسج العقيدي، حالات تنتشر فيها جريبات ورمية دقيقة بشكل متفرق ضمن خلفية من الجريبات الدرقية السليمة (ما يسمى بعلامة الرش)، و في حالات أندر يكون هناك نمو ورمي ارتشاحي يشمل الغدة الدرقية بأكملها، دون تكوين عقيدات واضحة عيانياً (نمط جريبي منتشر أو متعدد العقيدات). (RV et al., n.d.)

سلوك هذا النمط، عندما يكون ارتشاحيًا وغير ممحفظ، مشابه لسلوك النمط الحليمي التقليدي خاصة فيما يتعلق بارتفاع معدل حدوث النقائل العقدية ومن المثير للاهتمام أن هذه النقائل تظهر في بعض الأحيان كتشكلات حليمية متطورة.

نمط الخلية الطويلة (Tall Cell) ، نمط الخلية الأسطوانية(Columnar Cell) النمط المنتشر المصلب (Diffuse Sclerosing) ، النمط الصلب (Solid) والنمط المسماري (Hobnail) من بين الأنواع الفرعية لـــ PTC الأكثر أهمية إكلينيكية بلا منازع نظرًا لسيرها العدواني مقارنةً بـــ PTC الكلاسيكية. (Coca-Pelaz et al., 2020)

و تملك هذه الأنماط بحسب تقسيم الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية خطورة متوسطة للنكس (Haugen et al., 2016)

٢- نمط الخلية الطويلة : Tall Cell Subtype (TC)

يعتبر أشيع نمط نسيجي عدواني، وصفه في الأصل Hawk and Hazard في عام ١٩٧٦

يشكل (٥-١٠)% من مجمل حالات PTCs و غالباً يتظاهر عند المرضى الأكبر سناً و نادر جداً عند الأطفال.

يتميز بحليمات مبطنة بطبقة واحدة من الخلايا "الطويلة" يبلغ ارتفاعها ثلاثة أضعاف العرض ذات حدود واضحة وسيتوبلازما حمضية وفيرة.

يميل نمط النمو إلى أن يكون حليميًا بدرجة كبيرة، والحليمات متطاولة بشكل مفرط، تشبه الحبل، وتصطف جنبًا إلى جنب بطريقة تشبه "مسار الترام"، الاندخالات الكاذبة بارزة بشكل مسيطر و قد يكون هناك عدد كبير من الخلايا اللمفاوية ضمن اللحمة .

TC subtypeمسؤول عن حوالي ٢٠٪ من كارسينومات الغدة الدرقية المعندة على العلاج باليود المشع، كما يحمل خطورة للعودة عن التمايز، فغالبًا ما يوجد PTC طويل الخلية كأحد مكونات الكارسينوما سيئة التمايز و الكارسينوما الكشمية.

يكون الامتداد خارج الغدة الدرقية أكثر شيوعًا، والسير السريري أكثر عدوانية حيث يترافق بنسبة نكس و نقائل أعلى عند مقارنته بالكارسينوما الحليمية التقليدية حتى في حالة عدم وجود امتداد خارج الدرق.(Cartwright & Fingeret, 2020)

و قد وجد أن هذا السلوك العدواني يتوافق مع وجود نمط الخلية الطويلة نسيجياً في أكثر من ٣٠٪ من الورم ، وبذلك يمكن اعتبارها عتبة معقولة لتشخيص هذا النمط و هذا ما أوصى به غانلي و زملاؤه (Ganly et al., 2014) بينما اقترح بينانتو و زملاؤه و أوه و زملاؤه أن تكون عتبة تشخيص هذا النمط ١٠% من الورم (Oh et al., 2014) (Beninato et al., 2013)

في حين أوصى بعض أخصائيي علم الأمراض الخبراء و منهم لي فولسي بذكر بؤرة الخلايا الطويلة في تقرير علم الأمراض بغض النظر عن النسبة المئوية . (LiVolsi, 2010)

على المستوى الجزيئي تم العثور على تواتر أعلى لطفرات BRAFv600E بنسبة (٨٠-١٠٠)%

في الحالات التي تحتوي على أكثر من ٥٠٪ من مكون الخلية الطويلة، و وجد أن هذه الحالات غالبًا ما تحتوي على الطفرة الثانوية في الجين المحفز TERT .

إعادة ترتيبRET / PTC تمت دراستها أيضًا، باستخدام RET / PTC3 و وجدت في ٣٥.٨ ٪ من حالات TCV، مقارنةً بـــ١٧.٢٪ في PTC الكلاسيكي . (Coca-Pelaz et al., 2020)

٣- نمط الخلية الأسطوانية Columnar Cell Subtype (CC) :

من الأنماط النادرة (٠.١٥-٠.٤)% من حالات PTCs .

غالباً يتظاهر في المرضى الأكبر سناً و بمراحل متقدمة أكثر مقارنةً بالنمط الكلاسيكي لPTC.

يبدو كورم مفرط الخلايا يظهر كحليمات رفيعة أو فراغات شبيهة بالغدد مبطنة بظهارة مطبقة كاذبة، والتي يمكن رؤيتها أيضًا في رشافة الإبرة الدقيقة.

تظهر الخلايا الورمية كخلايا عمودية ذات سيتوبلاسما رائقة إلى ايوزينية شاحبة تبدي في بعض الأحيان فجوات فوق أو تحت النواة بشكل يذكرنا ببطانة الرحم أو الكارسينوما الغدية المعوية.

و على عكس متغير الخلية الطويلة، تفتقر الخلايا إلى الميزات النووية التقليدية لـــ PTC (الأخاديد الطولانية ، الاندخالات الكاذبة و مظهر النوى الفارغة) بل تبدو النوى مفرطة الكروماتين و متطاولة و تبدي تطبقاً كاذباً.

يبدي هذا النمط فعالية مناعية مع CDX2 في (١٠-٦٦)% من الحالات كما يبدي إيجابية ER في (٦٧-٧٠)% و PR في (٥٠-٥٥)% و لكن إيجابية TTF-1 في جميع الحالات تساعد في تمييز هذا النمط عن الكارسينوما الانتقالية من الكولون و الكارسينوما الانتقالية من بطانة الرحم التي تكون سلبية الـــــTTF-1.

يعتمد الإنذار على كون الورم ممحفظاً (إنذار جيد و تطور بطيء) أو ذو نمو ارتشاحي و امتداد خارج الغدة الدرقية (إنذار أسوأ).

٤- النمط المصلب المنتشر Diffuse Sclerosing Subtype:

نمط نادر (٠.٧-٢)%من مجمل حالاتPT .

يصيب الإناث بنسبة أعلى من الذكور و يتظاهر بأعمار أصغر في العقدين الثاني و الثالث (أقل ب١٠-١٥ سنة من مرضى PTC الكلاسيكي).

سريريًا تكون الغدة الدرقية قاسية القوام بسب التليف المصلب المنتشر مشابهة بذلك التهاب الدرق لريدل و قد تؤدي لأعراض انضغاطية كعسر البلع و بحة الصوت.

لوحظ ارتفاع في أضداد الثيروغلوبيولين و أضداد البيروكسيداز الدرقي و ووجد ترافق بين هذا النمط و التهاب الدرق اللمفاوي لهاشيموتو في (٣٠-٧٥)٪ من الحالات.

نسيجياً يبدي هذا النمط تليفاً كثيفاً منتشراً و نمواً ارتشاحياً يشمل فص درقي واحد أو اثنين و يكون نمط النمو حليمياً، صلداً أو جريبياً.

الرشاحة اللمفاوية غزيرة و الأجسام الرملية عديدة و بارزة.

قد تشاهد بؤر حؤول لبشرة شائكة مالبيكية خاصة في نمط النمو الصلد و هذه البؤر الحؤولية تغيب فيها الصفات النووية المميزة لPTC بينما تشاهد الصفات النووية في المناطق الأخرى غير الحؤولية.

تكون النقائل للعقد اللمفاوية شائعة (٨٠% من الحالات) و غالباً ما تكون ثنائية الجانب. (Cavaco et al., 2021)

على المستوى الجزيئي تكون طفرات إعادة الترتيب RET/PTC شائعة في هذا النمط (٦٠%من الحالات) حيث سجلت RET/PTC1 في ٢٨-٤٦% من الحالات و RET/PTC3 في ١٤-١٦% من الحالات و ترافقت RET/PTC3 مع مراحل متقدمة و علامات إنذار سيء.

بينما طفرة BRAFأقل شيوعاً في هذا النمط (حوالي ٢٥٪).

أيضاً إزفاء ALK أشيع في هذا النمط من الأنماط الفرعية الأخرى حيث شوهد في ١٣٪ من حالات النمط المصلب المنتشر، بينما لم تشاهد طفرات RAS في هذا النمط(Coca-Pelaz et al., 2020).

٥- النمط المسماري: Hobnail Subtype

من الأنماط النادرة ، أقل من ١٪ من اجمالي حالاتPTC

يعتبر من الأنماط ذات السير العدواني حيث وجد ترافق بين هذا النمط و الامتداد الورمي خارج الدرق، النقائل للعقد اللمفاوية في ٧٥٪ من الحالات، النقائل البعيدة في ٤٠٪ من الحالات، النكس الموضعي، النخر و التطور لكارسينوما سيئة التمايز و تظاهر الورم في مرحلة أعلى.

نسيجياً هناك ٣ مظاهر مميزة لهذا النمط :

حليمات دقيقة تفتقر للمحور الضام الوعائي، تأخذ الخلايا شكلاً مسمارياً (منظر ذيل المذنب أو مظهر الدمعة) حيث تكون النوى بارزة و نسبة النواة للسيتوبلاسما عالية و تتوضع النوى بشكل قمي مقلدة الخلايا ذات الافراز القمي مع سيتوبلاسما ايوزينية كثيفة وحدود خلوية واضحة، كما تفتقر هذه الخلايا للالتصاق الخلوي و الاستقطاب و هذا ما يقترح أن التحول الظهاري المتوسطي في هذا النمط هو المسؤول عن النقائل البعيدة.

الميزات النووية المميزة لـــ PTC أقل بروزًا مقارنة بالنمط الكلاسيكي.

الأشكال الانقسامية عديدة و غير نظامية و الغزو الوعائي اللمفاوي شائع .

يجب أن تشكل الخلايا ذات المظهر المسماري أكثر من ٣٠% من الورم حتى يتم تشخيص هذا النمط ، و حتى لو كانت نسبة هذه الخلايا أقل من ٣٠% فيجب ذكر هذه المكونة ضمن تقرير علم الأمراض لأنها تحمل دلالة إنذارية سيئة .

من المهم التفريق بين الحؤول المالبيكي في هذا النمط و الكارسينوما الكشمية مع تمايز مالبيكي، الحؤول المالبيكي يفتقر إلى النوى عسيرة التصنع و تعدد الأشكال كما يكون عمر المريض أصغر بخلاف الكارسينوما الكشمية التي تتظاهر بأعمار أكبر و تكون الخلايا لا نمطية عسيرة التصنع و متعددة الأشكال .

على المستوى الجزيئي شوهدت BRAFv600E كطفرة رئيسية بادئة في (٥٠-٨٠)% من الحالات ، TP53 (55%), TERT promoter (45%). (Spyroglou et al., 2022)

٦- النمط الصلب / الترابيقي Solid/trabecular Subtype:

من الأنماط النادرة عند البالغين، ٣% من مجمل حالات PTC و لكنه أشيع عند الأطفال و صغار السن.

نسيجياً يبدو كتكاثر ارتشاحي غازي غير محدد يتوزع بشكل صفائح أو ترابيق أو بشكل أعشاش تشكل (٥٠-٧٠)% من الورم أو أكثر، مفصولة بحجب ضامة ليفية رفيعة و تبدي الخلايا الورمية الصفات النووية المميزة لPTC.

من الهام جداً غياب النخر و غياب الفعالية الانقسامية العالية لتمييز هذا النمط عن كارسينوما الغدة الدرقية سيئة التمايز حيث أن وجود أكثر من ٣ انقسامات ضمن ١٠ ساحات على التكبير ٤٠ يرجح الكارسينوما سيئة التمايز.

يترافق هذا النمط بإنذار أسوأ من النمط الكلاسيكي إذ تزداد نسبة النكس و النقائل البعيدة و لكنه أفضل إنذاراً من كارسينوما الدرق سيئة التمايز.(Vural et al., 2021)

على المستوى الجزيئي غالباً ما يترافق هذا النمط مع طفرات إعادة الترتيب RET/PTC3 بالاضافة لـــBRAFv600E. (Coca-Pelaz et al., 2020)

٧- نمط الخلية المنتبجة Oncocytic Subtype:

من الأنماط الغير شائعة، تشكل أقل من ١٠٪ من مجمل حالات PTC.

يتظاهر في أعمار أكبر نسبياً من PTC الكلاسيكي.

نسيجياً يبدو كحليمات أو جريبات مستورة بخلايا منتبجة محبة للحمض و هي عبارة عن خلايا مضلعة ذات حدود خلوية محددة بشكل جيد و سيتوبلاسما ايوزينية وفيرة و محببة تشبه خلايا هرتل و تشكل هذه الخلايا أكثر من ٧٥% من الورم.

الصفات النووية المميزة لPTC واضحة و مهمة جداً لتمييز هذا النمط عن أورام الغدة الدرقية الأخرى المنتبجة (الورم الغدي السليم لخلية هرتل ، كارسينوما خلية هرتل ....) كما تشاهد التغيرات الورمية الانتباجية في الأنماط الأخرى ل PTC كنمط الخلية الطويلة و النمط الشبيه بوارثن.

على المستوى الجزيئي الطفرات في دنا المتقدرات هي العلامة المميزة لهذا النمط.

و فيما يتعلق بالإنذار فهو مشابه لإنذار PTC الكلاسيكي و لكن سجلت في بعض الحالات مقاومة للعلاج باليود المشع.(Lukovic et al., 2021)

٨- النمط الشبيه بوارثن Warthin-like Subtype:

من الأنماط النادرة، يشكل(٠.٠٠٦-١)% من مجمل حالات PTC.

نسيجياً يظهر هذا النمط كتشكلات حليمية ذات محاور ضامة وعائية غنية برشاحة لمفاوية بلاسمية غزيرة

و هذه الحليمات مستورة بخلايا مضلعة كبيرة منتبجة ذات سيتوبلاسما وفيرة محبة للحمض تبدي الصفات النووية المميزة لPTC.

غالباً يترافق هذا النمط مع التهاب درق لمفاوي و يكون الإنذار جيد و مشابه للنمط الكلاسيكي. (Missaoui et al., 2023)

٩- نمط الخلية الرائقة Clear Cell Subtype:

نمط غير اعتيادي و نادر جداً من أنماط PTC (أقل من ٢%)

نسيجياً يكون نمط النمو جريبي أو حليمي أو صلد و الخلايا ذات سيتوبلاسما رائقة إلى حبيبية و تبدي الصفات النووية المميزة لPTC.

الإنذار مشابه للنمط الكلاسيكي و يتعلق بمرحلة الورم و الامتداد خارج الدرق.

يجب تمييز هذا النمط عن كارسينوما الدرق اللبية النمط الرائق و عن تكاثر الغدد جارات الدرق ضمن الدرق كما تدخل النقائل من كارسينوما الخلية الكلوية ضمن التشخيص التفريقي لهذا النمط.

تلعب التلوينات المناعية النسيجية دوراً هاماً في هذه الحالات بما فيها TTF1 و التلوينات الغدية الصماوية Chromogranin,Synaptophysin, و أيضاً EMA,CAIX, RCC . (RV et al., n.d.)

١٠- النمط الشبيه بالورام الليفي و التهاب اللفافة Fibromatosis/Faciitis like Subtype:

من الأنماط النادرة جداً (أقل من ٠.٠٥% من حالات PTC)

نسيجياً يتكون هذا النمط من مركبتين :

- مركبة ظهارية : عادة ماتكون النمط الكلاسيكي أو الجريبي لـــ PTC .
- مركبة متوسطية : عادة ما تشكل (٢٠-٩٥)% من الورم و هي عبارة عن تكاثر ورمي ليفي عضلي مشابه للورام الليفي / التهاب اللفافة العقدي.

على المستوى الجزيئي شوهدت طفرات BRAFv600E في المكونة الظهارية و طفرات بيتا كاتينين CTNNB1 في المكونة المتوسطية.

الإنذار يشبه PTC الكلاسيكي من نفس الحجم والمرحلة.(A et al., 2023)

في الإصدار الرابع من تصنيف منظمة الصحة العالمية ، تم تصنيف كارسينوما الغدة الدرقية المصفوية الشكل (cribriform morular thyroid carcinoma) على أنه نمط فرعي متميز من PTC، و لكن في الإصدار الخامس (حيث تم التصنيف اعتماداً على التغيرات الجزيئية) لم يعد يعتبر من أنماط PTC بل تم إدراجه تحت مسمى أورام الغدة الدرقية ذات التكوين النسيجي غير المحدد Thyroid tumors of uncertain histogenesis. (Jung et al., 2022)

ثامناً- العوامل الإنذارية و التنبؤية في كارسينوما الدرق الحليمية:

تميل PTCs لتكون خاملة بيولوجيًا ولها إنذار ممتاز حيث وصلت معدلات البقاء على قيد الحياة لنسبة ٩٦% في ٥ سنوات، و٩٣% في ١٠ سنوات، و> ٩٠% في ٢٠ سنة .

و لم تتجاوز معدلات الوفيات الإجمالية (١-٦.٥)%.

يتأثر الإنذار بمرحلة الورم إذ يبلغ معدل البقاء على قيد الحياة لمدة ١٠ سنوات للمرحلة الأولى من المرض ٩٩.٨% بينما للمرحلة الرابعة حوالي ٤١%.

تشمل عوامل الخطر المستقلة المرتبطة بـــ PTC عمر المريض عند التشخيص (مع زيادة معدل الوفيات بين المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٥٥ عامًا)، حجم الورم (مع زيادة خطر الوفاة المرتبطة بالأورام التي يبلغ حجمها> ٣-٤ سم)، مرحلة الورم، امتداد الورم خارج الغدة الدرقية و النقائل البعيدة .

وجد أيضاً أن لموقع النقائل البعيدة تأثير على الإنذار، حيث تشكل النقائل العظمية والحشوية (عدا الرئة) عوامل إنذارية سيئة.

تشمل العوامل غير المستقلة الجنس الذكري، النقائل العقدية، الاستئصال الجراحي غير المكتمل، و النمط النسيجي الفرعي.

على المستوى الجزيئي فإن عوامل الإنذار التي تم الإبلاغ عنها في PTC هي طفرات TERTو طفرة BRAFV600E و الطفرات المتزامنة المتعددة.

تم اقتراح العديد من أنظمة تقييم الإنذار من قبل عدة هيئات و جمعيات عالمية :

- AMES: عمر المريضAge، النقائل البعيدة Metastases، ومدى وحجم الورم الأساسي Extent and Size of tumor.
- AGES : عمر المريضAge، الدرجة النسيجيةGrade، مدى وحجم الورم الرئيسي Extent and Size of tumor.
- MACIS :النقائل Metastases، عمر المريضAge، اكتمال الاستئصال Completeness of resection، الغزو الموضعيInvasion ، حجم الورمSize.

حاليًا يعد نظام التصنيف المرحلي TNM للجنة الأمريكية المشتركة للسرطان (AJCC) ونظام التنبؤ بالخطورة للجمعية الأمريكية للغدة الدرقية (ATA) أفضل مؤشرات للوفيات (معدلات البقاء على قيد الحياة) و للنكس، على التوالي، في المرضى الذين يعانون من كارسينوما الغدة الدرقية المتمايزة بما فيها PTC. (*AJCC Cancer Staging Manual*, n.d.)

العوامل التنبؤية:

يعد الاستئصال الكامل لـــ PTC، بما في ذلك العقد اللمفاوية الرقبية المصابة عاملاً مهماً في تحديد النتيجة، ويرتبط الاستئصال الجراحي غير المكتمل بزيادة خطر النكس.

بعد العلاج الأولي، يكون النكس أكثر شيوعًا خلال العقد الأول وقد يرتبط بزيادة معدل الوفيات و قد يتأخر النكس لعقود (> ٢٠ عامًا) بعد التشخيص الأولي.

يوفر قياس ثايروغلوبولين المصل حساسية عالية (٩٥–١٠٠)% في الكشف عن استمرار المرض و نكسه.(Haugen et al., 2016)

سنتكلم بشيء من التفصيل عن العوامل الإنذارية :

١– عمر المريض عند التشخيص:

بخلاف معظم الأورام الخبيثة، يتم تحديد العمر عند تشخيص كارسينوما الغدة الدرقية دائمًا على أنه مؤشر مستقل للبقيا على قيد الحياة بسبب المرض (Disease Specific Survival "DSS") في أنظمة التصنيف المرحلي المنشورة.

عام ١٩٧٩ تم الإبلاغ عن نتائج سيئة في كارسينوما الغدة الدرقية المتمايزة في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٤٥ عامًا عند التشخيص.

أدرج نظام التصنيف المرحلي AJJC TNM في إصداره الثاني الذي تم نشره عام ١٩٨٣ حدًا أقصى للعمر يبلغ ٤٥ عامًا كمحدد رئيسي لDSS.

معظم أنظمة تقييم الإنذار الإكلينيكية المرضية الأخرى تستخدم نقطة قطع عمرية تتراوح بين ٤٠ و ٥٠ عامًا في نماذجها.

أكدت دراسات متعددة أن الوفيات الناجمة عن PTC تزداد تدريجياً مع التقدم في السن.

أثبتت دراسة استعادية دولية متعددة المراكز حديثة أنه من خلال تغيير الحد العمري من ٤٥ إلى ٥٥ عامًا، تم تخفيض ١٧% من عدد المرضى إلى فئة أقل خطورة(من المرحلة الثالثة/الرابعة إلى المرحلة الأولى/الثانية) دون التأثير على منحنيات البقيا في الفئات الأقل خطورة.

لذلك، على الرغم من أنه من غير المرجح أن يكون لرفع العمر تأثير كبير على أداء نظام التصنيف المرحلي إلا أنه يتمتع بفائدة سريرية كبيرة تتمثل في منع رفع مرحلة المرضى المنخفضي الخطورة

(المرحلة الأولى أو الثانية) استنادًا فقط إلى عمر المريض عند التشخيص و بناءً عليه تم اعتماد سن ٥٥ كحد عمري في الإصدار الثامن لنظام التصنيف المرحليAJJC TNM .(Kaliszewski et al., 2020)

٢- جنس المريض:

عدة دراسات وجدت أن الجنس الذكري ترافق مع ميل أعلى للنكس و سير عدواني للمرض أكثر من الجنس الأنثوي (Ak et al., 2022) في حين أن بعضها الآخر لم يخلص إلى وجود ترافق ذي أهمية بينهما (H. Kim et al., 2022)

٣- امتداد الورم خارج الدرق:"Extra Thyroid Extension "ETE

يتم تعريف الامتداد خارج الغدة الدرقية على أنه امتداد للورم البدئي إلى الأنسجة المجاورة.

وينقسم إلى امتداد أصغري وهو غزو الأنسجة الرخوة المحيطة بالغدة الدرقية المباشرة أو العضلة القصية الدرقية التي يتم اكتشافها عادة فقط مجهرياً و يتم الإبلاغ عنه في تقرير علم الأمراض، وامتداد واسع النطاق (عياني)، وهو غزو الورم إلى الأنسجة الرخوة تحت الجلد، أو الحنجرة، أو القصبة الهوائية، أو المريء، أو العصب الحنجري الراجع و هو ما يتم الإبلاغ عنه قبل الإجراء الجراحي من قبل أخصائي الأشعة أو أثناء الجراحة من قبل الجراح أو عند الفحص العياني للعينة المستأصلة.

وجد أثناء تشريح الجثث أن الغدة الدرقية السليمة ذات محفظة ليفية غير مكتملة و هناك بعض التداخل بين النسيج الدرقي و النسج الضامة المحيطة بالدرق لذلك فإن امتداد الورم البدئي مجهرياً و غزوه للنسيج الشحمي المحيط بالدرق أو الأعصاب و الأوعية الصغيرة أو ألياف العضلات الإسارية دون وجود غزو عياني واضح و صريح يجب ألا يرفع مرحلة الورم إلى pT3b.

خلصت العديد من الدراسات إلى عدم وجود فارق ذي أهمية في DSS لمدة ١٠ سنوات و البقيا بدون نكس بين الأورام المحدودة بشكل تام في الدرق و الأورام التي تبدي امتداداً مجهرياً فقط و لكن بالمقابل وجد ترافق بين الامتداد المجهري للورم و النقائل للعقد اللمفاوية مما يجعل الامتداد المجهري خارج الغدة الدرقية مؤشراً لبيولوجيا المرض في PTC.

ضمن نظام تصنيف الخطورة الذي اقترحته الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية فإن وجود الامتداد المجهري للورم خارج الدرق يجعل الورم ضمن الفئة متوسطة الخطورة للنكس و الذي بلغ في بعض الدراسات

(٣-٩)% بينما وجود الامتداد العياني للورم إلى خارج الدرق يجعل الورم ضمن الفئة عالية الخطورة للنكس و الذي بلغ (٢٣-٤٠)% .(Haugen et al., 2016)

٤- النمط النسيجي الفرعي:

تكلمنا عنه بشكل تفصيلي سابقاً.

٥- حجم الورم:

يساهم حجم الورم في تحديد المرحلة T لكارسينوما الغدة الدرقية الحليمية و قد أظهرت عدة دراسات زيادة خطر الوفاة في الأورام التي يبلغ حجمها> ٣-٤ سم .(RV et al., n.d.)

بالمقابل هناك فئة من PTC يبلغ حجمها ١٠ ملم أو أقل ويطلق عليها كارسينوما الغدة الدرقية الدقيقة(الميكروية)Papillary Microcarcinoma تشكل حوالي ٣٠% من PTC و هي ليست نمط نسيجي فرعي بل قد تأخذ أي شكل نسيجي فرعي و لكن يغلب أن تكون من النمط الكلاسيكي أو الجريبي.

من الأفضل قياس البعد الدقيق للورم الصغير عن طريق الفحص المجهري.

عادة يتم اكتشاف PTC الدقيقة مصادفة في استئصال الغدة الدرقية لأمراض أخرى مثل تضخم الغدة الدرقية العقدي، أو الورم الحميد الجريبي.

على الرغم من أن معظم المرضى الذين يعانون من الكارسينوما الحليمية الدقيقة يتمتعون بإنذار ممتاز، لكن يختلف السلوك السريري للمرضى.

سريريًا يمكن أن يكون الورم واضحاً و قابلاً للاكتشاف أو غامضًا (عرضيًا).

تكون الكارسينوما الحليمية الواضحة سريريًا أكبر حجماً، ومن المرجح أن تكون متعددة البؤر وتؤدي إلى استئصال الغدة الدرقية ثنائي الجانب.

العامل السريري الآخر الهام هو العامل العائلي، إذ ترتبط كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية الدقيقة العائلية بمعدل أعلى للنقائل للعقد اللمفاوية المركزية والنكس الموضعي.

العوامل السريرية الأخرى التي تمثل السلوك الأكثر عدوانية هي الجنس الذكري و العمر. (Lam, 2022a)

كذلك فإن حجم البؤرة الورمية أكبر من ٥,٧٥ مم، تعدد البؤر الورمية و الامتداد خارج الدرق ترافق بنسب أعلى للنقائل للعقد اللمفاوية.(Dirikoc et al., 2021)

٦- الغزو الوعائي اللمفاوي: LymphoVascular Invasion LVI

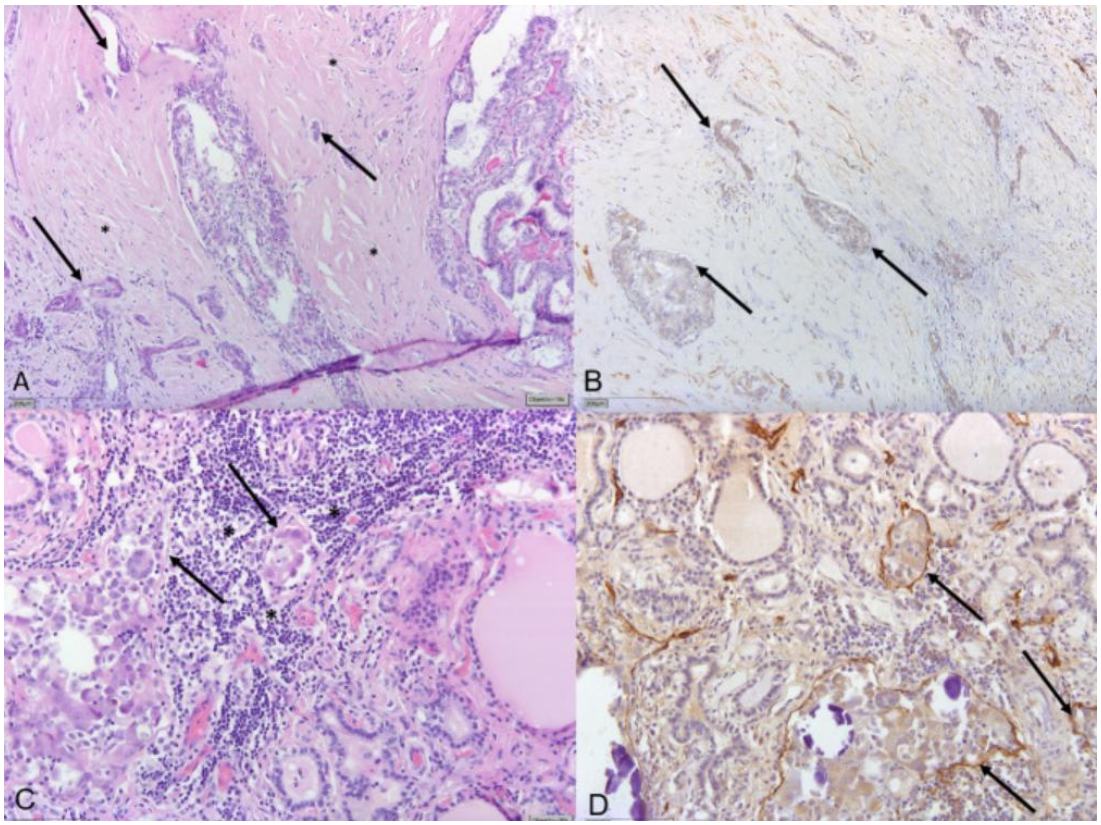
تحتوي الكارسينوما الحليمية على أوعية دموية دقيقة و غزيرة بينما تكون الأوعية اللمفاوية قليلة جدًا داخل الورم، لكن كثافتها عالية جدًا عند السطح الفاصل بين الورم والنسيج الدرقي غير الورمي المحيط.

شوهد غزو الأوعية الدموية في ٥% فقط من الحالات، وهي نسبة أقل بكثير مقارنة بالكارسينوما الجريبية التي تميل إلى غزو الأوعية الدموية بينما تميل الكارسينوما الحليمية إلى غزو الأوعية اللمفاوية و الانتشار عبرها إلى العقد اللمفاوية الرقبية .

يتم تعريف غزو الأوعية اللمفاوية على أنه ترسبات ورمية داخل المسافات اللمفاوية والتي قد تظهر أحياناً كأجسام رملية فقط داخل هذه المسافات و يتم تحريه في محيط الورم و المنطقة الفاصلة بين النسيج الدرقي السليم و الورم.

قد يشكل أحياناً تحري الغزو اللمفاوي تحدياً تشخيصياً إذ غالباً ما تسبب الكارسينوما الحليمية رد فعل ارتكاسي تليفي desmoplasia ضمن اللحمة و قد يحوي هذا النسيج التليفي بؤر ورمية صغيرة محاطة بمساحات تشبه الشق ناتجة عن تحضير و معالجة النسيج مقلدة بذلك الغزو اللمفاوي الحقيقي ، وهنا يمكن اللجوء للتلوين الكيميائي المناعي لـــ Podoplanin/D2-40 حيث تفتقر المساحات الشبيهة بالشق إلى التلوين المحيطي لـــ D2-40 وبالتالي لا تمثل غزو للأوعية اللمفاوية.

(Chiapponi et al., 2022)



الشكل ٨: (A): بؤر ورمية ضمن اللحمة المرتكسة للورم و المتليفة محاطة بشقوق تقلد الغزو اللمفاوي و لكنها تفتقر للتلوين المحيطي لـــD2-40 (B) بينما البؤر الورمية في (C) تمثل غزو لمفاوي حقيقي حيث أبدى محيط الوعاء تلويناً ايجابياً لـــD2-40 (D).

ضمن نظام تصنيف الخطورة الذي اقترحته الجمعية الأمريكية للغدة الدرقية فإن وجود LVI يجعل الورم ضمن الفئة متوسطة الخطورة للنكس.(Haugen et al., 2016)

٧- النقائل للعقد اللمفاوية:

يرتبط الانتقال إلى العقد اللمفاوية بشكل كبير بزيادة خطر النكس ولكن ليس بالبقيا على قيد الحياة كما يرتبط امتداد الورم خارج العقدة اللمفاوية بزيادة كبيرة في خطر النكس والوفيات المرتبطة بالسرطان و ارتفاع معدل الامتداد خارج الغدة الدرقية.

PTC لديه ميل للانتشار إلى العقد اللمفاوية في مرحلة مبكرة، ما يصل إلى ٥٠٪ من المرضى الذين يعانون من PTC لديهم نقائل عقدية يمكن اكتشافها سريريًا عند التشخيص الأولي، في حين قد تكون النقائل الخفية أو الدقيقة موجودة في ما يصل إلى ٩٠٪ من الحالات.

ومع ذلك، على النقيض من الأنواع الأخرى من الأورام الخبيثة، فإن النقائل للعقد اللمفاوية في PTC ليس لها أي تأثير مهم سريريًا على النتائج لدى المرضى ذوي الخطورة المنخفضة.

لا يُنظر عادةً إلى ورم خبيث عقدي كعامل خطر للبقيا على قيد الحياة في PTC ولكنه قد يفرض خطرًا متزايدًا للنكس إذا لم يتم تدبيره بشكل مناسب.

أظهرت دراسات أخرى أن نقائل العقدة اللمفاوية، والعمر أكبر من ٤٥ عامًا، والنقائل البعيدة، وحجم الورم الكبير تنبأت بشكل كبير بنتيجة سيئة للبقيا على قيد الحياة في تحليل متعدد المتغيرات. كما أن نقائل العقد اللمفاوية العنقية تمنح خطرًا مستقلاً لانخفاض البقيا على قيد الحياة، ولكن فقط في المرضى فوق سن ٤٥ سنة.

العقد اللمفاوية المركزية (المستوى السادس و السابع) هي الموقع المتكرر للانتقال العقدي قبل الإصابة العقدية الجانبية على الرغم من إمكانية حدوث تخطي و انتقال مباشر للعقد الجانبية.

يرتبط المعدل الأعلى للنكس بوجود ورم خبيث عقدي سريري أثناء المراقبة أو المتابعة بعد العملية الجراحية.

يعد تجريف العقد اللمفاوية المركزية العلاجية للنقائل العقدية الظاهرة سريريًا والتي تم اكتشافها قبل أو أثناء الجراحة أمرًا ضروريًا لتجنب النكس والحاجة إلى إعادة عملية عالية الخطورة .

يتم إجراء تصوير بالموجات فوق الصوتية (USG) للرقبة بشكل روتيني لجميع المرضى الذين يعانون منPTC بحثًا عن أي نقائل مشبوهة في العقد اللمفاوية العنقية و يمكن أن يساعد التصوير الإضافي باستخدام التصوير المقطعي المحوسب (CT) أو التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) و مع ذلك من الصعب اكتشاف النقائل الخفية المجهرية إلى العقد المركزية لذلك فقد يكون تجريف العقد العنقية المركزية الوقائي خياراً أفضل خصوصاً عند المرضى الذين يملكون معايير خطورة أخرى.

من ناحية أخرى، فإن تجريف العقد الجانبية في العنق يتطلب اجراءً جراحياً أوسع و شقًا ممتدًا أو منفصلاً ولا يخلو من المخاطر و قد تم التخلي عن إجرائه بشكل وقائي منذ فترة طويلة باعتباره علاجًا شديد العدوانية .

يتم تنفيذ هذا الإجراء فقط في حالات النقائل العقدية المشبوهة سريريًا أو بالموجات فوق الصوتية أو التي يتم فحصها بواسطة خزعة.(Lo, 2022)

٨- النقائل البعيدة :Distant Metastasis

النقائل بالطريق الدموي أقل تواترًا من خباثات الغدة الدرقية الأخرى، ولكنها تحدث أيضًا.

الموقع الأكثر شيوعًا هو الرئة، العظام والأنسجة الرخوة والجهاز العصبي المركزي.

ارتبطت طفرات TERT بحدوث النقائل البعيدة.

٩- تعدد البؤر الورمية :Multifocality

تمثل التغايرية الوراثية (عدم التجانس الوراثي) في الكارسينومات العديدة التي تبدي آفات ورمية متزامنة ولكن منفصلة تشريحياً تحديًا كبيرًا للطب المشخصن (الفردي) الذي يعتمد غالبًا على خزعات الورم المفردة لتحري و كشف الطفرات واختيار العلاجات الهدفية المناسبة.

بالإضافة إلى Multifocal PTC "MPTC"، تظهر مجموعة متنوعة من الأورام الخبيثة أيضًا مستوى معيناً من تعدد البؤر، تشمل الأمثلة كارسينوما الثدي متعددة البؤر، وكارسينوما المثانة، كارسينوما البروستات، كارسينوما المبيض، كارسينوما الرئة ....

يعد تعدد البؤر الورمية أمراً شائعاً في كارسينوما الدرق الحليمية حيث (١٨-٨٧)% من كارسينوما الدرق الحليمية تكون متعددة البؤر و يعرّف بوجود بؤرتين ورميتين منفصلتين أو أكثر ضمن نسيج الدرق و يغلب أن تكون كارسينوما مجهرية (حجمها يساوي أو أقل ١٠ مم) و أحياناً تشاهد كآفة واضحة عيانياً.

هناك فرضيتان عن منشأ البؤر المتعددة : الأولى ترجح أنها تنشأ من انتقال لمفاوي داخل الغدة الدرقية لورم بدئي أولي واحد(أصل نسيلي مشترك) و الثانية تذهب إلى أن البؤر المتعددة تمثل أوراماً أولية مستقلة متزامنة متعددة و بعد التطبيق الواسع النطاق لتقنيات تسلسل الجيل التالي Next Generation Sequencing (NGS) في أبحاث السرطان رجحت هذه الفرضية. (Lu et al., 2016)

في دراسة لبانسال و زملائه الذين قاموا بدراسة جينية ل٦٠ حالة MPTC و تحري طفرات BRAF, NRAS, HRAS, KRAS point mutations, RET/PTC1 and RET/PTC3 rearrangements في كل بؤرة ورمية مع المظاهر النسيجية المرضية المميزة لكل بؤرة ورمية و خلصوا إلى أن أكثر من ٦٠% من الحالات المدروسة هي من أصل نسيلي مستقل و تتطور عن طريق آليات طافرة مميزة، و أن للمميزات النسيجية المرضية مثل موقع الورم في فصوص مختلفة، المظهر المجهري المميز، وعدم وجود انتشار داخل الغدة دوراً هاماً في التمييز بين الأورام الأولية المستقلة.

الباب الثاني: الدراسة العملية

الفصل الأول: مبررات وأهداف الدراسة: Justifications and objectives of the study

١- مبررات الدراسة Study Justification :

ازدياد نسبة انتشار كارسينوما الدرق الحليمية في السنوات الماضية في جميع أنحاء العالم، و أهمية التقييم النسيجي في تحديد الإنذار و خطة علاج المريض و المتابعة بعد الاستئصال الجراحي.

٢- الفرضية Hypothesis :

تقوم الفرضية البحثية على المقارنة بين الكارسينوما الحليمية الوحيدة و الكارسينوما الحليمية العديدة من حيث الخصائص السريرية و المرضية.

٣- أهداف الدراسةStudy Objectives :

يهدف هذا البحث إلى دراسة نسبة انتشار كارسينوما الدرق الحليمية متعددة البؤر و ترافقها مع العوامل الإنذارية النسيجية بالمقارنة مع كارسينوما الدرق الحليمية وحيدة البؤرة.

٤- أهمية الدراسةStudy Importance :

هناك زيادة ملحوظة في انتشار كارسينوما الدرق الحليمية في العقود الأخيرة نظراً لازدياد نسبة اكتشافها و خصوصاً المجهرية منها باستخدام الموجات فوق الصوتية و الرشافة بالابرة الدقيقة الموجهة بالموجات فوق الصوتية.

تأتي أهمية هذا البحث في دراسة مدى ترافق تعدد البؤر الورمية مع العوامل الإنذارية النسيجية التي تحمل خطورة للنكس و بالتالي تأثيرها في مراقبة المريض بعد الجراحة و تحديد خطة العلاج .

الفصل الثاني: الطرائق Methods

١- تصميم البحثStudy Design

دراسة مقطعية مستعرضة راجعة مع جملة مقارنة retrospective cross sectional study with comparative group

٢- حساب حجم العينة:Sample Size Calculation

تم حساب العينة بالحد الأدنى اعتماداً على الموقع الالكتروني(Sample Size Calculator) باعتماد مجال وثوقية ٩٥% وهامش خطأ ٥% ونسبة الجمهرة الخاصة بالحالة المدروسة ٥٠%.

و بسبب غياب وجود إحصاءات رسمية عن معدل وقوع كارسينوما الدرق الحليمية لدى وزارة الصحة، وبعد إدخال الجمهرة المقدرة ب ٥٠٠ مريض، ينتج عنه العينة التي ينبغي دراستها بالحد الأدنى ٢١٨ مريض و قد شملت دراستنا ٢٣٢ مريض.

٣- معايير الاشتمال والاستبعاد Inclusion and Exclusion Criteria :

عينة الدراسة تضمنت ٢٤٣ حالة PTC مستأصلة جراحياً جمعت كما يلي :

بالعودة إلى أرشيف قسم التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي وجد أنه في الفترة بين كانون الثاني عام ٢٠١٩ و حتى نهاية كانون الأول عام ٢٠٢٢ تم تشخيص ٢٤٧ حالة PTC بعد استئصال جراحي :

- ✓ ٢٣٢ حالة كان الاجراء الجراحي المتبع هو استئصال درق تام و قد شملت ضمن الدراسة.
- ✓ ٣ حالات كان الاجراء الجراحي المتبع هو استئصال درق جزئي و قد استبعدت من الدراسة.
- ✓ حالة واحدة استئصال درق تام شخصت كارسينوما درقية لبية و PTC ميكروية و قد استبعدت من الدراسة.
- ✓ ٤ حالات استئصال درق تام شخصت تنشؤ جرابي درقي غير غازي مع صفات نووية شبيهة بالحليمية NIFTP و قد استبعدت من الدراسة.
- ✓ ٦ حالات PTC ناكسة في النسيج الدرقي المتبقي و العقد الرقبية و بالعودة إلى أضابير هؤلاء المرضى وجد أن الاجراء الجراحي البدئي المتبع كان استئصال درق جزئي و لم يجرَ التشريح المرضي الأولي ضمن المشفى و بالتالي لم تتوفر السلايدات الأولية لذلك استبعدت هذه الحالات من الدراسة .
- ✓ حالة واحدة PTC ناكسة في النسيج الدرقي المتبقي و بالعودة إلى إضبارة هذه المريضة البالغة من العمر سبعون عاماً عند التشخيص وجد أن الاجراء الجراحي البدئي المتبع كان استئصال فص درقي في عام ٢٠١٨ و بالعودة إلى سلايدات الورم تبين وجود PTC,classic type حجم الورم ٥ سم و حواف الاستئصال الجراحي مصابة مع وجود غزو لمفاوي لتعود المريضة عام ٢٠٢١ بقصة نكس في مسكن الدرق و بالعودة للسلايدات المتوفرة في أرشيفنا تبين وجود PTC, tall cell Type بمرحلة متقدمة مع ارتشاح و غزو للنسيج الضام و الجلد.

٤- مكان الدراسة Study Place :

تمت الدراسة في قسم التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي.

٥- جمع المعلومات و المتغيرات:Data and Variables Collection

جمع المعلومات السريرية والباثولوجية :

جمعت بيانات الحالات المشتملة ضمن الدراسة (٢٣٢ حالة) فتم الحصول من أضابير المرضى على معلومات حول الجنس و العمر و تقرير العمل الجراحي أما المعلومات عن متابعة المرضى بعد الاستئصال الجراحي فكانت غير متوفرة .

تمت إعادة قراءة سلايدات الحالات و التحقق من وجود الصفات النووية المميزة و المشخصة لPTC و تحديد النمط النسيجي الفرعي بالإضافة إلى العوامل الإنذارية النسيجية : حجم الورم ، الصمات اللمفاوية / الوعائية، عدد البؤر الورمية، امتداد الورم خارج الدرق مجهرياً بالإضافة للعودة للوصف المؤرشف العياني للعينة و الموثق في تقارير التشريح المرضي كتابةً ورسماً تمثيلياً للتأكد من وجود امتداد عياني للورم خارج الدرق كما تم تقييم حالة العقد اللمفاوية الرقبية المركزية و الجانبية في حال استئصالها.

٦- المتغيرات المدروسة و الطرق التي تم اتباعها للقياسVariables Examination :

عمر المريض وقت التشخيص:

تم قياسه على شكل فئوي ترتيبي: أقل من ٥٥ سنة، أكبر أو يساوي ٥٥ سنة.

جنس المريض: تم قياسه على شكل فئوي: ذكر أم أنثى.

البؤرية :

تم قياسه على شكل فئوي : وحيد البؤرة unifocal، و عديد البؤر multifocal في حال وجود بؤرتين ورميتين فأكثر.

حجم الورم: تم قياسه على شكل فئوي ترتيبي :

أقل أو يساوي ١ سم (كارسينوما مجهرية) ، يتراوح بين]1-2] سم ، يتراوح بين]2-4] سم ، أكبر من ٤ سم.

و بالنسبة للأورام المتعددة اعتمد هذا البحث على حجم أكبر بؤرة ورمية.

النمط النسيجي الفرعي: تم قياسه على شكل فئوي: كارسينوما حليمية نمط كلاسيكي ، النمط الجريبي الارتشاحي، النمط الجريبي الممحفظ الغازي، نمط مختلط (كلاسيكي + جريبي)، نمط الخلايا الطويلة ، النمط المصلب المنتشر ، أنماط أخرى نادرة.

الغزو الوعائي اللمفاوي:

ترسبات ورمية داخل المسافات اللمفاوية/الوعائية والتي قد تظهر أحياناً كأجسام رملية فقط داخل هذه المسافات و قد تم تحريه في محيط الورم و المنطقة الفاصلة بين النسيج الدرقي السليم و الورم .

تم قياسه على شكل فئوي : موجود، غير موجود.

الامتداد خارج النسيج الدرقي: تم قياسه على شكل فئوي:

- ✓ امتداد عياني: اعتماداً على تقرير العمل الجراحي أو الوصف العياني الموثق و المسجل في أرشيفنا (امتداد الورم إلى الأنسجة العضلية المجاورة أو البنى التشريحية المجاورة).
- ✓ امتداد مجهري : اعتماداً على مراجعة و إعادة قراءة سلايدات الورم و التأكد أن الامتداد العياني غير موجود.
- ✓ غير موجود.

النقائل للعقد اللمفية LNM: تم قياسها على شكل فئوي : موجودة، غير موجودة .

مرحلة الورم T Category: تم قياسه على شكل فئوي ترتيبي حسب نظام التصنيف المرحلي TNM8 التابع ل American Joint Committee for cancer (AJCC):

- ✓ T1a: الورم الذي يقل حجمه عن ١ سم في أكبر بعد و محدود ضمن الغدة الدرقية.
- ✓ T1b: الورم > ١ سم ولكن أقل من ٢ سم في أكبر أبعاده و محدود ضمن الغدة الدرقية.
- ✓ T2 : الورم أكبر من ٢ سم ولكن أقل من ٤ سم في أكبر أبعاده و محدود ضمن الغدة الدرقية.
- ✓ T3 :
  - T3a: الورم > ٤ سم و محدود 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) .
- ✓ T4:
  - T4a: ورم من أي حجم مع امتداد واسع 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).

مرحلة النقائل للعقد اللمفاوية :N category

Nx : العقد اللمفاوية الناحيّة غير قابلة للتقييم.

N0 : لا دليل على وجود إصابة للعقد اللمفاوية الناحيّة.

N1a : ورم انتقالي إلى العقد اللمفاوية الرقبية المركزية أي المستوى السادس أو السابع (ما قبل الرغامى، أو مجاورة للرغامى، أو ما قبل الحنجرة، أو المنصفية العلوية) سواءً كانت أحادية أو ثنائية الجانب.

N1b: ورم انتقالي إلى العقد اللمفاوية الرقبية الجانبية (المستويات I. II. III. IV أو V) أو العقد خلف البلعوم سواءً كانت أحادية أو ثنائية الجانب.

تم دراسة المتغيرات السابقة في عينة الدراسة بأكملها ثم قسمت عينة الدراسة إلى مجموعتين:

كارسينوما حليمية وحيدة البؤرة و كارسينوما حليمية عديدة البؤر و دراسة المتغيرات السابقة في كل مجموعة و تطبيق اختبارات إحصائية لدراسة ترافق تعدد البؤر مع العوامل الإنذارية.

٧- التحليل الاحصائي:

تم استخدام برنامج SPSS لتحليل البيانات، وتوزيع المتغيرات الكيفية إلى النسب المئوية والفئات الاسمية والترتيبية المذكورة سابقاً، وتطبيق الاختبارات الإحصائية الخاصة بكل منها t-test و chi-square لدراسة الترابط بين المتغيرات، كما تم إجراء التحليل متعدد التغيرات باستخدام اختبار الانحدار اللوجيستي لتحديد الأثر المستقل لتعدد البؤر، و في كل الاختبارات السابقة عدّت النتيجة ذات دلالة هامة إحصائياً عندما قيمة P أقل من ٠.٠٥ .

الفصل الثالث: نتائج البحث:

تم تلخيص الخصائص الوصفية للمرضى البالغ عددهم ٢٣٢ مريضًا في الجدول١

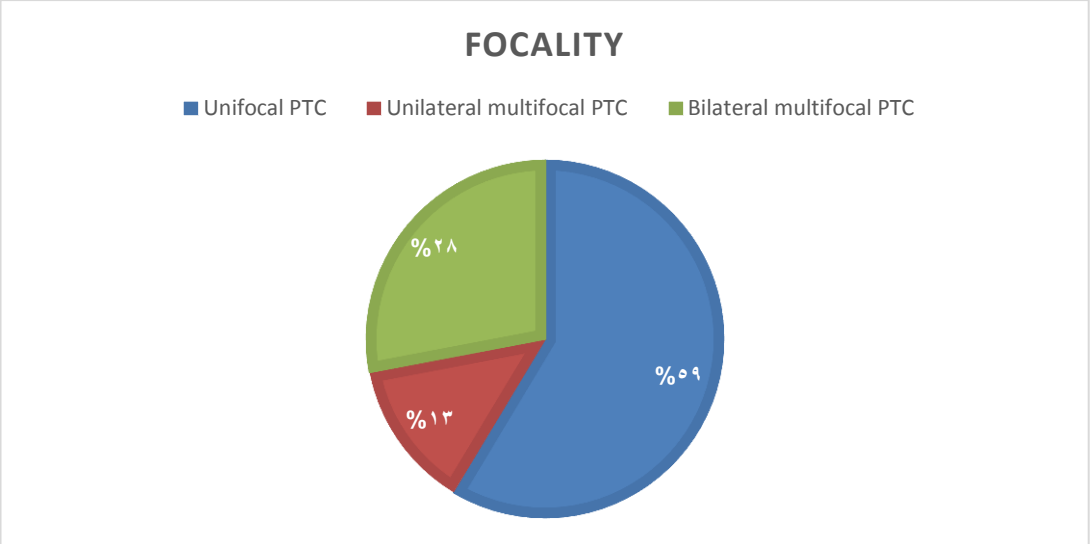
الجدول ١ : الخصائص الوصفية لعينة الدراسة			
المتغير	طريقة القياس	العدد n	النسبة المئوية %
العمر عند التشخيص	<٥٥	١٧٤	%٧٥
	≥55	58	%25
جنس المريض	ذكر	٣٥	%15.1
	أنثى	١٩٧	%84.9
البؤرية	وحيد البؤرة	١٣٦	%٥٨.٦
	عديد البؤر	٩٦	%٤١.٤
حجم الورم (أكبر بعد)	أصغر أو يساوي ١ سم	١٢٢	%52.6
	]1–2[سم	49	%21.1
	]٢–٤[سم	44	%19.0
	سم ٤<	17	%7.3
النمط النسيجي الفرعي	الكلاسيكي	١٣١	%٥٦.٥
	الجرابي الارتشاحي	٥٨	%٢٥.٠
	مختلط (حليمي و جرابي)	٣١	%١٣.٤
	الجرابي الممحفظ الغازي	١	%٠.٤
	الخلايا الطويلة	٥	%2.2
	الخلايا المنتبجة	٥	%2.2
	الخلايا الأسطوانية	١	%0.4
الغزو الوعائي اللمفاوي	غير موجود	118	%50.9
	موجود	114	%49.1
الامتداد خارج النسيج الدرقي	امتداد عياني	٨	%3.4
	امتداد مجهري	٣٣	%14.2
	لا يوجد	١٩١	%82.3
إصابة العقد اللمفاوية	غير موجود	٢٠١	%86.6
	موجود	٣١	%13.4

مرحلة الورم T Category	T1a	122	%٥٢.٦
	T1b	48	%٢٠.٧
	T2	44	%١٩.٠
	T3a	10	%٤.٣
	T3b	5	%٢.٢
	T4a	3	%١.٣
مرحلة العقد اللمفاوية N Category	Nx	١٣٠	٥٦%
	N0	71	%30.6
	N1a	١٤	%٦.٠
	N1b	١٧	%7.4

توزعت النسبة الأكبر من الحالات ٧٥% في المرضى الذين تقل أعمارهم عن ٥٥ سنة و ٢٥% للمرضى الذين بلغت أعمارهم ٥٥ فما فوق.

بالنسبة لجنس المريض كانت النسبة الأعلى حوالي ٨٥% من الحالات إناث .

التعددية البؤرية كانت شائعة نسبياً ، بلغت نسبتها ٤١,٤% من عينة الدراسة ، ٩٦ مريض لديهم بؤر متعددة (٦٥ مريض كانت البؤر موزعة في الفصين الدرقيين أي ٦٨.٧% من حالات MPTC كانت ثنائية الجانب و ٣١ مريض كانت البؤر في فص درقي واحد أي ٣٢.٣% من حالات MPTC كانت أحادية الجانب).



المخطط ١: نسبة انتشار التعددية البؤرية في حالات الدراسة.

بالنسبة لحجم الورم أكثر من نصف الحالات كانت كارسينوما ميكروية (مجهرية) : تساوي أو أقل من ١ سم و ٤٧,٤% كان حجم الورم أكبر من ١ سم .

النمط النسيجي الفرعي الأشيع كان النمط الكلاسيكي ٥٦,٥ % يليه النمط الجرابي و المختلط و كان نمط الخلية الأسطوانية هو الأندر.

مايقارب نصف الحالات شوهد فيها الغزو الوعائي اللمفاوي بينما شوهدت إصابة العقد اللمفية في ١٣,٤% فقط من الحالات .

الأورام المتقدمة التي تبدي امتداد عياني للورم خارج الدرق كانت قليلة و بلغت نسبتها ٣,٤ %فقط

بعد اجراء التحليل الإحصائي الوصفي لعينة الدراسة تمت تقسيم العينة إلى مجموعتين :

كارسينوما حليمية وحيدة البؤرة Unifocal PTC(UPTC) و التي بلغت ١٣٦ مريض و كارسينوما حليمية متعددة البؤرMultifocal PTC(MPTC) و التي بلغت ٦٩ مريض و تمت مقارنة المتغيرات بين المجموعتين و دراسة ارتباط هذه المتغيرات بالتعددية البؤرية و الجدول ٢ يبين النتائج:

الجدول ٢ : العومل السريرية و النسيجية في PTC وحيد البؤرة / PTC عديدة البؤر:

قيمة P	متعدد البؤر96=n		وحيد البؤرة136=n		طريقة القياس	المتغير
لاختبار كاي مربع	النسبة المئوية %	العدد	النسبة المئوية %	العدد		
٠.٠٦٤٢	78.1%	75	72.8%	٩٩	<55	عمر المريض
	21.9%	21	27.2%	37	≥55	(أعوام)
0.857310	85.4%	82	84.6%	115	انثى	جنس المريض
	14.6%	14	15.4%	21	ذكر	
٠.٠٩٧٨	44.8%	43	58%	79	أصغر أو يساوي ١	حجم الورم
	25%	24	18.4%	25	]1-2[	(أكبر بعد بـــــ

سم)	]2-4[	19	14%	25	26%	
	>4	13	9.6%	4	4.2%	
النمط النسيجي الفرعي	الكلاسيكي	79	58%	52	54.2%	0.000939
	الجريبي	40	29.41%	18	18.75%	
	مختلط (جريبي + كلاسيكي)	7	5.1%	24	25%	
	الخلايا المنتبجة	4	2.94%	1	1.04%	
	الخلايا الطويلة	4	2.94%	1	1.04%	
	الجريبي الممحفظ	1	0.73%	0	0.0%	
	الخلايا الأسطوانية	1	0.73%	0	0.0%	
الغزو الوعائي اللمفاوي	لا يوجد	84	61.8%	34	35.4%	0.000077
	يوجد	52	38.2%	62	64.6%	
الامتداد خارج الدرق	امتداد عياني	5	3.7%	3	3.1%	0.439105
	امتداد مجهري	16	11.8%	17	17.7%	
	لا يوجد	115	84.5%	76	79.2%	
إصابة العقد	لا يوجد	١٢٣	90.4%	٧٨	81.3%	0.043868
	يوجد	13	9.6%	18	18.7%	
مرحلة الورم T Category	T1a	79	58.1%	43	44.8%	0.107887
	T1b	25	18.4%	23	24%	
	T2	19	14%	25	26%	

	T3a	8	5.8%	2	2.1%	
	T3b	3	2.2%	2	2.1%	
	T4a	2	1.5%	1	1%	
مرحلة العقد اللمفاوية N Category	Nx	82	60.3%	48	50%	0.037996
	N0	41	30.1%	30	31.3%	
	N1a	8	5.9%	6	6.2%	
	N1b	5	3.7%	12	12.5%	

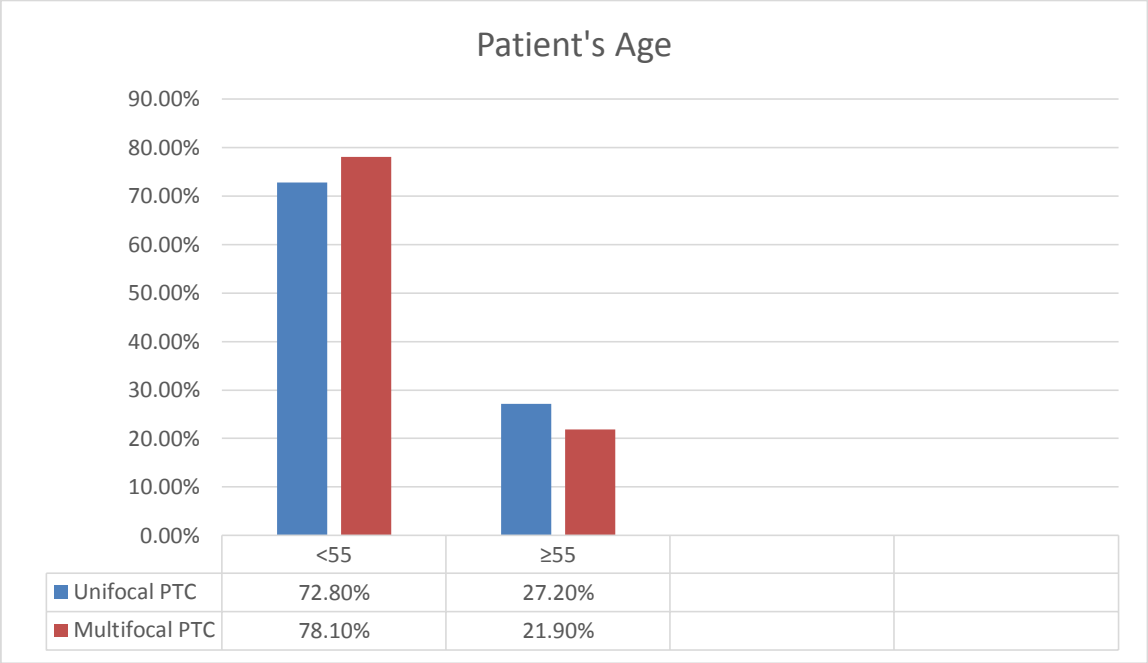
العوامل السريرية للمرضى:

١- عمر المريض عند التشخيص:

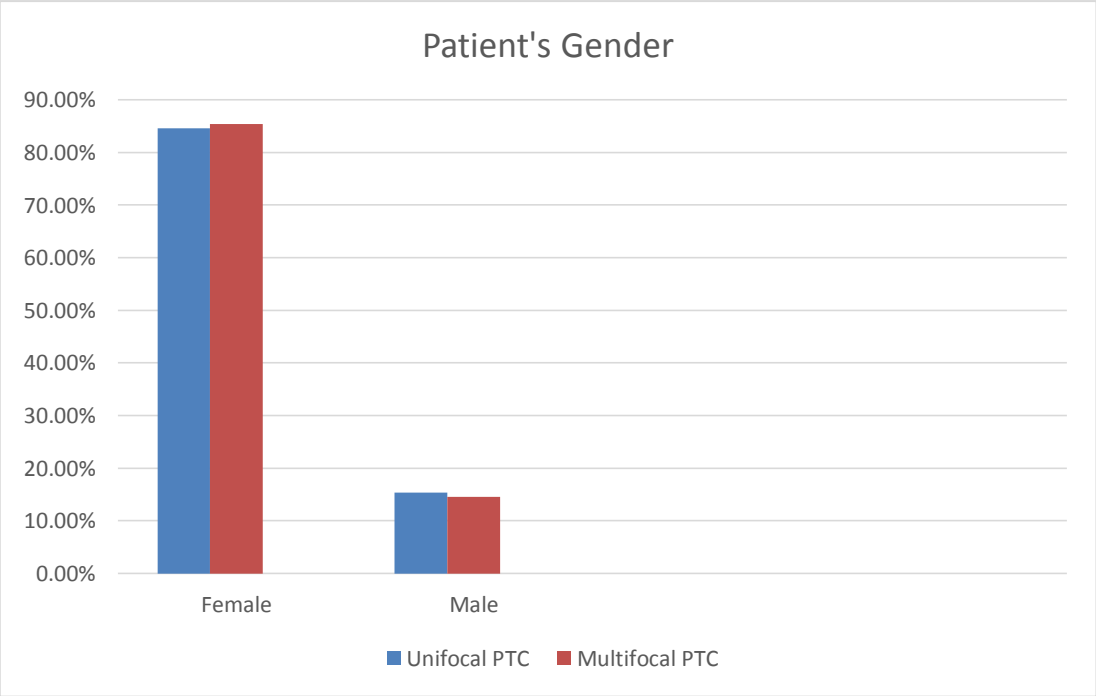
كانت نسبة الكارسينوما وحيد البؤرة في الأعمار المتقدمة (أكبر أو يساوي ٥٥ عاماً) 27% مقابل 22% في الكارسينوما العديدة البؤر بينما كانت نسبة MTPC في الأعمار أقل من ٥٥ حوالي ٧٨% مقابل ٧٣% في UPTC و هذه الفروق لم تكن هامة إحصائياً (قيمة P = ٠,٠٦)

٢- جنس المريض:

النسب متقاربة بشدة بين مجموعتي الدراسة فحوالي ٨٥% من المرضى كانوا من الإناث و ١٥% كانوا من الذكور و كانت هذه الفروق البسيطة غير هامة إحصائياً (قيمة P = ٠,٨)



المخطط ٢ : توزع أعمار المرضى في مجموعتي الدراسة



المخطط ٣: توزع جنس المرضى في مجموعتي الدراسة

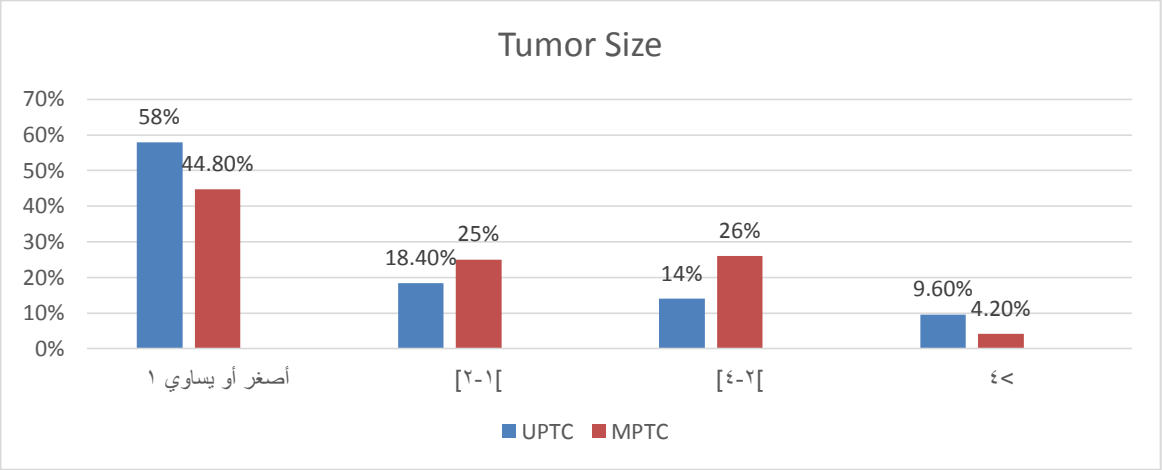
العوامل النسيجية:

١- حجم الورم:

بالنسبة لل MPTC فقد كانت ٤٥% من الحالات عبارة عن كارسينوما مجهرية (الحجم أقل أو يساوي ١سم) ،٢٥% حجم الورم يتراوح [1-2[، ٢٦% حجم الورم [2-4]، ٤% حجم الورم أكبر من ٤.

أما بالنسبة لل UPTC فقد كانت ٥٨% من الحالات عبارة عن كارسينوما مجهرية ،١٨.٤% حجم الورم يتراوح [1-2[، ١٤% حجم الورم [2-4]، ٩.٦% حجم الورم أكبر من ٤.

ولم يكن لهذه الفروق دلالة احصائية هامة (قيمة P= ٠.٠٩٧٨).



المخطط ٤ : حجم الورم (أكبر بعد) في مجموعتي الدراسة

٢- النمط النسيجي الفرعي:

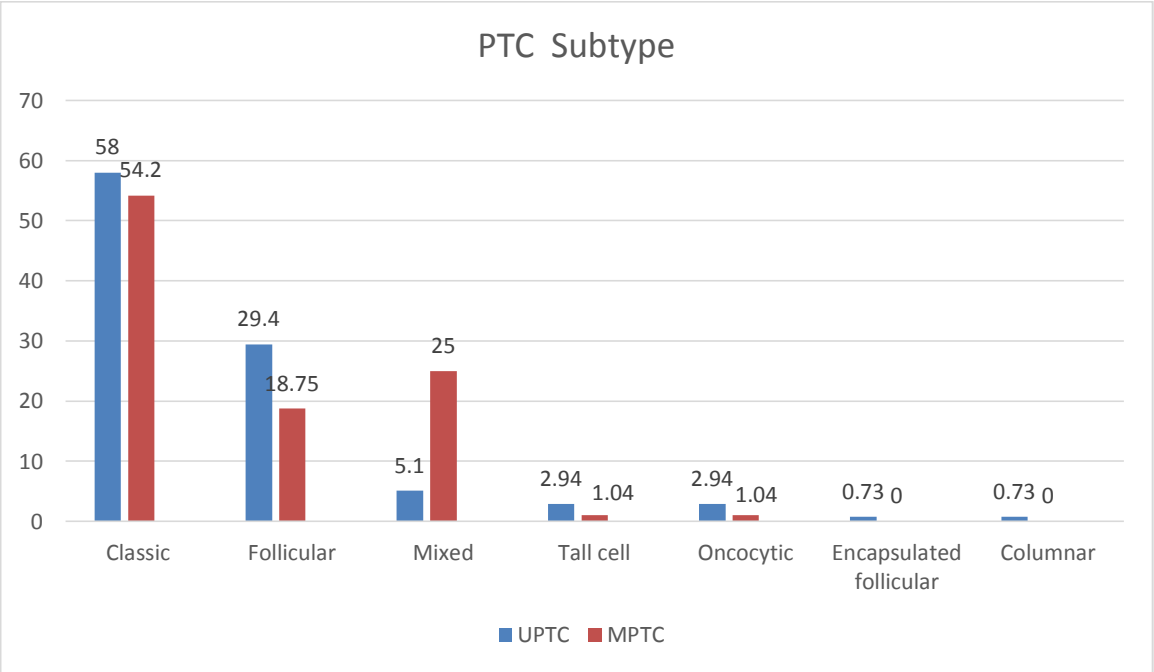
تبين أن النمط الكلاسيكي كان الأشيع في مجموعتي الدراسة UPTC,MPTC بنسبة ٥٤%، ٥٨% على التوالي، يليه النمط الجريبي بنسبة ٢٩% في UPTC و النمط المختلط بنسبة ٢٥% في MPTC بينما كانت الأنماط الأخرى أقل شيوعاً :

وجد كل من نمط الخلية الطويلة و نمط الخلايا المنتبجة بنسبة ٣%،١% في MPTC,UPTC على التوالي.

نمط الخلية الأسطوانية و النمط الجريبي الممحفظ كانت الأندر بنسبة 0.7% في UPTC بينما لم نجد أية حالة من هذين النمطين في مجموعة MPTC.

بقية الأنماط الفرعية النادرة لم تشاهد في كلا المجموعتين.

كانت الفروق بين المجموعتين هامة احصائياً (قيمة P=٠.٠٠٠٩).



المخطط ٥: توزع الأنماط النسيجية الفرعية في مجموعتي الدراسة.

٣- الغزو الوعائي اللمفاوي:

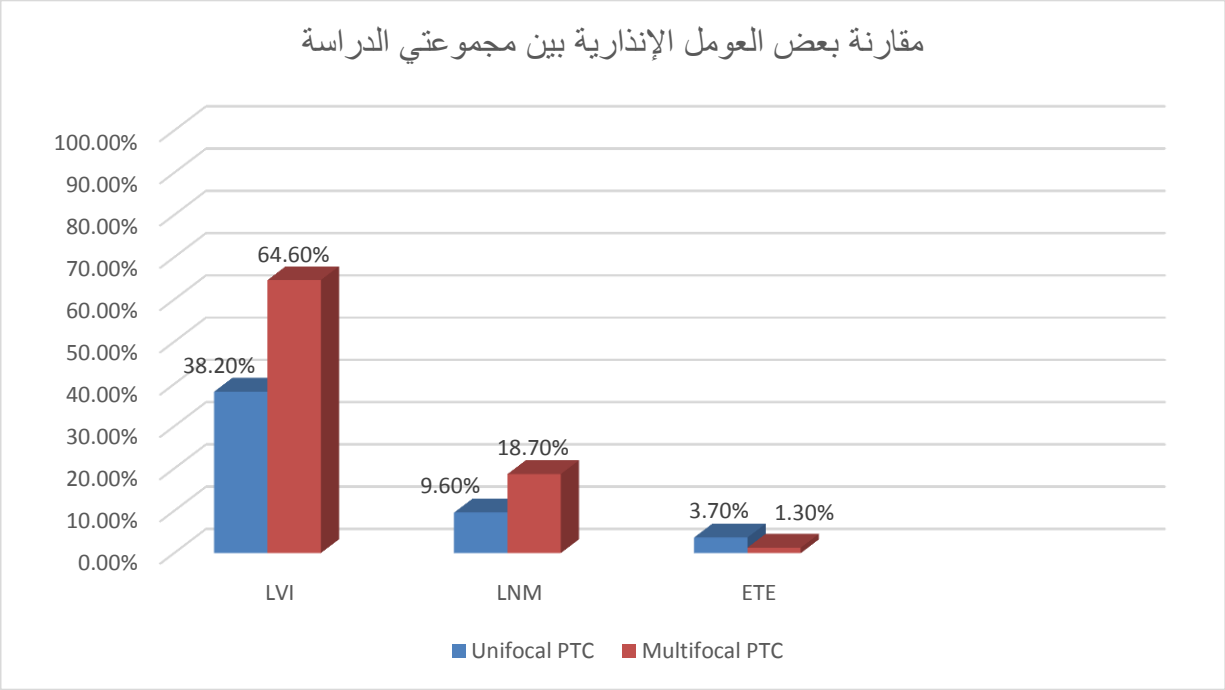
لوحظ LVI في أكثر من نصف مرضى MPTC (٦٥%) بينما وجد في ٣٨% من حالات UPTC و لوحظ لهذا الفارق دلالة احصائية هامة (قيمة P= 0.00007).

٤- الامتداد خارج النسيج الدرقي:

لوحظ الامتداد الورمي العياني في ٣% من مرضى MPTC و في ٣,٧% من حالات UPTC و لم يكن لهذا الفارق دلالة احصائية هامة (قيمة P= ٠,٤).

٥- النقائل للعقد اللمفية LNM:

وجدت إصابة للعقد اللمفاوية في 18.7%من مرضى MPTC بينما وجدت في 9.6 % من حالات UPTC ، و كان لهذا الفارق دلالة احصائية هامة (قيمة P= 0.04).



المخطط ٦: مقارنة نسب الغزو الوعائي اللمفاوي LVI، النقائل للعقد اللمفاويةLNM، الامتداد خارج الدرق ETE بين مجموعتي الدراسة.

٦- مرحلة الورم T Category:

بالنسبة للMPTC فقد كانت ٤٥% من الحالات في المرحلة T1a (كارسينوما مجهرية) ،٢٤% في المرحلة T1b، ٢٦% في المرحلة T2، ٢% في المرحلة T3a، ٢% في المرحلة T3b و ١% كان في المرحلة T4a.

أما بالنسبة للUPTC فقد كانت ٥٨% من الحالات في المرحلة T1a (كارسينوما مجهرية) ، 18.4 % في المرحلة T1b، 14% في المرحلة T2، 5.8% في المرحلة T3a، 2% في المرحلة T3b و ١.5% كان في المرحلة T4a.

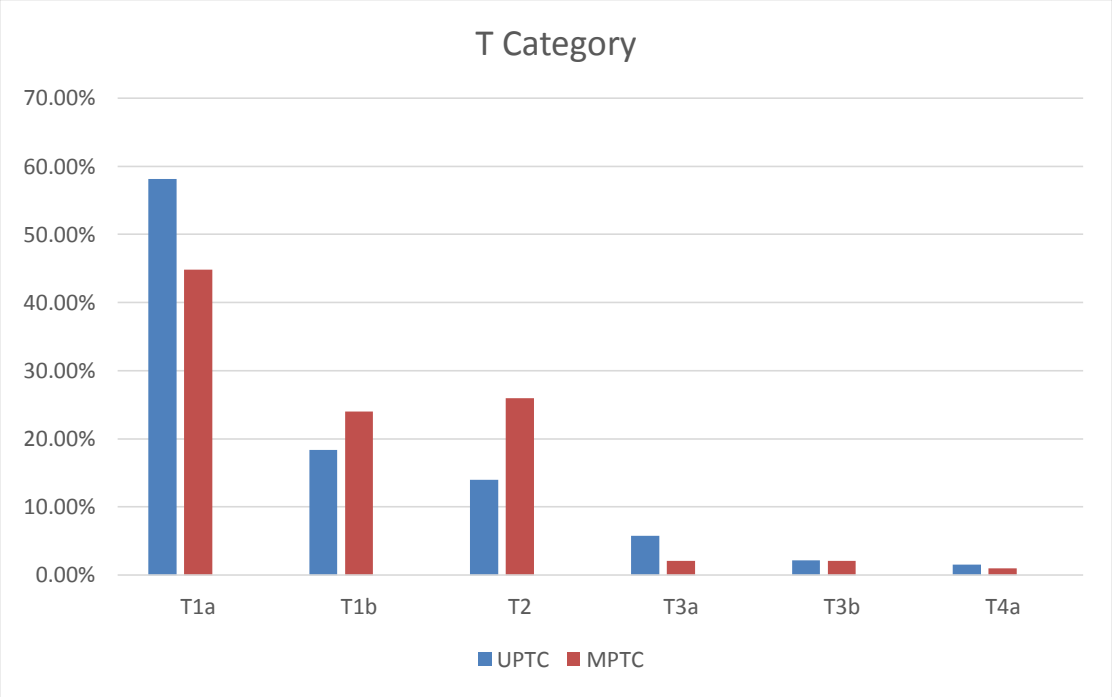
ولم يكن لهذه الفروق دلالة احصائية هامة (قيمة P= ٠.١).

٧- مرحلة النقائل للعقد اللمفاوية N category:

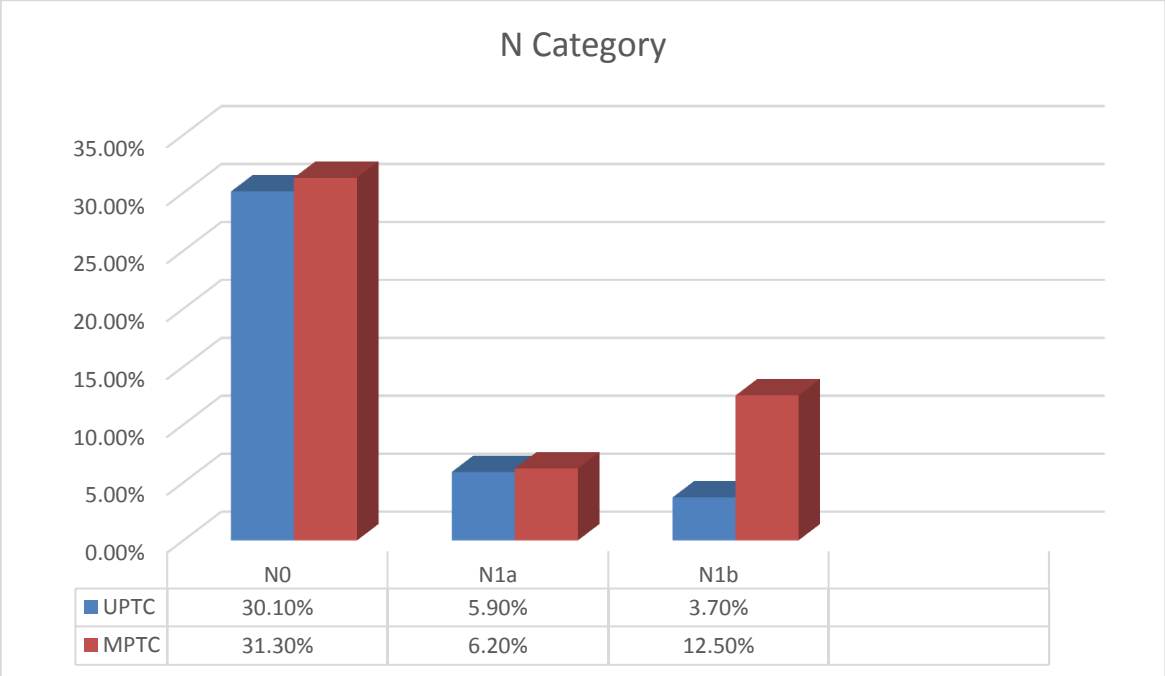
بالنسبة للMPTC فقد كانت 31.3% من الحالات في المرحلة N0، ٦% في المرحلة N1a، 13% في المرحلة N1b.

أما بالنسبة للUPTC فقد كانت 30.1% من الحالات في المرحلة N0، ٦% في المرحلة N1a، 4% في المرحلة N1b.

و كان لهذه الفروق دلالة احصائية هامة (قيمة P= ٠.٠٣).



المخطط ٧: توزع الحالات حسب مرحلة الورم T category في مجموعتي الدراسة.



المخطط ٨: توزع الحالات حسب مرحلة النقائل للعقد اللمفاوية N category في مجموعتي الدراسة.

خلاصة موجودات العلاقة بين تعدد البؤر الورمية لكارسينوما الدرق الحليمية و المميزات السريرية الباثولوجية مقارنةً بكارسينوما الدرق الحليمية وحيدة البؤرة :

في هذه الدراسة لم يكن هناك علاقة هامة بين تعدد البؤر الورمية و كلٍّ من: عمر المريض عند التشخيص، جنس المريض، حجم الورم، مرحلة الورم pT، وامتداد الإصابة الورمية.

في حين وجدت علاقة هامة بين الأنماط النسيجية الفرعية لـــPTC، الغزو الوعائي اللمفاوي، إصابة العقد اللمفاوية و مرحلة العقد اللمفاوية pN.

حيث كان النمط النسيجي الفرعي المختلط لـــ PTC أعلى بكثير في المجموعة MPTC منه في UPTC(قيمة P= ٠.٠٠٠٠٩) .

أما بقية الأنماط النسيجية الفرعية فقد تقاربت النسب بين المجموعتين.

بالنسبة للغزو الوعائي اللمفاوي أيضاً شوهد بنسب أعلى في الكارسينوما عديدة البؤر منه في الكارسينوما الوحيدة البؤرة و بدلالة هامة احصائياً(قيمةP= ٠.٠٠٠٠٠٧).

كذلك النقائل للعقد اللمفاوية كانت بنسبة أعلى في الكارسينوما عديدة البؤر منها في الكارسينوما الوحيدة البؤرة و بدلالة احصائية هامة (قيمة P=٠.٠٠٤) و كانت هذه النقائل إلى العقد اللمفاوية الرقبية الجانبية بنسبة أعلى أي بمرحلة متقدمة أكثر حسب نظام التصنيف المرحلي TNM(قيمة P= ٠.٠٠٣).

أجري نموذجي التحليل أحادي المتغير و التحليل متعدد المتغيرات باستخدام اختبار الانحدار اللوجستي و حساب نسب الأرجحية Odds ratio(OR) و الأرجحية المعدلة Adjusted Odds Ratio(AOR) لمعرفة احتمالية حدوث التعددية البؤرية مع العوامل الإنذارية السريرية و النسيجية: (الجدولين ٣،٤):

الجدول ٣: التحليل أحادي المتغير للمميزات السريرية و النسيجية في حدوث تعدد البؤر:				
		OR	95%C.I. for odds ratio	P value
Patient's age(≥55)		٠.٧٤٩	0.209-0.752	0.621
Extra thyroid extension		0.845	0.031-0.283	0.999
Tumor Size (greatest dimension,cm)	≤1	1.875	0.957-3.893	0.121
	]1-2]	١.٦٩٠	0.859-3.327	٠.١٢٩
	]2-4]	2.417	1.197-4.881	0.014
	>4	٠.٩١٩	0.081-10.424	٠.٩٤٥
Lymph vascular invasion		٢.٩٤٦	1.712-٥.٠٦٩	0.000
Lymph node metastasis		2.224	١.٠٠٨-4.904	0.048
pN Category	pN1a	1.183	0.395-3.538	0.764
	pN1b	3.785	1.284-11.157	0.016
OR: Odds Ratio – C.I.= Confidence Interval.				

الجدول ٣ يوضح نتائج التحليل أحادي المتغير :

حيث تبين أن حجم الورم (OR=2.417, 95%CI=1.197-4.881, P=0.014) الغزو الوعائي اللمفاوي (OR=2.946,95%CI=1.712-5.069, P=0.000)، إصابة العقد اللمفاوية (OR=2.224, 95%CI=1.008-4.904, P=0.048)، و تصنيف N المرضي المتقدم (OR=3.785, 95%CI=1.284-11.157, P=0.016) مرتبطة بزيادة خطر تعدد البؤر (قيمة P <٠.٠٥).

التأثير الأهم كان لمرحلة N المتقدمة حيث مرحلة pN1b تزيد احتمالية تعدد البؤر حوالي أربعة أضعاف ما هو عليه في حال كانت المرحلة pN0.

أما عمر المريض عند التشخيص و امتداد الإصابة الورمية خارج الدرق فلم يكن لها دلالة إحصائية هامة (قيمة P>٠.٠٥) و بالتالي ليست عاملاً يزيد احتمالية تعدد البؤر.

ثم أجري التحليل متعدد المتغيرات للعوامل الثلاثة التي أفرزها التحليل أحادي المتغير و الجدول ٤ يلخص نتائجه :

الجدول٤: التحليل متعدد المتغيرات للمميزات النسيجية في حدوث تعدد البؤر:				
		AOR	95%C.I. for odds ratio	P value
Lymph vascular invasion		٢.٧٩٢	1.472-5.294	0.002
Lymph node metastasis		8.034	0.266-243.015	0.231
Tumor Size]2-4]cm		٢.٢١١	0.950-5.147	٠.٠٦٦
pN Category	pN1a	0.114	0.003-3.939	0.229
	pN1b	0.453	0.022-9.267	0.607
AOR: Adjusted Odds Ratio - C.I.= Confidence Interval.				

وجد أن الغزو الوعائي اللمفاوي (OR=2.792, 95%CI=1.472-5.294, P=0.002)، يملك قيمة إنذارية مستقلة تزيد احتمالية تعدد البؤر الورمية في كارسينوما الدرق الحليمية .

أما بقية العوامل المدروسة فهي ليست ذات دلالة احصائية هامة (قيمة P>٠.٠٥) و بالتالي لا يمكن اعتبارها عوامل مستقلة لتعدد البؤر الورمية .

الفصل الرابع: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية:

- في هذه الدراسة شكلت الكارسينوما الحليمية متعددة البؤر ٤١.٤% من حالات كارسينوما الدرق الحليمية المستأصلة جراحياً بإجراء استئصال درق تام في مشفى الأسد الجامعي بدمشق و كانت النسبة متوافقة مع الدراسات العالمية حيث تراوحت التعددية البؤرية من ٢٥% في دراسة Feng الصينية (Feng et al., 2020) إلى ٥٤% في دراسة Gur التركية (Gur et al., 2019).

الجدول ٥: نسبة انتشار MPTC في بعض الدراسات العالمية الحديثة المشابهة:

References (year, country)	Number of patient	Unifocal	Multifocal
(J. M. Kim, 2021,Korea)	434	299(68.9%)	135(31.1%)
(Del Rio et al.,Italy 2021)	238	155(65.1%)	83(34.9%)
(Feng et al., 2020,China)	635	478(75.3%)	١٥٧(24.7%)
Gur et al., (2019,Turkey)	305	140(45.9%)	165(54.1%)
This study (2023,Syria)	٢٣٢	١٣٦(58.6%)	96(41.4%)

- كانت المميزات السريرية (عمر المريض عند التشخيص و جنس المريض) مشابهة لأغلب الدراسات العالمية إذ لم يكن هناك علاقة بين هذين المتغيرين و التعددية البؤرية ولكن إحدى الدراسات و هي دراسة Del Rio في ايطاليا بينت علاقة هامة احصائياً بين تعدد البؤر و العمر المتقدم للمريض (Del Rio et al., 2021).

الجدول ٦: العلاقة بين تعدد البؤر و الخصائص السريرية للمرضى في بعض الدراسات العالمية :					
Characteristic	References (year, country)	Number of patient	Unifocal	Multifocal	P value
Age(years)	(J. M. Kim, Korea,2021)	434	48±12	49±11	NS
	(Del Rio et al.,Italy, 2021)	238	48.97±14.03	53.2±14.78	< 0.05
	Gur et al., (2019,Turkey)	305	48,64±11,98	48.18 ±13,17	NS
	This study (2023,Syria)	٢٣٢	٤٩.٥±٦.٥	٤٧±٨.٧	NS
Gender Male: Female	(J. M. Kim, 2021,Korea)	434	36:263	18:117	NS
	(Del Rio et al., 2021,Italy)	238	42:113	20:63	NS
	Gur et al., (2019,Turkey)	305	24:116	40:125	NS
	This study (2023,Syria)	232	21:115	14:82	NS

أما بالنسبة لعلاقة تعدد البؤر بالعوامل الإنذارية النسيجية :

فلم تكن هناك علاقة هامة احصائياً بين تعدد البؤر و الأنماط النسيجية العدوانية كنمط الخلية الطويلة و الأسطوانية و غيرها و التي كانت نسبتها لا تتجاوز ٢% في دراستنا و هذا ما اتفق مع الدراسات العالمية و ربما تحتاج دراسة هذه الأنماط إلى دراسات حشدية أوسع نظراً لندرتها.

في الدراسة الحالية كان للغزو الوعائي اللمفاوي علاقة هامة احصائياً بالتعددية البؤرية و بهذا اتفقت دراستنا مع دراسة Feng الصينية (Feng et al., 2020) و لكنها اختلفت مع الدراسات الأخرى.

علاوةً على ذلك لذلك فإن الدراسة الحالية أظهرت أن الغزو الوعائي اللمفاوي عامل مؤهب و مستقل لحدوث التعددية البؤرية و هذا ما يتوافق مع النظرية التي اقترحت أن البؤر العديدة تنشأ من انتقال لمفاوي داخل الغدة الدرقية لورم بدئي أولي واحد و لكن إثبات هذه النظرية يتطلب اختبارت جزيئية جينية غير متوفرة حالياً في مركز دراستنا.

لم يكن لامتداد الإصابة الورمية خارج الدرق علاقة هامة احصائياً مع التعددية البؤرية و هذا ما اتفق مع أغلب الدراسات العالمية و اختلف مع دراسة Feng الصينية التي خلصت إلى ارتفاع معدل ETE في MPTC و بالتالي زيادة خطر النكس.(Feng et al., 2020)

أظهر التحليل أحادي المتغير في دراستنا الحالية ترافقاً بين التعددية البؤرية و حجم الورم بالبعد الأعظمي بين]2-4] و زال هذا الترافق عند اجراء التحليل متعدد المتغيرات أما في دراسات Kim الكورية ، Feng الصينية وGur التركية فقد أبدت التعددية البؤرية ترافقاً مع الأورام التي كان حجمها أكبر من ١ سم و أيضاً زال هذا الترافق في الدراسة التركية بعد التحليل المتعدد المتغيرات بينما كان لحجم الورم قيمة إنذارية مستقلة في حدوث التعددية البؤرية في دراسة Kim الكورية. (J. M. Kim, 2021)،(Feng et al., 2020)، (Gur et al., 2019)

أوضحت الدراسة الحالية وجود علاقة هامة احصائياً بين التعددية البؤرية و النقائل للعقد اللمفاوية الناحية حيث كانت نسبة النقائل أعلى في MPTC منها في UPTC و هذا ما اتفق مع أغلب الدراسات العالمية :

التعددية البؤرية أبدت ترافقاً مع إصابة العقد اللمفاوية المركزية و الجانبية في دراسة Kim الكورية (J. M. Kim, 2021)

دراسة Feng الصينية أظهرت ترافقاً بين التعددية البؤرية و النقائل للعقد المركزية و أوصوا بإجراء تجريف عنق مركزي وقائي (Feng et al., 2020)

في الدراسة الحالية كان هناك ترافقاً بين التعددية البؤرية و النقائل للعقد اللمفاوية الجانبية و لكن هذا الترافق زال بالتحليل المتعدد المتغيرات أي أن العلاقة بينهما ليست مستقلة و إنما تتأثر بالعوامل الأخرى.

الجدول ٧: العلاقة بين تعدد البؤر و العوامل الإنذارية النسيجية في بعض الدراسات العالمية:					
Characteristic	References (year, country)	Number of patient	Unifocal	Multifocal	P value
LVI(present)	(Woo et al., Korea,2021)	1240	17/762 (2.2%)	10/487 (2.1%)	NS
	(Del Rio et al.,Italy, 2021)	238	12/155 (7.7%)	6/83 (7.2%)	NS
	(Feng et al., 2020,China)	635	13/478(9.8%)	12/157(21.7%)	< 0.05
	This study (2023,Syria)	٢٣٢	52/136(2.7%)	62/96(7.6%)	< 0.05
ETE(present)	(J. M. Kim, 2021,Korea)	434	10/299(3%)	4/135(3%)	NS
	(Del Rio et al., 2021,Italy)	238	14/155(9.0%)	8/83 (9.6%)	NS
	(Feng et al., 2020,China)	635	47/478(9.8%)	34/157(21.7%)	< 0.05
	Gur et al., (2019,Turkey)	305	17/140(12.1%)	24/156(14.5%)	NS
	This study (2023,Syria)	232	5/136(2.2%)	3/96(1.3%)	NS
LNM(present)	(J. M. Kim, 2021,Korea)	434	83/299(27.7%)	59/135(43.7%)	<0.05
	(Del Rio et al.,Italy, 2021)	238	14/155(9%)	8/83(9.6%)	NS
	Gur et al., (2019,Turkey)	305	5/140(3.6%)	16/165(9.7%)	<0.05
	This study (2023,Syria)	232	13/136(9.6%)	18/96(18.7%)	<0.05

البـــــــاب الثـــالـــــث

الإستنتاجات والمقترحات والتوصيات

الخلاصة:

تعدد البؤر الورمية أمر شائع الحدوث في كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية و نسبة كبيرة منها عبارة عن كارسينوما مجهرية.

وجدت علاقة هامة بين تعدد البؤر و بعض العوامل الإنذارية التي تزيد احتمالية النكس: حجم الورم المتقدم، الغزو الوعائي اللمفاوي، النقائل للعقد اللمفاوية الجانبية.

الغزو الوعائي اللمفاوي عامل مؤهب و مستقل لحدوث التعددية البؤرية في كارسينوما الغدة الدرقية الحليمية.

التوصيات:

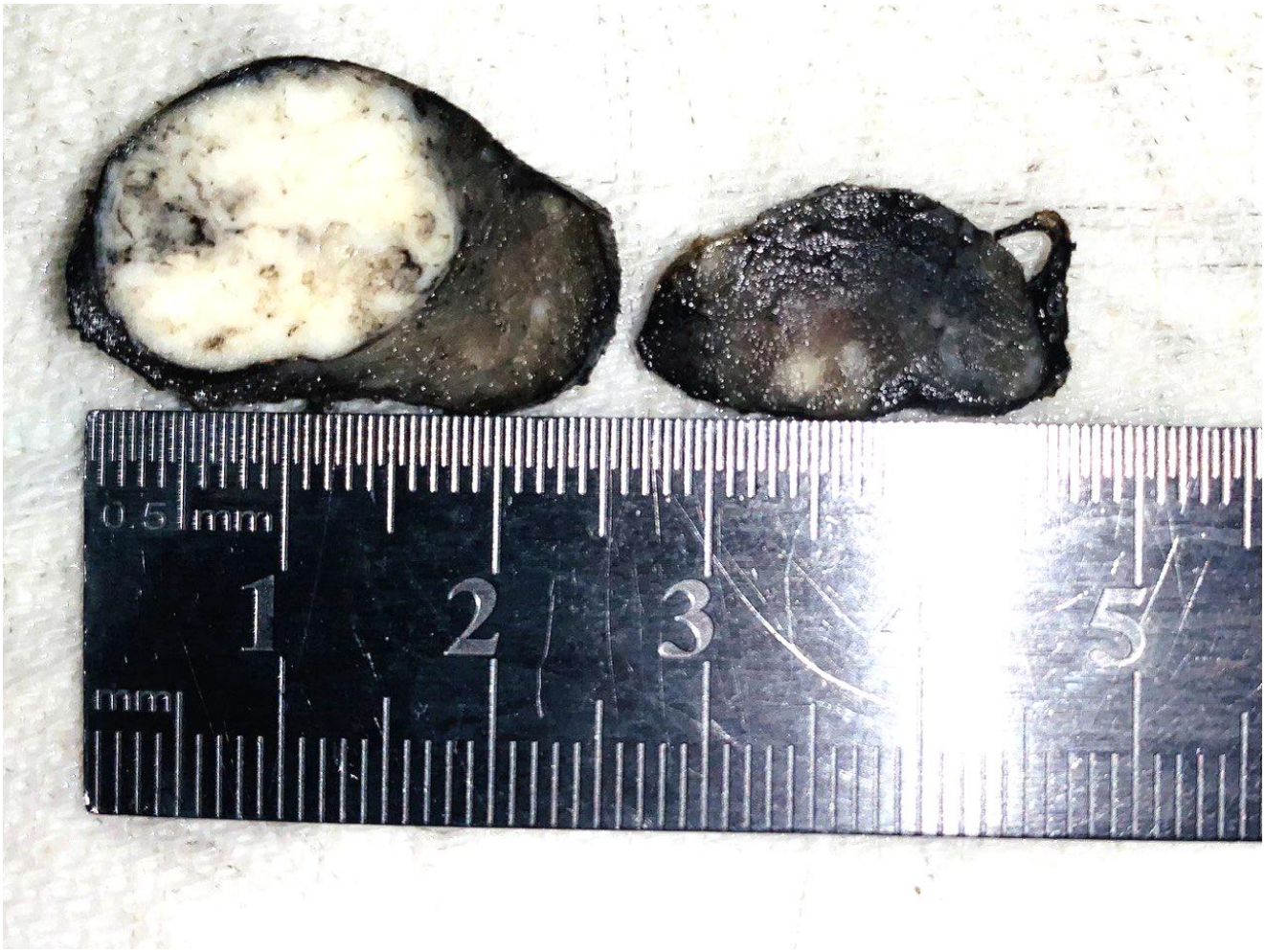
التركيز و الدقة أثناء الفحص العياني للعينة النسيجية لتحري البؤر الورمية خصوصاً المجهرية منها.

تفضيل استئصال الغدة الدرقية بالكامل عن استئصال فص واحد لشيوع الكارسينوما العديدة البؤر و الثنائية الجانب.

ضرورة المراقبة الحثيثة بعد الاستئصال الجراحي للعقد اللمفاوية الرقبية الجانبية في حالات الكارسينوما الحليمية عديدة البؤر.

البـــــاب الـــرابـــــــــع

صور من حالات الدراسة :

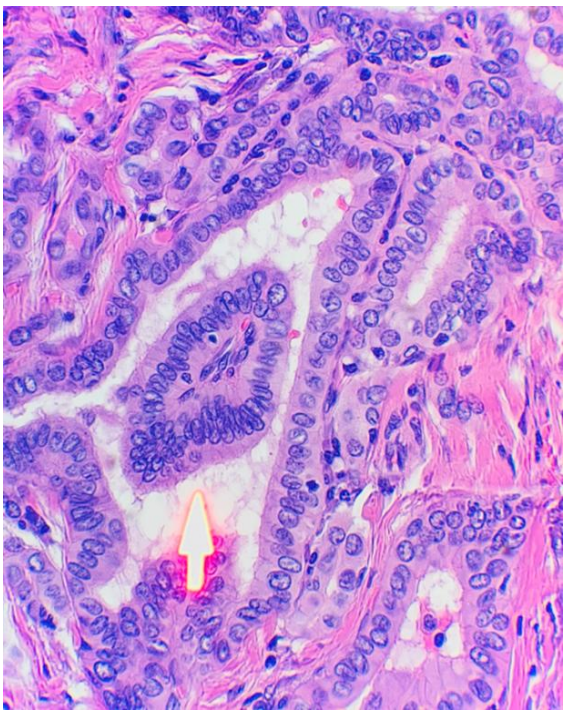


المظهر العياني لكارسينوما الدرق الحليمية:

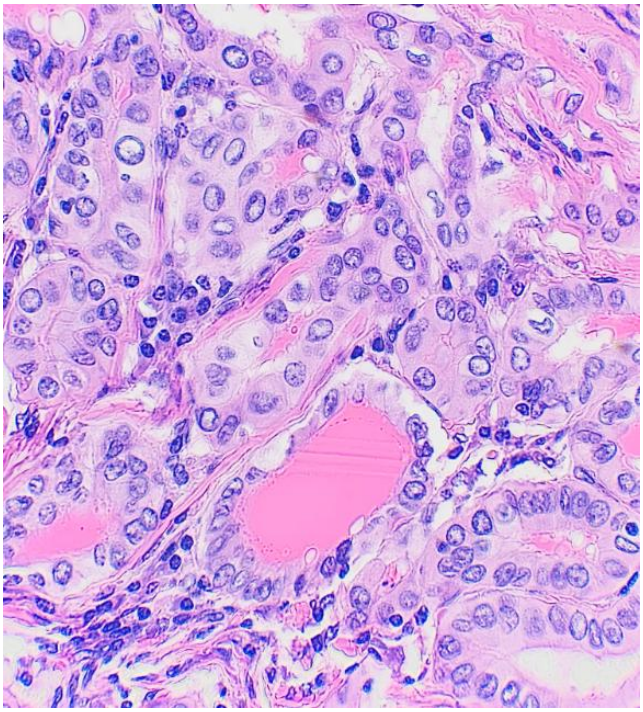
على اليسار يظهر الورم ككتلة صلبة ممحفظة بلون أبيض رمادي كما تظهر تشكلات حليمية دقيقة و تبدلات كيسية في الجهة العلوية اليسرى من الورم.

على اليمين وجد أثناء الفحص العياني الدقيق للفص الدرقي الآخر بؤرتان ميلمتريتان بلون أبيض تمثلان كارسينوما حليمية ميكروية.

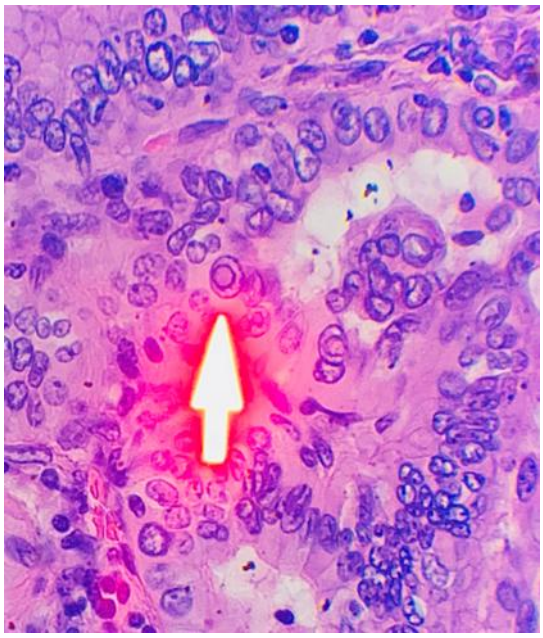
الصفات النووية المميزة لـــ PTC:



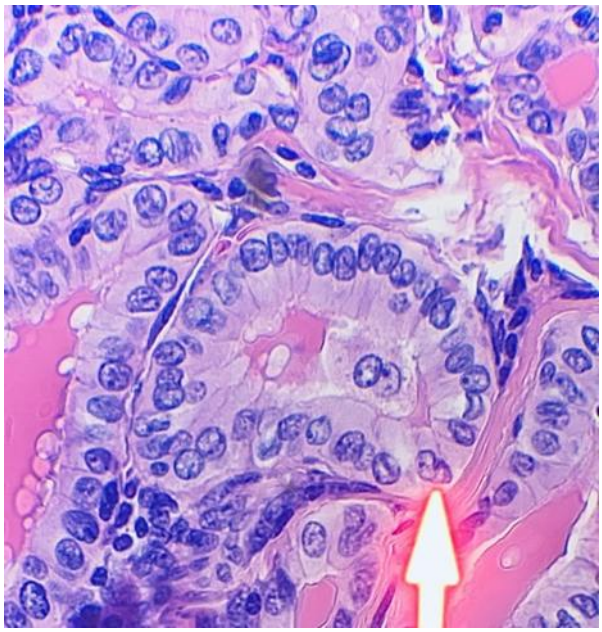
تراكم النوى و ازدحامها بالإضافة لتغيرات الغشاء النووي المميزة (الأخاديد الطولانية)



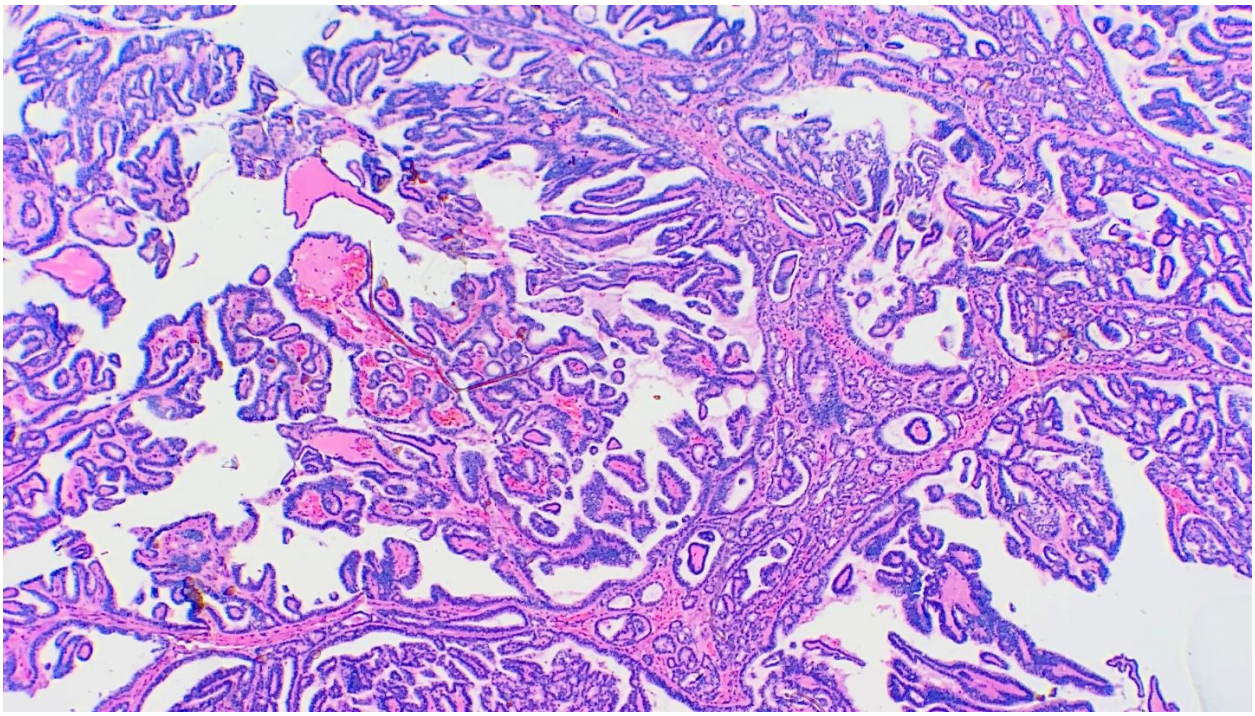
الأجربة الدرقية مبطنة بخلايا ذات نوى متضخمة و فارغة Orphan Annie nuclei



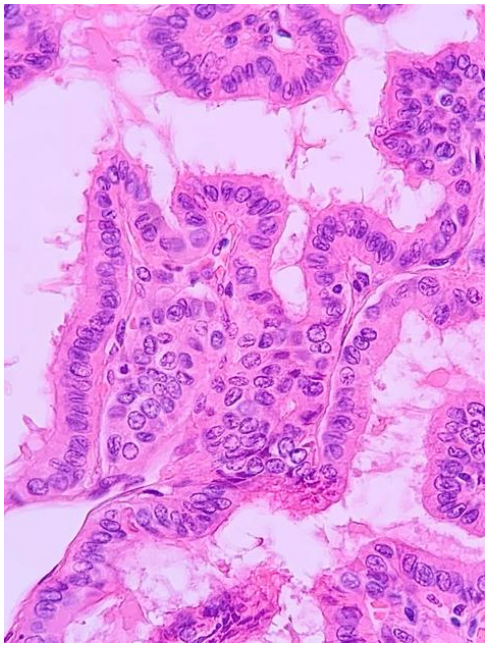
المؤشر يشير إلى اندخال نووي كاذب



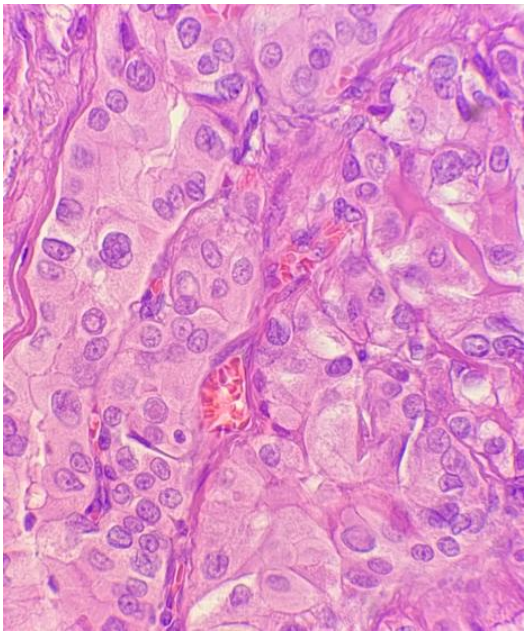
المؤشر يشير إلى ثلمة طرفية ضمن النواة و بجوارها إلى اليسار نواة تأخذ مظهر حبة البن.



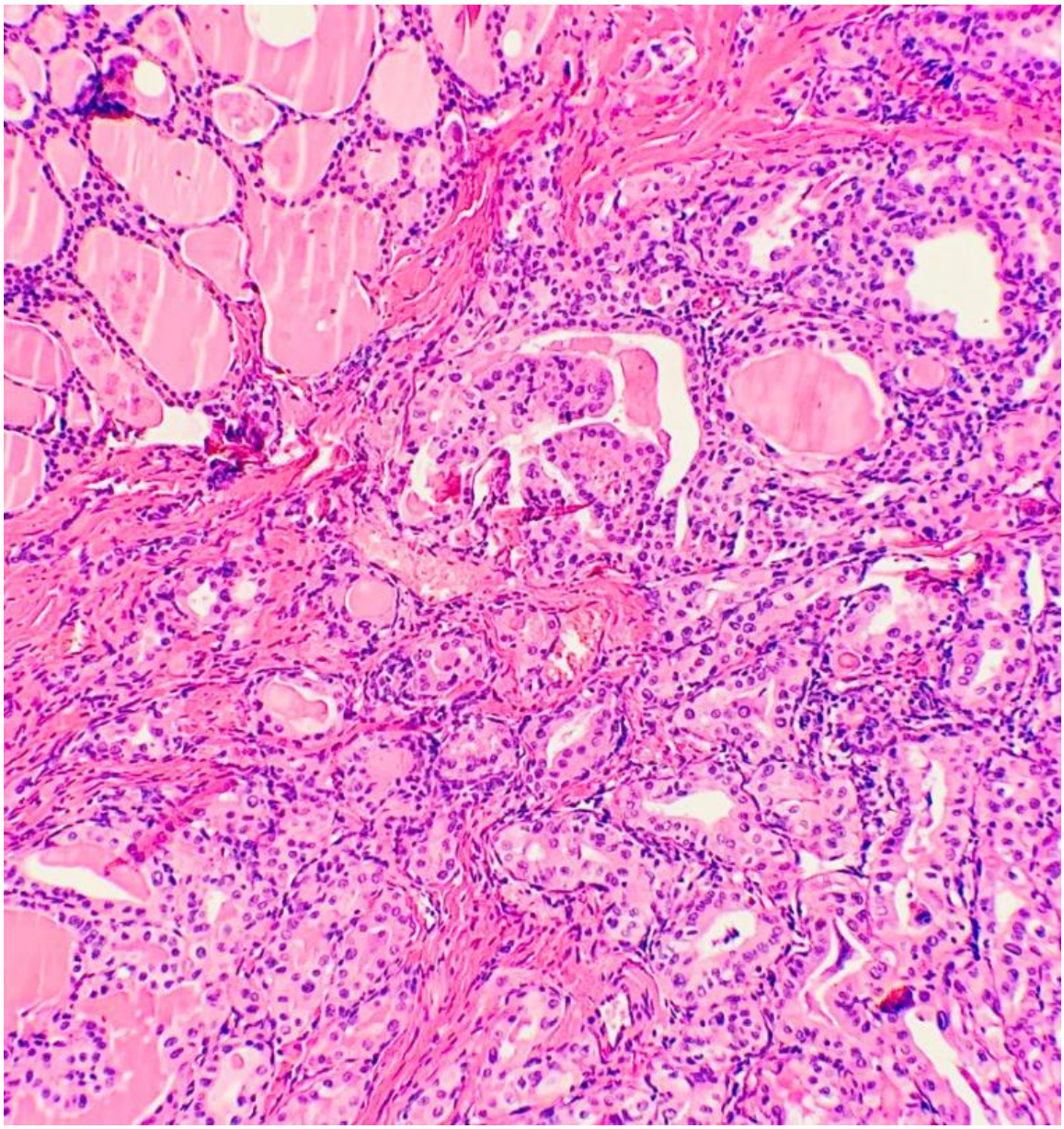
الحليمات المتفرعة المعقدة ذات المحور الضام الوعائي في PTC النمط الكلاسيكي.



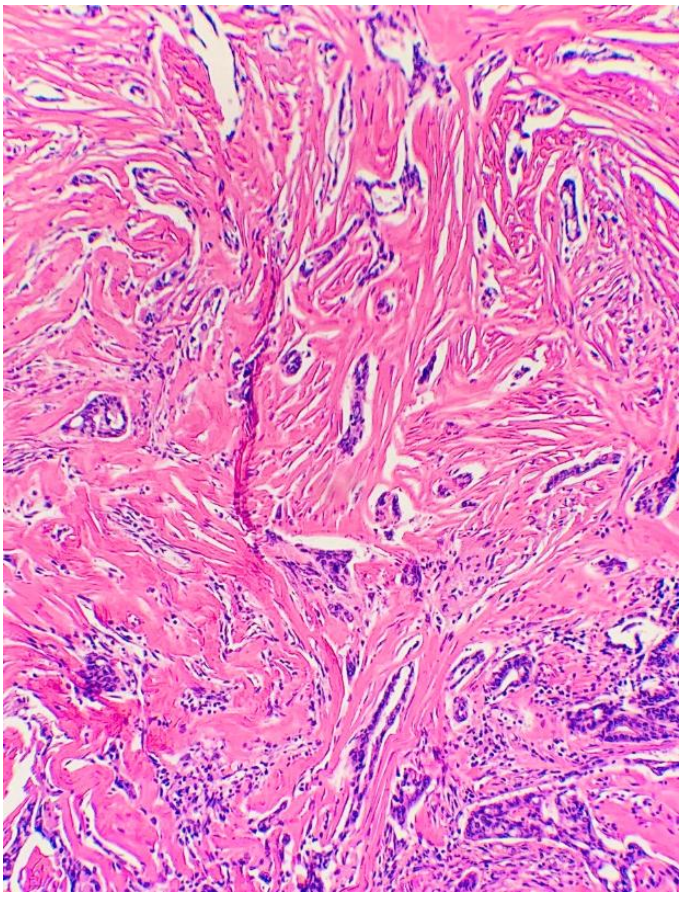
نمط الخلية الطويلة من PTC: لاحظ ارتفاع الخلية ٣ أضعاف عرضها و السيتوبلازما الحبيبية الحمضية الوفيرة مع الميزات النووية لـــ PTC.



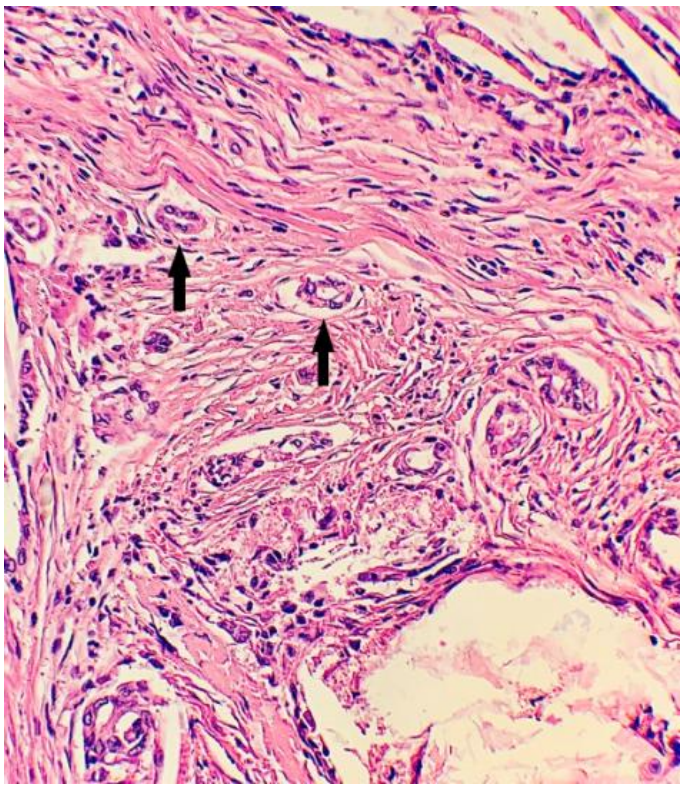
نمط الخلية المنتبجة من PTC: : لاحظ السيتوبلازما الحبيبية الحمضية الوفيرة مع الميزات النووية لـــ PTC.



النمط الجريبي من PTC : في الأعلى و الأيسر نسيج الدرق السليم و مفصول برد فعل تليفي ارتكاسي عن الأجربة الورمية المتكاثرة، على هذا التكبير يظهر الاختلاف الواضح في مظهر النوى بين الأجربة السليمة و الورمية.



بؤر ورمية صغيرة محاطة بمساحات تشبه الشق ناتجة عن تحضير و معالجة النسيج مقلدة بذلك الغزو اللمفاوي الحقيقي



غزو لمفاوي حقيقي حيث تترسب الخلايا الورمية ضمن الأوعية اللمفاوية و تشاهد خلية بطانية بمحيط جدار الوعاء.

الباب الخامس: المراجع References:

A, T., M, B., M, M., L, P., V, M., A, S., & E, B. (2023). Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma: A case report and review of the literature. *BMC Endocrine Disorders*, *23*(1). https://doi.org/10.1186/s12902-023-01337-y

Abe, I., & Lam, A. K. (2022). Assessment of Papillary Thyroid Carcinoma with Ultrasound Examination. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *2534*, 17–28. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_2

AJCC Cancer Staging Manual. (n.d.). Retrieved September 6, 2023, from https://link.springer.com/book/9783319406176

Ak, S., Sk, P., P, A., N, S., Ss, A.-S., F, A.-D., & Ks, A.-K. (2022). Male Sex Is an Independent Predictor of Recurrence-Free Survival in Middle Eastern Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.777345

Baloch, Z. W., Asa, S. L., Barletta, J. A., Ghossein, R. A., Juhlin, C. C., Jung, C. K., LiVolsi, V. A., Papotti, M. G., Sobrinho-Simões, M., Tallini, G., & Mete, O. (2022). Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine Pathology*, *33*(1), 27–63. https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3

Beninato, T., Scognamiglio, T., Kleiman, D. A., Uccelli, A., Vaca, D., Fahey, T. J., & Zarnegar, R. (2013). Ten percent tall cells confer the aggressive features of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*, *154*(6), 1331–1336; discussion 1336. https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.05.009

Boerner, S. L., & Asa, S. L. (2017). *Biopsy interpretation of the thyroid* (Second edition). Wolters Kluwer.

Capdevila, J., Awada, A., Führer-Sakel, D., Leboulleux, S., & Pauwels, P. (2022). Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era. *Cancer Treatment Reviews*, *106*. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102380

Cartwright, S., & Fingeret, A. (2020). Contemporary evaluation and management of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, *27*(5), 351–357. https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000559

Catalanotto, C., Cogoni, C., & Zardo, G. (2016). MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(10), 1712. https://doi.org/10.3390/ijms17101712

Cavaco, D., Martins, A. F., Cabrera, R., Vilar, H., & Leite, V. (2021). Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: Outcomes of 33 cases. *European Thyroid Journal*, *11*(1), e210020. https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0020

Celano, M., Rosignolo, F., Maggisano, V., Pecce, V., Iannone, M., Russo, D., & Bulotta, S. (2017). MicroRNAs as Biomarkers in Thyroid Carcinoma. *International Journal of Genomics*, *2017*, 6496570. https://doi.org/10.1155/2017/6496570

Chiapponi, C., Alakus, H., Schmidt, M., Faust, M., Bruns, C. J., Büttner, R., Eich, M.-L., & Schultheis, A. M. (2022). Lymphatic Vessel Invasion in Routine Pathology Reports of Papillary Thyroid Cancer. *Frontiers in Medicine*, *9*, 841550. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.841550

Coca-Pelaz, A., Shah, J. P., Hernandez-Prera, J. C., Ghossein, R. A., Rodrigo, J. P., Hartl, D. M., Olsen, K. D., Shaha, A. R., Zafereo, M., Suarez, C., Nixon, I. J., Randolph, G. W., Mäkitie, A. A., Kowalski, L. P., Vander Poorten, V., Sanabria, A., Guntinas-Lichius, O., Simo, R., Zbären, P., … Ferlito, A. (2020). Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, *37*(7), 3112–3128. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01391-1

Das, D. K. (2009). Psammoma body: A product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagnostic Cytopathology*, *37*(7), 534–541. https://doi.org/10.1002/dc.21081

de la Chapelle, A., & Jazdzewski, K. (2011). MicroRNAs in thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(11), 3326–3336. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1004

Del Rio, P., Loderer, T., Giuffrida, M., Cozzani, F., Rossini, M., Bonfili, D., & Bonati, E. (2021). Multifocality in patients treated for papillary Thyroid Carcinoma: A preliminary analysis of related risk factors. *Acta Biomedica Atenei Parmensis*, *92*(5), e2021017. https://doi.org/10.23750/abm.v92i5.11897

Dirikoc, A., Tam, A. A., Ince, N., Ozdemir, D., Topaloglu, O., Alkan, A., Yazgan, A. K., Ersoy, R., & Cakir, B. (2021). Papillary thyroid microcarcinomas that metastasize to lymph nodes. *American Journal of Otolaryngology*, *42*(5), 103023. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103023

Ernst, L. M., Ruchelli, E. D., Carreon, C. K., & Huff, D. S. (Eds.). (2019). *Color Atlas of Human Fetal and Neonatal Histology*. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11425-1

Feng, J.-W., Qu, Z., Qin, A.-C., Pan, H., Ye, J., & Jiang, Y. (2020). Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, *46*(10), 1820–1828. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.06.015

Ghossein, R., Barletta, J. A., Bullock, M., Johnson, S. J., Kakudo, K., Lam, A. K., Moonim, M. T., Poller, D. N., Tallini, G., Tuttle, R. M., Xu, B., & Gill, A. J. (2021). Data set for reporting carcinoma of the thyroid: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Human Pathology*, *110*, 62–72. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.08.009

Goldblum, J. R., Lamps, L. W., McKenney, J. K., Myers, J. L., Ackerman, L. V., & Rosai, J. (Eds.). (2018). *Rosai and Ackerman's surgical pathology* (Eleventh edition). Elsevier.

Guilmette, J., & Nosé, V. (2018). Hereditary and familial thyroid tumours. *Histopathology*, *72*(1), 70–81. https://doi.org/10.1111/his.13373

Gur, E. O., Karaisli, S., Haciyanli, S., Kamer, E., Genc, H., Atahan, K., & Haciyanli, M. (2019). Multifocality related factors in papillary thyroid carcinoma. *Asian Journal of Surgery*, *42*(1), 297–302. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.05.004

H, K., H, K., & Bi, M. (2021). Association of Multifocality With Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, *147*(10). https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.1976

Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, *26*(1), 1–133. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020

Histology for Pathologists 4th Ed [PDF][tahir99] VRG.pdf. (n.d.).

Jung, C. K., Bychkov, A., & Kakudo, K. (2022). Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and Metabolism*, *37*(5), 703–718. https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553

Kaliszewski, K., Diakowska, D., Nowak, Ł., Wojtczak, B., & Rudnicki, J. (2020). The age threshold of the 8th edition AJCC classification is useful for indicating patients with aggressive papillary thyroid cancer in clinical practice. *BMC Cancer*, *20*(1), 1166. https://doi.org/10.1186/s12885-020-07636-0

Kim, H., Kwon, H., & Moon, B.-I. (2022). Predictors of Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: Does Male Sex Matter? *Cancers*, *14*(8), 1896. https://doi.org/10.3390/cancers14081896

Kim, J. M. (2021). The clinical importance of multifocality on tumor recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surgery*, *10*(1), 273–278. https://doi.org/10.21037/gs-20-603

Lam, A. K. (2022a). Histopathological Assessment for Papillary Thyroid Carcinoma. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *2534*, 93–108. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_7

Lam, A. K. (2022b). Macroscopic Examination of Surgical Specimen of Papillary Thyroid Carcinoma. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *2534*, 79–91. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_6

Lam, A. K. (2022c). Papillary Thyroid Carcinoma: Current Position in Epidemiology, Genomics, and Classification. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *2534*, 1–15. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_1

Landa, I., Ganly, I., Chan, T. A., Mitsutake, N., Matsuse, M., Ibrahimpasic, T., Ghossein, R. A., & Fagin, J. A. (2013). Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: Higher prevalence in advanced forms of the disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(9), E1562-1566. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2383

Liu, J., Liu, R., Shen, X., Zhu, G., Li, B., & Xing, M. (2020). The Genetic Duet of BRAF V600E and TERT Promoter Mutations Robustly Predicts Loss of Radioiodine Avidity in Recurrent Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, *61*(2), 177–182. https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227652

Liu, L. P., Hao, J. Y., Pan, H., Wang, C., & Yue, P. (2020). [Mutation of RAS gene in follicular-differentiated thyroid tumors and its significance]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi = Chinese*

Journal of Pathology, *49*(3), 256–261. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.03.007

Liu, T., Wang, N., Cao, J., Sofiadis, A., Dinets, A., Zedenius, J., Larsson, C., & Xu, D. (2014). The age- and shorter telomere-dependent TERT promoter mutation in follicular thyroid cell-derived carcinomas. *Oncogene*, *33*(42), 4978–4984. https://doi.org/10.1038/onc.2013.446

LiVolsi, V. A. (2010). Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): A review. *Endocrine Pathology*, *21*(1), 12–15. https://doi.org/10.1007/s12022-010-9106-y

Lo, C. Y. (2022). Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *2534*, 57–78. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_5

Lu, Z., Sheng, J., Zhang, Y., Deng, J., Li, Y., Lu, A., Zhang, J., Yu, H., Zhang, M., Xiong, Z., Yan, H., Diplas, B. H., Lu, Y., & Liu, B. (2016). Clonality analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma by using genetic profiles. *The Journal of Pathology*, *239*(1), 72–83. https://doi.org/10.1002/path.4696

Lukovic, J., Petrovic, I., Liu, Z., Armstrong, S. M., Brierley, J. D., Tsang, R., Pasternak, J. D., Gomez-Hernandez, K., Liu, A., Asa, S. L., & Mete, O. (2021). Oncocytic Papillary Thyroid Carcinoma and Oncocytic Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Features, Uptake, and Response to Radioactive Iodine Therapy, and Outcome. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 795184. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.795184

McKelvey, B. A., Umbricht, C. B., & Zeiger, M. A. (2020). Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Regulation in Thyroid Cancer: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 485. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00485

Missaoui, A. M., Hamza, F., Belabed, W., Mellouli, M., Maaloul, M., Charfi, S., Jardak, I., Sellami-Boudawara, T., Rekik, N., & Abid, M. (2023). Warthin-like papillary thyroid carcinoma: A case

report and comprehensive review of the literature. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1210943. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1210943

Nishino, M., & Krane, J. F. (2020). Role of Ancillary Techniques in Thyroid Cytology Specimens. *Acta Cytologica*, *64*(1–2), 40–51. https://doi.org/10.1159/000496502

Oh, W. J., Lee, Y. S., Cho, U., Bae, J. S., Lee, S., Kim, M. H., Lim, D. J., Park, G. S., Lee, Y. S., & Jung, C. K. (2014). Classic papillary thyroid carcinoma with tall cell features and tall cell variant have similar clinicopathologic features. *Korean Journal of Pathology*, *48*(3), 201–208. https://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2014.48.3.201

Rusinek, D., Swierniak, M., Chmielik, E., Kowal, M., Kowalska, M., Cyplinska, R., Czarniecka, A., Piglowski, W., Korfanty, J., Chekan, M., Krajewska, J., Szpak-Ulczok, S., Jarzab, M., Widlak, W., & Jarzab, B. (2015). BRAFV600E-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in the Transcriptome, Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma. *PLoS ONE*, *10*(12), e0143688. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143688

RV, L., RY, O., G, K., & J, R. (n.d.). *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. Retrieved June 24, 2023, from https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017

Sample Size Calculator. (n.d.). Retrieved February 25, 2022, from https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html?type=1&cl=95&ci=5&pp=50&ps=500&x=124&y=20

Santoro, M., Melillo, R. M., & Fusco, A. (2006). RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture. *European Journal of Endocrinology*, *155*(5), 645–653. https://doi.org/10.1530/eje.1.02289

Singh, A., Ham, J., Po, J. W., Niles, N., Roberts, T., & Lee, C. S. (2021). The Genomic Landscape of Thyroid Cancer Tumourigenesis and Implications for Immunotherapy. *Cells*, *10*(5), 1082. https://doi.org/10.3390/cells10051082

Spyroglou, A., Kostopoulos, G., Tseleni, S., Toulis, K., Bramis, K., Mastorakos, G., Konstadoulakis, M., Vamvakidis, K., & Alexandraki, K. I. (2022). Hobnail Papillary Thyroid Carcinoma, A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, *14*(11), Article 11. https://doi.org/10.3390/cancers14112785

Tallini, G., Tuttle, R. M., & Ghossein, R. A. (2017). The History of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(1), 15–22. https://doi.org/10.1210/jc.2016-2976

Vasef, M. A. (Ed.). (2016). *Molecular oncology*. Amirsys Publishing.

Vural, Ç., Kiraz, U., Turan, G., Özkara, S. K., Sözen, M., & Çetinarslan, B. (2021). Solid variant of papillary thyroid carcinoma: An analysis of 28 cases with current literature. *Annals of Diagnostic Pathology*, *52*, 151737. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151737

Wenig, B. M. (2016). *Atlas of head and neck pathology* (Third edition). Elsevier.

Woo, J., Kim, H., & Kwon, H. (2021). Impact of Multifocality on the Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(21). https://doi.org/10.3390/jcm10215144

Yang, J., Gong, Y., Yan, S., Chen, H., Qin, S., & Gong, R. (2020). Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, *67*(1), 44–57. https://doi.org/10.1007/s12020-019-02117-2

الباب السادس:

الملاحقAppendices

Table 1 WHO classification scheme of thyroid neoplasms, 5th edition

Developmental abnormalities
1. Thyroglossal duct cyst
2. Other congenital thyroid abnormalities

Follicular cell–derived neoplasms
1. Benign tumors
   a. Thyroid follicular nodular disease
   b. Follicular adenoma
   c. Follicular adenoma with papillary architecture
   d. Oncocytic adenoma of the thyroid
2. Low-risk neoplasms
   a. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
   b. Thyroid tumors of uncertain malignant potential
   c. Hyalinizing trabecular tumor
3. Malignant neoplasms
   a. Follicular thyroid carcinoma
   b. Invasive encapsulated follicular variant papillary carcinoma
   c. Papillary thyroid carcinoma
   d. Oncocytic carcinoma of the thyroid
   e. Follicular-derived carcinomas, high-grade
      i. Differentiated high-grade thyroid carcinoma
      ii. Poorly differentiated thyroid carcinoma
   f. Anaplastic follicular cell–derived thyroid carcinoma

Thyroid C-cell–derived carcinoma
1. Medullary thyroid carcinoma

Mixed medullary and follicular cell–derived carcinomas

Salivary gland–type carcinomas of the thyroid
1. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid
2. Secretory carcinoma of salivary gland type

Thyroid tumors of uncertain histogenesis
1. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia
2. Cribriform morular thyroid carcinoma

Thymic tumors within the thyroid
1. Thymoma family
2. Spindle epithelial tumor with thymus-like elements
3. Thymic carcinoma family

Embryonal thyroid neoplasms
1. Thyroblastoma

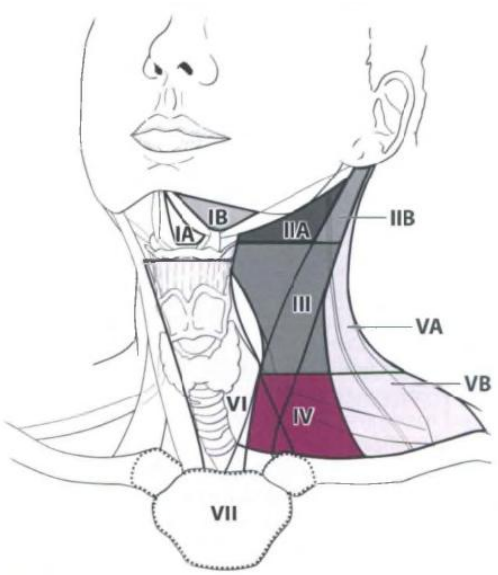
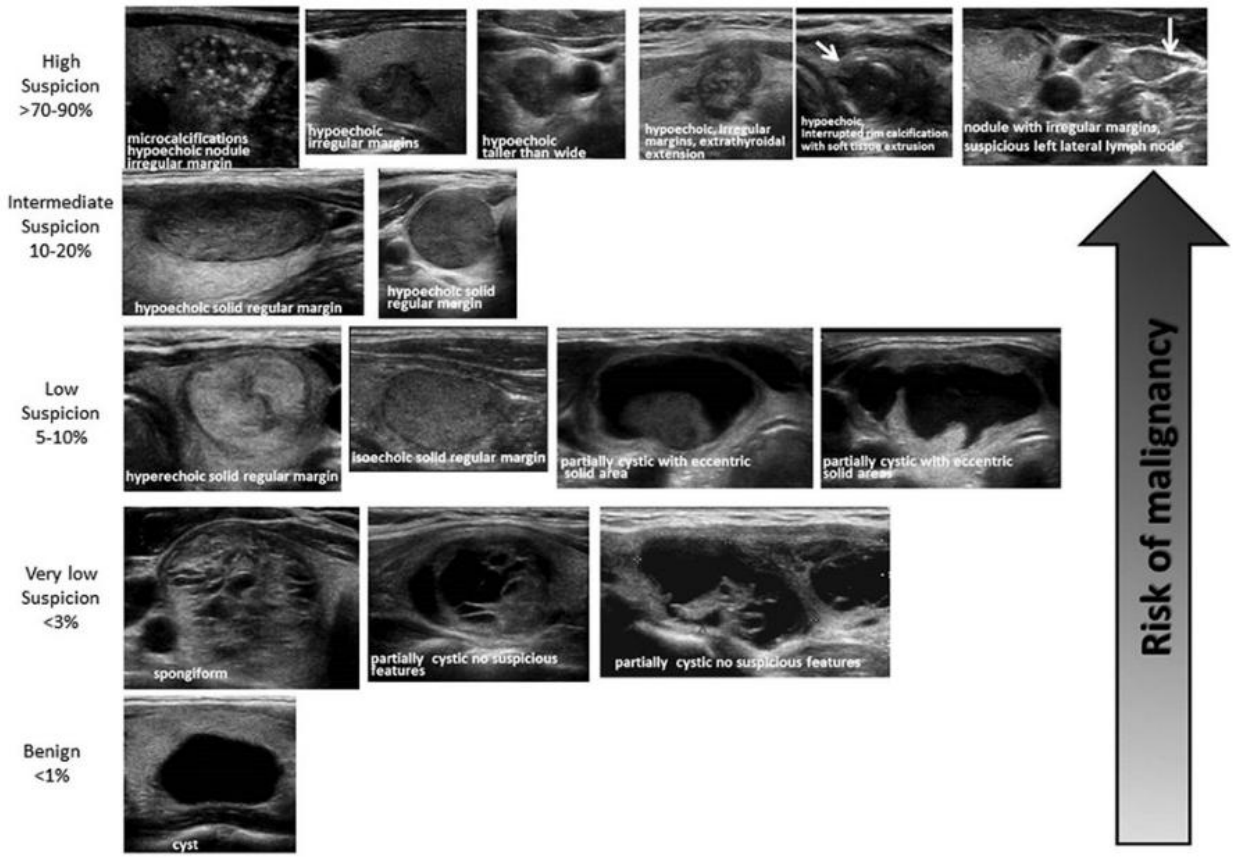


Fig. 73.2 Location of the lymph node levels in the neck



أنماط العقيدات بالموجات فوق الصوتية وخطر الإصابة بالأورام الخبيثة

Abstract

Introduction: Papillary thyroid carcinoma(PTC) is the most common endocrine malignancy in general and the most common carcinoma of the thyroid, constituting 80% of thyroid tumors.

Multifocality is common in papillary thyroid carcinoma, and many international studies have suggested a relationship between multifocality and a number of prognostic and predictive factors for recurrence, including patient's age, tumor size and histological subtype, lymph vascular invasion, extra thyroid extension and metastases to the lymph nodes.

Aim and objectives: we aimed to study the prevalence of multifocal papillary thyroid carcinoma and its association with clinical and histological prognostic factors in comparison with unifocal papillary carcinoma in Al-Assad University Hospital in Damascus through a cross-sectional study reviewing cases diagnosed in the histopathology laboratory at Al-Assad University Hospital over a period of four years. From the beginning of 2019 until the end of 2022, stained with hematoxylin-eosin.

Materials and methods: Documents of 232 patients who underwent total thyroidectomy and diagnosed as papillary thyroid carcinoma were reviewed retrospectively and divided into two groups: multifocal papillary carcinoma and unifocal papillary carcinoma.

Results:

Multifocal papillary carcinoma(MPTC) was found in 96 patients (41.4%) and unifocal papillary carcinoma(UPTC) in 136 patients (58.6%).

45% of cases of MPTC were micro PTC, and 67.7% of cases of MPTC were bilateral.

The mixed histological subtype in MPTC was higher than in UPTC with a statistically significant (P value = 0.0009). Lymphovascular invasion was also seen in higher rates in MPTC than in UPTC and with a statistically significant (P value = 0.00007).

Also, metastases to the lymph nodes were significantly higher in MPTC than in UPTC (P value = 0.04), and these metastases were at more advanced stage according to the TNM staging system (P value = 0.03).

Univariate analysis showed that tumor size (OR=2.417, 95%CI=1.197-4.881, P=0.014), lymphovascular invasion (OR=2.946, 95%CI=1.712-5.069, P=0.000), lymph node involvement (OR=2.224, 95%CI=1.008-4.904, P=0.048), and advanced N classification disease (OR=3.785, 95%CI=1.284-11.157, P=0.016) were associated with an increased risk of multifocality (P value <0.05).

Multivariate analysis showed that lymphovascular invasion (OR=2.792, 95%CI=1.472-5.294, P=0.002) has an independent predictive factor for multifocality.

Conclusion: Multifocality is common in papillary thyroid carcinoma, and a large proportion of them are microscopic carcinomas.

There is an important relationship between multifocality and some predictive factors for recurrence: advanced tumor size, lymphovascular invasion, and metastases to lateral cervical lymph nodes.

Lymphovascular invasion is an independent predictive factor for multifocality in papillary thyroid carcinoma.

We recommend careful macroscopic examination of the tissue sample to detect tumor foci, especially microscopic ones, preferring total thyroidectomy over lobectomy due to the prevalence of multifocal and bilateral carcinomas and necessity of close follow up after surgical procedure.

Key words: Papillary Thyroid Carcinoma, Multifocality.

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

Prevalence Of Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma And Association of Multifocality With Prognostic Factors at Alassad University Hospital at Damascus: A Cross-Sectional Study

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

By

Dr.Aliaa Mhd Monir Alaitouni

Supervisor

Prof.Dr.Fariz Ahmad

2023