الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

مقارنة نتائج الدراسة الخلوية للرشافة بالإبرة الرفيعة للعقد الدرقية قبل الجراحة مع نتائج الدراسة النسيجية بعد الاستئصال الجراحي

Comparison between Preoperative Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Nodules and Histology after Surgical Excision

البحث العلمي المعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة

قسم أمراض الغدد الصم والاستقلاب

اعداد طالب الدراسات العليا

د. إبراهيم أحمد العلي

إشراف

الأستاذ الدكتور يونس قـبلان

قسم أمراض الغدد الصم والاستقلاب

رئاسة

الأستاذ الدكتور رائد أبو حرب

رئيس قسم الأمراض الباطنة

2018/2017

شكر وتقدير

- إلى أساتذتي الكرام وما قدَّمُوه من جهد لنَعبُرَ هذه المرحلة ونسيرَ على الطريق وأخصُّ بالذِّكر الأستاذَ الدكتور **يونس قبلان** لتَفَضُّله بالإشراف على هذا البحث
- إلى زملائي وزميلاتي والأخصائيين في قسم الغدد وأخصُّ بالذِّكر الدكتورة **ليليان حاج حسن** لِما بَذَلته من جُهد في متابعة العيِّنات والمساعدة في إنجاز هذا البحث
- إلى مخبر التشريح المرضي في مستشفى الأسد الجامعي أطِبَّاءَ وفَنِّيينَ لما أبدَوه من تعاون وتسهيلات لإنجاز هذا البحث وأخصُّ بذلك الدكتور **سليمان خليل**
- إلى من لا يُؤَدِّيهم الشكرُ حقَّهم **أبَوَيَّ الحبيبين** لما بذلاه من نَفِيسٍ لِأصلَ إلى ما وصلتُ إليه
- إلى قُرَّتَي عينَيَّ **زوجتي وولدي** وإلى **عائلتي** الغالية

الفهرس Index:

فهرس الأشكال 7

فهرس الجداول 8

الاختصارات 10

الملخص باللغة العربية 12

الدراسة النظرية

أولاً: مقدمة عن الدرق 13

1. جنينياً 13

2. تشريحياً 13

3. نسيجياً 14

ثانياً: العقد الدرقية 15

1. الآلية الإمراضية لتشكل العقد الدرقية 15

2. وسائل تشخيص العقد الدرقية: 17

1.2 سريرياً 17

2.2 مخبرياً 19

3.2 شعاعياً 21

1.3.2 تصوير الدرق بالأمواج فوق الصوتية: 21

1.1.3.2 الصدى وبنية النسيج الدرقي 23

2.1.3.2 حدود العقدة الدرقية وشكلها 25

3.1.3.2 التكلسات 26

4.1.3.2 التروية الدموية 27
5.1.3.2 العقد اللمفية 27
2.3.2 تصوير الدرق بالنظائر المشعة (ومضان الدرق) 30
3.3.2 التصوير الطبقي المحوسب والمرنان المغناطيسي 30
4.3.2 قياس المرونة باستخدام الصدى 31
5.3.2 التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني 32
4.2 خلوياً 33
ثالثاً: رشافة العقد الدرقية FNA: 33
1. تاريخياً 33
2. دور رشافة الدرق في الكشف عن الخباثة 34
3. استطبابات إجراء خزعة الدرق 35
4. تقنية إجراء خزعة الدرق 36
1.4 طريقة إجراء خزعة الدرق 38
2.4 طرق تثبيت العينات في الشرائح الزجاجية: 40
1.2.4 التثبيت الرطب 41
2.2.4 التثبيت الجاف 41
3.4 تلوين العينات: 42
1.3.4 Papanicolaou Stain..... 42
2.3.4 Hematoxylin and Eosin..... 42
3.3.4 Romanowsky Stain..... 43
5. أنظمة قراءة الدراسة الخلوية لرشافة الدرق: 43

نظام Bethesda لقراءة الدراسة الخلوية للدرق: 45
I. رشافة غير مشخصة 46
II. رشافة سليمة 47
III. شذوذ غير محددة الأهمية أو آفة جريبية غير محددة الأهمية 48
IV. ورم جريبي أو اشتباه بورم جريبي 51
V. اشتباه بوجود خباثة..... 52
VI. رشافة مع علامات خباثة 53
6. الدراسة الجزيئية للرشافة الدرقية: 54
1.6 Afirma Gene Expression Classifier..... 57
2.6 $BRAF^{V600E}$ mutation alone 57
3.6 Seven-gene test 57
7. اختلاطات خزعة الدرق 58
الدراسة العملية 60
أولاً: أهمية البحث 61
ثانياً: المواد والطرائق 62
ثالثاً: التحليل الإحصائي للبيانات 66
رابعاً: النتائج 67
1. مواصفات عينة البحث 67
2. المواصفات الصدوية للعقد الدرقية 68
3. نتائج الدراسة الخلوية لرشافة الدرق وتوزع مجموعاتها وفق تصنيف Bethesda..... 69

4. نتائج التشريح المرضي للعقد الدرقية بعد الجراحة 69
5. دراسة دقة الرشافة الدرقية في تشخيص الخباثة 70
6. دراسة العلاقة بين المظاهر الصدوية والتشريح المرضي النهائي: 72
1.6 دراسة العلاقة بين الصدوية والخباثة 72
2.6 دراسة العلاقة بين التروية الدموية والخباثة 72
3.6 دراسة العلاقة بين حدود العقدة والخباثة 73
4.6 دراسة العلاقة بين التكلسات والخباثة 74
5.6 دراسة العلاقة بين العقد اللمفية المشتبهة والخباثة 75
6.6 دراسة العلاقة بين عدد العقد والخباثة 76
7.6 دراسة العلاقة بين القطر الأعظمي للعقدة والخباثة 76
7. دراسة علاقة عدد من المتغيرات مع خباثة الدرق: 77
1.7 دراسة العلاقة بين العمر والخباثة 77
2.7 دراسة العلاقة بين الجنس والخباثة 77
3.7 دراسة العلاقة بين التدخين والخباثة 78
4.7 دراسة العلاقة بين الـ TSH والخباثة 79
5.7 دراسة العلاقة بين وجود قصة عائلية لخباثة درقية مع الخباثة 79
خامساً: المناقشة 81
سادساً: الخلاصة 88
سابعاً: التوصيات 89
المراجع 90
الملخص باللغة الإنكليزية 95

فهرس الأشكال

رقم الشكل	العنوان	الصفحة
1	(1673-1614) Thomas Wharton	13
2	رسم توضيحي يبين موقع الغدة الدرقية وأجزاءها	14
3	طريقتا الفحص السريري للغدة الدرقية	19
4	الدرق الطبيعية على الإيكو وعلاقتها مع مجاوراتها	21
5	عقدة درقية ناقصة الصدى في الفص الأيمن	23
6	عقدة درقية مختلطة كيسية صلبة مع عدة تكلسات خشنة وناعمة	24
7	عقدة درقية اسفنجية Spongiform في الفص الأيمن	24
8	عقدة درقية ناقصة الصدى في الفص الأيسر طولانية التموضع	25
9	عقدة درقية يمنى غير متجانسة طولانية التموضع مع تكلسات ناعمة	26
10	عقدة درقية يسرى مشتبهة مع عقدة لمفية عالية الاشتباه	28
11	عقدة درق باردة على ومضان الدرق	30
12	عقدة درق يمنى مكتشفة على الطبقي أثناء البحث عن كارسينوئيد	31
13	درجات تقنية الـ Elastography	32
14	مخطط بياني لعدد الحالات المشخصة من سرطان الدرق خلال 22 عاماً في الولايات المتحدة الأمريكية	35
15	الأدوات المستخدمة في رشافة الدرق	38
16	مراحل أخذ رشافة الدرق من المريض	39
17	مراحل مد رشافة الدرق على الشرائح الزجاجية	40
18	رشافة عقدة درقية خالية من الخلايا الدرقية بأرضية مدماة	47
19	رشافة سليمة من عقدة درقية وتشريحها النسيجي	48
20	رشافة عقدة درق من مجموعة AUS/FLUS وتشريحها النسيجي	49
21	رشافة عقدة درق من مجموعة AUS/FLUS وتشريحها النسيجي	50
22	رشافة عقدة درق من مجموعة FN/SFN وتشريحها النسيجي	51

23	رشافة عقدة درقية وحيدة مشتبهة بالخباثة وتشريحها النسيجي	52
24	رشافة عقدة درقية خبيثة على رشافة الدرق وتشريحها النسيجي	53
25	توزع المرضى بحسب الجنس	67
26	توزع المرضى بحسب العمر	67
27	علاقة نمط حدود العقد الدرقية بالخباثة	74
28	توزع العقد الدرقية بحسب وجود التكلسات الناعمة وعلاقته بالخباثة	75
29	توزع العقد الدرقية بناء على العدد والتشريح المرضي النهائي	77
30	توزع العقد الدرقية بناء على القصة العائلية لخباثة الدرق	80

فهرس الجداول

رقم الجدول	العنوان	الصفحة
1	مجموعات الخطورة للخباثة وفقاً للموجودات على الإيكو واستطباب إجراء الرشافة بناء على القطر الأعظم للعقدة	36
2	مقارنة بين التثبيت الجاف والرطب من ناحية بعض الخصائص الخلوية	42
3	مقارنة بين جودة التلوين في أنماط الصبغات الخلوية المستخدمة	43
4	تصنيف Bethesda لقراءة رشافة الدرق	46
5	يوضح نسبة خطر الخباثة المتوقع والتدبير المقترح بناء على الدراسة الخلوية للدرق وفق تصنيف Bethesda	54
6	نوع الورم الدرقي الناجم عن حدوث طفرة على عامل انتساخ ما ضمن الخلية الجريبية	55
7	لمحة مختصرة عن الطفرات الشائعة في الأورام الدرقية	55
8	مواصفات العينة	68
9	المواصفات الصدوية للعقد الدرقية التي تم استهدافها بالرشافة الدرقية	67
10	توزع الدراسة الخلوية للرشافة الدرقية وفق تصنيف Bethesda	69
11	توزع التشريح المرضي للعقد المستأصلة بناء على الدراسة الخلوية	70
12	توزع رشافة الدرق مقارنة مع الدراسة النسيجية	71

13	دراسة ارتباط نقص الصدوية بالخباثة	72
14	العلاقة بين تروية العقد الدرقية والخباثة الدرقية	73
15	دراسة العلاقة بين حدود العقدة والخباثة	73
16	نتائج علاقة وجود التكلسات الناعمة مع الخباثة الدرقية	74
17	توزع العقد الدرقية وفق وجود عقد لمفية مرافقة نسبة للتشريح المرضي وعلاقة ذلك بالخباثة	75
18	نتائج توزع العقد الدرقية تبعاً لعددها وعلاقته بخباثة الدرق	76
19	عدد العقد الدرقية وفقاً لجنس المرضى ونسبتها وفقاً للتشريح المرضي	78
20	عدد العقد الدرقية وفقاً لانتشار التدخين ونسبتها ضمن التشريح المرضي	78
21	عدد العقد الدرقية بناء على القصة العائلية لخباثة الدرق	79
22	قيم مقاييس الدقة Accuracy Parameters للمتغيرات التي أظهرت نتائج البحث ارتباطها بخباثة الدرق	80
23	مقارنة نتائج توزع مجموعات تصنيف Bethesda بين دراستنا الحالية والدراسات العالمية المشابهة	82
24	مقارنة مقاييس الدقة Accuracy Parameters بين دراستنا وعدد من الدراسات	87

الاختصارات Abbreviations:

الاختصار	التفصيل	الترجمة
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists	الرابطة الأمريكية لأطباء الغدد السريريين
ACR	American college of Radiology	الكلية الأمريكية للأشعة
ACR TI-RADS	ACR Thyroid Imaging Reporting and Data system	نظام بيانات وقراءة تصوير الدرق الخاص بالكلية الأمريكية للأشعة
ATA	American Thyroid Association	الرابطة الأمريكية للدرق
AUS	Atypia of Undetermined Significance	لا نمطية خلوية غير محددة الأهمية
CCA	Common Carotid Artery	الشريان السباتي الأصلي
CI	Confidence Interval	مجال الموثوقية
CT	Computed Tomography	التصوير الطبقي المحوسب
E	Esophagus	المريء
eFVPTC	Encapsulated Follicular Variant Of Papillary Thyroid Carcinoma	الشكل الجريبي المحاط بمحفظة من السرطانة الحليمية في الدرق
FLUS	Follicular Lesion of Undetermined Significance	آفة جريبية غير محددة الأهمية
FN	False Negative	السلبية الكاذبة
FN/SFN	Follicular Neoplasm/Suspicious for Follicular Neoplasm	ورم جريبي أو اشتباه بورم جريبي
FNA	Fine Needle Aspiration	الرشافة بالإبرة الرفيعة
FNNA	Fine Needle Non Aspiration	خزعة الدرق دون استخدام الرشافة
FP	False Positive	الإيجابية الكاذبة
FTC	Follicular Thyroid Carcinoma	سرطانة الدرق الجريبية
H&E	Hematoxylin Eosin	صبغة الهيماتوكسيلين والأيوزين
HCC	Hürthle Cell Carcinoma	سرطانة خلايا هرتل
IGF1	Insulin like Growth Factor1	عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1
IJV	Internal Jugular Vein	الوريد الوداجي الباطن

IST	Isthmus	البرزخ
LCM	Longus Colli muscle	العضلة الطويلة الرقبية
LL	Left lobe	الفص الدرقي الأيسر
LMWH	Low Molecular Weight Heparin	الهبارين منخفض الوزن الجزيئي
MEN-2	Multiple Endocrine Neoplasia Type 2	النمط 2 لمتلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة
MRI	Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma	سرطانة الدرق اللبية
NIFTP	Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear features	ورم درقي جريبي غير غازٍ مع مظاهر نووية شبيهة بالحليمية
PET-CT	Positron Emission Tomography CT	التصوير الطبقي المحوسب باستخدام الإصدار البوزيتروني
PM	Platysma Muscle	العضلة الجلدية العنقية
PTC	Papillary Thyroid Carcinoma	سرطانة الدرق الحليمية
RCPath	Royal College of Pathologists	الكلية الملكية للمشرحين المرضيين
RL	Right Lobe	الفص الأيمن
SCM	Sternocleidomastoid muscle	العضلة القترائية
SHM	Sternohyoid muscle	العضلة القصية اللامية
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية
STM	Sternothyroid muscle	العضلة القصية الدرقية
Tg	Thyroglobulin	الثيروغلوبيولين
TN	True Negative	السلبية الحقيقية
TP	True Positive	الإيجابية الحقيقية
TPOAb	Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies	أضداد الدرق الموجهة للبيروكسيداز
TRA	Trachea	الرغامى
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	الهرمون الحاث للدرق
TSH-RAb	TSH Receptor Antibodies	الأضداد المفعلة لمستقبل الحاثة الدرقية

الملخص

خلفية البحث: تعد العقد الدرقية من الآفات الشائعة جداً، وتعد الرشافة الدرقية المعيار الذهبي لتشخيصها ومتابعتها، فتساعد الطبيب السريري على اتخاذ القرار العلاجي المناسب وتقلل من الحاجة لإجراء جراحة غير ضرورية.

هدف البحث: تقييم حساسية ونوعية ودقة الرشافة الدرقية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية في مستشفى الأسد الجامعي اعتماداً على تصنيف Bethesda لقراءة الخلوية الدرقية.

الطرائق: قمنا بمتابعة رشافات العقد الدرقية ونتائج التشريح المرضي بعد إجراء الجراحة. أجريت رشافة الدرق من قبل أطباء الغدد في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، وأجريت الدراسة الخلوية لكل العينات في مخبر التشريح المرضي في مستشفى الأسد الجامعي. تم استخدام البرنامج الإحصائي SPSS بنسخته الـ 23.

النتائج: تم إجراء رشافة الدرق لـ 381 عقدة درقية من 324 مريضاً ومريضة، بينهم 281 (86.7%) من الإناث أعمارهم بين 13–80 عاماً بمتوسط 13.01±46.1. وجد 26 (6.8%) رشافة غير مشخصة، و216 (56.7%) سليمة، و52 (13.6%) لا نمطية غير محددة الأهمية، و44 (11.4%) ورم جريبي أو اشتباه به، و30 (7.9%) مشتبهة للخباثة، و13 (3.4%) خبيثة. تم متابعة نتائج الجراحة لـ 172 عقدة درقية وكانت الحساسية 85%، والنوعية 79.35%، والقيمة التنبؤية الإيجابية 47.22%، والقيمة التنبؤية السلبية 96.05%، والدقة 80.36%. كانت نسبة الخباثة 0% في الرشافات غير المشخصة، و9.1% في اللانمطية غير محددة الأهمية، و6.5% في مجموعة رشافة الورم الجريبي.

الخلاصة: كانت النوعية أخفض قليلاً من النسبة المتوقعة اعتماداً على الدراسات العالمية وكذلك كانت القيمة التنبؤية الإيجابية، وقد يعود ذلك إلى الميل نحو تضخيم الشذوذات الخلوية، لكن الرشافة الدرقية تبقى استقصاءً دقيقاً في نفي الخباثة لحساسيتها وقيمتها التنبؤية السلبية العالية.

الكلمات المفتاحية: Bethesda، العقد الدرقية، الرشافة بالإبرة الرفيعة، الدقة

أولاً: مقدمة

الشكل (1) Thomas Wharton (1673-1614)[1]

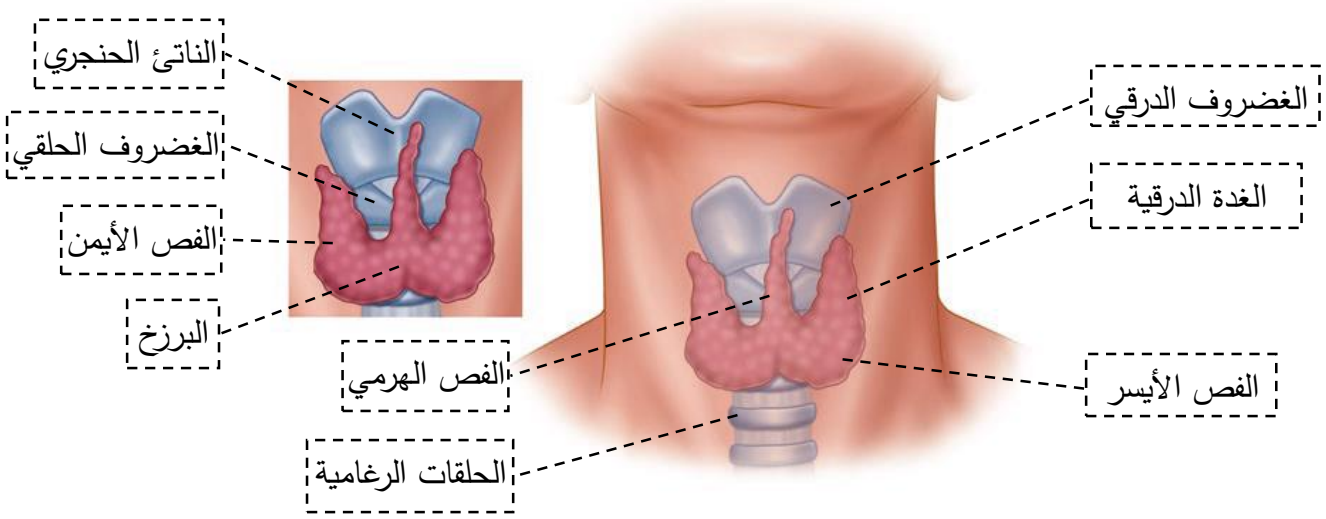
سميت الغدة الدرقية بهذا الاسم Thyroid Gland من المصطلح اللاتيني *Glandula Thyreoidea* والذي يعني (الغدة الشبيهة بالدرع) من قبل المشرح الإنكليزي ثوماس وارتون Thomas Wharton عام 1656 للميلاد في كتابه الشهير Adenographia.[1]

1. جنينياً: تنشأ الغدة الدرقية من الوريقة الجنينية المتوسطة على هيئة انغلافٍ في قاع البلعوم الابتدائي في منطقة الثقبة العوراء Foramen Cecum ومنها تنزل لتتوضّع أمام الرغامى منقسمةً إلى فصَّين درقيين يصل بينهما البرزخ، خلال عملية هجرة الدرق تجاهَ موضعها النهائي فإنها تبقى متصلةً بسطح اللسان عبر القناة الدرقية اللسانية التي تتلاشى لاحقاً وعند استمرارها فإن هذه البقايا قد يتشكل على حسابها كيساتٌ أو عقدٌ درقية أو حتى يتشكل من نهاية هذه القناة الفصُّ الهرمي.[2]

2. تشريحياً: تزن الغدة الدرقية وسطياً لدى البالغين 15–20 غ في مناطق كفاية اليود وهي بذلك تُمثِّلُ إحدى أكبر الغدد الصّماء. تتألف الغدة الدرقية عند البالغين من فصين درقيين أيمنَ وأيسرَ يربط بينهما شريط رقيق من نسيج درقي هو البرزخ Isthmus الذي يقيس وسطياً 0.5 سم ثخانةً و2 سم عرضاً و1–2 سم ارتفاعاً فيما يقيس كل من الفصين الدرقيين وسطياً 2–2.5 سم ثخانةً وعرضاً وحوالي 4 سم ارتفاعاً. في بعض الأحيان يظهر تبارزٌ إصبعيٌ من البرزخ نحو الأعلى بجوار الخط الناصف وللجهة اليسرى عادةً ويعرف بالفص الهرمي.[2,3] يوضح الشكل (2) رسماً توضيحياً لموقع الغدة الدرقية.

تتلقى الغدة الدرقية تروية دمويةً غزيرةً تقدر بـ 4–6 مل/دقيقة/غ وقد تزداد هذه التروية في داء غريف Graves' Disease لتصل إلى 1 لتر في الدقيقة عن طريق الشرايين الدرقية العلوية المتفرعة من الشريان السباتي الأصلي وعن طريق الشرايين الدرقية السفلية المتفرعة

من الشريان الرقبي الدرقي فرع الشريان تحت الترقوة، أمّا العودُ الوريديُّ فيصب في الأوردة الوداجية الباطنة عن طريق الأوردة الدرقية المسايرة للشرايين المذكورة.[2,3]



الشكل (2) رسم توضيحي يبين موقع الغدة الدرقية وأجزاءها (من كتاب Thyroid Nodules Diagnosis and Management 2018)

تقع على الوجه الخلفيّ للدرق بنيتان هامّتان هما زوجٌ من الأعصاب الحنجرية الراجعة يَمُرّان في الشق بين الرغامى والمريء، وزوجان من الغدة جارة الدرق تلتصقان بالمحفظة الدرقية في الثلثين العلويّ والأوسط لكل فصٍ درقي ولهذه البنى أهميةٌ سريريةٌ كبرى لما تسببه إصابتها من اختلاطاتٍ خلال جراحة الدرق.[2]

3. نسيجياً: تتألف الدرق من وحدات كروية متراصّة تدعى الجريبات الدرقية، وهي تبدو عند أخذِ مقطعٍ عرضيٍّ فيها كجسم حلقِيٍّ محاطٍ بطبقة واحدة من الخلايا ومملوءٍ بسائل بروتيني يشكل معظمَ كتلة الدرق هو الغراء الدرقي الغني بالثيروغلوبيولين Thyroglobulin. يقيس حجم الجريب الدرقي وسطياً 200 نانومتر، والخلايا الجريبية المبطنة تتفاوت في شكلها بين الاسطواني عند نشاطها وتحريضها بالهرمون الحاث للدرق Thyroid Stimulating Hormone TSH والمكعب في حالة الراحة.[3]

تشغل المسافة بين الجريبات الدرقية مجموعة من الخلايا المشتقة جنينياً من العُرف العصبي تعرف باسم الخلايا المجاورة للجريبات C-Cells والتي تفرز الكالسيتونين استجابةً لمستويات الكالسيوم في الدم وتعدُّ منشأً للأورام اللبية في الدرق Medullary Carcinomas.[2]

ثانياً: العقد الدرقية

وُصفت العقدة الدرقية تاريخياً بأنها كتلة مجسوسة في الغدة الدرقية، غير أنها الآن أصبحت توصف بشكلٍ أكثرَ دقةً على أنها آفةٌ مستقلةٌ يمكن تمييزها عن نسيج الدرق المجاور بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية أو غيرها من الاختبارات التشخيصية الأخرى.[3]

تعد العقد الدرقية شائعةً ويغلب على طبيعتها السلامة النسيجية، وتعتمد نسبُ الانتشار المسجلة على الجمهرة السكانية المدروسة وعلى الطرائق المستخدمة في تشخيصِ العقد الدرقية.

يزداد ظهور العقد الدرقية مع التقدم في العمر كما يزداد ظهورها لدى النساءِ وفي مناطق عوز اليود وبعد التعرض للإشعاع على الرأس أو العنق.

سجّلت عدةُ دراساتٍ نسبَ انتشار العقد الدرقية بحوالَي 2–6% و19–67% و8–65% باستخدام الجس واستخدام الأمواج فوق الصوتية وفي تشريح الجثث على الترتيب، وفي الممارسة السريرية اليومية تكتشف العقد الدرقية صدفة خلال إجراء تصوير الشريان السباتي Carotid duplex studies وذلك في 9.4–27% من الحالات.

أدى تطور أجهزة الأمواج فوق الصوتية وزيادة حساسيتها الى جعلها إحدى أدقّ وسائل الكشف عن العقد الدرقية ومكَّن ذلك من اكتشاف عقد درقية صغيرة الحجم لا يمكن الكشف عنها عن طريق جس الدرق.[4]

1. الآلية الإمراضية لتشكل العقد الدرقية: [5]

يمكن أن تُقسَمَ العواملُ المُمرِضة المسؤولةُ عن تشكُّل العقد الدرقية غيرِ السُّمِّية إلى عواملَ داخليةٍ وأُخرى خارجية. يُعَدُّ عوزُ اليودِ أهَمَّ عاملٍ مسؤولٍ عن تشكُّل السَّلْعَة الدرقيّة الوَبائية والعُقد المُفرَدة إذ يرتَبِطُ انتشارها بعوز اليود بشكلٍ عكسِيّ.

هناك ارتباطٌ مباشرٌ بين درجةِ عوز اليود وكلٍّ من انتشار العقد الدرقية وحَجمِها، الأمرُ الذي يُعَدُّ تَكيُّفاً فيزيولوجياً من الدرق تُجاهَ عَوَزِ اليود، حيث يُسبِّبُ عوزُ اليود زيادةَ مستوياتِ الهرمون الحاثِّ للدرق TSH في محاولةٍ لزيادة قبط اليود ورفع مستويات الهرمون الدرقي مِمَّا يُحرِّض زيادة نمو الخلايا الجريبية الدرقية عدداً وحجماً، تكون هذه الضخامة متجانسةً بادِئ الأمرِ غيرَ أنها لا تَلبَثُ أن تؤدِّيَ إلى تشكُّل العقد الدرقية في النهاية.

توجد عدة عوامل في البيئة عُرِفَت لها تأثيراتٌ محرِّضةٌ لتشكُّل السلعَة الدرقية نذكرُ منها:

الثيوسيانات Thiocyanate من التدخين، والبيركلورات Perchlorate الموجودة في الوقود الصلب والمُجَمِّدات، وثنائيات الكبريت Disulphides من انتاج الفحم، والفلافونات Flavonoids الموجودة في الصويا، والغلوكوسينولات Glucosinolates الموجودة في بعض النباتات كالخضروات الصُّلَيْبية مثل الكُرنُب والقرنبيط والفجل واللفت، وبعض السكريدات المولدة لسيانيد الهيدروجين Cyanogenic glucosides في بعض النباتات كالفاصولياء والبطاطا الحلوة، إضافةً لبعض الأدوية مثل الليثيوم وبعض الملوثات مثل النترات.

إنَّ مُعظم هذه العوامل تسبِّبُ تأثيراتها على الدرق عن طريق تثبيطِ قَبطِ اليود وتثبيطِ فعالية البيروكسيداز الدرقي أو إزاحة الهرمون الدرقي عن بروتينه الرابط في البلازما وإنقاص نصف عمره في البلازما مُحدِثةً بذلك حالةً من قصور الدرق ترفع مستويات الـ TSH وتحرِّضُ تشكُّل السلعة الدرقية.

كما ارتبط عوزُ عددٍ من العناصر بتشكُّل السلعة الدرقية مثل عوز السيلينيوم وتأثيره على فعالية نازع اليود Deiodinase، وعوز الحديد وما يسبِّبُه من نقصٍ في فعالية البيروكسيداز الدرقي، وعوز فيتامين A وما يُحدِثه من تثبيطٍ لإنتاج الجين المسؤول عن اصطناع مُستَقبِل الهرمون الحاث للدرق TSHβ.

إنَّ الشيوع المرتفع للسلعة الدرقية لدى الإناث قادَ إلى الاعتقادِ بوجود تأثيرٍ مباشرٍ للهرمونات الجِنسية على تشكُّل السلعة الدرقية، إلّا أنّ النتائج الحديثة لعددٍ من الدراسات أظهرت أن الأستروجين قد يُسبِّب تثبيطاً لنموِّ الخلايا الدرقية الخبيثة على العكس مما كان يُعتقَد سابقاً

ويدعمُ هذا الرأيَ أنّ استخدامَ مانعات الحمل الفموية ترافقَ مع انخفاضِ تشكُّل السلعة الدرقية، هذه النتائج المتضاربة تقود إلى الاعتقاد بأن تأثير الأستروجين على الدرق يمرُّ بطرقٍ معقَّدة ويعتمد على كون الأستروجين داخليّ أو خارجيّ المنشأ.

أخيراً، على الرَّغم من أنّ الهرمون الحاثَّ للدرق TSH يُعَدُّ أهمَّ عوامل النمو المسؤولة عن تشكُّل العقد الدرقية إلّا أنّ وجودَ حالةِ السواء الدرقي لدى معظم مرضى السلعة الدرقية وعدم تَوَقُّف نموِّ الدرق بالمعالجة بالتيروكسين يطرح دورَ العديد من عوامل النمو الأخرى التي درس تأثيرها على الدرق مثل عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF1، والبُشرَوِيّ EGF، والخاص بالأورمات الليفية FGF، كما يعتقد بأن التعرُّضَ للأشعة وبعض الجينات الورمية Oncogenes (RET،BRAF ، RAS، TERT، TP53، PTEN) له دور في نشأة هذه العقد أو السرطانات، وقد لُوحِظت علاقةٌ مهمةٌ بين تشكل العقد الدرقية السليمة ذاتية الإفراز مع طفرات مفعلة Activating Mutations لمستقبل الـ TSH.

2. وسائل تشخيص العقد الدرقية:

1.2 سريرياً:

عند أخذ القصة السريرية من المريض الذي يراجع بشكوى وجود عقدة في الدرق، يجب سؤاله عن وجود قصة عائلية لأي أمراضٍ سليمةٍ أو خبيثةٍ في الدرق ويجب الأخذ بعين الاعتبار أن يسأل المريض عن تعرضه لأي إشعاعات على الرأس أو العنق في مرحلة الطفولة كون ذلك يزيد بشكل معتدل من خطورة تطور الخباثة.

توصي الرابطة الأمريكية لأطباء الغدد السريريين AACE بأن يتم تدوين المعلومات التالية عند التقييم السريري لمرضى العقد الدرقية:[6]

عمرُ المريض ووجود قصةٍ شخصيةٍ أو عائليةٍ سابقة لمرضٍ أو سرطانٍ في الدرق ووجودُ قصة سابقة للتعرض للأشعة على الرأس أو العنق ومعدل نموِّ العقدة ووجود ألم في مقدمة العنق وأيّ أعراض ناجمة عن الغزو الموضعي كعسرة البلع أو التصويت أو الزلة التنفسية وعن أي أعراض لفرط أو قصور الدرق وعن استخدام أي أدوية أو مغذيات تحتوي على اليود.

تعد الدرق الغدةَ الصمَّاءَ الوحيدة التي يمكن الوصول إليها بالفحص السريري، وبالكاد يمكن جسها في الحالة الطبيعية حيث تكون طرية الملمس مطاطية القوام يقيس الفص الواحد بالفحص 2 سم شاقولياً و 1سم أفقياً، يبين الشكل (3) طريقة فحص الدرق.

يتم إنجاز الفحص السريري للدرق بالشكل الأمثل في غرفة جيدة الإضاءة مع جلوس المريض والعنق مسترخٍ بوضعية بسطٍ خفيف، ويبدأ الفاحص بتأمُّل العنق قبل وأثناء رشف المريض للماء لملاحظة وجود أي كتلٍ متحركة مع البلع أو ندبٍ جراحية أو تبدل في لون الجلد.

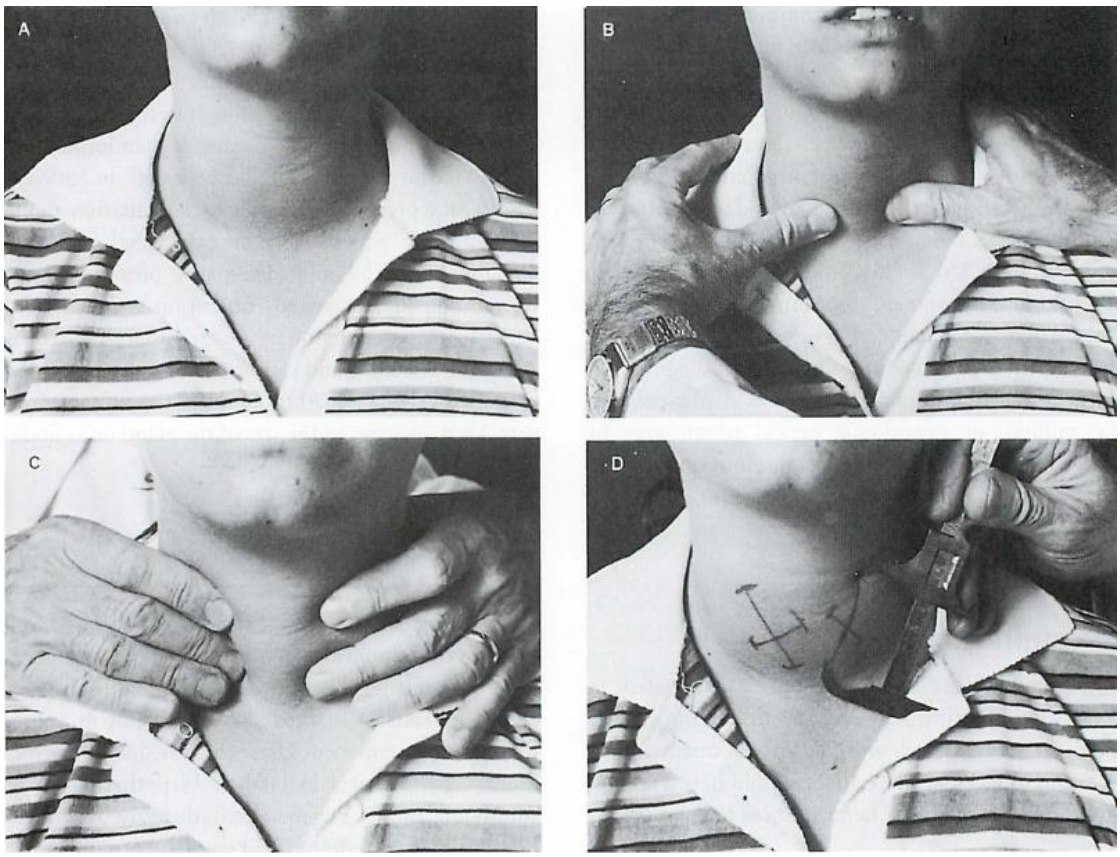
هنالك طريقتان لفحص الدرق:[2]

أولاً : أن يقف الفاحص أمام المريض ويحدد مكان البرزخ بتحريك الإبهام فوق الرغامى وذلك بين الثلمة القصية والغضروف الدرقي ويقوم الفاحص بوضع يده اليمنى على كتف المريض اليسرى ويحرك الإبهامَ الأيمنَ لجسّ الفص الدرقي الأيسر بينما يقوم المريض برشف كأس من الماءِ والإبهامُ الأيسرُ يثبتُ الفصَّ الأيمن، ثم باستخدام اليد اليسرى للفاحصِ يمكن جسُّ الفص الدرقي الأيمن مع الأخذ بعين الاعتبار أن يكون إبهامُ الفاحصِ أنسِيّاً للعضلة القترائية Sternocleidomastoid muscle حتى لا تُجسَّ العضلةُ خطأً على أنها عقدة درقية.

ثانياً : أن يقف الفاحص خلفَ المريضِ ليجس كل فصّ درقي باستخدام ثلاثةِ أصابعَ بينما يرشف المريض الماءَ، غير أنَّ من مساوئ هذه الطريقة أن الفاحصَ لا يمكنه رؤيةُ الدرقِ أثناءَ جسّها.

توصي الرابطة الأمريكية لأطباء الغدد السريريين AACE بأن يتم تدوين المعلومات التالية عند تقييم العقد الدرقية بالفحص السريري:[6]

لابد من تحديد أبعاد الدرق وقوامها وبيان وجود أي مضضٍ عند فحص العنق كما يجب ذكرُ عددِ العقدِ ومكانها وقوامها وحجمها وحركتها أو ثباتها مع البلع وترافقها مع أي ضخامات عقدية لمفية في العنق وذلك على مسار الأوردة الوداجية وخلف العضلة القترائية وفوق الترقوة وصفات هذه العقد إن أمكن.



الشكل (3) يوضح طريقتَيْ فحص الغدة الدرقية [2]

قد يساعد إصغاء العنق، عند سماع نفخة انقباضية أو مستمرة فوق الدرق، في تأكيد وجود زيادة في تروية الدرق المتضخمة زائدة النشاط مما يقترح داء غريف Graves' disease ولا يجب أن يُغفِلَ الفاحص احتمال كونِ هذه النفخة ناجمةً عن سببٍ قلبي.

عند الاشتباه بوجود سلعة درقية خلفَ القصّ يمكن الاستفادة من اختبار رفع اليدين في تشخيص ذلك، ويتم الاختبار بالطلب من المريض أن يرفع يديه بمحاذاة رأسه وملاحظة أي احتقان في الوجه أو تطور زلة تنفسية بسبب تضيق مخرج الصدر وتسمى هذه العلامة بعلامة بيمبيرتون Pemberton sign.[3]

2.2 مخبرياً: [6]

تعد معايرة الهرمون الحاث للدرق TSH الوسيلة الأكثر فائدة في التقييم المبدئي للعقد الدرقية نظراً للحساسية العالية للمعايرة في كشف أدقِّ التغيرات في مستوياته، فمعايرات الجيل الثالث المناعِيَّة التأَلُّقِيَّة الكيميائية Chemiluminometric Immune Assays يمكنها

كشفُ تغيُّراتٍ في مستوى الـTSH حتى 0.01 µU/mL مما يسمح بتشخيص حتى التبدلات البسيطة كفرطِ الدرق تحتِ السريري.

لا تقدم معايرة الهرمونات الدرقية المحيطية معلومات إضافية عند كون مستويات الـTSH ضمن المجال المخبري الطبيعي (وذلك مالم يكن هناك شك سريري في مرضٍ درقيٍّ مركزي المنشأ)، وللحد من الاستقصاءات المخبرية غير الضرورية يُنصَحُ باتباعِ الخُطّة التالية لدى معظم المرضى الذين لديهم عقد درقية:

- يُكتفى بمعايرة الـ TSH عند وجوده ضمن المجال المخبري الطبيعي وعند غياب الشك السريري بإصابة درقية مركزية.
- عند ارتفاع قيمة الـ TSH، يُطلب معايرة الثيروكسين الحر Free T4 مع أضداد البيروكسيداز الدرقية TPOAb لتقييم قصور الدرق.
- عند انخفاض قيمة الـ TSH، يُطلب معايرة الثيروكسين الحر Free T4 مع ثلاثي يود الثيرونين الحر أو الكلي Free or Total T3 لتقييم فرط نشاط الدرق، ويمكن طلب أضداد مستقبل الحاثة الدرقية TSH-RAb لتحديد السببية المرضية لفرط نشاط الدرق.

أما معايرة الغلوبيولين الدرقي Thyroglobulin Tg فيستطب طلبها في حالات خاصة بعد جراحة استئصال الدرق وكذلك معايرة أضداد الـ Tg عند وجود مستويات طبيعية من الغلوبيولين الدرقي رغم وجود دليل شعاعي على وجود بقايا درقية، لكن هذه المعايرات لا تُجْرَ لغرضِ تشخيص العقد الدرقية.

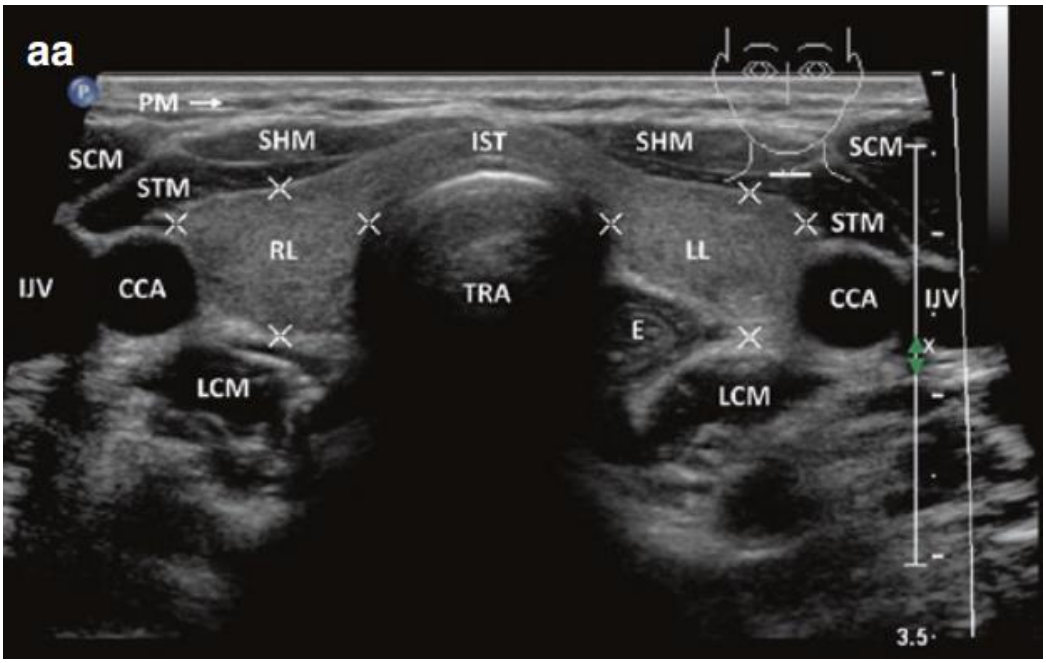
من المشعرات الهرمونية التي يمكن إجراؤها عند مقاربة عقدة درقية هو الكالسيتونين Calcitonin الذي ينصح بقياسه عند وجود قصة عائلية أو اشتباهٍ سريريٍّ لسرطانة الدرق اللبية MTC أو النمط الثاني من متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة MEN2 علماً أن معايرتهُ بشكل روتينيٍّ عند كل مرضى العقد الدرقية لا يزال مثاراً للجدل.

3.2 شعاعياً:

في كثير من الأحيان تكتشف العقد الدرقية صدفةً أثناء إجراءِ استقصاءات شعاعية لأسباب غير درقيةٍ كالتصوير الطبقي المحوسب CT والرنين المغناطيسي MRI والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET-CT، غير أن التصوير بالأمواج فوق الصوتية Ultrasonography يبقى وسيلةَ التصويرِ الأكثرَ حساسيةً لكشفِ العقد الدرقية أو لتقييم تلك العقد المكتشفةِ صدفةً.

1.3.2 تصوير الدرق بالأمواج فوق الصوتية Thyroid ultrasonography:[6]

يُعدُّ التصوير بالأمواج فوق الصوتية (الإيكو) من أدق وسائل الكشف عن العقد الدرقية وقياس أبعادها وتحديد طبيعة محتواها وتقييم أي أمراض مرافقة في الدرق، يوضح الشكل (4) صورة للدرق الطبيعية عن طريق الإيكو.



الشكل (4): يبين الدرق الطبيعية على المقطع المستعرض ومجاوراتها حيث تبدو الدرق متجانسة سوية الصدى، نعبر عن الرموز في الشكل كما يلي:CCA الشريان السباتي المشترك، E المريء،IJV الوريد الوداجي الباطن، IST البرزخ، LCM العضلة الطويلة الرقبية، LL الفص الأيسر، PM العضلة الجلدية الرقبية، RL الفص الأيمن، SCM العضلة القترائية، STM العضلة القصية الدرقية، SHM العضلة القصية اللامية، TRA الرغامى.[7]

يُجرى تصوير الإيكو والمريضُ بوضعية الاضطجاعِ مع بسطٍ خفيفٍ للعنق، وتؤخذ المقاطع باستخدام المسبر السطحي ذي التردُّداتِ العالية (18–8 ميغا هرتز) وذلك بمقاطع مستعرضة Transverse تحسب منها الأبعاد الأمامية الخلفية والجانبية، ومقاطع طولانية Longitudinal يحسب منها ارتفاع الفص الدرقي.

عند كل المرضى الذين لديهم عقد درقية مجسوسة وحيدةٌ أو ضمنَ سلعةٍ درقيةٍ معقدة يجب أن يجرى التصوير بالإيكو لتحقيق الأهداف التالية:

- وضعُ التشخيصِ الدقيقِ لبعض الحالات المعقدة كالتهاب الدرق اللمفاوي المزمن.
- البحثُ عن عقدٍ درقيةٍ مرافقةٍ بالصدفة أو عن تبدلات مرضية في الدرق.
- الكشفُ عن المواصفات الصدوية التي تقترح احتمال الخباثة في العقد وتحديد العقد القابلة لإجراء الرشافة.
- تقييمُ وجودِ امتدادٍ للعقد إلى النسيج خارج الدرق أو عقدٍ لمفيةٍ مشتبهةٍ.
- المساعدةُ على تحديد قياسِ الإبرة المستخدمة في إجراء الرشافة والمكان الأمثل للدخول في العقدة.
- الحصول على أبعاد وحجم الدرق وآفاتها (يحسب حجم الفص الدرقي أو العقدة الدرقية بجداء الأبعاد الثلاثة بـ $\pi/6$) التي يتقررُ مراقبتها شعاعياً.

إن تقرير الإيكو يجب أن يتضمَّن تفصيلاً لمكان العقد الدرقية ضمن الفص الدرقي وأبعادها وحجمها وكذلك شكل العقدة الدرقية وحدودها وطبيعة محتواها (صلبة، كيسية، مختلطة) وصدويتها ونموذج ترويتها الدموية، ولابد من التعليق على احتمال الخباثة وفق الموجودات الصدوية ووصف أي عقدٍ لمفيةٍ مشتبهة.

1.1.3.2 الصدى وبنية النسيج الدرقي:

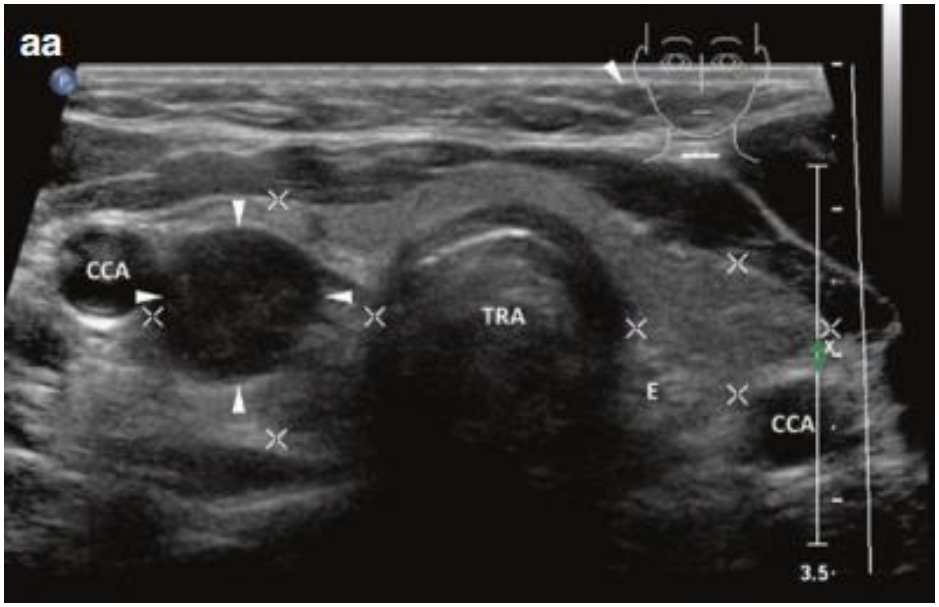
يمكن أن تكون العقد الدرقية:

1. صلبةً: وتكون إما متجانسةً يكون فيها النسيج ذا بنية متماثلة (سوية الصدى أو زائدة الصدى أو ناقصة الصدى) وذلك مقارنة مع النسيج الدرقي المجاور، أو تكون غير متجانسة تحوي على نسيج بدرجات متفاوتة من الصدوية.

على الرغم من أن معظمَ سرطانات الدرق تبدو كعقدٍ صلبةٍ ناقصةِ الصَّدى إلا أن ما يقارب نِصفَ العقدِ السليمةِ تبدو ناقصةَ الصدى أيضاً لذلك فإن هذه العلامةَ تمتازُ بحساسيةٍ عاليةٍ تصل حتى 85% لكنها ذاتُ نوعيةٍ منخفضةٍ تقاربُ 15% في توقُّعِ خباثةِ العقد الدرقية، غير أن نقص الصدى الشديد (مقارنة بصدى العضلات أمام العنق) يتوقع الخباثة بقيمةٍ تَنَبُّؤِيَّةٍ إيجابيةٍ حتى 94%. يبين الشكل (5) عقدةً درقيةً ناقصةَ الصدى.

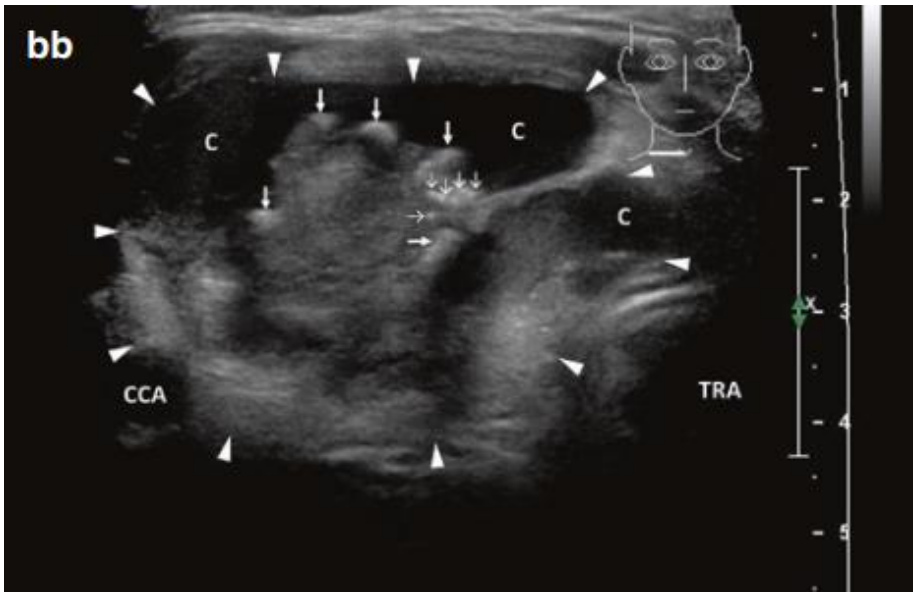
2. كِيسيَّة: وهي مكونة بشكل أساسي من محفظة تحيط بسائل دون مُرَكَّبٍ نسيجيّ.

3. مُخْتلَطة: تحوي ضمن المركب الكيسي على مركب نسيجي أيضاً.



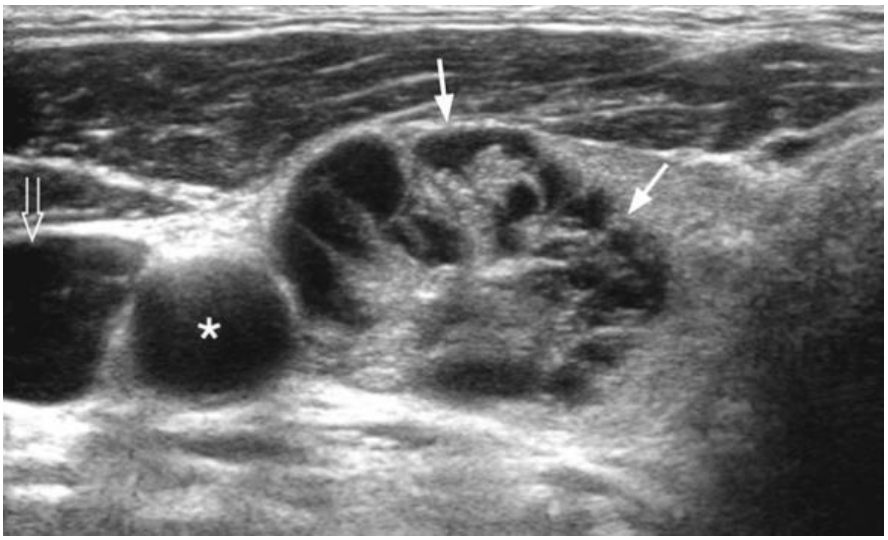
الشكل (5) يبين عقدة درقية ناقصة الصدى (تشير إليها رؤوس الأسهم) في الفص الدرقي الأيمن. [7]

نادراً ما تظهر سرطانة الدرق كعقدةٍ كيسيةٍ تامة، وكلما زاد المركب الصلب ضمن العقدة كلما زاد احتمال كونها خبيثة ويزداد هذا الاحتمال مع وجود صفاتٍ عاليةِ الخطورة في المركب الصلب ضمنَ العقدة. يوضح الشكل (6) عقدةً مختلطةً ذاتَ مركبٍ صلبٍ مع صفاتٍ صدويةٍ عاليةِ الخطورة.



الشكل (6) يظهر عقدة مختلطة كيسية صلبة تبين أنها سرطانة حليمية ويظهر المركب الصلب في الصورة غيرّ منتظمٍ أو متجانسٍ مع العديدِ من التكلسات الخشنة والناعمة. [7]

هناك مجموعة أخرى من العقد الدرقية تمتازُ بتَجَمُّعِ عِدَّة كيساتٍ صغيرةٍ ضمنَها تشكِّلُ أكثر من نصف حجمها تعرف بالعقد الاسفنجية Spongiform وهي سليمةٌ فيما يُناهِزُ الـ 100% من الحالات. يوضح الشكل (7) عقدةَ Spongiform نموذجية.

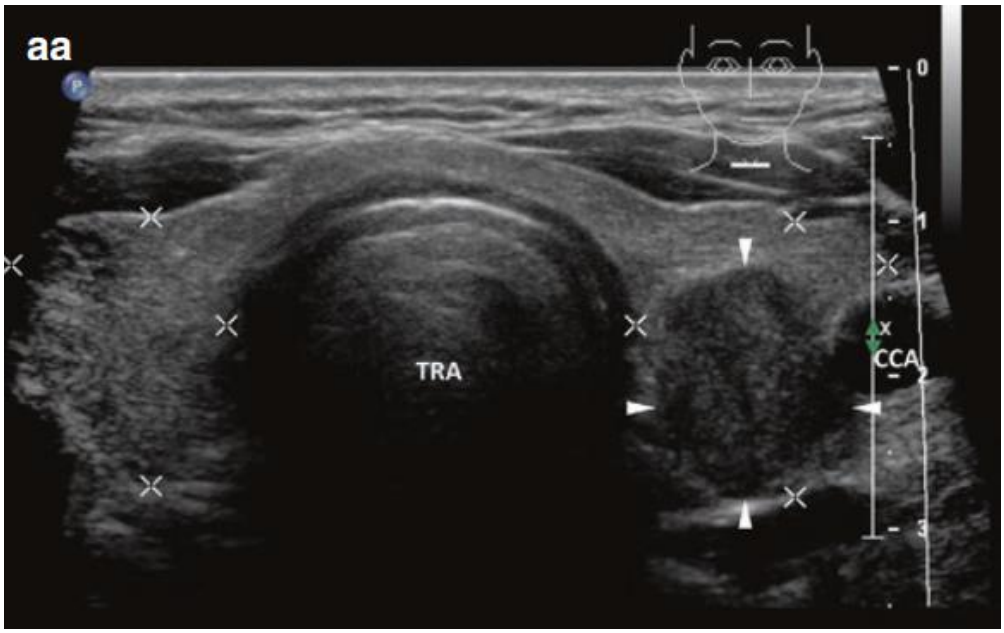


الشكل (7) يظهر مقطعاً مستعرضاً في الفص الأيمن وفيه عقدة غير متجانسة (تشير إليها الأسهم البيضاء) مع مركبات كيسية صغيرة تشغَلُ معظمها وصفيةٌ لعقدة اسفنجية. [7]

2.1.3.2 حدود العقدة الدرقية وشكلها:

تبدو معظمُ العقدِ الدرقيةِ السليمة منتظمةَ الحدودِ بصرف النَّظرِ عن محتواها النسيجي أو الكيسي وتبدو دائريةً أو بيضويةً، وإن وجودَ هالةٍ ناقصةِ الصدى منتظمةِ الحدود تحيطُ بكامل العقدة يُعَدُّ علامةً نموذجيةً لسلامة العقدة مفرطة التصنع Hyperplastic Nodule.

إن عدم وضوح حدود العقدة مع النسيج الدرقي المجاور لأكثرَ من نصفِ مُحيطِها يجعلُ هذه العقدةَ تحت مسمى غيرِ واضحةِ الحدود Ill-defined borders وهي تزيد من احتمال خباثةِ العقدة إلا أن هذا الأمرَ يجب تفسيره بحذرٍ كونه يعتمد على الفاحص بشكل كبير، وإن وجود حوافٍ غيرِ منتظمة أو مفصصةٍ للعقدة يعدُّ علامةً نوعيةً للخباثة، كما يظهر الشكل (8)، وبينما تكون العقد السليمة دائرية كما ذُكر سابقاً فإن وجود عقدة درقية قطرها الأمامي الخلفي أكبر من قطرها المعترض يزيد من احتمال كونها خبيثة بنوعية عالية تصل حتى 90% ويشار إلى هذه العلامة بـ Taller than wide nodule مثلما يظهر في الشكل (8).

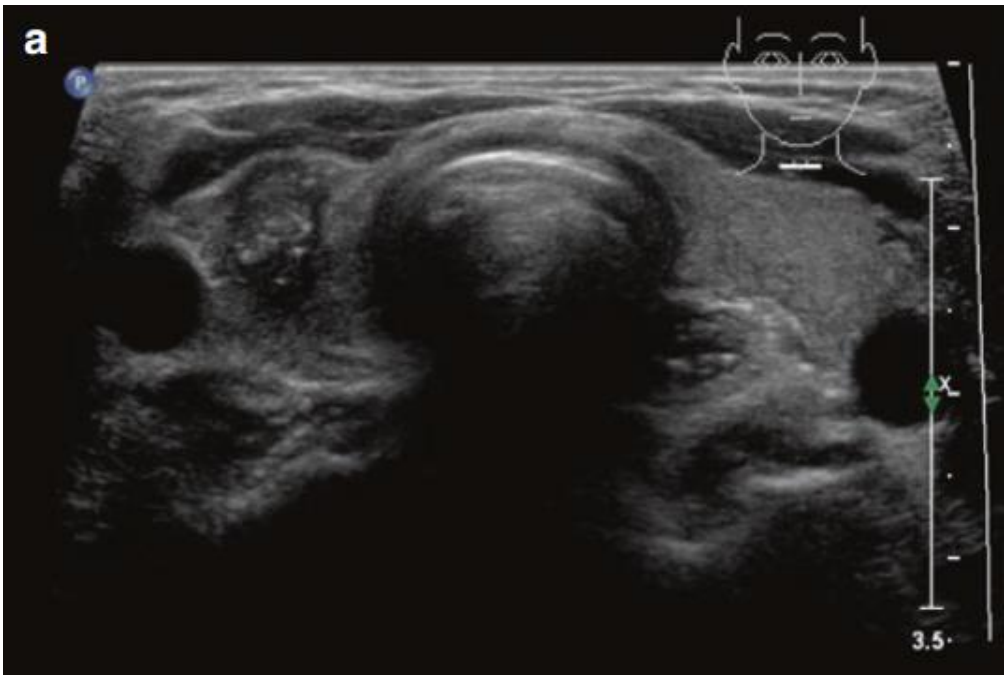


الشكل (8) يوضح عقدة درقية (يشار إليها برؤوس الأسهم البيضاء) ناقصة الصدى ضمن الفص الأيسر غير منتظمة الحدود ويبدو قطرها الأمامي الخلفي أطول من قطرها المعترض تبين لاحقاً أنها سرطانة حليمية. [7]

3.1.3.2 التكلسات:

يمكن أن نُميِّزَ على الإيكو ثلاثةَ أنماطٍ من التكلسات:

1. التكلسات الناعمة: وتظهر كنقاطٍ دقيقة عاليةِ الصدى أقلّ من 1ملم ولا تترك عادة ظلاً صدوياً خلفها ما لم تكن مُتجمِّعةً بكثافة وهذه التكلسات يجب تمييزها بحذر عن مظهرٍ شائعِ المشاهدةِ يُعبِّر عن آفة سليمة عادةً هي قطيرات الغراء الدرقي بعكس التكلسات الناعمة التي تعبر عن أجسام بساموما في السرطانة الحليمية Psammoma bodies والتي تتميز بنوعية عالية في توقع الخباثة تصل حتى 95% ويظهرها الشكل (9).
2. التكلسات الخشنة: وتعبر عادة عن تبدلات تنكسية أو تنخُّر يشاهد غالباً في السلعة الدرقية المعقدة السليمة، رغم أن وجودها في عقدة مفردة يزيد من احتمال خباثتها.
3. التكلسات المحيطة بالعقدة بشكل هالة: تعرف أحياناً بعلامة "تكلس قشر البيضة" Eggshell وهي تشاهد عادة في العقدة السليمة مفرطة التصنع، غير إن ما يثير الريبة في هذا النوع من التكلسات هو انقطاع التكلس بنسيج درقي ممتدٍ من داخل العقدة تجاهَ الخارج مما يحمل خطورةً عاليةً للخباثة.



الشكل (9) يوضح عقدة غير متجانسة صدوياً طولانية التموضع في الفص الدرقي الأيمن مع نقاط عالية الصدى في مركزها هي التكلسات الناعمة. [7]

4.1.3.2 التروية الدموية:

تقاس التروية الدموية للعقدة باستخدام تقنية الدوبلر الملون Color Doppler وهناك ثلاثة أنماط للتروية يمكن مشاهدتها:

1. التروية المحيطية: وتظهر فيها التروية على حوافِّ العقدة كما قد يبدي التصوير بعض الإشارات البقعية في مركز العقدة إلا أن النمط المسيطر هو ما حول العقدة.
2. التروية المركزية: وتظهر إشارة التروية في هذا النمط في مركز العقدة بشكل أوضح بكثير من محيطها.
3. غياب الجريان الدموي: ولا يرى فيه تروية دموية ضمن العقدة أو في محيطها.

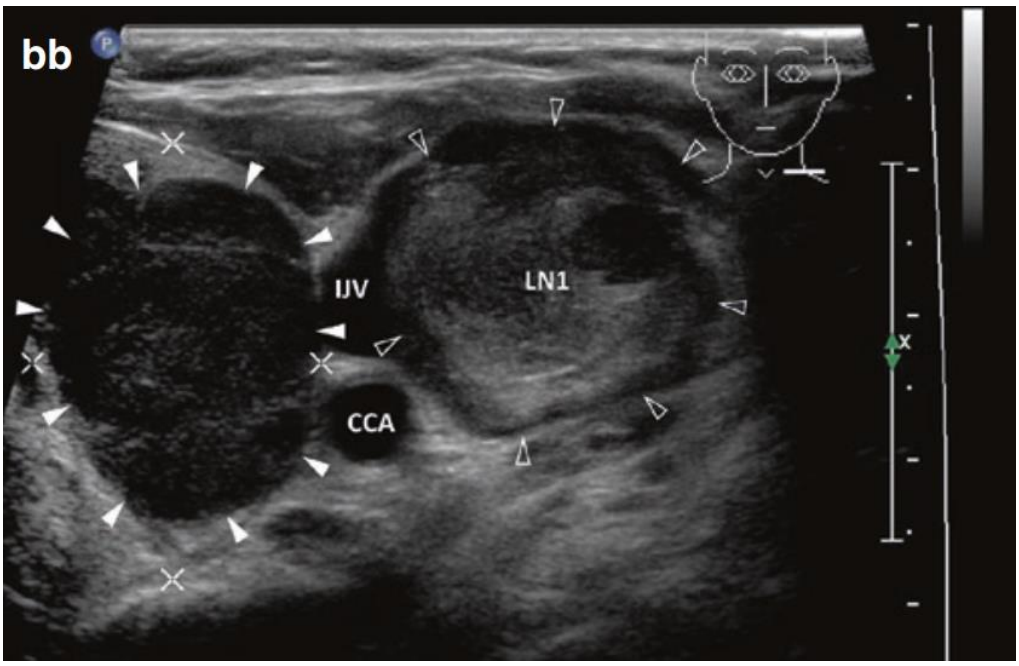
تُعدُّ فائدةُ تحديدِ نوعِ التروية الدموية محدودةً في تحري سلامةِ أو خباثة العقدة رغم أن معظم سرطانات الدرق تظهر ترويةً دمويةً غزيرةً مركزية، وعلى ذلك يعد توصيفُ تروِيةِ العقدِ الدرقية في تقرير الإيكو من الإجراءات المكملة.

5.1.3.2 العقد اللمفية:[8]

يجب تقييم العقد اللمفية في مساكن العنق الأمامية (المركزية والوحشية) عند كلِّ فحصٍ للعقد الدرقية باستخدام الإيكو، وإن أمكن كشف عقد لمفية مشتبهة صدوياً توجَّب أخذ رشافة خلوية منها مع إجراء غسالة Washout لمعايرة الثيروغلوبيولين ضمنها الأمرُ الذي يفيد في توقع احتمال كونِها نقيلةً من سرطانة درقية.

تتصف العقد اللمفية عالية الاشتباه للخباثة بوجود واحدٍ أو أكثرَ من العلامات التالية:

التكلسات الناعمة (النوعية 100%)، أو وجودُ مركبٍ كيسيٍّ (النوعية 100%)، أو وجود تروية محيطيةٍ في العقدة (النوعية 82% والحساسية 86%) أو زيادة الصدى أو غياب الشكل البيضوي (النوعية 96%) وغياب السُّرة الشحمية (تمتاز بحساسية عالية 100% لكن نوعيتها منخفضة 29% فقط)، يوضح الشكل (10) عقدة درق مشتبهة مع عقدة لمفية عالية الشبهة.



الشكل (10) يظهر عقدة درقية (يشار إليها برؤوس الأسهم البيضاء) في الفص الأيسر عالية الاشتباه للخباثة ناقصة الصدى طولانية التموضع، يجاورها إلى الوحشي عقدة دائرية غير منتظمة الحواف عالية الصدى تمثل عقدة لمفية عالية الاشتباه. [7]

إن وجودَ عاملِ خطورةٍ واحدٍ للعقد الدرقية على الإيكو من خمسةِ عوامل هي (نقص الصدى والتكلسات الناعمة والحدود غير المنتظمة والتموضع الطولاني والتروية ضمن العقدة) يحمل حساسيةً لكشف الخباثة تقارب الـ 85% وقيمة تَنَبُؤِيَّةٍ سلبيةً تصل إلى 91%، وتتفاوت هذه النسب بين الدراسات لاعتماد توصيفِ علاماتِ الخطرِ الصُّدَوِيَّة على الفاحصِ ولغيابِ وجودِ معايير عالمية مُوحّدة يُتَّفقُ عليها لتحديد احتمالية خباثة العقد الدرقية حيث يشيع استخدام معايير الرابطة الأمريكية للدرق ATA وهي التي تم الاعتماد عليها في بحثنا الحالي وهي تختلف قليلاً عن أحدث نظام تصنيف لتحديد خطورة العقد الدرقية بالاعتماد على المظاهر الصدوية والذي صدر مؤخراً عن الكلية الأمريكية للأشعة ACR والمعروف باسم ACR TI-RADS ، يستفاد من هذه المعايير في تقسيم العقد الدرقية إلى مجموعات خطورة لكل منها احتمال متوقع للخباثة ويحدد وفقه استطباب اجراء رشافة الدرق.

تُقسِّمُ الرابطة الأمريكية للدرق (وفق توصياتها الصادرة في أيلول 2015) العقدَ الدرقيةَ وفق المظاهر الصدوية إلى المجموعات التالية:[8]

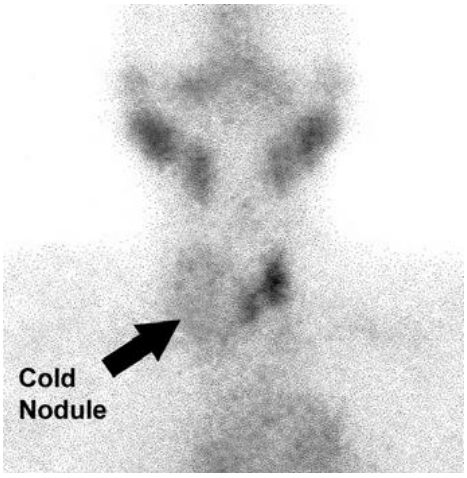
1. اشتباهٌ عالٍ للخباثة (90%–70%) وتضم العقدَ الصلبة الناقصة الصدى والعقدَ الكيسية التي لها مركبٌ نسيجيٌّ ناقصُ الصدى مع واحدٍ أو أكثر من عوامل الخطر التالية:
   - حدودٌ غير منتظمة (ترتشح جواراً أو مفصصة)
   - تكلساتٌ ناعمة
   - ذات تموضع طولاني (Taller than wide)
   - تكلساتٌ محيطية مع اختراق نسيج العقدة لها
   - دليلٌ عيانيٌّ على امتدادٍ إلى النسيج خارجِ الدرق
2. اشتباهٌ متوسطٌ للخباثة (20%–10%) وتضم العقد الصلبة الناقصة الصدى ذات الحدود المنتظمة دون أيٍّ من عوامل الخطر المذكورة آنفاً.
3. اشتباهٌ منخفضٌ للخباثة (10%–5%) وتضم العقد الصلبة سوية أو زائدة الصدى، أو العقد الكيسية ذات المركب النسيجي المحيطي دون أيٍّ من علامات الخطر السابقة.
4. اشتباهٌ منخفضٌ جداً للخباثة (3%>) وتشمل العقد الاسفنجية أو الكيسية بشكل جزئي وتغيب فيها أيٌّ من الموجودات الصدوية للمجموعات السابقة.
5. السليمة (1%>) وهي العقد الكيسية التامة بلا مركب نسيجي.

كما أشرنا سابقاً، فإن الكلية الأمريكية للأشعة أصدرت منتصف العام الماضي (حزيران 2017) نظاماً لتصنيف العقد الدرقية [9] وفق الموجودات الشعاعية على الإيكو يعتمد على إعطاء عددٍ من النقاطِ لكلٍّ من المواصفات الصدوية بحسب درجة الخطورة (يعطي مثلاً 0 نقطة للعقد الكيسية و1 نقطة للعقد سوية أو زائدة الصدى و2 نقطة للعقد ناقصة الصدى) ثم تجمع النقاط من كل صفة وتُوزَّعُ على خمسِ مجموعاتٍ يفترضُ كلٌّ منها نسبةَ خطورةٍ محددةٍ تُجْرَى وِفقَها رشافة الدرق، رغم حداثة العهد بهذا التصنيف إلا أن بعض الدراسات الراجعة قيَّمت فاعليته منها دراسة Hoang JK وزملائه [10] التي خَلُصت إلى أن هذا التصنيف يُساهم في خفضِ الحاجة لإجراء رشافة الدرق غير الضرورية.

2.3.2 تصوير الدرق بالنظائر المشعة (ومضان الدرق) Radioactive Iodine Uptake Imaging:[6]

يستخدم وَمَضانُ الدّرق لمعرفةِ نسبةِ قبطِ اليود من النّسيج الدرقي حيث تُقسَمُ العقد إلى عقدٍ حارّةٍ (ذاتِ نسبةِ قبطٍ مرتفعة لليود) وأُخرى باردةٍ (ذات نسبة قبط منخفضة لليود)، بينما تُعدُّ الأولى سليمةً في كُلِّ الحالات تقريباً فإنَّ الثانية تحمل خطورة للخباثة بين 3–15%.

يقتصر دور الومضان في مقاربة العقد الدرقية على حالات فرط نشاط الدرق التي تكون فيها قيم الـ TSH دون المجال المخبري، إذ يساعد ذلك في تشخيص داء غريف أو السلعة الدرقية السمية متعددة العقد أو العقدة السمية الوحيدة كما يساعد في معرفة العقد الدرقية الباردة وبالتالي ترشيحها لإجراء رشافة الدرق، يوضح الشكل (11) عقدة درقية باردة.



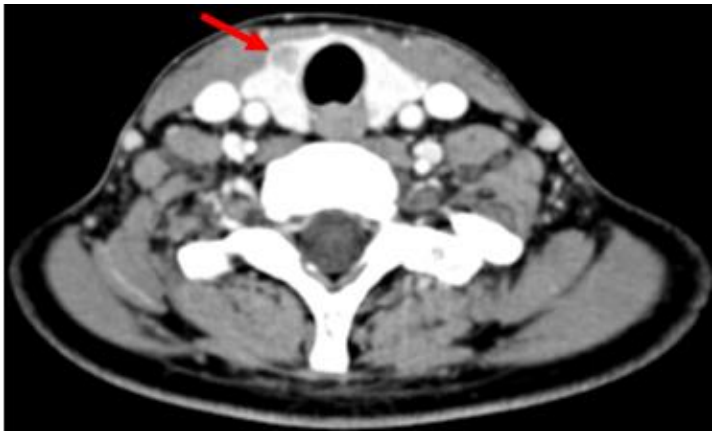
الشكل (11) يوضح منطقة أقل قبطاً لليود من بقية النسيج الدرقي تمثل عقدة باردة [7]

إن إجراء ومضان الدرق روتينياً في حالة السواء الدرقي لا يزال يجرى في بعض مناطق عوز اليود كوسيلة للكشف عن العقد الدرقية الباردة المرشحة لإجراء رشافة الدرق، ويستعمل لهذه الغاية نظائر مشعة كاليود I^{123} والتكنسيوم Tc^{99m} Pertechnetate.

3.3.2 التصوير الطبقي المحوسب Computed Tomography والمرنان المغناطيسي Magnetic Resonance Imaging:[6]

تُكتشَفُ العقد الدرقية في كثير من الأحيان خلالَ الإجراءِ الروتينيّ لهذه التقنيات لسببٍ غير درقي كالمسح بحثاً عن نقائلَ ورميةٍ أثناءَ تقييمِ ورمٍ غيرِ درقي (مثلما يظهر في الشكل 12)، ولا يجرى التصويرُ الطبقيُّ أو المرنانُ المغناطيسيُّ لتقييم العقد الدرقية بشكل روتينيٍ إذ لا يمكنه تقييم احتماليّة الخباثة إنما يفيدُ في المراحل المتقدمة في تقدير امتدادِ الورم خارجَ الدرق أو وجود سلعةٍ درقيةٍ غاطسةٍ خلفَ القصّ أو انضغاطِ الطرق التنفسية أو المريءِ كما يفيد في

تأكيد وجودِ أيّ عقدٍ لمفيةٍ مشتبهةٍ وعددها وحجمها إذا لم تكن ظهرت خلال الفحص بالأمواج فوق الصوتية.



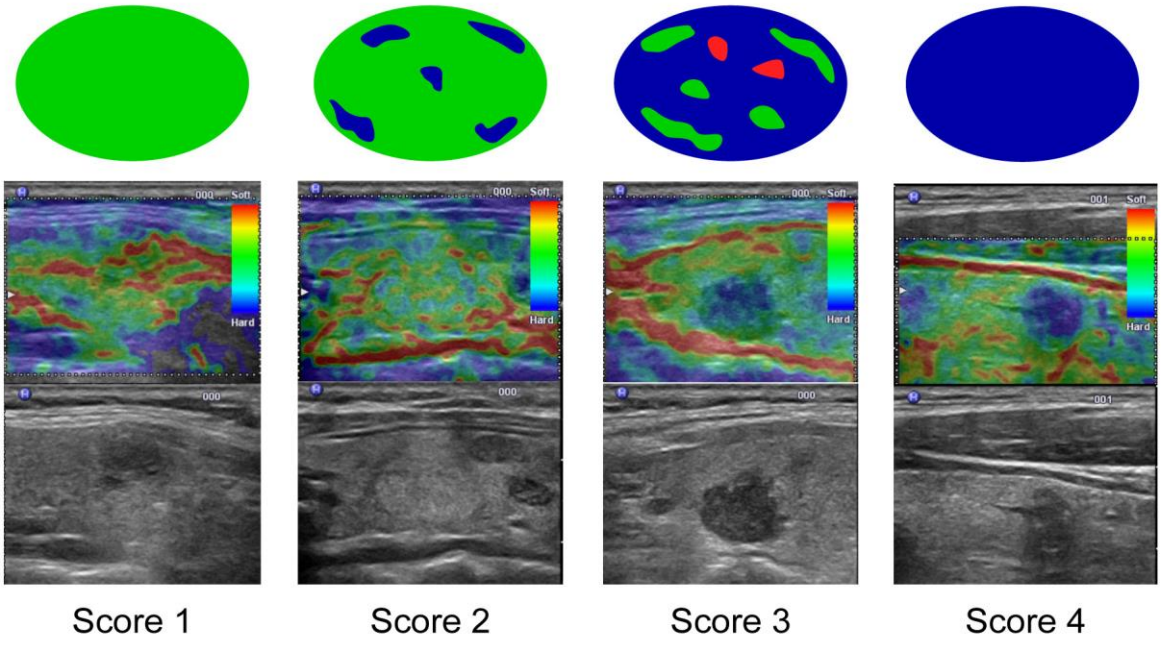
الشكل (12) يظهر عقدةً درقيةً (يشار إليها بسهم) ناقصة الكثافة في الفص الدرقي الأيمن اكتشفت خلال مسح كامل للجسم بحثاً عن ورم الكارسينوئيد (مريضة من عيادة مستشفى المواساة)

4.3.2 قياس المرونة باستخدام الصدى Elastography:[6,11]

تقدم هذه التقنية الحديثة نسبياً معلوماتٍ مُكمِّلةً لتلك التي يقدمها الإيكو حول درجة قساوة أو مرونة النسيج الدرقي، وفيه يقسم النسيج الدرقي إلى أربع مجموعات من 1–4 (يوضح الشكل (13) هذا التصنيف) وكلما زاد الرقم زادت معه قساوة النسيج الدرقي وخطورة الخباثة، الأمرُ الذي يرشح العقدة التي يتم فحصها لإجراء رشافة الدرق.

لا يمكن الاعتماد على هذا الاستقصاء في بعض الحالات كما في السلعة متعددة العقد أو العقدِ المحاطةِ بهالةٍ من التكلُّسات أو العقدِ العميقةِ أو تلك التي لدى المرضى البدينين.

يحتاج هذا الإجراء إلى جهازِ إيكو مُزَوَّدٍ بهذه التقنية ذي كفاءةٍ عاليةٍ وأطباء متخصصين بهذا الإجراء الذي يعد مكملاً للإيكو وليس بديلاً عنه، وبالرغم من هذه المحددات إلا أن النتائج من عدة دراسات تبين أن هذه التقنية ذاتَ مستقبلٍ واعدٍ في كشف الخباثة في العقد الدرقية.



الشكل (13) يظهر الدرجات الأربعة في تقنية الـ Elastography حيث مع سيطرة اللون الأزرق تزداد قساوة العقدة [11]

5.3.2 التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني Positron Emission Tomography:

قد يكشف هذا الإجراء وجودَ عقدٍ درقيةٍ صدفةً أثناءَ استخدامه كمسحٍ ومضانيٍّ في سياق تشخيص أو معالجة ورم آخر، وعند ظهور هذه العقد نميز بين نوعين من تثبيت الإشارة على صورة الـPET-CT :

- تثبيتٌ **بُؤريٌّ** لمنطقة في الدرق تظهر كعقدةٍ درقيةٍ باستخدام الإيكو، وهنا يستطب فحصها باستخدام رشافة الدرق.
- تثبيتٌ **مُنتشِرٌ** للمادة المشعة عند ترافقه مع علاماتٍ صدويةٍ تتماشى مع التهابٍ مزمنٍ فلا ضرورة لإجراءات أخرى.

يقدم التصوير البوزيتروني معلومات إضافية عن احتمالية خباثة عقدة ما خاصة تلك التي تبدي دراستها الخلوية نتائجَ غيرَ حاسمةٍ، غير أن الكلفة المرتفعة وانخفاضَ الدِّقة وعدم توافر هذا الاستقصاء على نحوٍ واسعٍ يحولُ دون إجرائه بشكلٍ روتينيٍّ في تقييم العقد الدرقية.

4.2 خلوياً:

تعتمد مقاربة العقد الدرقية على ربطِ المعلومات السريرية مع الموجودات الصُّدوية مع الدراسة الخلويةِ لهذه العقدِ والتي يتم الحصولُ عليها باستخدام رشافة الدرق سواءً العمياء أو تلك الموجَّهة بمساعدة الإيكو.

أصبحت رشافة الدرق منذ بدء استخدامها في القرن الماضي حتى أيَّامنا هذه الاختبارَ الذَّهبيَّ في تقييم عقدِ الدرق كَوْنها الطريقةَ الأكثرَ دِقّةً والأكثرَ توفيراً مادياً.

سنتحدث في الصفحات القادمة بشكلٍ أكثرَ تَفصيلاً عن رشافةِ العقد الدرقية انطلاقاً من الاستخدام الأولِ تاريخياً ووصولاً إلى الدراسة الجُزَيْئِيَّة للرشافة.

ثالثاً: رشافة العقد الدرقية Fine Needle Aspiration FNA

1. تاريخياً:

يرجع استخدام الرشافة بالإبرة كوسيلةٍ تشخيصيةٍ لتدبير الأورام إلى أوائلِ القرن الماضي على يد الطبيب S.J. Mixter، إلا أنها لم تُوَثَّق كمنشورات في الأدبِ الطبيّ حتى عام 1930 للميلاد عندما قام الطبيبان الباحثان Ellis و Martin بنشر أبحاثهما التي أجريت على مدار أربعِ سنواتٍ حول إجراء الرشافة باستخدام إبرة من قياس Gauge18 وناقشا خلال بحثهما نتائج التشريح المرضي للعينات المأخوذة وفوائد ومضارَّ هذا الإجراء وتقنية القيام به.[12]

لم تنشر أبحاث خاصة حول رشافة الدرق حتى عام 1962 للميلاد عندما قام الباحثان J.Einhorn & S.Franzén بنشر نتائج متابعتهما لـ216 عقدةً درقيةً تمَّ استئصالُها جراحياً من مجمل 535 عقدةً درقيةً ومقارنةِ نتائجِ رشافة الدرق قبل الجراحة مع التشريحِ المرضيّ النهائيّ ومحاولة ربطها مع نتائج ومضان الدرق.[13]

نُشِرت عِدَّةُ مقالاتٍ لاحقاً حول رشافة الدرق وأهميتها في تشخيص سرطانات الدرق وكُلفَتِها وكيفيةِ إجرائها واختلاطاتها إلا أنَّ أهَمَّ ما نُشِر في هذا الخصوص هو ما كتبه طبيب الدرق الأمريكي H. Gharib عام 1993 للميلاد، إذ نُشِرَت مراجعةٌ منهجيةٌ Systematic

Review لعدد من الدراسات التي عُنِيَت بدراسة رشافة الدرق وخلصت هذه الدراسة [14] إلى أنه:

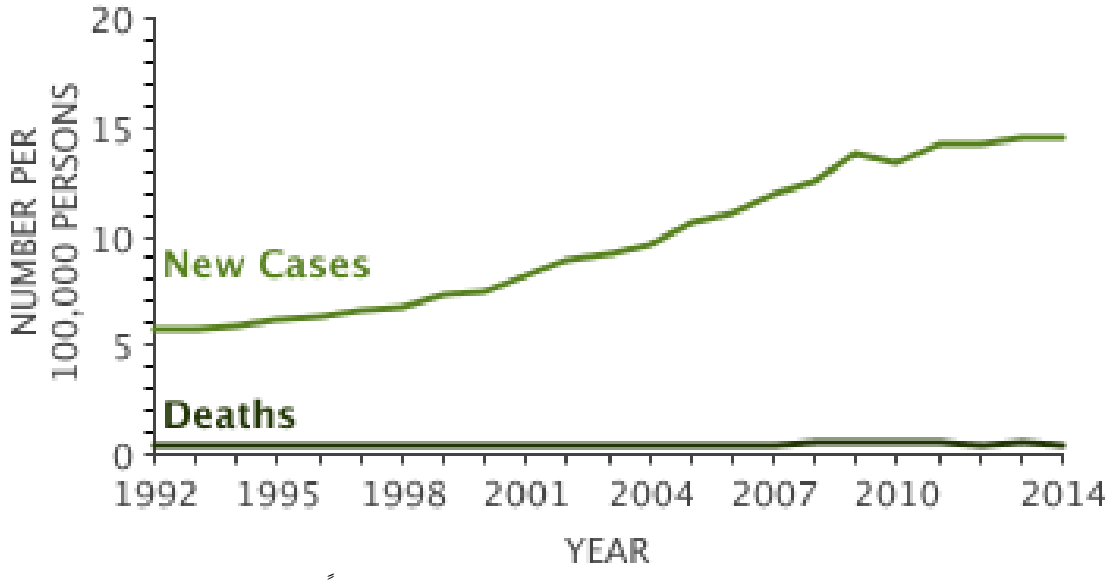
- في المراكز ذات الخبرة في إجراء رشافة الدرق، تحسنت دقة تشخيص الأورام الدرقية وتغيرت كذلك الممارسة السريرية بناءً على نتائج رشافة الدرق.
- هذا الإجراءُ سهلٌ من الناحية التِّقنية وأمكن من خلاله خفضُ عددِ الجراحات غير الضرورية، وإن حدوث الاختلاطات نادرٌ جداً.
- لا يمكن من الناحية النظرية استبعادُ النتائجِ السلبيةِ الكاذبة بشكلٍ مطلق إلا أنه يمكن الحدُّ منها بشكل كبيرٍ عن طريق أخذِ عيناتٍ مناسبةٍ كافيةٍ للتشخيص والقراءة الخلوية الجيدة من قبل المُشَرِّح المرضيّ.
- يجب أن يصبح هذا الإجراء أساسياً لتدبير مرضى العقد الدرقية.

2. دور رشافة الدرق في الكشف عن الخباثة:

كما أسلفنا في بداية هذا البحث فإن العقد الدرقية تعد مشكلةً صحيةً شائعةً وتعتمد نسبة انتشارها على الوسيلة المستخدمة للكشف عنها وكانت تتراوح بين 4% باستخدام الجس و67% باستخدام المسح بالأمواج فوق الصوتية، إن معظمَ العقدِ الدرقيَّة سليمةٌ نسيجياً وقليلٌ منها يكون خبيثاً، كما أنَّ معدل انتشارِ سرطان الدرق قد ازداد بشكل مُطَّرِدٍ في العقود الأخيرة ويعود ذلك إلى استخدام وسائلَ متقدمةٍ في الكشف عن الأمراض الدرقية وعلى رأسها التصويرُ بالإيكو واستخدام رشافة الدرق، لكن على الرغم من هذه الزيادة المتسارعة إلّا أنّ نسبة الوفيات بسبب سرطانِ الدرق لم تتأثر كما توضح أحدث إحصائيات المعهد القومي الأمريكي للسرطان المُعدَّلةِ لعام 2014 [15] كما يظهر الشكل (14) وأكدت هذه الإحصائيات على ما يلي:

- يشكل سرطان الدرق 3.4% من كل السرطانات.
- سرطان الدرق مسؤولٌ عن 0.3% من أسباب الوفاة بسبب السرطان.
- نسبة انتشار سرطان الدرق 1.2% لدى السكان.

- معدل البقيا لمدة خمس سنوات بعد التشخيص خلال الفترة الممتدة بين 2007–2013 هو 98.2%



الشكل (14) يوضح زيادة عدد الحالات المشخصة من سرطان الدرق ربطاً مع معدل الوفيات خلال 22 عاماً وذلك في الولايات المتحدة الأمريكية [15]

يمكن أن نَخْلُصَ مما سبق إلى أن الأهمية الكبرى في تشخيص العقد الدرقية تَكْمُنُ في كشف الخباثة المحتملة في هذه العقد وتدبيرها، وأنَّ الرشافة الدرقية تُعَدُّ الوسيلة الأكثرَ دِقَّةً وأماناً وسهولةً في الاستخدام من بين كل الوسائل التشخيصية المعروفة حتى الآن والمستخدمة لهذه الغاية، كما أن رشافة الدرق أسهمت في خفض الجراحات غير الضرورية وبالتالي خفض تكاليف الرعاية الصحية باختيار المرضى الذين يحتاجون فعلاً لجراحة الدرق بالتزامن مع هذه الزيادة الكبيرة في عدد السرطانات المشخصة كما رأينا.[16]

3. استطبابات إجراء خزعة الدرق:

تجمع أهم المؤسسات الغربية المختصة في وضع التوصيات الإرشادية المعنية بالدرق AACE [6]، ATA [8]، ACR [9] على ضرورة تصنيف خطورة الخباثة في العقد الدرقية بناءً على صفاتِها الصُّدَوِيّة، وانطلاقاً من ذلك فإن كل مجموعةٍ من مجموعات الخطورة للخباثة يُستطبُّ أن يجرى لها رشافةُ درقٍ اعتباراً من تجاوزِ القطر الأعظمي للعقدة حداً معيناً.

وكما أُشيرَ في الفقرة (1.3.2) إلى التصنيف الذي اتبعته الرابطة الأمريكية للدرق [8] يمكن أن نُلَخِّصَ استطباباتِ إجراء رشافة الدرق اعتماداً على موجودات الإيكو وفق الجدول (1)

مجموعة الخطورة	المظاهر الصدوية	الخطورة المقدرة للخباثة %	القياس الأعلى لأكبر قطر للعقدة لإجراء الرشافة
اشتباهٌ عالٍ للخباثة	العقد الصلبة الناقصة الصدى والعقد الكيسية التي لها مركب نسيجي ناقص الصدى **مع واحد أو أكثر** من عوامل الخطر التالية: حدود غير منتظمة (ترتشح جواراً أو مفصصة)، تكلسات ناعمة، ذات تموضع طولاني، تكلسات محيطية مع اختراق نسيج العقدة لها، دليل عياني على امتداد إلي النسيج خارج الدرق	>70-90	تستطب الرشافة عند ≤ 1سم
اشتباهٌ متوسطٌ للخباثة	العقد الصلبة الناقصة الصدى ذات الحدود المنتظمة **دون أي** من عوامل الخطر المذكورة	10-20	تستطب الرشافة عند ≤ 1سم
اشتباهٌ منخفضٌ للخباثة	العقد الصلبة سوية أو زائدة الصدى، أو العقد الكيسية ذات المركب النسيجي المحيطي **دون أي** من علامات الخطر السابقة	5-10	تستطب الرشافة عند ≤ 1.5سم
اشتباهٌ منخفضٌ جداً للخباثة	العقد الاسفنجية أو الكيسية بشكل جزئي **دون أي** من الموجودات الصدوية للمجموعات السابقة	<3	توضع الرشافة بعين الاعتبار عند ≤ 2سم ويمكن تركها للمراقبة
السليمة	العقد الكيسية التامة بلا مركب نسيجي	<1	لا ضرورة للرشافة

الجدول (1) يبين مجموعات الخطورة للخباثة وفقاً للموجودات على الإيكو واستطباب إجراء الرشافة بناء على القطر الأعظم للعقدة ربطاً مع مجموعات الخطر [8]

4. تقنية إجراء خزعة الدرق:[17]

بعد أن يتمَّ فحص الدرق وإجراءُ إيكو الدرق، يتمُّ تحديدُ العقدة (أو العقد) التي ستجرى لها الخزعة بناء على الاستطبابات السابقة، يجب أن يشرحَ الطبيبُ الإجراءَ للمريض بالتفصيل وأن يجيبَ على كافَّة تساؤلاته بشكلٍ وافٍ، ويخبرَ المريضَ أن:

- التخديرَ الموضعيَّ غيرُ ضروريٍّ.
- يتطلَّبُ إجراءُ رشافةِ الدرقِ بضعَ دقائقَ من الوقتِ.

- لابُدَّ من إجراء 2–6 مداخلَ في العقدة الواحدة.
- لا يُتَوقَّعُ حدوثُ أيّ اختلاطاتٍ خطيرةٍ عدا عن ألم خفيف مكان دخول الإبرة مشابه لعملية سحب الدم لإجراء التحاليل الدموية.

يمكن أن تجرى رشافة الدرق في المشفى ويمكن إجراؤها في العيادة بوجود مساعد أو ممرضة، ويمكن إجراء الرشافة والمريضُ جالسٌ أو مستلقٍ ويُفضَّل أن يكونَ المريضُ مستلقياً في وضعية فرطِ بسطٍ للعنق يتم تأمينها بوضع وسادةٍ أو منشفةٍ مطويةٍ تحتَ الكتفين، ويطلب من المريض عدمُ البلع أو التحدّث أثناء إجراء الرشافة ويفضل الحديث معه أثناء ذلك لطمأنته، بعد انتهاء الإجراء يُطَبَّقُ ضغطٌ خفيفٌ مكانَ الرشافة ثم يُرَاقَبُ المريض لعدة دقائقَ حيث يمكن أن يحدث ألم خفيف ودوار وفي حال عدم حدوث أي مشاكلَ يُسمحُ للمريض بالمغادرة.

تحتاج رشافة الدرق خبرةً وبراعةً رغمَ البساطةِ التي تبدو عليها، كما أنَّ اختصاصَ الطبيب المؤهَّل للقيام بها لا يزال مثاراً للجدل رغم أن ما يمتلكه طبيب الدرق من مهارة في فحص الدرق وجس العقد إضافة إلى قدرته على متابعة نتائج الرشافة يجعله مؤهلاً أكثر من غيره من الأطباء للقيام بهذا الإجراء.

إن الأدوات المستخدمة في إجراء رشافة الدرق (موضحة في الشكل 15) بسيطة وغير مكلفة ويمكن تلخيصها بما يلي:

1. حاملُ مِحقَنَةٍ Syringe قد يكون مثبتاً على مسبر الإيكو أو بشكل مقبضِ مسدسٍ مجهز لحمل المحقنة.
2. مَحَاقِنُ بلاستيكية سعة 10 مل.
3. إبر قياس 23–27 gauge بطول 3.8 سم.
4. شرائح زجاجية مع نهاية مُعلَّمة لِتُكْتَبَ عليها بيانات المريض.
5. كحول أو يود للتعقيم مع شاش معقم.
6. قُفّازات معقمة للوقاية من الوخز أثناء إجراء الخزعة.
7. أنابيب بلاستيكية لحفظ السائل المستخرج من الكيسات.

8. ليدوكائين 1% لاستخدامه عند أولئك الذين يفضلون التخدير الموضعي.

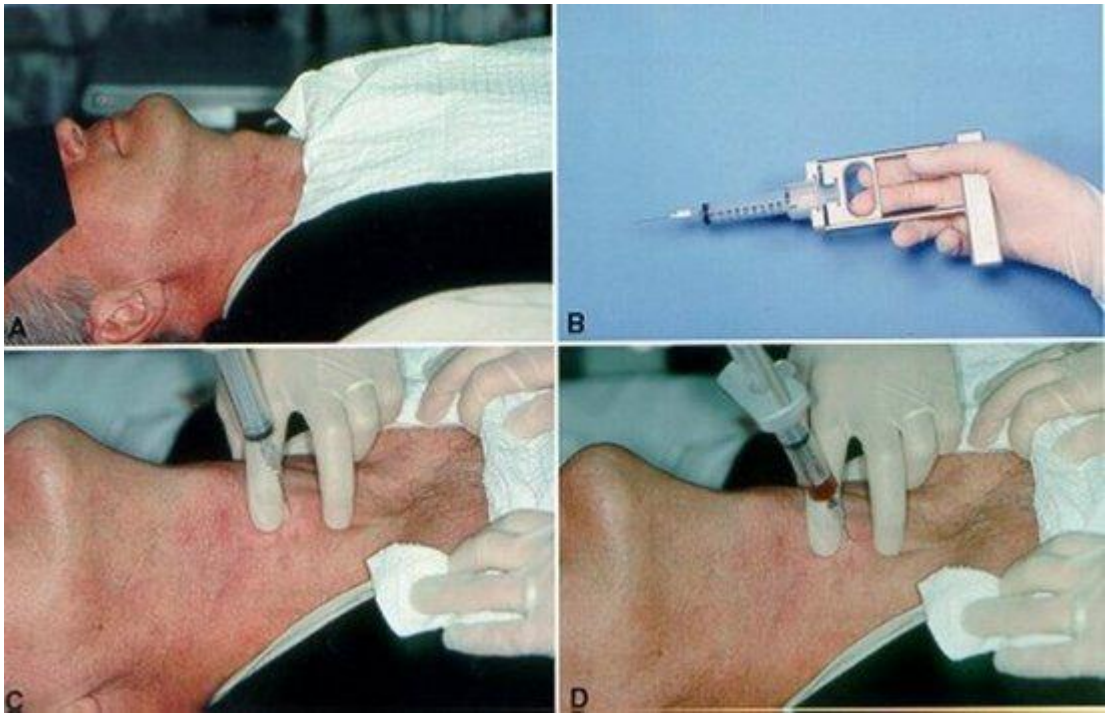
الشكل (15) الأدوات المستخدمة في إجراء رشافة الدرق [17]

1.4. طريقة إجراء خزعة الدرق:

وُصِفت عدة طرق لإجراء خزعة الدرق، جميعُها تتفقُ من حيث المبدأ مع وجود بعض الاختلافات البسيطة، منها إجراء خزعة الدرق مع استعمال الرشف Aspiration أو من دون الرشف أو استخدام خزعة اللب Core Biopsy.

حتى تُجرى خزعةُ الدرقِ بشكلٍ مثاليٍّ لابد أن تكون وضعيةُ المريضِ صحيحةً وأن يتمَّ تحديدُ العقدِ المرادُ خزعُها بدقةٍ وأن توجه إضاءة مناسبة على العنق خلال الإجراء مع وجود مساعد بجانب الطبيب الذي يُفضَّلُ أن يكون على جهة المريض المعاكسة لجهة العقدة المستهدفة بالخزعة.

يتم مسح الجلد فوق العقدة بالكحول أو اليود، ويمسك الطبيب بيده اليمنى (إن كان يستخدم يده اليمنى بشكل مسيطر) حاملَ المحقنة (أو المحقنة عند عدم توفره) ويثبت العقدة بين أصابع اليد اليسرى إذا كانت الخزعة ستجرى دون التوجيه بالإيكو (أو تمسك اليد اليسرى مسبر الإيكو) ثم تدخل الإبرة بسرعة عبر الجلد نحو العقدة ويطبق ضغط سلبي خفيف بمجرد دخول الإبرة إلى العقدة ثم تحرك الإبرة شاقولياً دخولاً وخروجاً للسماح بخلخلة المادة الخلوية في العقدة وسحبها باتجاه الإبرة، خلال 5–10 ثوانٍ وبعد ظهور المادة الخلوية أو الدم في قاعدة الإبرة تسحب الإبرة خارجاً وبدون ضغط سلبي حتى يضمن بقاء الرشافة ضمن الإبرة ولا تدخل إلى المحقنة، يلخص الشكل (16) هذه الخطوات.



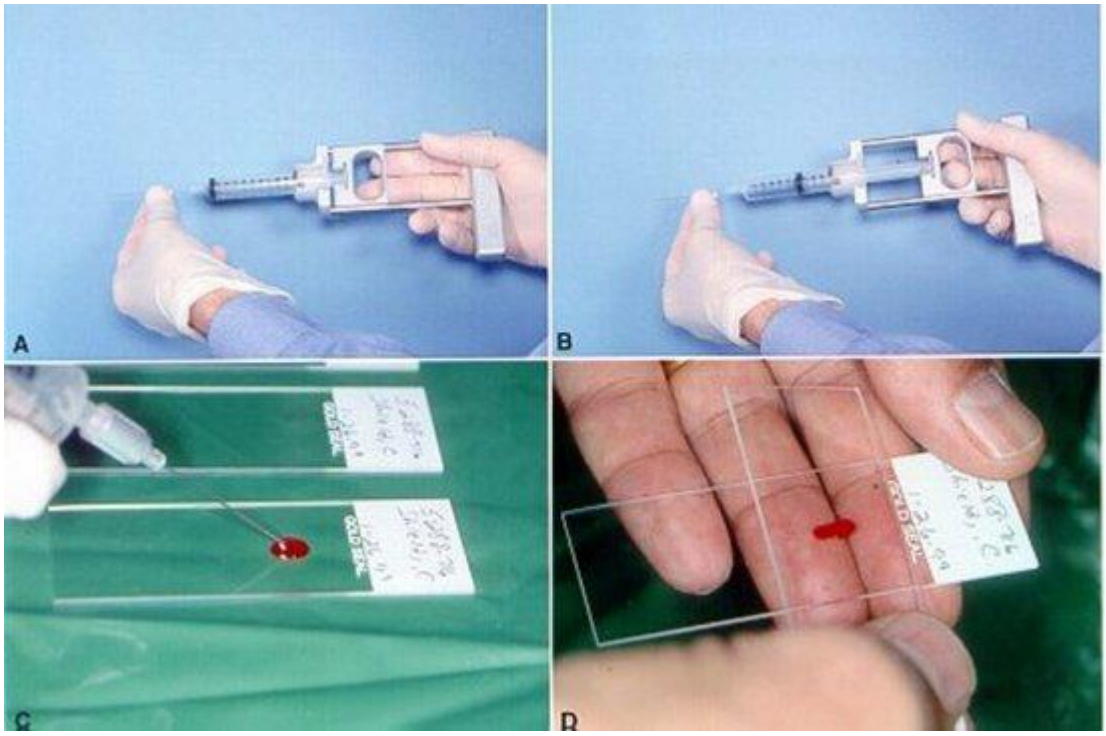
الشكل (16) يوضح مراحل أخذ رشافة الدرق من المريض [17]

عند ظهورِ سائلٍ مع تطبيق الضغط السلبي بعد الدخول في العقدة الكيسية يتم استمرار سحب السائل حتى تفريغ العقدة ثم تؤخذُ الخزعةُ من المركب النسيجي المتبقي.

يتم فَصْلُ الإبرة عن المحقنة ثم يُسحَب ضمنها حوالي 5 مل هواءً ويعاد وصلُ الإبرة إليها ودفع الهواء باتجاه الإبرة ونهايتها المائلة باتجاه الشريحة الزجاجية فتظهر قطرة من المادة التي تم رشفها ويتم مدها على الشريحة باستخدام شريحة زجاجية أخرى وبشكل مشابه لمد اللطاخة الدموية حتى يتشكل لدينا عدة شرائح زجاجية تحوي رشافة الدرق، وتوضح هذه المراحل في

الشكل (17)، عند استخدام خزعة الدرق بلا رشافة والمعروفة باسم FNNA (Fine needle non-aspiration biopsy) لا تستخدم المحقنة وإنما تمسك الإبرة على نحو طريقة إمساك قلم الرصاص ويتابع الإجراء كما ذكر أعلاه.

إن استخدام خزعة اللب بالإبرة Core needle biopsy هي طريقة مؤلمة وتترافق مع اختلاطاتٍ نزفية أكثر لذلك يحتفظ بها لبعض الحالات الخاصة كتلك التي تكون فيها رشافة الدرق غير مشخصة وتحتاج للإعادة.



الشكل (17) يوضح مراحل مد رشافة الدرق على الشرائح الزجاجية [17]

2.4. طرق تثبيت العينات في الشرائح الزجاجية:[18]

حتى تعتبر الدراسة الخلوية ذاتَ أهميةٍ ويمكنُ الاعتمادُ عليها يجب تحقيق أمرَيْن هامين:

- يجب أن تحتوي العينة على كمية من المادة تُعَبِّرُ عن الآفة المدروسة، أي خلايا سليمة وأجزاء من نسيج.
- يجب أن تعطي الطريقة المُتَّبَعةُ في تحضير العينة نتائجَ سريعةً دون التفريطِ بالتفاصيل الخلوية.

يعد تثبيت الخلايا أمراً ضرورياً قبل تلوينها لوضع التشخيص، وإن أهم العوامل التي تؤثر في جَوْدَةِ التَّلوينِ الخلويّ تتضمن المحافظةَ على الخلية وثباتها ومنعَ فقدانِ محتوياتها وإظهار المواقع اللازمة لتطبيق التَّلوينِ الخلوي وجعلِ الغشاء الخلوي نفوذاً ليسمح بدخول الصَّبغة إلى داخل الخلية، ولذلك تستخدم طريقتان أساسيتان لتثبيت الخلايا في العينات المدروسة:

1.2.4 التَّثبِيتُ الرَّطب Wet Fixation:

في معظم الحالات يتم في هذه الطريقة غمر العينة الخلوية مباشرة في الكحول 95%، ويمكن استخدام مواد مثبتة أخرى كالميثانول 100% أو البروبانول 80%، يمكن أحياناً أن يتم التثبيت باستخدام الكحول عن طريق الرذاذ Spray وتشكيل طبقة واقية تحمي الخلايا من الأذى الذي يمكن أن يحصل أثناء جفاف العينة في الهواء رغم أن التعرض للهواء ولو للحظات لا يمكن تفاديه وهو ضروريٌّ لالتصاقِ الخلايا على سطح الشرائح الزجاجية مما يحول دون ضياعها عند غمرها بالكحول غير أن التعرض للهواء لفترة زائدة قد يؤدي لتبدلات خلويةٍ غيرِ قابلةٍ للعكس تُعطي مظهراً خادعاً عندَ قراءة العينة.

تستخدم هذه الطريقة في التثبيت عند تلوين العينات بصبغة بابانيكولاو Papanicolaou stain وصبغة الهيماتوكسيلين أيوزين Hematoxylin and Eosin.

2.2.4 التَّثبِيتُ الجاف Dry Fixation:

إن تجفاف الخلايا يودي إلى تسطحها وزيادة قطرها، ولتحقيق ذلك لابد من تجفيف العينات بأسرع ما يمكن ليمكن تلوينُ الخلايا بصبغة رومانوفسكي Romanowsky الضرورية لإحداث المظهر الخلوي المميز حيث تظهر النواة بلون أرجواني وتظهر النوية بلون أزرق والمصورة Cytoplasm بلون أزرق، وإن أهم الصبغات التي تعتبر نوعاً من أنواع صبغة رومانوفسكي هي صبغة جيمزا Giemsa stain.

إن أهم مساوئ استخدام هذه الطريقة في تثبيت الخلايا هو أن التأخر في تجفيف العينة وتلوينها سيؤدي إلى تبدلات في تناضح الخلية Osmolality واضطراب الشوارد بداخلها الأمر الذي

قد يؤدي إلى تمزق الغشاء النووي وتخرب الخلية، يبين الجدول (2) مقارنة بين طريقتي تثبيت الخلايا.

خصائص العينة	التثبيت الرطب	التثبيت الجاف
تقنية إجراء المسحة	أقل أهمية	هامة
المظهر الخادع Artifact	قد تحدث عند التجفاف بالهواء	قد تحدث عند التأخر بتحضير العينة
كريات الدم الحمراء	موجودة	موجودة
ضياع الخلايا	زائد	قليل
حجم الخلايا	ينقص مشابهاً للعينة النسيجية	يزداد

الجدول (2) يبدي مقارنة بين التثبيت الجاف والرطب من ناحية بعض الخصائص الخلوية [18]

3.4. تلوين العينات:[18]

إن الهدفَ الجوهريَّ من تلوين الرشافة الخلوية هو تأمينُ تبايُنٍ واضح بين المكونات الخلوية لزيادة القدرة على التمييز بينها، ويستخدم لهذا الغرض مجموعة من الصبغات أهمها:

1.3.4 Papanicolaou Stain:

تستهدف هذه الصبغة بشكل جوهري الدراسة الخلوية التَّقَشُّرِيَّة Exfoliative cytology حيث تكون الخلايا قليلةَ العددِ لكن تفاصيلِ النواة تكون هي المهمةُ ويستخدم في هذه الصبغة Hematoxylin لتلوين النواة بينما يُستخدَم لإظهار المصورة محلولان خاصّان تم تطويرهما للتركيز على التقرن Keratinization في الظهارة المسطحة.

2.3.4 Hematoxylin and Eosin Stain (H&E):

تستخدم هذه الصبغة على نحو واسع في الدراسة النسيجية، وتعتمد هذه الطريقة في التلوين الخلوي على استخدام محلول أساسي Basic لصبغ النواة ومكوناتها يتبعه محلول حامضي Acidic لتلوين المصورة وذلك بِأُلفَةٍ متفاوتةٍ بين مكونات الخلية ودونَ أن يتم أيُّ تفاعلٍ كيميائي بين المحلولين المُستخدَمَيْن.

لأن هذه الصبغة تعطي نتائجَ مشابهةً لتلك التي تظهر عند استخدام صبغة بابانيكولاو فهي تعتبر بديلاً مفيداً لها عند استخدام التثبيت الرطب وإن الفرق الأساسي بين هاتين الطريقتين يكمن في اختلاف المُلوِّن المستخدم لإظهار المصورة حيث يستخدم Eosin لتلوين المصورة في H&E وتستخدم كلا الطريقتين Hematoxylin في تلوين النواة.

3.3.4 Romanowsky Stain (Giemsa):

تمثل هذه الصبغة مزيجاً من ملون أساسي هو أزرق الميثيلين أو أحد مشتقاته مع ملون حامضي هو Eosin Y وهما يتواجدان في نفس الصبغة ويلون كل منهما مكوناً خلوياً معيناً وقد يتفاعلان مع بعضهما ويشكلان لوناً مختلفاً وهذا هو الفارق الأساسي بين هذه الصبغة والصبغات السابقة، يبين الجدول (3) مقارنة بين الصبغات المذكورة أعلاه.

المكون الخلوي	H&E	Papanicolaou	Romanowsky
القطع النسيجية	جيدة	جيدة	ضعيفة
النواة	ممتازة	ممتازة	مقبولة
النوية	مميزة بوضوح	ممتازة	يمكن رؤيتها
المصورة	مشابهة لما في التشريح النسيجي	المادة القرنية Keratin	ممتازة
المطرق خارج الخلية	ضعيفة	ضعيفة	ممتازة

الجدول (3) يظهر مقارنة بين جودة التلوين في أنماط الصبغات الخلوية المستخدمة [18]

5. أنظمة قراءة الدراسة الخلوية لرشافة الدرق:

يُعَرَّفُ التَّشريحُ المرضيُّ الخُلَوِيُّ Cytopathology بأنه دراسة التبدلات البُنْيَوِيَّةِ التي تطرَأُ على الخلايا في سياق مرض ما، فيساعد على كشف منشَأِ الخلايا وتقييم احتمالية الخباثة فيها، وتتميز الدراسة الخلوية بالقدرة على إظهار التفاصيل الخلوية بطريقة ممتازة تتفوق بها على التشريح المرضي النسيجي Histopathology إن كانت العينةُ مُحَضَّرَةً بشكلٍ مثاليٍّ، إضافة إلى مَوْثُوقِيَّةِ الدراسة الخُلَوِيّة وسُرعة إجرائها، هذا ويعتبر التوافق بين الدراسة الخلوية والنسيجية من أهم وسائل تشخيص الأورام وتدبيرها.[18]

إن الاعتماد المتزايد على الدراسة الخلوية للعقد الدرقية خلال العقود الأخيرة سلط الضوء على ضرورةِ تطويرِ معاييرَ موحدةٍ وقياسيةٍ قائمةٍ على الإجماع وتوحيد مصطلحاتِ توصيفِ نتائجِ رشافة الدرق لخلق وسيلةِ تواصلٍ فعالةٍ تَربِطُ بين أطباء التشريح المرضي وأطباء الغدد والجراحة وأطباء الأشعة، ولابد أن يقدم تقريرُ الدراسة الخلوية معلوماتٍ واضحةً تساعدُ الطبيب السريري في اتخاذ القرار المناسب لمعالجة المرضى إضافةً إلى تحديد نسبة الخطر المتوقعة للخباثة ضمن هذا التقرير، ورغم ذلك توجد عدة أنظمةٍ لقراءة الدراسة الخلوية لرشافة الدرق في العالم تتفق جميعها على الخطوط العريضة وتختلف ببعض النقاط المثيرة للجدل، ونذكر فيما يلي أهم الأنظمة العالمية المستخدمة لقراءة الدراسة الخلوية لرشافة الدرق:[19]

- ❖ نظام Bethesda لقراءة الدراسة الخلوية للدرق TBSRTC (وضع عام 2007 وتم تحديثه عام 2017) وهو الأشيع انتشاراً وهو مُعتمدٌ من قبل الرابطة الأمريكية للدرق ATA.
- ❖ توصيات الكلية الملكية البريطانية للمشرحين المرضيين RCPath (تم تحديثها عام 2016)
- ❖ النظام الإيطالي لقراءة الدراسة الخلوية للدرق (تم تحديثه من 5 مجموعات عام 2007 إلى 6 مجموعات في عام 2014)
- ❖ الأنظمة الأسترالية (2014) واليابانية (2013) لقراءة الدراسة الخلوية للدرق.

تتفق هذه التوصيات جميعاً على تقسيم الدراسة الخلوية إلى المجموعات التالية:

- عينة خلوية غير كافية للتشخيص Unsatisfactory مع احتمال للخباثة قد يصل حتى 10% عدا الإيطالية لم تحدد نسبة لاحتمال الخباثة.
- عينة سليمة Benign وتحمل خطراً للخباثة يصل حتى 3%.
- عينة مشتبهة لوجود خباثة Suspicious for malignancy باحتمال خباثة 60-75%.
- عينة تحوي علامات خباثة خلوية Malignant باحتمال خباثة يفوق الـ 97%.

يكمن الفرق بين التوصيات السابقة في مجموعة الدراسة الخلوية التي تبدي تبدلات شكلية لا يمكن اعتبارها خبيثةً أو سليمةً وتعرف بـ غير محددة الأهمية Indeterminate.

نظراً لأن نظام Bethesda يعد الأكثر انتشاراً وهو المعتمد في التوصيات الأمريكية لتدبير العقد الدرقية وكونه النظام المعتمد في قراءة رشافة الدرق في دراستنا سنتحدث عنه بشيء من التفصيل.

❖ نظام Bethesda لقراءة الدراسة الخلوية للدرق The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC):[20,21]

استضافت مدينة Bethesda الأمريكية (تشرين الأول عام 2007) مؤتمراً متعدد الاختصاصات ضم أطِبَّاءَ في التشريح المرضي وأطباء غددٍ وجرَّاحينَ وشعاعيّينَ تحت مظلة المعهد القومي الأمريكي للأورام National Cancer Institute بهدف الوصول إلى نظام تصنيف موحد لقراءة رشافة الدرق وفعلاً خَلُصَ الاجتماع إلى وضع نظام Bethesda للقراءة الخلوية ووضع أطلس توضيحي لشرح هذا التصنيف والذي يقسم رشافة الدرق إلى ست مجموعات خلوية يوضحها الجدول (4) ولكل من هذه المجموعات احتمال لحدوث الخباثة مع التدبير المقترح كما يوضح الجدول (5).

في عام 2017 تم نشر تحديث للتصنيف السابق في مجلة Thyroid الأمريكية وتضمن هذا التحديث تنقيحاً لبعض النقاط الواردة سابقاً وإضافة مصطلح الورم الجريبي غير الغازي مع تبدلات نووية شبيهة بالحليمية NIFTP وتعديل احتمالية الخباثة لكل مجموعة خلوية بناء على اعتباره ورماً غيرَ خبيثٍ تارةً أو كونِه سرطاناً تارةً أخرى.

المجموعة	تفصيل الموجودات الخلوية		
I	**غير مشخصة**		
	لا تحوي أي خلايا	سائل من كيسة	أخرى (دم، خثرة، الخ..)
II	**سليمة**		
	تتماشى مع عقدة جريبية سليمة وتشمل (العقدة الغدانية Adenomatoid والغرائية)		
	تتماشى مع التهاب درق لمفاوي هاشيموتو مع سياق سريري مناسب		
	تتماشى مع التهاب درق حبيبومي (تحت حاد)		
III	**شذوذ غير محدد الأهمية أو آفة جريبية غير محددة الأهمية**		
IV	**ورم جريبي أو اشتباه بورم جريبي** وتضم هذه المجموعة نمط خلايا هرتل ويجب ذكر ذلك ان وجد		
V	**اشتباه للخباثة** لوجود: سرطانة حليمية أو لبية أو لمفوما أو نقائل للدرق		
VI	رشافة مع **علامات خباثة:** سرطانة درق حليمية أو لبية أو مسطحة الخلايا أو لا مصنعة أو سرطانة سيئة التمايز أو نقائل أو لمفوما لا هودجكن أو سرطانة مع مظاهر مختلطة		

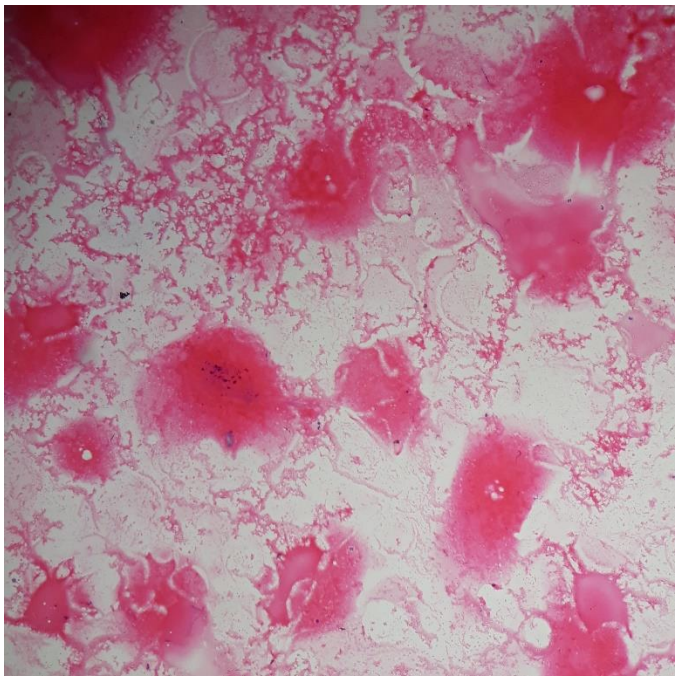
الجدول (4) يلخص تصنيف Bethesda لقراءة رشافة الدرق ويجدر الانتباه أنه لا يمكن أن تشير الرشافة الخبيثة إلى سرطانة جريبية إذ أن تحديد الخباثة يعتمد على إثبات غزو المحفظة [21]

I. رشافة غير مشخصة Unsatisfactory:

لابد من تقييمِ كفاءةِ أيّ رشافة درق وقابليتها للقراءة، يوجد شبهُ إجماعٍ على أن الرشافة السليمة الكافية للتقييمِ يجب أن تحتويَ على ستِّ مجموعاتٍ خلويةٍ يتكون كلٌ منها من عشرِ خلايا على الأقل، غير أن هذه المعايير قد تعتبر صارمةً جداً إن أخذنا بعين الاعتبارِ أنّ معظمَ الرشافات غيرِ المشخصةِ هي سليمةٌ نسيجياً لذلك يميلُ البعضُ إلى القول بأنَّ خفضَ عدد الخلايا اللازمة للتقييم سيُقلِّلُ من تعرضِ المرضى لإعادة إجراءِ الرشافة دون أن يسبب ذلك زيادةً في عدد حالات السلبية الكاذبة إلّا أن تطبيق ذلك الأمر لا يزالُ مثاراً للجدل.

عادة تكون الرشافة غيرَ مشخصةٍ عند وجود دمٍ يحجُب رُؤية الخلايا، أو تحضيرٍ سيءٍ للرشافة أو سائلٍ درقيٍ فقط أو عدمِ وجودِ عددٍ كافٍ من الخلايا للتقييم غير أن تحديث نظام Bethesda لعام 2017 أوجد بعض الاستثناءات فأيُّ رشافةٍ درقيةٍ تحوي خلايا درقية متفرقة مع غراء درقي وافر تُعَدُّ سليمةً وإن لم تُحَقِّق معاييرَ العدد (كونها حتماً عقدة كبيرة الجريبات Macrofollicles وهي سليمة)، كما أنه عند وجود تشخيصٍ محددٍ موثوقٍ كالتهاب الدرق المزمن أو عند وجود شذوذٍ خلويٍ هامٍ فإن العينةَ تعتبرُ كافيةً للتشخيص وإن لم تكن معاييرُ العددِ محققة.

تشكل هذه المجموعة ما نسبته 2–20% من مُجملِ الرشافاتِ الدرقية، لكن بشكل مثالِيٍ لابد ألّا تتجاوزَ 10% من العدد الكلي لرشافاتِ مركزٍ ما.



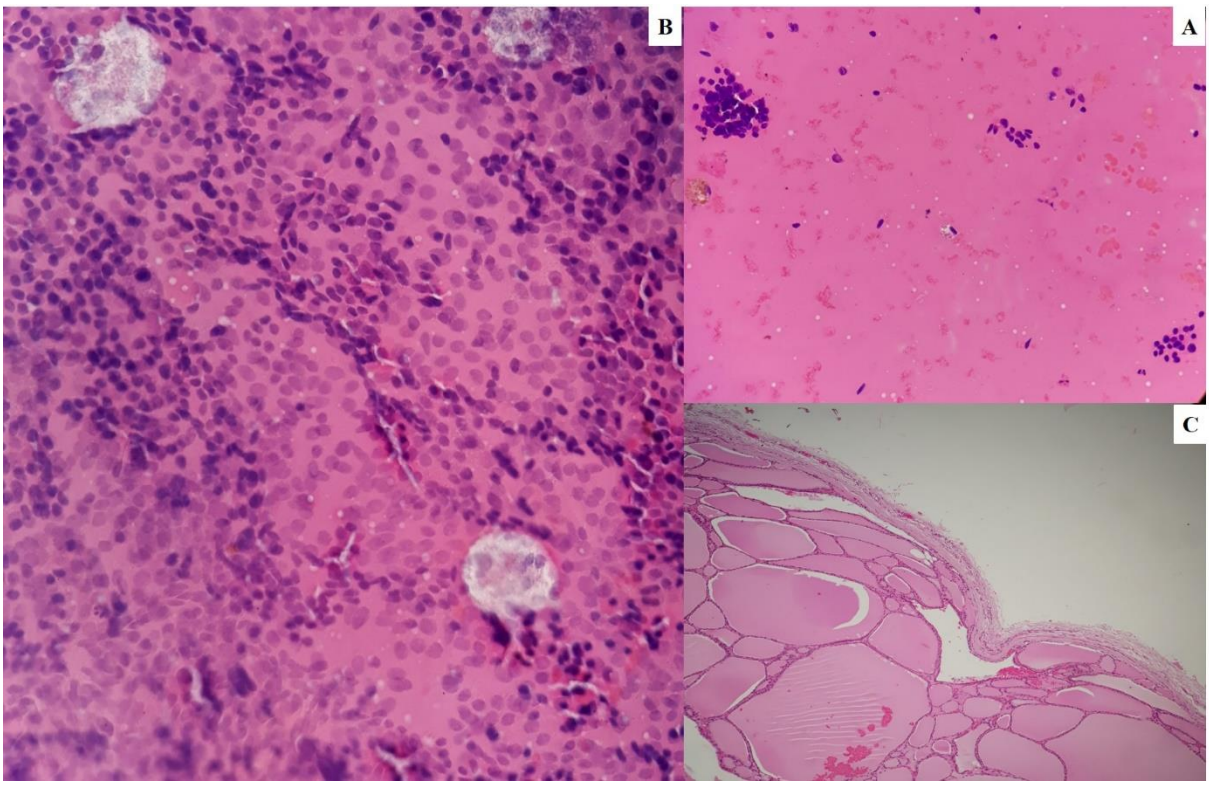
الشكل (18): يبين رشافة عقدة درقية خالية من الخلايا الدرقية بأرضية مدماة تحوي بعض الكريات البيضاء

سابقاً كان يُنصَحُ بإعادةِ الرشافة غير المشخصة بعد 3 أشهر إلا أن ذلك يُسبِّبُ الكثير من القلق للمرضى لذلك فإن الرابطة الأمريكية للدرق أوصت بأنه لا ضرورة للانتظار كلَّ هذه المدة حتى يعاد إجراءُ الرشافة خاصةً وأن التبدلات الناجمة عن الرشافة السابقة لا تؤثر بالضرورة على نتائج إعادة الرشافة. يوضح الشكل (18) نموذجاً لهذه المجموعة الخلوية وتجدر الإشارة إلى أن الصور من (24–18) تم التقاطها من عينات مرضى الدراسة في مختبر مستشفى الأسد الجامعي.

II. رشافة سليمة Benign:

تشكل الرشافات السليمة 60–70% من مجمل رشافات الدرق وغالباً ما تكون عقداً جريبية سليمة أو غدومات جريبية، ويتضمن مصطلح رشافة الدرق السليمة (التهاب الدرق المزمن وتحت الحاد والداء النشواني والدرق السوداء التي تنجم عن الانسمام بالمينوسيكلين والخلايا

المبطنة لكيسة والتبدلات الشعاعية أو الارتكاسية)، وتترك هذه العقد للمراقبة الصدوية والسريرية. يبين الشكل (19) رشافة عقدة درقية سليمة مع التشريح المرضي لها بعد الجراحة.

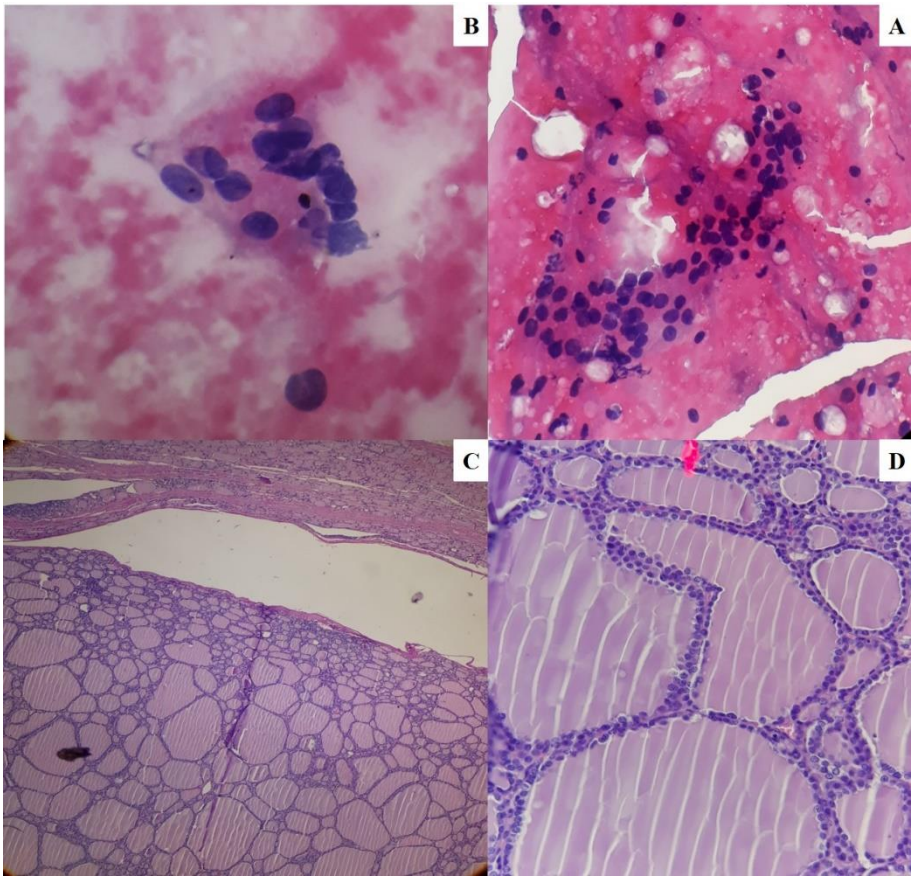


الشكل (19): سيدة 40 سنة، رشافة عقدة درق وحيدة، سليمة صدوياً، تبين الصورة A عدة مجموعات من خلايا جريبية درقية منتظمة سليمة المظهر بالتكبير 40X، تبين الصورة B خلوية عالية من مجموعات من الخلايا الجريبية متجمعة بشكل أعشاش وتشكل جريبات صغيرة وكبيرة بالتكبير 60X، تبين الصورة C مقطعاً نسيجياً للعقدة وتظهر الجريبات الدرقية منتظمة الحواف مع الجزء من المحفظة المرافق بتلوين H&E.

III. شذوذ غير محدد الأهمية أو آفة جريبية غير محددة الأهمية Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance:

لا يمكن في بعض الحالات تصنيف القراءة الخلوية لرشافة الدرق على أنها سليمة أو خبيثة أو مُشتبَهٌ في خباثتها فيَلْجَأُ المُشرِّحُ المرضيُّ إلى تصنيفها ضمن هذه المجموعة كملاذٍ أخير. تشكل هذه المجموعة ما نسبته 3–6% من مجموع الرشافات المجراة في مركزٍ ما ويوصى بألّا تزيد نسبةُ هذه الرشافات عن 7% غير أن تحديث Bethesda لعام 2017 يرى أن هذه الأرقام مبالغ فيها وأن نسبة 10% من كل الرشافات تعدُّ مقبولة، ولا يمكن تحديد نسبة

الخباثة بدِقَّةٍ ضمن هذه المجموعة لأن معظمَ الحالات تُتْرَكُ للمراقبة والقِلَّةُ منها تُرسَلُ إلى الجراحة بناءً على المواصفات الصُّدوية والقصَّة السريرية، وبناءً على البيانات المتوفرة يمكن تقدير احتمالية الخباثة قريباً من 5-15%.يوضح الشكل (20) نموذجاً عن هذه المجموعة.



الشكل (20): سيدة 40 سنة، رشافة عقدة درقية وحيدة سليمة صدوياً، مع التشريح المرضي بعد الجراحة. تظهر الصورة A مجموعات من الخلايا الجريبية التي تبدي لا نمطية في بنية الجريبات والخلية واحتشاد النوى وعدم انتظام الأغشية وفرط الكروماتين وذلك بالتكبير 40X، وتظهر الخلايا بوضوح أكبر في الصورة B بالتكبير 60X، تبين الصورتان C وD التشريح النسيجي وهو فرط تصنع جريبي سليم.

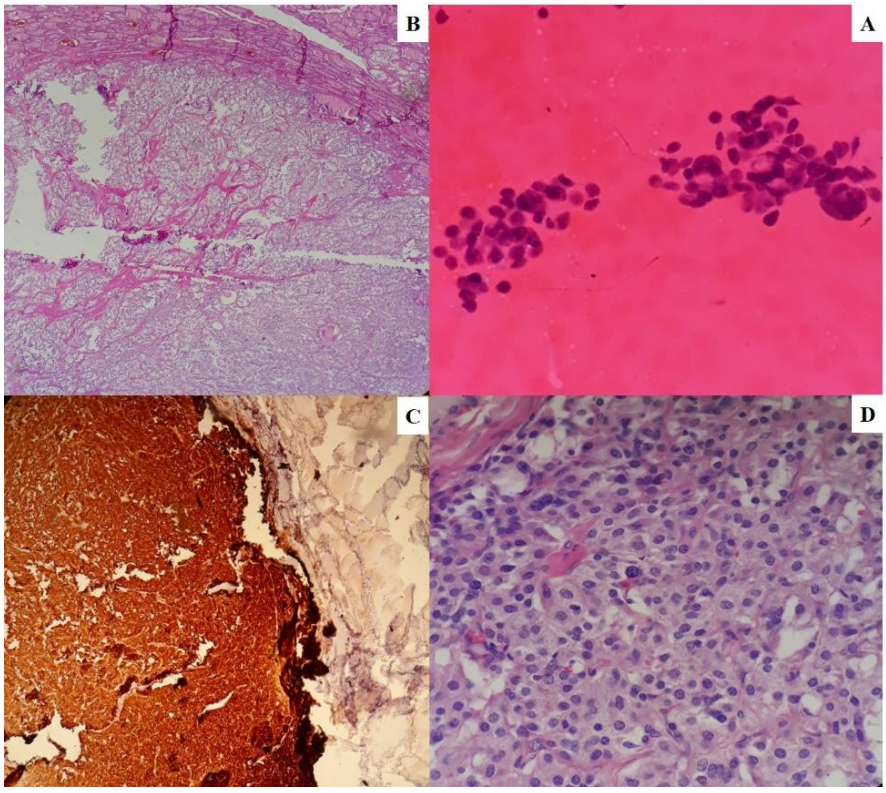
تضم هذه المجموعة الخلوية مُصطَلَحَيْنِ متماثِلَيْن لابدَّ ألّا يُنظَرَ إليهما وكأنهما يعبران عن مجموعتين مختلفتين (AUS/FLUS) فحينما يعبر FLUS عن الآفات الجريبية بشكل خاص فإن AUS يمثل تعبيراً متعدد الاستعمالات، وتضم هذه المجموعة الآفات التالية:

- لا نَمطِيَّة خلوية Cytologic Atypia: قد تكون في أحد عدة أشكال (تبدلات نووية بؤرية أو تبدلات نووية بسيطة منتشرة أو شذوذ في الخلايا المبطنة للكيسة أو وجود خلايا شبيهة بالمنسجات Histocytoid)

- لا نمطية في البنية الهندسية Architectural Atypia: تكون عادة عند وجود مجموعات خلوية متناثرة تشكل إحداها جريبات مجهرية Microfollicles.
- شذوذ في كليهما(Architectural/Cytologic).
- نمط خلايا هرتل Hürthle cell AUS/FLUS: عند وجود مجموعاتٍ خلويةٍ متناثرةٍ مؤلفةٍ بشكل أساسي من خلايا هرتل على أرضيةٍ قليلةِ الغراءِ الدرقي.
- لا نَمطِيَّة لا يمكن تصنيفها ضمن مجموعات أخرى.

عادة ما يتضمن تدبير هذه الرشافات مقاربة العقدة من الناحية الصدوية والسريرية فيمكن:

- إعادة رشافة الدرق وإنّ 20% من العقد تبقى ضمن هذه المجموعة بإعادة الرشافة.
- ترك العقدة للمراقبة عن طريق الإيكو.
- إعادة قراءة الرشافة لتصنيفها ضمن مجموعة خلوية أخرى.
- إجراء الدراسة الجزيئية Molecular testing.
- استئصال الفص الدرقي.

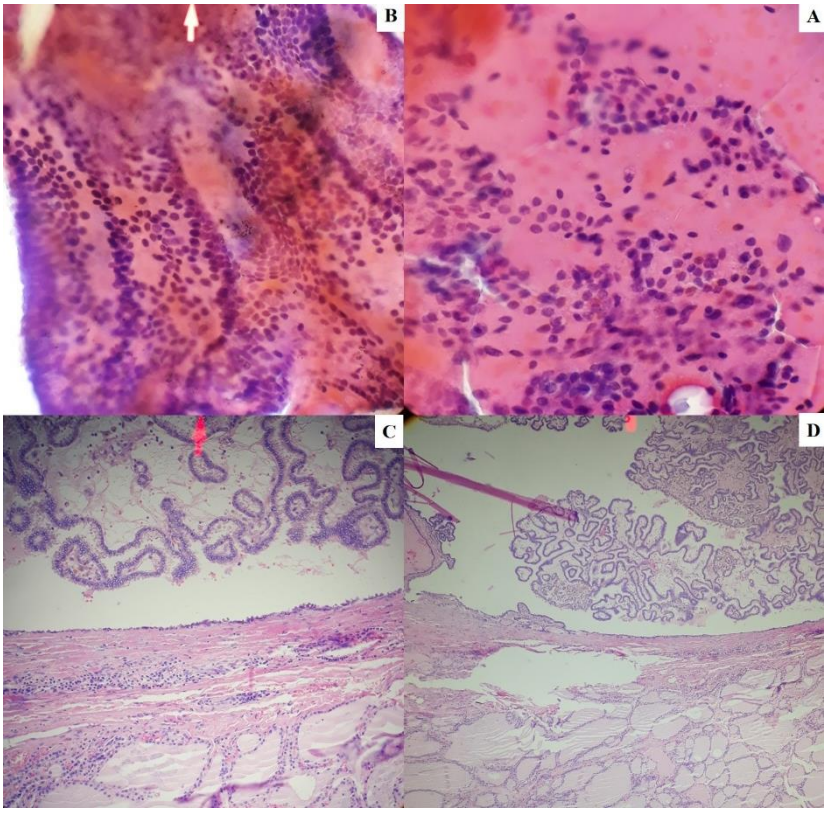


الشكل (21): شابة 26 سنة، رشافة عقدة درقية ضمن درق معقدة مشتبهة على الإيكو، تبين الصورة A مجموعة من الخلايا غير المنتظمة بعضها كبيرة الأنوية غير منتظمة الكروماتين دون علامات كشم خلوية صريحة، تظهر الصورتان B و D التشريح المرضي النهائي ويبين غزو النسيج الدرقي السليم بمجموعات خلوية غير سليمة مغزلية، أظهرت الصورة C إيجابية تلوين الكروموغرانين مما وضع تشخيص السرطانة اللبية.

IV. ورم جريبي أو اشتباه بورم جريبي Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm:

إن الهدف الأساسي من وضع الرشافة الدرقية ضمن هذه المجموعة هو الكشف عن الحالات التي قد تمثل سرطانة جريبية وبالتالي إمكانية تحويلها للتشخيص النهائي والعلاج بالاستئصال الجراحي، ورغم أن السرطانة الجريبية للدرق قد يكون لها مظاهرٌ شكليةٌ للخلايا تميزها عن العقيدات الجريبية السليمة إلا أنّ هذه المظاهر لا تساعد في تفريقها عن الغدوم الجريبي السليم Follicular Adenoma لذلك وجدت هذه المجموعة لتساعد على اتخاذ القرار باستئصال الفص الدرقي لوضع التشخيص الحاسم الذي يعتمد على غزو الورم للمحفظة المحيطة به.

يفضل عند تصنيف الرشافة ضمن هذه المجموعة استخدام مصطلح اشتباه بورم جريبي SFN كون معظم الحالات تكون ناجمة عن تكاثر جريبي مفرط التصنع ضمن سلعة درقية معقدة وقلة منها تكون سرطانات (جريبية غالباً أو النمط الجريبي من السرطانة الحليمية FVPTC) الصورة الخلوية النموذجية لهذه المجموعة تتمثل برشافة درقية عالية الخلوية تكون الخلايا فيها مرتبة بشكل جريبات مجهرية Microfollicles أو نُسُقٍ تربيقية، وحتى مع وجود بعض التبدلات النووية كزيادة حجم النواة أو عدم انتظام حوافها

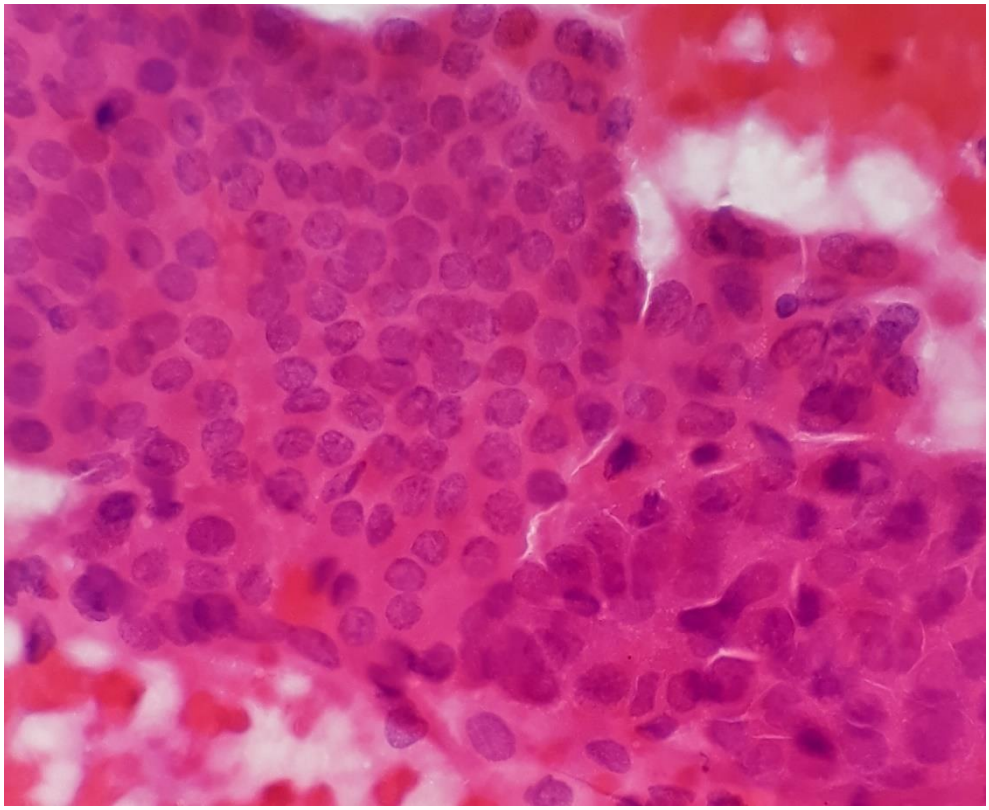


الشكل (22): سيدة 35 سنة، رشافة لعقدة درقية سليمة المظهر صدوياً ضمن سلعة معقدة. تظهر الصورتان A وB خلوية عالية لمجموعات خلوية عالية من خلايا جرابية تشكل Microfollicles، بينما تظهر الصورتان C وD التشريح النهائي الذي يبدي تكاثر حليمات مستورة بخلايا ذات نوى حويصلية كبيرة تتماشى مع سرطانة حليمية.

يمكن الإبقاء على الرشافة ضمن هذه المجموعة مالم يكن هناك حليماتٌ أو اندخالاتٌ كاذبةٌ ضمنَ النواة ولكن لابد من الإشارة حينها أن هذه التبدلات قد تكون في سياق النمط الجريبي للسرطانة الحليمية، كما تجدر الإشارة إلى احتمال كون الرشافة من ورم خلايا هرتل عند وجودها بغزارة ضمن العينة الخلوية. يبين الشكل (22) رشافة درقية من هذه المجموعة أظهر التشريح المرضي النهائي كونها سرطانة حليمية.

V. اشتباه بوجود خباثة Suspicious for Malignancy:

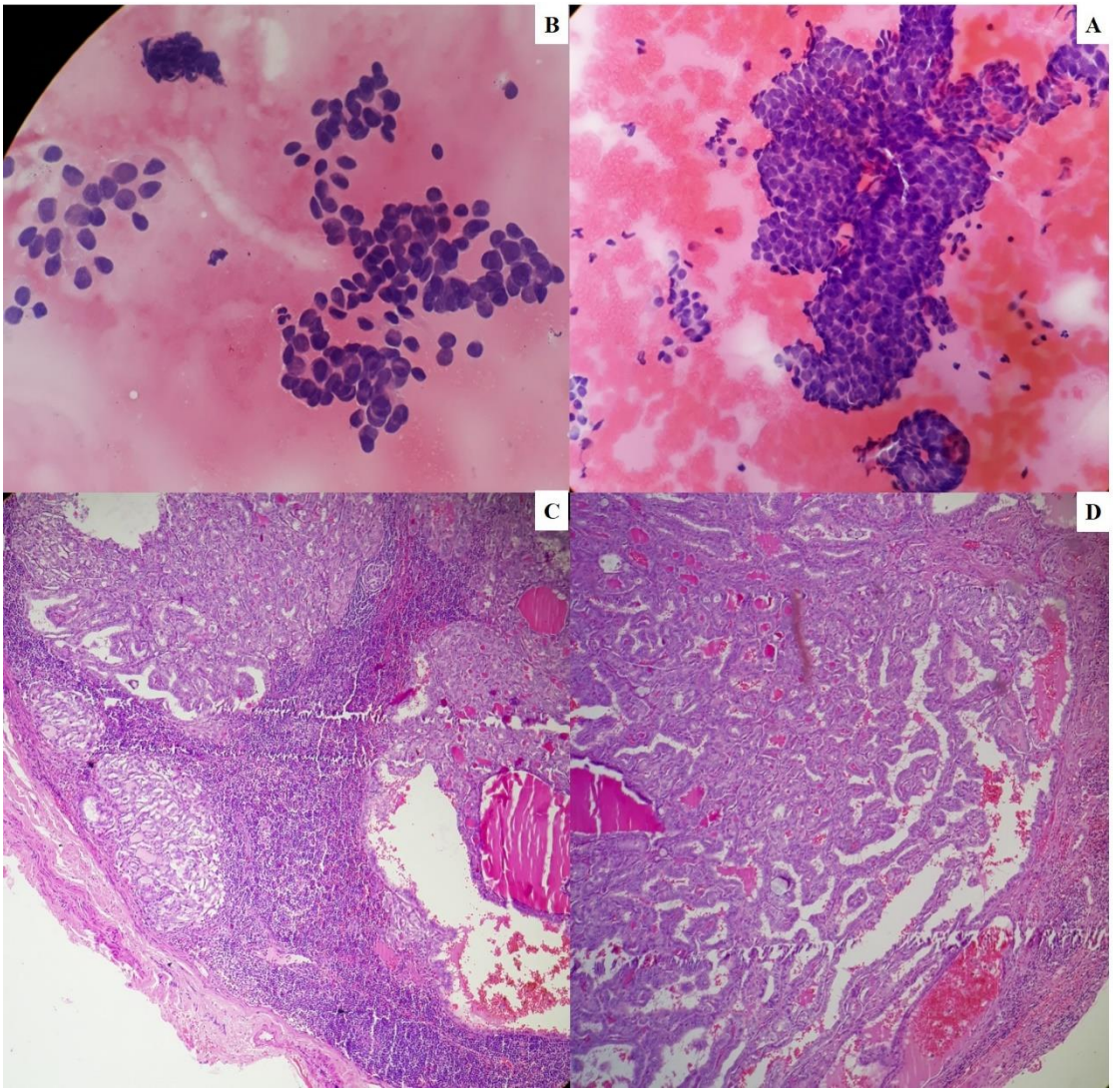
عند وجود علامةٍ أو اثنتَيْنِ من علامات الخباثة بشكل بؤريٍّ وغيرِ منتشرٍ وعند كون الخلايا متناثرة لا يمكن وضع تشخيص الخباثة بشكل أكيد فيُلجَأ إلى تصنيف الرشافة ضمن هذه المجموعة التي تشكل تقريباً 2.5–5% من مجمل الرشافات الدرقية ونظراً لأن معظم الحالات تكون خبيثة 50–75% ومعظمها سرطانة حُلَيْمِيَّة فإن تدبيرها يكون مشابهاً لتدبير الرشافة الخبيثة. يبين الشكل (23) صورة نموذجية عن هذه المجموعة الخلوية تبين بالتشريح المرضي النهائي أنها سرطانة حليمية.



الشكل (23): شابة 26 سنة، رشافة عقدة درقية وحيدة عالية الشبهة الصدوية يظهر فيها خلوية عالية مؤلفة من مجموعات خلوية ذات نوى متراكبة متطاولة تبدي أثلاماً واندخالات نووية.

VI. رشافة مع علامات خباثة Malignant:

إن ما يقارب 3–7% من مجمل رشافات الدرق تحوي على مظاهر شكلية خلوية حاسمة لتشخيص الخباثة حيث أن أغلب الحالات تكون سرطانة الدرق الحليمية بمظاهرها التقليدية (الحليمات وأجسام بساموما والاندخالات النووية الكاذبة)، إن معظم هذه العقد تتم معالجتها باستئصال الدرق الجراحي قرب التام. يبين الشكل (24) نموذجاً عن هذه الخلوية



الشكل (24): شاب 35 سنة، رشافة عقدة درقية وحيدة عالية الاشتباه صدوياً، تبدي الصورة A تشكلاً حليمياً لمجموعة عالية الخلوية من الخلايا بالتكبير 20X، في الصورة B تبدو الخلايا ذات نوى كبيرة حويصلية متطاولة ذات أثلام واندخالات نووية كاذبة بالتكبير 40X، الصورة C تبدي نسيجاً من عقدة لمفية تم غزوه بتشكلات حليمية هي نقائل من سرطانة درق حليمية توضحها الصورة D.

المجموعة التشخيصية	خطر الخباثة %	التدبير الذي ينصح به
غير مشخصة	5–10	إعادة الرشافة مع التوجيه بالإيكو
سليمة	0–3	المراقبة السريرية أو بالإيكو
شذوذ غير محدد الأهمية أو آفة جريبية غير محددة الأهمية	تقريباً 10–30	إعادة الرشافة، الدراسة الجزيئية، أو استئصال فص درقي
ورم جريبي أو اشتباه بورم جريبي	25–40	الدراسة الجزيئية، استئصال فص درقي
اشتباه للخباثة	50–75	استئصال فص درقي أو درق قرب تام (بناء على عوامل الخطر)
رشافة مع **علامات خباثة**	97–99	استئصال درق قرب تام

الجدول (5) يوضح نسبة خطر الخباثة المتوقع والتدبير المقترح بناء على الدراسة الخلوية للدرق وفق تصنيف Bethesda ولابد من الإشارة أن معدل الخطر تم حسابه باعتبار أن الورم الجريبي غير الغازي مع تبدلات نووية شبيهة بالحليمية NIFTP يعتبر سرطاناً [21]

6. الدراسة الجُزَيْئِيَّة للرشافة الدرقية Molecular Testing:[22]

حصلَ تقدُّمٌ ملحوظ في السنوات الأخيرة في دراسة الآلية الإمراضية لأورام الدرق وترافق ذلك بتطور في علم الدراسة الجُزَيْئِيَّة لأورام الدرق وتقنياتها مما أسهم في إيجاد وسائل مساعدة لتشخيص الحالات الحدية التي لا يمكن لرشافة الدرق حسم احتمال الخباثة فيها كما في مجموعات نظام Bethesda III-IV-V، إلا أن حَداثة هذا المجال من العلم وقِلَّة الدراسات التَّجْرِيبِيَّة تَحُول حالياً دون اعتماده بشكلٍ واسعٍ في تحديد احتمال خباثة أو سلامة العقد الدرقية.

تُتَّهَمُ عِدّة جينات Genes بإحداث سرطان الدرق عند تعرضها لطفرة نقطية Point mutation كما يحدث مع BRAF وNRAS وHRAS و KRAS حيث يعتبر كل منها جزءاً من سبيل نقل الإشارة الخاص بطريق الإنزيم القالب للبروتين المفعل بمحدث الانقسام MAPK Pathway، أو عند تعرض الجينات لإعادة الترتيب Rearrangement مثلما يحدث مع RET/PTC و PAX8/PPARγ وتطول القائمة التي يمكن الحديث عنها من الجينات أو عوامل الانتساخ المتهمة بإحداث أورام الدرق عند تعرضها لطفرات كالبادئة TERT وطفرة PIK3 وطفرة TP53 وغيرها ويوضح الجدول (6) لمحة عن الطفرات المتهمة بإحداث تبدلات ورمية في الدرق وما ينجم عنها من أورام.

الخلية الجريبية الدرقية	TSH-R Gsα	غدوم درقي ذاتي الإفراز				
	RAS أو PTEN	غدوم جريبي Follicular Adenoma	PAX8/PPARγ	سرطانة جريبية	TP53	**سرطانة لا مصنعة**
	RET/PTC أو BRAF	سرطانة حليمية	TP53 ⟵			

الجدول (6) يوضح نوع الورم الدرقي الناجم عن حدوث طفرة على عامل انتساخ ما ضمن الخلية الجريبية وإمكانية تطور السرطانة اللامصنعة Anaplastic Carcinoma من مختلف الأورام عند إيجابية طفرة الـ TP53 [2]

إن الأنماط المختلفة من الأورام الدرقية تبدي في كثير من الأحيان وجودَ عدة طفرات في وقت واحدٍ وبعضها الآخر يبدي غياباً لطفرات من نوع محدد الأمرُ الذي يسهم في استبعاد ورم ما عند وجود طفرة بذاتها، ويمكن تلخيص أهم الطفرات التي يشيع وجودها في أورام الدرق في الجدول رقم (7).

الطفرات	**غدوم جريبي**	**NIFTP**	**eFVPTC**	**سرطانة جريبية**	**سرطانة حليمية**	**سرطانة لا مصنعة**
$BRAF^{V600E}$					**+++**	++
$BRAF^{K601E}$		+	+++	+		
NRAS	++	++	+++	++		+
HRAS	++	++	++	+		
KRAS	++	+	++	+	+	
PTEN	++			+		+
TSHR	++			+		
GNAS	++					
إعادة ترتيب الجينات						
RET/PTC					++	
PAX8/PPARG		++	++	++		

ALK fusions					+	+
BRAF fusions						+
ETV6/NTRK3						++
NTRK1/3 fusion						+

الجدول (7) يوضح لمحة مختصرة عن الطفرات الشائعة في الأورام الدرقية ويظهر فيه تشابه في الطفرات الموجودة في الغدوم الجريبي مع الشكل غير الغازي للورم الجريبي مع مظاهر نووية شبيهة بالحليمية NIFTP والشكل الجريبي المحاط بالمحفظة من السرطانة الحليمية eFVPTC والسرطانة الجريبية فيما تبدي السرطانة الحليمية واللامصنعة نمطاً مختلفاً من الطفرات، إضافة إلى ملاحظة شدة إيجابية طفرة $BRAF^{V600E}$ في السرطانة الحليمية [22]

على ضوء الموجودات السابقة المذكورة في الجدول (7) لابُدَّ من الإشارة إلى النقاط التالية فيما يتعلق بالطفرات الشائعة في بعض الأورام:

- يشيعُ وجود طفرة BRAF لدى 40–45% من مرضى سرطانة الدرق الحُلَيْمِيَّة، وإن لوجود هذه الطفرة بالتحديد النمط V600E قيمة تنبؤية إيجابية للسرطانة الحُلَيْمِيَّة تصل حتى 100%، بينما توجد الطفرات النقطية للجين RAS في 10–20% من هؤلاء المرضى.
- إن النمط الجُرَيْبِيَّ للسرطانة الحُلَيْمِيَّة للدرق FVPTC يتشابه مع سرطانة الدرق الجريبية في الطفرات المتهمة بإحداثها خاصة طفرة RAS وإعادة الترتيب PAX8/PPARγ وإن وجود طفرة الـ $BRAF^{V600E}$ في رشافةٍ درقيةٍ يستبعدُ بشكل شبهَ تامٍّ وجودَ ورم جريبيٍّ غيرِ غازٍ مع صفات نوويةٍ مشابهة للسرطانة الحُلَيْمِيَّة NIFTP.
- إن سرطانة الدرق اللامُصنّعة وسيِّئةِ التمايز يشيع فيها وجود طفرة TP53 بنسبة 50–80%، وطفرة RAS في 20–40% من هذه السرطانات، أما في سرطانة الدرق اللبية فنلاحظ أن الخللَ الأشيعَ هو الإزفاءات RET/PTC translocations في 95% من الحالات.

من الناحية العملية هنالك ثلاثة أنماط من الدراسة الجزيئية موافقٌ عليها من الرابطة الأمريكية للدرق يتم استخدامها كوسيلةٍ مساعدةٍ لتوقُّعِ احتمالِ الخباثةِ في رشافات الدرق ذاتِ النتائج غيرِ الحاسمة كما ذكرنا في بداية هذه الفقرة:

1.6. Afirma Gene Expression Classifier:

ويستهدف هذا الاختبار البحث في رشافة الدرق عن 167 جيناً يشك في إصابتها بالطفرات باستخدام البحث عن الحمضِ النُوَوِيّ الرِّيبيّ المِجْهَريّ micro-RNA، إذ يتمتع هذا الاختبار بحساسية تصل إلى 90% ونوعية 53% وقيمةٍ تنبُّؤيةٍ سلبيةٍ تصل حتى 95% في رشافات الدرق AUS/FLUS و FN/SFN.

2.6. $BRAF^{V600E}$ mutation alone:

كما سبق وأشرنا فإن هذا الاختبار يملك نوعيةً تفوق 99% لتشخيص سرطانة الدرق الحُلَيْمِيَّة وذلك في رشافات الدرق عاليةِ الشُّبهةِ للخباثة دون أن تكون رشافةُ الدرق حاسمةً كالمجموعات الخلوية Bethesda IV-V

3.6. Seven-gene test:

إن اختبار الجينات السبع يستهدف تحري الطفرات التالية في رشافة الدرق ($BRAF^{V600E}$ NRAS،HRAS، KRAS، RET/PTC1، RET/PTC3، PAX8/PPARγ) وهو يقدم حساسية عاليةً تقارب 65–80% في توقع الخباثة وهي أعلى من تلك المشاهدةِ عند استخدام طفرةٍ واحدةٍ فقط.

إن هذه التقنيات الحديثة لا تزال قيد التطوير ولا يتوافر العديد من الدراسات التجريبية حولها وتجمع التوصيات الأمريكية المختصة بالدرق على التوصيات التالية:[6,8]

- حالياً لا يوجد دليلٌ كافٍ يدعَمُ أو يَدْحَضُ استخدامَ الدراسة الجُزَيْئِيَّة في وضع استطباب الجراحة باستثناءِ طفرة الـ $BRAF^{V600E}$ ذات القيمة التنُّبؤيّة الإيجابية للسرطانة الحُلَيْمِيَّة 100%.

- عند عدم إجراء الدراسة الجُزَيْئِيَّة أو عند كَوْنِ نتائجها غيرَ حاسمةٍ يبقى استئصالُ العقدِ الدرقية ذات النتيجة التي تتماشى مع ورم جريبيّ FN/SFN خياراً آمناً.
- بعد أخذ المظاهر السريرية والصُّدوِية بعين الاعتبار يمكن إجراء اختبار الجينات السبع على العقد الدرقية المشتبهة للخباثة إذا كان من المتوقع أن يغير هذا الاختبار من القرار الجراحي.

7. اختلاطات خزعة الدرق:

إن رشافة الدرق إجراء باضعٌ قليلاً إلا أنه جيّدُ القبول من المرضى كونَه لا يتطلب تحضيراً مُعقَّداً ولا ينطوي عادة على اختلاطاتٍ خطيرةٍ وإن أهمَّ ما قد يتعرض له المريض هو ألمٌ موضعِيٌ مكانَ إجراء الرشافة أو حدوث ورمٍ دموي.

تقتصر التقارير المنشورة عن اختلاطات رشافة على تقاريرَ متفرقةٍ، وإن مما نُشِر في هذا السياق دراسةٌ راجعةٌ على 7449 عقدة درقية نشرها Cappelli C [23] وزملاؤه ووثقوا خلالها 10 حالات (0.15%) تعرض المرضى فيها لاختلاطات خلال الإجراء توزعت بين نزف دموي ضمن لُحمة الشريان السباتي (حالة) ونزفٌ ضمن الدرق (4 حالات) وانزراعات على مسار الرشافة (حالة) وعسرة البلع (حالة) وتنبيه العصب المبهم (حالة) وثقب الرغامى (حالتان).

تعتبر المراجعة المنهجية التي نشرها الباحثان اليونانيان Polyzos و Anastasilakis من أهم ما يمكن الاستدلال به بهذا الخصوص ويمكن تلخيص نتائج هذه المراجعة فيما يلي[24]:

يعد الألم أثناء وبُعَيْدَ إجراء الرشافة الدرقية أشيعَ اختلاطٍ يمكن مشاهدته، ويتعلق بعوامل عديدة كعمق العقدة الدرقية وحجم الإبرة المستخدمة ومسار دخول الإبرة عبر البنى المجاورة من عضلات وأوعية كما أن إعادة رشافة الدرق خلال شهر هو أكثر إيلاماً من المرة الأولى ويمكن التخفيف من هذا الألم بالتخدير الموضعي رغم أن ذلك غير مستطبٍ لدى كل المرضى، أما الألم الحادث بعد إجراء الرشافة فيمكن تدبيره بتطبيق كيس من الثلج مكان الإجراء أو استخدام الباراسيتامول ولا يفضل استخدام الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

من الاختلاطات الأقل شيوعاً والتي يمكن مصادفتها أثناء إجراء رشافة الدرق هو النزف الدموي سواء ضمن الدرق أو ضمن المركب الكيسي لعقدة ما أو النزف تحت الجلد أو ضمن جدار أحد الأوعية المجاورة ومن النادر جداً أن يكون النزف هاماً سريرياً أو أن يتسبب بضغط على الطرق التنفسية ويقود إلى إجراء جراحة عاجلة، إن التروية الغزيرة للعقدة وارتفاع التوتر الشرياني واستخدام المُمَيَّعات الدموية من العوامل التي تزيد من احتمال حدوث النزف ويمكن الحد من ذلك باستخدام تقنية خزع الدرق دون استخدام الرشف في العقد غزيرة التروية، وإيقاف مميعات الدم كالـ clopidogrel، LMWH (الهبارين منخفض الوزن الجزيئي) قبل 3 أيام، 8 ساعات على الترتيب.

ذكر في بضع حالات حدوث اختلاط نادر هو تورم الدرق الحاد إذ يحدث ألم حاد وعابر مع زيادة في حجم فص درقي أو الدرق كلها دون اعراض انضغاطية هامة.

من الاختلاطات النادرة جداً والتي تم ذكرها، الانتان وهو نادر حتى عند وجود تثبيط مناعي، كما ذكر تنبيه العصب المبهم وإصابة العصب الحنجري الراجع وإصابة الرغامى وحدوث انزراعات ورمية على مسار دخول الإبرة لإجراء الرشافة لكن كل هذه الحالات تبقى تقارير حالات case reports متفرقة دون أن تسبب قلقاً جديراً بالاهتمام.

الدراسة العملية

أولاً: أهمية البحث Rationale:

تُجمِعُ العديد من المراجعات المنهجيّة [14,16,25] والتوصيات الأمريكية لتدبير العقد الدرقية [6,8] وكذلك نظام Bethesda بنُسختَيه [20,21] على أنَّ رشافة الدرق تُعَدُّ الاستقصاءَ الذهبي لتدبير العقد الدرقية لِما تتمتعُ به من حساسيّةٍ ونوعيةٍ عالية وانخفاض تكلفة إجرائها وقلة اختلاطاتها وقدرتها على كشف الخباثة وإسهامها في اختيار المرضى المناسبين للجراحة لِتُقلِّلَ بذلك من الحاجة لجراحة غير ضرورية مما يُجنِّب المرضى اختلاطات جراحة استئصال الدرق من إصابة العصب الحنجري الراجع وقصور جارات الدرق التالي للجراحة مساهمةً بذلك في خفضِ تكلفة الرعاية الصحية المقدّمة لمرضى العقد الدرقية.

رغم هذه الميزات التي وُصِفت بها رشافة الدرق إلا أنها تواجه بعضَ العوائقِ التي تحدُّ من دورها وتتمثل بعدم كفاية الخلايا أحياناً لتقييم رشافة الدرق وما ينجم عن ذلك من سلبية كاذبة، كما توجد تلك المجموعات الخلوية المشتبهة للخباثة أو غير محددة الأهمية التي يمكن أن تعرِّض المرضى لجراحات غير ضرورية بناءً على حالات الإيجابية الكاذبة.

اعتماداً على ما سبق فإنَّ لتحديدِ دقّةِ الرشافة الدرقية والقيم التنبؤية الإيجابية والسلبية لهذا الاستقصاء وتحديد الحساسية والنوعية في كشف الخباثة أهميةٌ كبرى في تقييم إمكانية الاعتماد على هذا الإجراء في اتخاذ القرار الطبي بالجراحة أو المتابعة السريرية والشعاعية في أيِّ مركز طبي.

عندما كان استخدام الأمواج فوق الصوتية (الإيكو) في توجيه رشافة الدرق ذا دورٍ هامٍ في التقليل من حالات السلبية الكاذبة الناجمة عن أخذ الرشافة من غير العقدة المستهدفة، ولأن هذا التوجيه أصبح روتينياً في إجراء الرشافة الدرقية، فإن تقييم الصفات الصدوية للعقد المستهدفة برشافة الدرق ومقارنتها بالتشريح المرضي النهائي يمكن أن يساهم أيضاً في تحديد احتمال الخباثة لعقدة ما وترشيحها لرشافة الدرق.

بالتالي وانطلاقاً من كل الاعتبارات السابقة يمكن تلخيص أهداف هذا البحث العلمي بالنقاط التالية:

- **هدف الدراسة الأساسي Primary Outcome:**

✓ حساب المتغيرات التالية لرشافة الدرق: الحساسية والنوعية والدقة والقيمة التنبؤية الإيجابية والقيمة التنبؤية السلبية في كشف الخباثة.

- **أهداف الدراسة الثانوية Secondary Outcomes:**

✓ دراسة توزع نتائج رشافة الدرق بحسب نظام Bethesda.

✓ دراسة العلاقة بين المظاهر الصدوية والتشريح المرضي النهائي.

✓ دراسة العلاقة بين عدد من المتغيرات مع الخباثة (التدخين وعيار TSH والقطر الأعظمي للعقدة وعدد العقد)

ثانياً: المواد والطرائق: Materials and Methods

- **نوع الدراسة:**

✓ دراسةٌ مقطعيةٌ مستعرضة مستقبليّة تضمّنت متابعة المرضى من إجراء رشافة الدرق حتى الحصول على نتيجة التشريح المرضي النهائي.

- **مكان اجراء الدراسة:**

✓ مستشفيا الأسد والمواساة الجامعيان كمكان لاستقبال المرضى.

✓ مخبر التشريح المرضي في مستشفى الأسد الجامعي كمكان وحيد لقراءة رشافة الدرق.

- **زمن إجراء الدراسة:**

✓ منذ شهر تموز عام 2016 حتى شهر شباط عام 2018.

- **معايير اشتمال المرضى:**

✓ المرضى المراجعون لعيادة الغدد في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين ولديهم استطباب لإجراء رشافة الدرق بناءً على الموجودات الصدوية كما سبقت الإشارة إلى ذلك في الجدول رقم (1).

✓ المرضى المقبولون في شُعَب مستشفى الأسد الجامعي ولديهم استطبابٌ لإجراء رشافة الدرق سواءً في سياق الاستشارات الطبية أو تحضير المرضى لجراحة الدرق.

- **معايير استبعاد المرضى:**

✓ المرضى الذين لديهم تقريرُ رشافةٍ درقيةٍ من خارج مستشفى الأسد الجامعي لم يدخلوا إلى الدراسة نهائياً.

✓ المرضى الذين أظهر التشريح المرضيُّ النهائي لديهم خباثةً درقيةً لم يمكن الجزمُ بأنها هي كانت المستهدفةَ بالرشافة استُبعِدت من الهدف الأساسي للدراسة.

- **الموافقة المستنيرة:**

✓ شُرِحَ للمرضى استطبابُ رشافة الدرق وكيفيّة الإجراء والاختلاطاتُ النادرة الوارد حدوثها وكيفية تدبيرها.

- **خطوات العمل:**

تمَّ اختيار المرضى المرشَّحين لإجراء رشافة الدرق اعتماداً على المعايير المذكورةِ أعلاهُ في الجدول رقم (1)، وتم توثيقُ البيانات التالية من المرضى :عمر المريض وجنسه وقصة التدخين والسوابق العائلية لخباثةٍ في الدرق، إضافةً إلى الموجودات الصدوية للعقد الدرقية وعيار الهرمون الحاث للدرق TSH وفق استبيانٍ مُعَدٍّ مُسبقاً، وأُجرِيَت رشافة الدرق للمرضى المراجعين لعيادة الغدد كإجراءٍ خارجي Outpatient Setting أما أولئك المقبولون في الشعب الطبية فقد أجريت لهم رشافة الدرق أثناء فترة الاستشفاء.

1. تقنية رشافة الدرق:

✓ تم إجراء رشافة الدرق بوضعية الاضطجاعِ والمريضُ بوضعية بَسطٍ خفيفٍ للعنق.

✓ أُخبِرَ جميعُ المرضى بألَّا حاجةَ للتخدير الموضعي خلال إجراء الرشافة.

✓ تمَّ تعقيمُ منطقة إجراء الرشافة لدى معظمِ المرضى بالبوفيدون ثم بالكحول الممدد 95%.

✓ أُجرِيَت كلُّ الرشافات تحت التوجيه بالأمواج فوق الصوتية باستخدام واحدٍ من ثلاثة أجهزة متوفرة في المستشفيين:

1. Toshiba/Nemio/SSA-550A المستخدمِ في مستشفى الأسد الجامعي.

Mindray/M7 Diagnostic Ultrasound System LS6-14.2

Esaote Mylab-60 LA523 Linear 4-13 MHz .3

المستخدمان في مستشفى المواساة الجامعي.

- ✓ استُخدِمت لإجراء رشافة الدرق ابرٌ syringe قياس 21–23 gauge حيث تم الدخول بمدخلين على الأقلّ لكلِّ عقدة درقية لدى معظم المرضى وذلك من قبل أطباء الغدد في أحد المستشفيين.
- ✓ طُلِب من كل مريض الضغطُ بشكلٍ خفيفٍ على مكان إجراء الرشافة وتمت مراقبته لعدَّة دقائقَ ثم تَخريجُه مع النُّصحِ باستخدام المسكِّنات في حال حدوث ألم.

2. تحضير العينة الخلوية للقراءة:

- ✓ بعد أخذ العينة الخلوية تم مَدُّها على 2–10 شرائحَ زجاجيةٍ خاصة ثُمَّ تثبيتُها فوراً بالكحول الممدد 95% باستخدام الرذاذ Spray ثم تثبيتُها بالكحول المُطلَق 100% لمُدَّة 24 ساعةً وتلوينها بصبغة الهيماتوكسيلين والأيوزين H&E ثم قراءَتُها من قبل أطبَّاء التشريح المرضي في مستشفى الأسد الجامعي.
- ✓ تمَّ تصنيفُ كلِّ رشافة عقدةٍ درقيةٍ ضمنَ إحدى مجموعات نظام Bethesda لقراءة خلوية الدرق.
- ✓ بناءً على نتائج رشافة الدرق وعلى الموجودات السريرية والشعاعية للمرضى وعلى ضوء توصيات الرابطة الأمريكية للدرق ATA [18] تم تدبير كلِّ مريضٍ على حِدة، إما بالمراقبة السريرية والشعاعية أو التحويل لجراحة استئصال الدرق حيث تم متابعة نتائج التشريح المرضي لهؤلاء المرضى وفي معظم الحالات كانت تتم القراءة النسيجية في مخبر التشريح المرضي في مستشفى الأسد الجامعي.

الاستبيان:

- اسم المريض/ة: الجنس: العمر:
- رقم الهاتف (إن وُجد):
- سوابق المريض/ة:
  - التدخين:
  - القصة العائلية لسرطان درق:
- عيار TSH:
- الصفات الصدوية للعقد التي أجري لها FNA (في حال أجريت الـ FNA لأكثر من عقدة تؤخذ كل على حدة) على جهاز الـ(Ultrasonography):
  - حدود العقدة : ○ منتظمة: ○ غير واضحة: ○ غير منتظمة:
  - الصدوية: ○ سوية: ○ ناقصة: ○ عالية: ○ مختلطة:
  - عدد العقد في الدرق: ○ واحدة: ○ متعددة:
  - تروية العقدة: ○ مركزية: ○ محيطية: ○ مختلطة:
  - عدد العقد التي تم خزعها: ○ واحدة: ○ أكثر من واحدة:
  - القطر الأعظمي للعقدة التي تم خزعها:
- اسم الطبيب الذي أجرى الرشافة:
- نتيجة الرشافة (الـ FNA):
  - نظام Bethesda :
- رقم العينة في مخبر التشريح المرضي (في أعلى وأيسر صفحة تقرير التشريح):
- اسم الطبيب المشرح المرضي:
- نتيجة التشريح المرضي النهائي (للذين أجروا الجراحة فقط):
- رقم العينة في مخبر التشريح المرضي (في أعلى وأيسر صفحة تقرير التشريح):
- اسم الطبيب المشرح المرضي:

ثالثاً: التحليل الاحصائي للبيانات: Statistical Analyses

- لدراسة صفاتِ عَيّنة البحث والعلاقةِ بين المتغيّرات الكميَّة والكيفية تمَّ استخدامُ التطبيق الإلكتروني الإحصائي SPSS الإصدار 23 من شركة IBM فاعتُمِدَ اختبار Mann-Whitney واختبار Spearman's rho لدراسة المتغيرات الكمّيَّة ذاتِ التوزُّع غير الطبيعي، واعتُمِدَ اختبار Chi-Square لدراسة المتغيّرات الكيفيَّة، كما تم اعتبارُ قيمةِ P ذات الدلالة الهامَّةِ إحصائيَّاً أقل من 0.05.
- لتحديد مشعرات دِقَّة اختبار رشافة الدرق تم اعتمادُ التعريفاتِ التالية:

✓ الحساسية Sensitivity: وتعبر عن احتمالية أن يكون الاختبار إيجابياً (رشافة خبيثة أو مشتبهة) عند وجود خباثة فعلاً وتحسب بنسبة الحالات الإيجابية الحقيقة إلى كل الحالات التي وجد فيها خباثة.

✓ النوعية Specificity: وهي تعبر عن احتمالية أن يكون الاختبار سلبياً في غياب الخباثة وتحسب بنسبة الحالات السلبية الحقيقية إلى كل الحالات السليمة.

✓ الدقَّة Accuracy: وتعبر عن نسبة مجموع الحالات التي أعطى فيها الاختبار نتيجة حقيقية (سلبية أو إيجابية) إلى مجموع الحالات كلها.

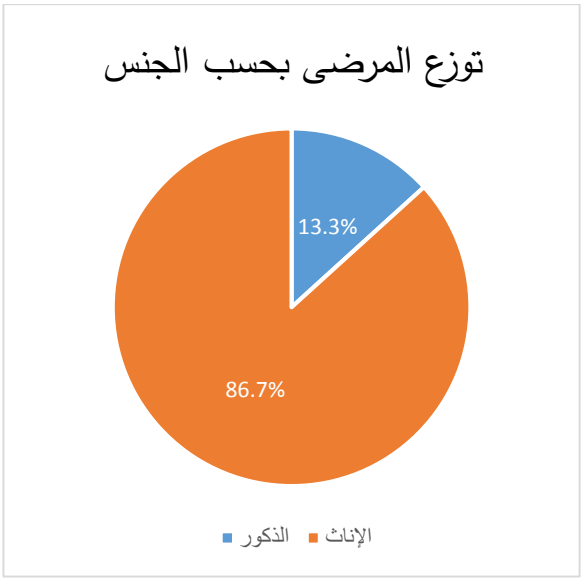
✓ القيمة التنبُّؤية الإيجابية Positive Predictive Value: وهي تعبر عن نسبة الحالات التي كان فيها الاختبار إيجابياً عند وجود المرض إلى كل الحالات الإيجابية.

✓ القيمة التنبُّؤية السلبية Negative Predictive Value: وهي تعبر عن نسبة الحالات التي كان فيها الاختبار سلبياً عند غياب المرض إلى كل الحالات السلبية.

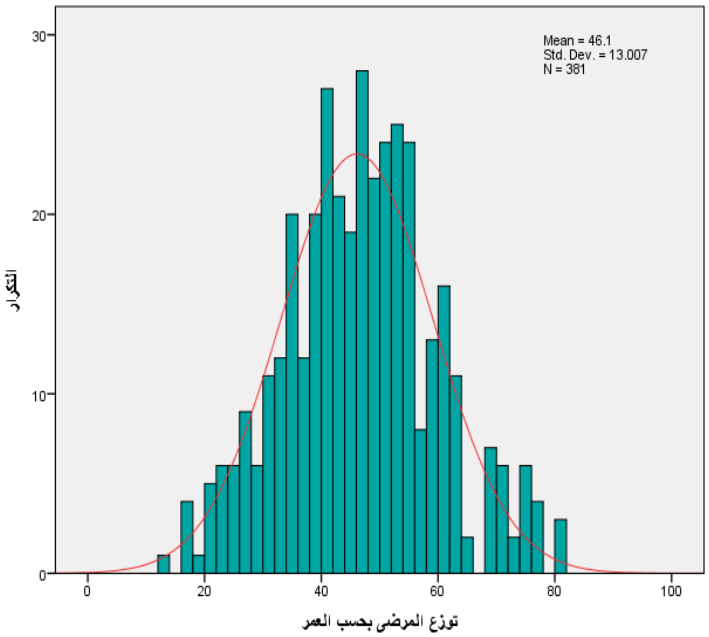
رابعاً: النتائج: Results

1. مواصفات عَيّنة البحث:

أُجرِيَت رشافة الدرق لـ 381 عقدة درقية من 324 مريضاً ومريضة، وكان عدد المريضات في عَيّنة الدراسة 281 مريضة (86.7%)، وبلغ متوسِّطُ أعمارِ المرضى 46.10 سنةً بانحرافٍ معياريّ ±13 سنة حيث تراوحت الأعمار بين (80–13) سنة وذلك بمجال مَوثوقية Confidence Interval CI 95% (44.79-47.41).



الشكل رقم (25) توزع المرضى بحسب الجنس



الشكل رقم (26) توزع المرضى بحسب العمر

يوضِّح الجدول (8) عددَ الحالات التي تمَّ جمعُ بياناتها من ناحِيَة التدخين والقصَّة العائلية لخباثةٍ درقية.

صفات العينة (العدد المتوفر)	التدخين (305)		القصة العائلية لخباثة درق (305)	
	مدخن	غير مدخن	يوجد	لا يوجد
العدد	83	222	17	288
النسبة المئوية	%27.2	%72.8	%5.6	%94.4

الجدول (8) يوضح صفات العينة

تراوحت قيم TSH لدى المرضى بين (0.01–22)µU/mL برقم وسطيٍّ قدرُه 1.96 µU/mL مع انحرافٍ معياري ±2.15 µU/mL.

2. المواصفات الصدوية للعقد الدرقية:

المتغيرات المدروسة (العدد المتوفر)		العدد	النسبة المئوية
عدد العقد المدروسة (372)	وحيدة	130	%34.9
	متعددة	242	%65.1
حدود العقدة (300)	منتظمة	191	%63.7
	غير منتظمة	43	%14.3
	غير واضحة	66	%22
تروية العقدة (290)	ناقصة	8	%2.75
	محيطية	64	%22.1
	مركزية	8	%2.75
	مختلطة	210	%72.4
الصدوية (329)	غير متجانسة	45	%13.7
	مختلطة (كيسية نسيجية)	87	%26.4
	ناقصة	111	%33.7
	سوية	72	%21.9
	زائدة	14	%4.3
التكلسات (302)	لا يوجد	189	%62.6
	ناعمة	77	%25.5
	خشنة	36	%11.9
العقدة اللمفية المشتبهة (288)	يوجد	12	%4.2
	لا يوجد	276	%95.8

الجدول (9) يوضح المواصفات الصدوية للعقد الدرقية التي تم استهدافها بالرشافة الدرقية

عند دراسة القُطرِ الأعظَمِيّ للعقد الدرقية تم الحصول على بيانات 368 عقدة درقية وأظهرت النتائج أن متوسِّط قطرِ العقدِ المدروسة هو 2.45 سم مع انحرافٍ معياري ±1.07 سم.

يجدر بالذكر أن التوزع الإحصائي لكل من القطر الأعظمي للعقد الدرقية وعيار الـ TSH لم يمثل توزعاً طبيعياً بعد فحص هذه المتغيرات الرقمية باختبار Kolmogorov-Smirnov ويترتب على ذلك استخدام اختبارات خاصة بالمتغيرات الكمية ذات التوزع غير الطبيعي.

3. نتائج الدراسة الخلوية لرشافة الدرق وتَوزُّع مجموعاتها وفق نظام Bethesda:

توزعت نتائج الدراسة الخلوية لرشافة الدرق كما يلي:

المجموعة الخلوية	عدد العقد	النسبة المئوية
Unsatisfactory	26	%6.8
Benign	216	%56.7
AUS/FLUS	52	%13.6
FN/SFN	44	%11.5
Suspicious for Malignancy	30	%7.9
Malignant	13	%3.4
المجموع الكلي	381	%100

الجدول (10) يظهر توزع الدراسة الخلوية للرشافة الدرقية وفق تصنيف Bethesda

4. نتائج التشريح المرضي للعقد الدرقية بعد الجراحة:

عند متابعة نتائج رشافة الدرق تم إحصاء 174 عقدة درقية تم تحويلها للجراحة سواء باستئصال فصّ درقيّ أو استئصال درقٍ تامّ، هناك حالتان من هذه العقد أظهرَ استئصالُ الدَّرقِ التامّ عدَّة بُؤرٍ من سرطانةٍ درقيةٍ في كلا الفصين مع غدُّومات جريبيةٍ سليمة ولم يمكن تحديد التشريح النسيجي للعقدِ المستهدفة بالرشافة فتمَّ استبعادُ هاتَين العقدتين من مقارنة الدراسة الخلوية بالدراسة النسيجية، أي أن العددَ النهائيَّ للعقد التي تمَّ الحصولُ على نتائجِ دراستها النسيجية بلغ 172 عقدةً درقيةً من 147 مريضاً ومريضة بينهم 131 (89.1%) مريضة.

توزَّعت نتائجُ التشريحِ المرضيّ وفقاً للرشافة الدرقية كما يظهر الجدول رقم (11).

الدراسة الخلوية	التشريح المرضي النهائي					
	سليم	خبيث				العدد الكلي
		PTC	FTC	HCC	MTC	
Unsatisfactory	7	0	0	0	0	7
Benign	73	1	0	0	2	76
AUS/FLUS	20	1	0	0	1	22
FN/SFN	29	1	1	0	0	31
Suspicious	17	6	1	0	0	24
Malignant	2	9	0	1	0	12
المجموع	148	18	2	1	3	172

الجدول (11) يبين توزع التشريح المرضي للعقد المستأصلة بناء على الدراسة الخلوية حيث تُعَبِّر PTC عن السرطانة الحليمية، وتُعبِّر FTC عن السرطانة الجريبية، وتُعبِّر MTC عن السرطانة اللبية، بينما تُشيرُ HCC إلى سرطانة خلايا هرتل Hürthle.

أظهرت نتائج التشريح المرضيّ النهائيّ إضافةً لما سبقَ وجودَ ثلاثِ حالاتٍ لسرطانةِ الدرق الحُلَيمِيَّة المِجهَريَّة (أقلّ من 1 سم قطراً مكتشفةٌ صدفةً)، وبذلك تكونُ نسبةُ انتشارِ سرطانِ الدرق في العيّنات الجراحية 18.3%، توزعت إلى 77.8% سرطانة الدرق الحُلَيمِيَّة، و7.4% سرطانة الدرق الجُرَيبيَّة، و3.7% سرطانة خلايا هرتل، و11.1% سرطانة الدرق اللُّبِية.

كما يُلاحظُ أيضاً أنَّ كلَّ حالاتِ الرشافةِ غيرِ المشخِّصَة كانت سليمةً بالتشريح المرضيّ النهائي، وكانت نسبةُ الخباثةِ في المجموعة الخلوية السليمة 3.9%، وفي المجموعة غيرِ مُحدَّدةِ الأهمية AUS/FLUS 9.1%، وكانت في مجموعة الورم الجريبي FN/SFN 6.5%، بينما سَجَّلت مجموعةُ الاشتباه بالخباثة نسبةَ خباثةٍ 29.2%، وبلغت النسبة في مجموعة الرشافة الخبيثة 83.3%.

5. دراسة دقة الرشافة الدرقية في تشخيص الخباثة:

بالعودة إلى بياناتِ المرضى يمكن تقسيمُ عيّنات الدراسة الخلوية إلى أربعِ مجموعاتٍ وذلك بحسب التشريح النهائي لها:

- الإيجابية الحقيقية True Positive TP: وهي الحالات التي أظهرت فيها الرشافة الدرقية دليلاً على خباثةٍ درقيةٍ أو اشتباهٍ بها وأكَّدَ التشريحُ النهائي وجودَ الخباثة.
- الإيجابية الكاذبة False Positive FP: وهي ذات الرشافات الخبيثة أو المشتبهة والتي لم يظهرِ التشريحُ المرضيُّ لها وجودَ الخباثة.
- السلبية الحقيقية True Negative TN: وفيها كانت رشافة الدرق سليمةً مع تشريحٍ نهائيٍّ لم يبدِ أيَّ دليلٍ على وجود خباثةٍ درقية.
- السلبية الكاذبة False Negative FN: وهي الحالات التي كانت الرشافة الدرقية فيها سليمةً غيرَ أنَّ التشريحَ المرضيَّ النهائي أبدى وجود خباثةٍ درقية.

نظراً لصعوبة تحديدِ خباثةِ مجموعَتَي الرشافة غيرِ محدَّدة الأهمية AUS/FLUS والورم الجُرَيبي FN/SFN فإنه تم استبعادهما من دراسة الحساسية والنوعية.

ويوضح الجدول رقم (12) توزع هذه المجموعات:

الدراسة الخلوية	الدراسة النسيجية		المجموع
	سليمة	خبيثة	
FNA إيجابية	(FP) 19	(TP) 17	36
FNA سلبية	(TN) 73	(FN) 3	76
المجموع	92	20	112

الجدول رقم (12) توزع رشافة الدرق مقارنة مع الدراسة النسيجية

بناءً على هذه المعطيات واعتماداً على التعريفات الواردة في الدراسة الإحصائية فإن:

- الحساسية = TP/(TP+FN) =17/ (17+3) =85%
- النوعية = TN/(TN+FP) =73/ (73+19) =79.35%
- الدقة = (TP+TN) /(TN+FP+TP+FN) =(17+73) / (73+19+3+17) = 80.36%
- القيمة التنبؤية الإيجابية = TP/(TP+FP) =17/ (17+19) =47.22%
- القيمة التنبؤية السلبية = TN/(TN+FN) =73/ (73+3) =96.05%

6. دراسة العلاقة بين المظاهر الصدوية والتشريح المرضي النهائي:

إنَّ لمواصفات العقدِ الدرقيةِ على الإيكو أهميةٌ بالغةٌ في تَوَقُّعِ احتمالِ الخباثة إضافةً إلى دورها في تحديدِ استطبابِ إجراء رشافةِ الدرق كما سبقتِ الإشارة إلى ذلك في الجزء النظريّ من هذا البحث لذلك قمنا بدراسة ارتباط مواصفات العقد الدرقية بالخباثة كما يلي:

1.6. دراسة العلاقة بين الصدوية والخباثة:

تم تقسيمُ العقد الدرقية إلى مجموعة عقدٍ درقيةٍ ناقصةِ الصدى وأُخرى غيرِ ناقصة الصدى ودراسة ارتباط نقص الصدوية بالخباثة كما يوضح الجدول (13) ويبدو فيه أنَّ نقصَ الصدوية مرتبطٌ بخباثةِ الدرق بصورةٍ هامةٍ إحصائياً حيثُ كانت قيمةُ P (0.049) وكذلك تبيَّن أنَّ العقدَ غيرَ ناقصةِ الصدى مرتبطةٌ بالسلامة أيضاً بشكلٍ هامٍّ إحصائياً بنفس القيمة P.

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
الصدوية	ناقصة	42	12	54	0.049
		%32.8	%54.5	%36	
	غير ناقصة	86	10	96	
		%67.2	%45.5	%64	
المجموع	عدد	128	22	150	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

الجدول رقم (13) يظهر زيادة نسبة العقد ناقصة الصدى ضمن العقد التي أظهر تشريحُها المرضيُّ الخباثة بشكل هامٍّ إحصائياً باستخدام اختبار Pearson Chi-Square.

2.6. دراسة العلاقة بين التروية الدموية والخباثة:

أثناء دراسة تأثيرِ نمطِ التروية الدموية للعقد الدرقية بعد تقسيمها إلى مجموعة العقدِ ناقصةِ التروية والعقد محيطية التروية والعقد ذات التروية المركزية تَبَيَّنَ أنَّ هناكَ ارتباطاً هامًّا إحصائياً بين نمطِ التروية المحيطية للعقد مع السلامة النسيجية عند قيمةِ P (0.008)، غيرَ أنَّ مِثلَ

هذا الارتباط الإحصائي لم يشاهد بين التروية المركزية للعقد والخباثة النسيجية، يُلخِّصُ الجدول رقم (14) نتائجَ هذه العلاقة.

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
التروية الدموية	ناقصة	0	1	1	
		%0	%5	%0.8	
	محيطية	38	2	40	0.008
		%33.6	%10	%30.1	
	مركزية	75	17	92	
		%66.4	%85	%69.2	
المجموع	عدد	113	20	133	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

الجدول رقم (14) العلاقة بين تروية العقد الدرقية والخباثة الدرقية وفق اختبار Pearson Chi-Square.

3.6. دراسة العلاقة بين حدود العقدة والخباثة:

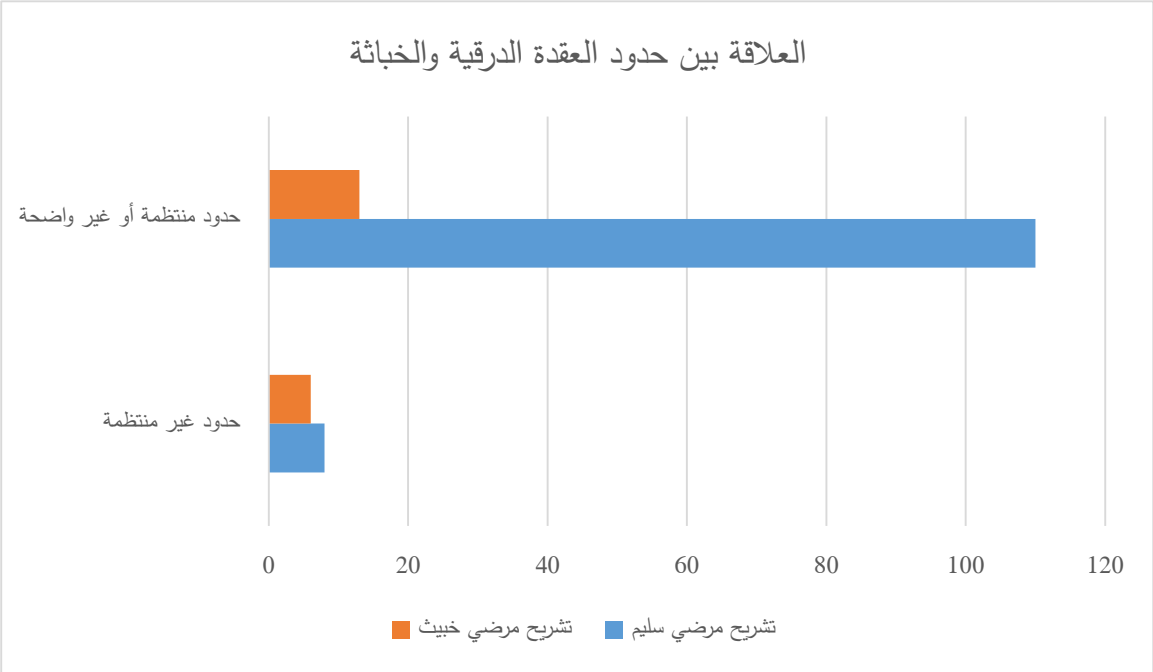
عند فرزِ العقد الدرقية إلى مجموعتَينِ تبَعاً لطبيعة حدودها (منتظمةٌ أو غيرُ واضحةٍ، وغيرُ منتظمة) يبدو أن نسبة العقد الدرقية السليمة ذات الحدود المنتظمة تفوقُ بشكلٍ هامٍّ إحصائياً نظيرتها ذات الخباثة الدرقية وكذلك نسبة العقد الدرقية ذات الحدود غير المنتظمة الخبيثة تفوق نظيرتها السليمة وبشكل هام إحصائياً حيث كانت قيمةُ P (0.005)كما يوَضِّح الجدول (15).

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
الحدود	منتظمة أو غير واضحة	110	13	123	0.005
		%93.2	%68.4	%89.8	
	غير منتظمة	8	6	14	
		%6.8	%31.6	%10.2	

المجموع	عدد	118	19	137	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

الجدول (15) يوضح أن نسبة العقد الخبيثة والتي كانت حدودها غير منتظمة هي أكبر من نسبة العقد السليمة والتي كانت حدودها غير منتظمة بفارق هام إحصائياً وفق اختبار Fisher's Exact.

يظهرُ الشكل رقم (27) رَسماً توضيحياً لعددِ العقد الدرقية وفقاً لحدود العقد وعلاقة ذلك مع الخباثة الدرقية.



الشكل رقم (27) علاقة نمط حدود العقد الدرقية بالخباثة

4.6. دراسة العلاقة بين التكلسات والخباثة:

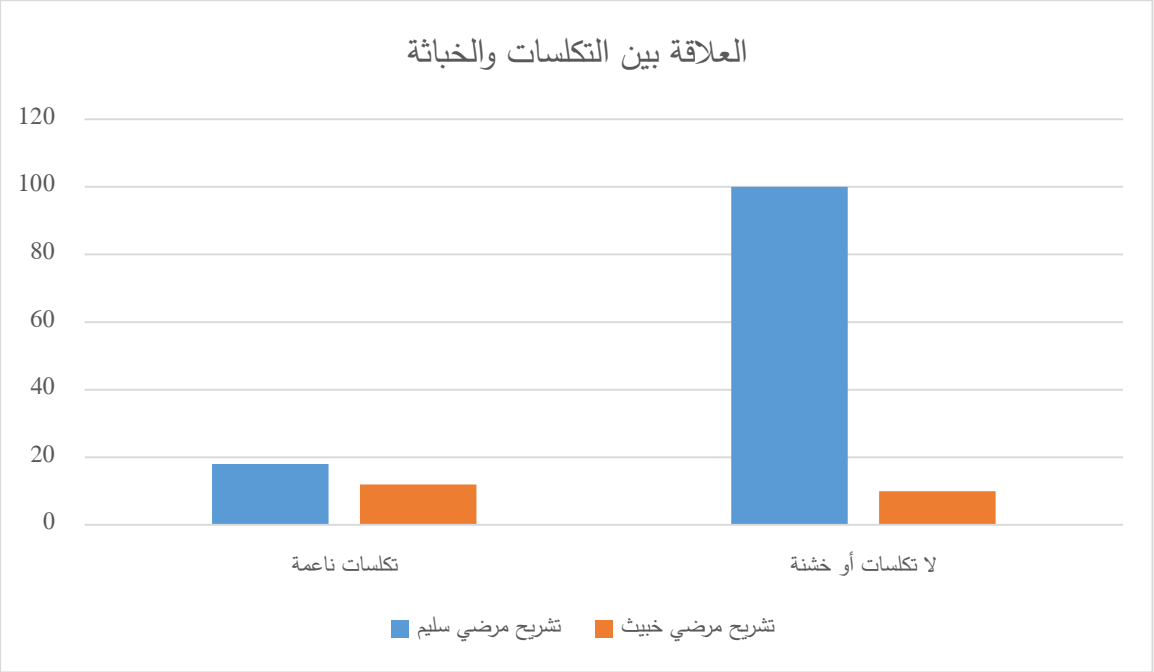
تبين مع دراسة ارتباطِ وجود التكلسات الناعمة مع الخباثة الدرقية أن نسبةً كبيرةً من العقد الدرقية الخبيثة كانت تحوي تكلساتٍ ناعمةَ بصورة هامَّةٍ إحصائياً حيث قيمة P (0.000138)

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
التكلسات	خشنة أو لا	100	10	110	0.000138
	تكلسات	%84.7	%45.5	%78.6	
	ناعمة	18	12	30	

		%15.3	%54.5	%21.4	
المجموع	عدد	118	22	140	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

الجدول رقم (16) نتائج علاقة وجود التكلسات الناعمة مع الخباثة الدرقية وفق اختبار Fisher's Exact.

يوضِّحُ الشكل رقم (28) عددَ العقد الدرقية وفقَ نمطِ التكلسات وعلاقةَ ذلك بالخباثة.



الشكل رقم (28) توزع العقد الدرقية بحسب وجود التكلسات الناعمة وعلاقته بخباثة الدرق

5.6. دراسة العلاقة بين العقد اللمفية المشتبهة والخباثة:

يبدو من الجدول رقم (17) أنَّ وجود عقدٍ لمفيةٍ مشتبهةٍ يترافقُ وبصورةٍ هامَّةٍ إحصائياً مع خباثةِ الدرق وكذلك فإنَّ غيابها يترافق مع السلامة النسيجية بنفس الدرجة من الأهمِّية حيث كانت قيمةُ P (0.001) وذلك وفقاً لاختبار Fisher's Exact.

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
العقد اللمفية المشتبهة	غير موجودة	114	14	128	0.001
		%97.4	%73.7	%94.1	
	موجودة	3	5	8	

		%2.6	%26.3	%5.9	
المجموع	عدد	117	19	136	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

الجدول رقم (17) يوضح توزع العقد الدرقية وفق وجود عقد لمفية مرافقة نسبة للتشريح المرضي وعلاقة ذلك بالخباثة.

6.6. دراسة العلاقة بين عدد العقد والخباثة:

يوضح الجدول رقم (18) أنَّ معظمَ العقد الدرقية الخبيثة في هذا البحث كانت وحيدةً بينما كانت معظمُ العقد السليمة متعددةً وهذا الفارق بين المجموعتين (الوحيدة والمتعددة) ذو أهميةٍ إحصائية حيثُ كانت قيمةُ P (0.00028) وفق اختبار Pearson Chi-Square.

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
عدد العقد الدرقية	وحيدة	42	16	58	0.00028
		%28.8	%66.7	%34.1	
	متعددة	104	8	112	
		%71.2	%33.3	%65.9	
المجموع	عدد	146	24	170	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

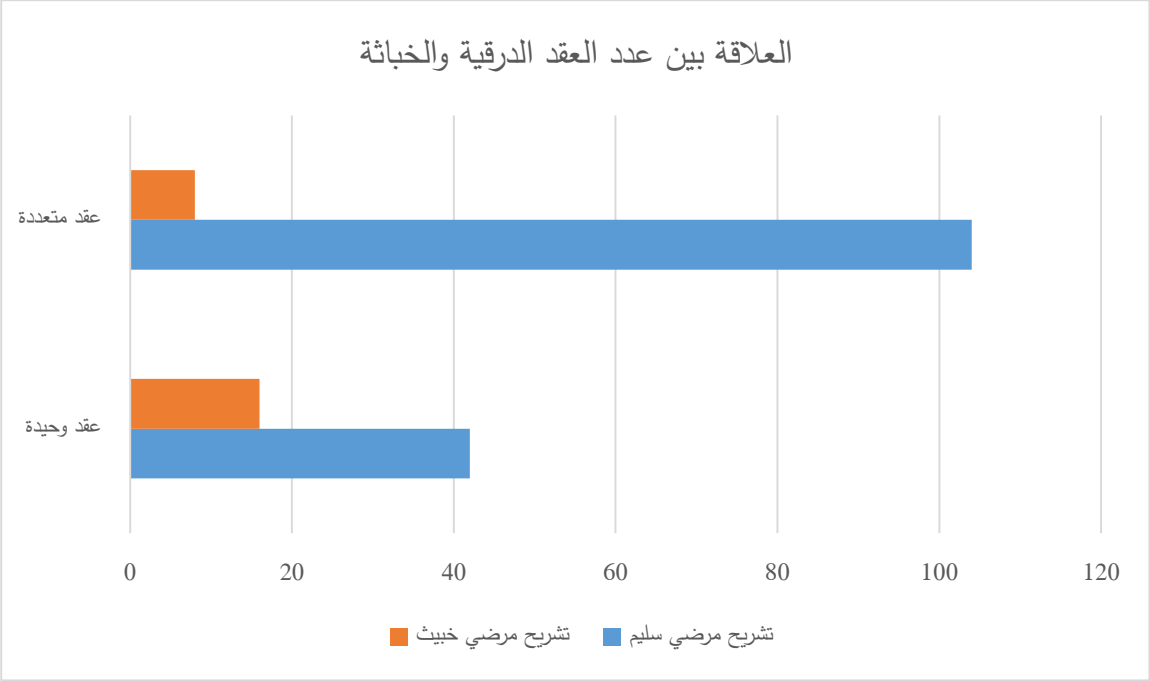
الجدول رقم (18) نتائج توزع العقد الدرقية تبعاً لعددها وعلاقته بخباثة الدرق.

يوضح الشكل رقم (29) توَزُّعَ العقد الدرقية بناءً على العدد وربطَ ذلك بنتائج التشريح المرضي.

7.6. دراسة العلاقة بين القطر الأعظمي للعقدة والخباثة:

بحثاً عن طبيعة العلاقة بين القطر الأكبر للعقدة الدرقية والتشريحِ المرضيّ النهائي تمَّ إجراءُ اختبارِ Mann-Whitney U للمتغيرات الرقمية غير المتثابتة Non-Parametric

Variables ولم يُظهِر أيَّ علاقةٍ بين قطر العقدة والخباثة الدرقية ذاتِ أهمية إحصائية مع قيمةِ P (0.075)



الشكل رقم (29) توزع العقد الدرقية بناء على العدد والتشريح المرضي النهائي.

7. دراسة علاقة عدد من المُتَغَيِّرات مع خباثة الدرق:

1.7. دراسة العلاقة بين العمر والخباثة:

تمَّ إجراءُ اختبار One-Way ANOVA للبحث عن وجود أهميةٍ لفارق العمر بين المرضى ذوي التشريح المرضي السليم مع المرضى ذوي خباثة الدرق، فتبين ألَّا أهمية لفارقِ العمر بين هؤلاء المرضى مع قيمةِ P (0.161)

2.7. دراسة العلاقة بين الجنس والخباثة:

لدى البحث عن علاقةٍ بين جنس المرضى ونتائج التشريح المرضي النهائي يبدو وكما يوضِّحُ الجدول رقم (19) أنَّ معظم المرضى في المجموعتين هم من الإناث دون أيِّ ارتباطٍ بين الجنس والتشريح المرضي حيث كانت قيمةُ P (0.245) وفق اختبار Fisher's Exact.

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
الجنس	إناث	136	20	156	0.245
		%91.9	%83.3	%90.7	
	ذكور	12	4	16	
		%8.1	%16.7	%9.3	
المجموع	عدد	148	24	172	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

الجدول رقم (19) يوضح عدد العقد الدرقية وفقاً لجنس المرضى ونسبتها وفقاً للتشريح المرضي.

3.7. دراسة العلاقة بين التدخين والخباثة:

لا يبدو أن هناك ارتباطاً بين التدخين والتشريح المرضي النهائي للعقد الدرقية وذلك كما يتَّضحُ في الجدول رقم (20) حيث يُظهِرُ أنَّ معظم المرضى من غير المدخنين بصرفِ النظر عن نتيجة التشريح المرضي حيث كانت قيمةُ P (0.654) وفق اختبار Pearson Chi-Square.

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
التدخين	غير مدخن	97	17	114	0.654
		%69.3	%73.9	%69.9	
	مدخن	43	6	49	
		%30.7	%26.1	%30.1	
المجموع	عدد	140	23	163	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

الجدول رقم (20) يوضح عدد العقد الدرقية وفقاً لانتشار التدخين ونسبتها ضمن التشريح المرضي.

4.7. دراسة العلاقة بين الـ TSH والخباثة:

لمعرفة مدى ارتباط قيم الهرمون الحاث للدرق TSH مع الخباثة الدرقية أُجرِيَ اختبار Mann-Whitney U فتبيَّن أنَّ هناك فارقاً هامَّاً إحصائياً في مستويات الـ TSH بين المرضى ذوي التشريح السليم والخبيث إذ لُوحِظَ أنَّ متوسطات الرتب Mean Ranks لعيار الـ TSH أعلى لدى مجموعة التشريح المرضي الخبيث مع قيمةِ P (0.043).

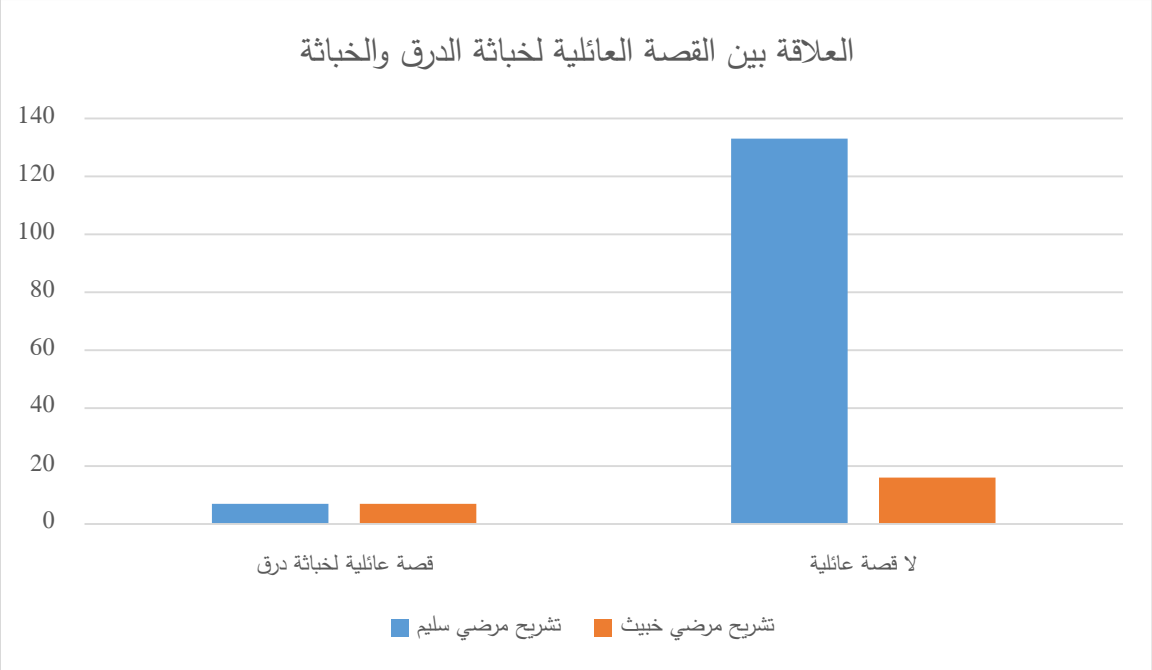
5.7. دراسة العلاقة بين القصة العائلية لوجود خباثة درقية مع الخباثة:

لوحظ لدى دراسة توَزُّعِ العقد الدرقية بناء على وجود قصةٍ عائليةٍ لخباثةٍ درقية وكما يُبيّن الجدول رقم (21) أنَّ نسبةَ وجود قصةٍ عائليةٍ إيجابيةٍ للخباثة في مجموعة التشريح المرضي الخبيثِ أعلى من تلك المشاهدة عند المرضى ذوي التشريح المرضي السليم وبشكل مماثل فإن غياب القصة العائلية مرتبط بسلامة العقدة أيضاً وبصورة هامَّةٍ إحصائياً حيث كانت قيمةُ P (0.001) وفق اختبار Pearson Chi-Square.

المتغير		التشريح المرضي		المجموع	قيمة P
		سليم	خبيث		
القصة العائلية للخباثة	غير موجودة	133	16	149	0.001
		%95	%69.6	%91	
	موجودة	7	7	14	
		%5	%30.4	%8.6	
المجموع	عدد	140	23	163	
	نسبة مئوية	%100	%100	%100	

الجدول رقم (21) يوضح عدد العقد الدرقية بناء على القصة العائلية لخباثة الدرق ونسبتها ضمن مجموعتي التشريح المرضي.

يظهر الشكل رقم (30) رسماً توضيحياً لعدد العقد الدرقية ضمن مجموعتي التشريح المرضي بناء على القصة العائلية لخباثة الدرق.



الشكل رقم (30) توزع العقد الدرقية بناء على القصة العائلية لخباثة الدرق

بعد أن تم الحصـــول على المتغيرات المرتبطة بخباثة الدرق بناء على النتائج الســـابقة تم حســـابُ الحســـاســـية والنوعية والقيمة التنَبُّؤية الإيجابية والســـلبية لِتَوَقُّعِ الخباثة لكلٍّ منها، وتم تلخيصُـــها في الجدول رقم (22) ويتَّضِـــح منه انخفاضَ قيمة الحســـاســـية والقيمة التنبؤية الإيجابية والمحافظة على قيمٍ مقبولةٍ من النوعية بينما كانت القيمة التنَبُّؤية الســـلبية عاليةً نســـبياً مما يقترح أن غياب هذه العلامات لا يســـتَبعِدُ الخباثةَ غيرَ أنَّ وجودها يحمل خطورةً عاليةً لوجودِ خباثةٍ درقية.

المتغير المرتبط وجوده بالخباثة	الحساسية%	النوعية%	%PPV	%NPV
قصة عائلية للخباثة	**30.4**	**95**	**50**	**89.3**
العقد الوحيدة	**66.7**	**71.2**	**27.6**	**92.9**
العقد اللمفية المشتبهة	**26.3**	**97.4**	**62.5**	**89.1**
التكلسات الناعمة	**54.5**	**84.7**	**40**	**90.9**
الحدود غير المنتظمة	**31.6**	**93.2**	**42.9**	**89.4**
الصدوية الناقصة	**54.5**	**67.2**	**22.2**	**89.6**

الجدول رقم (22) يوضح قيم مقاييس الدقة Accuracy Parameters للمتغيرات التي أظهرت نتائج البحث ارتباطها بخباثة الدرق

خامساً: المناقشة Discussion:

نظراً لتطوُّرِ الوسائل التشخيصيةِ المستخدمةِ للكشفِ عن العقد الدرقية فقد شهدتِ العقودُ الثلاثةُ الأخيرة زيادةً في عددِ الحالات المشخَّصةِ من سرطان الدرق غيرَ أنَّ ذلك لم يترافق مع زيادةٍ في معدل الوفيَّات وفقاً لما نُشِرَ في التقرير الدوريّ للمعهد القومي الأمريكي للأورام عام 2015.[15]

كما ذُكر سابقاً فإنَّ رشافة الدرق أصبحت تحتَلُّ مكانةً هامَّةً في دراسة العقد الدرقية والمساعدة على وضعِ التدبير المناسب لها، وباستخدام نظام Bethesda للدراسة الخلوية لرشافة الدرق قُسِّمت الدراسة الخلوية إلى ستِّ مجموعاتٍ لكلٍّ منها احتمالُ خطورة مُتوقَّع وطريقة تدبيرٍ مقترحة.

اشتمل البحث الحاليُّ على متابعة نتائجِ الدراسة الخلوية لـ 381 عقدةً درقية من 324 مريضاً ومريضةً، وكانت نسبة المريضات الإناث 86.7% بشكلٍ مشابهٍ لمعظمِ الدراسات العالمية المماثلة كما ذكر كلٌّ من Hajmanoochehri F وزملاؤها،[26] و Arul P وزملاؤه،[27] و Sinna EA وزملاؤها،[28] و Tepeoğlu M وزملاؤها.[29]

لا تُعَدُّ هذه النتيجة مُستغربةً إذا استذكرنا أن انتشار العقد الدرقية شائعٌ لدى الإناث أكثرَ منه لدى الذكور[4] وكذلك الأمر في الأورام الدرقية.[15]

عند الرجوع إلى نتائج توزع المجموعات الخلوية نلاحظ أن معظم العقد الدرقية تقعُ ضمن مجموعة الرشافة الخلوية السليمة وهذا متفقٌ مع التوزع المتعارف عليه ضمن نظام Bethesda ومشابهٌ لما ذُكِر أيضاً في عدَّة دراسات [26,29] مع تراوح نسبة هذه العقد بين 28–69% في الدراسات المذكورة أعلاه والتي يلخص الجدول رقم (23) نتائج الدراسة الخلوية للعقد الدرقية فيها ويقارنها مع دراستنا الحالية.

Tepeoğlu M	Sinna EA	Arul P	Hajmanoochehri F	الدراسة الحالية	تصنيف Bethesda (%)
122 (12)	21 (7.1)	24 (5)	0 (0)	26 (6.8)	**I**
697 (68.3)	98 (33.1)	215 (44.5)	29 (28.7)	216 (56.7)	**II**
100 (9.8)	40 (13.5)	14 (2.9)	4 (4)	52 (13.6)	**III**
41 (4)	49 (16.5)	104 (21.5)	27 (26.7)	44 (11.5)	**IV**
36 (3.5)	30 (10.1)	74 (15.3)	16 (15.8)	30 (7.9)	**V**
25 (2.4)	58 (19.5)	52 (10.8)	25 (24.8)	13 (3.4)	**VI**
1021 (100)	296 (100)	483 (100)	101(100)	381 (100)	المجموع

الجدول رقم (23) مقارنة نتائج توزع مجموعات نظام Bethesda بين دراستنا الحالية والدراسات العالمية المشابهة.

إنَّ نسبةً ضئيلةً من العقد الدرقية السليمة في رشافة الدرق يتمُّ تحويلُها للجراحة وإنَّ معظم هذه العقد تُتَابعُ سريرياً وشعاعياً لذلك يَصعُب تحديدُ احتمالِ خباثةِ هذه العقد بدقَّة وقد قُدِّرت هذه النسبة وفقَ نظام Bethesda بـ 0-3%.[21]

في الدراسة الحالِيَّة أُجريت جراحة الدرق لـ 76 عقدةً ضمن مجموعة الرشافة السليمة وكانت ثلاثُ عقدٍ منها (3.9%) خبيثةً نسيجياً، إحدى هذه العقد تَبيَّن أنها سرطانة حُليمِيَّة بينما كانت نتيجة العقدتين الأُخرَيين سرطانةً لُبيَّة، تمَّ مراجعةُ قراءة الدراسة الخلوية بحثاً عن تفسيرٍ لهذه النتائج فتبيَّن أنَّ إحدى حالتَي السرطانةِ اللبية قد تمَّت قراءتُها بشكلٍ خاطئ وكان يمكن أن يُوضعَ تشخيصُ السرطانة اللبية بدايةً، بينما قد تُمثل الحالتان المتبقيتان خطأً في تقنية إجراء الرشافة وعدم أخذِ عينة مُمثِّلةٍ للعقدة المستهدفة.

إنَّ نسبة الكشف عن السرطانة اللبية عن طريق الرشافة الدرقية لا تتجاوز 50% وفق ما نشره Trimboli P وزملاؤه[30] إذ يمكن أن يَغيبَ المظهر الخُلويُّ النموذجي للسرطانة اللبية وقد

تتشكَّلُ أحياناً جريباتٌ دقيقة Microfollicles شبيهةٌ بتلك المشاهدة في الورم الجُرَيبيّ الأمرُ الذي يستدعي استخدامَ وسائلَ تشخيصية مساعدة كَمُعايرة الكالسيتونين في غسالة الدرق Calcitonin Washout ممَّا يُمكِن أن يرفع نسبة الكشف عن السرطانة اللبية إلى 100% كما تشير دراسةٌ أُخرى لـ Trimboli P وزملائه.[31]

شُوهِدت الدراسة الخلوية غيرُ المشخصة في 26 عقدة (6.8%) ضمن عينة البحث وهي نسبةٌ مماثلةٌ لما نشرَه Arul P وزملاؤه،[27] و Sinna EA وزملاؤها،[28] وأقلّ ممّا شُوهِد لدى Tepeoğlu M وزملائها.[29]

إنَّ وجودَ عيّناتٍ غيرِ مشخِّصة ضِمنَ رشافة الدرق يتعلَّق بعدَّة عواملَ منها ما هو عائدٌ لنوع العقد الدرقية المستهدفة إن كانت صلبةً أم كيسية، ومنها ما يتعلَّق بخبرة الطبيب الذي يجري رشافة الدرق والطريقة التي تمَّ بها تحضيرُ الشرائح الزجاجية للدراسة الخلوية.[32]

من بين هذه العقد فإن سبعاً فقط تمَّت متابعةُ نتائجِها النسيجية التي كانت كُلُّها سليمةً، وبشكلٍ مشابهٍ للعقد السليمة في الرشافة فإن قِلَّةً من العقد المُصنَّفة على أنها غير مشخِّصة بالدراسة الخلوية يتم تحويلُها إلى الجراحة لذلك يَصعُبُ تحديدُ خطورةِ الخباثة بشكلٍ دقيقٍ ويُكتَفى بتقديرها وفق نظام Bethesda بـ 5–10%.[21]

إنَّ الشذوذ في نواة الخلية الدرقية أو في البنية الهندسية للجريبات الدرقية قد لا يكون حاسماً في تشخيص الخباثة مِمَّا يضع رشافة الدرق في مجموعة اللانمطية غير محدَّدة الأهمية AUS/FLUS والتي يصعب وضع تقييمٍ دقيقٍ لاحتمال الخباثة فيها إذ تتفاوت النسبة بحسب الدراسات المنشورة كما أشار نظام Bethesda بين 10–30% تقريباً. شكَّلت هذه المجموعةُ من رشافات الدرق ضمن الدراسة الحالية ما نسبته 13.6% مشابهةً بذلك نتائج دراسة Sinna EA وزملائها،[28] ولكن بنسبةٍ أعلى ممّا أورَدَه كلٌّ من Hajmanoochehri F وزملائها، [26] و Arul P وزملائه،[27] و Tepeoğlu M وزملائها،[29] بمُعدَّل خباثةٍ يبلغ الـ 9.1%.

يساهم وجودُ تبدلاتٍ في شكل النواة أو حَوافِّها دونَ وجودِ مظاهرَ وصفيةٍ للسرطانة الحليمية في تصنيف رشافة الدرق على أنَّها ورمٌ جُريبيٌّ أو مشتبهةٌ لوجود ورمٍ جريبيّ، غيرَ أنَّ التشخيص الحاسمَ لا يمكن وضعه إلَّا نسيجيّاً بعد الاستئصال الجراحي للدرق أو لفصٍّ درقي، وتُسجِّل هذه المجموعة الخلوية خطورةً للخباثة تصلُ حتّى 25–40%.

تضمَّنت نتائج الدراسة الخلوية 44 عقدةً (11.5%) في هذه المجموعة، مع متابعة النتائج النسيجية لـ 31 عقدة منها (70%) حيث تبيَّن أن مُعظمها 29 عقدة (93.5%) سليمةٌ نسيجياً بينما كانت عقدتانِ فقط (6.5%) خبيثةً نسيجياً، إحداهما سرطانة حُليمِيّة والأخرى سرطانة جُريبِيَّة محققةً بذلك معدَّلَ خباثةٍ أقلَّ ممَّا ذُكِرَ في الدراسات العالمية المشابهة. [26-29]

إنَّ المجموعة الخلوية الأكثَرَ إثارةً للجدل في هذا البحث هي مجموعةُ الاشتباهِ بالخباثة والتي تضمَّنت 30 عقدة درقية (7.9%) وتمَّت متابعةُ النتائج النسيجية لـ 24 عقدةً منها (80%). لم يتجاوز مُعدَّل الخباثة في هذه المجموعة 29.2% حيثُ وُجِدَت ستُّ حالاتٍ من سرطانة الدرق الحليمية وحالةٌ واحدةٌ كانت سرطانةً جريبية بينما أظهر التشريح المرضيُّ أنَّ العقد المتبقية سليمةٌ نسيجياً حيث تضمنت نتائجها ستَّ حالاتٍ من التهابِ الدرق اللمفاويّ، وثمانيَ حالاتٍ من الغدُّوم الجريبي، وحالَتَي ورم خلايا هرتل سليم، وحالةً وحيدةً من التهاب الدرق تحتِ الحادّ، وبذلك يكون مُعدَّل الخباثة لهذه المجموعة مُنخَفضاً عمَّا سجَّلته الدراسات العالمية المذكورة أعلاه [26-29] رغم وجود دراسات أخرى ذاتِ معدَّل خباثةٍ أخفضَ كما نشر Sellami M وزملاؤه.[33]

قد يؤدِّي التثبيتُ غيرُ المناسب أو سوءُ تقنيةِ إجراء رشافة الدرق إلى تبدلاتٍ نووية في الخلايا الجريبية تُقلِّد تلك المشاهدة في السرطانة الحليمية،[34] كما أنَّ بعض آفات الدرق كالتهاب الدرق اللمفاويّ يمكن أن تسبِّب زيادةً في حجم النواة وعدم انتظام حوافِّها مع وجود أثلامٍ نووية تعطي صورةً خلويةً مشابهةً للسرطانة الحليمية. [34-35] إضافة لذلك يجب ألَّا يتجاهلَ المُشَرِّحُ المرضيُّ الخلويُّ التبدلات النووية المشاهدة في الخلايا الدرقية لمُجَرَّد وجودِ التهابٍ درقيٍّ في خلفِيَّة الرشافة لأنَّه من الشائع أن يُشاهَدَ التهاب الدرق و السرطانة الحليمية معاً،[35] كما

يُعتبرُ تشخيص ورم خلايا هرتل تَحدّياً للمشرّحِ المرضيّ ومصدراً للإيجابية الكاذبة حتَّى عندَ عدم وجودِ شذوذاتٍ نووية هامَّة. [36]

من الممكن أن تكون نوى الخلايا الدرقية في الأورام الجريبية زائدةَ الصباغ Hyperchromatic وأكبر قليلاً من الخلايا الدرقية الطبيعية، وإنَّ أيَّ مظاهرَ نووية تقترح السرطانة الحليمية لابُدَّ أن تُقرَأ على أنَّها خُلَوية خبيثة أو مشتبهة للخباثة بغضِّ النظر عن وَفرَة الجريبات الدقيقة Microfollicles في الرشافة.[35]

تضمَّنت مجموعة الخلايا الخبيثة 13 عقدة، وتمَّت متابعة النتائج النسيجية لـ 12 عقدة منها (92.3%) حيثُ وُجِدت حالةُ التهابِ درقٍ لمفاويٍّ مُزمِن، وحالةُ ورم خلايا هرتل سليم، وتسعُ حالات سرطانة حُليميّة، وحالة ورم خلايا هرتل خبيث ليصل بذلك معدَّل الخباثة في هذه المجموعة إلى 83.3% وهو أخفضُ مما وصف في الدراسات المذكورة للمقارنة [26-29] حيث وصل معدَّل الخباثة إلى 100% وأخفض أيضاً من النسبة المُقترحة وفق نظام Bethesda (97–99%).

تختلف مقاييس الدقة الخاصَّة بالرشافة الدرقية بين الدراسات العديدة تبعاً للمجموعات الخلوية المُتضَمَّنة كإيجابية للخباثة، فبعض الدراسات[26-28,33] تضمنت مجموعة الخلايا غير محددة الأهمية Indeterminate كإيجابية للخباثة، بينما بعضها الآخر [37] وكذلك دراستنا الحالية لم يتضمنها كنتيجة إيجابية للخباثة. لقد تسبَّب ارتفاع عدد الحالات الإيجابية الكاذبة بخفضِ النوعية في دراستنا إلى 79.35% بينما تراوحت في الدراسات الأخرى (68.4%–97.6%)، وحققت رشافة الدرق في دراستنا حساسية تصل إلى 85% مقارنة مع الدراسات الأخرى (94.2%–100%)، وكانت الدقة 80.36% مقارنة مع الدراسات الأخرى (85.14%–97%)، ويوضح الجدول رقم (24) مقارنة نتائج الدقة والحساسية والنوعية بين دراستنا وهذه الدراسات.

لابد من الإشارة إلى أنَّ بحثاً مُماثلاً قامَت به الدكتورة أسماء الدباس عام 2008 لتقييم دقَّة رشافة الدرق في عدَّة مراكزَ في مدينة دمشق وذلك بالعودة إلى نتائج التشريح المرضي واختيار المرضى الذين أُجريَت لهم رشافةٌ درقية قبل الجراحة، فكانت عيّنة بحثها مكوَّنةً من 158

مريضاً ومريضة مُعظمهم من الإناث، وقُسِّمت نتائج رشافة الدرق إلى أربع مجموعات إذ لم يُستَخدَم آنذاك مُصطلح AUS/FLUS أو FN/SFN وتوصلت إلى أنَّ نسبة الخباثة في المجموعات المدروسة كانت 2.6% في الرشافات السليمة، و20% في الرشافات غير المشخصة، و17.3% في الرشافات المُشتبهة للخباثة، و100% في الرشافات الخبيثة، كما خَلُص بحثُها إلى أنَّ حساسية رشافة الدرق في كشف الخباثة 93.75%، والنوعية 62.9%، والدقة 89.9% مع قيمة تنبُّؤية إيجابية 41%، وقيمة تنبُّؤية سلبية بلغت الـ 97.3%.

الدراسة	مكان الدراسة وتاريخها	الحساسية %	النوعية %	الدقة %
دراستنا الحالية	سوريا 2018	85	79.35	80.36
Hajmanoochehri F	إيران 2015	95.2	68.4	85.14
Arul P	الهند 2015	94.4	97.6	95.8
Sinna EA	مصر 2012	94.2	92.7	93.6
Tepeoğlu M	تركيا 2014	100	93	97
الدباس	سوريا 2008	93.75	62.9	89.9

الجدول رقم (24) مقارنة مقاييس الدقة Accuracy Parameters بين دراستنا وعدد من الدراسات

جاءت نتائج دراسة ارتباط المظاهر الصدوية بالخباثة لتُؤكِّدِ وجودَ علاقةٍ هامَّة إحصائياً بين كلٍّ من العقد الدرقية ناقصة الصدى، وغير منتظمة الحدود، وذات التكلُّسات الناعمة، والمترافقة مع عقدٍ لمفية مُشتبَهة مع الخباثة على الرغم من الحساسية المنخفضة لكلٍّ منها على حِدة في توقع الخباثة وجاءت هذه النتائج متوافقة مع ما نشره عدة باحثون في هذا المجال مثل Kwak JY وزملائه،[38] و Salmaslıoğlu A وزملائه،[39] و Papini E وزملائه،[40] و Osman U وزملائه.[41]

لم يظهر في هذا البحث أيُّ علاقةٍ هامَّة إحصائياً بين نمط التروية المركزية للعقد الدرقية والخباثة كما كان شائعاً سابقاً ونشره Papini E وزملائه،[40] لكنَّه متوافقٌ مع عددٍ من الدراسات الحديثة كالتي نشرها Moon HJ وزملاؤه[42] ومتماشٍ أيضاً مع التوصيات الحديثة للجمعية الأمريكية للدرق ATA [8] والكُلّية الأمريكية للأشعّة ACR [9] اللتان أكَّدَتا على

أنَّ نمط تروية العقد الدرقية لا علاقة له باحتمال خباثتها. أمَّا ما وُجِدَ من ارتباطٍ هامٍّ إحصائياً بين العقد الوحيدة والخباثة لم نجد ما يدعمه من دراسات عالمية هامة إذ ذكر كل من Papini E وزملائه[40] و Mihailescu DV وزملائه [43] ألّا فارق هامَّاً إحصائياً في احتمال الخباثة بين العقد الوحيدة والمتعددة.

أخيراً، وفيما يتعلَّق ببعض المتغيرات التي تمَّت دراسة علاقتها بالخباثة دون أن تُلاحظ علاقةٌ إحصائيةٌ هامَّة كالتدخين والجنس والعمر والقطر الأعظمي للعقدة فالدراسات عديدة ومُتضارِبة فيما يتعلق بهذه المتغيرات ما بين قائلٍ بوجود ازدياد باحتمال خباثة العقد مع ازدياد قطرها [44] وما بين مخالفٍ لذلك،[38,39,41] أو كالآراء القائلة بانخفاض خباثة الدرق لدى المدخنين. [45] قالت أيضاً بعض الدراسات[38,39,41] بألّا علاقة تربط جنس المرضى باحتمال الخباثة وهذا ما أُشِيرَ إليه في هذا البحث، بينما قال بعضها[38] أنَّ عُمرَ المرضى في العقد الخبيثة أكبرُ منه في تلك السليمة وهذا مالم يُلاحظ في هذه الدراسة وجاء متوافقاً مع دراسات أخرى. [39,41]

أمَّا فيما يتعلق بمستويات هرمون الـ TSH فقد خلصنا إلى أنَّ عياره مرتفعٌ لدى المرضى ذوي النتائج الخبيثة وهو ما يتوافق مع عدد من الدراسات الهامَّة كالمُراجعة المَنهجية التي نشرها Fiore E وزملاؤه[46] وتوصَّل فيها إلى أنَّ المستويات العالية للهرمون الحاثِّ للدرق تترافق مع ازدياد معدَّل خباثة الدرق وتَقدُّمِ مرحلته وهو ما أكَّده أيضاً Cristo D وزملاؤه.[47]

سادساً: الخلاصة Conclusion:

جاءت نتائج هذا البحث متوافقةً مع المنشورات العالمية من ناحية توزُّع المجموعات الخلوية ضمن نظام Bethesda وكانت نسبة العينات غير المشخِّصة مقبولةً جداً استناداً للتوصيات العالمية.

رغم انخفاض النوعية والدقة في كشف الخباثة ضمن هذه الدراسة مقارنة بالدراسات المشابهة إلَّا أنَّ رشافة الدرق لا زالت تُحافظ على دورٍ هامٍّ في نفي وجود خباثة الدرق نظراً للحساسية المقبولة وارتفاع القيمة التنبؤية السلبية، وقد عُزِيت هذه النتائج إلى ارتفاع نسبة الإيجابية الكاذبة في مجموعة الرشافة الخلوية المشتبهة للخباثة.

توصَّل هذا البحث إلى إيجادِ علاقة هامَّة إحصائياً بين عددٍ من المظاهر الصدوية للعقد الدرقية والخباثة وهي نقص الصدى، والحدود غير المنتظمة، والتكلُّسات الناعمة، ووجود عقد لمفية مشتبهة، والعقد الوحيدة، كما وجدنا علاقة هامَّة إحصائياً بين القصة العائلية لخباثة الدرق وارتفاع المستوى المصلي لهرمون الـ TSH مع الخباثة، إلَّا أن الحساسية لكلٍّ من المظاهر الصدوية على حِدة كانت منخفضة بصورة هامّة، الأمر العائد إلى المبالغة في تقدير بعض الموجودات الصدوية إضافةً لوجود ثلاثة أجهزة إيكو في البحث تتفاوت فيما بينها بالدقة وتواتر الاهتزازات مما قد يُفوِّت تَوصِيف بعض المظاهر بشكل دقيق.

لَم تُوجَد في هذه الدراسة علاقةٌ هامّةٌ إحصائياً بين أيٍّ من العمر أو الجنس أو التدخين أو حجم العقد الدرقية مع الخباثة وهذا أيضاً متوافقٌ مع العديد من الدراسات العالمية.

لابُدَّ من القول أنّ هذا البحث اعترضته بضعُ عوائقَ أهمُّها قِصَرُ زمن البحث وما نجم عنه من قِلَّةٍ في عدد العينات، وكذلك تَعَدُّدُ المشرحين المرضيين وعدم مراجعةِ كافَّة العيّنات من قبل نفس الأطباء، وأيضاً تَعَدُّدُ أجهزة الإيكو والتفاوت في الدقة فيما بينها وتَعَدُّدُ الأطباء الذين يَصِفون المظاهِرَ الصُّدوية للعقد، إضافةً لتسرُّب عَدَدٍ من المرضى من المتابعة باتجاه الجراحة وفَقدِ نتائجِ التشريح المرضي خاصَّتهم.

سابعاً: التوصيات Recommendations:

بناءً على الموجودات التي حصلنا عليها خلال إجراء هذا البحث لابُدَّ من التوصية بما يلي:

1. التأكيدُ على الدور الهامّ لرشافة الدرق في نَفيِ الخباثة.
2. تدريبُ أطبَّاء متخصِّصين في القراءة الخلوية عموماً ورشافة الدرق خصوصاً، لِما في ذلك من دورٍ هامٍّ في تقليل عدد الحالات الإيجابية الكاذبة، واستخدام التلوينات الخاصة بالدراسة الخلوية أكثرَ من غيرها مثل Papanicolaou وتلوين Giemsa لقدرتها العالية على إظهار التبدلات النووية بشكلٍ أوضح من Hematoxylin & Eosin.
3. تدريبُ أطباء الغدد على اتقان رشافة الدرق بصورتها المثلى للتخفيف من عدد الحالات السلبية الكاذبة وكذلك على اتقان إجراء إيكو الدرق لإعطاء التوصيف الأمثل للعقد الدرقية وكشف خباثة الدرق بشكل أفضل.
4. تحديث أجهزة الإيكو المستخدمة في مستشفياتنا الجامعية لتتماشى مع التطوّرات المتسارعة في هذا المجال العلمي واستخدامُ أجهزةٍ عالية الترددات لكشف أكبر عدد ممكن من العقد الدرقية المشتبهة.
5. إجراءُ دراساتٍ يكون هدفها الأساسي مقارنة الموجودات الصدوية للعقد الدرقية على الإيكو مع خباثة الدرق.
6. إجراء دراسة واسعة تتضمن أرشيف الحالات الجراحية التي أُجري لها رشافة درقية قبل الجراحة مع التأكُّد من أنَّ العقد المستهدفة بالرشافة هي العقد ذات النتيجة النسيجية للحصول على عدد أكبر من الحالات وبالتالي نتائج أكثر موضوعية من الدراسات صغيرة الحجم.
7. العملُ على تأمينِ الدراسة الجُزيئية لاستخدامها على رشافة الدرق ذات النتيجة AUS/FLUS وFN/SFN لِما لذلك من دَورٍ في تَوقُّع الخباثة والمساعدة على اتخاذ القرار العلاجي المناسب.

ثامناً: المراجع References:

1. Lydiatt DD, Bucher GS. **Historical Vignettes of the Thyroid Gland.** *Clin Anat*. 2011;24(1):1–9.

2. Cooper DS, Ladenson PW. **The Thyroid Gland**. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 10th Edition. The McGraw-Hill Companies; 2018; Chapter 11. p. 163–226.

3. Salvatory D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Larsen PR. **Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders**. *Williams Textbook of Endocrinology* 13th Edition. Elsevier Inc. 2016; Section3. p. 334-364

4. Dean DS, Gharib H. **Epidemiology of thyroid nodules.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):901–11.

5. Graf H. **Multinodular Goiter: Pathogenesis and Management**. *Werner & Ingbar's The Thyroid a Fundamental and Clinical Text 10th Edition*. 2013; Section5. Chapter 48. p. 635-649

6. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. AACE / ACE / AME Guidelines American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi **Medical Guideline for Clinical Practice for the diagnosis and Management of Thyroid Nodules– 2016 Update**. *Endocr Pract* 2016;22(May):1–59.

7. Halenka M, Fryšák Z. **Atlas of Thyroid Ultrasonography**. *Springer International Publishing*; 2017.

8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. **2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer**. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133.

9. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. **ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee.** *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587–95.

10. Hoang JK, Middleton WD, Farjat AE, Langer JE, Reading CC, Teefey SA, et al. **Reduction in Thyroid Nodule Biopsies and Improved Accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System**. *Radiology* 2018;287(3):185–93.

11. Kwak JY, Kim E. **Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances.** *Ultrasonography*. 2014;33(2):75–82.

12. Martin HE, Ellis EB. **Biopsy by Needle Puncture and Aspiration**. *Ann Surg*. 1930;92(2):169–81.

13. J. Einhorn, S. Franzén. **Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease**. *Acta radiol.* 1962;58(5):321–36.

14. Gharib H, Goellner JR. **Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid: An Appraisal.** *Ann Intern Med*.1993; 118:282–9.

15. SEER Cancer Stat Facts: **Thyroid Cancer**. *National Cancer Institute*. Bethesda, http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html

16. Castro MR, Gharib H**. Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy: Progress, Practice, and Pitfalls**. *Endocr Pract*. 2003;9(2):128–36.

17. Dean DS, Gharib H. **Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland**. Updated 2015 Apr 26. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc

18. Jorundsson E, Lumsden JH, Jacobs RM**. Rapid Staining Techniques in Cytopathology: A Review and Comparison of Modified Protocols for Hematoxylin and Eosin, Papanicolaou and Romanowsky Stains**. *Vet Clin Pathol*. 1999;28(3):100–8.

19. Wise O, Howard MR. **Thyroid cytology: a review of current international reporting systems and emerging developments.** *Cytopathology*. 2016;27(3):161–7.

20. Cibas ES, Ali SZ. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.** *Am J Clin Pathol.* 2009; 132:658–65.

21. Cibas ES, Ali SZ. **The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.** *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6.

22. Poller D, Glaysher S. **Molecular pathology and thyroid FNA**. *Cytopathology*. 2017;28(6):475–81.

23. Cappelli C, Pirola I, Agosti B, Tironi A, Gandossi E, Incardona P, et al. **Complications after fi ne-needle aspiration cytology: a retrospective study of 7449 consecutive thyroid nodules**. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(3):266–9.

24. Polyzos SA, Anastasilakis AD. **Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review**. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):157–65.

25. Baloch ZW, Livolsi VA. **Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Past, Present, and Future**. *Endocr Pract* 2004;10(3):234–41.

26. Hajmanoochehri F, Rabiee E. **FNAC accuracy in diagnosis of thyroid neoplasms considering all diagnostic categories of the Bethesda reporting system: A single-institute experience**. *J Cytol* 2015;32(4):238–43.

27. Arul P, Masilamani S. **A correlative study of solitary thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology**. *J Cancer Res Ther* 2015;11(3):617–22.

28. Sinna EA, Ezzat N. **Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid lesions**. *J Egypt Natl Canc Inst* 2012;24(2):63–70.

29. Tepeoğlu M, Bilezikçi B, Bayraktar SG. **A histological assessment of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (2010) abnormal categories: a series of 219 consecutive cases.** *Cytopathology* 2014;25(1):39–44.

30. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, et al. **Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis.** *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):280–5.

31. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovanella L. **Use of Fine-Needle Aspirate Calcitonin to Detect Medullary Thyroid Carcinoma a Systematic Review**. *Diagn Cytopathol*. 2015;44(1):45–51.

32. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA. **The Impact of Assessing Specimen Adequacy and Number of Needle Passes for Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules**. *Thyroid* 2006;16(1):55–60.

33. Sellami M, Tababi S, Mamy J, Zainine R, Charfi A, Beltaief N, et al. **Interest of fine-needle aspiration cytology in thyroid nodule.** *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011;128(4):159–64.

34. Baloch ZW, Livolsi VA. **Cytologic and Architectural Mimics of Papillary Thyroid Carcinoma Diagnostic Challenges in Fine-Needle Aspiration and Surgical Pathology Specimens**. *Am J Clin Pathol* 2006;125(Suppl 1):135–44.

35. Canberk Ş, Firat P, Schmitt F. **Pitfalls in the Cytological Assessment of Thyroid Nodules**. *Turkish J Pathol* 2015;31(supple 1):18–33.

36. Auger M. **Hürthle Cells in Fine-Needle Aspirates of the Thyroid.** *Cancer Cytopathol* 2014;122(4):241–9.

37. Georgescu R, Oprea AL, Contra A, Hanko OB, Coroș MF. **The Sensitivity and Specificity of Fine- Needle Aspiration in Thyroid Neoplasia.** *J Interdiscip Med* 2017;2(2):127–31.

38. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. **Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk**. *Radiology* 2011;260(3):892–9.

39. Salmaslıoğlu A, Erbil Y, Dural C, Issever H, Kapran Y, Özarmağan S, et al. **Predictive Value of Sonographic Features in Preoperative Evaluation of Malignant Thyroid Nodules in a Multinodular Goiter**. *World J Surg* 2008; 32:1948–54.

40. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. **Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1941–6.

41. Osman U, Cetin B, Aksel B, Dogan L, Beksak K, Akgul GG, et al. **Malignancy in Solitary Thyroid Nodules: Evaluation of Risk Factors.** *Oncol Res Treat* 2017; 40:360–3.

42. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim E. **Can Vascularity at Power Doppler US Help Predict Thyroid Malignancy?** *Radiology* 2010;255(1):260–9.

43. Mihailescu DV, Schneider AB. **Size, Number, and Distribution of Thyroid Nodules and the Risk of Malignancy in Radiation-Exposed Patients Who Underwent Surgery**. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2188–93.

44. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. **Thyroid Nodule Size and Prediction of Cancer**. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;98(February 2013):564–70.

45. Kitahara CM, Linet MS, Freeman LB, Park Y, Purdue MP, Schairer C, et al. **Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States.** *cancer causes Control* 2012;23(10):1615–24.

46. Fiore E, Vitti P. **Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease**. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1134–45.

47. Golbert L, Cristo AP, Faccin CS, Farenzena M, Folgierini H, Graudenz MS, et al. **Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study**. *PLOS One* 2017;12(11):1–12.

Abstract

Background: Thyroid nodules are an extremely common disorder. Fine needle aspiration FNA is the gold standard procedure for thyroid nodules diagnosis and management, it helps clinicians to make a proper therapeutic decision and minimizes the need for unnecessary surgery.

Objective: To assess thyroid FNA sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value PPV, and negative predictive value NPV in al-Assad University Hospital using the Bethesda system for reporting thyroid cytology.

Methods: We prospectively followed thyroid FNAs, and the thyroid histological results after performing surgery. FNA was performed by endocrinologists in al-Assad and al-Mouwassat university hospitals, and the cytological study for all samples was performed in pathology department at al-Assad university hospital. SPSS version 23 statistical program was used.

Results: A total of 381 nodules from 324 patients, 281 women (86.7%), aged between 13-80 years (46.1±13.01) had FNA. There were 26 (6.8%), 216 (56.7%), 52(13.6%), 44 (11.5%), 30 (7.9%), and 13 (3.4%) nodules in categories unsatisfactory, benign, Atypia of undetermined significance/Follicular lesion of undetermined significance AUS/FLUS, Follicular neoplasm/Suspicious for follicular neoplasm FN/SFN suspicious for malignancy, and malignant, respectively. Histology was obtained for 172 nodules, sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy were 85%, 79.35%, 47.22%, 96.05% and 80.36%, respectively. Malignancy rate was 0% in unsatisfactory, 9.1% AUS/FLUS, and 6.5% FN/SFN cytology.

Conclusion: specificity was slightly lower than anticipated based on global data and so did the PPV, that maybe due to the trend of overestimating cellular irregularity, however fine needle aspiration biopsy remains an accurate procedure in excluding malignancy due to its high sensitivity and NPV.

Keywords: Bethesda, Thyroid nodules, Fine needle aspiration, Accuracy.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department

Comparison between Preoperative Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Nodules and Histology after Surgical Excision

Scientific Research for Master Degree in Internal Medicine Department of Endocrinology and Metabolism

Prepared By

Ibrahim Alali M.D

Presidency of

Raed Abouharb M.D PhD

Internal Medicine Department

Supervision of

Younes Kabalan M.D PhD

Endocrinology and Metabolism Department