

## مروری بر یافته‌های سیتولوژیکی کارسینوم پاپیلاری تیروئید

دکتر طاهره اسلام منش، استادیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

### کارسینوم پاپیلاری

#### معیار تشخیصی

- ✓ اسمیر پر سلول
- ✓ سلول‌ها، صفحات و تجمعات سن‌سیشیال سلولی که به طور کانونی یک حاشیه آناتومیکی مشخص دارد و تجمع و همپوشانی هسته‌ای
- ✓ صفحات مسطح، قطعات بافتی سه بعدی و قطعات بافتی پاپیلاری با یا بدون مرکز فیبروواسکولار
- ✓ هسته‌های بزرگ، بیضی، بسیار رنگ‌پریده با گرانول‌های ظریف و کروماتین پودری با گرانول‌های ظریف
- ✓ انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی داخل هسته‌ای (INCLs) و شیارهای هسته‌ای
- ✓ سیتوپلاسم متراکم، حاشیه‌های سلولی مشخص
- ✓ سلول‌های اپیتلیالی متاپلاستیک یا شبیه هیستوسیت یا اسکواموئید
- ✓ کلئید کم و چسبناک (شبیه آدامس) - متغیر
- ✓ اجسام ساموما - متغیر
- ✓ ماکروفاژ و ذرات سلولی (دال بر دژنرسانس کیستیک)، سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای و لنفوسیت‌ها - متغیر
- ✓ رنگ‌آمیزی ایمنی دوگانه برای کراتین و ویمنتین، رنگ‌آمیزی ایمنی مثبت برای HBME،CD44،CK19

کارسینوم پاپیلاری (PC) شایع‌ترین نوع سرطان تیروئیدی است؛ عمدتاً در زنان رخ می‌دهد؛ در همه گروه‌های سنی دیده می‌شود ولی در دهه‌های سوم تا پنجم زندگی شایع‌تر است و 90 درصد بدخیمی‌های تیروئیدی دوران کودکی را تشکیل می‌دهد. 5 تا 10 درصد مبتلایان موارد پرتوتابی قبلی به سر و گردن در دو دهه اول زندگی دارند. اکثر موارد، از نظر کلینیکی، در زمان مراجعه لنفادنوپاتی گردنی متاستاتیک دارند، با این وجود پیش‌آگهی به ویژه در بچه‌ها و بالغین جوان خوب است. اغلب بازآرایی RET/PTC و موتاسیون BRAF دیده

می‌شود. PC ندرتاً کپسول‌دار است، به صورت نامنظم غده تیروئید را انفیلتره می‌کند و اغلب چندکانونی است و درجات متغیری از تغییر کیستیک دارد. شاه علامت هیستولوژیک تومور، ساختارهای پاپیلاری منشعب و شاخه شاخه با مرکز فیبروواسکولار است که با سلول‌های مکعبی یا استوانه‌ای با هسته‌های شیشه مات مفروش می‌شود. این سلول‌ها شیارهای هسته‌ای با یا بدون INCIS را نشان می‌دهند و اجسام ساموما در بسیاری از موارد دیده می‌شود.

اسمیرها در کارسینوم پاپیلاری سلولار هستند و قطعات متعدد پاپیلاری و سه بعدی با یا بدون مرکز عروقی دارند. اغلب، پاپیلا به صورت سالم با سوزن آسپیره نمی‌شود و به صورت صفحات مسطح دیده می‌شود. صفحات سلول‌ها حاشیه آناتومیکی مشخصی دارند که از یک ردیف سلول‌های مکعبی یا استوانه‌ای با همپوشانی و تجمع هسته‌ای تشکیل شده است. گاهی رأس یک پاپیلا به صورت تجمع شبه انگشتی سلول‌ها با یک حاشیه یکسان دیده می‌شود. گاهی مراکز بافت همبند پاپیلاهای واقعی بدون پوشش دیده می‌شود و از نظر تشخیصی کمک کننده است. قطعات ترابکولار (که در نئوپلاسم فولیکولار هم وجود دارد) در اسمیرها به صورت ساختارهای انگشتی شکل متصل به یکدیگر دیده می‌شود و نباید با پاپیلا اشتباه شود.

17 درصد موارد تجمعات سازمان یافته هم مرکز سلول‌های توموری با نمای گردبادی را نشان می‌دهد. محیطی‌ترین سلول‌ها بیضی شکل با هسته‌های عمود بر شعاع گردباد هستند. در موارد اندکی در اسمیر فقط سلول‌های پراکنده و تجمعات سن‌سیشیال دیده می‌شود که در این موارد تشخیص بر اساس نماهای هسته‌ای PC است.

سلول‌های توموری، بزرگی یکنواخت با سیتوپلاسم متراکم و مرزهای سلولی بسیار مشخص دارند. INCIS که کارکترستیک PC است در 90 درصد موارد دیده می‌شود. در 5 درصد سلول‌های توموری (10 درصد اگر با بزرگنمایی چشمی 100 در 2 تا 3 کانون بررسی شود) وجود دارد. INCIS اختصاصی PC نیست و در آدنوم آتیپیک، تومور ترابکولار هیالینیزه، کارسینوم مدولاری، کارسینوم آناپلاستیک، و ندرتاً در کارسینوم فولیکولار، تیروئیدیت هاشیموتو و نئوپلاسم‌های ژوکستاتیروئیدی (آدنوم پاراتیروئید، پاراگانگلیوما و غیره) دیده می‌شود.

INCIS حاشیه‌های بسیار واضح و با حدود مشخص و شبه غشایی دارند، نور را از خود عبور نمی‌دهند و قوام و رنگ سیتوپلاسمی دارند. احتمالاً به صورت سیتوپلاسم به دام افتاده در شیارهای عمیق هسته‌ای شروع می‌شوند که سرانجام از طریق کانون‌های ضعف غشای هسته‌ای در داخل هسته گیر می‌افتند. شیارها و انکلوزیون‌ها

معمولاً بطور همزمان وجود ندارند؛ احتمالاً به علت فشار انکلوژیون است که شیار هسته را باز کرده و از تشکیل شیار بیشتر جلوگیری می‌کند.

آرتیفکت‌ها مثل حباب هوا یا قطرات چربی می‌تواند INCIS را هم در نمونه رنگ شده با PAP و هم MGG تقلید کند. واکوئل‌هایی که نور را از خود عبور می‌دهند و نواحی رنگ پریدگی مرکزی با حدود نامشخص نباید به عنوان انکلوژیون پذیرفته شود. هسته‌های شفاف یا شیشه مات که در برش‌های بافتی دیده می‌شود در اسمیرها کروماتین هسته‌ای پودری بسیار ظریف دارد و یک نمای تشخیصی مهم به ویژه در اسمیرهای ثابت شده با اتانول و رنگ شده با PAP است.

نماهای هسته‌ای نامنظم، پیچ خوردگی‌های هسته و شیارها و خطوط طولی هسته در اسمیرهای سیتولوژیک (85 تا 100 درصد) و در برش‌های بافتی دیده می‌شود. شیارها در نمونه‌های ثابت شده در الکل دیده می‌شود ولی تشخیص آنها در نمونه‌های MGG دشوار است. خطوط یا شیارهای ممتد با حدود واضح که در تمام طول هسته ادامه دارد معیار دقیقی برای تشخیص است. وجود شیار هسته‌ای در 20 درصد سلول‌ها در میدان‌های میکروسکوپی انتخابی، جایی که شیارها شایع است بسیار به نفع PC است. شیارها به تعداد محدود در 70 تا 80 درصد نئوپلاسم‌های غیرپاپیلاری، در 50 تا 60 درصد ضایعات تیروئیدی غیر نئوپلاستیک و در تعدادی از تومورهای خارج تیروئیدی دیده می‌شود، همچنین کارسینوم متاپلاستیک و ملانوم هم جزء تشخیص افتراقی‌ها می‌باشد.

اغلب سلول‌های توموری واکوئل‌های سیتوپلاسمی شبیه حباب صابون ظریف (واکوئل‌های سیتوپلاسمی دیواره‌دار) یا سیتوپلاسم اسکواموئید (سلول‌های متاپلاستیک) را نشان می‌دهد. گاهی سیتوپلاسم متراکم و مارژین‌های سلولی با حدود مشخص، سلول‌های هرتل یا سلول‌های اسکواموس را تقلید می‌کنند. بعضی اوقات نیز متاپلازی اسکواموس واقعی و تغییر سلول هرتل دیده می‌شود. سلول‌ها با سیتوپلاسم واکوئله فراوان دیده می‌شود که شبیه هیستوسیت‌ها (سلول‌های کف‌آلود) است ولی نماهای هسته‌ای کارسینوم پاپیلاری دارد. چنین "متاپلازی سلول کف‌آلودی" در 50 درصد موارد کارسینوم پاپیلاری دیده می‌شود و در لبه‌های اسمیر وضوح بیشتری دارد. متاپلازی سلول کف‌آلود در گوآتر ندولارکیستیک با هایپرپلازی پاپیلاری و در ضایعات پاپیلاری پستان هم دیده می‌شود. ماکروفاژها و ذرات سلولی به ویژه در حضور تغییر کیستیک برجسته است. سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای به طور شایع دیده می‌شود و اگر متعدد باشد همراه با اندازه بزرگ‌تر تومور و احتمال بیشتر گسترش خارج تیروئیدی است. سلول‌های لنفوئیدی در 30 درصد موارد وجود دارد. کولوئید آدامسی شکل به صورت رشته‌ها یا قطعات ضخیم کولوئید متراکم و آبی تیره (MGG) است که نسبتاً از

کولوئیدی که در دیگر بیماری‌های تیروئیدی دیده می‌شود، متفاوت است. اجسام هم‌مرکز، لایه لایه، کلسیفیه شده (ساموما) در اسمیرهای سیتولوژیک در 0 تا 25 درصد موارد دیده می‌شود. آنها به صورت شفاف و با خاصیت انکسار نور هستند. قطرشان حدود 100 میکرومتر است و تیغه‌های هم‌مرکزی دارند که آنها را از گرانول‌های کلسیم دژنراتیو غیراختصاصی که در بسیاری از ضایعات تیروئیدی دیده می‌شود افتراق می‌دهد. اگرچه اختصاصی کارسینوم پاپیلاری نیست ولی زمانی که در بافت تیروئیدی غیر نئوپلاستیک یا غدد لنفی دیده می‌شود یک راهنمای مهم برای وجود کارسینوم پاپیلاری مخفی است. در اسمیرهای حاوی اجسام ساموما امکان دیده شدن گلبول‌های هیالینی لایه لایه، استوانه‌های هیالینی منشعب و رسوبات هیالینی نامنظم وجود دارد. ندرتاً، لایه‌های هم‌مرکز کلسیم بین لایه‌های هیالینی دیده می‌شود که پیشنهاد دهنده شکل اولیه یا پیش‌ساز اجسام ساموما است.

باید چندین معیار قبل از تشخیص سیتولوژیکی قطعی کارسینوم پاپیلاری مد نظر قرار گیرد: ترکیب INCIS، ساختارهای پاپیلاری بدون عروق خونی و سیتوپلاسم متاپلاستیک متراکم سه متغیر مهم هستند. وجود بیشتر یا مساوی 3 تا از نماهای پاپیلا، اجسام ساموما، شیارهای هسته‌ای، INCIS و کروماتین گرانولار ظریف تشخیص سیتولوژیکی کارسینوم پاپیلاری را تسهیل می‌کند، شیارهای هسته‌ای و INCIS مهم‌ترین معیارها هستند. حساسیت و ارزش پیشگویی تشخیص سیتولوژیکی در چند بررسی بزرگ از 60 تا 90 درصد می‌باشد. بزرگی هسته، آتیپی و هستک‌ها با عود ارتباط دارد. موتاسیون انکوژن BRAF که همراه با انتشار خارج تیروئیدی، عود و متاستاز غده لنفی است را می‌توان در نمونه‌های سیتولوژیکی تشخیص داد و در درمان مناسب کمک کننده است. همانند کارسینوم فولیکولار، سلول‌های کارسینوم پاپیلاری رنگ‌آمیزی دوگانه برای سایتوکراتین و ویمنتین دارند که در شناسایی منشأ تیروئیدی متاستازهای دوردست کمک کننده است. رنگ‌آمیزی ایمنی برای CD44، CK19، گالکتین 3 و p63 در تشخیص کارسینوم پاپیلاری ارزش دارد.

### مشکلات تشخیصی و تشخیص‌های افتراقی

- ✓ تغییر کیستیک
- ✓ لنفوسیت‌ها و سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای
- ✓ متاپلازی سلول هرتل
- ✓ هایپرپلازی پاپیلاری در ضایعات دیگر
- ✓ تومور ترابکولار هیالینیزه

- ✓ مقلدهای کارسینوم پاپیلاری
- ✓ واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری
- ✓ مقلدهای اجسام ساموما

مایع آسپیره شده از کارسینوم پاپیلاری کیستیک غیر کارکترستیک، قهوه‌ای یا شبیه خون تغییر یافته است. اگر سلول‌های اپیتلیالی خوب حفظ شده اندک باشد تشخیص به آسانی نادیده گرفته می‌شود. در حضور ماکروفاژهای متعدد به ویژه در دستجات سلولی باید به تشخیص کارسینوم پاپیلاری شک کرد. احتمالاً بعضی از این سلول‌ها، سلول‌های توموری دژنره پوشش کیست هستند که دچار ریزش شده‌اند. شاید اینها بیانگر متاپلازی سلول کف‌آلود در سلول‌های توموری هستند و معمولاً جستجوی دقیق، نماهای هسته‌ای PC را آشکار می‌سازد. اندازه بزرگ سلول، سودوانکلوزیون‌ها، شیارهای هسته‌ای و واکوئل‌های متعدد با حدود مشخص در سلول‌های هیستئوئیدی آتیپیک به نفع تشخیص کارسینوم پاپیلاری است.

سلول‌های توموری و قطعات توموری در مایع کیست اغلب اندک است که به علت فشار مایع کیست است و احتمال دارد در نمونه‌های سیتولوژی و هیستولوژی تشخیص داده نشود. حساسیت تشخیصی FNA در نئوپلاسم‌های کیستیک پایین و در حد 40 درصد است، بنابراین همه ضایعات کیستیک باید با احتیاط مدیریت شود. ترکیب معیارهای کلینیکی و سیتولوژیکی و نمونه برداری سوزنی با هدایت سونو تشخیص‌های منفی کاذب را به حداقل می‌رساند. متاستازهای غده لنفی گردنی PC اغلب کیستیک است و احتمال دارد سلول‌های اپیتلیالی خوب حفظ شده به دست نیاید، بنابراین اگر نمونه‌های یک غده لنفی گردنی غیر طبیعی فقط حاوی خون، مایع و هیستئوسیت‌ها باشد باید امکان PC متاستاتیک مد نظر قرار گیرد.

اسمیرهای PC که حاوی لنفوسیت‌ها و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای است شبیه تیروئیدیت هاشیموتو می‌شود، به ویژه واریانت اسکروزینگ منتشر PC که انفیلترای لنفوسیتی زیادی دارد. جستجوی دقیق نماهای هسته‌ای برای اجتناب از تشخیص منفی کاذب ضروری است. انفیلتراسیون سلول‌های فولیکولار و هرتل توسط سلول‌های لنفوئیدی پیشنهاد کننده تیروئیدیت هاشیموتو است، دستجات سه بعدی سلول‌ها و پاپیلا به نفع PC است.

متاپلازی سلول هرتل در سلول‌های توموری شبیه تومور سلول هرتل می‌شود. اگر همه سلول‌های توموری از نوع هرتل است باید واریانت اکسی فیلیک PC مد نظر قرار گیرد.

کانون‌های پاپیلاری (با ندرتاً اجسام ساموما) در گواتر ندولار هایپرپلاستیک و در بیماری گریوز دیده می‌شود. چنین ضایعات هایپرپلاستیکی نماهای هسته‌ای PC را کم دارد.

بسیاری از نماهای PC مثل INCIS، شیارها، ساختارهای پاپیلاری و اجسام ساموما به صورت تکی یا توأم در دیگر نئوپلاسم‌ها و ضایعات غیرنئوپلاستیک دیده می‌شود. ذرات کلسیفیه، کولوئید غلیظ و کریستال‌های اگزالات در ضایعات تیروئیدی خوش‌خیم اجسام ساموما را تقلید می‌کند، اما مورد آخری انکسار مضاعف دارد. ترشحات غلیظ کولوئیدی داخل لومن فولیکول‌ها در نوع سلول شفاف نئوپلاسم فولیکولار شبیه اجسام ساموما می‌شود. سلول‌های هیستئوسیتی در گواتر ندولار کیستیک شبیه نماهای هسته‌ای PC می‌شود که در این حالت رنگ‌آمیزی ایمنی برای CD68 در افتراق آنها مفید است. هرگز تشخیص سیتولوژیکی PC بر پایه ویژگی‌های سیتولوژیکی نیست بلکه ترکیب نمای سیتولوژیکی با پروفایل کلینیکی بیمار کمک کننده است.

#### **Reference:**

Orell & Sterrett's Fine Needle Aspiration Cytology, fifth edition, chapter 6.