

تشخیص غیرخطی آسیب غده تیروئید

کی. ام. بزنوگوف^{۷۷}

ال. وی. کوندراتیوف^{۷۸}

اس. ان. پولی^{۷۹}

مقدمه

تشخیص ریخت‌شناسی صحیح آسیب غده تیروئید در طی جراحی، به عنوان یکی از مهمترین و پیچیده‌ترین وظایفی که آناتومیست‌ها و جراحان با آن روبرو هستند در نظر گرفته می‌شود. هدف این پژوهش انتخاب یک تاکتیک جراحی بهینه برای تومورها و ضایعات تومورمانند غده تیروئید است، که با تایید دقیق فرایند و نیز تعیین گسترش آن در اندام و ورای اندام همراه است. تجربه استفاده از تشخیص غیرخطی کامپیوتری (NLS) در کلینیک‌های جراحی در دوره زمانی بسیار کوتاهی وجود دارد، که در طی آن نظرات نسبتاً متناقضی در زمینه میزان کارآمدی این روش بدست آمد. در میان نظرات اصلی در مخالفت با استفاده گسترده از NLS، ما باید به امکان کنار گذاشتن احتمال بدخیم بودن یک توده جدید (دارای مشابهت ریختی با تومورهای فولیکولی) در برخی نمونه‌ها اشاره کنیم. بدون کم‌اهمیت جلوه دادن این مشکل و براساس تجربه استفاده از NLS، تلاش کردیم تا اهمیت این روش برای انتخاب تاکتیک‌های جراحی بهینه و یافتن برخی تکنیک‌های عملیاتی برای بهبود کارآمدی و دقت بررسی‌های NLS را مورد بررسی قرار دهیم.

موضوع و روش‌های بررسی

^{۷۷} K.M. Beznogov

^{۷۸} L.V.Kondratyev

^{۷۹} S.N. Pauli

ما آسیب‌شناسانه غدد تیروئید ۶۸۲ بیمار که به دلایلی همچون اختلال گره‌های منفرد، هایپرپلازی منتشره و چند گره‌ای و بیماری‌های خودایمنی تیروئیدی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند را در ۲۰۰۰-۲۰۰۱ بررسی نمودیم. سیصد و بیست و شش عدد از تمامی جراحی‌ها با NLS همراه بودند. داده‌های NLS با نتایج نهایی بررسی‌های آسیب‌شناسی مقایسه شدند.

تحلیل نتایج

از بین ۶۸۲ عمل جراحی غده تیروئید، ۳۲۶ (۴۷٫۸٪) با بررسی NLS همراه شدند. بر اساس اطلاعات ما با توجه به رشد عمل‌های جراحی برای گواتر ندولر از ۷۰٪ به ۸۵٪ و همچنین افزایش موارد سرطان تیروئید از جمله ضایعات هایپرپلاستیک و خودایمن غده تیروئید، نیاز به استفاده از NLS نیز روبه افزایش است. ما در تعیین الگوی فرایند در طی ۳٫۶٪ از تمامی اعمال جراحی‌های انجام شده، ناموفق بوده ایم. در ۶۵٪ از مواردی که برای آنها تشخیص به تعویق افتاد، در فاز نهایی بررسی یک فرایند بدخیم تشخیص داده شد. تشخیص نادرست در طی عمل جراحی در ۴٫۸٪ از موارد اتفاق افتاد و سرطان تیروئید در ۵ مورد بیش از اندازه پیشرفته تشخیص داده شد. کارسینوما در طی ۳۸ عمل شناسایی نشد؛ در ۲۳ مورد از اعمال اندازه تومور از ۲٫۵ cm تجاوز نکرد و به فراتر از غده تیروئید نیز گسترش نیافت. هفده بیمار (۲٫۳٪)، نیاز به اصلاح برش غده تیروئید داشتند که در روز ۴-۵ ام پس از اولین جراحی صورت گرفت. حساسیت NLS برابر ۷۶٫۴٪، اختصاصی بودن برابر ۸۷٫۶٪ و دقت برابر ۷۸٫۶٪ در نظر گرفته شدند.

داده‌های ثبت شده از تجربه استفاده از NLS در یک کلینیک تخصصی جراحی، حاکی از فرصت‌های گسترده موجود برای انتخاب تاکتیک‌های جراحی بهینه برای درمان گواتر با استفاده از این روش و همچنین کاربری و به رسمیت شناخته شدن فزاینده NLS می‌باشد؛ برخلاف برخی مقالات چاپ شده اخیر که کارایی آن در طی جراحی را زیر سوال می‌برند. جدا از نشانه‌های کارآمدی بالا، یک فایده دیگر روش NLS، درصد بسیار پایین تشخیص‌های به تعویق افتاده آن است که در پژوهش ما زیر ۱٫۴٪ بودند. فواید روش، سرعت انجام (۱۰ یا ۱۵ دقیقه) و سادگی فنی نسبی این روش است.

براساس بررسی ما و برخی مدارک متنی، مشکلات موجود در بررسی NLS با تشخیص افتراقی میان آدنومای سلولی فولیکولی و سرطان تهاجمی فولیکولی کمینه در ارتباط هستند. همین موارد مسئول بیشتر نتایج تاخیری و اشتباه هستند. در سری بررسی‌های ما، نتیجه‌گیری نهایی در زمینه الگوی ۴۸ مورد از تومورهای دارای یک ساختار میکروفولیکولی یا ترابکولاری (که از میان آنها ۲۱ مورد خوش‌خیم و ۲۷ مورد بدخیم بودند) غیرممکن

بود. در ۵ مورد، پاسخ منفی کاذب بود. در همین حال، ۲۵۷ آدنومای فولیکولی و ۳۰ مورد سرطان فولیکولی به شکل صحیحی در طی جراحی تایید شدند.

مشخص است که مشکلات تشخیص افتراقی آدنومای فولیکولی و سرطان فولیکولی مرتبط به مشابهت بافتی و سلولی این دو فرایند است؛ عنوان می‌شود که شناسایی یک کارسینوما بدون نشانه‌های واضح بدخیمی شامل تومور کپسولی با تهاجم توموری بدون عروق غیرممکن است. در سرطان‌هایی که حداقل تهاجم را دارند، کانون توده منفرد به نظر می‌رسد. بعلاوه، این مناطق مهم برای تشخیص ممکن است زیر میکروسکوپ دیده نشوند و در صورت انتخاب محدود و تئادفی اهداف بررسی در طی عمل، ممکن است نادیده گرفته شوند.

ما پتانسیل شماری از صفات بالینی و میکروسکوپی برای استفاده در تشخیص افتراقی تومورهای فولیکولی غده تیروئید با استفاده از NLS را در نظر گرفته‌ایم. مقایسه‌ای با در نظر گرفتن سن و جنسیت افراد و همچنین اندازه گره‌های توموری میان ۶۱ مورد سرطان فولیکولی و ۱۶۲ مورد آدنوماهای فولیکولی صورت گرفت. با مطالعه پارامترها هیچ تفاوتی میان این دو گروه بیماران مشاهده نشد. نسبت مرد/زن در هر دو گروه یکسان بود - ۹:۱ و میانگین سن بیمارانی که تحت عمل آدنوما قرار گرفتند (42.36 ± 13.76) مشابه گروه بیماران سرطان فولیکولی بود (41.40 ± 16.14). مشخص شده است که سرطان فولیکولی در افراد مسن متداولتر بوده و در بچه‌ها و نوجوانان نادر می‌باشد. این شرایط می‌تواند نقطه مرجع کمی برای بررسی گره‌های منفرد غده تیروئید در بیماران کم سن و سال باشد. با بررسی ۸۹ مورد از تومورهای فولیکولی در بیمارانی که در ۳۰ سالگی تحت عمل قرار گرفته بودند، مشاهده شد که در یک سوم موارد، توده جدید بدخیم است.

برخی تفاوت‌ها در میانگین قطر گره‌های توموری وجود داشتند: 3.05 ± 1.45 cm برای آدنوما و 3.89 ± 1.77 برای سرطان فولیکولی ($p < 0.05$). در همین حال، برخورداری از یک محدوده اندازه یکسان (از ۱.۵ تا ۸) در بیماران هر دو گروه، این متغیر را به نشانگری غیرقابل اتکا در تشخیص افتراقی تومورها تبدیل کرد. هر دو نوع نئوپلاسم‌ها گره‌های منفردی ایجاد می‌کردند که به شکل مشابهی (حدوداً در ۸۰٪ موارد) با تغییرات مورفولوژیکی قابل توجه در غده تیروئید همراه نبودند. برخی تغییرات ثانویه مشخص همچون تصلب بافت، سخت‌شدگی، تغییرات کیستی، خونریزی‌ها و غیره در آدنوماهای فولیکولی بیشتر مشاهده شدند، با این حال برخی از این تفاوت‌ها به اندازه کافی معتبر نیستند.

به عقیده ما، راه‌حل مشکلات تفسیر ریخت‌شناسی بالینی الگوهای تومورهای فولیکولی، بیش از هر چیز بهبود تکنیک‌هاست که با توجه به برخی محدودیت‌های زمانی و سخت‌افزاری روش NLS بصورت ویژه اهمیت می‌یابد.

زمانی که با مشکلات تشخیصی مواجهه می‌شویم ما سری‌های مراکز را در هر ۳۰-۶۰ mm بررسی می‌کنیم. انجام بررسی در این مقیاس بزرگ، زمان بیشتری طلب می‌کند (۳۰-۴۵ دقیقه)، با این حال در بسیاری از موارد با انجام این کار می‌توان الگوی یک تومور فولیکولی را مشخص کرد. اگر پس از بررسی مراکز اضافه باز هم نتایج دلخواه حاصل نشوند، تشخیص پس از جراحی انجام می‌گیرد. بر اساس مشاهدات ما ۶۵٪ موارد تشخیص تاخیری، شامل تومورهای بدخیم می‌شود. با این حال، این تومورها حداقل رشد تهاجمی بدون کپسول گره یا عروق منفرد آن را دارند. عدم حضور متاستاز در ۹۵-۹۹٪ این نوع تومورها به دنبال عمل جراحی برای معالجه سرطان فولیکولی، انجام حداقل تهاجم به کپسول و درگیری برخی از عروق منفرد (تا ۵ عدد)، همگی دلایل قانع‌کننده‌ای هستند برای آنکه این تومورها را به عنوان فرایندهای از نظر بالینی "مرزی" که پتانسیل بدخیمی آنها مشروط می‌ماند دسته‌بندی شوند و در نتیجه برش تیروئید با حفظ بافت (لوبکتومی با تنگه تیروئیدبرداری و تیروئیدبرداری بخشی) مشابه آنچه برای جراحی آدنومای فولیکولی پیشنهاد می‌شود برای این موارد نیز توجیه‌پذیر است.

بنابراین بررسی NLS تومورهای فولیکولی تیروئید می‌تواند به عنوان متدی کارآمد برای گزینش رویکرد جراحی مناسب بکار گرفته شود، چرا که در صورت برخورداری از تجربه کافی و عملکرد مناسب، امکان تشخیص برخی فرم‌های متفاوت (از نظر بالینی) سرطان تیروئید فراهم می‌شود؛ فرم‌هایی که در حقیقت به جراحی رادیکال و درمان پسا جراحی نیاز دارند.

سرطان پاپیلاری متداول‌ترین شکل کارسینومای غده تیروئید است. این سرطان به شکل صحیح با استفاده از روش NLS در ۶۳٪ از موارد تشخیص داده شد و در ۲۶٪ از موارد نیز تشخیص داده نشد و مسئول تشخیص تاخیری در ۰٫۶٪ از مشاهدات بود. برخلاف تومورهای فولیکولی، بیشتر انواع سرطانها پاپیلاری، عموماً تفاوت‌های بافتی مشخصی با فرایندهای تکثیری خوش‌خیم دارند، نشانه‌های مشخص نفوذ به بافت‌های پیرامونی و ایجاد ضایعات متاستازی در گره‌های لنفاوی تا پیش از زمان زمان جراحی، همگی باعث می‌شوند تشخیص یک فرایند بدخیم براحتی و حتی بدون داشتن تجربه عملی کافی ممکن شود. مشکلاتی که ما با آنها روبرو شدیم، عمدتاً به میکروکارسینومای پاپیلاری که ۱۷٪ از موارد تشخیص داده نشده در طی جراحی را به خود اختصاص داده و همچنین به نوع فولیکولی درون کپسول سرطان پاپیلاری که مسئول باقی (۲۹٪) اشتباهات تشخیصی است، مرتبط می‌شدند.

مشکلات میکروکارسینومای پاپیلاری در NLS به جست‌وجوی ماکروسکوپی برای یک مرکز سرطانی در بخش‌های برداشته شده از غده تیروئید مرتبط است، چرا که تغییرات ایجاد شده در غده تیروئید در این حالت، مشابه تغییرات ایجاد شده توسط چندین فرایند خودایمنی و گواتر چندگرهی است. با این حال میکروکارسینوما در ۴۵

مورد در طی جراحی تشخیص داده شد؛ از جمله ۱۵ مورد که در آنها اندازه تومور زیر ۰,۴ cm بود. در ۲۳ مورد میکروکارسینومای پاپیلاری توسط NLS شناسایی نشد، جراحی برای گواتر چندنودالی (۱۵ مورد) و التهاب تیروئید خودایمنی (۸ مورد) صورت گرفت که میزان نیاز به دخالت جراحی را تعیین کرد. (تیروئیدبرداری کامل یا ناقص). اندازه کانون‌های میکروسرطانی تشخیص داده نشده، از ۰,۴ تا ۰,۹ cm متغیر بود و بیش از غده تیروئید نبود. هیچ کدام از بیماران تحت تاثیر کارسینومای کمونی، به یک عمل جراحی دیگر برای برش بیشتر غده تیروئید نیاز پیدا نکردند.

میکروکارسینومای پاپیلاری معمولاً بصورت موضعی در غده تیروئید باقی می‌ماند، بویژه در افراد مسن و همیشه نیز پتانسیل‌های بدخیمی خود را به شکل پیامدهای بالینی بروز نمی‌دهد (I.L. Avetisyan, 1999). روند پیشرفت شمار زیادی از اینگونه تومورها کاملاً مطلوب است. در عین حال یک رابطه مستقیم میان اندازه کانون میکروکارسینومای پاپیلاری و فرکانس متاستاز آن به گره‌های لنفاوی گردنی یافت شد. براساس اطلاعات ما و برخی نتایج بالینی دیگر، تومورهای بزرگتر از ۰,۵ cm نسبت به کانون سرطانی میکروسکوپی ریسک بالاتری از متاستاز بالقوه داشته و برای درمان آنها به رویکردهای رادیکالی‌تری نیاز است. در این رابطه، تهیه یک سری عکس‌های موازی از بافت تیروئید در جهت‌های مختلف برای بررسی کانون‌های سرطانی در طی پژوهش ماکروسکوپی توصیه می‌شود. براساس مشاهدات ما این تکنیک ممکن است در تشخیص ۵۲٪ از میکروکارسینوماهای پاپیلاری تا اندازه ۰,۴ cm و ۶۸,۶٪ از تومورهای بزرگتر از ۴,۰ cm موثر باشد و در بیشتر موارد انتخاب صحیح رویکرد جراحی را تضمین می‌کند.

براساس نظر بیشتر پاتولوژیست‌ها، تشخیص سرطان فولیکولی از سرطان پاپیلاری یکی از دشوارترین مشکلات بررسی NLS است. تایید نادرست این نئوپلاسم‌ها، گاهی به انجام یک عمل جراحی متفاوت از آنچه مورد نیاز است منجر می‌شود. در میان دشواری‌های تشخیص این نوع تومورها، باید به برخی از تغییرات مصنوعی در هیستوگرام سلول‌های توموری اشاره کنیم که مانع تشخیص معیارهای سلولی مهم در سرطان پاپیلاری می‌شوند. در مشاهدات ما، نوع فولیکولی سرطان پاپیلاری در ۴۳ مورد گزارش شد؛ در ۲ مورد از آنها، تشخیص تا پس از بررسی نهایی به تعویق افتاد و در ۵ مورد (۳,۲٪) نتیجه بررسی، منفی کاذب بود. در هیچکدام از موارد، هیچ نشانه‌ای از ضایعه متاستازی در گره‌های لنفاوی گردنی دیده نشد. با توجه به مشابهت طیفی سرطان پاپیلاری محصور در کپسول فولیکولی با گواتر آدنومایی، تفاوت‌های سلولی، معیارهای تعیین‌کننده در تشخیص تفکیکی هستند. جهت ارزیابی آنها در موارد مشکوک، برخی گسترش‌های فشاری را نیز بررسی کردیم که در بیشتر موارد به شناسایی برخی تغییرات در صفات هسته‌ای سرطان پاپیلاری تیروئید مانند شکل نامنظم، کناره‌های لبه‌دار،

پیچ خوردگی‌های عمیق درغشای هسته‌ای، لبه‌های شیارهای درون سلولی و انکلوزیون‌هایی با کروماتین متراکم جانبی، پراکنش ظریف کروماتینی و غیره می‌انجامد و همچنین برای ارزیابی غیرمستقیم برخی صفات یکپارچه سلول‌های توموری و الگوی انتشار التهابی نیز کاربرد دارد. از میان برخی از نشانه‌های بافتی مشکوک به سرطان که در یک بخش یخ زده مشاهده شدند، ما می‌توانیم از چندریختی فولیکول‌های پوشیده شده با اپیتلیوم مکعبی، کلونیدهای دارای ته رنگ زیاد (در صورت فیکس شدن در الکل!) و/یا حفره‌دار شدن جانبی آنها، چسبندگی نزدیک فولیکول‌ها به یکدیگر به دلیل استرومای محدود بخش مرکزی گره، خونریزی در لومن فولیکول، فراوانی سیدروفاژها و سلول‌های چندهسته‌ای و غیره نام ببریم.

در سال‌های اخیر متون زیادی برای تعیین سودمندی بررسی‌های NLS، نتایج آن را با نتایج در دسترس بیوپسی آسیپراسیون غده تیروئید مقایسه کرده‌اند. مشخص شده است که بررسی سلولی به خاطر در دسترس بودن، قیمت پایین در مقایسه با سایر روشها، عدم ایجاد تروما و از همه مهم‌تر دقت بالا، روشی با بیشترین گستردگی کاربردی در تشخیص پیش جراحی اشکال گره‌ای گواتر است. پیشرفت در تشخیص تومورهای تیروئیدی با استفاده از تکنیک‌های بررسی سلولی، پژوهشگران را به نتیجه‌گرایی در انتخاب یک رویکرد جراحی تشویق کرده است.

در این رابطه، ما باید پس از تحلیل مشاهدات خود و تجربه عملی متخصصان در شماری از کلینیک‌های معروف دنیا، میزان توجه‌پذیر بودن این رویکرد را تعیین کنیم.

در میان برخی مشکلات اصلی از بیوپسی آسیپراسیون با سوزن نازک (FNAB) که تحت کنترل اسکن فراصوتی صورت گرفت، ما می‌توانیم به ناکافی بودن مقدار آسیپراسیون برای تشخیص اشاره کنیم و همچنین برخی شرایطی که اجازه پیش‌بینی یک برآیند بدخیم در گره تحت آزمایش را نمی‌دهند. در حالی که در مثال آخر، ممکن است مشخص شود یک روند تکرارشونده برای ۳۰٪ از بیماران کارآمدتر است، اما برای حل سایر مشکلات به حذف تومور به کمک جراحی و تایید بافت‌شناسی متعاقب آن نیاز است. براساس برخی متون علمی، شمار تومورهایی که پتانسیل بدخیمی آنها را بر اساس نتایج FNAB نمی‌توان رد کرد، از ۱۱٪ فراتر می‌رود. در بیشتر موارد (در حدود ۷۰٪) این نوع مشکلات تشخیصی توسط آدنومای فولیکولی ایجاد می‌شود.

براساس اطلاعات حاصله از ۳۳۸ بیماری که پس از FNAB اولیه جراحی داشتند، فرآیند بدخیمی در ۴۱ مورد از نظر سلولی رد نشد. در ۲۶ مورد از این مشاهدات، آدنومای فولیکولی و در ۱۵ سرطان تیروئیدی تایید شد (۲ فولیکولی، ۳ مدولاری و ۱۰ کارسینومای پاپیلاری). در تمامی موارد NLS به ما امکان تشخیص اختصاصی و پرهیز از اشتباهات در تعیین میزان برش تیروئید را می‌دهد.

مشکل دقت FNAB اهمیت کمتری ندارد. بر اساس برخی گزارشات اخیر، حساسیت و اختصاصی بودن FNAB تیروئید نزدیک به ۱۰۰٪ است. در همین حال، تفسیر داده‌های بدست آمده به دلیل رویکردهای متفاوت تحلیلی آنها مشکل است. برای مثال، متخصصان در برخی کلینیک‌هایی که در آنها نتایج بشدت دقیق بوده‌اند، تنها به برخی نتایج خاص سلولی توجه کرده و به دسته‌ای از تومورها که تصویر سلولی آنها تنها دلایلی برای مشکوک شدن به یک تغییر بدخیم را می‌دهد بی‌توجه بوده‌اند. در تحلیل FNAB برخی پژوهشگران آدنومای فولیکولی را به عنوان تومورهای بدخیم در نظر می‌گیرند. هرچند این نوع رویکرد ممکن است راهنمایی در طی جراحی فراهم آورد، اما به هیچ عنوان نمی‌تواند از نظر انتخاب رویکرد جراحی قابل توجیه باشند. تحلیل برخی متون نشان می‌دهد که FNAB می‌تواند انتخاب رویکرد درست جراحی را تنها در ۷۰-۷۵٪ از موارد تضمین کند. نتایج ارزیابی اثربخشی FNAB پس از دسته‌بندی نتایج مشکوک به سرطان به عنوان تومورهای بدخیم و آدنوما به عنوان تومور خوش‌خیم، در ادامه آورده می‌شوند: حساسیت - ۹۲,۱٪؛ اختصاصی بودن - ۹۴,۴٪؛ دقت - ۹۳,۴۵. بنابراین داده‌های FNAB می‌توانند برای تصمیم‌گیری درباره مقادیر مناسب جراحی برای ۹۰٪ از بیماران کمک کننده باشند؛ چیزی که از نظر تخصصی نمی‌تواند کافی باشد و دلیلی برای تکمیل کردن FNAB با بررسی NLB است.

با مقایسه نتایج FNAB و NLS مشخص شد که از ۲۷ نتیجه منفی کاذب از بیوپسی پانچ (حفره‌ای)، در طی جراحی ۲۱ کانون رشد بدخیم در بین چندین گره گواتری خوش‌خیم تشخیص داده شد. حالت آخر که از نظر پیامدهای بالینی متداول محسوب می‌شود، باعث شد FNAB برخی کانون‌های سرطانی کمونی با اندازه cm ۰,۲-۱ را پیش از جراحی تشخیص داده نشده باقی بگذارد. دقت ناکافی تفسیر سلولی از الگو یک محفظه کیستی در G111، نیز نیازمند یک تایید در ضمن عمل جراحی است. در سری ما در طی FNAB ۲ مورد از سرطان پاپیلاری درون کپسولی با تولید کیست به نادرستی به عنوان فرایند خوشخیم تشخیص داده شدند که این تشخیص اشتباه با استفاده از روش NLS اصلاح شد.

یک هدف مهم دیگر بررسی حین جراحی، اصلاح نتایج مثبت کاذب احتمالی FBAB است. در گروه ۴۹۷ نفری ما که براساس نتایج FNAB دارای توده‌های خوش‌خیم جدید بودند، در ۲ مورد شک وجود سرطان پاپیلاری وجود داشت و احتمال بدخیم نبودن پروسه در ۲۶ مورد رد نشد. اصلاح تشخیص اشتباه الگوی فرایند در طی جراحی، به ما امکان انتخاب موثرترین رویکرد جراحی در تمامی موارد را می‌دهد.

نتیجه‌گیری

۱. بررسی NLS تومورهای تیروئید متدی کارآمد برای انتخاب رویکرد جراحی برای انواع گواترهای گره ای و منتشره است.
۲. انجام NLS پس از FNAB، به شکل قابل توجهی دقت بررسی‌های ریخت‌شناسی در فاز اولیه را برای بیماران افزایش می‌دهد و رویکرد جراحی غده تیروئید را بهینه‌سازی می‌کند.
۳. این دلیلی مهم در تایید تاثیر مثبت استفاده از بررسی NLS به همراه FNAB است.