



جامعة دمشق
كلية الطب البشري

العلاقة بين مشعرات الصفائح وفرط تصنع بطانة الرحم وسرطان باطن الرحم

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

رئاسة وإشراف
الأستاذة الدكتورة سوزان الطبراني

إعداد الدكتورة
وجدان عبد الحساني

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا إِلَهَ إِلَّا أَنْتَ

إِلَّا أَنْتَ حَسْبُنَا اللَّهُ

أَنْتَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْكَ

كلمة شكر

مع أفول شمس خمس سنوات من التعب والجهد
والدراسة ، ها أنا اليوم أقف على أعتاب مرحلة
جديدة من العلم والعمل ، متذكراً تلك السنين
التي مضت وما تعلمت وتلقيت من أساتذتي
الكرام الذين أتوجه لهم بجزيل الشكر.
وأخص بالشكر :

**الأستاذة الدكتورة سوزان الطبراني رئيسة قسم التوليد
والمشرفة على هذه الرسالة.....**

الأستاذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم:

الأستاذ الدكتور جميل طالب

الأستاذ الدكتور محمد نذير ياسمينه

وأخيراً أتمنى من الله عز وجل أن أكون عند حسن ظن الجميع.....

الإهداء

1. إلى من كان نجاحي هدفه ومنه إلى من أضاء لي درب الحياة.....
إلى من حثني على العلم والإيمان وزرع فيني الإخلاص والوفاء
إلى من أرادني طموحه حتى صرت كما أردت ، إلى من أعطى دون مقابل
إلى من كان بعمره وروحه جسراً لأصل إلى شاطئ الأمان
إلى من أبى أن يرى الدنيا إلا من خلال أبنائه
إلى من أطمح لأجله أن تعلق قامتي لتعانق عنان السماء وتكبُّ باعتزاز لتقبيل رأسه
الطاهر.....

مهما فعلت وكتبت فلن أتمكن من ردّ ذرة من جميله ومعروفه

فها أنا اليوم أكتب هذه الكلمات بعد أن وصلت إلى هذه المرحلة

بفضل الله ثم بفضلهِ وتعبه

صاحب القلب الكبير والعقل الراجح
والدي العزيز (عبد الحساني) حفظه الله

2- إلى من تحمل عني وتساندني حين تخورُ قواي يا من أرى في قربها نفسي

إلى من جعل الله الجنة تحت قدميها ، ووهبها من حنانه
إلى أول كلمة ترددت حروفها على شفتي (ماما)
إلى من هي أكبر من الكلمات ، إلى من تعجز الجبال عن حمل ما تحمل
إلى من يغار منها العطاء لأنها أكبر من أي عطاء

نبع الحنان وروض الجنان
والدتي الغالية (مريم) حماها الله

3- إلى من استمدّ من ذكراهم دفء طفولتي ، إلى ورود حياتي وزينة عمري

إلى من تجري في عروقي وعروقهم ذات الدماء من قاسموني همومي وأحزاني
روحي برويتهم تندى بأطيب عبير

إلى أصدقائي الذين ولدتهم أُمي سر سعادتي وبهجة قلبي ، إلى كنز عمري الغالي....

إخوتي الاعزاء

الفهرس

المحتويات

القسم الأول-النظري

- أمراض البطانة الرحمية
- السرطان والالتهاب
- الصفحات

القسم الثاني-العملي

- منهج البحث
- عرض نتائج البحث
- المناقشة
- التوصيات

القسم الثالث-المراجع

القسم الرابع-ملاحق

قائمة اختصارات

Federatioal International of Gynecology & Obstetrics	FIGO
الاتحاد الدولي للنسائية والتوليد	
Tumour Necrosis Factor	TNF
العامل المنخر للورم	
Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	NF κ B
العامل النووي المعزّز للسلسلة الخفيفة كابا من الخلايا B المفعلة	
Epidermal Growth Factor	EGF
عامل النمو	
Vascular Endothelial Growth Factor	VEGF
عامل النمو البطاني الوعائي	
Oestrogen Receptor	ESR
مستقبل الإستروجين "له شكلان 1,2"	
Progesterone Receptor	PGR
مستقبل البروجسترون "له نمطان A,B"	
selective ESR modulators	SERM
معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية	
matrix metalloproteinases	MMP
أنزيمات البروتياز المفلّزة المطرقية	
fibroblast growth factor	FGF
عامل نمو الأرومة الليفية	
Platelet Mean Volume	MPV
حجم الصفيحات الوسطي	
Platelet Distribution Width	PDW
نطاق انتشار الصفيحات	
Plateletcit	PCT
النسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفيحات	

القسم الأول

النظري

أمراض البطانة الرحمية:

فرط تصنع باطن الرحم Endometrialhyperplasia:

يتم تصنيف أنماط فرط التصنع حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 1994م إلى أربع

أنماط: بسيط نموذجي، ومركب نموذجي، وبسيط لانموزجي، ومركب لانموزجي. ومن

الشائع في الممارسة السريرية أن تترافق اللانموزجية مع البناء المركب للبطانة.

يترافق فرط التصنع مع زيادة خطورة سرطان باطن الرحم الغدي من النمط الغدي الصرف،

وتكون النسب المئوية لذلك متزايدة مع ازدياد الشذوذ البطني؛ فهي 1% في فرط التصنع

البسيط النموذجي، و3% في فرط التصنع المركب النموذجي، وهذه الآفات السابقة قد

تتراجع عفوياً أو تعالج هرمونياً.

يصبح خطر سرطان باطن الرحم معتبراً مع وجود اللانموزجية، وتبلغ الاحتمالية 25-

40% (McCluggage WG et al., 2006).

في فرط التصنع البسيط يكون التناسب غدد/لحمة طبيعياً وفي بعض الحالات قد يكون

مرتفعاً بشكل خفيف. أما في فرط التصنع المركب فيكون التناسب مرتفعاً. يحدد وجود

اللانموزجية اعتماداً على وجود أو غياب اللانموزجية النووية.

سرطان باطن الرحم Endometrial carcinoma:

إن سرطان باطن الرحم هو سرطان غدي ينمو على حساب ظهارة باطن الرحم، أشيع السرطانات في البلدان الغربية المتقدمة، مع معدل وقوع سنوي يبلغ 10-20 حالة لكل 100000 سيدة، في الولايات المتحدة تشخص 36000 حالة سرطان باطن رحم غازي سنوياً (Revel A, 2009)، وأكثر الإصابات بعد سن الضهي، مع وجود 86% من الحالات فوق 50 سنة، علماً إن 5% من الحالات تصادف قبل الأربعين من العمر (Akhmedkhanov A et al., 2001).

إن السرطانة الغدية في باطن الرحم تترافق عادة مع التحريض الأستروجيني المديد غير المعاكس. تتضمن عوامل الخطر: عديمات الولادة، والضهي المتأخر والعلاج الهرموني المعيب بالأستروجين فقط دون تعديله بالبروجسترون، استعمال التاموكسيفين، المبيض متعدد الكيسات ، أورام المبيض المفرزة للاستروجين ، البدانة، الداء السكري، ارتفاع الضغط الشرياني، ونمط الغذاء (Berek JA et al., 2007).

إن الميزة المشتركة بين عوامل الخطر هي التعرض المديد أو الزائد للإستروجينات، وهو ما أدى إلى وضع نظرية الإستروجين غير المعاكس لتفسير تطور السرطان الغدي في باطن الرحم (Akhmedkhanov A et al., 2001).

إن عدد آخر من عوامل الخطر لتطور السرطان يفعل عملية أخرى في تطور السرطان تدعى الالتهاب inflammation (Modugno F et al., 2005).

الأنماط الباثولوجية:

على ما يبدو يوجد نمطان باثولوجيان مختلفان لسرطان باطن الرحم [Lax SF. 2004]:

النمط الأول: غدي ويشكل حوالي 75-85 % من الحالات ويحدث عند الشباب، والسيدات حول سن الضهي، مع قصة تعرض لاستروجين غير معاكس، إما داخلي المنشأ أو خارجي، وعند هؤلاء السيدات قد تبدأ الأورام كفرط تصنع في البطانة ويتطور لسرطان، تميل هذه الأورام (المعتمدة على الاستروجين) لتكون جيدة التمايز وتملك إنذاراً أفضل من الأورام التي لا تترافق بفرط استروجين.

النمط الثاني: ويحدث عند السيدات بدون مصدر للحث الاستروجيني، وهذه الأورام تحدث بشكل عفوي ولا تترافق باثولوجياً مع فرط تصنع البطانة، ولكن يمكن أن تنشأ على قاعدة بطانة رحمية ضامرة، ونسجياً هي من النمط الرائق الخلايا والمصلي الحليمي، وهي أقل تمايزاً وتترافق بإنذار أسوأ من الأورام المعتمدة على الاستروجين، وتميل هذه الأورام للحدوث عند السيدات المسنات، بعد سن الضهي، النحيفات، وتترافق عادة مع طفرات في

.P53

التشريح المرضي:

توجد عدة أنماط باثولوجية لسرطان باطن الرحم، أكثرها شيوعا الورم الغدي الصرف

Adenocarcinoma الذي يحتل 80% منها .

يوضح الجدول (1) التصنيف النسيجي لسرطان باطن الرحم.

جدول (1) تصنيف سرطان باطن الرحم

Endometrioid adenocarcinoma
Mucinous carcinoma
Papillary serous carcinoma
Clear cell carcinoma
Adinosquamous carcinoma
Undifferentiated carcinoma
Mixed carcinoma

يحدّد تمايز السرطان والمعبر عنه بالدرجة بالنمط الهندسي لنمو وميزات النوى، وتوزّع

حسب نظام FIGO المقترح عام 1989 إلى ثلاث درجات موضحة في الجدول رقم (2).

جدول رقم (2) تصنيف FIGO لدرجات سرطان باطن الرحم :

Histopathologic degree of differentiation:
G1 <5% nonsquamous or nonmorular growth pattern
G2 6%-50% nonsquamous or nonmorular growth pattern
G3 >50% nonsquamous or nonmorular growth pattern

تحديد المرحلة الجراحي:

يجب إخضاع معظم مريضات سرطان بطانة الرحم لتحديد جراحي للمرحلة معتمد على التصنيف المنقح لمراحل سرطان جسم الرحم لعام 2009 الصادر عن الاتحاد الدولي للمولدين والنسائيين (Berek JA et al., 2009):

المرحلة I: الورم محصور في جسم الرحم.

IA . الغزو معدوم أو أقل من نصف سماكة العضلة الرحمية.

IB . الإصابة ممتدة إلى نصف العضلية أو أكثر.

المرحلة الثانية II : الورم ممتد إلى سدى عنق الرحم ولكن لا يتجاوز الرحم.

المرحلة III : انتشار الورم محليا أو ناحيا.

IIIA : امتداد الورم إلى مصلية الرحم و/ أو الملحقات.

IIIB :إصابة المهبل و / أو ما حول الرحم.

IIIC : انتقالات حوضية و / أو ما حول الأبهريّة.

IIIC1 : إيجابية العقد الحوضية.

IIIC2 : إيجابية العقد ما حول الأبهريّة مع / أو بدون إصابة العقد الحوضية.

المرحلة الرابعة IV : غزو المثانة و/ أو مخاطية الأمعاء و / أو استعمارات بعيدة.

IVA : غزو المثانة و / أو مخاطية الأمعاء.

IVB : انتقالات بعيدة ، وداخل البطن و / أو العقد المغبنية.

الأعراض :

إن العرض الأكثر شيوعاً هو النزف بعد سن الضهي، وقد تظهر الأعراض قبل سن الضهي، قد يحتبس الدم داخل الرحم في النساء بعد سن الضهي بسبب تضيق عنق الرحم أو بسبب انسداده بالورم مما يؤدي إلى تقيح الرحم مما يسيء للإنذار (Berek JA et al., 2007).

التشخيص:

1. تجريف الرحم المجزأ.
2. تنظيف باطن الرحم وأخذ خزعة من الآفة عن طريق التنظير.
3. أخذ خزعة من باطن الرحم ويمكن إجراؤها في العيادة الخارجية.

العلاج :

العلاج الجراحي: استئصال الرحم التام مع الملحقات مع أخذ غسالة بريتوانية، وتؤخذ خزعات من المريضات اللواتي يستطب فيهن استئصال العقد للمفاوية الحوضية وحول الأبر، كما تؤخذ عينات من الثرب أو يستأصل الثرب جزئياً.

العلاج الشعاعي: أصبحت الجراحة البدئية المتبوعة بالعلاج الشعاعي التدبير الأكثر قبولاً في معالجة سرطان باطن الرحم في أدواره المبكرة. وهناك استطب للعلاج الشعاعي بمفرده حين يوجد مشاكل طبية حادة أو مزمنة تمنع الجراحة. وهناك حالات متقدمة يستطب فيها التشعيع قبل الجراحة ثم إجراء التداخل الجراحي كالسابق.

العلاج الكيميائي: دور العلاج الكيميائي في الانتقالات الورمية أو الناكسة دور ملطف.

العلاج الهرموني: البروجستوجينات لها دور جيد في علاج الأورام جيدة التمايز أكثر من الأورام سيئة التمايز وقد نجم عنها استجابة 47 % في الأورام جيدة التمايز، وفي 20 % من الانتقالات الرئوية (Berek JA et al., 2007).

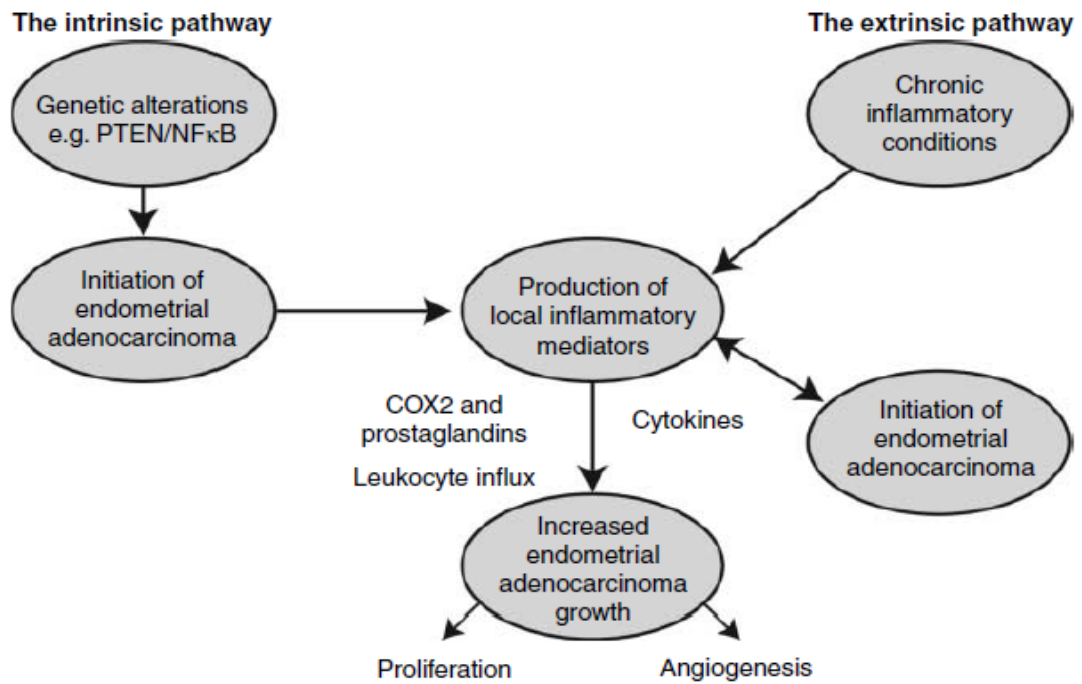
الوقاية:

تناول حبوب منع الحمل لمدة لا تقل عن 12 شهر يعتقد لها دور في الحماية من الإصابة بسرطان باطن الرحم (Berek JA et al., 2007).

السرطان والالتهاب:

اقترح مفهوم الترابط بين السرطان والالتهاب قديماً، ويعود ذلك إلى القرن التاسع عشر حين اقترح Virshow أن الكريات البيضاء قد تكون سبب النمو الورمي بعد ملاحظة ارتشاح الكريات البيضاء في أورام من أنسجة تعرضت لحالات التهابية مزمنة (Balkwill F et al., 2004).

افترض حالياً إن المسارات الالتهابية تعمل كمؤثر في النمو الورمي بآليتين هما المسارات الالتهابية الداخلية والخارجية (Mantovani A et al., 2009; Colotta F et al., 2009). في المسار الداخلي يزداد التعبير عن العوامل الالتهابية بعد بدء السرطان بطفرات وراثية مما يؤدي إلى تفعيل النمو الورمي. أما في المسار الخارجي فإن الحالات الالتهابية الحالية تؤدي إلى بدء التسرطن.



الشكل (1) الأوجه الالتهابية في تطور سرطان باطن الرحم

ساهمت البيانات الوبائية في دعم فرضية الالتهاب الخارجي في بدء السرطان، حيث أظهرت أن الأمراض الالتهابية تؤهب المصابين لأنماط محددة من السرطان، على سبيل المثال يترافق الداء المعوي الالتهابي مع ازدياد خطر سرطان الكولون (Flossmann E et al., 2007). ويترافق التهاب البروستات مع ازدياد خطر سرطان البروستات (Sandhu JS. 2008)، ويؤدي الخمج ببعض الميكروبات المحددة لازدياد خطر سرطان المعدة (Suzuki H et al., 2009)، ويضاف لذلك أن التناول المديد لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من قبل المرضى مع خطر تسرطن ينقص بشكل هام من ذلك الخطر (Flossmann E et al., 2007).

تقوم فرضية المسار الالتهابي الداخلي البديلة على أنه بعد بدء السرطان فإن إنتاج الوسائط الالتهابية من قبل الخلايا هو ميزة واضحة لتحفيز تطور الورم، ومن هذه الوسائط السيتوكينات، والبروستاغلاندينات، والكريات البيضاء وتحدث تعديل واسع في النسيج يتضمن التكوّن الوعائي angiogenesis (Wallace AE et al., 2010).

يقوّي هذه النظرية دراسات حالات التثبيط الالتهابي في الأورام. أدت الوقاية من تفعيل السيتوكينات في المخبر في العديد من أنماط الأورام إلى نقص نمو الورم وحتى في بعض الحالات إلى تراجعها (Sparmann A et al., 2004; Loberg RD et al., 2007)، وأكثر من ذلك فإن التجارب حول استخدام معاكسات سيتوكين الطليعة الالتهابية العامل المنخر للورم (TNF) لدى مرضى سرطان الكلية أعطت نتائج إنذارية واعدة بعد 12 شهر (Harrison

(ML et al., 2007)، ودعمت مثل هذه الدراسات نظرية أن المسارات الالتهابية في الأورام يمكن أن تعدّل من نمو الورم.

يعتمد مفهوم تداخل الالتهاب في بدء وتطور السرطان الغدي لبطانة الرحم على أن بطانة الرحم في الدورة الطمثية تعتبر كموقع لالتهاب متكرر ومنتظم، بالإضافة إلى أن التغيرات الهرمونية والوراثية التي تحدث باكراً في تطور السرطان الغدي لبطانة الرحم يمكن أن تؤدي إلى تنظيم أعلى للوسائط الالتهابية.

الالتهاب في الدورة الطمثية الطبيعية:

إن الرحم عضو ديناميكي فريد؛ وإن البطانة الرحمية هي نسيج نوعي بشكل مرتفع، وتتألف من طبقة وظيفية أقرب إلى لمعة الرحم، وتدعم بطبقة قاعدية مجاورة للعضلية الرحمية.

تخضع بطانة الرحم لدى السيدات قبل سن الضهي لدورات منتظمة من التكاثر، والتكون الوعائي، والتمايز استجابة لتغيرات منتظمة في الهرمونات الستيرويدية الجنسية "الإستروجن والبروجسترون" والتي تفرز من قبل المبيض.

إذا لم يحدث تعشيش للبيضة الملقحة خلال الطور الإفرازي المعتمد على البروجسترون فإن الطبقة الوظيفية تتسلخ كنتالي لتراجع الجسم اللوتينيني بسبب انخفاض البروجسترون ويحدث الطمث (Jabbour HN et al., 2006).

كان أول ربط للدورة الطمثية البشرية مع حدثية شفاء الجروح الالتهابية بواسطة Finn عام 1986م والذي وصف التشابه بين الحدثيتين، ويتضمن التشابه:

- ازدياد الجريان الدموي والنفوذية الوعائية.
 - تمايز النسيج اللحمي "التشكل الساقطي decidualisation" والذي يشابه النسيج الحبيبي في شفاء الجروح.
 - الارتشاح بالخلايا المناعية.
- عزّز هذا التوافق دليل لاحق قام على تحري مفصل لإعادة تشكّل النسيج، وتعبير السيتوكينات، وتدفق الكريات البيضاء الذي يحدث في البطانة البشرية (Jabbour HN et al., 2006).

يحدث تراجع في اللحمية خارج الخلية عند حدوث الطمث، وتتسلخ الطبقة العلوية من البطانة.

إن الوجه الالتهابي الأكثر وضوحاً للطمث هو التدفق الهائل للخلايا المناعية والتي تشتمل على الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) Natural Killer، والبالعات الكبيرة، والمعتدلات، والحمضات (Wallace AE et al., 2010).

إن الكيموكينات chemokines الالتهابية كبروتين البالعات الالتهابي-1 α [macrophage inflammatory protein-1a] تتحرر من البطانة المكشوفة العارية خلال الطمث وهذا يمكن أن يفعل ارتشاح البالعات، والتي تتداخل لاحقاً بتحطيم النسيج وتفعيل الموت الخلوي

المبرمج apoptosisالمشاهد في الطمث (Akiyama M et al., 1999). يحدث في شفاء الجروح والحالات الالتهابية ارتشاح مشابه للكريات البيضاء مثل البالعات والمعدلات والتي تعمل على تحطيم اللحمية خارج الخلوية بالبلعمة phagocytosis (Uutela M et al., 2004).

تدخل بطانة الرحم بعد ذلك في طور التكاثري من الدورة والذي يبدأ في اليوم 2-3 من الدورة الطمثية، وهي مرحلة لتعديل النسيج. يتضمن هذا الطور نمو البطانة استجابةً للتراكيز المتزايدة من الإستروجين وعدد من عوامل التكون الوعائي وعوامل النمو الموضعية والتي تضم كيموكينات كالإنترلوكين-8 والذي يعبر عنه في الخلايا الإبتغاليةوالخلايا حول الوعائية (Wallace AE et al., 2010).

إن البالعات لها القدرة على إفراز عوامل النمو مثل EGF، و EGF المرتبط بالهيبارين (Edwards JP et al., 2009)، وقد تتداخل في إعادة النمو البطاني بهذه الآلية. تنتج البالعات أيضاً مجموعة من عوامل التكون الوعائي في البطانة ومن ضمنها VEGF (Lin YJ et al., 2006).

تشاهد المعدلات في هذه المرحلة من الدورة بجوار الأوعية، وتنتج VEGF ولذلك يمكن أن تتداخل في التعديل الوعائي.

إن هذه العوامل السابقة كلها تنتج لضبط تنظيم شفاء الجروح في الحالات الالتهابية (Barrientos S et al., 2008).

إن الطور الإفرازي من الدورة الطمثية يتبع الطور التكاثري، وفي منتصف الطور الإفرازي تكون البطانة قابلة لتعشيش الجنين. يخضع عدد من السيتوكينات لتنظيم أعلى في هذه المرحلة، ومنها IL-11، والعامل المثبط لايبيضاض الدم leukemia inhibitory factor، و IL-6 ويعتقد أن هذه العوامل تساعد على الالتصاق وغزو الكيس الأرومي ضمن البطانة (Wallace AE et al., 2010). سجّل ازدياد النفوذية في الأوعية البطانية لدى عدة أنواع حيوانية بهدف تسهيل التعشيش (Pakrasi PL et al., 2007).

الهرمونات والالتهاب في سرطان باطن الرحم:

الإستروجين والبروجسترون:

إضافة للهرمونات الستيرويدية الجائلة في الدوران فإنه تم توثيق دليل على الاصطناع الحيوي الموضعي للإستروجينات مترافق مع تعبير أنزيمي مثل CYP19A1 "أروماتاز" في سرطانات الرحم (Bulun SE et al., 1994). تم قياس تركيز الإستراديول في أنسجة الورم وترابطه مع معدل الغزو الورمي لدى السيدات قبل وبعد سن الضهي (Berstein LM et al., 2003).

يتواسط فعل الهرمونات الستيرويدية تقليدياً مستقبلات تعمل كعوامل تعبير مفعلة. يمكن أن يربط كل من الإستروجين والبروجسترون نمطين من المستقبل الأساسي: مستقبل الإستروجين ESR1, ESR2 ومستقبل البروجسترون PGRB, PGRA.

إن التعبير عن مستقبلات الأستروجين في البطانة الطبيعية قبل سن الضهي موثّق بشكل جيد مع وجود تعبير كثيف لـ ESR1 في كل من الغدد واللحمة خلال الطور التكاثري المعتمد على الإستروجين، ولكن تتناقص في الطور الإفرازي بعد ارتفاع البروجسترون التالي للإباضة. يحفّز الأستروجين تكاثر البطانة الرحمية والتوعي (Critchley HO et al., 2001). إن الدراسة الخلوية سجّلت أن ESR2 يعمل كمعدّل مثبّط لتعبير مورثة ESR1 المفعل (Wallace AE et al., 2010).

وصف تفعيل متباين في ESR1,ESR2 استجابةً لمعدلات ESR الانتقائية "SERMs"، حدّد التحليل المورثي اختلافات نوعية في استجابة خلايا البطانة الرحمية الأولية للإستروجين "استراديول" والتاموكسيفين "SERM" ويكون الأخير أقرب لأنماط تعبير المورثة في البطانة الخبيثة (Pole JC et al., 2005).

تم تسجيل أن التركيز الكلي لـ ESR2 m RNA يتناقص في البطانة بعد الضهي (Jazaeri AA et al., 2001)، والتي قد تجعل من البطانة بعد الضهي أكثر حساسية للإستروجينات من خلال فعل ESR1 غير المعاكس. إن انعدام التوازن في تعبير أشكال ESR يمكن أن تملك تأثير هام في فرط التصنع المعتمد على الإستروجين والتنشؤ الورمي وخاصة إذا حدث ذلك بشكل متوازي مع دورات لإباضية كالتّي تحدث خلال فترة التحول للضهي (Hale GE et al., 2002).

لدى السيدات قبل سن الضهي فإن تفعيل مستقبلات PGR خلال الطور الإفرازي للدورة يؤدي لنقص تكاثر البطانة، وإذا كان الاصطناع الحيوي للبروجسترون غير كافي فإن

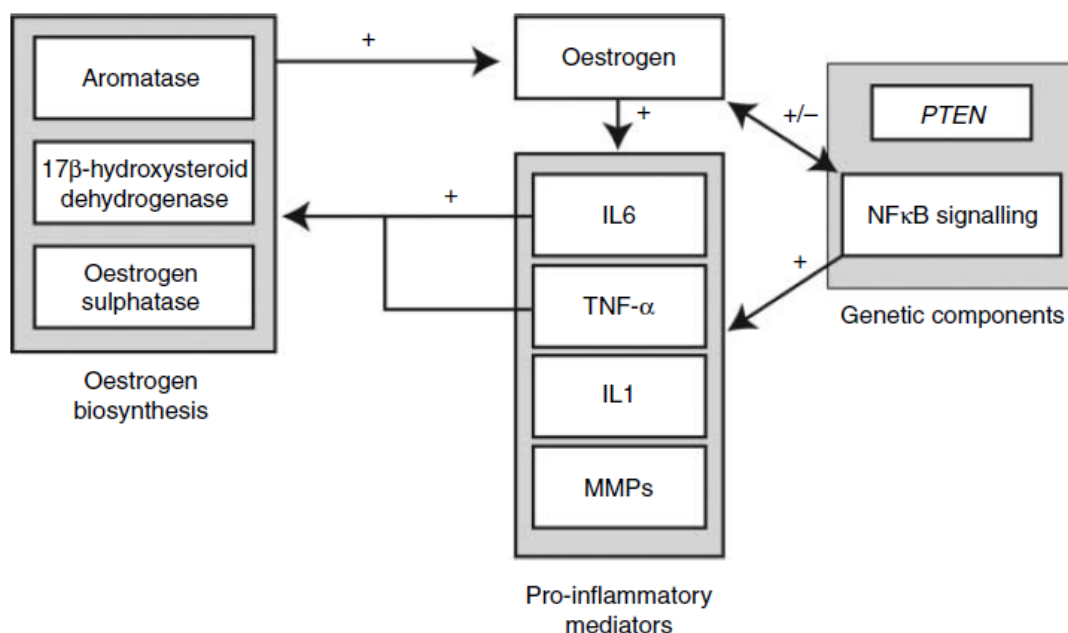
البطانة تصبح مفرطة التصنع وهذا يزيد من خطر سرطانة البطانة. يخضع التعبير عن PGR لتنظيم كل من الإستروجين والبروجسترون (Wallace AE et al., 2010).

إن التعبير عن ESR و PGR في سرطان الرحم يعتمد على درجة الورم grade ويتناقص التعبير عن ESR2 و PGR في الأورام سيئة التمايز، ولكن يحافظ على تعبير ESR1 (Collins F et al., 2009).

الإستروجين والبروجسترون والالتهاب:

يمكن لإشارات الطليعة الالتهابية أن تحوّل مستقبلات الهرمون الستيرويدي الكاظمة إلى مفعلات تعبيرية (Brosens JJ et al., 2006). يمكن أن يؤثر الإستروجين على الحدّيات الالتهابية رغم أن دورها معقد ومعتمد على الخلية (Straub RH. 2007) .

تم تحديد إنتاج عدد من السيتوكينات الالتهابية كـ IL6 من قبل خلية سرطان باطن الرحم بعد التحفيز بالإستروجين (Wallace AE et al., 2010)، وتضم الوسائط الالتهابية الأخرى التي تنظم بشكل أعلى بواسطة الإستروجين: IL1، TNF α ، MMP (He YY et al., 2009). يمكن أن يعزّز IL1 β من أفعال الإستروجين (King AE et al., 2009). يستطيع الإستروجين أيضاً تفعيل العامل النووي المعزّز للسلسلة الخفيفة كابا من الخلايا B المفعلة (NF κ B) والذي تم تحديده في سرطان الرحم، وهو عامل تعبير أساسي ينظّم تعبير عدة وسائط التهابية (Seo KH et al., 2009).



الشكل (2) التداخل بين الإستروجين والوسائط الالتهابية والتغيرات الوراثية في سرطان باطن الرحم.

يؤثر البروجسترون بشكل سلبي على إنتاج عدد من الوسائط الالتهابية، وسجلت دراسات أن البروجسترون يثبط تحرر السيتوكينات من الخلايا الرحمية (Wallace AE et al., 2010). إن العديد من هذه السيتوكينات تحت سيطرة NFκB (Davies S et al., 2004).

يمكن لبيئة الطليعة الالتهابية في سرطان الرحم أن تزيد بشكل مباشر من إنتاج الإستروجين (Modugno F et al., 2005)، ويمكن لـ IL6 أن يحفز اصطناع الإستروجين وتعمل بشكل متوازي مع TNFα لزيادة فعالية الأروماتاز، و 17β هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز، وإسترونسلفاتاز وبالتالي ازدياد الاصطناع الحيوي الموضعي للإستروجين (Salama SA et al., 2009; Modugno F et al., 2005).

يزيد TNFα من الاصطناع الحيوي الموضعي للإستروجين في الخلايا الإبتليالية الغدية البطانية ويوجه استقلاب الإستروجين لإنتاج المستقلبات الأكثر فعالية هرمونياً والمسرطنة،

لذلك فإن $TNF\alpha$ يمكن أن يعمل كمنظم ذاتي لاصطناع ستيروئيدات البطانة الرحمية (Salama SA et al., 2009).

يتميز سرطان باطن الرحم بتغيرات في بنية اشكال مستقبل الستيروئيد مما يؤدي لزيادة تناسب إشارة إستروجين/بروجسترون وهذا يمكن أن يفعل تكاثر البطانة الرحمية ويزيد من الوسائط الالتهابية مما يؤدي لإطلاق النمو الورمي.

التغيرات الوراثية والخلوية المتداخلة بالالتهاب في سرطان باطن الرحم:

يتوافق عدد من الطفرات الوراثية مع سرطان باطن الرحم، وهي تحدث عادة في المورثات المرمزة لبروتينات تدخل في البيئة الالتهابية المجهرية، وتعبير السيتوكينات، وارتشاح الكريات البيضاء، وتعديل النسيج (Wallace AE et al., 2010).

الوسائط الموضعية للالتهاب في سرطان باطن الرحم:

إن العلامة الأساسية في البيئة الالتهابية تتضمن إفراز موضعي للسيتوكينات والوسائط الالتهابية الأخرى، ووجود الكريات البيضاء. إن دور الوسائط الموضعية والكريات البيضاء في البيئة الالتهابية في سرطان باطن الرحم معتبر حالياً. انظر الجدول (4).

الجدول (4) يبين تعبير الوسائط الالتهابية في سرطان باطن الرحم

	Expression in endometrial adenocarcinoma	Phenotypic effect
Inflammatory mediator		
Cytokines		
CCL2	Increased	Unknown
CXCL1	Increased	Unknown
CXCL5	Increased	Unknown
CXCL12	Unknown	Increased cell proliferation
	Unknown	Increased cell migration
IL1	Increased	Increased angiogenesis
IL6	Increased	Unknown
	Increased	Unknown
IL8	Increased	Increased angiogenesis
		Increased metastasis
IL11	Increased	Unknown
TNF- α	Increased	Increased angiogenesis
	Increased	Increased cell invasion
Leukocytes		
Macrophages		
	Increased	Unknown
	Increased	Promotion of angiogenesis
	Increased	Unknown
	Increased	Promotion of angiogenesis
Neutrophils		
	Increased	Unknown
B cells		
	Increased	Unknown
T cells		
	Increased	Unknown
	Increased (CD8)	Unknown
	Increased (CD8)	Unknown
	Increased (CD4)	Promotion of angiogenesis
NK cells		
	Decreased (grades 1 and 2 EC)	Unknown
	Increased (grade 3 EC)	
Prostaglandins		
PGE₂		
	Increased EP	Increased cAMP expression
	Increased EP	Increased COX2 expression
	Increased EP	Increased cell proliferation
	Increased EP	Increased VEGF expression
	Increased EP	Increased FGF expression
PGF_{2α}		
	Increased FP	Increased cell proliferation
	Increased FP	Increased VEGF expression
	Increased FP	Increased FGF expression
	Increased FP	Increased cell migration

السيتوكينات والكيموكينات:

إن السيتوكينات هي ببتيدات صغيرة، تتحرر من قبل خلايا يمكن أن تعمل كإشارات نمو وعوامل انجذاب كيمياوي. يمكن للسيتوكينات في سرطان باطن الرحم أن تحفز نمو الورم بتوسط غزو الخلية والتكون الوعائي. على سبيل المثال إن سيتوكين الطليعة الالتهابية

TNF α يفعل مسارات ضرورية للغزو الخلوي في سرطان باطن الرحم (Choi DS et al., 2009)، وأيضاً يحفز TNF α التكون الوعائي في فئران التجارب بتنشيط NF κ B (Seo KH et al., 2009).

إن IL6 هو سيتوكين طبيعة التهابية آخر يخضع لتنظيم أعلى في سرطان باطن الرحم، والذي يترافق مع إنذار سيئ (Slater M et al., 2006).

إن الكيموكينات Chemokines تحت عائلة من السيتوكينات وتسمى بذلك بسبب خصائص الانجذاب الكيماوي. إن عدد من كيموكينات CXC هي مكونة للأوعية، ومطفرة (Wallace AE et al., 2010)، وحددت خصائصها المطلقة للورم في فئران التجارب (Singh S et al., 2009; Keane MP et al., 2004).

في سرطان باطن الرحم يرتفع تعبير المستقبل CXCR4 ويتفعل هذا المستقبل بواسطة الكيموكين CXCL12 (GelminiS et al., 2009). وجد في الدراسة المختبرية أن تفعيل CXCL12 خلال هذا المستقبل تزيد تكاثر وهجرة وغزو عدة أصناف من الخلايا الورمية (Zhao D et al., 2006).

يؤدي ارتفاع تعبير CXCR4 في سرطان باطن الرحم إلى ازدياد حدوث النقائل (GelminiS et al., 2009).

ترتفع أنماط أخرى من الكيموكينات CXCL1,IL8 في سرطان باطن الرحم، ويترافق IL8 مع ازدياد القدرة على الانتقال الورمي، وازدياد تكون الأوعية في الأورام الرحمية (Wallace AE et al., 2010).

يخضع أيضاً CXCL2 "المعروف ببروتين الانجذاب الكيماوي للعدلات-1" لتنظيم أعلى في الخلايا السرطانية (Wong YF et al., 2007)، وافترض له تأثير في التكون الوعائي المباشر على خلايا البطانة وتأثير على هجرة الخلايا الورمية.

الكريات البيضاء:

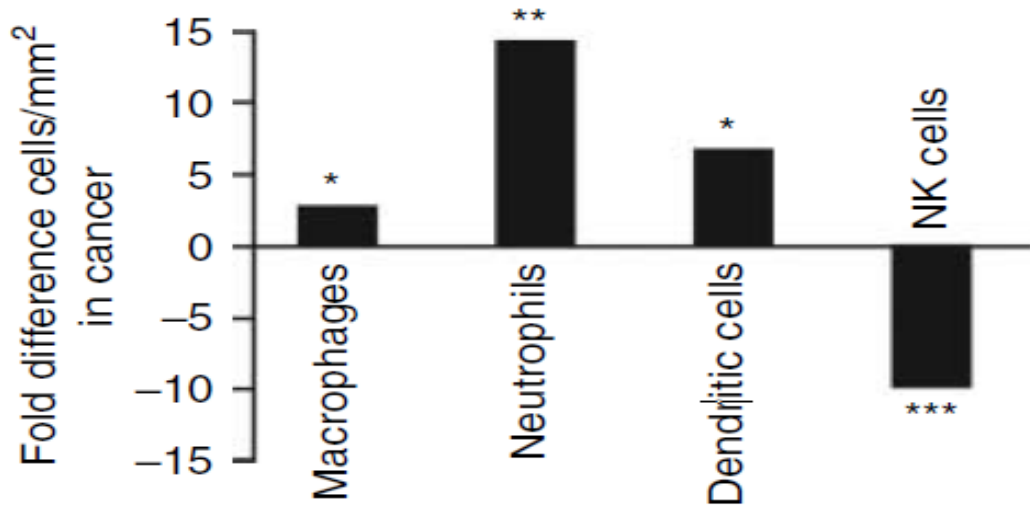
إضافة إلى التأثيرات المباشرة على خلايا البطانة الورمية فإن السيتوكينات يمكن أن تحفز تطور سرطان باطن الرحم من خلال الجذب الكيماوي للخلايا المناعية. إن الكريات البيضاء معلم أساسي في الالتهاب وهي مطلقة للالتهاب، وإن ملاحظة Virshow قامت على ملاحظة الكريات البيضاء في السرطان.

إن البيئة المجهرية للورم ترتشح عادة بالكريات البيضاء من الجهاز المناعي البدئي innate immune system متضمنة البالعات والمعدلات، والخلايا القاتلة الطبيعية NK، والخلايا المتغصنة dendritic cells. توجد أيضاً خلايا من الجهاز المناعي التكيفي adaptive immune system؛ الخلايا اللمفية B,T.

تتجذب خلايا المناعة البدئية بواسطة سيتوكينات طليعة الالتهاب المفرزة من الورم، تلعب الكريات البيضاء دوراً متبايناً في تفعيل وتحطم الورم (de Visser KE et al., 2006).

إن ارتشاح البالعات، والمعدلات، والخلايا اللمفاوية B, T كان مزداداً في سرطان باطن الرحم مقارنة بالبطانة الطبيعية (Wallace AE et al., 2010).

تمت مقارنة وجود الخلايا البالعة والمعدلات والمتغصنة NK واللمفاويات في السرطان جيد ومتوسط وسيئ التمايز، وكان عدد المعدلات والبالعات والمتغصنة مزداد بشكل هام بينما NK متناقصة مقارنة بالطبيعي، الشكل (2).



المخطط (1) مقارنة كثافة الخلايا المناعية في سرطان باطن الرحم مقابل الطبيعي

البروستاغلاندينات:

اقترح دور هذا المسار في تقدّم سرطان باطن الرحم، إن التعبير المرتفع للسيكلوأوكسيجيناز-2 (COX2) الالتهابي والبروستاغلاندينات Prostaglandins (PGs) ارتبط مع نمو الورم والتكون الوعائي في عدة أنماط ورمية، ومنها سرطان باطن الرحم

(Tong BJ et al. 2000, Jabbour HN et al. 2001). وتم تأكيد أهمية COX2 في المراحل المبكرة لتطور سرطان باطن الرحم بالدراسات الجزيئية الوراثة لدى الفئران (Daikoku T et al. 2008)، وتم ربط المسار COX2-بروستاغلاندين مع NFκB (StGermain ME et al. 2004). أظهرت الدراسات ارتفاع كل من PGE2, PGF2α في سرطان باطن الرحم، وهي تؤدي إلى ازدياد تعبير العوامل المكونة للأوعية كـ VEGF, FGF (Sales KJ et al. 2007)، وتفيد في تغيرات خلوية تزيد من تقدم الورم بزيادة الهجرة الخلوية، وأيضاً فإن تفعيل مستقبلاتها في سرطان باطن الرحم أدى إلى ازدياد إنتاج الكيموكين وبالتالي ازدياد الارتشاح بالمعتلات (Wallace AE et al. 2009).

الصفائح:

إن الصفائح عناصر دموية تلعب دورها التقليدي الأساسي في شلال التخثر. كما تستطيع استقدام خلايا التهابية متنوعة إلى المنطقة المتأذية وتتداخل في التكون الوعائي. وتم تحديد وظيفة أخرى لها في حماية الخلية الورمية من التعرض لتصفية الجهاز المناعي خلال التنشؤ الورمي (Weyrich AS. 2014).

تم تحديد دور الصفائح في نشوء السرطان وحدث النقائل. تتفعل الصفائح الدموية كرد فعل مناعي لخلايا الورم حيث تساهم في جذب الخلايا الالتهابية لمنطقة الورم بالإضافة لتكون الأوعية (Tsfamariam B. 2016).

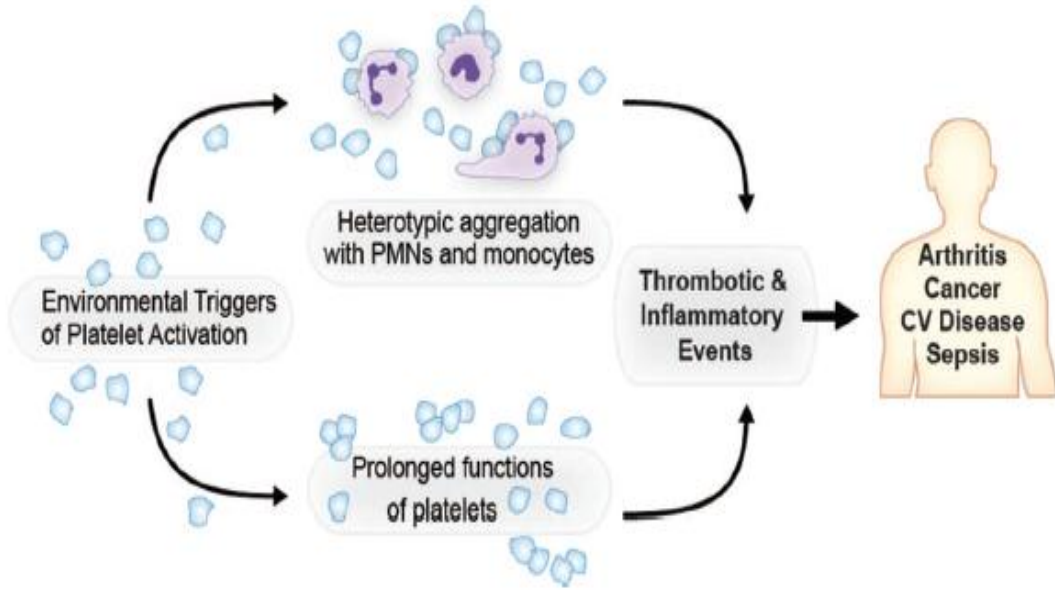
ترتفع مشعرات الصفائح الدموية في أورام متعددة، وترتفع في أمراض أخرى بآلية التهابية، كما حدد دورها في الإنذار بعد الجراحة (LiuweiGao et al., 2017).

تحتوي الصفائح عدة وسائط. تُطلق الحبيبات ألفا بسرعة عند التفعيل لتعزيز الإرقاء والالتهاب، وهي الحبيبات الأغزر في الصفائح.

أما الأجسام الكثيفة فإنها تحرض تكس الصفائح، وتقبض الأوعية، وإنتاج السيبتوكينات، والوسائط الالتهابية. بينما تحتوي الليزوزومات أنزيمات الحلمة السكرية والبروتياز والتي تساعد في إزالة العامل الممرض وتحطيم اللحمية خارج الخلية وتتداخل في إزالة الخثرات الصفيفية (Jenne CN et al., 2013).

تملك الصفائح وظائف التهابية أساسية حيث ترتبط مع الكريات البيض، ومع العوامل الممرضة، ومنتجات العوامل الممرضة، والبطانة المتأذية. وتتداخل مع المعتدلات والوحيدات واللمفاويات . انظر الشكل (3).

تلتصق الصفائح مع الخلايا المعتدلة والوحيدة بواسطة P-selectin الذي يتم التعبير عنه على سطح الصفائح عند التنشيط. كما تقوم بتحرير عدة إشارات التهابية للكريات البيض من ضمنها عوامل مكونة للأوعية وكيموكينات، ووجد أيضاً أن الصفائح عند التنشيط تقوم بإفراز IL-1 β (Weyrich AS. 2014)



الشكل (3) تأثير الصفائح على الأذية التخثرية والالتهابية.

تستخدم مشعرات الصفائح المقيسة في تعداد الدم الكامل البسيط كمؤشر لوظيفة الصفائح، وتتميز هذه المشعرات بأن معايرتها آلية وسهلة وبسيطة وغير مكلفة أو معقدة. تتأثر مشعرات الصفائح بشكل متواتر بالسرطان وأنماط عديدة من الحداثيات

الالتهابية، ومن هنا شجع استخدامها في المرضى مع آفات قبل سرطانية أو سرطانية (Ma X et al., 2014).

إن MPV هو مؤشر فعالية الصفائح ويستخدم بشكل شائع لتقويم الحدوثات الالتهابية والخبثات. إن الصفائح مع MPV كبيرة يعتقد أنها تحتوي حبيبات تختزن وسائط أكثر ولذلك فهي تلعب دوراً أكبر في تكون السرطان وتقدمه (Mantovani A, et al., 2008). يزداد MPV تبعاً لإنتاج الطلائع التخثرية وعوامل الطليعة الالتهابية في الصفائح وتحرر الصفائح الارتكاسية (Gasparyan AY et al., 2011)، وتم تسجيل ذلك من خلال دراسة مرضى الاحتشاءات القلبية حيث ترافق وجود MPV مرتفع عند القبول مع خطر موت مرتفع، وازدياد الاختلاطات (Yuvanc U et al., 2004).

إن المشعرات الأخرى الهامة هي PDW، و PCT. يظهر PDW التغيرات الشكلية المورفولوجية وارتكاس الصفائح. تغير الصفائح المفعلة شكلها وتخضع لتحول اهليلجي وتطور أقدام كاذبة مما يغير من حجم الصفائح والذي ينعكس مخبرياً بارتفاع PDW (Leader A et al., 2012). يزداد PDW في حالات الانسداد الوعائية في الداء المنجلي، والداء القلبي الإقفاري، كما يعكس ارتفاعه فعالية المرض كالداء الإكليلي الحاد، والتهاب المفاصل الرثواني (Yuvanc U et al., 2004).

إن PCT يعتمد على MPV وعدد الصفائح. ويظهر بشكل مباشر في التحليل كنسبة مئوية للدم المؤلف من صفائح. ويعتبر نظير الهيماتوكريت ولا يملك أهمية سريرية لوحده (Leader A et al., 2012).

على الرغم من تضارب النتائج فإن النظرة الإجمالية أن عدد الصفائح ومشعرات الفعالية وخاصة تناسب عدد الخلايا اللمفية يرتبط مع تشخيص السرطان وشدته (Kokcu A et al., 2014; Acmaz G et al., 2014; Ma X et al., 2014). وجد عدد الصفائح والمعدلات وتناسب صفائح/لمفاويات أعلى في الدراسات على المرضى مع آفات قبل سرطانية، ومريضات سرطان باطن الرحم بالمقارنة مع الشاهد (Acmaz G et al., 2014).

تم تحديد تغيرات عدد ووظيفة خلايا التخثر كجزء من المتلازمة نظيرة الورمية Paraneoplastic Syndrome في العديد من الاورام. أظهرت العديد من الدراسات في الزواج والحي أن الخلايا التخثرية تملك تأثير تكاثري على خلايا السرطان وتؤثر على بقاياها من خلال الوسائط المختلفة التي تفرزها (Stone RL et al., 2012). ومن جهة أخرى فإن خلايا الورم محمية من التصفية المناعية في المنطقة التي ترتص بها الصفائح (Karateke A et al., 2015). إن النفاثل الورمية تدعم من قبل عدة وسائط من ضمنها thrombospondin-1 الذي له بنية بروتينية سكرية ويفرز من الحبيبات ألفا (Tuszynski GP et al., 1996).

القسم الثاني

العملي

منهج البحث

عنوان البحث:

العلاقة بين مشعرات الصفائح وفراط تصنع بطانة الرحم وسرطان باطن الرحم

Relation of platelet indices with endometrial hyperplasia and endometrial cancer.

هدف البحث:

إثبات الترابط بين مشعرات الصفائح وفراط تصنع بطانة الرحم وسرطان باطن الرحم، وتحديد أهمية معاييرها في حالات النزف الشاذ وخاصة عند وجود عوامل خطر لتطور السرطان أو الآفات ما قبل السرطانية.

مببرات البحث:

تعتبر سرطانة باطن الرحم من الخبايا النسائية التي تمثل سبب أساسي للمراضة والوفيات لدى النساء، ويزداد احتمال حدوث سرطان بطانة الرحم بأي عامل يؤدي إلى زيادة التعرض للإستروجين غير المعاكس. أشارت الدراسات الحديثة إلى دور الصفائح الدموية في التخثر والإرقاء والالتهاب والمناعة (Mantovani A et al., 2008). تعتمد بداية الورم وتقدمه واستمراره ونقائله والموجودات السريرية على استجابة جهاز المضيف المناعي لخلايا الورم المتوسطة عبر جهاز المناعة والتخثر (Babu SN et al., 2012). تتفعل الصفائح الدموية كرد فعل مناعي لخلايا الورم حيث تساهم في جذب الخلايا الالتهابية لمنطقة الورم بالإضافة لتشكيل أوعية الورم. تملك خلايا الورم تأثير وقائي ضد إزالة نظام المناعة في التسرطن (Mantovani A et al., 2008).

ترتفع مشعرات الصفائح الدموية في أورام متعددة، وترتفع في أمراض أخرى بآلية التهابية، وافترضت دراسات عديدة أنه عندما تتفعل الصفائح الدموية فإنها تبدأ بالزيادة بالحجم مما يسبب زيادة في قيمة حجم الصفائح الوسطي MPV، ومعدل توزع الصفائح PDW، والنسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفائح PCT لذلك فإن مشعرات الصفائح تعطي فكرة عن فعالية الصفائح (Acmaz G et al., 2014; Vagdatli E et al., 2010). ترتفع جميع هذه المشعرات في فرط تصنع بطانة الرحم وسرطان باطن الرحم (Acmaz G et al., 2014).

المواد والطرائق:

نموذج البحث:

بحث مقطعي مستعرض من نمط حالة شاهد.

مكان البحث:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بمدينة دمشق.

مدة البحث:

2017-1-23 حتى 2018-1-23 م.

عينة البحث:

توزعت عينة البحث على مجموعات فرعية وفق التالي:

ضمت المجموعة الأولى: السيدات اللاتي كان لديهن سرطان باطن رحم (المجموعة الأولى).

ضمت المجموعة الثانية: مجموعة من السيدات مع فرط تصنع بطانة الرحم (المجموعة الثانية).

أما المجموعة الثالثة: وهي مجموعة من السيدات مع نزف رحمي شاذ وأجري لهن تجريف رحم استقصائي وكانت نتيجة التشريح المرضي لديهن بطانة طبيعية (المجموعة الشاهد).

معايير الإدخال:

- موافقة السيدة.
- العمر أكبر من 35 سنة.
- وجود نزف رحمي شاذ ولم تشمل أي معيار من معايير الاستبعاد في دراستنا .

معايير الاستبعاد:

- ✗ الفتيات.
- ✗ اعتلالات التخثر.
- ✗ الأمراض الجهازية "آفات كبدية، كلوية ودرقية".
- ✗ الرضوض.
- ✗ الحمل.
- ✗ تناول التاموكسيفين.
- ✗ وجود آفات عضوية (أورام ليفية، كتلة ملحقات ، الخباثات النسائية الأخرى ، البوليبيات)
- ✗ أمراض المناعة الذاتية.
- ✗ الأورام الخبيثة
- ✗ وجود لولب داخل الرحم.
- ✗ تناول المميعات.

✗ التهابات الحادة أو المزمنة.

✗ نقل منتجات الدم خلال الشهر السابق.

✗ جميعها تستبعد من خلال التقويم المبدئي والفحوص الروتينية والاستقصاءات والفحوص المخبرية .

حجم العينة:

اشتمل البحث (188) مريضة توزعن كما يلي:

- 1- (27) مريضة تم تشخيص سرطان باطن رحم لديها.
- 2- (59) مريضة تم تشخيص فرط تصنع بطانة رحم لديهن.
- 3- (102) مريضة شاهد مع تشخيص "بطانة رحم طبيعية".

حيث كانت مجموعة السرطان تتألف من مريضات تم إجراء لهن تجريف رحم استقصائي بمشفانا وكانت النتيجة سرطان باطن رحم، واشتملت أيضا على مجموعة من المرضى اللواتي راجعن عيادة الأورام مع نتيجة تشريح مرضي خارجي لسرطان باطن رحم خارج المشفى وتم إدخالهن بعينة الدراسة مع متابعة نتيجة التشريح المرضي للأرحام المستأصلة للمريضات، حيث وجدت نتائج متطابقة مع نتيجة التشريح المرضي للتجريف الخارجي.

تعريف البحث:

PCT: مؤشر يحسب النسبة المئوية لحجم العينة الكلي المشغول بالصفائح.

MPV: مؤشر يحسب عن طريق جهاز تحليل الدم يدل على متوسط حجم الصفائح وبالتالي فعاليتها ووظيفتها التي تزداد مع زيادة حجم الصفائح.

PDW: مؤشر يحسب عن طريق جهاز تحليل الدم، ويدل على انتظام وتمائل حجم الصفائح، وهو الفرق بين أكبر أقطار الصفائح وأصغرها، ويعطي فكرة عن كمية الصفائح الفعالة المتحررة في الدم.

القيمة الطبيعية للـ

• MPV : 8.2 – 11.6 FL

• PDW: 8.3 – 15.9 FL

• PCT : 0.13 – 0.34 %

مراحل البحث:

أولاً: تم أخذ الموافقات اللازمة لإجراء البحث من المجالس المختصة.

ثانياً: أخذ موافقة المريضات قبل الإدخال في البحث وفق نموذج الموافقة المستنيرة.

ثالثاً: جمع المعلومات والبيانات المطلوبة للبحث وفق استمارة خاصة بالبحث "راجع الملحق".

رابعاً: سحب عينة دم لإجراء التحاليل الروتينية وفق كل حالة.

تحضير المريضة لإجراء تجريف باطن رحم، وإرسال المجروفات لمخبر التشريح المرضي.

تسجيل نتائج التحليل المخبري والتشريح المرضي.

بعد جمع البيانات كاملة؛ تم تبويبها وتحليلها حاسوبياً باستخدام برنامج إكسل MicrosoftOffice Excel 2000.

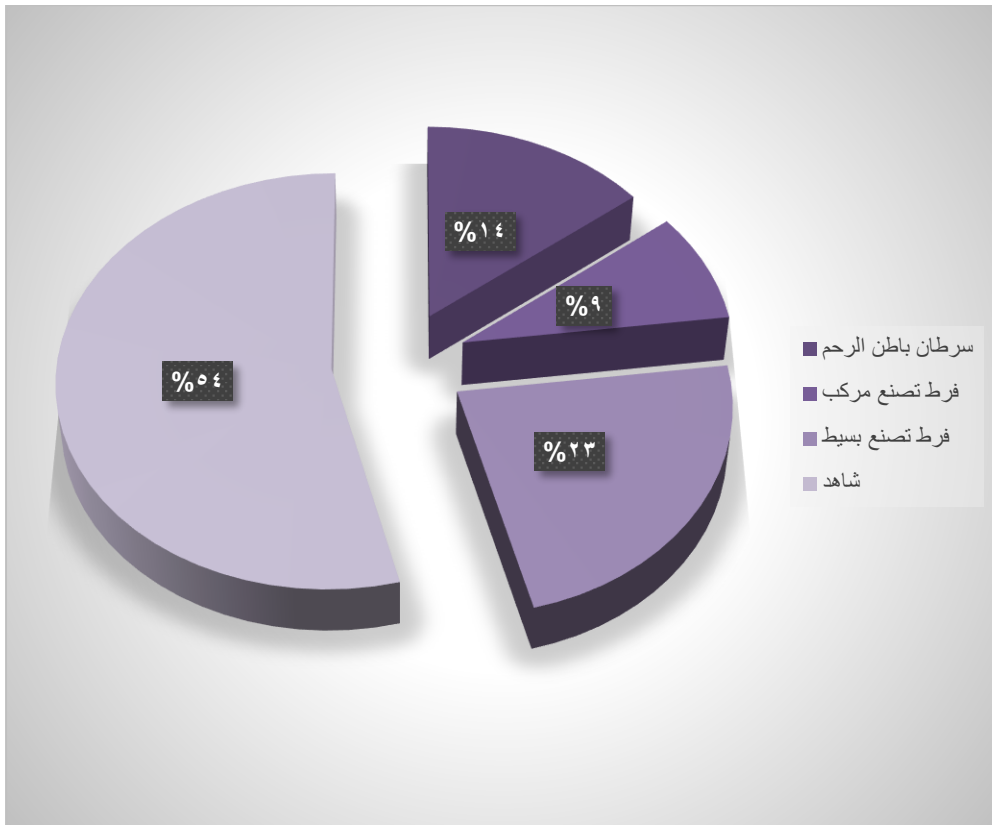
مقارنة النتائج بنتائج أبحاث عالمية سابقة منشورة في الدوريات الطبية.

نتائج البحث

وصف عينة البحث:

تألفت عينة البحث من 188 مريضة من المقبولات في مشفى التوليد الجامعي بدمشق، وكنّ مقسمات إلى المجموعات الفرعية التالية:

- مجموعة سرطان باطن الرحم: 27 مريضة (14.44%).
- مجموعة فرط تصنع باطن الرحم المركب: 16 مريضة (8.56%).
- مجموعة فرط تصنع باطن الرحم البسيط: 43 مريضة (22.99%).
- مجموعة البطانة السليمة (الشاهد): 102 مريضة (54.01%).



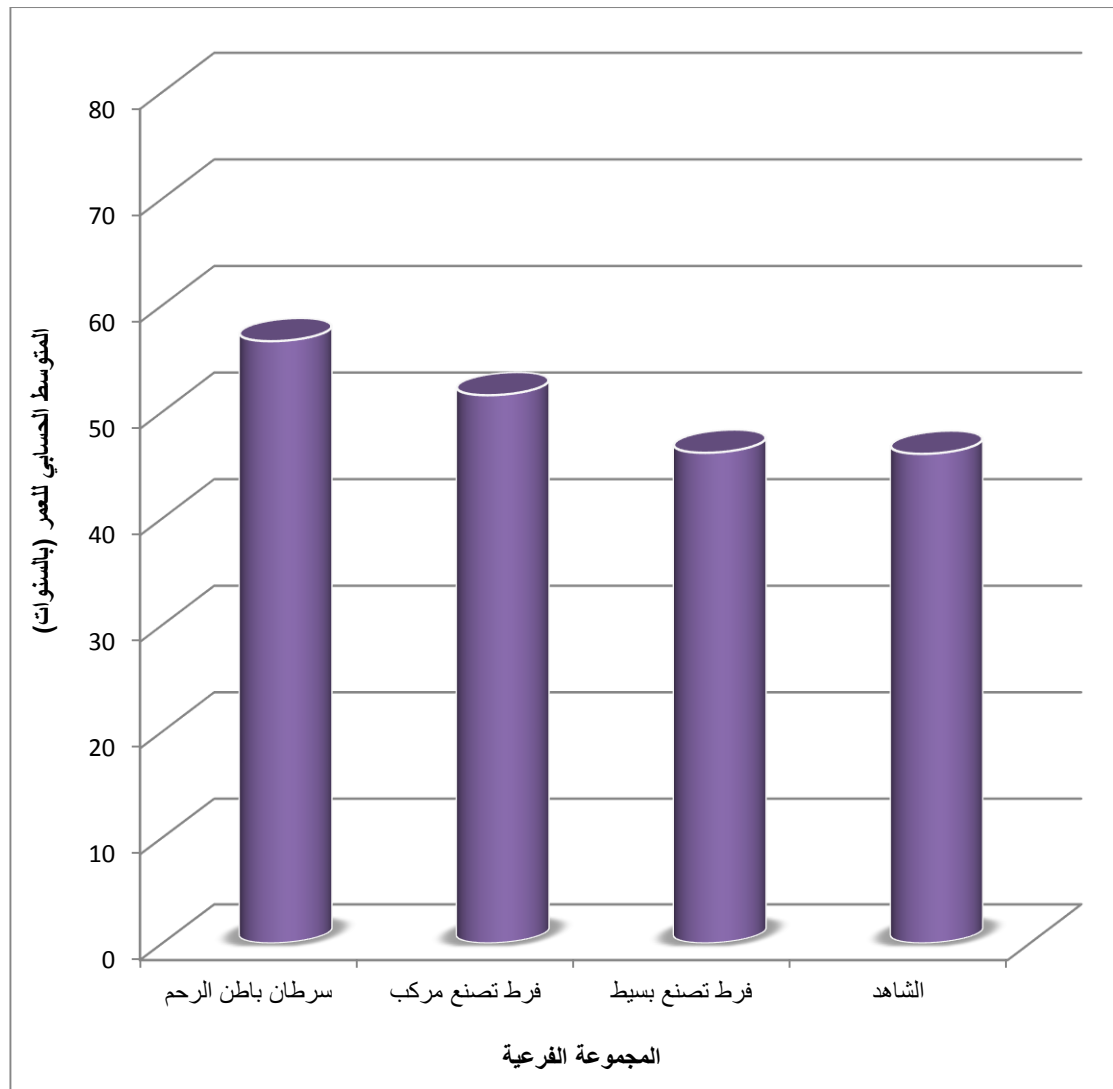
المخطط (2) يبين توزيع عينة البحث وفق المجموعات.

توزع مريضات عينة البحث وفقاً للعمر (بالسنوات):

يظهر الجدول (5) خصائص العمر ضمن عينة البحث. أظهر التحليل الإحصائي وجود فروق هامة في العمر بين مجموعة سرطان باطن الرحم ومجموعة فرط التصنع البسيط والشاهد ($P=0.001$)، ولكن دون وجود فرق هام مع مجموعة فرط التصنع المركب ($P=0.08$). كان المتوسط الحسابي لأعمار المريضات في مجموعة فرط التصنع المركب أعلى بشكل هام من نظيره في مجموعة فرط التصنع البسيط والشاهد ($P=0.001$). لم يكن هناك فارق هام بين متوسطي العمر لمجموعتي فرط التصنع البسيط والشاهد ($P=0.8$).

جدول رقم (5) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة البحث.

المتغير المدروس	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سرطان باطن الرحم	27	37	73	56.63	9.23
فرط تصنع مركب	16	37	72	51.56	8.62
فرط تصنع بسيط	43	37	63	46.16	5.38
الشاهد	102	36	62	46.06	5.42



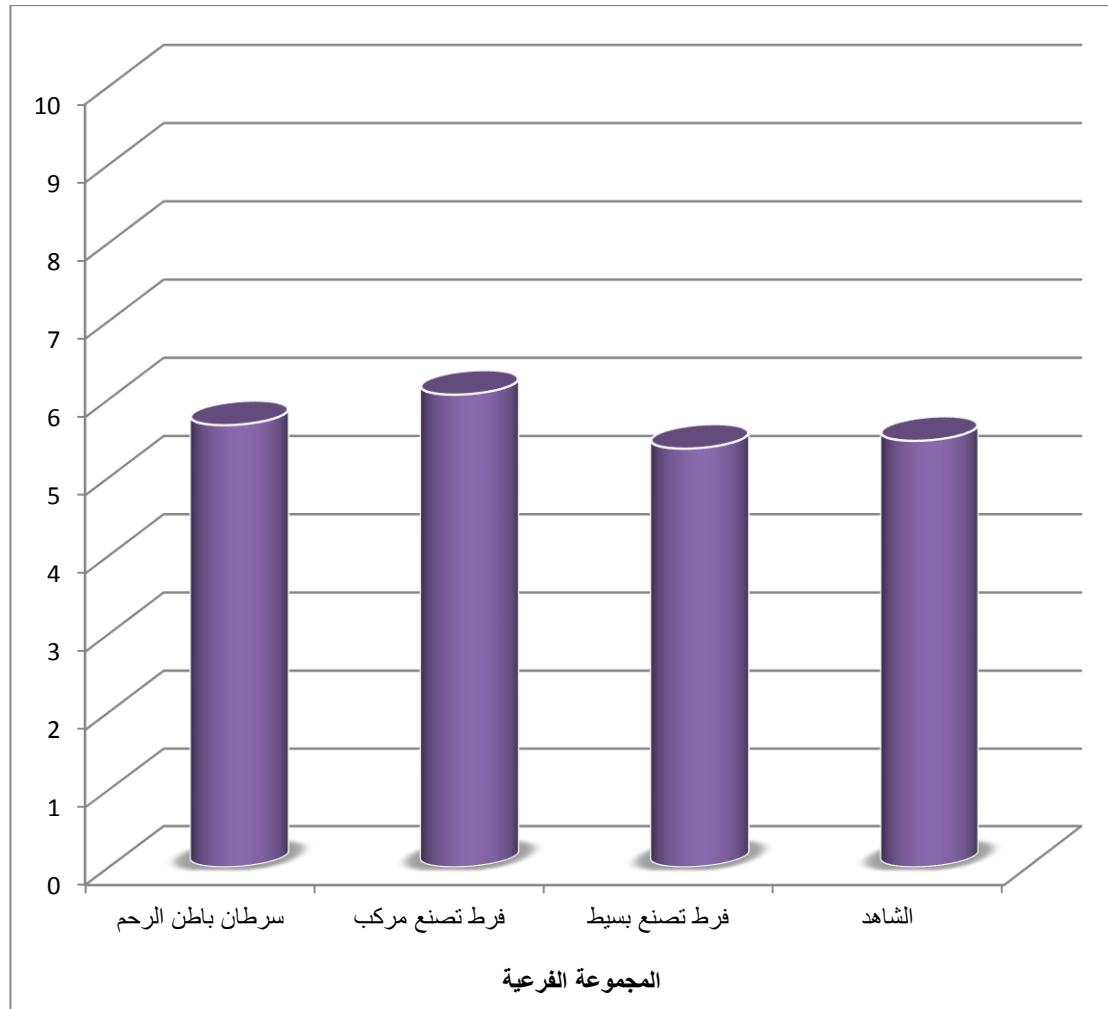
المخطط (3) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لعمر المريضات في المجموعات المدروسة

القصة التوليدية:

يبين الجدول التالي (6) خصائص عدد الحمل السابقة لدى مريضات عينة البحث. لم يكن هناك فروق هامة في عدد الحمل السابقة بين كل المجموعات ($P>0.05$).

جدول رقم (6) الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعدد الولادات السابقة في عينة البحث.

المتغير المدروس	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سرطان باطن الرحم	27	0	15	5.67	3.26
فرط تصنع مركب	16	2	12	6.06	2.34
فرط تصنع بسيط	43	1	9	5.37	1.88
الشاهد	102	0	11	5.47	2.11



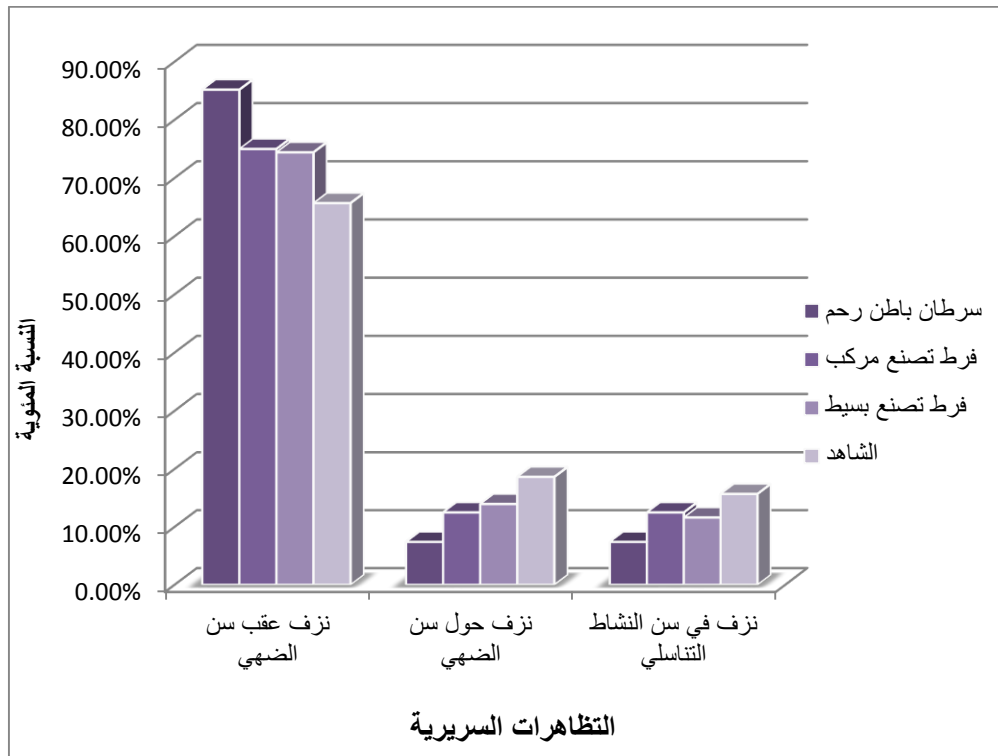
المخطط (4) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لعدد الولادات السابقة في المجموعات المدروسة

نتائج الاستقصاء عن نمط التظاهرات السريرية للنزف لدى السيدات:

يوضح الجدول (7) النتائج المسجلة لنمط التظاهرات السريرية لدى المريضات في عينة البحث. ونجد من الجدول أن النزف عقب سن الضهي كان أشيع هذه الاضطرابات، وكان لفرق التكرارات في حدوثه أهمية فقط عند مقارنة سرطان باطن الرحم مع الشاهد مع قيمة مستوى دلالة حدية $(P=0.05)$.

الجدول رقم (7) يبين توزيع التظاهرات السريرية للنزف لدى المريضات في عينة البحث

الشاهد	سرطان باطن رحم	فرط تصنع مركب	فرط تصنع بسيط	النزف
نزف عقب سن الضهي	23 (85.19%)	12 (75%)	32 (74.42%)	67 (65.69%)
نزف حول سن الضهي	2 (7.41%)	2 (12.5%)	6 (13.95%)	19 (18.63%)
نزف في سن النشاط التناسلي	2 (7.41%)	2 (12.5%)	5 (11.63%)	16 (15.69%)



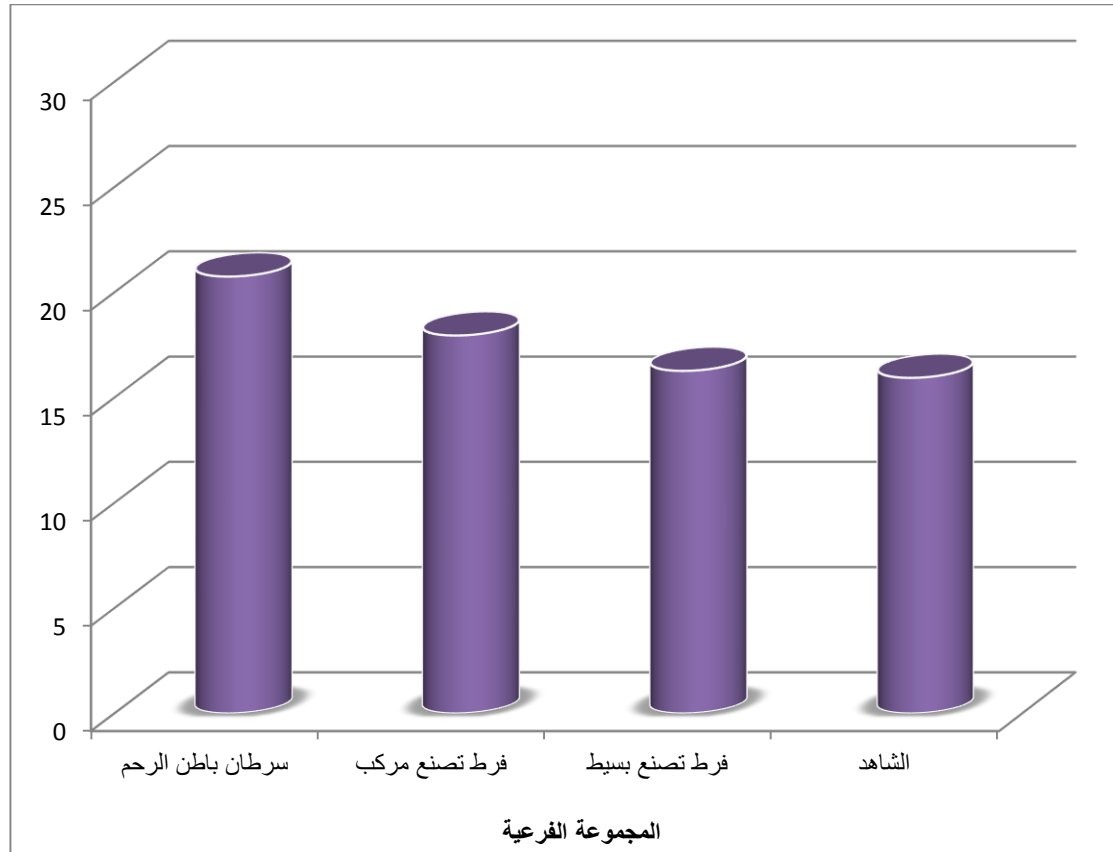
المخطط (5) يبين النسب المئوية للتظاهرات السريرية للنزف لدى المريضات في عينة البحث

نتائج الاستقصاء عن سماكة بطانة الرحم:

يبين الجدول (8) خصائص سماكة بطانة الرحم المقاسة صدوياً لدى مريضات عينة البحث. كانت الفروق هامة فقط بين مجموعة سرطان باطن الرحم والمجموعة الشاهد $(P=0.001)$.

جدول رقم (8) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لسماكة البطانة الرحمية (بالملمتر) في عينة البحث.

المتغير المدروس	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سرطان باطن الرحم	27	8	30	20.75	5.47
فرط تصنع مركب	16	10	24	17.95	4.22
فرط تصنع بسيط	43	5	25	16.27	5.44
الشاهد	102	6	25	15.94	5.42



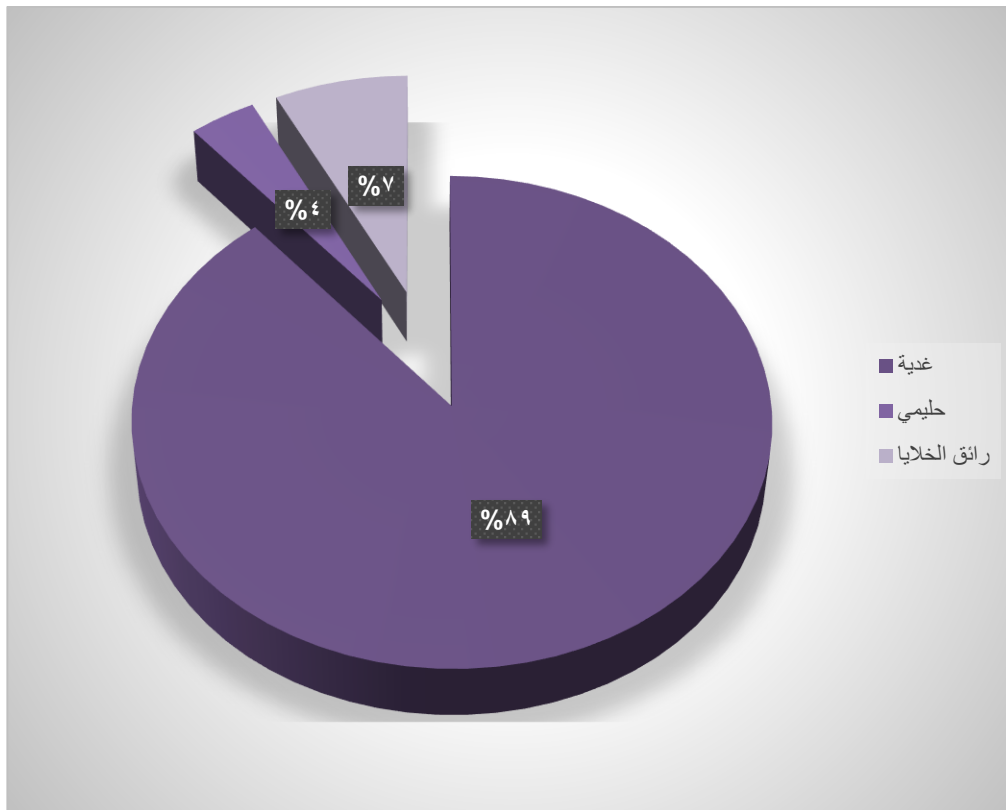
المخطط (6) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لسماكة البطانة الرحمية في المجموعات المدروسة

النتائج المتعلقة بالورم في مريضات سرطان باطن الرحم:

يبين الجدول (9) نتائج التشريح المرضي لدى مريضات سرطان باطن الرحم. وكانت السرطانة الغدية هي الغالبة.

الجدول (9) نمط سرطان باطن الرحم في عينة البحث

النمط	العدد	النسبة المئوية
غدية	24	%88.89
حليمي	1	%3.7
رائق الخلايا	2	%7.41

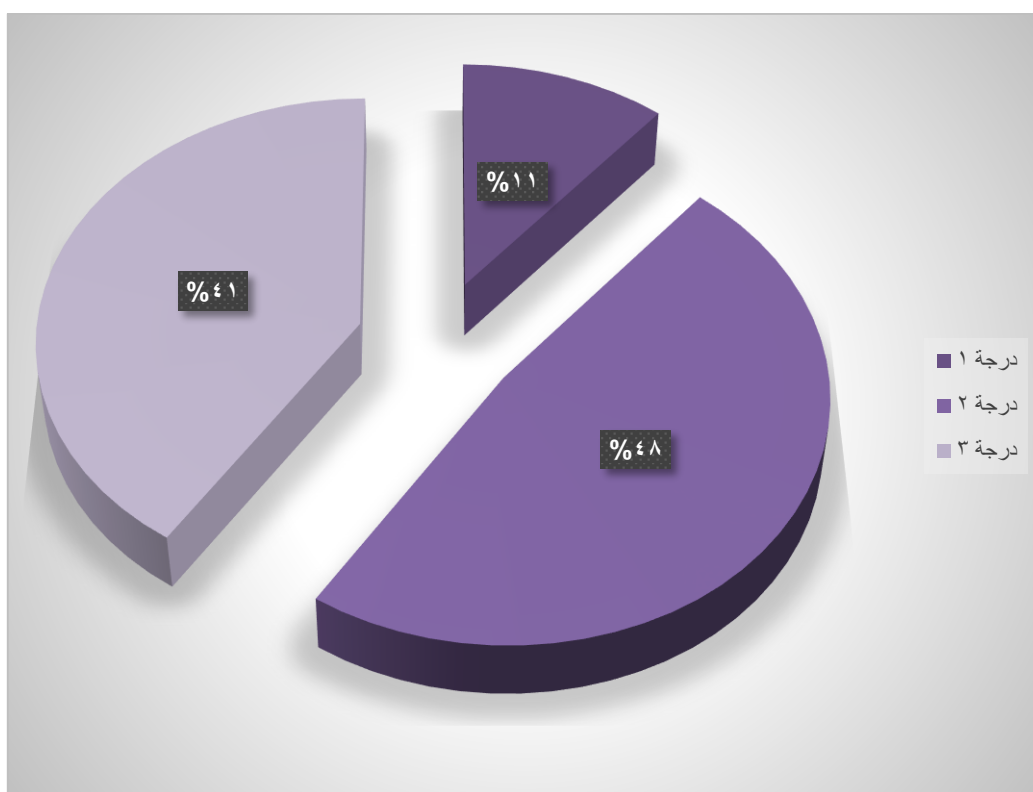


المخطط (7) توزع مجموعة سرطان باطن الرحم وفق نمط الورم

يبين الجدول (10) توزع مجموعة سرطان باطن الرحم وفق درجة الورم. وكانت النسبة الأقل في الدرجة الاولى الأفضل تمايزاً.

الجدول (10) درجة سرطان باطن الرحم في عينة البحث

النمط	العدد	النسبة المئوية
درجة 1	3	%11.11
درجة 2	13	%48.15
درجة 3	11	%40.74

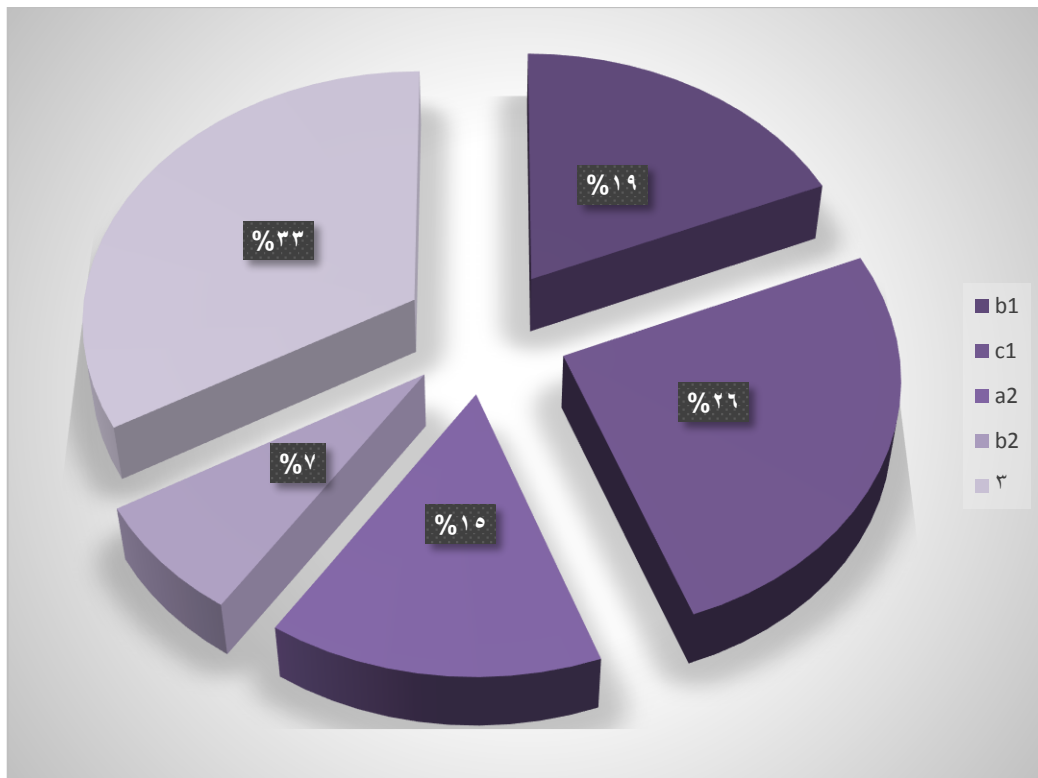


المخطط (8) توزع مجموعة سرطان باطن الرحم وفق درجة الورم

اعتمد في هذه الدراسة على تحديد المرحلة جراحياً حسب تصنيف منظمة FIGO مع العلم أن كل المريضات في العينة قد خضعن للعمل الجراحي في مستشفى دار التوليد الجامعي وأرسلت العينات لشعبة التشريح المرضي حيث درست وبناء عليه وضعت المرحلة.

الجدول (11) يبين مرحلة الورم في مجموعة سرطان باطن الرحم

المرحلة	العدد	النسبة المئوية
1a	0	-
1b	5	%18.52
1c	7	%25.93
2a	4	%14.81
2b	2	%7.41
3	9	%33.33
4	0	-
المجموع	27	



المخطط (9) توزع مريضات سرطان الرحم في عينة البحث وفق مرحلة الورم.

نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث:

يبين الجدول (12) نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث، لم يكن هناك أهمية للفروق بين المجموعات مع قيمة مستوى دلالة أكبر من 0.05.

الجدول (12) يبين مقارنة نتائج بعض التحاليل المخبرية الدموية بين المجموعات

المتغير	سرطان باطن الرحم	فرط تصنع مركب	فرط تصنع بسيط	الشاهد
الخصاب	1.9±10.6	1.7±10.8	2.05±10.8	1.8±10.7
WBC	2.1±9.4	2.2±9.4	2.2±9.2	2.4±8.9
PLT	48.5±244.4	49.2±240.8	50.8±234.8	52.2±236.2

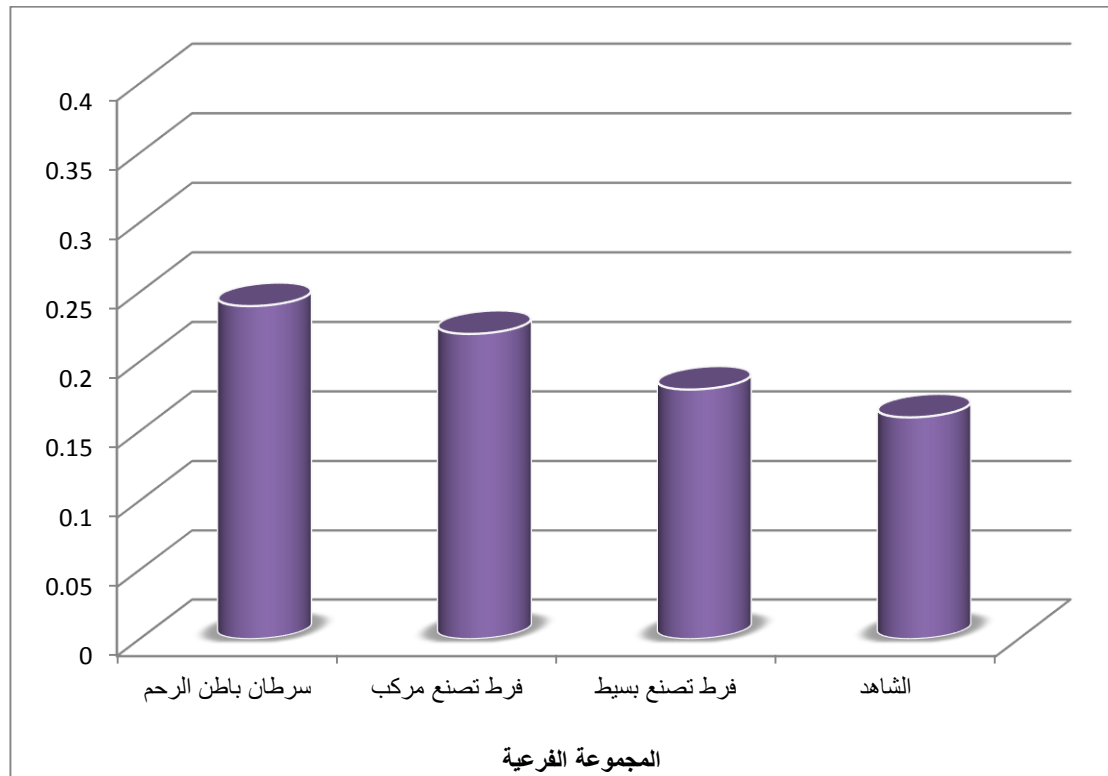
الاستقصاء عن قيم PCT في عينة البحث:

يبين الجدول (13) خصائص قيم PCT في عينة البحث. أظهر التحليل الإحصائي أن الفروق هامة بين مجموعتي سرطان باطن الرحم وفرط تصنع بسيط ($P=0.01$) ومجموعتي سرطان باطن الرحم والشاهد ($P=0.001$)، وكذلك الفارق بين فرط تصنع مركب والشاهد ($P=0.02$).

أما باقي الفروق بين المجموعات فإنها لم تكن هامة ($P>0.05$).

جدول (13) الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم PCT في عينة البحث.

المتغير المدروس	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سرطان باطن الرحم	27	0.15	0.31	0.24	0.09
فرط تصنع مركب	16	0.14	0.30	0.22	0.1
فرط تصنع بسيط	43	0.12	0.26	0.18	0.1
الشاهد	102	0.1	0.23	0.16	0.09



المخطط (10) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لـ PCT في المجموعات المدروسة

الاستقصاء عن قيم MPV في عينة البحث:

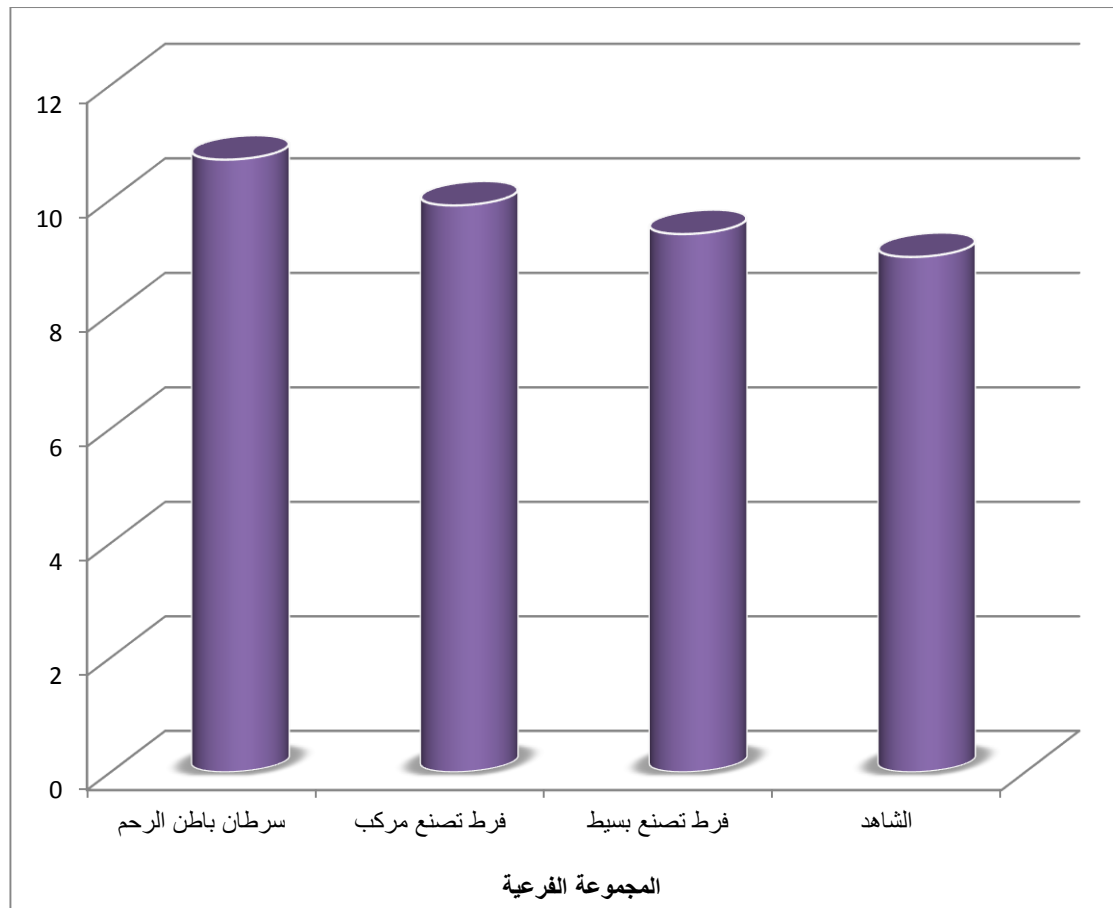
تظهر خصائص قيم MPV في عينة البحث في الجدول (14). أظهر التحليل الإحصائي أن الفروق بين مجموعة سرطان باطن الرحم وباقي المجموعات هاماً، وكانت قيمة مستوى الدلالة بين مجموعة سرطان باطن الرحم وفرط التصنع المركب ($P=0.03$)، ومع فرط التصنع البسيط ($P=0.001$) ومع مجموعة الشاهد ($P=0.001$).

أما بالنسبة لمجموعة فرط التصنع المركب فقد كان الفرق هاماً مع مجموعة الشاهد ($P=0.004$)، وغير هام مع مجموعة فرط التصنع البسيط ($P=0.08$).

كان الفرق بين مجموعتي فرط التصنع البسيط ومجموعة الشاهد هاماً مع قيمة مستوى دلالة تبلغ ($P=0.003$).

جدول (14) الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم MPV في عينة البحث.

المتغير المدروس	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سرطان باطن الرحم	27	9.6	11.8	10.7	1.1
فرط تصنع مركب	16	9.2	11.1	9.9	1.2
فرط تصنع بسيط	43	8.9	10.5	9.4	0.9
الشاهد	102	8.3	9.6	9.0	1.1



المخطط (11) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لـ MPV في المجموعات المدروسة

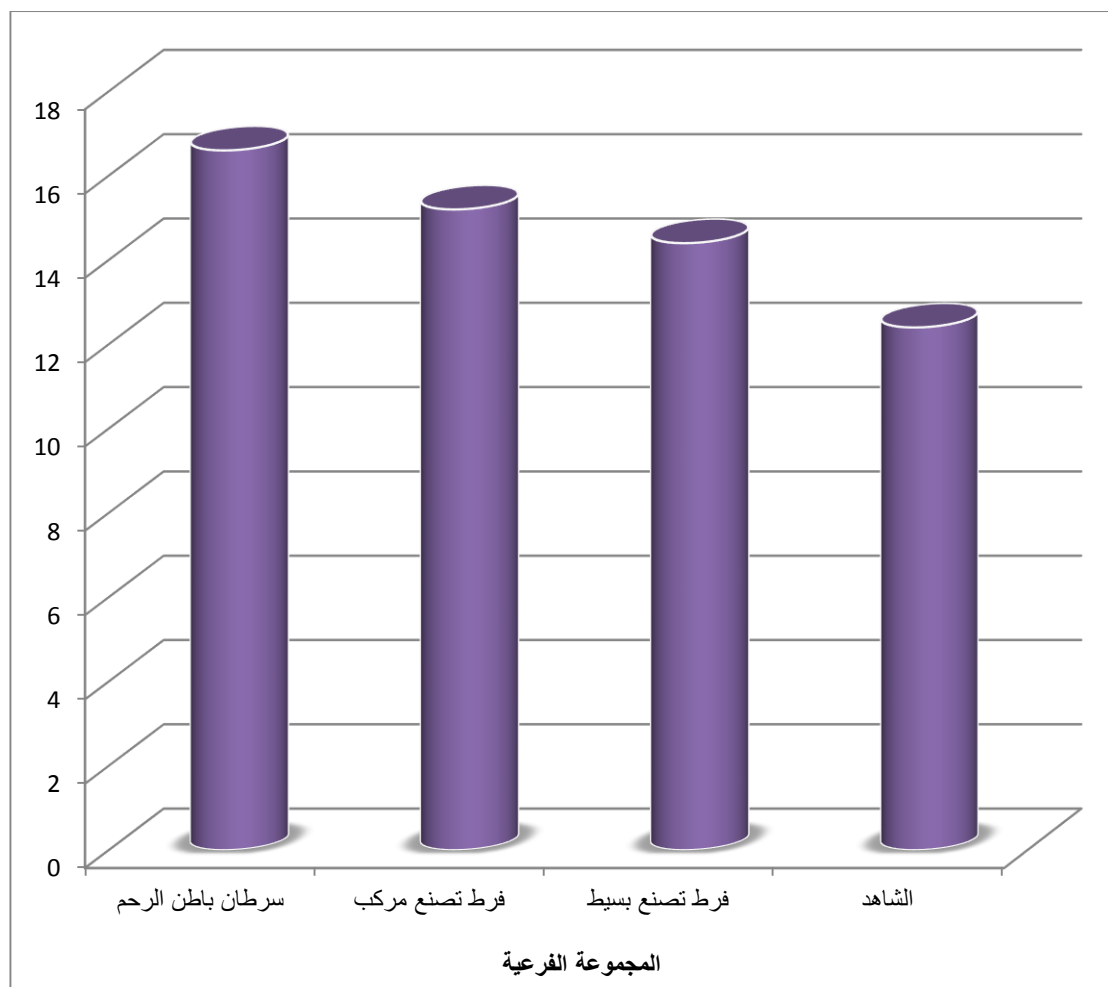
الاستقصاء عن قيم PDW في عينة البحث:

يبين الجدول (15) خصائص قيم PDW في عينة البحث. كانت الفروق بين مجموعة سرطان باطن الرحم وباقي المجموعات هامة، وكانت قيمة مستوى الدلالة بين مجموعة سرطان باطن الرحم وفرط التصنع المركب ($P=0.005$)، ومع فرط التصنع البسيط ($P=0.001$) ومع مجموعة الشاهد ($P=0.001$).

أما بالنسبة لمجموعة فرط التصنع المركب فقد كان الفرق هاماً مع مجموعة الشاهد ($P=0.001$)، وكان الفرق بين مجموعتي فرط التصنع البسيط ومجموعة الشاهد هاماً أيضاً ($P=0.001$). ولكن الفرق بين مجموعتي فرط التصنع المركب والبسيط فقد كان غير هام ($P=0.054$).

جدول (15) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم PDW في عينة البحث.

المتغير المدروس	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سرطان باطن الرحم	27	10.4	18.2	16.6	1.6
فرط تصنع مركب	16	9.6	17.4	15.2	1.5
فرط تصنع بسيط	43	9.78	16.8	14.4	1.5
الشاهد	102	9.6	14.8	12.4	1.6



المخطط (12) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية لـ PDW في المجموعات المدروسة

الناقشة

إن الآفات المرضية في البطانة الرحمية هامة بسبب انتشارها ومعدل الوفيات بسببها، واخذت منحى من الاهتمام بسبب غياب الوسيلة الماسحة الفعالة لها. في إطار هذا الاهتمام ظهرت الأدلة حول دور الحديثة الالتهابية في نشوء وتطور السرطانات.

أجري هذا البحث في الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي لتحديد وجود علاقة بين مشعرات الصفائح كانعكاس للحديثة الالتهابية والآفات البطانية.

وجدت الدراسة أن الفروق بين مشعرات الصفائح PCT, MPV, PDW بين مجموعات البحث كانت هامة. وكان أعلى القيم في مجموعة سرطان باطن الرحم مقارنة بمجموعات فرط التصنع والشاهد وهو ما سجلته دراسة Karateke ورفاقه (2015) حيث كانت الفروق هامة في دراستهم الراجعة، وتبين الجداول (16-18) مقارنة بين نتائج دراستنا الحالية وتلك الدراسة.

الجدول (16) مقارنة قيم PCT بين الدراسات

الدراسة	حجم العينة	سرطان باطن الرحم	فرط التصنع	الشاهد	مستوى الدلالة
الدراسة الحالية (2017)	188	0.24	0.19	0.16	فروق هامة
Karateke (2015)	194	0.23	0.21	0.19	فروق هامة

الجدول (17) مقارنة قيم MPV بين الدراسات

الدراسة	حجم العينة	سرطان باطن الرحم	فرط التصنع	الشاهد	مستوى الدلالة
الدراسة الحالية (2017)	188	10.7	9.5	9	فروق هامة
Karateke (2015)	194	9.9	9.3	8.9	فروق هامة

الجدول (18) مقارنة قيم PDW بين الدراسات

الدراسة	حجم العينة	سرطان باطن الرحم	فرط التصنع	الشاهد	مستوى الدلالة
الدراسة الحالية (2017)	188	16.6	14.6	12.4	فروق هامة
Karateke (2015)	194	18.4	17.3	16.5	فروق هامة

استنتج Karateke ورفاقه (2015) أن مشعرات الصفائح قد تملك قيمة تنبؤية في التمييز بين الآفات السرطانية والسليمة في باطن الرحم، ولكن أوصى بإجراء دراسات أوسع وأشمل.

أظهر هذا البحث وجود علاقة هامة بين آفات باطن الرحم ومشعرات الصفائح التي تدل على تفعيل الصفائح ضمن الحديثة الالتهابية المرافقة للتنشؤ الورمي.

إن استخدام الصفائح ومشعراتها في مجال الاورام آخذ بالانتشار وخاصة في الاورام الصلبة (Ma X et al., 2014)، ولكن تداخل الصفائح في التخثر والالتهاب وتأثيرها بالحالات النزفية والتخثرية والمناعية يجعل استخدام هذه المشعرات كوسيلة ماسحة لسرطان باطن الرحم مستبعداً، ولكن ما نزال بحاجة لدراسات واسعة لتقييم الأهمية الحقيقية لها.

التوصيات:

✕ يوصى بالانتباه إلى قيم مشعرات الصفحات لدى كل مريضة يتوقع آفة بطانة رحم لديها ، وخصوصا في ظل سهولة إجراء وانخفاض تكلفة تقييم مشعرات الصفحات ، ولكن لا يمكن الاعتماد عليها وحدها بالتشخيص .

✕ يوصى بإعداد دراسات مستقبلية تركز على تغيرات مشعرات الصفحات في سرطان باطن الرحم لمتابعة المريضات المصابات أثناء وبعد العلاج.

القسم الثالث

المراجع

- Acmaç G, Aksoy H, Unai D, et al. (2014) Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding?. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15: 1986-92.
- Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P (2001) Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Annals of the New York Academy of Sciences* 943:296–315.
- Akiyama M, Okabe H, Takakura K, Fujiyama Y, Noda Y (1999) Expression of macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) in human endometrium through out the menstrual cycle. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 106:725–730.
- Babu SN, Chetal G, Kumar S (2012) Macrophage migration inhibitory factor: A potential marker for cancer and therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 23:1737-44.
- Balkwill F, Mantovani A (2004) Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet* 357:539–545.
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M (2008) Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration* 16:585–601.
- Berek JS. (2007) Berek & Novak's Gynecology, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;1358-1361.
- Berstein LM, Tchernobrovkina AE, Gamajunova VB, Kovalevskij AJ, Vasilyev DA, Chepik OF, Turkevitch EA, Tsyrlina EV, Maximov SJ, Ashrafian LA et al. (2003) Tumor estrogen content and clinicomorphological and endocrine features of endometrial cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 129:245–249.
- Brosens JJ, Lam EW, Parker MG (2006) Inflammation and sex steroid receptors: a motif for change. *Cell* 124:466–468.
- Bulun SE, Economos K, Miller D, Simpson ER (1994) CYP19 (aromatase cytochrome P450) gene expression in human malignant endometrial tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79:1831–4.
- Choi DS, Kim HJ, Yoon JH, Yoo SC, Jo H, Lee SY, Min CK, Ryu HS (2009) Endometrial cancer invasion depends on cancer-derived

- tumor necrosis factor- α and stromal derived hepatocyte growth factor. *International Journal of Cancer* 124:2528–2538.
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C & Mantovani A (2009) Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30 1073–1081.
- Collins F, MacPherson S, Brown P, Bombail V, Williams AR, Anderson RA, Jabbour HN, Saunders PT (2009) Expression of oestrogen receptors, ER α , ER β , and ER β variants, in endometrial cancers and evidence that prostaglandin F may play a role in regulating expression of ER α . *BMC Cancer*, 9: 330.
- Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT (2001) The endocrinology of menstruation – a role for the immune system. *Clinical Endocrinology*, 55:701–710.
- Daikoku T, Hirota Y, Tranguch S, Joshi AR, DeMayo FJ, Lydon JP, Ellenson LH, Dey SK (2008) Conditional loss of uterine PTEN unfailingly and rapidly induces endometrial cancer in mice. *Cancer Research* 68:5619–5627.
- Davies S, Dai D, Feldman I, Pickett G, Leslie KK (2004) Identification of a novel mechanism of NF- κ B inactivation by progesterone through progesterone receptors in Hec50co poorly differentiated endometrial cancer cells: induction of A20 and ABIN-2. *Gynecologic Oncology* 94:463–470.
- Edwards JP, Zhang X, Mosser DM (2009) The expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor by regulatory macrophages. *Journal of Immunology*, 182:1929–1939.
- Finn CA (1986) Implantation, menstruation and inflammation. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 61:313–328.
- Flossmann E, Rothwell PM (2007) Commentary: aspirin and colorectal cancer an epidemiological success story. *International Journal of Epidemiology* 36:962–965.
- Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhaidilis DP, Kitas GD. (2011) Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation. *Curr Pharm Des*; 17:47-58.
- Gelmini S, Mangoni M, Castiglione F, Beltrami C, Pieralli A, Andersson KL, Fambrini M, Taddei GL, Serio M, Orlando C (2009) The

- CXCR4/CXCL12 axis in endometrial cancer. *Clinical and Experimental Metastasis* 26:261–268.
- Hale GE, Hughes CL, Cline JM (2002) Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal “window of risk,” and isoflavones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87:3–15.
- Harrison ML, Obermueller E, Maisey NR, Hoare S, Edmonds K, Li NF, Chao D et al. 2007 Tumor necrosis factor α as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *Journal of Clinical Oncology* 25 4542–4549.
- He YY, Cai B, Yang YX, Liu XL & Wan XP 2009 Estrogenic G protein-coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway. *Cancer Science* 100 1051–1061.
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM & Critchley HO 2006 Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine Reviews* 27 17–46.
- Jabbour HN, Milne SA, Williams AR, Anderson RA & Boddy SC 2001 Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *British Journal of Cancer* 85 1023–1031.
- Jazaeri AA, Nunes KJ, Dalton MS, Xu M, Shupnik MA & Rice LW 2001. Well-differentiated endometrial adenocarcinomas and poorly differentiated mixed mullerian tumors have altered ER and PR isoform expression. *Oncogene* 20 6965–6969.
- Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity, *International Journal of Laboratory Hematology*, 35(3):254–261, 2013.
- Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (12), 4905-4908
- Keane MP, Belperio JA, Xue YY, Burdick MD & Strieter RM 2004 Depletion of CXCR2 inhibits tumor growth and angiogenesis in a

- murine model of lung cancer. *Journal of Immunology* 172 2853–2860.
- King AE, Collins F, Klonisch T, Sallenave JM, Critchley HO & Saunders PT 2009 An additive interaction between the NFkB and estrogen receptor signalling pathways in human endometrial epithelial cells. *Human Reproduction* 25 510–518.
- Kokcu A, Kurtoglu E, Celik H, et al (2014). May the platelet to lymphocyte ratio be a prognostic factor for epithelial ovarian cancer? *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 9781-4.
- Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Sari S, Tosun M. 2015 Platelet Indices May be Useful in Discrimination of Benign and Malign Endometrial Lesions, and Early and Advanced Stage Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (13), 5397-5400
- Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004;444:213-223.
- Leader A, Pereg D, Lishner M (2012). Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*, 44, 805-16.
- Lin YJ, Lai MD, Lei HY & Wing LY 2006 Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 147 1278–1286.
- LiuweiGao, Hua Zhang, Bin Zhang, Lianmin Zhang, Changli Wang. 2017 Prognostic value of combination of preoperative platelet count and mean platelet volume in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 9), pp: 15632-15641
- Loberg RD, Ying C, Craig M, Day LL, Sargent E, Neeley C, Wojno K, Snyder LA, Yan L & Pienta KJ 2007 Targeting CCL2 with systemic delivery of neutralizing antibodies induces prostate cancer tumor regression in vivo. *Cancer Research* 67 9417–9424.
- Ma X, Wang Y, Sheng H, et al (2014). Prognostic significance of thrombocytosis, platelet parameters and aggregation rates in epithelial ovarian cancer. *J ObstetGynaecol Res*, 40, 178-83.

- Mantovani A, Savino B, Locati M, Zammataro L, Allavena P, Bonecchi R (2009). The chemokine system in cancer biology and therapy. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 21 27–39.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F (2008) Cancer related inflammation. *Nature*. 454: 436-44.
- McCluggage WG. (2006) My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J ClinPathol*. 59(8):801-12.
- Modugno F, Ness RB, Chen C & Weiss NS 2005 Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14 2840–2847.
- Pakrasi PL & Tiwari A 2007 Evidence of increased endometrial vascular permeability at the time of implantation in the short-nosed fruit bat, *Cyanopterus sphinx*. *Animal Reproduction Science* 101 179–185.
- Pole JC, Gold LI, Orton T, Huby R & Carmichael PL 2005 Gene expression changes induced by estrogen and selective estrogen receptor modulators in primary-cultured human endometrial cells: signals that distinguish the human carcinogen tamoxifen. *Toxicology* 206 91–109.
- Revel A. (2009) Multitasking Human Endometrium A Review of Endometrial Biopsy as a Diagnostic Tool, Therapeutic Applications, and a Source of Adult Stem Cells. *Obstetrical And Gynecological Survey*; Volume 64, Number 4: 249-257.
- Salama SA, Kamel MW, Diaz-Arrastia CR, Xu X, Veenstra TD, Salih S, Botting SK, Kumar R (2009) Effect of tumor necrosis factor- α on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 285–293.
- Sales KJ, Boddy SC, Williams AR, Anderson RA & Jabbour HN 2007 F-prostanoid receptor regulation of fibroblast growth factor 2 signaling in endometrial adenocarcinoma cells. *Endocrinology* 148 3635–3644.
- Sandhu JS (2008) Prostate cancer and chronic prostatitis. *Current Urology Reports* 9 328–332.

- Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al (2012). Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 366, 610-8.
- Suzuki H, Iwasaki E & Hibi T 2009 *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer* 12 79–87.
- Sparmann A & Bar-Sagi D 2004 Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell* 6 447–458.
- Straub RH 2007 The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine Reviews* 28 521–574.
- Seo KH, Lee HS, Jung B, Ko HM, Choi JH, Park SJ, Choi IH, Lee HK & Im SY 2009 Estrogen enhances angiogenesis through a pathway involving platelet-activating factor-mediated nuclear factor- κ B activation. *Cancer Research* 64 6482–6488.
- St-Germain ME, Gagnon V, Parent S & Asselin E 2004 Regulation of COX-2 protein expression by Akt in endometrial cancer cells is mediated through NF- κ B/I κ B pathway. *Molecular Cancer* 3 7.
- Slater M, Cooper M & Murphy CR 2006 Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma. *Acta Histochemica* 108 13–18.
- Singh S, Varney M & Singh RK 2009 Host CXCR2-dependent regulation of melanoma growth, angiogenesis, and experimental lung metastasis. *Cancer Research* 69 411–415.
- Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol Ther.* 2016; 157:112–9.
- Tong BJ, Tan J, Tajeda L, Das SK, Chapman JA, Du Bois RN & Dey SK 2000 Heightened expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator activated receptor- δ in human endometrial adenocarcinoma. *Neoplasia* 2 483–490.
- Tuszynski GP, Nicosia RF (1996). The role of thrombospondin-1 in tumor progression and angiogenesis. *Bioessays*, 18, 71-6.
- Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie I, He Y, Karpanen T, Lohela M, Wiig H, Salven P, Pajusola K et al. 2004 PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. *Blood* 104 3198–3204.

- Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I (2010) Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 14(1):28-32.
- deVisser KE, Eichten A & Coussens LM 2006 Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews. Cancer* 6 24–37.
- Wallace AE, Sales KJ, Catalano RD, Anderson RA, Williams AR, Wilson MR, Schwarze J, Wang H, Rossi AG & Jabbour HN 2009 Prostaglandin F_{2a}-F-prostanoid receptor signaling promotes neutrophil chemotaxis via chemokine (C-X-C motif) ligand 1 in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Research* 69 5726–5733.
- Wallace AE, Gibson DA, Saunders P, Jabbour HN. 2010. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *Journal of Endocrinology* 206, 141–157
- Weyrich AS. (2014) Platelets: more than a sack of glue. *American Society of Hematology*. 2014. 400-403
- Wong YF, Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Siu NS, Chan SC, Ho TW et al. 2007 Identification of molecular markers and signaling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genome-wide gene expression profiling. *Oncogene* 26 1971–1982.
- Yuvanc U, Cicek D, Yesilbursa D, Karaagac K, Senturk T, Sigirli D, Cordan J. (2004) The effect of mean platelet volume on one year survival and the need for revascularization in myocardial infarction. *MN Cardiology*; 11: 416-420.
- Zhao D, Li XP, Gao M, Zhao C, Wang JL & Wei LH 2006 Stromal cell-derived factor 1a stimulates human endometrial carcinoma cell growth through the activation of both extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt. *Gynecologic Oncology* 103 932–937.

القسم الرابع

الملاحق

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة

عنوان الدراسة:

العلاقة بين مشعرات الصفحات وفرط تصنع بطانة الرحم وسرطان باطن الرحم

سيدتي:

سنقوم بدراسة العلاقة بين مشعرات الصفحات وآفات بطانة الرحم في مستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي بدمشق، وسيتم سحب دم منك من أجل عيار قيمة الصفحات وإجراء تجريف باطن رحم.

البيانات والنتائج التي سوف تظهر تتمتع بالسرية ولن يتم استخدام ما يشير إلى هوية المريضة بأي صورة كانت.

ستتم الإجابة عن أي استفسار ترغبين به من قبل الباحثة.

يمكنك الانسحاب من الدراسة في أي وقت دون أن يؤثر ذلك على نوعية الخدمة الصحية المقدمة لك.

وشكراً لك

أقر أن هذه الموافقة تمت بعد الاطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً، والإجابة على كل أسئلتني واستفساراتي حول الموضوع.

اسم و توقيع المشاركة

الاستمارة

مجموعة المريضة: رقم المريضة: التاريخ:

اسم السيدة: العمر: مكان السكن: هاتف:

الوضع العائلي: متزوجة مطلقة

عدد الولادات:

الشكوى الرئيسية:

مدة الأعراض

الدورة الطمثية:

السوابق الطبية:

السوابق الدوائية:

السوابق التحسسية:

السوابق الجراحية:

العلاجات السابقة:

التصوير الصدوي:

التحاليل المخبرية

خضاب	كريات بيض	صفائح	PCT	MPV	PDW

نتيجة التشريح المرضي

.....
.....
.....

النهاية E.H