



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التشريح المرضي

مقارنة مفهوم التنشؤ داخل ظهارة بطانة الرحم مع تصنيف منظمة  
الصحة العالمية (WHO) لفرط تصنع بطانة الرحم

## Comparison of Endometrial Intraepithelial Neoplasia with (WHO) Endometrial Hyperplasia Classification System

بحث علمي معدّ لنيل درجة الماجستير في التشريح المرضي و الخلويات  
المرضية

إعداد طالبة الدراسات العليا

ريما كمال الاسعد

برئاسة

بإشراف

المدرس الدكتور أيمن صمون

المدرس الدكتور فريز أحمد

قسم التشريح المرضي

قسم التشريح المرضي

2019 م

## شكر و امتنان

أتوجّه بالشكر الجزيل للأستاذ الدكتور فريز أحمد المدرّس في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق لتفضله بالإشراف على هذا البحث.

كما أشكر كلّ الأساتذة الكرام في قسم التشريح المرضي و أخصّ بالذكر الأستاذ الدكتور أيمن صمون لما قدّمه لي من دعم فكان خير مثال يحتذى به.

و خالص الشكر و الامتنان لجميع العاملين في قسم ومخبر التشريح المرضي من مشرفين و طلاب دراسات و فنيين...و أخص بالذكر :  
د. مرعي عقيل و د. سليمان خليل لما قدّماه لنا من مساعدة و عون في بداية الطريق.

و جزيل الشكر و الامتنان للأخت و الصديقة العزيزة د. هلا شيخ الأرض التي لم تتوان يوماً عن تقديم النصّح و المساعدة لي و لزملائي.

كما أتوجّه بالشكر لصهري العزيز د. محمد الشّوا لمساعدته في الدراسة الاحصائية.

و أخيراً و ليس آخرأ خالص الشكر و المحبة لرفيقتي الدرب

و الصديقتين الغاليتين د. ياسمين رحمة و د. ميس صالح...لن أنسى ما حييت كل اللحظات و المشاعر التي عشناها سوياً طوال سنين الاختصاص.

## إهداء

إلى الرّجل الذي علّمني الحياة و تشرّبت خصاله و أخلاقه وسيبقى ساكناً  
أعماقي ما حييت ....أبي الحبيب

إلى معنى الصّبر و الوفاء و رمز العطاء و المحبّة....أمي الغالية

إلى شقيقتي الروح و السّند الدائم أختاي الغاليتان.....رنا و بسمة

و إلى كلّ من قدّم لي الدّعم و المساندة و وقف بجانبني يوماً..

## المحتويات

|    |                                                          |   |
|----|----------------------------------------------------------|---|
| 2  | شكر و امتنان.....                                        | ♣ |
| 3  | إهداء.....                                               | ♣ |
| 4  | المحتويات.....                                           | ♣ |
| 6  | ملخص.....                                                | ♣ |
| 8  | الدراسة النظرية.....                                     | ♣ |
| 8  | لمحة جنينية عن بطانة الرحم.....                          | ♣ |
| 9  | لمحة تشريحية و نسيجية.....                               | ♣ |
| 15 | التجريف و الخزعة.....                                    | ♣ |
| 17 | تأثير العلاجات الهرمونية.....                            | ♣ |
| 20 | أشيع الآفات السليمة للبطانة الرحمية.....                 | ♣ |
| 22 | فرط تصنع بطانة الرحم.....                                | ♣ |
| 25 | تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 1994.....                | ♣ |
| 27 | ظهور مفهوم التنشؤ داخل ظهارة بطانة الرحم EIN.....        | ♣ |
|    | إقرار نظام الEIN و تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام       | ♣ |
| 33 | 2014.....                                                |   |
| 35 | معالجة التنشؤ داخل ظهارة بطانة الرحم.....                | ♣ |
| 35 | خيارات التقويم والمعالجة الجراحية.....                   | ♣ |
| 37 | خيارات المعالجة غير الجراحية.....                        | ♣ |
|    | دور الواسمات المناعية النسيجية في تشخيص آفات التنشؤ داخل | ♣ |
|    | ظهارة بطانة الرحم و التنبؤ بتطور فرط التصنع لسرطانة      |   |
| 41 | بطانية.....                                              |   |

|         |                        |   |
|---------|------------------------|---|
| 48..... | نحو مستقبل جيني        | ♣ |
| 50..... | الدراسة العملية        | ♣ |
| 51..... | عملية تحليل البيانات   | ♣ |
| 54..... | النتائج                | ♣ |
| 55..... | صور لبعض حالات الدراسة | ♣ |
| 62..... | المناقشة               | ♣ |
| 66..... | الاستنتاجات            | ♣ |
| 67..... | التوصيات و المقترحات   | ♣ |
| 68..... | المراجع                | ♣ |

## ملخص

### • أهمية البحث:

يعد التّشوّ داخل ظهارة بطانة الرحم EIN من الآفات قبيل السرطانية حيث يحمل نسبة خطورة 46 ضعف لوجود سرطانية بطانية غديّة مزمنة أو تالية.<sup>1</sup> مما يجعل لاستقصاء هذه الآفات و تشخيصها أهمية إنذارية و علاجية.

إن تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO لآفات فرط التصنع و المستعمل بشكل واسع يأخذ بعين الاعتبار كل من الشذوذ النووي و البنية النسيجية.<sup>2</sup>

### • هدف البحث:

مقارنة مفهوم التّشوّ داخل ظهارة بطانة الرحم EIN مع تصنيف منظمة الصّحة العالمية WHO لفرط التصنع.

### • الطرائق و المواد:

شملت عينة الدراسة 120 حالة مشخصة كفرط تصنع تم فحصها باستخدام المجهر الضوئي وإعادة تصنيفها وفق نظام ال WHO ومن ثم تطبيق المعايير النسيجية لتشخيص ال EIN و تحليل البيانات احصائياً.

### • النتائج:

- ازدياد نسبة التّشوّ داخل ظهارة بطانة الرحم EIN في حالات فرط التصنع الشاذ(المركب 16.67% والبسيط 12.50%).

- صحّة و موثوقية كل من تصنيف ال EIN و تصنيف ال WHO لآفات فرط التصنع.

● الاستنتاجات:

يحمل تصنيف الـ WHO لعام 2014 المتضمن للـ EIN تكرارية عالية (high reproducibility). كما يرتبط بشكل وثيق مع المقاربة السريرية مما له دور في اتخاذ القرار العلاجي المناسب لكل مريضة. ضرورة العمل مستقبلاً على كل من الواسمات النسيجية المناعية و الجينية لما لها من دور في تشخيص الآفات النسيجية .

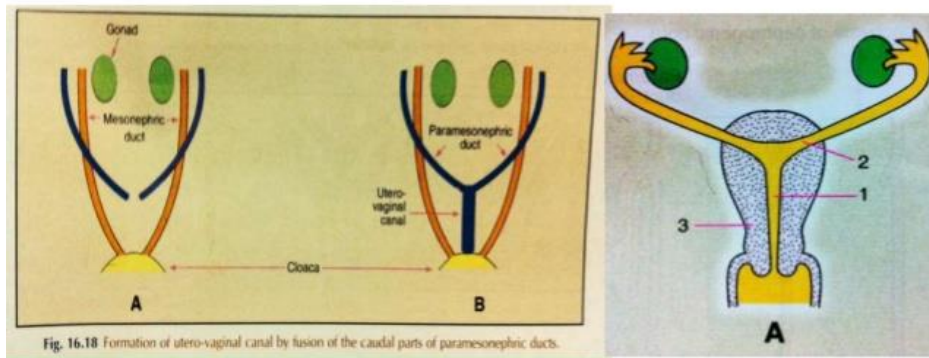
## الدراسة النظرية

### ● لمحة جنينية عن بطانة الرحم:<sup>3</sup>

في الأسبوع السابع من الحياة الجنينية تنشأ قنوات مولر من الأديم المتوسط بجانب القنوات الكلوية المتوسطة كانغلاف بؤري لظهارة الجوف العام على القطب العلوي لكل كلية متوسطة جنينية، حيث ستشكل بداءات كل من الرحم وقناتي فالوب وعنق الرحم والجزء العلوي للمهبل.

تنمو قنوات مولر تدريجياً وتمتد إنسي القنوات الكلوية المتوسطة في الأسبوع الثامن و تلتحم، تدعى هذه العملية بتوالد أو تخلق قنوات مولر وتشكل المرحلة الأولية في تطور الثلثين العلويين من المهبل وعنق الرحم والرحم وقناتي فالوب.

تحتوي النهاية القمية الملتحمة من قنوات مولر الأديم المتوسط الذي سيشكل بطانة الرحم والطبقة العضلية، بينما تأخذ النهاية القمية غير الملتحمة شكلاً قمعياً وتبقى مفتوحة على جوف البريتوان في المستقبل وتمثل الخمل من قناتي فالوب. أما النهاية الذيلية الملتحمة فستشكل الثلثين العلويين من المهبل.



Partially fused part: **fundus of the uterus**

Unfused part: **uterine tube**

\*Thickness of myometrium increases. (Myometrium comes from the surrounding mesoderm)

#### ● لمحة تشريحية و نسيجية: <sup>4</sup>

الرحم البالغ عضو أجوف كمثري الشكل يزن 40-80 غ و يقيس 7-8 سم على المحور الطولي ويقسم إلى عنق و جسم. يدعى القسم العلوي من جسم الرحم والمتصل بقناتي فالوب بالقاع، والجزأين الوحشيين من القاع والمتصلين بجداري قناتي فالوب بالقرنين، أما منطقة اتصال الجسم بالعنق فتسمى البرزخ. يبطن جوف الرحم ظهارة رحمية يحيط بها طبقة عضلية سميكة ومن ثم طبقة مصلية. تنزح الأوعية اللمفية إلى مجموعات من العقد جانب الرحمية وجانب العنقية هي الخثلية والحررقية المشتركة وحول الأبرر والمغبنية.

تتألف البطانة الرحمية من غدد و لحمة، وتقسم إلى طبقة عميقة قاعدية وطبقة سطحية وظيفية. تعد الطبقة القاعدية بمثابة الطبقة التجددية في بقية الظهارات حيث تعتبر مسؤولة عن تجدد البطانة عقب الطمث، وتتألف من غدد تكاثرية قليلة ولحمة مغزلية. أما الطبقة السطحية فتقسم إلى طبقتين: المكتنزة أقرب للسطح والاسفنجية أقرب للطبقة القاعدية.

و تتألف اللحمة من خلايا لحمية تخضع لتغيرات شكلية تبعا للدورة الطمثية و أوعية حلزونية مميزة إضافة إلى خلايا محببة يعتقد أنها تمثل لمفاويات تائية و بالعات، وخلايا رغوية متبدلة.

بالنسبة للتلون المناعي لخلايا اللحمة فهو مسيطر ل CD10 نسبة ل CD34 و ذلك على عكس لحمة العنق مما له أهمية في تحديد الامتداد التشريحي لأورام الرحم.

في سن النشاط التناسلي تمر بطانة الرحم الطبيعية بسلسلة تغيرات دورية خلال الدورات الإباضية لتهيئتها لاستقبال البيضة الملقحة وفي حال عدم حصول تلقيح يحدث الطمث وتكرر الدورة نفسها.

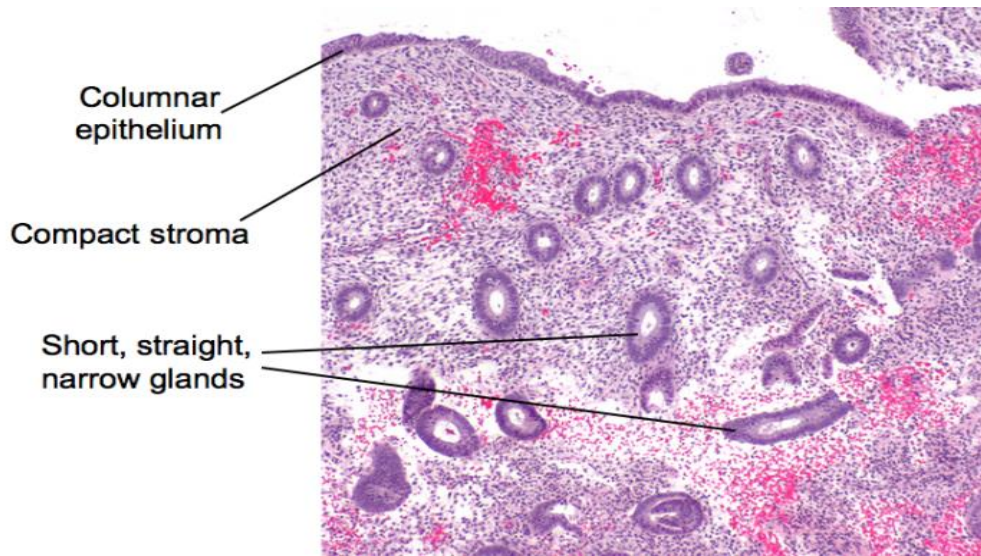
يطراً خلال الدورة الطبيعية تبدلات في كل من الغدد واللحمة مما يسمح للمشرح المرضي بتحديد الطور الذي تمر به البطانة مجهرياً. هذه التبدلات المجهرية هي:

#### 1. الطور التكاثري:

الباكر (اليوم الرابع-السابع): ظاهرة سطحية تجديدية رقيقة، غدد ضيقة قصيرة مستوية، لحمة مكتنزة، بعض الفعالية الانقسامية و نوى كبيرة.

المتوسط (اليوم الثامن-العاشر): ظاهرة سطحية عمودية، غدد أطول متعرجة، كمية متبدلة من وزمة لحمية، انقسامات عديدة في نوى عارية ضمن اللحمة.

المتأخر (اليوم 11-14): غدد متعرجة تبدي نمو فعال وتطبق كاذب، لحمة نامية كثيفة.



الصورة النسيجية للطور التكاثري (13)

## 2.الطور الإفرازي:

36-48 ساعة عقب الإباضة: لا تبدلات مجهرية واضحة.

اليوم 16:تظهر فجوات تحت نووية ضمن الظهارة.

اليوم 17: صف منتظم من النوى مع هيولى متجانسة فوقه وفجوات كبيرة تحته.

اليوم 18: يتناقص حجم الفجوات وتقترب النوى من قاعدة الخلايا.

اليوم 19: فجوات قليلة وظهور إفرازات ضمن اللمعة.

اليوم 20: ذروة الإفرازات الحامضية ضمن اللمعة.

اليوم 21: تظهر وذمة نسيجية بشكل مفاجئ نوعاً ما.

اليوم 22: تصل الوذمة ذروتها.

اليوم 23: تصبح الشريينات الحلزونية بارزة.

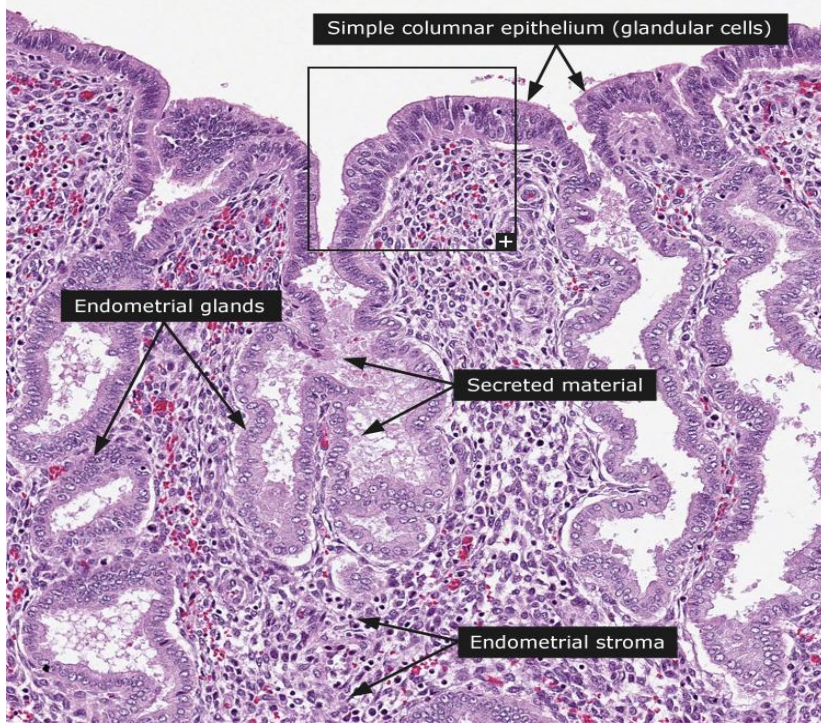
اليوم 24: تظهر مجموعة من خلايا قبيل ساقطية حول الشريينات.

اليوم 25: تظهر الخلايا قبيل الساقطية تحت الظهارة السطحية.

اليوم 26: تظهر الخلايا قبيل الساقطية كصفائح متراسة من خلايا جيدة التطور، ويظهر ارتشاح بخلايا عديدة النوى.

اليوم 27: يصبح الارتشاح بالخلايا عديدة النوى بارزاً، ويبدأ ظهور مناطق من نخر بؤري ونزف.

اليوم 28: نزف و نخر واضح.



الصورة النسيجية للطور الافرازي (14)

بشكل عام فالتغيرات السابقة ثابتة في البطانة الرحمية الوظيفية، أما في حال وجود خلل فيجب أن يعتمد تحديد الطور على المنطقة الأكثر تطوراً وليس على متوسط الصورة المورفولوجية. تعد الظهارة السطحية أقل استجابة للتحريض الهرموني من الظهارة الغدية .

أظهرت الدراسات التخطيطية الراديوية أن التكاثر الخلوي أعلى في اليوم 8-10 في الثلث العلوي من الطبقة الوظيفية ويتناقص حتى الصفر في اليوم 19.

حتى تعد الفجوات تحت النووية دليلاً لحدوث الإباضة يجب أن تتواجد في 50% على الأقل من الغدد الوظيفية الظاهرة في المقطع النسيجي. اللحمية المكتنزة قد تشابه التسقط. إحدى العلامات الباكرا للطور الطمثي (وأيضاً لتهدم اللحمية) ظهور غبار نووي في قاعدة الظهارة الغدية. العدلات المتواجدة بكثرة في مناطق الأنسجة المتتكسة (والتي تبدأ في اليوم 26 ) تكون نادرة جداً في بقية أيام

الدورة، ويجب تمييزها عن الخلايا المحببة المتواجدة في اللحمية بشكل طبيعي والتي لا تتلون بالكلورواسيتات استيراز.

الاحتشاد النووي، المظهر الحرشفي، والهيولى الحامضية البؤرية المشاهدة في الطور المتأخر الطمئي و في عينات البطانة عقب التجريف يجب ألا تختلط مع الآفات المرضية أو الخبيثة. تكون احتمالية التشخيص الخاطئ باتجاه الخباثة أكبر في حالات نادرة عندما تتوضع البطانة الطمئية داخل لمعة الأوعية الدموية. تجدر الملاحظة بأن الأنسجة البطانية قد تتواجد في أوعية الطبقة العضلية بشكل مستقل عن الطمث.

لا تعد الطبقة القاعدية من البطانة هدفاً لتأثير البروجسترون، لذا في الخزعات المأخوذة قبيل الطور الطمئي لتقصي الفعالية الإفرازية (الإباضة) والتي تشتمل فقط على الطبقة القاعدية، التقييم الدقيق غير ممكن. على نحو مماثل تستجيب مخاطية القطعة السفلية من الرحم ببطء للتحريض الهرموني لذا يجب ألا يعتمد عليها في تقييم الطور. تلتحم هذه المخاطية تدريجياً مع مخاطية العنق وبالتالي يساعد المظهر الهجين العنقي - البطاني لكل من الغدد و اللحمية في تمييزها في عينات التجريف D&C.

لتقييم الدورات اللاإباضية تؤخذ العينات قبل يومين تقريباً من حدوث الطمث المتوقع.

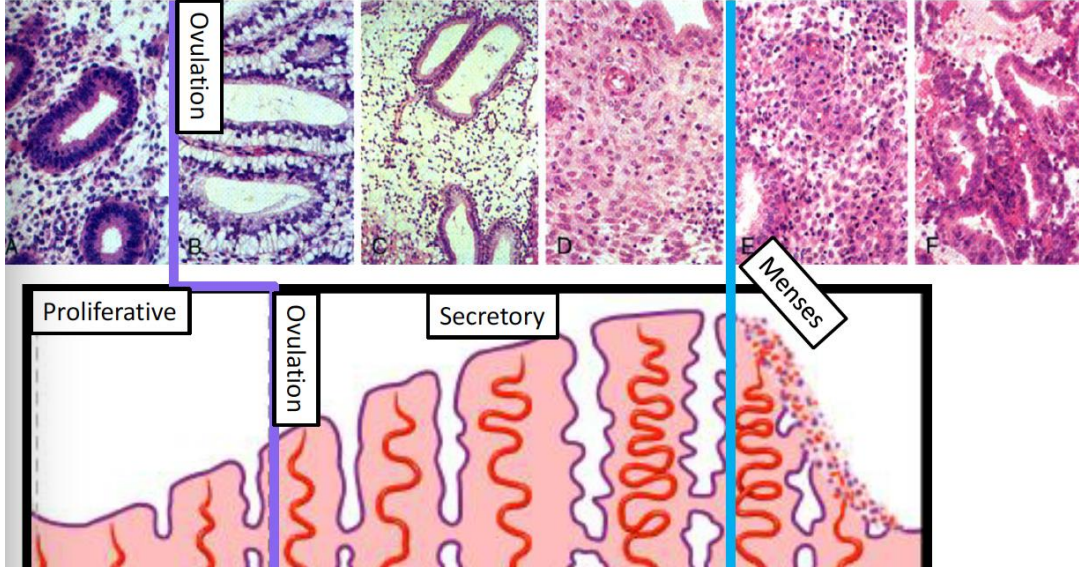
تعد عودة ظهور الإفرازات الغدية و الوزمة اللحمية عند بدء التسقط دليلاً على انغراس البويضة الملقحة ويطلق على ذلك اسم فرط التصنع الحملية أو Arias- Stella reaction ، في هذه الحالة ترافق التبدلات التكاثرية أو الإفرازية لغدد البطانة تغيرات نووية بارزة تتظاهر بفرط كروماتين و زيادة ملحوظة في الحجم، كما يمكن أن تظهر انقسامات طبيعية وشاذة. هذه التبدلات غالباً ما تكون بؤرية ويمكن أن تحدث أيضاً في العنق، البوليبيات العنقية،

الانتباز العضلي الغدي، والانتباز البطاني. و تشاهد بشكل أكبر في المجروفات عقب الإسقاط (20-70% من الحالات تبقى عدة أسابيع) ، ولكنها تشاهد أيضاً في الحمل الهاجرة، الرحي العدارية، الكوريوكارسينوما، و بشكل نادر جداً عقب العلاجات الهرمونية . في الرحي العدارية و الكوريوكارسينوما تصل الخلايا البطانية لأحجام كبيرة جداً. التشخيص التفريقي الأهم هو السرطانة البطانية الغدية المصلية و ذات النمط رائق الخلايا، حيث تستخدم التلوينات المناعية Ki67 و P53 للتفريق وتكون سلبية في ال Arias-Stella reaction .

من التبدلات البطانية الأخرى والمتعلقة بالحمل (غالباً ما تترافق مع Arias-Stella reaction ) ظهور بؤر من نوى رائقة للخلايا الغدية تشابه الاندخالات الفيروسية والتي تحدث نتيجة استبدال الكروماتين الطبيعي بشبكة خيطية رقيقة حساسة مناعياً للبيوتين. يحدث بشكل استثنائي تفاعل تسقطي مجهول السبب في البطانة عقب انقطاع الطمث مع غياب أي مصدر داخلي أو خارجي للبروجسترون.

توجد شبكة غنية من الأوعية الدموية في الجزء المتوسط من الطبقة العضلية يمكن تمييزها عيانياً وتقسم جدار الرحم إلى تحت وعائي، وعائي وفوق وعائي . هذه البنية الوعائية المميزة والمصادفة في الطبقة العضلية بشكل شرايين طافية بشكل حر ضمن فراغات شقية قد تفسر أحياناً كقنوات وريدية .

## Summary of Cyclic Changes



ملخص الدورة الطمثية (15)

### • التجريف والخزعة:

يتم عادة الحصول على أنسجة باطن الرحم بتوسيع القناة العنقية و  
تجريف جوف الرحم ( D&C )  
بهذه الطريقة من النادر جداً إغفال أي من آفات البطانة ( باستثناء  
المتوضعة عميقاً في القرنين). اعتبرت هذه الطريقة هي المثلى  
لفترة طويلة من الزمن في تقصي و تتميط الآفات البطانية  
الموضعة كالبوليبيات و السرطانات. وفيما يتعلق بتقييم الامتداد  
العنقي لأورام البطانة تم اعتماد التجريف المجزأ ( الاعتيان من  
البطانة ومن العنق كل على حدى)، بحيث تؤخذ جرافة العنق أولاً  
لتجنب حدوث التلوث. ولكن على الرغم من توخي الحيلة قد  
تشاهد قطع معزولة صغيرة من الورم البطني في عينات العنق  
دون وجود ارتشاح حقيقي.

لذا من واجب المشرح المرضي أن يوثق الارتشاح الورمي للعنق فقط في حال مشاهدة كل من الورم والغدد العنقية الطبيعية في نفس القطعة النسيجية المفحوصة. عدا ذلك يكتفي بذكر وجود الورم في الجزء المفحوص من العنق ويترك للسريري الربط مع الموجودات المشاهدة أثناء التجريف.

تعد الخزعة حالياً البديل المفضل على التجريف في تقييم العقم واضطرابات الطمث، إضافة لذلك (بما أنها تجرى تحت توجيه المنظار الرحمي) فهي الطريقة المثلى للمقاربة الأولية لمريضات فرط تصنع البطانة و السرطانة البطانية. تتجدد البطانة سريعاً عقب الخزعة ويحدث الترميم الكامل خلال 2-3 أيام في معظم الحالات، بشكل استثنائي يحدث أحياناً التصاقات داخل رحمية و تسبب انقطاع الطمث أو اضطرابات طمثية تسمى هذه الحالة Asherman syndrome وغالباً ما تحدث عند التجريف عقب الولادة أو عقب الإجهاض و يعتقد أن سببها انتان رحمي تحت سريري. من التبدلات الصناعية الغريبة المشاهدة في بطانة الرحم المأخوذة تحت التنظير التشحم الكاذب (pseudolipomatosis) تشابه ما يحدث في السبيل الهضمي و تنتج عن دخول غاز أو هواء إلى المخاطية الرحمية فتشابه الارتشاح الشحمي.

في حالات نادرة لا يعثر على الورم في العينات الاستئصالية التي تتلو تشخيص السرطانة على الخزعات وتعرف هذه الحالة بزوال السرطانة البطانية (vanishing endometrial carcinoma) و تفسر بكون حجم الورم صغير بحيث استؤصل معظمه في الخزعة.

## • تأثيرات العلاجات الهرمونية:

1. المعالجة بالاستروجين: تحفز المعالجة بالاستروجين البطانة الرحمية عقب الضهي بشكل مشابه للدورة الطبيعية. ويحدث فرط تصنع البطانة في 15-30% من النساء التي تتلقى الاستروجين لوحده، وبعضها من النموذج الشاذ. إضافة لذلك ربطت عدة دراسات من نمط حالة- شاهد بين المعالجة الاستروجينية و حدوث سرطان غدية تالية في البطانة ، بمعدل خطر 4-8 أضعاف.

لذا فإن إضافة البروجستين إلى هذه المعالجة يحمي البطانة ويقلل خطورة حدوث فرط التصنع والسرطانة. و لحسن الحظ فإن النسبة العظمى من هذه الأورام جيد التمايز و سطحي و ذو إنذار ممتاز مقارنة بالأورام التي تتطور عند النساء عقب الضهي غير المتلقيات للمعالجة الهرمونية.

2. العوامل البروجستينية: نظراً لشيوع استعمال هذه العوامل لأغراض علاجية أو كموانع حمل ظهرت مورفولوجيا جديدة للبطانة مما أوجب على المشرح المرضي أن يألف التغيرات المتنوعة التي قد تحدثها حبوب منع الحمل أو غيرها من العلاجات لئلا تختلط مع تبدلات مرضية أخرى في البطانة. تشمل تأثيرات هذه العوامل كل من الغدد والرحمة و تتنوع حسب طريقة العلاج أكثر من الدواء المستخدم، ففي النظام المشترك تتألف الحبوب من مزيج متساوٍ من الاستروجين والبروجسترون و تؤخذ على أيام متوالية. يمكن أن تؤخذ بشكل متواصل لأغراض علاجية أو بشكل دوري ( ل 20-21 يوم بفواصل 7-8 أيام) لأغراض منع الحمل.

أما في النظام التعاقبي والذي لم يعد مستعملاً فتؤخذ حبوب الاستروجين فقط لمدة 14-16 يوم و تتبع بحبوب بروجستين ل 5-6 أيام.

في النظام المشترك المتواصل تكون الغدد صغيرة مستوية و غير فعالة بدون انقسامات ولا إفرازات، و تكون اللحمية بارزة و وظيفية وتحوي بعض العدلات مع تبدلات تسقطية كاذبة تظهر بشكل قطع متتخرة و تفرق عن التسقط الحقيقي الحلي بنموذج الغدد الضامرة. تكون تبدلات اللحمية بارزة و تستجيب بؤر الانتباز البطاني بشكل مماثل. يجب الانتباه لذلك لدى تقييم أي آفة من عضو حوضي مجهرياً خاصة بتقنية المقاطع المجمدة ( Frozen sections).

في النظام المشترك الدوري تبدي الغدد فعالية تكاثرية ضئيلة ويظهر طور ضعيف و قصير من فعالية إفرازية تصل ذروتها حوالي اليوم 14-15 وتتبع بتنكس الغدد. تظهر التبدلات التسقطية الكاذبة في اللحمية بحوالي اليوم 20 من الدورة (اليوم 15 من المعالجة). ينشط تطور الشريينات الحزونية. بعد المعالجة المديدة تصبح الإفرازات الغدية والتبدلات التسقطية الكاذبة غير بارزة أو تزول تماماً. تكتسب اللحمية مظهراً ضمورياً شبيهاً بمصورات الليف وقد تشكل استطالات بوليبيدية صغيرة مستورة بظاهرة سطحية ضامرة. في حالات نادرة جداً قد تظهر تبدلات غدية بؤرية من نمط Arias-Stella لدى أخذ حبوب منع الحمل. في معظم الحالات ينتج عن إيقاف الهرمونات استعادة النموذج الطبيعي للبطانة في غضون أسابيع.

النظام التعاقبي: أكثر تشابهاً مع الدورة الطبيعية حيث تبدي الغدد علامات تكاثرية تتبع بتعرجها و من ثم تبدلات إفرازية. و تبدي اللحمية تبدلات تسقطية كاذبة غير بارزة، و بالتالي فإن مورفولوجيا البطانة في اليوم 26 من الدورة المحرصة بالمعالجة التعاقبية (بعد يوم من انتهاء المعالجة) تماثل تقريباً نظيرتها في اليوم 18-19 من

الدورة الطبيعية. حيث تحدث التبدلات التنكسية و تفتت اللحمية بشكل نزف سحب بعد ذلك.

تم إيقاف نظام المعالجة التعاقبي في كل من الولايات المتحدة و كندا عام 1976 بسبب إثبات عدة تقارير بأنها حرضت تطور سرطانة غدية في البطانة. يعتقد أن هذا الاختلاط ليس نتيجة مباشرة للمعالجة الهرمونية التعاقبية بقدر ما هو بسبب الاختلاف في تأثيرات الاستروجين عن المعالجة المشتركة. وإن معظم هذه الأورام جيد التمايز و سطحي و ذو إنذار جيد.

هناك اختلاطات أخرى للاستخدام المديد لحبوب منع الحمل بغض النظر عن نظام المعالجة. حيث أظهرت دراسات عديدة في بريطانيا و الولايات المتحدة تزايد حدوث التهاب الوريد الخثري و الصمة الرئوية. مورفولوجياً التبدلات الوعائية عديدة وتشمل الشرايين والأوردة وتتمثل بالصمات و زيادة سماكة البطانة مع تكاثر الخلايا البطانية. لكن مع المعالجات الحديثة تناقصت هذه الاختلاطات بصورة ملحوظة.

يحرص ال Levonorgestrel المستعمل بكثرة في معالجة فرط تصنع البطانة تبدلات عديدة في مخاطية الرحم تشمل التسقط الكاذب، تبدلات مخاطية، التقرح، الارتشاح الالتهابي، عقيدات هياالينية لُحمية، تبدلات حليمية صغيرة سطحية، تسقط محتشي، تكلسات حثلية وغيرها.

يسبب ال Progesterone receptor modulators المستعمل في معالجة الانتباز البطاني والأورام العضلية الملساء تغيرات بسيطة في المخاطية الرحمية.

3. التاموكسيفين: هو معاكس صناعي للاستروجين يستعمل في الوقاية والمعالجة لكارسينوما الثدي، ليس له تأثير معاكس للاستروجين على البطانة بالتنافس مع الاستروجين المبيضي

فحسب؛ بل له تأثير استروجيني تناقضي في ظل غياب الإفراز المبيضي للاستروجين . يترافق مع ازدياد في تواتر الآفات التكاثرية للبطانة كفرط التصنع والبوليبات و الأورام الخبيثة ولكن الأخيرة لا تحدث بتواتر كاف ليبرر اللجوء للخزعة روتينياً لدى هؤلاء السيدات.

نسبة ل Kennedy et al فإن معظم التبدلات البطانية المصاحبة لتناول التاموكسيفين تشمل: غدد مستقطبة على طول المحور الطولي للبوليبات، طبقة كامبيوم، حوولات متنوعة، غدد قرن الوعل، غدد صغيرة و تنكس مخاطيني. لاحظوا أن أياً من هذه التبدلات ليس مشخصاً ولكن تواردها معاً يقترح بشدة قصة تعرض للتاموكسيفين. بالنسبة لدراسات خاصة فإن سرطانية بطانة الرحم الغدية المترافقة مع التاموكسيفين تتمثل بتعبيرية منخفضة لمستقبل ER الفا ، تعبيرية أعلى لمستقبل PR و تعبيرية أعلى لمستقبل ER بيتا مقارنة بالأورام العفوية.

#### ● أشيع الآفات السليمة للبطانة الرحمية:<sup>5</sup>

##### A. التهاب البطانة:

1.الالتهاب الحاد: يتمثل بارتشاح بالعدلات ضمن اللحمية خارج الطور الطمثي، وفي الحالات الشديدة تنتشر العدلات خارج اللحمية إلى ظهارة و لمعة الغدد. إن الالتهاب الحاد الحاصل أثناء الطمث يجب ألا يشخص خطأ كالتهاب فعال. إن الالتهاب الحاد حالة نادرة وغالباً ما يشاهد فقط عقب الإنجاب أو الإجهاض.

2. الالتهاب المزمن: يتمثل بارتشاح بخلايا مصورية ضمن اللحمية بالإضافة إلى تخرب كل من الغدد واللحمية واختلال التزامن في تطورها. أشيع أسباب الالتهاب المزمن: Chlamydia

Ureaplasma urealyticum و trachomatis و Herpes virus و Cytomegalovirus .

الالتهاب الحبيبي نادر و أشيع أسبابه : Mycobacterium Tuberculosis ، الالتهاب الفطري، الساركوئيد.

B. الضمور: شائع عقب الضهي، أما قبل الضهي فأشيع أسبابه حبوب منع الحمل و Gonadotropin agonists(Lupron). تبدي أيضاً البطانة في حالة الضهي غير الناضج نموذج ضامر. مجهرياً تتألف البطانة من طبقة رقيقة من الغدد مستورة بطبقة واهنة غير فعالة من خلايا ظهارية و محاطة بلحمة رقيقة. دون فعالية انقسامية.

C. الحؤول: هو تواجد أي نمط من الظهارة الغدية غير النمط الاسطواني الطبيعي ، و هو من الموجودات الشائعة حول و عقب الضهي و يترافق مع نزف رحمي شاذ أو معالجة هرمونية معيضة. من أنماطه: الأنبوبي، مهدب الخلايا، الحرشفي، الايوزيني، المخاطي و رائق الخلايا.

D. البوليبيات البطانية: هو فرط نمو موضعي لكل من الغدد و البطانة يتبارز ضمن جوف الرحم. تتواجد لدى 20-25 % من النساء حول وعقب الضهي عادةً . عيانياً قد تكون ذات قاعدة عريضة أو معنقة و قد تمتد إلى القناة العنقية. مجهرياً تتألف من غدد بطانية ضمن لحمة تليفية مع وجود أوعية دموية سميكة الجدر مميزة للتشخيص. تكون الغدد عادة متنوعة الأشكال و غير منتظمة التوزيع. على الرغم من أن البوليبيات البطانية عقب الضهي تحوي غدد متوسعة مبطنة بطبقة واحدة من ظهارة ضمورية؛ فإنه قد تتواجد بؤر من حؤول أو ظهارة مفرطة التصنع أو سرطانة غدية

صريحة. وبالتالي من الضروري أن تؤخذ كامل البوليبيات في الفحص المجهرى.

1. البوليبيات ذات اللحمة العضلية الملساء تسمى البوليبيات العضلية الغدية .

2. العضال الغدي البوليبي الشاذ: آفة بوليبيية تتألف نسيجياً من غدد بطانية مكتظة غير منتظمة مع بنية مركبة و شذوذ خلوي ضمن لحمة مؤلفة بشكل أساسي من ألياف عضلية ملساء. تتميز بمعدل نكس عالٍ عقب الاستئصال غير التام، و تحدث عادة عند السيدات قبيل الضهي أو السيدات العقيمت.

E. اضطراب البطانة التكاثرية: تتمثل بنموذج تكاثري طبيعي مع تفرعات بسيطة غير منتظمة و توسع كيسى. ولكن نسبة الغدد إلى اللحمة غير مزدادة مما يساعد في تمييزها عن فرط التصنع. تتألف الظهارة المبطنة للغدد من خلايا اسطوانية و مطبقة بدون شذوذ خلوي. الفعالية الانقسامية مماثلة للظهارة التكاثرية الطبيعية.

#### ● فرط تصنع بطانة الرحم:

تتكاثر الغدد بأشكال و أحجام مختلفة مع ازدياد في نسبة الغدد للحمة مقارنة بالبطانة التكاثرية. غالباً ما يكون منتشرأ ولكن قد يكون بؤري.<sup>2</sup>

تاريخياً استخدمت مصطلحات عديدة في وصف هذا التكاثر ومنها: فرط تصنع غدي، فرط تصنع لانموجي، و سرطانة لابتة.<sup>6</sup>

من المفترض أن معظم حالات فرط التصنع تنشأ على أرضية تحريض مزمن استروجيني للبطانة غير معاكس بالبروجستين. و تتظاهر سريرياً بنزف رحمى شاذ حيث يمثل فرط التصنع 15% من حالات النزف الرحمى الشاذ عقب الضهي.<sup>6</sup>

عوامل الخطر الرئيسية لفرط التصنع هي نفسها المرافقة لسرطانة بطانة الرحم.<sup>6</sup> هناك مجموعتان عاليتا الخطر: 1. البدانة عند السيدات حول أو عقب الضهي نظراً لتحول الأندروجين المحيطي إلى استروجين في النسيج الشحمي، إضافة للدورات اللاإباضية الشاذة. 2. السيدات قبل الضهي المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات نظراً لانعدام الإباضة بسبب فرط الأندروجين. على الرغم من أن التحريض الاستروجيني يعد عامل الخطر الرئيسي لتطور فرط التصنع، إلا أن هناك أسباب أخرى كالتثبيط المناعي، حيث أظهرت دراسة من نمط تراجع ل 45 مريضة زرع كلية مثبطة مناعياً مع نزف رحمي شاذ زيادة في حدوث فرط التصنع بمقدار الضعف تقريباً ( 69% versus 34%) مقارنة مع الشواهد غير المثبطات مناعياً مع نزف رحمي شاذ.<sup>6</sup>

يظهر الجدول التالي عوامل الخطر الرئيسية في حدوث فرط التصنع:<sup>6</sup>

| فئة عامل الخطر:          | عامل الخطر:                                                                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| غير قابل للتعديل         | 1.العمر < 35<br>2.العرق القوقازي<br>3.القصة العائلية                                      |
| طمثي                     | 1.حالة عقب الضهي<br>2.الطمث المبكر/الضهي المتأخر<br>3.طول فترة حول الضهي<br>4.عدم الإنجاب |
| الحالات المرضية المرافقة | 1.البدانة<br>2.السكري<br>3.متلازمة المبيض متعدد الكيسات<br>4.الأورام الوظيفية: مثل        |

|                                                                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| الأورام الحبيبية<br>5.متلازمة لينش/السرطان<br>الكولوني المستقيمي غير<br>البوليبي الوراثي                             |              |
| 1.المعالجة المديدة<br>بالتاموكسيفين<br>2.المعالجة الهرمونية<br>بالاستروجين فقط<br>3.التعرض لاستروجين<br>خارجي المنشأ | علاجي المنشأ |
| 1.التدخين<br>2.الطفرات الوراثية                                                                                      | عوامل أخرى   |

تكمُن الأهمية السريرية في تشخيص فرط التصنع بخطر التطور لسرطانة بطانة الرحم من النمط الأول Endometrioid، و بشكل عام يعد الشذوذ الخلوي التغير النسيجي الأهم في تقييم التحول الخبيث في عينات فرط التصنع. مع ذلك ليس كل حالات فرط التصنع ستتطور نحو الخباثة، فبعضها يحدث ثانوياً لتكاثر استروجيني بدون آلية خبيثة، و هذه الحالات قد تكون لاعرضية و قد تتراجع بدون أن يتم تشخيصها.<sup>6</sup>

إن الصعوبة في تصنيف حالات فرط التصنع تكمن في أولاً: ديناميكية البطانة، التركيب النسيجي متعدد الخلايا والتي تخضع لتكاثر دوري بتأثير هرموني، التنكس والترميم السريع. مما يجعل وجود شواهد طبيعية من السيدات قبل الضهي صعباً. يعد ذلك تحدياً خاصة في السيدات حول الضهي اللواتي لديهن دورات طمثية شاذة عادةً. ثانياً: إن فرط التصنع غير متجانس و قد يتظاهر بأفات بؤرية أو منتشرة مع مظاهر خلوية و بنوية متعددة غالباً. كما أن آفة فرط التصنع قد تزول أثناء الطمث، و قد تستأصل بالكامل بالخزعة التشخيصية أو على العكس

يغفل تشخيصها نتيجة الاعتيان غير الكافي، أو قد تتراجع بالمعالجة الهرمونية بالبروجستين أو حتى عفوياً بدون أي تدخل. كما أن تصنيف فرط التصنع إلى مجموعات ذات مغزى سريرياً بحيث تسمح بالربط مع القدرة للاستحالة الخبيثة يواجه الكثير من الصعوبة.<sup>6</sup>

اقترحت عدة تصنيفات نسيجية تهدف للربط بين المظاهر الخلوية و البنيوية لفرط التصنع مع خطر التطور لسرطانة بطانة الرحم نمط 1 (endometrioid). التصنيفان الحاليان هما:

1. تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 1994 مع مراجعة في عام 2003 و المنتشر بصورة واسعة في الممارسة النسائية السريرية الحالية.
2. تصنيف التشوش داخل ظهارة بطانة الرحم (EIN) في عام 2000 و الذي أقر من قبل منظمة الصحة العالمية عام 2014 كجزء من تصنيفها الأخير لأورام الجهاز التناسلي الأنثوي.<sup>6</sup>

#### • تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام: 1994<sup>6</sup>

اعتمد هذا التصنيف على المظاهر النسيجية لفرط التصنع في محاولة للربط مع خطر الاستحالة الخبيثة. ركز هذا التصنيف على نموذج بنية الغدد و اللحمية و على وجود أو غياب الشذوذ الخلوي. فظهرت أربع مجموعات : 1. فرط تصنع بسيط دون شذوذات خلوية 2. فرط تصنع بسيط شاذ 3. فرط تصنع مركب دون شذوذات خلوية 4. فرط تصنع مركب شاذ.

يظهر الجدول التالي التصنيف:

| الفئة                              | المظاهر النسيجية والخلوية                           |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| فرط التصنع البسيط دون شذوذات خلوية | 1. غدد متفاوتة الأشكال و الأحجام<br>2. توسعات كيسية |

|                                                                                                                                                 |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <p>3.لحمة خلوية غزيرة</p> <p>4.لا احتشاد back to back</p> <p>5.تطبق كاذب لنوى الغدد دون شذوذ خلوي</p> <p>6.فعالية انقسامية متبدلة</p>           |                                           |
| <p>نفس المظاهر السابقة ولكن مع شذوذ نووي</p>                                                                                                    | <p>فرط التصنع البسيط الشاذ</p>            |
| <p>1.غدد مكتظة مركبة أو أنبوبية مع أو بدون توسع</p> <p>2.لحمة متداخلة قليلة</p> <p>3.نوى بيضوية موحدة الشكل</p> <p>4.فعالية انقسامية متبدلة</p> | <p>فرط التصنع المركب دون شذوذات خلوية</p> |
| <p>1.غدد شديدة التراص</p> <p>2.لحمة ضئيلة جداً بينها</p> <p>3.شذوذ نووي</p>                                                                     | <p>فرط التصنع المركب الشاذ</p>            |

### ماهي مشكلة هذا التصنيف؟<sup>7</sup>

1.الموضوعية في تعريف الفئات المتجانسة نسيجياً من المرض و المصنفة حسب بنية الغدد(بسيط/مركب) و الخلوية(شاذ/غير شاذ). الآفات البطانية قبيل السرطانية متغايرة نسيجياً بين المرضى وفي نفس المريضة. هذا التنوع النسيجي يفسر وجود عدد قليل جداً من المظاهر المتفق عليها كمعايير تشخيصية مفيدة. فالقيمة التنبؤية مثلاً لبنية الآفة لم تفسر بشكل واضح إلى الآن مما جعل الشذوذ الخلوي الركيزة الأساسية في تشخيص الآفات قبيل السرطانية.

2. لسوء الحظ إن تكرار تقييم الشذوذ الخلوي قد يفوت حتى المشرحين المرضيين ذوي الخبرة أو يتباين فيما بينهم، فينتج عن ذلك تباين (interobserver) في تصنيف آفات فرط التصنع.

3. إضافة لذلك فإن الفئات الأربع لهذا التصنيف لا تتطابق في استجابتها للخيارات العلاجية، ولا تمثل فئات مميزة بيولوجياً.

• ظهور مفهوم التنشؤ داخل ظهارة بطانة الرحم (EIN):<sup>6</sup>

نظراً لكون الشذوذ النووي في آفات فرط التصنع يعكس الخطر الأعلى في تطور سرطانة بطانية من نمط endometrioid ؛ طورت أبحاث أجريت في الثمانينات أداة تنبؤية لمعرفة خطر التحول السرطاني بالاعتماد على التحليل المورفومتري للصفات النووية في آفات فرط التصنع. و تبين لاحقاً أنه بالتحليل المشترك للصفات النووية والبنوية تزداد القيمة التنبؤية للتحليل المورفومتري.

توج هذا العمل بتطوير مفهوم نسبة الاحتمال المرجح و سمي ب D-score يركز هذا المفهوم على المظاهر المفتاحية الثلاثة لفرط التصنع: 1. النسبة المئوية لحجم اللحمة، 2. كثافة السطح الخارجي من الغدد، و 3. الانحراف المعياري SD للمحور النووي الأقصر لخلايا الغدد وتطبق المعادلة التالية:

$$D\text{-score} = 0.6229 + 0.0439 \times (\text{volume percentage stroma}) - 3.9934 \times \text{natural logarithm, Ln}(\text{SD shortest nulear axis}) - 0.1592 \times (\text{glands outer surface density})$$

بتطبيق هذه المعادلة فإن آفات فرط التصنع ذات  $D\text{-score} \leq 1$  تحمل معدل عالي للتطور لسرطانة بطانية بينما الآفات ذات

D-score>1 غالباً لا تتطور أبداً لسرطانة غازية. إضافة لذلك فإن هذا النظام أظهر تكرارية عالية (Highly reproducible).

إن التطور الحاصل على مستوى الوراثة الجزيئية بالتزامن مع تطور التحليل المورفومتري أظهر وجود نموذج أحادي النسيلة مشترك بين آفات فرط التصنع الشاذ Atypical و سرطانة بطانة الرحم الاندوميترودية. هذه الموجودات قد تتوافق مع توالد خلايا طافرة من سليلة مشتركة و تكاثرها بمعدل أعلى من مجاوراتها مما ينتج عنه توسع نسيلي لخلايا شاذة تشكل الآفة.

قامت دراسة أوروبية عام 1999 بفحص وتحري الاختلاف بين وضمن الفاحصين (intra-and inter observer variability) في تشخيص 56 عينة لبطانة الرحم باستعمال تصنيف منظمة الصحة العالمية 1994. لاحظ الفاحصون وجود خلاف كبير في تشخيص فرط التصنع المركب و فرط التصنع الشاذ بين المشرحين المرضيين. وتوصلوا إلى أن التصنيف النسيجي يجب أن يضم مجموعتين فقط: 1. فئة مشتركة تضم كل من فرط التصنع البسيط و المركب و تسمى فرط التصنع، 2. فئة مشتركة تضم فرط التصنع الشاذ و السرطانة الغدية جيدة التمايز و تسمى التنشؤ البطاني. الغرض من ذلك أنه باستخدام مجموعتين واحدة سليمة والثانية تنشؤية تزداد التكرارية (reproducibility)، كما أن النظام الثنائي ينسجم أكثر مع التداخلات العلاجية (طبي- جراحي).

بعد الاعتراف بعدم كفاية تصنيف WHO 1994 أقرت Endometrial Collaborative Group عام 2000 مفهوم التنشؤ داخل ظهارة بطانة الرحم (EIN) كجزء من التصنيف الجديد.

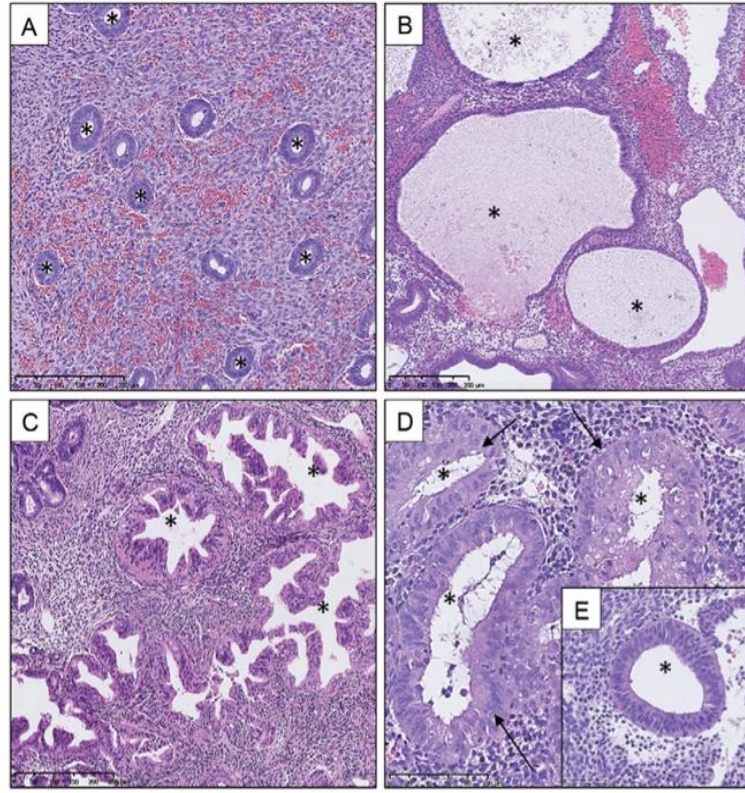
ينسجم مفهوم ال EIN مع التطور في الفهم المورفومتري و مع الأبحاث الجزيئية الجديدة في مجال الآفات البطانية قبيل السرطانية في نفس الوقت.

يقسم تصنيف ال EIN آفات فرط التصنع إلى مجموعتين: 1. سليمة و 2. EIN اعتماداً على معايير تشخيصية موضوعية يمكن تقييمها على المقاطع النسيجية الملونة بتلوين هيماتوكسيلين-ايوزين (H&E) بالخلاصة هذه المعايير تحاكي ما توصل إليه D-score و لكن يمكن التحقق منها بشكل أسرع من قبل المشرح المرضي باستعمال المجهر الضوئي العادي.

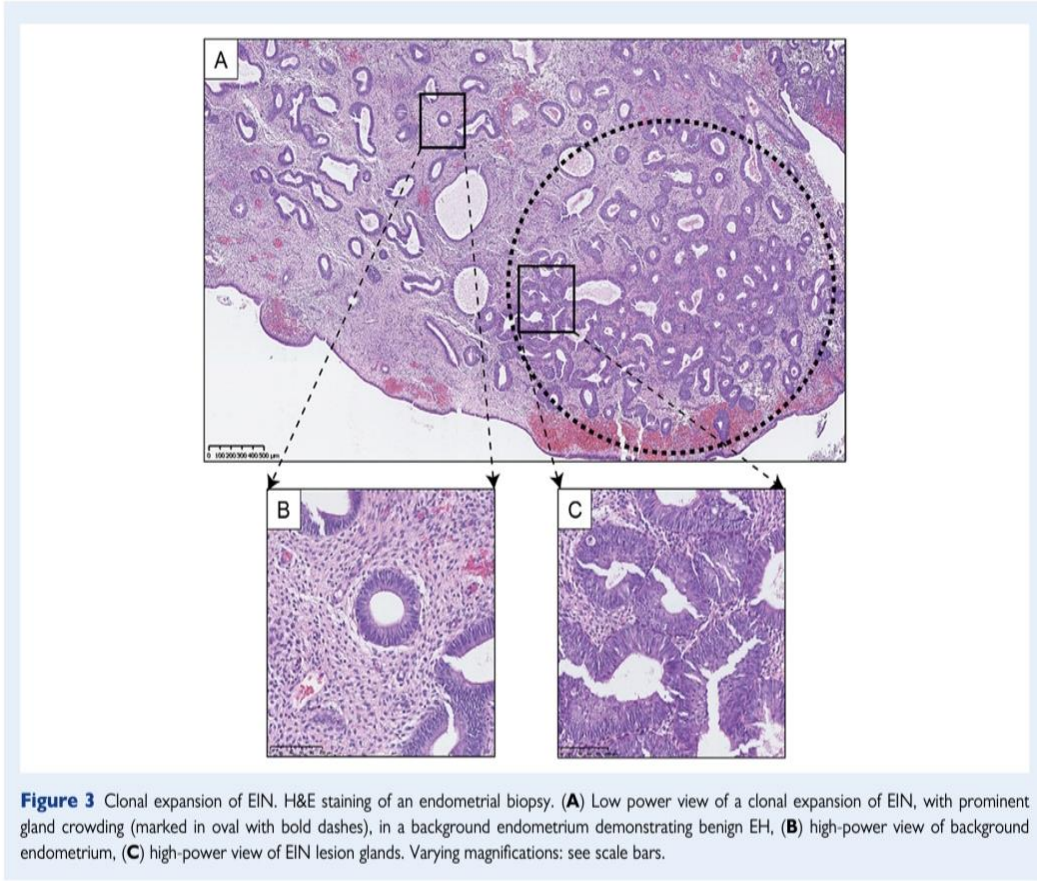
يضم الجدول التالي المعايير التشخيصية ل EIN :

| الملاحظات                                                                                                      | معيار ال EIN          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| منطقة تزداد فيها الغدد عن اللحمية (VPS<55%)                                                                    | البنية (Architecture) |
| تختلف خلوية المنطقة المكتظة من الغدد عن ما حولها                                                               | الخلوية               |
| البعد الخطي الأعظمي للآفة يتجاوز 1 مم                                                                          | القطر < 1 مم          |
| الحالات السليمة التي قد تتداخل معاييرها التشخيصية: كالطبقة القاعدية، الطور الإفرازي، البوليبيات، التجدد... الخ | استبعاد المشابهات     |
| سرطانة في حال وجود غدد متعرجة بشكل المتاهة، أو مناطق صلبة، أو غربالية                                          | استبعاد السرطان       |

## صور توضيحية: 6



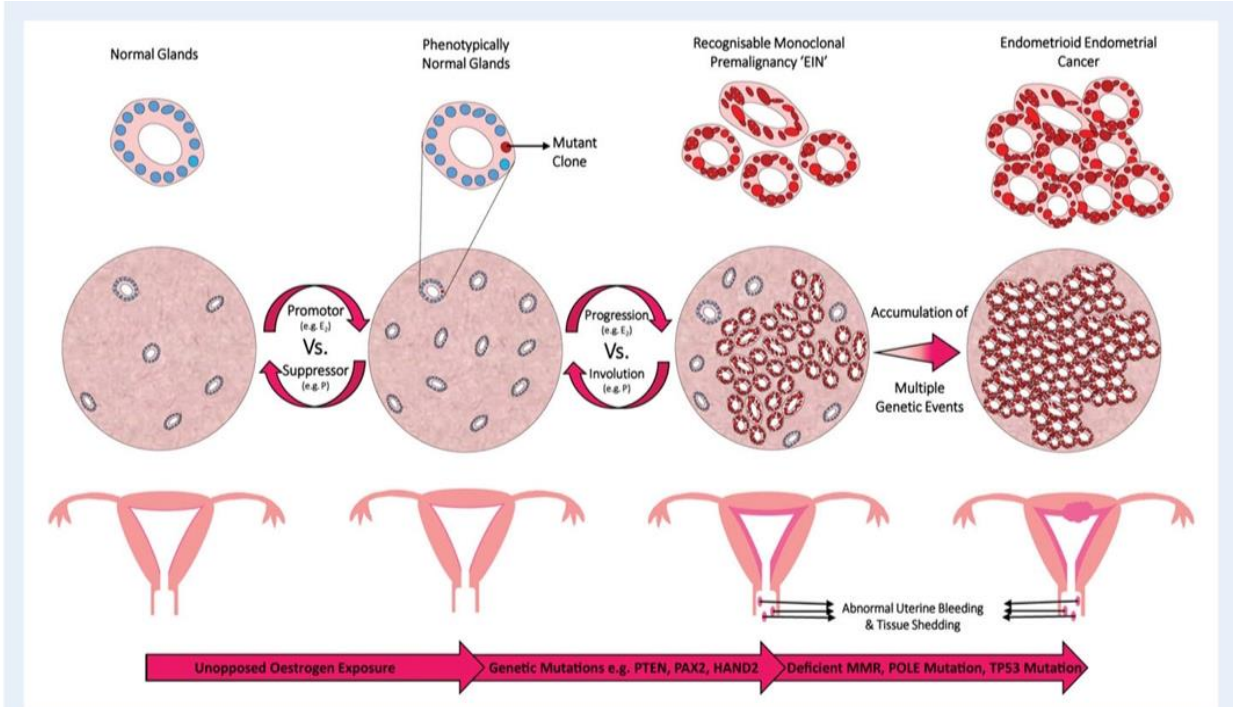
**Figure 1** Haematoxylin and eosin (H&E) stained sections demonstrating variation in size and shape of endometrial glands within a spectrum of endometrial hyperplasia (EH) lesions compared to proliferative endometrium (PE). Selection of glands marked by \* in lumen. **(A)** PE, **(B)** hyperplasia without atypia: large cystically dilated glands, **(C)** endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): varied and irregular gland morphology, **(D)** high-power EIN lesion: cytological atypia within glands (arrow) and **(E)** excerpt of a phenotypically 'normal' gland cytology within the same section as D for comparison. Varying magnifications: see scale bars.



بالتالي فإن التنشؤ داخل ظهارة بطانة الرحم EIN هو: تكاثر نسيلى لغدد  
بطانية قبيل سرطانية مختلفة بنويًا و خلويًا، ستؤهب للتحويل إلى  
سرطانة غدية لبطانة الرحم من نمط اندومتروئيد أي من النمط الأول.<sup>8</sup>

آفات ال EIN هي تنشؤات جينية غير غازية تظهر بؤريًا و قد تتحول  
إلى نمط ظاهري خبيث باكتسابها تبدلات جينية إضافية. يجب التفريق  
بين هذه الآفات و السرطانة داخل الظهارية المصلية EIC Serous و  
التي هي الطور الباكر للسرطانة البطانية الغدية المصلية (النمط الثاني).<sup>8</sup>

## توضح الصورة التالية التطور النسيلى المفترض لل EIN<sup>6</sup>



**Figure 10** A schematic diagram to illustrate a proposed mechanism for monoclonal development of EIN. The endometrium is exposed to unopposed oestrogens via several possible routes (as described in Fig. 2). Oestrogen (E<sub>2</sub>), acting as a promotor, drives proliferation of the endometrial glands. This process can be reversible, e.g. with progestin (P) therapy acting as a suppressor. In 'at risk' individuals, a mutant clone may develop in this environment. The mutant clone occurs within phenotypically normal appearing endometrial glands. The mutant clone is selected for and progresses, aided by the influence of unopposed oestrogens. Over time, with the accrual of further genetic damage, not yet fully elucidated (bottom arrow shows suggestions), the mutant clone proliferates and an EIN lesion can be diagnosed during routine light microscopic examination of an H&E stained section. Endocrine modifiers can alter the balance of EIN progression versus involution. The patient may present with symptoms of abnormal uterine bleeding (AUB) and a thickened endometrium on ultrasound imaging. With the continued accumulation of further genetic damage, not yet fully elucidated (bottom arrow shows suggestions), the EIN lesion undergoes malignant transformation to EC.

● إقرار نظام ال EIN و تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2014<sup>6</sup>:

أظهر نظام ال EIN مزايا باثولوجية و سريرية مقارنة بتصنيف WHO 1994، و أبدى تكرارية تشخيصية ملحوظة (diagnostic reproducibility) و ربطاً مع المعالجة السريرية.

أظهرت نتائج الأبحاث السريرية أن حوالي 40% من السيدات المشخص لديهن EIN سيُشخص لديهن سرطانة بطانية في غضون 12 شهر من الخزعة. التفسير الأرجح لذلك هو وجود سرطانة بطانية مزمنة لم يتم الاعتيان منها في الخزعة الأولية. و تلك السيدات اللواتي لم يطورن سرطانة بطانية خلال 12 شهر لديهن احتمال 46 ضعف أن يطورن سرطانة بطانية في المستقبل.

أظهرت دراسة لاحقة أن كلاً من ال EIN و فرط التصنع الشاذ يحمل نفس نسبة خطر التحول لسرطانة بطانية عند المراقبة لمدة 12 شهر بعد التشخيص الأولي.

في عام 2014 نشرت منظمة الصحة العالمية الإصدار الرابع من تصنيف أورام الجهاز التناسلي الأنثوي و الذي أقر نظام ال EIN التشخيصي حيث صنف آفات فرط التصنع في مجموعتين: 1. فرط تصنع بدون شذوذ خلوي و 2. فرط التصنع الشاذ/EIN (كمصطلحين مترادفين)

## يظهر الجدول التالي تصنيف WHO 2014<sup>9</sup>

Table 1 New WHO classification of endometrial hyperplasias [5].

| New term                                                    | Synonyms                                                                                                                                                                                                                 | Genetic changes                                                                                                                                                                               | Coexistent invasive endometrial carcinoma | Progression to invasive carcinoma |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|
| Hyperplasia without atypia                                  | Benign endometrial hyperplasia; simple non-atypical endometrial hyperplasia; complex non-atypical endometrial hyperplasia; simple endometrial hyperplasia without atypia; complex endometrial hyperplasia without atypia | Low level of somatic mutations in scattered glands with morphology on HE staining showing no changes                                                                                          | < 1%                                      | RR: 1.01–1.03                     |
| Atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia | Complex atypical endometrial hyperplasia; simple atypical endometrial hyperplasia; endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)                                                                                           | Many of the genetic changes typical for endometrioid endometrial cancer are present, including: micro satellite instability; PAX2 inactivation; mutation of PTEN, KRAS and CTNNB1 (β-catenin) | 25–33% [5]<br>59% [3]                     | RR: 14–45                         |

أصدرت الكلية الأميركية للنسائية والتوليد (ACOG) منشوراً بآراء اللجنة حول مفهوم الـ EIN و فضلت استعمال مصطلح EIN على مصطلح فرط التصنع الشاذ للتأكيد على الطبيعة التنشؤية لهذه الآفات و قدرتها على التحول الخبيث. و في بريطانيا أصدرت الكلية الملكية للنسائية و التوليد (RCOG) توصياتها الأولى في معالجة فرط التصنع عام 2016 و أشارت لمصطلح فرط التصنع الشاذ على أنه الآفة قبيل السرطانية، و ذهبت لخطوة أبعد في تفصيلها بالخيارات العلاجية و أكدت على أهمية توقيت الخزعة في المريضات المعالجات معالجة طبية محافظة.<sup>6</sup>

التقييم النسيجي الشخصي المعتمد على المعايير الموضوعية للـ EIN قد يحصل في المقاطع الملونة بالهيماتوكسيلين ايوزين (H&E) ، و منه ظهر دور محتمل للواسمات المناعية في تصنيف مريضات فرط التصنع عاليات الخطر لتطور الخباثة.<sup>6</sup>

● معالجة التنشؤ داخل ظهارة بطانة الرحم EIN : <sup>10</sup>

الأهداف الرئيسية في معالجة المريضات المشخص لديهن EIN حديثاً هي:

1. نفي وجود سرطانة غدية مزمنة
  2. تصميم خطة علاجية تتجنب تشخيص متأخر لسرطانة خفية
  3. منع تطور سرطانة بطانية
- يعد استئصال الرحم التام وسيلة فعالة في المعالجة، حيث أن محددات المعالجة غير الجراحية غير معرفة جيداً.
- خيارات التقييم و المعالجة الجراحية:

عند ملائمة سريريا يوفر استئصال الرحم التام تقييماً جيداً لاحتمال وجود سرطانة مزمنة و يعد معالجة فعالة للآفات قبيل السرطانية. تشمل الخيارات الجراحية الحالية تداخلات بطنية، مهبلية و قليلة الغزو. هذه الطرائق مقبولة لإجراء استئصال رحم تام مع أو بدون استئصال ملحقات (بوق و مبيض) ثنائي الجانب عند تشخيص EIN في الخزعة.

استئصال الرحم تحت التام (فوق العنق) و morcellation و تجريف البطانة كلها تعدّ طرق غير مقبولة لمعالجة ال EIN. بسبب التخوف من وجود سرطانة مستبطنة. حيث يسمح استئصال العنق و القطعة السفلية من الرحم مع جسم الرحم بتحديد المرحلة لأي سرطانة مكتشفة صدفةً و يقلل من خطورة وجود بقايا للآفة. كما أن morcellation هو مضاد استطباب للمريضات المشتبه أو المؤكد لديهن خباثة رحمية. بغض النظر عن هذه المقاربة الجراحية، يجب إعلام المريضات بشكل واضح عن احتمالية الخضوع لإجراءات جراحية إضافية لاستكمال تحديد المرحلة في حال ثبت تشخيص السرطانة.

قد يتغير نطاق العمل الجراحي اعتماداً على التقييم أثناء العملية و رأي المشرح المرضي. قد يشمل التقييم فتح العينة لتحديد وجود دليل عياني على الورم أو الغزو العضلي. في حال الاشتباه بسرطانة غازية فمن واجب المشرح المرضي أن يحكم بوجود استطباب للخزعة المجمدة (Frozen section)، كما على الجراح أن يدرك وجود احتمال بسيط لعدم التوافق بين نتيجة الخزعة المجمدة و المقاربة النهائية للمشرح المرضي.

يمكن أن تساعد الخزعة المجمدة في توجيه القرار بضرورة تحديد المرحلة الجراحي الشامل (Comprehensive surgical staging). احتمالات توافق الخزعة المجمدة و التقرير الباثولوجي النهائي النسيجي، والدرجة و عمق الغزو العضلي هي تقريباً 97.5% و 88% و 98.2% على التوالي. إضافة لذلك فإن تقييم الخزعة المجمدة لآفات عالية الخطورة أكثر فعالية مقارنة بالآفات منخفضة الخطورة.

في حال عدم وجود طبيب أورام نسائية يفضل انتظار تقييم المشرح المرضي النهائي للرحم لتحديد المريضات اللواتي يمكن أن يستفدن من تقييم المرحلة الجراحي الشامل.

إن اجراء التقييم الجراحي الشامل باستئصال العقد اللمفية الحوضية و حول الأبهر أثناء استئصال الرحم التام لآفات ال EIN ينتج عنه معالجة جائرة (overtreatment) و يزيد خطورة العمل الجراحي للغالبية العظمى من المريضات.

إن خطر تزامن سرطانة رحمية عالية الخطورة ( درجة عالية، غزو عميق) لدى السيدات المشخص لديهن EIN بالخزعة هو تقريباً 10%.

استئصال العقد اللمفية الحوضية و حول الأبرر كجزء روتيني من معالجة ال EIN يعرض نسبة كبيرة من المريضات للأخطار المرافقة لتقييم المرحلة الجراحي الشامل دون ضرورة لذلك. بالتالي فإن استئصال الرحم التام مع أو بدون المبيضين و مع الغسالات البريتوانية هو المعالجة الجراحية الأمثل لآفات ال EIN مع تقييم مرحلة إضافية يضم طبيب الأورام النسائية. السلبية الأساسية في استئصال الرحم عبر المهبل هي الصعوبة التقنية لاستئصال المبيضين في بعض الحالات. و في حال استئصال التقييم الجراحي الشامل فهو غير مجدٍ بالمقاربة المهبليّة. استئصال البوق و المبيض ثنائي الجانب غير مطلوب بشكل مطلق خاصة لدى السيدات قبل الضهي ، و في الواقع ينتج عن استئصال المبيضين لدى السيدات قبل أو قبيل الضهي بدون وجود خباثة نسائية مثبتة زيادة إجمالية في الأمراضيات و الوفيات. يجب الموازنة بين خطر الضهي الجراحي و خطر وجود سرطانة مستبطنة ستتطلب جراحة تالية لاستئصال المبيضين.

### خيارات المعالجة غير الجراحية:

تعد المعالجة غير الجراحية مقبولة لدى المريضات اللواتي يرغبن بالمحافظة على الخصوبة مستقبلاً أو المريضات اللواتي يعانين أمراض أخرى مرافقة كافية لتمنع المعالجة الجراحية. أهداف المعالجة عند السيدات الراغبات بالمحافظة على الخصوبة هي : 1. التخلص التام من الآفة و 2. استعادة الوظيفة الطبيعية للبطانة و 3. منع السرطانة الغدية الغازية. أهداف المعالجة عند المريضات غير المؤهلات للجراحة هي: 1. استقرار المرض، 2. إنقاص خطر تطور سرطانة بطانية، 3. التحويل لمعالجة طبية مزمنة.

الخيارات غير الجراحية الحالية محدودة بالمعالجة الهرمونية. قيمت دراسات عديدة استخدام المعالجة الهرمونية في تحريض تراجع فرط التصنع. يعد استعمال البروجستين ذو فائدة هامة وسمية مقبولة. يمكن أن تكون المعالجة بالبروجستين خياراً لأي مريضة ترغب بالحفاظ على الخصوبة أو أي مريضة فرط تصنع أو آفة قبيل سرطانية ترغب بالمحافظة على الرحم و معظم المريضات المسنات اللواتي يعانين أمراض مرافقة و شخص لديهن EIN أو خباثة منخفضة الدرجة أو كليهما.

يوازن البروجسترون التأثيرات ال mitogenic للاستروجين و يحرض تمايز إفرازي. حتى الآن لم تتوافق الجرعات و أنظمة المعالجة بالعوامل البروجستينية في الدراسات المنشورة و لكن بينت دراسات عديدة الفعالية السريرية للبروجستين في معالجة فرط التصنع البطاني.

يظهر الجدول التالي العوامل البروجستينية المستخدمة:

**Table 3.** Hormonal Treatment for Endometrial Intraepithelial Neoplasia\* ↔

| Hormonal Agent                     | Dosage and Length                           |
|------------------------------------|---------------------------------------------|
| Medroxyprogesterone acetate        | 10–20 mg/d, or cyclic 12–14 days per month  |
| Depot medroxyprogesterone          | 150 mg intramuscularly, every 3 months      |
| Micronized vaginal progesterone    | 100–200 mg/d or cyclic 12–14 days per month |
| Megestrol acetate                  | 40–200 mg/d                                 |
| Levonorgestrel intrauterine system | 52 mg in a steroid reservoir over 5 years   |

\*Previously known as atypical endometrial hyperplasia.

Modified from Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Obstet Gynecol 2012;120:1160–75.

لوحظ تراجع فرط التصنع (بسيط، مركب، شاذ) في 80-90% من المريضات المعالجات بميدروكسي بروجسترون اسيتات (10ملغ يومياً ل 12-14 يوم بالشهر) أو micronized progesterone كريم مهبلي (100ملغ ل 12-14 يوم بالشهر) عند المعالجة لثلاثة أشهر.

و مع ذلك ففي حال وجود EIN فإن نسبة فشل المعالجة المحافظة و تطور سرطانة لاحقة أعلى.

المعالجة الهرمونية بالبروجستين الجهازى أو الموضعي بديل غير مثبت لاستئصال الرحم و لكنه شائع و ملائم للمريضات غير المؤهلات للجراحة أو الراغبات بالمحافظة على الخصوبة. إضافة للعوامل الهرمونية الجهازية بحثت بعض الدراسات باستعمال الأجهزة داخل الرحم (IUDs) لتوليد البروجستين. يعد نظام الخمس سنوات من الليفونورجستريل داخل الرحمي (Levonorgestrel IUD) بديلاً جيداً عن البروجسترون الفموي. حيث أن للبروجستين الموضعي تأثيراً أقوى على البطانة بعدة مرات من المستحضرات الجهازية كما أن تأثيراتها الجهازية أقل.

أظهرت دراسة ل 105 عينة مشخصة كفرط تصنع بسيط، مركب ، وشاذ تراجعاً لفرط التصنع باستخدام Levonorgestrel IUD بنسبة تصل ل 90% و تقريباً حوالي 67% بوجود الشذوذ الخلوي. و وجدت المراجعات التحليلية معدل تراجع 69% (95% مجال موثوقية، 58-83) في 14 دراسة (n=189) من مريضات مشخصات بفرط التصنع الشاذ و معالجات ببروجستين فموي. و بمراجعة 7 دراسات (n=36) من مريضات مشخصات كفرط تصنع شاذ و معالجات ب levonorgestrel IUD كان معدل التراجع 90% (95% مجال موثوقية، 62-100).

لا تزال هناك عدة أمور معلقة بالنسبة للمعالجة الهرمونية للEIN، حيث لم يتم تحديد الجرعة الأمثل للمعالجة و لا المدة و لا نظام المعالجة دوري أو متواصل. كما لم تحدد بوضوح المدة المناسبة للمراجعة عقب

المعالجة، و أيضاً المعايير المناسبة للاستجابة السريرية و النسيجية للمعالجة بالبروجستوجين قليلة.

يُطلب فحص كامل للبطانة لتحري تراجع الآفة أو استمرارها أو تطورها إلى آفة تنشؤية. كما يعد الفحص الكلي لكامل الرحم عقب الاستئصال التام مثالياً، و لكنه خيار غير متاح للمريضات المعالجات معالجة محافظة.

تشمل المراقبة عقب المعالجة الهرمونية غير الجراحية لآفات ال EIN اعتيان متسلسل لبطانة الرحم كل 3-6 أشهر، و لكن أيضاً تواتر هذه المراقبة لم يحدد بشكل نهائي.

لا يوجد إلى الآن إجماع حول المعالجة المحافظة المفضلة لل EIN لذا من الصعب التوصية بطريقة معيارية. خط المعالجة الأولي قد يكون البروجستين الفموي أو 5-year levonorgestrel IUD و تبعاً لحالة المريضة السريرية (مثلاً... عدم وجود رغبة بالمحافظة على الخصوبة أو أصبحت مؤهلة للعمل الجراحي..) يجب المتابعة به لمدة 12 شهر أو أكثر إلا في حال تطور الآفة.

لدى نسبة كبيرة من المريضات يزول السبب الهرموني المؤدي لبقاء ال EIN بعد المعالجة الهرمونية. قد يتبع زوال الآفة المستهدفة بالنكس في حال عدم مواصلة العلاج.

تترافق السمنة مع معدل حدوث عالٍ للسرطانة البطانية، وبما أن ال EIN غالباً ما تسبق السرطانة البطانية يمكن أن ينصح السريريون المريضات بإنقاص الوزن أو الخضوع لجراحة البدانة لإنقاص خطر النكس.

تتطلب المعالجة الطبية الجهازية المديدة لمنع عودة ظهور ال EIN وعياً كبيراً بالتأثيرات العكسية الهامة.

إن الودمة، و الاضطرابات المعدية المعوية و الحوادث الوعائية الخثارية نادرة في هذه المعالجات؛ مما يجعل المعالجة الطبية المحافظة خياراً علاجياً معقولاً للمريضات غير المؤهلات للجراحة.

● دور الواسمات المناعية النسيجية في تشخيص آفات التنشؤ داخل  
ظهارة بطانة الرحم EIN و التنبؤ بتطور فرط التصنع لسرطانة  
بطانية:<sup>6</sup>

برزت أهمية عدة واسمات مناعية إلى جانب تلوين H&E في :  
1. المساعدة في تشخيص و تصنيف آفات فرط التصنع البطاني  
و 2. التنبؤ باحتمالية تطور فرط التصنع لسرطانة بطانية.

الواسم الجزيئي (molecular biomarker) هو الذي يمكنه أن يميز  
بثقة وبتكرارية (reproducibly) بين الآفات السليمة (الطبيعية)، و قبيل  
السرطانية و السرطانية بالإضافة إلى التنبؤ بالتطور بين هذه الآفات  
الثلاثة. حتى اليوم لم يوجد الواسم المرشح ليحقق هذا الدور بأكمله لذا  
فالأبحاث متواصلة. فيما يلي نستعرض أهم العوامل الواعدة و التي برز  
دورها كواسمات لتشخيص فرط التصنع البطاني و تطوره للسرطانة  
البطانية.

● منظمات الفعل الستيرويدي أو الالتهاب: (Regulators of  
steroid action or inflammation):

1. مستقبلات الاستروجين الفا و بيتا: ( $ER\alpha$  &  $ER\beta$ ): أظهرت دراسات  
عديدة قارنت تعبيرية الاستروجين بين البطانة الطبيعية و فرط التصنع و  
السرطانة البطانية نتائجاً متناقضة. يرجع هذا التناقض لكون التفاعلات

بين البطانة المتبدلة دورياً و الهرمونات الستيروئيدية معقدة و متداخلة. في المرحلة الأولى من السرطانة البطانية (stage 1) التغيرات في ER $\alpha$  مستقلة عن ER $\beta$ ، و زوال تعبيرية ER $\alpha$  دليل لنمط ظاهري أكثر خباثة. كما أظهرت دراسات عديدة تناقص تعبيرية ER $\alpha$  في كل من فرط التصنع الشاذ و السرطانة البطانية مشيرة إلى أن تناقص التعبيرية يحدث بتطور الآفة. إلا أن المستويات المعيارية تختلف بين الدراسات و يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار التفاوت بالطرائق المستخدمة و تسجيل التلويينات المناعية. كل ذلك يحد من الفائدة المرجوة في EH/EIN .

2. مستقبلات البروجسترون PR : نظراً للاستعمال السريري للبروجستينات في المعالجة المحافظة لفرط التصنع، فإن الدراسات حول تعبيرية PR في حالات فرط التصنع لم تصل إلى اتفاق بخصوص الفائدة من PR كوسيلة تشخيصية أو تنبؤية بتطور فرط التصنع. و لكن يمكن أن يكون لها دور فعال في تقييم الاستجابة للمعالجة بالبروجستين.

3. سيكلوأكسجيناز 2 (COX-2) : كما هو معروف يلعب دوراً في تحويل حمض الاراشيدونيك إلى بروستاغلاندين H<sub>2</sub> و منه إلى إنتاج بروستاغلاندين E<sub>2</sub> و الذي يلعب دوراً في نمو و تطور الخلية. في البطانة الطبيعية ينظم البروجسترون تعبيرية كل من COX-2 و أنزيم الاستقلاب 15 هيدروكسي بروستاغلاندين ديهيدروجيناز (PGDH). تبين أن زيادة تعبيرية كل من COX-2 و PGDH تلعب دوراً أساسياً في تطور عدة خباثات و منها السرطانة البطانية. بالتالي و نظراً لتعقيد وتداخل التفاعل بين الاستجابة للبروستاغلاندينات و الهرمونات الستيروئيدية فإن COX-2 سجل كواسم حيوي جيد لتطور فرط التصنع للسرطانة البطانية. و لكن لابد من الانتباه إلى أن دوره كواسم حيوي

تشخيصي لفرط التصنع يتطلب مزيد من الاستقصاءات للعينات المدروسة.

• كابتحات(مثبطات) الورم Tumor suppressors :

1. Phosphatase and tensin homologue (PTEN): لايزال PTEN كتلوين مناعي بمفرده يثير وجهات نظر متضاربة حول فائدته كواسم حيوي لفرط التصنع و قيمته التنبؤية لتطور فرط التصنع للسرطانة البطانية . ولكن دون شك يبقى دوره في التسرطن البطاني (endometrial carcinogenesis) ذو أهمية كبيرة، وبالتالي يجب التأكيد على أهمية الاستقصاءات التي تتضمن تقييمه في أي بروفایل واسمات حيوية.

2. البروتين الورمي P53 : بصورة شاملة و نظراً للتعقيد المعروف المصاحب للتحليل المناعي النسيجي الكيميائي ل P53 ، بشكل خاص التفسير الخاطئ للنمط الوحشي (wild-type) من تلوين P53 ؛ يبدو استعماله كواسم حيوي في تشخيص فرط التصنع و التطور للسرطانة البطانية غير مضمون. على النقيض من ذلك يصعب تشخيص السرطانة البطانية المصلية (serous) أو المختلطة (mixed) دون P53 حيث تقدم فرط التعبير الواضحة معلومات تشخيصية هامة.

3. AT-rich interactive domain-containing protein 1A (ARID1A)

أيضاً يعرف بـ BAF250A و هو جزء هام من SWItch/Sucrose Non-Fermentable (SWI/SNF) nucleosome remodeling complex.

ترمز بـ ARID1A المتوضعة على الكروموزوم 1p36.11 . يلعب SWI/SNFcomplex دوراً في تنظيم التمايز الخلوي و التطور النسيجي و إصلاح الـ DNA . برز ARID1A من خلال الدراسات الجينية و الجزيئية كمرشح هام و كاجح ورمي في خباثات الجهاز التناسلي الأنثوي . و اقترح الأدب الطبي الحالي تمييز القيمة المحتملة له كواسم حيوي لتطور فرط التصنع EH إلى سرطانة بطانية EC. وماتزال الدراسات قائمة حول ذلك.

### ● عوامل الانتساخ Transcription factors :

#### 1. Paired box gene2(PAX2).

تشير تعبيرية PAX2 إلى مشتقات أقية مولر (قناتي فالوب، الرحم، العنق، الجزء العلوي للمهبل). بحسب الأدب الطبي الحالي فإن استعمال PAX2 كواسم حيوي تشخيصي لفرط التصنع مبشر بالخير نظراً لقدرته على تمييز البطانة الطبيعية عن فرط التصنع و السرطانة، ومع ذلك وكما أكد Quick و آخرون فإن حوالي ثلث حالات EIN قد لا تظهر زوال تعبيرية PAX2 ؛ لذا يجب مقاربتها بحكمة شديدة. بالتالي وبحسب الدراسات يتطلب استعمال PAX2 ضمن الواسمات الحيوية التشخيصية مزيداً من الاستقصاءات.

#### 2. Heart and neural crest derivatives expressed transcript (HAND2)

ينتمي إلى عائلة basic helix-loop-helix(bHLH) من عوامل الانتساخ. أظهرت الدراسات ازدياد مثيلة HAND2 (methylation) في الآفات البطانية قبيل السرطانة بالمقارنة مع البطانة الطبيعية و ترافق ذلك مع تناقص تعبيرية HAND2. و بينت دراسات أخرى أنه

يلعب دوراً في تطور فرط التصنع و السرطانة البطانية النمط 1 (الاندوميترودية) . وبالتالي وفق عدة دراسات تبين أن لعامل الانتساخ هذا دوراً واعدأ كواسم حيوي تشخيصي لفرط التصنع مع قدرته على تمييز فرط التصنع التنشوي عن الغدي الصماوي. و مع ذلك لا تزال هناك حاجة لمزيد من الدراسات المستقبلية.

#### • إصلاح خلل الارتباط Mismatch repair :

تقوم سبل إصلاح ال DNA (DNA mismatch repair) (MMR) بإصلاح الدنا المتخرب الناتج من عمليات الإدخال insertion و الحذف deletion في ال microsatellite ، و أخطاء التضاعف من بوليميراز الدنا المتخرب ، و أخطاء أخرى ك single base mismatch .

تشير ال microsatellites إلى متواليات متكررة من النكليوتيدات ضمن الدنا نموذجياً 1-5 نكليوتيد تتكرر بشكل أحادي النكليوتيد أو ثنائي أو أكثر.

يحدث microsatellite instability (MSI) عندما يحصل تضخم أو تناقص في طول سبل ال microsatellite (length of microsatellite tracts) في النسيج الخبيث. تعطيل أي من جينات MMR والتي تضم (MLH1,MSH2,MSH6 and PMS2) يمكن أن يسبب MSI .

ربطت دراسات جزيئية بين غياب تعبيرية MLH1 و فرط مثيلة ورمي نوعي في فرط التصنع ( tumor –specific promoter ) (hypermethylation in EH) ، مما يقترح أن السرطانة البطانية مع MSI قد تكتسب هذه الخاصية مثل الآفات قبيل السرطانية. ثم بينت

دراسات لاحقة أن هذه المثيلة الشاذة ل MLH1 مقتصرة حصرياً على فرط التصنع الشاذ. إضافة لذلك لاحظوا أن حالات فرط التصنع ذات MLH1 methylated والتي تظهر MSI phenotype هي نفسها المترافقة مع سرطانة بطانية متزامنة تظهر أيضاً MSI و MLH1 methylation . تؤكد الدراسات على دور تحري و تصنيف أنواع النقص في نظام MMR (deficiencies in the MMR system) في حالات فرط التصنع و أهمية ذلك التنبؤية في التطور الخبيث.

● الالتصاق الخلوي و الإشارة Cell adhesion and signaling :

: Beta-catenin.1

هو بروتين يرمز بجين CTNNB1 ويلعب دوراً أساسياً في الالتصاق الخلوي و يعد جزء هام من Wnt pathway الذي يدخل في تنظيم التكاثر الخلوي و النسيجي و التمايز و التسرطن. أوضحت التغيرات في التعبيرية النووية لل  $\beta$ catenin بين البطانة السليمة و التنبؤية والخبيثة تفعيل  $\beta$ catenin /Wnt signal transduction pathway مبينة أهمية المزيد من الدراسات الميكانيكية لدور Wnt-dependent target genes في تطور فرط التصنع و التسرطن.

:E-cadherin.2

هو بروتين الالتصاق خلوي ظهاري عابر للغشاء. أظهرت عدة دراسات ترافق انخفاض تعبيريته مع تطور الخباثة و حدوث الغزو و النقائل في عدة أورام ظهارية. حيث لوحظ في إحدى الدراسات تعبيرية منخفضة في السرطانة البطانية مقارنة بفرط التصنع الشاذ. ومنه اقترحت الدراسات وجود دور لل E-cadherin في تنظيم الالتصاق الخلوي خلال تطور السرطانة البطانية، و لكن حتى الوقت الحالي تبقى

المعلومات حول فائدة ال E-cadherin كواسم حيوي تشخيصي لفرط التصنع و تنبؤي بتطور السرطانة البطانية محدودة.

● منظمات البقاء الخلوي و الهجرة Regulators of cell survival  
:or migration

:B-cell lymphoma 2/Bcl-2 associated x  
protein

يلعب الموت الخلوي المبرمج دوراً أساسياً في الآليات الهوموستاتيكية خلال التهدم البطاني الدوري و التجزؤ التدريجي و الترميم عند الطمث. يعد جين Bcl2 فرد من عائلة ال proto-oncogenes التي تعمل على إطالة عمر الخلية من خلال تعطيل الموت الخلوي المبرمج، وعلى العكس من ذلك فإن جين Bcl2 associated x protein (BAX) يعد محفز للموت الخلوي المبرمج.

بينت عدة دراسات أن ازدياد تعبيرية Bcl-2 هو من مظاهر فرط التصنع السليم مع تناقص التعبيرية في فرط التصنع الشاذ و السرطانة البطانية. و باعتبار Bcl-2 يعزز البقاء الخلوي ؛ فإن ذلك يتناسب مع ملاحظة ازدياد الموت الخلوي المبرمج في فرط التصنع الشاذ و السرطانة البطانية. و بالنسبة لدوره كواسم حيوي لفرط التصنع فعلى الرغم من الاحتمالية المنخفضة لفائدته التشخيصية بمفرده، اقترحت الدراسات أن تعبيرية Bcl-2 قد تمثل بعض الفائدة كواسم لتطور فرط التصنع.

● عوامل أخرى:

P16,p21,p27

• نحو مستقبل جيني Towards a genomic future؟

يوسع التصنيف الجزيئي فهمنا للسرطانة البطانية و يظهر ارتباطاً جيداً بالنتائج السريرية مما يشكل خطوة هامة للأمام من الطرائق التشخيصية المورفولوجية التقليدية و التصنيف الثنائي للسرطانة البطانية Type1 & type2 . باختصار بتطبيق طرائق array-based sequencing و تبين وجود أربع مجموعات رئيسية للسرطانة البطانية: 1. ultramutated cancers with DNA polymerase epsilon (POLE) mutations (7%) 2. hypermutated cancers with MSI due to MLH1 promoter methylation (28%) 3. ECs with low mutation rate and low frequency of DNA copy-number alterations (CNA, 39%) 4. ECs with low mutation rate but high –frequency DNA CNA (26%)

بينت (TCGA) The Cancer Genome Atlas أن مرضى السرطانة البطانية الحاملين لطفرات POLE ( والمُشاهد بمعدل أعلى في الدرجة الثالثة من ECs في عينة دراستهم) لديهم سير سريري أقل عدوانية و معدل بقيا دون تطور للمرض أفضل عند المقارنة بالمجموعات الثلاثة الباقية.

وفي عام 2014 أظهر Meng وآخرون أنه يمكن استعمال طفرات POLE كدلالة تنبؤية في معالجة الدرجة الثالثة من السرطانة الاندوميتروئيدية. الآلية المقترحة لهذه الملاحظات أن السرطانة البطانية ذات طفرات POLE تملك استجابة معززة ضد ورمية تائية الخلايا (enhanced antitumor T-cell response) مترافقة مع enrichment of antigenic neopeptides .

نظراً للخبرة التقنية المطلوبة و التكلفة في استعمال التصنيف الجزيئي للسرطانة البطانية اقترح استعمال طرائق بديلة و مقبولة سريرياً (formalin-fixed paraffin –embedded tissues) . إن للتصنيف الجزيئي ميزات جديدة في التشخيص و خيارات المعالجة الشخصية (personalized) لكل من المرضى اعتماداً على النتائج التنبؤية.

على اعتبار أن السرطانات البطانية في TCGA groups 1-3 كانت كلها فعلياً من نمط اندوميتروئيد ؛ يتطلب التنميط الجينومي ل EH/EIN كآفة سليفة للسرطانة الاندوميتروئيدية مزيد من الاستقصاءات.

نظراً لمشكلة البدانة المتزايدة فإن معدلات حدوث فرط التصنع و السرطانة البطانية بشكل خاص في مرحلة ما قبل الضهي في ازدياد. كما وضح سابقاً تواجه هؤلاء المرضى قرارات صعبة فيما يتعلق بالخصوبة و العلاجات المحدودة؛ و بالتالي يمكن أن يستفدن من تصنيف الخطر الفردي individualized risk stratification للمساعدة في عملية اتخاذ القرار.

## الدراسة العملية

تصميم و عينة الدراسة: نمط الدراسة مقطعية مستعرضة تراجعية Retrospective cross-sectional لعينات مجروفات بطانة الرحم المشخصة كفرط تصنع خلال عامي 2016-2017 في مستشفى التوليد و أمراض النساء الجامعي بدمشق.

حجم العينة: 120 حالة.

المواد و طريقة العمل: تم الرجوع لأرشيف عينات مستشفى التوليد و أمراض النساء الجامعي بدمشق لعامي 2016-2017 و جمع عينات مجروفات بطانة الرحم المشخصة كفرط تصنع حيث كان العدد الكلي 146 عينة. تم استبعاد 26 عينة لتصبح عينة الدراسة 120 عينة ملونة بتلوين هيماتوكسيلين ايوزين.

أسباب الاستبعاد:

1. سوء التحضير الفني من تثبيت و قطع و تلوين.. ما جعل تقييم حالة النوى غير ممكناً.

2. سحب بعض العينات لخارج المستشفى.

تم فحص جميع العينات باستخدام المجهر الضوئي و إعادة تصنيفها وفق نظام ال WHO و من ثم تطبيق المعايير النسيجية لتشخيص التنشؤ داخل ظهارة بطانة الرحم EIN. و إجراء الدراسة الاحصائية باستخدام برنامج SPSS نسخة 23 حيث تم حساب النسبة المئوية في كل فئة و تطبيق اختبار Chi-Square .

## عملية تحليل البيانات:

توزعت عينة الدراسة على الشكل التالي:

**classification based on WHO \* EIN presence Crosstabulation**

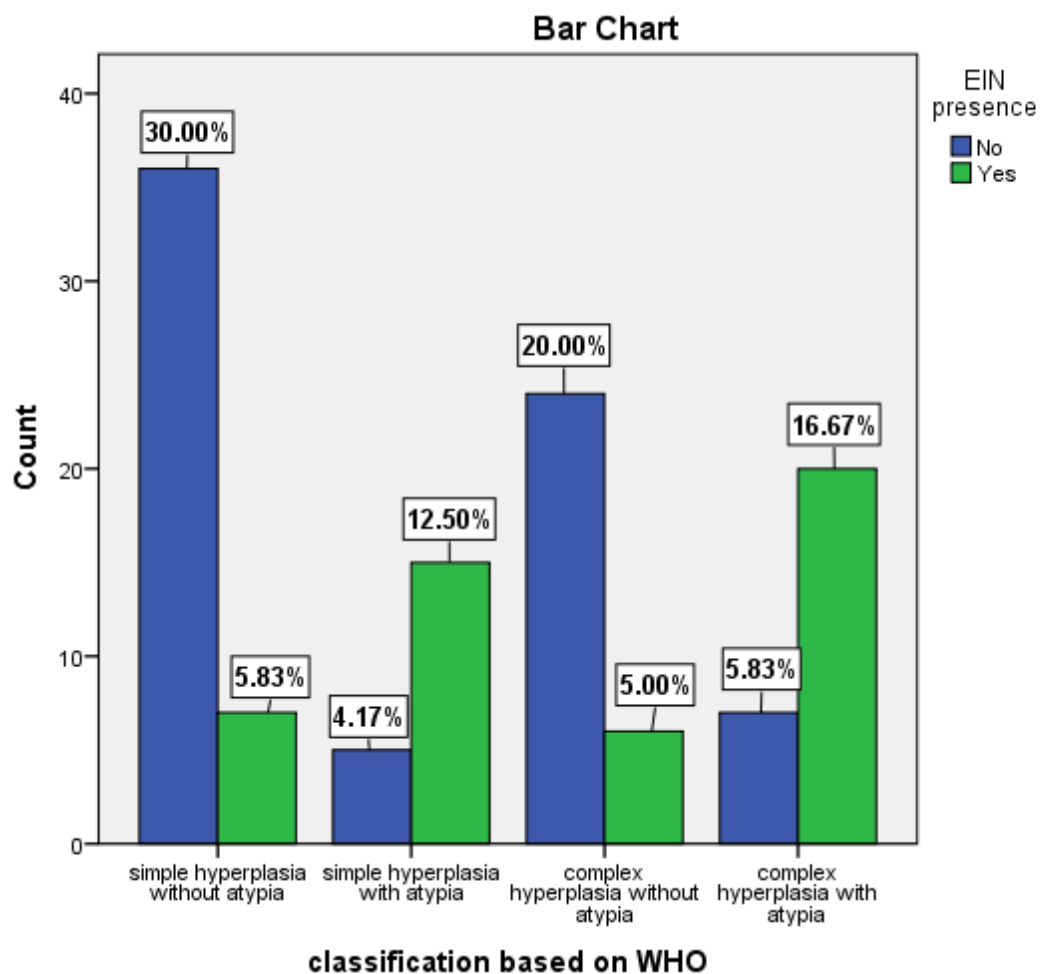
|                             |                                    |                                      |  |        | EIN presence |        | Total |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|--------|--------------|--------|-------|
|                             |                                    |                                      |  |        | No           | Yes    |       |
| classification based on WHO | simple hyperplasia without atypia  | Count                                |  | 36     | 7            | 43     |       |
|                             |                                    | % within classification based on WHO |  | 83.7%  | 16.3%        | 100.0% |       |
|                             |                                    | % within EIN presence                |  | 50.0%  | 14.6%        | 35.8%  |       |
|                             |                                    | Residual                             |  | 10.2   | -10.2        |        |       |
|                             | simple hyperplasia with atypia     | Count                                |  | 5      | 15           | 20     |       |
|                             |                                    | % within classification based on WHO |  | 25.0%  | 75.0%        | 100.0% |       |
|                             |                                    | % within EIN presence                |  | 6.9%   | 31.3%        | 16.7%  |       |
|                             |                                    | Residual                             |  | -7.0   | 7.0          |        |       |
|                             | complex hyperplasia without atypia | Count                                |  | 24     | 6            | 30     |       |
|                             |                                    | % within classification based on WHO |  | 80.0%  | 20.0%        | 100.0% |       |
|                             |                                    | % within EIN presence                |  | 33.3%  | 12.5%        | 25.0%  |       |
|                             |                                    | Residual                             |  | 6.0    | -6.0         |        |       |
|                             | complex hyperplasia with atypia    | Count                                |  | 7      | 20           | 27     |       |
|                             |                                    | % within classification based on WHO |  | 25.9%  | 74.1%        | 100.0% |       |
|                             |                                    | % within EIN presence                |  | 9.7%   | 41.7%        | 22.5%  |       |
|                             |                                    | Residual                             |  | -9.2   | 9.2          |        |       |
| Total                       |                                    | Count                                |  | 72     | 48           | 120    |       |
|                             |                                    | % within classification based on WHO |  | 60.0%  | 40.0%        | 100.0% |       |
|                             |                                    | % within EIN presence                |  | 100.0% | 100.0%       | 100.0% |       |

### Chi-Square Tests

|                              | Value               | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------|---------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square           | 38.351 <sup>a</sup> | 3  | .000                              |
| Likelihood Ratio             | 39.895              | 3  | .000                              |
| Linear-by-Linear Association | 12.638              | 1  | .000                              |
| N of Valid Cases             | 120                 |    |                                   |

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.00.

بتطبيق اختبار Chi-Square بين تصنيف ال WHO و تصنيف ال EIN لكل فئة من فئات فرط التصنع نجد أن  $P\text{-values} < 0.05$  لكل الفئات مما له أهمية احصائية.



**classification based on WHO \* EIN presence Crosstabulation**

Count

|                             |                                    |  | EIN presence |     | Total |
|-----------------------------|------------------------------------|--|--------------|-----|-------|
|                             |                                    |  | No           | Yes |       |
| classification based on WHO | simple hyperplasia without atypia  |  | 36           | 7   | 43    |
|                             | simple hyperplasia with atypia     |  | 5            | 15  | 20    |
|                             | complex hyperplasia without atypia |  | 24           | 6   | 30    |
|                             | complex hyperplasia with atypia    |  | 7            | 20  | 27    |
| Total                       |                                    |  | 72           | 48  | 120   |

## النتائج

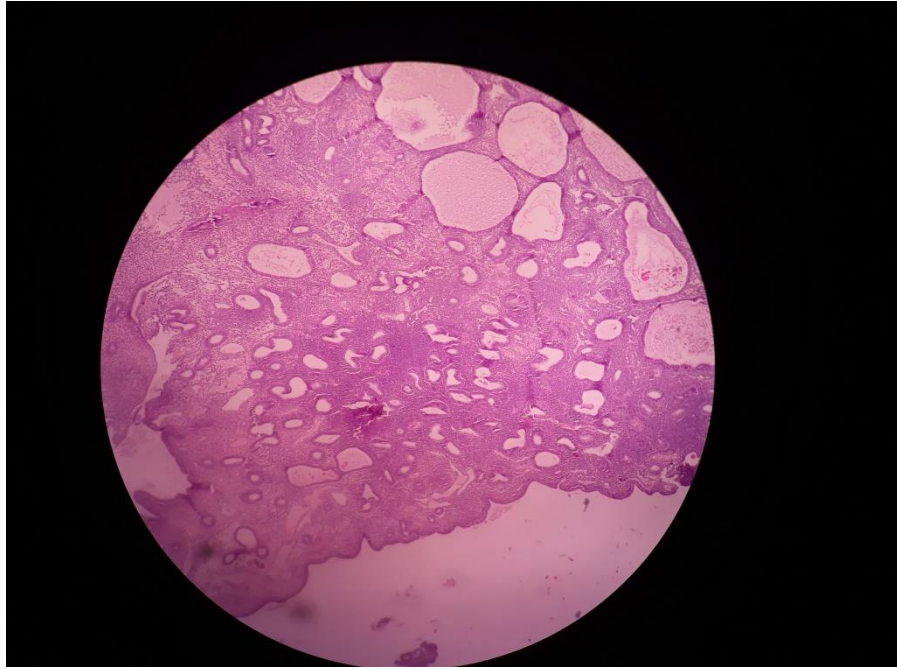
من الجداول السابقة نلاحظ أن النسبة العظمى من ال EIN كانت ضمن فئة فرط التصنع المركب الشاذ (complex hyperplasia with atypia) : 16.67 %

يليها فرط التصنع البسيط الشاذ (simple hyperplasia with atypia) : 12.50 %

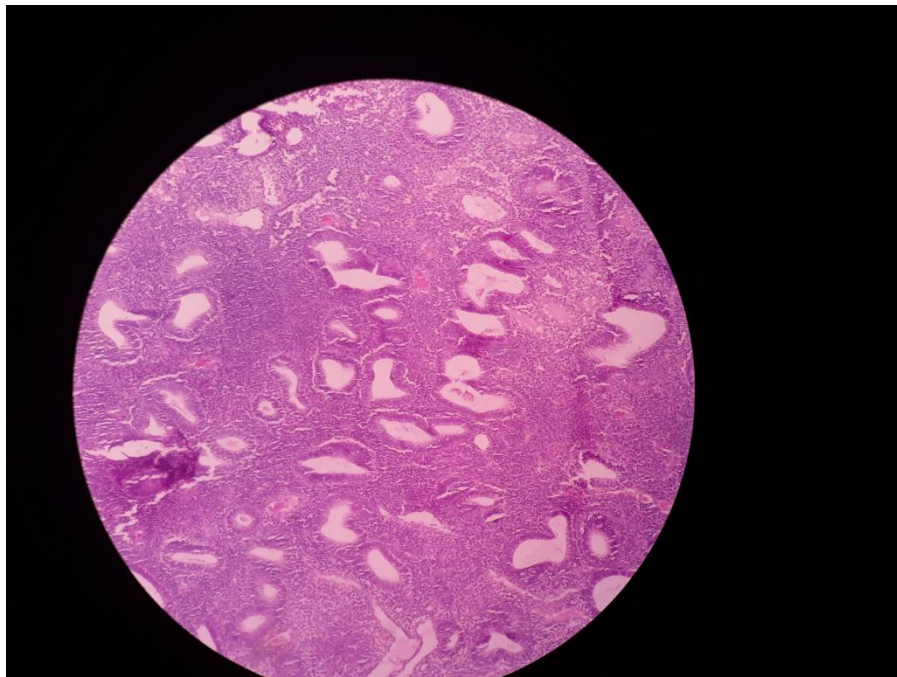
و النسبة الأقل من ال EIN كانت ضمن فئة فرط التصنع المركب دون شذوذات (complex hyperplasia without atypia) : 5.00 %

و فرط التصنع البسيط دون شذوذات (simple hyperplasia without atypia) : 5.83 % .

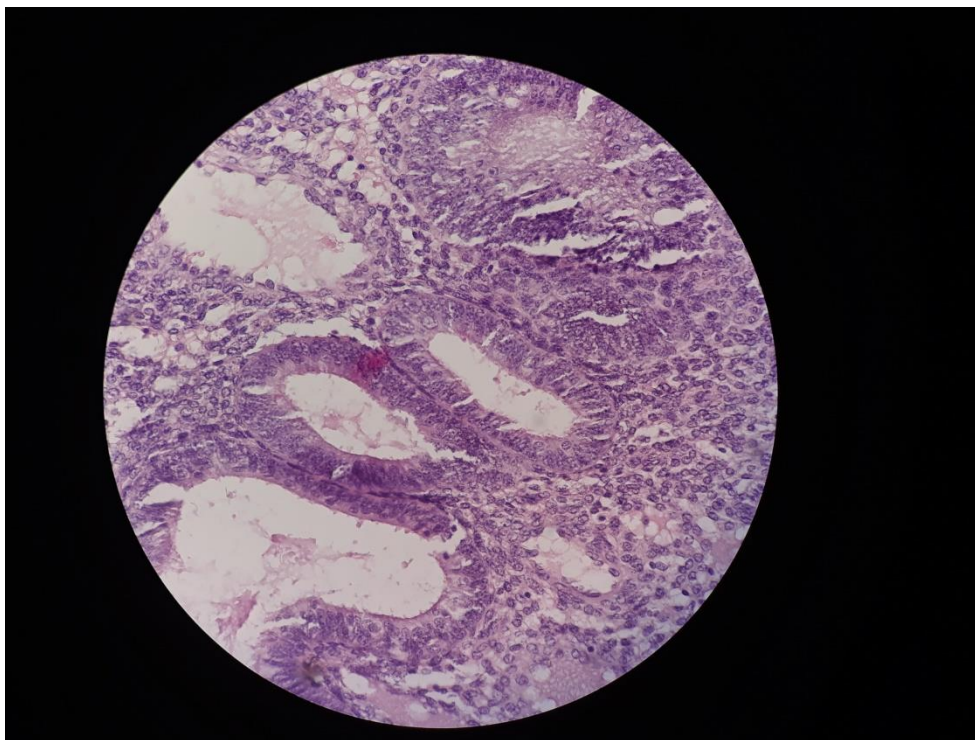
## صور لبعض حالات الدراسة:



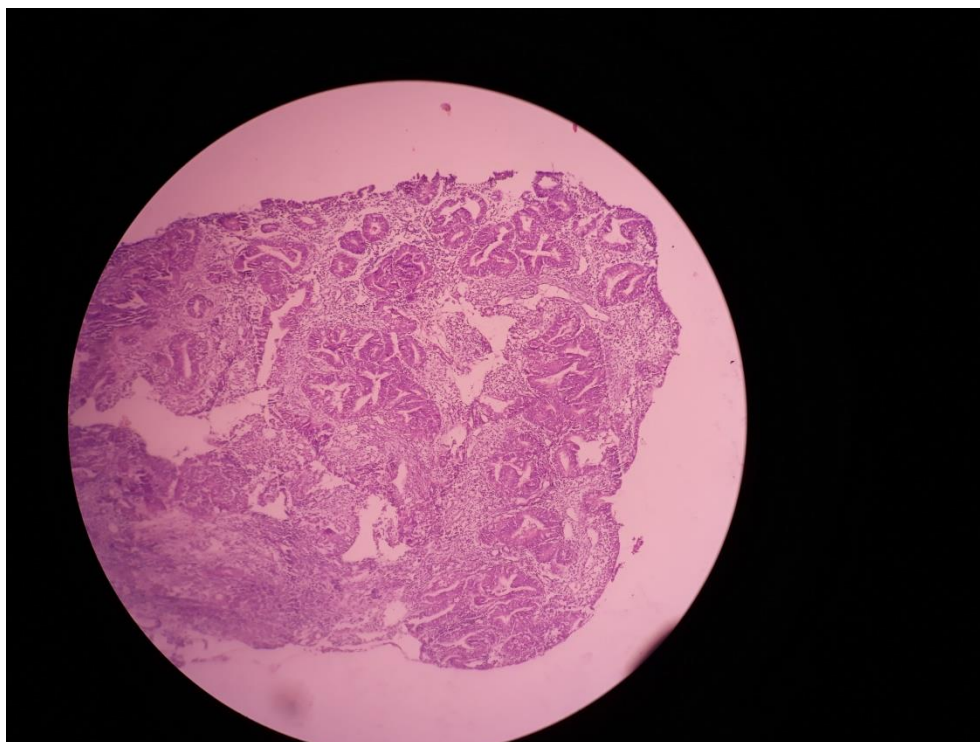
A. Simple hyperplasia without atypia



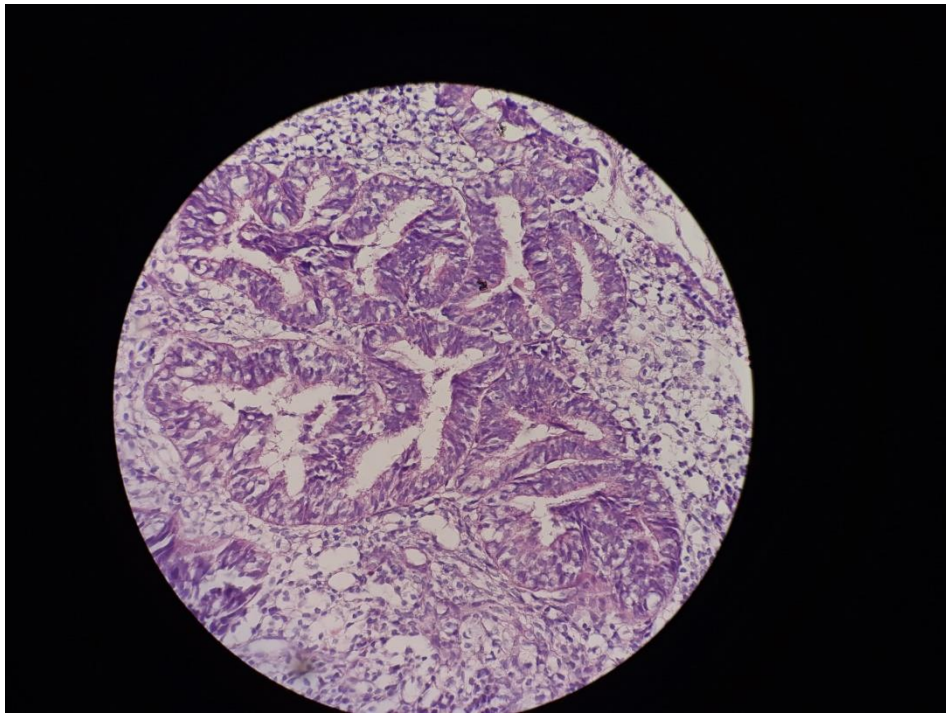
B. Simple hyperplasia without atypia



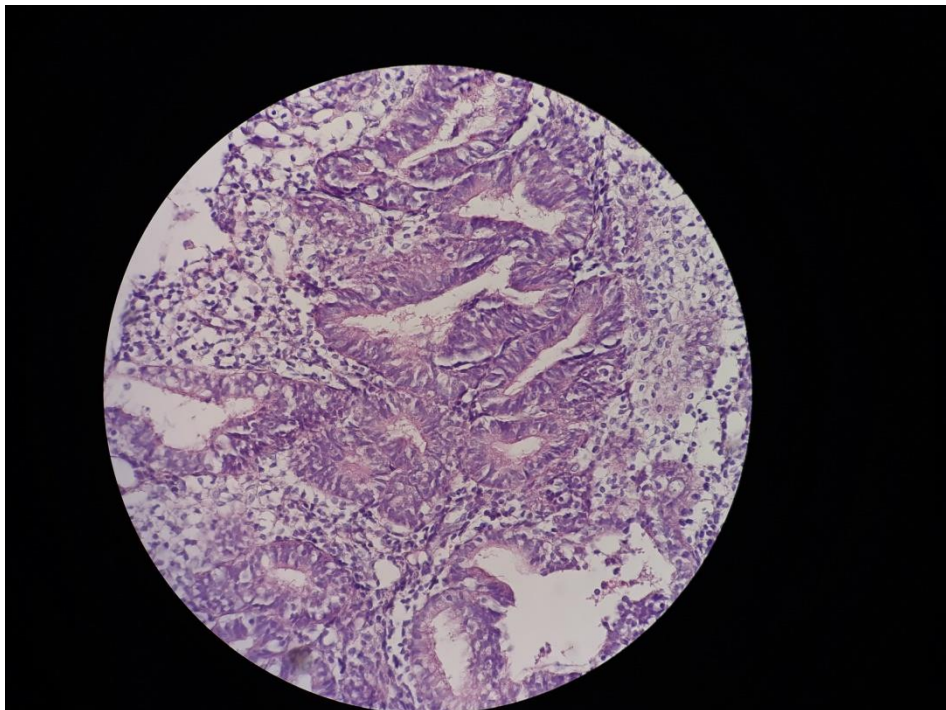
C. EIN in the background of atypical complex hyperplasia



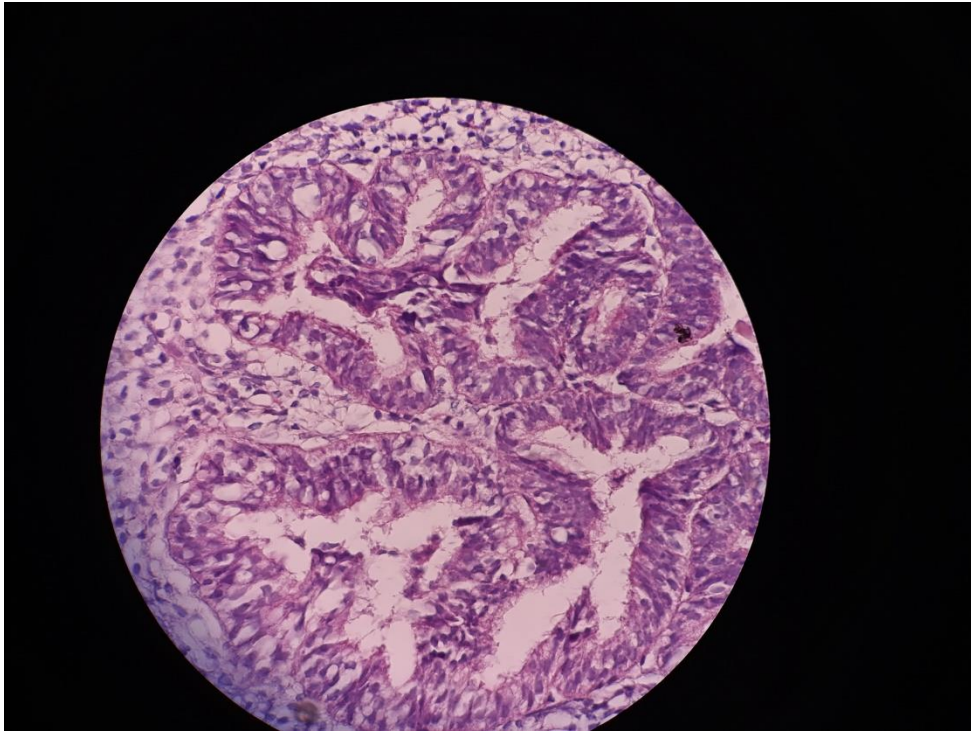
D. Complex hyperplasia without atypia



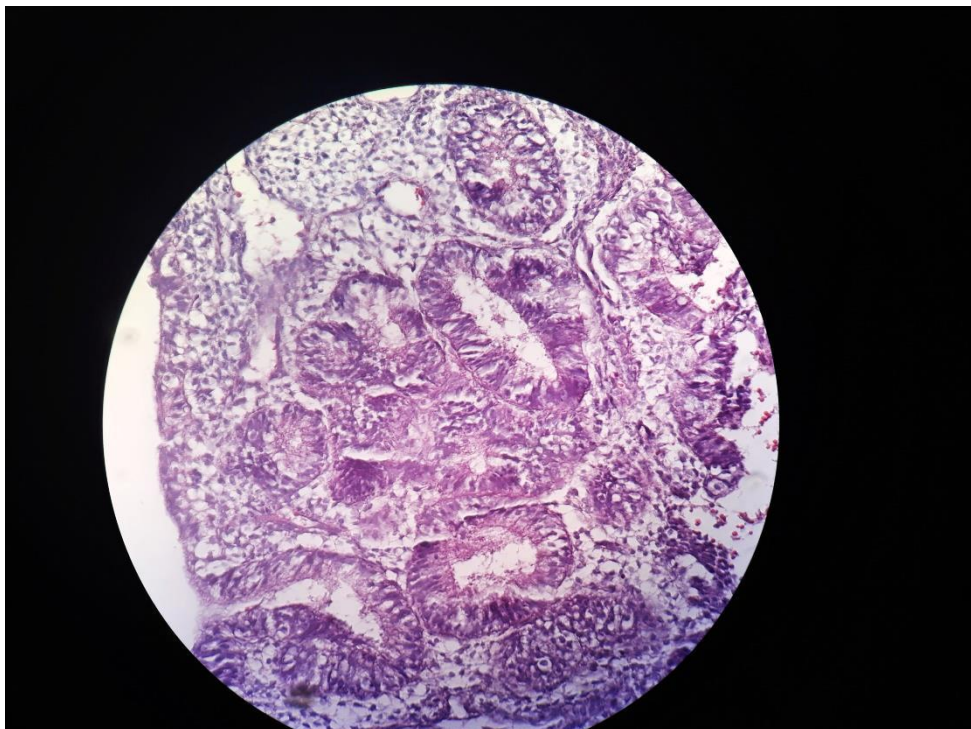
E. EIN in the background of atypical complex hyperplasia



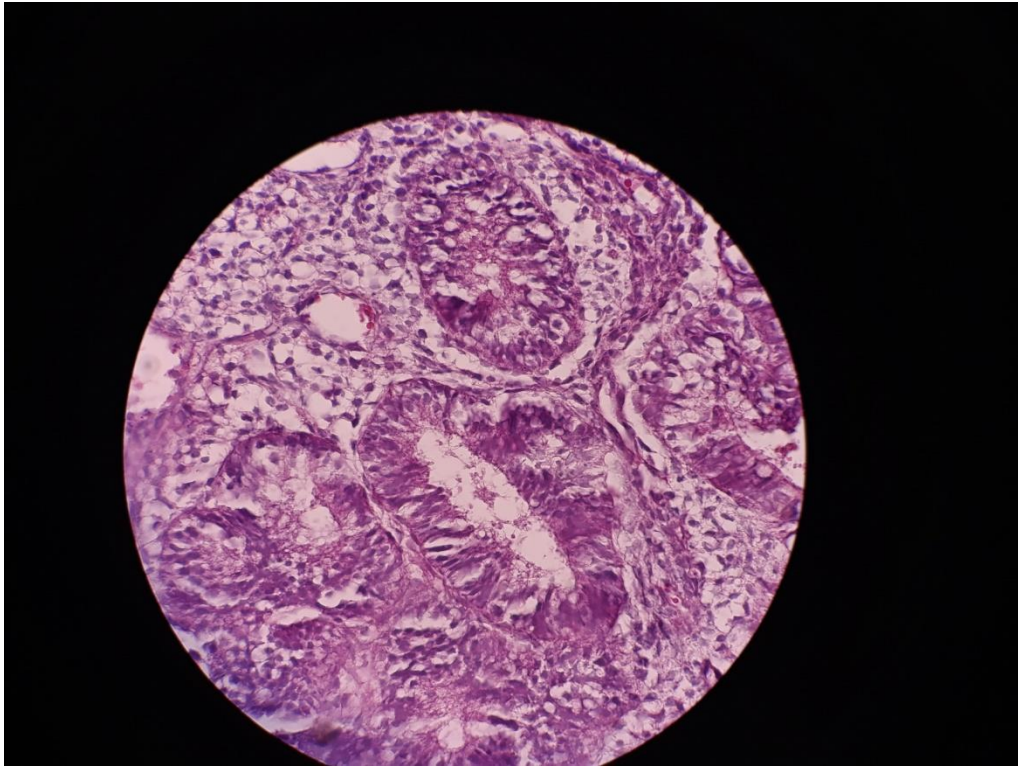
F. EIN in the background of atypical complex hyperplasia



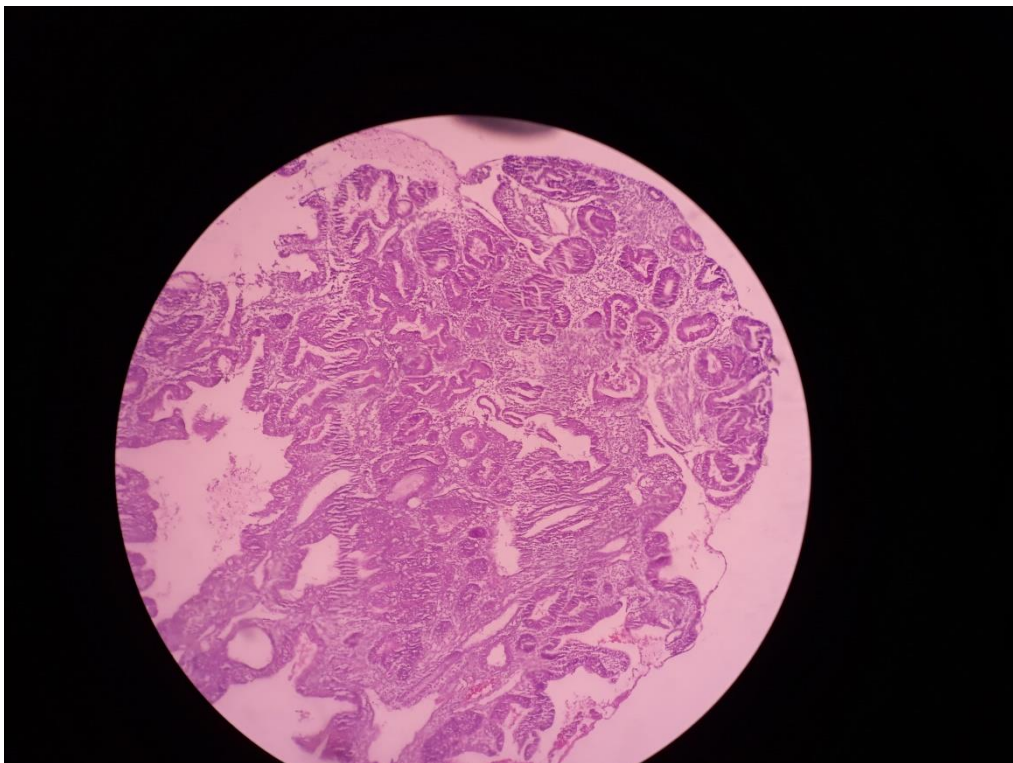
G. EIN in the background of atypical complex hyperplasia



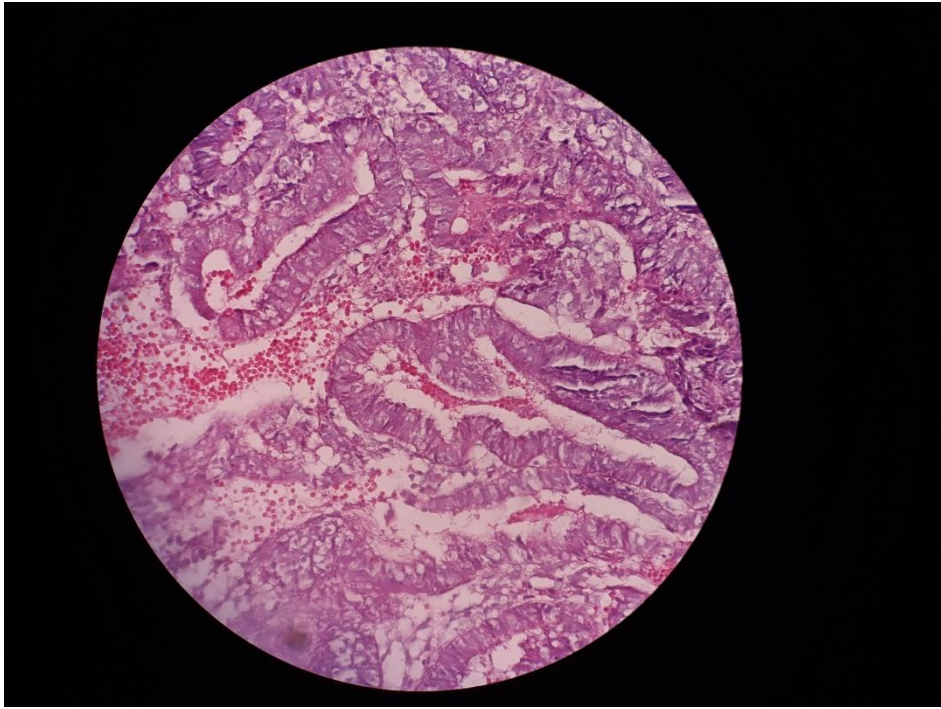
H. EIN in the background of atypical complex hyperplasia



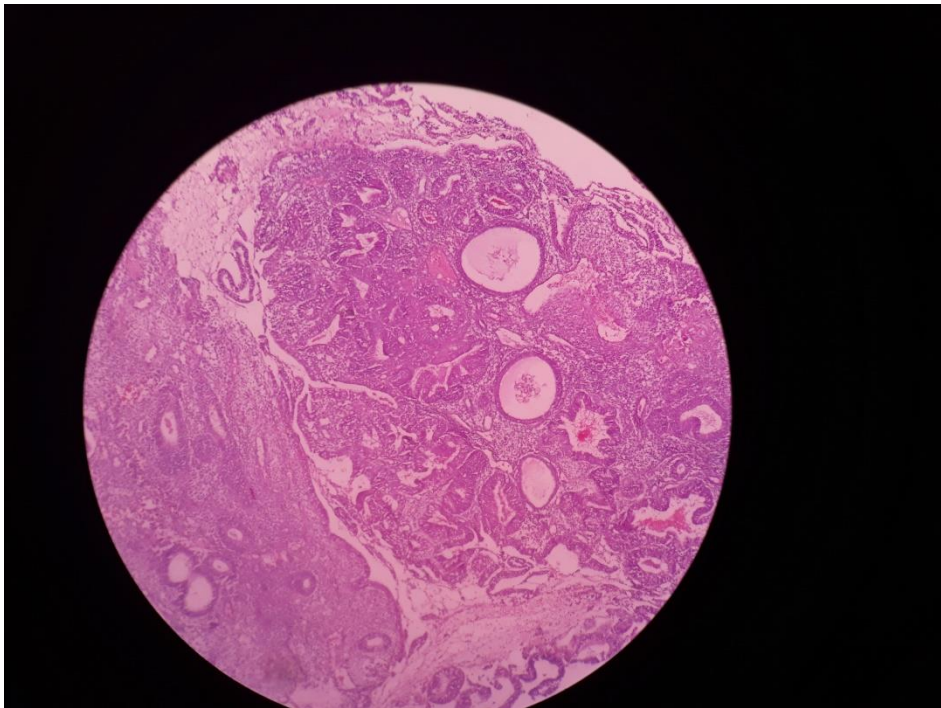
I.EIN in the background of atypical simple hyperplasia



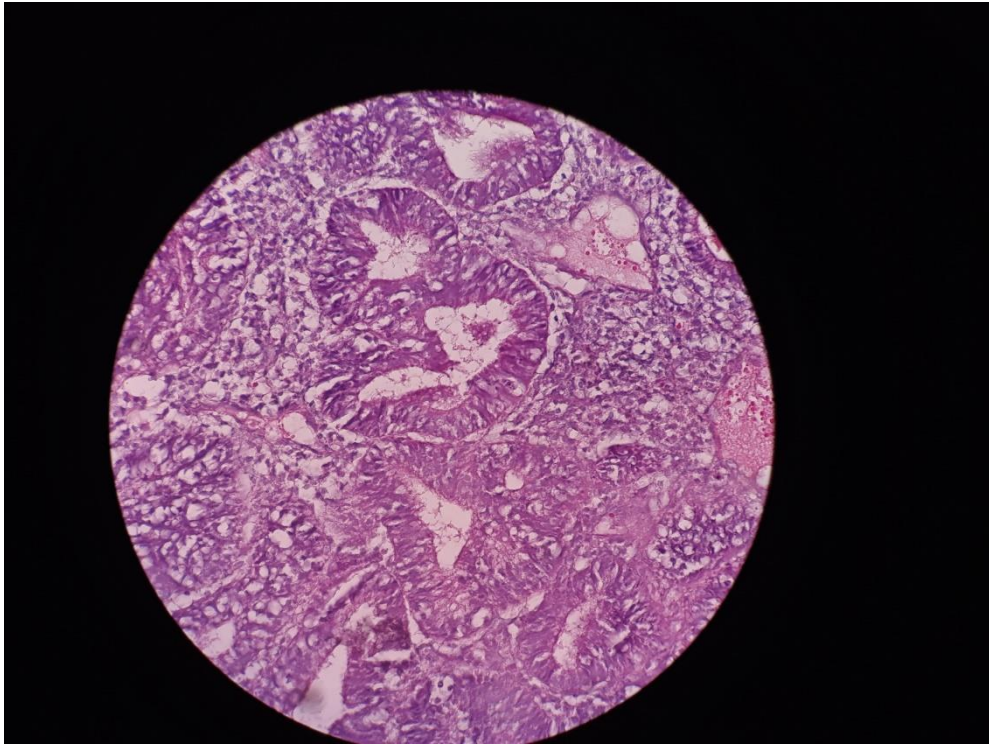
J.EIN in the background of atypical simple hyperplasia



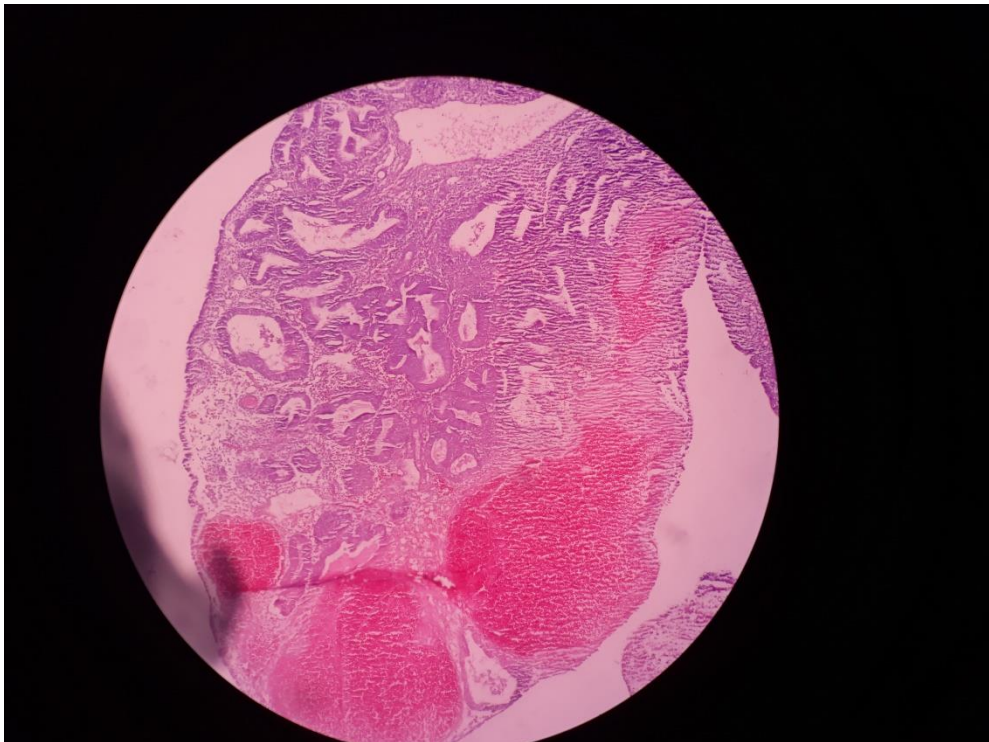
K. EIN in the background of atypical complex hyperplasia



L. EIN in the background of simple hyperplasia without atypia



M. EIN in the background of atypical complex hyperplasia



N. EIN in the background of atypical simple hyperplasia

## المناقشة

- تبين من خلال دراستنا ارتفاع نسبة ال EIN مع ارتفاع الشذوذ النووي؛ حيث أن معظم حالات فرط التصنع الشاذ (سواء البسيط أم المركب) أعيد تصنيفها ك EIN و معظم حالات فرط التصنع دون شذوذات (سواء بسيط أم مركب) أعيد تصنيفها ك Non-EIN أو Benign. و هذا يتفق مع تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO لعام 2014 .
- و بالمقارنة مع الدراسات العالمية تبين توافق نتائج دراستنا مع دراسة هندية أجريت عام 2010 على 150 عينة و كانت نتائجها على الشكل التالي:<sup>11</sup>

**Table 1.** World Health Organization (WHO)- classified endometrial hyperplasia endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) concordance

| WHO hyperplasia diagnosis    | No. of cases of WHO hyperplasia | No. of EIN cases | No. of non-EIN cases |
|------------------------------|---------------------------------|------------------|----------------------|
| Simple typical hyperplasia   | 40                              | 06               | 34                   |
| Simple atypical hyperplasia  | 35                              | 13               | 22                   |
| Complex typical hyperplasia  | 41                              | 11               | 30                   |
| Complex atypical hyperplasia | 34                              | 31               | 03                   |
| Total                        | 150                             | 60               | 90                   |

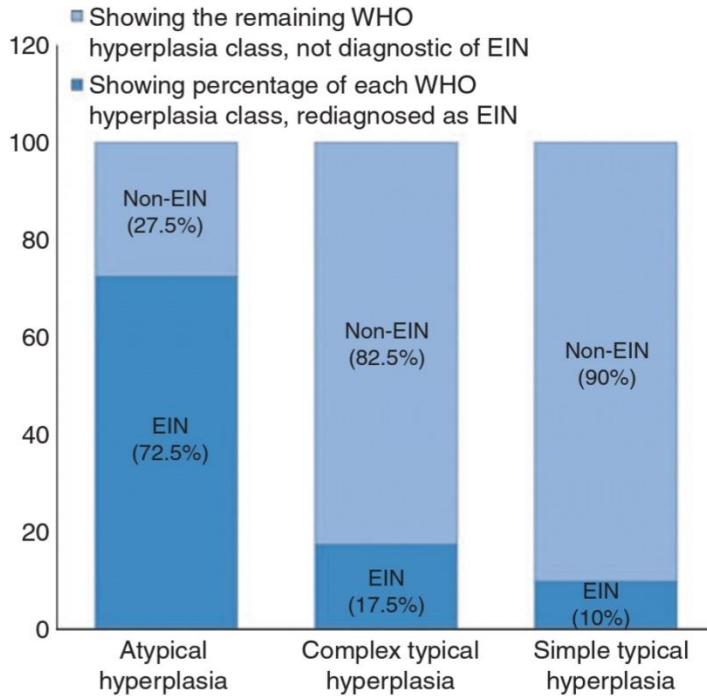


Figure 3. Correlation of WHO classified Endometrial hyperplasia and EIN.

حيث كانت أيضاً النسبة العظمى من ال EIN ضمن فرط التصنع الشاذ (سواء بسيط أم مركب): 72.5% و النسبة العظمى من فرط التصنع دون شذوذات (سواء بسيط أم مركب) هي Non-EIN أو سليمة .

• و في دراسة أخرى أميركية أجريت عام 2016 على 273 عينة

توزعت النتائج على الشكل التالي:<sup>12</sup>

حسب تصنيف WHO لعام 1994:

189 حالة فرط تصنع بسيط دون شذوذات

8 حالات فرط تصنع بسيط شاذ

23 حالة فرط تصنع مركب دون شذوذات

53 حالة فرط تصنع مركب شاذ

أو حسب تصنيف WHO لعام 2014:  
 212 حالة فرط تصنع سليم (دون شذوذات)  
 61 حالة فرط تصنع شاذ (EIN)

و لكن في هذه الدراسة قام الباحثون بدراسة تطور سرطانية بطانية اندوميترويدية بعد فترة مراقبة و كانت النتائج على الشكل التالي:

Endometrial hyperplasia and the 2014 WHO criteria

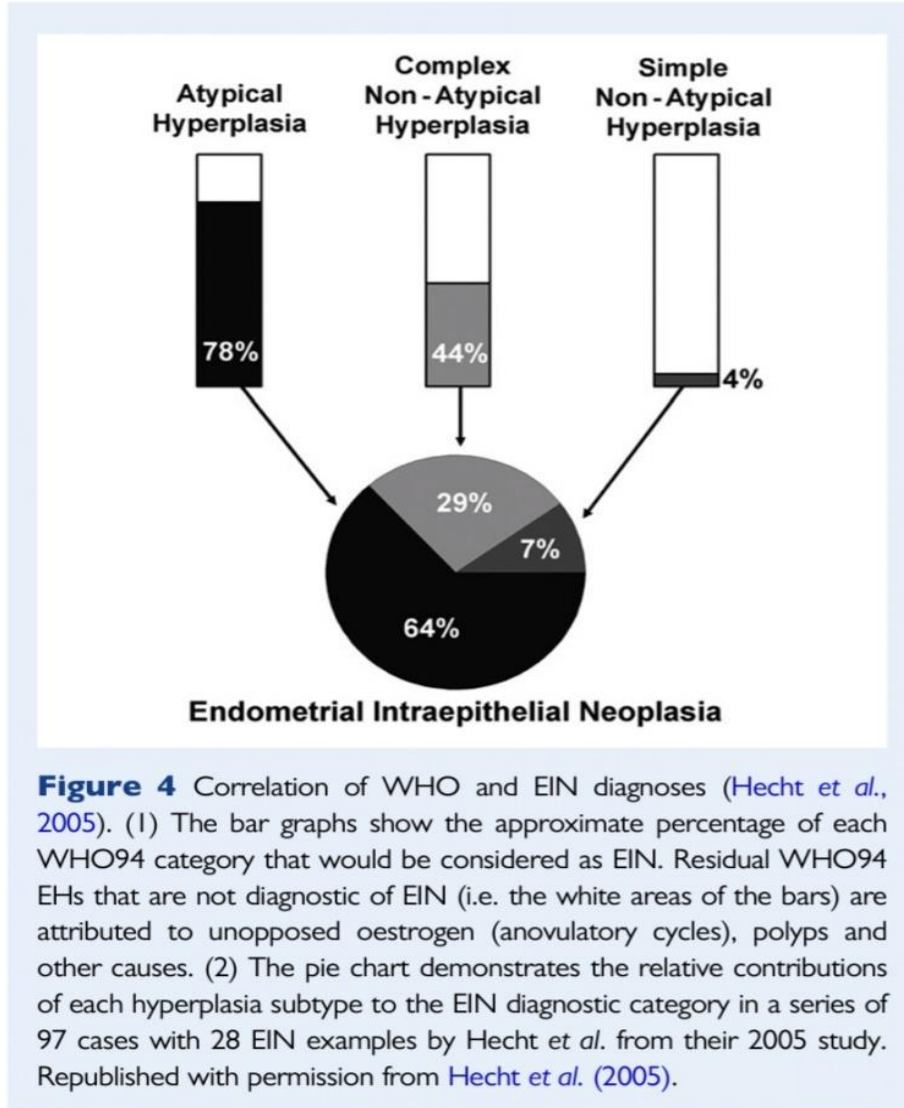
**Table 2.** Patient characteristics and endometrioid carcinoma free survival by 1994 and 2014 WHO classifications/Kaplan-Meier analysis

| Index Diagnosis | No. of Patients | Median Follow-Up (years) | Develop Endometrioid Carcinoma (n) | HR [95% CI]            | Mean Age (years) | TH (n)     |
|-----------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------|------------|
| 1994 SH         | 189             | 6.86                     | 3 (1.5%)                           | 1                      | 51.4±10.3        | 42 (22.2%) |
| 1994 CH         | 23              | 8.21                     | 1 (4.3%)                           | 2.9 [0.2 to 147.4]*    | 54.3±13.2        | 10 (43.4%) |
| 1994 SHA        | 8               | 3.79                     | 2 (25%)                            | 24.1 [ND]**            | 52.0±11.8        | 3 (37.5%)  |
| 1994 CHA        | 53              | 0.88                     | 13 (24.5%)                         | 79.4 [21.8 to 288.6]** | 56.2±9.8         | 32 (60.3%) |
| 2014 BEH        | 212             | 6.98                     | 4 (1.8%)                           | 1                      | 51.7±10.6        | 52 (24.5%) |
| 2014 AEH/EIN    | 61              | 0.88                     | 15 (24.5%)                         | 39.3 [12.3 to 126.2]#  | 55.8±9.9         | 35 (57.3%) |

Abbreviations: TH-total hysterectomy, EFS-endometrioid carcinoma free survival. SH-simple hyperplasia; CH-complex hyperplasia; SHA-simple hyperplasia with atypia; CHA-complex hyperplasia with atypia; BEH-benign endometrial hyperplasia and AEH/EIN-atypical endometrial hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia. \* = P < 0.05 vs. CHA, \*\*P < 0.001 vs. SH, # = P < 0.0001 vs. BEH. ND = data points had insufficient events to estimate median EFS.

نلاحظ من الجدول أن النسبة العظمى للسرطانية البطانية كانت ضمن فئة فرط التصنع الشاذ (البسيط 25% و المركب 24.5%) وفق تصنيف 1994 . وضمن فئة ال EIN (24.5%) وفق تصنيف 2014.

- كما توافقت نتائج دراستنا مع دراسة أخرى أجراها Hecht و آخرون عام 2005 و كانت نتائجها على الشكل التالي:<sup>6</sup>



## الاستنتاجات

- من خلال دراستنا و الدراسات العالمية نجد أن تصنيف الWHO لعام 2014 و المعتمد بشكل أساسي على تقييم الشذوذ الخلوي ذو قيمة إنذارية أفضل من سابقه و أكثر تكرارية (Reproducibility).
- تستبعد المعايير النسيجية لتشخيص ال EIN المصطلحات التوصيفية للشذوذ الخلوي و تعتمد بدلاً منها على التغير و الاختلاف الخلوي للبؤرة المكتظة بنيوياً ( Architecturally crowded) عما حولها.
- لم تبين الدراسات حتى الآن أي قيمة إنذارية هامة لمصطلحي بسيط و مركب (Simple/complex) و تجلى ذلك في تصنيف 2014 الثنائي ( فرط التصنع السليم/ فرط التصنع الشاذ EIN ).
- أكدت جميع الدراسات على أن فرط التصنع الشاذ/ EIN يمثل آفة تنشؤية وحيدة النسيلة تؤهب لتطور السرطانة البطانية الاندوميتروئيدية (Type 1) و هي النمط الأكثر شيوعاً من سرطان بطانة الرحم.
- إن معظم سرطانات بطانة الرحم الاندوميتروئيدية الناشئة على أرضية فرط التصنع الشاذ/ EIN هي من الدرجة الأولى أي جيدة التمايز.
- يعتمد التشخيص الدقيق لل EIN على كفاية العينة من الناحية التقنية و استبعاد الحالات المرضية المشابهة السليمة و الخبيثة.
- بينت الدراسات توافق المعايير النسيجية لتشخيص ال EIN مع المعايير المورفومترية الموضوعية مما مكن من الاعتماد عليها كون الدراسة المورفومترية مكلفة و تحتاج خبرة.

## التوصيات و المقترحات

1. ضرورة و أهمية تقييم الشذوذ النووي في جميع حالات فرط التصنع و ذلك بتطبيق المعايير النسيجية التشخيصية لل EIN .

2. تصنيف جميع الحالات وفق نظام WHO لعام 2014 الذي يوفر مقاربة سريرية أفضل للمريضات من حيث الخيارات العلاجية المتاحة.

3. مواصلة الأبحاث حول الواسمات النسيجية المناعية التي أظهرت بعض الفعالية في تشخيص فرط التصنع و التنبؤ بتطور السرطانة البطانية.

4. أهمية البيولوجيا الجزيئية في فهم السرطانة البطانية و ارتباطها بشكل وثيق مع النتائج السريرية مما يمثل خطوة نحو الانتقال من الطرائق التشخيصية المورفولوجية التقليدية لفرط التصنع إلى الواسمات الحيوية الجينية النوعية.

## المراجع:

- 1.Schmitt CSWR, Ehlers SCDSJ, Jackson PSMC, Catalano DDP. *GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC PATHOLOGY: HIGH-YIELD PATHOLOGY*. doi:10.1016/B978-0-323-26011-4.09985-X
- 2.Robert J. Kurman M, Lora Hedrick Ellenson M, Brigitte M. Ronnett M. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract Sixth Edition.*; 1382.
- 3.Healey A. Embryology of the Female Reproductive Tract. *Alcohol Res Heal*. 2008;31(4):362-373. doi:10.1007/174
- 4.Juan Rosai M. Rosai\_and\_Ackerman\_\_039\_s\_Surgical\_Pathology\_\_Expert\_Consult.
- 5.Peter A. Humphrey, MD P, Lou is P. Dehner M, John D. Pfeifer, MD P. *The Washington Manual of Surgical Pathology Second Edition*.
- 6.Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: The diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-254. doi:10.1093/humupd/dmw042
- 7.Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): Will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):287-290. doi:10.1006/gyno.1999.5580

8. Pathology P, Hospital, Women -George L. Mutter M. EIN ( Endometrial Intraepithelial Neoplasia ) and Ambiguous Premalignant Endometrial Lesions. 2009;02115(617):1-40.
9. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P, Group U commission of the GOW. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(02):135-136.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. ACOG Committee Opinion Number 631. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1272-1278.
11. Gadhvi NS, Madan YG, Vora DN, Popat VC, Bhanvadia VM. Comparison of endometrial intraepithelial neoplasia with WHO endometrial hyperplasia classification system. A comparative study of 150 cases. *Histopathology.* 2010;57(4):646-648. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03672.x
12. Wilson PC, Buza N, Hui P. Progression of endometrial hyperplasia: A revisit under the 2014 WHO classifications. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016;9(2):1617-1625.
13. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AProliferative\\_phase\\_endometrium\\_--\\_low\\_mag.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AProliferative_phase_endometrium_--_low_mag.jpg)

14. <http://www.proteinatlas.org/learn/dictionary/normal/endometrium/anatomy>
15. <https://www.memorangapp.com/flashcards/151337/Benign+Uterine+Pathology+4%2F21/>