



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

**الدقة التشخيصية لمجروفات بطانة الرحم في تحديد نوع ودرجة الورم عند
مريضات سرطان بطانة الرحم**

**The Diagnostic Accuracy of Prehysterectomy Curettage
in Determining Tumor Type and Grade in Patients with
Endometrial Cancer**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في اختصاص الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

بإشراف:

أ.د. حبيب جريوع

برئاسة:

أ.د. فريز أحمد

إعداد الطالبة:

ريحان مصطفى محمد علي

2022-2023م

جدول المحتويات

7	الإطار التمهيدي للبحث
11	ملخص البحث
14	اللمحة النظرية
14	لمحة جنينية عن تطور الرحم
15	لمحة تشريحية عن الرحم
17	لمحة نسيجية عن الرحم
18	لمحة سريرية عن سرطان بطانة الرحم
21	لمحة وظيفية
29	لمحة جزيئية
30	تصنيف سرطان بطانة الرحم
31	الإنذار

32	تقييم درجة سرطان بطانة الرحم
32	المظاهر المرضية لسرطان بطانة الرحم
36	الانتشار والنقائل
39	فرط التصنع البطاني الرحمي
42	الميزات الخلوية والجزيئية للسرطان
46	مقارنة مع وسائل أخرى لتحري سرطان بطانة الرحم
47	الجزء العملي
47	الدراسة الإحصائية
47	عملية تحليل البيانات
59	النتائج
60	المناقشة
74	التوصيات والمقترحات
75	صور مجهرية
79	المراجع
82	الملاحق

قرار لجنة الحكم

كلمة شكر

إلى أساتذتي في الحياة

إهداء

إلى الإنسان

الإطار التمهيدي للبحث

مقدمة البحث

يشكل سرطان بطانة الرحم 7% من كل السرطانات عند النساء باستثناء سرطان الجلد.

هو غير شائع عند النساء اللواتي أعمارهن تحت سن الأربعين.

ذروة الحدوث هي بعد سن اليأس من عمر 55 إلى 65 سنة.

لا يوجد حالياً اختبار تحرّ متوفر.

يتضمن التجريف البطاني إزالة معظم بطانة الرحم من خلال الخدش بمجرفة حادة حيث تكون العينة كاملة أو شبه كاملة. (2)

ييدي تشخيص النمط النسيجي (مشبه ببطانة الرحم، المصلي، الرائق) توافقاً معتدلاً بين الخزعة والمجروفات مقارنة باستئصال الرحم التام.

يقسم إلى نمطين أول وثانٍ اعتماداً على الآلية الإمبراضية التي قد تكون بسبب التحفيز الإستروجيني وتطور فرط التصنع البطاني الرحمي أو قد يكون مستقلاً عن التحفيز الإستروجيني عند النساء الأكبر سناً.

لا يوجد عوامل خطورة واضحة للنمط الثاني، بعضها أثبت وجود طفرات في BRCA. (2)

مشكلة البحث

الإجابات حول موضوع دقة الوسيلة التشخيصية تجريف بطانة الرحم غير حاسمة.

محاولة لتسليط الضوء على سرطان بطانة الرحم و دراسته.

تساؤلات البحث

ما هي القيمة التنبؤية الإيجابية لمجروفات بطانة الرحم في تحديد وجود الورم؟

ما هي الفئة العمرية الأشيع المصابة بسرطان بطانة الرحم؟

ما هي أشيع مرحلة يشخص عندها سرطان بطانة الرحم؟

هل تجريف بطانة الرحم اختبار موثوق لتحديد درجة ونوع سرطان بطانة الرحم؟

ما هي نسبة التوافق في تعيين درجة الورم ونوعه؟

أهداف البحث

تقييم الموثوقية لمجروفات بطانة الرحم في تحديد نوع ودرجة الورم لدى مريضات سرطان بطانة الرحم.

تقييم المعدل الإجمالي للقيمة التنبؤية الإيجابية لمجروفات بطانة الرحم في تحديد وجود الورم لدى مريضات سرطان بطانة الرحم.

تعيين نسبة التوافق في تحديد النمط والدرجة النسيجية لسرطان بطانة الرحم.

مبررات البحث

الإجابات حول موضوع دقة الوسيلة التشخيصية تجريف بطانة الرحم غير حاسمة.

محاولة لتسليط الضوء على سرطان بطانة الرحم و دراسته.

محدوديات البحث

عدم توافر معلومات سريرية كافية لإغناء الدراسة.

عدم إمكانية مقارنة تجريف بطانة الرحم مع وسائل تشخيصية أخرى كالخزعة والإيكو المهبطي.

عدم توفر تلوينات مناعية ضمن مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي.

الدراسات المرجعية

قام Emre Zafer بمراجعة السجلات الطبية لـ 67 مريضة من أصل 106 اللواتي شُخصن بسرطان بطانة الرحم وخضعن لاستئصال الرحم وقارن النتائج بخصوص الدرجة النسيجية قبل وبعد الاستئصال ودرس العلاقة بين عمق الغزو والدرجة قبل الاستئصال.

راجع Hsuan 253 حالة مشخصة بسرطان بطانة الرحم وشمل بالدراسة المريضات اللواتي خضعن لاستئصال عبر التنظير لعنق الرحم transcervical resectoscopy والتجريف كوسيلة تشخيصية.

شملت دراسة Barbara 102 مريضة مشخصة بسرطان بطانة الرحم خضعن للتجريف ثم الاستئصال التام للرحم وتضمنت المعلومات السريرية والباثولوجية لتحليلها.

خلاصة الدراسات المرجعية

وجد Emre Zafer أنه لم يكن هناك اختلاف هام بين النتائج قبل وبعد الاستئصال، حيث كان معدل التوافق يقارب 60% ومعدل الاختلاف يصل إلى 10.3%.

وجد Hsuan أن الاستئصال عبر التنظير لعنق الرحم أفضل من تجريف بطانة الرحم حيث قدم معلومات أدق عن الدرجة النسيجية (12.6% مقارنة بـ 2.6%).

وجدت دراسة Barbara أن أشيع نمط هو كارسينوما غدية نموذج باطن رحم درجة ثانية، ولم يكن هناك اختلاف هام في الدرجة النسيجية قبل وبعد الاستئصال التام للرحم، وكان التوافق أعلى في الدرجات النسيجية الأعلى (الثالثة)، وأقل في الدرجات النسيجية الأقل (الثانية و الأولى).

ملخص البحث

المقدمة: يعد سرطان بطانة الرحم أشيع ورم غازٍ ضمن السبيل التناسلي الأنثوي، ويعد تجريف بطانة الرحم الوسيلة التشخيصية المعتمدة إضافة لوسائل أخرى لذلك يتجه البحث لإجراء مقارنة بين مجروفات بطانة الرحم واستئصال الرحم التام من حيث نوع الورم ودرجته بغرض دراسة موثوقية هذا الإجراء التشخيصي.

الأهداف: أجريت هذه الدراسة لتقييم الموثوقية لمجروفات بطانة الرحم في تحديد نوع ودرجة الورم لدى مريضات سرطان بطانة الرحم، وتقييم المعدل الإجمالي للحساسية والقيمة التنبؤية الإيجابية لمجروفات بطانة الرحم في تحديد وجود الورم لدى مريضات سرطان بطانة الرحم، وتعيين نسبة التوافق في تحديد النمط والدرجة النسيجية لسرطان بطانة الرحم.

المواد والطرائق: أجريت دراسة حشدية تراجعية في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق بين عامي 2014 و2020 لمجموعة من عينات مجروفات بطانة الرحم ومقارنتها مع استئصال الرحم التام من حيث نوع الورم ودرجته النسيجية وأجري لذلك الاختبار الإحصائي المناسب.

النتائج: لم يكن هناك فارق إحصائي هام بين مجروفات بطانة الرحم وعينة الرحم التام في تحديد نوع الورم ودرجته النسيجية حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05، وبلغت نسبة التوافق الكلية بينهما من حيث الدرجة النسيجية 74.2% و88% من حيث نوع الورم. بلغ معدل 93% القيمة التنبؤية الإيجابية.

الخلاصة: يمكن الاعتماد على التقرير المبدئي لمجروفات بطانة الرحم في تحديد نوع ودرجة الورم عند مريضات سرطان بطانة الرحم.

الكلمات المفتاحية: سرطان بطانة الرحم، نوع الورم، درجة الورم، مجروفات بطانة الرحم، استئصال الرحم التام.

Abstract

Introduction: Endometrial carcinoma is the most common cancer in female genital tract, and endometrial curettage is the main diagnostic tool in addition to other tools, so we do this research in order to compare between curettage and hysterectomy regarding tumor type and grade, and study the reliability of this test.

Objectives: This study was done to evaluate the reliability of endometrial curettings in determining tumor type and grade in patients with endometrial cancer, and to identify the sensitivity and positive predictive value, and to determine the concordance rate between endometrial curettings and total hysterectomy regarding tumor type and grade.

Methods and Materials: This study was retrospective cohort type, made in Gynecology & Obstetrics University Hospital in Damascus between 2014–2020, in order to compare aggregates of endometrial curettings with total hysterectomy regarding tumor type and grade. The appropriate statistical inter-rater reliability test was done.

Results: There was no statistical significance between endometrial curettings and total hysterectomy in determining tumor type and grade because p value was more than 0.05, and the total concordance rate was 74.2% for histologic grade and 88% for tumor type. The positive predictive value was 93%.

Conclusion: We can rely on the initial report of endometrial curettings in determining tumor type and grade for patients with endometrial cancer.

Key words: Endometrial carcinoma, Tumor type, Tumor grade, Endometrial curettings, Hysterectomy.

الملحة النظرية Theoretical profile

لمحة جنينية عن تطور الرحم Developmental approach of uterus

في الأسبوع السادس من الحياة الجنينية، يكون الجيب البولي التناسلي urogenital sinus والقناة الكلوية المتوسطة mesonephric duct قد تشكلا بشكل جيد. في هذا الوقت تبدأ قنوات مولر mullerian duct أو القناة جانب الكلوية المتوسطة بالتشكل من انغلاف ظهارة الجوف العام coelomic epithelium المجاورة لكل مبيض.

قناتا مولر ذات صلة بقناتي وولف أو القناة الكلوية المتوسطة.

تنمو قناتا مولر بشكل ذيلي وتقتربان من الخط الناصف حيث تندمج الأجزاء البعيدة لكليهما. تختفي جدران القناة الأنسية بعد هذا الالتحام مباشرة مؤدية إلى تشكيل جوف واحد هو جوف الرحم.

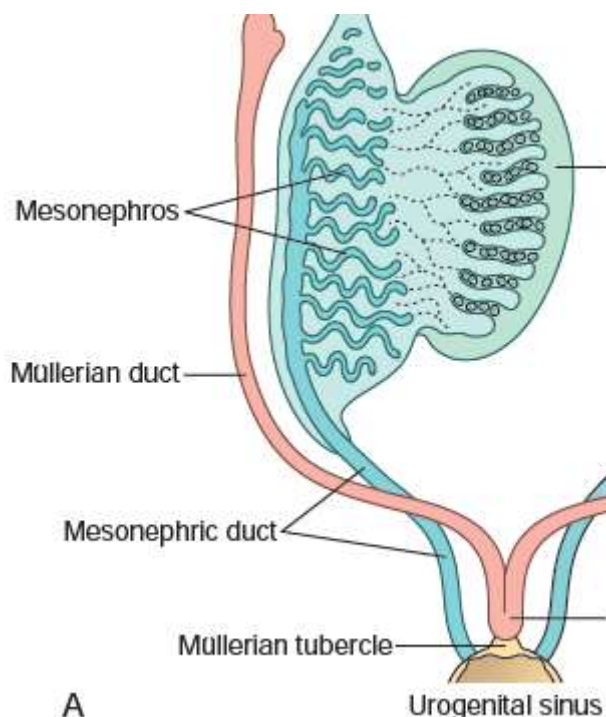
يستمر النمو الذيلي لبنى مولر الملتحمة (تسمى الآن البداء الرحمية المهبليّة uterovaginal primordium) وفي هذه المرحلة يملك الجنين قناتي مولر وقناتي وولف معاً.

إن تمايز الأعضاء التناسلية الداخلية إلى بنى أنثوية أو ذكرية يعتمد على امتلاك الجنين لمبايض أو خصى.

عند الجنين الذكر تفرز خلايا ليدغ وخلايا سرتولي في الخصى المتطورة التستوسترون والعامل المثبط لمولر اللاستيرويدي. النتيجة النهائية لهذا النشاط الإفرازي هي تأكيد استمرارية الأقنية الكلوية المتوسطة وتمايزها ونموها لتشكل الجهاز التناسلي الذكري وتراجع جهاز مولر.

في غياب الخصية المفرزة (كما في الجنين الأنثوي الطبيعي مع مبايض، أو الجنين مع أفتاد غير وظيفية)، تستمر بنى مولر في حين أن أقنية وولف تتراجع. تتطور البنى الملتحمة إلى الرحم والثلاث العلوي من المهبل. في الأسبوع الواحد والعشرين من الحياة الجنينية، يكون الرحم والمهبل قد تشكلا بشكل جيد. في الأسبوع الثامن والعشرين إلى الولادة، يتضاعف حجم الرحم.

يقود هذه الأحداث تعبير الأربطة المفردة ل (WNT) wingless gene family ومنظمات النسخ لعائلة الجين (HOX) homeobox (Mills, 2019).



صورة رقم (1): التطور الجنيني للجهاز التناسلي الأنثوي (Robbins and cotran (pathologic basis of disease

لمحة تشريحية عن الرحم Anatomic profile

رحم الأنثى البالغة الخروس عبارة عن عضو مجوف يشبه شكل الكمثرى، يزن 40 إلى 80 غرام ويقاس بالمحور الطولي 7 إلى 8 سم.

يقسم إلى عنق الرحم cervix وجسم الرحم corpus.

الجزء الأعلى من جسم الرحم يسمى القاع fundus والمناطق الوحشية من القاع المرتبطة مع الجزء داخل الجداري لقناتي فالوب يسمى القرن cornua، الجزء من الجسم المتصل مع عنق الرحم يسمى البرزخ isthmus أو القطعة السفلية للرحم.

جوف الرحم له شكل مثلثي وطوله تقريبا 6 سم مبطن من الداخل بالبطانة endometrium أو مخاطية الرحم. البطانة محاطة بطبقة عضلية ثخينة myometrium وغطاء مصلي. الطبقة المصلية تمتد حتى نقطة الانعكاس البريتواني.

نقطتان هامتان لتمييز الجانب الأمامي من الخلفي لعينة استئصال رحم تام بالفحص العياني: أولاً أن نقطة الانعكاس البريتواني هي أخفض على الجانب الخلفي، ثانياً أن نقطة دخول قناتي فالوب تتوضع خلفياً بالنسبة لنقطة دخول الرباط العريض. (Rosai, 2011)

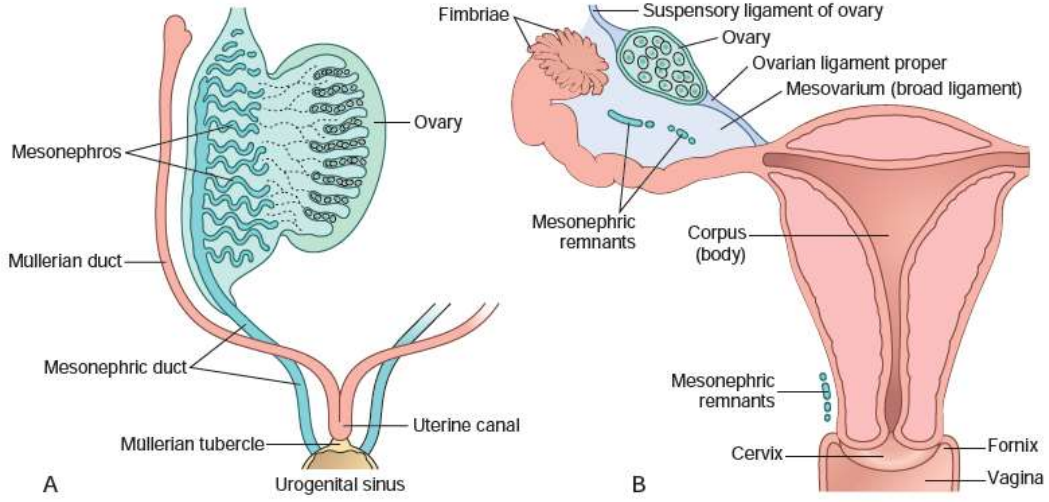
التغذية الدموية الأساسية للرحم هي عبر الشريان الرحمي الأيمن والأيسر اللذين يتفرعان من الشرايين الحرقفية الباطنة.

يتم النزح الوريدي عبر الوريد الرحمي الأيمن والأيسر اللذين يصبان في الوريد الحرقفي الباطن. (Mills, 2019)

تنزح العقد اللمفية الرحمية إلى شبكة غنية من العقد اللمفية هي العقد جانب الرحمية وجانب العنقية، الظاهرة والباطنة، والحرقفية الأصلية، وعقد جانب الأبهـر والعقد الإربية. (Rosai, 2011)

يشترك التعصيب الرحمي اللاودي من الأعصاب الحشوية الحوضية (S2-S4).

الأعصاب الودية تشتق من الضفيرة الرحمية المهبلية التي تؤلف الأجزاء الأمامية و الوسطى من الضفيرة الزلاقية السفلية (T10-L1). (Thompson, 2019)



صورة رقم (2): البنية الجنينية والتشريحية للجهاز التناسلي الأنثوي. (Robbins and Cotran pathologic basis of disease)

لمحة نسيجية Histologic profile

تملك بطانة الرحم الطبيعية عدة أنماط طبيعية متغيرة بثبات اعتماداً على طبيعة وشدة التحفيز الهرموني من المبيض.

مؤلفة من غدد ولحمة.

طبقتان يمكن التعرف عليهما: الطبقة القاعدية basalis والطبقة الوظيفية functionalis.

تشكل الطبقة القاعدية المخزن الخلوي لبطانة الرحم وتتميز بوجود غدد متكاثرة بشكل ضعيف بينها لحمة كثيفة مغزلية بجوار العضلية. هذه الغدد ذات نواة متطاولة مطبقة كاذباً وتملك مظاهر انقسامية نادرة وكروماتيناً كثيفاً هيماتوكسيلينياً بشدة. الأهم أنه ينقصها التغير الافرازي والتبدل الساقطي. مظهر الطبقة القاعدية ثابت خلال الدورة الطمثية.

الجزء الأكبر العلوي من بطانة الرحم يستجيب بشكل كامل وطبيعي للتحفيز الهرموني. تتعرض الطبقة الوظيفية لتغيرات وصفية جداً وتتألف من طبقتين: المضغوطة compactum

والإسفنجية spongiosum وذلك حسب المظاهر الشكلية لكل منهما خلال الطور الإفرازي للدورة الطمثية.

الطبقة القاعدية والخلايا المتكاثرة من الطبقة الوظيفية متشابهة شكلياً.

المظاهر الانقسامية شائعة في الطبقة الوظيفية خلال الطور التكاثري.

الصفة المميزة لتمايز الخلايا الرحمية الظهارية هي الإفراز غير المخاطي. مباشرة بعد الإباضة، تتجمع المنتجات الإفرازية في الموقع تحت النواة في الخلايا المتكاثرة ثم تنتقل تدريجياً إلى الموقع فوق النواة.

تتغير خلايا اللحمة شكلياً بشكل واسع اعتماداً على طور الدورة الطمثية.

خلال الطور التكاثري، تبدو صغيرة وذات هيولى ضئيلة ونواة كثيفة بيضوية ثم تصبح متطاولة أكثر وذات هيولى أكثر.

بنهاية الطور الإفرازي، تصبح مدورة وذات هيولى غزيرة لتصبح صفائح من خلايا متعددة الأضلاع مع حدود هيولية واضحة ونواة مركزية حويصلية. (Mills, 2019)

لمحة سريرية عن سرطان بطانة الرحم

Clinical profile of endometrial cancer

سرطان بطانة الرحم أشيع ورم غازٍ ضمن السبيل التناسلي الأنثوي حيث يشكل 7% من كل السرطانات عند النساء باستثناء سرطان الجلد.

هو غير شائع عند النساء اللواتي أعمارهن تحت سن الأربعين.

ذروة الحدوث هي بعد سن اليأس من عمر 55 إلى 65 سنة.

لا يوجد حالياً اختبار تحرٍ متوفر.

رغم أنه لا عرضي لمدة من الزمن، إلا أنه يتظاهر بنزف مهبلي شاذ أو نزف بعد سن اليأس. قد يكون كبر حجم الرحم غائباً في المراحل الأولى. (Rosai, 2011)

تشخيص سرطان بطانة الرحم يعتمد على الفحص النسيجي للخزعة endometrial أو محصول التجريف (D&C) dilation & curettage.

يختلف اعتماد هذه التقنيات حسب الاستطباب والقيود والاختلاطات.

يتضمن التجريف البطني إزالة معظم بطانة الرحم من خلال الخدش بمجرفة حادة حيث تكون العينة كاملة أو شبه كاملة.

تتضمن الخزعة البطانية إزالة عينة محدودة مقارنة بالتجريف حيث تكون عبارة عن شرائط مفردة من البطانة تؤخذ من الوجه الأمامي والخلفي لسطح البطانة الرحمي. رغم محدودية الخزعة إلا أن دقة التشخيص تشابه التجريف. فائدة هذه الطريقة أنها لا تتطلب توسيع العنق وبالتالي لا تحتاج إلى تخدير بالإضافة إلى أنها ملائمة وقليلة التكلفة. المشكلة في الخزعة البطانية الرحمية أنها لا تكشف آفات بؤرية مثل البوليبيات والكارسينوما الموضعة. في حال الاشتباه السريري يجب أن تتبع الخزعة بتجريف البطانة.

يجب أن يحصل على عينة عنق الرحم أولاً قبل تجريف البطانة لتقليل التلوث مع البطانة حيث من الممكن أن تتواجد قطع صغيرة معزولة من الورم في التجريف العنقي الرحمي رغم عدم وجود ارتشاح الورم بعنق الرحم. لأجل ذلك، يمكن تشخيص وجود الامتداد الورمي ضمن عنق الرحم فقط إذا كان الورم والغدد العنقية الطبيعية موجودة بالقطعة النسيجية نفسها.

ييدي تشخيص النمط النسيجي (مشبه ببطانة الرحم، المصلي، الرائق) توافقاً معتدلاً بين الخزعة والمجروفات مقارنة باستئصال الرحم التام.

هناك خطأ تقني من الممكن أن يقيم من خلال النسيج المأخوذ بالتنظير المهبلي هو التشحم الكاذب، وهو حالة مشابهة لنظيره في السبيل الهضمي، ينتج من هواء أو غاز يدخل ضمن المخاطية الرحمية ويشبه الارتشاح الشحمي.

هناك معدل نادر الحدوث لفشل إيجاد الورم ضمن عينة استئصال رحم تام بعد تشخيص السرطانة الغدية ضمن خزعة بطانية رحمية. هذا الحدث المؤسف يمكن تسميته بسرطان بطانة الرحم الخفي. يمكن تفسير هذه الظاهرة من خلال الحجم الدقيق جدا للورم حيث تمت إزالته كاملا عند إجراء الخزعة. (Mills, 2019)

إن الموجودات المتوقعة عند النساء بعد سن الضهي هي بطانة ضئيلة غير مفعلة ضمورية حيث وجود شرائط من البطانة الضمورية في هذا الوضع السريري هو طبيعي وليس من المفترض عدّه غير كافٍ للتشخيص. يحتفظ هذا التشخيص " غير كافٍ " لحالات عدم وجود نسيج بطاني.

اقترح سخداري أن وجود عشرة أو أكثر من الشرائط البطانية الرحمية تشكل عينة كافية بينما وجود أقل من عشرة شرائط هو تحت مثالي (القيمة التنبؤية السلبية في المجموعة ذات العينة الكافية كان أكثر من 99% مقارنة ب 80% في المجموعة ذات العينة تحت المثالية).

عوامل الخطورة ذات الدرجة العالية تتعلق بالبدانة وارتفاع الضغط والسكري والعقم مع فشل الإباضة مثل المبيض متعدد الكيسات والنزف الوظيفي، إضافة إلى استعمال حبوب الإستروجين لمدة طويلة وسرطان الثدي المعالج بالتاموكسيفين وأورام الخلايا الحبيبية والصندوقية.

يقسم إلى نمطين أول وثانٍ اعتمادا على الآلية الإمبراضية التي قد تكون بسبب التحفيز الإستروجيني وتطور فرط التصنع البطاني الرحمي أو قد يكون مستقلا عن التحفيز الإستروجيني عند النساء الأكبر سناً.

لا يوجد عوامل خطورة واضحة للنمط الثاني، بعضها أثبت وجود طفرات في BRCA.

يعتمد العلاج على استئصال الرحم التام مع الملحقات ثنائية الجانب مع العلاج الكيماوي بالنسبة لمريضات النمط الأول إذا كان منتشرا خارج الرحم، ويستخدم العلاج الشعاعي لتقليل النكس الموضعي

يعالج النمط الثاني باستئصال الرحم التام مع الملحقات ثنائية الجانب مع الثرب وفحص السائل البريتواني وتجريف العقد الحوضية وجانب الأبهريّة.

قد يتبع بعلاج كيماوي مساعد رغم غياب الانتشار خارج الرحم لأنه يملك ميلاً واسعاً للانتشار خارج الرحم حتى عندما يكون محدوداً بالبطانة. (Rosai, 2011)

Pathologic staging of both type I and II endometrial adenocarcinoma and malignant mixed müllerian tumors (described later) is as follows:

Stage I—Carcinoma is confined to the corpus uteri itself.

Stage II—Carcinoma involves the corpus and the cervix.

Stage III—Carcinoma extends outside the uterus but not outside the true pelvis.

Stage IV—Carcinoma extends outside the true pelvis or involves the mucosa of the bladder or the rectum.

صورة رقم (3) : مرحلة الورم حسب نظام FIGO . (Robbins and cotran pathologic)
(basis of disease)

لمحة وظيفية Physiological profile

إن البطانة الرحمية تخضع لتغيرات شكلية مؤقتة دورية على عكس الظهارة الدائمة شكلياً مثل ظهارة المهبل ومخاطية السبيل الهضمي التي تملك مظهراً ثابتاً خلال فترة مدة الخلية. وهذه التغيرات ملحوظة خصوصاً خلال سنوات النشاط التناسلي. هذه التغيرات يمكن تلخيصها ب 6 عناوين: البطانة عند حديثات الولادة وقبل البلوغ وحول البلوغ وسن النشاط التناسلي وحول سن اليأس وبعد سن اليأس.

البطانة الرحمية عند حديثات الولادة: تستجيب الأعضاء التناسلية عند طفلة حديثة الولادة لمستويات عالية من الستيروئيدات المشيمية والوالدية عبر تطور عابر.

قد تكون البطانة الرحمية متطورة جيداً وتملك إما مظهراً تكاثرياً وبشكل أقل شيوعاً مظهراً إفرازياً.

تتراجع هذه التغيرات خلال أسبوعين ويبدأ الركود الهرموني لسنوات قبل البلوغ. تتميز هذه الفترة الهامة ببطانة رقيقة تتضمن غدد غير مفعلة ضمن لحمة مغزلية غير مفعلة.

قد تسبب الآفات المفترزة للأستروجين التابعة للمبيض (الكيسات الجرابية وأورام اللحمية) نادراً نمواً شاذاً للبطانة الرحمية ونتيجة لذلك يحدث نزف شاذ كجزء من متلازمة البلوغ الكاذب المبكر. البطانة تحت هذه الظروف هي تكاثرية أو مفرطة التصنع. تقترح هذه الظاهرة أن المظهر غير الفعال للبطانة الطبيعية خلال هذه المرحلة سببه هو غياب التحفيز الهرموني وليس بسبب عدم الاستجابة الانتهائية.

فترة البلوغ: بداية النزف الرحمي (الحيض) هو واحد من العديد من التغيرات التي تشير إلى نضوج الجهاز التناسلي يحدث هذا بين عام 12 إلى 15 سنة في الولايات المتحدة.

تتميز المرحلة حول سن البلوغ وصفيًا بتغير أكبر في طول الدورات الطمثية مقارنة مع سن النشاط التناسلي وأيضاً حدوث الدورات اللاإباضية.

البطانة التكاثرية غير المنتظمة شائعة في هذه المرحلة.

سنوات النشاط التناسلي: تتميز بحدوث دورات شهرية منتظمة نهايتها تعرف بالنزف الطمثي. الستيروئيد الأساسي المبيضي المفرز خلال النصف الأول من الدورة الطمثية هو الإستراديول (E2) الذي يحفز تكاثر البطانة الرحمية.

يبدأ النصف الثاني من الدورة الطمثية بعد الإباضة، الهرمون المسيطر خلاله هو البروجسترون والإستراديول. يحفز كلا الهرمونين الإفراز الغدي من البطانة الرحمية والتغير قبل الساقطي للحمة. مع سحب دعم الجسم الأصفر، تطرح البطانة الرحمية معلنة بداية دورة جديدة. قد تتوقف هذه الدورات المنتظمة خلال الحمل، لكن بعد انتهاء الحمل تستعيد الدورة نشاطها.

الكيمياء الحيوية للجزئيات الستيروئيدية ومستقبلاتها مسؤولة عن التغيرات الشكلية الملحوظة للدورة الطمثية.

الجزئيات الستيروئيدية كارهة للماء، وتنتشر بسهولة عبر أغشية الخلية، وتدخل بحرية إلى كل الخلايا.

البطانة الرحمية، ومخاطية المهبل، وباقي النسيج الحساس للستيرويدات هي أعضاء هدفية، وذلك لوجود مستقبلات عالية الألفة عالية النوعية منخفضة السعة للإسترايول والبروجسترون.

المستقبلات النووية غائبة في الخلايا غير المستجيبة.

بالإضافة لكونها حساسة جداً للهرمونات في الدم، تتركب البطانة الرحمية مواد مثل البروتينات السكرية التي تؤثر على المحور الوطائي النخامي المبيضي، والبطانة نفسها كذلك.

يتحد الجزيء الستيرويدي مع المستقبل المناسب ويصبح المعقد ستيروئيد - مستقبل مرتبطاً مع البروتينات النووية اللاهستونية. النتيجة النهائية لهذا الارتباط هو تبديل نسخ RNA المعتمد على DNA نوعياً وكمياً وبالتالي تبدل تركيب البروتين.

تعتمد الاستجابة المميزة للخلية الهدف على أي نمط نمو، وبرنامج تمايز، تبدؤ الإشارة الستيروئيدية.

البطانة الرحمية هي عضو هدف كبير لهذا التحفيز الستيروئيدي. إنها تستجيب عبر الخضوع لتبدلات شكلية كبيرة التي تشكل الدورة الطمثية الطبيعية، بالإضافة إلى إنتاج بروتينات ضرورية للتلقم الراجع الوطائي، وتعديل إفرازات هرمونات المشيمة، وتنظيم البالعات، والتجديد بعد كل دورة.

المظهر الشكلي للبطانة الرحمية خلال الدورة الطمثية الطبيعية:

يعرف اليوم الأول من الدورة الطمثية أنه اليوم الأول للتدفق الدموي.

يدوم الطمث خمسة أيام ويتبع بطور تكاثري.

تبدى الدورة الطمثية تغيراً واسعاً من حيث المدة من تسعة إلى عشرين يوماً، لكن تدوم وسطياً عشرة أيام.

بعد الإباضة، تبدأ السلسلة المنسقة والمعروفة للتغيرات الغذائية والحمية المميزة للطور الإفرازي. المظهر المعروف لطول هذا الطور ثابت 14 يوماً.

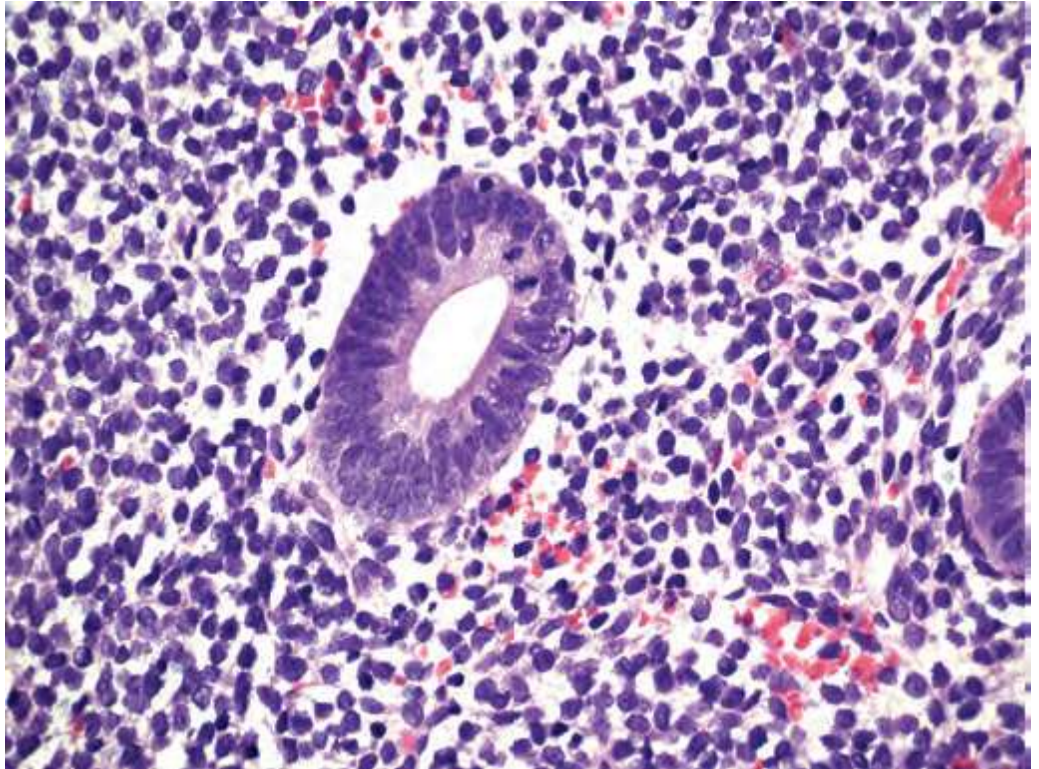
يمتد الطور التكاثري البطاني من المدة الطمثية السابقة إلى الإباضة.

تستجيب البطانة الرحمية لمستويات الأستروجين المرتفعة بتكاثر متزامن للغدد والحممة والأوعية.

خلال الثلث الأول من الطور التكاثري يكون معدل نمو العناصر الثلاث متناسقاً. يتجاوز نمو الحممة بعد أيام قليلة نمو الغدد والأوعية. في الطور التكاثري المتوسط والمتأخر تصبح هذه التشكلات الغدية الأنبوبية ملتفة. الغدد مبطنة بخلايا عمودية مطبقة تطبيقاً كاذباً فعالة انقسامية مع زيادة النسبة النووية الهيلولية وذات كروماتين كثيف. من السهل العثور المظاهر الانقسامية دائماً. هذه الخلايا موجودة خلال الطور التكاثري وأيضاً خلال الطور الإفرازي الباكر.

بعد اليوم العاشر إلى الحادي عشر، تبدأ بالظهور فجوات تحت نووية غير منتظمة. خلال اليومين الأخيرين ينقص النشاط الانقسامية ويصبح الالتفاف الغدي أكثر وضوحاً ومن السهل العثور على الفجوات.

المدة الفاصلة بين الإباضة ووجود الخلايا المجوفة الموحدة شكلياً هي 48 ساعة التي تشير إلى اليوم الثاني بعد الإباضة. المظاهر الانقسامية موجودة خلال هذه المدة وتحتفظ بالمظاهر النووية التكاثرية.



صورة رقم (4) : البطانة الرحمية في الطور التكاثري (Robbins and cotran)
(pathologic basis of disease)

الطور الإفرازي البطني الرحمي: تتم الإباضة من خلال دفقة الهرمون الملوتن ونبضة متزامنة من الهرمون المحفز للجريب. يبلغ الهرمون المحفز للجريب ذروته في اليوم 14 في الدورة ذات 28 يوماً.

تحدث الإباضة غالباً من 10 إلى 12 ساعة بعد هذه الذروة.

طول المدة من آخر دورة طمثية إلى يوم الإباضة هو طول الطور الجريبي.

تؤدي دفقة الهرمونات النخامية إلى بدء سلسلة معقدة من الأحداث التي ينتج عنها تحرير البويضة من الجريب الناضج، وتحول هذا الجريب إلى جسم أصفر، حيث يفرز الآن الإستراديول.

يمكن تقسيم المظاهر الشكلية إلى أربع مراحل: الطور الفاصل ثم الإفرازي الباكر والمتوسط والمتأخر.

أول 24 إلى 36 ساعة من الطور الإفرازي صامتة شكلياً لأن البطانة الرحمية تحتفظ بشكلها التكاثري المتأخر بالرغم من أن الفجوات تحت النووية المبعثرة قد تظهر. البطانة غير المحددة شكلياً تسمى الطور الفاصل.

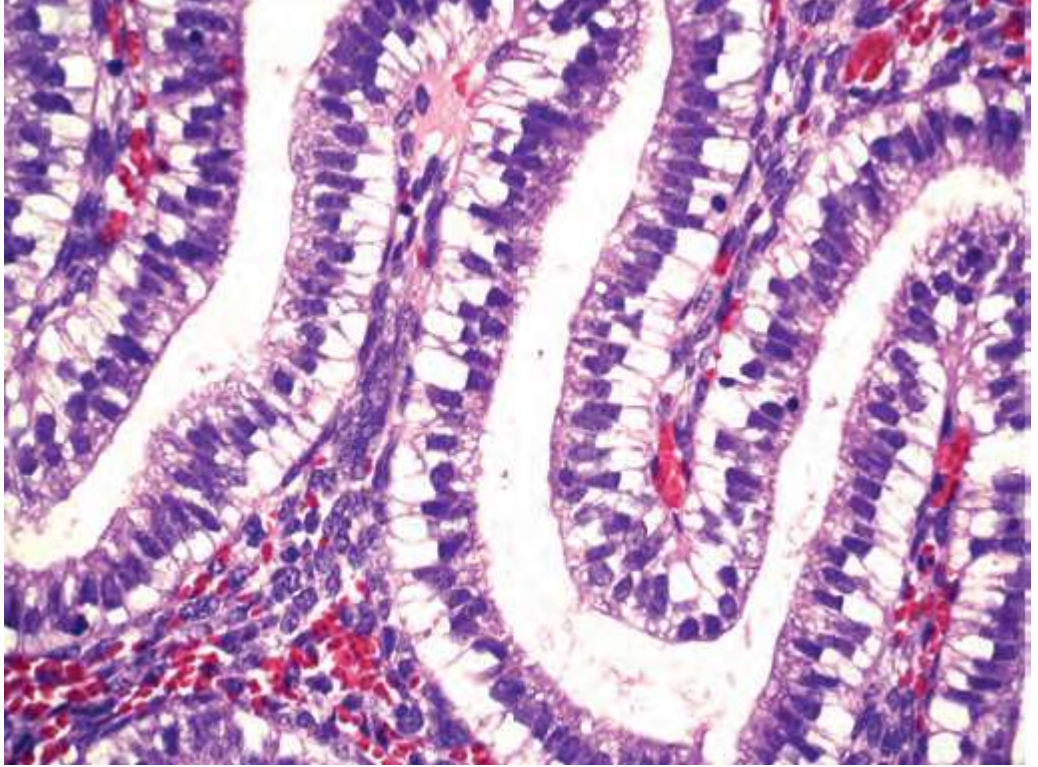
أول دليل على المجهر الضوئي بأن الإباضة قد حدثت هو وجود الفجوات تحت النووية الموحدة الشاملة أكثر من 50% من الغدد البطانية الرحمية. تميز هذا المظهر يسمح للمشرح المرضي باستبعاد الدورات اللاإباضية في الخزعة البطانية.

خلال الأيام القليلة القادمة، تنتقل هذه الفجوات من الموقع تحت النووي إلى الموقع فوق النووي.

في اليوم الخامس بعد الإباضة، تفرغ معظم الإفرازات ضمن لمعة الغدة.

السمة الشكلية للطور الإفرازي الباكر هي الغدة المجوفة.

يدوم الطور الإفرازي المتوسط من اليوم الخامس إلى التاسع ويتميز بغدد إفرازية ملتفة بشكل بارز غير مجوفة مع لحمية ودمية مغزلية. الإفراز ضمن اللمعة هو الأكثر وضوحا خلال هذه المرحلة والمظهر الشامل هو ازدحام الغدد. تملك الخلايا الإفرازية نواة مدورة حويصلية وهذا يساعد في تمييزها عن النواة في الطور الإفرازي الباكر.



صورة رقم (5): البطانة الرحمية في الطور الإفرازي الباكر (Robbins and cotran (pathologic basis of disease

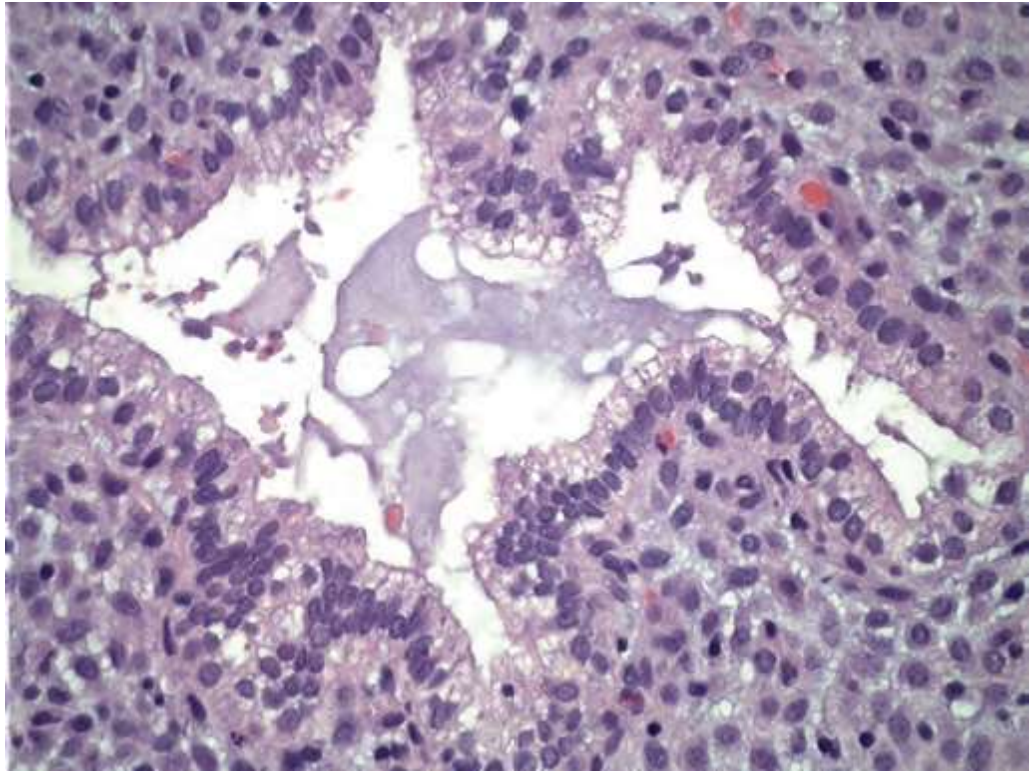
المظهر المميز للطور الإفرازي المتأخر من اليوم العاشر إلى الرابع عشر هو التبدل قبل الساقطي للحمة. يعلن عن تغير اللحمية بزيادة ووضوح الشرايين الحلزونية. تظهر لاحقا جزر الخلايا قبل الساقطية في الطبقة السطحية المضغوطة.

في اليوم الثالث عشر تصبح هذه الغدد متموجة. يوجد مدى التبدل قبل الساقطي بشكل متوازٍ مع درجة ارتشاح اللحمية بالخلايا البالغة بالرغم أن بعض الباحثين اقترحوا أن شدة هذا الارتشاح مرتبطة بشدة مع بدء الحيض.

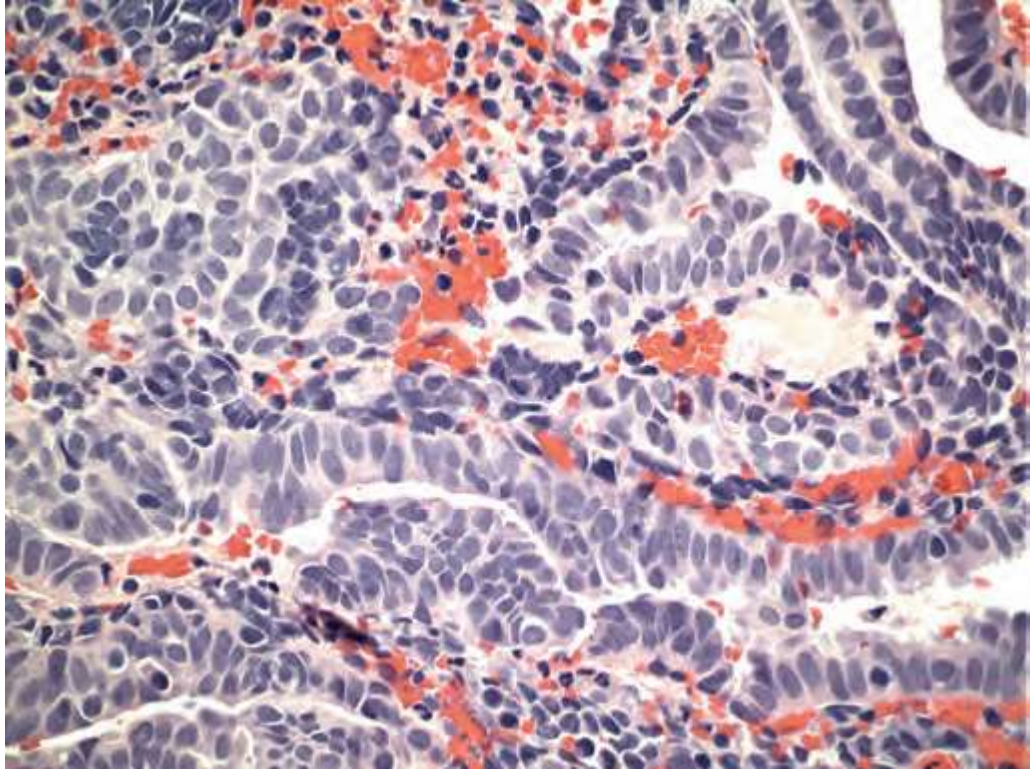
مظهر الغدد خلال الطور الإفرازي المتأخر ليس مختلفا عن مظهرها خلال الطور الإفرازي المتوسط، إنها مبطنة بخلايا إفرازية غير مجوفة مع نواة مدورة حويصلية.

خلال الأيام الأخيرة من هذه المرحلة، تملك الغدد مظهر فرشاة الأسنان بما يعرف بالاستهلاك الإفرازي.

مع تقدم الطور الإفرازي، تصبح الخلايا متموتة وتتجمع الأجسام المتموتة ضمن الخلايا البالعة الموجودة باللحمة.



صورة رقم (6): البطانة الرحمية في الطور الإفرازي المتأخر (Robbins and cotran (pathologic basis of disease



صورة رقم (7) : البطانة الرحمية في طور النزف الطمثي (Robbins and cotran)
(pathologic basis of disease

الطور الطمثي من اليوم الأول إلى الرابع:

يؤدي السحب المفاجئ للأستروجين والبروجسترون المترافق مع تراجع الجسم الأصفر إلى بدء النزف الطمثي.

خلال اليوم الثاني أو الثالث، تبدأ البطانة الرحمية بالإصلاح وتنتهي باليوم الرابع أو الخامس. يعتقد أن الطور الإصلاحي الباكر غير معتمد على الأستروجين كعامل بدئي لإعادة النمو. (Mills, 2019)

لمحة جزيئية Molecular profile

كشفت تحليل الجينوم لسرطان بطانة الرحم النمط الأول عن أشيع الطفرات ضمنه والتي تعمل على زيادة الإشارات عبر طريق PI3K/AKT وهي سمة مميزة لهذا النمط بالتحديد.

يزيد PI3K/AKT تعبير الجينات الهدف للمستقبلات المعتمدة على الأستروجين في خلايا بطانة الرحم.

تملك هذه الأورام عدة طفرات تزيد من إشارة PI3K/AKT من ضمنها:

توجد PTEN في 30-80% من سرطان بطانة الرحم النمط الأول.

PIK3CA هي طفرة ورمية تزيد من الوحدة الحالة من PI3K وهي موجودة في 40% من سرطان بطانة الرحم النمط الأول.

تحدث طفرات فقد وظيفة ARID1A، وهي عبارة عن منظم لبنية الكروماتين، في ثلث حالات سرطان بطانة الرحم النمط الأول.

يملك سرطان النمط الثاني طفرات TP53 في أكثر من 90% من الحالات.

طفرات في PPP2R1A هي مظهر لسرطان بطانة الرحم النمط الثاني. (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2014)

Characteristics	Type I	Type II
Age	55-65 yr	65-75 yr
Clinical setting	Unopposed estrogen Obesity Hypertension Diabetes	Atrophy Thin physique
Morphology	Endometrioid	Serous Clear cell Mixed müllerian tumor
Precursor	Hyperplasia	Serous endometrial intraepithelial carcinoma
Mutated genes/ genetic abnormalities	<i>PTEN</i> <i>ARID1A</i> (regulator of chromatin) <i>PIK3CA</i> (PI3K) <i>KRAS</i> <i>FGF2</i> (growth factor) <i>MSI*</i> <i>CTNNB1</i> (Wnt signaling) <i>TP53</i>	<i>TP53</i> Aneuploidy <i>PIK3CA</i> (PI3K) <i>FBXW7</i> (regulator of MYC, cyclin E) <i>CHD4</i> (regulator of chromatin) <i>PPP2R1A</i> (PP2A)
Behavior	Indolent Spreads via lymphatics	Aggressive Intraperitoneal and lymphatic spread

*MSI, Microsatellite Instability; CTNNB1, beta-catenin gene

صورة رقم (8): مقارنة بين النمط الأول والثاني إضافة للتصنيف الجزيئي لسرطان بطانة الرحم (Robbins and cotran pathologic basis of disease)

تصنيف النمط النسيجي Tumor type classification

يصنف سرطان بطانة الرحم إلى نمط أول أو كارسينوما غدية مشبهة ببطانة الرحم endometrioid carcinoma، ونمط ثانٍ يسمى كارسينوما مصلية serous carcinoma.

هناك أنماط للنمط الأول:

Endometrioid carcinoma with squamous differentiation

Endometrioid carcinoma villoglandular variant

Endometrioid carcinoma with secretory differentiation

هناك أنماط نسيجية أخرى وهي:

Carcinosarcoma

Clear cell carcinoma

Small cell neuroendocrine carcinoma

Large cell neuroendocrine carcinoma

Mixed cell carcinoma

Undifferentiated carcinoma

Dedifferentiated carcinoma

لا يحدد لهذه الأنماط درجة لأنها تعدّ عالية الدرجة. (Krishnamurti U et al, 2020)

Prognosis الإنذار

تشخص معظم الأورام 80% بالمرحلة الأولى وتكون جيدة التمايز أو متوسطة التمايز ذات النمط الأول.

تعطي الجراحة مع الأشعة أو بدونها 90% نسبة بقيا في المرحلة الأولى (درجة 1 و 2).

ينخفض هذا المعدل إلى 75% للدرجة الثالثة ذات المرحلة الأولى وإلى 50% للمرحلة الثانية والثالثة. (Kumar et al., 2014)

عوامل الإنذار هي: مرحلة الورم تحدد من قبل نظام FIGO ويعدّ أقوى عامل إنذاري بالإضافة إلى مقدار غزو العضلية والدرجة النسيجية والعمر والنمط النسيجي والغزو الوعائي اللمفي وتحت الأنماط النسيجية. (Rosai, 2011)

تقييم الدرجة Evaluation of histologic grade

يشكل النمط الأول وهو كارسينوما غدية مشبهة ببطانة الرحم 90% من مجمل سرطانات بطانة الرحم في حين يشكل النمط الثاني وهو الكارسينوما المصلية 10-15% من سرطانات بطانة الرحم.

هناك ثلاث درجات نسيجية للكارسينوما الغدية المشبهة ببطانة الرحم:

تتألف الدرجة الأولى (جيدة التمايز) بشكل كامل تقريبا من غدد متشكلة بشكل جيد.

تظهر الدرجة الثانية (متوسطة التمايز) غدد جيدة التشكل مع مناطق من شرائط صلبة من الخلايا تشكل 50% أو أقل من الورم.

تبدى الدرجة الثالثة (سيئة التمايز) شرائط صلبة من الخلايا تشكل أكثر من 50% من الورم.

تفرق السرطانات جيدة التمايز عن فرط التصنع بأن السرطانات جيدة التمايز ينقصها اللحمية بين الغدد. (Kumar et al., 2014)

المظاهر المرضية لسرطان بطانة الرحم

Pathologic features of endometrial cancer

قد تشكل كارسينوما بطانة الرحم كتل بوليبيدية ذات قاعدة واسعة أو ترتشح بشكل واسع ضمن الطبقة العضلية عياناً.

بالعموم، يترافق الغزو الواسع للطبقة العضلية سريريا بضخامة رحم يمكن جسها. على أي حال، تحدث أحياناً استثناءات ملحوظة حيث نجد الامتداد العميق للطبقة العضلية مترافقاً مع حجم رحم طبيعي.

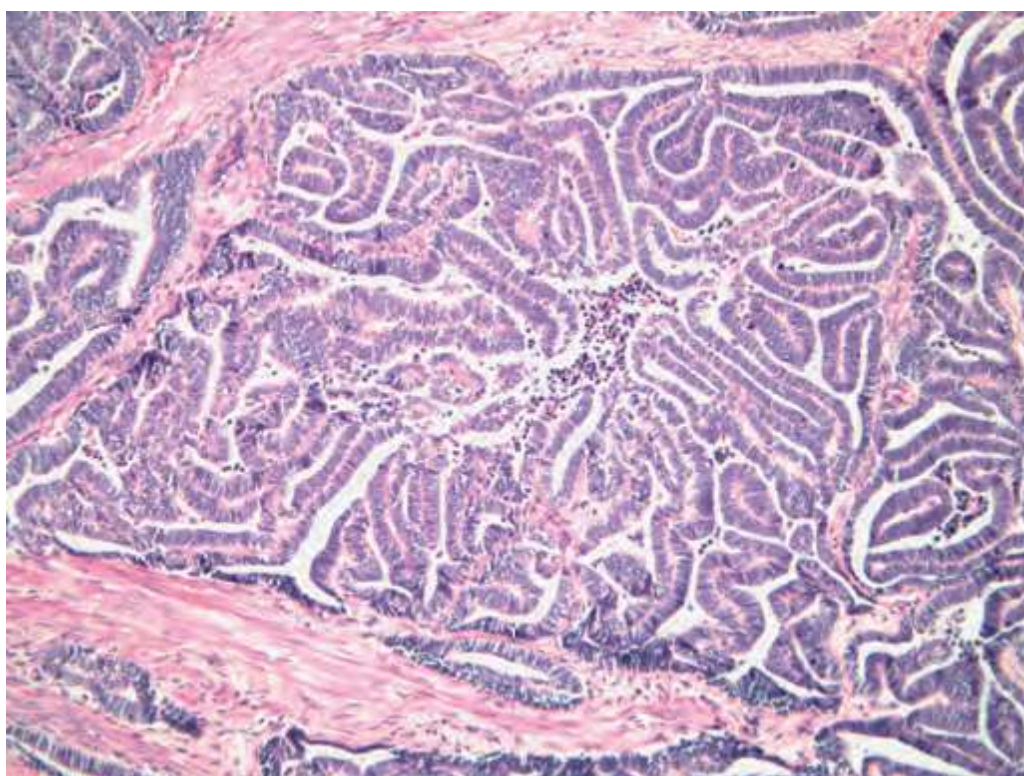
قد يتطور سرطان بطانة الرحم بأي منطقة تشريحية من مخاطية الرحم.

تملك الأورام المتشكلة عند النساء الأقل عمراً ميلاً واسعاً لتضم القطعة الرحمية السفلية (البرزخ).

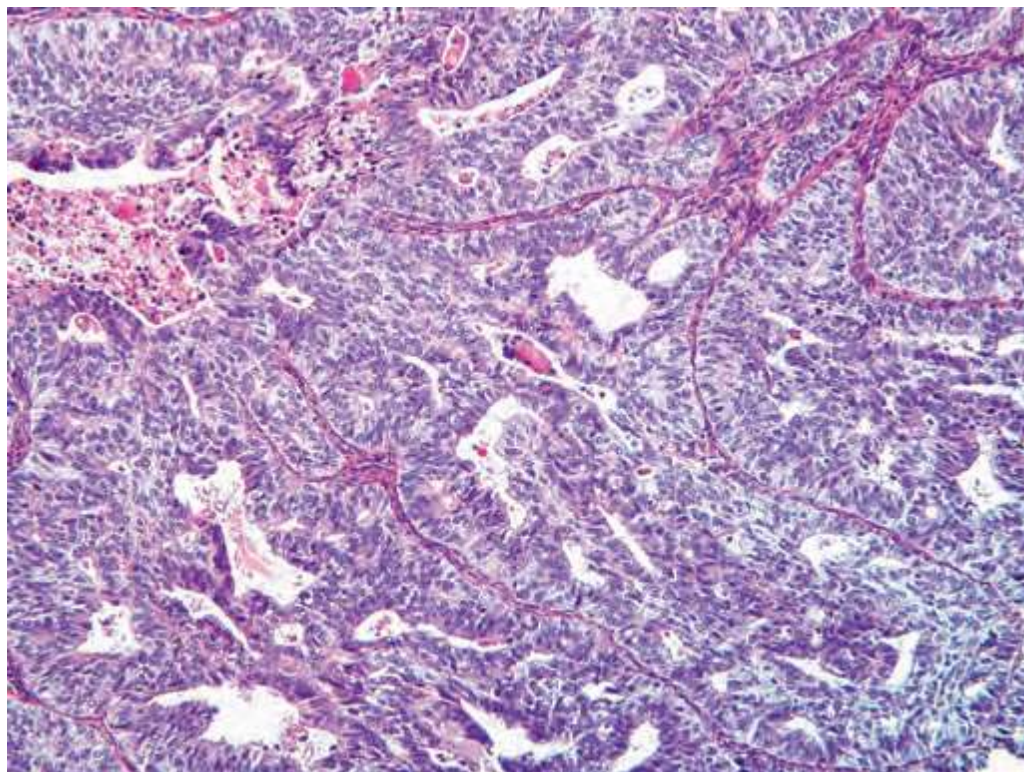
معظم الأورام الناشئة على حساب البرزخ هي من فئة سرطان بطانة الرحم أكثر من سرطان عنق الرحم.

الكارسينوما الصغيرة المحدودة بقرن الرحم من الممكن أن تغفل إذا كانت الوسيلة التشخيصية هي الخزعة أو المجروفات.

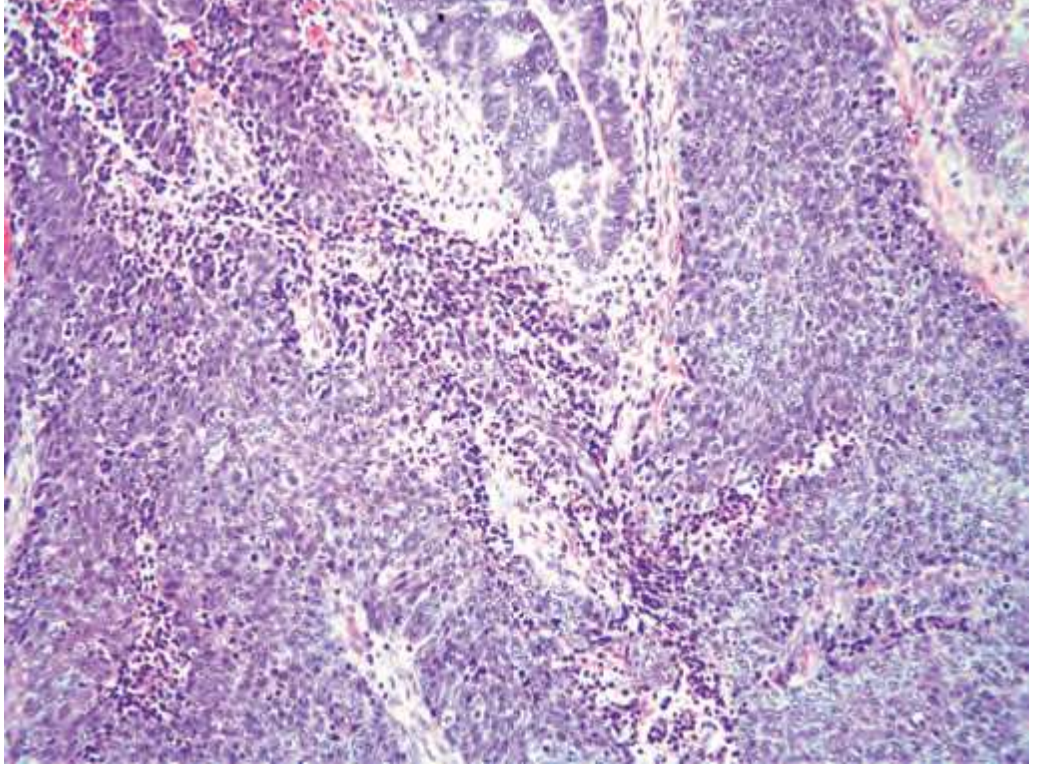
مجهرياً، تقريبا 80% من أورام البطانة الظهارية الخبيثة هي سرطانية غدية حيث تقسم إلى ثلاث درجات: الدرجة الأولى 50% جيدة التمايز، 35% الدرجة الثانية متوسطة التمايز، 15% الدرجة الثالثة سيئة التمايز. بسبب الفروقات الإنذارية القليلة بين الدرجة الأولى والثانية، يتم علاجهما بشكل مشابه.



صورة رقم (9): سرطان بطانة الرحم النمط الأول درجة أولى (Robbins and cotran (pathologic basis of disease



صورة رقم (10): سرطان بطانة الرحم النمط الأول درجة ثانية (Robbins and cotran)
(pathologic basis of disease



صورة رقم (11): سرطان بطانة الرحم النمط الأول درجة ثالثة (Robbins and cotran)
(pathologic basis of disease

تشبه الأورام المتمايزة جيداً المظاهر الالتهابية للبطانة الرحمية على المجهر الضوئي والإلكتروني لذلك يستخدم مصطلح "مشبه ببطانة الرحم" "endometrioid" لتوصيفها.

تملك حوالي ربع الكارسينومات المشبهة ببطانة الرحم بؤراً حليمية إما على السطح أو في المناطق الغازية. قد تحوي اللحمية لهذه الكارسينومات مجموعات من الخلايا الرغوية ربما كنتيجة لتتخر الورم. قد تشاهد هذه الخلايا في فرط التصنع وفي غياب التغيرات التكاثرية الظهارية. يطابق النمط الشكلي المناعي لهذه الخلايا المنسجة أكثر من خلايا لحمية البطانة الرحمية.

البطانة الرحمية اللاورمية لرحم يتضمن سرطانة غدية مشبهة ببطانة الرحم هي خاضعة لفرط التصنع غالباً وقد تبدي نادراً نمطاً إفرازياً طبيعياً.

يرتبط معدل ومدى الغزو العضلي بالكارسينوما بالدرجة المجهرية للورم.

الأورام عالية الدرجة مرتبطة بشكل هام مع غزو عنق الرحم والغزو الوعائي اللمفي.

يجب التمييز بعناية بين الامتداد العضلي من الكارسينوما عن امتداد الوصل العضلي البطاني وعن التغيرات اللانموزجية أو الخبيثة التي قد تكون موجودة في بؤر الأدينوميوز من خلال وجود اللحمية حول البؤر الغدية المتكاثرة ضمن العضلية.

لا يوصى باستعمال التلوينات المناعية في تقييم الغزو العضلي.

يحدث امتداد كارسينوما بطانة الرحم ضمن عنق الرحم في 15% من الحالات عادة من خلال الغزو المباشر. من الممكن أن يكون غير مستمر مع ورم البطانة الرحمية ربما بسبب الانزراع أو من خلال الانتشار اللمفي. قد يكون هذا الغزو واضحاً عيانياً أو يصبح واضحاً من خلال الفحص المجهرى.

من المهم التمييز بين الغزو السطحي أو المخاطي فقط الذي لا يؤثر على مرحلة الورم وبين غزو لحمية عنق الرحم الذي يؤدي إلى مرحلة متقدمة من الورم لأجل وضع مرحلة الورم. تقييم غزو لحمية عنق الرحم ليس سهلاً وهناك تغير لافت في تقييم هذا المظهر المهم وبالتالي مرحلة الورم.

تتألف الكارسينوما المشبهة ببطانة الرحم منخفضة الدرجة (الدرجة الأولى أو الثانية) من نمط جزيئي واحد (low CN و P53 و MMR-D و POLE) في حين أن الكارسينوما عالية الدرجة أي الدرجة الثالثة قد تكون أي واحدة من هذه الأنماط الجزيئية الأربعة. (Rosai, 2011)

الانتشار والنقائل Spread and Metastasis

الموقعان الأكثر وضوحاً من حيث الغزو المباشر من قبل كارسينوما بطانة الرحم هما العضلية وعنق الرحم. كلاهما يملكان إشارات إنذارية هامة لأغراض وضع مرحلة الورم.

يقسم الغزو العضلي إلى مرحلتين: أكثر من 50% من سماكة العضلية وأقل من 50% من سماكة العضلية.

استخدمت الضفيرة الوعائية المقوسة للعضلية كمعيار لقياس الارتشاح الورمي ضمن أكثر من 50% من العضلية. هذه طريقة مفيدة عندما يتشوه جسم الرحم باحتوائه على ورم عضلي أملس هذا يجعل قياس عمق الغزو صعباً.

هناك موقف صعب آخر يواجه المشرح المرضي إذا كان هناك أدينوميوز مرافق. احتواء بؤرة الأدينوميوز على كارسينوما هو مؤشر على وجود محتمل لغزو عضلي حقيقي بمكان آخر ضمن العضلية.

غزو باطن عنق الرحم هو شائع نسبياً، الغزو الوعائي اللمفي هو الطريق الأهم للانتشار حيث يشكل أهمية إنذارية.

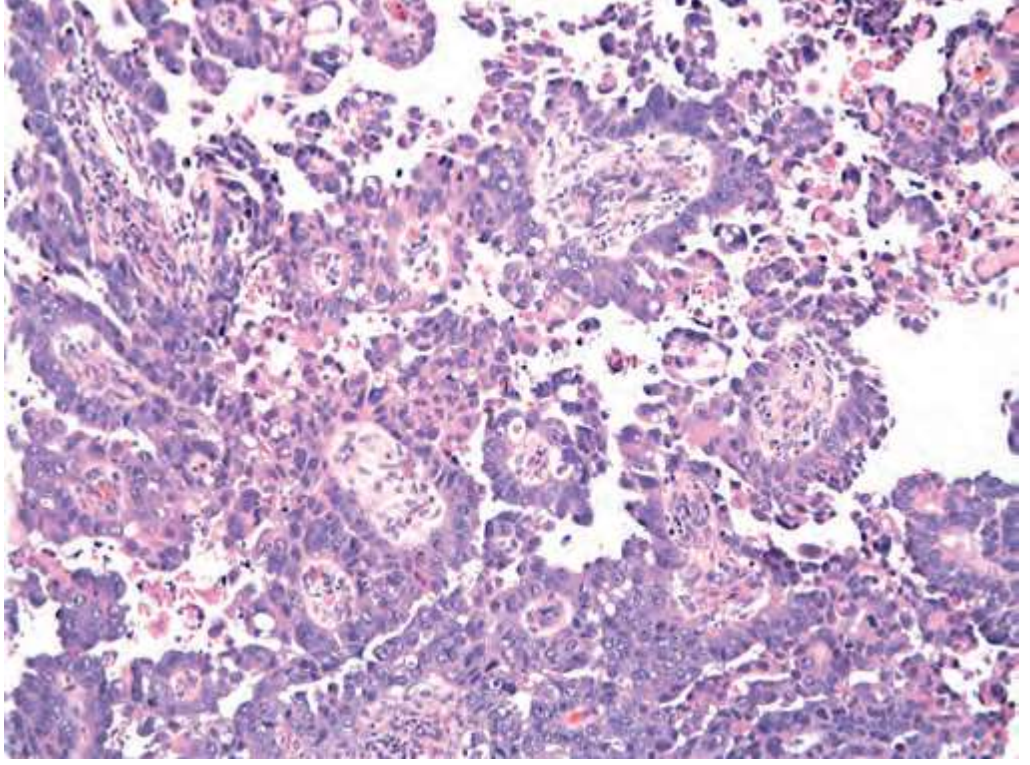
هناك خطأ تقني يعرف بالغزو الوعائي الكاذب يشاهد أحياناً بعينات استئصال الرحم التام تنظيرياً ويمثل بقطع ورمية واضحة ضمن لمعة أوعية ثخينة الجدار في العضلية الخارجية أو ضمن أوعية متوسعة بمكان آخر ضمن العضلية، تكون هذه القطع الورمية مفصولة عن الجدار الوعائي وينقصها رشاحة التهابية حول وعائية ومترافقة بقطع ورمية في الشقوق العضلية.

المواقع الأكثر شيوعاً للانتشار خارج الرحمي للنمط الأول من سرطان باطن الرحم هي الحوض، والعقد اللمفية جانب الأبهريّة، والمبايض.

تحدث النقائل إلى العقد في 5% إلى 25% من أورام المرحلة الأولى وهي أكثر احتمالاً في الأورام الغازية عالية الدرجة وذات الأحجام الكبيرة والأورام ذات الغزو العميق بغض النظر عن الدرجة وضمن الأورام ذات الامتداد العنقي وأخيراً ذات الغزو الوعائي.

الكارسينوما المصلية لها ميل خاص للانتشار باتجاه الأوعية اللمفية.

يحدث الانتشار إلى البريتوان خاصة في الحوض باكراً في المرض ومن الممكن تواجده حتى في المرحلة داخل الظهارية.



صورة رقم (12): كارسينوما مصليّة (Robbins and cotran pathologic basis of disease)

الطريق الإضافي للانتشار هو عبر أنبوب فالوب.

يتقشر أحياناً الكيراتين المتواجد ضمن سرطان بطانة الرحم مع حوّل شائكي داخل جوف الرحم ومن هناك يغادر عبر أنبوب فالوب ليشكل انزراعات على سطح البريتوان مؤدياً إلى تشكل حبيبومات نموذج جسم أجنبي. يجب ألا يعدّ هذا المظهر دليلاً على نقائل ضمن البريتوان في غياب خلايا ورمية حية، هذه الحبيبومات ليس لها قيمة إنذارية.

المواقع الأكثر شيوعاً لحدوث النكس هي القبة المهبليّة والحوض.

تشبه نقائل سرطانة بطانة الرحم إلى المثانة الورم البدئي لهذا العضو.

النقائل البعيدة تتضمن الرئة والكبد والعظم والجهاز العصبي المركزي والجلد. تميل نقائل الجلد للحدوث ضمن منطقة الرأس والعنق تحديداً الفروة. (Rosai, 2011)

فرط التصنع البطاني الرحمي Endometrial Hyperplasia

يعرف فرط التصنع البطاني الرحمي endometrial hyperplasia أنه زيادة في تكاثر الغدد الرحمية مقارنة بالحمية مؤدياً إلى زيادة نسبة الغدد إلى اللحمية مقارنة بالتكاثر البطاني الطبيعي.

هناك احتمال التطور للخبثية حيث تعدّ آفة قبل سرطانية للنمط الأكثر شيوعاً من سرطان بطانة الرحم.

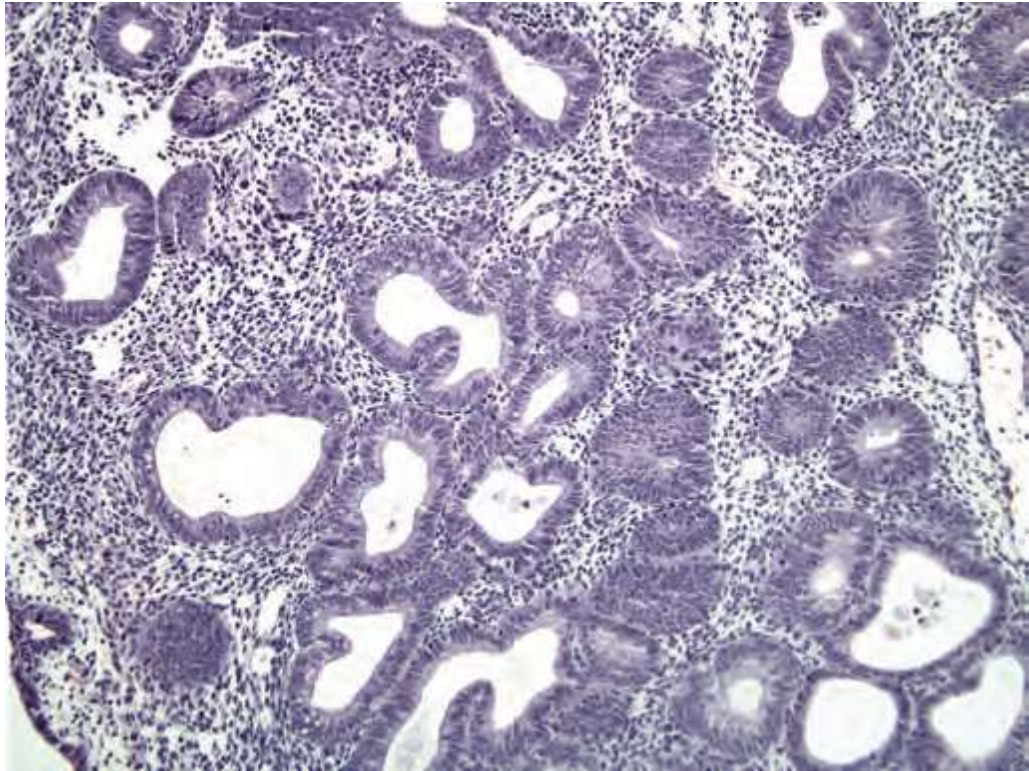
فرط التصنع البطاني الرحمي متعلق بالتحفيز الأستروجيني طويل الأمد لبطانة الرحم الذي قد يكون بسبب اللاإباضة أو إنتاج زائد من الأستروجين سواء من مصادر داخلية أو خارجية.

تعطيل الجين المثبط للورم PTEN هو تبدل جيني مشترك بين فرط التصنع البطاني الرحمي وسرطان بطانة الرحم، حيث توجد بنسبة 20% في فرط التصنع البطاني الرحمي، وبنسبة 30% إلى 80% في سرطان بطانة الرحم، وهذا يدل على أنه تبدل مبكر في تكون الورم.

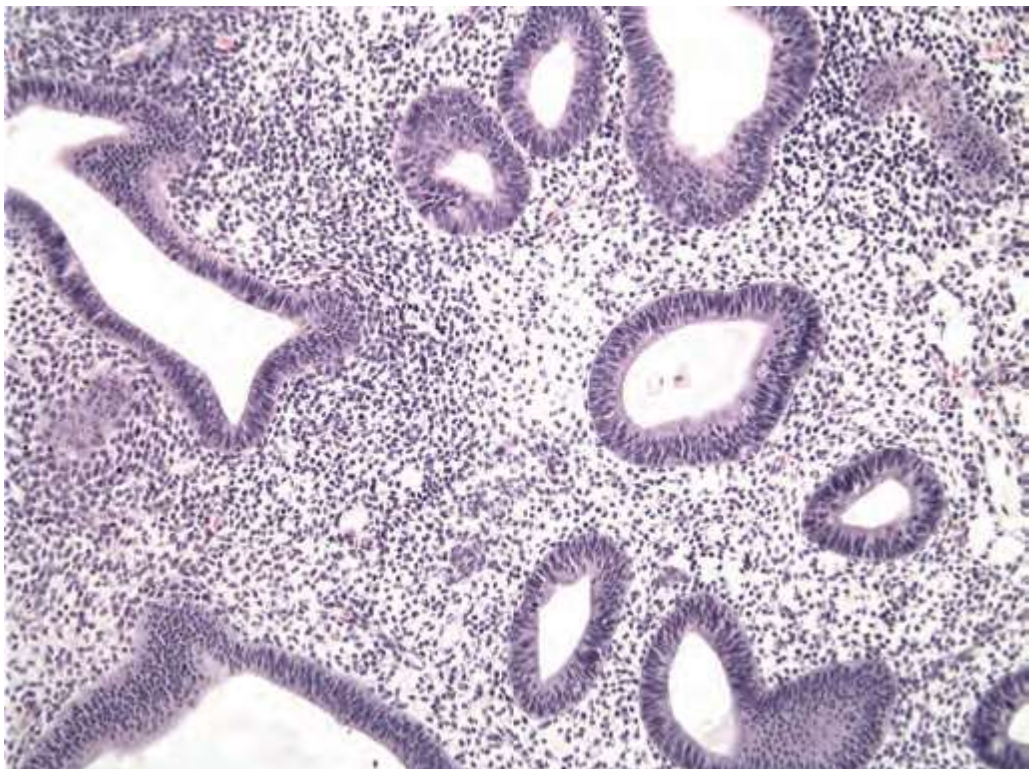
يصنف فرط التصنع البطاني الرحمي إلى فرط التصنع بلا لانموزجية non atypical hyperplasia وفرط التصنع اللانموزجي atypical hyperplasia.

فرط التصنع بلا لانموزجية له مجال واسع من المظاهر، لكن المظهر الأساسي هو زيادة نسبة الغدد إلى اللحمية، حيث تبدي تغيرات في الحجم والشكل، وتوسعاً باللمعة. اللحمية عادة محافظ عليها. خطر التطور إلى كارسينوما غدية منخفض حيث يبلغ 1% إلى 3%.

يبيدي فرط التصنع اللانموزجي أنماطاً متعددة من الغدد المتكاثرة مع لانموزجية نووية، والبنية العامة فاقدة للتوجه العمودي بالنسبة للغشاء القاعدي، وتحوي النواة نووية واضحة وكروماتيناً حويصلياً فاتحاً.



صورة رقم (13): فرط تصنع غدي لانموزجي مركب (Robbins and cotran
(pathologic basis of disease



صورة (14): فرط تصنع غدي بلا لانموذجية (Robbins and cotran pathologic)
(basis of disease)

الورم داخل الظهاري المشبه ببطانة الرحم endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN) هو مصطلح تشخيصي بديل لفرط التصنع اللانموذجي.

يقارب حدوث الكارسينوما عند النساء اللواتي يعانين من فرط تصنع لانموذجي 15% ويصل إلى 30% في بعض الحالات.

نسبة قليلة هامة من النساء اللواتي شخّصن بفرط تصنع لانموذجي بناء على خزعة أو تجريف سوف يكون لديهن سرطانة غدية (غالباً منخفض الدرجة وغير غازي للعضلية اعتماداً على استئصال رحم تام لاحق).

يحدث تداخل أحياناً بين فرط التصنع اللانموذجي وكارسينوما جيدة التمايز وربما لا يكون من الممكن تفريقه عن السرطان إلا باستئصال الرحم التام.

إن وجود تموج بالغدد أي عدم وجود غدد صغيرة محاطة بلحمة أو وجود بنية حليمية أو غدية زغابية هي مظاهر تدعم تشخيص سرطانة غدية جيدة التمايز.

يوصى ضمن الخزعة أو المجروفات بمصطلح فرط التصنع اللانموذجي دون استبعاد سرطانة غدية منخفضة الدرجة حيث يمكن استعماله لحالات تقع في الوسط بين فرط التصنع اللانموذجي وسرطانة غدية درجة أولى. لم يوصَ باستخدام هذا المصطلح لعينات استئصال الرحم التام.

التدبير العلاجي باستئصال الرحم التام أو معالجة بالبروجستين. هناك اتجاه بمعالجة حتى السرطانة الغدية منخفضة الدرجة بالبروجستين عالي الجرعة لكي نتجنب استئصال الرحم التام والاحتفاظ بالخصوبة.

إن تغير الموجودات في خزعات المتابعة لهؤلاء المريضات يمكن أن يختلط بتأثيرات حملية بارزة من ضمنها: حوّل شائكي وحوّل مخاطي للظاهرة وتبدل ساقطي في اللحمية.

هناك ثلاث نتائج محتملة لخزعات المتابعة:

أولاً: لا يوجد دليل على فرط تصنع متبقٍ.

ثانياً: هناك بقايا لفرط تصنع مع تأثيرات علاجية (الحوّل والتبدل الساقطي)

ثالثاً: هناك بقايا فرط تصنع بدون تأثيرات علاجية أو حتى لانموزجية شديدة وتطور إلى كارسينوما صريحة مقارنة بالخزعة قبل العلاج. (Rosai, 2011)

المميزات الخلوية والجزيئية للسرطان

Molecular and Cytologic features of Cancer

اكتشفت خلال العقود العديدة الماضية مئات الجينات الطافرة في السرطان. ووصفت النتائج الوظيفية لهذه التبدلات.

أظهرت العديد من الجينات الطافرة، التي ظهرت من تحليل جينات السرطان، قيوداً في محاولة فهم الخصائص الأساسية للسرطان. على سبيل المثال، يقدر أن تصنيف الفئة الكاملة للتبدلات الجينية الكبيرة في سرطان الثدي تتطلب تحليلاً جينياً كاملاً لآلاف الأورام وستنقود إلى تعريف مئات الطفرات المختلفة وهذا فقط واحد من مئات الأنواع المختلفة من السرطان بعضها معقد جينياً أكثر من سرطان الثدي.

إحدى الطرق المقنعة للتفكير بخلوية السرطان هو اعتبار الخصائص الشكلية الشائعة التي تتصف بها خلايا السرطان من خلال التبدلات الجينية الواسعة وفوق الجينية.

يبدو أن كل السرطانات تبدي ثمانية تغيرات أساسية في فيزيولوجية الخلية التي تعدّ ميزات السرطان. هذه التغيرات تتألف من:

أولاً: الاكتفاء الذاتي في إشارات النمو: تملك الأورام القدرة على التكاثـر بدون منبه خارجي كنتيجة لتفعيل مورثة ورمية.

ثانياً: المقاومة لإشارات تثبيط النمو: قد لا تستجيب الأورام للجزيئات التي تثبط تكاثر الخلايا الطبيعية بسبب تثبيط الجينات المثبطة التي ترمز لعناصر من الطرق المثبطة للنمو.

ثالثاً: تبدل استقلاب الخلية: تخضع الخلايا الورمية لتغير استقلابي يؤدي إلى انحلال الجلوكوز الهوائي يسمى " تأثير واربـرغ " الذي يؤدي إلى تركيب جزيئات كبيرة وعضويات ضرورية للنمو الخلوي السريع.

رابعاً: التخلص من الموت الخلوي المبرمج: الأورام مقاومة للموت الخلوي المبرمج.

خامساً: قدرة تكاثرية لامحدودة أو الخلود: تملك الأورام قدرة تكاثرية غير مقيدة، هذه الخاصية تشبه خاصية الخلايا الجذعية التي تسمح لخلايا الورم بتجنب الهرم الخلوي.

سادساً: تكون الأوعية المستمر: خلايا الورم مثل الخلايا الطبيعية غير قادرة على النمو بدون تغذية وعائية لجلب المغذيات والأكسجين وإزالة الفضلات وبالتالي يجب أن يحفز الورم تكوين الأوعية.

سابعاً: القدرة على الغزو والانتقال: نقائل الورم هي السبب للأغلبية الواسعة من وفيات السرطان وهي تنشأ من تفاعل العمليات الداخلية للخلايا الورمية والإشارات الناشئة من البيئة النسيجية.

ثامناً: القدرة على التهرب من الاستجابة النسيجية: تستطيع خلايا المناعة البدئية والمكتسبة التعرف والتخلص من الخلايا التي تعرض للمستضدات الشاذة. تبدي خلايا السرطان عدداً من التبدلات التي تسمح لها بالتهرب من الاستجابة المناعية.

إن اكتساب التبدلات الجينية وفوق الجينية التي تمنح هذه المميزات للورم من الممكن أن تتسارع من خلال عدم التوازن الجيني والالتهاب المحرض بالسرطان. هذه تعدّ أموراً وصفية تحفز تحول الخلية وتقدم إضافي للورم.

طفرات في عائلة بروتينات PI3K شائعة جداً في بعض السرطانات. هي عبارة عن ثنائي متغاير، يتألف من تحت وحدة منظمة وتحت وحدة حالة، حيث يوجد العديد من الأشكال ذات التخصص النسيجي.

في الظروف الطبيعية، يتم تفعيل PI3K عن طريق تفعيل مستقبل التيروزين كيناز عند ارتباطه مع المعقدات البروتينية على الغشاء الهولي.

هنا مثل BRAF يفعل شلال السيرين ثريونين كيناز من ضمنه AKT الذي يعدّ عقدة الإشارة المفتاحية.

AKT لديه عدة ركائز العديد منها مهم.

MTOR هو حساس للحالة الغذائية الخلوية يفعل من خلال AKT ويحفز تكوين البروتين والدم. BAD هو بروتين تموتي أولي يثبط من قبل AKT وبالتالي يحسن بقاء الخلية.

بشكل مشابه، FOXO عوامل النسخ التي تنشط جينات الموت الخلوي المبرمج هي أيضاً تثبط من قبل فسفرة AKT.

مثل RAS، يثبط PI3K من خلال عامل مهم يدعى PTEN.

وجدت التبدلات في كل عناصر السبيل PI3K/AKT في العديد من السرطانات.

تؤثر طفرات PI3K على تحت الوحدات الحالة وينتج عنها زيادة في نشاط الأنزيم. على سبيل المثال، يملك 30% من سرطان الثدي طفرات كسب وظيفة تشمل تحت الوحدة الحالة من PI3K الشكل ألفا.

PTEN هو جين مثبط للورم يفقد عمله خلال طفرة أو كبت فوق جيني في العديد من السرطانات وبالتحديد سرطان بطانة الرحم.

TP53 حارس الجينوم: هو جين مثبط للورم ينظم تقدم الدورة الخلوية وإصلاح الدنا والهرم الخلوي والموت الخلوي المبرمج. هو أكثر جين طافر في السرطانات البشرية.

طفرات فقد الوظيفة في TP53 متوضعة على الصبغي 17 على الذراع القصير وهي موجودة في أكثر من 50% من السرطانات، بالإضافة لذلك، تحدث طفرة TP53 تقريباً في كل نوع من السرطانات من ضمنها سرطان الرئة والكولون والثدي التي تعدّ الأسباب الثلاثة الرئيسية لوفيات السرطان.

في أغلب الحالات، توجد الطفرات في أليلات TP53 وتكون مكتسبة في الخلايا الجسمية أي ليست موروثية في الخط المنتش. بشكل أقل شيوعاً، ترث الأفراد أليلاً واحداً طافراً.

كما في حالة الجين المثبط للورم RB والورم الأرومي الشبكي، فإن وراثة نسخة طافرة من P53 يؤهب الأفراد للأورام الخبيثة. لأن ضربة إضافية واحدة في الأليل الطبيعي الباقي ضروري لإلغاء عمل TP53

بعض الأفراد الذين لديهم متلازمة لي فروميني لديهم فرصة أكبر بـ 25 مرة لتطوير أورام خبيثة بعمر الخمسين مقارنة بالجمهرة العامة.

خلافًا للأفراد الذين يرثون أليلاً طافراً من RB، إن طيف الأورام التي تتطور في متلازمة لي فروميني هي ذات مجال واسع. أشيع الأورام هي الساركوما وسرطان الثدي والابيضاض وأورام الدماغ وكارسينوما قشر الكظر. قد يتطور في متلازمة لي فروميني السرطان بأعمار صغيرة ومن المحتمل أن يعاني الفرد من عدة أورام بدئية ذات أنماط مختلفة مقارنة بالأفراد الطبيعيين.

PTEN هو فوسفاتاز متعلق بالغشاء يرمز من قبل جين متوضع على الصبغي 10 على الذراع الطويل الذي يتعرض لطفرة في متلازمة كودين، وهو اضطراب جسيמי مسيطر يعرف بتكاثرات حميدة متكررة مثل أورام زوائد الجلد وحدوث متزايد للسرطانات الظهارية خاصة الثدي والبطانة الرحمية والدرق.

PTEN هو جين مثبط للورم يعمل على كبت الذراع PI3K/AKT من سبيل مستقبل التيروزين كيناز. يفقد عمل جينة PTEN في العديد من السرطانات من خلال الحذف أو الطفرات النقطية المؤذية أو الكبت فوق الجيني.

تنظم إشارة PI3K/AKT نشاط نواقل الجلوكوز والعديد من الأنزيمات الحالة وبالتالي زيادة انحلال الجلوكوز، وتحفز نقل الوسائط المتقدريّة إلى السبل المؤدية إلى تركيب الدسم وينبّه عوامل ضرورية لتركيب البروتين. (Kumar et al., 2014)

مقارنة مع وسائل أخرى لتحري سرطان بطانة الرحم

Comparison with Other Tools

باستعمال عتبة 5 ملم لتحديد سماكة شاذة لبطانة الرحم، حازت 96% من النساء لديهن سرطان بطانة الرحم على نتيجة فحص إيكو مهبلي شاذة (Guido, Kanbour-Shakir, Rulin, & Christopherson, 1995).

استطاعت خزعة pipelle اكتشاف الورم ب 54 مريضة من أصل 65 بما يعادل حساسية 83% وبالتالي هي وسيلة فعالة لتقييم مريضات سرطان بطانة الرحم، لكن قد يغفل الورم إذا كان الورم موضعاً ضمن بوليب أو منطقة صغيرة من البطانة الرحمية (Smith-Bindman et al., 1998).

القسم العملي Practical Section

الدراسة الإحصائية Statistical Study

تصميم الدراسة وعينتها: نوع الدراسة هو دراسة حشدية تراجعية retrospective cohort study لمجموعة من عينات مجروفات باطن الرحم وعينات الرحم التام التي فحصت بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من جمهرة المريضات المصابات بسرطان بطانة الرحم والمراجعات لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي خلال الأعوام الممتدة من 2014 و 2020 من أجل العلاج.

حجم العينة: تم جمع 400 عينة دخل منها في الدراسة 150 عينة منها:

75 مجروفات باطن رحم مشخصة ورمياً

75 استئصال رحم تام

المواد وطريقة العمل:

درست عينات مجروفات باطن رحم وعينات الرحم التام المرسلّة إلى شعبة التشريح المرضي بمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بعد التثبيت بالفورمول والإدماج بالبارافين ودرست مجهرياً.

سيحدد نمط الورم ودرجته في عينات مجروفات باطن الرحم وكذلك عينات استئصال الرحم التام للمريضات اللواتي أجري التجريف لهن واللواتي أظهرن إيجابية في تشخيص سرطان بطانة الرحم حيث سيحسب درجة الورم بناء على:

هناك ثلاث درجات نسيجية للكارسينوما الغدية المشبهة ببطانة الرحم:

تتألف الدرجة الأولى (جيدة التمايز) بشكل كامل تقريباً من غدد متشكلة بشكل جيد.

تظهر الدرجة الثانية (متوسطة التمايز) غدد جيدة التشكل مع مناطق من شرائط صلبة من الخلايا تشكل 50% أو أقل من الورم.

تبدى الدرجة الثالثة (سيئة التمايز) شرائط صلبة من الخلايا تشكل أكثر من 50% من الورم.

أخذت صور للعينات المختارة ذات درجات ورم مختلفة وأنماط مختلفة.

أسباب الاستبعاد:

(1) سلامة المجروفات وخلوها من الورم (2) عدم وجود عينة استئصال رحم تام

مرافقة للمجروفات الورمية ضمن المشفى

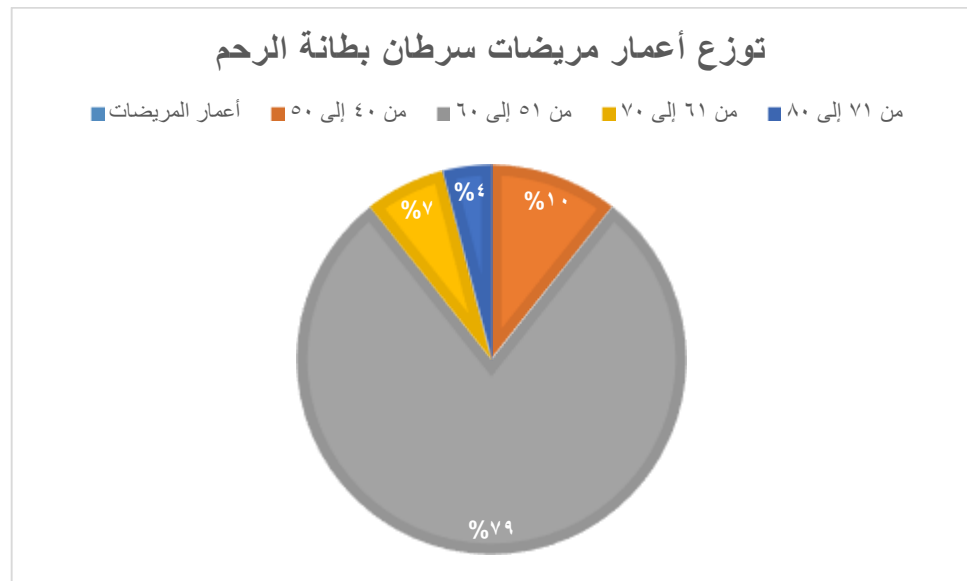
أجريت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج 2007 excel وستعدّ قيم p الأقل من 0,05

ذات أهمية إحصائية وسيطبق الاختبار الإحصائي التالي:

Inter-rater reliability test

جدول (1): يبين هذا الجدول أعمار مريضات سرطان بطانة الرحم ضمن العينة

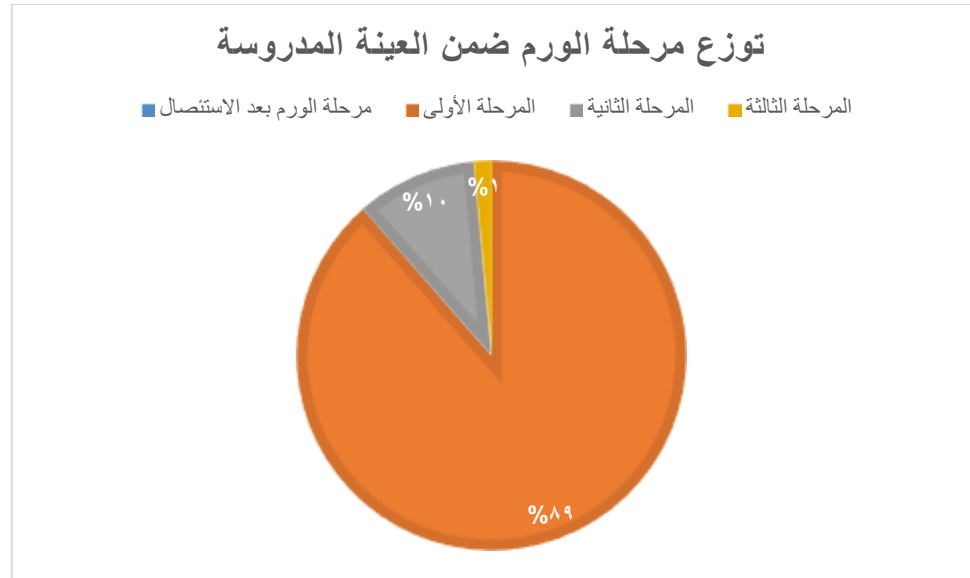
أعمار المريضات	من 40 إلى 50	من 51 إلى 60	من 61 إلى 70	من 71 إلى 80
	8	59	5	3



مخطط (1): يبين هذا المخطط النسب المئوية لتوزيع أعمار مريضات سرطان بطانة الرحم

جدول (2): يبين هذا الجدول توزيع مرحلة الورم بين أفراد العينة

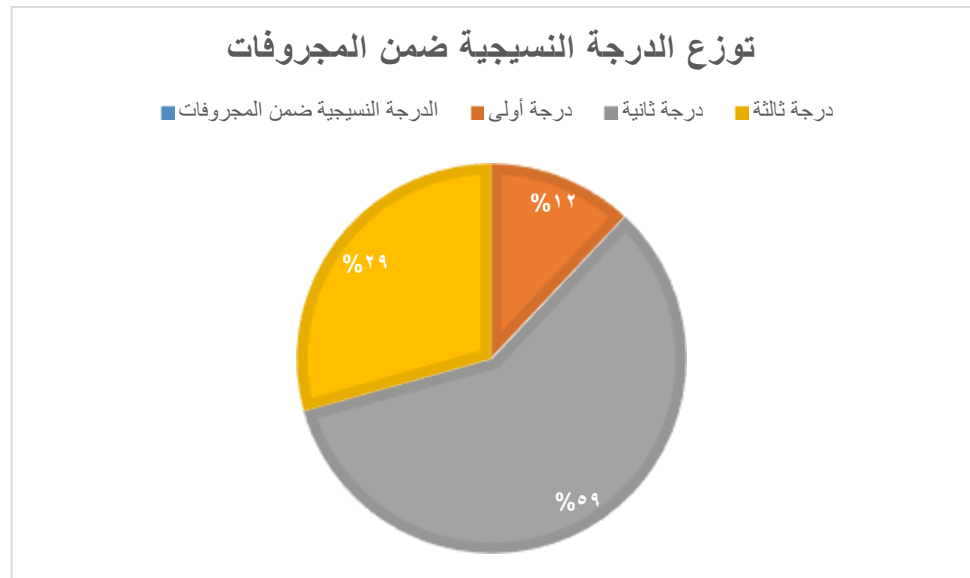
مرحلة الورم بعد الاستئصال	المرحلة الأولى	المرحلة الثانية	المرحلة الثالثة
	62	7	1



مخطط (2): هذا المخطط يبين النسبة المئوية لتوزع مرحلة الورم بين أفراد العينة

جدول (3): يبين هذا الجدول توزع الدرجة النسيجية ضمن مجروفات بطانة الرحم

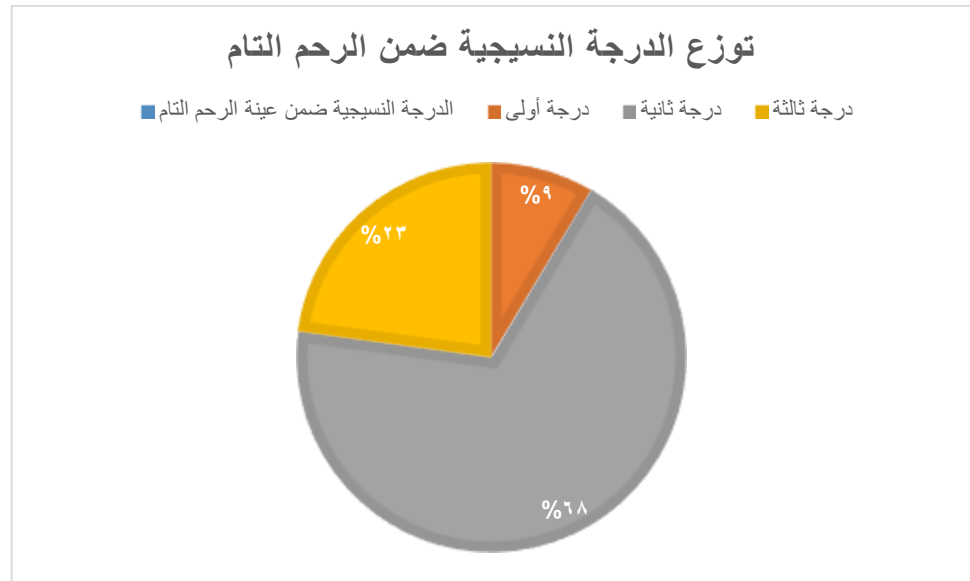
الدرجة النسيجية ضمن المجروفات	درجة أولى	درجة ثانية	درجة ثالثة
	9	44	22



مخطط (3): يبين هذا المخطط النسبة المئوية لتوزع الدرجة النسيجية ضمن مجروفات بطانة الرحم

جدول (4): يبين هذا الجدول توزيع الدرجة النسيجية ضمن عينة استئصال الرحم التام

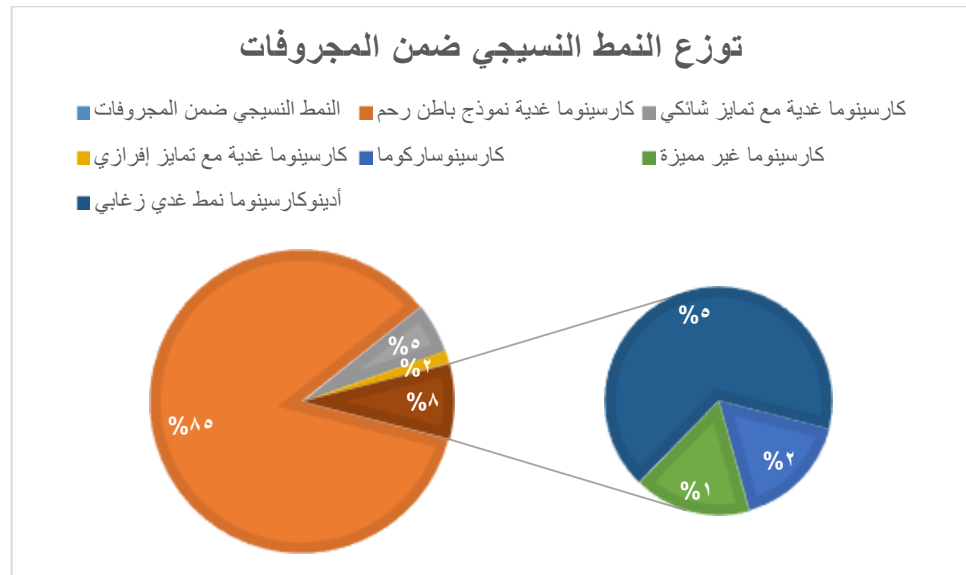
الدرجة النسيجية ضمن عينة الرحم التام	درجة أولى	درجة ثانية	درجة ثالثة
	6	48	16



مخطط (4): يبين هذا المخطط النسبة المئوية لتوزيع الدرجة النسيجية ضمن عينة الرحم التام لمريضات العينة المدروسة

جدول (5): يبين هذا الجدول توزيع النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم ضمن المجروفات

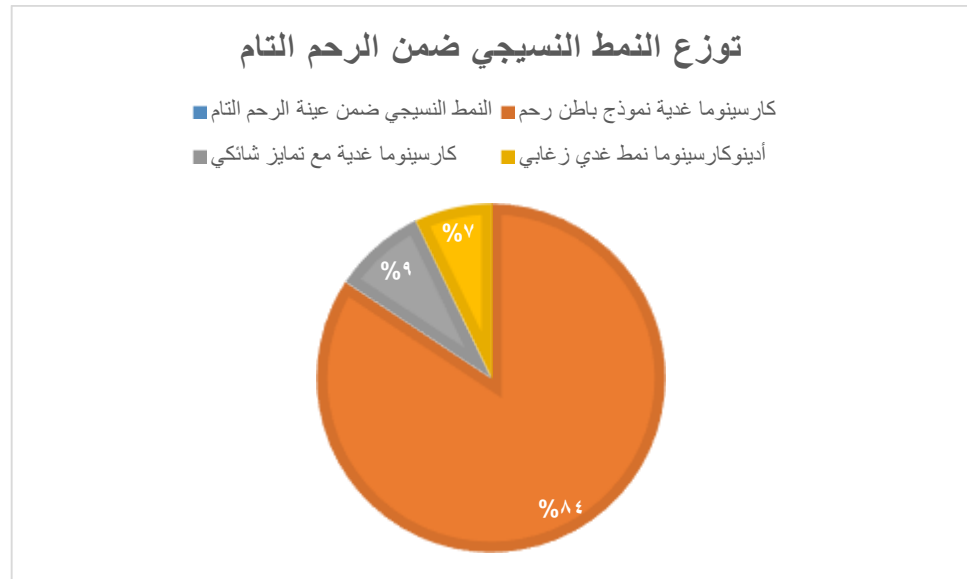
النمط النسيجي ضمن المجروفات	كارسينوما اغدية نموذج باطن رحم	كارسينوما غدية مع تمايز شائكي	كارسينوما غدية مع تمايز إفرازي	كارسينوساركوما	كارسينوما اغير مميزة	أدينوكارسينوما انمط غدي زغابي
	64	4	1	1	1	4



مخطط (5): يبين هذا المخطط توزيع النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم ضمن المجروفات

جدول (6): يبين هذا الجدول توزيع النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم ضمن عينة الرحم التام

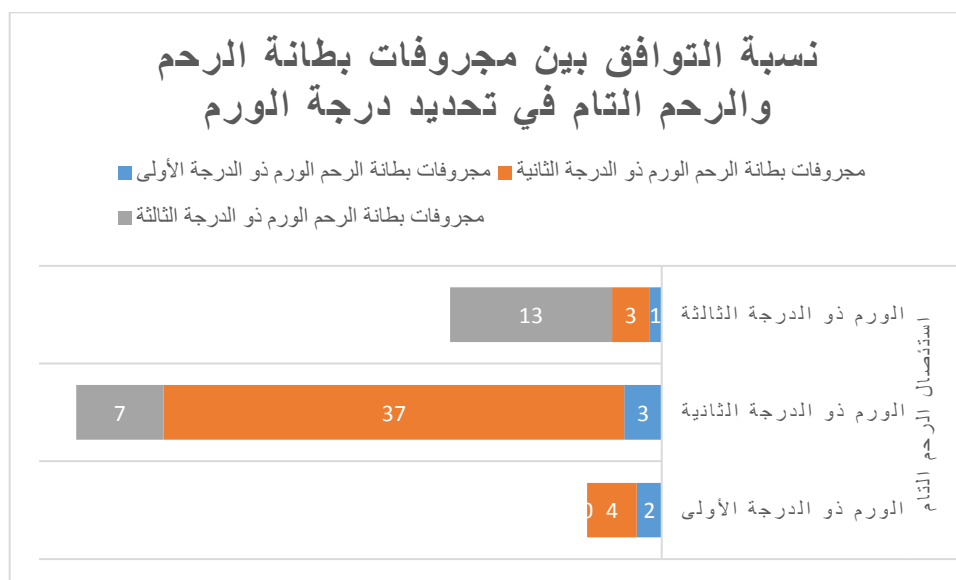
النمط النسيجي ضمن عينة الرحم التام	كارسينوما غدية نموذج باطن رحم	كارسينوما غدية مع تمايز شائكي	أدينوكارسينوما نمط غدي زغابي
59	6	5	



مخطط (6): يبين هذا المخطط النسبة المئوية لتوزيع النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم ضمن عينة الرحم التام

جدول (7): يبين هذا الجدول توزيع أفراد العينة بما يخص درجة الورم قبل وبعد الاستئصال التام للرحم

		استئصال الرحم التام		
		الورم ذو الدرجة الأولى	الورم ذو الدرجة الثانية	الورم ذو الدرجة الثالثة
مجموعات بطانة الرحم	الورم ذو الدرجة الأولى	2	3	1
	الورم ذو الدرجة الثانية	4	37	3
	الورم ذو الدرجة الثالثة	0	7	13



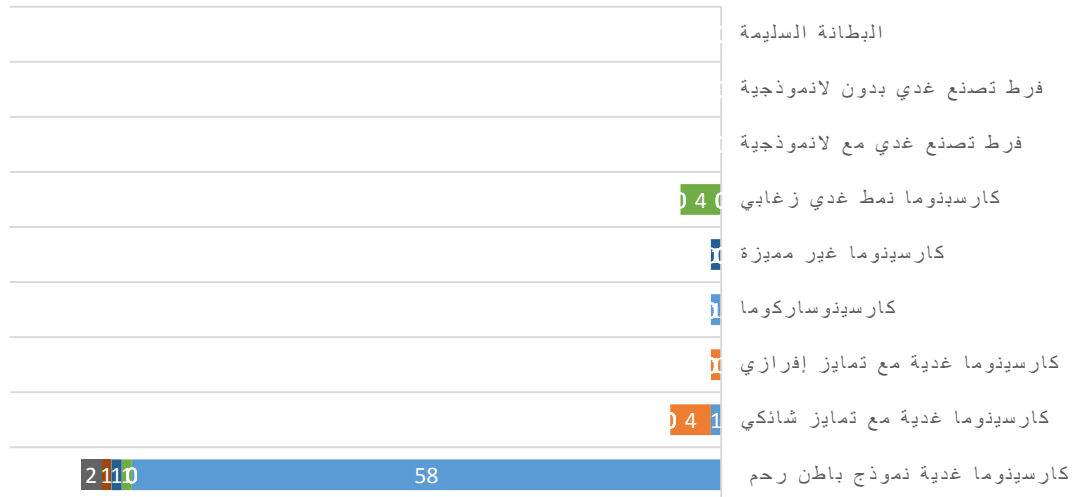
مخطط (7): يبين هذا المخطط مدى التوافق بين المجروفات والرحم التام في تحديد درجة الورم

جدول (8): يبين هذا الجدول توزيع أفراد العينة بما يخص النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم قبل وبعد الاستئصال التام للرحم

[illegible]

نسبة التوافق بين المجروفات والرحم التام في تحديد نمط الورم

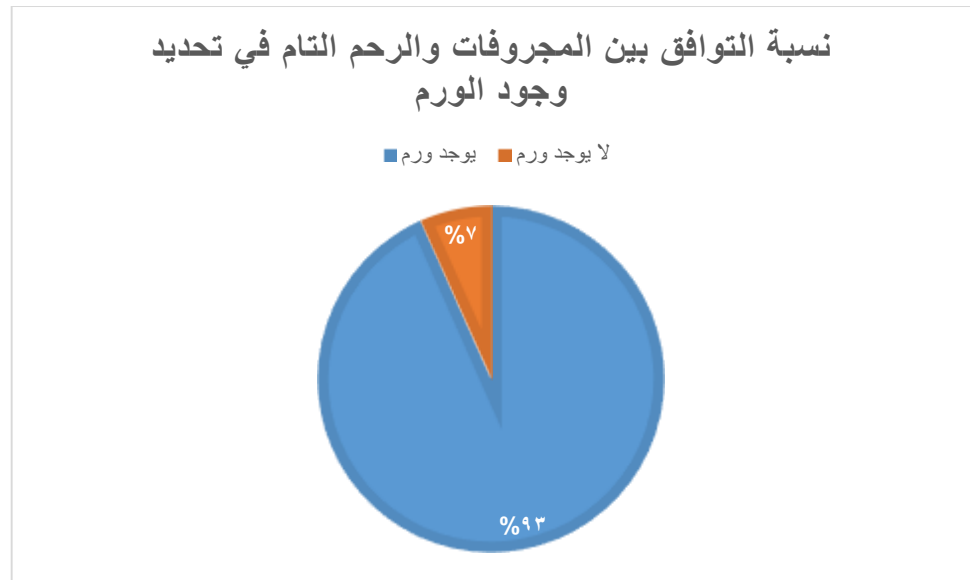
كارسينوما غدية مع تمايز إفرازي ■ كارسينوما غدية مع تمايز شائكي ■ كارسينوما غدية نموذج باطن رحم ■
 كارسينوما نمط غدي زغابي ■ كارسينوما غير مميزة ■ كارسينوساركوما ■
 البطانة السليمة ■ فرط تصنع غدي بدون لانموذجية ■ فرط تصنع غدي مع لانموذجية ■



مخطط (8): يبين هذا المخطط مدى التوافق بين المجروفات والرحم التام في تحديد النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم

جدول (9): يبين هذا الجدول توزيع أفراد العينة بما يخص وجود أو نفي الورم قبل وبعد الاستئصال التام للرحم

		الرحم التام	
		يوجد ورم	لا يوجد ورم
المجروفات	يوجد ورم	70	5
	لا يوجد ورم	0	0



مخطط (9): يبين هذا المخطط نسبة التوافق العالية للمجروفات في كشف الورم

جدول (10): يبين هذا الجدول الاختبار الإحصائي المجرى لتحري الموثوقية لمجروفات بطانة الرحم بما يخص الدرجة النسيجية

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	N of Items
.248	.252	2

Inter-Item Correlation Matrix

	curettage tumor grade	hysterectomy tumor grade
curettage tumor grade	1.000	.144
hysterectomy tumor grade	.144	1.000

جدول (11): يبين هذا الجدول الاختبار الإحصائي المجرى لتحري الموثوقية لمجروفات بطانة الرحم بما يخص النمط النسيجي للورم

Reliability Statistics

Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	N of Items
.552	.632	2

Inter-Item Correlation Matrix

	tumor type of curettage	tumor type of hysterectomy
tumor type of curettage	1.000	.463
tumor type of hysterectomy	.463	1.000

النتائج Results

بلغت الفئة العمرية من 51 إلى 60 سنة النسبة الأكثر شيوعاً ضمن العينة حيث وصلت لـ 79% (ع=59) تلتها الفئة العمرية من 40 إلى 50 سنة بنسبة 10% (ع=8) تلتها الفئة العمرية من 61 إلى 70 سنة بنسبة 7% (ع=5) تلتها الفئة العمرية من 71 إلى 80 سنة بنسبة 4% (ع=3)

توزعت العينة بما يخص مرحلة الورم بعد الاستئصال بين المرحلة الأولى بنسبة 89% (ع=62) والمرحلة الثانية بنسبة 10% (ع=7) والمرحلة الثالثة بنسبة 1% (ع=1)

توزعت الدرجة النسيجية ضمن المجروفات بما يساوي 59% (ع=44) بالنسبة للدرجة الثانية ويساوي 29% (ع=22) بالنسبة للدرجة الثالثة ويساوي 12% (ع=9) بالنسبة للدرجة الأولى

توزعت الدرجة النسيجية ضمن الرحم التام بما يساوي 68% (ع=48) بالنسبة للدرجة الثانية ويساوي 23% (ع=16) بالنسبة للدرجة الثالثة ويساوي 9% (ع=6) بالنسبة للدرجة الأولى

بلغت السرطانة الغدية نموذج باطن رحم النسبة الأكبر من العينة ضمن محصول التجريف 85% (ع=64) تلتها السرطانة الغدية مع تمايز شائكي ومع تمايز غدي زغابي حيث بلغ كلاهما 5% (ع=4) في حين بلغت السرطانة الغدية مع تمايز إفرازي والكارسينوساركوما كلاهما 2% (ع=1) كما بلغت الكارسينوما غير المميزة 1% (ع=1).

بلغت السرطانة الغدية نموذج باطن رحم النسبة الأكبر من العينة ضمن عينة الرحم التام 84% (ع=59) تلتها السرطانة الغدية مع تمايز شائكي حيث بلغت 9% (ع=6) في حين بلغت السرطانة الغدية نمط غدي زغابي 7% (ع=5).

حاز الورم ذو الدرجة الثانية على النسبة الأكبر من التوافق بين محصول التجريف والرحم التام من حيث درجة الورم (ع=37) بمعدل 78.7% تلاه الورم ذو الدرجة الثالثة (ع=13) بمعدل 76.4% تلاه الورم ذو الدرجة الأولى (ع=2) بمعدل 33.3%.

حازت السرطانة الغدية نموذج باطن رحم على النسبة الأكبر من التوافق بين محصول التجريف والرحم التام من حيث نمط الورم (ع=58) بمعدل 96.6% تلتها السرطانة الغدية مع تمايز شائكي ونمط غدي زغابي كلاهما (ع=4) بمعدل 80%.

بلغت نسبة التوافق الكلية من حيث نوع الورم 88% ومن حيث الدرجة النسيجية 74.2%.

بلغت نسبة التوافق بين محصول التجريف والرحم التام من حيث وجود الورم أو عدمه 93% وهي ذاتها القيمة التنبؤية الإيجابية.

لم نجد farkاً جوهرياً (مستوى دلالة الاختبارات الإحصائية $p > 0.05$) في الحالات التالية:

الفرق بين مجروفات باطن الرحم وعينة استئصال الرحم التام في تحديد نوع الورم

الفرق بين مجروفات باطن الرحم وعينة استئصال الرحم التام في تحديد درجة الورم

المناقشة Discussion

وجدنا في هذه الدراسة أن لمجروفات باطن الرحم دوراً في تحديد نوع ودرجة الورم وكذلك إثبات وجوده من عدمه حيث لم يكن هناك fark إحصائي مهم بينها وبين عينة استئصال الرحم التام.

تمت هذه الدراسة على المقاطع الروتينية لمجروفات باطن الرحم وعينات الرحم التام وكان هدفها التحقق ما إذا كان لمجروفات باطن الرحم دور أو أهمية في تحديد نوع ودرجة الورم وإثبات وجوده فوجدنا أن مجروفات باطن الرحم أعطت التشخيص الواضح في أغلب الحالات سواء بالنسبة لنوع الورم أو درجته أو إثبات وجوده.

بالمقارنة مع دراسات مماثلة Comparison with Other Studies

الدراسة الأولى:

جرت المقارنة مع دراسة تركية أولى وهي بعنوان:

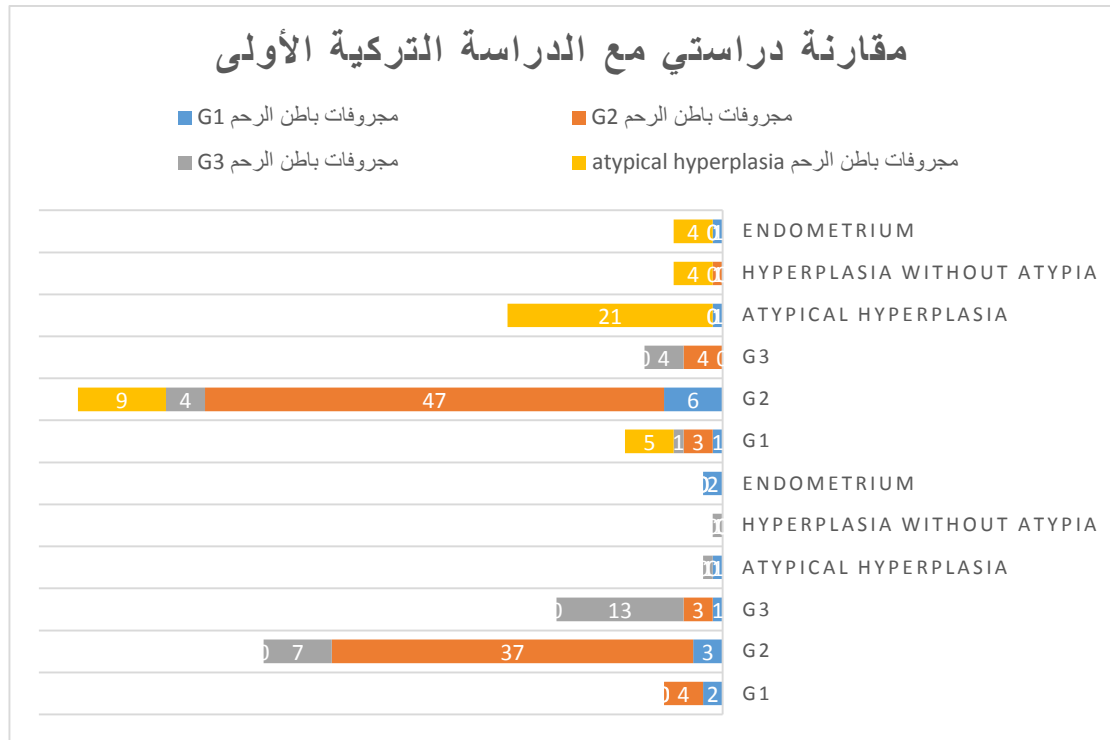
Comparison of endometrial biopsy and postoperative hysterectomy specimen findings in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer

جرت في العام 2016 ونشرت بالمجلة *Ginekologia polska* (Kisielewski et al., 2016) وقد قورنت مع دراستي من حيث الموجودات النهائية لعينة الرحم التام وما يسبقها من إجراءات وتبين ما يلي :

جدول رقم (12): يبين الجدول المقارنة بين نتائج دراستي والدراسة التركية الأولى

استئصال الرحم التام												م ج ر و ف ا ت ب ا ط ن ال ر ح م
الدراسة التركيبية الأولى						دراستي						
endo metri um	hype rplas ia with out atypi a	atypi cal hype rplas ia	G 3	G 2	G 1	endo metri um	hyper plasia withou t atypia	atypi cal hype rplas ia	G 3	G 2	G 1	
1	0	1	0	6	1	2	0	1	1	3	2	G1
0	1	0	4	4 7	3	0	0	0	3	3 7	4	G2
0	0	0	4	4	1	0	1	1	1 3	7	0	G3
4	4	21	0	9	5	0	0	0	0	0	0	atypi cal hype rplas ia

يبين المخطط التالي أن الكارسينوما الغدية المشبهة ببطانة الرحم ذات الدرجة الثانية هي الأكثر شيوعاً في التوافق مع عينة الرحم التام يليها وجود فرط التصنع اللانمذجي في الدراسة التركيبية الأولى في حين كانت الكارسينوما الغدية المشبهة ببطانة الرحم ذات الدرجة الثالثة هي ثاني أكثر شيوفاً في دراسة



المخطط رقم (10): يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة التركيبية الأولى

أبدت الدراسة الأولى توافقاً عالياً بالتشخيص النسيجي بين مجروفات بطانة الرحم وعينة الرحم التام وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا

الدراسة الثانية:

جرت المقارنة مع دراسة صينية وهي بعنوان:

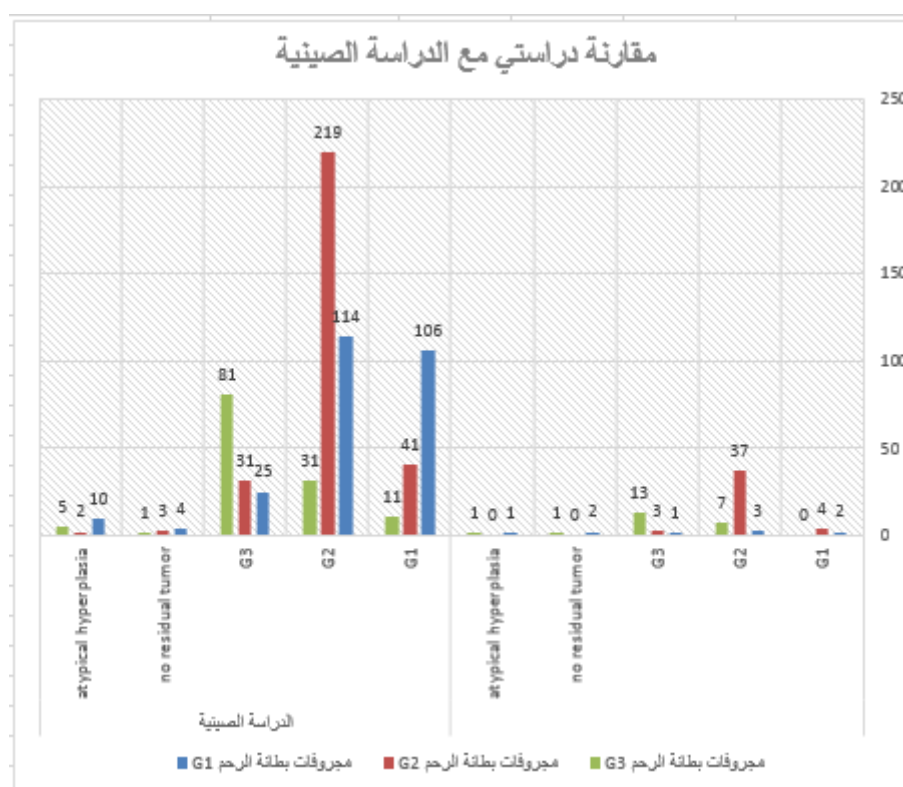
Accuracy of tumor grade by preoperative curettage and associated clinicopathologic factors in clinical stage 1 adenocarcinoma endometrioid

جرت في العام 2009 ونشرت بالمجلة **Wang, Pan,) Chinese medical journal** (Chen, Lü, & Xie, 2009) وقد قورنت مع دراستي من حيث الموجودات المشاهدة في التجريف وعينة الرحم التام بما يخص الدرجة النسيجية وتبين ما يلي :

جدول رقم (13): يبين الجدول المقارنة بين نتائج دراستي والدراسة الصينية

المجموع										
الدراسة الصينية					دراستي					
atypical hyperplasia	no residual tumor	G3	G2	G1	atypical hyperplasia	no residual tumor	G3	G2	G1	
10	4	25	114	106	1	2	1	3	2	G1
2	3	31	219	41	0	0	3	37	4	G2
5	1	81	31	11	1	1	13	7	0	G3

يبين المخطط التالي أن الكارسينوما الغدية المشبهة ببطانة الرحم ذات الدرجة الثانية هي الأكثر شيوعا في كلتا الدراستين في حين كانت ذات الدرجة الثالثة هي ثاني أكثر شيوعا في دراستي وكانت ذات الدرجة الأولى هي ثاني أكثر شيوعا في الدراسة الصينية



المخطط رقم (11): يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الصينية

وجدت الدراسة الثانية أن درجة الورم قبل الاستئصال لا تعبر بدقة عن النتائج النسيجية النهائية خاصة ذات الدرجة الأولى وهذا يتعارض مع نتائج دراستنا التي أبدت توافقاً بين نتائج مجروفات بطانة الرحم وعينة الرحم التام.

الدراسة الثالثة:

جرت المقارنة مع دراسة بريطانية وهي بعنوان:

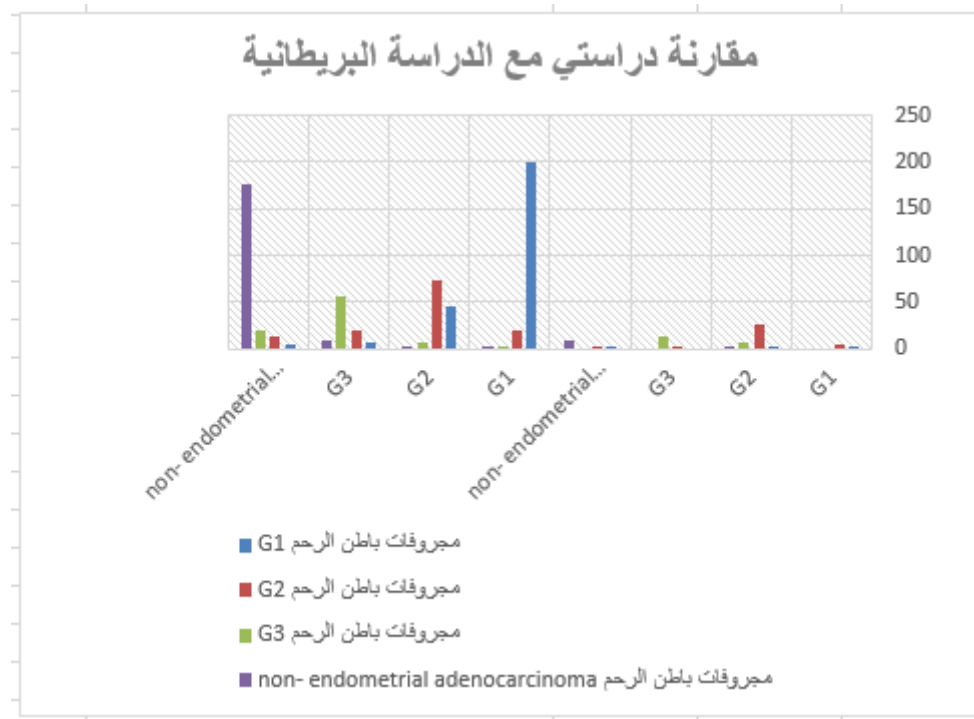
Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer

جرت في العام 2014 ونشرت بالمجلة **British journal of cancer** (Helpman et al., 2010) وقد قورنت مع دراستي من حيث الموجودات النهائية لعينة الرحم التام وما يسبقها من إجراءات تشخيصية بما يخص الدرجة النسيجية والنمط النسيجي وتبين ما يلي :

جدول رقم (14): يبين الجدول المقارنة بين نتائج دراستي والدراسة البريطانية

الدراسة البريطانية				الدراسة العراقية			
non-endometrial adenocarcinoma	G3	G2	G1	non-endometrial adenocarcinoma	G3	G2	G1
5	6	45	199	1	0	3	2 G1
12	20	74	19	1	3	27	4 G2
20	57	6	1	0	12	7	0 G3
176	9	3	1	9	0	1	0 non-endometrial adenocarcinoma

يبين المخطط التالي أن الكارسينوما الغدية المشبهة ببطانة الرحم ذات الدرجة الثانية هي الأكثر شيوعاً وذات الدرجة الثالثة هي ثاني أكثر شيوعاً في حين أن في الدراسة البريطانية كانت ذات الدرجة الأولى هي الأكثر شيوعاً يليها الأنماط الأخرى لسرطان بطانة الرحم



المخطط رقم (12): يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة البريطانية

وجدت الدراسة الثالثة أن مجروفات بطانة الرحم لها دور تنبؤي متوسط للمظاهر التشريحية المرضية عند مريضات سرطان بطانة الرحم وربما تقلل تقدير الخطر بخصوص انتشار المرض وحدوث النكس وهذا يتوافق مع دراستنا بكونها أثبتت دور مجروفات بطانة الرحم في تحديد التشخيص.

الدراسة الرابعة:

جرت المقارنة مع دراسة تركية ثانية وهي بعنوان:

The tumor grade discrepancy in endometrial cancer before and its clinical reflection

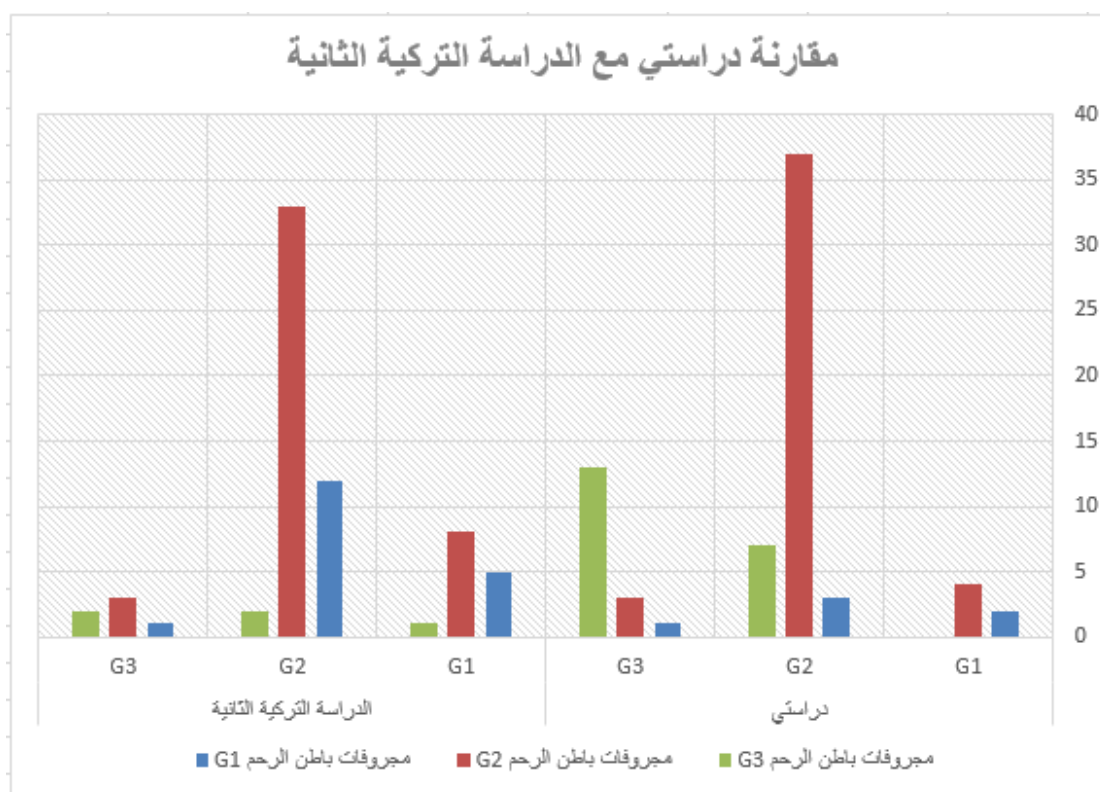
جرت في العام 2018 ونشرت بالمجلة *Turk jinekolojik onkoloji dergisi* (Zafer et al) وقد قورنت مع دراستي من حيث الموجودات النهائية لعينة الرحم التام وما يسبقها من إجراءات تشخيصية بما يخص الدرجة النسيجية للورم وتبين ما يلي:

جدول رقم (15): يبين الجدول المقارنة بين نتائج دراستي والدراسة التركيبية الثانية

استئصال الرحم التام						
الدراسة التركيبية الثانية			دراستي			
G3	G2	G1	G3	G2	G1	
1	12	5	1	3	2	G1
3	33	8	3	37	4	G2
2	2	1	13	7	0	G3

مجروفات باطن الرحم

يبين المخطط التالي أن الكارسينوما الغدية المشبهة ببطانة الرحم ذات الدرجة الثانية هي الأكثر شيوعاً في كلتا الدراستين وذات الدرجة الثالثة هي ثاني أكثر شيوعاً في دراستي في حين أن في الدراسة التركيبية الثانية كانت ذات الدرجة الأولى هي ثاني أكثر شيوعاً



المخطط رقم (13): يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة التركيبية الثانية

وجدت الدراسة الرابعة أن 59.7% من درجة الورم أو نمط الورم التي وردت في تقرير مجروفات بطانة الرحم اختلفت عن تلك الواردة في تقرير عينة الرحم التام حيث كانت الدرجة

النسجية أقل تمايزا عند الاستئصال في حين وجدت دراستنا أن تماثل التشخيص بين المجروفات وعينة الرحم التام من ناحية الدرجة النسيجية يصل إلى 74.2%.

الدراسة الخامسة:

جرت المقارنة مع دراسة تايوانية وهي بعنوان:

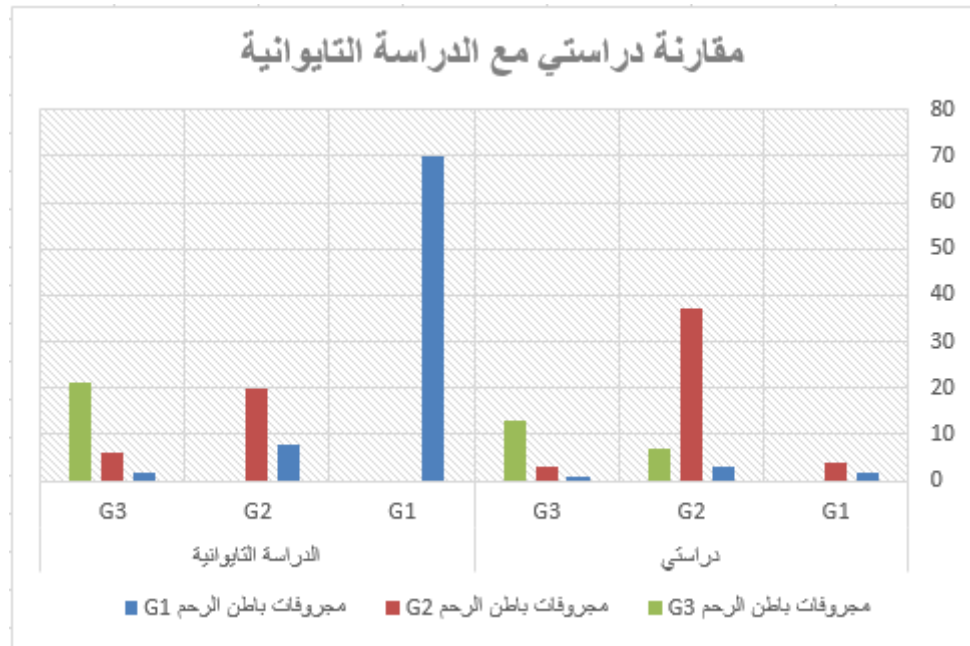
Accuracy of hysteroscopic biopsy compared to dilation and curettage as a predictor of final pathology in patients with endometrial cancer

جرت في العام 2015 ونشرت بالمجلة **Taiwanese journal of obstetrics & gynecology** (Su et al., 2015) وقد قورنت مع دراستي من حيث توافق المجروفات في تحديد الدرجة النسيجية والنمط النسيجي وتبين ما يلي:

جدول رقم (16): يبين الجدول المقارنة بين نتائج دراستي والدراسة التايوانية

استئصال الرحم التام							مجروفات باطن الرحم
الدراسة التايوانية			دراستي				
G3	G2	G1	G3	G2	G1		
2	8	70	1	3	2	G1	
6	20	0	3	37	4	G2	
21	0	0	13	7	0	G3	

يبين المخطط التالي أن الكارسينوما الغدية المشبهة ببطانة الرحم ذات الدرجة الثانية هي الأكثر شيوعا وذات الدرجة الثالثة هي ثاني أكثر شيوعا بينما في الدراسة التايوانية كانت ذات الدرجة الأولى هي الأكثر شيوعا يليها ذات الدرجة الثالثة



المخطط رقم (14): يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة التايوانية

وجدت الدراسة الخامسة أن الخزعة الاستئصالية قد توفر معلومات دقيقة عن الدرجة أكثر مقارنة بمجروفات بطانة الرحم حيث وصلت دقة مجروفات بطانة الرحم في تحديد درجة الورم إلى 55.1% بينما دقة مجروفات بطانة الرحم في دراستنا وصلت إلى 74.2% ولم تكن الخزعات الاستئصالية مشمولة ضمن دراستنا.

الدراسة السادسة:

جرت المقارنة مع دراسة كرواتية وهي بعنوان:

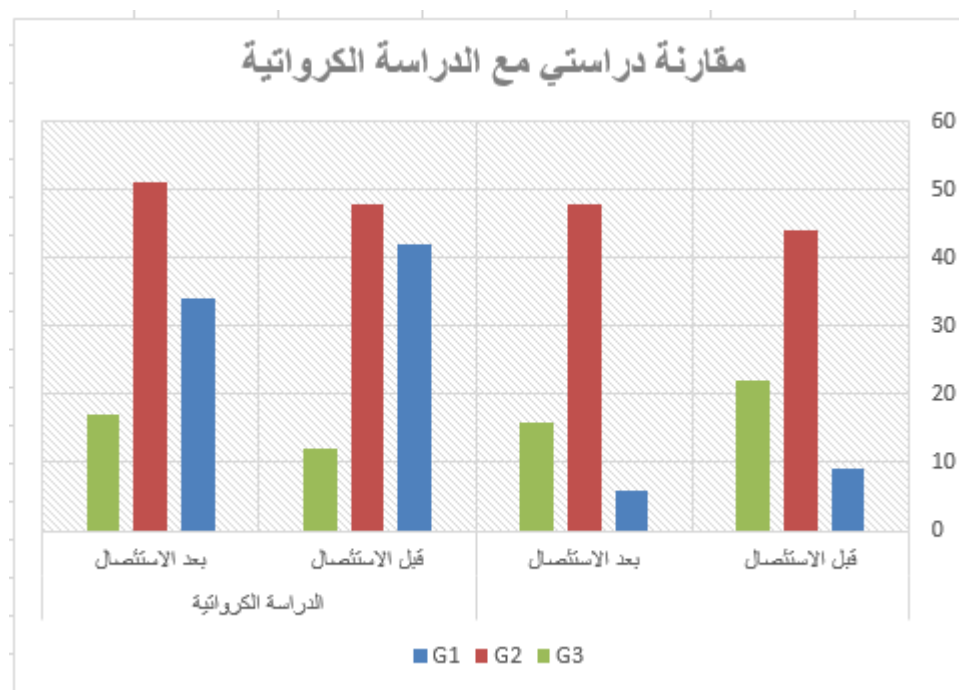
The difference in histological grades of endometrial carcinoma in curettage and hysterectomy – cross-sectional study

جرت في العام 2020 ونشرت بالمجلة **Medicina fulminensis** (Vranješ, Franjić, Milić, & Mrčela, 2020) وقد قورنت مع دراستي من حيث معدل توافق المجروفات في تحديد الدرجة النسيجية للورم وتبين ما يلي:

جدول رقم (17): يبين الجدول المقارنة بين نتائج دراستي والدراسة الكرواتية

دراستي		الدراسة الكرواثية	
قبل الاستئصال	بعد الاستئصال	قبل الاستئصال	بعد الاستئصال
9 G1	6	42	34
44 G2	48	48	51
22 G3	16	12	17

يبين المخطط التالي أن هناك توافقاً عالياً بين المجروفات وعينة الرحم التام في كلتا الدراستين خاصة ذات الدرجة الثانية يليها في دراستي ذات الدرجة الثالثة في حين أن في الدراسة الكرواتية كانت ذات الدرجة الأولى هي ثاني أكثر شيوعاً

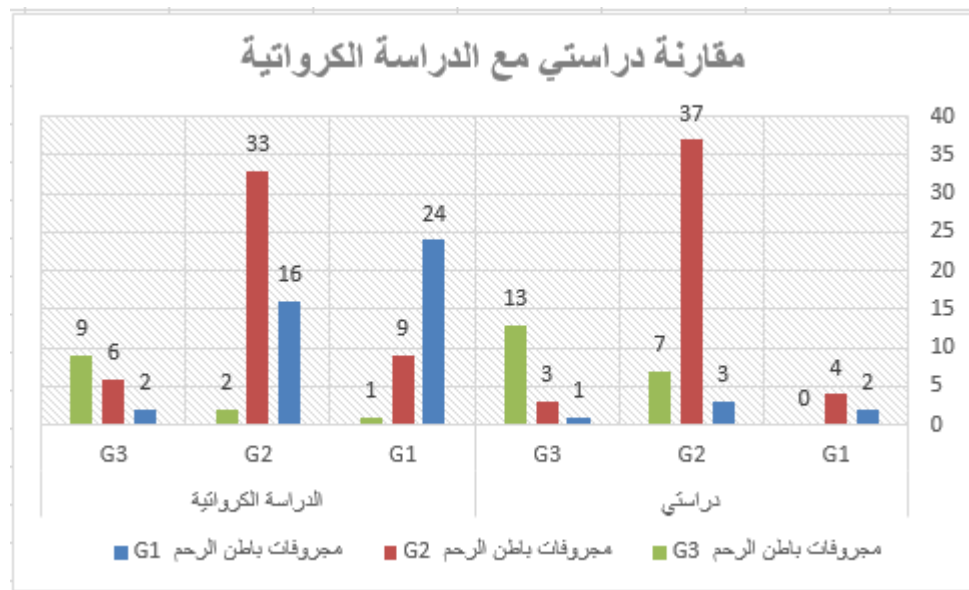


المخطط رقم (15): يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الكرواتية

جدول رقم (17): يبين الجدول المقارنة بين نتائج دراستي والدراسة الكرواتية

استئصال الرحم التام						مجروفات باطن الرحم
الدراسة الكرواتية			دراستي			
G3	G2	G1	G3	G2	G1	
2	16	24	1	3	2	
6	33	9	3	37	4	
9	2	1	13	7	0	

يبين المخطط التالي أن هناك توافقاً عالياً بين المجروفات وعينة الرحم التام في كلتا الدراستين خاصة ذات الدرجة الثانية يليها في دراستي ذات الدرجة الثالثة في حين أن في الدراسة الكروايتية كانت ذات الدرجة الأولى هي ثاني أكثر شيوعاً.



المخطط رقم (15): يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الكروايتية

وجدت الدراسة السادسة أنه لم يكن هناك اختلافات مهمة إحصائية في تحديد درجة سرطان بطانة الرحم في المجروفات وعينة الرحم التام معاً حيث كان التوافق أعلى في الدرجات الأعلى للورم وأقل بالنسبة للدرجات الأقل للورم وهذا يتوافق مع دراستنا بعدم وجود اختلافات مهمة إحصائية بين المجروفات وعينة الرحم التام من حيث الدرجة والنمط معاً.

الدراسة السابعة:

جرت المقارنة مع دراسة أمريكية وهي بعنوان:

Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma

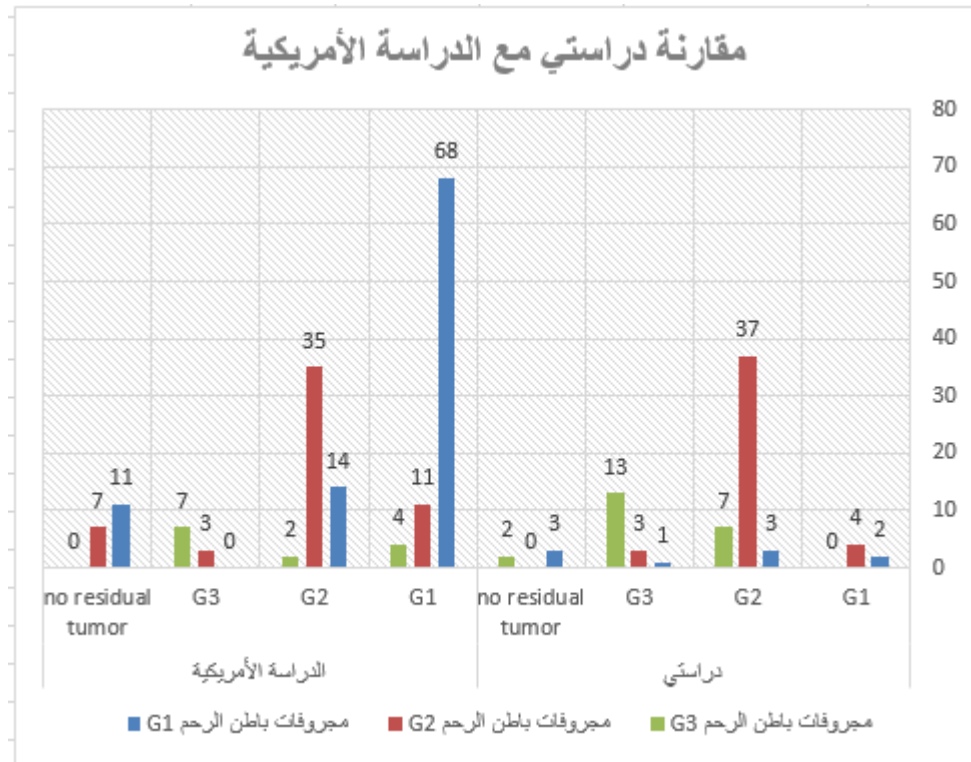
جرت في العام 1988 ونشرت بالمجلة *Obstetrics and gynecology* (DANIEL & PETERS III, 1988) وقد قورنت مع دراستي من حيث الدقة في تحديد الدرجة النسيجية ضمن المجروفات وعينة الرحم التام وتبين ما يلي:

جدول رقم (18): يبين الجدول المقارنة بين دراستي والدراسة الأمريكية

استئصال الرحم التام							
الدراسة الأمريكية				دراستي			
no residual tumor	G3	G2	G1	no residual tumor	G3	G2	G1
11	0	14	68	3	1	3	2 G1
7	3	35	11	0	3	37	4 G2
0	7	2	4	2	13	7	0 G3

مجروفك بطن الرحم

يبين المخطط التالي أن هناك توافقاً عالياً بين المجروفات وعينة الرحم التام في كلتا الدراستين خاصة ذات الدرجة الثانية يليها في دراستي ذات الدرجة الثالثة في حين أن في الدراسة الأمريكية كانت ذات الدرجة الأولى هي ثاني أكثر شيوعاً.

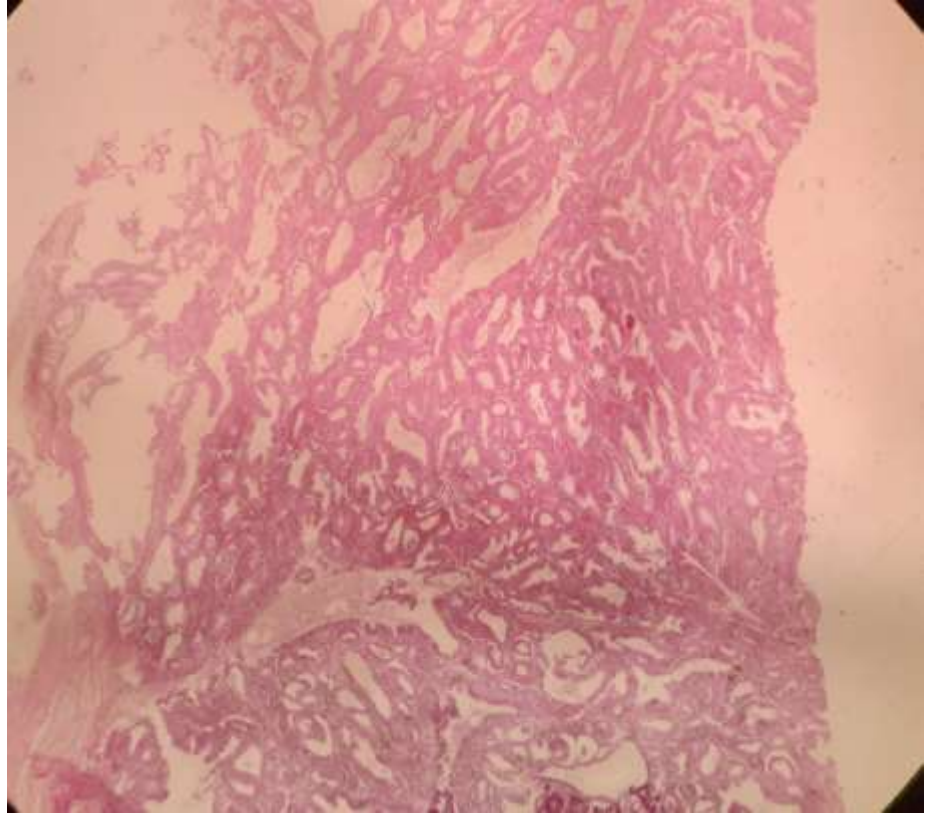


المخطط رقم (16): يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الأمريكية

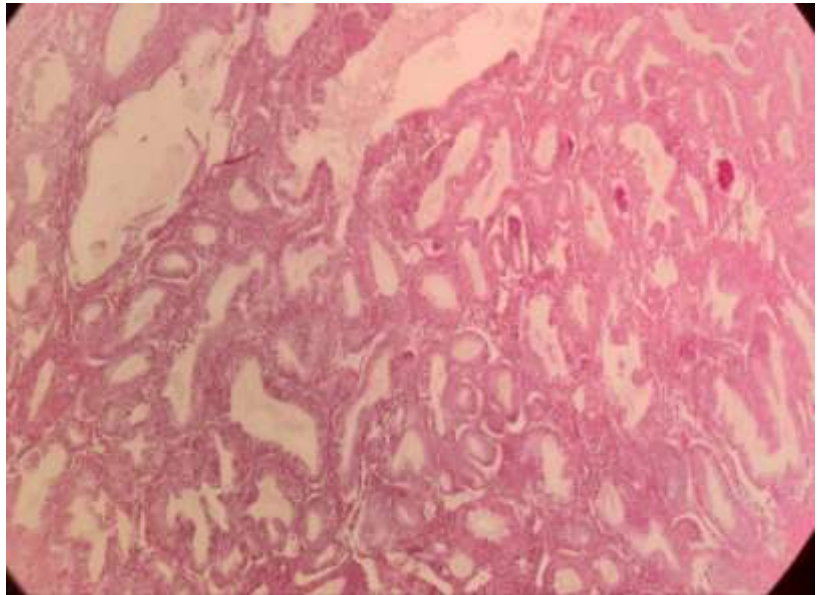
وجدت الدراسة السابعة أن مجروفات بطانة الرحم لديها دقة متماثلة في تحديد درجة الورم وهذا يتوافق مع دراستنا في تأكيد الموثوقية لمجروفات بطانة الرحم في تحديد درجة الورم.

التوصيات والمقترحات Recommendations

يمكن الاعتماد على التقرير المبدئي لمجروفات باطن الرحم في تحديد نوع ودرجة الورم وتأكيد وجوده لدى مريضات سرطان باطن الرحم لما وجدته هذه الدراسة من قيمة إحصائية هامة لدور مجروفات باطن الرحم في إثبات وجود السرطان وتحديد نوعه ودرجته.

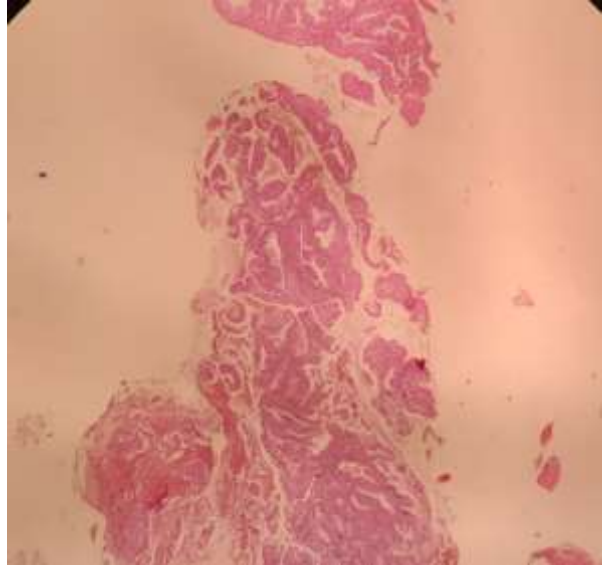


صورة رقم (15): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم نمط المشبه ببطانة الرحم درجة أولى



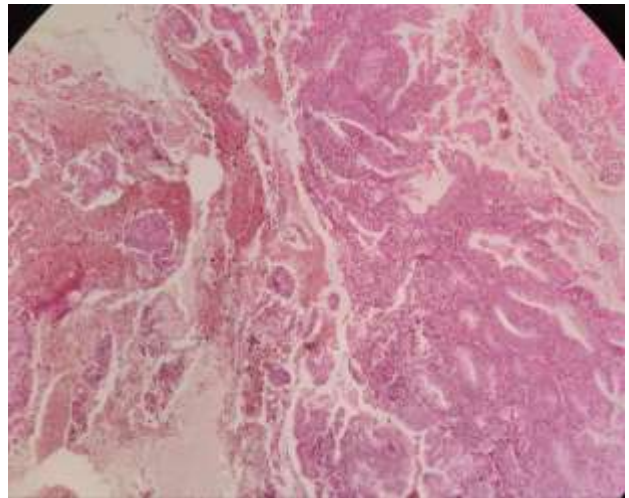
صورة رقم (16): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم نمط أول درجة أولى بتكبير

ضعيف



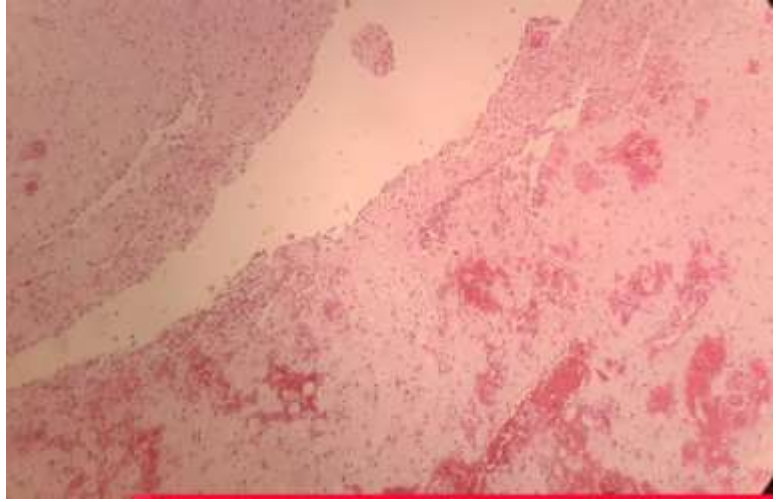
صورة رقم (17): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم نمط المشبه ببطانة الرحم

درجة ثانية



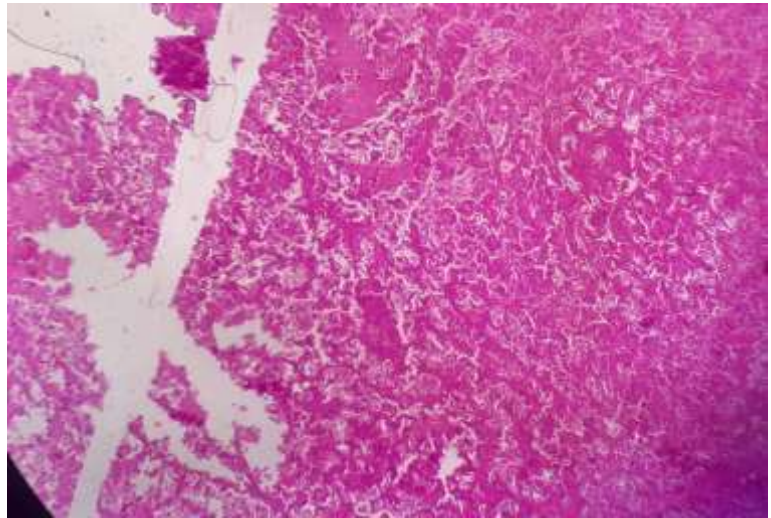
صورة رقم (18): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم نمط أول درجة ثانية بتكبير

ضعيف



صورة رقم (19): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم نمط مشبه ببطانة الرحم

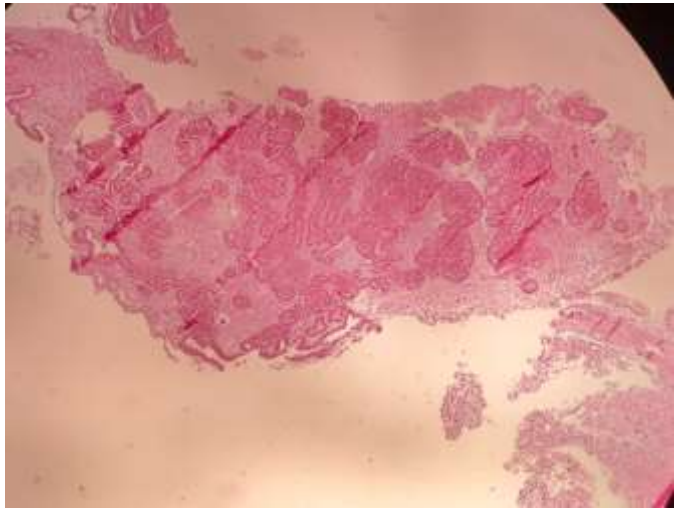
درجة ثالثة



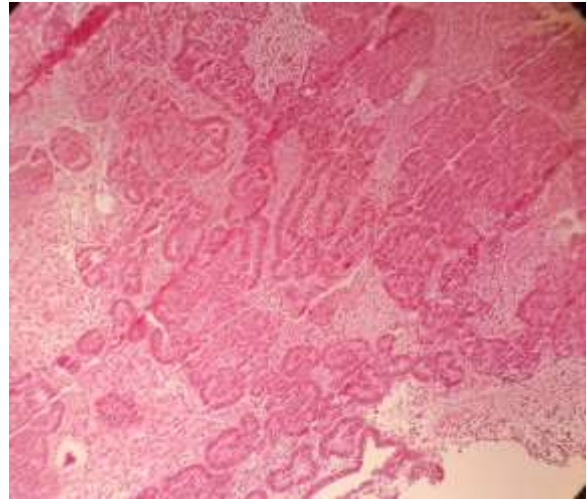
صورة رقم (20): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم نمط غدي زغابي



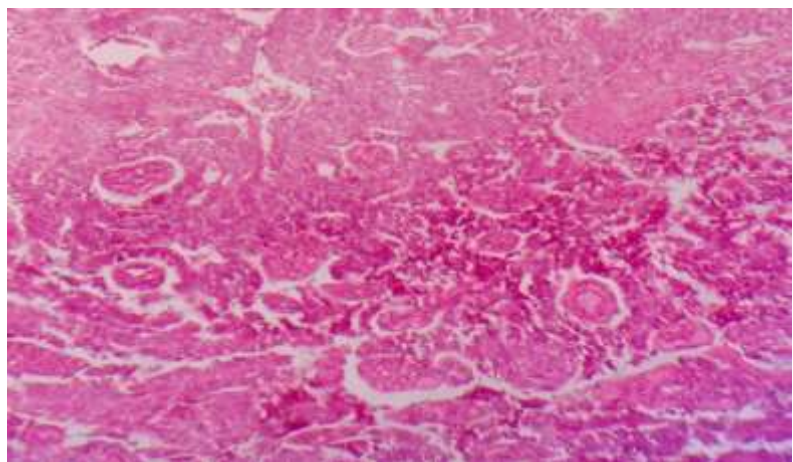
صورة رقم (21): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم مخاطية



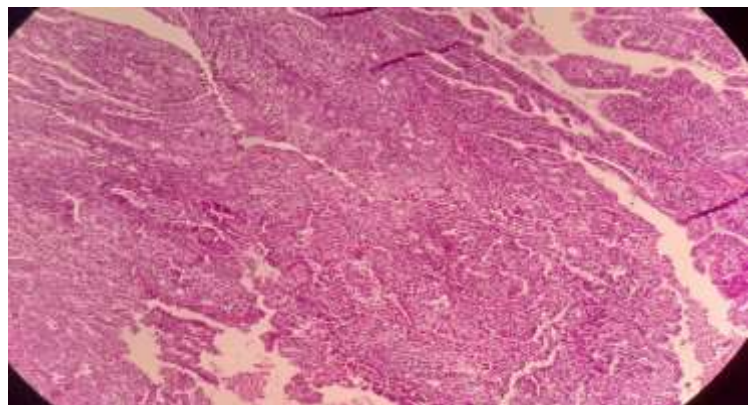
صورة رقم (22): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم نمط carcinosarcoma



صورة رقم (23): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم نمط carcinosarcoma بتكبير ضعيف



صورة رقم (24): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم غدية مع تمايز شائكي



صورة رقم (25): صورة مجهرية لسرطان بطانة الرحم مع تمايز شائكي

References المراجع

1. DANIEL, A. G., & PETERS III, W. A. (1988). Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstetrics & Gynecology*, 71(4), 612-614 .
2. Franjić, B. S., Vranješ, I. M., Milić, J., & Mrčela, M. (2020). The difference in histological grades of endometrial carcinoma in curettage and hysterectomy—cross-sectional study. *medicina*, 56(1), 36-44 .
3. Guido, R., Kanbour-Shakir, A., Rulin, M., & Christopherson, W. (1995). Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *The Journal of reproductive medicine*, 40(8), 553-555 .
4. Helpman, L., Kupets, R., Saad, R., Khalifa, M., Ismiil, N., Ghorab, Z., . . . Nofech-Mozes, S. (2010). Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15_suppl), 5072-5072 .
5. Kisielewski, F., Gajewska, M. E., Marczevska, M. J., Panek, G., Wielgoś, M., & Kamiński, P. (2016). Comparison of endometrial biopsy and postoperative hysterectomy specimen findings in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ginekologia polska*, 87(7), 488-492 .
6. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book* :Elsevier health sciences.
7. Mills, S. (2019). *Histology for pathologists*: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Rosai, J. (2011). *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*: Elsevier Health Sciences.
9. Smith-Bindman, R., Kerlikowske, K., Feldstein, V. A., Subak, L., Scheidler, J., Segal, M., . . . Grady, D. (1998). Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*, 280(17), 1510-1517 .
10. Su, H., Huang, L., Huang, K.-G., Yen, C.-F., Han, C.-M., & Lee, C.-L. (2015). Accuracy of hysteroscopic biopsy, compared to dilation and curettage, as a predictor of final pathology in patients with endometrial cancer. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54(6), 757-760 .
11. Wang, X.-y., Pan, Z.-m., Chen, X.-d., Lü, W.-g., & Xie, X. (2009). Accuracy of tumorgrade by preoperative curettage and associated clinicopathologic factors in clinical stage1 endometriod adenocarcinoma. *Chinese medical journal*, 122(16), 1843-1846 .

12. Zafer, E., BIÇAKCI, B., Atakul, T., Döğer, F. K., Cengiz ‘M., & Yüksel, H. The Tumor Grade Discrepancy in Endometrial Cancer Before and its Clinical Reflection. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 20(1), 19-24 .
13. Thompson L .(2019) . The Uterus. *Teach me anatomy*.52 .
14. Krishnamurti U et al. (2020). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma and carcinosarcoma of the endometrium . *College of American pathologists*.4, 4.

الملاحق Supplements

ملحق أول: جدول بالصور الواردة ودلالاتها

صورة رقم (1)	التطور الجنيني للجهاز التناسلي الأنثوي
صورة رقم (2)	البنية الجنينية والتشريحية للجهاز التناسلي الأنثوي
صورة رقم (3)	مرحلة الورم حسب نظام FIGO.
صورة رقم (4)	البطانة الرحمية في طور التكاثري
صورة رقم (5)	البطانة الرحمية في طور الإفرازي الباكر.
صورة رقم (6)	البطانة الرحمية في طور الإفرازي المتأخر.
صورة رقم (7)	البطانة الرحمية في طور النزف الطمثي.
صورة رقم (8)	مقارنة بين النمط الأول والثاني إضافة للتصنيف الجزيئي لسرطان بطانة الرحم.
صورة رقم (9)	سرطان بطانة الرحم نمط أول درجة أولى
صورة رقم	سرطان بطانة الرحم نمط أول درجة ثانية.

(10)	
صورة رقم (11)	سرطان بطانة الرحم نمط أول درجة ثالثة
صورة رقم (12)	كارسينوما مصلية.
صورة رقم (13)	فرط تصنع غدي لانموذجي مركب.
صورة رقم (14)	فرط تصنع غدي بلا لانموذجية
صورة من رقم (15) إلى رقم (25)	بعض الصور لبعض الحالات المدروسة ضمن مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي حول درجات وانماط سرطان بطانة الرحم بالتلوين الروتيني

ملحق ثاني: جدول بالجدول الواردة ودلالاتها

جدول (1)	يبين هذا الجدول أعمار مريضات سرطان بطانة الرحم ضمن العينة
جدول (2)	يبين هذا الجدول توزيع مرحلة الورم بين أفراد العينة
جدول (3)	يبين هذا الجدول توزيع الدرجة النسيجية ضمن مجروفات بطانة الرحم
جدول (4)	يبين هذا الجدول توزيع الدرجة النسيجية ضمن عينة استئصال الرحم

التام	
جدول (5)	يبين هذا الجدول توزيع النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم ضمن المجروفات
جدول (6)	يبين هذا الجدول توزيع النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم ضمن عينة الرحم التام
جدول (7)	يبين هذا الجدول توزيع أفراد العينة بما يخص درجة الورم قبل وبعد الاستئصال التام للرحم
جدول (8)	يبين هذا الجدول توزيع أفراد العينة بما يخص النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم قبل وبعد الاستئصال التام للرحم
جدول (9)	يبين هذا الجدول توزيع أفراد العينة بما يخص وجود أو نفي الورم قبل وبعد الاستئصال التام للرحم
جدول (10)	يبين هذا الجدول الاختبار الإحصائي المجرى لتحري الموثوقية لمجروفات بطانة الرحم بما يخص الدرجة النسيجية
جدول (11)	يبين هذا الجدول الاختبار الإحصائي المجرى لتحري الموثوقية لمجروفات بطانة الرحم بما يخص النمط النسيجي للورم
جدول (12)	يبين الجدول المقارنة بين نتائج دراستي والدراسة التركيبية الأولى
جدول (13)	يبين الجدول نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الصينية
جدول (14)	يبين الجدول نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة البريطانية
جدول (15)	يبين الجدول نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة التركيبية الثانية

جدول (16)	يبين الجدول نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة التايوانية
جدول (17)	يبين الجدول نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الكرواتية
جدول (18)	يبين الجدول نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الأمريكية

ملحق ثالث: جدول بالمخططات الواردة ودلالاتها

مخطط (1)	يبين هذا المخطط النسب المئوية لتوزع أعمار مريضات سرطان بطانة الرحم
مخطط (2)	يبين هذا المخطط النسب المئوية لتوزع مرحلة الورم بين أفراد العينة
مخطط (3)	يبين هذا المخطط النسبة المئوية لتوزع الدرجة النسيجية ضمن مجروفات بطانة الرحم
مخطط (4)	يبين هذا المخطط النسبة المئوية لتوزع الدرجة النسيجية ضمن عينة الرحم التام لمريضات العينة المدروسة
مخطط (5)	يبين هذا المخطط توزع النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم ضمن المجروفات
مخطط (6)	يبين هذا المخطط النسبة المئوية لتوزع النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم ضمن عينة الرحم التام
مخطط (7)	يبين هذا المخطط مدى التوافق بين المجروفات والرحم التام في تحديد درجة الورم
مخطط (8)	يبين هذا المخطط مدى التوافق بين المجروفات والرحم التام في

تحديد النمط النسيجي لسرطان بطانة الرحم	
مخطط (9)	يبين هذا المخطط نسبة التوافق العالية للمجروفات في كشف الورم
مخطط رقم (10)	يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة التركيبية الأولى
مخطط رقم (11)	يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الصينية
مخطط رقم (12)	يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة البريطانية
مخطط رقم (13)	يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة التركيبية الثانية
مخطط رقم (14)	يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة التايوانية
مخطط رقم (15)	يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الكرواتية
مخطط رقم (16)	يبين المخطط نتائج المقارنة بين دراستي والدراسة الأمريكية