الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

بحث علمي أعد لنيل إجازة بكالوريوس في الصيدلة

بعنوان :

# (الأورام النسائية)

# (Gynecological tumors)

إعداد :

هيلين جيجان محمود  سالي مازن العلاوي  ليانا عبدالكريم العبيد

بإشراف :

الاستاذ الدكتور : انس رجب

العام الدراسي 2025-2026

**بسم الله الرحمن الرحيم**

وفي نهاية المشوار الأكاديمي كان لابد من كلمة شكر ووقفة امتنان وتقدير لمجموع الدكاترة الذين قاموا بتعليمنا على مر السنوات والذين كونوا شخصيتنا خصلة خصلة حتى وصلنا لآخر المحطات والشكر والتقدير الأكبر لدكاترة الفئة الذين تفانوا بالعطاء ولم يبخلوا علينا بالمعلومة وكانت توجيهاتهم الحكيمة سببا رئيسيا لما توصلنا اليه قواعدكم الصارمة ونقاشاتكم البناءة اثمرت هذا الابداع الذي كان نتيجة عمل جماعي مشترك فيما بيننا .....

وأخص بالشكر الدكتور **د.انس رجب**

والى اساتذتي ودكاترتي لكم امتناني دائما

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**المحتويات**

**مقدمة .....ص6**

**الفصل الأول: أقسام السبيل التناسلي والتكوين التشريحي.....ص7**

**الفصل الثاني: المنشأ الجنيني للجهاز التناسلي الأنثوي .....ص23**

**الفصل الثالث: الغدد الصم والهرمونات.....ص32**

**الفصل الرابع: الهرمونات الجنسية والتركيب الحيوي.....ص45**

**الفصل الخامس: عسرة تصنع وسرطان عنق الرحم .....ص57**

**الفصل السادس: سرطان الفرج والمهبل .....ص74**

**الفصل السابع: سرطان جسم الرحم.....ص82**

**الفصل الثامن: سرطان المبيض .....ص100**

**الفصل التاسع: مبادئ معالجة السرطان .....ص117**

**الفصل العاشر:تشخيص سرطان عنق الرحم والآفات ما قبل السرطانية بواسطة الذكاء الاصطناعي.....ص*139***

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## مقدمة:

**يُعدّ علم الأورام النسائية(Gynecologic Oncology)** أحد أكثر الفروع الطبية حيوية وتعقيداً في الطب الحديث؛ فهو يمثل نقطة الالتقاء الجوهرية بين الجراحة النسائية، وعلم الأورام السريري، والبيولوجيا الجزيئية. تنبع أهمية هذا التخصص من كونه يواجه مجموعة من السرطانات التي لا تزال تشكل تحدياً حقيقياً للصحة العامة عالمياً، مثل سرطانات المبيض، والرحم، وعنق الرحم، والتي تؤثر بشكل مباشر ليس فقط على معدلات البقاء على قيد الحياة، بل وعلى الهوية الأنثوية وجودة الحياة والقدرة الإنجابية للمرأة.

لقد قطع هذا العلم أشواطاً هائلة في العقود الأخيرة؛ فبعد أن كانت الخيارات العلاجية تقتصر على الجراحات الجذرية الواسعة، انتقلنا اليوم إلى عصر "الجراحة الدقيقة" باستخدام الروبوت وتقنيات المنظار المتطورة، وبالتوازي مع ذلك، أحدثت الثورة الجزيئية تحولاً جذرياً في فهمنا لآلية نشوء الأورام، مما فتح الباب أمام العلاجات المناعية والموجهة التي تستهدف الخلايا السرطانية بدقة متناهية، مقللةً بذلك من الآثار الجانبية المنهكة للعلاجات التقليدية.

ومع هذا التقدم التقني، لا يزال الطريق محفوفاً بالتحديات؛ فمعضلة التشخيص المبكر لا تزال قائمة، خاصة في أورام المبيض التي غالباً ما تُكتشف في مراحل متأخرة نتيجة لغياب الأعراض النوعية، مما يضع عبئاً كبيراً على عاتق الطبيب في ضرورة تطوير بروتوكولات استقصائية أكثر حساسية. وهنا تبرز أهمية الوعي المجتمعي والبرامج الوطنية للكشف المبكر (مثل مسحة عنق الرحم ولقاح *HPV*) كحجر زاوية في خفض معدلات الإصابة والوفيات.

إضافة إلى الجانب السريري، يطرح علم الأورام النسائية أبعاداً أخلاقية وإنسانية بالغة الحساسية؛ فقرار العلاج لا يعتمد فقط على المرحلة النسيجية للورم، بل يتطلب موازنة دقيقة بين استئصال المرض والحفاظ على الخصوبة (*Fertility-Sparing Surgery*) لدى المريضات في سن الإنجاب، مما يفرض على الطبيب دوراً يتجاوز المعالجة التقنية إلى الدعم النفسي والاجتماعي المتكامل. كما أن التفاوت العالمي في الوصول إلى هذه التقنيات الحديثة يضع المجتمع الطبي أمام مسؤولية أخلاقية لضمان عدالة الرعاية الصحية.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

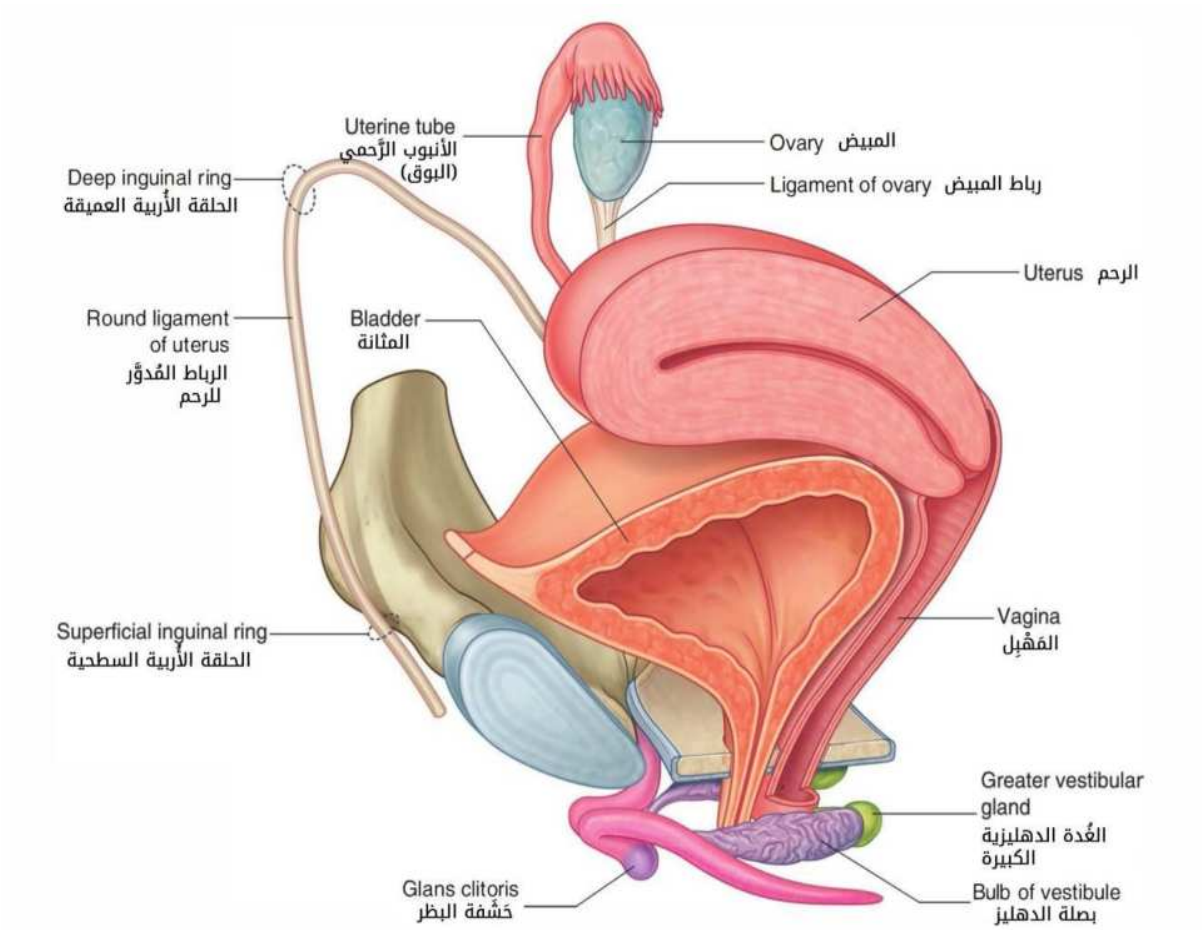
يأتي هذا المشروع النظري ليسلط الضوء على هذه الجوانب المتعددة، من خلال مراجعة تحليلية شاملة لأحدث الأدبيات الطبية والبروتوكولات العالمية. ويهدف البحث إلى تقديم مرجع نظري رصين يستعرض آليات التشخيص الحديثة، والخيارات العلاجية المبتكرة، مع التركيز على الرؤية المستقبلية لهذا التخصص، بما يساهم في إثراء المحتوى العلمي للباحثين وطلاب الطب، ويمهد الطريق لفهم أعمق لهذا المجال الذي يجمع بين دقة العلم وإنسانية الطب.

# الفصل الأول

# أقسام السبيل التناسلي والتكوين التشريحي

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

تتألف الأعضاء التناسلية الأنثوية الخارجية من الفرج أما الأعضاء الأنثوية الداخلية فهي المهبل، الرحم ،البوقين،المبيضين




**شكل يوضح أقسام جهاز التكاثر الأنثوي**

**الفرجThe valva**

يعد الفرج من الأعضاء الخارجية حيث يتألف الفرج من الشفرين الكبيرين، الشفرين الصغيرين، الدهليز، البظر ، غشاء البكارة، العضلة البصلية الكهفية، البصلتان الكهفيتان، غدتا بارتولان، والغدد جانب الإحليل غدد سكين) و جبل الزهرة[1].

**الشفران الكبيران labium majus**

طيان كبيرتان تحتويان على غدد عرقية و دهنية ضمن نسيج شحمي و ضام و مغطاتان بالجلد، تلتقى الطيتان في الأعلى لتشكلا جبل الزهرة الذي يغطى الجزء السفلي لارتفاق العانة و يكون مغطى بالشعر ذو الحدود العليا الأفقية، كما توجد الأشعار على الوجه الوحشي للشفر الكبير يلتقى الشفران الكبيران في الخلف ليشكلا الصوار الخلفي، كما يحوي الشفران الكبيران في مرحلة الطفولة كمية قليلة من النسيج الشحمي، وكذلك الحال في الأعمار المتقدمة حيث يضمر النسيج الشحمي، و لهذا يكون الشفران الكبيران صغيري الحجم في هذه الفئات العمرية.

**الشفران الصغيران labium minus**: طيتان جلديتان صغيرتان مسطحتان و حساستان تحويان نسيج ضام و بعض الغدد الدهنية ولا تحويان نسيجاً شحمياً و لا يوجد عليهما أشعار ينقسم في الأمام إلى قسمين الأول يمر فوق البظر ليشكل قلفة البظر، والآخر يمر تحته ليشكل ما يقابل اللجام عند الذكر. يلتحم الشفران الصغيران في الخلف ليشكلا العويكشة و التي غالباً ما تتمزق أثناء الولادة الطبيعية.

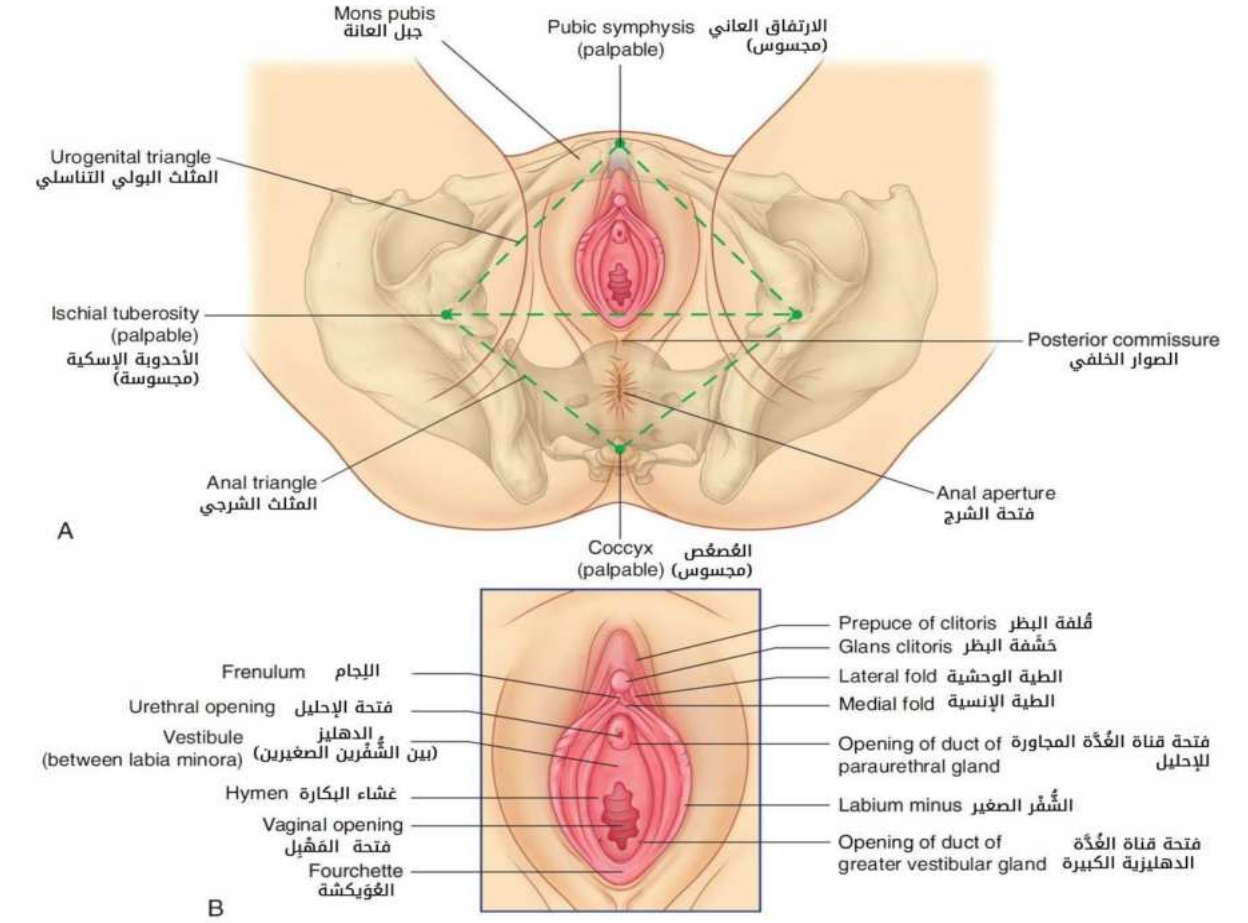
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**الدهليزVestibule:**

و هو الفتحة المحصورة بالشفرين الصغيرين من الجانبين، و تحتوي على صماخ الإحليل الظاهر و غشاء البكارة الذي يتوضع إلى الداخل و يحيط بفوهة المهبل.

**البظر ditoris**: يعلو الدهليز ويتكون من نسيج ناعظ، وهو من أهم مناطق الإثارة عند المرأة تكون حشفة وقلفة البظر مرئيتين بشكل طبيعي، ويمكن جس جسم البظر على امتداد السطح السفلي لارتفاق العانة كبنية تشبه الحبل

[1] - *clinical anatomy by Snell and richarad 11th*




**شكل توضيحي يبين مكونات الفرج**

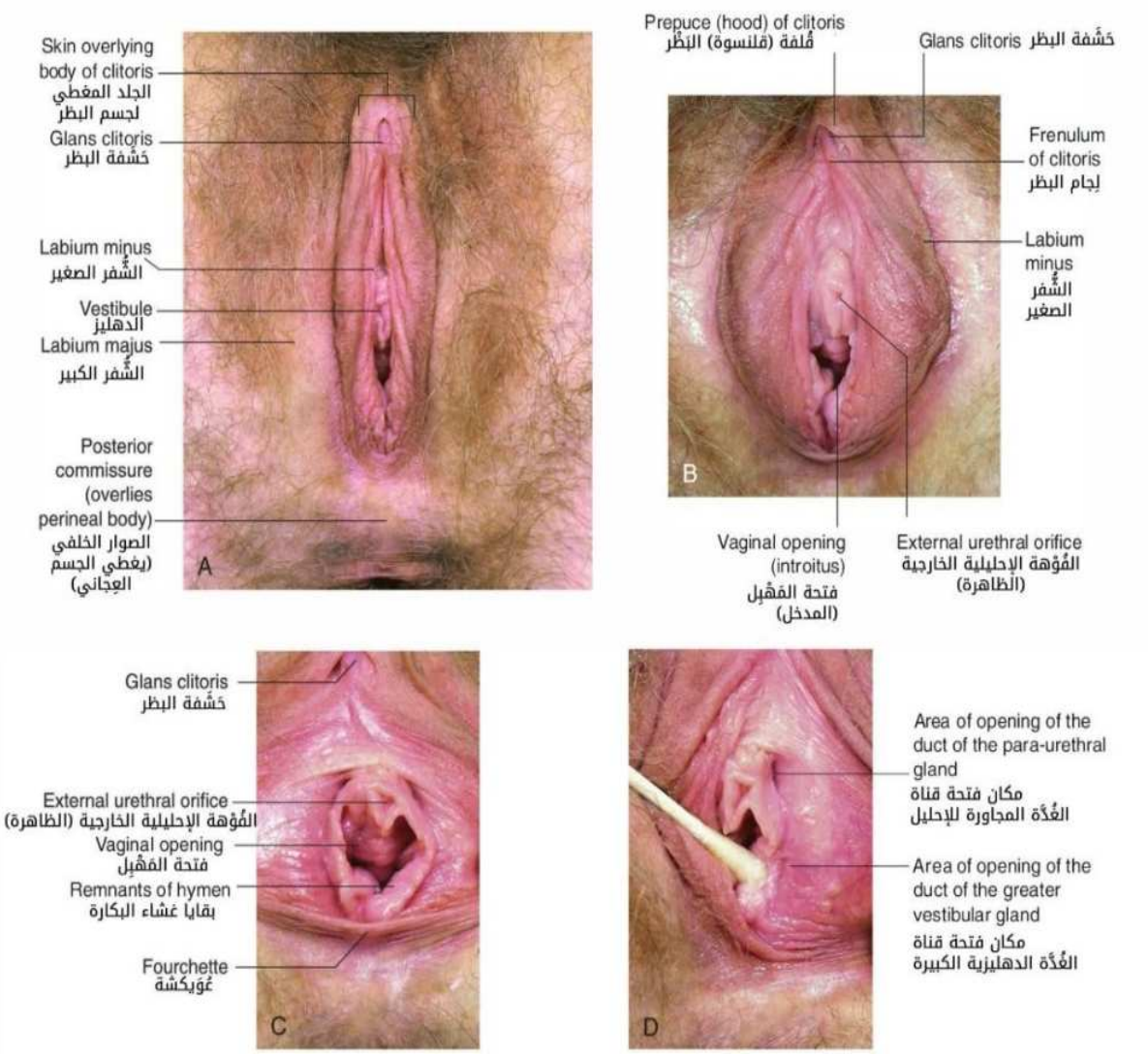
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## غشاء البكارة: hyemen

غشاء غير كامل يحيط بفوهة المهبل. و يمتلك فتحة واحدة أو عدة فتحات تسمح لدم الطمث بالعبور حيث يتمزق عادة بعد الجماع الأول و يحدث القليل من النزف كون الغشاء قليل التوعية، ولكنه في بعض الحالات لا يتمزق حتى الولادة، حيث يبقى بعض البقايا فقط و تسمى الحليمات الآسية.

## البصلتان الكهفيتان :

تقعان على جانبي فوهة المهبل بعمق العضلة البصلية الكهفية، وهما عضوان ناعظان ،ويوجد في جزئها الخلفي الوحشي غدة بارتولان و التي تماثل غدة كوبر عند الذكر تكون الغدة بحجم البازلاء وهي غير مجسوسة إلا إذا أصيبت بإنتان. وتنفتح بقناة بطول 2 سم بين العويكشة وغشاء البكارة، **وتكون مبطنة بخلايا أسطوانية تفرز مادة مخاطية قلوية خلال العملية الجنسية أما التروية الفرج الدموية عبر الشريان الإستحيائي الباطن فرع الحرقفي الباطن والإستحيائي الظاهر فرع الفخذي)، التصريف اللمفي** إلى العقد الفخذية السطحية والعميقة و الحرقفية الظاهرة، ويتم النزح من جسم البظر إلى العقد الحرقفية الباطنة مباشرة.




**شكل توضيحي للفرج**

## المهبل *THE VAGINA:*

المهبل هو غمد ليفي عضلي يمتد إلى الأعلى و الخلف من الدهليز بزاوية 85% عن الأفق و مواز لمستوى حافة الحوض عندما تقف المرأة بشكل مستقيم. تكون جدر المهبل بشكل طبيعي متقاربة، ويصبح مجوفاً و يأخذ شكل حرف *H* في المقطع العرضي في الثلث المتوسط في الثلث السفلي للمهبل يكون القطر الأمامي الخلفي هو القطر الأكبر ليصبح القطر المعترض هو الأكبر في المستوى الأعلى و معرفة ذلك مهمة عند تطبيق المبعد المهبلي ثنائي المصراع.

تشكل الظهارية المبطنة للمهبل طيات أو تغصنات تتوضع في نمط دائري.

طول الجدار الأمامي للمهبل 7 سم و يكون الجدار الخلفي أطول بحوالي 2 سم. ينقسم قبو المهبل إلى أربعة أقبية بواسطة العنق المتبارز ضمن المهبل و هي القبو الأمامي، الخلفي و الجانبيين.

يكون جدار المهبل الأمامي على تماس وثيق مع الإحليل و قاعدة المثانة الجدار الخلفي في ثلثه السفلي يفصله عن المستقيم مجموعة من العضلات و اللفافة والتي تشكل جسم العجان، في حين يكون على تماس مباشر مع المستقيم في القسم الأعلى. و يغطى الربع العلوي مع قبو المهبل الخلفي ببريتوان رنج دو غلاس

يمتد الشريان الرحمي و الحالب فوق كل قبو جانبي على بعد 1 سم. يندمج الجدار الجانبي في الثلث المتوسط مع العضلة الرافعة للشرج و يشكلان مع عضلية المهبل إحدى دعائم الرحم.

يبطن المهبل ظهارة مطبقة شائكة غير متقرنة تتكون من 10-30 صف من الخلايا تستند إلى غشاء قاعدي يرتكز عليه خلايا قاعدية تتمايز لتعطى الطبقات الأعلى تحتوي الخلايا السطحية و بعض المتوسطة على الغليكوجين.الاندروجين.

## الرحم *THE UTERS :*

تخضع ظهارة المهبل لتغيرات دورية خلال الدورة الطمثية و خلال الحمل تحت تأثير الإستروجين، البروجسترون ولا تفرز خلايا المهبل المخاط، لكن المفرزات تتسرب بين الخلايا لترطب المهبل تتوسف الخلايا السطحية باستمرار التحرر محتواها من الغليكوجين و الذي تحوله عصيات دودير لاين ( العصيات اللبنية إلى حمض اللبن، مما يجعل الوسط في المهبل حامضياً مقاوماً للجراثيم. يمكن الخلايا الظهارة المهبلية امتصاص الأدوية خاصة الإستروجين.

التروية الدموية من الشرايين الرحمية و المهبلية من الحرقفي الباطن. النزح اللمفي: الثلث السفلي إلى العقد الإليوية السفلية، الثلثين العلويين إلى العقد الحرقفية الباطنة و السادة و العجزية.

عضو عضلي أجوف سميك الجدار له شكل إجاصة قمتها تشكل عنق الرحم الذي يتبارز ضمن المهبل يتوضع الرحم في منتصف الحوض الحقيقي بين المثانة والمستقيم. يرتبط مع جوف البريتوان عبر نفيري فالوب من الأعلى و مع الخارج عبر المهبل من الأسفل..

أبعاد الرحم 9 سم طول و 6 سم عرض و 4 سم قطر أمامي خلفي. وزنه بين 40-60، وسماكة جداره 1-2 سم، طول جوفه حوالي 7 سم.

يتكون من طبقة مصلية خارجية وعضلية متوسطة تتألف من ثلاث طبقات عضلية خارجية طولانية وداخلية دائرية و الطبقة المتوسطة المشكلة من ألياف مائلة متشابكة مع بعضها و تشكل الكتلة الكبرى، وأخيراً الطبقة الداخلية وتسمى بطانة الرحم المكونة من غدد أنبوبية و لحمة و نسيج ضام. يتألف الرحم من ثلاثة أجزاء هي جسم الرحم، البرزخ و

عنق الرحم. يقسم جسم الرحم إلى قعر الرحم أعلى مكان انفتاح البوقين، و قرني الرحم في مكان انفتاح البوقين على الرحم، والجسم تحت مستوى انفتاح البوقين و حتى البرزخ.

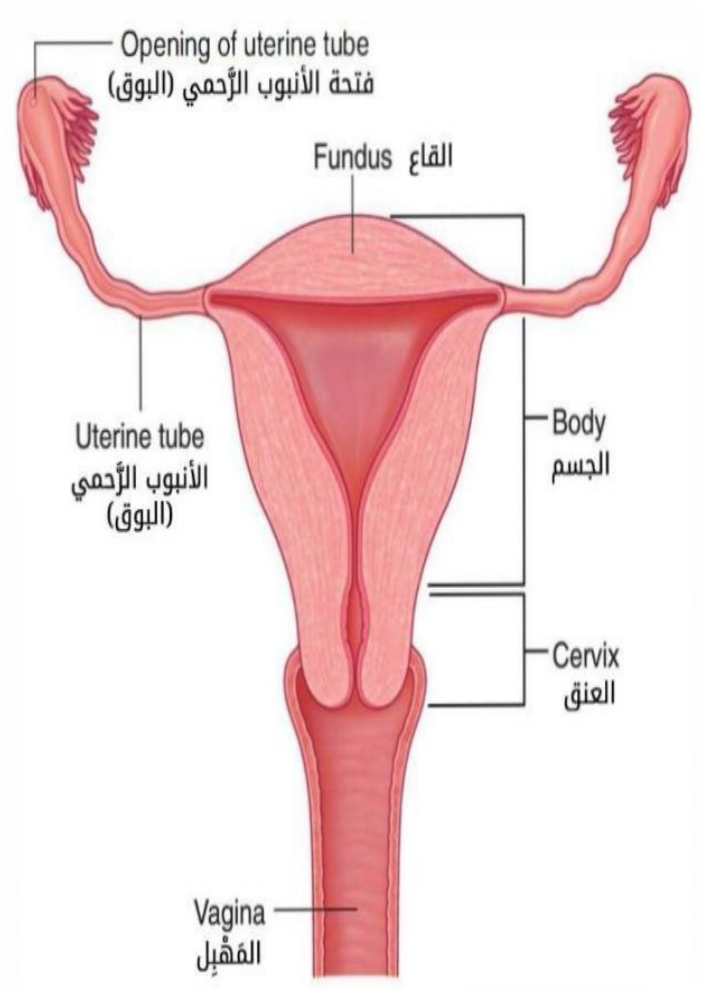
برزخ الرحم يكون بسماكة 0.5 سم و يفصل جسم الرحم عن عنق الرحم.

عنق الرحم له شكل اسطواني و يقيس حوالي 3 سم طولاً، يتبارز نصفه ضمن المهبل حيث يغطى القسم المتبارز ضمن المهبل ببشرة رصفية تلتقي مع البشرة الأسطوانية المبطنة للقناة العنقية قرب أو عند الفوهة الظاهرة.

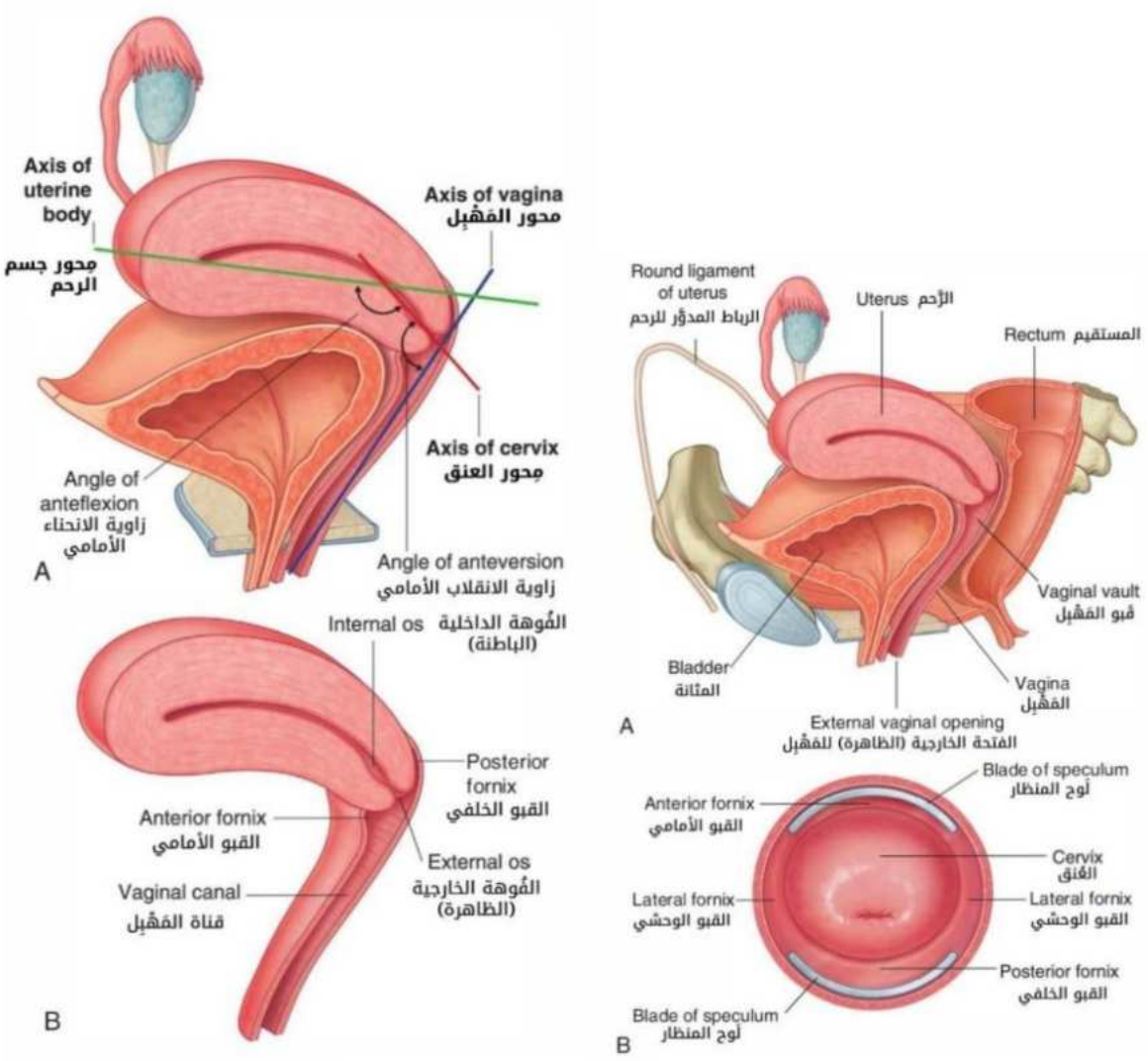
تصل القناة العنقية جوف الرحم مع المهبل. وتقوم الظهارة الأسطوانية المبطنة لها بإفراز المخاط و الذي تخضع نوعيته و كميته لتغيرات دورية تحت تأثير الهرمونات الجنسية.

أما **المجاورات** تميل الرحم للأمام مشكلاً زاوية 90 درجة مع محور المهبل، وتكون حرة الحركة تنفصل الرحم من الأمام عن المثانة بجيب رحمي مثاني و من الخلف تكون على تماس مع الثرب والعرى المعوية تغطى السطوح الأمامية و الخلفية بالبريتوان و تكون السطوح الجانبية على تماس مباشر مع الرباط العريض و في الأسفل مع النسيج الضام الضفائر الوريدية، الشرايين، الأعصاب و الحالب و التي تشكل بمجموعها مكونات جنيب الرحم.

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY




شكل يظهر الرحم و البوقين و المهبل




الشكل يظهر زاوية الانقلاب و الانحناء الأمامي و تبارز العنق ضمن المهبل و مجاورات الرحم الأمامي ة و أقبية المهبل

## دعائم الرحم:

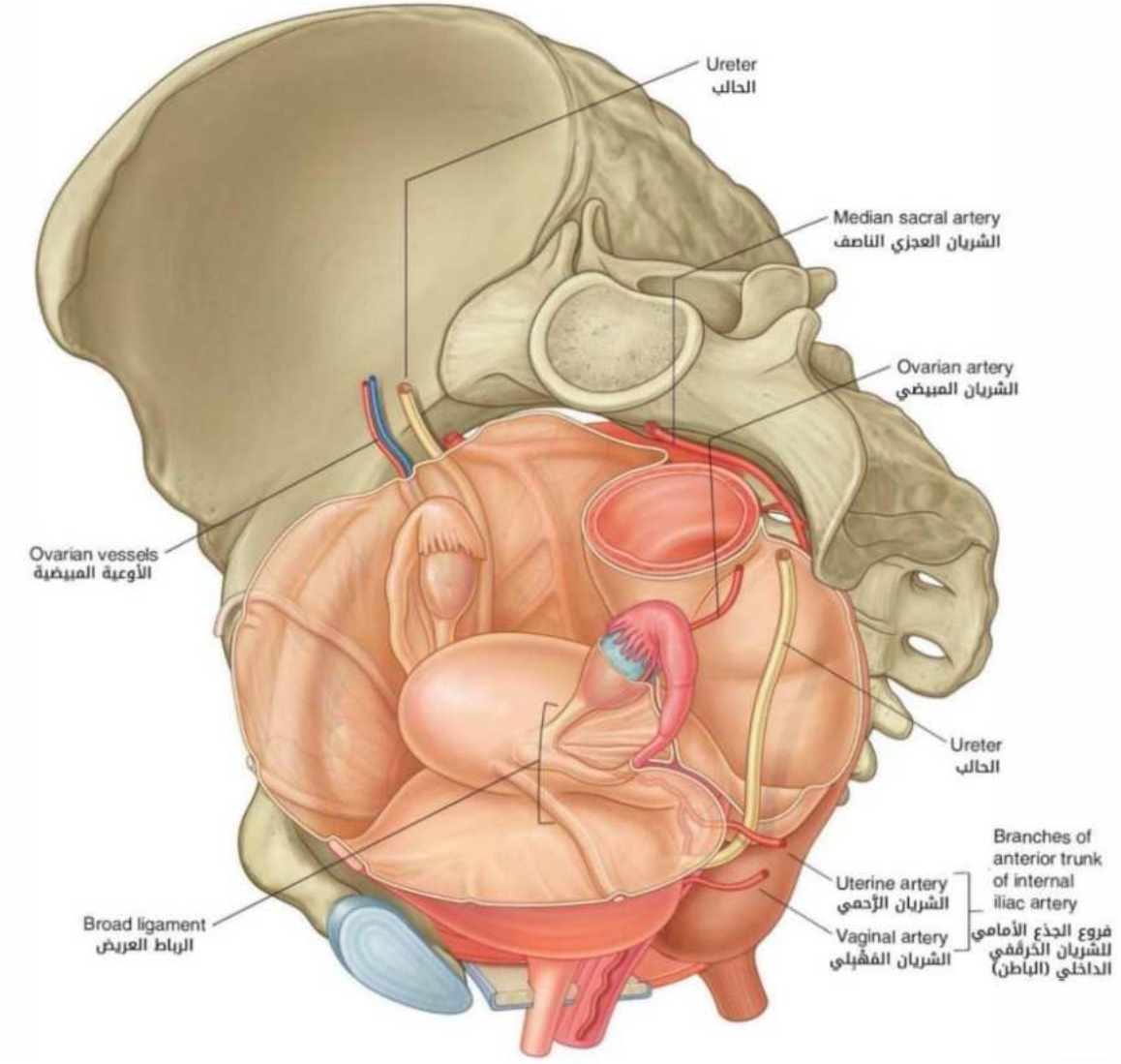
تشكله الأربطة الرحمية العجزية و الرباطان الأساسيان إضافة للدعم المتشكل من ألياف العضلة الرافعة للشرج المتشابكة مع الثلث المتوسط لغمد المهبل العضلي. اللفافة العنقية العانية للرباط العريض من الجانبين، الأربطة المدورة تلعب دوراً صغيراً في المحافظة على وضعية الانعطاف الأمامي للرحم.

التروية الدموية من الشرايين الرحمية المتفرعة من الحرقفي الباطن، يمر كل شريان رحمي في قاعدة الرباط العريض فوق الحالب و يتصالب معه مشكلاً زاوية قائمة ( الماء تحت الجسر و ذلك على بعد 1 سم وحشي الجزء فوق المهبل للعنق.

## النزح اللمفي:

إلى العقد جانب الأبهر، الفخذية السطحية من العنق إلى عقدة وحشية العقدة جانب الرحم و منها إلى العقد الحرقفية الباطنة والعقد السادة. وبعض الأوعية تمر مع الرباط الرحمى العجزي إلى العقد العجزية

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY




الشكل يظهر تصالب الشريان الرحمي مع الحالب .

**نفيرا فالوب The Fallopian tube s or oviducts :**

أنبوبان عضليان صغيران، واحد في كل طرف يبلغ طول أنبوب فالوب 10 سم

**يقسم أنبوب فالوب إلى أربعة أقسام**

-**الصيوان** و هو القسم البعيد ويتضمن الفوهة البطنية قمعية الشكل مع وجود الخمل و يتوضع قرب المبيض.

-**المجل:** القسم الأطول.

-**البرزخ** ويكون ضيقاً و ذا جدار سميك.

-**الجزء الخلالي** الجزء القصير و الضيق من البوق و الذي يتوضع ضمن جدار الرحم.

يبطن البوق بخلايا ظهارية نصفها مفرز للمخاط و النصف الثاني مهدب يندفع المخاط باتجاه الرحم بفعل حركة الأهداب و الحركات التمعجية لعضلات البوق، و يكون المخاط غنياً بالبروتين و يمكن أن يؤمن التغذية للبيضة الملقحة خلال حركتها ضمن البوق

**المبيض THE OVARY :**

له شكل بيضاوي، يتوضع ضمن الحفرة المبيضية بجانب الجدار الوحشي للحوض. يختلف حجم المبيض بين النساء وخلال الأوقات المختلفة للدورة و حسب العمر فهو صغير عند الطفلات و بعد سن الضهي و يكون أكبر حجماً خلال سنوات النشاط التناسلي حيث تكون أبعاده (3.5 سم طولاً، 2 سم عرضاً، 1 سم ثخانة(

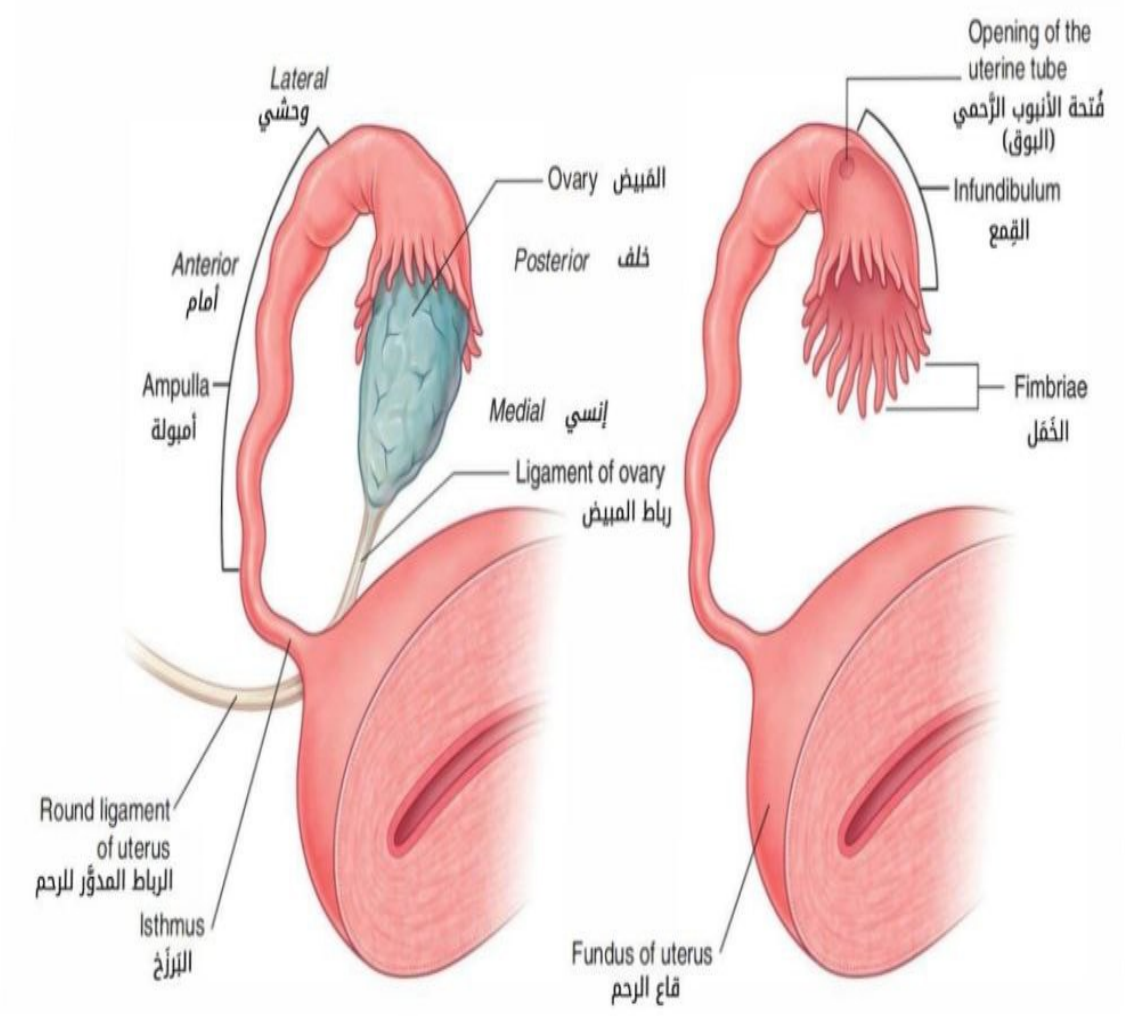
يتصل كل مبيض مع الوريقة الخلفية للرباط العريض بطية بريتوانية تدعى مساريقا المبيض تمر من خلالها الأعصاب و الأوعية المبيضية. و يتصل بالرحم من خلال الرباط المبيضي.

التروية الدموية تروية المبيض و البوقين و نزحهما اللمفى متماثلة. ويسمى كلا العضوين الملحقات الرحمية. التروية الشريانية من الشريان المبيضي المتفرع من الأبهر البطني تحت الشريان الكلوي حيث تصل الأوعية للمبيض ضمن طية بريتوانية تمتد من جانب الحوض إلى المبيض تدعى الرباط القمعي الحوضي.

الوريد المبيضي الأيمن يصب في الوريد الأجوف السفلي، ويصب الوريد المبيضي الأيسر في الوريد الكلوي الأيسر.

النزح اللمفى من الملحقات إلى العقد جانب الأبهرية.

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY




شكل يظهر أقسام أنبوب فالوب

## قاع الحوض *Pelvic foor:*

يتكون قاع الحوض من مجموعة العضلات الرافعة للشرج التي تنشأ من جانبي الحوض و العضلة العصعصية. تتألف العضلة الرافعة للشرج من ثلاثة أجزاء العضلة العانية العصعصية، العضلة العانية المستقيمية، و العضلة الحرقفية العصعصية.

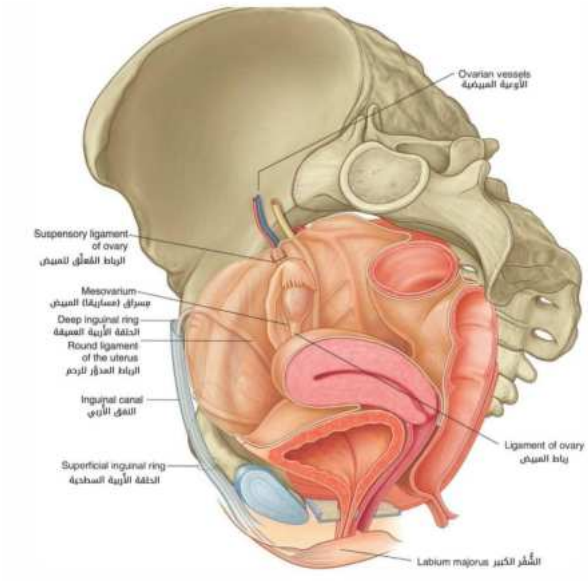
تشكل العضلتان المنحدرتان للأمام و الأسفل حزاماً عضلياً يمر عبره الإحليل و المهبل و المستقيم، إن العضلات المغلفة باللفافة تشكل الحجاب الحوضي.

## العجان *Perineum :*

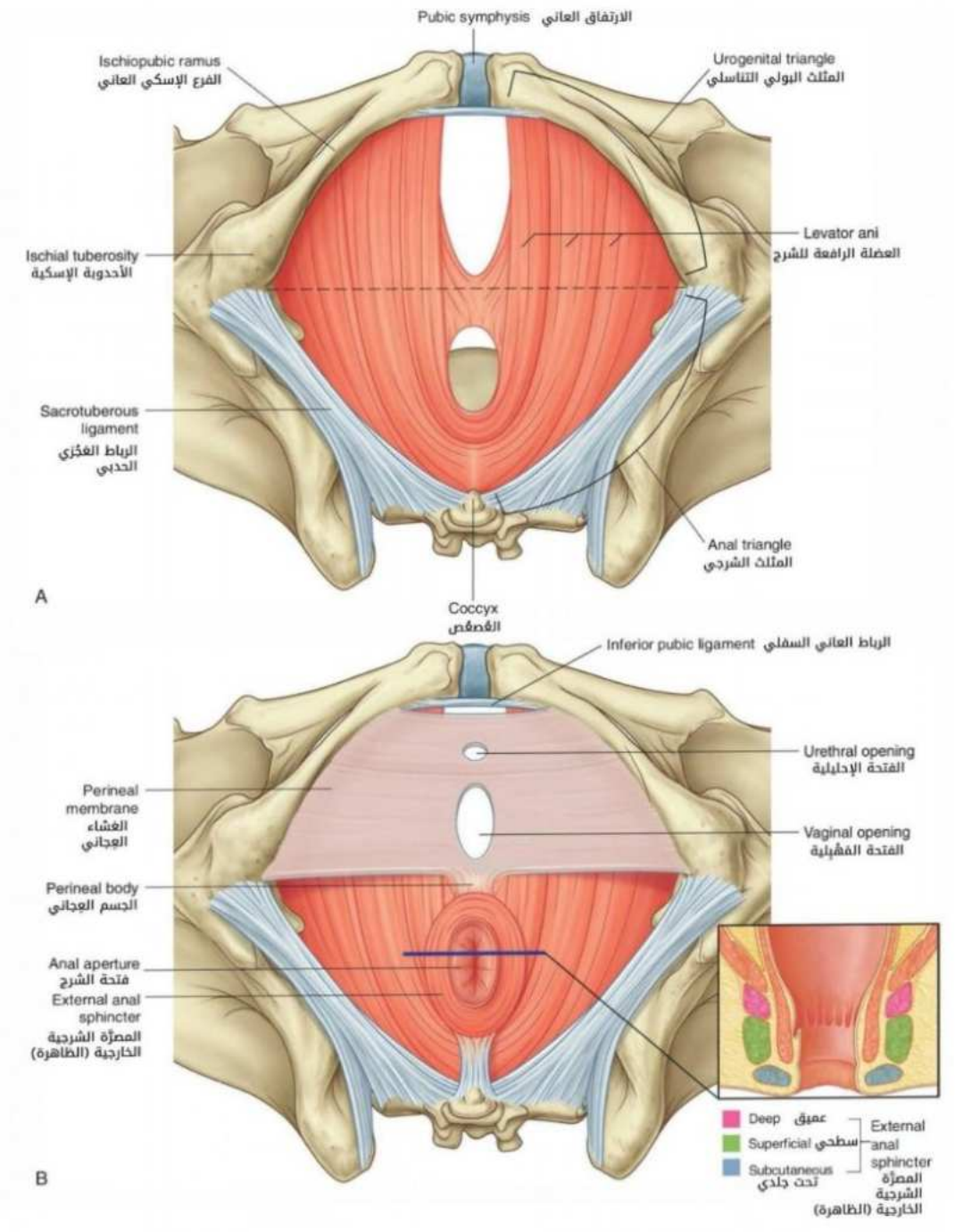
العجان ( الجسم العجاني هو النسيج الذي يتوضع بعد الحجاب الحوضي. و يمتد بين المهبل و الشرج. هرمي الشكل و محدد من الأعلى بالسطح السفلي للحجاب الحوضي و من الجانب بعظام و أربطة مخرج الحوض و من الأسفل بالفرج و الشرج. و يمكن تقسيمه بالعضلات المستعرضة العجانية إلى المثلث البولي التناسلي في الأمام و المثلث الشرجي في الخلف

يحتوي العجان على عدد من العضلات السطحية المستعرضة العجانية السطحية والجزء الأمامي من معصرة الشرج الخارجية. وهو موعى بشدة و يحتوي على الكثير من النسيج الدهني. يتأذى عادة خلال ولادة الجنين.

الجامعة السورية الخاصة
SYF ITY




المبيض و الرباط العريض




حدود و سقف العجان.

# الفصل الثاني

# التطور الجنيني و الشذوذات الخلقية للجهاز التناسلي الأنثوي

# Embryology and congenital anomalies of the female genital system

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

*X* سيتطور إلى ذكر في حين أن وجود صبغيين *X* يحدد جنس الإنسان وراثياً فالإنسان الذي يملك الصبغي ٧ و الصبغي .يعني التطور إلى أنثى

**تطور الأقناد gonads development:**

لا يمكن التمييز ما بين الجنين المذكر أو المؤنث قبل الأسبوع السابع من تطور المضغة حيث بوجود الصبغي لا يمكن تحديد الخصية نسيجياً في الأسبوع السابع أما في غيابه فستتطور الخصائص المبيضية بين الأسبوعين 12 و 14 من .الحياة الجنينية، حيث تتشكل الأقناد اعتباراً من العرف التناسلي

ان وجود منطقة تحديد الجنس *(Sex determining region) (SRY* على الصبغي و هي المسؤولة عن تطور الأقناد إلى خصى و هذه بدورها ستحتوي على خلايا سيرتولي وخلايا لا يديغ إضافة للخلايا الإنتاشية.

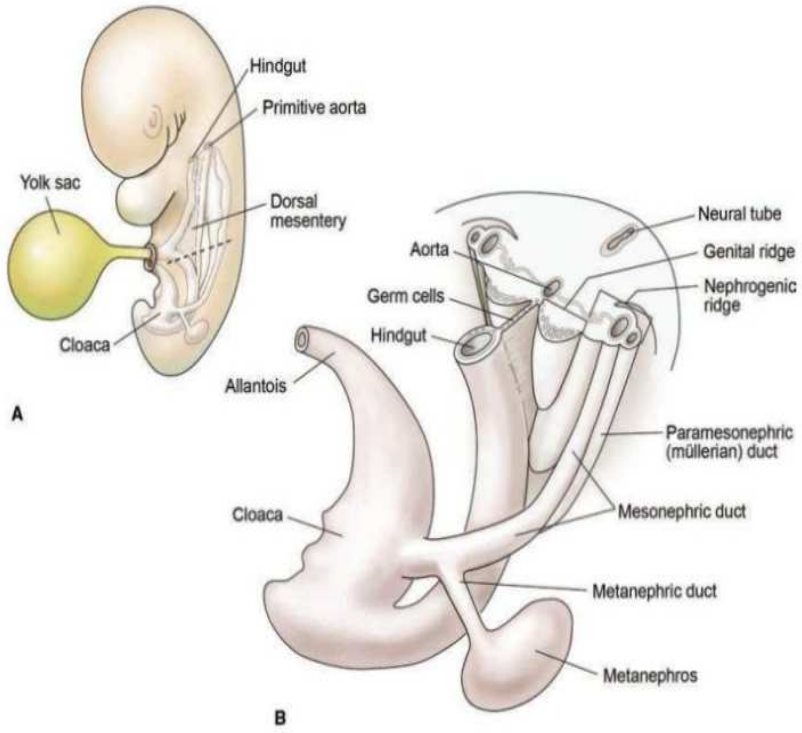
تقوم خلايا سيرتولي بإفراز الهرمون المضاد لمولر *AMH* المسؤول عن تراجع أقنية موللر، في حين تقوم خلايا لا يديغ. بإقرار التستوسترون الذي يحث قناة وولف في الجهة الموافقة على التطور لتشكيل البربخ والحويصل المنوي والأسهر كما أن التستوسترون و الذي هيدروتستوسترون *DHT* أساسيان في تطور المظهر الشكلي الذكري حيث أنهما يحددا تطور الأعضاء التناسلية الذكرية الداخلية والخارجية.

أما في غياب الصبعي و بالتالي المنطقة *SRY* فإن الأقناد ستتمايز إلى مبيضين يحويان خلايا صندوقية مشتقة من أصل الحمي متوسطى و خلايا حبيبية ) من أصل بشروي جوفي إضافة إلى الخلايا المنتشة ( التي تهاجر من الكيس المحي إلى النسيج المتوسطي للعرف البولي التناسلي من الأسبوع الثالث حتى الثامن للإلقاح*(.*

يبدأ تمييز الجريبات اعتبارا من الأسبوع عشرين حيث تحاط الخلية المنتشة بالخلايا الحبيبية ويقدر عدد الخلايا المنتشة في الأسبوع عشرين بحوالي 5-7 مليون خلية ليتبقى منها حوالي 300 ألف خلية بعمر 7 سنوات.

تبدأ الخلية المنسلية البيضية خلال الثلث الثالث من الحمل الانقسام المنصف و لكنها تتوقف في المرحلة الأولى منه و المدعى حينا بالخلية البيضية الأولية (*PRIMARY DOCYTES*) للعود و تستأنف الانقسام بعد حدوث الإباضة بعد البلوغ[2]

[2] *An_Evidence_Based_Clinical_Textbook_In_Obstetrics_&_Gynaecology -CHAPTER-30-618-*



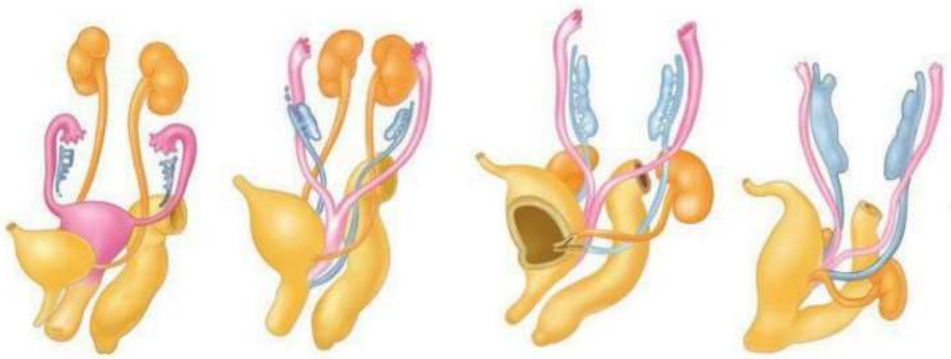

**شكل يوضح تطور الجنين**

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**تطور الأعضاء التناسلية الأنثوية الباطنة female internal genital development:**

ينشأ الرحم والبوقان العنق والثلثان العلويان للمهبل من قناتي موللر في حين ينشا الثلث السفلي من المهبل من البصلة الجيبية المهبلية المتطاولة بالاتجاه الرأسي من الجيب البولي التناسلي.

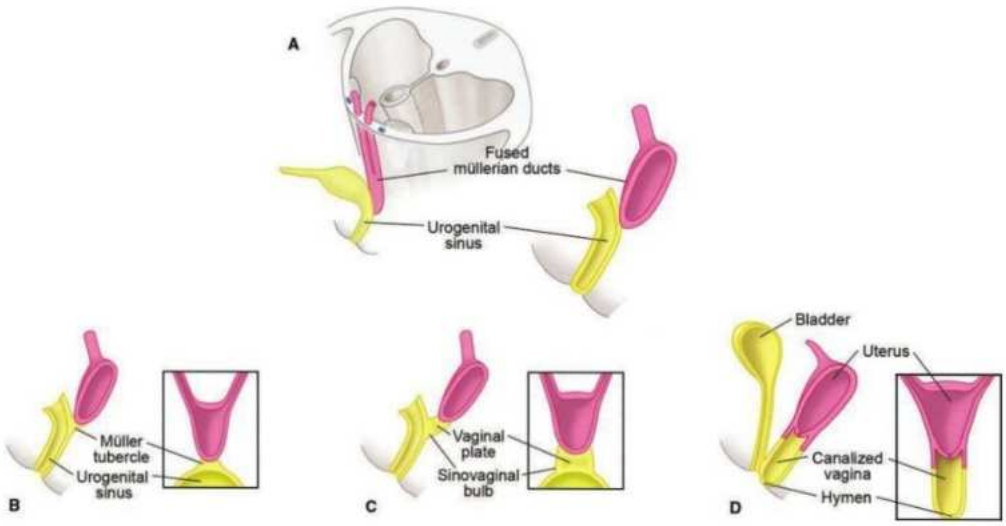
تتطور قناة موللر ( قناة الكلية المتوسطة الإضافية لدى الجنين الأنثى بغياب ال *AMH* حيث تنموان ذيلياً نحو الأسفل في كل جانب. وبحلول اليوم 35 للإخصاب تغير الأجزاء السفلية للقناتين اتجاه نموهما لتنموا باتجاه الخط المتوسط حيث تلتقيان و تلتحمان مع بعضهما ثم تتابعان النمو ذيلياً مرة أخرى وبحلول اليوم 65 يكتمل التحام القناتين و يبدأ الجداران الأنسيان لهما بالتلاشي ليتشكل أنبوب وحيد مجوف ( الشكل ). الجزء الذيلي الأبعد و الذي سيشكل المهبل يصبح قاسياً و يلتحم مع التطاول المشكل من خلايا الأديم الباطن ( الصفيحة المهبلية الصلبة القادم من البصلة الجيبية المهبلية المتبارزة بالاتجاه الرأسي من الجيب البولي التناسلي و بحلول الأسبوع 20 من الحمل يكون قد تفنى هذا الجزء من جديد و تشكلت الأعضاء التناسلية الخارجية ( الشكل).



الشكل تطور الأعضاء التناسلية الأنثوية الداخلية و تطور الجهاز البولي

تحدث تشوهات الجهاز التناسلي عندما يحدث خلل في العملية السابقة و الذي قد يكون فشلاً في عملية عودة التقني أو فشلاً في التحام قناتي موللر أو فشل في التشكل.

تتراجع قناة وولف ( قناة الكلية الوسطى بحلول الأسبوع 12 بسبب نقص التستوسترون وقد تلاحظ آثار متبقية منها عند البالغين ( كيسة قناة غارتنر ، كيسة جانب المبيض ) .



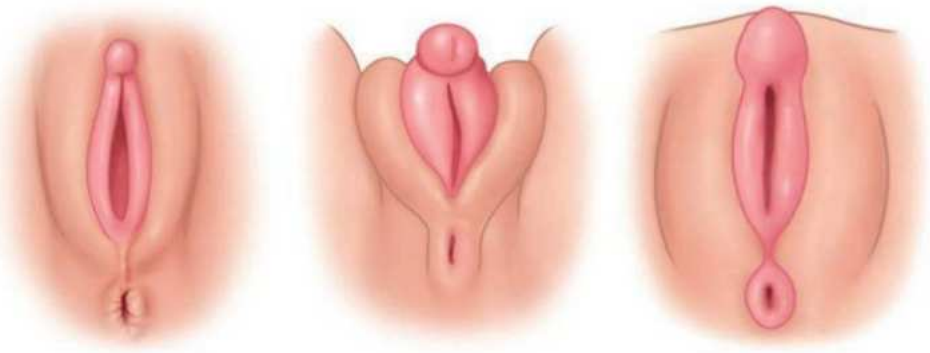

الشكل يوضح تطور الجزء السفلي من الأعضاء التناسلية الأنثوية الباطنة

**female external genital developmet:**

**تطور الأعضاء التناسلية الأنثوية الخارجية**

يتشابه تطور الأعضاء التناسلية الخارجية في كلا الجنسين حتى الأسبوع السابع و نبقى غير قادرين على التمييز بينهما حتى الأسبوع 12

تقريباً حيث بغياب التستوسترون و بالتالي يمكن تمييز الأعضاء التناسلية الخارجية للجنين الأنثى في الأسبوع الديهيدروتستوسترون تتمايز الطية التناسلية الوحشية لتشكل الشعر الكبير بينما تتطور الطية البولية التناسلية لتشكل الشفر الصغير و قلفة البظر وتشكل الحدبة التناسلية حشفة البظر. (الشكل)



الشكل تطور الأعضاء التناسلية الخارجية

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**Failure of recanalization:فشل إعادة التقنية:**

أكثر أشكاله عدم انثقاب غشاء البكارة والحجاب المهبلي المعترض

**- عدم انثقاب غشاء البكارة(imperforate hymen)**

يمكن أن يبقى غشاء البكارة بدون انثقاب أو أن ينثقب بشكل غير طبيعي كما في حالات الإنثقاب الدقيق أو العشاء المثقب الغربالي) أو الغشاء المحجب. في حال عدم انثقاب غشاء البكارة فإن الدم و المخاط يمكن أن يتجمع خلفه.

عند المولودات حديثاً يمكن أن يكون هناك إنتاج لكميات معتبرة من المخاط تحت تأثير الإستروجين الوالدي. مع وجود المخاط المتجمع خلف غشاء البكارة غير المثقوب سيأخذ الغشاء شكل تبارز رمادي مصفر عند مدخل المهبل. أغلب الحالات لا عرضية وتتراجع مع امتصاص المخاط و انخفاض الإستروجين.

عند البلوغ ينحبس دم الطمث خلف الغشاء ليتبارز و يأخذ اللون المزرق. ومع الطمث المتكرر سيتجمع الدم في المهبل و يمكن لعنق الرحم أن يتسع مسرباً تدمي الرحم واستسقاء البوقين الدموي.

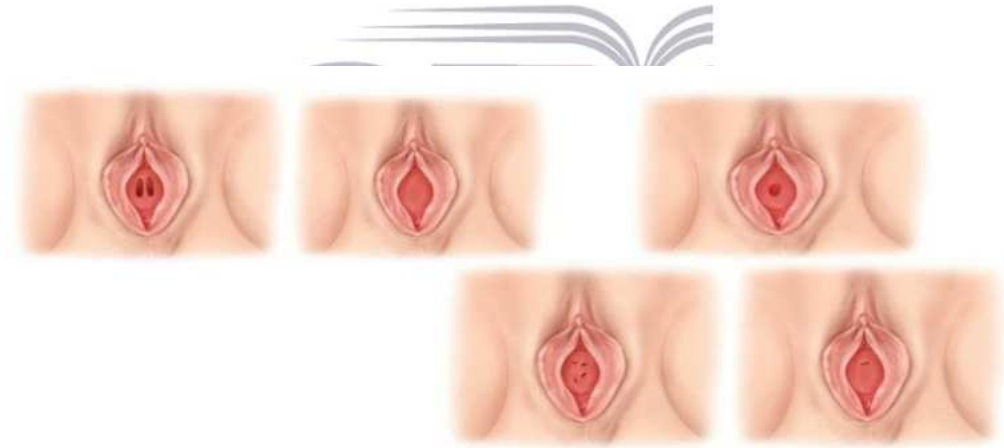
**الأعراض:**

انقطاع طمت بدني مع ألم دوري و أحياناً ألم بطني يشبه البطن الجراحي مع صعوبة تبول و تغوط في بعض الحالات يمكن للطمث الراجع أن **يتسبب بحدوث الإندومتريوزز**. ويمكن أن تترافق الحالة مع حجب مهبلية معترضة بمستويات أعلى من المهبل.

**المعالجة**

يفضل معالجة عدم الانتخاب في بيئة عالية الإستروجين كما هي عند المولودات حديثاً أو عند البلوغ ولكن قبل بدء الطمث تجنباً لحدوث تدمي المهبل.

العلاج جراح مشق المهبل. جراحي بشق غشاء البكارة ويحظر بزل الدم خلف غشاء البكارة بالإبرة خوفاً من نقل الجراثيم إليه و حدوث تقيح المهبل.



رسم توضيحي لأشكال غشاء البكارة الطبيعي و غير المنثقب و المحجب و الانثقاب الدقيق و الغربالي



صورة توضح مظهر غشاء البكارة غير المنثقب

**-الحجاب المهبلي المعترض(transverse septum)**

غير شائع و يمكن أن يكون ساداً للمهبل مع احتباس الدم و المخاط خلفه أو غير ساد له ويمكن للحجاب المعترض أن يتواجد في أي مستوى من المهبل ولكنه أكثر شيوعاً في الجزء العلوي منه. تختلف سماكة الحجب وهي غالباً رقيقة أقل من 1 سم.

**الأعراض:**

تشبه أعراض الحجاب المعترض الأعراض المشاهدة في عدم انتقاب غشاء البكارة.

**التشخيص:**

بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية أو بالرنين المإناطيسي و هذا الأخير يعطي سماكة الحجاب و توضعه و أيضاً وجود عنق الرحم أو غيابه.

**العلاج:**

الاستئصال الجراحي للحجاب و خياطة مخاطية المهبل أعلى و أسفل حدود القطع تجنباً لحصول تضيق المهبل.



الحجاب المهبلي المعترض

**-الحجاب المهبلي الطولاني :**

يمكن أن يكون الحجاب الطولاني جزئياً أو يمتد على طول المهبل. عادة يترافق مع تضاعف عنق الرحم أو الرحم الجزئي أو الكامل.

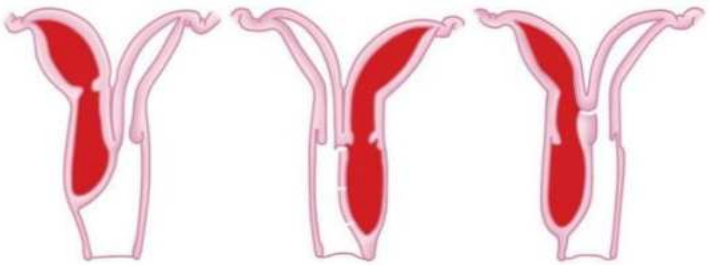
يتظاهر عادة بعسرة جماع أو انزعاج أثناء الجماع و يمكن للشكل الأعور منه أن يسبب وجود كتلة مهبلية وحيدة الجانب.

يترافق عادة نصف المهبل الأعور مع عدم تصنع كلوي في نفس الجانب و هذا ما يسمى بتناذر *OHVIRA*

*(Obstructed hemivagina with ipsilateral renal agenesis)*

**العلاج جراحي بالاستئصال الواسع للحجاب**

يلاحظ لدى 50% من السيدات اللواتي لديهن غياب الكلية وحيد الجانب تشوهات تناسلية .



الشكل يظهر الأشكال المختلفة للحجاب المهبلي الطولاني

**failure of the ducts to form or to fuse فشل تشكل أو التحام قناتي مولر:**

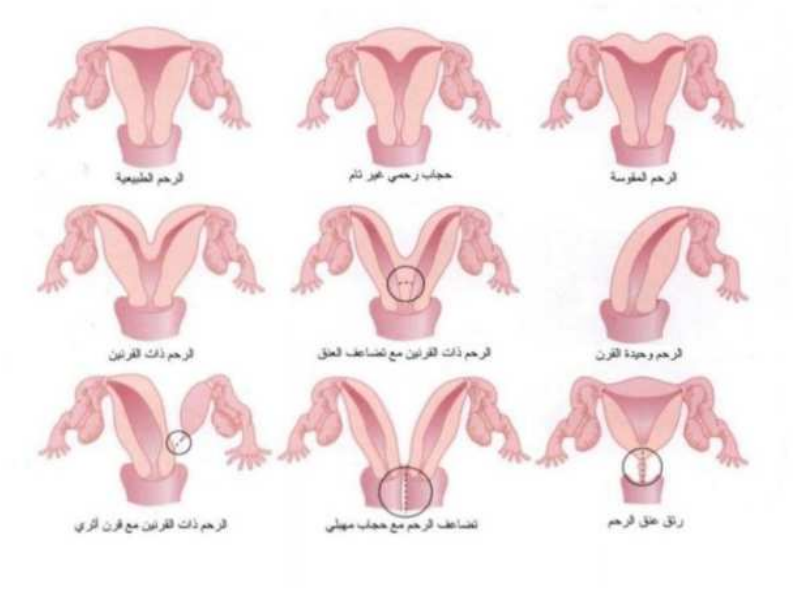
إن فشل تشكل إحدى القناتين سيؤدي إلى غياب أنبوب فالوب من جهة القناة الغائبة وتشكل رحم وحيد القرن و منحرف إلى الجانب المقابل عن الخط الناصف في حين أن فشل الالتحام سيؤدي إلى أشكال مختلفة من التشوهات الرحمية حسب نسبة الالتحام كالرحم ذات القرنين أو تضاعف الرحم

أحيانا يفشل الجدار الفاصل بين القناتين بالتراجع مسبباً بقاء حجاب طولاني ضمن الرحم يختلف بامتداده من حالة لأخرى معطياً أشكال الرحم المقوسة و الرحم ذات الحجاب الجزئي و التام

معظم هذه الحالات لا يؤثر على خصوبة المرأة لكن في حال حدوث الحمل يزداد خطر كل من الإجهاضات المتأخرة و المخاض الباك و عيوب وضع و مجئ الجنين.

فالرحم ذات الحاجز غير الكامل قد تؤدي إلى اجهاضات متكررة و تعالج باستئصال الحجاب جراحياً بتنظير باطن الرحم أو بالليزر. كما نلاحظ زيادة المجينات المعيبة في أواخر الحمل في حالة الرحم ذات القرنين.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY




تشوهات الرحم المختلفة. تشير الخطوط المنقطة و المحاطة بدوائر إلى الأماكن التي يمكن أن يكون بها اتصال أو عدمه.

**Mullerian agenesis : عدم التكون المولّلري:**

سبب شائع لانقطاع الطمث البدني مع نمو و بلوغ طبيعيين مبيضين طبيعيين الصيغة الصبغية *46xx* و تكون الأعضاء التناسلية الخارجية أنثوية طبيعية .

**Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser:**

في الشكل الكلاسيكي من متلازمة ماير روكيتانسكي كوستر هاوزر *syndrom* يغيب الرحم وعنق الرحم و القسم العلوي من المهبل في حين يبقى الجزء القاصي من البوق و جيباً مهبلياً ضحل العمق من 2-5 سم ويكون تطور المبيض طبيعياً مما يعكس المنشأ الجنيني المختلف له .

لا يمكن حصول الحمل عند هذه المريضة و لكن يمكن الحصول على البويضات من المبيض وإجراء الإلقاح الخارجي ) طفل الأنبوب وإعادة المضغة إلى رحم حاضنة

**التشخيص:** تحليل الصبغيات وتنظير البطن يؤكدا التشخيص

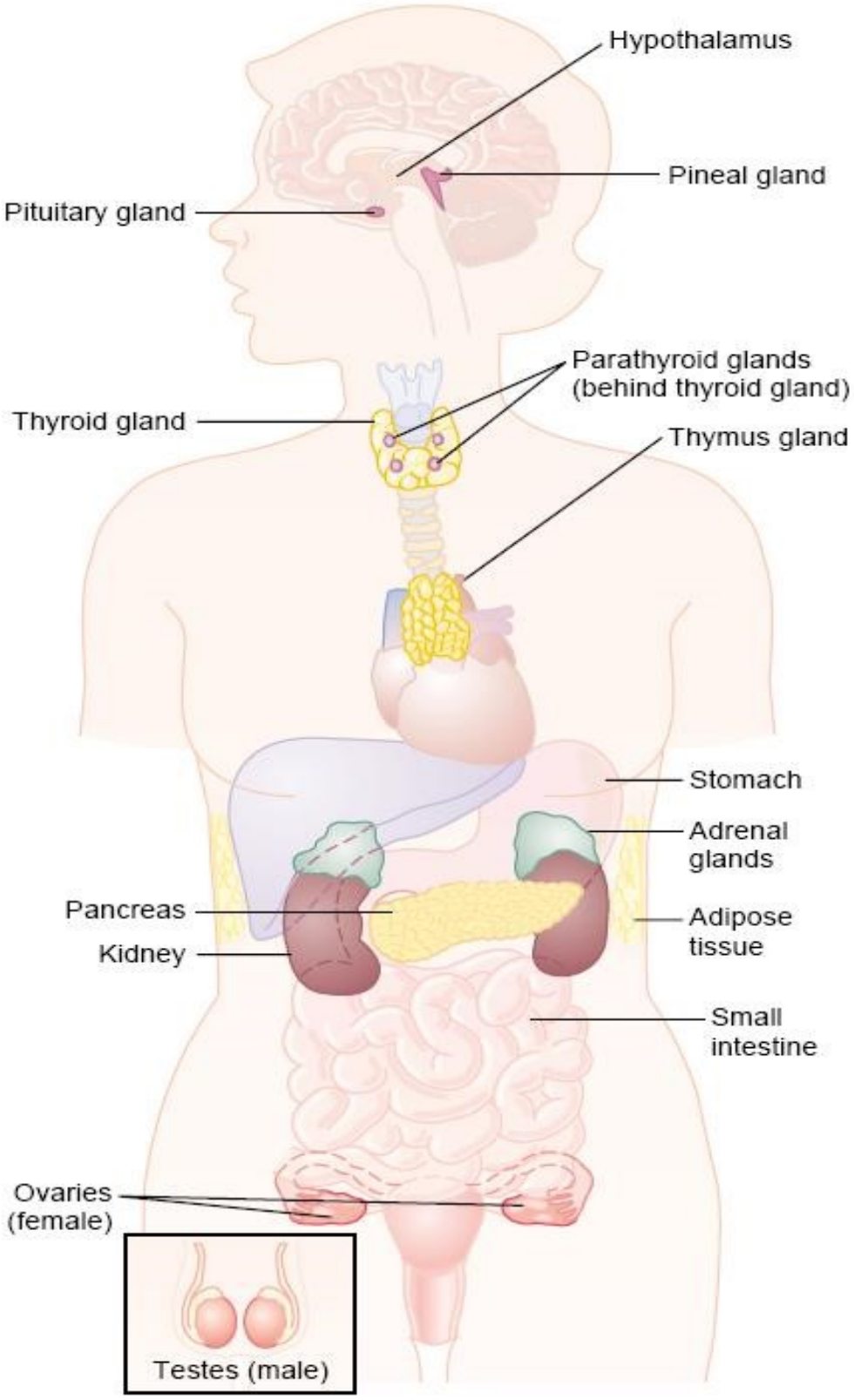
**التدبير:** تصنيع المهبل لضمان وظيفة جنسية طبيعية

SPU الجامعة السورية الخاصة SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# الفصل الثالث

# الغدد الصم والهرمونات

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY


Hypothalamus
Pineal gland
Pituitary gland
Parathyroid glands
(behind thyroid gland)
Thyroid gland
Thymus gland
Stomach
Adrenal
glands
Pancreas
Adipose
tissue
Kidney
Small
intestine
Ovaries
(female)
Testes (male)

**شكل يوضح الغدد الصم**

**الغدد الصم وهرموناتها**

تلعب الغدد الصم من خلال الهرمونات التي تفرزها دوراً أساسياً في تنظيم كل وظائف الجسم تقريباً:

النمو الجسمي والتطور العقلي

النضوج الجنسي والتكاثر

الوظائف الإستقلابية

الوظائف المناعية

توازن الماء والشوارد

تنظيم السلوك والتحكم بالجوع والشبع وحالات الكروب المختلفة.

**Hypothalamus الوطاء:**

الوطاء جزء من الجملة العصبية المركزية ويعد غدة صماء حيث يتم تركيب عدة هرمونات في أجسام الخلايا العصبية الموجودة فيه ثم ترسل هذه الهرمونات إلى الغدة النخامية بواسطة مسلكين

*1-* عبر المحاور العصبية التي تنتهي في منطقة البارزة الناصفة حيث تتحرر من نهاياتها إلى الدوران البابي النخامي الذي ينقلها إلى الفص الأمامي من الغدة النخامية (النخامي الغدية)

*2* عبر المحاور العصبية التي تنتهي مباشرة في الفص الخلفي للغدة النخامية (النخامي العصبية)

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

يفرز الوطاء عدداً من الهرمونات العوامل الحاثات التي تنبه أو تثبط إفراز النخامي وهي:

*1* الهرمون المطلق للموجهة الدرقية *TRH*

*2* الهرمون المطلق للموجهة القشرية *CRH*

*3* الهرمون المطلق لهرمون النمو *GHRH*

*4* الهرمون المثبط لهرمون النمو السوماتوستاتين) *GHIH*

*5* الهرمون المطلق للموجهة القندية *GnRH*

*6* الهرمون المثبط للبرولاكتين *PIH*

*7* الهرمون المطلق للبرولاكتين *PRH*

*8* الهرمون المطلق للميلانين *MSH*

تفرز هرمونات الوطاء تحن تأثير تنظيم عصبي يتضمن إفراز بعض النواقل العصبية ( الكاتيكولاكينات والسيروتونين كما ينظم إفرازها أيضاً بآليات التلقيم الراجع المختلفة.

**Hypophyse, Pituitary gland الغدة النخامية-**

تتألف من قسمين مستقلين النخامي الأمامية أو الغدية والنخامي الخلفية أو العصبية

**تفرز النخامي الأمامية الهرمونات التالية:**

*1* هرمون النمو : يحرض نمو جميع خلايا وأنسجة الجسم

*2* الموجهة الدرقية *(TSH)* : تحث الغدة الدرقية على إفراز هرموناتها

*3.* موجهة قشر الكظر *(ACTH)* : تحث قشر الكظر على إفراز هرموناته

*4* الموجهة الجريبية *(FSH)* : تحرض نمو الجريبات والإباضة وتحرض تشكل النطاف

*5* الهرمون الملوتن *(LH)* : تلعب دوراً هاماً في الإباضة وتنظيم إفراز هرمونات الخصيتين والمبيضين

*6* البرولاكتين : يحرض نمو الثديين وإنتاج الحليب

**تغرز النخامي الخلفية الهرمونين التاليين:**

*1* الهرمون المضاد للإبالة *(ADH)* : يلعب دوراً في تنظيم إطراح الماء عبر الكليتين

*2* الأوكسيتوسين : يلعب دوراً في تحريض تقلص الرحم الحامل أثناء الولادة وفي قذف الحليب من الثدي أثناء الإرضاع

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**Thyroid Gland الغدة الدرقية:**

تفرز ثلاثة هرمونات

*1* التيروكسين *(T4)* وثلاثي يود التيروزين (13) : ويلعبان دوراً في تنظيم الوظائف الإستقلابية ونموالجسم

*2* الكالسيتونين : يلعب دوراً في تنظيم إستقلاب الكلس بالتعاون مع هرمون الدريقات

**Adrenal cortex قشر الكظر**

يفرز العديد من الهرمونات التي تعرف بالستيروئيدات القشرية وأهمها

*1* الكورتيزول القشرانيات السكرية : تنظيم العديد من الوظائف الإستقلابية في الجسم

*2* الألدوستيرون القشرائيات المعدنية : تنظيم إطراح الماء والشوارد الصوديوم والبوتاسيوم عبر الكليتين

**الغدد التناسلية**

تفرز الخصيتان هرمون التستوستيرون الذي يحرض نمو الأعضاء الجنسية والصفات الجنسية المذكرة يفرز المبيضات كلاً من الأستروجين والبروجسترون التي تنظم تطور الصفات الجنسية المؤنثة ونمو الأعضاء الجنسية المؤنثة

**الدريقات Parathyroid**

وهي تفرز هرمون جارات الدرق *PTH* الذي يلعب دوراً مهماً في تنظيم إستقلاب الكلس مع الكالسيتونين

**المعثكلة Pancreas**

تفرز جزيرات لانغرهانس هرموني الأنسولين والغلوكاغون المسؤولين عن تنظيم سكر الدم

توجد أيضاً هرمونات أخرى

تفرز من خلايا متفرقة وعدد ملحقة بالجهاز الهضمي

- كما تفرز الكلية هرمونات كالرينين والإريثروبويتين

- وتفرز الأذينة اليمنى العامل الأذيني المدر للصوديوم

**البنية الكيميائية وتركيب الهرمونات:**

لا توجد هرمونات معروفة مكونة من عديدات السكريات أو من الحموض النووية

***1-* البروتينات وعديدات الببتيد Proteins and polypeptides**

معظم هرمونات الجسم هي من هذا النوع

يتم تركيبها في الشبكة الهيولية الباطنة لخلايا الغدد الصم المختلفة على شكل جزيئات بروتينية كبيرة غير فعالة وظيفياً ثم يتم شطرها لتعطي جزيئات بروتينية أصغر حجماً تدعى طليعة الهرمون

تذهب طلائع الهرمون إلى جهاز غولجي حيث يتم تغليفها ضمن حويصلات إفرازية

يتم اختزان الحويصلات ضمن الهيولى إلى حين الحاجة إليها

قابلة للإنحلال بالماء ولذلك فهي تدخل بسهولة إلى الدوران الذي يحملها إلى أماكن تأثيرها

**2- الهرمونات الستيروئيدية Steroides**

تفرز من قشر الكظر المبيضين والخصيتين ومن المشيمة

تمتلك بنية كيميائية مشابهة لبنية الكولسترول وهي تركب اعتباراً منه

لا تختزن الهرمونات الستيروئيدية إلا بكميات ضئيلة جداً ضمن الخلايا الغدية

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

قابلة للإنحلال في الدسم ولذلك فهي تجتاز الغشاء الخلوي بسهولة وتدخل إلى الحيز الخلالي ومن ثم الدوران حيث تنقل عبره محمولة بنواقل بروتينية[3]

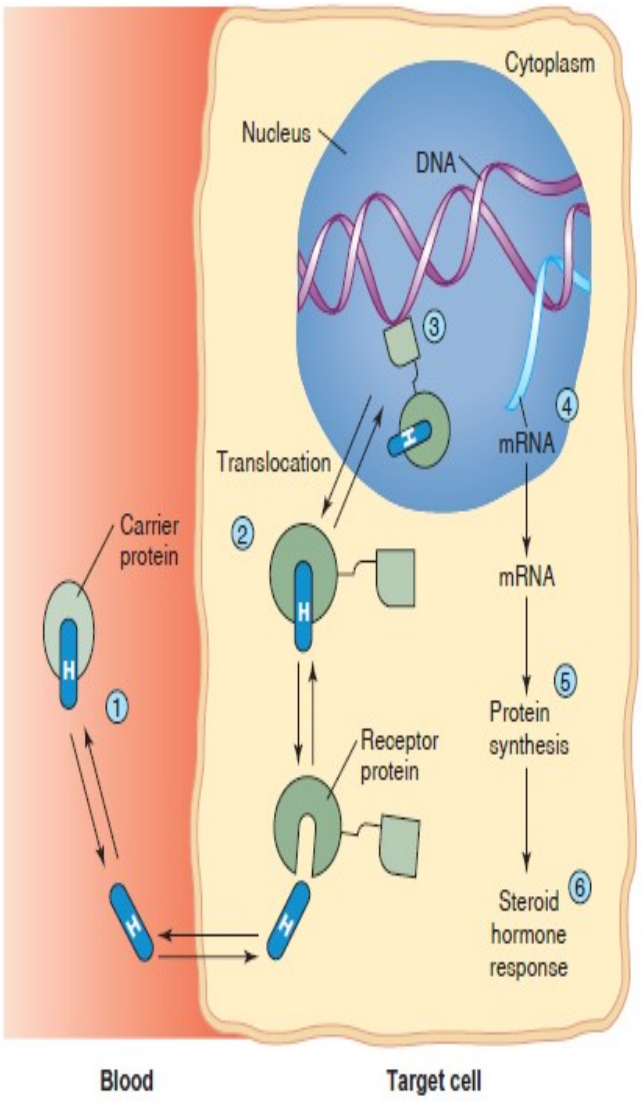



**Figure 11.4** **The mechanism of steroid hormone action.** (1) Steroid hormones, transported bound to plasma carrier proteins, dissociate from their plasma carriers and pass through the plasma membrane of their target cell. (2) The steroid hormone binds to receptors, which may be in the cytoplasm. (3) The hormone-bound receptor translocates to the nucleus, where it binds to DNA. (4) This stimulates genetic transcription, resulting in new mRNA synthesis. (5) The newly formed mRNA codes for the production of new proteins, which (6) produce the hormonal effects in the target cell.

[3] *medical physiology by Arthur c . Guyton MD-74-1112-*

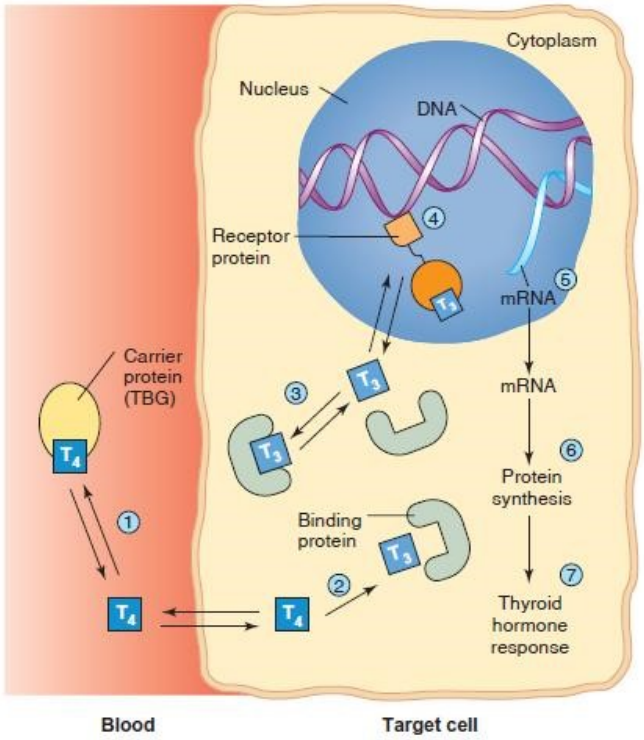



**Figure 11.6 The mechanism of thyroid hormone action.** (1) Thyroxine ($T_4$), carried to the target cell bound to its plasma carrier protein, dissociates from its carrier and passes through the plasma membrane of its target cell. (2) In the cytoplasm, $T_4$ is converted into $T_3$ (triiodothyronine), which (3) uses binding proteins to enter the nucleus. (4) The hormone-receptor complex binds to DNA, (5) stimulating the synthesis of new mRNA. (6) The newly formed mRNA codes for the synthesis of new proteins, which (7) produce the hormonal effects in the target cell.

**- الهرمونات المشتقة من الحمض الأميني التيروزين:**

تفرز من قبل الغدة الدرقية ولب الكظر

يتم تركيب وخزن الهرمونات الدرقية في الجريبات الدرقية

تتحرر الهرمونات الدرقية من جزيئات الغلوبولين الدرقي وتذهب إلى الدوران حيث ترتبط ببروتينات المصورة

يتم اختزان الكاتيكولامينات ضمن حويصلات إلى حين الحاجة وتذهب إلى الدوران

دور التلقيم الراجع السلبي في تنظيم إفراز الهرمونات

على الرغم من التقلبات الحاصلة في تراكيزها الدورانية فإن كل الهرمونات المعروفة تحتفظ بمستوى ثابت في الدم ويعود الفضل في ذلك إلى آليات التلقيم الراجع السلبي

يمارس الهرمون التأثير المطلوب منه على الأنسجة حتى يتم إنجاز هذه الأنسجة لوظيفة معينة

عندما تزداد هذه الوظيفة أو التأثير الهرموني فوق الحد المطلوب، يحدث التلقيم الراجع السلبي على الغدة الصماء والذي يؤدي إلى إنقاص معدل إفرازها للهرمون

يحدث التلقيم الراجع على كافة المستويات : التركيب الإفراز المستقبلات، وحتى على المستوى الجيني انتساخ الجينات وتركيب البروتينات

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

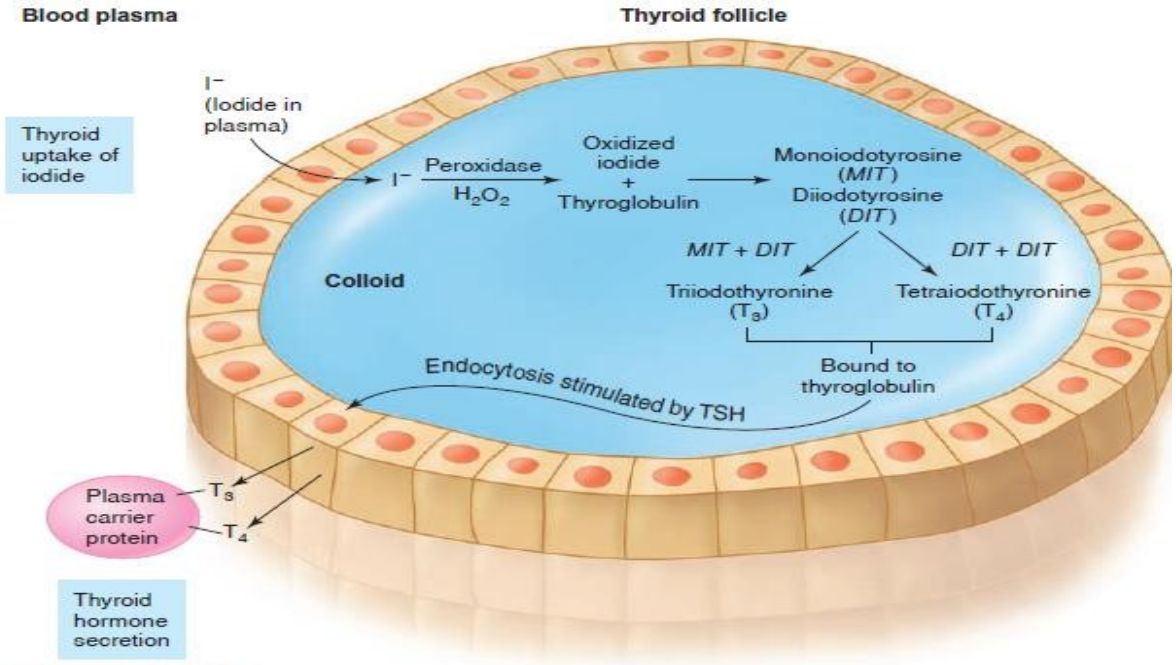



**Figure 11.23** **The production and storage of thyroid hormones.** Iodide is actively transported into the follicular cells. In the colloid, it is converted into iodine and attached to tyrosine amino acids within the thyroglobulin protein. MIT (monoiodotyrosine) and DIT (diiodotyrosine) are used to produce $T_3$ and $T_4$ within the colloid. Upon stimulation by TSH, the thyroid hormones, bound to thyroglobulin, are taken into the follicular cells by pinocytosis. Hydrolysis reactions within the follicular cells release the free $T_4$ and $T_3$, which are secreted.

**تفعيل المستقبلات الهرمونية:**

يؤثر الهرمون في الخلية الهدف بشكل غير مباشر من خلال الإرتباط بمستقبل نوعي في الخلية الخلايا التي لا تحتوي المستقبلات الهرمونية لا تستجيب للهرمون

المستقبلات الهرمونية هي بروتينات كبيرة الحجم ويتراوح عددها بين 2000 و 100000 في الخلية الواحدة وتزداد شدة الإستجابة الخلوية بزيادة عدد المستقبلات

يتميز كل من هذه المستقبلات بنوعية عالية لهرمون محدد دون غيره

يؤدي ارتباط الهرمون بمستقبله إلى تفعيل سلسلة من التفاعلات ضمن الخلية بحيث أن كمية ضئيلة جداً من الهرمون تؤدي إلى تأثير كبير جداً

إن ما يحدد التأثير الهرموني على خلية ما هو نوع المستقبل الهرموني وليس الهرمون نفسه : قد يكون للهرمون نفسه تأثير محرض على خلية ما ومثبط على خلية أخرى

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**تتواجد المستقبلات الهرمونية**

*1.* ضمن أو على سطح الغشاء الخلوي الهرمونات البروتينية والببتيدية والكاتيكولامينات

*2* ضمن الهيولى الهرمونات الستيروئيدية*)*

ضمن النواة مرتبطة بشكل مباشر مع واحد من الصبغيات أو أكثر الهرمونات الدرقية*)*

تنظيم عدد المستقبلات الهرمونية

لا يبقى عدد المستقبلات الهرمونية ثابتاً في الخلية الهدف

يؤدي التنظيم السلبي المستقبلات ***down regulation*** إلى إنقاص الإستجابة الخلوية للهرمون

قد تؤدي بعض الهرمونات إلى تنظيم إيجابي للمستقبلات ***up regulation*** من أجل زيادة حساسية الأنسجة الهدف لتأثير الهرمون

**آلية عمل الهرمونات:**

يؤدي ارتباط الهرمون بمستقبله إلى تشكيل المعقد هرمون مستقبل وهو ما يطلق التأثير الهرموني (حسب نمط المستقبل من خلال إحدى الآليات التالية:

*)1 Ion channel-linked receptors-* المستقبلات المرتبطة بالأقنية الشاردية-

النواقل العصبية

يؤدى ارتباط الهرمون بالمستقبل إلى فتح أو إغلاق واحدة أو اكثر من الأقنية الشاردية

تتغير بالتالي حركة الشوارد عبر هذه الأقنية

*)2 G protein-linked hormone receptors-* المستقبلات المرتبطة بالبروتين

بروتينات كبيرة الحجم تتواجد ضمن الغشاء الخلوي

يتبارز الجزء الداخلي من المستقبل ضمن الهيولى ويرتبط مع أحد أنماط البروتين *G*

يؤدي ارتباط الهرمون مع الجزء الخارجي من المستقبل إلى تغيير بنيته وتفعيل البروتين *G*

لبعض البروتينات *G* تأثير محرض ولبعضها الآخر تأثير مثبط

*)3 Enzyme-linked hormone receptors-* المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات-

بروتينات كبيرة الحجم تتواجد ضمن الغشاء الخلوي ويرتبط الجزء الداخلي منها بأحد الأنزيمات

يؤدي ارتباط الهرمون بالجزء الخارجي من المستقبل إلى تفعيل أو تثبيط هذا الأنزيم

من هذه المستقبلات مستقبل الليبتين هرمون تفرزه الخلايا الشحمية ويلعب دوراً هاماً في تنظيم الشهية

**آلية عمل الهرمونات:**

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

المستقبلات الهرمونية داخل الخلوية وتفعيل الجينات

يرتبط العديد من الهرمونات بمستقبلات بروتينية موجودة داخل الخلية الهيولي أو النواة)

نظراً لقابليتها للإنحلال في الدسم، تعبر الهرمونات الكظرية والجنسية والهرمونات الدرقية بسهولة الغشاء الخلوي

يرتبط المعقد هرمون مستقبل إلى موقع محدد من شريط الـ *DNA* يدعى عنصر الإستجابة الهرمونية *hormone response element*

يؤدي هذا الإرتباط إلى تفعيل وأحياناً تعطيل عملية إنتساخ جينات معينة وتشكيل *RNA* الرسول وبالتالي تركيب بروتينات محددة كاستجابة للتأثير الهرموني

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

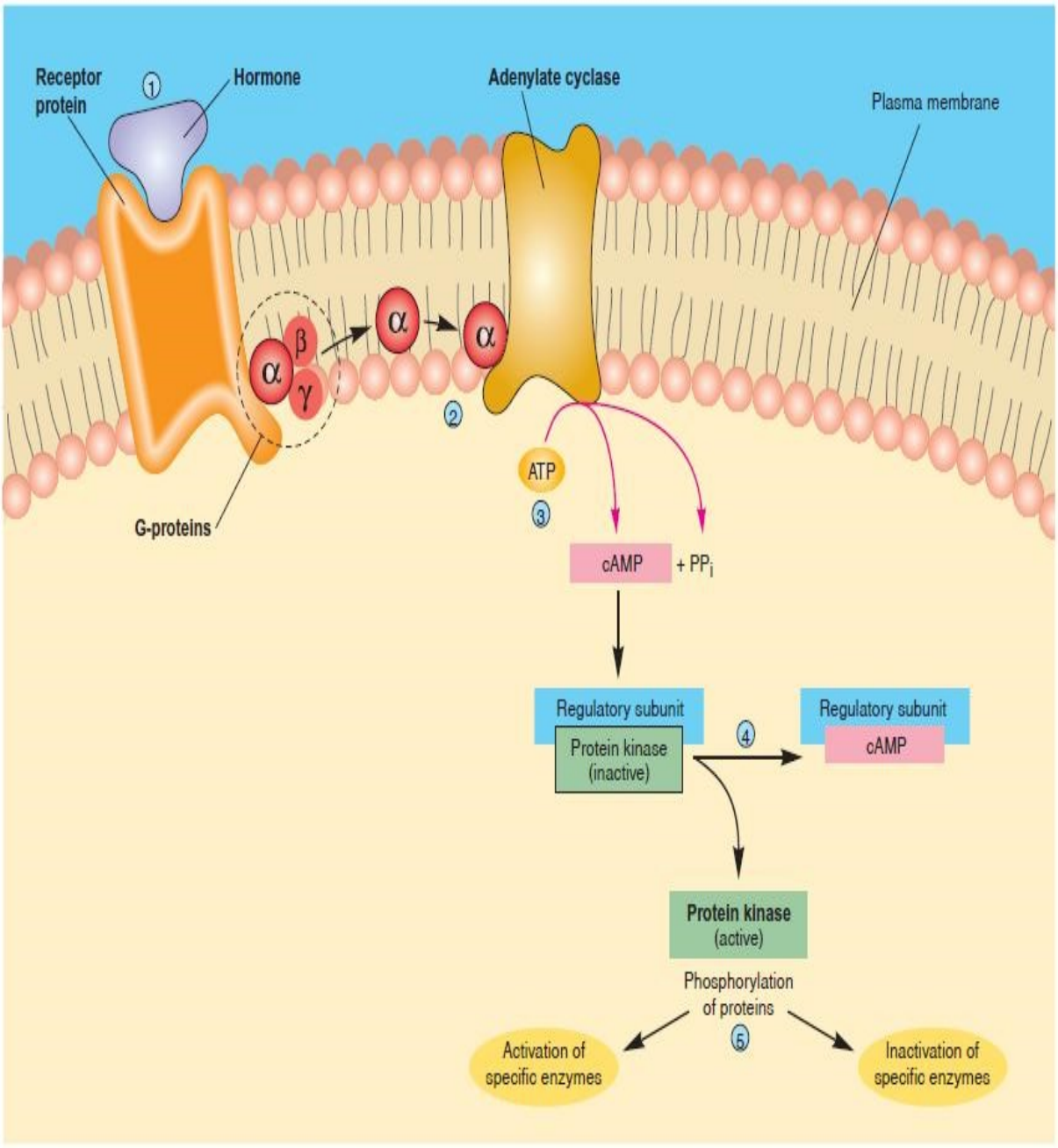



**Figure 11.8** **The adenylate cyclase–cyclic AMP second-messenger system.** (1) The hormone binds to its receptor in the plasma membrane of the target cell. (2) This causes the dissociation of G-proteins, allowing the free α (alpha) subunit to activate adenylate cyclase. (3) This enzyme catalyzes the production of cAMP (cyclic AMP), which (4) removes the regulatory subunit from protein kinase. (5) Active protein kinase phosphorylates other enzyme proteins, activating or inactivating specific enzymes and thereby producing the hormonal effects on the target cell.

**Second messenger mechanism آلية الرسول الثاني:**

إن التأثير المباشر الوحيد للهرمون على الخلية الهدف هو تفعيل المستقبل الهرموني أما بقية التأثيرات الهرمونية فتتم من خلال آليات الرسول الثاني وأهم أنماطه:

*1( - CAMP CAMP - Adenyl cyclase-* محلقة الأدينيل-

تشاهد في المستقبلات الغشائية المرتبطة بالبروتين *G*

تتواجد محلقة الأدينيل *adenyl cyclase* كأنزيم مرتبط بالغشاء الخلوي

يؤدي تفعيل البروتين *G* المحرض إلى تفعيل محلقة الأدينيل وهو ما يؤدي إلى تحويل *ATP* إلى *CAMP*

يقوم *CAMP* بتفعيل أحد أنماط البروتين كيناز الذي يقوم بدوره بفسفرة بروتينات معينة داخل الخلية

أما تفعيل البروتين *G* المتبط فينتج عنه تعطيل مخلفة الأدينيل وبالتالي نقص تشكل *CAMP*

**-2- الشحميات الفوسفورية الغشائية Cell membrane phospholipids**

يؤدي تفعيل بعض المستقبلات الغشائية إلى تفعيل أنزيم الفوسفوليباز *C* المرتبط بالمستقبل

يحفز الفوسفوليباز *C* تحطيم بعض الشحميات الفوسفورية الموجودة في الغشاء الخلوي إلى جزيئات أصغر : *IP3* و *DAG* اللتان تقومان بدور الرسول الثاني

**3-جملة الكالسيوم - كالموديولين Calcium-calmoduline**

يتم تفعيل هذا النمط من الرسول الثاني بواسطة شوارد الكالسيوم عقب دخولها إلى الخلية

ترتبط شوارد الكالسيوم مع بروتين الكالموديولين الذي يحرض تفعيل أو تثبيط أنواع مختلفة من أنزيمات البروتين كيناز التي تحدث بدورها إستجابة خلوية معينة *I*

**الهرمونات العاملة مباشرة على المستوى الجيني**

*1-* تحفز الهرمونات الستيروئيدية إصطناع البروتينات الخلوية على الشكل التالي

تدخل الهيولى الخلوية بالإنتشار عبر الغشاء الخلوي وترتبط بمستقبل بروتيني

يدخل المعقد هرمون - مستقبل إلى النواة ويرتبط إلى مواقع محددة من شرائط *DNA* مما يؤدي إلى تفعيل عملية انتساخ الجينات

-2- تمارس الهرمونات الدرقية دورها في تنظيم الوظيفة الخلوية خلال عدة أيام أو أسابيع وهي تحفز إنتساخ الجينات ضمن النواة ليتم تركيب العديد من البروتينات الخلوية والأنزيمات

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**إفراز الهرمونات، نقلها وتصفيتها من الدوران:**

**التغيرات الدورية في إفراز الهرمونات**

تحدث هذه التغيرات تبعاً للتغيرات الفصلية مراحل النمو المختلفة العمر، دورة النهار والثوم

هرمون النمو : يزداد بوضوح في بداية النوم وينقص في مراحله المتأخرة

**نقل الهرمونات عبر الدم**

يمكن للهرمونات المنحلة بالماء الببتيدات والكاتيكولامينات أن تنحل في المصورة وبالتالي تنتقل بسهولة من أماكن تركيبها إلى الأنسجة الهدف دون الحاجة لنواقل بروتينية

أما الهرمونات الستيروئيدية والهرمونات الدرقية فهي تنتقل في المصورة مرتبطة بنواقل بروتينية خاصة

لا تتمكن الهرمونات المرتبطة ببروتينات المصورة من الإنتشار عبر جدران الأوعية الشعرية والوصول إلى الأنسجة الهدف ولذلك فهي غير فعالة وظيفياً

**تصفية الهرمونات من الدم hormone clearance:**

تتم من خلال مايلي : (1) استقلاب الهرمونات في الأنسجة (2) ارتباطها بالأنسجة المختلفة، (3) الإطراح الكبدي مع الصفراء، (4) الإطراح الكلوي مع البول

يؤدي نقص معدل الإستقلاب النسيجي إلى تراكم الهرمون في الدم بتراكيز عالية في أمراض الكبد كالتشمع تتراكم الستيروئيدات

لأن الهرمونات الببتيدية والكاتيكولامينات قابلة للإنحلال في الماء، فإن تخريبها يتم عادة بواسطة أنزيمات المصورة والأنسجة المختلفة ومن ثم يتم طرحها سريعاً عبر الكلية أو الكبد

تتم تصفية الهرمونات المرتبطة ببروتينات المصورة بشكل بطيء، وقد تبقى في الدورات ساعات أو أيام

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# الفصل الرابع

# الهرمونات الجنسية والتركيب الحيوي

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**ويمكن حصر الهرمونات الجنسية كالتالي**

## الإستروجينات، البروجسترونات والأندروجينات

## *Estrogens, Progestogens, and Androgens*

يتم اصطناع الهرمونات الجنسية انطلاقاً من الكولسترول، حيث ينتج عن هذا التصنيع الإستروجين والأندروجين والبروجستيرون، والتي تنتجها الغدد التناسلية المبيضان عند الإناث والخصيتين عند الذكور)، وقشر الكظر، والمشيمة، هذه الهرمونات مهمة للحمل والنضج الجنيني وتطور الخصائص الجنسية الأولية والثانوية عند البلوغ.

تستخدم الهرمونات الجنسية ومشتقاتها الاصطناعية علاجياً لمنع الحمل، وللسيطرة على أعراض انقطاع الطمث، وللعلاج البديل لنقص الهرمونات، كما ويتوفر العديد من المضادات الفعالة في علاج أو الوقاية من السرطانات المتأثرة بالهرمونات.

### أولاً: الإستروجينات: *Estrogens*

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الإستراديول *Estradiol* أقوى هرمون استروجيني طبيعي، والذي يتم إنتاجه وإفرازه بواسطة المبيض، وهو الاستروجين الرئيسي (كفاعلية) في فترة ما قبل انقطاع الطمث.

الاسترون *Estrone* وهو مستقلب للإستراديول، ويحتوي على ما يقرب من ثلث قوة الإستراديول الإسترون هو الإستروجين الأساسي المنتشر بعد انقطاع الطمث، حيث يتم إنتاجه بشكل رئيسي من تحويل ديهيدرو إيبي أندروستيرون .في الأنسجة الدهنية *DHEA) dehydroepiandrosterone(*

الاستريول *Estriol* وهو مستقلب آخر للإستراديول، أقل فعالية بكثير من الاستراديول ويتواجد بكميات قليلة خلال فترة الحمل لأنه يتم تصنيعه عن طريق المشيمة.

يتم امتصاص الإستروجينات الطبيعية عبر الجلد والأغشية المخاطية جيداً، يتم استقلاب الإستراديول بسرعة عن طريق الميكروزومات الخمائرية في الكبد، لذلك تم تطوير الإستراديول الميكروني والذي يتميز بتوافر حيوي أفضل لأن استقلابه بالعبور الكبدي الأولى أقل

بينما يتم امتصاص الإستروجينات الصنعية (مثل: ايتينيل إستراديول بشكل جيد بعد *estradiol valerate(* واستراديول فاليرات ،*ethinylestradiol* تناولها عن طريق الفم، حيث تستقلب إلى استراديول بسرعة تخضع

الاستروجينات الاصطناعية، مثل ايلينيل استراديول *ethinyl estradiol* العملية استقلاب اثناء العبور الكبدي الأولى بشكل أقل من الهرمونات الطبيعية، وبالتالي تكون فعالة عند تناولها عن طريق الفم بجرعات أقل.

**تعد الإستروجينات الصنعية منحلة في الدسم أيضاً**، لذلك يتم تخزينها في الأنسجة الدهنية ويتم إطلاقها ببطء، وبالتالي فهي تتمتع بمفعول مطول، وفعالية أعلى مقارنة بالإستروجينات الطبيعية.

بما أن التوافر الحيوي للإستراديول بعد تناوله عن طريق الفم منخفض بسبب استقلاب المرور الأول، فقد نلجا لإعطائه عبر اللصاقات الجلدية، أو عبر تركيبات موضعية (جل) أو رذاذ، أو مستحضرات داخل المهبل أقراص، كريم، أو لولب)، أو عن طريق الحقن.

**الاستقلاب:**

بعد تناول الإستراديول عن طريق الفم، يخضع الإستراديول ومستقلباته لاحقاً) لاقتران الجلوكورونيد والكبريتات، كما ويتم استقلاب كميات صغيرة من الإسترون والإستريول بواسطة إنزيم *CYP3A4* الكبدي، تفرز المستقلبات بشكل رئيسي في البول.

تخضع مستقلبات الغلوكورونيد والكبريتات أيضاً لإعادة الدوران المعوي الكبدي، حيث تفرز هذه المستقلبات في الصفراء، وتتحلل بواسطة بكتيريا الأمعاء، ثم يعاد امتصاصها، لذلك فقد تقلل المضادات الجرثومية واسعة الطيف كالتتراسيكلينات والسيفالوسبورينات والكاربا بينيمات من فعالية الإستروجينات).

**آلية تأثير الإستروجينات:**

بعد تفكك الإستروجينات من مواقع الارتباط الخاصة بها على الغلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسية والألبومين في البلازما، تنتشر الهرمونات الستيرويدية عبر غشاء الخلية وترتبط بالغة عالية مع بروتينات مستقبلات نووية محددة كما هو موضح في الشكل التالي، حيث يتفاعل الثنائي مستقبل ستيرويد المنشط مع مواقع محددة من الكروماتين النووي لبدء تخليق الحمض النووي الريبي *(RNA)* الخاص بالهرمونات، مما يؤدي إلى تصنيع بروتينات تتواسط عدداً من الوظائف الفيزيولوجية.

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**ملاحظة:** قد تسبب الهرمونات الستيرويدية تخليق أنواع مختلفة من الحمض النووي الريني *(RNA)* في أنسجة مستهدفة متنوعة، وبالتالي تعتمد الاستجابة للإستروجينات حسب المستقبل وحسب النسيج المستهدف.

**<u>الاستخدامات العلاجية للإستروجينات:</u>**

- **يتم استخدام الإستروجينات المنع الحمل**، ولاعادة الهرمونات بعد القطاع الطمث بالإضافة إلى استخدام الاستروجينات سابقاً على نطاق واسع للوقاية من هشاشة العظام، ولكن بسبب المخاطر المرتبطة بالعلاج المزمن بالإستروجينات، أوصى الإرشادات الحالية باستخدام *bisphosphonates( pamidronate alendronate)* علاجات أخرى، مثل البيفوسفوتيت

**-الإعاضة الهرمونية بعد انقطاع الطمث**:

يؤدي انخفاض مستويات الاستروجينات بعد انقطاع الطمث من الإياس إلى ظهور أعراض انقطاع الطمث، مثل عدم الاستقرار الحركي الوغاني على سبيل المثال: **"الهبات الساخنة)**، وضمور المهبل، **وتخلخل العظام osteoporosis**

تم عزل مستحضر إستروجيني من بول الفرس الحامل، وهو يستخدم فموياً على نطاق واضع العلاج أعراض انقطاع الطمث، حيث أنه يحتوي على إسترات كبريتية للإسترون *estrone*، وللإكويلين *equilin* إستروجين طبيعي عند الخيول.

تشتمل المستحضرات الفموية الأخرى على الإسترون على الإستروجينات المؤسترة والاستروبيبات *estropipate* مشتقات إستروجينية تستخدم بشكل أخص التخفيف أعراض الإياس.

تفضل مشاركة الإستروجينات مع البروجستيرونات غالباً، وذلك لأن البروجستيرون يقلل من خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم المرتبط بالإستروجين، بينما يمكن للنساء اللاتي خضعن العملية استئصال الرحم استخدام المستحضرات الحاوية على الإستروجينات لوحدها بأمان

**ملاحظة هامة** تعد فعالية الإستروجين المستخدم لعلاج أعراض سن الإياس *menopause* أقل بكثير من فعالية الاستروجين المستخدم في وسائل منع الحمل وبالتالي، فإن التأثيرات الضارة للإستروجين المرتبطة بالمعالجة المعيضة عادة ما تكون أقل من تلك التي تظهر عند النساء اللاتي يتناولن الاستروجينات لأغراض منع الحمل.

التأثيرات الجانبية للإستروجينات

**ارتبطت المعالجة المعيضة بالإستروجينات**:

* بزيادة خطر الأمراض القلب والأوعية الدموية والعصاد (يوجد خلاف على ذلك، ارتفاع التوتر الشرياني، احتباس السوائل سرطان الثدي والرحم، وبالتالي، ينبغي وصف الاستروجينات في حالات الإعاضة بأقل جرعة ممكنة لتخفيف المخاطر المرتبطة

*مضض في الثديين ( ألم أثناء اللمس)

*صداع

*ترفع من التراكيز البلازمية للكولسترول مرتفع الكثافة *HDI*، والشحوم الثلاثية 10 بينما تخفض الكولسترول منخفض الكثافة *LDL*

كما ويحب معالجة النساء بعد انقطاع الطمث اللاتي الديين لديهن أعراض بولية تتناسلية (مثل ضمور المهبل وعسر الجماع) موضعيا فقط لا من المعالجة جهازيا بالاستروجينات التقليل مخاطر الاستخدام (مثل الكريمات المهبلية، والعوض المهبلية، واللوالب )

**وفيما يتعلق بمعدلات مستقبلات الإستروجين:**

فهي مركبات تمتلك تأثيرات شادة أو حاصرة المستقبلات الاستروجين، وذلك حسب النسيج المستهدف، تتضمن هذه الزمرة المركبات التالية. *ospemifene clomiphene bazedoxifene raloxifene tamoxifen*

تحاصر هذه المركبات مستقبلات الاستروجين في خلايا الثدي، لذلك فهي تثبط استجابة الخلايا السرطانية في الثدي المعتمدة في تناميها على الإستروجينات *(raloxifene tamoxifen)* بينما تنبه مستقبلات الاستروجين في الخلايا

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

العظمية *(raloxifene)*، فتنقص ارتشاف العظام وتزيد من تمعدنها، لذلك فهي تقلل من هشاشية العظام، ومن نسبة الكسور العظمية بعد سن الإياس

تتميز المركبات *bazedoxifene raloxifene* من المركب *tamoxifen* بأنها أيضاً تحاصر مستقبلات الإستروجين في خلايا الرحم، وبالتالي فهي تقلل من سرطانات الرحم المعتمدة على الإستروجينات.

بينما بعد المركب *clomiphene* شاد جزئي لمستقبلات الاستروحين تحت المهاد *hypothalamus*، مما يقلل من التلقيم الراجع السلبي للاستروجينات كشادات كاملة *full agonists* لمستقبلاتها هناك على إنتاج محرض موجهات الأفناد *CinRH* )وبالتالي على إنتاج موجهات الأفتاد *LH FSH)*، وبالتالي تحريض إنتاج هذه الهرمونات، وتحريض الإباضة.

يوضح الشكل التالي نسبة ارتفاع كثافة عظم الورك بالمعالجة المعيضة بعد من الأياس بالمركب *raloxifene* لمدة عامين.

## الاستخدامات السريرية لمعدلات مستقبلات الإستروجين:

تستخدم المركبات *raloxifene tamoxifen* لعلاج سرطان الثدي النقيلي، أو كعلاج مساعد بعد استئصال الثدي، أو العلاج الإشعاعي لسرطان الثدي، وكعلاج وقائي لتقليل خطر الإصابة بسرطان الثدي لدى المرضى المؤهبين بشدة.

كما ويستخدم الرالوكسيفين *raloxifene* للوقاية من هشاشة العظام، ولعلاجها لدى النساء بعد انقطاع الطمث، على الرغم من تفضيل عوامل أخرى، مثل البايفوسفونيت. يستخدم المركب *clomiphene* في علاج العقم. ويستخدم الأوسبيميفين *ospemifene* لعلاج عسر الجماع الجماع المؤلم *dyspareunia)* المرتبط بانقطاع الطمث.

ويستخدم البازيدوكسيفين *bazedoxifene* بالمشاركة مع الاستروجينات الخيلية لعلاج أعراض انقطاع الطمث لدى النساء ذوات الرحم السليم.

**الآثار الجانبية لمعدلات مستقبلات الإستروجين:**

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً **للتاموكسيفين** هي **الهبات الحارة** والغثيان، بسبب تأثيره الإستروجيني في بطانة الرحم، فقد يحفز تضخم البطانة **ونشوء سرطان الرحم**، كما **وقد ارتبط التاموكسيفين بإطالة المدة QT في مخطط القلب الكهربائي.**

تعد الهبات الساخنة وتشنجات الساق من الآثار الضارة الشائعة مع الرالوكسيفين، كما ويزيد الرالوكسيفين من خطر الإصابة بتجلط الأوردة العميقة والاحتشاء الرئوي.

**الكلوميفين:**من احتمال الحمل المتعدد (الحمل بتوأم)

ارتبط الكلوميفين بالصداع والغثيان، والهبات الحارة، وتضخم المبيض، كما ويزيد قد يحفز الأوسبيميفين نمو بطانة الرحم، لذلك تجب مشاركته مع البروجستيرون

**ثانياً: البروجستوجينات Progestogens**

بعد البروجيسترون *Progesterone* هو البروجيستوجين الطبيعي، ويتم إنتاجه استجابة للهرمون الملوتن *LHluteinizing hormone* من :

- **الجسم الأصفر خلال النصف الثاني من الدورة الشهرية.**
- **المشيمة**
- **الخصيتين.**
- **قشر الكظر ( عند كلا الجنسين)**

**آلية التأثير الدوائي للبروجيستوجينات:**

تعد آلية المركبات البروجستيرونية مشابهة للإستروجينات تماماً.

**التأثيرات:**

عزز البروجسترون من نمو بطانة الرحم التي يمكن أن تحتضن انغراس الجنين المتين تشكله بعد الإلقاح)، تمنع المستويات العالية من هرمون البروجسترون التي يفرزها الجسم الأصفر خلال النصف الثاني من الدورة الشهرية (الطور الأصفري إنتاج الهرمونات الموجهة الغدد التناسلية (*FSH، LH*)، وبالتالي تمنع المزيد من الإباضة، إذا حدث الحمل يستمر إفراز البروجسترون، مما يحافظ على بطانة الرحم في حالة ملائمة لاستمرار الحمل وتقليل انقباضات الرحمية، بينما إذا لم يحدث الحمل، يتراجع الجسم الأصفر، ويتوقف إطلاق البروجسترون فجاة مما يحفز بداية الطمث *menstruation*

**<u>الاستخدامات الدوائية:</u>**

**الاستخدامات السريرية الرئيسية للبروجستيرونات هي:**

- منع الحمل
- العلاج الهرموني (الإعاضة) في حالات انقطاع الطمث
- الطمث الغزير

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

- عسر الطمث *dysmenorrhea*
- انتباذ بطانة الرحم *endometriosis*

في معظم الحالات تستخدم البروجستيرونات بالمشاركة مع الإستروجينات، حيث لا يستخدم البروجسترون (الطبيعي) لوحده كمانع للحمل بسبب استقلابه السريع، بينما البروجستوجينات الاصطناعية (أي البروجستينات *(progestins)* المستخدمة لمنع الحمل أكثر استقراراً في العبور الكبدي الأولي، ومنها: ديسوجيستريل *desogestrel* وداينوجيست *dienogest* ودروسبيرينون *drospirenone*، وليفونورجيستريل *levonorgestrel*، ونوريتيندرون *acetate*، ونورجيستيمات *norgestimate*، أسيتات ميروكي بروجستيرون *norethindrone* وأسيتات نوريتيندرون ،*(norethisterone* يدعى أيضاً *norethindron*

*medroxyprogesterone acetate*

**الاستقلاب:**

تمتص البروجسترونات الطبيعية جيداً، تستقلب بالارتباط الغلوكوروني والكبريتي عمرها النصفي قصير، ثم تطرح بولياً، بينما يعد العمر النصفي للبروجسترونات الصنعية أطول.

**التأثيرات الجانبية**

تسبب البروجستوجينات صداع.
اكتئاب، زيادة الوزن، تغيرات في الرغبة الجنسية.
ارتفاع القيم البلازمية للكولسترول منخفض الكثافة *LDL*.
تمتلك البروجستينات المشتقة من 19 - نور تستوستيرون على سبيل المثال، نوريثيندرون ليفونور جيستريل بعض النشاط الأندروجيني بسبب تشابهها البنيوي مع هرمون التستوستيرون، وبالتالي يمكن أن تسبب حب الشباب وشعرانية، لذلك تفضل البروجستينات ذات الخواص الإندروجينية | الأقل (نورجيستيمات دروسبيرينون ديسوجيستريل، داينوجيست*)* يمتلك الدروسبيرينون شبيه بنيوي للسبيرونولاكتون) تأثيرات مضادات للقشرانيات المعدنية، وبالتالي رافع لتراكيز البوتاسيوم البلازمية، لذلك فإن الاستخدام المتزامن مع أدوية أخرى تزيد من البوتاسيوم *(ACEIs (ARBS* قد يزيد من خطر فرط شوارد البوتاسيوم في الدم.

**مضادات البروجسترون:**

يحاصر الميفبريستون *Mifepristone* مستقبلات البروجسترون، لذلك فهي تسبب بذلك إنهاء الحمل فوراً، يشارك الميفبريستون مع الميزوبرو ستول *misoprostol* مشتق بروستاغلاندين مقبض للرحم) لهذا الاستطباب.

**وبالحديث عن مانعات الحمل:**

تتكون وسائل منع الحمل الهرمونية من مزيج من الإستروجين والبروجستين، والتي تعطى فموياً، أو لصاقات عبر الجلد، أو عن طريق اللولب، كما ويتوفر حبوب البروجستين القابلة للغرس تحت الجلد.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**حبوب منع الحمل:**

تحتوي موانع الحمل الفموية المركبة على مزيج من الإستروجين (غالباً الإيثينيل إستراديول) والبروجستين، وتعد هذه الطريقة من أنجح الطرق،

ولها عدة أنماط:

-*1*- أحادية الطور: تحتوي على جرعة ثابتة من الإستروجين والبروجستين في كل حبة.

*2* ثلاثية الأطوار تحاكي تراكيزها الدورة الأنثوية الطبيعية، حيث تحتوي على جرعة ثابتة من الإستروجين + جرعات متزايدة من البروجستين.

في معظم موانع الحمل الفموية، يتم إعطاء الحبوب النشطة التي تحتوي على الهرمونات لمدة 24 أو 21 يوم، تليها 4 أو 7 أيام على التوالي من حبوب الدواء الوهمي ***placebo***، ليصبح إجمالي النظام 28 يوم في كل علبة، يحدث نزيف الانسحاب (الطمث) - خلال الفترة الخالية من الهرمونات.

-*3*- رباعي الطور: تحتوي على جرعات مختلفة من إستراديول فاليرات + داينوجيست طوال دورة مدتها 28 يوم، من ضمنها يومين فقط من العلاج الوهمي.

-*4*- موانع الحمل ذات الدورة الممتدة: عبارة عن 84 قرصاً نشطاً يتبعها 7 أيام من العلاج الوهمي، مما يؤدي إلى حدوث نزيف انسحاب أقل تواتراً.

*5*- يتوفر أيضاً منتجات مزمنة العلاج لمنع الحمل عن طريق الفم (حبوب فعالة يتم تناولها يومياً).

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**اللصاقات عبر الجلد:**

تحتوي لصقة منع الحمل عبر الجلد على مشاركة إيثينيل إستراديول مع البروجستين (إما نورجيستريل أو ليفونورجيستريل).

خلال دورة مدتها 28 يومًا ، يتم تطبيق لصاقة واحدة أسبوعياً، وذلك لمدة 3 أسابيع، حيث توضع على البطن، أو الجزء العلوي من الجذع، أو الأرداف، بينما لا يتم وضع اللصاقة خلال الأسبوع الرابع، ويحدث الطمث.

تتميز اللصقة عبر الجلد بفعالية مماثلة لموانع الحمل الفموية، لكنها أقل فعالية عند النساء اللاتي يزيد وزنهن عن 90 كغ.

قد يكون إجمالي التعرض للإستروجين مع اللصاقة أكبر من مانعات الحمل الفموية، مما ما يزيد من خطر الإصابة بالخثار الوريدي، وهذا الخطر أعلى عند النساء ذوات مؤشر كتلة الجسم *BMI - 30* كغم.

**الحلقات المهبلية:**

تحتوي الحلقة المهبلية لمنع الحمل على مشاركة إيثيئيل إستراديول مع إيتونوجيستريل، يتم إدخال الحلقة في المهبل وتترك في مكانها لمدة 3 أسابيع، وبعد 3 أسابيع تتم إزالة الحلقة، ويحدث النزيف الطمني خلال الأسبوع الرابع، أهم السبب لوقف هذا المنتج هو تهيج المهبل، أو طرد الجهاز نتيجة التقلصات.

**حبوب البروجسترون:**

تحتوي هذه الحبوب الصغيرة على البروجستين فقط (غالباً نوريثيندرون، أو دروسبيرينون)، حيث تعطى يوميا لمدة 24 يوم، مع 4 أيام من الدواء الوهمي، لكنها أقل فعالية من مانعات الحمل الفموية التقليدية، وقد تكون دورات الحيض غير المنتظمة أكثر تواتراً.

تستخدم حبوب البروجستين عند المرضعات :(ملاحظة: يمكن أن يرتبط هرمون الإستروجين بمستقبلات البرولاكتين، ويقلل إنتاج الحليب، بينما لا يؤثر البروجستين على إنتاج الحليب).

**حقن البروجسرون:**

حيث يتم حقن الميدروكسي بروج سترون أسيتات عضلياً أو تحت الجلد كل 3 أشهر، غالباً ما لا يحدث طمث خلال العلاج، قد تسبب هذه الطريقة زيادة وزن، وهشاشية عظام، كما وقد تتأخر عودة الخصوبة بعد إيقاف العلاج.

**زراعة البروجسترون:**

تتم زراعة حبة الإيتونوج ستريل في الجزء العلوي من الإبط، قد تصل مدة الحمل إلى 3 سنوات وهي قابلة للعكس عند إزالة ة الغرسة.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**اللولب الحاوي على بروجسترون:**

تتوفر اللوالب الحاوية على ليفونور جستريل، والتي تؤمن منع حمل تتراوح مدته من 3-7 سنوات.

**ملاحظة:** قد تصل فترة منع الحمل باستخدام اللولب النحاسي غير الهرموني إلى 10 سنوات، لكن من مساوئه شيوع النزوف الغزيرة، وذلك على خلاف اللوالب الحاوية على بروجسترون

**منع الحمل بعد الجماع:**

الطريقة الأكثر شيوعاً لمنع الحمل في حالات الطوارئ العلاقة الزوجية دون مانع للحمل هي باستخدام جرعة وحيدة عالية من الليفونور جيستريل 1.5 ملغ فمويا، وذلك في غضون 72 ساعة من الجماع أي قبل حدوث انغراس *implantation* البيضة الملقحة في الرحم.

**تأخير الدورة الشهرية**

يستخدم المركب *norethindrone* بجرعة 5 ملغ حبة مرتين إلى ثلاث مرات يوم، بدءً من اليوم 16 من بدء الدورة، ويحدث الطمث بعد إيقافه بيومين إلى ثلاثة أيام.

كما ويمكن استخدام مانعات الحمل الفموية لهذا الاستطباب.

**اختبار حدوث الحمل pregnancy test:**

يستخدم المركب *norethindrone* بجرعة 5 ملغ حبة ثلاث مرات يوم، ولمدة ثلاثة أيام، ويحدث الطمث بعد إيقافه بيومين إلى ثلاث أيام.

**آلية عمل مانعات الحمل:**

يثبط الإستروجين في موانع الحمل إطلاق الهرمون الموجه للأقناد *FSH* من القص الأمامي للغدة النخامية، بينما يثبط البروجستين إفراز الهرمون اللوتيني *LH*، وبالتالي يتم تثبيط الإباضة.

كما يعمل البروجستين على زيادة سماكة مخاطية عنق الرحم، وزيادة لزوجة المفرزات المهبلية، مما يعيق قدرة الحيوانات المنوية على الوصول إلى البويضة.[4]

**ملاحظة هامة:**

قد يحدث دم متقطع *breakthrough bleeding* خلال تناول حبوب منع الحمل وهو أمر غير مقلق، ولكن يزيد احتماله في الحالات التالية:

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

- نسيان تناول الحبوب في مواعيدها.
- أول ثلاثة أشهر من استخدام حب منع الحمل.
- تغيير نوع حب منع الحمل.
- التدخين.
- التأثير على الحرائك الدوائية للهرمونات المستخدمة الإقياء والإسهال.
- تناول مضادات حيوية، تناول أدوية تؤثر على الاستقلاب.

**ثالثاً: الأندروجينات Androgens::**

[4] - *An_Evidence_Based_Clinical_Textbook_In_Obstetrics_&_Gynaecology Chapter 97-910*

- هي مجموعة من الهرمونات التي لها تأثيرات ابتنائية و/ أو ذكورية عند كل من الذكور والإناث يتم تصنيع التستوستيرون *testosterone*، وهو الأندروجين الأكثر أهمية لدى البشر، من:
- خلايا ليديغ *Leydig cells* في الخصيتين.
- وبكميات أقل، من الخلايا القشرية *thecal cells* في المبيضين.
- ومن قشر الكظر عند كلا الجنسين.

**الأندروجينات الأخرى التي تفرزها الخصية هي:**

**5æ-dihydrotestosterone (DHT) دي هيدر وتستوسترون**

## الأندروستينيديون *androstenedione*:

دي هيدرو إبي أندروسترون *dehydroepiandrosterone (DHEA)* بكميات أقل

يتم التحكم في إفراز هرمون التستوستيرون بواسطة خلايا لا يديغ عند الذكور البالغين عن طريق الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية *GnRH* من منطقة ما تحت المهاد، والذي يحفز القص الأمامي من الغدة النخامية على إفراز *FSH* و *LH*، وبدوره يثبط التستوستيرون أو مستقلبه النشط *DHT* من إنتاج هذه الهرمونات بالتلقيم الراجع السلبي، وبالتالي ينظم إنتاج التستوستيرون.

## تأثيرات الأندروجينات:

*(1)* النضج الطبيعي عند الذكر (2) إنتاج الحيوانات المنوية (3) زيادة تخليق بروتينات العضلات والهيموجلوبين (4) تثبيط ارتشاف العظم وزيادة كثافة العظام.

تعمل التعديلات الاصطناعية على بنية الأندروجين على تعديل استقلابه وبالتالي إطالة عمره النصفي)، والفصل بين التأثيرات الابتنائية والأندروجينية.

التستوسترون غير فعال فموياً بسبب العبور الكبدي الأولي، لذلك تعطى مستقاته الصنعية كالميتيل تستوسترون*methyltestosterone*

## استطبابات الأندروجينات:

تستخدم الأندروجينات للذكور المصابين بقصور الغدد الأقناد الأولي الناجم عن خلل في الخصية، أو قصور الأقناد الثانوي بسبب قصور ما تحت المهاد، أو قصور الغدة النخامية. يمكن استخدام الستيرويدات الابتنائية كالأوكساندرولون *oxandrolone)* العلاج الهزال المزمن المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية أو السرطان.

الاستخدام غير المعتمد من قبل التوصيات للستيرويدات الابتنائية هو زيادة كتلة الجسم وقوة العضلات والقدرة على التحمل لدى الرياضيين في بناء الأجسام، بسبب سوء الاستخدام المحتمل لهرمون التستوستيرون ومشتقاته، يتم تصنيف هذه العوامل على أنها مواد خاضعة للرقابة.تم وصف *DHEA* طليعة التستوستيرون والإستروجين على أنه هرمون

مضاد للشيخوخة بالإضافة إلى "محسن" للأداء"، رغم أنه لا يوجد دليل قاطع على أنه يبطئ الشيخوخة، أو أنه يحسن الأداء عند تناول الجرعات العلاجية العادية.

يمكن استخدام الأندروجينات مع الإستروجين للنساء اللاتي يعانين من أعراض انقطاع الطمث بعد الإياس عند عدم الاستجابة للإستروجين لوحده.

يستخدم الدانازول، وهو أندروجين ضعيف، في علاج انتباذ بطانة الرحم *endometriosis*، وداء الثدي الكيسي الليفي، حيث يمتلك الدانازول نشاطاً مضاداً للإستروجين.

ومن الآثار الضارة للأندروجينات زيادة الوزن، وحب الشباب، وانخفاض حجم الأثداء، وخشونة الصوت، وزيادة الرغبة الجنسية، وزيادة نمو الشعر.

## التأثيرات الجانبية للأندروجينات:

**عند الإناث:** يمكن أن تسبب الأندروجينات الذكورة، وحب الشباب، ونمو شعر الوجه وتعميق الصوت، والصلع الذكوري، ونمو العضلات المفرط قد تحدث أيضًا اضطرابات في الدورة الشهرية. لا ينبغي أن تستخدم النساء الحوامل هرمون التستوستيرون بسبب احتمال ترجيل الجنين الأنثوي.

**عند الذكور:** يمكن أن يسبب الأندروجين الزائد القساحة نعوظ القضيب الذكري بشكل طويل الأمد، والعجز الجنسي، وانخفاض تكوين الحيوانات المنوية، والتندي، والتغيرات الشكلية كالصلع، وشعرانية الجسم، وزيادة الرغبة الجنسية، وتحفيز نمو البروستات.

**عند الأطفال:** يمكن أن تسبب الأندروجينات نضج جنسي غير طبيعي واضطرابات، في النمو ناتجة عن الإغلاق المبكر لصفائح المشاشات العظمية.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**التأثيرات العامة :** زيادة *LDL* في الدم، وانخفاض *HDL*، احتباس السوائل ووذمة محيطية، ارتبط العلاج ببدائل التستوستيرون بزيادة خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية.

**عند الرياضيين :**يمكن أن يؤدي استخدام الستيرويدات الابتنائية إلى انخفاض حجم الخصية، وتشوهات الكبد، وزيادة العدوانية.

**مضادات الأندروجينات:**

تثبط هذه المضادات تأثيرات الأندروجينات باليات مختلفة لأهداف علاجية، ومنها:

*enzalutamide bicalutamide flutamide* حاصرات مستقبلات الأندروجين

*nilutamide*والتي تستخدم لعلاج فرط تنسج البروستات.

تثبط هذه المركبات ،*dutasteride finasteride 5a-reductase* مثبطات الإنزيم تحول التستوسترون إلى مشتقه الفعال في البروستات *DHT*، وتستخدم لعلاج فرط تنسج البروستات أيضاً.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# الفصل الخامس

# عسرة تصنع وسرطان عنق الرحم

## مقدمة:

يُعدّ سرطان عنق الرحم نادرًا نسبيًا في الدول ذات الدخل المرتفع بفضل برامج الفحص. أما سرطانات المهبل والفرج فهي أقل شيوعًا بكثير من سرطان عنق الرحم في كل من الدول ذات الدخل المرتفع والمنخفض. يتناول هذا الفصل الأمراض ما قبل السرطانية والسرطانية في الجهاز التناسلي السفلي.

## الأمراض ما قبل السرطانية في عنق الرحم:

أظهرت الدراسات أن فحص عنق الرحم يقلل من معدل الإصابة بسرطان عنق الرحم وعدد الوفيات الناجمة عنه في الدول ذات الدخل المرتفع. وتشير التقديرات إلى أن فحص عنق الرحم يمنع حوالي 5000 حالة وفاة سنويًا في المملكة المتحدة وحدها.

## علم الأوبئة والأسباب :

ينتج سرطان عنق الرحم عن عدوى فيروس الورم الحليمي البشري (*HPV*) عالية الخطورة والمستمرة. فيروس الورم الحليمي البشري هو فيروس صغير ذو حمض نووي مزدوج السلسلة، ويتكون من أكثر من 100 نوع مختلف. تُصنف هذه الفيروسات إلى أنواع منخفضة الخطورة وأنواع عالية الخطورة، وذلك بناءً على قدرتها على التسبب بالسرطان. يُسبب النوعان 6 و11 من فيروس الورم الحليمي البشري منخفض الخطورة الثآليل الحميدة، بينما تُسبب الأنواع 16 و18 و31 و33 و45 عالية الخطورة سرطان عنق الرحم. ينتشر فيروس الورم الحليمي البشري أثناء الجماع. وتُعد العدوى شائعة جدًا بعد بدء النشاط الجنسي، ويُظهر ما يصل إلى 80% من البالغين أدلة مصلية على إصابة سابقة. عادةً ما تكون العدوى عابرة وغير ذات أهمية سريرية، ولكن تُصاب نسبة قليلة من الأفراد بعدوى تناسلية مستمرة تُهيئهم للتغيرات ما قبل السرطانية والسرطانية (انظر أدناه تحت التاريخ الطبيعي لـ *CIN*). يُقلل التدخين من كفاءة جهاز المناعة في التخلص من الفيروس، ويزيد من خطر الإصابة بعدوى مستمرة. النساء اللواتي يعانين من نقص المناعة، مثل المصابات بفيروس نقص المناعة البشرية (*HIV*) والمتلقيات لزراعة الأعضاء واللواتي يخضعن لعلاج مثبط للمناعة طويل الأمد، هنّ أكثر عرضة للإصابة بأمراض عنق الرحم ما قبل السرطانية والسرطانية.

## الفيزيولوجيا المرضية:

يتكون عنق الرحم الأنبوبي من نسيج ضام مغطى بظهارة حرشفية في المهبل (عنق الرحم الخارجي) وظهارة عمودية داخل قناة عنق الرحم (عنق الرحم الداخلي). يحتوي عنق الرحم الداخلي على العديد من الطيات العميقة، تسمى الخبايا، والمبطنة بظهارة عمودية. يُطلق على نقطة التقاء نوعي الظهارة اسم الوصلة الحرشفية العمودية (*SCJ*)، وتقع عادةً على عنق الرحم الخارجي (الشكل 16.1). يتغير موضع الوصلة الحرشفية العمودية خلال مراحل الحياة. في الأطفال، يقع عند الفتحة الخارجية لعنق الرحم، وعند البلوغ يمتد للخارج على عنق الرحم الخارجي مع ازدياد حجمه، وفي

مرحلة البلوغ يعود إلى الفتحة الخارجية لعنق الرحم من خلال عملية التحول النسيجي، وهي التحول الفسيولوجي للظهارة العمودية إلى ظهارة حرشفية. تُعرَّف ما يُسمى بـ "منطقة التحول" (*TZ*) بأنها المنطقة الواقعة بين الوصلة الحرشفية الظهارية الأصلية والوصلة الحرشفية الظهارية الحالية حيث تتغير الظهارة من عمودية إلى حرشفية بمرور الوقت. في بعض الأحيان، تُغطى الظهارة العمودية بظهارة حرشفية، مما يؤدي إلى احتباس المخاط - وهذا ما يُسمى جريب نابوث (الشكل 16.2). تُعد منطقة التحول الموقع الذي تتطور فيه الأورام ما قبل الخبيثة والأورام الخبيثة.عندما تستمر عدوى فيروس الورم الحليمي البشري (*HPV*) لدى بعض الأفراد، فإنها تُحفز عملية سرطانية في منطقة المنطقة الانتقالية (*TZ*) حيث يحدث التحول النسيجي. يؤدي اندماج الحمض النووي لفيروس الورم الحليمي البشري في الخلايا الظهارية القاعدية إلى تخليد الخلايا وتجددها السريع. يُطلق على هذا الخلل في نضج الخلايا داخل الظهارة اسم "الورم داخل الظهارة العنقية" (*CIN*)، وهو في الواقع حالة داخل ظهارية (يتم تشخيص السرطان عندما تُكسر هذه العملية الغشاء القاعدي). تتميز الخلايا غير الناضجة بفرط التصبغ ونوى كبيرة، وسيتوبلازم قليل، وانقسامات خلوية غير طبيعية. يُصنف الورم داخل الظهارة العنقية إما منخفض الدرجة (*CIN 1*) أو عالي الدرجة (*CIN 2* و3)، اعتمادًا على ما إذا كانت الخلايا غير الطبيعية تُرى في الثلث السفلي أو الثلثين العلويين من ظهارة عنق الرحم، على التوالي.

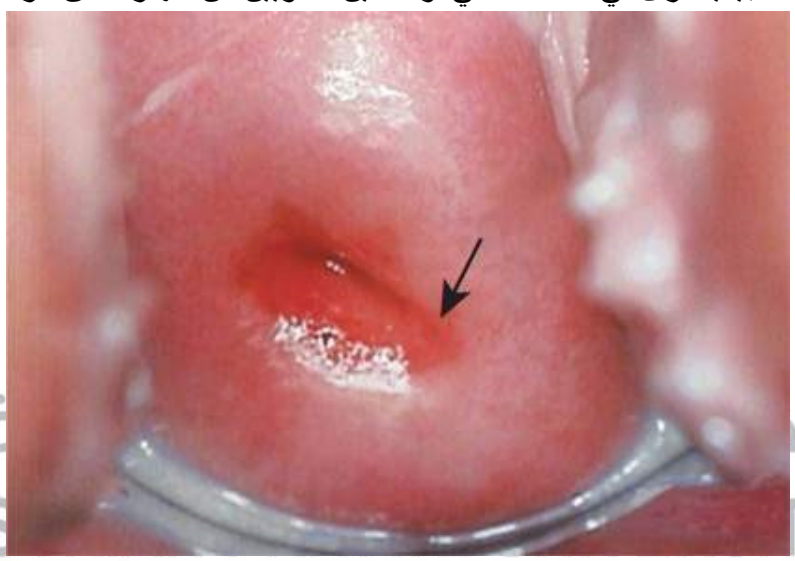


**Figure16.1 Normal cervix with transformation zone**



**Figure16.2 Normal cervix with nabothian follicle.**

**التاريخ الطبيعي للورم داخل الظهارة العنقية:**

قد يحدث تراجع أو تقدم في الورم داخل الظهارة العنقية. إن التراجع التلقائي للأمراض منخفضة الدرجة ليس أمرًا نادرًا، ومن المرجح أن يحدث من خلال المناعة الخلوية للمريض نفسه. هذه هي الحجة لمتابعة المرضى الذين يعانون من تشوهات منخفضة الدرجة. أما الأمراض عالية الدرجة، فمن غير المرجح أن تتراجع تلقائيًا، وتتطلب علاجًا، نظرًا لوجود خطر تطورها إلى سرطان. إذا تُركت دون علاج، فإن حوالي 20% من المرضى الذين يعانون من تشوهات عالية الدرجة يصابون بسرطان عنق الرحم.

**أسباب ذلك :**

لا تزال الأسباب غير واضحة، ولكن قد تشمل أنواع فيروس الورم الحليمي البشري عالية الخطورة، وضعف مناعة الجسم، والتدخين. هناك ارتباط قوي بين خلل التنسج العنقي وسرطان عنق الرحم، حيث أن جميع سرطانات عنق الرحم المجهرية تقريبًا تتواجد مع خلل التنسج العنقي.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**التشخيص والفحوصات:**

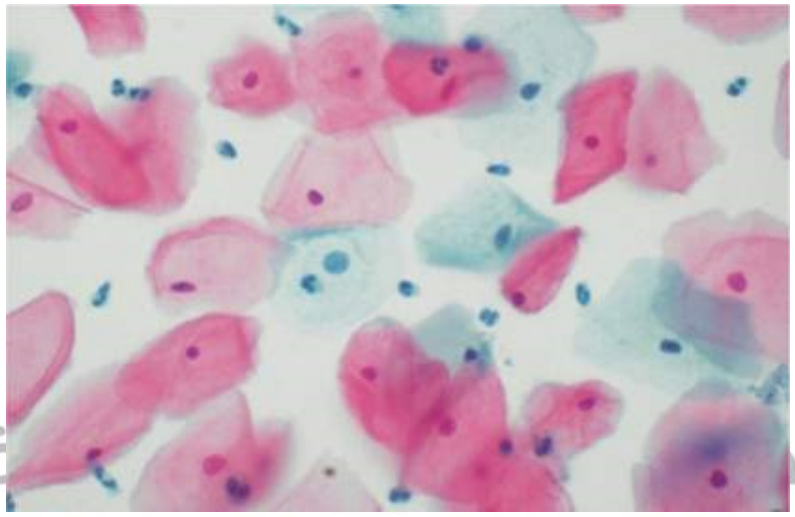
**فحص خلايا عنق الرحم:**

يمكن فحص الخلايا المنفصلة عن عنق الرحم تحت المجهر، ويُعد هذا الفحص وسيلة فحص جيدة.

في الأصل، تم تقديم "مسحة بابانيكولاو"، حيث تُزال الخلايا من عنق الرحم باستخدام ملعقة خشبية وتوضع على شريحة زجاجية وتُثبت.وقد تم استبدال مسحة بابانيكولاو الآن بفحص الخلايا السائلة، حيث تُستخدم فرشاة صغيرة لأخذ عينة من الخلايا من المنطقة الانتقالية،وتوضع رأس الفرشاة في محلول تثبيت. ثم تُفصل العينة بالطرد المركزي ويُفحص مظهرها الخلوي تحت المجهر. لدى أكثر من 95% من النساء، يكون فحص خلايا عنق الرحم طبيعيًا، وتظهر خلايا حرشفية طبيعية (الشكل 16.3).

يُظهر فحص خلايا عنق الرحم غير الطبيعي خلايا حرشفية في مراحل مختلفة من النضج (خلل التنسج). كما هو الحال مع خلل التنسج العنقي (*CIN*)، يُصنف فحص خلايا عنق الرحم إلى منخفض الدرجة (تشوهات خلوية طفيفة تُظهر خللاً بسيطًا في الخلايا أو تغيرًا حديًا) أو عالي الدرجة (خلل متوسط وشديد في الخلايا) (الشكل 16.4). توجد بعض

الارتباطات بين درجة التشوه الخلوي ومدى انتشار خلل التنسج العنقي الموجود في عنق الرحم، ولكن هذا الارتباط ليس دقيقًا تمامًا. يُستخدم فحص خلايا عنق الرحم لإحالة المريضات إلى عيادة تنظير المهبل لإجراء مزيد من التقييم (انظر أدناه تحت عنوان تنظير المهبل). تتراوح حساسية مسحة عنق الرحم الواحدة للكشف عن خلل التنسج العنقي عالي الدرجة بين 40% و70%؛ ومع ذلك، نظرًا لأن تطور خلل التنسج العنقي إلى سرطان بطيء لدى معظم النساء المصابات به، فإذا لم يتم اكتشاف آفة، فينبغي اكتشافها في اختبار لاحق. النساء اللواتي يحرصن على إجراء فحص خلايا عنق الرحم بانتظام لديهن خطر منخفض جدًا للإصابة بسرطان عنق الرحم.[5]



SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**Figure16.3** *Liquid-based cytology–normal cytology*

[5] GYNAECOLOGY by Ten Teachers 20th EDITION chapter16-3-339-

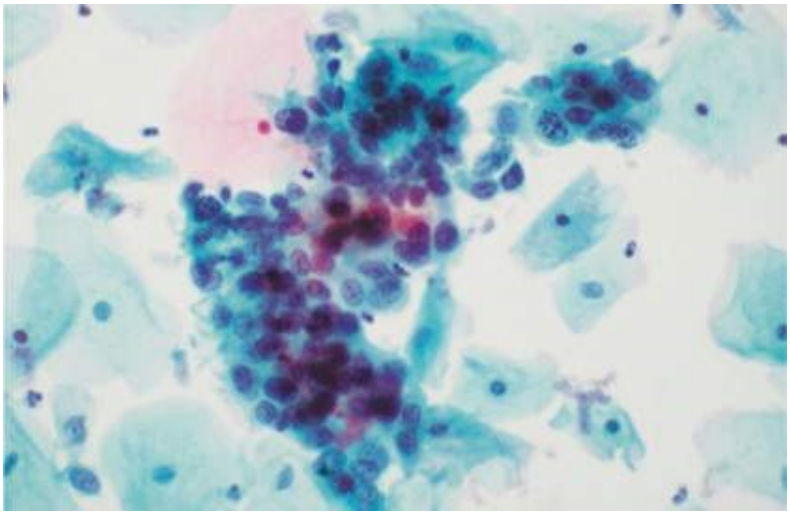


**Figure16.4** *Liquid-based cytology–severe dyskaryosis.*

**دور اختبار فيروس الورم الحليمي البشري في فحص سرطان عنق الرحم** :

يُحسّن اختبار فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة حساسية فحص سرطان عنق الرحم. وتكمن قيمته في قدرته التنبؤية السلبية العالية للغاية، مما يعني أنه إذا كانت نتيجة اختبار فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة سلبية، فإن خطر إصابة المرأة بسرطان عنق الرحم خلال السنوات الخمس إلى العشر القادمة يكون منخفضًا للغاية. غالبية النساء (حوالي 95%) لديهن نتائج طبيعية في فحص خلايا عنق الرحم، ويتم إدراجهن في برنامج المتابعة الروتينية. أما النساء اللواتي لديهن نتائج عالية الخطورة في فحص الخلايا (2%)، فيتم إحالتهن بشكل عاجل لإجراء تنظير مهبلي. وتخضع النساء اللواتي لديهن تشوهات طفيفة في خلايا عنق الرحم لاختبار فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة كإجراء تكميلي. وتعود النساء اللواتي كانت نتيجة اختبار فيروس الورم الحليمي البشري لديهن سلبية إلى برنامج المتابعة الروتينية، بينما يتم إحالة النساء اللواتي كانت نتيجة اختبار فيروس الورم الحليمي البشري لديهن إيجابية إلى التنظير المهبلي. وتتجه العديد من الدول، بما في ذلك المملكة المتحدة، الآن نحو الفحص الأولي لفيروس الورم الحليمي البشري. أي، فحص جميع عينات مسحات عنق الرحم بحثًا عن فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة أولاً، وإجراء تقييم خلوي تكميلي للعينات التي تثبت إصابتها. سيؤدي هذا إلى تقليل تكاليف برنامج الفحص، نظرًا لأن فحص فيروس الورم الحليمي البشري مؤتمت ويحقق إنتاجية عالية، بينما التقييم الخلوي يدوي ويتطلب كوادر مؤهلة.

**البرنامج الوطني لفحص عنق الرحم**

**منذ عام 1988، تقدم المملكة المتحدة فحصًا لعنق الرحم على مستوى السكان. تُدعى النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 25 و64 عامًا كل 3-5 سنوات للمشاركة في برنامج الفحص. تتولى الهيئة الوطنية لفحص عنق الرحم التابعة لهيئة الخدمات الصحية الوطنية تنسيق دعوات فحص عنق الرحم ومعالجة النتائج.**

تغطي هذه الخدمة في المملكة المتحدة ما بين 70 و85% من السكان. وقد لوحظ مؤخرًا اتجاه نحو انخفاض الإقبال على فحص عنق الرحم في الفئة العمرية 25-34 عامًا، وهو أمر مثير للقلق. **أسباب ذلك لا تزال غير واضحة**، ولكنها قد تشمل الجهل ونقص التوعية بأهمية الفحص.

**نظرة عالمية**

يقع العبء الأكبر لسرطان عنق الرحم في البلدان منخفضة الدخل، حيث يُعدّ سببًا شائعًا لوفاة النساء
خلال سنوات الإنجاب. يمكن لهذا السرطان "الخفي" أن يودي بحياة الأمهات الشابات اللواتي يُعتبرن ربة أسرهن،مما يُسبب اضطرابًا عاطفيًا واقتصاديًا كبيرًا. في البلدان ذات الدخل المرتفع،يُعدّ سرطان عنق الرحم ورمًا خبيثًا نادرًا بفضل الفحص والتوعية والحصول على رعاية طبية جيدة.

**التنظير المهبلي:**

التنظير المهبلي هو فحص عنق الرحم المُكبَّر باستخدام مصدر ضوئي (الشكل 16.5). يُستخدم لـ
التشخيص والعلاج. تخلع المرأة ملابسها وتضع ساقيها في وضعية الاستلقاء الظهري مع رفع الساقين.
يتم إدخال منظار مهبلي في المهبل، ويُفحص عنق الرحم باستخدام مصدر ضوئي، تحت التكبير (5-20 ضعفًا).
يُبرز تطبيق محلول حمض الخليك واليود المناطق غير الطبيعية في عنق الرحم التي يمكن أخذ خزعة منها.
يُسبب حمض الخليك تخثر البروتينات النووية داخل الخلايا مؤقتًا؛ لذلك، تظهر مناطق
زيادة معدل تجدد الخلايا، بما في ذلك *CIN*، باللون الأبيض (الشكل 16.6). تفتقر مناطق *CIN* إلى الجليكوجين داخل السيتوبلازم، ولا تتلون باللون البني عند تطبيق اليود. يُعدّ *CIN* عملية ما قبل سرطانية، وتظهر عملية تكوين الأوعية الدموية الجديدة (تكوّن أوعية دموية جديدة) بوضوح في *CIN* عند فحصها بالمنظار المهبلي (الشكل 16.7). في حال وجود *CIN*، يُحدد الطبيب المختص بالمنظار المهبلي ما إذا كانت الحالة منخفضة أو عالية الدرجة. يمكن علاج الحالة عالية الدرجة في العيادة خلال نفس الزيارة (المعروفة باسم "الفحص والعلاج")؛ بينما يمكن متابعة الحالة منخفضة الدرجة بإجراء تنظير مهبلي وفحص للخلايا بعد 6 أشهر. عادةً ما تساعد الخزعة في اتخاذ القرار في حال عدم التأكد (في حال "الاختيار والعلاج"). يُشترط على جميع الأطباء والممرضات الذين يُجرون التنظير المهبلي الخضوع لفترة تدريب وفحص لضمان جودة عالية ومعايير رعاية مُحددة. بالإضافة إلى ذلك، تخضع كل خدمة تنظير مهبلي لتقييم صارم لضمان الجودة الخارجية كل 5 سنوات لضمان أعلى المعايير.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**Figure16.5 Colposcope.**



**Figure16.6 Cervix with acetic acid.**



الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY



**Figure16.7 Cervix with cervical intraepithelial neoplasia and new vessels.**

**علاج أمراض عنق الرحم ما قبل السرطانية:**

تهدف المعالجة إلى استئصال خلل التنسج العنقي (*CIN*) بشكل فعال، مع ضمان سلبية فحص الخلايا بعد العلاج، مع تقليل الضرر الذي قد يلحق بالمريضة من العلاج. يتطلب خلل التنسج العنقي عالي الدرجة علاجًا، عادةً بالاستئصال أو الكي. يتراجع خلل التنسج العنقي منخفض الدرجة تلقائيًا في ما يصل إلى 60% من الحالات؛ لذلك، يُفضل المتابعة الدقيقة بالتنظير المهبلي وفحص الخلايا بعد 6 أشهر من التشخيص الأولي لتجنب الإفراط في علاج الآفات التي ربما تكون قد تراجعت. في المملكة المتحدة، الطريقة المفضلة لعلاج خلل التنسج العنقي عالي الدرجة هي الكي الحلقي (استئصال منطقة التحول بحلقة كبيرة، *LLETZ*). تحت التخدير الموضعي،تُستخدم حلقة سلكية للكي لإزالة جزء من عنق الرحم يشمل منطقة التحول مع منطقة خلل التنسج العنقي (الشكل 16.8). يمكن أن يتطور سرطان عنق الرحم داخل تجاويف الظهارة، ولذلك يجب أن تكون تقنيات الاستئصال بعمق 7 مم على الأقل. يستغرق الإجراء 15 دقيقة تحت التخدير الموضعي. من مزايا هذه التقنية الاستئصالية أنها فعالة سريريًا (95% من المرضى تكون نتائج فحص الخلايا سلبية بعد 6 أشهر)، واقتصادية (يمكن علاج المرضى في أول زيارة للمستشفى)، وتوفر عينة للتقييم المرضي (1% من خزعات الحلقة تحتوي على سرطان مجهري غير متوقع). أما عيبها فيتعلق بتأثيرها المحتمل على نتائج الولادة. من غير المرجح أن يكون للعلاجات الاستئصالية الصغيرة عواقب على الولادة؛ ومع ذلك، إذا أدى استئصال كبير أو عمليات استئصال متكررة إلى إزالة نسبة كبيرة من عنق الرحم، يزداد خطر الإجهاض في الثلث الثاني من الحمل والولادة المبكرة في حالات الحمل اللاحقة. ويتعلق هذا القلق بالشابات اللواتي لم يُكملن تكوين أسرهن. وكان إدراك احتمالية الإفراط في العلاج هو السبب الرئيسي لعدم خضوع النساء دون سن 25 للفحص، حيث أن العديد من الآفات في هذه الفئة من النساء مرتبطة بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري وتتراجع ببساطة مع المتابعة الدورية.

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

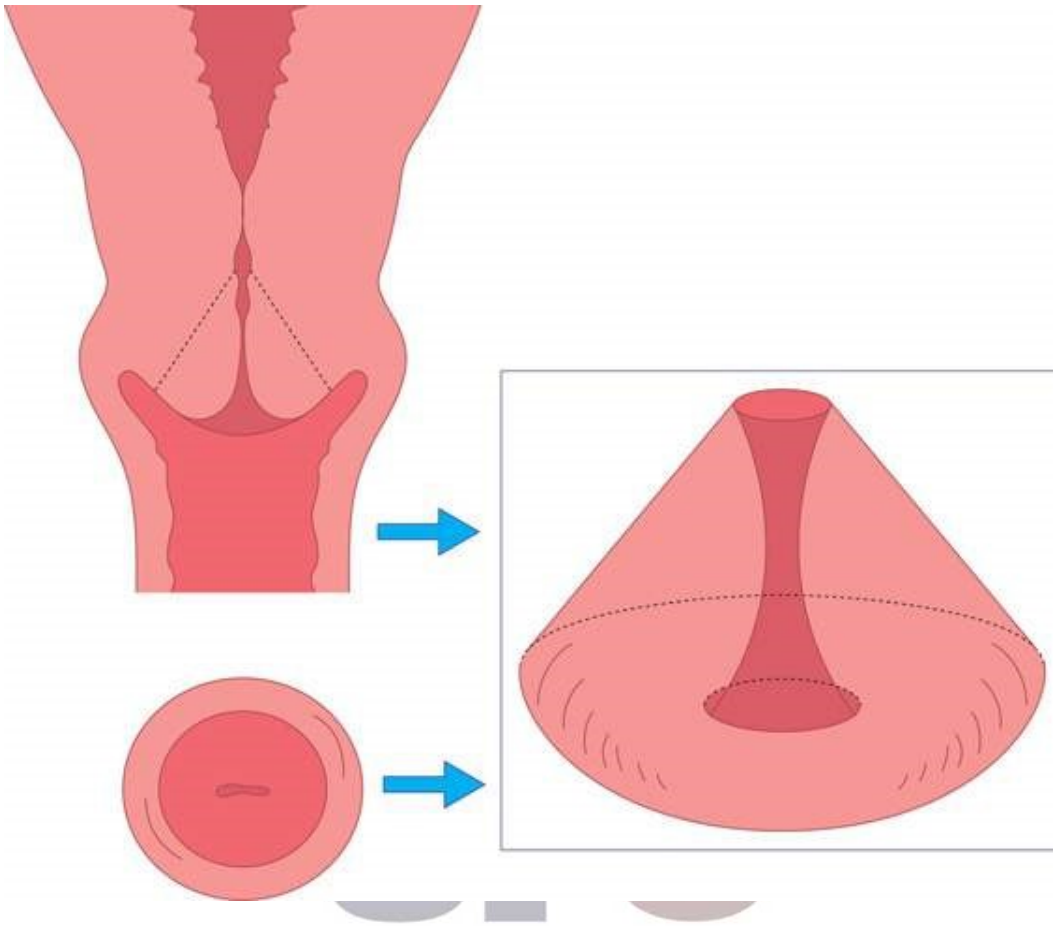


**Figure16.8** *Large loop excision of transformation zon*

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

تم اقتراح خيارات أخرى لعلاج خلل التنسج العنقي، بما في ذلك التخثير البارد والخزعة المخروطية. مصطلح "التخثير البارد" تسمية غير دقيقة، حيث يتضمن العلاج وضع مسبار ساخن على عنق الرحم في العيادات الخارجية تحت التخدير الموضعي. وهو علاج جراحي، فعال لكل من خلل التنسج العنقي عالي ومنخفض الدرجة، ولكنه لا يوفر عينة. الخزعة المخروطية تتضمن استئصال جزء من عنق الرحم تحت التخدير العام، وتنتج عينة، مثل استئصال الحلقة الكهربائية. تكمن عيوبها في الحاجة إلى التخدير العام، واحتمالية إصابة 5% من المريضات بتضيق أو قصور في عنق الرحم، مما له آثار على صحة الأم والطفل. تم استبدالها إلى حد كبير بالكي الحلقي.تخضع المريضات اللاتي تلقين علاجًا لخلل التنسج العنقي لاختبار شفاء بعد 6 أشهر.يشمل هذا الاختبار فحص فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة وتقييمًا خلويًا.إذا كانت النتيجة سلبية، تعود المرأة إلى المتابعة الروتينية. أي، فحص عنق الرحم بعد 3 سنوات. في حال كانت النتيجة إيجابية، يُنصح بإعادة تنظير المهبل لتحديد أي بقايا من خلل التنسج العنقي غير المعالج. المرأة التي لديها تاريخ من خلل التنسج العنقي معرضة لخطر متزايد للإصابة بخلل التنسج العنقي المتكرر و سرطان عنق الرحم على مدار حياتها.

**التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري :**

أثبتت الدراسات أن لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري آمنة وفعالة في الوقاية من العدوى المستمرة بفيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة.
الورم داخل الظهارة العنقية. يستهدف برنامج التطعيم المدرسي في المملكة المتحدة الفتيات من عمر 12 إلى 13 عامًا، لذا سيستغرق الأمر سنوات عديدة.
معرفة ما إذا كان التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري (*HPV*) يمكن أن يقلل من الوفيات الناجمة عن سرطان عنق الرحم. يمنع اللقاح الثنائي
العدوى المستمرة بنوعَي فيروس الورم الحليمي البشري 16 و18، واللذان يُعدّان معًا مسؤولين عن أكثر من 70% من حالات
سرطان عنق الرحم. في عام 2011، تم استبدال اللقاح الثنائي باللقاح الرباعي، الذي
يوفر حماية إضافية ضد نوعَي فيروس الورم الحليمي البشري 6 و11، وهما المسببان الرئيسيان للثآليل التناسلية. كان الإقبال على اللقاح جيدًا (75-85%)، ومن المتوقع أن يؤدي ذلك إلى انخفاض عدد النساء اللاتي يتم إحالتهن للفحص بالمنظار المهبلي عند بلوغهن سن الفحص. من غير المرجح أن تؤدي استراتيجيات التطعيم الحالية إلى القضاء على سرطان عنق الرحم، لأن أنواع فيروس الورم الحليمي البشري الأخرى عالية الخطورة غير مشمولة، والإقبال عليها ليس شاملاً. ستعمل الاستراتيجيات المستقبلية على زيادة الفعالية من خلال تطعيم المراهقين الذكور وتطوير لقاحات متعددة التكافؤ جديدة توفر الحماية ضد المزيد من أنواع فيروس الورم الحليمي البشري عالية الخطورة.

**النقاط التعليمية الرئيسية:**

- يُعتبر سرطان عنق الرحم الآن مرضًا يمكن الوقاية منه في البلدان التي تسمح مواردها بذلك.
- يمكن للتطعيم الوقائي ضد فيروس الورم الحليمي البشري (*HPV*) أن يمنع العدوى بأنواع فيروس الورم الحليمي البشري عالية الخطورة التي تسبب سرطانات عنق الرحم ومواقع أخرى في الجهاز التناسلي السفلي.
- يسمح الفحص الدوري عن طريق فحص خلايا عنق الرحم بالكشف عن الأمراض ما قبل السرطانية وعلاجها قبل أن تتحول إلى سرطان.
- النساء اللواتي يتلقين علاجًا لخلل التنسج العنقي عالي الدرجة (*CIN*) أكثر عرضة للإصابة بسرطان عنق الرحم خلال حياتهن

مقارنةً بالنساء الأخريات، ولكن الفحص الدوري لعنق الرحم سيكشف عن أي مرض متبقٍ أو متكرر والذي يمكن علاجه.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## سرطان عنق الرحم الخبيث:

**العرض السريري** :

يختلف العرض السريري. العديد من المرضى الذين يعانون من مرض مجهري صغير الحجم لا تظهر عليهم أعراض ويتم اكتشافهم بالصدفة بعد أخذ خزعة حلقية من عنق الرحم للكشف عن مرض ما قبل الغزوالمرض. معظم سرطانات عنق الرحم عبارة عن كتل هشة وعائية على عنق الرحم، وتظهر على المريضات بسبب نزيف غير طبيعي، عادةً ما يكون نزيفًا بعد الجماع، أو نزيفًا مطولاً بين فترات الحيض، أو نزيفًا بعد انقطاع الطمث(الشكل 16.9). لذلك، ينبغي على أي امرأة تعاني من هذه الأعراض الخضوع لفحص الحوض بما في ذلك فحص عنق الرحم. في المراحل المتقدمة من المرض (المرحلتين الثالثة والرابعة)، قد تعاني المريضات من عدد من الأعراض المزعجة، بما في ذلك الألم

(نتيجة لتسلل الورم الخبيث إلى الحبل الشوكي)،وسلس البول (بسبب الناسور المثاني المهبلي)،وفقر الدم (نتيجة للنزيف المهبلي المزمن)،والفشل الكلوي نتيجة لانسداد الحالب

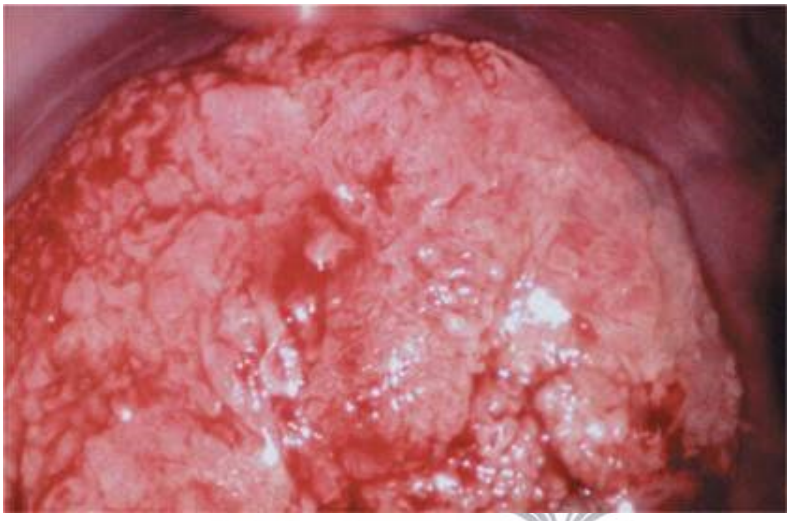


**Figure16.9** *Cervical cancer.*

عادةً ما يُؤكد فحص الحوض والمنظار التشخيص، إذ غالبًا ما توجد كتلة في عنق الرحم تنزف عند اللمس، وفي حال كان المرض متقدمًا، تظهر صلابة وثبات في الأنسجة. ينبغي أخذ خزعة في العيادة الخارجية. في حالات نادرة جدًا، قد يُغفل التشخيص لأن بعض الأورام داخلية النمو، وليست خارجية النمو، وبالتالي تكون أقل وضوحًا سريريًا. لذلك، يحتاج الطبيب إلى الحفاظ على مستوى من الشك السريري في حال وجود أعراض غير مفسرة، وفحص المرضى الذين يعانون من مشاكل مستمرة.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**الفيزيولوجيا المرضية:**

غالبية (70%) سرطانات عنق الرحم هي سرطانات الخلايا الحرشفية، بينما تُشكل السرطانات الغدية معظم الباقي. في البلدان ذات الدخل المرتفع التي لديها برامج فحص، كان هناك انخفاض نسبي في أعداد الأورام الحرشفية، وارتفاع نسبي في معدل الإصابة بالسرطانات الغدية. في المملكة المتحدة، تشكل الأورام الغدية السرطانية 30% من الأورام، وهي أقل عرضة للكشف عنها في فحوصات عنق الرحم.يمكن أيضًا الكشف عن سلائف الورم الغدي السرطاني، والمعروفة باسم التنسج الغدي داخل الظهارة العنقية (*CGIN*)، أثناء تنظير المهبل، على الرغم من أن الآفات تقع داخل قناة عنق الرحم وقد يصعب رؤيتها. غالبًا ما يُكتشف التنسج الغدي داخل الظهارة العنقية مصادفةً في خزعات الاستئصال الحلقي التي تُجرى لتشخيص التنسج الغدي داخل الظهارة العنقية عالي الدرجة؛ ومن الشائع وجود السلائفين معًا. تتغلغل أورام عنق الرحم موضعيًا في منطقة الحوض، ولكنها تنتشر أيضًا عبر الأوعية اللمفاوية، وفي المراحل المتأخرة، عبر الأوعية الدموية. يمكن أن ينمو الورم عبر عنق الرحم ليصل إلى الأنسجة المحيطة بالرحم (المنطقة التشريحية الجانبية لعنق الرحم)، والمثانة، والمهبل، والمستقيم. لذلك، قد تحدث النقائل في العقد اللمفاوية الحوضية (الحرقفية والسدادية) والمجاورة للأبهر، وفي المراحل المتأخرة، في الكبد والرئتين.

**الفحص وأهمية تحديد مرحلة المرض**

يُعدّ تحديد مرحلة المرض أمرًا بالغ الأهمية لتخطيط العلاج. كما ترتبط مرحلة المرض بتوقعات سير المرض.

يُبيّن الجدول 16.1 مراحل سرطان عنق الرحم. ويتم تحديد مراحل المرضى وفقًا لنظام الاتحاد الدولي لأمراض النساء والتوليد (*FIGO*).

تُعدّ الخزعة ضرورية لتأكيد الخباثة وتحديد نوع الورم.

يُقيّم التصوير بالرنين المغناطيسي (*MRI*) للبطن والحوض مدى انتشار المرض موضعيًا في عنق الرحم،

ويكشف عن تضخم العقد اللمفاوية في منطقة الحوض.

يُعدّ تصوير الصدر بالأشعة السينية ضروريًا لاستبعاد وجود نقائل في الرئتين.

قد يكون الفحص تحت التخدير مفيدًا عندما لا يزال الطبيب غير متأكد، رغم الفحوصات المذكورة أعلاه،من إمكانية استئصال الورم جراحيًا. يمكن أن يوفر الفحص الشرجي المهبلي تحت التخدير معلومات بالغة الأهمية حول الورم، بما في ذلك حجمه، وثباته، ومدى انتشاره في المهبل، كما يمكن أن يوفر تنظير المثانة معلومات بالغة الأهمية حول الورم.يساعد في استبعاد إصابة المثانة. تفضل الأورام الصغيرة المتحركة التدخل الجراحي، بينما تفضل الأورام الأكبر حجمًا الثابتة استخدام العلاج الإشعاعي. يتضمن تصنيف *FIGO* تصويرًا وريديًا للجهاز البولي للتأكد من سلامة الحالبين؛ ومع ذلك، فإن هذا ليس إجراءً قياسيًا في البلدان ذات الدخل المرتفع، حيث حل التصوير بالرنين المغناطيسي محل هذه الاختبارات. يعتمد تصنيف المرض على النتائج السريرية، على عكس أورام الجهاز التناسلي الأنثوي الأخرى حيث يتم الاعتماد على الجراحة وعلم الأمراض لتحديد المرحلة النهائية. وذلك لأن العلاج الإشعاعي يُستخدم في المراحل المتقدمة من المرض، ولا يزال من الممكن تصنيف المرضى في البلدان ذات الدخل المنخفض حيث تحدث معظم حالات المرض.

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**العلاج**

يعتمد علاج سرطان عنق الرحم على مرحلة المرض، والحاجة إلى الإنجاب في المستقبل، والحالة الصحية العامة للمريضة. من الأفضل مناقشة جميع مرضى السرطان ضمن فريق متعدد التخصصات من الأطباء (الجراحين، وأخصائيي العلاج الإشعاعي، وأخصائيي الأشعة، وأخصائيي علم الأمراض) والممرضين، لضمان تقديم العلاج الأنسب للمريض. تُعدّ الحالة الصحية للمريض بالغة الأهمية قبل البدء بالعلاج، إذ قد لا تكون الجراحة الجذرية مناسبة للمريض غير المؤهل.

**الآفات ما قبل السريرية: المرحلة الأولى (أ)**

تتميز هذه الأورام المجهرية بصغر حجمها، وعادةً ما تُكتشف مصادفةً بعد استئصال الحلقة لعلاج حالة ما قبل السرطان. يجب إزالة الآفات الصغيرة بهامش استئصال واضح، كما يجب استئصال المرض ما قبل الغازي (*CIN*) المصاحب لها بشكل كامل، لأن السرطان غالبًا ما يكون متعدد البؤر. إذا لم يُستأصل المرض ما قبل الغازي بشكل كامل، فيجب إعادة خزعة الحلقة أو خزعة المخروط الجراحي. بالنسبة للآفات المجهرية (المرحلة *IA1*)، يكفي الاستئصال الموضعي مع هوامش سليمة. وهذا يسمح بالحفاظ على الخصوبة، ولا داعي لاستئصال الرحم.

| Stage | Extent of disease | 5-year survival rate (%) |
|---|---|---|
| I | Tumour confined to the cervix | 83 |
| | IA: Microscopic disease. Maximum horizontal dimension is 7 mm and depth of invasion is 5 mm | |
| | IA1: Maximum horizontal dimension is 7 mm and depth of invasion is 3 mm | |
| | IA2: Maximum horizontal dimension is 7 mm and depth of invasion between 3 and 5 mm | |
| | IB: Clinical lesions confined to the cervix or preclinical lesions greater than 1A | |
| | IB1: Clinical lesions no greater than 4 cm in size | |
| | IB2: Clinical lesions greater than 4 cm in size | |
| II | Tumour extends beyond the cervix and involves the vagina (but not the lower third) and/or the parametrium (but not reaching the pelvic side wall) | 65 |
| | IIA: Tumour involves the vagina | |
| | IIB: Tumour infiltrates the parametrium | |
| III | Tumour involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic side wall | 36 |
| | IIIA: Tumour involves the lower third of the vagina | |
| | IIIB: Tumour extends to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney due to ureteric obstruction caused by tumour | |
| IV | IVA: Tumour involves the mucosa of the bladder or rectum and/or extends beyond the true pelvis | 10 |
| | IVB: Spread to distant organs | |

(According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] staging system.)

**سرطان عنق الرحم السريري الغازي: المراحل IB–IV**

تكون أحجام الأورام أكبر بكثير لدى المريضات المصابات بالمرض في المرحلة *1B*، ولذلك فإن العلاج الذي يحافظ على الخصوبة لهذه المجموعة من المريضات يمثل تحديًا أكبر. وعندما يقتصر المرض ذو الحجم الصغير على عنق الرحم (المرحلة *IB1*)، فإن استئصال الرحم الجذري واستئصال العقد الليمفاوية الحوضية الثنائية (استئصال الرحم بطريقة ويرتهايم) يعدان المعيار القياسي للعلاج. بالنسبة للنساء الشابات اللواتي لم يكملن تكوين أسرهن، يُعد استئصال عنق الرحم الجذري (الاستئصال الجراحي لعنق الرحم والجزء العلوي من المهبل) واستئصال العقد الليمفاوية الحوضية الثنائية بديلاً (انظر الفصل 17، الجراحة النسائية والعلاجات).

من المهم تذكر أنه **في المرحلة المبكرة IB** من المرض، فإن **العلاج الإشعاعي للحوض له معدلات نجاح مماثلة للتدخل الجراحي، وبالتالي يُنظر في هذا العلاج للنساء اللواتي يعانين من زيادة كبيرة في الوزن لا تسمح بإجراء جراحة جذرية أو اللواتي لا يصلحن للتخدير.**

عندما يتجاوز المرض عنق الرحم (المراحل *IV–II* من المرض)، يصبح العلاج الإشعاعي (مع أو بدون العلاج الكيميائي) هو العلاج الأمثل. تعد الجراحة وحدها مشكلة حيث يمكن أن تحدث مضاعفات (نزيف حاد) كما أنه من غير المرجح إزالة الورم بالكامل. يتطلب الاستئصال غير الكامل للسرطان عن طريق الجراحة علاجًا إشعاعيًا مساعدًا بعد الجراحة، ويمكن أن تؤدي العلاجات المركبة إلى معدلات عالية من المضاعفات. كقاعدة عامة في طب الأورام، ليس من الحكمة قطع السرطان

**الجراحة *(Surgery)***

تعتبر العملية الجراحية القياسية للأورام من المرحلة (*IB*) هي استئصال الرحم الجذري (*Radical Hysterectomy*) وتجريف العقد اللمفاوية الحوضية.

ما يتم استئصاله: عنق الرحم، الثلث العلوي من المهبل، الرحم، والأنسجة المحيطة بعنق الرحم (*paracervical tissue*).

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

العقد اللمفاوية: يشمل الاستئصال العقد اللمفاوية السدادية (*obturator*)، والعقد الحرقفية الداخلية والخارجية.

المبيضين: يمكن الإبقاء عليهما لدى النساء قبل سن اليأس.

الآثار الجانبية والمضاعفات:

تعتبر هذه العملية أكثر تعقيداً ولها معدل مراضة (مضاعفات) أعلى من استئصال الرحم البسيط، ومنها:

خلل في وظائف المثانة (*Atony*): فقدان نغمة المثانة العضلية وهو أمر شائع بعد الجراحة مباشرة بسبب تضرر الأعصاب، وقد يتطلب الأمر استخدام القسطرة الذاتية المتقطعة حتى تعود المثانة لوظيفتها.

الخلل الجنسي: بسبب قصر طول المهبل.

وذمة لمفية (*Lymphoedema*): بسبب إزالة العقد اللمفاوية الحوضية، وتصفها المريضات بشعور "خشبي" وثقيل في الساقين مع تورم ونقص في الحركة.

العلاج: رفع الساقين، العناية الجيدة بالبشرة (تجنب الحلاقة مثلاً)، التدليك، وأحياناً الجوارب الضاغطة.

ملاحظة: رغم هذه المشاكل، تظل الجراحة هي الخيار المفضل نظراً لارتفاع معدلات الشفاء، والقدرة على الحفاظ على أنسجة المبيض وتجنب مضاعفات العلاج الإشعاعي.

نقاط التعلم الرئيسية (*Key Learning Points*)

يصيب سرطان عنق الرحم النساء الشابات اللاتي قد لا يكنّ قد أكملن تكوين عائلاتهن بعد.

يتم اكتشاف العديد من الأورام وهي في أحجام مجهرية أو صغيرة جداً، مما يجعل العلاج المحافظ على الخصوبة ممكناً. تسمح عمليات مثل (*Cone biopsy*) أو (*Radical trachelectomy*) مع تجريف العقد اللمفاوية بالحفاظ على المبيضين والرحم، مما يتيح فرصة للحمل مستقبلاً.
معدل الشفاء طويل الأمد لعملية استئصال عنق الرحم الجذري (*Trachelectomy*) أقل ثباتاً من عملية استئصال الرحم الجذري الكامل (*Wertheim's hysterectomy*).
العلاج الإشعاعي (*Radiotherapy*)
يهدف العلاج الإشعاعي إلى إيصال جرعة قاتلة من الإشعاع للورم مع تقليل الضرر الذي يلحق بالأنسجة المحيطة، ويتم بطريقتين:
العلاج الإشعاعي الخارجي (*Teletherapy*): يتم عبر جهاز يسمى "المسرع الخطي" (*linear accelerator*)، حيث يسلط الإشعاع على الحوض من مسافة معينة. الجرعة المعتادة هي 45 جري (*Gy*)، تعطى على مدار 4 أسابيع في جلسات يومية لا تتجاوز مدة الواحدة منها 10 دقائق.
العلاج الإشعاعي الداخلي (*Brachytherapy*): يتم إدخال مصادر إشعاعية (غالباً السيلينيوم) داخلياً. يتطلب الأمر فحصاً تحت التخدير لإدخال القضبان في الرحم. تكمن ميزة هذه الطريقة في إيصال جرعة عالية جداً للورم مباشرة، مع تقليل الضرر على المثانة والأمعاء لأن مفعولها يتركز على بعد 5 مم فقط من القضيب الإشعاعي.
الأعراض الجانبية للإشعاع:
الخمول العام (*Lethargy*).
الحاجة الملحة للتبول أو التبرز (*Urgency*) بسبب الالتهاب الأولي الناتج عن الإشعاع.
احمرار الجلد (يشبه حروق الشمس) في العلاج الخارجي، ويتم علاجه بالكريمات المضادة للالتهاب.
حوالي 5% من المرضى قد يعانون من الآثار الجانبية الخطيرة التي قد تؤدي لعرقلة العلاج. على سبيل المثال، انثقاب الأمعاء. هناك العديد من المضاعفات طويلة الأمد للعلاج الإشعاعي التي تؤثر فقط على نسبة قليلة من المرضى، ولكنها تؤثر بشكل كبير على جودة حياتهم.
تتحول العملية الالتهابية الأولية إلى تليف على المدى الطويل. يمكن أن يسبب تضيق المهبل ألمًا أثناء الجماع، ويمكن أن يؤدي تلف المثانة إلى أعراض تشبه التهاب المثانة، ويؤدي وجود دم في البول وتلف الأمعاء إلى سوء الامتصاص وإسهال مخاطي.لا يمكن السيطرة على أي من هذه المضاعفات بسهولة.
ستخضع المريضات في سن ما قبل انقطاع الطمث لانقطاع طمث ناتج عن العلاج الإشعاعي، لأن المبايض حساسة للغاية للجرعات الصغيرة من الإشعاع

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

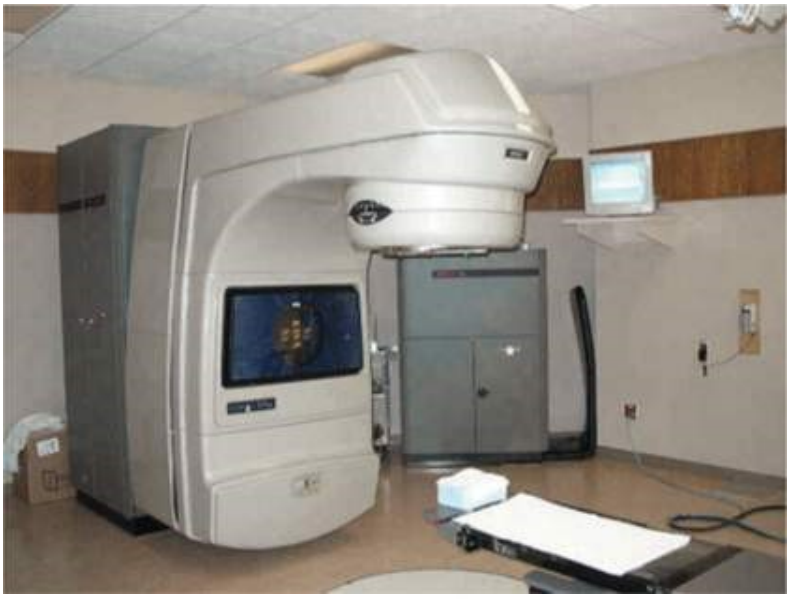


**Figure16.10** *Linearaccelerator*

يُفضل إعطاء العلاج الكيميائي (سيسبلاتين) بالتزامن مع العلاج الإشعاعي، لأن هذا المزيج يزيد من معدلات الشفاء أكثر من استخدام العلاج الإشعاعي وحده. ويُعتقد أنه يعمل عن طريق تعزيز فعالية العلاج الإشعاعي، وقد يُعالج أيضًا النقائل المجهرية الموجودة خارج نطاق العلاج الإشعاعي.

**العلاج التلطيفي**

عندما يتعذر تقديم علاج شافٍ، يصبح تخفيف الأعراض أمرًا بالغ الأهمية، ويُعدّ التدخل المبكر لفريق الرعاية التلطيفية ضروريًا للسيطرة على الأعراض. قد يكون المرض خفيًا عن العائلة والأصدقاء حتى في مراحله المتأخرة؛ وقد يعاني المرضى من عدد من الأعراض الناتجة عن انتشار السرطان الموضعي في الحوض. وقد يحدث ألم خبيث، ونواسير مستقيمية و/أو مثانية مهبليةونزيف. غالبًا ما يكون الانتشار البعيد مرحلة متأخرة جدًا من المرض. ويمكن النظر في العلاج الإشعاعي بغرض تلطيفي؛ على سبيل المثال، يمكن استخدام علاج لمرة واحدة للنقائل العظمية المصحوبة بأعراض.

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# الفصل السادس:

# سرطان الفرج والمهبل

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## أمراض المهبل الخبيثة

### علم الأوبئة والأسباب

يُعد سرطان المهبل نادرًا، إذ يُمثل 1-2% فقط من الأورام الخبيثة النسائية. تنشأ غالبية أورام المهبل من انتشار نقائل من بطانة الرحم وعنق الرحم. عادةً ما تكون سرطانات المهبل الأولية من نوع سرطان الخلايا الحرشفية، على الرغم من وجود سرطانات غدية ذات خلايا صافية وأورام ميلانينية خبيثة. في بعض الأحيان. يبلغ ذروة انتشار المرض بين 60 و70 عامًا. ساركوما بوتريويدس ورم مهبلي نادر يصيب الفتيات الصغيرات، ويبلغ ذروة انتشاره في سن 8 سنوات. أكثر من 60% من أورام المهبل الأولية مرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري، وتشمل عوامل الخطر للإصابة بهذا المرض وجود تاريخ سابق لأمراض خبيثة أو ما قبل خبيثة في عنق الرحم، والورم داخل الظهارة المهبلية (*VaIN*)، وهو مرض ما قبل خبيث مع خطر بنسبة 10% للتطور إلى مرض غازي. كما يُلاحظ سرطان المهبل أحيانًا لدى النساء اللواتي لديهن تاريخ سابق للعلاج الإشعاعي للحوض.

### العرض السريري والتشخيص

النزيف غير الطبيعي أو الإفرازات المهبلية الملطخة بالدم هو الشكوى الأكثر شيوعًا. يكشف الفحص بالمنظار عن وجود كتلة أو قرحة، عادةً في الجزء العلوي من المهبل. المرض المتقدم يظهر على شكل بيلة دموية، إمساك، ألم في الحوض أو زحير، وهو شعور بعدم إفراغ المستقيم **بشكل كامل. يتم تأكيد التشخيص عن طريق الخزعة. يستخدم تصنيف سرطان المهبل نظام FIGO** (الجدول 16.2).

يحدد الفحص تحت التخدير، وتنظير المثانة، وتنظير القولون السيني مدى انتشار المرض موضعيًا. يؤكد التصوير بالرنين المغناطيسي للحوض النتائج السريرية، بينما يحدد التصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن وجود نقائل بعيدة.

### العلاج

يُعالج معظم سرطان المهبل بالعلاج الإشعاعي الأولي، على الرغم من إمكانية إدارة الأورام في المراحل المبكرة جراحيًا. يعتمد مآل المرض على مرحلة المرض.

| Stage | Extent of disease | 5year survival rate |
|---|---|---|
| *I* | *Tumour confined to vagina* | *75%* |
| *II* | *Tumour invades the subvaginal tissue* | *40%* |
| *III* | *Tumour invades the pelvic side wall* | *30%* |
| *IV* | *Tumour involves bladder or bowel mucosa or extends beyond the true pelvis* | *0–20%* |

**سرطان الفرج الخبيث:**

**علم الأوبئة والأسباب**

يُعدّ سرطان الفرج مرضًا نادرًا، حيث لا تتجاوز حالات التشخيص الجديدة فيه 1000 حالة سنويًا في المملكة المتحدة. وكان في السابق مرضًا يصيب النساء الأكبر سنًا فقط، إلا أن السنوات الأخيرة شهدت ارتفاعًا في معدلات الإصابة به بين الشابات في العقد الرابع والخامس والسادس من العمر.

يشكل سرطان الخلايا الحرشفية ما يقرب من 90% من سرطانات الفرج، بينما تشكل الأورام الميلانينية الخبيثة، وسرطان الخلايا القاعدية، وسرطان غدة بارتولين النسبة المتبقية. من المقبول عمومًا أن سرطان الخلايا الحرشفية في الفرج مرض له سببان منفصلان: السرطانات المرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة، والتي تنشأ على خلفية من خلل التنسج الظهاري الفرج متعدد البؤر عالي الدرجة (*VIN 3*)، وغالبًا ما تصيب الشابات؛ والأورام غير المرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري، والتي تصيب النساء الأكبر سنًا، وترتبط بحالة الفرج ما قبل السرطانية المعروفة باسم الحزاز المتصلب (الجدول 16.3).

| | Aetiology | Characteristics | Symptoms | Treatment | Risk of malignancy |
|---|---|---|---|---|---|
| VIN | High-risk HPV | Multifocal leukoplakic, erythematous or pigmented lesions | Itch, irritation, asymptomatic | Surgical excision, laser treatment, imiquimod cream | 10% – may be higher in immunocompromised women (e.g. HIV, renal transplant recipients on immunosuppressive treatments) |
| Lichen sclerosus | Unknown | Leukoplakia of the vulval skin in a 'figure of eight' distribution, with loss of vulval architecture | Itch, irritation, asymptomatic | Superpotent steroid cream if symptomatic | 10% |
| Extramammary Paget's disease of the vulva | Unknown | Well-demarcated erythematous lesion affecting the vulva with 'cake icing' effect | Itch, irritation, asymptomatic | Surgical excision aiming for wide margin of healthy skin to reduce risk of recurrence | 10% risk of invasive vulval disease at presentation, 30% risk of associated internal malignancy (of urethra, bladder, uterus, vagina or bowel) |

HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papillomavirus; VIN, vulval intraepithelial neoplasia.

*Table 16.3 Premalignant conditions of the vulva*

**العرض السريري**:

يظهر سرطان الفرج على شكل كتلة أو قرحة مصحوبة بنزيف أو إفرازات قد تكون مؤلمة أو غير مؤلمة. قد تتأخر النساء في مراجعة الطبيب بسبب الحرج والتردد في الخضوع للفحص. يجب أن يشمل التقييم السريري تقييم الحالة الصحية العامة للمريضة ومدى ملاءمتها للتخدير. عند الفحص، تُشير الآفة المرتفعة أو المتقرحة ذات الحدود الواضحة، الصلبة والخشنة، والتي تنزف عند اللمس، إلى احتمال كبير للإصابة بسرطان الفرج (الشكل 16.11). غالبًا ما تترافق

هذه الآفة مع تغيرات ما قبل سرطانية، وتحديدًا خلل التنسج الفرجاني داخل الظهارة (*VIN*) لدى الشابات، والتصلب الحزازي لدى النساء الأكبر سنًا. يشمل الفحص تقييم حجم الآفة، وموقعها على الفرج، وقربها من التراكيب المهمة في خط الوسط، وخاصةً الإحليل والشرج. تنتشر أورام الفرج موضعيًا وتنتقل أولاً عبر العقد اللمفاوية الأربية الفخذية، قبل أن تُصيب العقد اللمفاوية الحوضية. أما الانتشار الدموي إلى الكبد والرئتين فهو حدث متأخر. لذلك، من المهم فحص منطقة الأربية بحثًا عن نقائل العقد اللمفاوية، والتي يمكن تحسسها على شكل تورمات صلبة وخشنة وثابتة في العقد اللمفاوية تحت الجلد. يُدار علاج مريضات سرطان الفرج من قبل فرق متعددة التخصصات متخصصة في أورام النساء في مراكز علاج السرطان،حيث تتوفر الخبرة والكفاءة الكافية في إدارة هذه الحالة النادرة نسبيًا. يضم الفريق جراحي أورام النساء، وأطباء أورام سريريين، وأخصائيي أشعة، وأخصائيي علم الأنسجة المرضية، وممرضات متخصصات في الرعاية السريرية، واللاتي يُوجهن عملية التحقيق والعلاج للمريضة وفقًا للإرشادات المتفق عليها وطنيًا.[6]

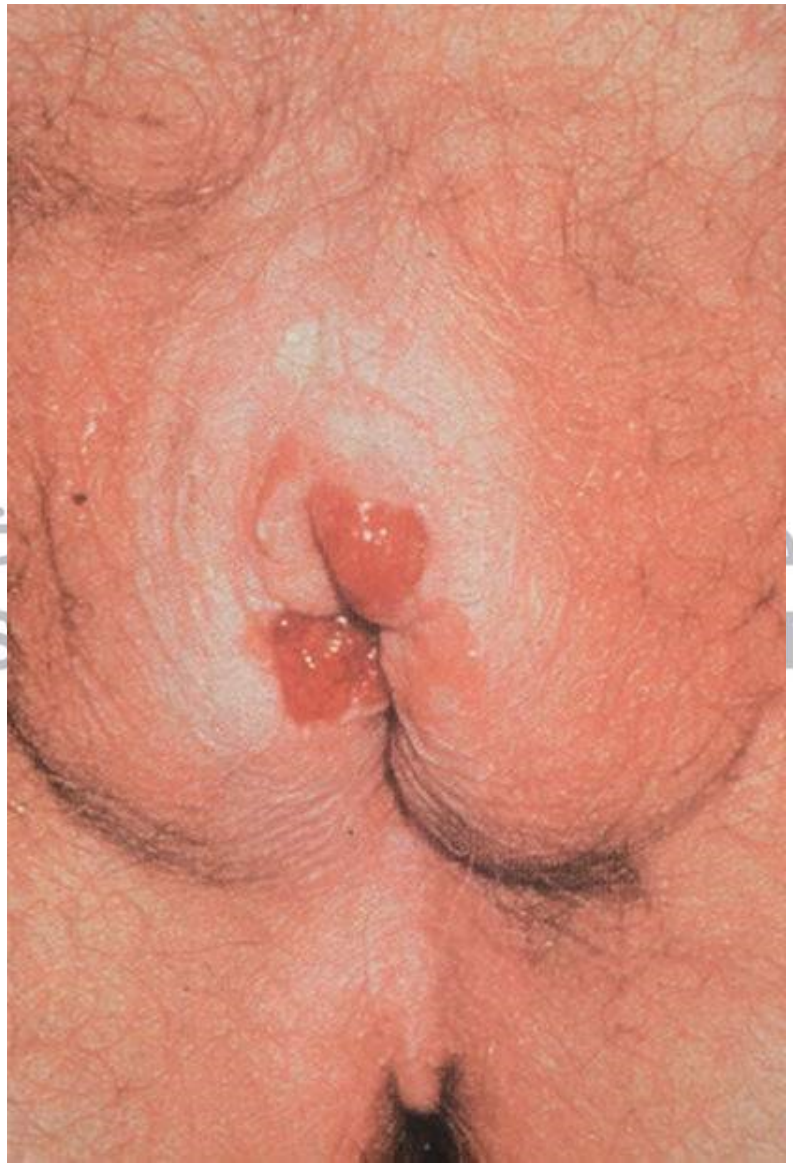


**Figure16.11** *Vulval cancer*

[6] *GYNAECOLOGY by Ten Teachers 20th EDITION -Chapter16-348*

يلزم إجراء خزعة لتأكيد التشخيص. بالنسبة للأورام الكبيرة، يجب أن تشمل الخزعة حافة الآفة مع منطقة الانتقال إلى النسيج الطلائي الطبيعي، حيث يساعد ذلك في التقييم النسيجي. أما بالنسبة للأورام الصغيرة، حيث تكفي الخزعة لاستئصال الآفة بشكل فعال، فمن المهم التقاط صورة سريرية أولاً. يلتئم الفرج جيدًا، وقد يصعب تحديد موقع الندبة إذا لزم استئصال إضافي. بدلاً من ذلك، يمكن إحالة المريضة قبل الخزعة إذا كانت هناك آفة صغيرة ولكنها مثيرة للشك سريريًا. يكون الفحص تحت التخدير مفيدًا أحيانًا لتقييم مدى ملاءمة الورم للاستئصال، خاصةً إذا كان الورم كبيرًا جدًا ويشمل هياكل خط الوسط. لا يحتاج معظم المرضى إلى تصوير قبل الجراحة، باستثناء صورة أشعة سينية للصدر لتأكيد ملاءمتهم للجراحة. يُعد تصوير منطقة الفخذ غير موثوق به في الكشف عن نقائل العقد اللمفاوية في الفخذ، على الرغم من ارتفاع نسبة نجاحه.
قد تُجنّب القدرة التنبؤية السلبية لفحص الرنين المغناطيسي لمنطقة الفخذ النساء المسنات غير اللائقات صحيًا المضاعفات المرتبطة باستئصال العقد اللمفاوية الفخذية الكامل. يُعدّ فحص التصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن والحوض ضروريًا في حالات أورام الفرج الكبيرة أو تلك التي تُظهر إصابة واضحة في العقد اللمفاوية الفخذية، لاستبعاد النقائل البعيدة. يتم تحديد مرحلة المرض وفقًا لتصنيف الاتحاد الدولي لأمراض النساء والتوليد (*FIGO*) (الجدول 16.4).

## العلاج

### استئصال الفرج:

يُعدّ الاستئصال الجراحي الجذري الذي يهدف إلى تحقيق هامش جراحي نظيف لا يقل عن 10 مم هو المعيار العلاجي. ترتبط الهوامش الأقل من 5 مم بمعدلات انتكاس عالية بشكل غير مقبول، وتستلزم إجراء المزيد من الاستئصال أو العلاج الإشعاعي. عندما تضغط الآفات على الإحليل أو الشرج، يصبح تحقيق استئصال جراحي جيد أكثر صعوبة. أحيانًا يكون من المناسب تقليص حجم الأورام الكبيرة جدًا أو الموجودة في منتصف الجسم باستخدام العلاج الإشعاعي المساعد الجديد، والذي يُعطى غالبًا مع العلاج الكيميائي، قبل الجراحة. وهذا يسمح بالحفاظ على وظائف الجهاز البولي أو المعوي بشكل أفضل من الاستئصال الجراحي الجذري المباشر. بالنسبة للآفات الصغيرة، يكون الإغلاق الأولي بسيطًا، لكن الآفات الأكبر حجمًا تتطلب إعادة بناء الفرج باستخدام "سدائل" من الجلد والأنسجة تحت الجلد والأوعية الدموية، وعادةً ما تكون من ثنية الأرداف أو الفخذ الداخلي. خزعة العقدة الليمفاوية الحارسة واستئصال العقد الليمفاوية الأربية. إن نقائل العقد الليمفاوية الأربية غير المعالجة قاتلة دائمًا، ولكن لا يمكن التنبؤ بما إذا كانت العقد الأربية مصابة باستخدام التقنيات الإشعاعية الحالية. كان النهج القياسي حتى وقت قريب هو إجراء استئصال كامل للعقد الليمفاوية الأربية الفخذية؛ أي إزالة جميع العقد الليمفاوية في الأربية لجميع المرضى الذين يتجاوز عمق غزو الورم لديهم 1 مم. الأورام التي يقل عمق غزوها عن 1 مم من غير المرجح للغاية أن تنتشر إلى العقد اللمفاوية الأربية (أقل من 5%). يتم تصريف اللمف للأورام الجانبية في الفرج إلى العقد اللمفاوية الأربية على نفس الجانب، ولكن الآفات التي تقع ضمن 10 مم من خط الوسط يتم تصريفها إلى العقد اللمفاوية على كل جانب من الأربية، مما يستدعي استئصال العقد اللمفاوية الأربية الثنائية. يُعد استئصال العقد اللمفاوية الأربية إجراءً جراحيًا عالي الخطورة، يرتبط بمضاعفات كبيرة بعد الجراحة وعلى المدى الطويل، بما في ذلك مشاكل التئام الجروح، والعدوى، والجلطات الدموية الوريدية، والإقامة المطولة في المستشفى، والتكيس اللمفاوي والوذمة اللمفاوية المزمنة. بما أن انتشار اللمف إلى العقد اللمفاوية الأربية يصيب 15% فقط من المرضى الذين يخضعون لجراحة سرطان الفرج، فإن العديد من النساء يتعرضن لمخاطر غير ضرورية وعواقب طويلة الأمد لاستئصال العقد اللمفاوية الأربية دون الحصول على أي فائدة مباشرة منه.

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

| Stage | Extent of disease | 5-year survival rate |
|---|---|---|
| Stage I | Tumour confined to vulva | 90% |
| IA | ≤2 cm in size, stromal invasion ≤1 mm, no nodes | |
| IB | >2 cm in size or stromal invasion >1 mm, no nodes | |
| Stage II | Tumour extending to lower 1/3 urethra or vagina, or anus | 50% |
| Stage III | Positive inguinofemoral lymph nodes | 30% |
| IIIA1 | 1 lymph node metastasis ≥5 mm | |
| IIIA2 | 1–2 lymph node metastases <5 mm | |
| IIIB1 | ≥2 lymph node metastases ≥5 mm | |
| IIIB2 | ≥3 lymph node metastases <5 mm | |
| IIIC | Extracapsular spread | |
| Stage IV | Tumour invading regional or distant sites | 15% |
| IVA1 | Upper urethra/vaginal mucosa, bladder or rectal mucosa, fixed to pelvic bone | |
| IVA2 | Fixed or ulcerated inguinofemoral lymph nodes | |
| IVB | Distant metastases including pelvic lymph nodes | |

(According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] staging system.)

الجدول 16.4: تصنيف مراحل سرطان الفرج وتوقعات سير المرض

يُعدّ فحص العقدة الليمفاوية الخافرة محاولةً لمعالجة هذه المشكلة. العقدة الخافرة هي أول عقدة في حوض العقد الليمفاوية تستقبل التصريف الليمفاوي من الورم. تنص النظرية على أنه إذا كانت العقدة الليمفاوية الخافرة سلبية، فإن باقي حوض العقد الليمفاوية يجب أن يكون سلبيًا أيضًا بالنسبة للمرض النقيلي. لذلك، إذا أمكن تحديد العقدة الليمفاوية الخافرة وفحصها بدقة بحثًا عن المرض النقيلي، فيمكن الاحتفاظ باستئصال العقد الليمفاوية الأربية الكامل للمرضى الذين يحتاجون إليه فعلاً. يُعدّ استئصال العقدة الليمفاوية الخافرة إجراءً أقل خطورة بكثير من استئصال العقد الليمفاوية الأربية الكامل. وقد تم إثبات مبدأ العقدة الليمفاوية الخافرة في الأورام التي تنشأ من مواقع تشريحية أخرى، بما في ذلك سرطان الثدي والورم الميلانيني الخبيث. تبدو البيانات في سرطان الفرج واعدة للغاية، ومن المرجح أن تحل خزعة العقدة الليمفاوية الخافرة محل استئصال العقد الليمفاوية الأربية الكامل كمعيار للرعاية للمرضى الذين تم اختيارهم بعناية في المستقبل القريب. تُحقن الأورام الصغيرة في الفرج (أقل من 4 سم) التي يزيد عمق غزوها عن 1 مم بمادة مشعة نيوكليوتيد في اليوم السابق للجراحة. يتم تحديد العقدة الليمفاوية الخافرة أثناء العملية عن طريق مسبار جاماويتم تسهيل ذلك بحقن صبغة زرقاء في الورم مباشرة قبل العملية. العقدة الليمفاوية الخافرة هي العقدة أو العقد الليمفاوية "الساخنة" الزرقاء.من المهم تحديد العقد الليمفاوية الخافرة الثنائيةحيث تضغط الأورام على الخط المتوسط. يحدد التقييم الدقيق للعقدة (العقد) الليمفاوية الخافرة وجودأو عدم وجود مرض نقيل؛ إذا كانت العقدة الليمفاوية الخافرة إيجابية لمرض نقيل،يُشار إلى استئصال كامل للعقد الليمفاوية الأربية كإجراء ثانوي من غير المرجح أن تكون العقد إيجابية كاذبة، ولكن وُصفت العقد سلبية كاذبة في الأدبيات الطبية، وهي تُهدد سلامة العملية؛ من الضروري تحقيق معايير عالية من خلال الالتزام الصارم ببروتوكولات العقدة الليمفاوية الخافرة لتقليل هذا الخطر.

## العلاج الإشعاعي:

يُوصى بالعلاج الإشعاعي المساعد، الذي يُعطى بعد الجراحة بهدف الشفاء، عندما تكون هوامش استئصال الفرج قريبة أو مصابة، أو في حالة وجود نقيلين أو أكثر من النقائل في العقد اللمفاوية الأربية. يُعطى العلاج الإشعاعي المساعد لتقليل خطر عودة الورم. أما العلاج الإشعاعي المساعد الجديد، الذي يُعطى قبل الجراحة لتقليص حجم الورم وجعله قابلاً للجراحة، فيُستخدم في حالات أورام الفرج الكبيرة جدًا، وخاصة تلك التي تُصيب مجرى البول أو الشرج، وحيث قد تُؤدي الجراحة الكافية إلى مضاعفات وظيفية في الجهاز البولي أو المعوي. في بعض الأحيان، يُعطى العلاج الإشعاعي الجذري بدلاً من الجراحة للنساء غير المؤهلات للتخدير بسبب أمراض مصاحبة خطيرة (انظر القسم السابق). يرتبط العلاج الكيميائي الإشعاعي بتحسن معدلات الشفاء مقارنةً بالعلاج الإشعاعي وحده. علاج المرض المتكرر والعلاج التلطيفي يتبع نفس مبادئ علاج سرطان عنق الرحم التي نوقشت في القسم السابق.

**النقاط التعليمية الرئيسية:**

• سرطان عنق الرحم مرض شائع يصيب النساء في البلدان منخفضة الدخل. معظم النساء لا يزرن طبيباً طوال حياتهن، ويمُتن بسبب المرض في مجتمعاتهن.

• ساهم الفحص الشامل لعنق الرحم لدى النساء البالغات في منع 70% من حالات سرطان عنق الرحم في المملكة المتحدة. من المرجح أن يساهم تطعيم الأطفال في المدارس ضد فيروس الورم الحليمي البشري في خفض المعدلات بشكل أكبر، ولكن سيستغرق الأمر سنوات عديدة لإظهار الفائدة.

• يجب على جميع المرضى الذين يعانون من نزيف غير طبيعي الخضوع لفحص بالمنظار وفحص الحوض لاستبعاد وجود ورم خبيث.

• يُعالج سرطان الجهاز التناسلي السفلي في مراحله المبكرة بالاستئصال الجراحي.مبدأ الجراحة في هذا السياق هو إزالة الورم بالكامل مع هوامش جراحية كافية.

• يُمكن تطبيق العلاج الذي يحافظ على الخصوبة في حالات أورام عنق الرحم في مراحلها المبكرة لدى الشابات اللاتي لم يُكملن تكوين أسرهن.معظم أورام الجهاز التناسلي السفلي حساسة للإشعاع، ولكن يُفضل إجراء الجراحة كعلاج أولي نظرًا لانخفاض آثارها الجانبية.يُستخدم العلاج الكيميائي بالتزامن مع العلاج الإشعاعي لتحسين معدلات الاستجابة وفي حالات المرض النقيلي.

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# الفصل السابع

# سرطان جسم الرحم

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## سرطان جسم الرحم

سرطان الرحم هو أكثر الأورام الخبيثة النسائية شيوعاً في البلدان المتقدمة وهو أحد الأورام الصلبة الوحيدة التي تزداد نسبة حدوثها في الولايات المتحدة، هو رابع أكثر أنواع السرطان شيوعاً عند النساء والأورام الخبيثة النسائية الأكثر شيوعاً، حيث يمثل 7 % من جميع السرطانات النسائية.

**وبائيات سرطان الرحم:**

في الولايات المتحدة والدول المتقدمة الأخرى، يبلغ معدل الإصابة بسرطان الرحم 25 لكل 100000 مما يجعله الورم الخبيث النسائي الأكثر شيوعاً في هذه الأماكن قدرت جمعية السرطان الأمريكية أن هناك 63232 حالة جديدة و 11350 حالة وفاة بسبب أورام خبيثة في الرحم في عام 2018.

يبلغ متوسط العمر عند التشخيص 62 عاماً، وتحدث ذروة الإصابة من الأعمار 55 إلى 70 عاماً. تتعرض النساء الأمريكيات الخطر الإصابة بسرطان الرحم بنسبة 2.8% مدى الحياة (2.81 خطر مدى الحياة للنساء البيض مقارنة بـ 2.48% للنساء الأميركيات من أصول أفريقية على الرغم من هذا الخطر المماثل للإصابة بسرطان الرحم، فإن النساء الأمريكيات من أصل أفريقي أكثر عرضة للوفاة من سرطان الرحم بمرتين ولديهن بقاء أقل لمدة 5 سنوات (61 مقابل (84) مقارنة بالنساء البيض.نظراً لأن سرطان الرحم يظهر عادة مع نزيف ما بعد انقطاع الطمث أو نزيف غير منتظم يتم تشخيص حوالي 70% من سرطان الرحم في مرحلة مبكرة محصور في الموقع الأولى، مع ما يقرب من 20% و 10% من الحالات تظهر مع نقائل ناحية أو بعيدة، على التوالي. الأكثر شيوعاً، هي سرطانات بطانة الرحم لأن 5 فقط من سرطانات الرحم هي ساركوما أو أنواع فرعية أخرى.

يتم تصنيف سرطان الرحم حسب نوع الورم تختلف هذه الأورام من حيث نسبة حدوثها والسير السريري والإنذار أورام النوع الأول هي سرطانات بطانة الرحم من الدرجة الأولى والثانية وتمثل 80% من جميع سرطانات الرحم تكون عادة مستجيبة لهرمون الأستروجين، وتتميز بطفرات في *PTEN* و *KRAS*. تشمل أورام النوع الثاني سرطان بطانة الرحم من الدرجة 3 بالإضافة إلى أنواع فرعية أخرى غير كارسينوما بطانة الرحم مثل السرطان المصلي سرطان الخلية الرائقة و الساركوما وأنواع فرعية أخرى أقل شيوعاً. هذه هي الأنواع الفرعية الأكثر عدوانية التي تتصف عادة بوجود الطفرة في 53 الشاذ ولها إنذار أسوأ بشكل عام مقارنة بأورام النوع الأول.

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**عوامل الخطر السرطان الرحم**

يعد التعرض المفرط لهرمون الاستروجين داخلي المنشأ أو خارجي المنشأ أكثر عوامل الخطر شيوعاً للإصابة بسرطان الرحم في العصر الحديث يعتبر عامل التعرض الأكثر شيوعاً لهرمون الاستروجين الداخلي هو السمنة، والتي تزيد من هرمون الاستروجين عن طريق التحويل المحيطي للأندروستينيون إلى هرمون الاستروجين بواسطة الأروماتاز في الأنسجة الدهنية حوالي 70% من مرضى سرطان بطانة الرحم في مراحله المبكرة يعانون من السمنة المفرطة. يزداد الخطر النسبي للوفاة مع زيادة مشعر كتلة الجسم (*BMI*)، وعندما يكون مشعر كتلة الجسم أكبر من *30 kg/m2* سيتضاعف خطر الإصابة بسرطان الرحم بمقدار ثلاثة أضعاف

يعتبر استخدام الأستروجين بدون البروجسترون المصاحب هو الشكل الأكثر شيوعا للتعرض الخارجي للأستروجين ويحمل خطراً نسبياً يتراوح من 2.3 إلى 9.5 السرطان بطانة الرحم الذي قد يستمر لمدة تصل إلى 10 سنوات بعد توقف العلاج الجدول 1-51). بالإضافة إلى ذلك، فإن المرأة التي تتناول عقار تاموكسيفين، وهو منافس انتقائي لمستقبلات الاستروجين، معرضة لخطر الإصابة بسرطان الرحم بنسبة 2 من كل 1000 سنوياً، وقد يصاب 40 % من النساء بهذا الورم الخبيث بعد أكثر من 12 شهراً من التوقف عن العلاج.

العمر كما يزداد خطر إصابة المرأة بسرطان الرحم مع تقدم العمر تمثل النساء فوق سن الخمسين 90% من حالات سرطان بطانة الرحم، مع ما يقارب 5% يصبن بالمرض قبل سن 40 سنة.[7]
تؤدي حالات الإباضة المزمنة، مثل تلك التي تظهر في متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، إلى تحفيز هرمون الاستروجين المستمر لبطانة الرحم وتزيد أيضاً من خطر الإصابة بالسرطان بسبب نقص إنتاج الجسم الأصفر للبروجسترون.
عدم القدرة على الإنجاب المرتبط بالعقم وداء السكري من عوامل الخطر المستقلة ولديهما خطر نسبي من اثنين إلى ثلاثة للإصابة بسرطان الرحم، بينما يبدو أن ارتباط ارتفاع ضغط الدم مرتبط بالسمنة. الارتباطات الجينية.
يورث سرطان القولون الوراثي غير السلائلي أو متلازمة لينش بطريقة وراثية سائدة ناتجة عن طفرة في السلالة الجرثومية في أحد جينات إصلاح عدم التطابق (1، 2 ، *MSH6*) المرضى الذين يعانون من متلازمة لينش معرضون لخطر الإصابة بسرطان الرحم بنسبة 40% إلى 60 بحلول سن 70 عاماً ويشكلون غالبية الحالات الموروثة من سرطان الرحم. هؤلاء النساء أكثر عرضة للإصابة بسرطان المستقيم القولون وحويضة والكلية والحالب والمبيض.
النساء المصابات بمتلازمة كاودن، وهي حالة وراثية سائدة مع طفرة في جين مثبط الورم *PTEN*، معرضات الخطر الإصابة بسرطان الرحم على مدى الحياة بنسبة 13% إلى19%.
يمكن لبعض العوامل أن تقلل من خطر الإصابة بسرطان الرحم مثل:
العوامل التي تقلل من هرمون الاستروجين بالدوران، مثل تدخين السجائر واستخدام حبوب منع الحمل (*OCP*) ، قد تكون واقية ومع ذلك، لا يشجع أبداً على استخدام منتجات التبغ.
تقلل *OCPS* من خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم بنسبة 30% أو أكثر، حتى بعد 30 عاماً من التوقف، وتزداد هذه الحماية مع طول مدة الاستخدام من المحتمل أن يكون هذا مرتبطاً بتأثير البروجستين في *OCPS*.
يقلل استخدام اللولب الرحمي الذي يفرز الليفونورجيستريل من حدوث سرطان بطانة الرحم (ي إلى النسبة المتوقعة 0.5).
ترتبط الرضاعة الطبيعية لمدة 3 أشهر على الأقل بتقليل خطر الإصابة بسرطان الرحم بنسبة 11% .
هناك انخفاض بنسبة 13 في الخطر لكل 5 سنوات من زيادة العمر عند آخر ولادة مقارنة بالنساء اللاواتي كان عمر ولادتهن الأخير أقل من 25 عاماً كانت هذه النتيجة مستقلة عن التكافؤ.
أظهرت بعض الدراسات أن زيادة النشاط البدني وفقدان الوزن واستهلاك القهوة والشاي تقلل من خطر الإصابة بسرطان الرحم.

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

[7] -الوجيز في التوليد وأمراض النساء – وجراحتها 830

| الجدول 1-51 عوامل الخطر لسرطان بطانة الرحم *a* | |
|---|---|
| **عامل الخطر** | **الخطر النسبي** |
| كبار السن | 2-3 |
| عديمات الولادة | 3 |
| الاستخدام طويل الأمد للعلاج بالأستروجين غير المعاكس بالبروجسترون | 10-20 |
| PCOS | 3 |
| العقم | 2-3 |
| تأخر سن اليأس | 2-3 |
| الحيض المبكر | 1.5-2 |
| البدانة | 2-5 |
| داء السكري من النوع 2، ارتفاع ضغط الدم، أمراض المرارة، أو أمراض الغدة الدرقية. | 1.3-3 |
| التاموكسيفين Tamoxifen | 2-3 |
| متلازمة لينش | 6-20 |

**الفحص** :

بسبب الانتشار المنخفض العام لسرطان الرحم، لا يوصى بالفحص في عموم السكان.ومع ذلك، قد تستفيد مجموعات سكانية خاصة من الفحص.

. متلازمة لينش. توصي جمعية السرطان الأمريكية بأخذ خزعة سنوية من بطانة الرحم (*EMB*) بدءاً من سن 35 عاماً في مرضى متلازمة لينش. نظراً لارتفاع مخاطر الإصابة بسرطان الرحم (40 60 ) وزيادة خطر الإصابة بسرطان المبيض (10 - (12) في هذه الفئة من السكان، يوصى بإجراء استئصال الرحم مع استئصال البوق والمبيض الثنائي (*BSO*) للحد من المخاطر بمجرد اكتمال الإنجاب

متلازمة كاودن. لا توجد إرشادات للفحص في هذه الفئة من السكان، ولكن من المعقول إجراء *EMB* مع أو بدون الموجات فوق الصوتية عبر المهبل بدءاً من سن 35 عاماً

استخدام تا موكسيفين. لا يُنصح بالفحص الروتيني باستخدام الموجات فوق الصوتية أو *EMBS* لمستخدمي عقار تاموكسيفين على الرغم من زيادة خطر الإصابة بسرطان الرحم. لا تعد الموجات فوق الصوتية عبر المهبل مفيدة لأن استخدام عقار تاموكسيفين يسبب تضخم أنسجة تحت الظهارة وبالتالي يزيد من سمك بطانة الرحم، مما يؤدي إلى إجراءات غير ضرورية. يجب نصح النساء اللواتي يتناولن عقار تاموكسيفين بشأن
العلامات التحذيرية ومتابعتهن بفحوصات الحوض السنوية. يجب أن تستدعي أي نوبة من النزيف المهبلي التقييم في هذه الفئة من المرضى.

**الأعراض والتقييم والتشخيص:**

***العرض السريري:***

أكثر من 90% من حالات سرطان الرحم تظهر على شكل نزف رحمى شاذ (*AUB*) أو نزف ما بعد انقطاع الطمث على الرغم من وجود العديد من الأسباب للنزف الرحمي الشاذ (*AUB*) التي تمت مناقشتها في مكان آخر في هذا النص، يجب توخي الحذر بشكل خاص التقييم النساء المصابات بعوامل الخطر و *AUB* ممن تقل أعمارهم عن 40 عاماً وأي مريضة تعاني من نزف بعد انقطاع الطمث.

. ما يقارب 10 % من المرضى بعد سن اليأس الذين يعانون من النزيف لديهم تشخيص السرطان في خزعتهم. إن اكتشاف وجود سماكة بطانة الرحم أكبر من 4 مم) بالصدفة بدون أعراض نزيف ما بعد انقطاع الطمث لن يؤدي بالضرورة إلى الحاجة إلى *EMB* ولكن يجب أخذ العينات في الاعتبار اعتمادًا على عوامل الخطر في النساء المصابات بسماكة بطانة الرحم ونزيف ما بعد انقطاع الطمث، يُنصح بأخذ عينة من بطانة الرحم
لأن خطر الإصابة بأورام خبيثة يمكن أن يكون مرتفعا بنسبة 20%.

. قد يحفز فحص خلايا عنق الرحم *cervical cytology* غير الطبيعي أيضاً على إجراء فحوصات لسرطان الرحم . سيكشف فحص خلايا عنق الرحم الروتيني عن نصف حالات سرطان الرحم فقط وليس اختبار فحص لهذا المرض ينبغي النظر في إجراء الفحص
بنتائج مسحة عنق الرحم (الطاخة بابانيكولا ) *Pap smear* التالية:

. خلايا بطانة الرحم ( بعيداً عن نزيف الحيض لدى امرأة أكبر من 40 عاماً.

. الخلايا الغدية اللانمطية ذات الأهمية غير المحددة (خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم لدى النساء فوق 35 عاماً مع نتيجة لطاخة عنق الرحم *a result* هذه هو 23%).

الورم الغدي (يجب إجراء أخذ عينات من كلا بطانة الرحم وعنق الرحم).

يتم اكتشاف بعض حالات سرطان الرحم بالمصادفة في وقت استئصال الرحم.

كشفت دراسة حديثة أن 43% من عمليات استئصال الرحم التي يتم إجراؤها لتضخم مع اللانمطية سوف تكون مصابة بسرطان الرحم في علم الأمراض النهائي. إذا تم العثور على سرطان الرحم في وقت الجراحة، فيجب إشراك جراح ماهر في إجراءات تحديد مراحل سرطان الرحم (من الناحية المثالية طبيب أورام نسائي، إن وجد). لتجنب سيناريو الورم الخبيث الخفي هذا، يوصى بأن تخضع جميع النساء المصابات بنزيف الرحم غير الطبيعي (*AUB*) لأخذ عينات من بطانة الرحم قبل استئصال الرحم.

التقييم:

يجب تقييم النساء المصابات بنزيف ما بعد انقطاع الطمث باستخدام الموجات فوق الصوتية للحوض أو *EMB* أو كليهما.

- الموجات فوق الصوتية في الموجات فوق الصوتية للحوض تنذر سماكة بطانة الرحم الأقل من (5) مم) بانخفاض خطر الإصابة بالسرطان، مع قيمة تنبؤية سلبية تبلغ 99%.

ومع ذلك، فإنه يوفر معلومات أقل إذا كان أكبر أو يساوي 5) (مم)؛ لذلك، هناك ما يبرر

إجراء المزيد من الإجراءات التشخيصي باستخدام *EMB* أو التوسيع والكشط (*D&C*).
يجب تقييم أولئك الذين يعانون من نزيف مستمر بأخذ عينات من بطانة الرحم بغضالنظر عن قياس سماكة البطانة.
. أخذ عينات من بطانة الرحم
يجب إجراء فحص *EMB* في النساء المعرضات لخطر الإصابة بسرطان الرحم بعدانقطاع الطمث أو .*AUB* تتراوح دقة الكشف عن السرطان في *EMB* بين 91%و99%. يتراوح معدل السلبية الكاذبة ل *EMB* بين 5 و15.يسمح *D&C* بأخذ عينات أكثر اكتمالاً من بطانة الرحم ولها معدل سلبية كاذبة بين2% و6%. ينصح ب *D&C* عندما تُقرأ نتيجة *EMB* على أنها "عينة غير كافية".
ه تضيق عنق الرحم يمنع مهمة *EMB*
المريضة غير قادرة على تحمل *EMB* المتنقل.
ه استمرار المريضة في النزيف على الرغم من الخزعة السلبية السابقة.
ه يشتبه في وجود بوليب بطانة الرحم أو كتلة بطانة الرحم *D & C* مع تنظير الرحم).

**تقييم المعالجة:**

. القصة السريرية الكاملة، وتقييم متلازمات السرطان الوراثية.
. الفحص السريري الكامل، بما في ذلك فحص الحوض الشامل لتقييم حجم الرحم وحركته وتقييم الورم الخبيث مثل اعتلال العقد اللمفية فوق الترقوة.
. يعتبر المستضد السرطاني 125 125-*CA*) هام في المرضى المصابين بسرطان الرحم المصلي (*USC*) ترتبط مستويات 125-*CA* المرتفعة بالمرض النقيلي ويمكن استخدامها لمتابعة المريض إذا كانت مرتفعة عند التشخيص.
**التصوير:** قد تكون صورة الصدر هامة الأشعة البسيطة معقولة التصوير المقطعي المحوسب (*CT*) أو التصوير بالرنين المغناطيسي (*MRI*) ليس ضروريا في السرطان من النوع الأول إذا تم التخطيط لعملية جراحية. ومع ذلك، يوصى بالتصوير للنساء المصابات بالسرطانات من النوع الثاني، والمعرضات لخطر الإصابة بالنقائل؛ تصوير الصدر والبطن والحوض له ما يبرره قبل الجراحة. إذا لم يتم التخطيط لعملية جراحية، فإن التصوير بالرنين المغناطيسي هو أفضل طريقة لتقييم إصابة عضلية الرحم أو عنق الرحم والعقد الليمفاوية.

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**تصنيف سرطان الرحم:**

يتم توضيح تصنيف سرطان بطانة الرحم في الجدول 2-1 ويستند إلى النتائج الجراحية، كما هو موضح في معايير التصنيف الخاصة بالاتحاد الدولي الأمراض النساء والتوليد لعام 2009. في نظام التصنيف الجديد هذا لم يعد علم الخلايا البطني جزءًا من معايير التصنيف.

**إجراءات التصنيف الجراحي**

. يتم إجراء التصنيف لسرطان الرحم جراحياً. نظراً لأن العديد من المرضى يعانون من المرض في مراحله المبكرة وقت التشخيص، غالباً ما يكون هذا هو التدخل الوحيد الضروري.
. يتضمن التصنيف الجراحي الأشيع جراحة غير غازية للمرض في المرحلة المبكرة. المعيار الحالي للرعاية هو الجراحة الغير غازية عندما يكون ذلك ممكناً. يعتمد هذا على ثماني تجارب عشوائية، بما في ذلك أكبر تجربة، دراسة مجموعة الأورام النسائية (*2-LAP (GOG* ، المرحلة الثالثة، والتي أظهرت أن تنظير البطن لتحديد مرحلة سرطان الرحم ممكن وآمن مع مضاعفات مماثلة أثناء الجراحة ولكن اختلاطات أقل بعد العملية
الجراحية وإقامة أقصر في المستشفى. تشير بيانات المتابعة طويلة المدى إلى معدلات نكس مماثلة ومعدل بقيا إجمالي لمدة 5 سنوات في كل من مجموعات الجراحة المفتوحة والتنظير مع تقييمات جودة حياة قصيرة المدى أعلى في مجموعات التنظير البطني.

. تقليدياً، يتضمن الإجراء الكامل استئصال الرحم الكلي خارج اللفافة، *BSO*، تقييم /تشريح العقد اللمفاوية الحوضية والمجاورة للأبهر، وفي حالات المرض المتقدم (المترقي)، يتم الاستئصال الخلوي لجميع الأمراض المرئية. يجب إجراء استئصال الثرب في حالة الاشتباه بسرطان الخلايا المصلية أو الرائقة.

**الجدول 2-51 توصيات التصنيف وإدارة الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان لسرطان بطانة الرحم حسب المرحلة والدرجة.**

| المرحلة | الوصف | الدرجة 1 | الدرجة 2 | الدرجة 3 |
|---|---|---|---|---|
| IA | محصورة في جسم الرحم ولكن الغزو يشمل أقل من 50٪ من سماكة العضلية الرحمة | -RF: Observe<br>+RF: Observe or VBT | -RF: Observe<br>+RF: VBT | -RF: Observe or VBT<br>RF: + Observe or VBT |
| IB | محصورة في جسم الرحم ولكن الغزو يشمل اكتر من 50٪ من سماكة العضلية الرحمة (وليس المصلية ) | -RF: Observe or VBT<br>RF: + Observe or VBT | -RF: Observe or VBT<br>RF: + Observe or VBT | RT: VBT and or EBRT ± systemic therapy |
| II | يشمل لحمة عنق الرحم لكنه يقتصر على الرحم *b* | VBT ± EBRT | VBT ± EBRT | EBRT ± VBT ± systemic therapy |
| IIIA | يرتشح لمصلية الرحم أو الملحقات | EBRT ± VBT ± systemic therapy OR systemic therapy ± VBT | | |
| IIIB | غزو المهبل و/أو المجاورة للرحم | EBRT ± VBT ± systemic therapy OR systemic therapy ± VBT | | |

| | | |
|---|---|---|
| IIIC | نقائل إلى العقد اللمفاوية في الحوض (IIIC1) و/أو المجاورة للأبهر (IIIC2) | EBRT ± VBT ± systemic therapy OR systemic therapy ± VBT |
| IVA | ارتشاح للمثانة و/أو مخاطية الأمعاء | EBRT ± VBT ± systemic therapy OR systemic therapy ± VBT |
| IVB | النقائل البعيدة بما في ذلك في البطن والغدد الليمفاوية الأربية | systemic therapy ± EBRT ± VBT |

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

أصبح تشريح العقدة اللمفاوية الحارسة بعد التخطيط اللمفاوي خيارا قياسيا بديلاً للتدبير العلاجي اللمفاوي في سرطان بطانة الرحم منخفض المخاطر بدلاً من تشريحالعقدة اللمفاوية الحوضية والمجاورة للأبهر

. هناك مجموعة متزايدة من البيانات المستقبلية والمرجعية التي تدعم استخدام تشريحالعقدة الليمفاوية الحارسة. يتم دعم هذه التقنية في إعدادات محددة من قبل كل من الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (*NCCN*) وجمعية الأورام النسائية (*SGO*). حالياً، هناك بحث مستمر لتقييم فائدته في الأنسجة من النوع الثاني ذات المخاطر العالية.

لإكمال تقييم العقدة الليمفاوية الحارسة، يتم حقن إما الإيزوسولفان الأزرق والتكنيسيوم 99 أو الإندوسيانين الأخضر (*ICG*) وحده في عنق الرحم عند الساعة 3 و 9. ما يقرب من 15 إلى 30 دقيقة بعد الحقن، يتم تحديد وازالة العقد الليمفاوية الحارسة. يمكن القيام بذلك باستخدام كل من المنصات التنظيرية والروبوتية باستخدام تقنية الأشعة تحت

الحمراء لتصور صيغة *ICG*. هناك بيانات تشير إلى أن الصبغة *ICG* تتفوق على صبغة الإيزوسلفان الزرقاء؛ ومع ذلك، يعتبر كلاهما طريقتين معقولتين لتحقيق تخطيط العقدة الليمفاوية.

إذا اكتمل تشريح العقد الليمفاوية الحوضية بالكامل، فإنه يتضمن إزالة النسيج العقدي من النصف البعيد من كل شريان حرقفي مشترك، والنصف الأمامي والوسطي القريب من كل شريان ووريد حرقفي ظاهر، والنصف البعيد للوسادة الشحمية للسدادة الأمامية للعصب السدادي. يتضمن تشريح العقد الليمفاوية المجاورة للشريان الأبهر إزالة النسيج العقدي فوق الوريد الأجوف البعيد من الشريان المساريقي السفلي إلى الشريان الحرقفي المشترك الأوسط وبين الشريان الأبهري والحالب من الشريان المساريقي السفلي إلى الشريان الحرقفي المشترك الأوسط الأيسر.قد تجعل السمنة المرضية إزالة العقد الليمفاوية أكثر صعوبة.

. تتمثل إحدى نقاط الضعف في إزالة العقد الليمفاوية هي حدوث الوذمة اللمفاوية (5 -20). يزداد حدوث هذا مع إزالة المزيد من العقد وإعطاء العلاج الشعاعي المساعد.

علاوة على ذلك، لا يرتبط إزالة العقد الليمفاوية بشكل واضح بتحسين معدل البقيا في الواقع، أظهرت العديد من التجارب العشوائية المرتقبة (المعايير الموحدة لتجارب الإبلاغ *CONSORT* ، دراسة في علاج سرطان بطانة الرحم *ASTEC*) عدم وجود فرق في معدل البقيا عند إجراء إزالة العقد الليمفاوية. ومع ذلك، تشير الدراسات إلى أن النساء المصابات بالسرطانات من النوع الثاني قد يستفيدن من استئصال العقد اللمفاوية الحوضية والمجاورة للأبهر.

**الاختزال الخلوي:**

إذا لوحظ وجود آفة مرئية في مكان آخر من البطن، فيجب استخدام مبادئ جراحة الاختزال الخلوي لتحقيق عدم وجود آفات مرئية جسيمة. يرتبط إجراء التخثير الخلوي الكامل بمعدل بقيا أطول.

**العوامل النسيجية لسرطان الرحم:**

تعتمد سرطانات بطانة الرحم من النوع الأول (سرطانات بطانة الرحم الغدية الدرجة الأولى والثانية على هرمون الاستروجين، وتنشأ على شكل فرط تنسج مع لانمطية وتمثل 80% من سرطانات الرحم. تعتبر هذه السرطانات ذات إنذار جيد، تستجيب للأستروجين، ويمكن أن تسبقها آفة بطانية داخل الظهارة أو فرط تنسج داخل البطانة غير نمطي و / أو معقد ينذر نمط التشريح المرضي لفرط التنسج بمخاطر مختلفة للإصابة بسرطان الرحم الجدول (3-51)

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الجدول 3-51 تصنيف فرط تنسج بطانة الرحم *a*

| أنواع فرط التنسج | احتمال التطور إلى السرطان (٪) |
|---|---|
| بسيط (كيسي بدون لانمطية) | 1 |
| معقد (غدي بدون لانمطية) | 3 |
| **لانمطي** | |
| بسيط (كيسي مع لانمطية) | 8 |
| معقد (غدي مع لانمطية) | 29 |

لا تعتمد أورام النوع الثاني على هرمون الاستروجين. تنشأ على شكل ضمور بطانة الرحم متباينة بشكل سيئ ؛ وغالباً ما تكون سرطانات مصلية، أو بطانية رحمية من الدرجة 3 أو سرطان الخلية الرائقة، أو غير متمايزة، أو ساركوما، أو سرطان الخلية الانتقالية، والأنسجة الكلوية المتوسطة أنها تمثل 10% إلى 20% من سرطانات الرحم ولكن مع نسبة وفيات غير متكافئة 40%.

يرتبط الجين المثبط للورم *PTEN*، والجين الورمي *Kras* ، وعدم استقرار خلايا سائلة المجهرية الناتج عن الطفرات في بروتينات إصلاح عدم تطابق الحمض النووي *DNA* على سبيل المثال، *MSH2* ، *MLH1* ، أو *MSH6*) بإحداث سرطان بطانة الرحم وفرط تنسج غير نمطي معقد.يشبه ال *USC* من الناحية النسيجية سرطان المبيض المصلي ويسلك نفس سيره. يميل إلى الانتشار مبكراً (72) يكون منتشر خارج الرحم عند التشخيص وينتشر في جميع أنحاء التجويف البريتوني. لذلك، يجب إجراء استئصال الثرب مع أخذ خزعات من الجزء العلوي من البطن والصفاق كجزء من التصنيف الجراحي لـ *USC* المشخص ما يقارب 30 % من الحالات يكون لديها طفرات *HER2*تشكل الساركوما العضلية الملساء والساركوما البطانية الرحمية (*ESS*) والأنواع النسيجية النادرة الأخرى النسبة المتبقية من 2 إلى 5%% من سرطانات الرحم.تؤثر درجة الورم على خطر الانتقالات والنكس، وبالتالي فهي مهمة في تحديد الحاجة إلى العلاج المساعد.تحتوي أورام الدرجة الأولى على أقل من 5 مكون صلب أو غير حرشفي أو تويتي. تتكون أورام الدرجة الثانية من 6 إلى 50% من هذه السمات.تتميز أورام الدرجة الثالثة بهذه السمات في أكثر من 50% من الورم.

**العوامل المنذرة:**

أهم العوامل المنذرة للنكس ومعدل البقيا هي المرحلة والدرجة وعمق غزو عضلية الرحم العمر، والنوع النسيجي، وغزو الأوعية اللمفاوية (*LVSI*)، وفعالية مستقبلات البروجسترون لها أيضًا أهمية إنذارية. إذا كان *LVSI* موجوداً، فإنه يرتبط بمعدل نكس .35% بنسبة

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

تعتبر إيجابية الخلايا البريتوانية مثيرة للجدل كعامل تنبؤي. على الرغم من أن العديد من الدراسات الكبيرة تظهر نتائج متضاربة، إلا أنه في حالة المرض منخفض الدرجة، فإنه لا يدل على معدل بقيا أسوأ. ومع ذلك، في النساء المصابات بالسرطان من النوع 2 أظهرت دراسة مخصصة لتجربة *LAP-2* أن إيجابية الخلايا البريتوانية كان مرتبطاً بشكل مستقل بمعدل بقيا أسوأ.تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لسرطانات بطانة الرحم 90% في المرحلة *IA* و 80 للمرحلة *IB* و للمرحلة 11 و 50 إلى 60 لسرطانات المرحلة الثالثة 111 و 20% للمرحلة الرابعة .

إن إنذار الأنواع النسيجية الأكثر عدوانية هو أقل ملائمة ما يقرب من 70 % من المرضى الذين يعانون من *USC* و 50% من سرطانات الخلايا الرائقة يصابون بمرض المرحلة الثالثة أو الرابعة البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لـ *USC* وسرطان الخلايا.

الرائقة هي 55 % و 68% على التوالي بشكل عام، تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات للأنواع الفرعية النسيجية العدوانية 40%.. يميل النكس في الأنواع النسيجية عالية الدرجة إلى الحدوث بعيداً، غالباً في الرئتين أو الكبد أو العظام، في حين تميل سرطانات بطانة الرحم منخفضة الخطورة إلى النكس الموضعي، والأكثر شيوعاً في المهبل يليه الحوض.

**التدبير العلاجي لسرطان الرحم:**

يتم تحديد العلاج المناسب حسب المرحلة والدرجة والنوع النسيجي وقدرة المريض على تحمل العلاجات انظر الجدول (251)

. المرضى الذين يعانون من سرطان بطانة الرحم في مراحله المبكرة ومنخفضة الخطورة من النوع الشبيه ببطانة الرحم لا يحتاجون إلى مزيد من العلاج بعد الجراحة، ولا سيما المرضى الذين يعانون من سرطان بطانة الرحم من الدرجة الأولى والمرحلة الأولى ولا توجد عوامل خطر

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**علاج سرطان الرحم عالي الخطورة**

**. يعتبر علاج النساء المصابات بأمراض عالية الخطورة أكثر إثارة للجدل. سعت دراسات متعددة لتحديد الدور المناسب للعلاج المساعد (انظر الجدول (51-2).**

## العلاج الشعاعي

. تم إجراء دراسات متعددة لتقييم النساء اللاتي قد يستفدن أكثر من الإشعاع المساعد. معظم المرضى يتلقون الإشعاع بعد الجراحة ؛ ومع ذلك، قد تتلقى النساء غير المرشحات للجراحة العلاج الإشعاعي (*RT*) في البداية.. اعتماداً على مرحلة التشخيص وعوامل الخطر الأخرى للنكس، قد تتلقى النساء المعالجة الكتبية المهبلية أو العلاج الإشعاعي بالشعاع الخارجي (*EBRT*)، بما في ذلك العلاج الإشعاعي المعدل بالكثافة *RT* أو كليهما.بالنسبة للأمراض المحصورة في الرحم، فإن المرضى الذين يستفيدون أكثر من العلاج الإشعاعي المساعد هم أولئك الذين لديهم مخاطر متوسطة أو عالية. يجب أن يبدأ العلاج الإشعاعي المساعد بمجرد التئام الكفة المهبلية وفي موعد لا يتجاوز 12 أسبوعاً بعد

الجراحة. ثبت أن العلاج الإشعاعي المساعد يقلل من النكس في الكفة المهبلية ويحسن التحكم في الحوض ولكن لم يثبت أنه يزيد البقاء على قيد الحياة بشكل عام. كانت هناك أربع تجارب رئيسية قيمت استخدام الإشعاع المساعد في الأمراض المحصورة في الرحم. أظهرت جميعها تحسناً في التحكم في المهبل أو الحوض مع انخفاضاً في النكس الموضعى لدى معظم الذين يتلقون العلاج الإشعاعي المساعد

## جراحة الاختزال الخلوي

يزيد سرطان الرحم من المرحلة الثانية بشكل كبير من خطر النكس المهبلي. إذا كانت إصابة عنق الرحم معروفة قبل الجراحة، فيجب النظر في استئصال الرحم الجذري والذي ثبت أنه يؤدي إلى معدل بقاء 75%% لمدة 5 سنوات الجمع بين استئصال الرحم خارج اللفافة متبوعا بالإشعاع يرتبط بمعدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات بنسبة 70%. إذا تم التشخيص بعد الجراحة، فيمكن النظر في المعالجة الكتبية المهبلية مع أو بدون العلاج الإشعاعي بالشعاع الخارجي *EBRT*. بالنسبة لسرطانات المرحلة الثالثة والرابعة، فقد ثبت أن الجراحة المثلى للخلايا تعمل على تحسين البقاء على قيد الحياة في الدراسات بأثر رجعي. يُنصح بالعلاج المساعد بعد التخثير الخلوي مع العلاج الجهازي، والذي يمكن دمجه مع العلاج الإشعاعي بالشعاع الخارجي *EBRT* أو المعالجة الكتبية المهبلية.يستطب اجراء التخثير الخلوي المنقذ التام للمرض الناكس الخالي من التقدم لفترة طويلة الأمد بمعدل بقيا (39) شهراً) عكس المرضى الذين لديهم بقايا مرضية متبقية بعد الجراحة (13.5 شهراً) ويمكن استخدامه في مرضى مختارين الذين لديهم فترة طويلة خالية من المرض والذين لديهم إما مرض قليل النقائل أو مرض قابل للاستئصال.

## العلاج الكيميائي والعلاج المناعي

غالباً ما يستخدم العلاج الكيميائي في التدبير العلاجي للنساء المصابات بمرض في مرحلة متقدمة وفي مجموعة مختارة من النساء المصابات بالنوع الثاني أو السرطانات في المراحل المبكرة عالية الخطورة كاربوبلاتين وباكليتاكسيل هما النظامان المفضلان للعلاج في البداية. معدلات الاستجابة على دواء واحد منخفضة. تم إجراء تجارب متعددة مع أنظمة مختلفة.معدل الاستجابة على السيسبلاتين والدوكسوروبيسين معا 43 %. أدت إضافة باكليتاكسيل إلى نظام سيسبلاتين ودوكسوروبيسين (*TAP*) في تجربة عشوائية ( *GOG (177)* إلى زيادة معدل الاستجابة والبقاء على قيد الحياة. كان هناك معدل أعلى بكثير من الاعتلال العصبي المحيطي في المجموعة التي عولجت مع باكليتاكسيل. تشير البيانات المأخوذة من المرحلة الثالثة اللاحقة *GOG* 209 إلى أن كاربوبلاتين وباكليتاكسيل قد لا يكونان بمستوى أدنى ويعتبروا أقل سمية مقارنة بـ *TAP* وقد أصبح معيار الرعاية لعلاج سرطان بطانة الرحم المتقدم (المترقي أو الناكس الكيميائي في تصنيفات محددة، قد تستفيد النساء المصابات بمرض المرحلة *III/IVA* من إضافة *EBRT* مع العلاج الكيميائي. أظهر *GOG* 258 المنشور مؤخراً أن العلاج الكيميائي مع إضافة *RT* لم يُظهر فائدة عامة للبقاء على قيد الحياة ولكنه قلل من معدل النكس المحلي.العلاجات الهرمونية البروجستين مثل *Megace* ، ومعدلات مستقبلات هرمون الاستروجين الانتقائية مثل تاموكسيفين، ومثبطات الأروماتاز أكثر فائدة إلى حد كبير في العلاج الملطف ولا يتم استخدامها بقصد العلاج. ومع ذلك، فإن الجمع بين *Megace* المتسلسل مع عقار تاموكسيفين كما تمت دراسته في تجربة المرحلة *GOG* || أظهر معدل استجابة بنسبة أكبر من 40% في الحالات الناكسة.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

*Pembrolizumab* هو دواء للعلاج المناعي أحدث ثورة في نهج رعاية سرطان بطانة الرحم. تمت الموافقة عليه مؤخراً من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (*FDA*) لعلاج عدم استقرار خلايا سائلة المجهرية غير القابل للاكتشاف أو النقائل - سرطان بطانة الرحم المعيب أو غير المتطابق الذي تم علاجه بالفعل بالمعالجة المعيارية. إنه علاج مثبط لنقطة الفحص يستهدف مستقبلات موت الخلية 1 المبرمج كان معدل استجابة *Pembrolizumab* مثيراً للإعجاب بنسبة 52، وكانت السيطرة الشاملة على المرض 73% في دراسة حديثة.

تعد العلاجات المستهدفة التي تعمل على مسار *PIBK / AKT / mTor* وتكوين الأوعية ومستقبلات عامل نمو البشرة واعدة أيضاً، *Bevacizumab* و .قيد التحقيق حالياً*temsirolimus/everolimus*

المرضى الذين يفشلون في العلاج الكيميائي من الخط الأول لديهم انذار سيئ بشكل عام مع معدل استجابة لعوامل الخط الثاني والثالث بنسبة أقل من 10% ومعدل بقيا إجمالي لمدة أقل من 9 أشهر، في الآونة الأخيرة، كانت هناك بيانات لدعم *everolimus* مع ليتروزول *letrozole* للمرض الناكس مع نتائج واعدة.

## اعتبارات خاصة

### مسح الخلايا وسرطان الرحم المصلي:

. تشتهر أورام النوع الثاني || بأنها عدوانية بيولوجياً وغالباً ما يتم علاجها بالعلاج المساعد بغض النظر عن المرحلة. تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة الإجمالية الخالية من الأمراض لمدة 5 سنوات بالنسبة السرطانات الخلية الرائقة 40% فقط. غالباً ما تكون الانتكاسات بعيدة وتميل إلى الحدوث في البطن و/ أو الرئتين و/ أو الكبد.على عكس سرطانات بطانة الرحم من النوع الأول ، فإن الآفة الأولية لـ *USC* هي سرطان بطانة الرحم داخل بطانة الرحم وليس فرط تصنع بطانة الرحم. *USC* مرتبط بـ *LVSI* و 36% من النساء اللواتي لا يعانين من غزو عضلية الرحم سيكون لديهن عقد ليمفاوية إيجابية. تتراوح نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات بين 30% إلى 50% فقط من المرحلة الأولى | للمرض. كما هو الحال في سرطان المبيض، كانت أنظمة العلاج الكيميائي التي تحتوي على كاربو بلاتين وباكليتاكسيل هي الأكثر دراسة وأكثر فائدة. يُفرط في التعبير عن مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2/*neu* في 30 من *USCS*. وجدت تجربة حديثة في المرحلة الثانية أن إضافة تراستوزوماب، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة يستهدف مستقبلات مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2/*neu* إلى النظام المعياري لكاربو بلاتين /باكليتاكسيل، **زادت** متوسط البقاء على قيد الحياة بدون تقدم من 8 أشهر في المجموعة الضابطة (كاربوبلاتين / باكليتاكسيل بدون تراستوزوماب) حتى 12.8 شهراً في المجموعة التي تلقت تراستوزوماب. كان هذا الهدف مهماً في جميع المرضى وبين المرضى الذين يعانون من مرض المرحلة الثالثة أو الرابعة وكذلك المرضى الذين يعانون من مرض ناكس، مما يجعله خياراً علاجياً جديداً واعداً للمرضى الذين يعانون من *USC*

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**الجدول 4-51 توصيات مراقبة سرطان بطانة الرحم *a,b***

| | شهور | | | سنوات | |
|---|---|---|---|---|---|
| العامل | 0-12 | 12-24 | 24-26 | 3-5 | 5< |
| **مراجعة الأعراض والفحص البدني** | | | | | |
| مخاطر منخفضة (المرحلة IA الدرجة 1 أو 2) | كل 6 شهور | سنوي | سنوي | سنوي | سنوي |
| المخاطر المتوسطة (المرحلة IA الدرجة 2) | كل 3 شهور | كل 6 شهور | كل 6 شهور | كل 6 شهور | سنوي |
| مخاطر عالية (المرحلة III / IV، خلية مصلية أو صافية) | كل 3 شهور | كل 3 شهور | كل 6 شهور | كل 6 شهور | سنوي |

**الساركوما السرطانية CARCINOSARCOMA:**

**. ساركوما سرطان الرحم هو نوع فرعي عدواني من السرطان ويرتبط بإشعاع الحوض السابق. غالباً ما تكون هذه الأورام كبيرة ونخرية** الساركومة السرطانية هي مؤشر عكسي مستقل للبقاء على قيد الحياة مع نسبة خطر تبلغ 3.2 للنكس مقارنة بالأنسجة الأخرى. وبالتالي، ينبغي دراسة الساركوما السرطانية بشكل منفصل عن سرطانات بطانة الرحم عالية الخطورة بالنظر إلى الاختلاف في السلوك البيولوجي لم تعد هذه الأورام تعتبر ساركومات ولكن من الأفضل تصنيفها على أنها سرطانات بطانة الرحم سيئة التمايز.معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات هو 50%% لأورام المرحلة الأولى و 20% للمرحلة الرابعة.لم يثبت تشريح العقدة الليمفاوية أنه علاجي لهذه الأورام. المرحلة والدرجة الانقسامية هي أكثر مسار تنبؤي بالمرض.. تم استخدام أنظمة العلاج الكيميائي، بما في ذلك السيسبلاتين، والدوكسوروبيسين والإيفوسفاميد، والباكليتاكسيل في الساركوما السرطانية. لم يؤد العلاج الكيميائي باستخدام *ifosfamide* و *paclitaxel* إلى تحسين معدل الاستجابة والبقاء على قيد الحياة بشكل عام والبقاء على قيد الحياة بدون تقدم فحسب، بل أدى أيضاً إلى مزيد من الاعتلال العصبي مقارنة بالإيفوسفاميد وحده. تشير البيانات الحديثة من تجربة المرحلة الثانية إلى أن باكليتاكسيل / كاربوبلاتين هو أيضاً نظام مفيد، وتعتبره *NCCN* الآن العلاج المساعد المفضل لسرطانات بطانة الرحم المرتبطة بالرحم، بما في ذلك الساركومة السرطانية.يعمل إشعاع الحوض على تحسين التحكم الموضعي ولكن ليس البقاء على قيد الحياة بشكل عام في هذه المجموعة السكانية.

**الحفاظ على الخصوبة:**

النساء المصابات بسرطان الرحم في مراحله المبكرة جداً (أنسجة بطانة الرحم فقط) اللواتي يرغبن في الحفاظ على خصوبتهن قد يعرض عليهن العلاج بالبروجستين بدلاً من الجراحة في حالات محددة. ومع ذلك، فإن هذا يعتمد إلى حد

كبير على بيانات المرحلة الثانية بأثر رجعي ومحدودة ولا يعتبر حتى الآن معيار الرعاية. يشمل المرشحون الأمثل لعلاج استبقاء الخصوبة النساء ذوات الخصائص التالية:

سرطان غدي بطانة الرحم جيد التمايز (الدرجة (1).

ورم محصور بشكل واضح في بطانة الرحم، المرحلة *IA* بناء على التصوير بالرنين المغناطيسي (*MRI*).

لا موانع للعلاج بالهرمونات.

. مناقشة فوائد المخاطر وفهم أن هذا ليس المعيار القياسي للرعاية.

الامتثال للرعاية الطبية والاستعداد للخضوع لفترات *EMBS*

يجب أن يتزامن ذلك مع تغييرات نمط الحياة وتنفيذ خطة إنقاص الوزن في المرضى الذين يعانون من مشعر كتلة الجسم *BMI* في فئة الوزن الزائد أو السمنة.يجب أن يتم تأكيد أمراضهم من خلال عينة *D&C* ويجب أن يكون لديهم تصوير بالرنين المغناطيسي *MRI* لتقييم غزو عضلية الرحم أو عنق الرحم قبل البدء في العلاج الذي يحافظ على الخصوبة. تشمل علاجات البروجسترون المقبولة أسيتات الميجيسترول أو الميدروكسي بروجسترون أو اللولب الذي يحتوي على الليفونور جيستريل *IUD*. هناك بيانات محدودة تشير إلى أن علاج *IUD* فعال مثل العلاج الجهازي، دون عيب زيادة الوزن التي لوحظت مع العلاج بالبروجستين النظامي.كان هناك العديد من تحليلات ميتا *meta-analyses* حول فعالية البروجستين عن طريق الفم لعلاج سرطان بطانة الرحم المبكر. تتراوح معدلات الانحدار بين 50% و 84%. من بين أولئك الذين يعانون من تراجع المرض، لوحظت استجابة كاملة في 48 % إلى 96%. كان متوسط وقت الاستجابة 6 أشهر يتراوح من 8 أسابيع إلى 9 أشهر). معدل الانتكاس يتراوح بين 25 و 41 تباينت معدلات الخصوبة بشكل كبير بين الدراسات حيث تراوحت بين 28 و 53بعد بدء العلاج بالبروجستين، يتم إجراء أخذ عينات من بطانة الرحم (*EMB* أو *D&C*) على فترات مدتها 3 أشهر حتى يتم تأكيد خزعتين سلبيتين. بعد ذلك، يمكن زيادة الفاصل الزمني لأخذ العينات طالما أن المريض لا تظهر عليه أعراض ولا يوجد دليل على مرض متقدم (مترقي) أو نقيلي.بعد خزعتين سلبيتين متتاليتين، يتم تشجيع المريضة على متابعة الحمل.

. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض مزمن بما في ذلك سرطان بطانة الرحم أو فرط تصنع بطانة الرحم الغير نمطي)، يمكن زيادة جرعة البروجستين عن طريق الفم أو إذا تم استخدام جهاز البروجستين داخل الرحم *IUD*، فيمكن إضافة البروجستين عن طريق الفم. إذا لم تكن هناك استجابة لمدة 9 أشهر، فمن غير المحتمل حدوث استجابة مستقبلية ويوصى بشدة باستئصال الرحم.

## التصنيف الجراحي غير المكتمل

**العلاج يعتمد على عوامل الخطر**. إن الورم من الدرجة الأولى أو الثانية مع غزو عضلية الرحم بنسبة أقل من 50% لديه خطر بنسبة أقل من 10 للإصابة بالعقد الليمفاوية الإيجابية ونسبة أكبر من 90% للبقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات دون أي علاج إضافي. ومع ذلك، فإن أي سرطان من الدرجة 3 أو السرطانات من الدرجتين الأولى والثانية مع حالة غزو أكثر من 50 % يشكل خطراً بنسبة أكبر من 10% من العقد الليمفاوية الحوضية الإيجابية، وينخفض معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات إلى 70% إلى 85% دون مزيد من العلاج.لذلك، من المناسب الراحة أو استخدام الإشعاع المساعد.يمكن استخدام تشريح العقد اللمفاوية بالمنظار بتنظير البطن للمرضى الذين تم إجراؤهم بشكل غير مكتمل في الجراحة الأولية بالإضافة إلى ذلك، قد يبشر التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني الفلوروديوكسي جلوكوز بتقييم اعتلال العقد اللمفية ولكنه ليس حساساً مثل التصنيف الجراحي.

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## الموانع الطبية للجراحة:

. يمكن علاج النساء غير القادرات طبياً على الخضوع لعملية جراحية بإشعاع الحوض وحده. ومع ذلك، انخفض معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات لمرض المرحلة السريرية الأولى إلى 69%% باستخدام هذا النهج مقابل 87% للجراحة وحدها.لقد ثبت أنه بالنسبة لمرض المرحلة الأولى مع *CA*-125 قبل الجراحة بمقدار أقل من *mL/20*، فإن خطر الانتشار خارج الرحم كان 3%% فقط في هذه الحالات يعتبر استئصال الرحم عن طريق المهبل خياراً علاجياً للنساء غير القادرات على الخضوع لعملية جراحية أكثر شمولاً.في مجموعة صغيرة من المرضى الذين يعانون من سرطان غدي في بطانة الرحم جيد التمايز، ثبت أن اللولب البروجستيني *IUD* هو علاج فعال.

## المراقبة ما بعد المعالجة:

. بعد العلاج، يجب أن تشمل المراقبة تكرار الفحص كل 6 أشهر لمدة 2-3 سنوات ثم كل 6 أشهر أو سنوياً وفقاً لإرشادات *NCCN*. لدى *SGO* إرشادات أكثر تحديداً تقسم المراقبة إلى مخاطر منخفضة (المرحلة *IA* الدرجة (1 أو (2)، مخاطر متوسطة المرحلة *IA* الدرجة (2) ومخاطر عالية المرحلة *III* / خلية مصلية أو صافية) (الجدول 4-51).في السابق، كان يوصى بإجراء فحص الخلايا المهبلية سنوياً؛ ومع ذلك، لم تعد *NCCN* و *SGO* والكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأمراض النساء تدعم هذه الممارسة لأنها لم تحسن البقاء على قيد الحياة أو النتائج.إذا كان *CA*-125 المصل مرتفعاً في وقت التشخيص، فيمكن متابعته في كل زيارة.يتم تشخيص معظم حالات النكس من خلال الأعراض أو التصوير وتحدث في أول 2 إلى 3 سنوات بعد التشخيص الأولي. يجب طلب التصوير (*CT* / *MRI* / التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني حسب الحاجة بناءً على الفحص أو أعراض النكس. الاستمرار في تقييم الحالات عالية الخطورة أو الحالات العائلية التي قد تدفع إلى التقييم الجيني.يجب التركيز على إنقاص الوزن من خلال تعديلات النظام الغذائي وممارسة الرياضة بالنظر إلى أن نسبة كبيرة من هؤلاء الناس يعانون من السمنة.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## الساركوما الرحمية:

تشمل الأنواع الفرعية للساركوما الساركوما العضلية الملساء الرحمية (*ULMS*)، وساركوما بطانة الرحم (*ESS* ) ، والساركوما الرحمية غير المتمايزة. النوع الفرعي الأكثر شيوعاً هو *(63) ULMS*، يليه *ESS* والساركوما الرحمية غير المتمايزة، تشمل الأنواع الفرعية الأكثر ندرة الساركوما الغدية الساركوما لعضلية المخططة، ورم الخلايا الظهارية حول الأوعية الدموية.**غالباً ما تصاب النساء المصابات بساركوما الرحمية بتضخم الرحم بسرعة ويوجد لديهن كتلة رحمية سائدة،** قد يصاب البعض أيضاً بنزيف ما بعد انقطاع الطمث.لا ينصح بإجراء اختبار تحري سرطان القولون الوراثي غير السلائلي / لينش في هذه الفئة من السكان.الدعامة الأساسية لعلاج جميع أورام الأنسجة الرخوة، بما في ذلك الرحم، هي الجراحة.تصنيف مراحل الساركوما الرحمية. في عام 2009، تم تطوير نظام مرحلي لساركوما الرحمية الجدول (515). يجب أن يشمل التقييم تصوير الصدر والبطن والحوض بالتصوير المقطعي المحوسب *CT* أو التصوير بالرنين المغناطيسي / التصوير المقطعي المحوسب *MRI/CT*إذا كان الورم قابل للجراحة، فإن استئصال الرحم الكلي في البطن مع أو بدون *BSO* هو العلاج المفضل. يُفضل *BSO* عند أي امرأة بعد انقطاع الطمث، في التدبير العلاجي ل *ESS* منخفض الدرجة، وفي النساء المصابات مع مستقبلات هرمون الاستروجين إيجابية *ULMS* الانتشار إلى العقد الليمفاوية غير شائع ولا يوصى باستئصال العقداللمفية ما لم تتضخم العقد بشكل واضح.

## الساركوما العضلية الملساء *Leiomyosarcoma*

. الساركوما العضلية الملساء الرحمية هي نوع فرعي نادر من الساركوما الرحمية. عادة ما تنشأ الأورام في عضلة الرحم. سيصاب عشرة بالمائة من المرضى بنقائل رئوية في وقت التشخيص. الصورة النموذجية هي امرأة في سن اليأس وذات كتلة تتضخم بسرعة.تظهر هذه الأورام مثل الورم العضلي الأملس ولكن لها أكثر من 10 انقسامات فتيلية (تفتلات) لكل 10 مجالات عالية الطاقة، ولانمطية نووية منتشرة، ونخر تختري تعرف هذه العوامل الثلاثة مجتمعة **بمعايير ستانفورد Stanford**

الجدول 5-51 تصنيف الساركومة البطانية السدوية الرحمية والساركومة العضلية الملساء *a*

| المرحلة*b* | الوصف |
|---|---|
| IA | الورم يقتصر على الرحم و أصغر أو يساوي 5 سم |
| IB | الورم يقتصر على الرحم و أكبر من 5 سم |
| IIA | الورم يشمل الملحقات. |
| IIB | يشمل الورم أنسجة الحوض الأخرى. |
| IIIA | الورم ينتشر إلى أنسجة البطن في مكان واحد. |
| IIIB | الورم ينتشر إلى أنسجة البطن في أكثر من موقع. |
| IIIC | إصابة الغدد الليمفاوية في الحوض و/أو المجاورة للأبهر. |
| IVA | الورم يخترق المثانة و/أو المستقيم. |
| IVB | النقائل البعيدة (خارج الأنسجة الملحقة والحوض والبطن). |

- يوصى باستئصال الرحم مع *BSO*.
- لم يلاحظ أي زيادة في معدل البقيا على قيد الحياة عند استخدام العلاج الشعاعي المساعد في الدراسات العشوائية الدولية.
- تمت الموافقة على الأولاراتوماب (*Olaratumab*) مع دوكسوروبيسين من قبل إدارة الأغذية والادوية الأميركية (*FDA*) لعلاج ساركومة الأنسجة الرخوة غير القابلة للتحسن بالعلاج الإشعاعي أو الجراحة على الرغم من إضافة هذا النظام إلى الإرشادات كنظام مفضل لعلاج الساركوما في عام 2017، أظهرت دراسة حديثة في المرحلة الثالثة أن أولا راتوماب لم يؤد إلى ميزة زيادة معدل البقاء

على قيد الحياة عند إضافته إلى دوكسوروبيسين، وبالتالي تمت إزالة هذا العامل مؤخراً من إرشادات *NCCN* كاعتبار علاجي.

- **.** *Trabectedin* و *pazopanib* هما عاملان منفردان تمت الموافقة عليهما من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (*FDA*) لعلاج *ULMS* في حالات النكس. يوضح إما دوكسوروبيسين أحادي المستضد أو جيمسيتابين بمعدل جرعة ثابتة بالإضافة إلى دوسيتاكسيل معدلات استجابة معقولة كعلاج خط أول لـ *ULMS* النقيلي.

## ساركوما أنسجة بطانة الرحم:

تنشأ ساركومة أنسجة بطانة الرحم من بطانة الرحم وتعتبر منخفضة الدرجة في معظم الحالات. يمثلون 10%% من الأورام الخبيثة الرحمية ( ساركومة الرحمية). حتى في وضع *ESS* منخفض الدرجة، سوف ينتكس 36%% من المرضى ويموت 10% من المرض. ومع ذلك، فإن الغالبية يصابون بمرحلة مبكرة من المرض وتكون مستقبلات هرمون الاستروجين والبروجسترون موجبة غالباً ما يستجيب *ESS* منخفض الدرجة إلى البروجستين ومثبطات الأروماتاز، إن نظائر الهرمون المطلقة لموجهة الغدد التناسلية هي أيضاً خيار لم يعد عقار تاموكسيفين جزءاً من علاج *ESS* لأنه يمنع استخدامه في النساء المصابات بأورام مستقبلات هرمون الاستروجين / مستقبلات البروجسترون الإيجابية.يجب أن يتم علاج *ESS* عالي الدرجة مع الجراحة وإشعاع الحوض. لم يظهر العلاج الكيميائي فائدة كبيرة بسبب الطبيعة البطيئة لتطور المرض

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# الفصل الثامن

# سرطان المبيض

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## سرطان المبيض

سرطان المبيض هو عاشر أكثر أنواع السرطانات شيوعا وخامس سبب رئيسي للوفاة بالسرطان لدى النساء الأمريكيات. وثاني أكثر أنواع السرطانات النسائية شيوعًا بعد سرطان جسم الرحم ولديه أعلى معدل وفيات من بين جميع الأورام الخبيثة في الجهاز التناسلي الأنثوي.

## وبائيات سرطان المبيض :

بالنسبة للنساء في الولايات المتحدة، يُقدر خطر الإصابة بسرطان المبيض بنسبة 1 من 78 (1.3) تزداد هذه الاحتمالية مع التقدم بالعمر ومع متوسط عمر عند التشخيص يبلغ 63 عاما.

. إن خطر حدوث خباثة في كتلة صلبة في الملحقات هو 7%% لدى المرأة قبل سن الضهي ويزيد إلى 30% عند المرأة بعد سن الضهي. في كل عام، يتم تشخيص ما يقدر بـ 22530 امرأة بسرطان المبيض، وتموت 13980 امرأة بسبب هذا المرض.

. أورام المبيض، التي 80% منها حميدة، تنقسم إلى ثلاث مجموعات رئيسية 1 أورام الخلايا الظهارية، و ٢ أورام الخلايا المنتشة، و ٣ أورام لحمة الحبل الجنسي (الجدول 52-1). يمكن أن يكون المبيض أيضًا موقعا للنقائل هاماً أكثر من مواقع أخرى، خاصة من الثدي أو الجهاز الهضمي (على سبيل المثال، أورام كروكنبرج).

## أورام المبيض الظهارية:

أورام المبيض الظهارية هي أورام مشتقة من الظهارة الجمعية (ظهارة الجوف العام وهي أورام المبيض الأكثر شيوعا، وهي تمثل 65%% من أورام المبيض وأكثر من 90% من سرطانات المبيض.

**تشمل الأنواع النسيجية : المصلية والمخاطية وبطانة الرحم والخلايا الصافية والخلية الانتقالية (ورم برينر).**وتشير الدلائل الحديثة إلى أن أصل آفة للسرطان المصلي في المبيض ينشأ من خمل قناة فالوب أكثر منه من ظهارة المبيض. مما يدعم هذه النظرية، غالبًا ما وجد أن المرضى الذين يعانون من سرطان المبيض عالي الدرجة والسرطان البريتواني مصابون بسرطان متزامن مصلي داخل الظهارة في الغشاء المخاطي لخمل أنبوب فالوب علاوة على ذلك، تظهر جميع سرطانات الأنبوب المصلية داخل الظهارة تقريبًا إفراطًا في التعبير عن *p53* كما يظهر في السرطانات المصلية عالية الدرجة من المحتمل أن العديد من الأنسجة غير المصلية لا تزال تنشأ من المبيض من خلال آليات أخرى.

| الجدول ٥٢-١ تصنيف أورام المبيض |
| --- |
| الأورام الظهارية |
| المصلية (الأنسجة تشبه بطانة قناة فالوب) |
| المخاطية (الأنسجة تشبه ظهارة باطن عنق الرحم) |
| بطانة الرحم (الأنسجة تشبه بطانة الرحم) |

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

| |
|---|
| الخلية الصافية (الأنسجة تشبه الغشاء المخاطي المهبلي)<br>الخلية الانتقالية (بريز، الأنسجة تشبه الموجودة في المثانة) |
| أورام الخلايا المنتشة<br>الورم الإنتاشي<br>ورم جيوب الأديم الباطن<br>السرطانة المضغية<br>الورم الجنيني المتعدد<br>السرطانة المشيمائية<br>الورم العجائبي<br>غير الناضجة<br>الناضجة |
| ورم الحبل الجنسي-السدوي<br>أورام الخلايا الحبيبية السدوية<br>الخلايا الحبيبية<br>القرابي -الليفي<br>خلايا ليدينغ – سيرتولي<br>ورم الحبل الجنسي<br>ورم الأرومة المنسلية |

**عوامل الخطر:**

. السن فوق 40 عامًا، والعرق الأبيض، وعدم القدرة على الإنجاب، والعقم، وقصة سابقة للإصابة بسرطان بطانة الرحم أو سرطان الثدي، وثبت أن وجود قصة عائلية لسرطان المبيض يزيد من خطر الإصابة بسرطان الظهارة الغازية. بينما ارتبطت زيادة عدد الولادات واستخدام حبوب منع الحمل الفموية (*OCPS*)، والرضاعة الطبيعية، وربط البوق، واستئصال الرحم بانخفاض خطر الإصابة بسرطان المبيض.. إن المريضات اللاتي لديهن قصة عائلية للإصابة بسرطان المبيض أو الثدي أو بطانة الرحم أو القولون معرضون لخطر متزايد للإصابة بسرطان المبيض.. يمثل سرطان المبيض الوراثي العائلي حوالي 10% من جميع الحالات المشخصة حديثا. النساء اللاتي لديهن قريبة واحدة من الدرجة الأولى مصابة بسرطان مبيض لديهن خطر 5% لتطور المرض بقية الحياة، في حين اللاتي لديهن قريبتين اثنتين من الدرجة الأولى لديهن خطر بنسبة .7%. هناك ثلاث متلازمات جسمية سائدة مميزة والتي يطلق عليها سرطان المبيض العائلي سرطان المبيض الخاص بالموقع، وسرطان الثدي والمبيض الوراثي (*BRCA1* و *BRCA2*)، ومتلازمة لينش (سرطان القولون والمستقيم غير البوليبي العائلي).. متلازمة لينش هي متلازمة سرطانية وراثية سائدة تصف استعدادًا عائليا للإصابة بسرطانات متعددة في المقام الأول القولون وكذلك بطانة الرحم والمبيض والسبيل البولي التناسلي).. النساء المصابات بمتلازمة لينش معرضات لخطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم على مدار حياتهن بنسبة تتراوح من ٢٥%% إلى 60% ونسبة تتراوح من 12 إلى 25% للإصابة بسرطان المبيض. *BRCA*. الطفرات في جينات *BRCA* و *BRCA2* ، التي تشارك في إصلاح الحمض النووي ، تم ربطها بسرطان الثدي العائلي، وسرطان المبيض / الثدي، ومتلازمات سرطان المبيض الخاصة بالموقع.. النساء المصابات بطفرات جينية *BRCA* معرضات لخطر الإصابة بسرطان الثدي مدى الحياة بنسبة 40% إلى 75% تتراوح مخاطر الإصابة بسرطان المبيض لدى حاملي *BRCAI* و *BRCA2* من 35 إلى 60% و 10% إلى 25% على التوالي. هؤلاء النساء يصبن أيضًا بالمرض في سن مبكرة أكثر من النساء غير المصابات بالطفرات. كما تم تحديد الجينات الإضافية المرتبطة بخطر الإصابة بسرطان المبيض المتغير. وتشمل هذه *CHEK2* و *RAD51* و *BRP1* و *PALB2* تتوفر اختبارات الفحص الجيني.. قد تلعب العوامل البيئية أيضاً دورًا في الإصابة بسرطان المبيض. لكن لا يوجد بعد تحليل يدعم وجود علاقة سببية بين التعرض للتلك وسرطان المبيض مثلاً.. تلعب العوامل الإنجابية دورًا مهما في خطر الإصابة بسرطان المبيض. ترتبط زيادة عدد مرات الولادة بانخفاض الخطر النسبي للإصابة بسرطان المبيض، في حين يرتبط عدم الانجاب بزيادة المخاطر ارتبط استخدام *OCPS* أيضًا بانخفاض المخاطر النسبية.النساء اللواتي أرضعن مسبقاً أقل عرضة للإصابة بسرطان المبيض مقارنة بالنساء اللواتي لم ينجبن من قبل والنساء اللواتي لم يرضعن. . النساء المصابات بالعقم لديهن مخاطر عالية للإصابة بسرطان المبيض، بغض النظر عن عدم القدرة على الإنجاب. على الرغم من أن أدوية الخصوبة كان لها دور هام في تطور سرطان المبيض، إلاأن ارتباطها لم ينفصل بشكل واضح عن المخاطر التي يسببها عدم القدرة على الإنجاب والعقم. كما يبدو أن ربط البوق واستئصال الرحم مع الحفاظ على المبيض يقللان من خطر الإصابة بسرطان المبيض، على الرغم من أن الآليات لا تزال غير واضحة.[8]

**الفحص والوقاية:**

. غالبًا ما يكون سرطان المبيض بدون أعراض في مراحله المبكرة. لا يوجد اختبار تحري متاح له قيمة تنبؤية إيجابية كافية لكشف سرطان المبيض في مراحله المبكرة.. لا يزال الفحص الروتيني السنوي للحوض مستخدمًا على نطاق واسع لعامة السكان كأداة فحص، ولكن حساسية هذا الفحص ضعيفة لاكتشاف المرض في مراحله المبكرة.. مستضد السرطان 125 (*CA*-125) هو واسم لسرطان المبيض. عادة ما يعتبر المستوى 35 وحدة / مل في النساء بعد سن

[8] -الوجيز في التوليد وأمراض النساء -وحراحتها-الفصل 4-848

اليأس غير طبيعي ما يقرب من 50% من حالات سرطان المبيض تقتصر على المبيض، و 85% من حالات سرطان المبيض في مراحل متقدمة لديها مستويات مرتفعة من *CA*-125. ومع ذلك، فإن هذا الواسم الحيوي وحده ليس حساسًا بدرجة كافية ولا محددا بدرجة كافية لتشخيص سرطان المبيض. قد ترتفع مستويات *C*-125 في العديد من الحالات السليمة (بما في ذلك الداء الحوضي الالتهابي، وبطاقة الرحم الهاجرة، والأورام الليفية، والحمل، وكيسات المبيض النزفية، وأمراض الكبد، وأي آفة أخرى تسبب تهيج الصفاق) وكذلك في حالات خبيثة أخرى بما في ذلك سرطانات الثدي والرئة والبنكرياس والمعدة وسرطان القولون. بالإضافة إلى ذلك، يعتبر - *CA 125* طبيعيًا في ما يقارب من نصف النساء المصابات بسرطان المبيض في المرحلة الأولى. أهم استخدام له هو متابعة تسلسل مستويات *CA*-125 لمراقبة الاستجابة للعلاج وللكشف عن نكس الإصابة بسرطان المبيض لدى النساء.

**. البروتين البربخي البشري 4 (HEA)** له حساسية مماثلة لـ *CA*-125 عند مقارنة مريضات سرطان المبيض مع النساء الأصحاء. ومع ذلك، لديها حساسية أكبر عند مقارنتها بأولئك الذين يعانون من الأمراض النسائية السليمة. على الرغم من عدم استخدامه حتى الآن للفحص، تمت الموافقة حاليا على *HE4* في الولايات المتحدة لمراقبة تطور المرض أو نكسه.

**الواسمات الحيوية الأخرى:**

**تم فحص مستضد السرطان 19-9 ومستضد السرطان 15-3 ومستضد السرطان 72-4، ومستضد السرطانات المضغية، وحمض الليزوفوسفاتيدك، ومستضد فاس القابل للذوبان (sFas) ، ومستضد الثيلين المتوسط ، وها بتوغلوبين ،أ، وبيكونين، و HE4، و OVX1، مع اختبارات الواسمات المشتركة المتاحة تجارياً للاستخدام في المرضى المعرضين المخاطر عالية.**

. تم اعتبار التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المهبل كأداة فحص محتملة. يمكننا تمييز الخصائص التي تدل على وجود خباثة وتشمل كيسات المبيض المعقدة ذات المكونات الصلبة ووجود فواصل وبروز حليمي في الكيسة، وجدران كيس سميكة، وزوائد سطحية، ووجود حبن و ملاحظة تشكل أوعية جديدة. عند استخدامه لفحص عامة السكان، يكون للتصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المهبل قيمة تنبؤية إيجابية ضعيفة. ومع ذلك، عندما يقتصر الأمر على النساء بعد سن اليأس المصابات بكتل في الحوض، فقد تم تسجيل حساسية بنسبة 84 % ونوعية بنسبة 78%

. ينتج عن الفحص متعدد الوسائط باستخدام قياس *CA*-125 و الإيكو عبر المهبل نوعية أعلى وقيمة تنبؤية إيجابية أفضل من أي من الطريقتين على حدى في النساء بعد سن اليأس، أدى الجمع بين الإيكو المهبلي و *CA-12565 / mL* إلى زيادة الحساسية إلى 92% والنوعية إلى 96%. ومع ذلك، لم يظهر أن أسلوب الفحص هذا يقلل من معدل الوفيات الإجمالي بسرطان المبيض. في هذا الوقت، لا تزال الأدلة غير كافية لدعم الفحص الروتيني لسرطان المبيض باستخدام *CA*-125 والموجات فوق الصوتية عبر المهبل. التوصيات الحالية للفحص. وطبقاً لفريق الخدمات الوقائية بالولايات المتحدة، لا يوجد دليل موجود يشير إلى أن أي اختبار تحري، بما في ذلك اختبار *CA*-125 أو الموجات فوق الصوتية أو فحص الحوض، يقلل الوفيات الناجمة عن سرطان المبيض. لذلك، لا ينصحبالفحص الروتيني. تشير الكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأمراض النساء على أن اختبارات الفحص الروتينية ليست مفيدة للنساء ذوات الخطورة المنخفضة واللاتي لا تعانين من أعراض تنصحالكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأطباء النساء طبيب التوليد وأمراض النساء بالبقاء متيقظًا للعلامات والأعراض المبكرة لسرطان المبيض. لا توصي جمعية السرطان الأمريكية بالفحص الروتيني، لكنها تنص على أنه يجب أن يُعرض على النساء المعرضات لخطر الإصابة بسرطان المبيض مزيجًا من فحص الحوض، والموجات فوق الصوتية عبر المهبل و *CA*-125. استئصال البوق والمبيض الوقائي. يعتمد قرار إجراء استئصال

البوق والمبيض الاختياري إلى حد كبير على عوامل الخطر الجينية. يجب على النساء المعرضات لخطر الإصابة بسرطان المبيض على سبيل المثال، متلازمة لينش، طفرات (*BRCA* التفكير في استئصال البوق والمبيض الثنائي الوقائي بين سن 35 و 40 عاما أو عند اكتمال الإنجاب. بالنسبة للنساء الأخريات غير المعرضات لخطر عالي لا يوجد استعداد وراثي لسرطان المبيض)، يجب دمج العمر في عملية صنع القرار. هناك أدلة تشير إلى أن الحفاظ على المبيض حتى سن 65 عاما له فوائد بقاء طويلة الأجل، ويرجع ذلك إلى حد كبير إلى انخفاض مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. بعد سن 65 عاما، تنخفض هذه الفوائد والحماية ويفضل استئصال البوق والمبيض الثنائي الوقائي.. استئصال البوقين الانتهازي على النقيض من الفرضية التقليدية القائلة بأن سرطان المبيض ينشأ من ظهارة المبيض، فإن البيانات الأحدث تشير إلى أن السرطانات المصلية للمبيض تنشأ غالبا من قناة فالوب. فربط البوق قد ثبت سابقًا أنه يحمي من الأورام السرطانية الظهارية في المبيض، تم اقتراح استئصال البوق بوجود الجراحات النسائية الأخرى كفرصة لتقليل مخاطر الإصابة بسرطان المبيض. تبقى لعملية البوق الانتهازية فائدة نظرية عامة ضد تطور سرطان المبيض ويجب ألا تؤخذ في الاعتبار إلا عندما يكون القيام بها ممكنا ولا يغير طريقة استئصال الرحم أو الجراحات النسائية الأخرى).. **OCP الوقائية هي الطريقة الوحيدة الموثقة للوقاية الكيميائية** لسرطان المبيض، وتأثيرها كبير. التقدير الإجمالي للحماية باستخدام *OCPS* هو حوالي 40 يبدو أن زيادة مدة الاستخدام مرتبطة بمزيد من انخفاض الخطورة، ويستمر التأثير الوقائي لمدة 10 سنوات أو أكثر بعد التوقف. يؤدي استخدام *OCPS* في حاملات طفرات *BRCA* أيضًا إلى انخفاض خطر الإصابة بسرطان المبيض دون زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدى.

**<u>الأعراض والتشخيص:</u>**

**. الأعراض. 15% فقط من حالات سرطان المبيض يتم تشخصيها والسرطان يكون موضعيا المرحلة الأولى)، وحوالي 68%% من مرضى سرطان المبيض الظهاري يكون المرض متقدم (المرحلة الثالثة أو أكثر) وقت التشخيص. على الرغم من أن بعض النساء اللواتي يعانين من المرض المبكر يعانين من الأعراض، إلا أن الغالبية لا تظهر عليهن أعراض.**

**. عندما تظهر الأعراض، تكون غير محددة ويمكن أن تشمل انتفاخ البطن، والشبع المبكر وفقدان الوزن، والإمساك وفقدان الشهية، وتكرار التبول، وعسر الجماع، والتعب، والنزف الطمئي غير المنتظم.**

**. في الفحص السريري تعتبر الكتلة الحوضية علامة مهمة على المرض. في المراحل الأكثر تقدما قد يحدث انتفاخ في البطن، وقد يكشف فحص الصدر دلالة على الانصباب الجنبي.**

**يختلف تقييم كتلة الحوض باختلاف عمر المريضة، والقصة السريرية والعائلية، وخصائص الكتلة بالإيكو. يجب إحالة النساء المصابات بأورام في الحوض والمشتبه بوجود خباثة إلى إخصائي أورام خاص بالأمراض النسائية النساء ما قبل سن الإياس، يتم عادة مراقبة كتلة الملحقات عندهن التي يقل قطرها عن 8 إلى 10 سم مع عدم وجود ميزات أو أعراض أخرى باستخدام مخططات الموجات فوق الصوتية التسلسلية. إذا تم اتخاذ القرار بالمضي قدما في العمل الجراحي، فيجب أن يتضمن التقييم قبل الجراحة القصة السريرية كاملة والفحص السريري، بما في ذلك فحص الحوض ومسحة عنق الرحم.**

**<u>. معايير الإحالة إلى طبيب الأورام النسائية تشمل ما يلي:</u>**

. **في النساء قبل سن الضهي، أن يكون عيار CA-125 200 وحدة** / مل، و وجود حبن، ودليل على وجود نقائل في البطن أو نقائل بعيدة. **في النساء بعد سن الضهي، أن يكون عيار CA-125 35 / مل**، وجود حبن، دليل على نقائل في البطن أو نقائل بعيدة، وكتلة حوض عقيدية أو ثابتة.. يجب إجراء اختبارات إضافية على أساس عوامل الخطورة

للمريضة وحالتها الصحية. يجب النظر في إجراء التصوير المقطعي المحوسب (*CT*) للصدر والبطن والحوض لمعرفة إذا كان هناك أي نقائل. إذا كانت الجراحة ضرورية، فيجب أن يتوفر جراح قادر على القيام بإجراء مناسب لتحديد المرحلة، ويفضل أن يكون طبيب أورام نسائي، لتحسين النتائج في حالات الأورام الخبيثة.

## التصنيف المرحلي والتشخيص :

**. أورام المبيض الظهارية تصنف حسب نمط الخلية والسلوك على أنها حميدة أو تكاثر لا نموذجي أو خبيثة. يشار أيضًا إلى الأورام المتكاثرة بشكل غير نموذجي على أنها أورام ذات احتمالية خباثة منخفضة (LMPS) أو أورام "حدية". • يصنف سرطان المبيض جراحيًا (الجدول (52-2).** لا يمكن المبالغة في التأكيد على أهمية الجراحة ال في تخطيط العلاج والتشخيص الكامل.

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**الجدول ٢-٥٢ الاتحاد الدولي لأمراض النساء والتوليد (FIGO) نظام التصنيف لسرطان المبيض وقناة فالوب والسرطان البريتواني الأولي**

| TNM | المرحلة حسب FIGO | التعريف |
|---|---|---|
| TX | | _ورم بدئي لا يمكن تقييمه |
| T0 | | _لا دليل على ورم بدئي |
| T1 | I | _الورم يقتصر على المبيضين (أحدهما أو كليهما ) أو قناة/قناتي فالوب |
| T1a | IA | _الورم يقتصر على مبيض واحد مع محفظة سليمة لا يوجد ورم على سطح المبيض ولا على سطح قناة فالوب لا يوجد خلايا خبيثة في الجبن أو في غسالة البريتوان. |
| T1b | IB | _الورم يشمل كلا المبيضين أو قناتي فالوب مع محفظة سليمة لا يوجد ورم على سطح المبيض أو سطح قناتي فالوب و لا يوجد خلايا خبيثة في الجبن أو في في غسالة البريتوان. |
| T1c | IC | _الورم يشمل أحد المبيضين أو كلاهما أو قناتي فالوب مع أي مما يلي: |
| T1c1 | | • فيض جراحي |
| T1c2 | | • محفظة ممزقة قبل الجراحة أو ورم على سطح المبيض أو سطح قناة فالوب. |
| T1c3 | | • خلايا خبيثة في الجبن أو في غسالة البريتوان. |
| T2 | II | _الورم يتضمن أحد المبيضين أو كلاهما أو قناتي فالوب مع امتداد إلى الحوض(تحت حافة الحوض) أو سرطان بريتوان أولي. |
| T2a | IIA | _يوجد امتداد و/أو غرسات على الرحم و/أو قناتي فالوب و/أو المبيض (المبيضين). |
| T2b | IIB | _يوجد امتداد إلى أنسجة الحوض الأخرى بما فيها الأمعاء |

ضمن الحوض.

T3 and/or N1 IIIb _الورم يتضمن أحد المبيضين أو كلاهما أو قناتي فالوب او سرطان بريتوان أولي مع انتشار خلوي أو نسيجي مؤكد إلى الغشاء البريتواني خارج الحوض و/أو نقائل إلى العقد خلف البريتوان.

N1 _نقائل إلى العقد خلف البريتوان فقط.

N1a IIIA1i _نقائل إلى العقد اللمفية لا يزيد حجم أكبر النقائل عن ١٠ملم

N1b IIIA1ii _نقائل إلى العقد اللمفية و يزيد حجم أكبر النقائل عن ١٠ملم

T3a any N IIIA2 _نقائل مجهرية بريتوانية خارج الحوض( أعلى حافته ) و قد تتضمن الأمعاء مع أو دون عقد خلف البريتوان.

T3b any N IIB _نقائل عيانية بريتوانية وراء حافة الحوض أكبر أبعادها٢سم أو أقل بما فيها الأمعاء خارج الحوض مع أو دون عقد خلف البريتوان.

T3c any N IIC _نقائل بريتوانية وراء حافة الحوض أكبر أبعادها أكبر من ٢سم مع أو دون عقد خلف البريتوان(يوجد امتداد للورم إلى محفظة الكبد أو الطحال بدون إصابة البرانشيم فيهما.

M1 IV _نقائل بعيدة( باستثناء النقائل البريتوانية )

M1a IVA _يوجد انصباب جنب مع إيجابية خلوية.

M1b IVB _يوجد نقائل إلى البرانشيم ونقائل إلى الأعضاء خارج البطن (بما فيها العقد اللمفية الإربية والعقد خارج تجويف البطن).

. تتضمن العملية الجراحية المعيارية شقًّا عموديًا في الخط الناصف مما يسمح بالعرض الكافي على الرغم من أن التطورات الحديثة في الجراحة التنظيرية قد أتاحت خيارات أقل بضعاً ( الجدول) (3-52)

. يمكن أن ينتشر سرطان المبيض بالطريق المباشر، عن طريق تقشر الخلايا داخل الجوف البريتواني الانتشار عبر الجوف العام، أو عبر مجرى الدم، أو عن طريق الجهاز اللمفاوي المسار الأكثر شيوعًا للانتشار هو عبر الجوف العام. يتم ارتشاح الخلايا من الورم في التجويف البريتواني وتدور عبر السائل البريتواني. جميع أجزاء البريتوان معرضة للخطر. يمكن أن يحدث انتشار لمفاوي إلى العقد اللمفاوية في الحوض والعقد حول الأبهرية. يمكن أن يحدث انتشار دموي إلى الكبد أو الرئتين في المراحل المتقدمة.

## عوامل الإنذار:

**. أهم عوامل الإنذار:** هي مرحلة الورم الدرجة الخلوية، نوع النسيج الورمي، حجم الورم المتبقي بعد الجراحة الأولية التي تم فيها استئصال أكبر قدر ممكن من الورم. و عمر المريضة. **يرتبط معدل البقيا لمدة 5 سنوات عند المصابات بسرطان المبيض الظهاري ارتباطا مباشرا بمرحلة الورم** الجدول 52-4

| جدول 52-3 إجراءات الجراحة الانتخابية لسرطان المبيض |
|---|
| بزل الحبن للفحص النسيجي (الخلوي) |
| غسالة من الحوض، الأثلام في الجسم |
| استكشاف منهجي عبر الحجاب لكل الأعضاء و الأسطح |
| استئصال الرحم |
| استئصال المبيض والبوق ثنائي الجانب |
| أخذ عينات من العقد اللمفية الحوضية و حول الأبهرية |
| خزعات متعددة من أجزاء الثرب على جدران الحوض الجانبية |
| أسطح المستقيم و المثانة |
| الردب (أجواف) |
| أثلام البطن الجانبي |
| الحجاب الحاجز |

| الجدول ٥٢-٤ التصنيف المرحلي مع نسبة البقيا ٥ سنوات لسرطان المبيض. | | | |
|---|---|---|---|
| المرحلة عند التشخيص | | التوزيع المرحلي % | نسبة البقيا % |
| موضعي | 15 | 92.4 | |
| منطقي | ٢١ | ٧٥،٢ | |
| بعيد | ٥٩ | ٢٩،٢ | |
| غير معروف | ٦ | ٢٤،٣ | |

ضمن كل تحت نوع نسيجي، يمكن وصف الأورام بأنها حميدة أو *LMP* أو خبيثة.

**. المصلية النوع المصلي هو الأكثر شيوعا، وهو ما يمثل أكثر من 50% من جميع أورام المبيض الخبيثة. تقريبا ثلثها خبيث، والنصف حميد و ١:٦** هو أورام حدية *LMP* و يشبه سرطان المبيض المصلي عن كثب سرطان أنبوب فالوب والسرطان البريتواني نسيجيا" وكذلك بسيره سريرياً، وبالتالي يشار إليها غالبا كنوع واحد. متوسط عمر المرضى عند التشخيص هو 57 عاما. أجسام *Psammoma* موجودة في 25 من الأورام المصلية.

. تحوي الأورام المخاطية خلايا تشبه غدد عنق الرحم أو ظهارة الأمعاء. تمثل أورام المبيض المخاطية الأولية ما نسبته 3% إلى 4%% من الأورام الظهارية . 60% من الأورام المخاطية هي في المرحلة | *stage* ، معظمها أحادية الجانب عادة ما تكون كبيرة، غالبا ما تملأ تجويف البطن كيسية ومتعددة المساكن **متوسط عمر المريضات اللاتي تم تشخيصهم بأورام مخاطية خبيثة 54 عاما. وقد لا تكون مستويات CA-125 مرتفعة بشكل ملحوظ.**

**. الأورام المخاطية الكاذبة :**هي حالة مرتبطة بنمو شاذ مخاطي، وعادة ما يكون من منشأ هضمي ويتميز بالمخاط الهلامي أو الاستسقاء في البطن. قد يكون من الصعب التمييز بين أورام المبيض المخاطية عن الأورام النقيلية على مسار الجهاز الهضمي القولون الزائدة، البنكرياس). أظهرت الدراسات السابقة أن أورام المبيض المخاطية الأولية أحادية الجانب وتقيس أكثر من 10 سم في حين أن الأورام النقيلية ثنائية الجانب وقياس قطرها أقل من 10 سم. باستخدام هذه المعايير، يتم تصنيف 84%% تقريبا من جميع الأورام المخاطية بشكل صحيح، بما في ذلك 100%من أورام المبيض الأولية.

**. تشبه أورام بطانة الرحم الأنسجة في بطانة الرحم وتمثل 6%% من الأورام الظهارية. معظمها خبيث. 20% قد تكون أورام LMP متوسط عمر المريضات اللاتي تم تشخيصهن بأورام خبيثة هو 56 عاما. سيكون لدى حوالي 14% من النساء أيضا سرطان بطانة الرحم، و 15% إلى 20% أو أكثر سيكون لديهن إندمتريوز ( بطانة الرحم الهاجرة). يبدو أن أورام بطانة الرحم لها تشخيص أفضل من الأورام المصلية، على الأرجح بسبب تشخيصها في مراحل مبكرة.**

**. سرطان الخلايا الصافية يمثل ٣%** من سرطانات المبيض الظهارية. هذا الورم هو أكثر الأنواع المقاومة كيميائياً من بين سرطانات المبيض، وترتبط بشكل عام بإنذار سيئ مقارنة بالأنواع الأخرى. زرعات ورم بطانة الرحم موجودة في 30% إلى 35% من الحالات، وعلى الرغم من أن حدوثه غير شائع، فقد يرتبط سرطان الخلايا الصافية بمتلازمات ورمية مثل ارتفاع الكلس حوالي 50% من المرضى المشخصين هم في المرحلة الأولى من المرض . هذه الأورام كبيرة، مع متوسط قطر 15 سم. نسيجياً، **تميز الخلايا hobnail-shape هذه الأورام. متوسط العمر عند التشخيص هو 57 عاما**

**. أورام الخلايا الانتقالية** تشبه نسيجياً تلك الموجودة بالمثانة النوعان من أورام الخلايا الانتقالية الخبيثة هما أورام برينر وسرطان الخلايا الانتقالية ما يقارب من 10 إلى 20% من سرطان المبيض المرحلة المتقدمة يحتوي على مكون من مكون سرطان الخلية الانتقالية. **متوسط العمر لأورام برينر الخبيثة هو 63 سنة.. درجة الورم هو عامل إنذار مستقل مهم، لا سيما في المرضى الذين في مرحلة مبكرة. تعتمد درجة الورم على مجموعة (الأشكال غدية أو حليمية أو صلبة) ، ودرجة اللانمطية الخلوية، ومعدل الانقسام.**

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**. الدرجة الأولى** جيدة التمايز الدرجة الثانية متوسطة التمايز، الدرجة الثالثة منخفضة التمايز**.** في الآونة الأخيرة، تم اقتراح نظام الدرجات. تظهر الأورام ذات الدرجة المنخفضة درجة منخفضة من اللانمطية الخلوية مع انقسامات غير منتظمة ويعتقد أنها تتطور من ليفوم غدومي أو من الأورام الحدية في عملية بطيئة ومتدرجة أورام عالية الدرجة تظهر لانمطية خلوية و الكثير من الانقسامات، يعتقد أن هذه الأورام تتطور بسرعة.

**جراحة استئصال الكتلة** أيضاً تدعى**( الاختزال الخلوية )** تعني استئصال أو إزالة أكبر قدر ممكن من الورم خلال الجراحة الاستكشافية جراحة استئصال الكتلة الأمثل تعني أن أية عقيدات ورم متبقية يكون قطرها أقل من 1 سم. ترتبط هذه الجراحة في كل الأمراض الظاهرة بمقدار أكبر من نسبة البقيا، مما يعزز أهمية مشاركة أخصائي أمراض النساء في جراحة اتصغير الورم السرطان المبيض.

## تدبير سرطان المبيض الظهاري:

يعتمد علاج سرطان المبيض الظهاري على المرحلة ودرجة الورم ، ونمط المرض أي أولي أو ناكس)، المعالجة السابقة، وحالة المريض.

## الأورام منخفضة القابلية للخباثة:

**.** إن أورام *LMPS* تستدعي الجراحة الانتخابية بسبب إمكانية وجود سرطان غازي بالتشريحالمرضي. تتضمن مراحل الجراحة ل *LMPS* استئصال الرحم البطني الكلي، استئصال البوق و المبيض ثنائي الجانب، استئصال أي ورم متبقي مرئي. على عكس تصنيف سرطان المبيض المعياري، لم يظهر استئصال العقد اللمفية أي زيادة بمعدل البقيا وليس مطلوبا لهذه الحالات. إذا لم تكن الغرسات البريتوانية الغازية غير متحددة، فيجب عندها مراقبة المريض. لم يظهر المرضى الذين يعانون من الزرعات الغازية استفادة من العلاج الكيميائي قبل الجراحة ولكنهم في خطر أعلى للنكس. إذا نكس المرض، فهذا يحدث وسطية بعد 10 سنوات من التشخيص الأولي، ويمكن إجراء القطع الجراحي مرة أخرى في وقت النكس. يموت معظم المرضى معالمرض أكثر منه بسبب المرض.

. بالإضافة إلى ذلك، قد يتم علاج المرحلة المبكرة من المرض في النساء اللاتي يرغبن في الإنجاب مستقبلاً باستئصال المبيض والبوق أحادي الجانب أو استئصال **المثانة مع نتائج جيدة.**

**الأورام الغازية المبكرة ( مرحلة ١ أو ٢ ).**

الاستئصال الجراحي الأولي ضروري لتكوين تشخيص نسيجي وتصنيف مناسب. توجد خيارات للمريضات الشابات اللاتي يرغبن في الحفاظ على الخصوبة. إذا وجدنا خلال العملية أن المرض في المرحلة الأولى و المبيض المقابل طبيعي في المظهر يتم إجراء استئصال المبيض والبوق أحادي الجانب مع الجراحة الانتخابية الشاملة. يبقى الرحم والمبيض الطبيعي المقابل في موقعهما. يجب تقديم المشورة للمريض حول احتمال وجود ورم بدئي في المبيض المحافظ عليه، وينبغي الأخذ بعين الاعتبار استئصال الرحم الكلي مع إزالة الأنبوب المتبقي والمبيض بعد الانتهاء من الإنجاب.

**. العلاج الكيميائي: للمرضى الذين يعانون من المرحلة IA المرض درجة 1 أو 2 ، العلاج الكيميائي غير مطلوب لهم.** بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض في مرحلة مبكرة مع عوامل إنذارية تضعهم في خطر أعلى للنكس المرحلة *IC* أو *II* ، مرض من الدرجة الثالثة *grade III*، أو سرطان الخلايا الصافية في أي مرحلة، ينصح بالعلاج الكيميائي بالبلاتين بعد العملية الجراحية

**. المعالجة الشعاعية: تستخدم مع الخيارات المتاحة للعلاج الكيميائي الفعالة نسبيا وكذلك مع النقائل الناكسة واسعة الانتشار. يستخدم العلاج الإشعاعي بشكل نادر في علاج سرطان المبيض.**

**المرض الغازي المتقدم:** الأورام المتقدمة تتطلب جراحة انتخابية و جراحة اختزال خلوي وكورس من العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين. جراحة التصغير الخلوي الأولية أو استئصال الكتلة هي أساسية في المعالجة لان **الجراحة المثلى هي أقوى عامل تنبؤ للبقيا عند مرضى المراحل المتقدمة لسرطان المبيض.**

**.** لا يشمل تحديد الورم المتبقي عند الانتهاء من الإجراءات مجموع حجم خلايا الورم التي تركت بل قطر أكبر عقيدة مفردة على سبيل المثال مريض مع عقيدة واحدة تقيس 2,5 فهو لم يخضع لجراحة مثلى بينما تكون مثلى عندما يوجد بعض الآفات الصغيرة ( ترصيع بشكل دخني في كامل جوف البريتوان) **العديد من الدراسات الحديثة أظهرت أن جراحة التصغير الخلوي الأولية لم تعد بحاجة أن تتضمن استئصال العقد اللمفية في العلاج السريري. إن عدم وجود عقد لمفية لم يعطي تأثير على الإنذار أو على نسبة البقيا عموماً.**

**. العلاج الكيميائي:** قبل الجراحة معلومات لتجارب عشوائية أظهرت أن العلاج الكيميائي قبل جراحة الاختزال الخلوي في المريضات ذوات المراحل المتقدمة ليس أقل شأناً من جراحة اختزال الأولية. على أي حال القطع الكامل لكل الأورام العيانية هو عامل التنبؤ الرئيسي للبقيا عموماً و أكثر خلال فترة العملية. حالياً المعالجة الكيميائية قبل الجراحة هي في المقام الأول عند المرضى الذين لا تسمح حالتهم بالجراحة أو في الأورام غير القابلة للجراحة.. غالبا ما يستخدم العلاج الكيميائي المركب ( أكثر من دواء كعلاج بعد الجراحة في سرطان المبيض الظهاري المتقدم العلاج الكيميائي المركب مع ست حلقات من الكاربوبلاتين والبكليتكسال هو الاختيار لعلاج المرضى الذين يعانون من مرض متقدم. أصبحت الطريقة المثلى لتخطيط العلاج الكيميائي مؤخرا أقل وضوحا وفقاً لما نشر في العديد من التجارب العشوائية الكبيرة على هذا النحو، فإن تفوق التدابير المتطورة الحديثة. بما في ذلك العلاج الكيميائي داخل الصفاق و / أو استخدام بكليتسكال بشكل أسبوعي أصبحت أقل وضوحا وقيمة مما كانت عليه سابقا.

**. العلاج المدعم** سيحقق ثمانون في المائة من المرضى الذين يكملون جراحة الاختزال الخلوي المثلى للورم تليها ست دورات من الكاربوبلاتين و *Paclitaxel* استقراراً سريرياً. يجري حاليا البحث في استراتيجيات علاج الدعم لإطالة المدة الزمنية قبل النكس. الدراسات السابقة أظهرت أن استخدام البلاتين والتاكسان كعوامل للمحافظة على العلاج الكيميائي لم يظهر تحسينات واضحة في نسبة البقيا بشكل عام. أظهرت الدراسات الحديثة تحسناً واضحاً في الإنذار ونسبة البقيا عموماً عند استخدام *bevacizumab* بالحقن الوريدي جنبا إلى جنب مع الكاربو بلاتين و *paclitaxel* و يتم الاستمرار به كعامل وحيد لمدة 10 أشهر، على الرغم من عدم وجود تحسن واضح في نسبة البقاء على قيد الحياة بشكل عام. يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار أن استخدامه يعكس ارتفاع كلفته بشكل كبير دون تحسن في البقاء على قيد الحياة. في المرضى الذين يعانون من الأورام الأولية الإيجابية للإستروجين، يمكن أيضا النظر في العلاجات الهرمونية مثل التاموكسيفين أو مثبطات الأروماتاز

## المراقبة بعد العلاج:

**المرضى اللاعرضين :. يجب** أن تتضمن المتابعة المناسبة للمرضى اللاعرضين بعد الجراحة الأولية والعلاج الكيميائي فحص فيزيائي مع فحص مستقيمي مهبلي فائدة اختبار *CA*-125 والتصوير مثبتة ولكن كثيراً ما تستخدم للكشف عن المرض المتكرر قبل تطور الأعراض. يجب أن ينظر إلى المرضى كل 3 إلى 4 أشهر لأول عامين ثم كل 4 إلى 6 أشهر خلال السنوات الثلاث المقبلة.. في المريضات الذين كانت مستويات *CA*-125 مرتفعة لديهن قبل الجراحة، يعد *CA*-125 واسم موثوق للنكس مع حساسية %62% إلى 94% ونوعية 91% إلى 100%. غالبا ما تكون المستويات مرتفعة من 2 إلى 5 أشهر قبل الكشف السريري للنكس. تتمتع عملية مسح *CT* بحساسية ونوعية بنسبة 40% إلى 93%

و 50% إلى 98%، على التوالي، للمرض الناكس. يوجد قيد واحد في ذلك هو الحساسية السيئة للكشف عن الأورام صغيرة الحجم. في دراسة بأثر رجعي، كان لدى المرضى اللاعرضين الذين في مرحلة النكس الذي تم اكتشافه من قبل مسح *CT* معدل أعلى لتحقيق جراحة اختزال خلوي مثلى وتحسين البقاء على قيد الحياة عموما مقارنة بالمرضى الذين يظهر عليهم الأعراض عند النكس. إن الجمع بين التصوير بالإصدار البوزيتروني والطبقي المحوري (*PET_CT*) قد يستخدم سريرياً للكشف عن نكس المرض في مرضي مختارين (محددين) وينصح به غالباً قبل جراحة الاختزال الخلوي الثانوية.. يمكن إجراء جراحة النظرة التفقدية من خلال بضع البطن أوتنظير البطن على المريضات المصابات بسرطان المبيض الظهاري بمراحله المتقدمة. واللاتي ليس لديهن أدلة سريرية على المرض (النكس) بعد خضوعهن لجراحة الاختزال الخلوي والعلاج الكيميائي بعد الجراحة.لا يزال استخدام جراحة النظرة التفقدية مثيرا للجدل وينبغي القيام به فقط في وضع تجربة سريرية أو على أساس فردي لأنه لا توجد معلومات تظهر وجود تحسن في نسبة البقاء على قيد الحياة مع هذه العملية. يجب التوضيح للمرضى أن هذا الإجراء ليس علاجياً ولكنه قد يزودنا بمعلومات عن الإنذار.مرض ناكس أم مستمر جراحة الاختزال الخلوي الثانوية. قد يكون المرضى الذين يعانون من مرض ناكس أو مستمر مرشحين لمزيد من العلاج الجراحي أو جراحة اختزال خلوي الثانوية. يجب الاحتفاظ بالجراحة للمرضى الذين لديهم علاج إضافي فهي فرصة جيدة لحياة أطول وتلطيف للأعراض. أفضل المرشحين لجراحة الاختزال الثانوية هم أولئك الذين لديهن أطول فترة خالية من المرض ( على الأقل ٦-١٢ شهر) وعدد أقل من مواضع النكس.الخط الثاني من العلاج الكيميائي معدلات الاستجابة للعلاج الكيميائي للخط الثاني هي في حدود 20 إلى 40% تتوفر مجموعة من خيارات العلاج الكيميائي لسرطان المبيض الناكس.

**. المعالجة الهدفية:.** هي عملية أكثر حداثة لعلاج سرطان المبيض تتضمن استخدام مثبطات بولي بوليميريز أدينوزين ثنائي فوسفات ريبوز الدراسات أظهرت فائدة سريرية أساسية في علاج مرضى طفرة *BRCA* كما أثبتت الدراسات الحديثة فعاليتها عموماً في مجموعة من مرضى سرطان المبيض المتحسسين للبلاتين والذين عاودهم المرض (انتكسوا) بغض النظر عن وجود طفرة *BRCA* أو نقص التأشيب المتماثل في نهاية المطاف، فإن أعظم استخدام لهذا العلاج هو كمعالجة محافظة لأولئك الذين نكس عندهم المرض.

*Bevacizumab* الذي يثبط الأضداد وحيدة النسيلة لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية الأول و قد ثبت أنه يفيد المرضى في مجموعة متنوعة من الحالات، بما في ذلك المعالجة المحافظة و العلاج الإنقاذي أو بالاشتراك مع العلاج الكيميائي في المرضى الذين يعانون من مرض ناكس تم استخدام العلاج الهرموني كعلاج إنقاذي كلاً من ميجسترول أسيتات (*Megace*) والتاموكسيفين لعلاج الأورام الناكسة. معدلات الاستجابة منخفضة. لا يتم استخدام العلاج الشعاعي بشكل عام باستثناء استخدامه للتخفيف من النقائل البعيدة.

**. دراسات تجريبية :**

يدرس العديد من الباحثين حالياً الأساس للبيولوجيا الجزيئية لسرطان المبيض الظهاري. التحليل ميكرواري (*microarray* ) والبروتيوميات ( *prowomic*) تزودنا بنظرة ثاقبة في التعبير التفاضلي للـ *mRNA* والبروتينات على التوالي.البحث الانتقالي عمل على توصيف هذه التغييرات الجزيئية بشكل أكبر، حسب صلتها إلى حالة المرض السريرية، توفر فرصة لعوامل علاجية جديدة. تقوم التجارب السريرية حاليا أيضا بالتحقيق في عوامل العلاج المناعي مثل مثبطات نقاط التفتيش المناعية.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## أورام الخلايا المنتشة:

. توصيات قبل الجراحة قد يساعد قياس العلامات المخبرية المصلية في تشخيص الأورام الخبيثة للخلايا المنتشة الجدول (552) يجب أن تشمل التحاليل المخبرية الحاثة المشيمائية البشرية في الدم (*HCG*)، ألفا فيتو بروتين (*AFP*) مستويات نازعة هدروجين اللاكتات *LDH* وتعداد الدم الكامل، واختبارات وظائف الكبد التصوير الشعاعي للصدر مهم لاستبعاد النقائل الرئوية. التصوير المقطعي المحوسب قبل الجراحة *CT* ينبغي أخذه بعين الاعتبار في الفحص لتقييم وجود أو عدم وجود نقائل الكبد أو وجود تضخم في العقد اللمفية خلف الصفاق.

| الجدول ٥٢-٥ | العلامات المخبرية في المصل لأورام لحمة الحبل الجنسي و الخلايا المنتشة في المبيض. | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| الورم | LDH | AFP | HCG | E2 | الإنهيبين | التستيستيرون | الإندروجين | DHEA |
| الورم الإنتاشي | ± | - | ± | - | - | - | - | - |
| الورم المضغي | - | ± | + | - | - | - | - | - |
| ورم الجيوب الباطنة | - | + | - | - | - | - | - | - |
| الورم الجنيني المتعدد | - | ± | + | - | - | - | - | - |
| السرطانة المشيمائية | - | - | - | - | - | - | - | - |
| الورم العجائبي غير الناضج | - | ± | - | ± | - | - | - | ± |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ورم الخلايا الحبيبية | - | - | - | ± | + | - | - | - |
| القرابي_الليفي | - | - | - | - | - | - | - | - |
| سيرتولي_ليدين غ | - | - | - | - | ± | + | + | - |
| ورم الأورمة المنسلية | - | - | - | ± | ± | ± | ± | ± |

## معالجة أورام الخلايا الإنتاشية:

الجراحة المعالجة الأولية لكل أورام الخلايا الإنتاشية هي الجراحة، ويجب أن تكون جراحة انتخابية لاستبعاد وجود ورم مجهري خارج المبيض، ولأن معظم المريضات في سن الإنجاب فإن المحافظة على الخصوبة أمر هام.

. يتم إجراء استئصال المبيض أحادي الجانب جنباً إلى جنب مع استئصال ملحقات الحوض في جانب واحد و استئصال العقد اللمفاوية حول الأبهرية. يجب أيضاً أخذ خزعة مجمدة.

يعد الاستئصال ثنائي الجانب نادراً في سرطان الخلايا الإنتاشية باستثناء الورم الإنتاشي استئصال ثنائي الجانب في10-١٥% من الحالات.يجب فحص المبيض المقابل إذا كان ثمة شكوك بإصابته.يجب استئصال المبيض في المريضات اليافعات فقط إذا كان المرض موجوداً فعالاً)، باستثناء الورم الإنتاشي ففي هذه الحالة يمكن الاحتفاظ بالمبيض المصاب نظراً لمعدلات الاستجابة العالية للعلاج الكيميائي. يمكننا ترك أعضاء الحوض في مكانها للمحافظة على الخصوبة.

. بالنسبة للمرضى الذين أكملوا الإنجاب، فإن استئصال الرحم الكامل في البطن مع استئصال البوق والمبيض الثنائي أمر معقول. إذا تم العثور على نقائل في الجراحة الأولية، يوصى بإجراء جراحة الاختزال الخلوي، على الرغم من عدم كفاية المعلومات حول ذلك.

. يوصى بالعلاج الجراحي وحده للورم الإنتاشي من المرحلة *IA*. والمرحلة *IA* و امن الورم العجائبي غير الناضج. هؤلاء المريضات لديهن نسبة بقيا ٥ سنوات تقارب 90%. و ما يقرب من 15 إلى 25% نسبة النكس ولكن يمكن علاجه بنجاح بالنسبة لأورام الجيوب الباطنة، فإن التصنيف ليس دائماً موصى به لأنه يجب إعطاء العلاج الكيميائي بغض النظر عن التصنيف.العلاج المساعد يعتمد قرار استخدام العلاج المساعد على النمط النسيجي لورم الخلايا الإنتاشية. باستثناء أورام التيراتوما غير الناضجة بالمرحلة *IA* الدرجة الأولى ، و الورم الإنتاشي في مرحلته *IA* والتي خضع المصابون بها لجراحة مع استئصال العقد اللمفية.يحتاج جميع المرضى إلى العلاج الكيميائي بعد الجراحة.إن الأورام الإنتاشية شديدة الحساسية للعلاج الشعاعي. ومع ذلك، يتم فقدان الخصوبة نتيجة التشعيع. لذلك، فإن العلاج الكيميائي هو الخط الأول للمعالجة.. ينصح بالعلاج المركب مع ثلاثة عوامل ( بليوميسين، إيتوبوسيد و سيسبلاتين أو *BEP* ) في بعض الحالات، قد يتم حذف البليوميسين بسبب الخوف من سميته الرئوية، على الرغم من إجراء دراسات

SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

مماثلة على مرضى سرطان الخصية الذين يعانون من مرض شديد الخطورة فكانت النتائج رديئة عند حذف بليوميسين من علاجهم. تحسن الإنذار بشكل ملحوظ باستخدام العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين.

. تسعين في المائة من المرضى الذين يعانون من أورام الخلايا المنتشة والذين حدث معهم نكس سيخضعون لذلك في أول عامين بعد العلاج. إذا تم العلاج في البداية بالجراحة وحدها، فالأفضل استخدام العلاج الكيميائي *BEP*. أما المرضى الذين تلقوا علاج كيميائي في المعالجة الأولية يمكن استخدام علاجات بديلة تعتمد على البلاتين.

**أورام لحمة الحبال الجنسية:**

. المعالجة الجراحة وحدها كافية عادة للورم في مرحلة *IA* أو *IB* من المرض.لكل المراحل، ينصح بالعلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين. يتم استخدام الكاربوبلاتين و الباكليتكسل بشكل متزايد في العلاج. على أي حال يمكن النظر بعلاج *BEP* المستخدم لأورام الخلايا المنتشة. قد نستخدم العلاج الشعاعي و / أو العلاج الكيميائي لمعالجة الورم الناكس إذا كانت المريضة ترغب في الحفاظ على الخصوبة، فإن استئصال المبيض والبوق أحادي الجانب مناسب لعلاج أورام المرحلة الأولى *IA* ، كما يجب إجراء الجراحة الانتخابية.إذا كانت المريضة قد اكتفت من الإنجاب، يجب إجراء استئصال الرحم الكامل واستئصال البوق والمبيض ثنائي الجانب. إذا ترك الرحم في مكانه، يجب أن تخضع المريضة لعملية توسيع وكشط الرحم لاستبعاد حدوث فرط تصنع بطانة الرحم أو سرطان غدي. لم يُثبت أن العلاج الكيميائي بعد الجراحة يقلل من احتمال نكس الإصابة.

**الإنذار ومعدل البقيا:** أورام الخلايا الحبيبية لديها ميل للنكس المتأخر، الذي سجل مدة تصل إلى 30 عاما بعد علاج الورم البدئي. تبلغ معدلات البقاء على قيد الحياة لمدة 10 سنوات و 20 عاما 90% و 75% على التوالي.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# الفصل التاسع

# مبادئ معالجة السرطان

# Principles of cancer therapy

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

مبادئ معالجة السرطان *Principles of cancer therapy*:

تتضمن الطرائق المعيارية لتدبير السرطانات النسائية كلالً ملن الج ارحل، المعاجلة الكيماوية، المعالجة الشعاعية، والمعالجة الهرمونية

سنتحدث في هذا البحث عن مبادئ المعالجة الكيماوية، الشعاعية، والهرمونية، بالإضافة إلى مبادئ تدبير الألم وقضية نهاية الحياة. ولن نتحدث عن المعالجة المناعية، لأن معدلات استجابتها الحيوية والحرورية لا تزال في طور التجريب

## البيولوجيا الخلوية: *cellular biology*

إن الخاصة المميزة للنمو الورمي الخبيث هي التكاثر الخلوي غير الخاضع للسيطرة، ويتطلب تضاعف الدنا.

تتألف الدورة الخلوية الحيوية للخلايا من طورين مميزين:

- **الانقسام** ( *(mitosis)*الطور *M):* الذي تتضاعف خلاله الخلية.
- **الطور البيني** *(interphase):* الذي يمثل الفاصل بين انقسامين متتالين.

**يقسم الطور البيني إلى ثلاثة أطوار منفصلة**: )الشكل *1): – 20*

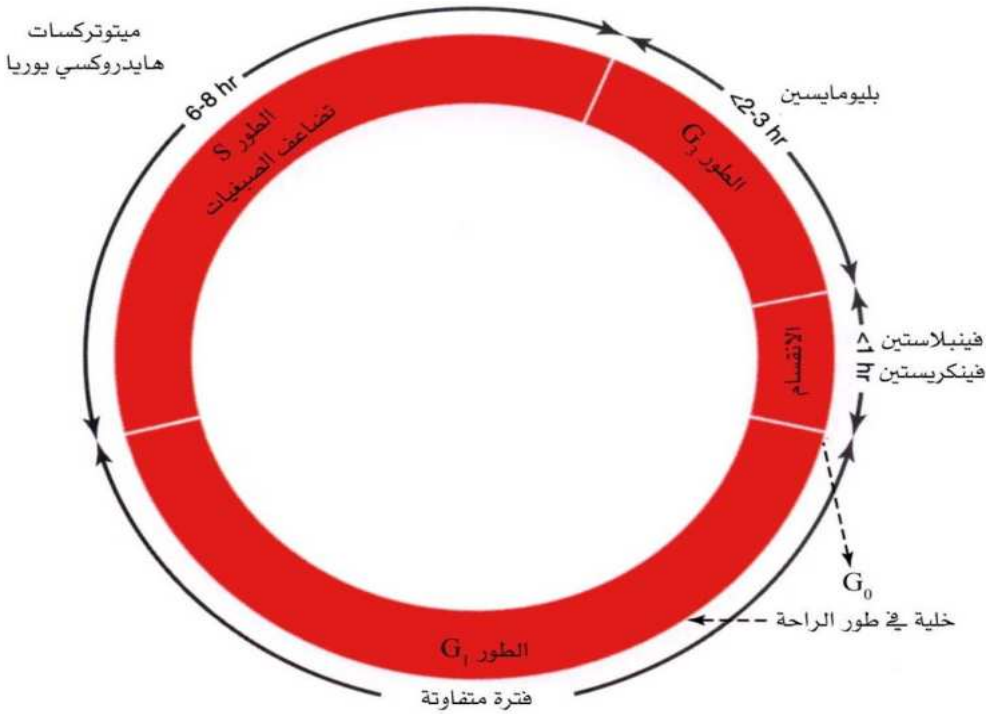
- يشاهد **الطـور $G_1$** بعد الانقسام مباشرة، وهو ذو فترة متباينة، يتميز بوجود صيغة مزدوجة من الدنا. يغيب تركيب الدنا، ولكن يتم تركيب الرنا والبروتينات.
- خلال **الطور S** الأقصر مدة يضاعف كامل المحتوى من الدنا.
- يتلو ذلك **الطـور $G_2$** اللذي يتميز بصيغة رباعية من الدنا وباستمرار تركيب الرنا والبروتين لتحضير الخلية للانقسام.
- حين يحدث الانقسام يتم توزيع مجموعة من الدنا الصبغي لكل من الخليتين الناتجتين ما يعيد الصيغة الصبغية المزدوجة للدنا.
- تغادر بعض الخلايا الدورة بشكل مؤقت أو دائم بعد الانقسام لتدخل **الطـور**
- **$G_0$ أو طور الراحة**.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الشكل *:(1-20)*

أطوار الدورة الخلوية، ومواقع تأثير الأدوية النوعية للدورة الخلوية

- **تعـرف نسـبة النمـو الـورمي (growth fraction) بأنهـا نسـبة الخلايـا التـي تنقسم بشكل فعال**. كلما ارتفعت نسبة النمو الورمي، كان عدد الخلايا في الطور $G_0$ أكبر وكلما كان زمن تضاعف حجم الورم أقصر.




- **تقوم الأدوية الكيماوية والإشعاع بقتل الخلايا من خلال الحرائك من الصف الأول (first order – (kinetics، ويعني ذلك أن الجرعة المعطاة ستؤدي إلى موت نسبة ثابتة من الخلايا**، بغض النظر عن العدد الإجمالي للخلايا الموجودة.

- تعمل معظم الطرائق العلاجية ضد الخلايا المنقسمة بشكل فعال بالدرجة الأولى، وذلك لأن الخلايا في طور الراحة تكون أكثر قدرة على إصلاح الأذيات غير القاتلة. ولسوء الحظ فإن الطريقتين كلتيهما تؤديان إلى تثبيط الخلايا الطبيعية المنقسمة بسرعة، مثل خلايا المخاطية الهضمية، نقي العظم، وجريبات الأشعار.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## المعالجة الكيميائية *chemotherapy :*

لقد كانت المعالجة الناجحة لأنواع معينة من الخباثات المنتشرة، مثل الكوريوكاسينوما وأورام الخلايا المنتشة في المبيض، بواسطة الأدوية الكيماوية أحد المنجزات الكبرى في عالم الطب منذ الخمسينيات.[9]

## تصنيف الأدوية الكيماوية
## CLASSIFICATION OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

تؤثر الأدوية الكيماوية عن طريق تخريب الدنا النووي، وبالتالي تثبيط الانقسام الخلوي. ويمكن أن تقسم إلى مجموعتين حسب تلية التأثير نسبة للدورة الخلوية:

[9] *201. Phillips, T.L.; Fu, K.K. Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues. - Cancer*

## - الأدوية غير النوعية للدورة الخلوية
## CELL CYCLE-NONSPECIFIC AGENTS

مثل المواد المؤلكة، سيسباستين، وباكيتاكسيل، وهي تمارس تأثيراتها في أي طور من الدورة الخلوية.

ومن الممكن لهذه المواد أن تؤذي الخلايا في طور الراحة وبدلاً عن الخلايا الموجودة في الدورة، ولكن هذه الأخيرة تكون أكثر حساسية بكثير.

## - الأدوية النوعية للدورة الخلوية
## CELL CYCLE-SPECIFIC AGENTS

وهي تقوم بتأثيراتها القاتلة على طور معين أو طور رئيسي من الدورة.

وتتضمن الأمثلة هايدروكسي يوريا وميتوتركسات الذين يعملان بالدرجة الأولى في الطور *S*، بليومايسين الذي يعمل في الطور *G2*، وقلوانيات الفينكا التي تعمل في الطور *M.*

# مبادئ المعالجة الكيماوية
# PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

- يتم اختيار الأدوية الكيماوية على أساس الخبرات السابقة التي تراكمت لدى استعمال مواد معينة مع أورام معينة.
- عادة ما تعطى الأدوية بالطريق الجهازي بحيث يمكن معالجة الورم بغض النظر عن توضعه التشريحي. ولزيادة التركيز الموضعي للدواء يمكن لبعض هذه المواد أن تعطى أحياناً بالطريق الموضعي، بالتسريب داخل الشرياني، أو بحقن الدواء الكيميائي داخل الغمد *(intratheca*l) أو داخل الجوف *(*مثل الحقن داخل البريتوان في حالة سرطان المبيض.*)*
- **لا تعطى المعالجة الكيماوية عموماً إذا كان تعداد الكريات البيض يقل عن/3000ملم3، أو إذا كان تعداد الصفيحات يقل عن /100000ملم3.**
- تؤخذ عينات دموية لإجراء التعداد الكامل بعد *14 – 7* يوماً من المعالجة، وقد نحتاج إلى تخفيض الجرعات التالية حسب درجة تثبيط النقي. قد يكون تخفيض الجرعة ضرورياً كذلك بعد سمية الأعضاء الأخرى، مثل السبيل الهضمي، الكبد، أو الكليتين.
- **قد تكون المقاومة (resistance) للمعالجة الكيماوية مؤقتة أو دائمة**. تنتج. المقاومة المؤقتة بشكل رئيسي عن ضعف التوعية في الأورام كبيرة الحجم، ما يؤدي إلى نقص التراكيز النسيجية من الدواء وزيلادة نسبة الخلايا التي تبقى في الطور $G_0$ المقاوم نسبياً. أما المقاومة الدائمة فهي تنجم بشكل رئيسي عن طفرات تلقائية تحول الخلية إلى نمط

تخرب مقاوم، وهي أكثر ما تشاهد في الأورام الكبيرة. قد تكتسب المقاومة الدائمة كذلك بالتعرض المتكرر للأدوية الكيماوية.

# الأدوية الكيماوية
# CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

يمكن تصنيف الأدوية التي يشيع استخدامها في السرطانات النسائية كما هو مبين في الجدول *1) – (20*، الذي يعطي كذلك معلومات عن الاستطبابات والتأثيرات الجانبية الرئيسية لهذه الأدوية.

## المواد المؤلكة:

تنتج. السمية الخلوية للمواد المؤلكة *agents) (alkylating* عن قدرتها على ألكلة الدنا، ما يؤدي إلى تشكل روابط متصالبة بين شرائط الدنا ومنع تضاعفه. توجد مقاومة متصالبة بين المواد المؤلكلة المختلفة.

الجدول *1).* – *(20* الاستطبابات، التأثيرات الجانبية، ومحاذير الأدوية الكيماوية الشائعة

| الدواء | الاستطباب الرئيسي | التأثيرات الجانبية | المحاذير |
|---|---|---|---|
| **المواد المؤلكلة:** | | | |
| *Chlorambucil* | كارسينوما المبيض | تثبيط نقي العظام | |
| *Melphalan* | كارسينوما المبيض والبوق | تثبيط نقي العظام، ابيضاض الدم | تجنب الأشواط المطولة (أكثر ملن *12* شوطاً) لتجنب |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Cyclophosphamide* | كارسينوما المبيض، أورام الخلايا المنتشة، الكارسينوما شائكة الخلايا، الساركوما | تثبيط نقي العظام، الغثيان والإقياء، الصلع، التهاب المثانة النزفي، العقم | ابيضاض الدم حافظ على وارد كافٍ من السوائل لتجنب التهاب المثانة |
| **مضادات الانقسام:** | | | |
| *Methotrexate* | أورام الطبقة المغذية | تثبيط نقي العظام، الغثيان والإقياء، التهاب الفم، الصلع، القصور الكبدي والكلوي، التهاب الجلد | تأكد من أن وظائف الكبد والكلية طبيعية |

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Flurouracil-5* | التنشؤات المهبلية والفرجية داخل الظهارة (بالتطبيق الموضعي) | الألم والتقرح | |
| *Gemcitibine* | كارسينوما المبيض | تثبيط نقي العظام، أعراض شبيهة بالإنفلونزا، طفح جلدي | يعطى بالتسريب الوريدي |
| **مضادات حيوية:** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Actinomycin-D* | أورام الطبقة المغذية | تثبيط نقي العظام، الغثيان والإقياء، الإسهال، التهاب الفم، الصلع، التهاب الجلد، تنخر الأنسجة الموضعي. | يعطى بالتسريب الوريدي |
| *Doxorubicin* | كارسينوما المبيض، كارسينوما بطانة الرحم الناكسة، الساركوما | تثبيط نقي العظام، الغثيان والإقياء، اعتلال العضلة القلبية، اضطرابات النظم القلبية، الصلع، تنخر الأنسجة الموضعي | يعطى بالتسريب الوريدي، يجب ألا تتجاوز الجرعة الإجمالية *550* ملغ/م$^2$ لتجنب السمية القلبية، لا يستخدم في حال وجود مرض قلبي متقدم |
| *Liposomal doxorubicin* | **سرطان المبيض** | **متلازمة اليد والقدم، سمية قلبية أقل من السابق** | **يعطى بالتسريب الوريدي** |

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Bleomycin* | أورام الخلايا المنتشة، الكارسينوما شائكة الخلايا | التهاب الرئة والتليف الرئوي، الصلع، التهاب الفم، اندفاعات جلدية | يجب ألا تتجاوز الجرعة الإجمالية *400* وحدة، تراقلب الوظيفة الرئوية مع سلعة انتشار أول أوكسيد الكربون |
| **القلوانيات النباتية:** | | | |
| **Vinblastine** | **أورام الخلايا المنتشة، الساركوما** | **تثبيط نقي العظام، الغثيان والإقياء، التهاب الفم، الإسهال، تنخر الأنسجة الموضعي** | **يعطى بالتسريب الوريدي** |
| | **أورام الخلايا المنتشة،** | **السمية العصبية، الإمساك، الصلع،** | **يعطى بالتسريب الوريدي، قد تكون** |

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Vincristine* | الساركوما | تنخر الأنسجة الموضعي، تثبيط أقل لنقي العظام | المسهلات الوقائية مفيدة |
| *Etoposide* | أورام الخلايا المنتشة | تثبيط نقي العظام، الغثيان والإقياء | يعطى بالوريد ببطء |
| *Paclitaxel* | كارسينوما المبيض، كارسينوما الثدي | تثبيط نقي العظام، الصلع، الارتكسات الأرجية، اضطرابات النظم القلبية | يعطى بالتسريب الوريدي على مدى – *3* *24* ساعة |
| *Docetaxel* | سرطان المبيض والثدي | تثبيط نقي العظام، الصلع، اندفاعات جلدية | يعطى بالتسريب الوريدي، يعطى الدكساميتازون بالتسريب الوريدي لتخفيف احتباس السوائل |
| **أدوية أخرى:** | | | |
| *Cisplatin* | كارسينوما المبيض، أورام الخلايا المنتشة، الكارسينوما شائكة الخلايا | سمية كلوية، سمية أذنية، سمية عصبية، غثيان واقياء شديدين، تثبيط أقل لنقي العظم، نقص بوتاسيوم، نقص مغنزيوم | تعطى السوائل بالتسريب الوريدي للمحافظة على نتاج بولي يبلغ *100*مل/ساعة خلال التسريب، يوقف إذا كانت تصفية الكريلتينين أقل من *35* مل/ساعة |

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Carboplatin* | كارسينوما المبيض، أورام الخلايا المنتشة | تثبيط نقي العظام، سمية هضمية أقل، سمية كلوية أقل، سمية عصبية أقل | مناسب للمعالجة في العيادة الخارجية نظراً لانعدام الحاجة لنتاج بولي مرتفع |
| *Hexamethylmela mine* | كارسينوما المبيض | تثبيط نقي العظام، الغثيان والإقياء، سمية عصبية، اكتئاب | يعطى عن طريق الفم |
| *Topotecan* | سرطان المبيض | تثبيط نقي العظام | يعطى بالتسريب الوريدي لمدة 5 أيام كل 3 أسابيع |

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## مضادات الإنقسام *ANTIMETABOLITES*:

تعد مضادات الانقسام أدوية قريبة الشبه من مركبات كيميائية طبيعية.

- إذ يمكن أن تحل محلها في تفاعلات كيميائية حيوية ما يؤدي إلى إحصاراستقلابي.
- فعلى سبيل المثال يثبط ميتوتركسات الأنزيم المرجع لديهاديروفولات بشكل تنافسي، ما يؤدي إلى إعاقة تحويل ديهادروفولات إللى تتراهايدروفولات، وان هذا الأخير ضروري لتفاعل إضافة المتيل الهام في تركيب تحت وحدتي البيللورين والبيريميدين اللتين تشكلان جزءاً من الحمض النووي.

## المضادات الحيوية *Antibiotics* :

- تمثل المضادات الحيوية *(antibiotics)* مواداً طبيعية مضادة لأورام تنتجها أنواع معينة من **الفطور العقدية** *(Streptomyces)*
- وهي لا تمتلك آلية تأثير واضحة، ولكن العديد من هذه المواد ضمن هذه المجموعة تندس بين شرائط الحلزون المزدوج للدنا، مملا يلؤدي إللى تثبليط تركيلب كل من الدنا والرنا والى تخرب الشرائط المعتمدة على الأوكسجين.

## القلونيات النباتية Plant Alkaloids :

- إن أشيع القلوانيات النباتية المستخدمة هي قلوانيـــات الفينكا (vinca alkaloids) ، التي تستخلص من نبات العناقية (periwinkle)
- وتتضمن هذه المجموعة فينكريستين وفينبلاستين.
- وتشكل هذه المواد عناصر سامة للمغزل الانقسامي تتدخل بعمل النبيبات الدقيقة الخلوية وتؤدي إلى توقف الخلية في الطور المتوسط للانقسام (metaphase).
- وتتضمن القلوانيات النباتية الأخرى **ســـــــــموم الإبيبودوفيليـــــــــوم** (epipodophyllotoxins)،مثل إيتوبوزيد (VP16) الذي يستخلص من نبلات اللفاح (mandrake)، و**باكيتاكســيل** الذي يستخلص من لحاء شجر الطقُوس. (yew tree)
- يمثل **دوسيتاكسيل** أول المشابهات نصف التركيبية باكليتاكسيل.
- ويبدو أن إيتوبوزيد يعمل عن طريق تفكيك الشرائط المفردة للدنا. يميل باكليتاكسيل للارتباط بالنبيبات الدقيقة ويؤدي إلى تكوثرها واستقرارها.

## مواد آخرى

- يعمل سيسبلاتين، وهو أحد أهم الأدوية في السرطانات النسائية، على تثبيط تركيب الدنا بتشكيل روابط بين أشرطة الدنا وبداخلها.
- أما كاربوبلاتين فهو من مشابهات سيسبلاتين حيث يتميز بآلية تأثير وفعالية مشابهة، ولكن تأثيراته الجانبية الهضمية والكلوية أقل.

الجامعة السورية الخاصة

# المعالجة الشعاعية
# RADIATION THERAPY

يعرف الإشعاع بأنه توليد الطاقة عبر الفراغ أو المادة.

## أنواع الأشعاع Type of Radiation :

يوجد نوعان رئيسيان من الإشعاع: الإشعاع الكهرطيسي والإشعاع الجزيئي.

## الإشعاع الكهرطيسي Electromagnetic Radiation :

تتضمن الأمثلة على الإشعاع الكهرطيسي ما يلي:

- الضوء المرئي.
- الأشعة تحت الحمراء.
- الأشعة فوق البنفسجية.
- الأشعة السينية )فوتونات(.

- أشعة غاما (فوتونات).

- إن الأشعة السينية وأشعة غاما هي أشعة كهرطيسية متطابقة، ولا تختلف إلا في طريقة توليدها، حيث:
  - يتم توليد الأشعة السينية من خلال قذف القطب الموجب بحزمة من الإلكترونات عالية السرعة.
  - أما أشعة غاما فهي تتولد بتخامد النظائر المشعة، مثل الكوبالت 60 (*CO60*).
- يمكن تمييز الأشعة السينية وأشعة غاما (فوتونات) عن الإشعاع الكهرطيسي ذي أطوال الموجات الأكبر بالمحتوى الأكبر من الطاقة الذي تحمله، ما يسمح لهذين النوعين من الأشعة باختراق الأنسجة وتأيينها (*ionization*).

## الأشعاع الجزيئي Particulate Radiation :

- تتألف الأشعة الجزيئية من دقائق متحركة من المادة.
- وتتألف الطاقة التي تحملها من الطاقة الحركية للدقائق المتحركة: الطاقة = 0.5 الكتلة x السرعة$^2$
- تتفاوت الدقائق بشكل كبير في حجمها، وتتضمن ما يلي:
  - النيوترونات (عديمة الشحنة).
  - البروتونات (إيجابية الشحنة).
  - الإلكترونات (سلبية الشحنة).
- تمثل الإلكترونات أشيع الدقائق المستخدمة. ويمكن الحصول عليها من مسرع خطي (*linear accelerator*) بحيث توجه حزمة الإلكترونات باتجاه المريض دون أن تصطدم بهدف معدني وتولد الأشعة السينية. يمكن بدلاً من ذلك الحصول على الإلكترونات عالية الطاقة (تدعى بجسيمات بيتا) من خلال التخامد الشعاعي للنظائر غير المستقرة، مثل الفوسفور ($P^{32}$). *32*
- تخترق الأشعة الجزيئية الأنسجة بشكل أقل من الفوتونات، ولكنها تؤدي إلى التأيين كذلك.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## وحدة قياس الإشعاع
## UNIT OF RADIATION MEASURMENT

يعادل الغراي (*Gy*) (*Gray*) طاقة ممتصة قدرها *1* جول لكل كيلوغرام من المادة الممتصة، ويمثل السنتيغراي (*cGy*) جزءاً من مئة من الغراي.

## قانون التناسب العكسي المربع
## INVERSE SQUARE LAW

تتناسب شدة الإشعاع الكهرطيسي بشكل عكسي مع مربع المسافة عن المصدر. وبذلك فإن جرعة الأشعة الموجهة إلى المريض من مسافة *2* سم سوف تبلغ *25%* من الجرعة نفسها في حال إعطائها من مسافة *1* سم.

# اعتبارات حيوية
# BIOLOGIC CONSIDERATIONS

## تأيين الجزيئات
## IONIZATION OF MOLECULES

تنتج. الأذية الإشعاعية عن أذية الجزيئات الموجودة في الخلية وانتاج الجذور الحرة.

- ونظراً إلى أن حوالي *80%* من الخلايا عند الثدييات تتشكل من الماء، فإن معظم الأذية الإشعاعية الخلوية يتم تواسطها من خلال تأيين الماء وانتاج جذور الهايدروجين والهايدروكسيد الحرة.
- يمكن للجذور الحرة أن تؤدي إلى أذية غير عكوسة في الدنا، مما يجعل استمرار الانقسام الخلوي مستحيلاً.
- يمكن أيضا أن تحدث أذيات صغرى أو غير قاتلة في الدنا، التي يمكن للخلية أن تقوم بإصلاحها.
- يتخرب كذلك الرنا، البروتينات، والجزيئات الخلوية الأخرى، ولكن إصلالاح هذه الجزيئات أو استبدالها هو أكثر سهولة.

## تأثير الأوكسجين
## OXYGEN EFFECT

-تزداد قدرة الخلايا على النجاة من المعالجة الشعاعية بمقدار *3 – 2* أضعاف في غياب الأوكسجين.

- ويشير ذلك إلى أن الخلايا ناقصة الأكسجة هي أقل حساسية للتشعيع من الخلايا المؤكسجة بشكلٍ كامل.
- ويفترض أن تعزيز التأثيرات القاتلة للإشعاع بواسطة الأوكسجين يحدث بسبب اتحاد الأوكسجين مع الجذور الحرة التي أدى الإشعاع إلى انشطارها عن الأهداف الخلوية. ويمنع ذلك إعادة انضمام الجذور الحرة إلى الأهداف، والذي يمكن أن يعيد هذه الأهداف إلى طبيعتها.
- يمتلك تأثير الأوكسجين تطبيقات سريرية مهمة:

ȣ ينبغي أن ينقل الدم للمرضى الذين يعانون من فقر الدم.

ȣ عادة ما تكون الأورام الكبيرة فقيرة التروية، وبالتالي فهي تكون ناقصة الأكسجة عادة وخاصة في مركزها. ويحتمل أن تكون هذه المناطق مقاومة نسبياً للإشعاع، وبذلك يمكن أن تبقى فيها خلايا ورمية قابلة للحياة بالرغم من الانكماش الملحوظ في حجم الورم.

## التعديل الدوائي لتأثيرات التشعيع
## PHARMACOLOGIC MODIFICATION OF THE EFFECTS OF RADIATION

- بإمكان عدد من المركبات الكيميائية أن تعزز التأثيرات القاتلة للإشعاع.

- ومؤخراً أظهرت سلسلة من الدراسات السريرية العشوائية فوائد كبيرة في مجال البقيا، وخاصة فيما يتعلق بالسيطرة الموضعة على المرض، وذلك حين أعطيت المعالجة الكيماوية التي تحتوي على سيزبلاتين مع المعالجة الشعاعية في الوقت نفسه في حالات سرطان عنق الرحم المتقدم موضعياً وناحياً.
- وقد احتوت بعض المشاركات التي خضعت للاختبار على 5 – فلورويوراسيل مع سيزبلاتين. ويدعى ذلك بالتشعيع الكيماوي *(chemoradiation)*.

## تجزئة الإشعاع حسب الزمن الجرعة
## TIME – DOSE FRACTIONATION OF RADIATION

-تتطلب المعالجة الشعاعية الناجحة اتزاناً مرهفاً بين الجرعة التي يأخذها الورم وتلك التي تصل إلى الأنسجة المجاورة.
-تؤدي الجرعة الكبيرة جداً من الإشعاع إلى القضاء على الورم، ولكنها تؤدي أيضاً إلى معدل اختلاطات مرتفع بشكل غير مقبول، نظراً إلى تخريب الأنسجة الطبيعية.
- تمتلك معظم الأنسجة الطبيعية، مثل مخاطية الأنبوب الهضمي ونقي العظم، قدرة كبيرة على التجدد بعد الأذية الشعاعية عن طريق تكاثر الخلايا الجذعية وترميم الأذية غير القاتلة الناجمة عن الإشعاع. يمكن استغلال هذا الاختلاف من خلال إعطاء الإشعاع بجرعات مجزأة متعددة، وهذا يسمح ببعض الدرجة من التحسن في الخلايا الطبيعية بين الجرعات المجزأة.
- **إذا ازدادت الفترة الفاصلة بين كل جرعة وأخرى، فإن الجرعة الإجمالية يجب أن ترفع أيضاً لإحداث التأثير الحيوي نفسه** وذلك بسبب مقدار التحسن الذي سيحدث خلال هذه الفترة.
- **عادة ما تقوم الخلايا التي تنجو من التأثيرات الحادة للإشعاع بإصلاح الأذيات غير القاتلة خلال 24 ساعة.**
- وبذلك فإن التشعيع المجزأ يعطى عادة بجرعات يومية.
- عند معالجة الحوض بواسطة التشعيع الخارجي تبلغ الجرعة الواحدة عادة *180 – 200 cGy*. أما عند معالجة كامل البطن، فإن الجرعات تخفض إلى *100 – 120 cGy* نظراً لأن تحمل الخلايا الطبيعية يتناقص مع زيادة الحجم المشعع.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**الصندوق ). 1 – 2 0 (العوامل الكبرى المؤثرة في ننائج المعالجة الشعاعية**

- **تحمل الأنسجة الطبيعية.**
- **نمط الخلايا الخبيثة.**
- **الحجم الإجمالي المشعع**
- **الجرعة الإجمالية المعطاة.**
- **مدة المعالجة الإجمالية.**
- **عدد الجرعات المجزأة.**
- **نوع الأجهزة المستخدمة.**
- **تركيز الأوكسجين في الأنسجة.**

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# طرق تطبيق المعالجة الشعاعية
# MODALITIES OF RADIATION THERAPY

الصيدوق ). 2 – 20 ( طرق المعالجة الشعاعية

**الحزمة الخارجية:**

- الطاقة المتوسطة *(125-400)* كليلو فولط
- . جهاز الكوبالت *(1.25) 60* مليون إلكترون فولط.
- المسرع الخطي *(4-35)* مليون إلكترون فولط.
- البيتاترونات *(20-42)* مليون إلكترون فولط.
- مسرعات الجسيمات (كالإلكترونات، البروتونات، النيترونات).

**داخل الأجياف (السيزيوم أو الإيريديوم):**

- أجهزة التلقيم اللاحق (مثل*Fletcher-Suit*). :
- داخل البريتوان (مثل$P^{32}$). :

**خلالية:**

- دائمة: الغرسات (مثل$Au^{198}$ :، $I^{125}$).
- مؤقتة: الشرائط (مثل$Ir^{192}$) :، الإبر (مثل$Ra^{226}$ :، $Cs^{137}$).

يبين الصندوق *2) – (20* الطرائق المستخدمة في المعالجة الشعاعية.

- وبشكل عام هناك طريقتان لتطبيق المعالجة الشعاعية:

المعالجة البعيدة، والمعالجة القريبة:

**å في المعالجة البعيدة (teletherapy) تفصل مسافة معينة بين الجهاز والمريض، كما في تقانات الحزمة الخارجية. يبين الشكل 2) – (20 مسرعاً خطياً يستخدم في تشعيع الحوض بالحزمة الخارجية.**

å **أمـــا فـــي المعالجـــة القريبـــة (brachytherapy) فـــإن مصـــدر الإشـــعاع يوضـــع إمـــا بـــداخل الأنســـجة المســـتهدفة أو قريبـــاً منهـــا، كمـــا فـــي التقانـــة الخلالية أو داخل الجوف.**

- وعلى عكس المعالجة بالحزمة الخارجية فإن التقانة الخلالية أو داخل الجوف تسمح بتوجيه جرعات أكبر من الإشعاع إلى الورم، ما يجعل الجرعة الموجهللة نحو الأنسجة الطبيعية المحيطة أقل بكثير، وذلك حسب قانون التناسب العكسي المربع



الشكل *:(20-2)* مسرع خطي يستخدم في تشعيع الحوض بالحزمة الخارجية.

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## المعالجة بالحزمة الخارجية
## EXTERNAL BEAM THERAPY

- مع زيادة الطاقة التي يحملها الإشعاع فوق البنفسجي، تزداد القدرة على النفوذ للأنسجة، ما يؤدي إلى توفير الجلد نسبياً وزيادة الجرعة الموجهة نحو الأنسلجة العميقة. ولا يوجد تمييز في امتصاص العظم للطاقة عند قيم الطاقة العالية *(1* مليون إلكترون فولت أو أكثر*.)*

- **لـم تعـد أجهـزة الطاقـة المسـتقيمة (orthovoltage) تسـتخدم إلا فـي معالجـة سرطانات الجلد.**

- كما أن أجهزة الكوبالت، التي طورت في بداية الخمسينيات من القرن الماضلي، قلد استبدلت على نطاق واسع بالمسرعات الخطية، التي تمتلك مجالاً أوسع من الطاقة.

- يبين الصندوق *3)* – *(20* ميزات المعالجة بالطاقة العالية *(megavoltage)* مقارنة بأجهزة الطاقة المستقيمة المبكرة.

- **يسمح التشعيع الخارجي بتوجيه جرعة ثابتة من الأشعة إلى حقل معين.**

- إن تحمل الأنسجة الطبيعية (مثل الأمعاء، المثانة، الكبد، الكليتين) يحد من الجرعة الإجمالية التي يمكن إعطاؤها.
- عادة ما يستخدم التشعيع الخارجي لتقليص حجم الورم قبل المعالجة القريبة. وحين يطبق لوحده فإنه لا يكون مفيداً إلا حين تكون هناك بؤر ورمية كبيرة أو مجهرية بعد الجراحة. ومع الأورام ذات الحساسية العالية للتشعيع (مثل الأورام الإنتاشية) فإن التشعيع الخارجي قد يفيد لوحده في القضاء على الأورام الكبيرة

| (الصندوق20-3 ) – (. مزايا المعالجة بالطاقة العالية) |
| --- |
| ∂ توفير الجلد. |
| ∂ تحقيق جرعات أعلى بعمق نسيجي أكبر. |
| ∂ قصر فترة المعالجة. |
| ∂ عدم تبيان امتصاص العظم (وبالتالي غياب التنخر العظمي). |
| ∂ يمكن معالجة مسافات أكبر بسهولة (مثل كامل البطن). |

## التشعيع داخل الجوف
## INTRACAVITY RADIATION

- يستخدم التشعيع داخل الجوف (*intracavitary radiation*) في معالجة سرطان المهبل والعنق بشكل خاص.
- **ينبغي أن تكون جميع أجهزة إدخال المنبع الشعاعي المستخدمة حالياً ذات تلقيم لاحق (afterloaded)**، ويعني ذلك أنها توضع في المريضة ويختبر موضعها من خلال التصوير الشعاعي قبل أن يتم إدخال المادة الفعالة إشعاعياً بداخل الجهاز.
- ومن الأمثلة على هذه الأجهزة نذكر *Fletcher. – Suit* أما الأجهزة التلقيم اللاحق البعيدة، مثل *Selectron*، فهي تسمح بإزالة المصدر المشع من جهاز
الإدخال عند دخول أحد أفراد الطاقم الطبي إلى الغرفة، مما يحد من تعرض الطاقم للأشعة بشكل كبير.
- **يمكن وضع الغروانيات الفعالة إشعاعياً (radioactive colloids)، مثل الفوسفور ($P^{32}$)، مباشرة داخل جوف البريتوان لمعالجة الآفات الصغيرة المتبقية، وبخاصة في حالات سرطان المبيض.**
- وحتى تكون هذه المواد فعالة فإنها يجب أن تتوزع بشكل متجانس داخل البطن، الأمر الذي يكون صعباً. وبذلك فإن مثل هذه المواد نادرة الاستخدام في الوقت الحاضر.

SPU الجامعة السورية الخاصة SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## التشعيع الخلالي
## INTERSTITIAL RADIATION

- **إن $P^{32}$ هو مصدر نقي لجسيمات بيتا )الإلكترونات.(**
- يمكن تطبيق التشعيع الخلالي الذي يوضع فيه المصدر المشع داخل الورم مباشرة من خلال غرسات مؤقتة أو دائمة.
- **تستخدم الغرسات الدائمة في حالات الأورام التي لا يمكن الوصول إليها. وهي تتألف من نظائر مشعة مثل بذور الرادون ($Rn^{222}$) 222 أو اليود ($I^{125}$) 125**، حيث توضع عادة في العقدة الورمية غير القابلة للاستئصال عند فتح البطن.
- **توضع الغرسات المؤقتة في الأورام التي يمكن الوصول إليها )مثل أورام المهبل أو العنق.(**
- ومن الناحية النظرية يتميز التشعيع الخلالي بتوزع أفضل للجرعة داخل الورم، ولكلن تلقي الأنسجة الطبيعية لجرعة زائدة هو أكثر سهولة، مما يزيد من معدل الاختلاطات.
- وكما بالنسبة إلى الأجهزة داخل الجوف فإن أجهزة التلقيم اللاحق قد أصبحت متوفرة حالياً للمعالجة الخلالية.
- **إن النظير المشع المختار في حالات التشعيع الخلالي بالتلقيم اللاحق هو الإيريديوم ($Ir^{192}$). 192**

## الاختلاطات المرافقة للمعالجة الشعاعية
## COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH RADIATION

- يعتمد نجاح المعالجة الشعاعية على مدروج التعرض للأشعة الذي يمكن استثماره على حساب الأنسجة الطبيعية.

- ولسوء الحظ فإن معظم الأورام الخبيثة تكون ضئيلة الحساسية للأشعة مقارنة بالأنسجة الطبيعية، وبذلك فإن الجرعة الإجمالي التي يمكن إيصالها، وبالتالي القدرة على الشفاء الشعاعي *(radiocurability)*، هي محدودة بالاختلاطات المرافقة:

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

### أولاً: الاختلاطات الحادة
### ACUTE COMPLICATIONS

تتضمن الاختلاطات الحادة الناجمة عن الإشعاع كلاً من التبدلات المرضية التالية: التوقف السريع في الفعالية الانقسامية، التوذم الخلوي، الوذمة الخلالية، والتنخر النسيجي.
وفي تدبير الأورام النسائية يمكن لهذه الارتكاسات الحادة أن تؤدي إلى التأثيرات الآتية:

- **التهاب المثانة الحاد** الذي يتظاهر ببيلة دموية، زحير بولي، وتعدد بيلات.
- **التهاب المستقيم والسين** الذي يتظاهر بالزحير الغائطي، الإسهال، وخروج الدم والمخاط مع البراز
- **التهاب الأمعاء** الذي يتظاهر بالغثيان، الإقياء، الإسهال، والألم البطني الماغص.



### ثانياً: الاختلاطات المزمنة
### CHRONIC COMPLICATIONS

- **تثبيط نقي العظم** الذي لا يكون شائعاً في حالات التشعيع الحوضي، ولكنه يشيع عند تشعيع كامل البطن، وبخاصة إذا كانت المريضة قد تلقت المعالجة الكيماوية من قبل

· تحدث الاختلاطات المزمنة بعد استكمال المعالجة الشعاعية ب *6* أشهر أو أكثر، وتتميز من الناحية الإمراضية بالتبدلات الآتية:

- تسمك بطانة الأوعية الدموية الصغيرة مع انسدادها *(*التهاب بطانة الشريان*)*.
- التليف.
- والتراجع الدائم في عدد الخلايا الظهارية والبرانشيمية.
- تحدث الاختلاطات المزمنة المهمة في *10%* – *5* من المرضى الذين يتقون *cGy5000* أو أكثر من الإشعاع، وقد تتطور هذه الاختلاطات ببطء على مدى عدة سنوات.

· سنتحدث فيما يلي عن بعض الاختلاطات المزمنة الشائعة للمعالجة الشعاعية

## اعتلال الأمعاء الشعاعي
## RADIATION ENTEROPATHY

- تؤهب التداخلات الجراحية السابقة، مع التصاق بعض عرى الأمعاء الدقيقة داخل الحوض، لالتهاب الأمعاء الشعاعي *(radiation enteritis)*، وبخاصة حين يستخدم التشعيع الخلالي أو داخل الجوف بالمشاركة مع التشعيع البعيد
- تتضمن أذيات الأمعاء الغليظة، التي أفضل ما تشخص بتنظير السين أو تنظير الكولون، كلاً مما يلي:

å **التهـــاب المســـتقيم والســـين**، الذي يتظاهر بألم حوضي، زحير غائطي، إسهال، وألم مستقيمي.

å **التقرح** الذي يتظاهر بنزف مستقيمي وزحير غائطي.

å **الناسور المستقيمي المهبلي** الذي يتظاهر بخروج البراز من المهبل.

å **تضيق المستقيم أو السين** الذي يتظاهر بانسداد مترق في الأمعاء الغليظة. *(*يبين الشكل *3* – *20* تضيقاً محرضاً بالأشعة في الكولون السيني*.)*

- عادة ما تتظاهر **أذيات الأمعاء الدقيقة** بألم بطني ماغص مع إقياء، أو بإسهال وامساك متناوبين



الشكل *:(3-20)* تضيق محرض بالأشعة في الكولون السيني. لاحظ التضيق الليفي المحكم، الذي يتطلب إجراء استئصال الكولون السيني الجزئي بسبب انسداد الأمعاء الغليظة.

## تنخر قبة المهبل
## VAGINAL VAULT NECROSIS

يترافق هذا الاختلاط مع ألم شديد وايلام في قبة المهبل مع ضائعات غزيرة.

## الأذيات البولية
## UROLOGIC INJURIES

- تتضمن هذه الفئة ما يلي:

- **التهاب المثانة النزفي** الذي قد يتطلب نقل عدة وحدات من الدم والتحويل البولي في بعض الأحيان.
- **الناسور المثاني المهبلي** اللذي يتظاهر بالتسرب المستمر للبول ويشخص بتنظير المثانة.
- **الناسور الحالبي المهبل** الذي يتظاهر أيضاً بخروج البول بشكل مستمر ويظهر بالصور الظليلة للجهاز البولي.
- **تضيق الحالب** الذي يتظاهر باستسقاء كلوي مزدوج

## المعالجة الهرمونية
## HORMONAL THERAPY

- لقد تبين أن حالة مستقبلات الإستروجين *(estrogen (ER) receptor status)* في سرطان الثدي البدئي أو المنتقل هي ذات أهمية علاجية وانذارية.
- فضلاً عن ذلك فإن حالة مستقبلات الإستروجين والبروجسترون *(PR)* تمتلك أيضاً أهمية علاجية وانذارية في سرطان بطانة الرحم.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

## آلية تأثير الـ مستقبلات الهرمونية
## MECHANISM OF ACTION OF HORMONAL RECEPTORS

- تقوم معظم الهرمونات الستيروئيدية بتأثيراتها في النسج. المستهدفة من خلال التسلسل الآتي:

1 الانتشار المنفعل للهرمون عبر الغشاء الخلوي.
2. الارتباط النوعي مع المستقبل الهرموني في الهيولى
3 انتقال المعقد هرمون – مستقبل إلى النواة. 4. ارتباط المعقد بموقع متقبل على الكروماتين.
5. انتساخ الدنا بشكل يميز التفاعل الهرموني النوعي بحيث يؤدي إلى زيلادة أو إنقاص تركيب بروتينات معينة.

- يرتبط التاموكسيفن مع *ER* وينتقل إلى النواة حيث يرتبط بالكروماتين. وهو لا يؤثر في النسخ المورثي ومن ثم فهو يعد مضاداً للإستروجين من الناحية الوظيفية.

- يؤدي التعرض إلى الإستروجين إلى زيادة إنتاج كل من *ER* و *PR*، فـي حـين أن البروجسترون يثبط إنتاج كل من *ER* و*PR*

## التطبيقات السريرية
## CLINICAL APPLICATIONS

- نظراً إلى أن نمو الورم في المرضى الذين لديهم أورام تحتوي على كل من *ER* و *PR* يغلب أن يتحرض بالتعرض للإستروجين، فإن من الممكن للورم أن يتراجع إذا أبطل إنتاج الإستروجين داخليا لمنشأ، أو إذا تعرضت المريضة للبروجسترون أو مضادات الإستروجين.
- **وتبلغ نسبة الاستجابة للمعالجة الهرمونية في سرطان الثدي إيجابي مستقبلات ER و PR حـوالي 80%**، في حين أن هذه النسبة لا تزيد على *10%* في حالات الأورام الفقيرة بالمستقبلات.
- **تشاهد استجابة موضوعية للمعالجة بالبروجسترون في حوالي ثلث المرضى الذين لديهم سرطان بطانة رحم ناكس أو انتقالي.**
- ويغلب أن يكون العلاج بالبروجستينات فعالاً في الكارسينوما الغدية في بطانة الرحم جيدة التمايز مقارنة بالأورام سيئة التمايز، وذلك لأن الأورام جيدة التمايز هي تلك التي يغلب أن تحتوي على *ER* و *PR.*
- لقد تم العثور على *ER* و *PR* في بعض أنواع الكارسينوما الغدية المبيضية، وبخاصة الكارسينوما شبيهة البطانة، ولكن التطبيقات العلاجية لهذه الموجودات لا تزال بانتظار المزيد من الأبحاث

## تدبير الألم
## PAIN MANAGEMENT

- يعاني أكثر من *70%* من مرضى السرطان من ألم مهم في فترة ما من تطور الحالة المرضية لديهم.
- يتطلب التدبير المناسب للألم فهم فيزيولوجية الألم، آليات الألم، وعلم الأدوية الخاص بالمسكنات.
- **يمكن للألم المرافق للسرطانات النسائية أن ينتج عن الارتشاح في الأنسجة الرخوة، إصابة العظام، إصابة الأعصاب، التشنج العضلي )مثل تشنج البسواس(، الخمج بداخل أو قرب الكتلة الورمية، أو القولنجات المعوية.**
- تختلف المقاربة العلاجية حسب الآلية المسؤولة عن الألم.
- ينبغي توجيه الاهتمام للإجراء العلاجي النوعي الملائم لكل حالة على حدة، مثل المعالجة الشعاعية، المعالجة الكيماوية، الصادات، الإحصار الموضعي للأعصاب، أو الجراحة.
- **إن الأدوية ذات التأثير المحيطي، مثل الأسيتامينوفين )باراسيتامول( ينبغي ألا تحذف نهائياً من الوصفة المسكنة، وتعدّ التحاميل المستقيمية مفيدة إذا لم يكن الوارد الفموي جيداً.**
- حين ينتج الألم عن النقائل العظمية فإن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو مركبات البيفوسفونات تصبح مفيدة.

يتطلب التشنج العضلي إعطاء المرخيات العضلية مثل الديازبام، في حين أن القولنجات المعوية تتطلب معاكسلات الكولين مثل البوسولفان.

- ويصبح استخدام الأفيونيات ضرورياً في حالات الألم الشديد، بالرغم من أن الألم العصبي والتشنج العضلي لا تتحسن بشكل جيد بواسطة الأفيونيات. تتوفر مجموعة مختلفة من هذه المركبات. وبشكل عام يمكن إشراك الأفيونيات الضعيفة، مثل الكودئين، أو القوية، مثل المورفين، مع أحد الأدوية ذات التأثير المحيطي مثل الأسيتامينوفين أو الأسبرين.

- يعطى المورفين ذي التحرر الفوري، والذي أفضل ما يعطى بالطريق الفموي أو تحت الجلد، بفواصل منتظمة تبلغ *4* ساعات. **وتمثل مضغوطات المورفين ذات التحرر البطيء تطوراً مهماً في طريقة الإعطاء، إذ يكفي إعطاء جرعة واحدة كل 24 – 12 ساعة**، وتحدد الجرعة الإجمالية اللازمة خلال *24* ساعة من خلال استخدام المستحضرات ذات التحرر الفوري.

- يمثل الإمساك مشكلة حقيقية عند استخدام الأفيونيات، حيث ترفق بإعطاء المسهلات الوقائية.

- تتضمن الأفيونيات البديلة )والتي تعادل المورفين *5* ملغ( كلاً من أوكسيكودون *5)* ملغ(، هايدروموروفون *1)* ملغ(، بنتازوسين *45)* ملغ(، ومبريدين *75)* ملغ.(

- حين يكون الألم عصبي المنشأ يعطى مركب أفيوني مع دواء محيطي التأثير بالمشاركة مع أحد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، مضادات الاختلاج، أو الستيروئيدات القشرية

## قضايا نهاية الحياة
## END – OF – LIFE ISSUES

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

- حين يصبح موت المريضة أمراً محتملاً يتحول هدف الرعاية الطبية إلى السيطرة على الأعراض، الحفاظ على كرامة المريضة، واتاحة الوقت الكافي للتواصل مع أحباء المريضة.

- تعطى الأدوية تحت الجلد أو بالطريق المستقيمي، وتزال أي معدات أو أنابيب غير ضرورية لتسهيل التواصل مع الأحباء، وتركز الرعاية التمريضية بشكل خاص على مناطق الضغط، العناية بالفم، والمظهر العام.

- يمكن أن يكون التركين مفيداً إذا كانت المريضة متهيجة، كأن يعطى لورازبام تحت اللسان بجرعة *2.5 – 0.5* ملغ كل *6 – 4* ساعات.

- تتضمن القضايا المهمة من وجهة نظر المريضة تلقي التدبير الملائم للألم والأعراض الأخرى، تجنب الإطالة غير الضرورية لفترة الوفاة، تخفيف العبء الملقى على كاهل الطاقم الطبي، وتقوية العلاقات مع الأحباء.

# الفصل العاشر

# تشخيص سرطان عنق الرحم والآفات ما قبل السرطانية بواسطة الذكاء الاصطناعي

## مراجعة منهجية

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**الملخص:**
**الهدف:** تزداد احتمالية العلاج في الوقت المناسب لسرطان عنق الرحم مع الكشف المبكر عن الخلايا غير الطبيعية في عنق الرحم. وقد تم تطوير طرق آلية للكشف عن هذه الخلايا لأن التحديد اليدوي يتطلب أخصائيي علم أمراض ذوي خبرة، ويستغرق وقتًا طويلاً،
وعرضة للخطأ.
**الغرض من هذه المراجعة المنهجية** هو تقييم الأداء التشخيصي لتقنيات الذكاء الاصطناعي في التنبؤ بسرطان عنق الرحم والكشف عنه وتشخيصه،والآفات ما قبل السرطانية.
**المواد والأساليب:**
أُجريت عمليات بحث شاملة في ثلاث قواعد بيانات: *Medline*، و*Web of Science Core Collection* (الفهارس = *SCI-EXPANDED*، *SSCI*، *A & HCI*
النطاق الزمني)، و*Scopus* للعثور على الأوراق البحثية المنشورة حتى يوليو 2022.
تم تضمين المقالات التي طبقت أي تقنية من تقنيات الذكاء الاصطناعي في التنبؤ بسرطان عنق الرحم والكشف عنه وتشخيصه في هذه المراجعة.
لم يتم تطبيق أي قيود زمنية. تم البحث عن المقالات وفحصها وإدراجها وتحليلها وفقًا لإرشادات بنود الإبلاغ المفضلة للمراجعات المنهجية والتحليلات التلوية. النتائج:
أسفر البحث الأولي عن 2538 مقالة. بعد الفحص وتقييم الأهلية، تم إدراج 117 دراسة في المراجعة. وُجد أن تقنيات الذكاء الاصطناعي تلعب دورًا هامًا في فحص أنظمة الكشف عن آفات عنق الرحم ما قبل السرطانية والسرطانية.
تراوحت دقة الخوارزميات في التنبؤ بسرطان عنق الرحم بين 70% و100%. تميز تقنيات الذكاء الاصطناعي بين مسحات عنق الرحم السرطانية والطبيعية بدقة تتراوح بين 80% و100%. من المتوقع أن يكون الذكاء الاصطناعي أداة عملية للأطباء في التشخيص السريري الدقيق. بلغت حساسية الذكاء الاصطناعي في تنظير المهبل للكشف عن *CIN2+ 71.9-98.22%*، وبلغت خصوصيته 51.8-96.2%. الخلاصة: تُبرز هذه المراجعة الأداء المقبول لأنظمة الذكاء الاصطناعي في التنبؤ بسرطان عنق الرحم والآفات ما قبل السرطانية، أو فحصها، أو الكشف عنها، لا سيما في ظل ندرة المراكز المتخصصة أو الموارد الطبية. وبالاقتران مع التقييم البشري، يمكن للذكاء الاصطناعي أن يكون أداةً مفيدةً في تفسير مسحات عنق الرحم أو الصور.
**الكلمات المفتاحية:** الذكاء الاصطناعي؛ التنبؤ؛ الفحص؛ علم الخلايا؛ تنظير المهبل؛ سرطان عنق الرحم[10]

## ١. مقدمة

يُعد سرطان عنق الرحم رابع أكثر أنواع السرطان تشخيصًا ورابع سبب رئيسي للوفاة بالسرطان لدى النساء [١]، حيث يُسجل ٥٧٠,٠٠٠ حالة إصابة جديدة و٣١٠,٠٠٠ حالة وفاة سنويًا على مستوى العالم [٢]. يُعد سرطان عنق الرحم أكثر أنواع السرطان تشخيصًا في ٢٣ دولة حول العالم، وهو السبب الرئيسي للوفاة بالسرطان في ٣٦ دولة،

10 _

وتقع الغالبية العظمى من هذه الدول في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، وميلانيزيا، وجنوب أمريكا، وجنوب شرق آسيا. وتُعد منطقة أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى المنطقة ذات أعلى معدلات الإصابة والوفيات، حيث ترتفع المعدلات بشكل خاص في شرق أفريقيا (تسجل ملاوي أعلى معدل إصابة ووفيات في العالم)، وجنوب أفريقيا، ووسط أفريقيا. أما في أمريكا الشمالية، وأستراليا/نيوزيلندا، وغرب آسيا (المملكة العربية السعودية

والعراق)، فإن معدلات الإصابة أقل بـ ٧ إلى ١٠ مرات، بينما قد تختلف معدلات الوفيات بما يصل إلى ١٨ مرة [٣]. يُعد سرطان عنق الرحم قابلاً للوقاية بنسبة كبيرة نظرًا لمرحلته السابقة للتسرطن الطويلة،كما أنه قابل للشفاء إذا تم التعرف على العلامات وعلاجها في المراحل المبكرة [4-6]. تشمل استراتيجيات الوقاية الفعالة من سرطان عنق الرحم استخدام فحوصات الكشف المبكر للوقاية الأولية والثانوية، والتطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري *(HPV)*، والكشف المبكر عن الأورام داخل الظهارة العنقية وعلاجها [7-14]. لا يزال المعيار الذهبي لتشخيص سرطان عنق الرحم هو الخزعة الموجهة بالتنظير المهبلي، والتي يتم تحديد مرحلتها بناءً على الفحص السريري ونتائج فحوصات التصوير [15، 16]. على الرغم من أن هذه الاستراتيجية فعالة في الدول ذات الدخل المرتفع، إلا أن تطبيقها يتطلب بنية تحتية متطورة، بالإضافة إلى كوادر طبية متخصصة، مثل أخصائيي علم الأمراض، وأخصائيي علم الخلايا، وأخصائيي التنظير المهبلي [17-19]. لقد طُوِّرت العديد من برامج الفحص الفعّالة في الآونة الأخيرة [20]، إلا أن تطبيقها وصيانتها يعيقانها نقص عدد المتخصصين [21] وغياب بنية تحتية صحية ملائمة *[22]*.علاوة على ذلك، فإن الفحص اليدوي ليس دقيقًا دائمًا [23]، وقد يتسبب في عدم اكتشاف بعض الآفات لفترة معينة *[16]*.

يوفر الذكاء الاصطناعي تشخيصًا آليًا؛ وقد ثبتت إمكاناته الكبيرةفي حل هذه المشكلة [24]. وقد استُخدم الذكاء الاصطناعي على نطاق متزايد لتشخيص العديد من الأمراض في السنوات الأخيرة، بما في ذلك تصنيف الأورام الخبيثة الجلدية [25]، والتشخيص التصويري للأورام [26]، والكشف عن أمراض الشبكية وتصنيفها [27]، وسرطان الجهاز التناسلي الأنثوي [28]. وبفضل استخدام خوارزميات متطورة، يتمتع الذكاء الاصطناعي بالقدرة على التعرف على الصور، وتعلم التصنيفات، واستخراج السمات، ومعالجة البيانات بشكل مستقل [16، 29]. تشير الأبحاث إلى إمكانية استخدام تقنية الذكاء الاصطناعي لتقسيم السيتوبلازم وتحديد خلل التنسج الظهاري لعنق الرحم؛ ومع ذلك، لا يزال من غير المعروف مدى فعالية علم الخلايا المدعوم بالذكاء الاصطناعي في الفحص السكاني [30]. وقد ساهم تطبيق الذكاء الاصطناعي في الكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم في معالجة مشكلة ندرة الموارد البشرية وتعزيز دقة التشخيص [16]. في حين أن معظم التقنيات الداعمة للذكاء الاصطناعي في علم الأمراض إما في مرحلة التطويرأو في مرحلة الدراسات الرصدية، إلا أنها لا تُستخدم بشكل متكرر في الفحوصات الروتينية واسعة النطاق*[31]*ونظرًا للطلبات والتوقعات العالية لهذه الأدوات في الممارسة السريرية فإن الأدلة الداعمة للتشخيص القائم على الذكاء الاصطناعي تحتاج إلى مراجعة منهجية.

يهدف هذا الاستعراض إلى تقييم الأداء التشخيصي لتقنيات الذكاء الاصطناعي في سرطان عنق الرحم والآفات ما قبل السرطانية.

**٢. المواد والأساليب**

تم البحث عن المقالات المنشورة التي طورت أو تحققت من صحة تقنيات الذكاء الاصطناعي للتنبؤ بسرطان عنق الرحم، والكشف عنه، وتشخيصه، وذلك لإجراء مراجعة منهجية *(PROSPERO*

**٢.١. سؤال البحث:**

استندت المراجعة إلى سؤال البحث التالي: ما الذي نعرفه عن الذكاء الاصطناعي؟ وما مدى دقة تقنيات الذكاء الاصطناعي في الكشف عن سرطان عنق الرحم أو الآفات ما قبل السرطانية؟

### 2.2. استراتيجية البحث ومصادر المعلومات:

استُخدمت معايير *PRISMA* (بنود الإبلاغ المفضلة للمراجعات المنهجية والتحليلات التلوية) لتصميم الدراسة [32]. بحثنا عن المقالات ذات الصلة في قواعد البيانات الثلاث التالية:

*PubMed/MEDLINE*، و*Scopus*، و*Web of Science*.

استُخدمت الكلمات المفتاحية التالية للبحث في اكتوبر 2025: "الذكاء الاصطناعي"، بالإضافة إلى "سرطان عنق الرحم"، و"الورم داخل الظهارة العنقية *(CIN)*"، و"أورام عنق الرحم"، و"ورم عنق الرحم"، و"الخلايا الحرشفية غير النمطية ذات الأهمية غير المحددة"، و"الآفة الحرشفية داخل الظهارة عالية الدرجة *(HSIL)*"،

و"الآفة الحرشفية داخل الظهارة منخفضة الدرجة *(LSIL)*"،

"الخلايا الحرشفية غير النمطية ذات الأهمية غير المحددة"، و"مسحة بابانيكولاو"، و"نظام بيثيسدا"،

"الفحص"، و"التنبؤ"، و"علم الخلايا"، و"التنظير المهبلي"، و"الكشف"، و"التشخيص". كما استُخدمت كلمات *MeSH* المفتاحية وعوامل الربط المنطقية *(OR، AND)* لتحسين عملية اختيار النتائج.

### 2.3. معايير الإدراج والاستبعاد

أدرجنا جميع أنواع الدراسات الرصدية التي تتناول برامج فحص سرطان عنق الرحم وتشخيصه والتنبؤ به للكشف المبكر والمناسب، والتي أُجريت في أي مكان في العالم ونُشرت حصريًا باللغة الإنجليزية.استُبعدت الدراسات التي ركزت على الحيوانات، والدراسات الجينومية والجزيئية، وتجزئة النوى،والملامح الجينومية، والمؤشرات الحيوية، وتطور التغيرات الكروموسومية، وتوصيف التعبير الجيني، والمستشعرات الكهروضوئية، والتحليل الطيفي، والنماذج الرياضية، والتنبؤ بمسار سرطان عنق الرحم.كما استُبعدت الدراسات التي تناولت تجزئة الآفات السرطانية في صور الرنين المغناطيسي/التصوير المقطعي المحوسب، والمقالات غير كاملة النص وتقارير الحالات، والمراجعات، والتعليقات، ورسائل المحررين، وعروض المؤتمرات،والتقارير.قام ثلاثة من المؤلفين بتقييم عناوين و/أو ملخصات المقالات التي تم استرجاعها باستخدام طريقة البحث وتلك من مصادر إضافية بشكل مستقل،لإيجاد الدراسات التي تتناسب مع معايير هذه المراجعة المنهجية. تم إجراء مناقشة مع متعاون ثالث (خارجي) لحل أي خلافات حول أهلية مقالات محددة.

### *2.4.* اختيار الدراسات

. تم إجراء مناقشة مع متعاون ثالث (خارجي) لحل أي خلافات حول أهلية مقالات محددة. *2.4.* اختيار الدراسات قام ثلاثة مؤلفين بمراجعة نتائج البحث وفرزها واستخلاصها. تم استخدام برنامج *EndNote EndNote X9*، *Thomson*

*Reuters* لإدراج الدراسات وفرزها بناءً على معايير الإدراج. تم استخدام استراتيجية المؤلف الخبير الثالث لحل الخلافات في خطوة الفرز. تم اختيار الدراسات مبدئيًا وفقًا لمدى ملاءمة عناوينها وملخصاتها *(LA وAMM)*. ثم تم فحص النصوص الكاملة للتحقق من أهليتها *(LA وIA)*. قمنا بتضمين المقالات التي تناولت أي تشخيص لسرطان عنق الرحم والآفات ما قبل السرطانية. *2.5*. استخلاص البيانات وتجميعها تم استخلاص تفاصيل جميع المقالات والإبلاغ عنها من الدراسات باستخدام نموذج معياري مخصص تم اختباره مسبقًا لضمان اتساق هذه الخطوة لجميع الأبحاث.

## *2.5*. استخلاص البيانات وتجميعها

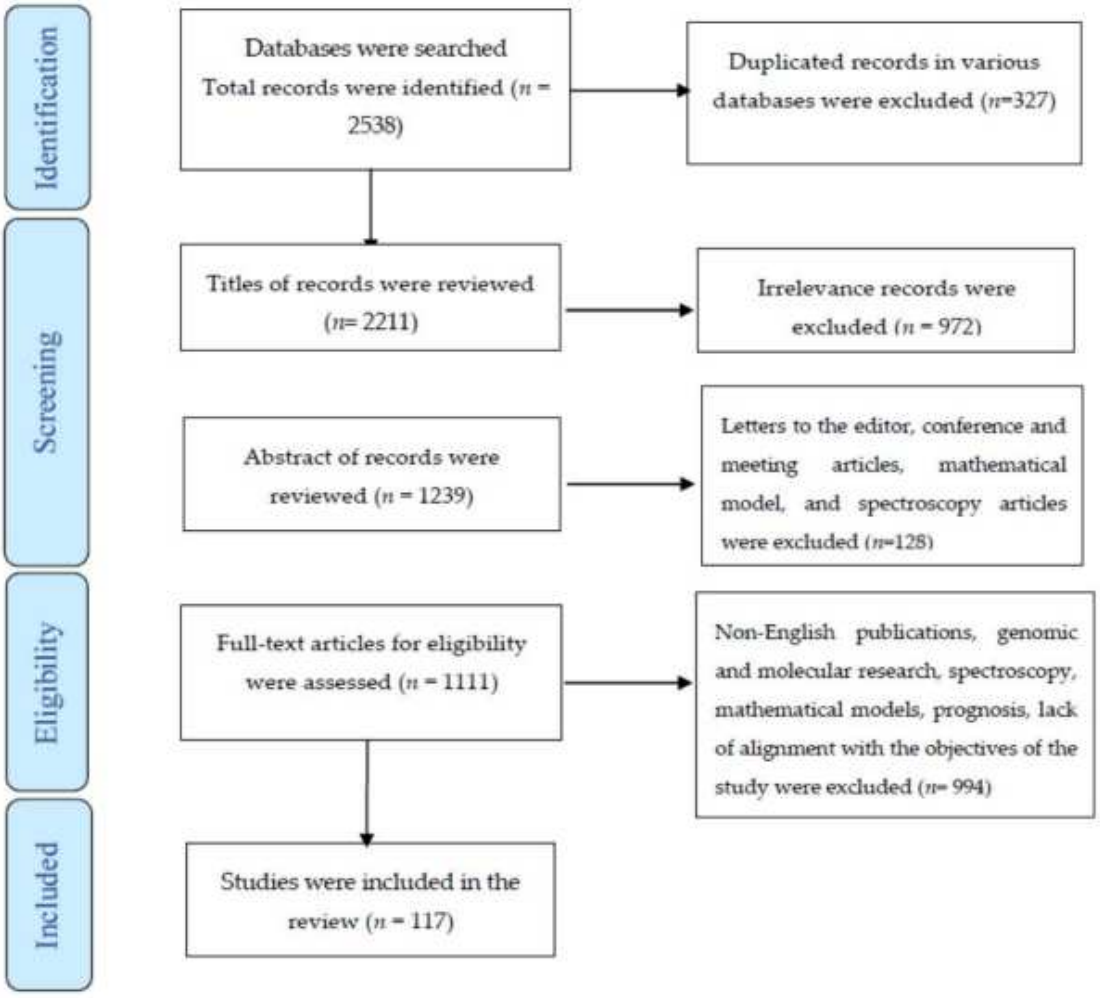
تم استخلاص تفاصيل جميع المقالات والإبلاغ عنها من الدراسات باستخدام نموذج معياري مخصص تم اختباره مسبقًا لضمان اتساق هذه الخطوة لجميع الأبحاث. استخلصت الباحثتان بياناتٍ مثل أسماء المؤلفين، وسنة النشر، وحجم العينة، والمنهجيات، ومجموعات البيانات، بشكلٍ مستقل. وتم توضيح أي اختلافٍ من خلال المناقشة (مع متعاونٍ خارجي عند الضرورة). ونظرًا لتنوع أساليب عرض التقارير، أجرينا تحليلاً سرديًا للدراسات.

## *3*. النتائج

### 3.1. نتائج البحث

عُثر على 2538 منشورًا في قواعد البيانات المختلفة، منها 327 منشورًا مكررًا. وبعد مراجعة عناوين وملخصات الأوراق المتبقية، استُبعد 1100 ورقة. ومن بين المقالات المتبقية، حُذفت 994 مقالة لعدم توافقها مع أهداف الدراسة. وفي النهاية، شملت المراجعة المنهجية 117 دراسة (الشكل 1).

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY




الشكل .1عملية فحص واختيار الدراسات ذات الصلة بناءً على بنود الإبلاغ المفضلة للمراجعات المنهجية والتحليلات التلوية.

### .*1.1.3*تطبيق الذكاء الاصطناعي في علاج سرطان عنق الرحم وفعاليته من حيث التكلفة:

منذ عام ،1997حين جري فحص سرطان عنق الرحم لأول مرة باستخدام الذكاء الاصطناعي، وحتى اليوم، ُطبقت خوارزميات تعلمُ آلي متنوعة للكشف عن سرطان عنق الرحم .[54-33، 30]وشملت نماذج التعلم الآلي الشائعة: التعلم العميق ، وخوارزمية أقرب الجيران ،*(KNN)*والشبكة العصبية الاصطناعية ،*(ANN)*وشجرة القرار ،*(DT)*والغابة العشوائية ،*(RF)*وآلة المتجهات الداعمة ،*(SVM)*والانحدار اللوجستي ،*(LR)*وتقنية إعادة أخذ العينات الاصطناعية للأقلية ،*(SMOTE)*والشبكة العصبية الالتفافية ،*(CNN)*والشبكة العصبية متعددة الطبقات ،*(MLP)*والشبكات العصبية العميقة ،*(DNN)*واختبار ،*PAPNET*وشبكة *ResNet )*الشبكة العصبية المتبقية أو مزيج من التقنيات) .[75-55، 46، 45، 39، 36]وقد تباين الوقت اللازم للتدريب والتنبؤ بسرطان عنق الرحم لكل خوارزمية بشكل ملحوظ. في دراسة كروتشكوفسكي وآخرون، تراوح الوقت اللازم لتدريب خوارزميات *CNN*و *Bayes Naïve*من 54.7مللي ثانية إلى 5320مللي ثانية. وتراوح وقت التنبؤ بسرطان عنق الرحم بواسطة خوارزميات *RF*و *Bayes Naïve*من 81.1مللي ثانية إلى 5.15مللي ثانية، واختلفت الدقة *[76]*.

أفاد إيلاكيا وآخرون أن متوسط زمن تصنيف آفات عنق الرحم بلغ 2.0ثانية باستخدام تقنية التعلم العميق الهجينة التي تجمع بين الشبكات التوليدية التنافسية للكشف عن الأجسام الصغيرة *(GAN-SOD)*والمشفر التلقائي المكدس المحّسن . [77]. *(SAE-F]*في السنوات الأخيرة، أدى التقدم السريع في تقنيات الذكاء الاصطناعي واستخدام الميزات الُمدمجة إلى خفض التكاليف والوقت وتكلفة التدريب ووقت الاستدلال بشكل كبير .[79، 78، 52[وقد ساهمت هذه التطورات في تحّسن ذلك من حيث وصول المريض إلى أخصائيي علم الأمراض المحترفين والتسليم السريع لنتائج علم الخلايا . [7]

مع ذلك، أُثيرت تساؤلات حول جدوى استخدام الذكاء الاصطناعي من حيث التكلفة في بعض الدراسات، نظرًا لأن تكلفة تقنيات الذكاء الاصطناعي تتجاوز بكثير تكلفة الفحص اليدوي. إضافةً إلى ذلك، تتطلب التقنيات الشائعة الاستخدام قاعدة بيانات ضخمة لتدريب نماذج التطبيق، وهذا يشكل عائقًا أمام تشخيص سرطان عنق الرحم *[80]*.

تم إنشاء المجموعات الأربع التالية من بين 117 دراسة اعتُبرت مناسبة للبحث: تطبيق الذكاء الاصطناعي في التنبؤ بسرطان عنق الرحم (عدد الدراسات = 22)، تطبيق الذكاء الاصطناعي في فحص سرطان عنق الرحم (عدد الدراسات = 25)، تطبيق الذكاء الاصطناعي في علم الخلايا (عدد الدراسات = 44)، والتنظير المهبلي (عدد الدراسات = 26) للكشف عن سرطان عنق الرحم.

### 3.1.2. تطبيق الذكاء الاصطناعي في التنبؤ بسرطان عنق الرحم يُعد تحديد المؤشرات التنبؤية أمرًا أساسيًا لإجراء تنبؤات دقيقة وذات مغزى [81].

تم إدخال تقنيات التعديل متعدد المتغيرات والانحدار المتعدد للتنبؤ (أي لتقدير القيمة المتوقعة لنتيجة معينة كدالة لقيم معينة للمتغيرات المستقلة) [83]. ركزت دراسات الذكاء الاصطناعي التي تستخدم مبادئ التعلم الآلي على خوارزميات التنبؤ بسرطان عنق الرحم *[63-55، 83-95]*.

كانت أهم العوامل المنبئة بسرطان عنق الرحم هي: العمر، والعمر عند أول ممارسة جنسية، وعدد الشركاء الجنسيين، وعدد مرات الحمل، والتدخين، ومدة التدخين (بالسنوات)، واستخدام موانع الحمل الهرمونية، ومدة استخدام موانع الحمل الهرمونية (بالسنوات)، واستخدام اللولب الرحمي، ومدة استخدام اللولب الرحمي (بالسنوات)، والأمراض المنقولة جنسيًا، ومدة الإصابة بالأمراض المنقولة جنسيًا (بالسنوات)، ومؤشر شيلر، ومؤشر هينسلمان، وفحص الخلايا، ووجود 15 نمطًا جينيًا عالي الخطورة من فيروس الورم الحليمي البشري [55-58، 60، 84]، والوضع الاجتماعي، والحالة الاجتماعية، والمستوى الصحي الشخصي، والمستوى التعليمي، وعدد الولادات القيصرية [63]. ومع ذلك، وفقًا لمورداوي وآخرون، فإن بعض خصائص عينات المرضى، بما في ذلك كمية الكحول المستهلكة ووجود فيروس نقص المناعة البشرية وفيروس الهربس البسيط من النوع الثاني، لا يمكن اعتبارها عوامل تنبؤ موثوقة *[95]*.

استنادًا إلى البيانات الموضحة في الجدول 1، تراوحت دقة الخوارزميات في التنبؤ بسرطان عنق الرحم من 70% إلى 100% [55-60، 62، 83-95]. ويُبين الجدول 1 تطبيق الذكاء الاصطناعي للتنبؤ بسرطان عنق الرحم.

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results | Drawbacks of Studies |
|---|---|---|---|---|---|
| Kahng et al., 2015 [55] | 731 | SVM | Patient records (PAP smear report, age, and the presence of high-risk HPV genotypes) | Four features (PAP, HPV16, HPV52, and HPV35) were found to be the most effective in predicting cancer. | Not reported |
| Al-Wesabi et al., 2018 [56] | 858 | DT and KNN | 858 samples and 32 features, as well as four classes | When factors including age, first sexual intercourse, pregnancies, smoking, hormonal contraceptives, and genital herpes were taken into account, the accuracy of cancer prediction was 97%. | Not reported |
| Dillak et al., 2018 [83] | 400 | RPNN and COA | Subjects (of which 250 were used for training and 150 were used for testing) | The accuracy of the suggested method was 96%. | Not reported |

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results | Drawbacks of Studies |
|---|---|---|---|---|---|
| Ahmed et al., 2019 [57] | 858 | RFE and RF | Patient record (age, age at first sexual intercourse, number of sexual partners, pregnancies, Schiller, Hinselmann, cytology) smoking, smoking in years, IUD, IUD use in years, STDs, years of STDs, and hormonal contraceptives (years). | With an accuracy of 91.04%, this model successfully identified six risk variables for cervical cancer: Schiller, Hinselmann, cytology, first sexual experience (age), number of pregnancies, and age. | Not reported |
| Alam et al., 2019 [58] | 858 patients | DMT and SMOTE | Patient records (age, pregnancies, smoking patterns, chronological records of STDs, and contraceptive usage) | A very high prediction was noted for Boosted DT, which had an AUROC of 0.978. | Not reported |
| Chen et al., 2019 [59] | 365 patients | Boruta algorithm and RF | The age of the patient, uterine cervix images, ThinPrep Pap test, and HPV test | The proposed multi-modal diagnostic approach provides the final diagnosis with 83.1% accuracy | The main limitations of this study were the small sample size and the unbalanced distribution of the patient population |
| Garg et al., 2019 [84] | - | REPTree | 32 essential clinical characteristics, including age, the use of hormonal contraceptives, the number of sexual partners, pregnancies, smoking, etc., as well as four classifications (Hinselmann, Schiller, cytology, and biopsy) | Age, the use of hormonal contraceptives, age at the first sexual encounter, genital herpes. STDs, number of pregnancies, and smoking are the main predictive factors that improve classification in comparison with other factors. | Not reported |
| Geetha et al., 2019 [60] | 858 cases | RF, SMOTE and PCA | Patient data with 32 risk factors and four objective variables: Hinselmann, Schiller, cytology, and biopsy | When factors including age, first sexual encounter, pregnancy, smoking, hormonal contraceptives, and STDs such as genital herpes were taken into account, the accuracy of cancer prediction was 97%. | SMOTE was only applied to two-dimensional data. SMOTE loses effectiveness as dimensions increase since adjacent nodes are not taken into account, leading to overlapping and inaccurate results. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results | Drawbacks of Studies |
|---|---|---|---|---|---|
| Alsmariy et al., 2020 [62] | 858 cases | SMOTE | 32 risk factors (demographic, habits, and historical medical records) with four target variables (Hinselmann, Schiller, cytology, and biopsy) | The accuracy, sensitivity, and PPA ratios of all target variables were increased in the SMOTE voting model by 0.93%, 5.13%, 39.26%, and 29%, respectively.Using the PCA technique shortened the time taken to execute computations and also improved the effectiveness of the model. | Not reported |
| Asadi et al., 2020 [63] | 145 patients | SVM, QUEST, C&R tree, MLP and RBF | Patient data with 23 attributes | The percentages of MLP's accuracy, sensitivity, specificity, and AUC are 90.90, 90.00, 91.67, and 91.50. The level of personal health, marital status, socioeconomic standing, dose of contraceptives used, education level, and the number of caesarean deliveries were all found to be significant predictors in all algorithms. | Not reported |
| Ijaz et al., 2020 [88] | 858 patients | DBSCAN, SMOTET, RF, iForest | Sexual partners, first sexual encounter, pregnancies, smoking, hormonal contraception, IUDs, STDs, CIN, HPV, and four objective variables: Hinselmann, Schiller, cytology, and biopsy. | DBSCAN with SMOTE and DBSCAN with SMOTETomek were outperformed by combinations of iForest with SMOTE and iForest with SMOTETomek. | Algorithm (which was a combination of outlier technique and became balancing with RF) ran more slowly and required more memory. |
| Kar et al., 2019 [85] | 15 samples | NFS | Patients' records | The application of NFS for early-stage detection of cervical cancer produced satisfactory results with 100% accuracy. | Not reported |
| Kumar Suman and Hooda, 2019 [96] | 858 patients | RF, Neural Network, SVM, AdaBoost, Bayes Net, DT | Patient demographics, habits and medical records | The accuracy and AUC of the Bayes Net algorithm were 96.38% and 0.95, respectively. | Not reported |
| Nithya et al., 2019 [61] | 858 patients | C5.0, RF, Rpart, KNN and SVM | Patient data with 36 attributes (32 input features and 4 target variables: Hinselmann, Schiller, cytology, biopsy) | Overall, C5.0 and RF classifiers identified women presenting clinical signs of cervical cancer fairly accurately and thoroughly. | Not reported |
| Tian et al., 2019 [86] | 34 paired samples | MLA (RF) | Adjacent cervical tissues of 14 CIN2+, 10 HPV+ and 10 CIN1 patients. | The probability of accuracy was 0.814 for CIN2+, and 0.922 for HPV+ and CIN1. | The sample size was small. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results | Drawbacks of Studies |
|---|---|---|---|---|---|
| Khan et al., 2021 [93] | 858 records | XGBoost, AdaBoost, and RF | Data on 32 risk variables for cervical cancer, including age, cancer, CIN, HPV, and characteristics with no missing values and four targets (Hinselmann, Schiller, cytology, and biopsy) | When compared to 30 features, the performance of the Hinselmann test with the chosen feature produced better results and can be used to diagnose cervical cancer. The accuracy, sensitivity, specificity, PPA, and NPA values for the +e model were 98.83, 97.5, 99.2, 99.17, and 97.63, respectively. | The dataset suffers from huge imbalance, and augmented data was generated using SMOTE. |
| Mehmood et al., 2021 [94] | 858 instances | RF and *shallow neural network* | Demographic data, patient behaviors, and medical history | CervDetect predicted cervical cancer with an accuracy of 93.6%, false-positive and negative rates of 6.4% and 100%, respectively. | Not reported |
| Mudawi et al., 2022 [95] | 585 persons | MLA | Demographics, medical background, and risk factors such as age, IUD use, smoking, STDs, and others. | The RF, DT, adaptive boosting, and gradient boosting algorithms yielded the maximum classification score of 100% for the prediction of cervical cancer. SVM, on the other hand, achieved an accuracy of 99%. | Since the DT method is extremely unstable, even a small change in the data will significantly change the layout of the best decision tree. It is insufficiently reliable SMOTE. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results | Drawbacks of Studies |
|---|---|---|---|---|---|
| Alsmariy et al., 2020 [62] | 858 cases | SMOTE | 32 risk factors (demographic, habits, and historical medical records) with four target variables (Hinselmann, Schiller, cytology, and biopsy) | The accuracy, sensitivity, and PPA ratios of all target variables were increased in the SMOTE voting model by 0.93%, 5.13%, 39.26%, and 29%, respectively.Using the PCA technique shortened the time taken to execute computations and also improved the effectiveness of the model. | Not reported |
| Asadi et al., 2020 [63] | 145 patients | SVM, QUEST, C&R tree, MLP and RBF | Patient data with 23 attributes | The percentages of MLP's accuracy, sensitivity, specificity, and AUC are 90.90, 90.00, 91.67, and 91.50. The level of personal health, marital status, socioeconomic standing, dose of contraceptives used, education level, and the number of caesarean deliveries were all found to be significant predictors in all algorithms. | Not reported |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Asadi et al., 2020 [63] | 145 patients | SVM, QUEST, C&R tree, MLP and RBF | Patient data with 23 attributes | The percentages of MLP's accuracy, sensitivity, specificity, and AUC are 90.90, 90.00, 91.67, and 91.50. The level of personal health, marital status, socioeconomic standing, dose of contraceptives used, education level, and the number of caesarean deliveries were all found to be significant predictors in all algorithms. | Not reported |
| Ijaz et al., 2020 [88] | 858 patients | DBSCAN, SMOTET, RF, iForest | Sexual partners, first sexual encounter, pregnancies, smoking, hormonal contraception, IUDs, STDs, CIN, HPV, and four objective variables: Hinselmann, Schiller, cytology, and biopsy. | DBSCAN with SMOTE and DBSCAN with SMOTETomek were outperformed by combinations of iForest with SMOTE and iForest with SMOTETomek. | Algorithm (which was a combination of outlier technique and became balancing with RF) ran more slowly and required more memory. |
| Weegar, 2020 [89] | 1321 patients with cervical cancer | LSTM neural network | Clinical codes, lab findings, and free text notes on patients, taken from electronic health records. | FR achieved the best results with an AUC of 0.70. | Not reported |
| Asaduzzaman et al., 2021 [90] | 161 patients | ML models | Risk factors for cervical cancer included children, age at first sexual encounter, husband's age, Pap tests, and age. | The best scores were noted for LR (84.8%) and Sklearn (79.3%). | Not reported |
| Ilyas et al., 2021 [91] | 858 subjects | DT, SVM, RF, KNN, NB, MP, J48 Trees, and LR | Three target variables and cervical cancer risk factors: Hinselmann, Schiller, and cytology | The study shows a high prediction accuracy to 94%, which is significantly higher than the prediction accuracies of individual classification methods tested on the same benchmarked datasets. | Not reported |
| Jahan et al., 2021 [92] | 858 patients' cases for 32 features | MLP, RF, KNN, DT, LR, SVC, GB, and AdaBoost | Demographics, behaviors, and medical records, as well as four target variables: Hinselmann, Schiller, cytology, and biopsy | Classification models claim the highest accuracy for specific top features such as multilayer perceptrons. The highest accuracy was 98.10% for 30 features. | Not reported |

الاختصارات: *AUC:* المساحة تحت منحنى *ROC*، *CCPM:* نموذج التنبؤ بسرطان عنق الرحم، *CIN:* خلل التنسج داخل الظهارة العنقية، شجرة *R&C:* التصنيف والانحدار، *COA:* خوارزمية تحسين الفوضى، *DL:* التعلم العميق، *DMT:* تقنيات استخراج البيانات، *DT:* شجرة القرار، *XGBoost:* تعزيز التدرج، *HPV:* فيروس الورم الحليمي البشري، *IUDs:* اللوالب الرحمية، *KNN:* أقرب الجيران *LSTM:* ، *k* الذاكرة طويلة المدى قصيرة المدى، *LR:* الانحدار اللوجستي، *ML:* التعلم الآلي، *MLA:* خوارزمية التعلم الآلي، *MLP:* الشبكة العصبية متعددة الطبقات، *NFS:* النظام العصبي الضبابي، *NB:* بايز الساذج، *smear PAP:* اختبار بابانيكولاو، *PCA:* تحليل المكونات الرئيسية، *QUEST:* شجرة إحصائية *SVM:* ، سريعة وغير متحيزة وفعالة، *RF:* الغابة العشوائية، *RFE:* إزالة الميزات المتكررة، *RPNN:* الشبكة العصبية متعددة الحدود ريدج الشبكة، *SMOTE:* تقنية أخذ عينات زائدة اصطناعية للأقليات، *STDs:* الأمراض المنقولة جنسياً آلة المتجهات الداعمة.

### 3.1.3تطبيق الذكاء الاصطناعي في فحص سرطان عنق الرحم :

يُعد الفحص وسيلة لتحديد الأشخاص الأصحاء ظاهريًا والذين قد يكونون ً أكثر عرضة للإصابة بحالة مرضية معينة . [97]يجب أن يكون اختبار الفحص حسا ًسا ودقي ًقا . يجب أن تتجاوز حساسية اختبار الفحص ً *95%*إذا كانت خصوصيته أقل من أو تساوي ،95%والعكس صحيح (يجب أن تكون الخصوصية أكبر من 95%إذا كانت الحساسية ، *95%)*وذلك للكشف عن عدد أكبر من الحالات الإيجابية الحقيقية مقارنة بالحالات الإيجابية الكاذبة عندما يكون معدل انتشار المرض ً أقل من أو يساوي 5%)وهو ما يشمل غالبية فئات السكان الخاضعين للفحص). لا تفي معظم اختبارات الفحص بهذا المعيار العالي، مما يعني أن برنامج الفحص يتحمل تكاليف العديد من النتائج الإيجابية الكاذبة .[98] أسفر استخدام الذكاء الاصطناعي في فحص سرطان عنق الرحم عن نتائج متضاربة. ففي بعض الدراسات، ل قل استخدام الذكاء ّ الاصطناعي من النتائج السلبية الكاذبة مقارنة بالطرق التقليدية .[33]بينما أشارت دراسات أخرى إلى زيادة في النتائج السلبية الكاذبة ً *[35]*.

ومع ذلك، لم تسجل تحقيقات أخرى أي فرق بين الذكاء الاصطناعي والأساليب التقليدية .[37]مع ذلك، لم تُظهر دراسات أخرى أي فرق بين الذكاء الاصطناعي والطرق التقليدية *[37]*. أفادت ميشيلن وزملاؤها [34] بعدم وجود فرق يُعتد به إحصائيًا بين الكشف اليدوي وفحص *PAPNET* لسرطان عنق الرحم الغازي و*HSIL*. ومن المثير للاهتمام أن هذه التناقضات لوحظت أيضًا في دراسات سابقة [33، 35، 37]. في الآونة الأخيرة، كان أداء الذكاء الاصطناعي في فحص سرطان عنق الرحم أفضل من أداء الطرق التقليدية واليدوية *[38]*، 42، 53]. مع حساسية مماثلة وخصوصية أعلى بكثير مقارنةً بكل من فحص *PAP* والفحص اليدوي المزدوج، أظهر الفحص المزدوج القائم على الذكاء الاصطناعي نتائج إيجابية أقل من الفحص الخلوي والفحص اليدوي المزدوج *[53]*. قد يُعزى الأداء الأفضل للذكاء الاصطناعي في الدراسات الحديثة إلى النهج الهجين الجمعي، والخوارزميات والتقنيات المُدمجة، ودرجة الخلايا الحرشفية داخل الظهارة الآفات [38، 39، 46]. أفاد ساروار وآخرون [38] أن تقنية التجميع الهجينة تفوقت على جميع الخوارزميات الأخرى، وأظهرت كفاءة فحص تقارب 98%. ووفقًا لباو وآخرون [30]، بلغ معدل التوافق الإجمالي بين القراءة اليدوية والذكاء الاصطناعي في الكشف عن خلل التنسج العنقي 94.7% (بفاصل ثقة 95% يتراوح بين 94.5% و94.8%)، وكان معامل كابا 0.92 (0.91-0.92). علاوة على ذلك، ازداد أداء الذكاء الاصطناعي في الكشف عن خلل التنسج العنقي من الدرجة الثانية فما فوق مع ازدياد شدة التشوهات المكتشفة في الفحص الخلوي. تتراوح دقة الذكاء الاصطناعي في الكشف عن خلل التنسج العنقي من الدرجة الأولى إلى الثالثة وسرطان الغدد الموضعي بين 67% و98.27% *[39-41]*. يوضح الجدول 2 تطبيق الذكاء الاصطناعي في فحص سرطان عنق الرحم.

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الجدول 2. خصائص الدراسات حول استخدام الذكاء الاصطناعي في فحص سرطان عنق الرحم

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
|---|---|---|---|---|
| Jenny et al., 1997 [33] | 516 | PAPNET scan | Women's cervical smears with abnormal histopathological diagnoses | In conventional screening, the false negative rate fell from 5.7% to 0.8%. |
| Mango et al., 1998 [35] | Over 10,000 | PAPNET vs. conventional microscopic rescreening | Cervical smear | The false negative yield was 6.2% (142/2293) when applying NNA analysis, as opposed to 0.6% (82/13761) when using conventional rescreening. |
| Michelow et al., 1997 [34] | 3106 | PAPNET system vs. manual screening | Consecutive normal and abnormal cervical smears | In low-grade lesions, the PAPNET significantly outperformed traditional screening (89.6% vs. 63.8%, respectively). There was no significant difference between PAPNET and manual detection for more serious abnormalities, such as HSIL or invasive cancer (87.5% vs. 94.6%). |
| Sherman et al., 1998 [36] | 7323 | PAPNET system vs. conventional microscopic screening | ThinPrep slides of women participating in a population-based study | In the hypothetical scenario, 4.3% and 6.5% of women would have been referred for colposcopy by PAPNET-assisted and manual screening, respectively. Smears taken from women with high-grade SIL or carcinoma were correctly identified by PAPNET-assisted cytological screening. |
| Nieminen et al., 2003 [37] | 108,686 | PAPNET system vs. conventional method | Cervical smears | Papnet was able to recognize 92.5% of normal cytologies, while conventional smears had a specificity of 92.9%. |
| Sarwar et al., 2016 [38] | 8091 | Novel hybrid ensemble technique | Cervical smears | Algorithms developed using a digital database demonstrated efficiencies in the range of 93% to 95%, whereas multi-class problem algorithms showed efficiencies in the range of 69% to 78%. The hybrid ensemble approach outperformed all other algorithms and achieved an efficiency of approximately 98% for 2-class problems and approximately 86% for 7-class problems. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
|---|---|---|---|---|
| Kudva et al., 2018 [39] | 102 | SVM and DT | Digitized cervical images from screening | This algorithm had a sensitivity of 99.05%, specificity of 97.16%, and accuracy of 97.94%. |
| Hu et al., 2019 [40] | 9406 | DL-based visual evaluation algorithm | Digitized cervical images from screening | AI identified cumulative precancerous/cancer cases with greater accuracy than conventional cytology ((AUC 1/4 0.91) vs. (AUC 1/4 0.71)). |
| Sompawong et al., 2019 [41] | 1024 | Mask Regional CNN (Mask R-CNN) | Pap smear histological slides | The obtained results had a sensitivity, specificity, and accuracy of 72.5%, 94.3%, and 89.8%, respectively. |
| Bao et al., 2020 [30] | 98,549 | AI-assisted cytology system vs. manual reading | Pap smear histological slides | Overall, 94.7% of manual readings and AI results concurred. The CIN2+ detection rate increased with the severity of cytological abnormalities, based on both manual reading and AI. AI-assisted cytology was 5.8% more sensitive for CIN2+ detection than manual reading and had a slightly lower specificity than the latter. |
| Hussain et al., 2020 [87] | 1670 images | DL | A hospital-based dataset of Pap smear samples | The suggested method is assessed using three datasets: the Herlev, conventional, and liquid-based cytology datasets. The ensemble classifier produced the best results with 0.989 accuracy, 0.978 sensitivity, and 0.979 specificity. |
| Hu et al., 2020 [42] | 7334 | AVE | Cervigram images | By refactoring to a new deep learning-based detection framework, the core AVE algorithm can be operated in approximately 30 s with equivalent accuracy on a basic smartphone. On a low-end smartphone, an image quality algorithm can identify the cervix and evaluate image quality in about one second with an AUC of 0.95 on the ROC curve. |
| Sahoo et al., 2020 [43] | 256 | 2D MFDFA | Low-coherence images | The specificities and sensitivities between normal and CIN1, CIN1 and CINII, and normal and CIN2 were found to be 94%, 88%, and 93%; and 96%, 98%, and 100% respectively. |
| Saini et al., 2020 [44] | 800 | ColpoNet | Colposcopy images | ColpoNet achieved an accuracy of 81.353%. ColpoNet outperformed AlexNet, VGG16, ResNet50, LeNet, and GoogleNet. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Sanyal et al., 2020 [45] | 1838 | CNN | Microphotographs from cervical smears | The accuracy, sensitivity, specificity, PPV, and NPV by CNN were 95.46%, 94.28%, 96.01%, 91.66%, and 97.30%, respectively. False positives were reported when the CNN failed to recognize overlapping cells (2.7% microphotographs). |
| Win et al., 2020 [46] | 917 Herlev datasets and 966 SIPaKMeD | RF, LD, SVM, KNN, boosted trees, and bagged trees | Pap smear images | Using the SIPaKMeD dataset, the two-class classification accuracy was 98.27%, while the five-class classification accuracy was 94.09%. |
| Xiang et al., 2020 [47] | 1014 | YOLOv3 | Annotated cervical cell images | On cervical cell image-level screening, the model yielded a sensitivity of 97.5% and a specificity of 67.8%. Produced a cervical cell-level diagnosis with a best mean average precision of 63.4%. |
| Xue et al., 2020 [48] | 3221 women | AVE | 7587 filtered images fromMobileODT | For all ROC curves, the AUC values for discrimination of the most likely precancerous cases from the least likely cases were above 0.90. AVE is able to classify images of the cervix with confidence scores that are strongly related to expert evaluations of severity for the same images. |
| Cheng et al., 2021 [49] | 1170 patient-wise | WSI | Cervical smear slides | Achieved 95.1% sensitivity and 93.5% specificity for classifying slides, which compares favorably with the average performance of three independent cytopathologists. Additionally, it was able to identify the top 10 lesion cells on 447 positive slides with an 88.5% true positive rate. |
| Holmstrom et al., 2021 [31] | 740 | DLS | Smears of HIV-positive women | For the detection of cervical cellular atypia, sensitivities were 95.7% compared with the pathologist's assessment of digital slides, and 100% compared with the pathologist's assessment of physical slides. Specificities were 84.7% compared with the pathologist's assessment of digital slides, and 78.4% compared with the pathologist assessment of physical slides. The corresponding AUCs were 0.94 and 0.96. Accuracy and NPV were both high, especially for the detection of high-grade lesions. Compared to the pathologist's evaluation of digital slides, there was a significant level of interrater agreement. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
|---|---|---|---|---|
| Tan et al., 2021 [50] | 13,775 | Robust DCNN model | ThinPrep cytology test | With an AUC of 0.67, the proposed cervical cancer screening system had a sensitivity and specificity of 99.4% and 34.8%, respectively. |
| Tang et al., 2021 [51] | 10,601 cases | Manual reading compared with AI assistance | Abnormal cervical epithelial cells | Sensitivity for the detection of LSIL and HSIL increased remarkably from 0.837 to 0.923 and 0.830 to 0.917, respectively. |
| Wang et al., 2021 [52] | 143 images | DL-based cervical lesions diagnosis system | De-identified, digitized whole-slide images of conventional Pap smear samples | A high precision (0.93), recall (0.90), F-measure (0.88), and Jaccard index (0.84) were achieved with the DL-based technique. According to the run-time analysis, the suggested technique processes a WSI in only 210 s, which is 20 times faster than U-Net and 19 times faster than SegNet. |
| Wentzensen et al., 2021 [53] | 4253 patients | Cloud-based whole-slide imaging platform with a deep-learning classifier compared with conventional Pap and manual DS | Cervical images | AI-based DS had a lower positive rate than cytology and manual DS, equal sensitivity, and much higher specificity when compared to both Pap and manual DS. When compared to Pap, AI-based DS reduced referrals to colposcopy by 31% (41.9% vs. 60.1%). |
| Fu et al., 2022 [54] | 2160 women | DL | Cervical images | With an AUC of 0.921, the cross-modal integrated model achieved the best performance. |

الاختصارات: الذكاء الاصطناعي: *AI*، الخلايا الحرشفية غير النمطية ذات الأهمية غير المحددة: *ASCUS*، مساحة تحت منحنى *ROC: AUC-ROC*، التقييم البصري الآلي: *AVE*، خلل التنسج داخل الظهارة العنقية: *CIN*، الشبكة العصبية الالتفافية: *CNN*، الشبكة العصبية الالتفافية العميقة: *DCNN* الشبكة العصبية الالتفافية العميقة: *DCNN* التعلم العميق: *DL*، نظام التعلم العميق: *DLS*، التلوين المزدوج: *DS*، شجرة القرار: *DT*، الآفة الحرشفية داخل الظهارة عالية الدرجة: *HSIL* الآفة الحرشفية داخل الظهارة منخفضة الدرجة: *LSIL* خوارزمية أقرب جار: *KNN* التمييز الخطي: *LD*، الشبكة العصبية الالتفافية القائمة على منطقة القناع: *Mask-RCNN* تحليل التذبذب متعدد الكسور تحليل التذبذب

المُعدَّل: *MFDFA* مُسرِّع الشبكة العصبية: *NNA* القيمة التنبؤية السلبية: *NPV* القيمة التنبؤية الإيجابية: *PPV* القيم التنبؤية الإيجابية ، *RF:* الغابة العشوائية، *ROC:* منحنى خصائص تشغيل المستقبل، *SIL:* الآفات الحرشفية داخل الظهارة ، *SVM:* آلة المتجهات الداعمة، *VIA:* الفحص البصري لعنق الرحم باستخدام حمض الخليك، *WSI:* صورة الشريحة الكاملة القائمة على الشبكة ، *YOLOv3:* أنت تنظر مرة واحدة فقط.

### 3.1.4. تطبيق الذكاء الاصطناعي في علم الخلايا للكشف عن سرطان عنق الرحم

يُعدّ تحليل صور خلايا عنق الرحم مهمةً شاقةً ومعقدةً وتستغرق وقتًا طويلاً [99]. ويُعتقد أن التشخيص بمساعدة الحاسوب يُسهّل هذه العملية لأنه يُمكنه تقليل معدل التشخيص الخاطئ، كما يُخفف عبء العمل على أخصائيي علم الخلايا [100]. ولذلك، تناولت العديد من الدراسات موضوع التشخيص الآلي لسرطان عنق الرحم *[68-64*، 74، 75، 80، 101-136*]*. وأظهرت هذه الدراسات أن الطرق المدعومة بالذكاء الاصطناعي واعدة، وحققت حساسيةً ونوعيةً عاليتين في الفحص السريري لخلايا عنق الرحم [66، 126]. وفي دراسةٍ سريريةٍ متعددة المراكز قائمة على الملاحظة أجراها باو وآخرون، كشف الفحص بمساعدة الذكاء الاصطناعي عن عددٍ أكبر بكثير من آفات *CIN 2 (92.6%)* و*CIN 3+ (96.1%)* مقارنةً بالفحص اليدوي، أو بمعدلٍ مماثلٍ له. بالمقارنة مع خبراء علم الخلايا، أظهرت القراءة بمساعدة الذكاء الاصطناعي حساسية مماثلة (حساسية نسبية 1.01) وخصوصية أعلى (خصوصية نسبية 1.26) [66]. قارن كاو وزملاؤه [130] أداء القراءة بمساعدة الذكاء الاصطناعي بأداء أربعة أخصائيي علم أمراض. كان لدى أول اثنين من أخصائيي علم الأمراض خبرة عمل لمدة 4 سنوات، بينما كان لدى الثالث والرابع خبرة عمل لمدة 7 و10 سنوات على التوالي. حقق النموذج المقترح مساحة تحت منحنى خصائص تشغيل المستقبل *(AUROC)* قدرها 0.99، ودقة التشخيص 98.0%، وهي نسبة تُضاهي دقة أخصائي علم الأمراض ذي الخبرة التي تمتد لعقد من الزمن *(93.7%).*

بالإضافة إلى ذلك، احتاج أخصائيو علم الأمراض في المتوسط إلى 14.83 ثانية لتشخيص كل صورة، مقارنةً بـ *0.04* ثانية فقط باستخدام طريقة الذكاء الاصطناعي. في الواقع، كانت القراءة بمساعدة الذكاء الاصطناعي أسرع بحوالي 380 مرة من القراءة التي يقوم بها أخصائي علم الأمراض التقليدي. تمكنت خوارزميات الذكاء الاصطناعي من التمييز بين مسحات عنق الرحم الطبيعية والسرطانية بدقة تتراوح بين 80 و100% *[68,110,111,113,115,116,119,120,125,127,130,131,135,137].*

يوضح الجدول 3 تطبيق الذكاء الاصطناعي في علم الخلايا للكشف عن سرطان عنق الرحم.

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
|---|---|---|---|---|
| Sherman et al., 1994 [101] | 20 | PAPNET system vs. conventional microscopy screening | Cervical smears | Each PAPNET analysis (conducted by pathologists) identified SILs in 10 individuals who were missed in the initial screening and selected smears for rescreening in 19 (95%) of 20 patients. |
| Kok and Boon, 1996 [102] | 25,767 conventional and 65,527 PAPNET smears | PAPNET system vs. conventional screening | Cervical smears | The consistency of screening was much higher for PAPNET than for traditional screening with regard to invasive cancer and high-grade SIL smears. A higher screening sensitivity was demonstrated by the higher positive results for invasive and in situ cancer on histology. |
| Cenci et al., 1997 [103] | 3000 | PAPNET system | Conventional cervical smears | PAPNET detects false negative cytological errors rapidly and accurately. |
| Doornewaard et al., 1997 [64] | 46 cases, 920 control smears | PAPNET system | Histologically confirmed CIN3 or carcinoma | Twenty percent of negative smears were positive. Two were reclassified as high-grade and seven as low-grade squamous intraepithelial lesions. In the 920 smears that constituted the control group, 1 of the 31 initially positive smears was misidentified. Fourteen newly discovered positive cases (1.6%) were found in the control group of 889 negative smears; all of these were low-grade SIL. |
| Kemp et al., 1997 [104] | 344 slides for cell-by-cell classification, 395 slides for slide-by-slide classification | Linear discriminant functions, feed-forward neural networks, Quickprop algorithm | Conventional spatula-collected cervical cell smears | For the test data, a linear discriminant function had an accurate classification rate of 61.6%, whereas neural networks had a cell-by-cell score of up to 72.5%. Neural networks achieved a high rate of 76.2% valid classifications, and the discriminant function achieved a mere 67.6%. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
|---|---|---|---|---|
| Koss et al., 1997 [105] | 487 negative smears | PAPNET testing system | Archival negative smears (index smears) from 228 women with biopsy-proven high-grade precancerous lesions or invasive cervical carcinoma | PAPNET enhanced the detection rate of SILs in control smears by 25% and raised the yield of quality control rescreening by 5.1 times when compared to historical performance data from various participating laboratories. |
| Keenan et al., 2000 [106] | 230 | ML | Smears | 62.3% of the CIN cases had the proper category assigned to them. |
| Dickman et al., 2001 [107] | 8 training images, 8 test images | GTV system | Cervigrams, 35-mm colpophotographs and direct computer-captured colposcopy images | GTV achieved 100% sensitivity and 98% specificity in detecting CIN3 after being trained on one set of photos and tested on another set of images. Following training on one set of digitized cervical colposcopy pictures and testing on another set of images, GTV also achieved a sensitivity of 88% and a specificity of 93% for the detection of cervical cancer. |
| Giovagnoli et al., 2002 [65] | 12 FNs | PAPNET | Cervical smears | When used in cervical screening, Nnbt can assist the diagnosis of misread smears in addition to allowing the detection of FNs due to screening errors. |
| Parker et al., 2002 [108] | 17 women | Neural net | Abnormal Papanicolaou smears | Average correct classification rates for the intrapatient and interpatient nets were 96.5% and 97.5%, respectively. For grade I cervical intraepithelial neoplasia, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 98.2%, 98.9%, 71.4%, and 99.9%, respectively. |
| Boon et al., 2005 [109] | 1010 | Neural network scanner: PAPNET | Cervical cell samples suspended in the coagulant fixative BoonFix in liquid-based PapSpin slides | A change in the diagnostic parameter was noticed on the PapSpin slide for 151 of 151 exceptional cases, or 85%. In 94% of the cases, it was simpler to determine whether inflammatory cells were adherent to epithelial cells, whereas the adhesion of microbes varied between 43% and 100%. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
|---|---|---|---|---|
| Dounias et al., 2006 [110] | 500 | Hard C-means/fuzzy C-means/Gustafson–Kessel clustering/feature selection/ANFIS neuro-fuzzy classification/nearest neighbor classification/entropy information-based inductive machine learning/genetic programming-derived crisp rule-based system/(LMAM/OLMAM) type second order neural networks | Pap-smear images collected automatically with the aid of software especially designed to recognize, under the electronic microscope, the regions of nucleus-cytoplasm-background. | In the 2-class problem, the vast majority of the techniques performed exceptionally well, frequently achieving a test accuracy of 90%. However, in the 7-class problem, most of the techniques only achieved an average testing accuracy of approximately 75%. Genetic programming demonstrated the best average generalization capabilities in both types of issues considered, achieving 89% and 81% accuracy for the 2- and 7-class problems, respectively. Second-order neural networks scored highest in the 2-class problem, with an accuracy of 99%. |
| Mat-Isa et al., 2008 [111] | 550 | A new artificial neural network architecture known as hierarchical hybrid multilayered perceptron | Pap smears | The proposed network achieved 96.67% sensitivity, 100% specificity, and 97.50% accuracy. False positives and negatives were 1.33% and 3.00%, respectively. |
| Wang et al., 2009 [112] | 31 available digital slides | SVMs | Cytology images | Initial findings point to the system's potential as a training and diagnostic tool for pathologists. |
| Al-Batah et al., 2014 [113] | 500 | Moving *k*-mean, SBRG, ANFIS | Single cell images captured from the slides by using the AutoCapture system | Based on the five-fold analysis method, MANFIS produced a training accuracy rate of 96.3% and a testing accuracy rate of 94.2%. |
| Sokouti et al., 2014 [114] | 100 patients | LMFFNN | Cervical cell images | Using the suggested strategy, cervical cell images were successfully classified at a 100% correct classification rate. Additionally, using the LMFFNN technique, the rates of sensitivity and specificity were 100%. Good concurrence was noted between the values obtained from the ANN model |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
|---|---|---|---|---|
| Abdoh et al., 2018 [118] | 858 | RF, feature reduction, recursive feature elimination, PCA | Historical medical records, habits, and demographic information | With regard to all features, the SMOTE-RF model had the best accuracy, sensitivity, PPA, and NPA. The SMOTE method is able to increase sensitivity and PPA ratios. For all target variables, sensitivity increased from 86% to 96% and PPA increased from 30% to 98%. |
| Arya et al., 2018 [119] | 330 and 917 | Texture-based feature extraction/classifiers: ANN, SVM | Generated dataset MNITJ (330), DTU/Herlev Pap smear benchmark dataset (917) | With the help of ANN, the suggested texture features technique achieved 99.50% accuracy, 99.90% sensitivity, and 99.90% specificity. For the categorization of single cell images, an accuracy of 99% was achieved using the SVM quadratic classifier, with a sensitivity and specificity of 98.04% and 98.00%, respectively. |
| Aljakouch et al., 2019 [120] | - | DCCN | Pap-smears | The distinction between healthy and malignant Pap smears was made with 100% accuracy by DCNNs based on CARS, SHG/TPF, or Raman images. |
| Bhuvaneshwari and Poornima, 2019 [121] | 20 Pap smear images | Fuzzy c means segmentation, k-k-NN classifier | The single cell microscopic image data were collected from cancer registry hospitals. | On multi-cell and overlapped cells, the approach works quite well. For the KNN classifier this technique achieved a precision of 95%. |
| Lasyk, et al., 2019 [122] | 2058 | U-NET and CNN | Liquid-based cytology samples | Normal and abnormal samples could be distinguished with 100% sensitivity and specificity. |
| Zhang et al., 2019 [126] | 62 | R-FCN | Cervical cell images | The classification accuracy for five groups of cervical tissue-normal, ectropion, LSIL and HSIL, and cancer-was an average precision of 93.2%. The suggested approach shows promise for the creation of computer-aided cervical cytological screening systems. |
| Bao et al., 2020 [66] | 188,542 | CNN | Digital cytological images from database of routine screening | Compared to manual reading, AI-assisted reading recognized 92.6% of CIN 2 and 96.1% of CIN 3+. AI-assisted reading showed higher specificity (relative specificity 1.36) and equal sensitivity (relative specificity 1.01) compared to expert cytologists, but higher specificity (1.12) and sensitivity (1.12) compared to cytology doctors. |
| Guruvare et al., 2020 [127] | 66 | PNN classifier, the exhaustive search feature selection method, the leave-one-out and the bootstrap validation methods | Microscopy images of H&E-stained biopsy material from two different medical centers | The accuracy of the pattern recognition system was 93% and 88.6% when using the leave-one-out and bootstrap validation methods, respectively. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ma et al., 2020 [128] | 4107 | Cervical cancer detection booster based on FPN and Retinanet | Slide images of cervical smears | suggested technique at four false positives per image and the average precision were both increased compared to baseline (Retinanet) by 2.79% and 7.2%, respectively. |
| Xia et al., 2020 [129] | 4036 | SPFNet | Cervical cytology images | The experimental findings demonstrated that the framework outperformed more traditional detection methods by 78.4% AP in cervical cancer cell identification tests. |
| Ali et al., 2021 [80] | - | RF, IBK/feature selection techniques | Kaggle data repository for cervical cancer | The best results were achieved by RF and IBk for Hinselmann (99.16%) and Schiller (98.58%), respectively. |
| Cao et al., 2021 [130] | 325 | CNN, vs. Faster R-CNN | ThinPrep Pap test slide datasets | An independent testing dataset with 3970 cervical cytology images achieved an overall sensitivity, specificity, accuracy, and AUC of 95.83%, 94.81%, 95.08%, and 0.991, respectively, which is comparable to a pathologist with 10 years of expertise. The feature pyramid network model is almost 380 times faster than an average pathologist. |
| Diniz et al., 2021 [75] | 45 training imagesand 900 test images | DT, Nearest Centroid, and k-NN | Cervical cytology images | The suggested ensemble method maintained high precision while achieving the highest results in terms of F1 (0.993) and recall values (0.999). |
| Pal et al., 2021 [135] | 1331 images | Multiple instance learning | Cervical histopathology images | A framework for multiple instance learning with sparse attention that can provide a classification accuracy of up to 84.55% on the test set. |
| Sheela Shiney et al., 2021 [68] | - | AMBSS algorithm and SVM | Pap images | The achieved accuracy was 85.4%. AMBSS with quasi-Newton-based feedforward neural network classification was employed to increase accuracy, and a classification accuracy of 96.0% was achieved. Additionally, The AMBSS classification using a deep auto encoder-based extreme learning machine achieved an accuracy rate of 99.1%. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Jia et al., 2021 [131] | 1462 | SSD | Benchmarked cervical cells dataset | The accuracy and mAP of the suggested optimized SSD network were 90.8% and 81.53%, respectively, which is 7.54% and 4.92% higher than YOLO and conventional SSD, respectively. |
| Li et al., 2021 [132] | 800 | Novel framework based on Faster RCNN-FPN | Cervical image dataset | With a mAP of 0.505 and an AUC of 0.670, the proposed model is superior to all other state-of-the-art models. When integrated with traditional computer vision approaches for tagging the negative picture samples, the mAP increased by 6–9%. |
| Liang. et al., 2021 [133] | 12,909 cervical images with 58,995 ground truth boxes corresponding to 10 categories objects | A global context-aware network based on YOLOv3 algorithm | Cervical cell dataset | With the sacrifice of a 2.6% delay in inference time, the suggested approaches ultimately achieve increases a mAP of 5.7% and specificity of 18.5%. |
| Liang et al., 2021 [134] | 7410 and a small-sized dataset of 762 randomly selected images | Faster R-CNN with FPN | Cervical microscopic images | With a mAP of 26.3%, the suggested comparison detector improved on the small dataset. Using the medium-sized dataset for training, the comparison detector improved its mAP by 48.8%. |
| Lin et al., 2021 [67] | 19,303 | CNN with dual-path encoder | Cervical slide images from multiple medical centers | The technique performed effectively, with a high sensitivity of 0.907 and a specificity of 0.80. |
| Meng et al., 2021 [74] | 100 slides from 71 patients | MobileNet-v2, VGG, GoogLeNet, Inception-v3, DenseNet, and ResNet/segmentation networks including FCN, SegNet, DeepLab v3+, U-Net, HookNet | Cervical histopathology image dataset | The dice coefficient approaches 0.7833, showing that the suggested weakly supervised ensemble technique is effective. |

| First Author/Year | Sample Size | Methods | Datasets | Main Results |
|---|---|---|---|---|
| Jia et al., 2022 [136] | | YOLO algorithm, improved algorithm k-means++ is used to replace the clustering algorithm k-means in the original yolov3, NMS algorithm | | Experimental verification showed that the network achieved a mAP of 78.87% which is 8.02%, 8.22%, and 4.83% higher than that of SSD, YOLOv3, and ResNet50, respectively. |

الاختصارات: *AMBSS*: تجزئة البكسلات الفائقة المتقدمة القائمة على الخرائط، *ANN*: الشبكة العصبية الاصطناعية، *ANFIS*: نظام الاستدلال العصبي الضبابي التكيفي، *ASCUS*: الخلايا الحرشفية غير النمطية ذات الأهمية غير المحددة، *CIN*: ورم داخل ظهاري عنقي، *CNN*: الشبكة العصبية الالتفافية، *DCNN*: الشبكة العصبية الالتفافية العميقة الشبكات العصبية الالتفافية العميقة، *DT*: شجرة القرار، *FCN*: الشبكة الالتفافية، *FPN*: شبكة هرمية للميزات، *FNs*: النتائج السلبية الكاذبة، *GTV*: رؤية معهد جورجيا للتكنولوجيا، *HSIL*: الآفة الحرشفية داخل الظهارية عالية الدرجة، *IBK*: التعلم القائم على الحالات مع المعامل *k*، *KNN*: أقرب جار *k*، *LSIL*: الآفة الحرشفية داخل الظهارية منخفضة الدرجة، *LMAM*: ليفنبرغ-ماركوارت مع الزخم التكيفي، *LR: LMFFNN*: ليفنبرغ-ماركوارت شبكة عصبية متعددة الطبقات ذات تغذية أمامية، *H&E*: الهيماتوكسيلين والإيوسين، *MANFIS*: نظام استدلال عصبي ضبابي تكيفي متعدد، *ML*: التعلم الآلي، *mAP*: متوسط الدقة، *MLP*: الشبكة العصبية متعددة الطبقات، *NC*: الخلية الطبيعية، *NPA*: التنبؤ السلبي الدقة *nnbt*: تقنية قائمة على الشبكات العصبية. *NMS*: كبح القيم القصوى غير الموجبة، *OLMAM*: خوارزمية ليفنبرغ-ماركوارت المُحسَّنة مع الزخم التكيفي، *PCA*: تحليل المكونات الرئيسية، *PNN*: الشبكة العصبية الاحتمالية، *PPA*: دقة التنبؤ الإيجابي، *RF*: الغابة العشوائية، *R-CNN*: الشبكات العصبية الالتفافية القائمة على المناطق، *RFCN*: الشبكة الالتفافية الكاملة القائمة على المناطق، *SIL*: الآفة الحرشفية داخل الظهارة، *SSD*: كاشف الصناديق المتعددة أحادي اللقطة، *SMOTE*: تقنية أخذ عينات الأقلية الاصطناعية، *SPFNet*: شبكة الدمج المتوازية المتسلسلة، *SVMs*: آلات المتجهات الداعمة، *SBRG*: نمو المنطقة القائم على البذور، *YOLOv3*: أنت تنظر مرة واحدة فقط.

تطبيق الذكاء الاصطناعي في تنظير المهبل للكشف عن سرطان عنق الرحم تبدو الأدوات المدعومة بالذكاء الاصطناعي مناسبة جدًا لبروتوكول تشخيص سرطان عنق الرحم، الذي يوصي بتنظير المهبل في حالات مسحة عنق الرحم غير الطبيعية و/أو فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة وجمع عينات الأنسجة التشخيصية قبل البدء بأي علاج قد يكون جراحيًا *[138]*. واستجابةً لهذا الطلب، نُشرت بعض الدراسات البارزة حول استخدام الذكاء الاصطناعي في تنظير المهبل للكشف عن سرطان عنق الرحم *[73-69]*، 77، 79، 137-*156]*. ووفقًا لـ العديد من الدراسات، يمكن لنهج التشخيص بالذكاء الاصطناعي أن يدعم أو حتى يحل محل تنظير المهبل التقليدي، ويسمح بأخذ عينات أنسجة أكثر موضوعية، ويقلل من عدد حالات سرطان عنق الرحم في الدول النامية من خلال توفير خيار فحص اقتصادي في البيئات ذات الموارد المحدودة *[137]*، 141]. تشير بعض الأبحاث إلى أن الذكاء الاصطناعي قد يساعد الأطباء الأقل خبرة في اتخاذ قرار بشأن إجراء خزعة عنق الرحم [70، 144، 145، 156]. بالإضافة إلى ذلك، ساعد الذكاء الاصطناعي أطباء أمراض النساء على تحديد وجود سرطان غازٍ بدقة في صور عنق الرحم المرضية التي تم تشخيصها بواسطة الذكاء الاصطناعي [156]. ووفقًا لدراسة واسعة النطاق (أكثر من 19000 مريضة) أجراها شو وآخرون في الصين، كانت نسبة التوافق بين نتائج الفحص النسيجي وانطباعات التنظير المهبلي المصنفة بواسطة نظام التشخيص المساعد بالذكاء الاصطناعي للتنظير المهبلي *(CAIADS)* أعلى من نسبة التوافق في عمليات التنظير المهبلي التي فسرها أخصائيو التنظير المهبلي *82.2%* مقابل 65.9%. علاوة على ذلك، أثبت نظام *CAIADS* أنه أكثر دقة في التنبؤ بمواقع الخزعة *[147]*. في الدراسات المنشورة، تراوحت حساسية ونوعية الذكاء الاصطناعي في تنظير المهبل للكشف عن آفات *CIN 2* أو ما هو أشد منها بين 71.9% و98.22%، وبين 51.8% و96.2% على التوالي *[70]*، 72، 73، 137-*140*، 143، 147، 148، 150-*152*، 154]. وتراوحت دقة الذكاء الاصطناعي في تنظير المهبل للكشف عن آفات *CIN 2+* بين 40.5% و98.3% *[70]*، 72، 77، 137، 143، 146-*148*، 150-*152*، 154، 156].

## 4. المناقشة:

على الرغم من التقدم الهائل في علاج السرطان، تُكتشف خلايا سرطان عنق الرحم أحيانًا في وقت يكون المرض قد تسبب بالفعل في انتشار نقائل بعيدة [١٥٧]. تُعدّ هذه مشكلة رئيسية في دول العالم الثالث ذات الأنظمة الصحية المتدنية [٥، ٨]. علاوة على ذلك، تزيد القيود المالية والشخصية من الحاجة إلى أدوات بديلة مع ازدياد عدد الأشخاص الذين يحتاجون إلى العلاج من قبل المتخصصين [١٥٨]. لذا، نحن بحاجة إلى أدوات تشخيصية أفضل للسرطان [١٥٧]. لم يقتصر تطبيق الذكاء الاصطناعي على الطب فحسب، بل شمل أيضًا مجالات أخرى، وقد نما بشكل ملحوظ خلال السنوات العشر الماضية، وخاصة في السنوات الخمس الأخيرة [٢٨، ١٥٩، ١٦٠] على ثلاثة مستويات: بالنسبة للمرضى، من خلال تمكينهم من معالجة بياناتهم الخاصة لتعزيز صحتهم؛ بالنسبة للأنظمة الصحية، من خلال تحسين سير العمل وإمكانية تقليل الأخطاء الطبية؛ وبالنسبة للأطباء، بشكل أساسي من خلال التفسير السريع والدقيق للصور *[١٦١]*. على الرغم من التقدم الهائل في علاج السرطان، إلا أنه يتم اكتشاف خلايا سرطان عنق الرحم أحيانًا في وقت يكون فيه المرض قد تسبب بالفعل في انتشار نقائل بعيدة [١٥٧] تهدف هذه المراجعة المنهجية إلى تقييم الأداء التشخيصي لتقنيات الذكاء الاصطناعي في سرطان عنق الرحم والآفات ما قبل السرطانية. يُعدّ تقدير مآل سرطان عنق الرحم من أصعب المهام، إذ تتطلب إدارته مجموعة متنوعة من أساليب علاج السرطان [162، 163]، والتي قد تؤثر سلبًا على جودة الحياة [164، 165]. استخدمت الدراسات المشمولة في هذه المراجعة المنهجية نماذج لتحديد مجموعة متنوعة من المؤشرات، بما في ذلك العمر، وعدد الشركاء الجنسيين، وسن أول ممارسة جنسية، والولادات، والتدخين، واستخدام وسائل منع الحمل الهرمونية والحاجزة، والأمراض المنقولة جنسيًا، والحالة الاجتماعية، ومستوى الصحة الشخصية، والمستوى التعليمي، والوضع الاجتماعي، وعدد الولادات القيصرية، ووجود 15 نمطًا جينيًا عالي الخطورة من فيروس الورم الحليمي البشري. تتراوح دقة خوارزميات الذكاء الاصطناعي المختلفة في التنبؤ بسرطان عنق الرحم بين 70% و100%.. تتحقق تنبؤات أكثر موثوقية عند دمج نماذج التنبؤ بسرطان عنق الرحم مع النهج الهجين التكاملي. مقارنةً بالدراسات التي ركزت على تقنيات الذكاء الاصطناعي، لاحظ شولت-فروليندي وآخرون [166] في دراسة جماعية، إمكانية التنبؤ بسرطان عنق الرحم لدى النساء المعرضات لخطر الإصابة بسرطان عنق الرحم والمصابات بفيروس الورم الحليمي البشري. وكان العمر عند بدء النشاط الجنسي عاملاً مؤثراً هاماً في معدل الإصابة بسرطان عنق الرحم. وقد حقق التنبؤ بسرطان عنق الرحم باستخدام تقنيات الذكاء الاصطناعي نتائج واعدة. وأظهرت نتائج دراسة أجراها نسوجبي كيف يمكن لآلات التنبؤ المساهمة في الكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم وتحديد أولويات رعاية المرضى، مع توفير تكاليف مقارنةً بالفحص الروتيني لسرطان عنق الرحم *[167]*. يتميز فحص سرطان عنق الرحم القائم على علم الخلايا بدقة منخفضة *[168]*.إضافةً إلى حقيقة أن الإجراء يتطلب استشاريين سريريين خضعوا لتدريب مكثف، فهو يستغرق وقتًا طويلاً وعرضة للتفسير البشري والخطأ *[81، 169]*.

**الاستخدام:**

قد تُقلل تقنيات الحاسوب من احتمالية التشخيص الخاطئ، ووقت التحليل، وتُساعد في التشخيص المبكر *[169]*.في هذه المراجعة المنهجية، استعرضنا الدراسات التي بحثت أداء الذكاء الاصطناعي في الفحص الخلوي للكشف عن سرطان عنق الرحم. تراوحت دقة الذكاء الاصطناعي في الكشف عن *CIN 1-3* والسرطان الغدي الموضعي بين 67% و98.27%. مع ذلك، سجلنا نتائج متضاربة بشأن أداء الذكاء الاصطناعي في فحص سرطان عنق الرحم، حيث أظهر أداءً ضعيفًا وآخر أفضل مقارنةً بالطرق التقليدية. يبدو أن ضعف أداء الذكاء الاصطناعي يقتصر على الطرق القديمة. في المقابل، أظهر تطبيق نهج التجميع الهجين والخوارزميات المُدمجة لتقنيات الذكاء الاصطناعي الحديثة أداءً

أفضل من الطرق التقليدية واليدوية. لاحظنا أن تقنيات الذكاء الاصطناعي قادرة على التمييز بين مسحات عنق الرحم الطبيعية والسرطانية بدقة تتراوح بين 80% و100%، وكانت أسرع بـ 380 مرة من أخصائي علم الأمراض. يُعدّ فحص مسحة عنق الرحم إجراءً أساسيًا لحماية النساء من سرطان عنق الرحم. ومع ذلك، فإنّ جهد أخصائي علم الخلايا للكشف عن التغيرات المورفولوجية في الآفات التي تحتوي على 20,000 إلى 50,000 خلية على شريحة واحدة يُعدّ شاقًا ومضنيًا ويعتمد على الخبرة [67]. في دراسة مقطعية أجراها ويرجيلاند سوربي وآخرون [168]، قام أربعة أخصائيي علم أمراض في ثلاثة مستشفيات في النرويج بتقييم مئة مسحة عنق رحم *(20* حالة طبيعية، 20 حالة *LSIL*، 20 حالة *HSIL*، 20 حالة خلايا حرشفية غير نمطية ذات دلالة غير محددة *(ASC-US)*، و20 حالة آفة حرشفية داخل الظهارة عالية الدرجة *(ASC-H))*. تراوحت دقة تشخيص *CIN2+* من 74.1% إلى 83.8%. لذلك،

يبدو الادعاء بأن الذكاء الاصطناعي يُحسّن فعالية التشخيص، ويُقلل من عبء العمل على الطبيب،بل ويُعزز تأثير العلاج والتنبؤ بالنتائج، معقولاً *[53*، 138*]*.علاوة على ذلك، فقد ثبت أن الذكاء الاصطناعي أكثر كفاءة من الدماغ البشري في التعرف على أنماط محددة
*[138]*.حاليًا، تُعدّ تقنيتا التنظير المهبلي والخزعة الموجهة الأكثر شيوعًا لتشخيص آفات عنق الرحم ما قبل السرطانية مع ذلك، أظهرت العديد من الدراسات أن حتى الممارسين المهرة في التنظير المهبلي يجدون صعوبة في الوصول إلى التشخيص الصحيح [170]. وبالتالي، قد تكون أدوات التشخيص الموحدة والأقل تقلبًا التي يوفرها الذكاء الاصطناعي مفيدة [79]. خلصت العديد من الدراسات المشمولة في هذه المراجعة إلى أنه في تشخيص سرطان عنق الرحم،قد يكون الذكاء الاصطناعي قادرًا على استكمال أو حتى استبدال إجراءات التنظير المهبلي الحالية. أُفيد بأن حساسية ونوعية الذكاء الاصطناعي في الكشف عن *CIN 2+* تتراوح بين 71.9% و98.22% و51.8% و96.2% على التوالي *[70*، 72، 73، 137-*140*، 143، 147، 148، 150-*152*، 154*]*.
بينما تراوحت دقة الذكاء الاصطناعي في الكشف عن *CIN 2+* بين 40.5% و98.3%. تُظهر هذه البيانات إمكانات الذكاء الاصطناعي في قراءة صور التنظير المهبلي. وفقًا لتحليل تجميعي أجراه ميتشل وآخرون. [171]، تختلف حساسية أخصائيي التنظير المهبلي في تشخيص خلل التنسج العنقي *(CIN)*
بشكل كبير مقارنةً بأداء الذكاء الاصطناعي: بلغ متوسط الحساسية المرجحة للتنظير المهبلي
في التمييز بين عنق الرحم الطبيعي وجميع تشوهات عنق الرحم (الخلايا غير النمطية، وخلل التنسج العنقي منخفض الدرجة،وخلل التنسج العنقي عالي الدرجة، والسرطان) 96%، بينما بلغ متوسط الخصوصية المرجحة 48*%*.يبلغ الحد الأدنى لعنق الرحم الطبيعي مساحة تحت منحنى *ROC* قدرها 0.80 عند مقارنته بالتشوهات الأخرى. قد يغفل طبيب أمراض النساء قليل الخبرة عن الآفات عالية الدرجة
*[172]*. يمكن أن تُسهم تقنيات الذكاء الاصطناعي كأداة مساعدة عملية لطبيب أمراض النساء قليل الخبرة
أو الطبيب العام في الوصول إلى تشخيص سريري دقيق أو اتخاذ قرار صائب فيما يتعلق
بالتدخل التشخيصي، مثل ما إذا كان ينبغي إجراء خزعة بالإبرة أو تحويل المريضة
إلى مركز متخصص [79، 144، 171]. وفقًا لكيم وآخرون. [79]، أظهر التفسير السريري
لصور التنظير المهبلي بواسطة الذكاء الاصطناعي مساحة تحت المنحنى *(AUC)* أعلى في تحديد الآفات منخفضة وعالية الخطورةمقارنةً بالتفسير السريري لصور التنظير المهبلي بواسطة البشر. تشير هذه النتائج إلىإمكانية استخدام خوارزميات التعلم العميق للتصنيف التلقائي لصور التنظير المهبلي هذاالمفهوم [144]. أظهر التقييم البصري الآلي لصور عنق الرحم مساحة تحت المنحنى *(AUC)* أعلى منالتفسير الأصلي لصور عنق الرحم بواسطة البشر أو علم الخلايا التقليدي *[40]*.القيود والتوصيات تجدر الإشارة إلى قيود الدراسات التي تم فحصها في هذه المراجعة المنهجية.

أولاً، كانت غالبية الدراسات ضعيفة من حيث حجم العينة فيما يتعلق بالنتيجة الأولية.بعض الخوارزميات المستخدمة في الدراسات تتسم بعدم الاستقرار الشديد، مما يعني أن أي تغيير طفيف في البيانات سيؤدي بشكل كبير إلى تغيير في تصميم القرار الأمثل. علاوة على ذلك، تتسم بعض الخوارزميات بالبطء وتحتاج إلىذاكرة أكبر للتشغيل. في الواقع، قد تكون هناك حاجة إلى ملايين الملاحظات لكي تعمل تقنيات الذكاء الاصطناعي بشكل مقبول [173]. ثانيًا، لا تُستخدم النماذج القائمة على الذكاء الاصطناعي على نطاق واسع في التجارب والتجارب السريرية على مجموعات بيانات حقيقية. يمكن أن تُظهر النتائج التجريبية على بعض مجموعات بيانات التعلم الآلي (الصغيرة والمتوسطة والكبيرة) كفاءة الطرق المقترحة،من حيث المساحة والسرعة والدقة *[174]*.هناك حاجة ماسة إلى إجراء اختبارات تجريبية أو تجارب سريرية مستقبلية لتسليط الضوء بشكل أفضل علىالاختلافات بين الدراسات التي تم بحثها والتحقق من صحة النتائج التي نوقشت فيالدراسة الحالية. بالنظر إلى استخدام تقنيات وخوارزميات مختلفة في الدراسات المنشورة،سيكون من المفيد تصميم مراجعة تقارن كل تقنية بالأخرىللحصول على تقدير دقيق لفعالية التقنيات وتحديد التفوق المحتمل لكل طريقة. وفقًا لعدة دراسات، فإن فعالية التكلفة للأنظمة الآلية محدودة، لأنها غير مناسبة للاستخدام في الدول النامية والمتوسطة النمو [175]. ولا يزال بعض الباحثين يعملون على تحسين استخدام الذكاء الاصطناعي في فحص خلايا عنق الرحم. ونظرًا لأن التنبؤ الموثوق بالنتيجة السريرية من شأنه أن يكون بمثابة دليل للعلاج، ولأن التنبؤ بسرطان عنق الرحم هو الأكثر صعوبة [176]، فمن المناسب تناول دور الذكاء الاصطناعي تحديدًا في التنبؤ بنتائج سرطان عنق الرحم.

**.5- الاستنتاجات :**

تُبرز مراجعتنا المنهجية الأداء المقبول لأنظمة الذكاء الاصطناعي في التنبؤ بسرطان عنق الرحم والآفات ما قبل السرطانية، وفحصها، والكشف عنها. يمكن للذكاء الاصطناعي مساعدة الأطباء في اتخاذ القرارات، مما يقلل من عبء العمل عليهم، بالإضافة إلى تقليل احتمالية التشخيص الخاطئ. في الواقع، يمكن أن يكون تفسير الذكاء الاصطناعي لمسحات عنق الرحم أو الصور بمثابة أداة مساعدة عند دمجه مع التقييم البشري. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات حول التنبؤ والكشف للاتخاذ قرارات مناسبة بشأن علاج سرطان عنق الرحم. سيساعد هذا في نهاية المطاف على وضع برامج للقضاء على سرطان عنق الرحم على مستوى العالم. ومع ذلك، ستكون هناك حاجة إلى مزيد من العمل لجعل الذكاء الاصطناعي قابلاً للتطبيق، وموثوقاً به، وأقل تكلفة للاستخدام السريري. قد يشمل تطوير تقنيات وخوارزميات جديدة للحد من تأثير ندرة البيانات في تقييم وتوقع النتائج السريرية، بالإضافة إلى التحقق المستقل من صحة خوارزميات التعلم الآلي، في الدراسات المستقبلية.

SPU
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

**References** *1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2021, 71, 209–249. [CrossRef] [PubMed] 2. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018, 68, 394–424. [CrossRef] [PubMed] 3. Ferlay, J.; Ervik, M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. Global Cancer Observatory: Cancer Today; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2018; Volume 3.*

*4. Takiar, R.; Nadayil, D.; Nandakumar, A. Projections of number of cancer cases in India (2010-2020) by cancer groups. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2010, 11, 1045–1049. 5. Salehiniya, H.; Momenimovahed, Z.; Allahqoli, L.; Momenimovahed, S.; Alkatout, I. Factors related to cervical cancer screening among Asian women. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2021, 25, 6109–6122. 6. Bogani, G.; Sopracordevole, F.; Di Donato, V.; Ciavattini, A.; Ghelardi, A.; Lopez, S.; Simoncini, T.; Plotti, F.; Casarin, J.; Serati, M.; et al. High-risk HPV-positive and -negative high-grade cervical dysplasia: Analysis of 5-year outcomes. Gynecol. Oncol. 2021, 161, 173–178. [CrossRef] [PubMed] 7. Canfell, K. Towards the global elimination of cervical cancer. Papillomavirus Res. 2019, 8, 100170. [CrossRef] [PubMed] 8. Karimi-Zarchi, M.; Allahqoli, L.; Nehmati, A.; Kashi, A.M.; Taghipour-Zahir, S.; Alkatout, I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. BMC Public Health 2020, 20, 274. [CrossRef] [PubMed] 9. Khan, M.J.; Werner, C.L.; Darragh, T.M.; Guido, R.S.; Mathews, C.; Moscicki, A.-B.; Mitchell, M.M.; Schiffman, M.; Wentzensen, N.; Massad, L.S.; et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. J. Low. Genit. Tract Dis. 2017, 21, 223–229. [CrossRef] 10. Smith, R.A.; Andrews, K.S.; Brooks, D.; Fedewa, S.A.; Manassaram-Baptiste, D.; Saslow, D.; Brawley, O.W.; Wender, R.C. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA A Cancer J. Clin. 2017, 67, 100–121. [CrossRef] 11. Valenti, G.; Vitale, S.G.; Tropea, A.; Biondi, A.; Laganà, A.S. Tumor markers of uterine cervical cancer: A new scenario to guide surgical practice? Updates Surg. 2017, 69, 441–449. [CrossRef] 12. van den Helder, R.; Steenbergen, R.D.; van Splunter, A.P.; Mom, C.H.; Tjiong, M.Y.; Martin, I.; Rosier-van Dunné, F.M.; van der Avoort, I.A.; Bleeker, M.C.; van Trommel, N.E. HPV and DNA Methylation Testing in Urine for Cervical*

*Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer Detection. Clin. Cancer Res. 2022, 28, 2061–2068. [CrossRef] [PubMed] 13. John, J.H.; Halder, A.; Purwar, S.; Pushpalatha, K.; Gupta, P.; Dubey, P. Study to determine efficacy of Urinary HPV 16 &18 detection in predicting premalignant and malignant lesions of Uterine Cervix. Int. J. Gynecol. Obstet. 2022. [CrossRef] 14. Sravani, A.B.; Ghate, V.; Lewis, S. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements. Biol. Trace Element Res. 2022, 1–25. [CrossRef] [PubMed] 15. WHO; IARC. Prevention of Cervical Cancer through Screening Using Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) and Treatment with Cryotherapy. A Demonstration Project in Six African Countries: Malawi, Madagascar, Nigeria, Uganda, the United Republic of Tanzania, and Zambia. 2012; 1–40. 16. Hou, X.; Shen, G.; Zhou, L.; Li, Y.; Wang, T.; Ma, X. Artificial Intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis. Front. Oncol. 2022, 12, 851367. [CrossRef] [PubMed] 17. Catarino, R.; Schäfer, S.; Vassilakos, P.; Petignat, P.; Arbyn, M. Accuracy of combinations of visual inspection using acetic acid or lugol iodine to detect cervical precancer: A meta-analysis. BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol. 2017, 125, 545–553. [CrossRef] [PubMed] 18. Meybodi, N.F.; Karimi-Zarchi, M.; Allahqoli, L.; Sekhavat, L.; Gitas, G.; Rahmani, A.; Fallahi, A.; Hassanlouei, B.; Alkatout, I. Accuracy of the Triple Test Versus Colposcopy for the Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP 2020, 21, 3501–3507. [CrossRef] 19. Nazari, Z.; Torabizadeh, G.; Khalilian, A.; Ghadami, S.; Karimi-Zarchi, M.; Allahqoli, L.; Gharacheh, M.; Salehiniya, H.; Alkatout, I. Is cryotherapy effective in all women with low-grade cervical intraepithelial neoplasia? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2021, 25, 4211–4218. 20. D'Oria, O.; Corrado, G.; Laganà, A.S.; Chiantera, V.; Vizza, E.; Giannini, A. New Advances in Cervical Cancer: From Bench to Bedside. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 7094. [CrossRef] 21. Bao, H.; Zhang, L.; Wang, L.; Zhang, M.; Zhao, Z.; Fang, L.; Cong, S.; Zhou, M.; Wang, L. Significant variations in the cervical cancer screening rate in China by individual-level and geographical measures of socioeconomic status: A multilevel model analysis of a nationally representative survey dataset. Cancer Med. 2018, 7, 2089–2100. [CrossRef] 22. Bedell, S.L.; Goldstein, L.S.; Goldstein, A.R.; Goldstein, A.T. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. Sex. Med. Rev. 2020, 8, 28–37. [CrossRef] 23. Pollack, A.E.; Tsu, V.D. Preventing cervical cancer in low-resource settings: Building a case for the possible. Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet. 2005, 89 (Suppl. S2), S1–S3. [CrossRef] [PubMed]*

*24. 24. Wang, A.C.; Wang, L.Q.; Li, J.; Li, M.X.; Tu, L.L.; Zhang, Y.X.; Liu, A.J. Artificial intelligence aided measurement of cervical squamous epithelial thickness and its*

*correlation with cervical precancerous lesions. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi Chin. J. Pathol. 2021, 50, 339-43.*

*25. Esteva, A.; Kuprel, B.; Novoa, R.A.; Ko, J.; Swetter, S.M.; Blau, H.M.; Thrun, S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature 2017, 542, 115–118. [CrossRef] [PubMed]*

*26. Bi, W.L.; Hosny, A.; Schabath, M.B.; Giger, M.L.; Birkbak, N.; Mehrtash, A.; Allison, T.; Arnaout, O.; Abbosh, C.; Dunn, I.F.; et al. Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications. CA A Cancer J. Clin. 2019, 69, 127–157. [CrossRef] [PubMed]*

*27. Schmidt-Erfurth, U.; Sadeghipour, A.; Gerendas, B.S.; Waldstein, S.M.; Bogunovi´c,*

*H. Artificial intelligence in retina. Prog. Retin. Eye Res. 2018, 67, 1–29. [CrossRef] [PubMeD*

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

# المراجع والمصادر


clinical anatomy by Snell and richarad 11th -

2

An_Evidence_Based_Clinical_Textbook_In_Obstetrics_&_Gyn-aecology -CHAPTER-30-618

medical physiology by Arthur c . Guyton MD-74-1112- 3

- 4

An_Evidence_Based_Clinical_Textbook_In_Obstetrics_&_Gyn aecology Chapter 97-910

GYNAECOLOGY by Ten Teachers 20th EDITION- 5
chapter16-3-339

GYNAECOLOGY by Ten Teachers 20th -Chapter16-348-6
EDITION

7 -الوجيز في التوليد وأمراض النساء – وجراحتها 830

8 -الوجيز في التوليد وأمراض النساء -وحراحتها-الفصل 4-848

201. Phillips, T.L.; Fu, K.K. Quantification of combined - 9
radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues. Cancer

Artificial intelligence in retina. Prog. Retin. Eye Res10
[CrossRef] [PubMeD



SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

SPU
الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY