



საკვერცხის უმწიფარი ტერატომების პროლიფერაციული აქტივობის შეფასება AgNOR-ის ტექნოლოგიის გამოყენებით

ნინო თავდგირიძე¹, გიორგი თევდორაშვილი², გიორგი ბურკაძე³, შოთა კეკულაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობა-გინეკოლოგიის კათედრის ასოცირებული პროფესორი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი;

აბსტრაქტი

გერმინაციული უჯრედული სიმსივნეები მომდინარეობს საკვერცხის გერმინაციული უჯრედებისგან. ისინი საკვერცხის ყველა სახის სიმსივნის 20-30%-ს შეადგენენ. დაახლოებით 95% არის კეთილთვისებიანი და წარმოდგენილია მწიფე ცისტური ტერატომით და მხოლოდ 5% არის ავთვისებიანი.

საკვერცხის ავთვისებიანი გერმინაციული უჯრედული სიმსივნე წარმოადგენს საკვერცხის ყველა ავთვისებიანი სიმსივნის 2,6%-ს, განსხვავებით საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეებისაგან (95%). საკვერცხის ავთვისებიანი გერმინაციულ უჯრედული სიმსივნეების მაღალი გამოვლინება აღინიშნება სიცოცხლის პირველ ორ დეკადაში. საკვერცხის გერმინაციული უჯრედული სიმსივნეების პროგნოზის განსაზღვრა კომპლექსური და პრობლემური საკითხია და არსებული ლიტერატურის მიხედვით გამოიყენება სხვადასხვა საშუალებები შემთხვევათა უფრო ზუსტი სტატიფიკაციის განსაზღვრის მიზნით. ერთერთი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას AgNOR შეღებვა რომელიც მოწოდებულია როგორც პროლიფერაციის შეფასების ერთ ერთი საშუალება სხვადასხვა სიმსივნეთა შემთხვევაში, როგორც დისპლაზიების ასევე კეთილთვისებიანისა და ავთვისებიანი პროცესების დიფერენციაში. ჩვენი კვლევის თანახმად ის გამოყენებულია უმწიფარი ტერატომების სხვადასხვა ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის დროს პროლიფერაციული აქტივობის შეფასებისათვის.

საკვანძო სიტყვები: უმწიფარი ტერატომა; პროლიფერაციული აქტივობა; AgNOR;

ლიტერატურის მიმოხილვა

გერმინაციული უჯრედული სიმსივნეები მომდინარეობს საკვერცხის გერმინაციული უჯრედებისაგან. ისინი საკვერცხის ყველა სახის სიმსივნის 20-30%-ს შეადგენენ(1). დაახლოებით 95% არის კეთილთვისებიანი და წარმოდგენილია მწიფე ცისტური ტერატომით და მხოლოდ 5% არის ავთვისებიანი.

საკვერცხის ავთვისებიანი გერმინაციული უჯრედული სიმსივნე წარმოადგენს საკვერცხის ყველა ავთვისებიანი სიმსივნის 2,6%-ს, განსხვავებით საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეებისაგან (95%)(2). საკვერცხის ავთვისებიანი გერმინაციულ უჯრედული სიმსივნეების მაღალი გამოვლინება აღინიშნება სიცოცხლის პირველ ორ დეკადაში.

უმწიფარი ტერატომები წარმოადგენს ყველა საკვერცხის გერმინაციულ უჯრედული სიმსივნეების 35.6-36.2%-ს და მეორე ადგილს იკავებს დისგერმინომის შემდეგ. საკვერცხის უმწიფარი ტერატომების მაქსიმალური სიხშირე აღინიშნება 15-დან 19 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში(3,4).

საკვერცხის უმწიფარი ტერატომა არის უაღრესად აგრესიული ავთვისებიანი სიმსივნე, რომელიც პასუხისმგებელია 20 წლამდე ასაკის ქალებში საკვერცხის კიბოთი სიკვდილის 30%-ზე. მათი უმრავლესობა შეიცავს ექტოდერმიდან, მეზოდერმიდან და ენდოდერმიდან მიღებულ ქსოვილებს. მცირე ნაწილი შედგება, უპირატესად ან ექსკლუზიურად, მონოდერმული ქსოვილებისაგან. მწიფე ცისტური ტერატომისაგან განსხვავებით, ის შეიცავს მოუმწიფებელ ან ემბრიონულ ქსოვილებს. ითვლება, რომ საკვერცხის სიმსივნეში უმწიფარი ემბრიონული სტრუქტურების არსებობა უმწიფარი ტერატომის დიაგნოსტიკის მთავარი ნიშანია(5,6).

უმწიფარი ტერატომა მორფოლოგიურად არის სოლიდური სიმსივნე ან შესაძლოა ჰქონდეს შერეული სტრუქტურა, რომელიც შეიცავს მცირე ცისტებს. ეს ცისტა წარმოდგენილია სეროზული ან ლორწოვანი სითხით ან ასევე შესაძლოა ცხიმოვანი შიგთავსით. მათ აქვთ მორუხო-მოლურჯოფერი. საკვერცხის უმწიფარი ტერატომის ზედაპირს აქვს არაერთგვაროვანი შეფერილობა სისხლდენისა და ნეკროზის გამო.

შემთხვევების 25%-ში, საკვერცხის უმწიფარი ტერატომა შეიძლება ასოცირებული იყოს პერიტონეალურ გავრცელებასთან, რომელიც შეიძლება ქიმიოთერაპიის შემდეგ გადაიზარდოს მომწიფებულ იმპლანტებად, (მზარდი ტერატომის სინდრომი) და/ან პერიტონეუმის გლიომატოზთან, რომელიც ჰისტოლოგიურად წარმოდგენილია სუფთა მომწიფებული გლიური ქსოვილებით. იშვიათად, პერიტონეუმის გლიომატოზი ასევე ასოცირდება მომწიფებული გლიური ქსოვილის არსებობასთან მენჯის ლიმფურ კვანძებში. პერიტონეუმის გლიომატოზს კლინიკურად კეთილთვისებიანი განვითარება ახასიათებს და ლიმფური კვანძების გლიომატოზის არსებობა არ წარმოადგენს ჩვენებას ქიმიოთერაპიისთვის(7,8).

კომპიუტერული ტომოგრაფია (CT) ავლენს მსხვილ სოლიდურ-ცისტურ სიმსივნეებს, რომლებიც არის ოვალური ან არარეგულარული ფორმის, კარგად ან ცუდად შემოსაზღვრული, საშუალო ზომით 9.5 სმ, სიმსივნის შიგნით ჰემორაგიით, დიდი სისხლმილებით და კაფსულის რღვევით. ძალიან იშვიათად, CT-ს შეუძლია სიმსივნისშიდა კალციფიკაციისა და ცხიმოვანი ქსოვილის იდენტიფიცირება.

სიმსივნეთა უმეტესობა მიკროსკოპულად შეიცავს მწიფე და უმწიფარი ელემენტებს განსხვავებული თანაფარდობით, უმწიფრობის სხვადასხვა სტადიაში. უმწიფარი ელემენტები შესაძლოა მომდინარეობდეს სამივე ემბრიონული შრიდან.

ყველაზე ხშირი უმწიფარი ელემენტია ნეიროეპითელიუმი, ნეიროექტოდერმული წარმოშობის, რომელიც ყველაზე მარტივად ამოსაცნობია და გამოსადეგია ჰისტოლოგიური ხარისხის (grade) განსაზღვრისათვის. ნეიროეპითელიუმი შედგება უპირატესად პატარა, ლურჯი ნეირობლასტების, პრიმიტიული ნეიროეპითელური როზეტებისა და ტუბულებისაგან, ამოფენილი ჰიპერქრომული ბირთვებისა და მაღალი ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსის მქონე ცილინდრული ეპითელური უჯრედებით, სადაც ასევე ვლინდება მრავალი მიტოზური ფიგურა და აპოპტოზური სხეულები (6,9).

წარმოდგენილი პრიმიტიული ნეიროეპითელური კომპონენტის რაოდენობა მნიშვნელოვანია სიმსივნის კლასიფიკაციისა და პროგნოზის განსაზღვრაში. სხვა უმწიფარი კომპონენტების არსებობა, როგორცაა მოუმწიფებელი ხრტილი, ძვალი, ჩონჩხის კუნთები და ჯირკვლოვანი სტრუქტურები ან სხვა ემბრიონული ელემენტები არ არის საკმარისი უმწიფარი ტერატომის დიაგნოზისთვის(2,10).

ენდოდერმული ქსოვილების არსებობა საკვერცხის უმწიფარ ტერატომაში ჩვეულებრივ ნაკლებად ფართოდაა გავრცელებული, ვიდრე ექტოდერმული ან მეზოდერმული ქსოვილები. ზოგჯერ, საკვერცხის უმწიფარი ტერატომები შეიძლება იყოს შერეული სხვა ტიპის ჩანასახოვანი უჯრედების სიმსივნეებთან, ჩვეულებრივ ყვითლის პარკის სიმსივნესთან.

უმწიფარი ტერატომები კლასიფიცირდება ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის შეფასების სისტემის(grading system) მიხედვით, სადაც ფასდება მოუმწიფებელი ნეიროექტოდერმული ქსოვილის შემცველი მიკროსკოპული ველების რაოდენობა.

უმწიფარი ტერატომის ჰისტოლოგიური ხარისხის შეფასებისას განარჩევენ:

Grade 1 - ნეიროეპითელიური ჯგუფები 1≤ დაბალი მხედველობის ველში;

Grade 2 - ნეიროეპითელიური ჯგუფები 2–3 დაბალი მხედველობის ველში;

Grade 3 - ნეიროეპითელიური ჯგუფები - ≥4 დაბალი მხედველობის ველში

ასევე უახლეს ლიტერატურაში ჰისტოლოგიური შეფასების მოდიფიცირებული სისტემა, რომლის მიხედვითაც განირჩევა დაბალი და მაღალი ხარისხი: დაბალი ხარისხი შეესაბამება კლასიკურ Grade 1 და მაღალი ხარისხი Grade 2 და Grade 3;

იმუნოჰისტოქიმია (IHC) არ თამაშობს დიდ როლს საკვებების უმწიფარი ტერატომის დიაგნოსტიკაში. უმეტეს შემთხვევაში, ჰემატოქსილინით და ეოზინით (H&E) შეღებილი ანათლების მარტივი გამოკვლევა საკმარისია დიაგნოზის დასასმელად. თუმცა, შერეული გერმინაციული უჯრედული სიმსივნეების შემთხვევაში, IHC-ით შეიძლება უმწიფარი ნეიროექტოდერმული კუნძულების გამოყოფა სხვა რთული ავთვისებიანი კომპონენტებისგან, განსაკუთრებით ემბრიონული კარცინომასგან. უმწიფარი ნეიროექტოდერმული ნარჩენები აქესპრესირებენ იმუნოჰისტოქიმიურ მარკერებს, როგორებიცაა Sall4a-ს, SOX2-ს და Glypican-3-ს(3,4,11).

ნეიროექტოდერმული ელემენტები შეიძლება მონიშნული იყოს გლიური ფიბრილური მჟავა პროტეინით (GFAP), სინაპტოფიზინით, S100, CD99 და NSE. GFRA1 შეიძლება გამოყენებულ იქნას უმწიფარი ნეიროეპითელიუმის იდენტიფიკაციისთვის, მაგრამ ის ბევრ ლაბორატორიაში არარის ხელმისაწვდომი(12).

დადგენილია, რომ არსებობს ძლიერი კორელაცია პროლიფერაციულ აქტივობასა და სიმსივნის ცუდპროგნოზს შორის, ამიტომ კლინიკური კვლევებით ინტერესი პროლიფერაციული პოტენციალის სხვადასხვა მარკერებზე ჯერ კიდევ აქტუალურია და ყოველწიურად იზრდება. მოწოდებულია პროლიფერაციის შეფასების სხვადასხვა საშუალებები როგორცაა თიმიდინის მარკირების/მონიშვლის ინდექსი (thymidin labeling index), გამდინარე ციტომეტრი (flow cytometry) იმუნოჰისტოქიმიური ანტისხეული Ki-67(MIB1) ასევე AgNOR შეღებვა და პროლიფერაციული უჯრედის გამოვლენა.

სიმსივნის ბიოლოგიური ქცევისა და პროგნოზის დადგენა მეტად რთული პროცესია და მოითხოვს სხვადასხვა ტექნოლოგიების, დახვეწილი და სპეციალიზებული ინსტრუმენტებისა თუ ტექნიკის გამოყენებას რაც ასევე დიაგნოსტიკურად არახარჯეფექტურია.

AgNOR-ის შეღებვის ტექნიკა სწრაფი, და მარტივი შესასრულებელია. ის შეიძლება შესრულდეს პარაფინში ჩაყალიბებულ ანათლებზე. ნაკლოვანებები მოიცავს შრომატევადი და დამძლეული წერტილების დათვლის მეთოდს, რომელიც ხშირად ასოცირდება დამკვირვებლებს შორის განსხვავებულ შედეგებთან (interobserver variability), სტანდარტიზებული შეფასების კრიტერიუმებისარარსებობის გამო.

არსებობს კვლევები, რომელთა ნაწილში გამოვლენილია AgNOR-ის ტექნოლოგიის ეფექტურობა, როგორც დამხმარე საშუალება საშვილოსნოს ყელის ბრტყელ ეპითელიუმის დისპლაზიების დიფერენცირებაში ასევე სხვადასხვა ორგანოთა სისტემის კეთილთვისებიანი თუ ავთვისებიანი პროცესების დიფერენცირებაში (13,14).

AgNOR/The Nucleolar Organiser Regions იშიფრება, როგორც ბირთვული მაორგანიზაციული რეგიონები და არის დნმ-ის მარყუქები, რომლებიც პროეცირდება მიტოზის ინტერფაზური ბირთვების ბირთვაკებში. AgNORs არის ქრომოსომული სეგმენტები, რომლებიც აკოდირებენ რიბოსომურ რიბონუკლეინის მჟავას, განლაგებულია ხუთ აკროცენტრულ ქრომოსომაზე რიცხობრივად 13,14,15,21 და 22. ეს ნუკლეოლარული რეგიონები ასოცირდება მჟავე არაჰისტონის პროტეინებთან, რომლებიც არგინოფილურია. ბირთვული ორგანიზატორული რეგიონები (AgNORs) განლაგებულია უჯრედის ბირთვში. AgNOR-ის ტექნიკით იღებება ცილები შერჩევითად ვერცხლის კოლოიდური ტექნიკით. AgNOR ლაქა შეიძლება ვიზუალურად იყოს შავი წერტილის სახით ოპტიკური მიკროსკოპის ქვეშ. AgNOR-ის გაზრდილი რაოდენობა დაკავშირებულია უჯრედების გაზრდილ პროლიფერაციასთან(15).

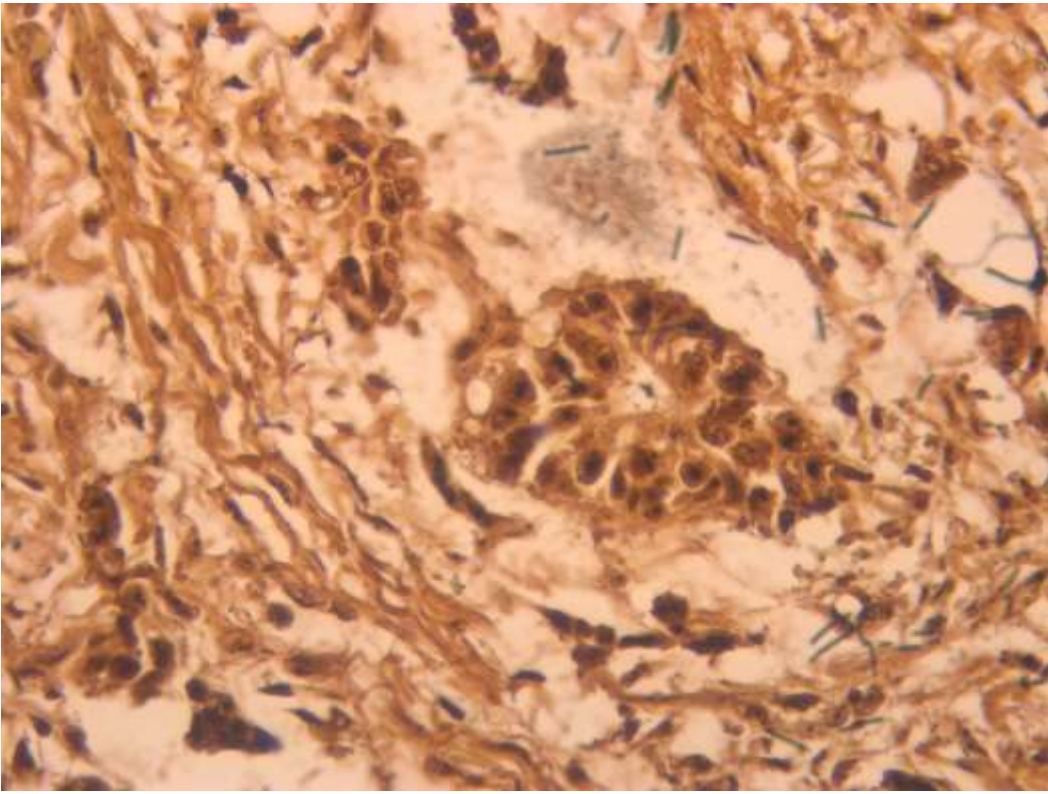
მასალა და მეთოდები

ჩვენი კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა **კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა**, რისთვისაც გამოყენებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის 2019-2022 წლების საარქივო მასალა. კვლევა მოიცავდა ჯამში 7 პოსტოპერაციულ შემთხვევას.

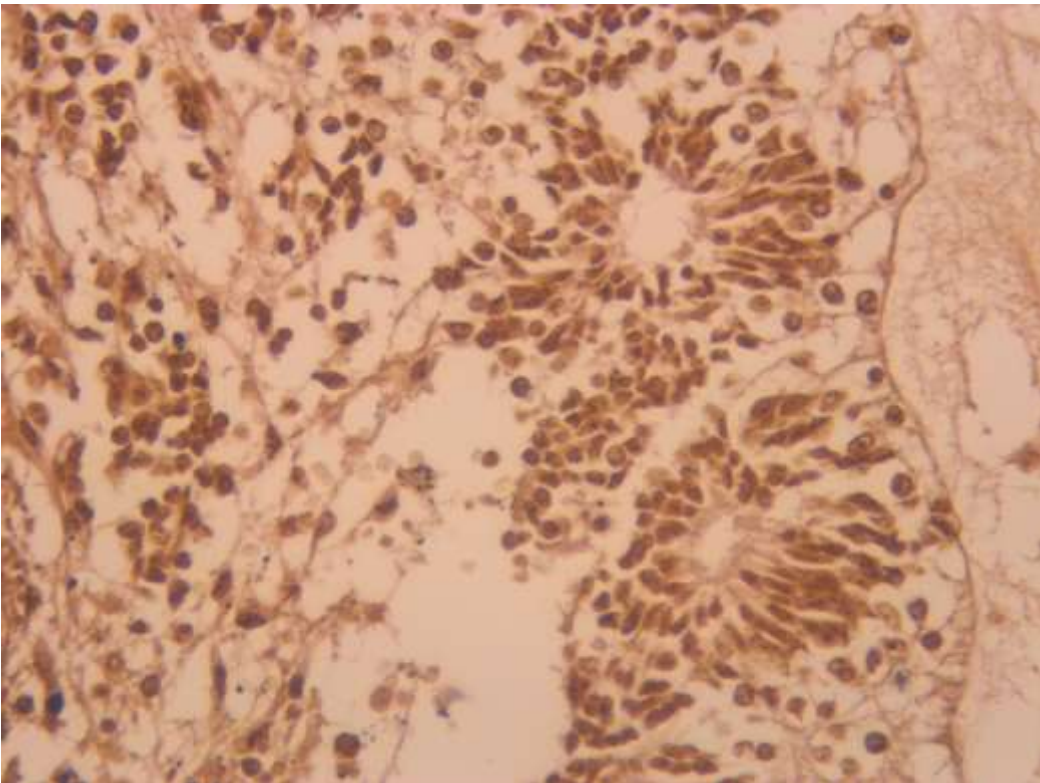
H&E და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრაცია განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგ-ანატომის მიერ (შ.კ; გ.ბ). ანათლები დამატებით შეიღება AgNOR-ის ტექნოლოგიით (შესაბამისი პროტოკოლის მიხედვით).

1. ანათლები დაიჭრა 4 მიკრონის სისქეზე;
2. დეპარაფინიზაცია, ჰიდრატაცია დეიონიზებულ წყალში.
3. ერთი მოცულობა 2% ჟელატინის ხსნარი და ორი მოცულობა ვერცხლის ნიტრატის ხსნარის ნარევის მოთავსდა სლაიდზე და დაიფარა მთლიანად;
4. სლაიდები ინკუბატორში 37°C ტემპერატურაზე დაყოვნდა 15 წუთის განმავლობაში.
5. ვერცხლის კოლოიდი ჩამოირეცხა დეიონირებული წყლით.
6. ანათლები დეჰიდრატირდა ქსილოლით და დაფიქსირდა ბიომაუნთის ხსნარით;

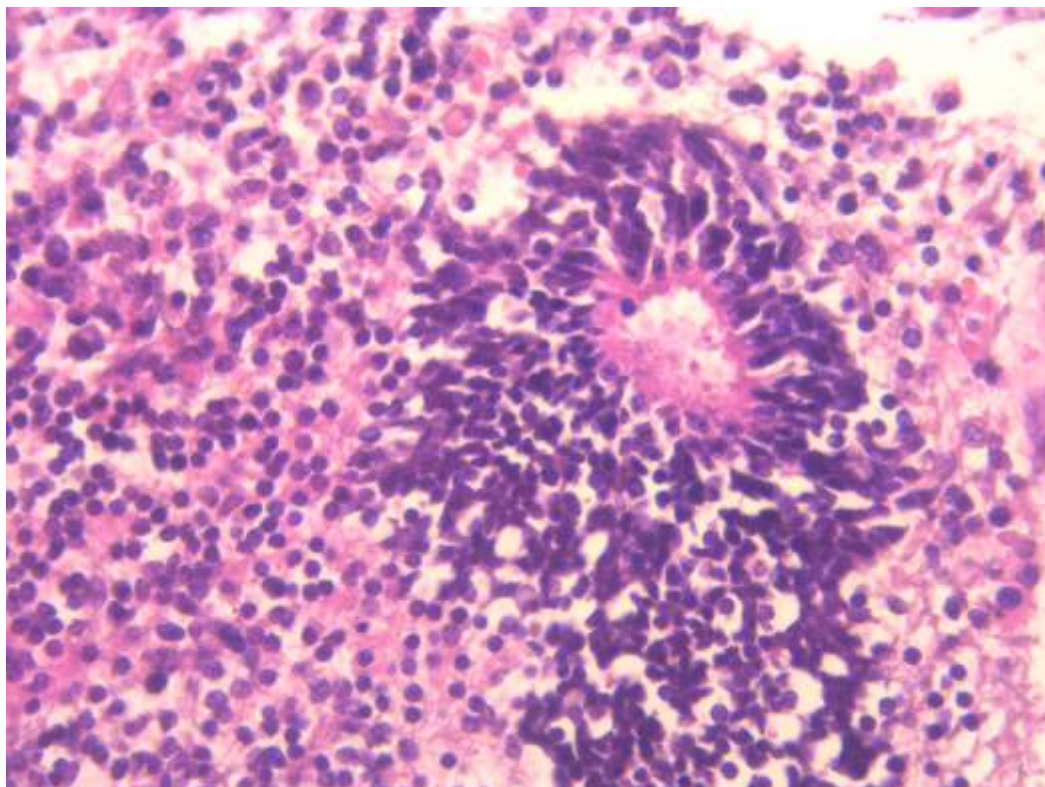
ექსპრესია შეფასდა ციფრული პათოლოგიის პროგრამით QuPath-ის მეშვეობით (ვერსია 0.4.0): თითოეული შემთხვევიდან აღებული იქნა მაღალი მხედველობის ველის HPF სურათი (უპირატესად 200X და 400X) და ჩართულ იქნა პროგრამაში შემდგომი დამუშავებისათვის.



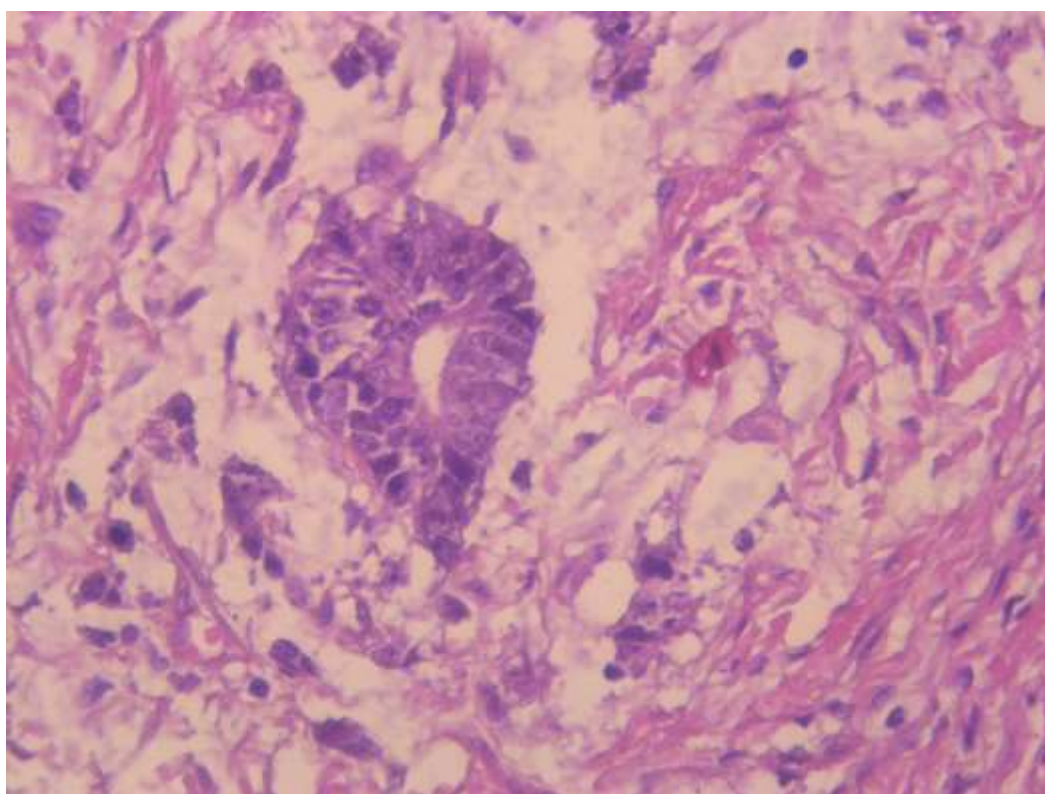
სურათი N1: AGNOR-ის ტექნოლოგიით შეღებილი საკვერცხის უმწიფარი ტერატომის ნეიროეპითელური კომპონენტი Grade 1 (გადიდება 400X);



სურათი N2: AGNOR-ის ტექნოლოგიით შეღებილი საკვერცხის უმწიფარი ტერატომის ნეიროეპითელური კომპონენტი Grade 2 (გადიდება 400X);



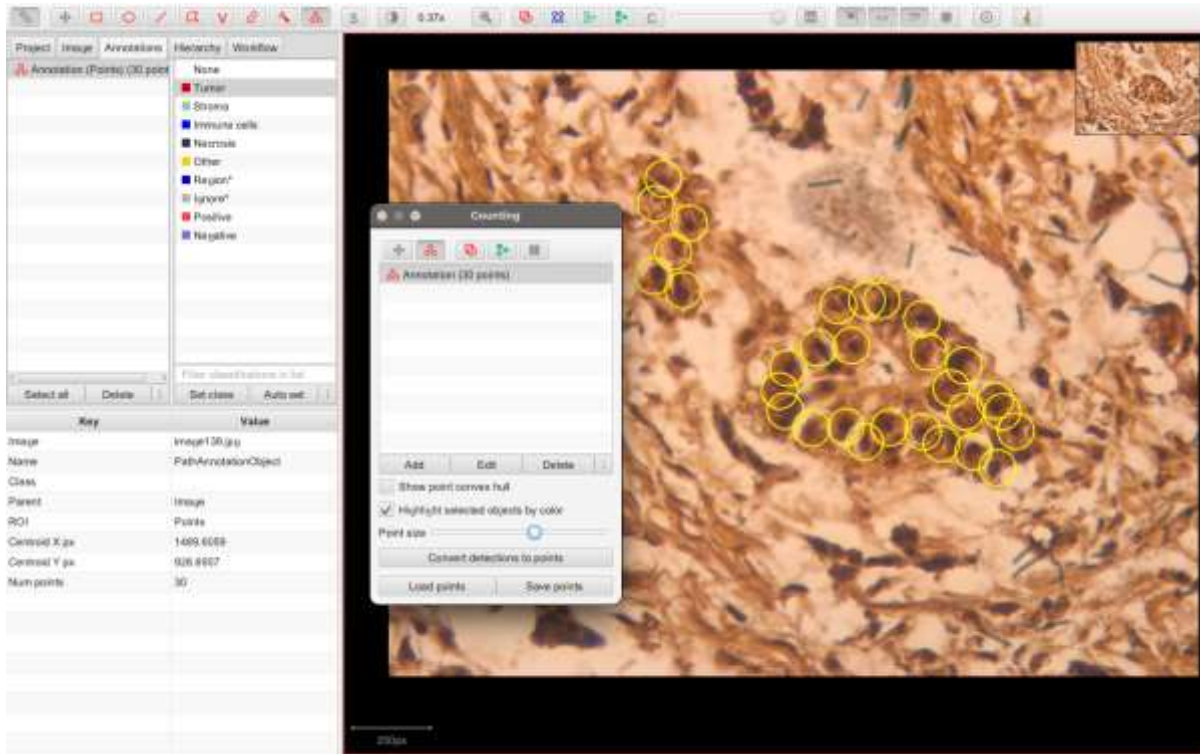
სურათი N3: ტემატოქსილინითა და ეოზინის (H&E) ტექნოლოგიით შეღებილი საკვერცხის უმწიფარი ტერატომის ნეიროეპითელური კომპონენტი Grade 2 (გადიდება 200X);



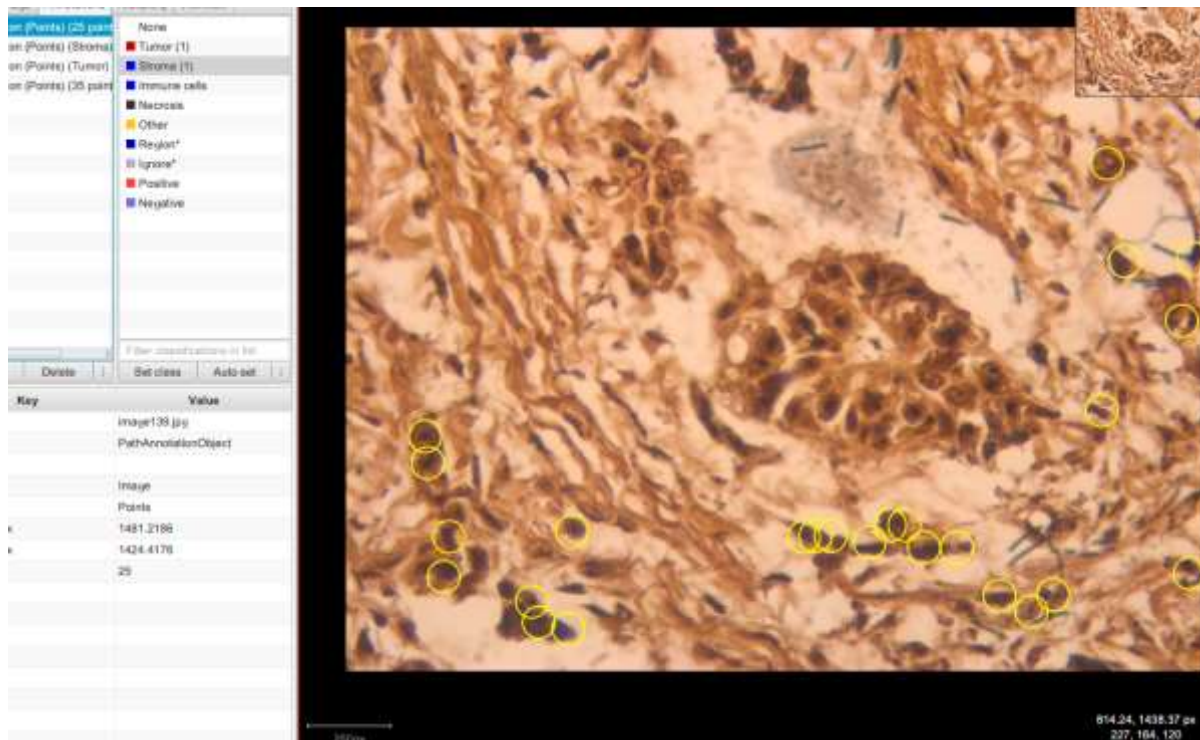
სურათი N4: ტემატოქსილინითა და ეოზინის (H&E) ტექნოლოგიით შეღებილი საკვერცხის უმწიფარი ტერატომის ნეიროეპითელური კომპონენტი Grade 1 (გადიდება 200X);

ყველა ანათალში გამოკვლეული იქნა 30 უჯრედი და დათვლილი იყო AgNOR წერტილების ჯამური რაოდენობა. AgNORის ციფტად განისაღვრა 30 უჯრედის საშუალო წერტილების რაოდენობა.

გამოვლინდა წერტილების გადანაწილების სამი ტიპი: ტიპი I - აღინიშნებოდა ცალკეულ უჯრედში, ცენტრალურად ლოკალიზებული დიდი ზომის წერტილი; ტიპი II - აღინიშნებოდა დიდი ზომის წერტილის მიმდებარედ მცირე ზომის მეორე წერტილი; ტიპი III - აღინიშნებოდა ორზე მეტი, უპირატესად მცირე ზომის წერტილები თითოეულ უჯრედში.



სურათი N5. ციფრული ანალიზის პროგრამა Qupath:AgNOR-ის წერტილების კალკულაცია გამოვლენილი ნეიროეპითელის კომპონენტსი;



სურათი N6. ცივრული ანალიზის პროგრამა Qupath:AgNOR-ის წერტილების კალკულაცია გამოვლენილი ნეიროეპითელის მიმდებარე სტრომულ კომპონენტში;

პროლიფერაციული აქტივობა AgNOR-ის ტექნოლოგიით არსებულ 7 შეთხვევაში შეფასდა შემდეგ ჰისტოლოგიურ ერთეულში:

- Grade 1 ნეიროეპითელში;
- Grade 2 ნეიროეპითელში;
- Grade 3 ნეიროეპითელში;
- უმწიფარ ხრტილოვან კომპონენტში;
- სტრომულ კომპონენტში;

ცხრილი N1: კვლევის საერთო შედეგები, AgNOR-ის რიცხვის მითითებით;

შემთხვევის ნომერი	ასაკი	ნეიროეპითელის Grade	ნეიროეპითელის AGNOR რიცხვი	AGNOR %	უმწიფარი ხრტილის არსებობა	უმწიფარი ხრტილის AGNOR რიცხვი	AGNOR %	სტრომის AGNOR რიცხვი	AGNOR %
1	20	Grade 1	11	37%	აღინიშნება	10	33,333 33333	3	10
2	22	Grade 1	9	30%	აღინიშნება	8	26,666 66667	4	13,33333 333
3	25	Grade 2	15	50%	არაღინიშნება	-	-	4	13,33333 333
4	27	Grade 2	18	60%	არაღინიშნება	-	-	5	16,66666 667
5	22	Grade 3	22	73%	არაღინიშნება	-	-	5	16,66666 667
6	25	Grade 3	25	83%	არაღინიშნება	-	-	5	16,66666 667
7	30	Grade 3	27	90%	არაღინიშნება	-	-	6	20

მიღებული რაოდენობრივი მონაცემები დამუშავდა შესაბამისი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით: კორელაცია განისაზღვრა Spearman rank test-ის მიხედვით ხოლო შედარებითი ანალიზისთვის ჯგუფებს შორის გამოყენებული იქნა Mann-Whitney და Kruskal-Wallis ტესტი. მგრძობელობა და სპეციფიურობა შეფასდა 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალით. P რიცხვი

<0.05 განხილულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ყველა სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა **SPSS statistical software V20.0**-ის საშუალებით.

კვლევის შედეგები

საკვლევად შერჩეული 7 შემთხვევის ასაკობრივი განაწილება შეადგენდა მინიმალური 20 წელი მაქსიმალური 30 წელი. ნეიროეპითელის არსებობა აღინიშნებოდა ყველა შემთხვევაში ხოლო ნეიროეპითელის Grade-ები გადანაწილებული იყო შემდეგნაირად Grade 1 აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (შემთხვევათა 28.5 %); Grade 2 ასევე 2 შემთხვევაში (შემთხვევათა 28.5%) ხოლო Grade 3 3 შემთხვევაში (შემთხვევათა 43%); Grade 1 შემთხვევებში ასევე დამატებით აღინიშნა უმწიფარი ხრტილის არსებობა 2 შემთხვევაში (საერთო შემთხვევათა 28.5%).

AGNOR-ის საშუალებით პროლიფერაციული აქტივობა შეფასდა, როგორც ნეიროეპითელში, ასევე უმწიფარ ხრტილოვან კომპონენტსა და მიმდებარე სტრომულ კომპონენტში.

AGNOR პოზიტიური გრანულები შეფასდა 30 უჯრედში.

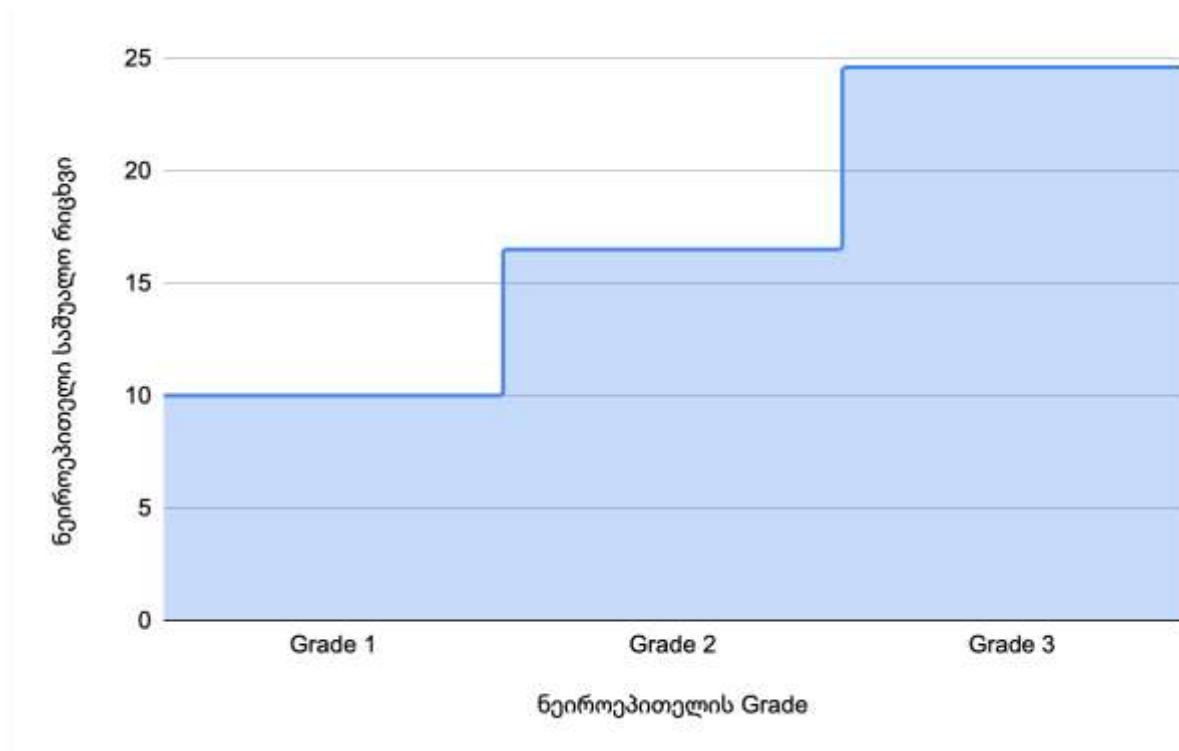
Grade 1 ნეიროეპითელის შემთხვევებში AGNOR-ის საშუალო რიცხვს შეადგენდა 10, ხოლო მის სტრომულ კომპონენტში 3.5; **Grade 2 ნეიროეპითელის შემთხვევებში** - 16.5 ხოლო მის სტრომულ კომპონენტში 4.5; **Grade 3-ნეიროეპითელის შემთხვევებში** 24.6 ხოლო მის მიმდებარე სტრომულ კომპონენტში 5.3;

უმწიფარ ხრტილოვან კომპონენტში, რომელიც გვხვდებოდა მხოლოდ Grade 1 ნეიროეპითელთან თანაარსებობაში AGNOR-ის საშუალო რიცხვმა შეადგინა 9;

კვლევის შედეგების განსჯა/ანალიზი

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ Grade 1 ნეიროეპითელის პროლიფერაციული აქტივობა 1.65ჯერ ნაკლებია Grade 2 ნეიროეპითელის პროლიფერაციული აქტივობასთან, ხოლო 2.46ჯერ ნაკლებია Grade 3-ის შემთხვევებთან შედარებით;

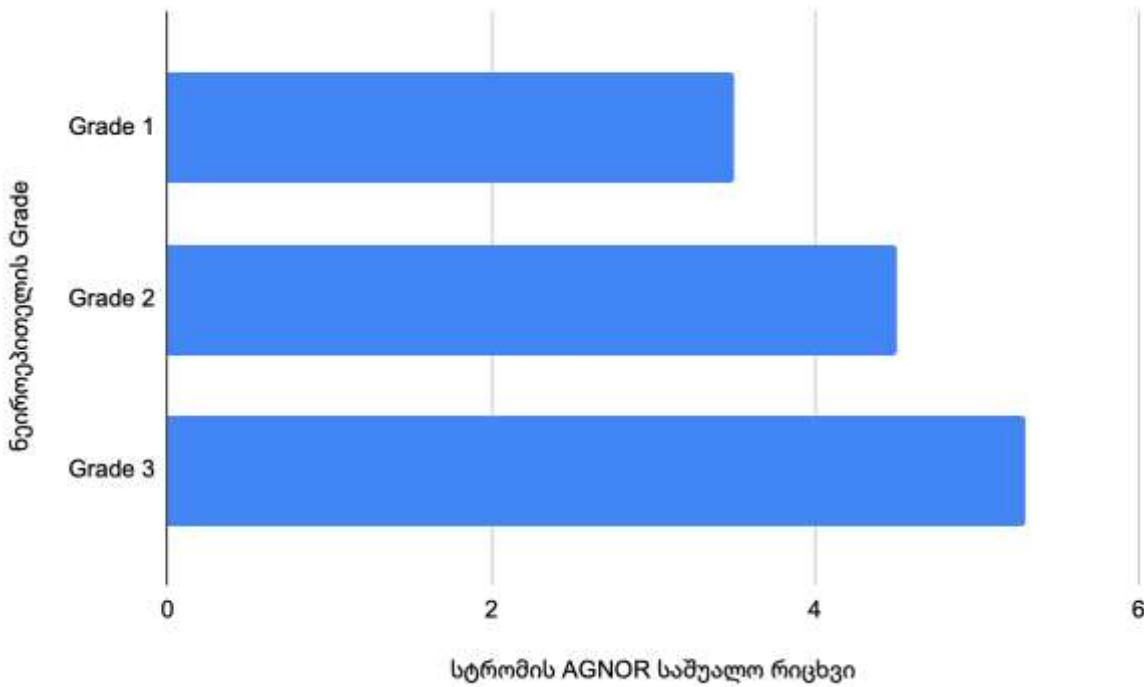
Grade 2 ნეიროეპითელის პროლიფერაციული აქტივობა 1.49ჯერ ნაკლებია Grade 2 ნეიროეპითელის პროლიფერაციულ აქტივობასთან.



დიაგრამა N1: ნეიროეპითელის დიფერენციაციის მიხედვით ნეიროეპითელში პროლიფერაციული აქტივობა AGNOR-ის ტექნოლოგიით შეფასებული;

Grade 1 ნეიროეპითელის პროლიფერაციული აქტივობა 2.85ჯერ აღემატება მასთან ასოცირებული სტრომული კომპონენტის პროლიფერაციულ აქტივობას ხოლო უმწიფარი ხრტილის აქტივობას მხოლოდ 1.1ჯერ;

Grade 2 ნეიროეპითელის პროლიფერაციული აქტივობა 3.6ჯერ აღემატება მასთან არსებული სტრომული კომპონენტის პროლიფერაციულ აქტივობას.



დიაგრამა N2: ნეიროეპითელის დიფერენციაციის მიხედვით ნეიროეპითელთან ასოცირებული სტრომის პროლიფერაციული აქტივობა AGNOR-ის ტექნოლოგიით შეფასებული;

Grade 3 ნეიროეპითელის პროლიფერაციული აქტივობა 4.6 ჯერ აღემატება მასთან არსებული სტრომული კომპონენტის აქტივობას.

სტრომულ კომპონენტში ყველაზე მაღალი აქტივობა გამოვლინდა Grade 3 ნეიროეპითელთან კომბინაციაში და ის Grade 1-ის შემთხვევებს აღემატებოდა

ცხრილი N2: კვლევის შედეგები, საკვლევ ჯგუფებში AgNOR-ის საშუალო რიცხვის მითითებით;

ნეიროეპითელის Grade	ნეიროეპითელი საშუალო რიცხვი	სტრომის AGNOR საშუალო რიცხვი	უმწიფარი ხრტილის AGNOR საშუალო რიცხვი
Grade 1	10	3,5	9
Grade 2	16,5	4,5	-
Grade 3	24,6	5,3	-

დასკვნები

საკვერცხის უმწიფარ ტერატომებში პროლიფერაციულად ყველაზე ნაკლები აქტივობით გამოირჩევა Grade 1 დიფერენციაციის ნეიროეპითელიუმი Grade 2 და Grade 3-ისაგან;

შესაბამისად, გამოიყო დაბალი და მაღალი ხარისხის პროლიფერაციული აქტივობა: დაბალი Grade 1 და მაღალ ხარისხში გაერთიანდა Grade 2 და Grade 3, რაც საფუძველს გვაძლევს იმისა რომ ეს სიმსივნეები დაიყოს არა გრეიდების არამედ დაბალი და მაღალი ხარისხის მიხედვით.

Grade 2 და Grade 3 ნეიროეპითელიუმის აქტივობა ერთმანეთისაგან სტატისტიკურად საგრძნობლად არ განსხვავდება;

შესაბამისად, ჰისტოლოგიურად Grade 1 ნეიროეპითელიურ ჯგუფში თუ ვლინდება მაღალი პროლიფერაციული აქტივობა რეკომენდებულია სერიული ანათლების შესწავლა შესაძლო უფრო მაღალი ხარისხის დაზიანების გამორიცხვის მიზნით.

გამოვლინდა ასევე რომ სიმსივნის მიმდებარე სტრომასაც გააჩნია დამოუკიდებლად გარკვეული პროლიფერაციული აქტივობა;

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: A selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Modern Pathology*. 2005 Feb;18(SUPPL. 2).
2. Jorge S, Jones NL, Chen L, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, et al. Characteristics, Treatment and Outcomes of Women with Immature Ovarian Teratoma, 1998–2012. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Mar 20];142(2):261. Available from: /pmc/articles/PMC4961548/
3. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian Teratomas: Tumor Types and Imaging Characteristics. *Radiographics*. 2001;21(2):475–90.
4. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system, and the role of imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2016 Jun 1;206(6):1351–60.
5. BLACKWELL WJ, DOCKERTY MB. Dermoid cysts of the ovary: their clinical and pathologic significance. *Am J Obstet Gynecol*. 1946 Feb 1;51(2):151–72.
6. Meliti A, Hafiz B, Al-Maghrabi H, Gari A. Collision Glial Neoplasms Arising in an Ovarian Mature Cystic Teratoma: A Rare Event. *Case Rep Pathol*. 2020 Feb 3;2020:1–4.
7. Nogales FF, Dulcey I, Preda O. Germ cell tumors of the ovary: An update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(3):351–62.

8. Fellegara G, Young RH, Kuhn E, Rosai J. Ovarian mature cystic teratoma with florid vascular proliferation and Wagner-Meissner-like corpuscles. *Int J Surg Pathol*. 2008 Jul;16(3):320–3.
9. Murdock T, Orr B, Allen S, Ibrahim J, Sharma R, Ronnett BM, et al. Central Nervous System-type Neuroepithelial Tumors and Tumor-like Proliferations Developing in the Gynecologic Tract and Pelvis. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018 Nov 1;42(11):1429–44.
10. Tannapfel A, Nüßlein S, Fietkau R, Katalinic A, Köckerling F, Wittekind C. Apoptosis, proliferation, bax, bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jun 1;41(3):585–91.
11. Mele AA, Danak S, Ellis E, Green A, Mele AA, Danak SU, et al. Immature Teratoma With Metastatic Gliosis. *Cureus [Internet]*. 2022 Mar 1 [cited 2023 Mar 20];14(3). Available from: <https://www.cureus.com/articles/85769-immature-teratoma-with-metastatic-gliosis>
12. Gheorghisan-Galateanu A, Terzea DC, Carsote M, Poiana C. Immature ovarian teratoma with unusual gliomatosis. *J Ovarian Res*. 2013;6(1).
13. Ferreira SJ, Machado MÂN, de Lima AAS, Johann ACBR, Grégio AMT, Azevedo-Alanis LR. Identification of AgNORs and cytopathological changes in oral lichen planus lesions. *Acta Histochem*. 2017 Jan 1;119(1):32–8.
14. Harsh A, Tondon R, Harsh HK, Professor E. Utility of AgNOR Count in Non-Neoplastic and Neoplastic Lesions of the Uterine Cervix. *Original Research Article [Internet]*. 2018 [cited 2022 Dec 30]; 198(1):198–201. Available from: www.ijmrp.com
15. Aggarwal T, Sawke G, Sawke N. Application of AgNOR (Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions) Staining in Distinction of Non Neoplastic and Neoplastic Endometrial Lesions INTRODUCTION. *People's Journal of Scientific Research*. 2015;8(1).

Assessment of proliferative activity of immature ovarian teratomas using AgNOR technology

Nino Tavdgiridze¹, Giorgi Tevdorashvili², Giorgi Burkadze³, Sh.Kepuladze⁴

¹Phd Student at Tbilisi State Medical University; ²Associate Professor at Tbilisi State Medical University Department of obstetrics and gynecology; ³Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology; ⁴Phd Student at Tbilisi State Medical University, MD, Clinical Pathologist

Abstract

Germ cell tumors arise from the covering stem cells on the surface of the embryonic ovary. They make up 20-30% of all types of ovarian tumors. About 95% are benign and present as mature cystic teratoma, and only 5% are malignant.

Malignant germ cell tumors of the ovary represent 2.6% of all malignant tumors of the ovary, in contrast to epithelial tumors of the ovary (95%). A high incidence of ovarian malignant germ cell tumors is observed in the first two decades of life. Determining the prognosis of germ cell tumors of the ovary is a complex and problematic issue, and according to the existing literature, various methods are used to determine a more accurate classification of cases. One of them can be used AgNOR staining, which is called one of the means of proliferation assessment in the case of different tumors, as well as in the differentiation of dysplasias and benign and malignant processes. According to our research, it is used to evaluate proliferative activity during different histological differentiation of immature teratomas.

Key words: *immature teratoma; proliferative activity; AGNOR;*