



პერიტონეული სიმსივნური იმპლანტების ფენოტიპური თავისებურებანი საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების დროს

ნიკოლოზ სარაული¹, რემა ღვამიჩავა², ნინო ქანთარია³, შოთა კეპულაძე⁴, გიორგი ბურკაძე⁵

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ²თსუ, ონკოლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის რეზიდენტი პათოლოგიურ ანატომიაში; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; ⁵თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

აბსტრაქტი

საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მქონე სიმსივნეები გამოირჩევიან ჰეტეროგენულობით შემთხვევების 80-90%-ში და ხასიათდება კეთილსაიმედო პროგნოზით, მაშინ როცა შემთხვევების 10-20%-ში წარმოიქმნება პერიტონეული იმპლანტები და ვითარდება რეციდივი. პერიტონეული იმპლანტების არსებობას აქვს გაურკვეველი პრედიქტული ღირებულება. ზოგიერთი ავტორის თანახმად, ისინი განიცდიან რეგრესირებას და აღინიშნება გარკვეულ შემთხვევაში დისემინირებული იმპლანტების არსებობის მიუხედავად ხანგძლივი გადარჩენადობის პერიოდი. იმპლანტები ასევე იყოფა ინვაზიურ და არაინვაზიურ ტიპებად. ამგვარ დაყოფას შესაძლოა ქონდეს პროგნოზული ღირებულება, რის გამოც ის აქტიური შესწავლის საგანია. მაკროფაგების მიერ სეკრეტირებული ციტოკინები იწვევს საკვერცხის სიმსივნის მიერ ანგიოგენეზსა და იმუნური ზედამხედველობისაგან გასხლტომას, ბოლო კვლევების თანახმად, მაკროფაგების განაწილების სიხშირე ბადექონში შესაძლოა მიუთითებდეს დაავადების გავრცელებაზე და ასოცირებული იყოს სიმსივნის უფრო ფართომაშტაბიან დისემინირებასთან. პერიტონეუმის როლი სიმსივნური პროცესების დისემინირებაში აქტიური შესწავლის საგანია. საკვერცხის ეპითელური კარცინომის განვითარება და მეტასტაზირება ასოცირებულია ფიბროზთან, რომელიც ერთ-ერთ მამოძრავებელ ძალას წარმოადგენს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში. სწორედ ამიტომ, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის რეგულატორების გაშიფვრა, ეპითელური საკვერცხის სიმსივნის დროს, საჭიროა ახალი თერაპიების შემუშავებისთვის მეტასტაზური გავრცელების აღმოსაფხვრელად და რა თქმა უნდა, პაციენტებში გადარჩენის მაჩვენებლის გასაუმჯობესებლად.

ამრიგად, პერიტონეუმის იმპლანტების სწორი იდენტიფიკაცია წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს ინვაზიური და არაინვაზიური იმპლანტების განმასხვავებელი ჰისტოლოგიური კრიტერიუმები, მათი დიფერენციაცია შეიძლება რთული აღმოჩნდეს. გარდა ამისა, ცოტა რამ არის ცნობილი იმპლანტების მოლეკულურ-გენეტიკური საფუძვლის შესახებ. აღნიშნული საკითხი მოითხოვს დამატებით კვლევებს დიაგნოზის, მკურნალობის მეთოდისა და პროგნოზის სწორად განსაზღვრისთვის.

საკვანძო სიტყვები: პერიტონეუმი; იმპლანტები; მიკროგარემო; პროგნოზული მარკერები; საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეები;

კრიტიკული მიმოხილვა

საკვერცხის კიბო წარმოადგენს გინეკოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეებში ერთერთ ყველაზე ხშირ პათოლოგიას. ყოველწლიურად აღინიშნება საკვერცხის ეპითელიური კარცინომების 210 000მდე ახალი შემთხვევა, რომელთაგანაც 128 000 შემთხვევაში გვხვდება ლეტალური გამოსავალი [1]. საქართველოში, NCDC-ის 2021 წლის მონაცემებით, დაფიქსირებულია საკვერცხის ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების 274 ახალი შემთხვევა [2].

ჩატარებული მკურნალობის მიუხედავად დაახლოებით 46-49% შემთხვევებში აღინიშნება საკვერცხის კიბოს მხოლოდ 5 წლიანი გადარჩენადობა [1]; მენოპაუზამდელ პერიოდში შემთხვევების რაოდენობა მკვეთრად მცირეა და იმატებს მენოპაუზის შემდგომ, რაც თავის მხრივ განაპირობებს დიაგნოსტირებულ შემთხვევათაგან საშუალო ასაკს 63 წელს.

საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკი შეადგენს 1/70, თუმცა, ქალებში, რომლებიც მატარებლები არიან სიმსივნის სუპრესორი გენების BRCA1 და BRCA2 ჩანასახოვან უჯრედული მუტაციების, რისკი მკვეთრად იმატებს [3].

არსებობს საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების განვითარების დუალისტური მოდელი, რომელიც ფართოდ არის გავრცელებული და საკვერცხის სიმსივნეებს ყოფს ტიპი I და ტიპი II ჯგუფებად [4]. ტიპი I სიმსივნეებში გაერთიანებულია საკვერცხის დაბალი-ავთვისებიანობის მქონე სეროზული, ენდომეტროიდული, ნათელ უჯრედული, მუცინური და სერომუცინური კარცინომები. ტიპი II სიმსივნეების ჯგუფი აერთიანებს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომას, კარცინოსარკომასა და არადიფერენცირებულ კარცინომას. ეს ჯგუფი ხასიათდება უფრო შორსწასული სტადიით, გვიანი ასაკობრივ ჯგუფში გამოვლინებითა და ტიპი I-საგან განსხვავებით მეტი გენეტიკური არასტაბილურობით. ორივე ტიპის სიმსივნეები ერთმანეთისაგან განსხვავდება წარმომშობი უჯრედებით, პრეკურსორული დაზიანებებითა და მოლეკულურ-გენეტიკური მუტაციების ვარიაციებით. ტიპი I სიმსივნეების შუალედურ პრეკურსორს წარმოადგენს მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მქონე სიმსივნეები, რომელიც ხშირად წარმოიშვება ცისტადენომებისაგან, მაშინ როცა ტიპი II სიმსივნეები ვითარდება ფალოპის მილის სეროზული ტუბალური ეპითელიუმში და კარცინომებისაგან. შესაბამისად, სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მქონე სიმსივნეები (Serous borderline tumors - SBT)

წინ უძღვის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის საკვერცხის კარცინომების განვითარებას (low-grade serous carcinoma- LGSC). ყველაზე ხშირად გამოვლენილი შემთხვევები აღინიშნება 20-50 წლის ასაკობრივ ჯგუფში (საშუალო ასაკი 46 წელი) [4].

მიუხედავად იმისა, რომ უმრავლესი სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მქონე სიმსივნეები ხასიათდებიან კეთილთვისებიანი მიმდინარეობით, გარკვეულ შემთხვევებში ხასიათდება მათი სეროზულ კარცინომად პროგრესია, რაც შესაბამისად დაავადებით გამოწვეულ სიკვდილიანობას მკვეთრად ზრდის, ეს პროცესი კარგად შესწავლილი არ არის. ზოგიერთი კვლევის თანახმად მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მქონე საკვერცხის სიმსივნეების 2/3 შემთხვევებში ვლინდება სომატური აქივაცია KRAS ან BRAF მუტაციებისა, რაც მათ შემდგომ პროგრესიაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს [5]. ეს შესაძლოა გამოყენებულ იქნას როგორც ბიომარკერული საშუალება მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მქონე საკვერცხის კარცინომების - დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომად შესაძლო პროგრესირების რისკის შესაფასებლად.

საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მქონე სიმსივნეები გამოირჩევიან ჰეტეროგენულობით შემთხვევების 80-90%-ში და ხასიათდება კეთილსაიმედო პროგნოზით, მაშინ როცა შემთხვევების 10-20%-ში წარმოიქმნება პერიტონეული იმპლანტები და ვითარდება რეციდივი. ერთერთი კვლევის თანახმად, საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მქონე სეროზული სიმსივნეების მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ინვაზიური იმპლანტები ბადექონში, 30%-ზე მეტ შემთხვევაში გამოვლინდა სიმსივნის სეროზულ კარცინომად პროგრესირება [6].

განმასხვავებელი კრიტერიუმი საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებსა და სეროზულ კარცინომებში ძირითადად ეყრდნობა სტრომაში ინვაზიის არსებობას, მიუხედავად სიმსივნის ექსტრაოვარიული არსებობისა. პერიტონეული იმპლანტების არსებობას აქვს გაურკვეველი პრედიქტული ღირებულება. ზოგიერთი ავტორის თანახმად, ისინი განიცდიან რეგრესირებას და აღინიშნება გარკვეულ შემთხვევაში დისემინირებული იმპლანტების არსებობის მიუხედავად ხანგძლივი გადარჩენადობის პერიოდი. იმპლანტები ასევე იყოფა ინვაზიურ და არაინვაზიურ ტიპებად. ამგვარ დაყოფას შესაძლოა ქონდეს პროგნოზული ღირებულება, რის გამოც ის აქტიური შესწავლის საგანია.

არსებობს მოსაზრება, რომ იმპლანტები ინვაზიური თვისებებით ხასიათდება როგორც საკვერცხის სეროზულ სიმსივნეებში, ასევე მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში და მათი არსებობა შესაძლოა მიუთითებდეს დაავადების პროგრესირებას. კვლევები საკმაოდ მწირია, რომელიც გვაწვდის ინფორმაციას ინვაზიური და არაინვაზიური იმპლანტების ფენოტიპური მახასიათებლების შესახებ.

როგორც უკვე აღინიშნა, პერიტონეუმის პირველადი სიმსივნეები იშვიათია. პერიტონეუმის მეორეული სიმსივნეები უფრო ხშირია და ართულებს ინტრააბდომინალური სიმსივნეების უმეტესობის მიმდინარეობას [7]. მათი პროგნოზი ეფუძნება პირველადი სიმსივნის ბუნებას. ჩარევის გარეშე ნებისმიერი ეტიოლოგიის პერიტონეული კარცინომატოზის პროგნოზი არაკეთილსაიმედოა რამდენიმეთვიანი გადარჩენის მაჩვენებლით. პერიტონეული

კანცეროგენეზი შეიძლება აიხსნას სხვადასხვა მექანიზმით, როგორცაა ლიმფური, ან ჰემატოგენური გავრცელება, სეროზული მიგრაცია, სპონტანური ან ტრავმული (ქირურგიულ ჩარევებთან დაკავშირებული) დისემინაცია, პერფორაცია [8].

ბადექონისათვის დამახასიათებელი სტრუქტურა, რითაც იგი განსხვავდება სხვა ცხიმით მდიდარი ვისცერული ქსოვილებისაგან, არის მისი კარგად ვასკულარიზებული იმუნურ უჯრედული სტრუქტურები, რომელიც წარმოდგენილია უპირატესად ლიმფოციტებითა და მაკროფაგებით და ხშირად კოლონიზდება სიმსივნური უჯრედების მიერ. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ საკვერცხის კიბოს უჯრედების მიერ იმუნოკომპრომეტირებულ ექსპერიმენტულ თაგვებში (T; B და NK უჯრედების ნაკლებობის მქონე) ბადექონის კოლონიზება ისეთივე წარმატებით ხორციელდება როგორც არაიმუნოკომპრომეტირებულ მოდელებში, რაც მიუთითებს არალიმფოიდური ქსოვილების მონაწილეობას აღნიშნულ პროცესში.

მაკროფაგების მიერ სეკრეტირებული ციტოკინები იწვევს საკვერცხის სიმსივნის მიერ ანგიოგენეზსა და იმუნური ზედამხედველობისაგან გასხლტომას, ბოლო კვლევების თანახმად, მაკროფაგების განაწილების სიხშირე ბადექონში შესაძლოა მიუთითებდეს დაავადების გავრცელებაზე და ასოცირებული იყოს სიმსივნის უფრო ფართომასშტაბიან დისემინირებასთან. თუმცა, მხოლოდ მაკროფაგების რაოდენობით სრულად ვერ აიხსნება საკვერცხის სიმსივნეების ბადექონში გავრცელების თავისებურებანი, რადგან ისინი უჯრედების დომინანტ პოპულაციას წარმოადგენენ პერიტონეუმის სითხეებში (60%).

პერიტონეუმის როლი სიმსივნური პროცესების დისემინირებაში აქტიური შესწავლის საგანია. არსებობს ვარაუდი, რომ სასიგნალო გზები, რომლებიც დაკავშირებულია პერიტონეული მეტასტაზების წარმოქმნასთან, მოიცავს რამდენიმე ძირითად მოლეკულას: 1) E-კადჰერინი და ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, რომლებიც მონაწილეობენ სიმსივნური უჯრედების განსახლების პროცესში; 2) აქტინის მიკროფილამენტური სისტემა მონაწილეობს სიმსივნური უჯრედების პერიტონეუმში ტრანსპორტში; 3) უჯრედშორისი ადჰეზიის მოლეკულა 1(ICAM-1), ვასკულარული ადჰეზიის მოლეკულა 1 (VCAM-1), სიმსივნური უჯრედების რეცეპტორები, როგორცაა CD44 და ციტოკინები, როგორებიცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა (TNF α), ინტერლეიკინ- β და ინტერლეიკინ- γ , რომლებიც განაპირობებენ სიმსივნური უჯრედების დისემინაციას; 4) მეტალოპროტეინაზები და ინტეგრინები ახორციელებენ სიმსივნური უჯრედების ინვაზიას; 5) ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი (EGFR), ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF), სიმსივნის ზრდის ფაქტორი- α (TGF α), ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 (IGF-1), სისხლძარღვთა ენდოთელიური ზრდის ფაქტორი და მისი რეცეპტორი (VEGF და VEGFR), რომლებიც მონაწილეობენ სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციასა და ანგიოგენეზში [9].

მას შემდეგ რაც, სიმსივნურ უჯრედები დისოცირდებიან სიმსივნის ძირითადი კერიდან ერთეული უჯრედების, ან უჯრედული კლასტერების სახით. ისინი მეტასტაზირებენ პასიური მექანიზმის საშუალებით, ანუ პერიტონეუმის ზედაპირზე და ბადექონში გადაიტანება პერიტონეუმის სითხის ფიზიოლოგიური მოძრაობის საშუალებით. მნიშვნელოვანი მოლეკულა რაც სიმსივნის უჯრედებს ეხმარება ძირითადი კერიდან განცალკევებაში არის E-

კადჰერინი. საკვერცხის სიმსივნეების პერიტონეუმის მეტასტაზირებულ უჯრედებში E-კადჰერინის ექსპრესია მკვეთრად დაბალია სიმსივნის ძირითად კერაში არსებულ უჯრედებთან შედარებით. ეს ფაქტი შესაძლოა მიუთითებდეს, რომ E-კადჰერინის დაბალი ექსპრესია განაპირობებს სიმსივნის მეტად ინვაზიურ პოტენციალს და მისი ექსპრესიის არარსებობა კავშირშია გადარჩენადობის დაბალ მაჩვენებელთან.

საკვერცხის კიბოს სიმსივნური უჯრედები ძირითადი კერიდან განცალკევების შემდგომ მრავალუჯრედული სფეროიდების ან ცალკეული უჯრედების სახით განთავსებული არიან პერიტონეუმის სითხეში. სიმსივნურ უჯრედულ სფეროიდებში უჯრედები ინარჩუნებენ ეპითელურ ფეტოტიპს და აექსპრესირებენ Sip 1, E-კადჰერინის რეგულატორს და ასევე მატრიქსის მეტალოპროტეინაზებს (MMP-2) [10].

ამ ეტაპზე ინტეგრინები როგორცაა $\alpha 5 \beta 1$ და მისი ლიგანდები, ფიბრონექტინი განთავსებულია სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სხვა ლიგანდებთან, მაგალითად, $\alpha 6 \beta 1$ და $\alpha 2 \beta 1$ -თან, დასაკავშირებლად. ეს მოლეკულები ახდენენ პერიტონეუმის ასციტურ სითხეში სიმსივნური უჯრედებისა და მიკროგარემოს მოდიფიცირებას. მიკროგარემოს სხვადასხვა თავისებურებები განსაზღვრავს სიმსივნური უჯრედების სფეროიდების ზედაპირული რეცეპტორებისა და პერიტონეუმის ან ზადექონის ზედაპირთან ურთიერთქმედებას [11]

პროტეოლიზური აქტივობა ასევე მნიშვნელოვანია სიმსივნური უჯრედების გავრცელების პროცესში. მატრიქსის მეტალოპროტეაზები როგორცაა MMP14 და MMP2, შესაძლოა, ხელს უწყობენ სიმსივნური უჯრედების სფეროიდებიდან დისაგრეგაციას და მათ ადჰეზიანს პერიტონეუმის მეზოთელურ უჯრედებთან.

ინტეგრინები მნიშვნელოვანი შუამავლები არიან საკვერცხის კარცინომის უჯრედებსა და მეზოთელიუმს შორის სიგნალის გადაცემაში, რაც განაპირობებს საკვერცხის კიბოს უჯრედების გავრცელებას, ინვაზიასა და პერიტონეულ მეტასტაზირებას. ინტეგრინი $\alpha \beta 6$ უკავშირდება RGD პეპტიდს, რომელიც წარმოდგენილია LAP პეპტიდში, რომელიც თავის მხრივ ასოცირდება TGF- $\beta 1$ -თან ერთად, ლატენტურ ტრანსფორმაციულ ზრდის ფაქტორ-ბეტა შემაკავშირებელ პროტეინთან 1 (LTBP1), რაც მოიცავს TGF- $\beta 1$ -LAP-LTBP1 კომპლექსის კონფორმაციულ ცვლილებას. ეს კომპლექსი ცნობილია როგორც ხანგრძლივი შეყოვნების კომპლექსი. ინტეგრინი $\alpha \beta 6$ ათავისუფლებს TGF- $\beta 1$ LLC-დან, რომელიც უკავშირდება მის რეცეპტორს, რითაც ააქტიურებს სასიგნალო გზას. კვლევები აჩვენებს, რომ Wnt5A აინდუცირებს $\alpha \nu$ ინტეგრინის ექსპრესიას საკვერცხის კიბოს უჯრედებში და აჩვენებს დადებით კავშირს Wnt5A, $\alpha \nu$ და $\beta 6$ ექსპრესიას შორის საკვერცხის სეროზული კარცინომის მეტასტაზურ ნიმუშებში. კვლევებით ასევე ნაჩვენებია, რომ Wnt5A არის არსებითი შუამავალი ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციაში საკვერცხის კარცინომის მეტასტაზირების საწყის ეტაპზე [11].

საკვერცხის ეპითელური კარცინომის განვითარება და მეტასტაზირება ასოცირებულია ფიბროზთან, რომელიც ერთ-ერთ მამოძრავებელ ძალას წარმოადგენს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში. სწორედ ამიტომ, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის რეგულატორების გაშიფვრა, ეპითელური საკვერცხის სიმსივნის დროს,

საჭიროა ახალი თერაპიების შემუშავებისთვის მეტასტაზური გავრცელების აღმოსაფხვრელად და რა თქმა უნდა, პაციენტებში გადარჩენის მაჩვენებლის გასაუმჯობესებლად.

Wnt-ს სასიგნალო გზა არის ერთ-ერთი კრიტიკულად მნიშვნელოვანი სასიგნალო გზა და მისი რეგულაციის მოშლა მჭიდრო კავშირშია სიმსივნის პროგრესირებასთან [12]. β -კატენინისგან დამოუკიდებელი Wnt სიგნალიზაცია, რომელიც ცნობილია როგორც არაკანონიკური გზა, მოიცავს Wnt/Ca²⁺ და Wnt/planar უჯრედის პოლარობის (PCP) გზებს, რომლებიც შუამავლობენ უჯრედის პოლარობას, მოძრაობას და ციტოჩონჩხის რეორგანიზაციას. Wnt5A არის მთავარი არაკანონიკური Wnt მოლეკულა, რომელსაც შეუძლია იმოქმედოს სხვადასხვა ტიპის კარცინომაზე, როგორც სიმსივნის პრომოტორი, ან სიმსივნის სუპრესორი. Wnt5A ავლენს სიმსივნის გამამდიერებელ ეფექტს და შეიძლება ასოცირებული იყოს ეპითელიურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციასთან საკვერცხის კარცინომის პროგრესირებაში [11].

TGF β თამაშობს ძალიან მნიშვნელოვან როლს ფიბროზში და შემდგომ ეპითელიურ მეზენქიმურ ტრანსფორმაციაში სხვადასხვა ეფექტების საშუალებით, რომლებიც მოიცავს Smad სასიგნალო გზას. TGF β -ს სუპეროჯახის წევრები აწარმოებენ სასიგნალო გზებს ტიპი 1 და ტიპი 2 სერინ/თიროზინ კინაზების რეცეპტორების საშუალებით, რომლებიც ქმნიან ჰეტერომერულ კომპლექსს.

საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეები ხასიათდებიან სტრომული ინვაზიის არარსებობით და მათი ძირითადი პროგნოზული ფაქტორია პერიტონეული იმპლანტების ტიპი. ეს უკანასკნელი განისაზღვრება როგორც ინვაზიური, როცა უჯრედების პროლიფერაცია მოიცავს ქვეშედარე ქსოვილებს (პერიტონეული ზედაპირი, ბადექონი და ნაწლავის კედელი), ან არაინვაზიური. ჯერ კიდევ უცნობია ეს იმპლანტები წარმოადგენს პირველადი კერიდან მეტასტაზს, თუ პერიტონეული ზედაპირის de novo ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციას [13].

ჩატარდა მიტოქონდრიული დნმ-ის სექვენირება კლონურობის შესაფასებლად 8 პაციენტში, რომელთაც აღენიშნებოდათ როგორც საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე, ასევე პერიტონეული იმპლანტები [13]. შემთხვევათა 37.5%-ში საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებსა და იმპლანტებში აღმოჩნდა მიტოქონდრიული დნმ-ის მსგავსი მუტაცია, რითაც სავარაუდოა, რომ იმპლანტები შეიძლება წარმოიშვას სიმსივნის პირველადი კერიდან გავრცელების შედეგად.

სხვა წყაროებში გამოთქმულია მოსაზრება, რომ პერიტონეული იმპლანტები საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნისგან კლინიკური და დიაგნოსტიკური თვალსაზრისით განსხვავდებიან. ჩატარებულია კვლევები იმის დასადგენად, აქვთ თუ არა პერიტონეულ იმპლანტებს და საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებს მონოკლონური წარმოშობა. აღნიშნული კვლევების მიხედვით, KRAS და BRAF მუტაციები დაბალი ხარისხის სეროზული სიმსივნეების ორ მესამედში გვხვდება. თუმცა, ცოტა რამ არის ცნობილი იმპლანტების მოლეკულურ-გენეტიკური საფუძვლის შესახებ.

გამოკვლევულ იქნა მეზოთელიური უჯრედების, სტრომული ფიბროციტების, მიოფიბრობლასტების არსებობა და განაწილება ინვაზიურ და არაინვაზიურ იმპლანტებში იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის საშუალებით, რომლისთვისაც გამოყენებული იქნა შემდეგი

ანტისხეულები: Calretinin, CD34, a-SMA[14]. ინვაზიური იმპლანტების ყველა შემთხვევამ გამოვლინა მეზოთელური უჯრედებისა და სტრომული ფიბროციტების დაკარგვა, ამის საპირისპიროდ არაინვაზიური იმპლანტების უმრავლესობაში შენარჩუნებული იყო მეზოთელური უჯრედები და სტრომული ფიბროციტები. რაც შეეხება მიოფიბრობლასტებს, მისი პროლიფერაცია გვხვდებოდა ინვაზიური იმპლანტების ყველა შემთხვევაში, არაინვაზიური შემთხვევების დაახლოებით ნახევარში. ინვაზიური იმპლანტების მიმდებარე მეზოთელური უჯრედებისა და სტრომული ფიბროციტების დაკარგვა მიოფიბრობლასტების პროლიფერაციასთან ერთად აღმოჩნდა სპეციფიკური მაჩვენებელი ინვაზიური და არაინვაზიური იმპლანტების დიფერენციაციისთვის და წარმოადგენს მორფოლოგიური დიაგნოზის მნიშვნელოვან დანამატს. ზემოთ ხსენებული კვლევის მიხედვით, ამ ანტისხეულების კომბინირებული მგრძობელობა და სპეციფიკურობა იყო 100% და 81%, შესაბამისად. თუმცა, ეს მეთოდი შეიძლება არ იყოს გამოსადეგი არაინვაზიური დესმოპლაზიური იმპლანტების მცირე ზომის ბიოფსიებისთვის.

კვლევების მიხედვით, მაღალი ხარისხის მეტასტაზებმა და ინვაზიურმა იმპლანტებმა გამოვლინეს ონკოგენებისა და სიმსივნის სუპრესორი გენების არარეგულარული ექსპრესია, სპეციფიკურ გზებში განსხვავებული დარღვევებით. არარეგულარული სიმსივნის სუპრესორი გენები გამდიდრებული იყო დნმ-ის რეპარაციის გენებით, როგორცაა BRCA1/2 და MSH6 გენები, რომლებიც მონაწილეობდნენ საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომისა და დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის განვითარებაში. შესაძლოა, გენების გაზრდილი ექსპრესია გამოწვეული იყოს ფუნქციის მატების მუტაციებით მარეგულირებელი რეგიონების ჰიპომეთილირებიდან გამომდინარე. ექსპრესიის შემცირება კი შესაძლოა მიეწეროს ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებს ან ეპიგენეტიკურ გაჩუმებას. იმის მიხედვით, თუ რომელი მექანიზმი მოქმედებს ონკოგენსა და სიმსივნის სუპრესორ გენებზე, შეიძლება გაიზარდოს უჯრედების გადარჩენადობა და პროლიფერაცია.

ინვაზიური იმპლანტების ჰისტოლოგიურ კრიტერიუმებსა და მათ მოლეკულურ ავთვისებიან პოტენციალს შორის კორელაციის ნაკლებობის გამო ჩატარდა კვლევა მათი ავთვისებიანობის პოტენციალის შესაფასებლად, რომელიც მოიცავდა ABCB1, CDC2, CDKN1A, FAT1, MMP9, MSH2, NQO1 და TOP2A გენებს [15]. აღნიშნული გენები განაპირობებენ საკვერცხის კიბოს ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტობას [16]. გარდა ამისა, ABCB1 ჩართულია უჯრედების მიგრაციასა და ზრდაში *in vitro* და განაპირობებს საკვერცხის სეროზული კიბოს ცუდ პროგნოზს. CDC2 და CDKN1A გენები მონაწილეობენ უჯრედული ციკლის რეგულირებაში. FAT1 გენი არის კადჰერინის სუპეროჯახის წევრი და ის მონაწილეობს უჯრედების პროლიფერაციის კონტროლში [17]. MMP9 მონაწილეობს ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაში და ითვლება, რომ მისი შუამავლობით ხდება IV ტიპის კოლაგენის დეგრადაცია მემბრანასა და უჯრედგარე მატრიქსში, რაც აადვილებს სიმსივნის პროგრესირებას ინვაზიის, მეტასტაზირებისა და ანგიოგენეზის ჩათვლით. NQO1 არის NAD(P)H დეჰიდროგენაზას (ქინონი) ოჯახის წარმომადგენელი. უბიკვინისგან დამოუკიდებელი p53 დეგრადაციის გზა რეგულირდება NQO1-ით. NQO1 ასტაბილურებს p53-ს, იცავს მას დეგრადაციისგან. პაციენტების სიმსივნეებს შემცირებული NQO1-ის

ექსპრესიით/აქტივობით აქვთ დაქვეითებული p53 სტაბილურობა, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს რეზისტენტობა ქიმიოთერაპიული აგენტების მიმართ. NQO1 დაკავშირებულია ცუდ პროგნოზთან საკვერცხის სეროზული კარცინომის მქონე პაციენტებში. და ბოლოს, TOPA2 აკოდირებს დნმ ტოპოიზომერაზას, ფერმენტს, რომელიც მონაწილეობს დნმ-ის ტრანსკრიფციისა და რეპლიკაციის პროცესში.

ამრიგად, პერიტონეუმის იმპლანტების სწორი იდენტიფიკაცია წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს ინვაზიური და არაინვაზიური იმპლანტების განმასხვავებელი ჰისტოლოგიური კრიტერიუმები, მათი დიფერენციაცია შეიძლება რთული აღმოჩნდეს. გარდა ამისა, ცოტა რამ არის ცნობილი იმპლანტების მოლეკულურ-გენეტიკური საფუძვლის შესახებ. აღნიშნული საკითხი მოითხოვს დამატებით კვლევებს დიაგნოზის, მკურნალობის მეთოდისა და პროგნოზის სწორად განსაზღვრისთვის.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] L. A. Torre *et al.*, "Ovarian cancer statistics, 2018.," *CA Cancer J Clin*, vol. 68, no. 4, pp. 284–296, Jul. 2018, doi: 10.3322/caac.21456.
- [2] "<https://www.ncdc.ge/#/pages/file/ea1784b5-d3d0-4dd9-b29f-1369f5d6bbec>".
- [3] S. J. Ramus and S. A. Gayther, "The Contribution of *BRCA1* and *BRCA2* to Ovarian Cancer," *Mol Oncol*, vol. 3, no. 2, pp. 138–150, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.001.
- [4] S. Lheureux, C. Gourley, I. Vergote, and A. M. Oza, "Epithelial ovarian cancer," *The Lancet*, vol. 393, no. 10177, pp. 1240–1253, Mar. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
- [5] P. Sadlecki, P. Antosik, D. Grzanka, M. Grabiec, and M. Walentowicz-Sadlecka, "KRAS mutation testing in borderline ovarian tumors and low-grade ovarian carcinomas with a rapid, fully integrated molecular diagnostic system," *Tumor Biology*, vol. 39, no. 10, p. 101042831773398, Oct. 2017, doi: 10.1177/1010428317733984.
- [6] P. M. Webb and S. J. Jordan, "Epidemiology of epithelial ovarian cancer," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 41, pp. 3–14, May 2017, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006.
- [7] N. Christou *et al.*, "Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases: Technical Innovations, Preclinical and Clinical Advances and Future Perspectives.," *Biology (Basel)*, vol. 10, no. 3, Mar. 2021, doi: 10.3390/biology10030225.
- [8] C. Gao, J. Shi, J. Zhang, Y. Li, and Y. Zhang, "Chemerin promotes proliferation and migration of ovarian cancer cells by upregulating expression of PD-L1.," *J Zhejiang Univ Sci B*, vol. 23, no. 2, pp. 164–170, Feb. 2022, doi: 10.1631/jzus.B2100392.
- [9] J. O. A. M. van Baal *et al.*, "The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum," *Tissue Cell*, vol. 49, no. 1, pp. 95–105, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.tice.2016.11.004.
- [10] J. Liao *et al.*, "Ovarian cancer spheroid cells with stem cell-like properties contribute to tumor generation, metastasis and chemotherapy resistance through hypoxia-resistant metabolism.," *PLoS One*, vol. 9, no. 1, p. e84941, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0084941.

- [11] Z. Dehghani-Ghobadi, S. Sheikh Hasani, E. Arefian, and G. Hossein, "Wnt5A and TGFβ1 Converges through YAP1 Activity and Integrin Alpha v Up-Regulation Promoting Epithelial to Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer Cells and Mesothelial Cell Activation," *Cells*, vol. 11, no. 2, p. 237, Jan. 2022, doi: 10.3390/cells11020237.
- [12] V. Azimian-Zavareh, Z. Dehghani-Ghobadi, M. Ebrahimi, K. Mirzazadeh, I. Nazarenko, and G. Hossein, "Wnt5A modulates integrin expression in a receptor-dependent manner in ovarian cancer cells," *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 5885, Mar. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-85356-6.
- [13] G. Girolimetti *et al.*, "Mitochondrial DNA sequencing demonstrates clonality of peritoneal implants of borderline ovarian tumors," *Mol Cancer*, vol. 16, no. 1, p. 47, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12943-017-0614-y.
- [14] E. S. Lee *et al.*, "Calretinin, CD34, and alpha-smooth muscle actin in the identification of peritoneal invasive implants of serous borderline tumors of the ovary.," *Mod Pathol*, vol. 19, no. 3, pp. 364–72, Mar. 2006, doi: 10.1038/modpathol.3800539.
- [15] P. Mhawech-Fauceglia *et al.*, "Genomic heterogeneity in peritoneal implants: A differential analysis of gene expression using nanostring Human Cancer Reference panel identifies a malignant signature.," *Gynecol Oncol*, vol. 156, no. 1, pp. 6–12, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ygyno.2019.10.021.
- [16] A. Vaidyanathan *et al.*, "ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells.," *Br J Cancer*, vol. 115, no. 4, pp. 431–41, Aug. 2016, doi: 10.1038/bjc.2016.203.
- [17] D. Martin *et al.*, "Assembly and activation of the Hippo signalome by FAT1 tumor suppressor.," *Nat Commun*, vol. 9, no. 1, p. 2372, Jul. 2018, doi: 10.1038/s41467-018-04590-1.

Phenotypic characteristics of peritoneal tumor implants in ovarian epithelial tumors

Nikoloz Sarauli¹, Rema Gvamichava², Nino Kantaria³, Shota Kepuladze⁴, Giorgi Burkadze⁵

¹MD, Phd Student at Tbilisi State medical University; **Email:** nsarauli.mmc@gmail.com; ²Professor at Tbilisi State Medical University, Oncology Department; **Email:** doctorrema@yahoo.com; ³Resident in Clinical Pathology at Tbilisi State medical University; ⁴Phd Student at Tbilisi State medical University; AP/CP pathologist; MD **E-mail:** shota.kepuladze@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>; ⁵Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology; **E-mail:** burkadze@yahoo.com g.burkadze@tsmu.edu <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

Critical Review

Abstract

Tumors with borderline ovarian malignancy are characterized by heterogeneity in 80-90% of cases and are characterized by a favorable prognosis, while in 10-20% of cases peritoneal implants are formed and recurrence develops. The presence of peritoneal implants has an uncertain predictive value. According to some authors, they undergo regression and in some cases a long survival period is observed despite the presence of disseminated implants. Implants are also divided into invasive and non-invasive types. Such division may have prognostic value, which is why it is the subject of active study. Cytokines secreted by macrophages induce angiogenesis and evasion of immune surveillance by ovarian tumors, according to recent studies, the frequency of distribution of macrophages in the tubule may indicate the spread of the disease and be associated with more extensive tumor dissemination. The role of the peritoneum in the dissemination of tumor processes is a subject of active study. The development and metastasis of ovarian epithelial carcinoma is associated with fibrosis, which is one of the driving forces in the process of epithelial-mesenchymal transformation. That is why the deciphering of the regulators of epithelial-mesenchymal transformation in epithelial squamous cell carcinoma is needed for the development of new therapies to eliminate metastatic spread and, of course, to improve the survival rate of patients.

Therefore, the correct identification of peritoneal implants is an important factor. Although there are histological criteria for distinguishing between invasive and noninvasive implants, their differentiation can be difficult. Furthermore, little is known about the molecular-genetic basis of implants. This issue requires additional studies to correctly determine the diagnosis, treatment method and prognosis.

Key words: peritoneum; implants; microenvironment; prognostic markers; ovarian epithelial tumors;