



## ტუბოვარიული ეპითელიუმის ცვლილებების მოლეკულური თავისებურებები საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების დროს

### კრიტიკული მიმოხილვა

თ. ძოწენიძე<sup>1</sup>; ა. გვენეტაძე<sup>1</sup>; გ. ბურკაძე<sup>2</sup>;

<sup>1</sup> ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup> თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

### აბსტრაქტი

საკვერცხის სეროზული კარცინომების ეტიოლოგია და პათოგენეზი, ისევე როგორც მათი პროგნოზი და მკურნალობისადმი დაქვემდებარება ჯერ კიდევ კარგად შესწავლილი არაა. არსებობს მონაცემები, რომ მას საფუძვლად უდევს ფალოპის მილში განვითარებული ცვლილებები, რასაც რამდენადმე ადასტურებს მსგავსი მოლეკულური ცვლილებების არსებობა საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებსა და ფალოპის მილის ნეოპლაზიურ დაზიანებებში. თუმცა, მეორე მხრივ, აღნიშნული საკითხი საჭიროებს დამატებითი კვლევების ჩატარებას. მნიშვნელოვანია საკვერცხის სიმსივნეებსა და მასთან ასოცირებული ფალოპის მილის ეპითელიუმში შესწავლილი იქნას, სოლიდური სიმსივნეების ისეთი პათოგენეზური მექანიზმები როგორებიცაა პროლიფერაციული და აპოპტოზური ცვლილებები, რაც კიდევ უფრო გაამყარებს ან პირიქით ეჭვის ქვეშ დააყენებს საკვერცხის კარცინომების ფალოპის მილიდან წარმოშობის თეორიას. ასევე მნიშვნელოვანია ამ ორ ანატომიურ ერთეულში შესწავლილი და შედარებული იქნას ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის თავისებურებები, რადგანაც არსებობს საკმაოდ დიდი რაოდენობით მონაცემები საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პათოგენეზში სასქესო სტეროიდული ჰორმონების როლის შესახებ. თუმცა, თითქმის არ არსებობს ინფორმაცია იმის შესახებ თუ რამდენად ახდენს გავლენას ჰორმონების ზემოქმედება ფალოპის მილში მიმდინარე ნეოპლაზიურ პროცესებზე, რაც თავის მხრივ გამოიხატება ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებებით. საკვერცხის სიმსივნეების ეტიოპათოგენეზური რგოლის შესწავლა მნიშვნელოვანია აღნიშნული სიმსივნეების პრევენციისა და პროგნოზის განსაზღვრის, ისევე როგორც სამკურნალო მიდგომების შემუშავების მიზნით. ასევე მნიშვნელოვანია შესწავლილი იქნას საკვერცხის

სიმსივნეების დამატებითი მახასიათებლები, რომლებიც გავლენას ახდენენ მის პროგრესიასა და მკურნალობისადმი დაქვემდებარებაზე. ასეთი მახასიათებლებია ღეროვანი უჯრედების განაწილება, როგორც ფალოპის მილსა და მასში არსებულ ნეოპლაზიურ პროცესებში, ისე საკვერცხის ეპითელიურ სიმსივნეებში. ასევე, მნიშვნელოვანია სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობის გამოკვლევა და საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების ახალი კლასიფიკაციის შემოღება სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობის გათვალისწინებით, რაც მნიშვნელოვნად გააადვილებს პერსონალიზებული სამკურნალო მიდგომების შემუშავებას.

**საკვანძო სიტყვები:** *კვერცხასავალი მილის სიმსივნეები; საკვერცხის სიმსივნეები; ტუბო-ოვარიული კანცეროგენეზი;*

ფალოპის მილის პირველადი კარცინომების ინციდენტობა, მსოფლიოს მასშტაბით, შეადგენს დაალოებით 0,36-დან 0,41-მდე ყოველ 100 000 ქალზე, რაც საშუალოდ 300-დან 400-მდე შემთხვევაა წელიწადში [1]. საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეები მოიცავს ნეოპლაზიური დაზიანებების ჰეტეროგენულ ჯგუფს, მათ შორის სეროზულ (68%), ნათელუჯრედოვან (13%), ენდომეტრიოიდულ (9%) და მუცინურ (3%) ტიპებს. 2020 წლისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით დაფიქსირდა საკვერცხის სიმსივნეების 313 959 შემთხვევა და 207 252 სიკვდილიანობა, რაც შეადგენს ქალებში დაფიქსირებული სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 3,4%-ს და სიმსივნით სიკვდილიანობის 4,7%-ს. საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 30% მოდის ევროპულ ქვეყნებზე, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებელი კი ყველაზე მაღალია აზიურ ქვეყნებში[2].

საკვერცხე ვითარდება მრავალი ემბრიონული სტრუქტურისაგან, რომელთა შორისაცაა ცელომური ეპითელიუმი, ქვეცელომური მეზოდერმისა და პირველადი ჩანასახოვანი უჯრედები, ასევე ყვითრის პარკის ენდოდერმა. ქალის გენიტალიური ტრაქტის დანარჩენი ნაწილი, საშვილოსნოს მილების, საშვილოსნოს, საშვილოსნოს ყელის და ზედა საშოს ჩათვლით, ვითარდება მიულერის სადინრებიდან. განვითარების ამ მკაფიოდ განსხვავებულ გზას ასევე ადასტურებს ის ფაქტი, რომ მიულერული აგენეზიის მქონე პაციენტებში, საკვერცხეები, ჩვეულებრივ, განვითარებული და ფუნქციურია. რთული ემბრიოლოგიური განვითარების შედეგად, საკვერცხე შედგება უჯრედის სხვადასხვა ტიპისაგან, რომლებიც ემსახურებიან სპეციფიკურ სტრუქტურულ, ჰორმონალურ ან რეპროდუქციულ ფუნქციებს. გარდა ამისა, თითოეული უჯრედის ტიპი დასაბამს აძლევს ერთმანეთისგან მკვეთრად განსხვავებულ ნეოპლაზიურ პროცესებს. მაგალითად, გრანულოზურ უჯრედული სიმსივნეები და ფიბროთეკომები ვითარდება სტრომული უჯრედებიდან, ხოლო ტერატომები და ყვითრის პარკის სიმსივნეები წარმოიქმნება სასქესო უჯრედებიდან. ამასთან, საკვერცხე რეალურად არ შეიცავს კარგად დიფერენცირებულ ეპითელიუმს. ამის ნაცვლად, საკვერცხე დაფარულია ერთმრიანი მეზოთელიური ფენით, რომელსაც უწოდებენ "საკვერცხის ზედაპირის

ეპითელიუმს". ეს ფენა ვითარდება ცელომური ეპითელიუმისგან და არა მიუღერის სადინრებისგან და ასევე დასაბამს აძლევს საშვილოსნოს მილების, საშვილოსნოს და პერიტონეული ღრუს სეროზულ გარსებს. საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიური უჯრედები განსხვავდება სხვა დიფერენცირებული ეპითელიური უჯრედებისგან მოლეკულური თვალსაზრისითაც. მაგალითად, მათში არ ექსპრესირებს კარცინომული ანტიგენი 125 (CA125) და E- კადჰერინი, რომლებიც წარმოადგენენ, დიფერენცირებული ეპითელიუმის მარკერებს. შესაბამისად იბადება კითხვა, თუ რატომ და საიდან ვითარდება საკვერცხეში ეპითელიური დიფერენციაციის სიმსივნეები [3].

ფალოპის მილის პირველადი კარცინომები გაცილებით უფრო იშვიათია ვიდრე საკვერცხის კარცინომები. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით ნაჩვენებია, რომ ეს სიმსივნეები ხასიათდებიან პოზიტიურობით CK7, WT1-სა და p53-ზე. ფალოპის მილის კარცინომების გამოვლენის სიხშირე ბოლო წლებში შედარებით გაიზარდა პროფილაქტიკური სალპინგოოფორექტომიით მიღებულ მასალაში, BRCA1 და 2 მუტაციის მატერებელი ქალებიდან, რამაც წარმოშვა ჰიპოთეზა საკვერცხის კარცინომების ფალოპის მილის მიერი წარმოშობის შესახებ [3][4].

საკვერცხის კანცეროგენეზის დახასიათების ადრეული მცდელობების შედეგად გამოვლინდა მკაფიო კავშირი ოვულაციასა და საკვერცხის კიბოს რისკს შორის. ამ თეორიას მხარს უჭერს ეპიდემიოლოგიური მონაცემები, რომლებიც აჩვენებენ კავშირს ოვულაციასა და საკვერცხის კიბოს მომატებულ რისკს შორის. ქალებში, რომლებიც იღებენ პერორალურ კონტრაცეპტივებს და შესაბამისად, აქვთ შემცირებული ოვულაციური ციკლი, საკვერცხის კიბოს რისკი შემცირებულია თითქმის 50% -ით. თუმცა, ყველა ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულება არ ამტკიცებს ჰიპოთეზას, რომ განუწყვეტელი ოვულაცია არის სიმსივნის ინიციატორი[5]. მაგალითად, პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომის მქონე ქალები, რომლებიც ჩვეულებრივ იშვიათ ოვულაციას განიცდიან, იმყოფებიან საკვერცხის ეპითელიური კარცინომის განვითარების რისკის ქვეშ. გარკვეულწილად იმ ხარვეზების გამო, რაც გამოვლინდა უწყვეტი ოვულაციის ჰიპოთეზაში, შემოთავაზებულ იქნა სხვა თეორია იმის შესახებ, თუ როგორ გარდაიქმნება საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი ავთვისებიან სიმსივნედ. გონადოტროპინის ჰიპოთეზის თანახმად საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმის ჭარბი სტიმულაცია ფოლიკულის მასტიმულირებელი ჰორმონის და მალუთეინიზირებელი ჰორმონის რეცეპტორების საშუალებით იწვევს აღნიშნული უჯრედების ჭარბ პროლიფერაციას, რაც თავისთავად ზრდის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკს. ორსულები და ქალები, რომლებიც იღებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს ასევე ინარჩუნებენ გონადოტროპინის დაბალ მაჩვენებლებს, რაც ასევე შეიძლება ნაწილობრივ აიხსნას საკვერცხის ეპითელიური კარცინომების განვითარების რისკის ზრდა არანამშობიარებ ქალებში, პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომის დროს და სხვა პირველადი უშვილობის მქონე ქალებში, რომლებსაც აღენიშნებათ გონადოტროპინის გამომუშავება. პერიმენოპაუზის პერიოდში გონადოტროპინების მომატებულმა სინთეზამ შესაძლებელია ასევე განაპირობოს საკვერცხის

ეპითელიური კარცინომების განვითარების რისკის მომატება, მენოპაუზიდან დაახლოებით 10 წლის შემდეგ. ამ თეორიების მიუხედავად, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის და მალუთეინიზირებელი ჰორმონის შემცველობა პლაზმაში არ უკავშირდება დაავადების რისკს არც პრემენოპაუზურ და არც პოსტმენოპაუზურ ასაკის ქალებში. უფრო მეტიც, მიუხედავად იმისა, რომ ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გონადოტროპინის ზემოქმედება ხელს უწყობს სიმსივნის ზრდას, ვერცერთმა კვლევამ ვერ შეძლო იმის სარწმუნოდ ჩვენება, რომ საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი ან კორტიკალური ინკლუზიური ცისტები განიცდიან ავთვისებიან ტრანსფორმაციას გონადოტროპინის ზემოქმედებით[6].

მიუხედავად იმისა, რომ ეს და სხვა თეორიები შემოთავაზებულია იმის აღსაწერად, თუ როგორ შეიძლება განიცადოს საკვერცხეების მეზოთელიუმმა მეტაპლაზია და დისპლაზია, ყველაზე დიდი ხარვეზი საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმიდან საკვერცხის კანცეროგენეზის პროცესის სწორ აღქმაში არის საკვერცხეში მაღალი ხარისხის კარცინომის წინამორბედი დაზიანების იდენტიფიკაცია. მართალია, საკვერცხის კეთილთვისებიანი ცისტადენომა შეიძლება პროგრესირდეს მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნედ (და შემდეგში დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომად), თუმცა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომად პროგრესია ძალზე იშვიათია [7].

ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში მნიშვნელოვნად შეიცვალა საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის განვითარების კონცეფცია. ამ ცვლილებას საფუძვლად დაედო, BRCA1 და BRCA2 სიმსივნის სუპრესორი გენების აღმოჩენა. საკვერცხის კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 5% -10% ვითარდება აღნიშნული გენების მემკვიდრეობითი მუტაციების შედეგად [8]. მეორე მხრივ, BRCA1 და BRCA2 მუტაციის მატარებლებს აქვთ საკვერცხის კიბოს განვითარების 40%-დან -60%-მდე რისკი 70 წლის ასაკისათვის, მაშინ როდესაც ჩვეულებრივ პოპულაციაში ეს რისკი შეადგენს მხოლოდ 1,3%-ს. შესაბამისად, 35-40 წლის ასაკის BRCA1 მუტაციის მატარებელი და ასევე 40-45 წლის ასაკის BRCA2 მატარებელი ქალებისთვის რეკომენდებულია რისკის შემამცირებელი ორმხრივი სალპინგო-ოოფორექტომია. 2000 წლის დასაწყისში პირველად დაფიქსირდა რამდენიმე მოხსენება ფალოპის მილების ეპითელიური პათოლოგიების არსებობის შესახებ პროფილაქტიკური სალპინგოოფორექტომიით მიღებულ ნიმუშებში, რომლებიც წარმოდგენილი იყო ე.წ. ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელიური კარცინომების სახით (serous tubal intraepithelial carcinoma - STIC) [9]. 2005 წელს, ბრიგჰამის ქალთა საავადმყოფოს ჯგუფის მიერ შემოღებულ იქნა ფალოპის მილის ფიმბრიების დაბოლოებიდან ანათლების აღების, მომზადებისა და დეტალური გამოკვლევის პროტოკოლი BRCA მუტაციის მქონე ქალთა ფალოპის მილების რუტინული ანალიზისთვის. ასევე მათთვის, ვისაც ოჯახური ანამნეზი დატვირთული აქვს ძუძუს და/ან საკვერცხის კიბოთი [10]. შესაბამისად ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელიური კარცინომების ან ადრეული სეროზული დაავადებების შესახებ აღინიშნა მონაცემთა მატება. პროფილაქტიკური სალპინგოოფორექტომიით მიღებული მასალის შემთხვევათა დაახლოებით 2% -ში აღინიშნებოდა ასეთი ადრეული დაზიანებები. BRCA- ს მუტაციის მატარებლების კიბოსწინარე

ან ადრეული სეროზული კარცინომის გამოვლენამ ჩამოაყალიბა ჰიპოთეზა, რომ სეროზული კარცინომა საკვერცხეში ან მენჯის ღრუს სხვა ლოკაციებში ვითარდება ფალოპის მილებიდან. ამ ჰიპოთეზას ამყარებს ის ფაქტი, რომ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომით დაავადებულ პაციენტთა დაახლოებით 50%-ში აღმოჩნდა STIC-ის თანაარსებობა. ზემოთაღნიშნული პროტოკოლის გამოყენებით ჩატარებულ შემდგომ კვლევებში აღსანიშნავია ამ ასოციაციის ვარიანტული სიხშირე (20% -60%), თუმცა, ეს შეუსაბამოა შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ინტაქტური ფალოპის მილების იდენტიფიკაციის სირთულეებით, რომლებიც სავარაუდოდ ჩათრეულნი არიან საკვერცხის მასებში. STIC და სეროზული კარცინომის კავშირის ყველაზე თვალსაჩინო მაჩვენებელია, TP53-ის სომატური მიტაციების არსებობა ორივე დაზიანებაში. ასევე, სხვა მოლეკულური მარკერების ცვლილებები, როგორებიცაა შემცირებული ტელომერები და ციკლინ-E-ს ამპლიფიკაცია [11].

STIC-სა და სეროზულ კარცინომაში ვლინდება ხშირი p53 მუტაცია და შესაბამისად, p53 ჭარბი იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია. ამასთან, არსებობს მონაცემები, რომ p53-ის ჭარბი ექსპრესიის მქონე უჯრედები ხშირად აღინიშნება ფალოპის მილის ფოჩებში, BRCA სტატუსის მიუხედავად, რომელსაც უწოდებენ „p53 ხელწერას“. დეტლური იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით ნაჩვენებია, რომ p53 ხელწერა უპირატესად აღინიშნება ფალოპის მილის ფოჩისებრ დაბოლოებებში, განსაკუთრებით კი არაწამწამოვან (სეკრეტორული) უჯრედებში და იგი ასევე ხშირად გვხვდება STIC-თან ასოციაციაში. p53-ის ჭარბი ექსპრესია ხშირად ასოცირდება  $\gamma$ -H2AX შედგენასთან, რომელიც წარმოადგენს დნმ - ის ორმაგი ჯაჭვის გაწყვეტის იმუნოჰისტოქიმიურ მარკერს. რაც მიუთითებს არსებულ დნმ-ის დაზიანებაზე. ამრიგად, p53-ის ჭარბი ექსპრესია შესაძლებელია წარმოადგენდეს რეაქტიულ ცვლილებას გენოტოქსიური გარემოებების საპასუხოდ. მაგალითად, როგორცაა ოვულაციის შემდგომ პერიოდში ფოლიკულურ სითხეში ოქსიდანტების ზემოქმედება. როგორც ცნობილია, p53-ის ჭარბი ექსპრესიის დროს, ასევე შემთხვევათა 50% -ში გვხვდება სხვა გენური მუტაციებიც, რომლებიც მსგავსი ან იდენტურია STIC-ში არსებული მუტაციებისა [11].

ფალოპის მილის ეპითელიური უჯრედების ორი ტიპის, ე.წ. სეკრეტორულ და მოციმციმე უჯრედებში, პირველი ნაკლებად მომწიფებულია და მიჩნეულია, რომ მგრძნობიარეა ტრანსფორმაციის მიმართ. ასევე ნაჩვენებია, რომ სეკრეტორული უჯრედები ყველაზე მგრძნობიარეა დნმ-ის დაზიანების მიმართ *in vitro*. p53-ის ჭარბ ექსპრესიას ასევე თან ახლავს დაბალი პროლიფერაციული აქტივობა. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ დნმ დაზიანება ხელს უწყობს ATM / ATR-ით რეგულირებადი სასიგნალო გზების აქტივაციას, რომლებიც იწვევენ უჯრედის ციკლის შეჩერებას. თუმცა, აღნიშნული ცვლილებების STIC-ად პროგრესიის პროცესში, პროლიფერაციული აქტივობა იმატებს, რაც ვლინდება Ki67 (MIB1) მაღალი ექსპრესიით და ციტოლოგიური ატიპიით, ასევე უჯრედული პოლარობის დაკარგვით. განსაკუთრებით საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ხშირად გვხვდება გარდამავალი დაზიანებები p53-ის ჭარბ ექსპრესიასა და STIC-ს შორის, შუალედური პროლიფერაციული და მორფოლოგიური მახასიათებლებით, ე.წ. სეროზული ინტრაეპითელიური დაზიანება (STIL). ამ გარდამავალი

დაზიანების არსებობა მიანიშნებს, რომ p53-ის ჭარბი ექსპრესია წარმოადგენს STIC-ის წინამორბედს.

ასევე არსებობს მოსაზრება, რომ p53-ის მუტაციების განვითარებას, წინ უძღვის სეკრეტორული უჯრედების ჭარბი ზრდა, რომელიც ჩვეულებრივ აღინიშნება მილის უფრო პროქსიმალურ არეებში ვიდრე p53-ის ჭარბი ექსპრესიის უბნებია. მიჩნეულია, რომ სეკრეტორული უჯრედების ჭარბი ზრდის უბანი შედგება მინიმუმ 30 სეკრეტორული ეპითელიური უჯრედისაგან, რომლებიც იძენენ ფსევდოსტრატიფიცირებულ კეთილთვისებიან შესახედაობას და ხასიათდებიან დაბალი პროლიფერაციული აქტივობით. ზოგჯერ, აღნიშნული უჯრედებში ასევე აღინიშნება p53-ის მუტაციები. ამრიგად, აღნიშნული უჯრედები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ p53-ის მუტაციების განვითარების პოტენციური წინამორბედს.

ჩატარდა რამოდენიმე გენეტიკური კვლევა ფალოპის მილის წინამორბედ დაზიანებებსა და საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებს შორის მოლეკულური კავშირის გამოსავლენად. ლაზერული მიკროდისექციითა და p53-ის სამიზნე თანმიმდევრობის განსაზღვრით, ნაჩვენები იქნა, რომ p53 მუტაციები აღინიშნებოდა შემთხვევათა 57% -ში, რომელთაგან უმეტესობას წარმოადგენდა მისენს მუტაციები დაყველა STIC-სა და STIC/საკვერცხის კიბოს ყველა წყვილში აღინიშნებოდა p53-ის იდენტური მუტაციები. ამასთან, მომდევნო კვლევებმა ასევე აჩვენეს, რომ p53-ის იდენტური მუტაციები ვლინდებოდა STIC და საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომების შემთხვევებში[12].

ბოლოდროინდელმა გლობალურმა გენომურმა ანალიზმა, შემდეგი თაობის სექვენირების ტექნოლოგიის გამოყენებით აჩვენა მაღალი სარწმუნოების კავშირი STIC-სა და საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებს შორის. გარდა p53-ის იდენტური მუტაციებისა, ასევე გამოვლინდა მსგავსი ცვლილებები სხვა გენებში, კერძოდ BRCA1, BRCA2 ან PTEN-ში. თუმცა უკვე ჩამოყალიბებულ საკვერცხის კიბოში, ასევე ვლინდება დამატებითი გენეტიკური ცვლილებები. ევოლუციური ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ p53-ის მუტაციები და STIC წარმოადგენს საკვერცხის კარცინომის წინამორბედს და განსაზღვრავს 7 წლიან ფანჯარას STIC-ის განვითარებასა და საკვერცხის კარცინომის ინიციაციას შორის, შემდგომში მეტასტაზების სწრაფი განვითარების პერსპექტივით.

საზოგადოდ, არსებობს მოსაზრება, რომ საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეები ვითარდებიან საკვერცხის კორტექსიდან და არ იზიარებენ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების მსგავსად ფალოპის მილიდან წარმოშობას [13]. თუმცა, ეს მოსაზრება ბოლომდე დადასტურებული არაა და საჭიროებს დამატებით კვლევებს, რადგან ზოგიერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ აღინიშნება ფალოპის მილის სეკრეტორული გამონაზარდების უჯრედებში PAX-2-ის დაკარგვა.

საკვერცხის კიბოს სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ქვეტიპის არსებობის გარდა, დაავადების სირთულეს კიდევ უფრო აძლიერებს სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობა, რომელიც შეიძლება

დაიყოს ინტერ-სიმსივნურ და ინტრა-სიმსივნურ ჰეტეროგენულობად. ინტერ-სიმსივნური ჰეტეროგენულობა განისაზღვრება, როგორც ის გენოტიპური და ფენოტიპური ვარიაციები, რომლებიც გვხვდება ერთი და იგივე ტიპის მრავალ სიმსივნეს შორის ერთი პაციენტისგან, მაგალითად, პირველადი სიმსივნისა და მეტასტაზურ დაზიანებას შორის ან სხვადასხვა მეტასტაზურ დაზიანებებს შორის. უჯრედების სხვადასხვა პოპულაციების თანაარსებობა ერთ ცალკეულ დაზიანებაში იწვევს ინტრა-სიმსივნურ ჰეტეროგენულობას. ინტრასიმსივნურ ჰეტეროგენულობას გადამწყვეტი როლი აქვს სიმსივნის ინვაზიაში, მეტასტაზირებაში, გავრცელებასა და რეციდივების განვითარებაში, ისევე როგორც თერაპიისადმი რეზისტენტობაში[14].

ინტრასიმსივნური ჰეტეროგენულობა ვითარდება სიმსივნური უჯრედების კლონური ექსპანსიის საფუძველზე, რომელსაც განპირობებს გენეტიკური მოდიფიკაციები, კერძოდ, სომატური მუტაციები, სტოქასტიკური გენეტიკური ან ეპიგენეტიკური ცვლილებები. მოწოდებულია ორი ძირითადი თეორია, სიმსივნეშიდა ჰეტეროგენულობის განვითარების მექანიზმებთან დაკავშირებით. ესენია კლონური ევოლუციისა და სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების თეორიები. ამასთან, ფიქრობენ, რომ სიმსივნური ჰეტეროგენულობის ნაწილი ყალიბდება, ღეროვანი უჯრედებისგან, ხოლო ჩამოყალიბებულ სიმსივნეში კი უკვე მოქმედებს კლონური ევოლუციის მოდელი. ამ დროს სიმსივნის უჯრედულ პოპულაციებში ცვლილებების დაგროვების შედეგად, დროთა განმავლობაში, ყალიბდება განსხვავებული უნიკალური თვისებების მქონე უჯრედები, რის შედეგადაც საბოლოოდ წარმოიქმნებიან დროში და სივრცეში განსხვავებული კლონები.

სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობა, თავისთავად მოიცავს სიმსივნური უჯრედების მრავალფეროვნებას, რომლებიც ხასიათდებიან მკურნალობის მიმართ განსხვავებული დაქვემდებარებით. ასევე ნაჩვენებია, რომ მაღალი ჰეტეროგენულობის მქონე სიმსივნეების მქონე პაციენტები ხასიათდებიან შედარებით უფრო დაბალი გადარჩენადობით სტანდარტული მკურნალობის შედეგ. საკვერცხის სიმსივნეების ჰეტეროგენულობა ჯერ კიდევ წარმოადგენს კვლევის საგანს. მეორეს მხრივ არსებობს, ამ მიმართულებით ინფორმაციის დაგროვების საჭიროება, რათა შემუშავებული იქნას შესაბამისი, პერსონალიზირებული მკურნალობის მიდგომები. მაგალითად, სტანდარტული პლატინუმსა და ტაქსანების კომბინაციაზე დაფუძნებული მკურნალობა, ხშირად თავდაპირველად ეფექტურია, თუმცა დროში ვითარდება მკურნალობისადმი რეზისტენტულობა. ნაჩვენებია, რომ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედებს აქვთ მკურნალობის პირობებში გადარჩენის უნარი, რის შემდეგაც შესაძლებელია მათი პროლიფერაცია და სიმსივნის რეპოპულაცია ქიმიოთერაპიის შედეგით. ამ მოსაზრების დასამტკიცებლად, Liu და კოლეგებმა აჩვენეს, რომ CD44 + / CK19 + სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების გავრცელება ასოცირდება პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის შემცირებასთან, ხოლო Steffensen და კოლეგებმა კი დაადგინეს, რომ აღნიშნულ მარკერებზე პოზიტიური სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების არსებობისას ადრეულ ეტაპზე, უფრო ხშირია რეციდივების განვითარება. შესაბამისად, სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობასთან ერთად, დიდი

მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების განაწილების თავისებურებების კვლევას საკვერცხის კარცინომის მქონე პაციენტებში, ერთის მხრივ მათი პროგნოზის განსაზღვრის, ხოლო მეორეს მხრივ კი შესაბამისი თერაპიული მიდგომების შემუშავების მიზნით. რაც შეეხება საკვერცხის კარცინომების ღეროვანი უჯრედების ბიომარკერებს, სადღეისოდ არსებობს რამოდენიმე კანდიდატი მარკერი, რომლებიც გამოიყენება ღეროვანი უჯრედების გამოსავლენად. ერთ-ერთი მათგანია CD117, რომელიც პირველად იქნა იდენტიფიცირებული, როგორც საკვერცხის კარცინომის ღეროვანი უჯრედების მარკერი. მისი ექსპრესია კორელაციაშია სიმსივნის ფორმირებასთან და ცუდ პროგნოსთან. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მარკერად ასევე ხშირად გამოიყენება CD133, იგი ასოცირდება სხვადასხვა ღეროვან-უჯრედულ მახასიათებლებთან, როგორებიცაა სიმსივნის ფორმირება, დაზიანების პროგრესია, ქიმიოთერაპიის რეზისტენტობა და ცუდი პროგნოზი. იგი ასევე მოაზრება, როგორც დამიზნებითი თერაპიული მიდგომის ერთ-ერთი კანდიდატი მარკერი. საკვერცხის კარცინომის ღეროვანი უჯრედების შემდეგი მნიშვნელოვანი მარკერია CD44, რომელიც ასევე ასოცირდება სიმსივნეების ფორმირებასთან, დაზიანების პროგრესიასა და უარყოფით პროგნოზთან.

დიდი ხნის მანძილზე ესტროგენების მოქმედება მოიაზრება საკვერცხის კარცინომის განვითარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ ფაქტორად [15]. მიუხედავად იმისა, რომ ცნობილია, რომ ესტროგენზე დაფუძნებული პერორალური კონტრაცეპტივები ამცირებს საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკს. თუმცა აღსანიშნავია, რომ პერორალური კონტრაცეპტივების ეფექტი, პირველ რიგში, გამოწვეულია ოვულაციის სიხშირის შემცირებით. ესტროგენის დონე საკვერცხის ქსოვილში მინიმუმ 100-ჯერ აღემატება ესტროგენის მოცირკულირე დონეს. ესტროგენის დონე ოვულატორული ფოლიკულების სითხეში კი, კიდევ უფრო მაღალია ვიდრე საკვერცხეში. ძუძუს კიბოზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა ესტროგენის პირდაპირი გენოტოქსიური მოქმედება. აქედან გამომდინარე, ლოგიკურია ვივარაუდოთ, რომ საკვერცხის ეპითელური უჯრედების გენომური დაზიანება, რომელიც მოიცავს ოვულაციურ ფოლიკულებს ან ინკლუზიურ კისტებს, ნაწილობრივ შეიძლება გამოწვეული იყოს ფოლიკულურ სითხეში ან საკვერცხის სტრომაში ესტროგენის მაღალი შემცველობით.

უჯრედების გენეტიკური დაზიანებების გარდა, Syed და კოლეგებმა, ასევე, აჩვენეს საკვერცხის ნორმალური და ავთვისებიანი უჯრედების სტიმულაცია ესტრადიოლ -17 ბეტას და ესტრონით, რომლებიც მოქმედებენ ესტროგენის რეცეპტორების (ER) საშუალებით. აღსანიშნავია დაკვირვება, რომ ესტრადიოლ-17-ბეტა და ესტრონი თანაბრად ეფექტურია საკვერცხის ზედაპირული ეპითელური უჯრედების ზრდის სტიმულირებაში, თუმცა ცნობილია, რომ ესტრონი გაცილებით ნაკლები სიძლიერის ესტროგენია, ვიდრე ესტრადიოლ-17-ბეტა. ეს მნიშვნელოვანი აღმოჩენაა, რადგან მენოპაუზის შემდეგ იგი წარმოადგენს მთავარ მოცირკულირე ესტროგენს, რომელიც წარმოიქმნება კანში და ცხიმოვან ქსოვილში ანდროსტენედიონიდან არომატიზაციის შედეგად. ამ მხრივ, პოსტმენოპაუზურ ქალებზე



ჩატარებულმა პროსპექტულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ საკვერცხის კიბოთი სიკვდილის მაჩვენებლების მატებაზე მოქმედებს ჭარბი წონა [სხეულის მასის ინდექსი (BMI) > / = 25] და სიმსუქნე (BMI > 30). სავარაუდოდ პერიფერიული ესტროგენის წარმოქმნა წარმოადგენს საკვერცხის კარცინომის პროგრესირების ერთ-ერთ ფაქტორს. კვლევებით ასევე ნაჩვენებია, რომ ესტროგენების, ანდროგენებისა და გონადოტროპინების საკვერცხის ზედაპირულ ეპითელურ უჯრედებზე მიტოგენური ზემოქმედების მედიატორი იყო IL-6 / STAT-3 სასიგნალო გზის აქტივაცია და ის ფაქტორი, რომ საკვერცხის კიბოს უჯრედები ხასიათდებიან მაღლი დონის კონსტიტუციურად გააქტიურებული STAT-3-ის ექსპრესიით, რომელიც თავის მხრივ ცნობილია, როგორც ტრანსფორმირებადი უჯრედული მოლეკულა. ერთ-ერთი ბოლოდროინდელი კვლევით ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებისგან მიღებული პირველადი უჯრედოვანი კულტურები გამოყოფენ ესტრადიოლ -17-ბეტას, მაგრამ არა ტესტოსტერონს ან პროგესტერონს. აღნიშნულმა კვლევამ ასევე აჩვენა, რომ ესტროგენს აგააჩნია ანტიაპოპტოზური ზემოქმედება საკვერცხის კიბოს უჯრედებზე. საბოლოოდ, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ესტროგენების კომბინირებული გენოტოქსიური და მიტოგენური აქტიურობა ძლიერად ზემოქმედებს ნორმალური საკვერცხის ზედაპირული ეპითელური უჯრედების ნეოპლასტიური ტრანსფორმაციის პროცესზე. გარდა ამისა, ცირკულაციური ან/და in situ წარმოქმნილი ესტროგენები ზრდის- სტიმულაციაში მონაწილეობისა და აპოპტოზის ინჰიბირების საშუალებით, კრიტიკულ როლს ასრულებენ სიმსივნის ინიცირებასა და პროგრესირებაში.

რაც შეეხება პროგესტერონს, სავარაუდოდ იგი უზრუნველყოფს საკვერცხის კანცეროგენეზისგან დაცვას. 11q23.3-24.3-ზე ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა, რომელიც ატარებს პროგესტერონის რეცეპტორის (PR) გენის ლოკუსს, ხშირად აღინიშნება საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში (~75%) [16]. თუმცა, მეორე მხრივ აღნიშნული გენეტიკური ცვლილება ასოცირდება ცუდ პროგნოზთან. ეპიდემიოლოგიური მონაცემები ასევე მხარს უჭერს მოსაზრებას, რომ პროგესტერონი თამაშობს დამცავ როლს საკვერცხის კარცინომის განვითარებასა და პროგრესიაში. საკვერცხის კიბოს შემთხვევების სიხშირის ზრდა დაფიქსირდა ქალებში პროგესტერონის უკმარისობით. გარდა ამისა, მრავალნამშობიარებ ქალებში, შემცირებულია საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკი. ორსულობის დამცავი ეფექტი შეიძლება გამოწვეული იყოს საკვერცხის ზედაპირულ ეპითელურ უჯრედებზე პროგესტერონის გაძლიერებული გავლენით. ასევე ნაჩვენებია, რომ ტყუპებზე ორსულობის ისტორიის მქონე ქალები ავლენენ საკვერცხის კარცინომის განვითარების უფრო დაბალ რისკს, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს ტყუპებზე ორსულობის დროს დედის სისხლში აღმოჩენილი პროგესტერონის უფრო მაღალი დონით.

არცთუ ისე ბევრი ინფორმაცია არსებობს, ესტროგენის რეცეპტორების (ER) და პროგესტერონის რეცეპტორების (PR) ექსპრესიის დონის შესახებ საკვერცხის სიმსივნეებში ან ნორმალურ საკვერცხის მფარავ ეპითელიუმში. ნახევრად-რაოდენობრივი RT-PCR- ის გამოყენებით, Lau და კოლეგებმა აჩვენეს ER $\alpha$  და Er $\beta$  mRNA, ასევე PR mRNA- ს ექსპრესია

ნორმალური საკვერცხის მფარავი ეპითელური უჯრედების პირველად კულტურებში. ER $\alpha$ -ს mRNA ექსპრესიის ზომიერი შემცირება, რომელსაც თან ახლავს PR ექსპრესიის მკვეთრი შემცირება, აღინიშნებოდა საკვერცხის კარცინომის უჯრედულ ხაზებში, შედარებით ნორმალური საკვერცხის მფარავი ეპითელურ უჯრედებთან. Lee და კოლეგების მონაცემებით ასევე ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის სიმსივნის შემთხვევების 86% დადებითი იყო ER- ზე, 50% პოზიტიური PR-ზე, და 45% პოზიტიური ორივე მათგანზე. სხვა კვლევაში, PR იმუნოპოზიტიურობა დაფიქსირდა მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეთა უმრავლესობაში, ხოლო საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეების თითქმის ყველა (93%) შემთხვევა უარყოფითი იყო PR- ზე. საკვერცხის კარცინომის სხვადასხვა ქვეტიპებს შორის, ER $\alpha$ -ზე იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობა აღინიშნა სეროზული ადენოკარცინომის 97% -ში, ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის 100% -ში, ლორწოვანის ადენოკარცინომის 70% -ში და არცერთ ნათელ-უჯრედოვან კარცინომაში (0%). აღნიშნულისგან განსხვავებით, ER $\beta$ -ზე იმუნოპოზიტიურობა ნანახი იქნა საკვერცხის კარცინომების ყველა ქვეტიპში (ნათელ-უჯრედოვანი კარცინომების 39%, სეროზული ადენოკარცინომის 41%, მუცინური ადენოკარცინომის 30% და ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის 75%-ში). ნათელ-უჯრედოვანი კარცინომის გარდა, PR-ის ექსპრესია გამოხატული იყო საკვერცხის სხვადასხვა კარცინომების 30% -დან 70% -მდე შემთხვევაში. სხვა კვლევამ შეადარა PR- ის ორი ძირითადი იზოფორმის (PR-A და PR-B) ექსპრესიის დონე, საკვერცხის სიმსივნეებში და ნორმალურ და კეთილთვისებიან საკვერცხის ქსოვილებში. თუმცა PR-B ექსპრესიის დონის მნიშვნელოვანი სხვაობა ნორმალური/კეთილთვისებიანი საკვერცხის ქსოვილისა და კიბოს შემთხვევებს შორის ნანახი არ იქნა. ამის საპირისპიროდ, აღმოჩნდა, რომ PR-A ვლინდება ნორმალურ და კეთილთვისებიან საკვერცხის ქსოვილებში, მაგრამ ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში აღინიშნება მისი მკვეთრი შემცირება. საერთო ჯამში, როგორც ჩანს, ორი PR ქვეტიპი განსხვავებულად რეგულირდება ესტროგენებით და განსხვავებულად ექსპრესირდება ნორმალურ საკვერცხის ზედაპირულ უჯრედებსა და საკვერცხის კარცინომას შორის. PR-A- ს დაკარგვა ძირითადად ასოცირდება საკვერცხის ავთვისებიან დაავადებებთან. PR- A ექსპრესიის დაკარგვის მიზეზი უცნობია, მაგრამ ის შეიძლება ასოცირდებოდეს საკვერცხის კარცინომის უჯრედებში ესტროგენისადმი მგრძობელობის დაქვეითებასთან ან/და PR ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვასთან.

PROGINS განეკუთვნება PR კომპლექსური გენის პოლიმორფიზმების ჯგუფს. იგი მოიცავს პოლიმორფიზმს ადამიანის PR -ის G ინტრონიში, გამოწვეულს ალუს (Alu) ინსერციით, G- დან T- ს ჩანაცვლებით ეგზონ 4 -ში, რამაც გამოიწვია ვალინის ლეიცილით ცვლილება რეცეპტორის რეგიონში და შესაბამისად C-ს T-თი ჩანაცვლება ეგზონ 5-ში, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ალუს (Alu) ინსერციასთან. დემონსტრირებული იქნა, რომ PROGINS ალელის კოდი წარმოადგენს PR- ს გაზრდილ სტაბილურობასა და ჰორმონებით გამოწვეულ ტრანსკრიფციულ აქტივობას. PROGINS პოლიმორფიზმი ასოცირდება საკვერცხის კარცინომებთან რიგ ევროპელ და ჩრდილოეთ ამერიკის კავკასიურ პოპულაციებში [18].

ზოგიერთმა კვლევამ ვერ იპოვა ძლიერი კორელაცია საკვერცხის კარცინომების პროგრესიასა და PR და / ან ER გენის ექსპრესიას შორის. ამასთან, ერთმა ბოლოდროინდელმა კვლევამ აჩვენა, რომ PR-B მონიშვნის ინდექსი (იმუნოჰოზიტიურობა) წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს საკვერცხის კარცინომის მქონე პაციენტებში[17]. გარდა ამისა, ნაჩვენებია, რომ ER- უარყოფითი და PR- დადებითი (ER-PR+) საკვერცხის კარცინომები, რომელიც მთლიანი სიმსივნეების დაახლოებით 10% -ს შეადგენს, ხასიათდებიან მნიშვნელოვნად უკეთესი პროგნოზი ER და PR ექსპრესიის ყველა სხვა კომბინაციასთან შედარებით. ER-PR+ სიმსივნეების მქონე პაციენტების ხუთწლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი შეადგენდა 80% -ზე მეტს, ხოლო იმ სიმსივნეებისთვის, რომლებიც ხასიათდებიან სტეროიდული ჰორმონის რეცეპტორების ექსპრესიის ყველა სხვა კომბინაციით, ანალოგიური მაჩვენებელი შეადგენდა და 45%-ს.

მაშასადამე საკვერცხის სეროზული კარცინომების ეტიოლოგია და პათოგენეზი, ისევე როგორც მათი პროგნოზი და მკურნალობისადმი დაქვემდებარება ჯერ კიდევ კარგად შესწავლილი არაა. არსებობს მონაცემები, რომ მას საფუძვლად უდევს ფალოპის მილში განვითარებული ცვლილებები, რასაც რამდენადმე ადასტურებს მსგავსი მოლეკულური ცვლილებების არსებობა საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებსა და ფალოპის მილის ნეოპლაზიურ დაზიანებებში. თუმცა, მეორეს მხრივ, აღნიშნული საკითხი საჭიროებს დამატებითი კვლევების ჩატარებას. მნიშვნელოვანია საკვერცხის სიმსივნეებსა და მასთან ასოცირებული ფალოპის მილის ეპითელიუმში შესწავლილი იქნას, სოლიდური სიმსივნეების ისეთი პათოგენეზური მექანიზმები როგორებიცაა პროლიფერაციული და აპოპტოზური ცვლილებები, რაც კიდევ უფრო გაამყარებს ან პირიქით ეჭვის ქვეშ დააყენებს საკვერცხის კარცინომების ფალოპის მილიდან წარმოშობის თეორიას. ასევე მნიშვნელოვანია ამ ორ ანატომიურ ერთეულში შესწავლილი და შედარებული იქნას ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის თავისებურებები, რადგანაც არსებობს საკმაოდ დიდი რაოდენობით მონაცემები საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების პათოგენეზში სასქესო სტეროიდული ჰორმონების როლის შესახებ. თუმცა, თითქმის არ არსებობს ინფორმაცია იმის შესახებ თუ რამდენად ახდენს გავლენას ჰორმონების ზემოქმედება ფალოპის მილში მიმდინარე ნეოპლაზიურ პროცესებზე, რაც თავის მხრივ გამოიხატება ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებებით. საკვერცხის სიმსივნეების ეტიოპათოგენეზური რგოლის შესწავლა მნიშვნელოვანია აღნიშნული სიმსივნეების პრევენციისა და პროგნოზის განსაზღვრის, ისევე როგორც სამკურნალო მიდგომების შემუშავების მიზნით. ასევე მნიშვნელოვანია შესწავლილი იქნას საკვერცხის სიმსივნეების დამატებითი მახასიათებლები, რომლებიც გავლენას ახდენენ მის პროგრესიასა და მკურნალობისადმი დაქვემდებარებაში. ასეთი მახასიათებლებია ღეროვანი უჯრედების განაწილება როგორც ფალოპის მილსა და მასში არსებულ ნეოპლაზიურ პროცესებში, ისე საკვერცხის ეპითელიურ სიმსივნეებში. ასევე, მნიშვნელოვანია სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობის გამოკვლევა და საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების ახალი კლასიფიკაციის შემოღება სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობის გათვალისწინებით, რაც მნიშვნელოვნად გააადვილებს პერსონალიზებული სამკურნალო მიდგომების შემუშავებას.

## გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Rexhepi M, Trajkovska E, Ismaili H, Besimi F, Rufati N. Primary Fallopian Tube Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *Open Access Maced J Med Sci.* **2017**;5(3):344-348. Published 2017 May 20. doi:10.3889/oamjms.2017.044
- [2] Khazaei Z, Namayandeh SM, Beiranvand R, Naemi H, Bechashk SM, Goodarzi E. Worldwide incidence and mortality of ovarian cancer and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN sources and methods **2018.** *J Prev Med Hyg.* 2021;62(1):E174-E184. Published 2021 Apr 29. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1.1606
- [3] Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* **2010**;34(3):433-443. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79
- [4] Jarboe E, Folkins A, Nucci MR, Kindelberger D, Drapkin R, Miron A, Lee Y, Crum CP. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol.* **2008** Jan;27(1):1-9. doi: 10.1097/pgp.0b013e31814b191f. PMID: 18156967.
- [5] Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer - a hypothesis re-visited. *Facts Views Vis Obgyn.* **2013**;5(4):292-297.
- [6] Feng D, Zhao T, Yan K, Liang H, Liang J, Zhou Y, Zhao W and Ling B: Gonadotropins promote human ovarian cancer cell migration and invasion via a cyclooxygenase 2-dependent pathway. *Oncol Rep* 38: 1091-1098, **2017**
- [7] Ricciardi E, Baert T, Ataseven B, Heitz F, Prader S, Bommert M, Schneider S, du Bois A, Harter P. Low-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **2018** Oct;78(10):972-976. doi: 10.1055/a-0717-5411. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30364401; PMCID: PMC6195427.
- [8] Neff RT, Senter L, Salani R. *BRCA* mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol.* **2017** Aug;9(8):519-531. doi: 10.1177/1758834017714993. Epub **2017** Jun 19. PMID: 28794804; PMCID: PMC5524247.
- [9] Kotsopoulos J, Narod SA. Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: Who should we target? *Int J Cancer.* 2020 Sep 1;147(5):1245-1251. doi: 10.1002/ijc.32916. Epub 2020 Feb 29. PMID: 32037528.
- [10] Soong TR, Kolin DL, Teschan NJ, Crum CP. Back to the Future? The Fallopian Tube, Precursor Escape and a Dualistic Model of High-Grade Serous Carcinogenesis. *Cancers (Basel).* **2018** Nov 28;10(12):468. doi: 10.3390/cancers10120468. PMID: 30486509; PMCID: PMC6316244.

- [11] Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, Wang TL, Shih IeM. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma--evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol*. **2012** Feb;226(3):421-6. doi: 10.1002/path.3023. Epub 2011 Dec 23. PMID: 21990067; PMCID: PMC4782784.
- [12] Hatano, Y., Fukuda, S., Makino, H. *et al*. High-grade serous carcinoma with discordant p53 signature: report of a case with new insight regarding high-grade serous carcinogenesis. *Diagn Pathol* **13**, 24 (2018).
- [13] Vergara D, Tinelli A, Martignago R, Malvasi A, Chiuri VE, Leo G. Biomolecular pathogenesis of borderline ovarian tumors: focusing target discovery through proteogenomics. *Curr Cancer Drug Targets*. **2010** Feb;10(1):107-16. doi: 10.2174/156800910790980269. PMID: 20088785.
- [14] Roberts CM, Cardenas C, Tedja R. The Role of Intra-Tumoral Heterogeneity and Its Clinical Relevance in Epithelial Ovarian Cancer Recurrence and Metastasis. *Cancers (Basel)*. **2019** Jul 30;11(8):1083. doi: 10.3390/cancers11081083. PMID: 31366178; PMCID: PMC6721439.
- [15] Ho SM. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol*. **2003** Oct 7;1:73. doi: 10.1186/1477-7827-1-73. PMID: 14577831; PMCID: PMC239900.
- [16] McDonnell AC, Van Kirk EA, Isaak DD, Murdoch WJ. Inhibitory effects of progesterone on plasma membrane fluidity and tumorigenic potential of ovarian epithelial cancer cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. **2003** Mar;228(3):308-14. doi: 10.1177/153537020322800310. PMID: 12626776.
- [17] Lenhard, M., Tereza, L., Heublein, S. *et al*. Steroid hormone receptor expression in ovarian cancer: progesterone receptor B as prognostic marker for patient survival. *BMC Cancer* **12**, 553 (2012).
- [18] Leite DB, Junqueira MG, de Carvalho CV, Massad-Costa AM, Gonçalves WJ, Nicolau SM, Lopes LA, Baracat EC, da Silva ID. Progesterone receptor (PROGINS) polymorphism and the risk of ovarian cancer. *Steroids*. 2008 Jul;73(6):676-80. doi: 10.1016/j.steroids.2008.02.005. Epub **2008** Feb 23. PMID: 18384825.

# Molecular features of tubo-ovarian epithelial changes in ovarian epithelial tumours

## Critical Review

T. Dzotsenidze<sup>1</sup>; A. Gvenetadze<sup>1</sup>; G. Burkadze<sup>2</sup>;

<sup>1</sup>*Ivane Javakishvili Tbilisi State University;*

<sup>2</sup>*Tbilisi State Medical University;*

### Abstract

The etiology and pathogenesis of ovarian serous carcinomas as well as prognoses and clinical management are still under vigorous research. The data provided by many studies support the idea that ovarian serous carcinomas are mainly influenced by the changes occurring in the fallopian tube epithelium. This theory is supported by molecular lesions present in high-grade ovarian cancers and fallopian tube neoplasms. This topic needs some additional studies using pathogenetic characteristics like proliferative and apoptotic changes, which will further support and even may take it under suspicious the theory that ovarian carcinomas are originating from the fallopian tube. It is also crucial to study hormonal expressions while there is a lot of information that steroid hormones have a huge role in the pathogenesis of ovarian carcinomas but there is almost very little data on how these influences are related to the fallopian tube neoplasms. A deeper understanding of ovarian tumours and their etiological pathways are important to prevent and determine prognoses, which will enable better therapeutic methods. It has utmost importance to study additional characteristics like stem cell distribution in the fallopian tube epithelium and in ovarian neoplasms. The cancer heterogeneity need also further discussion regarding ovarian cancer novel classifications. This will finally aid the modification of better-personalized treatment.

**Keywords:** *Fallopian tube tumours; Ovarian tumours; Tubo-Ovarian carcinogenesis;*