

---

**ენდომეტრული სტრომული სიმსივნეების ფენოტიპური თავისებურებანი და პროგრესიის რისკის მახასიათებლები**

**ლალი ბარბაქაძე<sup>1</sup>, ნიკოლოზ კინტრია<sup>2</sup>, მანანა ჯიქურაშვილი<sup>3</sup>, გიორგი ბურკაძე<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი;

<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი; მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

<sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის თანამშრომელი; პათოლოგანატომი;

<sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

---

**აბსტრაქტი:** ენდომეტრული სტრომული სარკომები მეზენქიმური გენეზის სიმსივნეებია და შეადგენს საშვილოსნოს ავთვისებიანი პათოლოგიების დაახლოებით 0,2 – 1%-ს და საშვილოსნოს სარკომების 6-20%-ს. უხშირესად ის ვლინდება 42-53 წლის ასაკში. ეპითელური სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, რომელთაც შედარებით კარგი პროგნოზი აქვთ, საშვილოსნოს სარკომები ცუდი პროგნოზით ხასიათდებიან. ხშირია რეციდივები და მაღალია შორეული მეტასტაზირების რისკები. ლოკალური რეციდივი შესაძლოა გამოვლინდეს პირველადი დიაგნოსტიკიდან და მკურნალობიდან 20-30 წლის გასვლის შემდეგაც კი. მკურნალობის პირველ მეთოდს რადიკალური ქირურგია წარმოადგენს, ხშირად ადიუვანტურ რადიო- და ქიმიოთერაპიასთან ერთად. ენდომეტრული სტრომული სიმსივნეების დაბალი ინციდენტობის გამო, ცოტა რამაა ცნობილი ცუდი გამოსავლის რისკ ფაქტორებსა და მის ოპტიმალურ მენეჯმენტზე.

**საკვანძო სიტყვები:** ენდომეტრული სტრომული სარკომა; ფენოტიპური მახასიათებლები; სტრომული ენდომეტრიოზი

ენდომეტრული სტრომული სარკომები მეზენქიმური გენეზის სიმსივნეებია და შეადგენს საშვილოსნოს ავთვისებიანი პათოლოგიების დაახლოებით 0,2 – 1%-ს და საშვილოსნოს სარკომების 6-20%-ს [1,2,3]. უხშირესად ის ვლინდება 42-53 წლის ასაკში [4,5]. ეპითელური სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, რომელთაც შედარებით კარგი პროგნოზი აქვთ, საშვილოსნოს სარკომები ცუდი პროგნოზით ხასიათდებიან. ხშირია რეციდივები და მაღალია შორეული მეტასტაზირების რისკები. ლოკალური რეციდივი შესაძლოა გამოვლინდეს პირველადი დიაგნოსტიკიდან და მკურნალობიდან 20-30 წლის გასვლის შემდეგაც კი [5]. მკურნალობის პირველ მეთოდს რადიკალური ქირურგია წარმოადგენს, ხშირად ადიუვანტურ რადიო- და ქიმიოთერაპიასთან ერთად. ენდომეტრული სტრომული სიმსივნეების დაბალი ინციდენტობის გამო, ცოტა რამაა ცნობილი ცუდი გამოსავლის რისკ ფაქტორებსა და მის ოპტიმალურ მენეჯმენტზე.

ენდომეტრული სტრომული სიმსივნეების დღეს არსებული კლასიფიკაცია მოწოდებულია 2014 წლიდან ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მიერ, სადაც გამოყოფილია ოთხი კატეგორია - ენდომეტრული სტრომული კვანძი, დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული სტრომული სარკომა, მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული სტრომული სარკომა და საშვილოსნოს არადიფერენცირებული სტრომული სარკომა [6].

სტრომული სარკომების პათოგენეზი უცნობია, თუმცა ნანახია კორელაცია ჰიპერესტროგენიზმთან, ტამოქსიფენით მკურნალობასა და ენდომეტრიოზთან.

აქამდე არსებულ სხვადასხვა თეორიებზე დაყრდნობით, ცნობილია, რომ ენდომეტრიოზიდან ინიცირებული სტრომული სარკომები ძალიან იშვიათია. ზოგადად, დისტოპირებულ ენდომეტრულ ქსოვილში ავთვისებიანი სიმსივნეები იშვიათ შემთხვევებში ვითარდება (0,7-1%) და მათში უპირატესად აღმოცენდება ენდომეტროიდული კარცინომები და ნათელუჯრედული კარცინომები. აქვე აღსანიშნავია, რომ მალიგნიზაცია უპირატესად სახეუა საკვერცხეში და ექსტრაგონადურად კი, უხშირესად ე.წ. რექტო-ვაგინალური ტიხრის ლოკალიზაციის ღრმა, ინფილტრაციული ენდომეტრიოზის შემთხვევებში [7]. რეციდივის რისკის შემცირება მხოლოდ სრული ქირურგიული რეზექციით მიიღწევა. რამდენიმე ავტორმა ენდომეტრიოზში აღმოცენებულ ენდომეტრულ სტრომულ სარკომებში გამოავლინა PDGFR, EGFR და VEGF პოზიტიურობა, რაც თეორიულად საფუძვლად უდევს მათ თერაპიულ სამიზნედ გამოყენებას, თუმცა ეს საკითხი ჯერ კიდევ საჭიროებს დაზუსტებას [8]. მთლიანობაში, არცერთ პუბლიკაციაში არ არის ნათლად განმარტებული ის, თუ რა გზით ხდება ენდომეტრიოზის ფოკუსებში ენდომეტრული სტრომული სარკომის განვითარება.

გარკვეული კორელაციაა გამოვლენილი ენდომეტრული სტრომული სარკომების განვითარების რისკსა და ტამოქსიფენით მკურნალობასთან. ტამოქსიფენი ძუძუს ჰორმონ-სენსიტიური კიბოს სტანდარტული სამკურნალო პრეპარატია. ერთისმხრივ ის ესტროგენის რეცეპტორის ანტაგონისტს წარმოადგენს ძუძუს ქსოვილში, ხოლო მეორესმხრივ სხვა ქსოვილებში გვევლინება

როგორც ესტროგენის აგონისტი, მაგალითად როგორცაა ენდომეტრიუმის ქსოვილი. შესაბამისად, მისი მიღებისას ადგილი აქვს ენდომეტრიუმში პროლიფერაციული პროცესების განვითარებას. სწორედ ამიტომ, ტამოქსიფენით ნამკურნალებ ქალებში ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის, პოლიპების და კარცინომის განვითარების რისკი 2-4-ჯერაა გაზრდილი. გამოვლენილია, რომ ამ პრეპარატის მიღების გამო 5 წლის ვადაში პაციენტების 10%-ში განვითარდება ენდომეტრიუმის ზემოთხსენებული პათოლოგიები [9,10,11]. რიგი კვლევებით, ზოგიერთ პირში მოხდა ასევე კარცინოსარკომის, ლეიომიოსარკომის და ენდომეტრიული სტრომული სარკომის განვითარება. გარდა ამისა, შემთხვევათა მცირე ნაწილში მოხდა სტრომული სარკომების ქვე-ვარიანტების ჩამოყალიბებაც, მაგალითად როგორცაა სასქესო ჭიმის-მაგვარი მახასიათებლების მქონე დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სტრომული სარკომა [10,11]. შესაბამისად, აუცილებელია ამ პრეპარატით მკურნალობისას პაციენტებზე განგრძობითი, მკაცრი კლინიკური დაკვირვება.

ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეების ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკა გაძნელებულია მათი სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ვარიანტების არსებობის გამო, რომელიც მოიცავს გლუვკუნთოვან დიფერენციაციას, ჯირკვლოვან და ეპითელიურ დიფერენციაციას და სასქესო ჭიმის-მაგვარ დიფერენციაციას [12]. მეორეს მხრივ, უადრესად მნიშვნელოვანია დაბალი ხარისხის და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების დიფერენციული დიაგნოსტიკა, რადგან მათი პროგნოზი და 5-წლიანი გადარჩენადობის ინტერვალის მნიშვნელოვნად განსხვავებულია [13].

ჰისტეროსკოპით მიღებულ ბიოფსიურ და გამონაფხეკ ნიმუშებში ჰისტომორფოლოგიურად ენდომეტრიუმის სტრომული ნეოპლაზიის პირველი, ე.წ. დიაგნოსტიკური გასაღებია მასალაში არსებული ქსოვილოვანი ფრაგმენტები ჭარბად წარმოდგენილი ენდომეტრიული სტრომით. ასეთის აღმოჩენის შემთხვევაში, საჭიროა განვასხვავოთ პროცესი ატროფიული ცვლილებებისაგან პერი- და პოსტმენოპაუზურ ქალებში და სუბმუკოზური ლეიომიომის მქონე პირებში ენდომეტრიუმის მეორადად დაზიანებული ქსოვილის ფრაგმენტებისაგან. დიფერენციულ დიაგნოსტიკაში აღსანიშნავია უჯრედული სტრომის მქონე ენდომეტრიუმის პოლიპიც. შემთხვევათა უდიდეს ნაწილში, ენდომეტრიუმის სტრომული სიმსივნეების დიაგნოსტიკა და მათი ქვეტიპების განსხვავება ასეთ მცირე ზომის მასალებში სირთულეს წარმოადგენს და პროცესის სარწმუნოდ შეფასება შეუძლებელია. დიაგნოზის ვერიფიკაცია და კლასიფიკაცია ხდება მასალის ფართოდ შესწავლის საფუძველზე, ჰისტერექტომიით მიღებულ ნიმუშებზე [14].

ენდომეტრიული სტრომული კვანძი წარმოადგენს კარგად შემოფარგლულ სიმსივნეს მიომეტრიუმში მინიმალური ინვაზიით (<3მმ) ან მასში ინვაზიის გარეშე. შენებით ისინი ხშირად პოლიპისმაგვარია და გამოზრდილია საშვილოსნოს ღრუში, თუმცა ახასიათებს მიომეტრიუმის სისქეში ლოკალიზაციაც. კვანძების ზომა ძირითადად 10სმ-მდეა. მაკროსკოპულად ისინი მოყვითალო-მონაცრისფრო ფერისაა, შემოფარგლული, მაგრამ არა-ინკაფსულირებული.

იშვითად შემთხვევებში ამ სიმსივნეებს ახასიათებთ ჰემორაგია და იშემიური ტიპის ნეკროზი, რაც იწვევს მათ სისქეში ცისტების ფორმაციას. მიკროსკოპულად ამ ტიპის კვანძებს გააჩნიათ კიდეები ზეწოლის ეფექტით, თუმცა რიგ შემთხვევებში ისინი წილაკოვანი შენების არიან ან აქვთ არარეგულარული კიდეები. რიგ წყაროებში ერთეულ შემთხვევებსა და მოკლე კლინიკურ დაკვირვებებზე (ე.წ. follow-up) დაყრდნობით, აღწერილია, რომ ფოკალური ინვაზია ამ ტიპის წარმონაქმნებში დასაშვებია, თუმცა 3-ზე ნაკლებ ფოკუსში და მხოლოდ 3მმ-იანი სიღრმით, თუმცა აქვე უნდა ითქვას, რომ ეს ზღვრული წერტილები პირობითია და მოკლებულია მყარ მეცნიერულ მტკიცებულებებს. სისხლმილებში ინვაზია არ ვლინდება. უჯრედული პოპულაცია ჰგავს ნორმალურ პროლიფერაციულ ენდომეტრულ სტრომას. ისინი ხასიათდებიან სპირალური სისხლმილების ირგვლივ, რგოლისმაგვარი განლაგებით. ამ სისხლმილებს აქვთ მსგავსი დიამეტრის მქონე სანათურები და არ არიან ერთმანეთთან მჭიდროდ ლოკალიზებულნი; მათი ნაწილი ჰიალინიზირებულია. ენდომეტრულ სტრომულ კვანძებში იშვითადად ისახება გლუვკუნთოვანი დიფერენციაციაც. იმუნოჰისტოქიმიურად სიმსივნური უჯრედები პოზიტიურია შემდეგ მარკერებზე: CD10, Vimentin, actin, ასევე ER, PR და WT1. გლუვკუნთოვანი დიფერენციაციის ველებში, ასეთის არსებობის შემთხვევაში, ფოკალურად ისახება ე.წ. წერტილოვანი და/ან პერინუკლეური პოზიტიურობა მარკერებზე: desmin და h-caldesmon [16]. დიფერენციული დიაგნოსტიკა უმთავრესად მოიცავს უჯრედულ ლეიომიომას, რომლის დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური კრიტერიუმებია: სიმსივნისშიდა სქელკედლიანი მსხვილი კალიბრის სისხლმილები, ნაპრალისებური სივრცეები და ფასციკულური შენება. საყურადღებოა ის, რომ CD10 პოზიტიურობა შესაძლოა ამ სიმსივნეებშიც გამოვლინდეს, თუმცა მათ სასარგებლოდ მეტყველებს desmin და/ან h-caldesmon დიფუზური ციტოპლაზმური პოზიტიურობა.

დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული სტრომული სარკომა წარმოადგენს ე.წ. ფარულ, ასიმპტომურ სიმსივნეს, რომელიც როგორც კლინიკურად, ისე ჰისტომორფოლოგიურად ჰგავს ენდომეტრულ სტრომულ კვანძს. უპირატესად ის ვლინდება პერი-მენოპაუზური ასაკის ქალების ჯგუფში. მაკროსკოპულად ისინი ხშირად მრავალწილაკოვანია, არამკვეთრად დემარკირებული საზღვრებით. პარამეტრიუმის რბილ ქსოვილებში არსებული სისხლმილების სანათურებში ხშირად ყურადღებას იქცევს გამონაზარდები ან ქსოვილოვანი მასები ე.წ. ჭიის მსგავსი ფორმით. მიკროსკოპულად სიმსივნე ხასიათდება მჭიდრო უჯრედულობით და მონომორფული, ოვალური და თითისტარა უჯრედების არსებობით, რომელთაც გააჩნიათ ჰიპერქრომული ბირთვი და მწირი ციტოპლაზმა. აღნიშნულის გამო, ის, სტრომული კვანძის მსგავსად, ემსგავსება პროლიფერაციული ფაზის ნორმალურ ენდომეტრულ სტრომას [15]. ადგილი აქვს სტრომული უჯრედების დამახასიათებელ ენისებურ (tongue-like) ზრდას მიომეტრიუმში და/ან მიომეტრიუმის სისხლმილებში. სისხლმილებში ინვაზია ამ პათოლოგიის დიაგნოსტიკისათვის მნიშვნელოვანი კრიტერიუმია და სწორედ ეს განასხვავებს მას ენდომეტრული სტრომული კვანძისაგან. მიტოზური ინდექსი დაბალია: <5/10HPF. ნეკროზი არ ისახება. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული სტრომული სარკომის ვარიანტები

შესაძლოა იყოს აღნიშნული დიფერენციაციით: გლუვკუნთოვანი, რაბდომიობლასტური, მიქსოიდური, ფიბრობლასტური, ეპითელიოიდური, სასქესო ჭიმის-მაგვარი, ენდომეტროიდული ჯირკვლების-მაგვარი, ნათელუჯრედული, რაბდოიდული, ე.წ. მახინჯი, ადიპოზური, პაპილური ან ფსევდოპაპილური. იმუნოჰისტოქიმიურად ვლინდება სიმსივნური უჯრედების პოზიტიურობა CD10, Vimentin, actin, WT1, IFITM1, ER, PR მარკერებზე. კერატინი შესაძლოა იყოს პოზიტიური ჯირკვლოვანი და/ან სასქესო ჭიმის-მაგვარი დიფერენციაციის კერებში, რომელშიც ასევე ისახება პოზიტიურობა შემდეგ მარკერებზე: Inhibin, CD99, Calretinin, MelanA. გლუვკუნთოვანი დიფერენციაციის კერებში ვლინდება პოზიტიურობა მარკერებზე: desmin და h-caldesmon, ნათელუჯრედულ კომპონენტში კი HMB45-ზე.

დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული სტრომული სარკომა ძალიან ჰგავს ჰიპერცელულურ ინტრავენურ ლეიომიომატოს/ლეიომიომას, რომლისაგან დიფერენცირებისას, ამ უკანასკნელის სასარგებლო კრიტერიუმებს წარმოადგენს შემდეგი: ინტრავასკულურ სიმსივნეში ნაპრალისებური ან წილაკოვანი კიდეები, ჰიდროპული ცვლილებები, ფასციკულური შენება, უჯრედები არამკვეთრი ბირთვული საზღვრებით და სისხლმილები სქელი კედლებით. იმუნოფენოტიპირებით ორივე სიმსივნეში, მათ შორის უჯრედულ ლეიომიომაშიც, შესაძლოა გამოვლინდეს CD10 პოზიტიურობა და h-caldesmon ფოკალური, შემცირებული ექსპრესია, რის გამოც სადიფერენციაციოდ მეტად ღირებულია ზემოთხსენებული ჰისტოლოგიური მახასიათებლები.

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული სტრომული სარკომა შედარებით იშვიათია და მეტად ვლინდება 28-67 წლის ასაკში (საშუალო ასაკი: 50წ.). უზშირესი კლინიკური სიმპტომია პათოლოგიური სისხლდენა საშვილოსნოდან. ამ სიმსივნეების ტიპური შენება პოლიპოიდურია, ცუდადაა შემოსაზღვრული, მიომეტრიუმში ინვაზიის მაკროსკოპული ნიშნებით, ჰემორაგიებითა და ნეკროზული ცვლილებებით. ჰისტომორფოლოგიურად გამოხატულია ორი ტიპის უჯრედული პოპულაცია, კერძოდ ერთი - მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის (high grade) მახასიათებლებით, მეორე - დაბალი (low grade). ისახება მრგვალი და თითისტარა უჯრედები. მრგვალი უჯრედები ეპითელიოიდური შესახედაობისაა და ხასიათდება არარეგულარული საზღვრების მქონე ვეზიკულური და/ან ჰიპერქრომული ბირთვების და მწირი ეოზინოფილური ციტოპლაზმის არსებობით. ბირთვების ზომა ლიმფოციტების ზომაზე 4-6ჯერ მეტია. აღნიშნება მიომეტრიუმში და სისხლმილებში ინვაზიის მრავლობითი კერები. მიომეტრიუმში ინვაზიას აქვს დესტრუქციული ინფილტრაციის სახე. ამ სიმსივნეებში ასევე აღინიშნება ნეკროზები და ჭარბი მიტოზური აქტივობა. მიტოზების რაოდენობა  $>10/10\text{HPF}$ . დაბალი (low grade) ხარისხის ავთვისებიანობის მქონე უბნები ჰიპოცელულურია და აქვს ფიბრობლასტური და/ან მიქსოიდური შესახედაობა. ამ ზონებში მიტოზური აქტივობა არაა თვალშისაცემად გამოხატული (მიტოზების რაოდენობა  $<5/10\text{HPF}$ ).

ყურადსადებია ის, რომ მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრულ სტრომულ სარკომაში ზემოთაღწერილ ე.წ. low და high grade უბნებს იმუნოჰისტოქიმიურადაც სხვადასხვა

პროფილი აქვთ. Low grade კომპონენტში ვლინდება ტიპური პოზიტიურობა CD10, ER, PR მარკერებზე და ფოკალური, მსუბუქი პოზიტიურობა Cyclin D1-ზე, CD117 კი ნეგატიურია. ამის საწინააღმდეგოდ, high grade უბნებში CD10, ER, PR ნეგატიურია, მაგრამ Cyclin D1 სიმსივნური უჯრედების დაახლოებით >70%-ში ავლენს მკვეთრ, დიფუზურ პოზიტიურობას; ასევე ფოკალურად პოზიტიურია CD117. ამ პათოლოგიის მქონე პაციენტებში, სწორედ high grade კომპონენტში ER და PR იმუნოპოზიტიურობის არარსებობა და შესაბამისად, ანტი-ესტროგენული თერაპიის არა-ეფექტურობა უდევს საფუძვლად ხშირ რეციდივებს.

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული სტრომული სარკომა იშვითადად ჰისტომორფოლოგიურად ემსგავსება ეპითელიოიდურ ლეიომიოსარკომას, თუმცა მათი დიფერენცირება შესაძლებელია იმუნიჰისტოქიმიურად - ლეიომიოსარკომა დიფუზურად პოზიტიურია მარკერებზე: desmin, caldesmon, ER, PR, მაგრამ ნეგატიურია Cyclin D1-ზე.

მაშინ, როცა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული სტრომული სარკომის მქონე პაციენტს აღენიშნება პერიტონეული გავრცელება, ხშირად ხდება საჭირო მისი დიფერენციაცია სხვა მეზენქიმური თითისტარაუჯრედული სიმსივნეებისაგან, პირველ რიგში კი გასტროინტესტინური სტრომული სიმსივნისაგან (GIST). ამ უკანასკნელში სახეზეა როგორც c-Kit (CD117), ისე DOG1 ექსპრესია, რაც არ ისახება ენდომეტრიუმის სტრომულ სარკომებში.

მეზენქიმური დედიფერენციაციის გარდა, ლიტერატურაში ასევე კარგადაა დოკუმენტირებული ის, რომ ენდომეტრიუმის სტრომული სარკომების სისქეში, დაახლოებით 40%-ში, შესაძლოა შევხვდეთ ენდომეტრიუმის ჯირკვლებს.

არადიფერენცირებული კარცინომისაგან დიფერენციაციის მიზნით საჭიროა იმუნოფენოტიპირება - მიუხედავად იმისა, რომ ამ ტიპის სიმსივნეებიც ხშირად Cyclin D1 პოზიტიურია, სიმსივნური უჯრედების დიფუზურად EMA და კერატინ-პოზიტიურობა ადასტურებს კარცინომის დიაგნოზს.

არადიფერენცირებული ენდომეტრული სარკომა (UUS) ასევე წარმოადგენს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეს აგრესიული ქცევით. ამ პათოლოგიის მქონე პაციენტები ძირითადად არიან პოსტ-მენოპაუზის ასაკის (საშუალოდ 60წლის) და სიმპტომები მოიცავს პათოლოგიურ სისხლდენას საშვილოსნოდან და/ან საშვილოსნოსგარე გავრცელების ან მეტასტაზირების შემთხვევაში მეორად სიმპტომებს. ჰისტომორფოლოგიურად მას აქვს ორი ქვე-ტიპი: უნიფორმული და პლეომორფული. უნიფორმული-UUS არამხოლოდ ჰისტოლოგიური, არამედ იმუნოფენოტიპური მახასიათებლები გადაფარავს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრულ სარკომას. საინტერესოა ის ფაქტიც, რომ ზოგიერთი არადიფერენცირებული ენდომეტრული სარკომა გენეტიკურადაც ავლენს მის მსგავს ტრანსლოკაციას - t (10;17). პლეომორფულ ვარიანტში ტიპურად გამოხატულია მკვეთრი ბირთვული პოლიმორფიზმი, ნეკროზი და მაღალი მიტოზურ ინდექსი; ამ ტიპის სიმსივნეებში აუცილებელია ასევე სახეზე იყოს გლუვკუნთოვანი ან ენდომეტრიუმის სტრომული დიფერენციაციის არარსებობა და

მიომეტრიუმში ე.წ. დესტრუქციული ინვაზია. აუცილებელია აღნიშნული დიაგნოზი დაისვას მასალის ფართოდ შესწავლის შემდეგ, რომ გამოირიცხოს გლუვკუნთოვანი ან განივზოლიანი კუნთოვანი დიფერენციაცია, შესაბამისად მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომა ან რაბდომიოსარკომა. ასევე მხედველობაში მისაღებია დიფერენციული დიაგნოსტიკა კარცინოსარკომის ან ადენოსარკომისაგან. პრაქტიკულად, აღწერილი პათოლოგია წარმოადგენს გამორიცხვის დიაგნოზს. იმუნოჰისტოქიმით არადიფერენცირებული ენდომეტრიული სარკომა დიფუზურად ავლენს CD10, p53 და Cyclin D1 პოზიტიურობას, მაგრამ ისინი თითქმის ყველა შემთხვევაში ნეგატიურია ER, PR მარკერებზე. CD10 მარკერის დიფუზური პოზიტიურობა ჰისტოლოგიურად მსგავს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომას გამორიცხავს იმ შემთხვევებშიც კი, როცა CyclinD1 დიფუზურად პოზიტიურია, თუმცა არის თუ არა ეს სიმსივნე გენეტიკურად მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სარკომის უშუალო ქვეტიპი, ჯერ კიდევ კვლევის საგანს წარმოადგენს. არ არსებობს ასევე მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა პროგნოზული როლი გააჩნია CD10-ს ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეების ავთვისებიან პათოლოგიად პროგრესიის პროცესში [16].

p53 წარმოადგენს ცნობილ სიმსივნის სუპრესორ ცილას, რომლის მუტაცია აღინიშნება სოლიდური სიმსივნეების უმეტესობაში. p53 ხელს უშლის სიმსივნის განვითარებას მისი მრავალფეროვანი ფუნქციების გამო, კერძოდ როგორებიცაა პასუხი უჯრედის დამაზიანებელ ფაქტორებზე და აპოპტოზური პროგრამის ჩართვა. p53-ის მუტაციების შემთხვევაში, სიმსივნეებში აღინიშნება აპოპტოზისგან გასხლტომა და უკონტროლო პროლიფერაცია, რაც ხელს უწყობს ჭარბი რაოდენობით მუტაციების დაგროვებას. ლიტერატურაში მონაცემები p53-ის როლზე ენდომეტრიულ სტრომულ სიმსივნეებში საკმაოდ მწირია. აღწერილია დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სტრომულ სიმსივნედ პროგრესიის შემთხვევა, რომელშიც აღინიშნებოდა ჭარბი იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობა p53-ზე, რაც თავის მხრივ აღნიშნავს p53-ის მუტაციის არსებობას.

როგორც აღინიშნა, დაბალი ხარისხის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების უმეტესობა აქესპრესირებს ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორებს (ER და PR), განსხვავებით მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომებისა, სადაც მათი ექსპრესია დაკარგულია; ხაზგასასმელია ის, რომ დაბალი ხარისხის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია ხასიათდება მაღალი სიმსივნისშიდა და სიმსივნეთაშორისი ჰეტეროგენულობით [6]. ამასთან ერთად, საინტერესოა, ენიჭება თუ არა რაიმე როლი ამ რეცეპტორების ექსპრესიას დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სარკომების პროგრესიის პროცესში. დაუდგენელია, შესაძლებელია თუ არა ვივარაუდოთ, რომ ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირება მიუთითებს დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომის ავთვისებიან პათოლოგიად

პროგრესის მაღალ უნარზე. ეს საკითხი საჭიროებს დამატებით კვლევას ავთვისებიანობის სხვა მახასიათებლების შესწავლასთან ერთად.

ცნობილია, რომ დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომის პაციენტებში სიმსივნის ზრდის სტიმულაციას ახდენს სწორედ ესტროგენი და ამიტომაც არის ის აღწერილი ენდო- და ეგზოგენური ჰიპერესტოგენიზმის მქონე ქალებში. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ *Reich*-მა ეს დაუკავშირა სიმსივნეში ფერმენტ არომატაზას ექსპრესიას, რომელიც ახდენს ესტროგენის ბიოსინთეზს კანში, კუნთებში, თირკმელზედა ჯირკვლის ქსოვილში და არომატაზა-პოზიტიურ სიმსივნურ უჯრედებში ოოფორექტომის შემდეგაც კი. სწორედ ამიტომ შეიძლება ეს იყოს სარკომის რეციდივის მიზეზიც [7].

მონაცემები ასევე მწირია სტრომულ სარკომებში ანდროგენის რეცეპტორების (AR) ექსპრესიის თავისებურებებზე და მათ პროგნოზულ როლზე. 2004 წელს *Moinfar*-მა კოლეგებთან ერთად შეისწავლა ენდომეტრიუმის 20 სტრომული სიმსივნე (3 სტრომული კვანძი, 14 დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სტრომული სიმსივნე და 3 არადიფერენცირებული სტრომული სარკომა). აღმოჩნდა, რომ ის უპირატესად პოზიტიურია ენდომეტრიუმის სტრომულ კვანძებში (66.67%) და უფრო ნაკლებად (41%) სხვა ქვეტიპებში. 2017 წელს ანალოგიური ტენდენცია გამოვლინდა *Roy M. et al* კვლევაში - ანდროგენის რეცეპტორი პოზიტიური აღმოჩნდა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სტრომულ სარკომებში, განსხვავებით მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სტრომული სიმსივნეებისაგან და რეციდიული და მეტასტაზირებული სტრომული სარკომებისაგან. როგორც ვიცით, ანტიანდროგენული მკურნალობა ცნობილ თერაპიულ სტრატეგიას წარმოადგენს მეტასტაზურ პროსტატის კარცინომებში და ძუძუს სამმაგად ნეგატიურ კიბოში. სადღეისოდ, ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში ER, PR რეცეპტორების შესწავლასთან ერთად, საკითხი დგება AR-ის ექსპრესიის თავისებურებების კვლევაზეც, ვინაიდან ის შესაძლოა წარმოადგენდეს პოტენციურ თერაპიულ სამიზნეს.

სიმსივნურ უჯრედებში არსებული მოლეკულური ცვლილებების გარდა, ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებასა და პროგრესის პროცესში ასევე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის იმუნურ მიკროგარემოს, რომელიც ძირითადად წარმოადგენილია სხვადასხვა ტიპის ლიმფოციტებით და მაკროფაგებით. გამოვლენილია, რომ სიმსივნეებში ჰემატოქსილინის და ეოზინის ტექნოლოგიით გამოვლენილ სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობას გააჩნია დადებითი პროგნოზული ღირებულება, თუმცა რიგი კვლევებით ასევე ნაჩვენებია, რომ ჭარბი ლიმფოციტური ინფილტრაცია მეტად აღინიშნება მაღალი ავთვისებიანობის სიმსივნეებში. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ მხოლოდ ლიმფოციტების არსებობა არ წარმოადგენს საკმარისს სიმსივნის პროგრესის შეჩერებისათვის. არსებობს ვარაუდი, რომ ლიმფოციტების ფუნქციური სტატუსი და არა მათი უბრალოდ არსებობა, განსაზღვრავს მათი სიმსივნისგან დაცვის უნარს. ლიმფოციტების ფუნქციური აქტიურობის შეფასებისათვის ხშირად გამოიყენება სხვადასხვა პროლიფერაციული მარკერი, როგორებიცაა Cyclin D1 და Ki67. ასევე ნაჩვენებია, რომ სიმსივნის პროგრესიაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება მაკროფაგების



არსებობას. მაკროფაგებს ყოფენ ორ ძირითად ჯგუფად, როგორებიცაა სიმსივნის სუპრესორული M1 ტიპის მაკროფაგები, რომლებიც ხასიათდებიან CD68, CD80, CD86 იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობით და სიმსივნის მაპროვოცირებელი M2 ტიპის მაკროფაგები, რომლებიც ხასიათდებიან CD68, CD163 იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობით. ეს უკანასკნელნი მონაწილეობენ სიმსივნური უჯრედების წარმოშობაში, ინვაზიის, მეტასტაზირების, იმუნოსუპრესიის და ანგიოგენეზის პროცესებში. ერთ-ერთი კვლევით გამოვლინდა, რომ M2 მაკროფაგების მაღალი რაოდენობა აღნიშნება არადიფერენცირებულ ენდომეტრულ სტრომულ სარკომებში, თუმცა მათი არსებობა ენდომეტრულ სტრომულ კვანძში, დაბალი და მაღალი ხარისხის ენდომეტრულ სტრომულ სიმსივნეებში შესწავლილი არაა. სიმსივნის მიკროგარემოში ამ ტიპის მაკროფაგების არსებობა მნიშვნელოვანი ფაქტორია მაკროფაგებზე დამიზნებითი თერაპიის ეფექტურობის განსაზღვრისათვის. აღნიშნული მკურნალობა მიმართულია სიმსივნეში მაინფილტრირებელი უჯრედების მოზიდვის დათრგუნვის, მათი სიცოცხლისუნარიანობის შეზღუდვის, ანტი-სიმსივნურ M1 ფენოტიპზე გადართვის ან სიმსივნის მაპროვოცირებელი აქტივობის შემცირების მიზნით. პრე-კლინიკურ მოდელებში რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ მაკროფაგებზე დამიზნებითი თერაპია ეფექტურია როგორც მონოთერაპიის, ისე კომბინირებული თერაპიისას ანგიოგენეზის ინჰიბიტორებთან და იმუნოთერაპიულ საშუალებებთან ერთად. გამოვლინდა, რომ მაკროფაგების სტრომაში გამოლევა აუმჯობესებს ქიმიო- და სხივურ თერაპიაზე პასუხსაც.

ყოველივე ზემოთხსენებულის გარდა, განსაკუთრებით საინტერესოა, ენდომეტრიუმის სტრომული სიმსივნეების ინიციაციაში მეზენქიმური, ლოკალური ე.წ. რეზიდენტი ღეროვანი უჯრედების როლი, რომელიც ლიტერატურაში სრულად არაა შესწავლილი და ზოგადად, საკითხი ბუნდოვანია. არსებობს მხოლოდ ვარაუდები, რომ ისინი ჩართული არიან ენდომეტრიუმის პათოგენეზში, თუმცა რწმუნებითი ფაქტები ნაკლებადაა წარმოდგენილი. ცნობილია, რომ ენდომეტრიუმის მეზენქიმურ/სტრომულ ღეროვან უჯრედებს აქვთ მაღალი პროლიფერაციული აქტივობა და თვით-განახლების კარგი უნარი. ისინი ლოკალიზებულნი არიან ენდომეტრიუმის სისქეში პერივასკულურად და რაც მნიშვნელოვანია, ჩართულნი არიან მის რეგენერაციასა და განახლებაში ციკლურად, ყოველ თვე. რამდენიმე კვლევით გამოვლინდა, რომ მენსტრუაციისას ქსოვილის დაზიანების გამო, ციტოკინური (კერძოდ, IL-1 $\beta$ ) სასიგნალო გზების წყალობით, ხდება ძვლის ტვინის მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების მიგრაცია ენდომეტრიუმში და მათი დიფერენციაცია ენდომეტრიუმის მეზენქიმურ ღეროვან უჯრედად და ამ გზით, სარეზერვო ენდომეტრიუმის ღეროვან უჯრედებთან ერთად, ენდომეტრიუმის რეგენერაცია. მათი ტიპური ზედაპირული იმუნომარკერებია CD29, CD44, CD105, CD73 და CD90 და ასევე ხასიათდებიან CD45, CD34, CD31, CD14, CD79a, CD19, CD11b მარკერებზე ნეგატიურობით.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Subbaraya, S., Murthy, S. S., & Devi G, S. (2020). Immunohistochemical and Molecular Characterization of endometrial stromal sarcomas. *Clinical Pathology*, 13
2. Hrzencak A. JAZF1/SUZ12 gene fusion in endometrial stromal sarcomas. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:15
3. Lan, C., Huang, X., Lin, S., Cai, M., Liu, J. Endometrial stromal sarcoma arising from endometriosis: a clinicopathological study and literature review. *Gynecol Obstet Invest.* 2012; 74(4): 288–297
4. Stemme S, Ghaderi M, Carlson JW. Diagnosis of endometrial stromal tumors. *Am J Clin Pathol.* 2013;141:133-139
5. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obs.* 2018;143:51-58
6. Stemme S, Ghaderi M, Carlson JW. Diagnosis of endometrial stromal tumors: a clinicopathologic study of 25 biopsy specimens with identification of problematic areas. *Am J Clin Pathol* 2014;141:133–139
7. Nucci MR. Practical issues related to uterine pathology: endometrial stromal tumors. *Mod Pathol.* 2016;29 Suppl 1:S92-S103
8. Albores-Saavedra J, Dorantes-Heredia R, Chable-Montero F et al. Endometrial stromal sarcomas: immunoprofile with emphasis on HMB45 reactivity. *Am J Clin Pathol* 2014;141:850–855
9. Sciallis AP, Bedroske PP, Schoolmeester JK et al. Highgrade endometrial stromal sarcomas: a clinicopathologic study of a group of tumors with heterogenous morphologic and genetic features. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1161–1172
10. Lee CH, Hoang LN, Yip S et al. Frequent expression of KIT in endometrial stromal sarcoma with YWHAE genetic rearrangement. *Mod Pathol* 2014;27:751–757
11. Shah VI, McCluggage WG. Cyclin D1 does not distinguish YWHAE-NUTM2 high-grade endometrial stromal sarcoma from undifferentiated endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:722–724
12. Gremel G, Liew M, Hamzei F et al. A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas: identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAE-FAM22 translocation status as predictors of survival. *Int J Cancer* 2015;136:1608–1618
13. Perri F, Pisconti S, Della Vittoria Scarpati G. P53 mutations and cancer: a tight linkage. *Ann Transl Med.* 2016;4(24):522. doi:10.21037/atm.2016.12.40
14. Roy M, Kumar S, Bhatla N, et al. Androgen Receptor Expression in Endometrial Stromal Sarcoma: Correlation with Clinicopathologic Features. *Int. J Gynecol Pathol.* 2017;36(5):420-427
15. Przybyl J, Kowalewska M, Quattrone A, et al. Macrophage infiltration and genetic landscape of undifferentiated uterine sarcomas. *JCI Insight.* 2017;2(11):e94033

16. Yoon JY, de Kock L, Stewart CJR, et al. Endometrial Stem/Progenitor cell (ES/PC) Marker Expression Profile in Adenosarcoma and Endometrial Stromal Sarcoma. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100363

## The phenotypical features and risk factors for progression of endometrial stromal tumors

L. Barbakadze<sup>1</sup>, N.Kintraia<sup>2</sup>, M.Jikurashvili<sup>3</sup>, G.Burkadze<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University Phd Student;

<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University Proffesor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department;

<sup>3</sup>Pathologist; Employee of the Pathology department at Tbilisi State Medical University

<sup>4</sup>Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology

---

### Abstract

Endometrial stromal sarcomas are mesenchymal tumors and constitute 0,2-1% of all the malignant uterine pathologies and 6-20% of uterine sarcomas. Commonly they arise in 42-53 year old women. Unlike epithelial tumors, that are having better prognosis, uterine sarcomas are known to have bad prognosis. The recurrence rate and the risk of distant metastasis is high. Local recurrence can be even seen 20-30 years after primary diagnosis and therapy. Radical surgery stands as the primary therapeutic method, often with adjuvant radio- and chemotherapy. Due to the low incidence of endometrial stromal sarcomas, only few things are known about the risk factors of bad outcome and its optimal management.

**Keywords:** *Endometial stromal Sarcoma; Fenotypic features; Stromal Endometriosis;*