

---

## კვერცხსავალი მილისა და საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნეების პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ეპითელურ-მეზენქიმური და ჰორმონული მახასიათებლების შედარებითი ანალიზი

თ.ძოწენიძე<sup>1</sup>, ა.გვენეტაძე<sup>1</sup>, მ.გაჩეჩილაძე<sup>2</sup>, გ.ბურკაძე<sup>2</sup>

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

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

---

### აბსტრაქტი

ბოლო წლების კვლევების მიხედვით არსებობს მოსაზრება, რომ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეები ვითარდება ფალოპის მილის ფოჩებში არსებული სიმსივნისწინარე პროცესებისგან. თუმცა, ეს მოსაზრება ბოლომდე დადასტურებული არ არის და ჯერ-ჯერობით, აღნიშნული მიმართულებით, ისევ მიმდინარეობს კვლევები. ჩვენ შევისწავლეთ საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების და იმავე პაციენტიდან აღებული ფალოპის მილის ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები. ჩვენი კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით ერთი მესამედი დაკავშირებულია ფალოპის მილში სეროზული დაზიანებების არსებობასთან და შესაძლოა ეს უკანასკნელი წარმოადგენდეს მათ წინამორბედ დაზიანებას. ამ მოსაზრებას ამყარებს ის მონაცემები, რომ შემთხვევათა დაახლოებით 1/3-ში საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეები და ფალოპის მილის სეროზული დაზიანებები ხასიათდებიან მსგავსი პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ეპითელურ-მეზენქიმური მარკერებისა და ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის პროფილით.

*საკვანძო სიტყვები:* საკვერცხის სიმსივნე; ფალოპის მილი; სიმსივნისწინარე პროცესები; ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია; ჰორმონული რეცეპტორები;

## შესავალი

საკვერცხის სიმსივნეები წარმოადგენს მსოფლიოს მასშტაბით გავრცელების სიხშირით რიგით მე-7 სისმსივნეს. ამასთანავე, საკვერცხის სიმსივნით სიკვდილიანობა, მნიშვნელოვნად აღემატება, სხვა გინეკოლოგიური სიმსივნეებით გამოწვეულ სიკვდილიანობას[1]. საქართველოში 2020 წლის მონაცემებით, საკვერცხის სიმსივნეები ორივე სქესის ყველა სიმსივნეს შორის მე-5 ადგილზეა და მისი ინციდენტობა შეადგენს 10,9-ს 100 000 მოსახლეზე[2]. საკვერცხის კარცინომების უმეტესობა ეპითელიურ წარმოშობისაა და მათი კლასიფიკაცია ჩვეულებრივ ემყარება წარმოშობის უბანს[3]. საკვერცხის ეპითელიური კარცინომების დაახლოებით 75% სეროზული ტიპისაა. ისინი ემსგავსებიან ფალოპის მილის ამომფენ სეროზულ ეპითელიუმს. საკვერცხის სეროზული კარცინომები იყოფა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის (ტიპი I - LGSOC - Low Grade Serous Ovarian Carcinoma ) და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის (ტიპი II HGSOc – High Grade Serous Ovarian Carcinoma) ქვეტიპებად[4]. სიკვდილიანობის შემთხვევების უმეტესობა ვითარდება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების შემთხვევაში, რაც დაახლოებით 20 – ჯერ უფრო ხშირია[4]. გაცილებით უფრო ნაკლები სიხშირით გვხვდება ფალოპის მილის კარცინომები. სხვადასხვა ქვეყნების მონაცემებით ფალოპის მილის პირველადი კარცინომების ინციდენტობა, მსოფლიოს მასშტაბით, შეადგენს დაახლოებით 0,36-დან 0,41-მდე ყოველ 100 000 ქალზე, რაც საშუალოდ 300-დან 400-მდე შემთხვევაა წელიწადში[2].

საკვერცხე ვითარდება მრავალი ემბრიონული სტრუქტურისაგან, რომელთა შორისაცაა ცელომური ეპითელიუმი, ქვეცელომური მეზოდერმისა და პირველადი ჩანასახოვანი უჯრედები, ასევე ყვითრის პარკის ენდოდერმა[5]. არსებობს მრავალი თეორია იმის აღსაწერად, თუ როგორ შეიძლება განიცადოს საკვერცხეების მეზოთელიუმმა ეპითელიური მეტაპლაზია და დისპლაზია, თუმცა ვერც ერთი თეორია ბოლომდე ვერ ხსნის საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის პათოგენეზს[6]. კერძოდ, ცნობილია, რომ კეთილთვისებიანი ცისტადენომიდან შესაძლებელია განვითარდეს საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე, მაგრამ დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომისგან მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის განვითარება დადასტურებული არ არის. გარდა ამისა, მრავალი მკვლევარი აღნიშნულ კარცინომებს ყოფს ორ დამოუკიდებელ ნოზოლოგიად, რომელთაც გააჩნიათ განსხვავებული მოლეკულური პროფილი.

არსებობს მოსაზრება, რომ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომები ვითარდება ფალოპის მილის ეპითელიუმისგან, თუმცა, ზუსტი პათოგენეზი ჯერ-ჯერობით უცნობია[7]. ამ მოსაზრებას მხარს უჭერს სხვადასხვა კვლევის შედეგები, რომელთა მიხედვითაც ნაჩვენებია, რომ მაგალითად პროფილაქტიკური სალპინგოოფორექტომიის ჩატარების შემდგომ, BRCA1/2 მუტაციის მატარებელი ქალების ფალოპის მილებში დიაგნოსტირდება ფალოპის მილის ინტრაეპითელიური დაზიანებები[8]. გარდა ამისა, ფალოპის მილის სეროზულ კარცინომებსა და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებს

ახასიათებთ მსგავსი მოლეკულური ცვლილებები, რაც ძირითადად გამოიხატება p53 გენის მუტაციებში, რომლებიც იმუნოჰისტოქიმიურად ვლინდება როგორც მისი სრული დაკარგვა ან ჭარბი ექსპრესია[8]. არსებობს მონაცემები, რომ p53-ის ჭარბი ექსპრესიის მქონე უჯრედები ხშირად აღინიშნება ფალოპის მილის ფოჩებში, BRCA სტატუსის მიუხედავად, რომელსაც უწოდებენ „p53 ხელწერას“. დეტალური იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით ნაჩვენებია, რომ p53 ხელწერა უპირატესად აღინიშნება ფალოპის მილის ფოჩისებრ დაბოლოებებში, განსაკუთრებით კი არაწამწამოვან (სეკრეტორულ) უჯრედებში და იგი ასევე ხშირად გვხვდება ფალოპის მილის ინტრაეპითელურ კარცინომასთან ასოციაციაში[9].

დიდი ხნის მანძილზე ესტროგენის ზემოქმედება მოიაზრება საკვერცხის კარცინომის განვითარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ ფაქტორად. ერთ-ერთი ბოლოდროინდელი კვლევით ნაჩვენებია, რომ ცირკულაციური ან/და in situ წარმოქმნილი ესტროგენი კრიტიკულ როლს ასრულებს საკვერცხეების სიმსივნის ინიცირებასა და პროგრესირებაში, ზრდის სტიმულაციითა და აპოპტოზის ინჰიბირების საშუალებით. არცთუ ისე ბევრი ინფორმაცია არსებობს, ესტროგენისა (ER) და პროგესტერონის რეცეპტორების (PR) ექსპრესიის დონის შესახებ საკვერცხის სიმსივნეებში ან ნორმალურ საკვერცხის მფარავ ეპითელიუმში[10]. ნახევრად-რაოდენობრივი RT-PCR-ის გამოყენებით, Lau და კოლეგებმა აჩვენეს ER $\alpha$  და ER $\beta$  mRNA, ასევე PR mRNA-ს ექსპრესია ნორმალური საკვერცხის მფარავი ეპითელიური უჯრედების პირველად კულტურებში. ER $\alpha$ -ს mRNA ექსპრესიის ზომიერი შემცირება, რომელსაც თან ახლავს PR ექსპრესიის მკვეთრი შემცირება, აღინიშნებოდა საკვერცხის კარცინომის უჯრედულ ხაზებში, ნორმალური საკვერცხის მფარავ ეპითელიურ უჯრედებთან შედარებით[11]. 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 იმუნოჰისტოქიმიურობა 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[12]. ზოგიერთმა კვლევამ კი ვერ გამოავლინა ძლიერი კორელაცია საკვერცხის კარცინომების პროგრესიასა და PR და / ან ER გენის ექსპრესიას შორის. ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია ფალოპის მილში და მათი კავშირი საკვერცხის სიმსივნეებთან იმავე პაციენტში ნაკლებადაა შესწავლილი.

საბოლოოდ შესაძლებელია აღვნიშნოთ, რომ საკვერცხის სეროზული კარცინომების პათოგენეზი ჯერ-ჯერობით ისევ წარმოადგენს კვლევის საგანს. მეორეს მხრივ, აღნიშნული დაზიანებების პათოგენეზის შესწავლას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სწორი კლინიკური მიდგომის შემუშავებისათვის. ჩვენ მიზნად დავისახეთ, რომ შეგვესწავლა საკვერცხის

კარცინომების ძირითადი კერისა და მიმდებარე ფალოპის მილის ფენოტიპური, პროლიფერაციული-აპოპტოზური, ჰორმონული და ჰეტეროგენულობის მახასიათებლები.

მასალა და მეთოდები

საკვლევი მასალა

საკვლევად გამოყენებული იქნა არაპერსონიფიცირებული ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილოვანი ბლოკები და ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათლები, როგორც საკვერცხიდან ისე ფალოპის მილიდან. საკვერცხიდან აღებული მასალა მოიცავდა შემდეგ ნოზოლოგიებს: საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე (n=90), დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა (n=72), მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა (n=48). ყველა შემთხვევას თან ახლდა იმავე პატიენტისგან აღებული ფალოპის მილი (n=210) ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათლები შეფასებული და დიაგნოსტირებული იქნა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ (გ.ბ და მ.გ.). საკვლევი მასალა ფალოპის მილიდან ამოჭრილი იქნა SEE-FIM (**Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End**) პროტოკოლის მიხედვით, რომელიც წარმოადგენს ფალოპის მილის ფოჩიანი დაბოლოებების ამოჭრის სპეციალურ მეთოდს და შემუშავებულია ფალოპის მილში საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების წინამორბედი დაზიანებების დეტალური შესწავლისათვის.

სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური პროცედურით გამოვლენილი იქნა შემდეგი მარკერები: პროლიფერაციული მარკერი - Ki67, აპოპტოზური მარკერი - Bcl2 და p53, ჰორმონული რეცეპტორები - ER და PR, ეპითელიური მარკერი - CK7, მეზენქიმიური მარკერები - ვიმენტინი და კალრეტინინი. იმუნოჰისტოქიმიურად შეღებილი მინები შეფასდა 10 მხედველობის ველში, x200 გადიდებაზე ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის (გ.ბ. და მ.გ.) მიერ.

იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის რაოდენობრივი მონაცემები განაწილებული იქნა სამ ჯგუფში მარკერ-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობის მიხედვით, შემდეგი მეთოდით: თითოეული მარკერის მინიმალური და მაქსიმალური ექსპრესიის მაჩვენებელი ჩაწერილი იქნა, როგორც საკვერცხის დაზიანებებში, ისე ფალოპის მილის დაზიანებებში. რიცხობრივი მონაცემების მიხედვით, მინიმალური და მაქსიმალური პოზიტიურობის გათვალისწინებით, გამოყოფილი იქნა მარკერების ექსპრესიის სამი ჯგუფი, კერძოდ: პროლიფერაციული და აპოპტოზური მარკერების შემთხვევაში დაბალი, საშუალო და მაღალი პროლიფერაციული/აპოპტოზური ინდექსი, ხოლო დანარჩენი მარკერების შემთხვევაში დაბალი, საშუალო და მაღალი ექსპრესია.



არაპარამეტრულ მონაცემებს შორის კავშირი შესწავლილი იქნა სპერმანის რანკული მეთოდის გამოყენებით. ჯგუფებს შორის შედარებითი ანალიზი ჩატარდა კრუსკალ-ვალის ტესტის გამოყენებით. სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოყენებული იქნა პროგრამა SPSS V20.

## შედეგები

ფალოპის მილის ფოჩების ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევის შედეგად, გამოვლინდა ორი სახის ძირითადი დაზიანება: სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია და სეროზული კარცინომა in situ. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნეების მქონე პაციენტების ფალოპის მილში 10/90 შემთხვევაში გამოვლინდა სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია, ხოლო 4/90 შემთხვევაში სეროზული კარცინომა in situ. საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების შემთხვევაში ფალოპის მილში აღინიშნებოდა 15/72 სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია და 8/72 სეროზული კარცინომა in situ. საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების შემთხვევაში ფალოპის მილში აღინიშნებოდა 3/48 სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია და 15/48 სეროზული კარცინომა in situ.

ცხრილი 1. ფალოპის მილის დაზიანებების განაწილება საკვერცხის სეროზულ სიმსივნეებში.

	სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია N/%	სეროზული კარცინომა in situ, N/%	N
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე	10/11.1%	4/4.4%	90
დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა	15/20.8%	8/11.1%	72
მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა	3/6.25%	15/31.5%	48

საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში პროლიფერაციული ინდექსი 86/90 (95,6%) შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 4/90 (4,4%) შემთხვევაში საშუალო. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში 12/72 (19,7%) შემთხვევაში პროლიფერაციული ინდექსი იყო დაბალი, 42/72 (58,3%) შემთხვევაში საშუალო, ხოლო 18/72 (25%) შემთხვევაში მაღალი. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში 16/48 (33,3%) შემთხვევაში პროლიფერაციული ინდექსი იყო საშუალო, ხოლო 32/48 (66,7%) შემთხვევაში მაღალი.

აპოპტოზური ინდექსი მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების 12/90 (13,3%) შემთხვევაში იყო დაბალი, 68/90 (75,6%) შემთხვევაში საშუალო და 8/90 შემთხვევაში მაღალი

(8,9%). დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში აპოპტოზური ინდექსი 26/72 (36,1%) შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 46/72 (63,9%) შემთხვევაში საშუალო. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში აპოპტოზური ინდექსი 36/48 (75%) შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 12/48 (25%) შემთხვევაში საშუალო.

ცხრილი 2. პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების განაწილება საკვერცხის სეროზულ სიმსივნეებში

	Ki67			Bcl2		
	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე	86	4	0	12	68	8
დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა	12	42	18	26	46	0
მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა	0	16	32	36	12	0

ჰორმონული რეცეპტორების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ საკვერცხის სეროზულ მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში ER ინდექსი იყო დაბალი 6/90 (6,7%) შემთხვევაში, საშუალო 72/90 (80%) შემთხვევაში და მაღალი 12/90 (13,3%) შემთხვევაში. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში ER ინდექსი იყო დაბალი 24/72 (33,3%) შემთხვევაში, ხოლო საშუალო 48/72 (66,7%) შემთხვევაში. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებში ER ინდექსი 42/48 (87,5%) შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 6/48 (12,5%) შემთხვევაში საშუალო.

PR ინდექსი მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეებში 4/90 (4,4%) შემთხვევაში იყო დაბალი, 78/90 (86,7%) შემთხვევაში საშუალო და 8/90 (8,9%) შემთხვევაში მაღალი. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებში PR ინდექსი 22/72 (30,6%) შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 50/72 (69,4%) შემთხვევაში საშუალო. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებში PR ინდექსი 44/48 (91,7%) შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 4/48 (8,3%) შემთხვევაში საშუალო.

ცხრილი 3. ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის განაწილება საკვერცხის სეროზულ სიმსივნეებში

	ER			PR		
	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე	6	72	12	4	78	8
დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა	24	48	0	22	50	0
მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა	42	6	0	44	4	0

CK7-ის ექსპრესია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში 18/90 შემთხვევაში იყო საშუალო, ხოლო 72/90 შემთხვევაში მაღალი. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომაში CK7-ის ექსპრესია 12/72 შემთხვევაში იყო დაბალი, 46/72 შემთხვევაში საშუალო და 14/72

შემთხვევაში მაღალი. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებში CK7-ის ექსპრესია 10/48 შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 38/48 შემთხვევაში საშუალო.

ვიმენტინის ექსპრესია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში 14/90 შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 76/90 შემთხვევაში იყო საშუალო. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებში ვიმენტინის ექსპრესია 42/72 შემთხვევაში იყო საშუალო, ხოლო 30/72 შემთხვევაში მაღალი. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში ვიმენტინის ექსპრესია 12/48 შემთხვევაში იყო საშუალო, ხოლო 36/48 შემთხვევაში მაღალი.

კალრეტინინის ექსპრესია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში 18/90 შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 72/90 შემთხვევაში საშუალო. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში კალრეტინინის ექსპრესია 40/72 შემთხვევაში იყო საშუალო, ხოლო 32/72 შემთხვევაში მაღალი. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებში კალრეტინინის ექსპრესია 14/48 შემთხვევაში იყო საშუალო, ხოლო 34/48 შემთხვევაში მაღალი.

ცხრილი 4. CK7, ვიმენტინის და კალრეტინინის ექსპრესიის განაწილება საკვერცხის სეროზულ სიმსივნეებში

	CK7			ვიმენტინი			კალრეტინინი		
	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე	0	18	72	14	76	0	18	72	0
დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა	12	46	14	0	42	30	0	40	32
მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა	10	38	0	0	12	36	0	14	34

ფალოპის მილის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ფალოპის მილის სეროზულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში პროლიფერაციული ინდექსი 6/28 შემთხვევაში იყო დაბალი, 17/28 შემთხვევაში საშუალო და 5/28 შემთხვევაში მაღალი. სეროზულ ინტრაეპითელურ კარცინომაში პროლიფერაციული ინდექსი 8/27 შემთხვევაში იყო დაბალი, 12/27 შემთხვევაში საშუალო და 7/27 შემთხვევაში მაღალი.

აპოპტოზური ინდექსი სეროზულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში 7/28 შემთხვევაში იყო დაბალი, 15/28 შემთხვევაში საშუალო და 6/28 შემთხვევაში მაღალი. სეროზულ ინტრაეპითელურ კარცინომაში აპოპტოზური ინდექსი 12/27 შემთხვევაში იყო დაბალი, 11/27 შემთხვევაში საშუალო და 4/27 შემთხვევაში მაღალი.

ER ინდექსი სეროზულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში 11/28 შემთხვევაში იყო დაბალი, 12/28 შემთხვევაში იყო საშუალო, ხოლო 5/28 შემთხვევაში მაღალი. ER ინდექსი სეროზულ ინტრაეპითელურ კარცინომაში 18/27 შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო 9/27 შემთხვევაში საშუალო.

PR ინდექსი სეროზულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში 9/28 შემთხვევაში იყო დაბალი, 13/28 შემთხვევაში იყო საშუალო, ხოლო 6/28 შემთხვევაში მაღალი. PR ინდექსი სეროზულ ინტრაეპითელურ კარცინომაში 16/27 შემთხვევაში იყო დაბალი და 11/27 შემთხვევაში საშუალო.

CK7-ის ექსპრესია სეროზულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში 7/28 შემთხვევაში იყო დაბალი, 13/28 შემთხვევაში იყო საშუალო და 8/28 შემთხვევაში მაღალი. სეროზულ ინტრაეპითელურ კარცინომაში CK7-ის ექსპრესია 9/28 შემთხვევაში იყო დაბალი, 16/28 შემთხვევაში იყო საშუალო და 2/28 შემთხვევაში მაღალი.

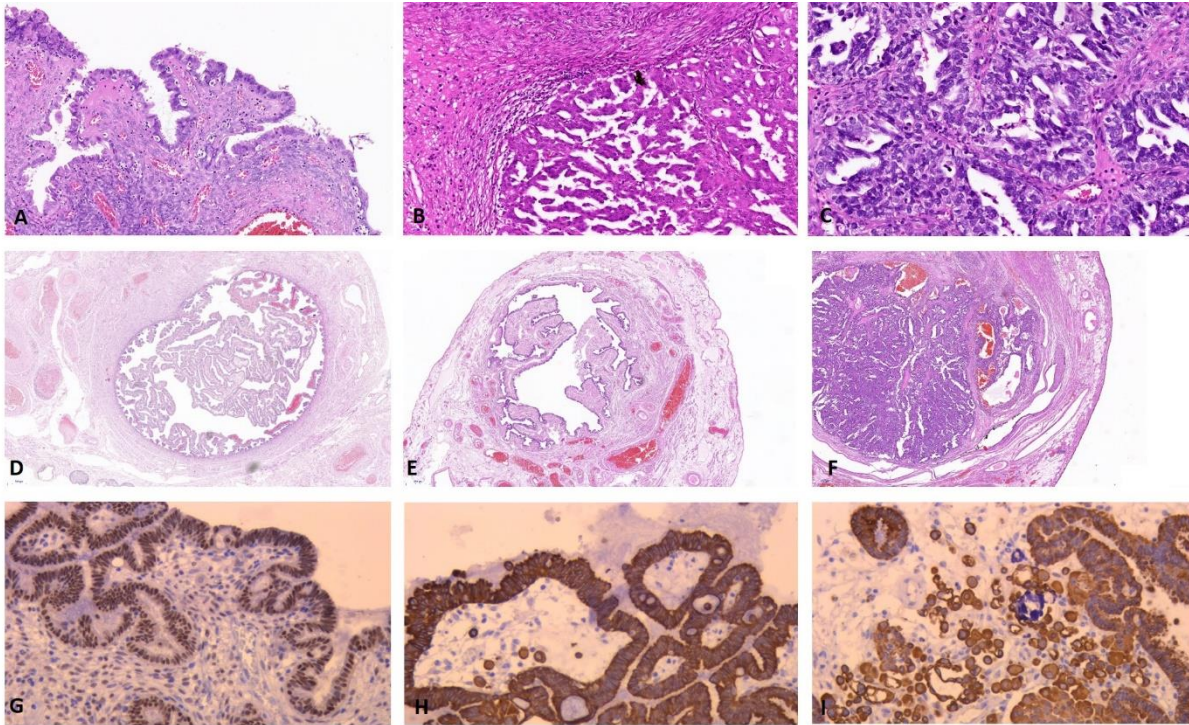
ვიმენტინის ექსპრესია სეროზულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში 9/28 შემთხვევაში იყო დაბალი, 15/28 შემთხვევაში იყო საშუალო და 6/28 შემთხვევაში იყო მაღალი. სეროზულ ინტრაეპითელურ კარცინომაში ვიმენტინის ექსპრესია 3/27 შემთხვევაში იყო დაბალი, 13/27 შემთხვევაში საშუალო და 11/27 შემთხვევაში მაღალი.

კალრეტინინის ექსპრესია სეროზულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში 6/28 შემთხვევაში იყო დაბალი, 14/28 შემთხვევაში იყო საშუალო და 8/28 შემთხვევაში იყო მაღალი.

ცხრილი 4. იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის განაწილება ფალოპის მილის დაზიანებებში

	Ki67			Bcl2					
	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი			
სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია	6	17	5	7	15	6			
სეროზული კარცინომა in situ	8	12	7	12	11	4			
	ER			PR					
	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი			
სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია	11	12	5	9	13	6			
სეროზული კარცინომა in situ	18	9	0	16	11	0			
	CK7			ვიმენტინი			კალრეტინინი		
	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია	7	13	8	9	15	6	6	14	8
სეროზული კარცინომა in situ	9	16	2	3	13	11	3	15	9



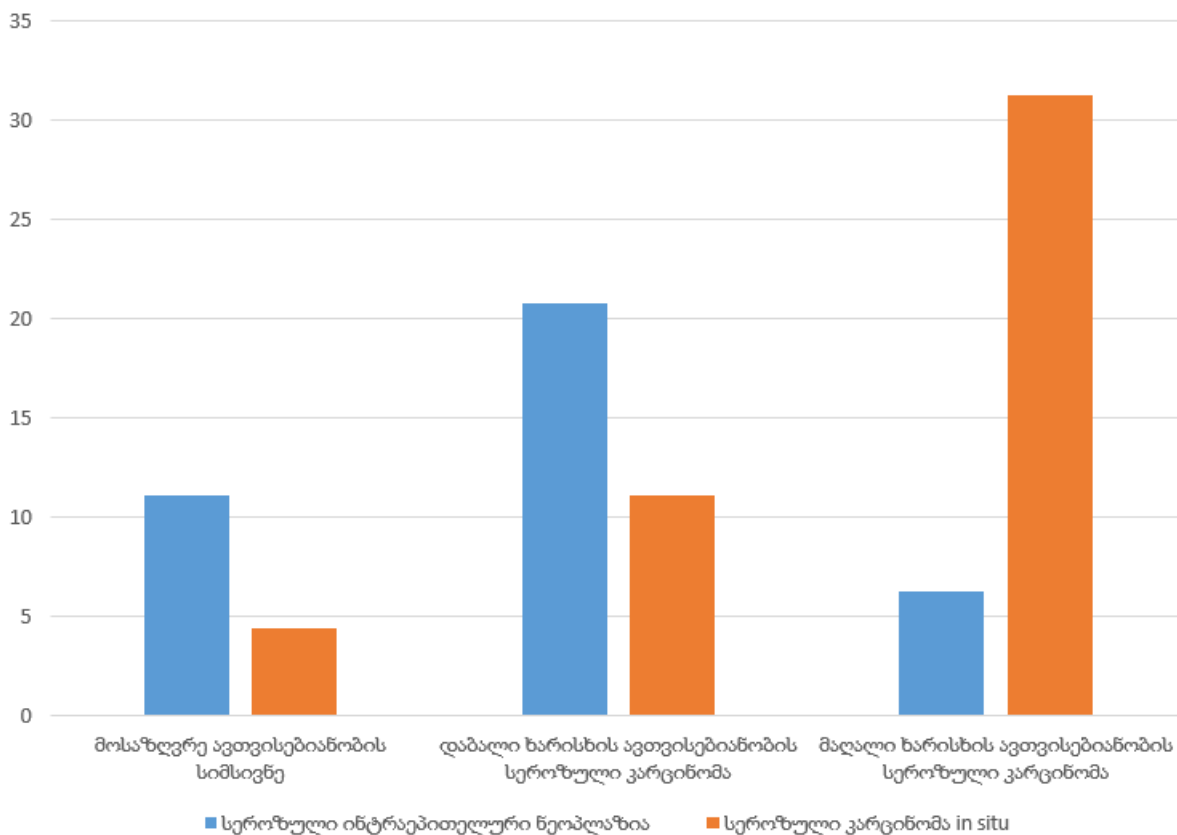


სურათი 1. A. საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე, H&E, x200 B. საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნე, H&E, x100 C. საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნე, H&E, x400 D. ნორმალური ფალოპის მილი, H&E, x100 E. ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია, H&E, x100 F. ფალოპის მილის სეროზული კარცინომა in situ, H&E, x200 G. ER ექსპრესია ფალოპის მილის ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში, IHC, x200 H. CK7-ის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, IHC, x200 I. კალრეტინინის ექსპრესია საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეში, IHC, x200

## განსჯა

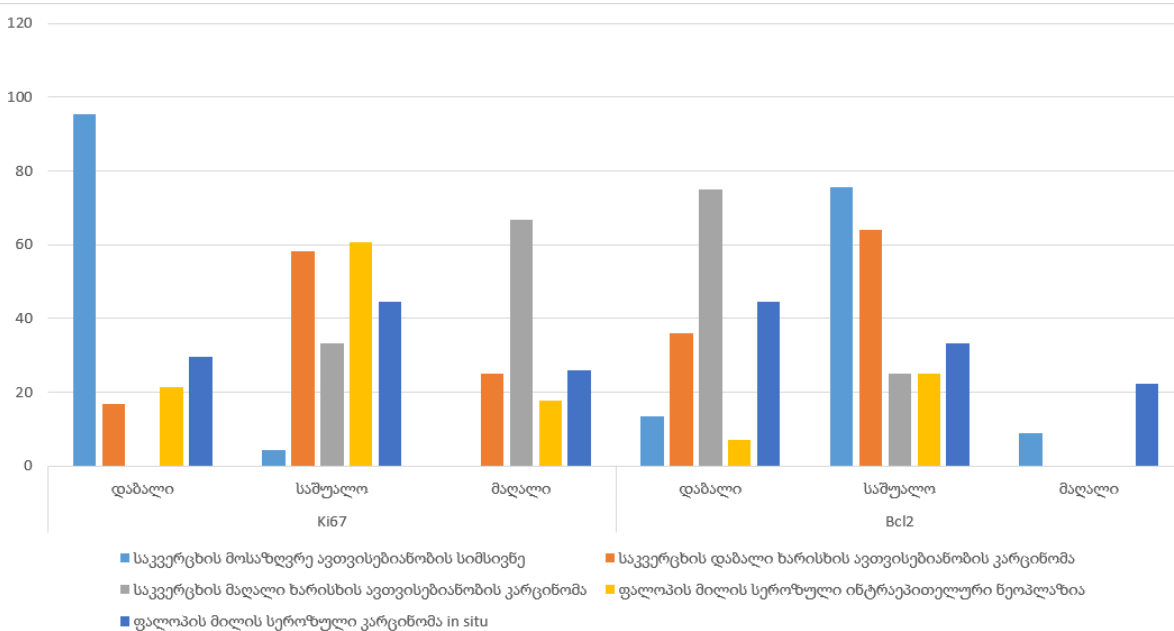
ჩვენი კვლევის უპირველეს მიზანს შეადგენდა შეგვესწავლა ფალოპის მილის ცვლილებები საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების მქონე პაციენტებში. ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების 15,5% შემთხვევაში ფალოპის მილში ასევე აღინიშნება პათოლოგიური ცვლილებები. კერძოდ შემთხვევათა 11,1%-ში ვლინდება ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია, ხოლო 4,4%-ში კი სეროზული კარცინომა in situ. რაც შეეხება დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებს, მათი არსებობისას ფალოპის მილში პათოლოგიური ცვლილებების მქონე შემთხვევების რაოდენობა ორმაგდება, სეროზულ მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებთან შედარებით - სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია გვხვდება 20,8%-ში, ხოლო სეროზული კარცინომა in situ კი 11,1%-ში. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის

შემთხვევაში, ფალოპის მილში პათოლოგიური ცვლილებების ჯამური სიხშირე დაახლოებით 2-ჯერ უფრო მეტია ვიდრე დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომების შემთხვევაში და 4-ჯერ უფრო მეტი ვიდრე მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების შემთხვევაში. გარდა ამისა მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების და დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომების შემთხვევაში მკვეთრად ჭარბობს ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომები, ხოლო მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომების დროს შემთხვევათა აბსოლუტურ უმეტესობას წარმოადგენს ფალოპის მილის სეროზული კარცინომა in situ, რაც არის შემთხვევათა 31,5%. ლიტერატურაში მრავლად არის მონაცემები BRCA1/2 მუტაციის მქონე ქალებში პროფილაქტიკური სალპინგოფორექტომიის დროს ფალოპის მილში არსებული ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების გამოვლენის შესახებ, რომელიც, როგორ წესი შეადგენს შემთხვევათა 0.6-6%-ს[8]. ჩვენ პირველებმა შევისწავლეთ საკვერცხის სხვადასხვა სეროზული სიმსივნეების შემთხვევაში თანაარსებული დაზიანებების დეტალური განაწილება ფალოპის მილში. ჩვენი კვლევა ადასტურებს, რომ მართლაც არსებობს გარკვეული კავშირი საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებსა და ფალოპის მილის სეროზულ დაზიანებებს შორის, რაც გამოვლინდა შედარებითი ანალიზის საფუძველზე.



**გრაფა 1.** ფალოპის მილის დაზიანებების განაწილება საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეებში.

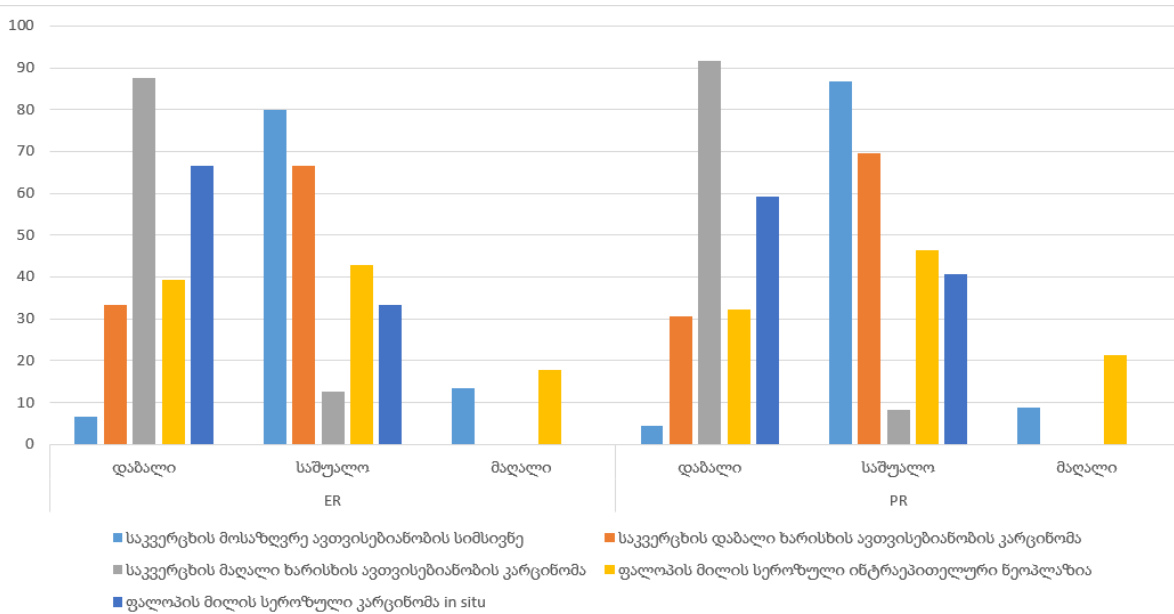
ჩვენი კვლევის მიზანს ასევე შეადგენდა შეგვესწავლა საკვერცხის სეროზული სიმსივნეებისა და ფალოპის მილში თანაარსებული დაზიანებების პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეგულაციის და ეპითელურ-მეზენქიმური მახასიათებლები. პროლიფერაციული მარკერის Ki67-ის შესწავლის საფუძველზე გამოვლინდა, რომ მაღალი პროლიფერაციული ინდექსი აღინიშნება საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების 66,7%-ში, მაშინ როდესაც მაღალი პროლიფერაციული ინდექსი ვლინდება ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების 17,9% და სეროზული კარცინომა in situ-ს 25,9%-ში. რაც შეეხება აპოპტოზურ მარკერს Bcl2-ს მისი ექსპრესიის დაკარგვა ყველაზე ხშირია საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში (75%), მაშინ როდესაც ფალოპის ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიასა და კარცინომა in situ-ში იგი შედარებით იშვიათია და შეადგენს 7,14% და 44,4%-ს შესაბამისად.



**გრაფა 2.** პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების განაწილება საკვერცხის და ფალოპის მილის სხვადასხვა ხარისხის დაზიანებებში.

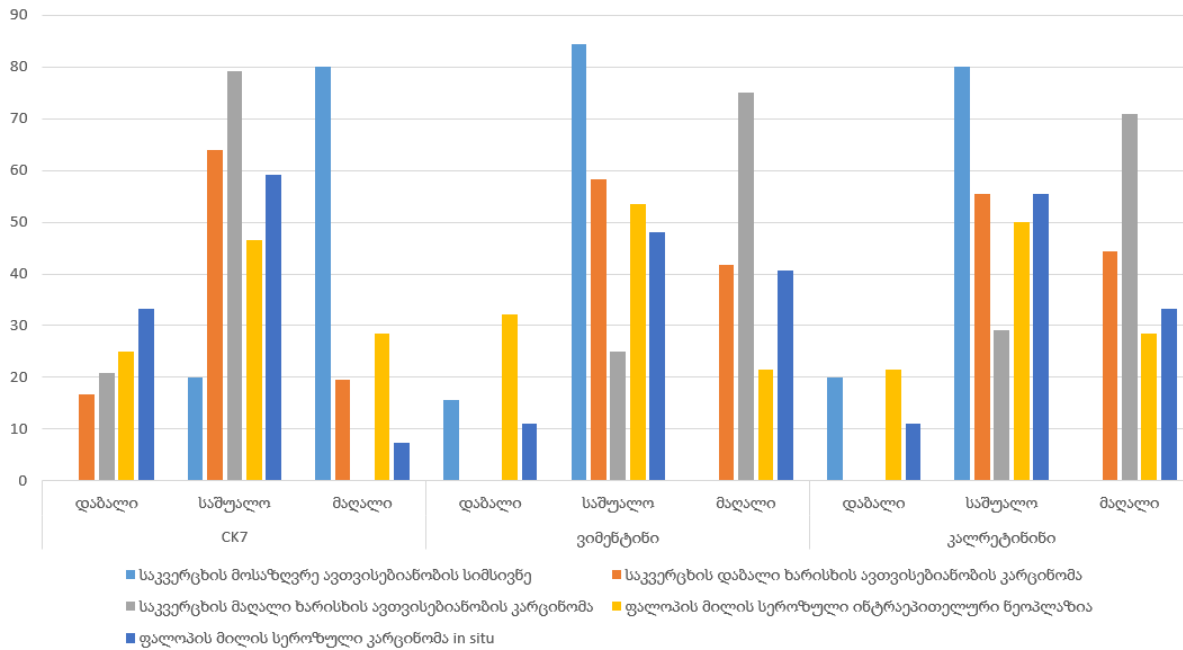
ჰორმონული რეგულაციის ER და PR ექსპრესიის შემცირება ან სრული დაკარგვა აღინიშნებოდა, საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომების 87% და 91,7%-ში შესაბამისად. ფალოპის მილის დაზიანებების შემთხვევაში ჰორმონული რეგულაციის ექსპრესიის შემცირება ან დაკარგვა აღინიშნებოდა სეროზულ ინტრაეპითელური ნეოპლაზიებში ორჯერ უფრო ნაკლები და სეროზულ კარცინომა in situ-ში 1,5-ჯერ უფრო ნაკლები სიხშირით. ცნობილია, რომ საკვერცხის სეროზული კარცინომები, რომლებიც ხასიათდებიან ჰორმონული რეგულაციის მაღალი ექსპრესიით ხასიათდებიან უფრო დადებითი პროგნოზით, მაშინ როდესაც აღნიშნული რეგულაციის შემცირების ან დაკარგვა ასოცირდება სიმსივნური უჯრედების მოძრაობისუნარიანობის მომატებასთან და უფრო

აგრესიული, ინვაზიური კარცინომის და მეტასტაზების განვითარებასთან[12]. რაც შეეხება ფალოპის მილს ER და PR ექსპრესიის შემცირება ასევე აღინიშნება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის დაზიანებებში[13]. ჩვენი კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ ერთი და იგივე პაციენტიდან აღებული საკვერცხის კარცინომები და ფალოპის მილის დაზიანებები შემთხვევათა 30-40%-ში ხასიათდება მსგავსი ჰორმონული პროფილით, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს საკვერცხის სიმსივნეების ფალოპის მილის დაზიანებებიდან განვითარებასთან. ამ მოსაზრებას კიდევ უფრო ამყარებს აღნიშნულ დაზიანებებში ეპითელური და მეზენქიმური მარკერების ექსპრესიის თავისებურებები. ეპითელური მარკერების ექსპრესიის შემცირება და მეზენქიმური მარკერების ექსპრესიის მომატება, როგორც წესი ასევე ასოცირდება სიმსივნური უჯრედების მოძრაობის უნარის გაზრდასთან და განსახლებასთან[14]. ჩვენს მიერ შესწავლილი შემთხვევების დაახლოებით 1/3-ში როგორც საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში ისე ფალოპის მილის სეროზულ დაზიანებებში აღინიშნება CK7-ის ექსპრესიის მნიშვნელოვანი შემცირება და მეზენქიმური მარკერების ვიმენტინის და კალრეტინინის ექსპრესიის მომატება. ჩვენს ხელთ არსებული მონაცემების თანახმად, ჩვენი კვლევა არის პირველი, რომელშიც დეტალურად არის შესწავლილი საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების და იგივე პაციენტიდან აღებული ფალოპის მილის დაზიანებების პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ეპითელურ-მეზენქიმური და ჰორმონული რეცეპტორების მახასიათებლები.



**გრაფა 3.** ჰორმონული რეცეპტორების განაწილება საკვერცხის და ფალოპის მილის სხვადასხვა ხარისხის დაზიანებებში.





**გრაფა 4.** CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის განაწილება საკვერცხის და ფალოპის მილის სხვადასხვა ხარისხის დაზიანებებში.

## დასკვნები

ჩვენი კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით ერთი მესამედი დაკავშირებულია ფალოპის მილში სეროზული დაზიანებების არსებობასთან და შესაძლოა ეს უკანასკნელი წარმოადგენდეს მათ წინამორბედ დაზიანებას. ამ მოსაზრებას ამყარებს ის მონაცემები, რომ შემთხვევათა დაახლოებით 1/3-ში საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეები და ფალოპის მილის სეროზული დაზიანებები ხასიათდებიან მსგავსი პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ეპითელურ-მეზენქიმური მარკერების და ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის პროფილით.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] R. L. Siegel and K. D. Miller, “Cancer Statistics , 2020,” vol. 70, no. 1, pp. 7–30, 2020.
- [2] H. Sung *et al.*, “Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.,” *CA. Cancer J. Clin.*, Feb. 2021.
- [3] A. Chandra *et al.*, “Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes.,” *Cancer Med.*, vol. 8, no. 16, pp. 7018–7031, Nov. 2019.



- [4] P. Naik *et al.*, “Epithelial ovarian tumors: Clinicopathological correlation and immunohistochemical study,” *J. Midlife. Health*, vol. 6, no. 4, p. 178, 2015.
- [5] B. Soygur and D. J. Laird, “Ovary Development: Insights From a Three-Dimensional Imaging Revolution ,” *Frontiers in Cell and Developmental Biology* , vol. 9. 2021.
- [6] I. N. G. Budiana, M. Angelina, and T. G. A. Pemayun, “Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery.,” *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc.*, vol. 20, no. 1, pp. 47–54, Feb. 2019.
- [7] S. Kyo, N. Ishikawa, K. Nakamura, and K. Nakayama, “The fallopian tube as origin of ovarian cancer: Change of diagnostic and preventive strategies.,” *Cancer Med.*, vol. 9, no. 2, pp. 421–431, Jan. 2020.
- [8] S. H. L. George, R. Garcia, and B. M. Slomovitz, “Ovarian Cancer: The Fallopian Tube as the Site of Origin and Opportunities for Prevention,” *Front. Oncol.*, vol. 6, p. 108, May 2016.
- [9] I. Shih, Y. Wang, and T. Wang, “The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape,” *Am. J. Pathol.*, vol. 191, no. 1, pp. 26–39, 2021.
- [10] S. Chen, X. Dai, Y. Gao, F. Shen, J. Ding, and Q. Chen, “The positivity of estrogen receptor and progesterone receptor may not be associated with metastasis and recurrence in epithelial ovarian cancer,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 16922, 2017.
- [11] M. Buttarelli *et al.*, “Identification of a novel gene signature predicting response to first-line chemotherapy in BRCA wild-type high-grade serous ovarian cancer patients,” *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, pp. 1–17, 2022.
- [12] P. Lee, D. G. Rosen, C. Zhu, E. G. Silva, and J. Liu, “Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer.,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 96, no. 3, pp. 671–677, Mar. 2005.
- [13] J. Tan *et al.*, “Expression of hormone receptors predicts survival and platinum sensitivity of high-grade serous ovarian cancer,” *Biosci. Rep.*, vol. 41, no. 5, p. BSR20210478, May 2021.
- [14] R. Strauss *et al.*, “Analysis of epithelial and mesenchymal markers in ovarian cancer reveals phenotypic heterogeneity and plasticity,” *PLoS One*, vol. 6, no. 1, pp. 1–20, 2011.

# Comparative analysis of the immunohistochemical expression of proliferation-apoptosis, epithelial-mesenchymal and hormone receptor markers in serous ovarian carcinoma and matched fallopian tube

T. Dzotsenidze<sup>1</sup>, A. Gvenetadze<sup>1</sup>, M. Gachechiladze<sup>2</sup>, G. Burkadze<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University

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

---

## Abstract

During recent years, there is an accumulating evidence that high grade ovarian carcinoma is developed from the fallopian tube epithelial lesions. However, this subject is not completely understood and still represents the subject of investigation. We investigated the histopathological and immunohistochemical features of fallopian tubes from the patients with serous ovarian carcinoma. The results of our study indicate that in nearly 1/3 of the ovarian serous carcinoma cases, there is the presence of epithelial lesions in fallopian tubes, which might indicate the common origin. In addition, the expression of proliferation-apoptosis, epithelial-mesenchymal and hormone receptor markers are similar in nearly 1/3 of matched fallopian tube lesions and high grade serous ovarian carcinoma. Which represents additional evidence of the origin of high grade serous ovarian cancer from fallopian tube lesions.

**Keywords:** *Ovarian Cancer; Fallopian tube; Preinvasive lesions; EMT; Hormonal Receptors;*