



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის  
სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი  
სადოქტორო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

**მარიამ გაბლიშვილი**

**საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის  
ავთვისებიანი სიმსივნეების პროგნოზული  
მახასიათებლების კლინიკო-პათოლოგიური  
ანალიზი**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი თამარ რუხაძე

სამეცნიერო კონსულტანტები: მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
ასოცირებული პროფესორი ჯენარო ქრისტესაშვილი

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი მაია  
მჭედლიშვილი

**2024 წელი  
თბილისი**

## აბსტრაქტი

საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეები, როგორცაა საშვილოსნოს სარკომები, იშვიათია და შეადგენს საშვილოსნოს სიმსივნეების მხოლოდ 3-7%-ს. ადრეული სადიაგნოსტიკო მეთოდები, პროგნოზული მაჩვენებლები და ამ სიმსივნეების კლინიკური მართვა საჭიროებს დახვეწას. აღნიშნულ სიმსივნეთა განვითარებაში ნაჩვენებია ტამოქსიფენის როლი, თუმცა მონაცემები შეზღუდული და არაზუსტია. მოცემული კვლევა მიზნად ისახავს არსებული ინფორმაციის შევსებასა და ხარვეზების აღმოფხვრას - განსაკუთრებით კი საქართველოს მოსახლეობაში, სიმსივნეების პროგნოზულ მახასიათებლებზე ფოკუსირებით.

**მასალა და მეთოდები:** კვლევისათვის გამოყენებულ იქნა 2012-2020 წლებში კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტსა და თსუ ალექსანდრე ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტში დიაგნოსტირებული და ნამკურნალები პაციენტების სამი ჯგუფის მონაცემები. I ჯგუფი მოიცავდა 123 პაციენტს, რომლებიც მკურნალობდნენ ტამოქსიფენით; II ჯგუფი მოიცავდა პირველადი, მორეციდივე და მეტასტაზური ლეიომიოსარკომის 21 შემთხვევას; III ჯგუფი მოიცავდა პირველადი მეზენქიმური სიმსივნეების 51 შემთხვევას. ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზები ჩატარდა სტანდარტიზებული კრიტერიუმების გამოყენებით. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა Pearson and Spearman კორელაციების, X<sup>2</sup> ტესტის, Kruskal-Wallis-ისა და Mann-Whitney-ის ტესტების, Kaplan-Meier-ის ანალიზისა და Cox-ის პროპორციული საშიშროების მოდელების გამოყენებით.

**შედეგები:** ტამოქსიფენის გრძელვადიანი მიღება ასოცირებულია ენდომეტრიუმის კარცინომის, მიომისა და ენდომეტრიუმის სტრომული სარკომის გაზრდილ რისკთან ( $p < 0.05$ ). პირველადი სიმსივნეების ავთვისებიანობის ხარისხი მნიშვნელოვნადაა დაკავშირებული რეციდივის გარეშე გადარჩენასთან და შორეული მეტასტაზების რისკთან. იმუნოჰისტოქიმიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ პირველად სიმსივნეებში დესმინის ექსპრესია უფრო მაღალია მორეციდივე სიმსივნეებთან შედარებით. PD-L1-ის ექსპრესია ყველაზე მაღალია საშუალო და მაღალი ხარისხის ლეიომიოსარკომებში. ER და PR ექსპრესირებულია მეზენქიმული სიმსივნეების 90%-

ში და 82%-ში, შესაბამისად, ციკლინ D1 ექსპრესირებულია მხოლოდ მაღალი ხარისხის ენდომეტრიუმის სტრომულ სარკომებში. კვლევის ფარგლებში გაანალიზდა მორეციდივე ლეიომიოსარკომების 21 შემთხვევა, პაციენტების საშუალო ასაკით 58. პაციენტის ასაკი არ აღმოჩნდა რეციდივის განვითარების სარწმუნო პროგნოზული მახასიათებელი ლეიომიოსარკომის კლინიკური მიმდინარეობისთვის. პირველადი სიმსენის ისეთი მახასიათებელი, როგორცაა T კრიტერიუმი აღმოჩნდა პროგნოზული მნიშვნელობის, კერძოდ T1 პირველადის სიმსენის დროს რეციდივს ადგილი ჰქონდა შემთხვევათა 24 %-ში, T3 შემთხვევაში რეციდივი დადგინდა 52%-ში, თუმცა ეს კავშირი არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო.

**დასკვნა:** სიმსენის ავთვისებიანობის ხარისხი საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომისთვის გადამწყვეტი პროგნოზული ფაქტორია, რაც გავლენას ახდენს რეციდივის და შორეული მეტასტაზების რისკზე. PD-L1-ის ექსპრესია არსებითია დიფერენციაციის მაღალი ხარისხის ლეიომიოსარკომაში. ER-ისა და PR-ის ექსპრესია უფრო მაღალია დიფერენციაციის დაბალი ხარისხის მეზენქიმურ სიმსენეებში, რაც მიუთითებს ჰორმონოთერაპიის პოტენციალზე. ციკლინ D1 არის დიფერენციაციის მაღალი ხარისხის ენდომეტრიუმის სტრომული სარკომის მარკერი.

## Abstract

**Background:** Malignant mesenchymal tumors of the uterus, such as uterine sarcomas, are rare, constituting only 3-7% of uterine tumors. Early diagnostic methods, prognostic characteristics, and clinical management of these tumors need refinement. Tamoxifen has been implicated in the development of these tumors, but data are limited and inconclusive. This study aims to fill the gap in research, especially within the Georgian population, focusing on the prognostic characteristics of these tumors.

**Methods:** The study involved three groups of patients diagnosed and treated at the Institute of Clinical Oncology and TSU Alexandre Natishvili Institute of Morphology from 2012-2020. Group I included 123 patients treated with tamoxifen; Group II included 21 cases of primary, recurrent, and metastatic leiomyosarcomas; and Group III included 51 cases of primary mesenchymal tumors. Histopathological and immunohistochemical analyses were conducted using standardized criteria. Statistical analyses were performed using Pearson and Spearman correlations, the X<sup>2</sup> test, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, Kaplan-Meier analysis, and Cox proportional hazards models.

**Results:** Long-term tamoxifen intake was associated with increased risk of endometrial carcinoma, myoma, and endometrial stromal sarcoma. The degree of malignancy in primary tumors was significantly associated with recurrence-free survival and the risk of distant metastases. Immunohistochemical analysis revealed that desmin expression was higher in primary tumors compared to recurrent ones. PD-L1 expression was highest in intermediate- and high-grade leiomyosarcomas. ER and PR were expressed in 90% and 82% of mesenchymal tumors, respectively, with Cyclin D1 expressed only in high-grade endometrial stromal sarcomas. Within the framework of the study, 21 cases of recurrent leiomyosarcoma were analyzed, with an average age of patients of 58. Patient age was not found to be a reliable prognostic characteristic of the development of recurrence for the clinical course of leiomyosarcoma. A characteristic of the primary tumor, such as the T criterion, was found to be of prognostic value, in particular, recurrence occurred in 24% of cases in T1 primary tumors, and in 52% of T3 cases, although this relationship was not statistically significant.

**Conclusion:** The degree of malignancy is a crucial prognostic factor for uterine leiomyosarcomas, influencing the risk of recurrence and distant metastases. PD-L1 expression is significant in high-grade leiomyosarcomas, suggesting potential for immunotherapy. ER and PR expression is higher in low-grade mesenchymal tumors, indicating hormone therapy potential. Cyclin D1 is a marker for high-grade endometrial stromal sarcomas.

## სარჩევი

1.	თემის აქტუალობა .....	1
2.	სამეცნიერო სიახლე .....	3
3.	ლიტერატურის მიმოხილვა .....	4
3.1.	შესავალი .....	4
3.2.	საშვილოსნოს სარკომების კლასიფიკაცია .....	6
3.3.	ლეიომიოსარკომა .....	11
3.4.	ატიპური გლუვკუნთოვანი სიმსივნეები .....	17
3.5.	ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეები .....	19
3.5.1	დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა .....	20
3.5.2	მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა .....	21
3.6.	არადიფერენცირებული ენდომეტრიული სარკომა .....	22
3.7.	ტამოქსიფენით მკურნალობის კავშირი საშვილოსნოს მეზენქიმური სიმსივნეების განვითარებასთან .....	22
3.8.	საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიანი სიმსივნეების კლინიკური მენეჯმენტი .....	25
3.8.1	ადიუვანტური ქიმიოთერაპია .....	26
3.8.2	ადიუვანტური რადიოთერაპია .....	29
3.9.	საშვილოსნოს ავთვისებიან იმეზენქიმური სიმსივნეების პროგნოზული მახასიათებლები .....	31
3.10.	იმუნოთერაპიის როლი საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეების მკურნალობაში .....	35
3.10.1.	პროგრამული სიკვდილის ლიგანდი- Program Death Ligand 1 (PD-L1) .....	37
3.11.	ჰორმონული რეცეპტორების (ER და PR) ექსპრესია საშვილოსნოს მეზენქიმურ სიმსივნეებში და ჰორმონული თერაპია .....	39
4.	კვლევის მიზნები და ამოცანები .....	40
5.	მასალა და მეთოდები .....	41
5.1.	პაციენტები .....	41
5.2.	ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა .....	41
5.3.	იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა .....	42

5.4.	სტატისტიკური ანალიზი .....	42
6.	შედეგები .....	43
6.1.	საშვილოსნოს დაზიანებების განაწილება ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტებში .....	43
6.2.	საშვილოსნოს პირველადი და მორეციდივე ლეიომიოსარკომების კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლები .....	45
6.3.	საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში რეციდივის განვითარების პროგნოზული მახასიათებლები .....	46
6.4.	საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში შორეული მეტასტაზების განვითარების პროგნოზული მახასიათებლები .....	51
6.5.	საშვილოსნოს პირველადი და მორეციდივე ლეიომიოსარკომების ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები .....	52
6.6.	PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის და ავთვისებიანობის მეზენქიმურ სიმსივნეებში .....	56
6.7.	ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის და ავთვისებიანობის მეზენქიმურ სიმსივნეებში .....	58
6.8.	Cyclin D1-ის ექსპრესია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის და ავთვისებიანობის მეზენქიმურ სიმსივნეებში .....	65
7.	განსჯა .....	67
8.	დასკვნები .....	73
9.	პრაქტიკული რეკომენდაციები .....	74
10.	ლიტერატურის ნუსხა .....	75

## ცხრილების, დიაგრამებისა და ილუსტრაციების ნუსხა

**ცხრილი 1.** ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასება საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში

**ცხრილი 2.** პირველადი და მორეტრეციდივე ლეიომიოსარკომების კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლები

**ცხრილი 3.** რეციდივის განვითარების საშუალო დრო ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით.

**ცხრილი 4.** სტატისტიკური სარწმუნოება Cox's F-Test-ის მიხედვით (p value)

**ცხრილი 5.** COX Proportional Hazards მოდელით ანალიზის შედეგები

**ცხრილი 6.** Pearson Chi-square კროს-ტაბულაციის შედეგები

**ცხრილი 7.** Pearson Chi-square კროს-ტაბულაციის შედეგები

**ცხრილი 8.** PD-L1-ის კორელაციური ანალიზის შედეგები

**ცხრილი 9.** Cyclin D1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის კორელაცია ავთვისებიანობის ხარისხთან, ER/PR-თან ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში

**დიაგრამა 1.** საშვილოსნოს დაზიანებების სახეები ტამოქსიფენით ნამკურნალევ პაციენტებში.

**დიაგრამა 2.** ტამოქსიფენით მკურნალობის ხანგრძლივობის განაწილება საშვილოსნოს დაზიანებების მიხედვით.

**დიაგრამა 3.** პაციენტთა ასაკის განაწილება საშვილოსნოს დაზიანებების მიხედვით

**დიაგრამა 4.** Kaplan Meier-ის რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ანალიზის შედეგები დაბალი (G1), საშუალო (G2) და მაღალი (G3) ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში.

**დიაგრამა 5.** Kaplan Meier-ის რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ანალიზის შედეგები დაბალი (G1)/საშუალო (G2) (დაჯგუფებული) და მაღალი (G3) ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში.

**დიაგრამა 6.** ლოკალური რეციდივის და შორეული მეტასტაზების განაწილება საშვილოსნოს პირველადი ლეიომიოსარკომების ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით.

**დიაგრამა 7.** ავთვისებიანობის ხარისხის განაწილება საშვილოსნოს პირველად და მორეციდივე ლეიომიოსარკომებში.

**დიაგრამა 8.** PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის მეზენქიმურ დაზიანებებში

**დიაგრამა 9.** PD-L1-ის ექსპრესიის განაწილება სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში

**დიაგრამა 10.** ER-ის ექსპრესიის განაწილება საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის მეზენქიმურ სიმსივნეებში, ESS, ენდომეტრიული სტრომული სარკომა, LMS, ლეიომიოსარკომა, STUMP, ატიპური გლუვკუნთოვანი სიმსივნე ავთვისებიანობის გაურკვეველი პოტენციალით

**დიაგრამა 11.** ER-ის ექსპრესიის განაწილება საშვილოსნოს სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში

**დიაგრამა 12.** ER-ის ექსპრესიის განაწილება დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში.

**დიაგრამა 13.** PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის განაწილება სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში.

**დიაგრამა 14.** PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის განაწილება დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში.

**დიაგრამა 15.** Cyclin D1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის განაწილება დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში.

**სურათი 1.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი, Grade 1 . ნეკროზით მარცხნივ და მარჯვნივ დაბალი ბირთვული ატიპიის უჯრედების პროლიფერაციით. ოკ 10 x ობ 20.

**სურათი 2.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი, Grade 1. მაღალდიფერენცირებული სტრუქტურები, მიტოზურად აქტიური მიოციტი. ოკ .10 ობ 20.



**სურათი 3.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი. Garde 2 სიმსივნე ნეკროზის გარეშეა. უხვუჯრედულია. მაღალია მიტოზური აქტივობა. 10 მხედველობის ველში ნანახია 25 მეტი მიტოზი. ოკ 10 X ობ 10

**სურათი 4.** ლეიკომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი, Grade 3. სიმსივნის დიამეტრი 8 სმ; შეღებვა იმუნოჰისტოქიმიური. DESMIN, Novocastra; clone DE-R-11, რაბდოიდური დიფერენცირების უბნები. ოკ 10 X ობ. 20.

**სურათი 5.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი, Grade 3. სიმსივნის დიამეტრი 8 სმ; შეღებვა იმუნოჰისტოქიმიური. DESMIN, Novocastra; clone DE-R-11, რაბდოიდური დიფერენცირების უბნები. ოკ 10 X ობ. 40

**სურათი 6.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი. იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვა. SMA , ( clone asm-1); მოჩანს მარკერის მკვეთრი ექსპრესია. ოკ 10 X ობ 20.

**სურათი 7.** ენდომეტრიული სტრომული სარკომა; იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი. ესტროგენ რეცეპტორი -ER, Novocastra ( Clone 6F11) მოზაიკური ჩართვა ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომაში. ოკ 10 X ობ.10.

**სურათი 8.** ენდომეტრიული სტრომული სარკომა; იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი. ესტროგენ რეცეპტორი -ER, Novocastra ( Clone 6F11); მარკერის ექსპრესია მკვეთრია მონომორფული ატიპიურ უჯრედებში. მარკერის ექსპრესიის ინტენსიობა და ჩართვის სიხშირე იკლებს შედარებით დიდი მაღლი ბირთვ -ციტოპლაზმური ინდექსის მქონე უჯრედების ბირთვებში. ოკ 10 X ობ 20

**სურათი 9.** ენდომეტრიული სტრომული სარკომა; იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი; პროგესტერონის რეცეპტორები Novocastra PR (clone 16); მარკერის მკვეთრი ექსპრესია მოჩანს სიმსივნური უჯრედების ბირთვებში. ოკ 10 X ობ 20.

**სურათი 10.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი. იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვა. ER, Clone 6F11; მოჩანს მარკერის მკვეთრი დაზომიერი ექსპრესია. ოკ 10 X ობ 10

**სურათი 11.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი. Grade 2; იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი, PR Novocastra PR (clone 16); ნეგატიური ექსპრესია, ოკ 10 X ობ 40.

## გამოყენებული აბრევიატურები

- PD-L1** – Programmed Death-Ligand 1 - პროგრამირებული სიკვდილის ლიგანდი 1
- ER** – Estrogen Receptor - ესტროგენის რეცეპტორი
- PR** – Progesterone Receptor - პროგესტერონის რეცეპტორი
- EMA** – Epithelial Membrane Antigen - ეპითელური მემბრანული ანტიგენი
- MED 12** - Mediator Complex Subunit 12 - მედიატორის კომპლექსის სუბერთეული 12
- PTEN** – Phosphatase and Tensin Homologue - ფოსფატაზა და ტენზინის ჰომოლოგი
- KLF4** - Kruppel-like factor 4 - კრუპელის მსგავსი ფაქტორი 4
- DLEC-1** - Dendritic Cell Lectin 1 - დენდრიტული უჯრედი ლექტინ 1
- STUMP** – Stromal Tumor of Uncertain Malignant Potential - ავთვისებიანობის გაურკვეველი პოტენციალის სტრომული სიმსივნე
- SMT-LMP** – Stromal Tumor – Low Malignant Potential - ავთვისებიანობის დაბალი პოტენციალის სტრომული სიმსივნე
- MAL-LE** - mitotically active leiomyoma, limited experience - მიტოზურად აქტიური ლეიომიომა - შეზღუდული გამოცდილებით
- CTLA-4** - Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 - ციტოტოქსიურ T-ლიმფოციტთან ასოცირებული ანტიგენი 4
- PD-1** - Programmed Cell Death Protein 1 - უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილის ცილა 1
- TCR** – T Cell Receptor – T-უჯრედული რეცეპტორი
- FDA** – Food and Drug Agency - საკვებისა და წამლის მარეგულირებელი სააგენტო
- WHO** – World Health Organization - ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია
- NGS** – Next Generation Sequencing - ახალი თაობის სექვენირება

## 1. თემის აქტუალობა

საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეები-სარკომები საშვილოსნოს სიმსივნეების მხოლოდ 3-7%-ს შეადგენს (Mbatani, Olawaiye, & Prat, 2018). ავადობის დაბალი სიხშირის მიუხედავად, როგორც პრობლემა-საშვილოსნოს სარკომა საკმაოდ მაღალაქტუალურია, რასაც რამოდენიმე ფაქტორი განაპირობებს, კერძოდ: გასარკვევია საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეები შეიძლება თუ არა მივაკუთვნოთ ორფანული დაავადებების კატეგორიას, დაავადება ხასიათდება აგრესიული მიმდინარეობით და უმეტეს შემთხვევაში ცუდი გამოსავალით, არ არის შემუშავებული ოპტიმალური დიაგნოსტიკური ალგორითმი, ჯერ კიდევ არ არსებობს მათი მკურნალობის უნიფიცირებული სტრატეგია, პათოლოგიის იშვიათობის მიუხედავად ის ხასიათდება როგორც მორფოლოგიური შენების ჰეტეროგენულობით, ასევე კლინიკური მიმდინარეობის და გამოსავალის მრავალფეროვნებით, ავადობის დაბალი სიხშირე განაპირობებს ლიტერატურული მონაცემების სიმწირეს, რაც ხშირად ერთეული შემთხვევების აღწერით შემოიფარგლება, ფაქტიურად არ არსებობს კოოპერირებული კვლევები და რჩება შთაბეჭდილება, რომ ავთვისებიანი მეზენქიმომები მხოლოდ ექიმთა და მეცნიერთა ვიწრო წრის ინტერესს წარმოადგენს. ცნობილია, რომ ავთვისებიანი სიმსივნის ეს ფორმა ხასიათდება აგრესიული მიმდინარეობით, ჰემატოგენური მეტასტაზირებით და მკურნალობისადმი რეზისტენტობით(Kobayashi et al., 2013).

სარკომების იშვიათი გავრცელების ფონზე, ამ სიმსივნეების ადრეული დიაგნოსტიკის მეთოდები და პროგნოზული მახასიათებლები, ისევე როგორც კლინიკური მენეჯმენტი საჭიროებს დახვეწას(Pérez-Fidalgo et al., 2023; Roy, Musa, Taylor, & Huang, 2022); მიუხედავად იმისა, რომ 21-ე საუკუნეში მედიცინაში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა სიმსივნის მოლეკულურ-ბიოლოგიურ მახასიათებლებს, ასევე დაზიანებული გენომის მოლეკულურ კვლევებს საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიანი სიმსივნეების პროგნოზული მახასიათებლები და დამიზნებითი თერაპიის საკითხები ჯერ კიდევ მრავალი მეცნიერის კვლევის მიზანს წარმოადგენს და ამ პრობლემის ირგვლივ ლიტერატურაში არსებობს მრავალი

ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემები, აღნიშნული პირველ რიგში განპირობებული უნდა იყოს საკვლევი მასალის სიმწირით,

სადღეისოდ არსებობს საჭიროება, რომ მეტი ყურადღება დაეთმოს საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიანი სიმსივნეების კვლევას. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, მათი პროგნოზული მახასიათებლების განსაზღვრა, რათა მოხდეს აღნიშნული სიმსივნეების სწორი კლინიკური მენეჯმენტი.

## 2. სამეცნიერო სიახლე

საქართველოში საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიანი სიმსივნეების შესახებ კვლევები მწირია. საქართველოს პოპულაციაში არ არის ჩატარებული გამოკვლევა, რომელიც დაადგენდა კავშირს ტამოქსიფენით მკურნალობასა და საშვილოსნოს სარკომების განვითარებას შორის. გარდა ამისა, როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, არ არსებობს საერთაშორისო კონსენსუსი საშვილოსნოს ტანის მეზენქიმური სიმსივნეების პროგნოზული და პრედიქტული მახასიათებლების შესახებ. კერძოდ არ არის შეთანხმებული ძირითადი დიაგნოსტიკური და პროგნოზული ჰისტოპათოლოგიური კრიტერიუმები, გარდა ამისა, საქართველოში საერთოდ არ არის შესწავლილი იმუნოთერაპიის მარკერის PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის სიმსივნეებში. მსოფლიოს მასშტაბით ასევე არსებობს მხოლოდ რამოდენიმე კლინიკური კვლევა რომელშიც შეისწავლიან აღნიშნულ მარკერს და საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიანი სიმსივნეების იმუნოთერაპიისადმი დაქვემდებარებას. მსგავსი სიტუაცია აღინიშნება საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიან სიმსივნეებში ქალის სასქესო ჰორმონული რეცეპტორების (ER და PR) კვლევისა და ჰორმონული თერაპიის მიმართულებით.

შესაბამისად, საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიანი სიმსივნეების ჰისტოპათოლოგიური მონაცემების შესწავლა, იმუნოჰისტოქიმიურ მარკერებთან და კლინიკურ მახასიათებლებთან ერთად წარმოადგენს მნიშვნელოვან წინ გადადგმულ ნაბიჯს აღნიშნული სიმსივნეების კლინიკური მენეჯმენტის გაუმჯობესებისათვის.

### 3. ლიტერატურის მიმოხილვა

#### 3.1. შესავალი

საშვილოსნოს სარკომები წარმოადგენს საკმაოდ იშვიათ, მაღალი ავთვისებიანობის მეზენქიმური გენეზის ნეოპლაზიათა ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომელიც საშვილოსნოს სიმსივნეების 3 – 7%-ს შეადგენს.(Mbatani et al., 2018). საშვილოსნოს სარკომები უმეტესად ვითარდება 40 წლის ასაკის შემდეგ და საშუალო ასაკი შეადგენს 60 წელს. თუმცა აღწერილია შემთხვევები ახალგაზრდა ასაკის 30 წლამდე პაციენტთა შორისაც.(Sohail, Kanwal, Murtaza, & Haq, 2019). საშვილოსნოს სარკომების როგორც მორფოლოგიური ვერიფიკაცია და მიკროსკოპული ავთვისებიანობის განსაზღვრა, ასევე კლინიკური დიაგნოსტიკა და მენეჯმენტი საკმაოდ დიდ სირთულეებთან არის დაკავშირებული. სიმსივნის მოლეკულური და გენეტიკური მახასიათებლების შესწავლამ მეტად შესაძლებელი გახადა საშვილოსნოს სარკომების ბიოლოგიური მახასიათებლების გაშიფვრა, რაც აისახა კლასიფიკაციის ცლილებებზეც და მნიშვნელოვნად შეცვალა ის (Parra-Herran & Howitt, 2019). მოლეკულური მეთოდების დახვეწამ განაპირობა ახალი მიდგომა საშვილოსნოს ტანის ეპითელიური დიფერენციაციის სიმსივნეების კლასიფიკაციაში, კერძოდ საშვილოსნოს კარცინოსარკომები კლასიფიცირდება, როგორც დედიფერენცირებული კარცინომები. საშვილოსნოს სარკომათა 60-70% შეადგენს საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომები (Ricci et al., 2017). შედარებით იშვიათი მორფოლოგიური ფორმებია ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეები, რომლებიც თავის მხრივ იყოფა კეთილთვისებიან და ავთვისებიან ფორმად. მათ შორის არის ენდომეტრიულ სტრომულ კვანძი, რომელიც კეთილთვისებიანია თავისი თვისებით და ავთვისებიან ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებად; ასევე, ცალკე ჯგუფს შეადგენს საშვილოსნოს არა დიფერენცირებული სარკომები და ადენოსარკომები (Denschlag et al., 2022). საშვილოსნოს სარკომების იშვიათობის და მაღალი ჰეტეროგენობის გამო, საერთაშორისო შეთანხმება აღნიშნული ადრეული კლინიკური დიაგნოსტიკის მიღწეული არ არის (Bužinskienė, Mikėnas, Drąsutienė, & Mongirdas, 2018). შედარებით უფრო ხშირია საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი გლუვკუნთოვანი გენეზის სიმსივნეები-ლეიომიომები, რომლებიც გვხვდება ქალების 70%-ში (Giuliani, As-Sanie,

& Marsh, 2020). თუმცა, საშვილოსნოს ლეიომიომების სარკომებისგან დიფერენციული დიაგნოსტიკა ოპერაციამდე გამწვანებულია და საჭიროებს ოპერაციული მასალის ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევას. რიგ შემთხვევაში საშვილოსნოს სარკომების დიაგნოსტიკა ხდება პოსტოპერაციულად (მიომექტომია ან ჰისტერექტომია), ლეიომიომის წინასწარი დიაგნოზის ფონზე (Zak et al., 2022). ცხადია, რომ მორფოლოგიური გამოკვლევა წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს რგოლს საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების დიაგნოსტიკაში. აქ უდიდესი მნიშვნელობა ენიჭება ანათლებს რაოდენობას და, ასევე მასალის მაკროსკოპული შესწავლას (Juhász-Bösz et al., 2018).

საშვილოსნოს სარკომის კლინიკური მანიფესტაცია სისხლდენების, მენჯის ღრუში ტკივილისა და ზეწოლის შეგრძნების სახით პრაქტიკულად იდენტურია საშვილოსნოს ლეიომიომების კლინიკისა (Santos & Cunha, 2015), ხოლო რისკ-ფაქტორები შემდეგია: პოსტმენოპაუზური სტატუსი, ტამოქსიფენით ხანგრძლივი მკურნალობა, სოლიტარული სიმსივნე და მემკვიდრეობითი რეტინობლასტომა (Felix et al., 2013).

ტრანსვაგინური ულტრასონოგრაფია წარმოადგენს პირველად მეთოდს გინეკოლოგიური ორგანოების გამოკვლევისათვის. საშვილოსნოს აგრესიულ სარკომაზე საექვო ნიშნებია ცენტრალური ნეკროზი ან ცისტური ცვლილებები, ჰეტეროგენული ექოტექსტურა და ჰიპერვასკულარიზაცია. თუმცა მრავალი ეს მახასიათებელი, ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ლეიომიომებშიც (Sun et al., 2019). ცნობილია, რომ ლეიომიომის ფორმა: ჰიდროპული დეგენერაციით, ასევე ლეიომიომები ოსიფიკაციური დეგენერაციით, რომლებმაც რადიოლოგიურად შესაძლებელია საექვო იყოს, თუმცა მორფოლოგიური გამოკვლევით აღნიშნული არ დადასტურდეს. წარმონაქმნების შემდგომი გამოკვლევა შესაძლებელია მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით, გადოლინიუმის კონტრასტით, რათა მოხდეს სიმსივნის ლოკალიზება და არარეგულარული ან ნოდულური კიდეების იდენტიფიკაცია, ასევე ინვაზიის სიღრმის და ნეკროზების არსებობის შეფასება (Hindman et al., 2023). საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებს აქვთ ყველაზე ახლო მსგავსება საშვილოსნოს ლეიომიომებთან, მაგრამ T2 სიგნალის ინტენსივობის გამოყენებით და დიფუზიის კოეფიციენტის შეფასებით შესაძლებელია საშვილოსნოს ავთვისებიანი სიმსივნეების

92,4% სიზუსტით დიაგნოსტიკა(Hindman et al., 2023). თუმცა არც ერთი გამოსახულებითი ტექნოლოგია არ იძლევა საბოლოო დიაგნოსტიკის საშუალებას და დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტად რჩება ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა და ცხადია კვლევის იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდი(Pérez-Fidalgo et al., 2023).

### 3.2. საშვილოსნოს სარკომების კლასიფიკაცია

რუდოლფ ვირხოვმა პირველმა აღწერა სიმსივნეების ჯგუფი, რომლებიც გააერთიანა „მედულური სარკომების“ სახელწოდებით. თანამედროვე გადმოსახედიდან სწორედ ამ ჯგუფში იყო შესული საშვილოსნოს ტანის ლეიომიოსარკომა (Virchow, 1867). ცხადია, რომ იმ დროისთვის არ იყო სტანდარტიზებული მიდგომა სხვადასხვა გენეზის სარკომების გასამიჯნად, ხოლო ცოდნა პათოლოგიის მიკროსკოპული შენების შესახებ იყო მინიმალური. ბლაუშტაინის მონაცემებით, სულ ცოტა 119 დასახელება გამოიყენებოდა სხვადასხვა გენეზის სარკომის აღსაწერად(Ancel Blaustein, 1977).

1864 წელს ზენკენის მიერ შემოთავაზებული იყო ახალი ხედვა პათოლოგიაში, სახელდობრ მის მიერ შემოღებული იქნა სარკომების ჰომოგენური და ჰეტეროგენული ელემენტების ცნება, რომელიც ეხებოდა ზოგადად სიმსივნეებს და მათ შორის საშვილოსნოს ტანის მეზენქიმურ სიმსივნეებს (Zenker FA: *Über die Veränderungen der Wukhrlichen Muskel im Typhus Abdominalis: Nebst einem Excurs über die Pathologische Neubildung Quergestreiften Muskelgewebes*, pp 84–86. Leipzig, Vogel, 1864), რაც შემდგომში საფუძველი გახდა სხვადასხვა სიმსივნეების კლასიფიკაციის. ცხადია, რომ აღნიშნული მიდგომა იმ დროსათვის ახალი იყო და შესაბამისად მისი მიღებისა და დანერგვას მედიცინაში ხანგძლივი დრო დასჭირდა. ზენკენის მიხედვით, ცნება „ჰომოგენური“ გულისხმობდა მსგავს ქსოვილს, რომელიც ნორმაშიც შეიძლება შეგვხდეს საშვილოსნოში, როგორცაა გლუვი კუნთი, ენდომეტრიუმის სტრომა, სისხლის მილები და სხვა; ხოლო „ჰეტეროგენული“ გულისხმობდა განსხვავებულ ქსოვილს, როგორც არის ხრტილოვანი, ძვლოვანი და ცხიმოვანი ქსოვილი. ზენკენის ხედვამ და ახალმა კონცეფციამ მნიშვნელოვანი ცოდნა შეიტანა მორფოლოგიის დარგის განვითარებაში.



XX საუკუნეში ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი კლასიფიკაცია შემოგვთავაზა ობერმა, რომელმაც მიიღო და გაითვალისწინა ზენკერის მიერ შემოთავაზებული ხედვა საშვილოსნოს სიმსივნურ ქსოვილში ჰომოგენური და ჰეტეროგენული ელემენტების არსებობის შესახებ და ჩამოაყალიბა ე.წ ინკლუზიური კლასიფიკაცია (OBER, 1959); სწორედ ობერის მიერ პირველად გამოიყო სარკომების „სუფთა“ და „შერეული“ ფორმები. იმ დროისთვის მის მიერ მოწოდებული კლასიფიკაცია წარმოადგენდა სწორ ხედვას სარკომების ბიოლოგიური არსის შესახებ. მორფოლოგიის დარგის განვითარების ფონზე, ცხადია წინა საუკუნეებში არსებული თეორიები დაიხვეწა, თუმცა ცალსახად უნდა ითქვას, რომ ზენკერის მიერ შემოთავაზებული კლასიფიკაცია მნიშვნელოვანია. აღსანიშნავია, რომ ლეიომიოსარკომების მაღალი ავთვისებიანობის ფორმების დროს ქსოვილში გვხვდება სხვა უმწიფარი ქსოვილური ელემენტები, რაც წარმოადგენს ზენკერის მიერ შემოთავაზებულ სწავლებას „ჰეტეროგენიული“ ელემენტების არსებობის შესახებ სარკომებში და სწორედ მათი თანაარსებობა სიმსივნის მაღალ ავთვისებიანობას და უმწიფრობას განაპირობებს.

Kempson and Bari -ის მიერ დაიხვეწა ობერის მიერ მოწოდებული ჰისტოლოგიური კლასიფიკაცია(Kempson & Bari, 1970) მასში გაერთიანდა შემდეგი ჯგუფები: „სუფთა“ ანუ „ჰომოგენური“ სარკომები: ლეიკომიოსარკომა, ენდომეტრიული სტრომული სარკომა; ენდოლიმფური სტრომული მიოზი; ანგიოსარკომა, ფიბროსარკომა. ჰეტეროგენიული სარკომები: რაბდომიოსარკომა, ქონდროსარკომა, ოსტეოსარკომა და ლიპოსარკომა. ასევე შერეული სარკომები- შერეული ჰომოლოგიური ელემენტების არსებობით და შერეული ჰეტეროლოგიური სარკომები. ასევე, მალიგნური მეზოდერმული ე. წ მიულერის ღეროდან განვითარებული სარკომები; არადიფერენცირებული სარკომები და ლიმფომები.

XX საუკუნის დასასრულს შემოთავაზებული იყო ახალი კლასიფიკაცია (Coppleson, 1981), რომლის მიხედვით ენდომეტრიული სტრომული სარკომები დაიყო ორ დიდ ჯგუფად: მაღალი და დაბალი ავთვისებიანობის სიმსივნეებად. საინტერესოა, რომ ცოდნა ენდოლიმფატიკური სტრომული მიოზის შესახებ იყო მწირი, მისი ჰისტოლოგიური შენება შეესაბამებოდა კეთილთვისებიან სიმსივნეს თუმცა ის

გააერთიანეს სარკომების ჯგუფში, რადგან ზოგიერთ შემთხვევაში აღინიშნებოდა ადგილობრივი რეციდივი და იშვიათად მეტასტაზირების უნარიც. დღეს ის კლასიფიცირდება, როგორც დაბალი ავთვისებიანი პოტენციალის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა, რომლის ვერიფიკაცია დღეისათვის ისევ რჩება მორფოლოგიური დიაგნოსტიკისთვის გარკვეულ სირთულეს და ზოგიერთ შემთხვევაში საჭიროებს იმუნოჰისტოქიმიურ ანალიზს; რადგან აღნიშნული ნოზოლოგიის დროს არ არის გამოკვეთილი ბირთვული ატიპია, მომატებული მიტოზური აქტივობა და ამ ნოზოლოგიის ვერიფიკაცია სიფრთხილით უნდა მოხდეს. კლასიფიკაციით, რომელიც დღეისათვის გამოიყენება აღნიშნული ენდოლიმფატიკური სტრომული მიოზი არის დაბალი ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომის სინონიმი(Kertowidjojo E, 2023).

1981 წლის კლასიფიკაციის მიხედვით ჰომოგენური სარკომები შეიცავდა მხოლოდ ერთ ავთვისებიან ელემენტს, ხოლო ჰეტეროგენული ორ და მეტ დიფერენციაციის ქსოვილს.

საშვილოსნოს სარკომების თანამედროვე ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკა ემყარება ამერიკის პათოლოგთა კოლეჯისა და მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის 2014 წლის კლასიფიკაციებს(Kurman, Carcangiu, Herrington, & Young, 2014). ენდომეტრიუმიდან აღებული ბიოფსიური მასალის ან გამონაფხეკის შესწავლა მხოლოდ 35 – 64%-ში იძლევა სწორი ჰისტოლოგიური დიაგნოზის დასმის საშუალებას. ჰისტოლოგიური მახასიათებლები, რომლის საფუძველზეც ხდება საშვილოსნოს სარკომის ქვეტიპების დადგენა არის მიტოზური ინდექსი, უჯრედული ატიპია და სიმსივნის კოაგულაციური ნეკროზის არსებობა. რაც შეეხება იმუნოჰისტოქიმიურ გამოკვლევას, საშვილოსნოს სარკომების იმუნოჰისტოქიმიური პროფილი ხასიათდება მაღალი ჰეტეროგენულობით, რის გამოც მხოლოდ იმუნოჰისტოქიმიის გამოყენება საბოლოო დიაგნოსტიკისათვის რეკომენდებული არ არის. სარკომის დიაგნოსტიკა უნდა მოხდეს პირველ რიგში ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილი ჰისტოლოგიური პრეპარატების ანალიზის და საჭიროების შემთხვევაში იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდის გამოყენებით; ცხადია, იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი სწორ წარმოდგენას გვაძლევს სიმსივნის

ჰისტოგენეზის შესახებ, თუმცა მხოლოდ იმუნოჰისტოქიმიურ მონაცემზე დაყრდნობით შეუძლებელია ნოზოლოგიური ერთეულის ვერიფიკაცია. მეზენქიმური სიმსივნეები, ეს იქნება სიმსივნის მალიგნური ფორმა, თუ ეს არის კეთილთვისებიანი ფორმა შემთხვევათა ნაწილში ასოცირებულია სხვადასხვა ბიოლოგიურ პროცესთან, მაგალითად ხშირია იმემიური ნეკროზი, რომელიც მნიშვნელოვან სირთულეს ქმნის ნოზოლოგიის სწორი შეფასების საკითხებში.

არ შეიძლება არ აღვნიშნოთ, რომ NGS მეთოდით სიმსივნეების კვლევამ მნიშვნელოვნად შეცვალა სწავლება სხვადასხვა სიმსივნის შესახებ, თუმცა გენეტიკური მუტაციების, დნმ დაზიანებების შესახებ ცოდნა საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეებში ჯერ ძალიან მწირია და რაიმე კონკრეტული დასკვნის გაკეთების საშუალებას არ გვაძლევს. ცოდნის სიმწირე ეხება უპირატესად ლეიომიოსარკომას და მის ქვეტიპებს; 2016 წელს Francesca Micci -ის მიერ გამოყოფილი იქნა გენეტიკური დაზიანებების ჯგუფი, რომლებიც გვხდება ენდომეტრიული სტრომული სარკომების დროს. კვლევა ემყარება PCR მეთოდით micro RNM ჩატარებულ ანალიზს, რომლის მიხედვითაც გამოყოფილი იქნა მოლეკულური დაზიანებები დაბალი და მაღალი ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების დროს (Micci, Gorunova, Agostini, Johannessen, & Brunetti, 2016).

**2014 წლის ამერიკის პათოლოგთა კოლეჯის (College of American Pathologists - CAP) მიერ მოწოდებული ჰისტოლოგიური კლასიფიკაცია:**

- ლეიომიოსარკომა
- დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა
  - გლუკუნოვანი დიფერენციაციით;
  - სასქესო ჭიმების ელემენტებით;
  - ჯირკვლოვანი ელემენტებით.
- მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა

## საშვილოსნოს არადიფერენცირებული სარკომები

- ადენოსარკომა
  - რაბდომიოსარკომული დიფერენციაციით;
  - ხრტილოვანი დიფერენციაცია;
  - ძვლოვანი დიფერენციაცია.
- ადენოსარკომა სარკომატოზული ზრდით

## საშვილოსნოს სარკომების მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული 2020 წლის მეზენქიმური სიმსივნეების კლასიფიკაცია:

### გლუვკუნთოვანი სიმსივნეები

- ლეიომიომა
  - ინტრავენური ლეიომიომატოზი;
  - გაურკვეველი ავთვისებიანობის პოტენციალით;
  - მეტასტაზირებადი ლეიომიომა;
  - ლეიომიოსარკომა.
- ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეები
  - ენდომეტრიული სტრომული კვანძი;
  - დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა;
  - მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა;
  - საშვილოსნოს არადიფერენცირებული სარკომა.
- სხვადასხვა მეზენქიმური სიმსივნეები
  - საშვილოსნოს სიმსივნე, რომელიც ემსგავსება საკვერცხის სასქესო ჭიმების სიმსივნეს;
  - პერივაკსულური ეპითელიოიდური სიმსივნე;
  - ანთებითი მიოფიბრობლასტური სიმსივნე;
  - სხვა მეზენქიმური სიმსივნეები (ძალზედ იშვიათია) მოიცავს: სისხლძარღვოვან სიმსივნეებს, ლიპომატოზურ სიმსივნეებს, ალვეოლურ რბილი ქსოვილების სარკომას, სოლიტარულ ფიბროზულ სიმსივნეს,

პერინერვულ სიმსივნეებს, გიგანტურ-უჯრედოვან სიმსივნეებს, NTRK სიმსივნეებს.

### 3.3. ლეიომიოსარკომა

ლეიომიოსარკომა წარმოადგენს საშვილოსნოს სარკომების ყველაზე გავრცელებულ მორფოლოგიურ ფორმას. იგი საშვილოსნოს სიმსივნეების 1-2%-ს შეადგენს (Ricci et al., 2017). ნებისმიერი ლოკალიზაციის ყოველი 800 გლუვკუნთოვანი სიმსივნიდან დაახლოებით 1 შემთხვევა საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომაა. იგი ძირითადად გვხვდება 40 წელს გადაცილებულ პრე-ან პოსტმენოპაუზალური სტატუსის ქალებში (L. Wang, Li, Zhang, Jia, & Shan, 2020). საწყის კლინიკურ სიმპტომს ჩვეულებრივ წარმოადგენს პათოლოგიური ვაგინალური სისხლდენა (56%), პალპირებადი წარმონაქმნი (54%) და ტკივილი მენჯის ღრუში (22%) (Yalciner, Bölek, & Berna Köksoy, 2023). ლეიომიომების და ლეიომიოსარკომების კლინიკური მანიფესტაციის მსგავსების გამო განსაკუთრებით დაავადების საწყის სტადიაზე პრეოპერაციული დიფერენციული დიაგნოსტიკა ლეიომიომისგან თითქმის შეუძლებელია (Zak et al., 2022). ავთვისებიანობაზე ეჭვის მიტანა ხდება სწრაფად მზარდი სიმსივნის არსებობის შემთხვევაში პოსტ-მენოპაუზურ ქალებში, რომლებიც არ იმყოფებიან ჰორმონ-ჩანაცვლებით თერაპიაზე (Zak et al., 2022). ლეიომიოსარკომები ვითარდება როგორც დამოუკიდებლად, ასევე ლეიომიომებთან ასოციაციაში. იმ შემთხვევაში როდესაც სარკომა ვითარდება ლეიომიომის ფონზე ლეიომიოსარკომა წარმოადგენს ყველაზე დიდი ზომის წარმონაქმნს. ჩვეულებრივ ლეიომიოსარკომები დიდი ზომის სიმსივნეებია, რომელთან საშუალო დიამეტრი აღწევს 10 სანტიმეტრს. მხოლოდ იშვიათ შემთხვევებში გვხვდება 5 სანტიმეტრზე ნაკლები ზომის სიმსივნეები (Mbatani et al., 2018). მიუხედავად, იმისა რომ სიმსივნის ზომა წარმოადგენს მნიშვნელოვან კრიტერიუმს, არ შეიძლება ზომა იყოს წამყვანი კლინიკური მახასიათებელი სარკომების პრეოპერაციულ დიაგნოსტიკაში (Byar & Fredericks, 2022). მაკროსკოპული გამოკვლევისას ლეიომიოსარკომების განაკვეთი ზედაპირი ჩვეულებრივ რბილი, გამოზნექილი, ნეკროზული და ჰემორაგიულია. მათ არ ახასიათებთ ლეიომიომების მსგავსი კვანძოვანება. ლეიომიოსარკომების ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკა ჩვეულებრივ რთული არ არის. ეს სიმსივნეები, საშვილოსნოს სხვა ავთვისებიანი გლუვკუნთოვანი სიმსივნეების მსგავსად

ხასიათდება ჭარბუჯრედიანობით, ძლიერი ბირთვული ატიპიით და მაღალი მიტოზური ინდექსით, რომელიც ჩვეულებრივ აჭარბებს 15 მიტოზურ ფიგურას 10 დიდ მხედველობის ველში(George, Serrano, Hensley, & Ray-Coquard, 2018),საშვილოსნოს გარეთ გავრცელება, დიდი ზომა, ინფილტრაციული კიდეები, ნეკროზები და ატიპური მიტოზური ფიგურების სიხშირე(George et al., 2018). შედარებით ძნელია ლეიომიოსარკომების ეპითელიოიდური და მიქსოიდური ვარიანტების დიაგნოსტიკა, რადგან მათი ჰისტოლოგიური მახასიათებლები განსხვავდება ჩვეულებრივი ლეიომიოსარკომებისგან(Chapel, Nucci, Quade, & Parra-Herran, 2022; Lu, Shi, & Zhang, 2017). ორივე შემთხვევაში, აღინიშნება ზომიერი ან მკვეთრად გამოხატული ბირთვული ატიპია , ხოლო მიტოზების სიხშირე ხშირად ნაკლებია 3-ზე ათ დიდი გადიდების მხედველობის ველში. ნეკროზები შეიძლება არ აღინიშნებოდეს ეპითელიოიდური ლეიომიოსარკომებში, მიქსოიდური ლეიომიოსარკომები გამოირჩევა შედარებით მწირი უჯრედულობით, მკვეთრად გამოხატული ციტოლოგიური ატიპიის და მიტოზური აქტივობის არარსებობის შემთხვევაში ორივე სიმსივნის დიაგნოსტიკა ხდება მათი ინფილტრაციული საზღვრების იდენტიფიცირებით(Chapel et al., 2022; Lu et al., 2017).

ლეიომიოსარკომები ჩვეულებრივ ირთავენ გლუვკუნთოვან მარკერებს, როგორებიცაა დესმინი, h-კალდესმონი, გლუვკუნთოვანი აქტინი და ჰისტონ დეაცეტილაზა 8(Rubisz et al., 2019). თუმცა, ეპითელიოიდური და მიქსოიდური ლეიომიოსარკომების შემთხვევაში აღნიშნული მარკერების ექსპრესია შესაძლებელია შემცირებული იყოს(Rubisz et al., 2019). ლეიომიოსარკომები ასევე ხშირად იმუნორეაქტიულია დიფერენციაციის კლასტერ 10-CD10-ზე (ძირითადად ითვლება ენდომეტრიული სტრომული დიფერენციაციის მარკერად) და ეპითელურ მარკერებზე, როგორებიცაა პან -კერატინი და ეპითელურ მემბრანულ ანტიგენზე- EMA (ეს უკანასკნელი ასევე ხშირადაა პოზიტიური ეპითელიოიდურ ვარიანტში)(Oliva, 2014). ლეიომიოსარკომები ჩვეულებრივ ასევე პოზიტიურია ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორებზე და შემთხვევათა 30-40%-ში ანდროგენების რეცეპტორებზე (Oliva, 2014). სხვადასხვა კვლევებში ასევე ნაჩვენებია ლეიომიოსარკომების სხვადასხვა პროპორცია, რომელიც იმუნორეაქტიულია c-KIT-ზე, თუმცა აღნიშნული გენის მუტაციები ამ სიმსივნეებში აღმოჩენილი არაა.

პროლიფერაციის ინდექსი Ki67-ის ექსპრესიის დონე მაღალია საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში კეთილთვისებიან გლუვკუნთოვან სიმსივნეებთან შედარებით, p16-ის ჭარბი ექსპრესია ასევე აღწერილია ლეიომიოსარკომებში და შესაძლებელია წარმოადგენდეს ახალ დამატებით მარკერს ავთვისებიანი და კეთილთვისებიანი გლუვკუნთოვანი სიმსივნეების დიფერენცირებისათვის. ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში შედარებით უფრო დაბალია, ვიდრე კეთილთვისებიან გლუვკუნთოვან სიმსივნეებში(Oliva, 2014).

ლეიომიოსარკომების აბსოლუტური უმრავლესობა სპორადულია. ნაჩვენებია, რომ ფუმარატ ჰიდრატაზის გენის მუტაციის მატარებელ პაციენტებში გაზრდილია, როგორც ლეიომიომების, ასევე ლეიომიოსარკომების განვითარების რისკი. თუმცა ლეიომიოსარკომის ონკოგენეზის საფუძვლები ცნობილი არაა(Ylisaukko-oja et al., 2006). საერთო ჯამში, საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომები წარმოადგენს გენეტიკურად არასტაბილურ სიმსივნეებს, რომლებიც ხასიათდებიან კომპლექსური სტრუქტურული ქრომოსომული აბერაციებით და გენეტიკური რეგულაციის მოშლით, რაც სავარაუდოდ ასახავს მრავალი გენეტიკური დეფექტის დაგროვების საბოლოო ეტაპს(Mbatani et al., 2018).

გარკვეული გენების მუტაციები და ქრომოსომური აბერაციები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ ლეიომიოსარკომის პოტენციურ ბიომარკერებს(Sparić et al., 2022). Zhang et al.-ის მიერ ჩატარებულ ბიოინფორმატიკულ ანალიზში გამოვლინდა ძირითადი გენები და სასიგნალო გზები, რომლებსაც გააჩნიათ როლი საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომის განვითარებაში. ავტორებმა აღწერეს 21 გენის გააქტიურება და 74 გენის აქტივობის დარღვევა, რომლებიც პოტენციურად მონაწილეობენ ლეიომიოსარკომის პათოგენეზში(Zang, Gu, Zhang, Wang, & Xue, 2018). ნაჩვენებია, რომ ლეიომიოსარკომაში გააქტიურებული გენები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ დნმ-ის მეტაბოლურ პროცესებში, ნუკლეოფუძეების შემცველი ნაერთების და უჯრედული მაკრომოლეკულების ბიოსინთეზის პროცესში. ხოლო გენები, რომელთა რეგულაციაც მოშლილია, ძირითადად შეჭიდულია უჯრედულ პასუხთან ქიმიურ დაზიანებაზე, უჯრედების და სუბუჯრედული კომპონენტების მოძრაობასთან და არაორგანული

ნაერთების მიმართ უჯრედის პასუხთან. ავტორების მიერ გამოყოფილი იქნა ისეთი გენები, როგორებიცაა მატრიქსის მეტალოპროტეინაზა 9, აპოლიპოპროტეინი E, ციკლინ E1 და სინდეკან 1, როგორც საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომაში გააქტიურებული გენები(Zang et al., 2018). Chen et al.-მა შეისწავლა შანკ-ასოცირებული RH-დომენტან დაკავშირებული ცილის (SHARPIN) გენი საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების განვითარებაში. მათ აღწერეს ოთხი გენი - SLC39A7 (solute carrier family 39 (zinc transporter) member 7), GPR19 (G-protein-coupled receptor 19), ZNF717 (zinc finger protein 17), TP53 (tumor protein 53) - რომელთა მუტაციებიც შესაძლებელია წარმოადგენდნენ ლეიომიოსარკომის დრაივერ მუტაციებს. ავტორების მიერ აღწერილი იქნა რეგიონების შეძენა 1q21-23, 19p13, 17q21 და 17q25 ქრომოსომებში, ისევე როგორც რეგიონების დაკარგვა 2q35, 2q37, 1p36, 10q26, 6p22, 8q24, 11p15, 11q12 და 9p21 ქრომოსომებში. ეს კვლევები მიუთითებს SHARPIN გენზე, როგორც ახალ დიაგნოსტიკურ და თერაპიულ მარკერზე საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში(Chen, Li, Wu, & Zheng, 2021). Hensley et al. მიერ ჩატარებული იქნა საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების პროსპექტული ანალიზი. მათ შეადარეს ლეიომიოსარკომის გენომური მახასიათებლები პაციენტთა გადარჩენადობას და მკურნალობისადმი დაქვემდებარებას. მათი კვლევის შედეგების მიხედვით, საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების ყველაზე ხშირი გენეტიკური ცვლილება იყო ფუნქციური მუტაციები TP53 გენში (56%), რეტინობლასტომის ცილა 1-ის გენში (RB1) (51%) და ალფა თალასემია/გონებაჩამორჩენილობის X-შეჭიდულ გენში (ATRX) (31%). გარდა ამისა ლეიომიოსარკომების მეტასტაზებში, სადაც მუტაციის სიხშირე უფრო მაღალი იყო პირველად სიმსივნესთან შედარებით აღინიშნებოდა ცვლილებები ფოსფატა და ტენზინის ჰომოლოგ გენში (PTEN) . მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში მთელი გენომის დუბლიკაცია უფრო ხშირია ვიდრე დაბალი ხარისხის სიმსივნეებში(Hensley et al., 2020). Makinen et al.-მა ჩატარა 19 ლეიომიოსარკომის მთლიანი გენომის თანამიმდევრობების განსაზღვრა სომატური გენეტიკური ვარიაციების გამოკვლევის მიზნით. ავტორებმა აღწერეს ისეთი გენების მუტაციები, როგორებიცაა TP53 (6/19, 33%), MED12 (4/19; 21%) და ATRX (5/19; 26%).დადგინდა, რომ TP53 და MED12 გენეტიკური მუტაციები შეჭიდული იყო საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებთან. ხოლო ATRX-ის ექსპრესიის შემცირება შეჭიდული იყო



ტელომერების ალტერნატიულ დაგრძელებასთან (ALT), რაც წარმოადგენს სიმსივნური დაზიანების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მახასიათებელს. შესაბამისად, არსებობს მოსაზრება, რომ ATR ინჰიბიტორები შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ლეიომიოსარკომების სამკურნალოდ (Mäkinen et al., 2016). Astolfi et al. შესწავლილი TP53, RB1, ATRX ან PTEN გენებიდან ლეიომიოსარკომის დროს სულ მცირე ერთში მაინც აღინიშნა მუტაცია. ყველაზე ხშირად, შემთხვევათა 61%-ში ვლინდებოდა მუტაცია TP53 გენში. სიხშირით მეორე მუტაცია, შემთხვევათა 48%-ში ვლინდებოდა RB1 გენში (Astolfi et al., 2020). Hensley et al.-ის კვლევის შედეგების მსგავსად Astolfi et al. კვლევაშიც გამოვლინდა, რომ PTEN გენის მუტაცია უფრო ხშირია ლეიომიოსარკომის მეტასტაზებში, ვიდრე პირველად სიმსივნეში. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ TP53 და RB1 მუტაციები ხშირად ვლინდებოდა ერთდროულად და TP53 მუტაციის მქონე პაციენტებში, RB1 მუტაცია ასოცირდებოდა დადებით პროგნოზულ მახასიათებლებთან. Lee et al. მიერ შესწავლილი იქნა კანონიკური, სიმსივნესთან ასოცირებული გენეტიკური ცვლილებები ლეიომიოსარკომის მქონე პაციენტებში. ეს ცვლილებები მოიცავდა მცირე ინსერციებს და დელეციებს, ცალკეული ნუკლეოტიდების ვარიანტებს და ასლების რაოდენობის ცვლილებებს. მათ ასევე აჩვენეს, რომ ყველაზე ხშირი ცვლილებები ვლინდება TP53 გენში (36%). გარდა ამისა, ავტორებმა აჩვენეს ცვლილებები ისეთ გენებში, როგორებიცაა ATM და ATRX (16%), EGFR და RB1 (12%). იგივე ავტორებმა აჩვენეს, რომ საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების დაახლოებით 85%-ში ვლინდება გენების ასლების რაოდენობის ცვლილებები მე-10 და მე-13 ქრომოსომაში, PTEN და RB1-ის ჩათვლით, რომლებშიც აღინიშნებოდა გენის ასლების რაოდენობის ყველაზე ხშირი დაკარგვა. ამავე დროს მე-7 და მე-17 ქრომოსომებში აღინიშნებოდა გენის ასლების რაოდენობის შემენა (P. J. Lee et al., 2017). აღნიშნული მონაცემები მიუთითებს, რომ სიმსივნესთან ასოცირებული გენების დელეცია წარმოადგენს საკმაოდ ხშირ მოვლენას საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში. აღნიშნული გენეტიკური ცვლილებები მიუთითებს დნმ-ის რეპარაციის მექანიზმების მოშლაზე, რაც სავარაუდოდ მთავარ როლს თამაშობს ლეიომიოსარკომების პათოგენეზში. ამავე დროს გენების გააქტივების მუტაციები საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში საკმაოდ იშვიათია.

სხვა გენეტიკური კვლევების მსგავსად Choi et al.-მა აღწერა რეკურენტული სომატური მუტაციები TP53, MED12 და PTEN გენებში. TP53, ATRX, PTEN და MEN1 გენებში აღინიშნებოდა მრავლობითი სომატური მუტაციები. მათ აღწერეს რვა ასლის რაოდენობის შექმნა, რომელიც ასევე მოიცავდა 5p15.33 (TERT), 8q24.21 (C-MYC) და 17p11.2 (MYOCD და MAP2K4) ამპლიფიკაციებს და 29 ასლის რაოდენობის დაკარგვა. მათ აღწერეს სიმსივნის სუპრესორ გენებსა და ონკოგენებში გენთა შერწყმის არსებობა. ყველაზე მეტად დამაზიანებელი შერწყმა ვლინდებოდა RB1, TP53 და ATRX/DAXX გენებში. გარდა ამისა აღწერილი იქნა, რომ საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების 76%-ში აღინიშნება ქრომოტრიპსისი და ორქრომოპლექსია. მიკროსატელიტების არასტაბილურობა და დნმ-ის რეპარაციის ჰომოლოგიური რეკომბინაციის სასიგნალო გზის მოშლა აღინიშნებოდა საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების 2% და 25%-ში შესაბამისად (Choi et al., 2021).

საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში აღმოჩენილია არამხოლოდ გენეტიკური არამედ ეპიგენეტიკური ცვლილებებიც. მაგალითად, აღწერილია KLF4 და DLEC-1 გენების მეთილირება შედარებით ნორმალურ მიომეტრიუმთან. საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში ასევე გამოვლენილია სხვადასხვა მიკრო-რნმ-ების მოდიფიკაციები, რომელთაც გააჩნიათ მნიშვნელოვანი როლი ეპიგენეტიკურ რეგულაციაში (Sparić et al., 2022).

ლეიომიოსარკომების მკურნალობა მოიცავს ტოტალურ აბდომინურ ჰისტერექტომიას და საშვილოსნოს გარეთ არსებული სიმსივნური კვანძების ამოკვეთას, ოვარექტომიას და ლიმფადენექტომიას ჯერ კიდევ დავის საკითხია, რადგან მათი სიმსივნური დაზიანება ლეიომიოსარკომის დროს საკმაოდ იშვიათია, საკვერცხის დამზოგველი ქირურგიული ჩარევა შესაძლებელია განხილული იქნას პრემენოპაუზურ პაციენტებში, ადრეული სტადიის სიმსივნის დროს (Pérez-Fidalgo et al., 2023).

დოცეტაქსელ/გემციტაბინი, დოქსორუბინი და იზოფოსფამიდით მკურნალობა ნაჩვენებია შორსწასული, და/ან რეკურენტული ლეიომიოსარკომების სამკურნალოდ. ამ შემთხვევაში მკურნალობის ეფექტურობა მერყეობს 17%-დან 36%-მდე. ზოგიერთი შემთხვევაში შეიძლება ეფექტური აღმოჩნდეს ჰორმონოთერაპია.

თარგეტული თერაპია როგორებიცაა ტრაბეციდინით და ოლარატუმბით ნაჩვენებია შორსწასული, მეტასტაზური ლეიომიოსარკომის სამკურნალოდ(Pérez-Fidalgo et al., 2023).

### 3.4. ატიპური გლუვკუნთოვანი სიმსივნეები

ტერმინი STUMP (ავთვისებიანობის გაურკვეველი პოტენციალის სტრომული სიმსივნე) პირველად 1973 წელს იქნა გამოყენებული Kempson-ის მიერ. მან პირველად აღწერა და გამოყო სიმსივნეებს ჯგუფი, რომლებიც წარმოადგენდნენ სირთულეს დიაგნოსტიკაში და შესაბამისად არ იყო შემუშავებული მათი მკურნალობის ტაქტიკა. ასეთი სიმსივნეები მორფოლოგიურად არის მსგავსი ლეიომიომის, თუმცა შემთხვევათა გარკვეულ პროცენტში ისინი იქცევიან როგორც ავთვისებიანი სიმსივნეები, სახელდობრ ხშირად ფიქსირდება რეციდივი და ან შედარებით იშვიათად შორეული მეტასტაზი (Kempson & Bari, 1970); Stanford study, Bell et al., მიერ აღწერილი არის გლუვი კუნთის სიმსივნეები, სადაც ისინი დაიყო ოთხ ძირითად ჯგუფად. აღსანიშნავია, რომ მათ მიერ ტერმინი -STUMP არ იქნა გამოყენებული; პირველ ჯგუფში გაერთიანეს სახელწოდებით „ატიპური ლეიომიომა, შეზღუდული გამოცდილებით“, რომელიც გულისხმობდა შემდეგ მორფოლოგიურ კრიტერიუმებს: ფოკალური ან მულტიფოკალური უჯრედული ატიპია, ნეკროზების არ არსებობა და 10 ზე ნაკლები მიტოზი 10 მხედველობის ველში. მეორე ჯგუფში გაერთიანდა SMT-LMP (ავთვისებიანობის დაბალი პოტენციალის სტრომული სიმსივნე), რომელიც გულისხმობდა შემდეგ მორფოლოგიურ კრიტერიუმებს: ნეკროზების არსებობა, მინიმალური მიტოზის ინდექსი და 10 მდე მიტოზის ფიგურა 10 მხედველობის ველში. მესამე ჯგუფში გაერთიანდა სიმსივნეები შემდეგი სახელწოდებით: „ატიპური ლეიომიომა, რეციდივების დაბალი რისკით“ ხოლო, მორფოლოგიურად სიმსივნეს ხასიათდებოდა საშუალო ან მკვეთრი ბირთვული ატიპიით, ნეკროზების არ არსებობით და 10 მიტოზის ფიგურით 10 მხედველობის ველში; მეოთხე ჯგუფში გაერთიანდა სიმსივნეები შემდეგი სახელწოდებით: MAL-LE (მიტოზურად აქტიური ლეიომიომა - შეზღუდული გამოცდილებით), რომელიც მოიცავს შემდეგ მორფოლოგიურ კრიტერიუმებს: 20 მდე მიტოზი 10 მხედველობის ველში, ნეკროზები -არა; უჯრედული ატიპია არა(Bell, Kempson, & Hendrickson, 1994). სტენფორდის ჯგუფის მიერ მოწოდებულმა კრიტერიუმებმა მნიშვნელოვანი

გაურკვევლობა ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკაში და ცხადია კლინიკური კუთხითაც რთულად იყო გასაგები, თუ როგორი უნდა ყოფილიყო ამ ოთხ სხვადასხვა ჯგუფში გაერთიანებული სიმსივნეების მართვა. მნიშვნელოვანია, კლინიკური კუთხით რელევანტურად მეტი სიზუსტით შეფასდეს ნოზოლოგიური ერთეული, დაავადების პროგნოზული მარკერები და დაიგეგმოს მკურნალობის სწორი მენეჯმენტი, რასაც სტენფორდის ჯგუფის მიერ მოწოდებული კლასიფიკაცია ბოლომდე ვერ ასაბუთებდა. დაავადებების აღნიშნული ოთხი ჯგუფი ვერ ასახავდა სრულად დაზიანების სირთულეს და პროგნოზს. იყო ბევრი პასუხგაუცემელი შეკითხვა და 2014 წელს ოლივას მიერ ჩატარებულ გამოკვლევით სტენფორდის კრიტერიუმებით დიაგნოსტირებული შემთხვევების დიდი ნაწილი იქცეოდა როგორც ლეიომიოსარკომა, აღნიშნა რეციდივების შემთხვევები და შორსწასული მეტასტაზები. Oliva და მისი ჯგუფის მიერ შემოთავაზებული იყო ტერმინი STUPM რომელიც უფრო მეტი სიზუსტით ასახავდა დაავადებას და დაავადების გაურკვეველ და უპროგნოზო ქცევას, ასევე მათ გამოყვეს 5 სხვა ქვეტიპი (Kurman et al., 2014).

იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების დიაგნოსტიკური ღირებულება, ასევე მრავალი ურთიერთიერთგამომრიცხავ კვლევას მოიცავს, სადაც ძირითადად გამოკვლეულია და საუბარია ki67, p53, Twist, bcl-2, ესტროგენ -რეცეპტორის [ER] და პროგესტერონის რეცეპტორების [PR] დიაგნოსტიკურ ღირებულებაზე (E. D'Angelo, J. Prat, Uterine sarcomas: a review, *Gynecol. Oncol.* 116 (2010) 131–139.) (D'Angelo & Prat, 2010; Ha et al., 2018).

2016 წელს გამოჩნდა პირველი შრომები, რომლებიც სწავლობდა გენომის მიკროსალელიტურ არასტაბილურობას, თუმცა საბოლოოდ აღნიშნული ანალიზის დიაგნოსტიკური ღირებულება ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის ცნობილი (Lieglt-Atzwanger et al., 2016).

ამრიგად, STUMP როგორც მორფოლოგიურად, ასევე კლინიკურად წარმოადგენს „ნაცრისფერ ზონას“ და ვფიქრობთ, კვლევის საგანი უნდა იყოს.

### 3.5. ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეები

ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეები გვხვდება საშვილოსნოს სიმსივნეების 1%-ზე ნაკლებში (Mbatani et al., 2018). ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეები ლოკალიზებულია ინტრამურულად და იყოფა კეთილთვისებიან და ავთვისებიან ქვეტიპებად, კეთილთვისებიანი სიმსივნური კვანძები კარგად შემოსაზღვრული, სწორი კიდეების კვანძების სახით არის წარმოდგენილი, მაშინ როდესაც სარკომა ხასიათდება მიომეტრიუმში ინვაზიით და ლიმფოვასკულურ სივრცეში პენეტრაციით (Oliva, 2014). მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის კლასიფიკაცია ემყარება სარკომების მორფოლოგიურ მსგავსებას პროლიფერაციული ენდომეტრიუმის სტრომასთან. აღნიშნული კლასიფიკაცია მოიცავს შემდგომ კატეგორიებს: 1. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა, 2. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა და 3. არადიფერენცირებული ენდომეტრიული სტრომული სარკომა (Oliva, 2014).

ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში აღწერილია სხვადასხვა ტიპის ქრომოსომული აბერაციები, რომელთაგან ყველაზე ხშირია ორ სხვადასხვა ქრომოსომას შორის ტრანსლოკაცია. მიუხედავად იმისა ეს ტრანსლოკაციები დაბალანსებულია თუ არადაბალანსირებული, მსგავსი ტრანსლოკაციის საბოლოო მოლეკულურ პროდუქტს წარმოადგენს ეგრეთ წოდებული შერწყმული გენი. შერწყმული გენების ფორმირება ხდება თავდაპირველად დამოუკიდებელი ორი გენის შერწყმის შედეგად. ონკოგენური გენების შერწყმამ შესაძლოა განაპირობოს პათოლოგიური გენის პროდუქტის წარმოქმნა. ალტერნატიულად, შესაძლებელია მოხდეს პროტო-ონკოგენის შერწყმა ძლიერ პრომოტორთან, რაც იწვევს გენის გააქტიურებას (Kobayashi et al., 2013).

### 3.5.1 დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა

დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომები ხშირად ვითარდება 40-55 წლის ქალებში და პაციენტთა 50% იმყოფება პრემენოპაუზურ ასაკში (Chang, Crabtree, Lim-Tan, Kempson, & Hendrickson, 1990). აღნიშნული სიმსივნეების ზოგიერთი შემთხვევა აღწერილია ქალებში საკვერცხის პოლიკისტოზური სინდრომით, ესტროგენის გამოყენების და ტამოქსიფენით თერაპიის შემდგომ (Chang et al., 1990). ყველაზე ხშირ სიმპტომს წარმოადგენს პათოლოგიური სისხლდენა საშვილოსნოდან, ტკივილი მენჯის ღრუში და დისმენორეა, თუმცა პაციენტთა 25% ასიმპტომურია (D'Angelo et al., 2011). კლინიკური მანიფესტაციის დროს, ექსტრაუტერინული გავრცელება ყველაზე ხშირია საკვერცხეებში, რაც ვლინდება შემთხვევათა ერთ მესამედში (Baker & Oliva, 2007). მიკროსკოპულად, ენდომეტრიული სტრომული სარკომები შედგება კარგად დიფერენცირებული ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნური უჯრედებისგან, რომლებშიც ვლინდება მხოლოდ მსუბუქი ბირთვული ატიპია. დამახასიათებელია მიომეტრიუმის ლიმფოვასკულურ სივრცეებში ინვაზია. სიმსივნური ნეკროზი აღინიშნება იშვიათად. მათში აღინიშნება ძლიერი იმუნორეაქტიულობა CD10-ზე, სიმსივნური უჯრედები ასევე, ჩვეულებრივ პოზიტიურია გლუკუკუნთოვან აქტინზე და შედარებით იშვიათად დესმინზე (30%), თუმცა ისინი ნეგატიურია h-კალდესმონზე და ჰისტონ-დეაცეტილაზა 8-ზე. ესტროგენის რეცეპტორები (მხოლოდ ალფა იზოფორმა), პროგესტერონის რეცეპტორები, ანდროგენის რეცეპტორი და WT1 ჩვეულებრივ პოზიტიურია. ბირთვული ბეტა-კატენინის ექსპრესია აღინიშნება შემთხვევათა 40%-ში (Baker & Oliva, 2007).

ციტოგენეტიკური პათოლოგიები საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში გამოვლენილია 1988 წლის შემდეგ. ყველაზე მნიშვნელოვანი ციტოგენეტიკური პათოლოგია, რომელიც აღწერილია დაბალი ხარისხის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში არის 7;17 ტრანსლოკაცია, რომელიც პირველად აღწერილი იქნა Sreekantaiah et al.-ის მიერ 1991 წელს. აღნიშნული აბერაცია განაპირობებს ორი გენის შერწყმას მოლეკულურ დონეზე. ეს გენებია JAZF1 და SUZ12. ამ ტრანსლოკაციის

გამოვლენა შესაძლებელია ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციით ან პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით(Nucci, Harburger, Koontz, Dal Cin, & Sklar, 2007).

### 3.5.2 მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომები იშვიათი სიმსივნეებია და მათი ჰისტოლოგიური მახასიათებლები არის შუალედური დაბალი ხარისხის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებსა და არადიფერენცირებულ სარკომებს შორის. პაციენტთა ასაკი ცვალებადობს 28-დან 67 წლამდე, ხოლო საშუალო ასაკი 50 წელია(Chan et al., 2008). ეს სიმსივნეები ჩვეულებრივ ვლიდება პათოლოგიური სისხლდენით საშვილოსნოდან, საშვილოსნოს გადიდებით ან წარმონაქმნით მენჯის ღრუში. სიმსივნეები შესაძლებელია გამოვლინდნენ საშვილოსნოს ღრუში როგორც პოლიპოიდური ან ინტრამურული წარმონაქმნები. სიმსივნის ზომა 9 სანტიმეტრამდეა (მედიანური ზომა 7.5სმ) და ხშირად პირველადი დიაგნოსტიკისას აღინიშნება ექსტრაუტერინული გავრცელება . მაკროსკოპულად განაკვეთის ზედაპირზე აღინიშნება ნეკროზების და ჰემორაგიების არსებობა. მიკროსკოპულად ეს სიმსივნეები ჩვეულებრივ შედგება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის მრგვალი უჯრედებისგან, რომლებიც ზოგჯერ ასოცირდება დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის თითისტარა უჯრედოვან კომპონენტთან, რომელიც ყველაზე ხშირად ფიბრომიქსოიდურია. მიტოზური აქტივობა ჩვეულებრივ აჭარბებს 10 მიტოზურ ფიგურას 10 დიდ გადიდების ველში. ჩვეულებრივ აღინიშნება ნეკროზები. იშვიათად აღინიშნება დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სტრომული სარკომის კომპონენტის არსებობა. მაღალი ხარისხის ენდომეტრიული სტრომული სარკომები პოზიტიურია CD10-ზე. ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორები ნეგატიურია. აღინიშნება ძლიერი პოზიტიურობა ციკლინ D1-ზე (ბირთვების 70%-ზე მეტში)(Kurihara et al., 2008). ეს სიმსივნეები ასევე c-Kit პოზიტიური და DOG1 ნეგატიურია. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა ჩვეულებრივ ხასიათდება YWHAЕ-FAM22 გენეტიკური შერწყმით t(10;17) (q22;p13) შედეგად(C.-H. Lee et al., 2012).

### 3.6. არადიფერენცირებული ენდომეტრიული სარკომა

არადიფერენცირებული ენდომეტრიული სარკომა იშვიათი სიმსივნეა, რომელიც ჩვეულებრივ ვითარდება პოსტმენოპაუზურ პაციენტებში (საშუალო ასაკი შეადგენს 60 წელს). ამ დროს აღინიშნება პოსტ-მენოპაუზური სისხლდენა ან მეორადი, საშვილოსნოსგარეთ გავრცელებისათვის დამახასიათებელი ნიშნები და სიმპტომები. პაციენტთა დაახლოებით 60%-ში დიაგნოსტიკა ხდება შორსწასულ სტადიაზე (III, IV სტადია)(Tanner, Garg, Leitao, Soslow, & Hensley, 2012). არადიფერენცირებულ ენდომეტრიულ სარკომებად დიაგნოზდება სიმსივნეები, რომლებშიც ვლინდება მიომეტრიული ინვაზია, მაღალი ბირთვული პოლიმორფიზმი, მაღალი მიტოზური აქტივობა, ნეკროზების არსებობა და გლუვკუნთოვანი ან ენდომეტრიული სტრომული დიფერენციაციის არარსებობა. ამ სიმსივნეების ჰისტოლოგიური სურათი უფრო მეტად ემსგავსება კარცინოსარკომის მეზენქიმურ ელემენტებს ვიდრე ტიპურ ენდომეტრიულ სტრომულ სიმსივნეს. CD10-ზე პოზიტიურობა ცვალებადია. რაც შეეხება ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორებს ჩვეულებრივ აღინიშნება სუსტი პოზიტიურობა ან ნეგატიურობა(Tanner et al., 2012).

### 3.7. ტამოქსიფენით მკურნალობის კავშირი საშვილოსნოს მეზენქიმური სიმსივნეების განვითარებასთან

ტამოქსიფენი (Cole, Jones, & Todd, 1971; Harper & Walpole, 1967)პირველად გამოყენებული იქნა 1978 წელს ამერიკის შეერთებულ შტატებში ძუძუს კიბოს მკურნალობისათვის. იგი ითვლება ერთ-ერთ რევოლუციურ მედიკამენტად, რომელმაც გადაარჩინა მრავალი სიცოცხლე გასული რამოდენიმე დეკადის განმავლობაში. გვიან 1950-იან წლებში, იმპერიული ქიმიური ინდუსტრიის ლაბორატორიის (ამჟამად ცნობილია როგორც ასტრა ზენეკა) თანამშრომლებმა Michael J. K. Harper და Arthur L. Walpole-მ მიიღეს დავალება პოსტკოიტური კონტრაცეპტივის შექმნის შესახებ. მათ შექმნეს ტამოქსიფენი, რომლის კონტრაცეპტიული ეფექტურობა არ დადასტურდა, თუმცა Walpole დაინტერესებული იყო აღნიშნული მედიკამენტის ონკოლოგიაში გამოყენებით. 1972 წელს მის მიერ ჩატარებული სამეცნიერო კვლევით, V.C. Jordan-თან კოლაბორაციაში მოხდა ტამოქსიფენის, როგორც ესტროგენ პოზიტიური



ძუძუს კიბოს სამკურნალო საშუალებების რეინვენცია(V C Jordan, 1976). სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია იქნა, რომ ასობით და ათასობით ესტროგენ პოზიტიური ძუძუს კიბოს მქონე ქალს გაუხანგრძლივდა სიცოცხლის ხანგრძლივობა ტამოქსიფენით ადიუვანტური მკურნალობის შედეგად(V C Jordan, 1986, 1988; V Craig Jordan, 2004). სადღეისოდ ტამოქსიფენი გამოიყენება მსოფლიოს მასშტაბით, ყველა სტადიის ესტროგენ -პოზიტიური ძუძუს კიბოს მქონე ქალების სამკურნალოდ, როგორც პრე-ისე პოსტმენოპაუზურ ასაკში. გარდა ამისა ტამოქსიფენი გამოიყენება in situ დუქტური კარცინომის სამკურნალოდ და ძუძუს კიბოს განვითარების მაღალი რისკის მქონე ქალებში. თავდაპირველად ტამოქსიფენი ცნობილი იყო, როგორც ანტი ესტროგენული აგენტი, რომელიც ბლოკავდა ესტროგენის რეცეპტორებს ძუძუს კიბოში. უფრო მოგვიანებით, ღრმა ფარმაცევტული გამოკვლევებით გამოვლინდა, რომ ტამოქსიფენი მუშაობს როგორც ესტროგენის რეცეპტორების აგონისტი სხვა ორგანოებში, როგორებიცაა ენდომეტრიუმი, ღვიძლი და ძვალი(Greaves, Goonetilleke, Nunn, Topham, & Orton, 1993). ამ აღმოჩენამ განაპირობა ახალი წამლების ჯგუფის განვითარება, როგორიცაა ესტროგენის სელექციური მოდულატორები (SERMs). მიუხედავად ტამოქსიფენის მაღალი ეფექტურობისა, მას ახასიათებს გვერდითი ეფექტები, როგორებიცაა ცხელება, მენსტრუალური ციკლის დარღვევა, საშვილონოს კიბოს განვითარება და თრომბოემბოლია(Hale, Howell, Dowsett, Cuzick, & Sestak, 2020). რადგან ტამოქსიფენი ასოცირდება სხვა სიმსივნეების გაზრდილ რისკთან, ამიტომ მისი მიღება ხდება ადიუვანტურად, 5 წლის განმავლობაში, რის შემდეგაც ხდება მისი ჩანაცვლება სხვა მკურნალობით პაციენტის მდგომარეობაზე დამოკიდებულებით(Farrar & Jacobs, 2023).

ფარმაკოლოგიური კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ტამოქსიფენის ადამიანის ორგანიზმში გარდაიქმნება სამ აქტიურ მეტაბოლიტად:

- 1) 4-ჰიდროქსი ტამოქსიფენად,
- 2) N-დესმეთილტამოქსიფენად და
- 3) 4-ჰიდროქსი N-დესმეთილტამოქსიფენად, რომელთაგან N-დესმეთილტამოქსიფენი წარმოადგენს პირველად მეტაბოლიტს.

ტამოქსიფენის ფარმაკოლოგიური პროფილი აჩვენებს, რომ იგი წარმოადგენს პრეაგენტს და მისი ანტისიმისივნიური აქტივობა დამოკიდებულია მის აქტიურ მეტაბოლიტზე - 4-ჰიდროქსი ტამოქსიფენზე და მის დესმეთილ ანალოგზე ენდოქსიფენზე, რომლებიც წარმოიქმნება ღვიძლის CYP 2D6 და CYP3A4/3A5 ენზიმების იზოენზიმების მიერ, ჰიდროქსილირების და N-დემეთილირების შედეგად(Shahbaz K, 2017).

1978-დან 2001 წლამდე აღწერილი იქნა 43 შემთხვევა ამერიკის საკვების და წამლის ადმინისტრაციის (Food and Drug Administration (FDA)) მიერ და სამედიცინო ლიტერატურაში, როდესაც ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტებში განვითარდა საშვილოსნოს სარკომა(Gottlieb, 2002). ამას გარდა, საშვილოსნოს სარკომის განვითარება ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტებში აღწერილი იყო სხვადასხვა ქვეყნებში, 116 პაციენტში(Gottlieb, 2002). დაავადებული ქალების საშუალო ასაკი ამერიკის შეერთებულ შტატებში იყო 63 წელი, ხოლო სხვა ქვეყნებში 65 წელი. ორივე ჯგუფში ტამოქსიფენით მკურნალობის ხანგრძლივობა იყო საშუალოდ 5 წელი. რისკ ფაქტორების, დაავადების სტადიის და შემდგომი კლინიკური მეთვალყურეობის მონაცემები აღნიშნულ ჯგუფებში არასრულია, თუმცა 27 პაციენტში 86-დან, რომელთა მონაცემებიც ხელმისაწვდომი იყო გამოვლინდა III და IV სტადიის სიმსივნის არსებობა. ორივე ჯგუფში 38 პაციენტი 159-დან გარდაიცვალა საშვილოსნოს პროგრესული სარკომით. ამერიკის შეერთებული შტატების მონაცემებით, საშვილოსნოს სარკომის განვითარების სიხშირე ტამოქსიფენით ნამკურნალებ ქალებში შეადგენს 0.5 შემთხვევას 100 000 ადამიანზე წელიწადში, შედარებით წინასწარ განსაზღვრულ ინციდენტობასთან, რომელიც არის 1 ან 2 შემთხვევა 100 000 ადამიანზე წელიწადში(Lavie, Barnett-Griness, Narod, & Rennert, 2008). თუმცა, ასევე აღსანიშნავია, რომ მსგავსი შემთხვევების სრულად აღწერა გართულებულია. კლინიკური კვლევების მონაცემებში, სადაც ხდება მონაცემთა სრული აღწერა, საშვილოსნოს სარკომების ინციდენტობა ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტებში მნიშვნელოვნად აჭარბებს მოსალოდნელ რაოდენობას. აღნიშნული მონაცემები მიუთითებს, რომ ტამოქსიფენით მკურნალობა ასოცირდება საშვილოსნოს სარკომების განვითარებასა და ცუდ პროგნოზთან. Bergman et al., მონაცემების მიხედვით იმ ქალებში, რომლებიც დიდი ხნის მანძილზე იყენებენ ტამოქსიფენს (ორი ან მეტი წელი)

ძუძუს კიბოს სამკურნალოდ უფრო ხშირად ვითარდება საშვილოსნოს ენდომეტრიული სტრომული სარკომები, ვიდრე ძუძუს კიბოს მქონე ქალებში, რომლებიც არ არიან ტამოქსიფენით მკურნალობის ქვეშ (Bergman et al., 2000). გარდა ამისა აღსანიშნავია, რომ განსხვავებით ტამოქსიფენთან ასოცირებული საშვილოსნოს ადენოკარცინომებისგან, რომლებიც ჩვეულებრივ დიაგნოზდება ადრეულ სტადიაზე, ტამოქსიფენთან ასოცირებული საშვილოსნოს სარკომები ჩვეულებრივ ვლინდება შორსწასულ, მეტასტაზურ სტადიაზე (Bergman et al., 2000).

### **3.8. საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიანი სიმსივნეების კლინიკური მენეჯმენტი**

საშვილოსნოს სარკომების კლინიკური მენეჯმენტი ძირითადად ემყარება ქირურგიულ ჩარევას, დაზიანების სტადიის მიუხედავად. სიმსივნის სრული ამოკვეთა ფრაგმენტაციის გარეშე, ნეგატიური კიდევებით წარმოადგენს საშვილოსნოს სარკომების მკურნალობის ოქროს სტანდარტს. ჩვეულებრივ ტარდება ტოტალური ჰისტერექტომია ბილატერალური სალპინგო-ოვორექტომიით (Vrzic-Petronijevic, Likic-Ladjevic, Petronijevic, Argirovic, & Ladjevic, 2006). ინციდენტური დიაგნოზის შემთხვევაში, საჭიროა განიხილოს მეორე ქირურგიული ჩარევის საჭიროება, რათა მოხდეს დაზიანების სრული ქირურგიული მკურნალობა. განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში როდესაც ხდება საშვილოსნოს ნაწილებად ამოღება (uterine morcellation). ამ დროს აუცილებელია მუცლის და მენჯის ღრუს ხელახალი დათვალიერება და პერიტენეული ბიოფსიური მასალის აღება (Vrzic-Petronijevic et al., 2006). საკვერცხის შენარჩუნებითი ქირურგიული ჩარევა შესაძლებელია სიმსივნის მხოლოდ ადრეულ სტადიაზე პრემენოპაუზურ პაციენტებში, მენჯის და პარააორტული სისტემური ლიმფადენექტომია რეკომენდებული არაა. ნაჩვენებია, რომ ლიმფური კვანძების ამოკვეთა სასარგებლოა მხოლოდ მაშინ, როდესაც პრე-ოპერაციული კვლევებით და ინტრაოპერაციული რევიზია მიუთითებს ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების არსებობაზე. დაზიანების შორსწასულ შემთხვევებში შესაძლებელია მაქსიმალური ციტორედუქციით გადარჩენადობის გაუმჯობესება, იმ შემთხვევაში თუ რეზექციის კიდები არის ნეგატიური. ქირურგიული ჩარევის შემდგომ რეზიდუალური დაზიანების არსებობა დაკავშირებულია დაავადების ცუდ პროგნოზთან (Vrzic-Petronijevic et al., 2006).

საშვილოსნოს სარკომის რისკი დაახლოებით 1/372-ია იმ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ ლაპაროსკოპიული ჰისტერექტომია, თუმცა პრეოპერაციული გამოკვლევით შესაძლებელია სარკომაზე ეჭვის მიტანა(Huang et al., 2023). რამდენიმე კვლევით ნაჩვენებია, რომ პაციენტები, რომლებსაც ჩაუტარდათ საშვილოსნოს დანაწევრებით ოპერაცია და დაუდგინდათ საშვილოსნოს სარკომა, ხასიათდებიან უარყოფითი პროგნოზით, რადგან აღნიშნული პროცედურის დროს შესაძლებელია დაზიანების გავრცელება მუცლის ღრუში(Bretthauer et al., 2018). შესაბამისად რეკომენდებულია, რომ (1) თავიდან იქნას აცილებული საშვილოსნოს მორცელაცია, თუ ულტრაბგერით გამოკვლევაზე ჩანს ოვალური ფორმა, ცენტრალური ნეკროზი, მომატებული სისხლმომარაგება და სწრაფი პოსტმენოპაუზური ზრდა 3 თვის შუალედში; (2) როდესაც იგეგმება საშვილოსნოს მორცელაცია ნაჩვენებია პრეოპერაციული ენდომეტრიუმის ბიოფსია ჰისტეროსკოპიით და უნდა ჩატარდეს მიომის ულტრაბგერითი კონტროლის ქვეშ ბიოფსია; (3) ფიბროიდების დანაწევრება მიომექტომიის დროს ენდოკონტინერებში(Vrzic-Petronijevic et al., 2006).

### 3.8.1 ადიუვანტური ქიმიოთერაპია

**საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომა.** არ არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ადიუვანტური თერაპიით მკურნალობის შემთხვევაში ხდება გადარჩენადობის გაუმჯობესება საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომის მქონე პაციენტებში. ორი III ფაზის კლინიკური კვლევის დახურვა მოხდა მათ დასრულებამდე პაციენტთა არასაკმარისი რაოდენობის გამო. პირველ SARCGYN III ფაზის კლინიკურ კვლევაში ავტორებმა შეადარეს ადიუვანტური პოლიქიმიოთერაპია (ციკლოფოსფამიდი, დოქსორუბინი და იზოფოსფამიდი) შემდგომი რადიოთერაპიით, მხოლოდ რადიოთერაპიასთან(Pautier et al., 2013). კვლევა მიზნად ისახავდა 256 პაციენტის ჩართვას, თუმცა მოხდა მხოლოდ 81 პაციენტის რანდომიზაცია და მათგან 19 იყო კარცინოსარკომა. ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის უპირატესობა გამოვლინდა 3 წლიანი დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის შეფასებით, რომელიც იყო 55% ქიმიოთერაპიით ნამკურნალებ ჯგუფში, შედარებით 41%-თან მხოლოდ რადიოთერაპიით ნამკურნალებ ჯგუფში ( $p=0.048$ ), თუმცა არ გამოვლინდა განსხვავება ზოგად გადარჩენადობასთან(Pautier et al., 2013). მეორე კვლევაში რანდომიზებული იყო I სტადიის მაღალი ხარისხის

ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომები, რომლებიც იღებდნენ გემციტაბინ/დოცეტაქსელის ოთხ ციკლს, შემდგომი დოქსორუბიცინის 4 ციკლით ან იყვნენ მეთვალყურეობის ქვეშ. კვლევა გეგმავდა 216 პაციენტის ჩართვას, მაგრამ იგი შეწყდა დროზე ადრე 38 პაციენტის რანდომიზაციის შემდგომ. არ გამოვლინდა განსხვავება არც დაავადებისგან თავისუფალ და არც ზოგად გადარჩენადობაში. შესაბამისად აღნიშნული კვლევებიდან საბოლოო ნათელი დასკვნის გამოტანა შესაძლებელია არაა(Reed et al., 2008). მიუხედავად ამისა, რამდენიმე II ფაზის კლინიკური კვლევით ნაჩვენებია, რომ ადიუვანტური ქიმიოთერაპია იძლევა უკეთეს გადარჩენადობას საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში შედარებით ისტორიულ საკონტროლო ჯგუფებთან. შესწავლილი იქნა სხვადასხვა ქიმიოთერაპიული რეჟიმები, როგორებიცაა ანთრაციკლინებით მონოთერაპია სხვა აგენტებთან კომბინაციაში, გემციტაბინ/დოცეტაქსელის ოთხი ციკლით მკურნალობა და ასევე გემციტაბინ/დოცეტაქსელის ოთხი ციკლით მკურნალობა დოქსორუბიცინის შემდგომ 4 ციკლთან ერთად(Pérez-Fidalgo et al., 2023). რამდენიმე რეტროსპექტული კვლევით ნაჩვენებია ანთრაციკლინების იზოფოსფამიდთან კომბინაციაში მკურნალობის პოტენციური უპირატესობა ლეიომიოსარკომებში. ასევე ნაჩვენებია, ანთრაციკლიკების დაკარბაზინთან კომბინაციის ეფექტურობა მეტასტაზური დაზიანების წინააღმდეგ, რეტროსპექტულ კვლევებში. მიუხედავად პროსპექტული, რანდომიზებული მონაცემების არარსებობისა, საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების უარყოფითი პროგნოზის გამო, მნიშვნელოვნად გაიზარდა ლოკალიზებულ ლეიომიოსარკომებში ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის გამოყენება(Li et al., 2020; Fang Wang, Dai, Chen, Hu, & Wang, 2022).

**მაღალი ხარისხის ათვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა და არადიფერენცირებული სარკომა.** არსებობს მხოლოდ მწირი პროსპექტული მონაცემები ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შესახებ მაღალი ხარისხის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომასა და არადიფერენცირებულ სარკომებში. აღნიშნულ შემთხვევებში სტანდარტული კლინიკური მენეჯმენტია მხოლოდ მეთვალყურეობა, თუმცა უარყოფითი პროგნოზული მახასიათებლების გამო ადიუვანტური ქიმიოთერაპია შესაძლებელია განხილული იყოს გარკვეულ შემთხვევებში(Pérez-Fidalgo et al., 2023). საზოგადოდ, მაღალი ხარისხის ათვისებიანობის საშვილოსნოს სარკომებში

ადიუვანტური ქიმიოთერაპია არ წარმოადგენს სტანდარტულ მენეჯმენტს. ასევე არ არის რეკომენდებული ადიუვანტური ქიმიოთერაპია I სტადიის სიმსივნეებში. თუმცა ძალიან ცუდი პროგნოზის გამო ადიუვანტური ანთრაციკლინებზე დამყარებული ქიმიოთერაპია შესაძლებელია განხილული იყოს არჩევითად II-III სტადიის სიმსივნეებში (Pérez-Fidalgo et al., 2023).

**დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა.**  
დღემდე ადიუვანტური ენდოკრინული თერაპია ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში შეფასებულია მხოლოდ რეტროსპექტულ კვლევებში, Beck et al., -ის მიერ აღწერილი იქნა ენდომეტრიული სტრომული სარკომის რეციდივების განვითარება ყველა სტადიის პაციენტების 50%-ში, საიდანაც 38% მოდიოდა I სტადიაზე, ადიუვანტური თერაპიის გარეშე(Beck et al., 2012). ადიუვანტური პროგესტინების გამოყენების შემთხვევაში რეციდივის განვითარების სიხშირე მცირდება მხოლოდ 33%-მდე, აქედან I სტადიის სიმსივნეებში 14%-მდე. სხვა კოჰორტული კვლევით გამოვლენილია რეციდივის რისკის 67%-დან 31%-მდე შემცირება(Beck et al., 2012). Comert et al. -ის მიერ აღწერილი იქნა გლობალური რეციდივების განვითარების სიხშირე 27%, რა დროსაც პაციენტებში ადიუვანტური თერაპიით რეციდივის განვითარების სიხშირე იყო 0%, ხოლო იმ პაციენტებში რომლებიც არ იყვნენ ნამკურნალები ადიუვანტურად 38,5%(Comert et al., 2019). გარდა ამისა, Leath et al. -ის მიერ ნაჩვენებია იქნა უკეთესი ზოგადი გადარჩენადობის ტენდენცია ადიუვანტური პროგესტინის გამოყენების შემთხვევაში. კერძოდ რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობა იყო 94 თვე ნამკურნალებ პაციენტებში და 72% არანამკურნალებ პაციენტებში(Leath et al., 2007). მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს პროსპექტული მონაცემები, რეტროსპექტული კვლევების საფუძველზე რეკომენდებულია ადიუვანტური ჰორმონული თერაპია დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების მქონე პაციენტებში. თუმცა, სადღეისოდ არ არის შესაძლებელი რეკომენდაციის გაცემა მკურნალობის ხანგრძლივობის შესახებ.

### 3.8.2 ადიუვანტური რადიოთერაპია

საშვილოსნოს სარკომის მქონე პაციენტებში ადიუვანტური რადიოთერაპიით არ არის ნაჩვენები სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგები გადარჩენადობაში, შესაბამისად იგი არ ითვლება სტანდარტულ მკურნალობად. მხოლოდ ერთი III ფაზის კლინიკური კვლევა ჩატარდა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებზე (EORTC 55874), სადაც პაციენტებს მკურნალობდნენ ადიუვანტური რადიოთერაპიით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფი კი მოიცავდა მხოლოდ დაკვირვებას (Reed et al., 2008). კვლევაში ჩართული იყო 224 I/II სტადიის საშვილოსნოს სარკომის მქონე პაციენტი, რომელთაც ჩაუტარდათ ქირურგიული ოპერაცია. აღნიშნულ პაციენტებში ერთმანეთს შეადარეს რეციდივების განვითარება. მენჯის ღრუს ადიუვანტური რადიოთერაპიით (50.4Gy) მკურნალობის შემდგომ დაზიანებების ლოკალური კონტროლი გაუმჯობესდა სხვადასხვა ტიპის საშვილოსნოს სარკომებში, მაგრამ არა ლეიომიოსარკომებში ( $n = 99$ ) (Reed et al., 2008). მენჯის ღრუს ლოკალური რეციდივის განვითარება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის საშვილოსნოს სარკომებში აღნიშნება 14-34%-ში 5 წლის განმავლობაში (Nam et al., 2008). ლოკალური რეციდივების განვითარების შემცირება აღინიშნა რამოდენიმე რეტროსპექტულ კვლევაში რადიოთერაპიის შემდგომ. აღნიშნულ კვლევებში რადიოთერაპიით მკურნალობა ასოცირდებოდა რეციდივების განვითარების შემცირებასთან, თუმცა არ აღინიშნებოდა გავლენა საბოლოო საერთო გადარჩენადობაზე. ერთ-ერთ რეტროსპექტულ კვლევაში შესწავლილი იყო 3650 პაციენტი, რომელთაგან უმეტესობა წარმოადგენდა კარცინოსარკომებს და 529 პაციენტი იყო საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომით. პაციენტები, რომლებიც ნამკურნალები იყვნენ ადიუვანტური რადიოთერაპიით, აღნიშნებოდათ ლოკალური, 5 წლიანი რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობა 98%, მაშინ როდესაც პაციენტებში, რომელთაც არ ჩაუტარდათ რადიოთერაპია, ლოკალური, 5 წლიანი რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობა იყო 85% ( $p < 0.001$ ) (Zwahlen et al., 2016). თუმცა, ბოლოდროინდელი მეტა-ანალიზის შედეგებით დამტკიცდა, რომ ადიუვანტური რადიოთერაპია არ ამცირებს ლოკალური რეციდივის განვითარების რისკს საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომის მქონე პაციენტებში. რაც შეეხება მაღალი

ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომებს და საშვილოსნოს არადიფერენცირებული სარკომებს რეტროსპექტული მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ადიუვანტური რადიოთერაპია ზრდის ზოგად გადარჩენადობას. ეს რეტროსპექტული მონაცემები ეკუთვნის ფრანგულ სარკომების საკვლევ ჯგუფს(Zwahlen et al., 2016). Malouf et al.-ის მონაცემებით პაციენტებში რომლებიც ნამკურნალები იყვნენ პოსტოპერაციული რადიოთერაპიით აღინიშნებოდა უკეთესი დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა, ვიდრე პაციენტებში რომლებიც არ იყვნენ ნამკურნალები რადიოთერაპიით, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ რადიოთერაპიით მკურნალობა შესაძლებელია განხილული იქნას სხვა დამატებით რისკის ფაქტორების გათვალისწინებით, როგორებიცაა სიმსივნის ზომა, ქირურგიული კიდეების ჩართულობა დაზიანებაში და/ან ამოღებული ლიმფური კვანძების პოზიტიურობა(Malouf et al., 2013).

რაც შეეხება დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებს, მხოლოდ მცირე რაოდენობით რეტროსპექტული კვლევებია ჩატარებული. დიდი მონაცემთა ბაზების შესწავლის შემდეგ გამოვლინდა, რომ ადიუვანტური რადიოთერაპიის შემთხვევაში აღინიშნება ლოკალური რეციდივის განვითარების შედარებით ნაკლები სიხშირე. ერთ-ერთი რეტროსპექტული კვლევა მოიცავდა საშვილოსნოს ენდომეტრიული სტრომული სარკომის მქონე 361 პაციენტს, რომელთაგან 109 ნამკურნალები იყო ადიუვანტური რადიოთერაპიით, ხოლო 252 პაციენტს არ ჩაუტარდა ადიუვანტური მკურნალობა. აღნიშნულ კვლევაში ადიუვანტური რადიოთერაპიის ჯგუფში ლოკალური და რეგიონული რეციდივისგან თავისუფალი 5 წლიანი გადარჩენადობა გაიზარდა 93%-დან 97%-მდე ( $p < 0.05$ ). თუმცა ამ კვლევაში დაზიანების ავთვისებიანობის ხარისხის შესახებ ინფორმაცია ხელმისაწვდომი არ იყო(Mainz, 2019).



### 3.9. საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეების პროგნოზული მახასიათებლები

ლეიომიოსარკომა შემთხვევათა უმეტესობაში ლეიომიოსარკომა დიაგნოსტიკა დაავადების შორსწასულ სტადიაზე, რიგ შემთხვევებში ვლინდება საშვილოსნოს ფიბროიდების მორფოლოგიური და/ან იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის დროს (Giuntoli et al., 2003). შორსწასული ლეიომიოსარკომები ხასიათდება ცუდი პროგნოზით, ასევე პროგნოზი უარესდება მინიმალურად ინვაზიური ქირურგიული ჩარევის დროს, რომელიც, როგორც წესი ტარდება კეთილთვისებიანი სიმსივნეების დიაგნოზით (Abeler et al., 2009).

ორ დამოუკიდებელ კვლევაში, სადაც პაციენტებს ჩაუტარდათ ლიმფადენექტომია ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზი გამოვლინდა 6,6% და 11% (Tirumani et al., 2014). ლიმფური კვანძების მეორადი დაზიანების შემთხვევაში სიცოცხლის 5-წლიანი ხანგრძლივობა ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ შეადგენს 26%, მაშინ როდესაც N0 დაავადების დროს ეს მაჩვენებელი 64,2% აღწევს ( $P < 0.001$ ). დაავადების I და II სტადიის დროს ოპერაციის შემდგომი ქიმიოთერაპიის და რადიოთერაპიის ეფექტურობა ჯერ დადგენილი არ არის (Abeler et al., 2009).

დაავადების რეციდივის სიხშირე სხვადასხვა მონაცემებით მერყეობს 53%-დან 71%-მდე. პირველი რეციდივი პაციენტთა 40%-ში ვითარდება ფილტვებში და მხოლოდ 13%-ში ვითარდება მენჯის ღრუში. სიცოცხლის საერთო 5 წლიანი ხანგრძლივობა ცვალებადობს 15%-დან 25%-მდე, ხოლო გადარჩენადობის მედიანური მაჩვენებელი შეადგენს მხოლოდ 10 თვეს (Abeler et al., 2009). ნორვეგიულ კვლევაში შესწავლილი იყო ლეიომიოსარკომის 148 შემთხვევა, სადაც სიმსივნე არ სცილდებოდა საშვილოსნოს ფარგლებს სიცოცხლის 5 წლიანი ხანგრძლივობა იყო 51% I სტადიის და 25% II სტადიის დროს (FIGO-ს 1988 წლის კლასიფიკაცია). არცერთ შემთხვევაში, როდესაც სიმსივნე ვრცელდებოდა ექსტრაუტერინულად, ავადმყოფთა სიცოცხლის ხანგრძლივობამ არ გადააჭარბა 5 წელს (Abeler et al., 2009). სადღეისოდ, არ არის დადგენილი პაციენტის ასაკის, კლინიკურ სტადიის, სიმსივნის ზომის, სიმსივნის ზრდის ფორმის (ექსპანსიური, ინფილტრაციული), ნეკროზების არსებობის, მიტოზურ აქტივობის, ბირთვულ პოლიმორფიზმის და ვასკულურ ინვაზიის

პროგნოზული მნიშვნელობა. თუმცა, ერთ-ერთი კვლევის მონაცემებით გამოვლენილია, რომ სიმსივნის ზომა წარმოადგენს ძირითად პროგნოზულ მახასიათებელს: რვა პაციენტიდან 5 პაციენტში, რომელშიც სიმსივნის ზომა იყო 5 სანტიმეტრზე ნაკლები აღინიშნა ხანგრძლივი გადარჩენადობა, მაშინ როდესაც ყველა პაციენტში, რომელშიც სიმსივნე იყო 5 სანტიმეტრზე მეტი აღინიშნა ადრეული სიკვდილიანობა(Hoang, Ensor, Rosen, Leon Pachter, & Raccuia, 2014). D'Angelo et al.გამოაქვეყნა რეტროსპექტული კვლევა კლინიკო-მორფოლოგიური პარამეტრების გავლენის შესახებ საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომის პროგნოზზე(D'Angelo et al., 2011). კვლევა მოიცავდა ორი სამედიცინო ცენტრის საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომის 84 კლინიკურ შემთხვევას /1978-2008/.მათი კვლევის თანახმად სიმსივნის დიდი ზომა (>10 მმ) დაკავშირებულია ცუდ პროგნოზთან. ერთი ინსტიტუტის კვლევამ ასევე აჩვენა, რომ სიმსივნის ზომა 10 სმ და მეტი იყო მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორი (Kyriazoglou et al., 2018). Garg et al., კვლევამ აჩვენა 5 წლიანი გადარჩენადობა სიმსივნის ზომის მიხედვით-<5 სმ-76.6%, 5-10 სმ 52.9%, >10 სმ-ზე 41.9%,თუმცა არ გამოვლინდა განსხვავება 5-წლიან გადარჩენაში ამ უკანასკნელ ორ ჯგუფს შორის(Garg et al., 2010).მეორეს მხრივ, ნორვეგიულმა კვლევამ აჩვენა, რომ სიმსივნის ზომა >10 სმ იყო დამოუკიდებელი პროგნოზული ფაქტორი 5-წლიანი გადარჩენადობისთვის(Abeler et al., 2009).შემთხვევების 66% სიმსივნური წარმონაქმნი ინტრამურული მდებარეობისაა, 20% სუბმუკოზური, 15 % სუბსეროზული და 5% საშვილოსნოს ყელში(Kurman et al., 2014).

საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების მქონე 208 პაციენტისგან შემდგარ კოჰორტულ კვლევაში დადგინდა, რომ მხოლოდ სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი და სტადია იყო პროგნოზული ფაქტორი(Giuntoli et al., 2003). ნორვეგიული კვლევის მიხედვით, რომელიც მოიცავდა 245 შემთხვევას წამყვან პროგნოზულ ფაქტორს საშვილოსნოს საზღვრებში არსებული ლეიომიოსარკომის დროს წარმოადგენს სიმსივნის ზომა და მიტოზური ინდექსი , რომლის მიხედვითაც პაციენტები გაიყვნენ სამ რისკ ჯგუფად(Abeler et al., 2009). ასევე შესწავლილი იქნა ისეთი დამატებითი პარამეტრების პროგნოზული მნიშვნელობა, როგორებიცაა p53, p16, Ki67 და Bcl-2, თუმცა ცნობილი არაა ეს პარამეტრები წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორებს თუ განხილული უნდა იყოს სიმსივნის

სტადიასთან კონტექსტში. ბოლო კვლევის მიხედვით, დადგინდა, რომ სიმსივნის ზომა, პროლიფერაციის ინდექსი Ki67 და Bcl-2 ცილის ექსპრესია საშუალებას იძლევა გავარჩიოთ ლეიომიოსარკომების ორი ჯგუფი, რომლებიც ხასიათდებიან სხვადასხვა გადარჩენადობით: სიმსივნეები 10სმ-ს ტოლი ან მეტი დიამეტრით, 20 ან მეტი მიტოზური უჯრედით 10 დიდ მხედველობის ველში, 10% ან მეტი Ki67-ის მონიშვნის ინდექსით და Bcl-2 ცილის ნეგატიურობით ხასიათდებიან გაცილებით უფრო ცუდი პროგნოზით, ვიდრე სიმსივნეები 20-ზე ნაკლები მიტოზური ფიგურით 10 დიდ მხედველობის ველში, 10%-ზე ნაკლები Ki67-ის მონიშვნის ინდექსით და Bcl-2 ცილის ნეგატიურობით ან პოზიტიურობით (Abeler et al., 2009).

პაციენტის ასაკიც შეიძლება განხილული იყოს როგორც დავადების მიმდინარეობის პროგნოზული მახასიათებელი, ლეიომიოსარკომების გამოვლენის სიხშირე მატულობს ასაკთან ერთად, ძირითადად ვლინდება პოსტმენოპაუზაში-50-70 წლის ქალებში (Bužinskienė et al., 2018). ზოგიერთი ავტორი მიუთითებს, რომ საკითხი ჯერ კიდევ კვლევას მოითხოვს, რამდენადაც არსებული მონაცემები წინააღმდეგობრივია (Hoven-Gondrie et al., 2016). აგრეთვე, ავტორები ამტკიცებენ, რომ ასაკოვან პაციენტებში სიმსივნის რეზისტენტობა ქიმიოთერაპიის და რადიოთერაპიის მიმართ არ ვლინდება, ერთ-ერთი მიზეზი, რომელიც ასაკის, როგორც პრედიქტორის შესახებ მსჯელობას ართულებს, ავტორების აზრით არის ის, რომ ასაკოვან პაციენტებს ნაკლებად რთავენ კვლევაში, რაზედაც ადრეული კვლევების ავტორებიც მიუთითებდნენ (Brohl et al., 2015). მეორე მიზეზად დასახელებულია ის ფაქტი, რომ ასაკოვან პაციენტებში დიაგნოსტირებული სიმსივნე როგორც წესი, არა დაწყებით, არამედ შორსწასულ სტადიაშია ხოლმე. პირველი რიგის ქიმიოთერაპიის მხრივ, ასაკოვან (60 წელის და მეტი) პაციენტებში ქიმიოთერაპიის ეფექტი შედარებით უფრო სუსტია სიმსივნის იმავე სტადიის მქონე ახალგაზრდებთან შედარებით (Seagle et al., 2017).

**ატიპური გლუვკუნთოვანი სიმსივნეები** სიმსივნეთა უმეტესობა, რომლებიც დიაგნოსტირდება როგორც ატიპური გლუვკუნთოვანი სიმსივნე ასოცირდება საიმედო პროგნოზთან და ამ შემთხვევებში რეკომენდებულია მხოლოდ

მეთვალყურეობა. აღნიშნულ სიმსივნეებში 5 წლიანი გადარჩენადობა აღწევს 90-100%-ს (Guntupalli et al., 2009; Ip, Cheung, & Clement, 2009; Ng, Han, Chew, & Low, 2010).

**დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომები** ვითარდება ფარულად და ხასიათდება დადებითი პროგნოზით. თუმცა ამ სიმსივნეებში აღინიშნება მოგვიანებითი რეციდივების განვითარება, I სტადიის სიმსივნეების ჩათვლით. ამიტომ რეკომენდებულია გრძელვადიანი მეთვალყურეობა (Chang et al., 1990). რეციდივები ვითარდება პაციენტების დაახლოებით ერთ მესამედში. რეციდივის განვითარების ყველაზე ხშირი ადგილია მენჯის ღრუ, მუცლის ღრუ და შედარებით იშვიათად ფილტვები და საშო. სიმსივნის სტადია წარმოადგენს ყველაზე სარწმუნო პროგნოზულ ფაქტორს. დაავადების მაღალი სტადია არაკეთილსაიმედო პროგნოზული ფაქტორია. დაავადების სპეციფიკური 5 წლიანი გადარჩენადობა I და II სტადიის სიმსივნეებში შეადგენს 90%-ს, მაშინ როდესაც III და IV სტადიის სიმსივნეებში შეადგენს მხოლოდ 50%-ს (Chan et al., 2008).

დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების მკურნალობა ჩვეულებრივ ქირურგიულია, ამ დროს ნაჩვენებია ჰისტერექტომია ბილატერალური სალპინგო-ოოფორექტომიით. რეციდივის რისკი გაცილებით იზრდება საკვერცხეების შენარჩუნებით, რაც სიმსივნის ჰორმონდამოკიდებულებაზე გვაფიქრებინებს, მით უმეტეს, რომ აღინიშნება გარკვეული სენსიტიურობა სასქესო ჰორმონების მიმართ. ლიმფური კვანძების ამოკვეთა არ ასოცირდება ამ სიმსივნეების მკურნალობის სპეციფიკურ მიდგომასთან. პაციენტები შესაძლებელია ნამკურნალები იქნან ადიუვანტური რადიოთერაპიით, ჰორმონული პრეპარატებით, როგორებიცაა პროგესტაგენური აგენტები ან არომატაზის ინჰიბიტორები. მკურნალობის შემდგომი ესტროგენ-ჩანაცვლებითი თერაპია რეკომენდებული არაა (Pérez-Fidalgo et al., 2023).

**მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომები** ხასიათდება შუალედური პროგნოზით დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებსა და არადიფერენცირებულ სარკომებს შორის (Mbatani et al., 2018). განსხვავებით დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომებისგან, მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომები ხასიათდება უფრო ადრეული და უფრო

ხშირი რეციდივებით (ხშირად 1 წელზე ნაკლებ დროში)(C.-H. Lee et al., 2012). რეკომენდებულია აღნიშნული სიმსივნეების უფრო მეტად აგრესიული მკურნალობა ქიმიოთერაპიით და რადიოთერაპიით(Pérez-Fidalgo et al., 2023).

არადიფერენცირებული ენდომეტრიული სარკომები ხასიათდება მაღალი აგრესიულობით და უარყოფითი პროგნოზით (დაავადება სპეციფიკური გადარჩენადობა შეადგენს 2 წელზე ნაკლებს)(Tanner et al., 2012). პაციენტების მკურნალობა რეკომენდებულია ჰისტერექტომიით და ბილატერალური სალპინგოოფორექტომიით. ასევე ნაჩვენებია ადიუვანტური რადიო- და/ან ქიმიოთერაპია(Pérez-Fidalgo et al., 2023).

### 3.10. იმუნოთერაპიის როლი საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეების მკურნალობაში

პერსონალიზებული მედიცინისა და იმუნოთერაპიის თანამედროვე მეთოდების გამოყენება სიმსივნეთა მკურნალობის ეფექტურობის ამაღლების ერთ-ერთი წინაპირობაა, უკანასკნელი წლების კვლევებმა ცხადჰყო, რომ იმუნური ეფექტორული უჯრედები შეიძლება ბლოკირებული იყოს სხვადასხვა ინჰიბიტორებით, რომელთაც კიდეც „იმუნურ საკონტროლო წერტილებს“ უწოდებენ. ჩვეულებრივ საკონტროლო წერტილები აინჰიბირებენ აუტოიმუნურ პროცესებს, თუმცა სიმსივნური ქსოვილის მიერ ისინი გამოიყენება იმუნური კონტროლისა და ელიმინაციის თავიდან ასაცილებლად. აღნიშნული რთული ბიოლოგიური პროცესის გაშიფვრის შემდეგ სინთეზირებული იქნა პრეპარატები, რომელთაც გააჩნიათ საკონტროლო წერტილების ინჰიბირების პოტენციალი და შესაბამისად გზას უხსნიან საკუთარ იმუნურ სისტემას გაანადგუროს სიმსივნე. კლინიკური კვლევების დროს ძირითადად გამოყენებული იყო სამი სახის იმუნური საკონტროლო წერტილი - ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულები მიმართული ციტოტოქსიური T ლიმფოციტური ანტიგენისადმი (CTLA4cytotoxic T lymphocyte antigen 4), უჯრედის პროგრამული სიკვდილის ცილა PD-1 ან მისი ლიგანდი PDL1(programmed cell death 1/programmed cell death ligand), რომელთა მიერაც ხდება იმუნური პასუხის ნეგატიური რეგულაცია(Buchbinder & Desai, 2016).იმუნური საკონტროლო წერტილის

ინჰიბიტორები უკავშირდება აღნიშნულ კო-ინჰიბიტორულ რეცეპტორებს და უზრუნველყოფს მათი ნეგატიური რეგულაციის დაბლოკვას(Shiravand et al., 2022). შესაბამისად ეს ინჰიბიტორები განეკუთვნებიან თარგეტული პრეპარატების ჯგუფს, რამდენადაც ისინი უკავშირდებიან კონკრეტულ სამიზნე მოლეკულებს, ამ ჯგუფის პრეპარატებიდან დღეისათვის ფართოდ გამოყენებადია PD-1-ის ინჰიბიტორები (ნივოლუმები, პემბროლიზუმები და ცემიპლიმები), PD-L1-ის ინჰიბიტორები (ატეზოლიზუმები, დურვალუმები და აველუმები)და CTLA4-ის ინჰიბიტორი (იპილიმუმები), რომელიც დამტკიცებულია ამერიკის საკვებისა და წამლის ასოციაციის (Food and Drug Administration - FDA)მიერ მრავალ სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში(Shiravand et al., 2022). თუმცა, აღნიშნული მკურნალობა ეფექტური აღმოჩნდა პაციენტების მხოლოდ 20-40%, რაც პრედიქტული ბიომარკერების აღმოჩენისა და განვითარების აუცილებლობაზე მიუთითებს (Pilard et al., 2021; Song et al., 2021). იმუნური საკონტროლო პუნქტის ინჰიბიტორების მოქმედების ეფექტურობის პოტენციური მარკერია PD-1-ის ექსპრესია, ანთებითი მიკროგარემოს არსებობა - სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტებით და სიმსივნეების მაღალი დატვირთვა მუტაციებით. თუმცა არც ერთი აღნიშნული მარკერი არ არის იმუნოთერაპიისადმი სიმსივნის სენსიტიურობის აბსულუტური მაჩვენებელი(Ushio, Murakami, & Saito, 2022).

საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების ნაწილი სხვა სარკომებთან შედარებით ხასიათდება ანთებითი იმუნური მიკროგარემოს არსებობით. ეს მონაცემები დადგინდა ანტიგენწარმდგენელი მოლეკულების გენის ექსპრესიის გაზომვით, T-უჯრედებით გაშუალებული იმუნური პასუხის შეფასებით, PD-L1-ის ექსპრესიის შესწავლით და T-უჯრედული რეცეპტორების კლონალურობის შესწავლით(Manzoni et al., 2020). თუმცა იმუნოთერაპიის ეფექტურობა კლინიკური კვლევების შედეგებში არ არის დამაიმედებელი(Bose, Schwartz, & Ingham, 2022). საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომის ნივოლუმების მონოთერაპიის II ფაზის კვლევაში ჩართული 12 პაციენტიდან არც ერთში არ მოხდა მკურნალობაზე ობიექტური დაქვემდებარება, დაავადებისგან თავისუფალი სიცოცხლის ხანგრძლივობის მედიანამ კი შეადგინა 1.8 თვე. შედარებით ბოლოდროინდელი კვლევებით შესწავლილი იქნა იმუნოთერაპიის კომბინაცია სხვა აგენტებთან, მათ შორის ქიმიოთერაპიასთან და დამიზნებით

თერაპიულ საშუალებებთან. მიუხედავად იმისა, რომ II ფაზის კლინიკურ კვლევაში, რომელშიც გამოყენებული იქნა ერბულინი და პემბროლიზუმაბი, არ მოხდა პირველადი დადებითი გამოსავლის დაფიქსირება (პროგრესიისგან თავისუფალი დაავადების სიხშირე 60% 12 კვირაზე), თერთმეტი პაციენტიდან 2-ში აღინიშნა მკურნალობისადმი ობიექტური დაქვემდებარება. ბევრ კვლევაში ხდება PD-L1-ის ექსპრესიის შესწავლა, თუმცა მათი შედეგები ჯერ ცნობილი არ არის(Bose et al., 2022).

### **3.10.1. პროგრამული სიკვდილის ლიგანდი- Program Death Ligand 1 (PD-L1)**

PD-L1-ი თავდაპირველად აღმოჩენილი იქნა როგორც აპოპტოზთან ასოცირებული გენი თიმუსში T უჯრედების სელექციის დროს(El-Benna&Dang, 2021). დადგინდა, რომ იგი მონაწილეობს იმუნური პასუხის რეგულაციაში და ჩაითვალა, როგორც ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ინჰიბიტორული ცილა. PD-L1-ი მიეკუთვნება CD28/ციტოტოქსიკურ Tლიმფოციტებთან ასოცირებულ პროტეინ 4-ის (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 - CTLA-4) ქვეოჯახს და იმუნოგლობულინების სუპეროჯახს(Kythreotou, Siddique, Mauri, Bower, & Pinato, 2018). იგი ექსპრესირებს T და B ლიმფოციტებზე და ნატურალურ მკვლელ (Natural Killer - NK) უჯრედებზე. გარდა ამისა PD-L1-ი ასევე ექსპრესირებს არაჰემატოპოეზური წარმოშობისა და ანტიგენის წარმდგენ უჯრედებზე(Yi, Niu, Xu, Luo, & Wu, 2021). მისი დაკავშირებისას შესაბამის PD-1-რეცეპტორთან ხდება T უჯრედული რეცეპტორის (T cell receptor - TCR) და შესაბამისად T უჯრედების აქტივაციის დაბლოკვა. PD-1-ის ექსპრესიის დონე T უჯრედებზე დაკავშირებულია TCR სასიგნალო გზის სიძლიერესთან. მის ფიზიოლოგიურ როლს წარმოადგენს T უჯრედების ჭარბი აქტივაციის ინჰიბირება(Yi et al., 2021). თუმცა, პერსისტენტული ანტიგენური სტიმულაციის დროს, რომელიც გვხვდება როგორც ვირუსულ ინფექციებში ისე სიმსივნეებში, PD-1-ის ქრონიკული ექსპრესია იწვევს T უჯრედების ფუნქციის დასუსტებას. შესაბამისად არ ხდება სიმსივნური უჯრედების საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის განხორციელება(Farrukh, El-Sayes, & Mossman, 2021).

PD-L1-ის ექსპრესია წარმოადგენს მნიშვნელოვან მარკერს, იმუნური საკონტროლო პუნქტის ინჰიბიტორებით მკურნალობის შერჩევისას(Vranic & Gatalica,

2023). შესაბამისად, ინტერესი PD-L1-ის გამოვლენისა და მისი იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის შესწავლისადმი საკმაოდ მაღალია. ამჟამად არსებობს მრავალი სხვადასხვა სახის ტესტი, რომლის მიხედვითაც ხდება PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის გამოვლენა სიმსივნის პაციენტებში, სიმსივნურ და იმუნურ უჯრედებზე. მათგან FDA-ს მიერ დამტკიცებული სამი ტესტია Ventana SP142 ატეზოლიზუმებით მკურნალობისათვის უროთელურ კარცინომებში, ტრიპლ-ნეგატიურ ძუძუს კიბოსა და არაწვრილუჯრედოვან ფილტვის კარცინომებში, Dako 28-8 ტესტი ნივოლუმებით მკურნალობისათვის იპილიმუმბთან კომბინაციაში არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კარცინომის მქონე პაციენტებში და Dako 22C3 პემბროლიზუმებით მკურნალობისათვის სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში (Vranic & Gatalica, 2023).

რაც შეეხება PD-L1-ის ექსპრესიას საშვილოსნოს მეზენქიმური გენეზის ავთვისებიან სიმსივნეებში, იგი კარგად შესწავლილი არაა და შესაბამისად აღნიშნულ საკითხზე არსებობს მხოლოდ მწირი მონაცემები. Samiei et al., ის მიხედვით საშვილოსნოს მეზენქიმური ნეოპლაზიების დაახლოებით 47%-ში ვლინდება PD-L1-ის ექსპრესია (Samiei, Gjertson, Memarzadeh, Konecny, & Moatamed, 2022). თუმცა აღნიშნულ საკითხზე მონაცემები თითქმის არ არსებობს, შესაბამისად ჩვენ მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის გამოკვლევა საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპისა და ავთვისებიანობის ხარისხის მეზენქიმურ სიმსივნეებში.



### 3.11. ჰორმონული რეცეპტორების (ER და PR) ექსპრესია საშვილოსნოს მეზენქიმურ სიმსივნეებში და ჰორმონული თერაპია

ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების პროგნოზული და პრედიქტული მნიშვნელობა ყველაზე კარგად შესწავლილია ძუძუს კიბოს დროს. საშვილოსნოს ავთვისებიან მეზენქიმურ სიმსივნეების ER და PR ჰორმონული რეცეპტორების როლი ჯერ კიდევ შესწავლის ფაზაშია. Ioffe et al., მონაცემებით ER ექსპრესირებს საშვილოსნოს სარკომების 63%-ში. სხვა კვლევების მიხედვით ნაჩვენებია, რომ ER-ს აექსპრესირებს დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების 70-75%, ლეიომიოსარკომების 50-60% და კარცინოსარკომების 30-35%(Ioffe et al., 2009).

ჰორმონული თერაპია არ წარმოადგენს საშვილოსნოს სარკომების სტანდარტულ კლინიკურ მენეჯმენტს და ძირითადად გამოიყენება გავრცელებული პროცესებისა და რეციდიული სიმსივნეების დროს. არის ნაშრომები სადაც მიუთითებენ დაბალი ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების დროს ადიუვანტური ჰორმონოთერაპიას მეგესტროლის აცეტატიტ, არომატაზას ინჰიბიტორებით, გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის აგონისტებით, თუმცა ეს მონაცემები დაფუძნებულია საკმაოდ მწირ კლინიკურ მასალაზე და თითქმის არ იძებნება კლინიკური კვლევები, რომლებიც ეხება აღნიშნულ საკითხს. თუმცა სავარაუდოა, რომ საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეები, რომლებიც აექსპრესირებენ ER და/ან PR-ს შესაძლებელია დაექვემდებარონ ჰორმონო- თერაპიას(Pérez-Fidalgo et al., 2023).

შესაბამისად ჩვენ მიზანშეწონილად მივიჩნიეთ ჰორმონული რეცეპტორების ER და PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის გამოკვლევა საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპისა და ავთვისებიანობის ხარისხის მეზენქიმურ სიმსივნეებში.

## 4. კვლევის მიზნები და ამოცანები

### კვლევის მიზნები და ამოცანები:

- საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეების ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პროგნოზული მახასიათებლების შესწავლა;
- ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტებში საშვილოსნოს მეზენქიმური სიმსივნეების განვითარების სიხშირის შესწავლა;
- სიმსივნის პირველადი კერის ავთვისებიანობის და დიფერენციაციის ხარისხის შედარება მორეციდივე და მეტასტაზურ ქსოვილთან;
- დესმინის იმუნორეაქტიულობის შესწავლა საშვილოსნოს მორეციდივე და მეტასტაზურ ლეიომიოსარკომებში;
- გლუვი კუნთის აქტინის SMA იმუნორეაქტიულობის შესწავლა საშვილოსნოს მორეციდივე და მეტასტაზურ ლეიომიოსარკომებში;
- PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის შესწავლა საშვილოსნოს მეზენქიმურ ავთვისებიან სიმსივნეებში და STUMP-ში
- ჰორმონული რეცეპტორების (ER/PR) ექსპრესიის შესწავლა საშვილოსნოს მეზენქიმურ ავთვისებიან სიმსივნეებში;

## 5. მასალა და მეთოდები

### 5.1. პაციენტები

კვლევა ეფუძნება სამი საკვლევი ჯგუფს, რომელთაც მკურნალობა ჩატარდათ კლინიკური ონკოლოგიის ინსტიტუტში 2012-2020 წლებში: I საკვლევი ჯგუფი მოიცავდა ტამოქსიფენით ნამკურნალებ 122 პაციენტს; II ჯგუფი- საშვილოსნოს პირველადი და მორეციდივე და მეტასტაზური ლეიომიოსარკომების 21 შემთხვევას; III -საშვილოსნოს პირველადი მეზენქიმური სიმსივნეების 51 შემთხვევას. პაციენტთა ასაკი იყო 35-დან 75 წლამდე.

### 5.2. ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა

ყველა ჰისტომორფოლოგიური პრეპარატი განმეორებით იქნა შესწავლილი. კვლევაში მონაწილეობდა ორი მორფოლოგი, რომლებიც დამოუკიდებლად აფასებდა სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპს და სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხს. დასკვნების ანალიზით, ყველა შემთხვევაში ბიოლოგიური მასალა ფიქსირებული იყო 10% ფორმალინში, ფიქსაციის ხანგრძლივობა არ აღემატებოდა 24 საათს. ჰისტოლოგიური ფორმის შეფასება ხდებოდა მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის WHO-ს მიერ მოწოდებული კრიტერიუმების მიხედვით, ხოლო მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი ფასდებოდა French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group -ის მიერ მოწოდებული კრიტერიუმებით (იხ. ცხრილი N 1). ანალოგიურად შეფასდა რეციდიული სიმსივნური ქსოვილის ნიმუშებიც. ასევე შეფასებული იქნა სიმსივნის TNM სტადია და დიფერენციაციის ხარისხი, რეციდივის განვითარების ვადები და ლოკალიზაცია.

**ცხრილი 1.** ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასება საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში

<u>Score =1</u>	<u>სარკომის ჰისტოსტრუქტურა მსგავსია ზრდასრულთა მეზენქიმური ქსოვილის</u>
<u>Score = 2</u>	<u>Sarcoma for defined histology, subtype (e. g Myxoid MFH)</u>
<u>Score = 3</u>	<u>Sarcoma uncertain type, embryonal undifferentiated sarcoma</u>
	<u>სიმსივნის ნეკროზი</u>

<u>Score =1</u>	<u>ნეკროზი არ არის</u>
<u>Score =2</u>	<u>≤ 50% გამოვლენილია ნეკროზი</u>
<u>Score = 3</u>	<u>≥50% გამოვლენილია ნეკროზი</u>
	<u>მიტოზის ინდექსი</u>
<u>Score =1</u>	<u>0-9/10 HPF</u>
<u>Score =2</u>	<u>10-19/10 HPF</u>
<u>Score =3</u>	<u>≥ 20 HPF</u>

*Grade 1 ( 2-3 ქულა); Grade 2 ( ქულა 4-5); Grade 3 (6-8 ქულა).*

### 5.3. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა Cyclin D1, ER,PR,PDL-1, SMA,Desmin

იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი ჩატარდა „Leica Bond Max” აპარატით. კვლევისთვის გამოყენებული არის DESMIN (Clone DE-R-11) , SMA (კლონი ASM-1) Desmin-ის და გლუვი კუნთის აქტინის -SMA ჩართვის შეფასება ეფუძნება სიმსივნური უჯრედების ციტოპლაზმაში ექსპრესიის ხარისხობრივ-რაოდენობრივ ანალიზს. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგი ფასდებოდა სინათლის მიკროსკოპით “ Leica I cc50 E” , ოკ 10x ობ 20 და ოკ 10x ობ 40. ვინაიდან აღნიშნული მარკერების შეფასების შკალა არ არის WHO-ს მიერ მოწოდებული, ჩვენ პირობითად ვაფასებდით მარკერების ჩართვას,სახელდობრ . მკვეთრი ექსპრესია ფასდებოდა „++“, სუსტი ექსპრესია „+“; ნეგატიური „-“.

### 5.4. სტატისტიკური ანალიზი

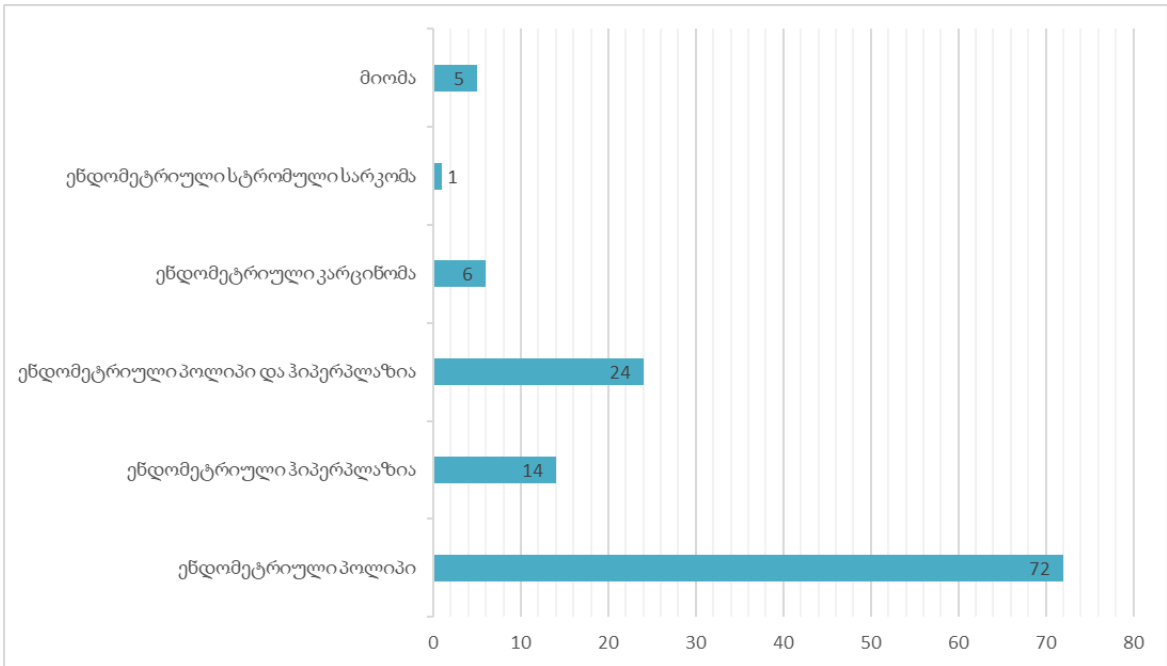
რაოდენობრივი მონაცემები დამუშავებული იქნა პირსონის და სპერმანის კორელაციებით და X2 ტესტის გამოყენებით. ჯგუფებს შორის შედარებითი ანალიზი გაკეთდა კრუსკალ-ვალის და მან -უიტნის ტესტების გამოყენებით. კრუსკალ-ვალის ტესტი გამოიყენება ორზე მეტ ჯგუფში შედარებითი ანალიზისათვის. დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ანალიზი განხორციელდა კაპლან მეიერის და კოქს-პროპორციული რისკის შეფასების მეთოდებით. ხოლო მან უიტნის ტესტი გამოიყენება, როდესაც შედარებითი ანალიზი ტარდება ორ ჯგუფს შორის. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS V.19.0 პროგრამის გამოყენებით. 95%

სარწმუნოების ინტერვალი და  $p$  რიცხვი  $<0,05$ -ზე ჩაითვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

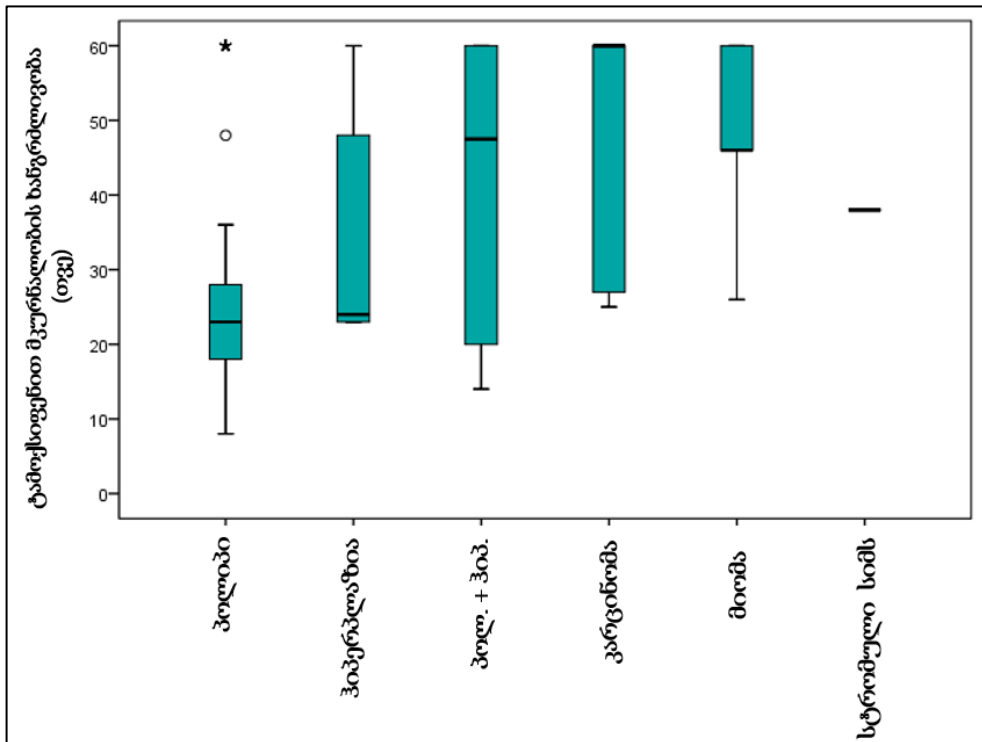
## 6. შედეგები

### 6.1. საშვილოსნოს დაზიანებების განაწილება ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტებში

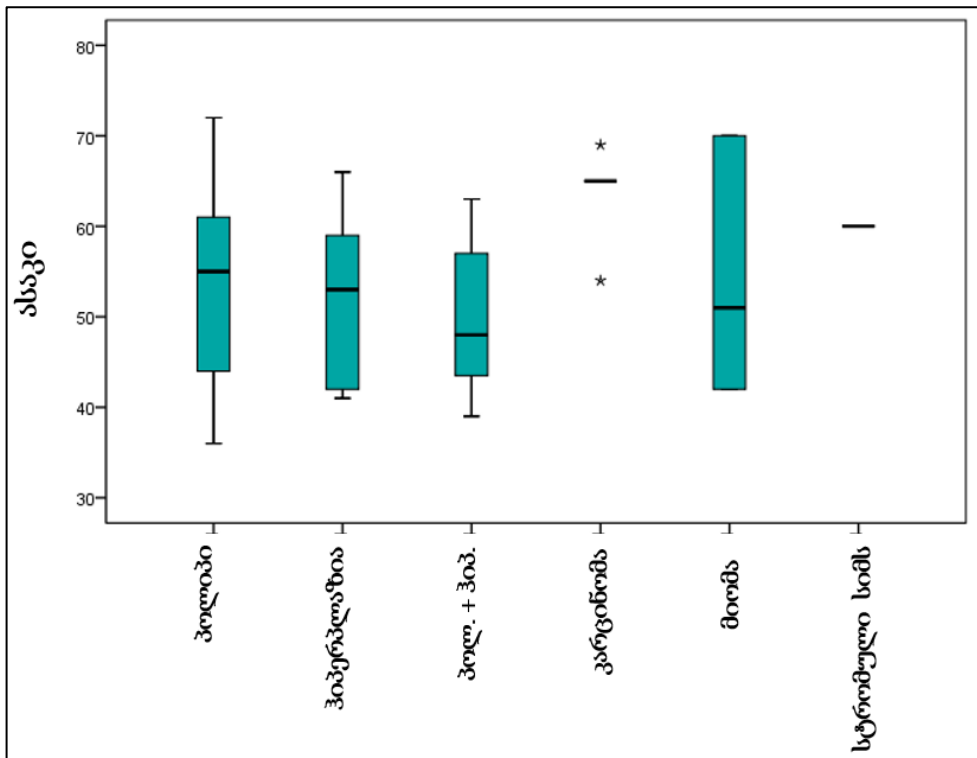
გამოკვლეული 122 პაციენტიდან, რომელთაც აღინიშნებოდათ საშვილოსნოს ტანის დაზიანება ტამოქსიფენით მკურნალობის შემდეგ 72-ს დაუდგინდა საშვილოსნოს ტანის პოლიპი, 14-ს (11.5%) ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, 24-ს (19.7%) როგორც პოლიპი, ისე ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის დიაგნოზი, 6 (5%) პაციენტში აღინიშნებოდა ენდომეტრიუმის კარცინომა, 5 (4%) პაციენტში მიომის არსებობა და მხოლოდ 1/122 (0.8%) პაციენტს დაუდგინდა დაბალი ხარისხის ენდომეტრიული სტრომული სარკომის დიაგნოზი (დიაგრამა 1). ტამოქსიფენის მიღების ხანგრძლივობა სარწმუნო დადებით კორელაციაში იყო დაზიანების არსებობასთან, კერძოდ ტამოქსიფენის ხანგრძლივი მიღება ასოცირდებოდა ენდომეტრიუმის ენდომეტროიდული კარცინომის, მიომის და ენდომეტრიული სტრომული სარკომის განვითარებასთან ( $p<0.05$ ) (დიაგრამა 2). სარწმუნო კორელაცია პაციენტის ასაკსა და საშვილოსნოს დაზიანებების განვითარებას შორის არ აღინიშნა (დიაგრამა 3).



დიაგრამა 1. საშვილოსნოს დაზიანებების სახეები ტამოქსიფენით ნამკურნალე პაციენტებში.



დიაგრამა 2. ტამოქსიფენით მკურნალობის ხანგრძლივობის განაწილება საშვილოსნოს დაზიანებების მიხედვით.



დიაგრამა 3. პაციენტთა ასაკის განაწილება საშვილოსნოს დაზიანებების მიხედვით

## 6.2. საშვილოსნოს პირველადი და მორეციდივე ლეიომიოსარკომების კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლები

საშვილოსნოს პირველადი და მორეციდივე ლეიომიოსარკომების კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლები მოცემულია #2 ცხრილში.

ცხრილი 2. პირველადი და მორეტრეციდივე ლეიომიოსარკომების კლინიკოპათოლოგიური მახასიათებლები

	პირველადი ლეიომიოსარკომა	რეციდივი
საშუალო ასაკი	58 წელი	
მედიანური ასაკი	59 წელი	
<i>pT</i>		
<i>pT1</i>	5 (24%)	na
<i>pT2</i>	5 (24%)	na
<i>pT3</i>	11 (52%)	na
სტადია		
<i>I</i>	6 (28%)	7 (33%)
<i>II</i>	5 (24%)	4 (19%)
<i>III</i>	10 (48%)	10 (48%)
ავთვისებიანობის ხარისხი		

G1	6 (28%)	na
G2	5 (28%)	na
G3	10 (48%)	na
<b>რეციდივის საშუალო დრო</b>	20 თვე	
<b>რეციდივის მედიანური დრო</b>	19 თვე	
<b>რეციდივის ლოკალიზაცია</b>		
ადგილობრივი	na	8 (38%)
ფილტვი	na	12 (57%)
ღვიძლი	na	1 (5%)

პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 58 წელს, ხოლო მედიანური ასაკი 59 წელს. პირველად ლეიომიოსარკომებში pT1 დაზიანება გამოვლინდა 5/21 (24%) შემთხვევაში, pT2 5/21 (24%) შემთხვევაში, ხოლო pT3 დაზიანება კი 11/21 (52%) შემთხვევაში. პირველად ლეიომიოსარკომებში I სტადიის დაზიანება აღინიშნებოდა 6/21 (28%) შემთხვევაში, II სტადიის დაზიანება აღინიშნებოდა 5/21 (24%) შემთხვევაში და III სტადიის დაზიანება აღინიშნებოდა 10/21 (48%) შემთხვევაში. პირველად ლეიომიოსარკომებში დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის დაზიანება აღინიშნებოდა 6/21 (28%) შემთხვევაში, საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის დაზიანება აღინიშნებოდა 5/21 (24%) შემთხვევაში და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის დაზიანება აღინიშნებოდა 10/21 (48%) შემთხვევაში. მორეციდივე ლეიომიოსარკომებში დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის დაზიანება აღინიშნებოდა 7/21 (33%) შემთხვევაში, საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის დაზიანება აღინიშნებოდა 4/21 (19%) შემთხვევაში და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის დაზიანება აღინიშნებოდა 10/21 (48%) შემთხვევაში. რაც შეეხება დაავადების რეციდივის ლოკალიზაციას - ადგილობრივი რეციდივი აღინიშნებოდა 8/21 (38%) შემთხვევაში, მეტასტაზები ფილტვში 12/21 (57%), ხოლო ღვიძლში კი მხოლოდ 1/21 (5%) შემთხვევაში. რეციდივის განვითარების ვადები მერყეობდა 7-დან 41 თვემდე. რეციდივის განვითარების საშუალო დრო იყო 20 თვე, ხოლო რეციდივის განვითარების მედიანური დრო იყო 19 თვე.

### 6.3. საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომის რეციდივის განვითარების პროგნოზული მახასიათებლები

საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში რეციდივის განვითარების კლინიკო-მორფოლოგიური მახასიათებლების გამოკვლევით გამოვლინდა, რომ პირველადი



სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი წარმოადგენს სტატისტიკურად სარწმუნო პროგნოზულ მახასიათებელს. მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხის სიმსივნეებში რეციდივისგან თავისუფალი დრო იყო 14 თვე, საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში 26 თვე, ხოლო დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში კი 24 თვე (Cox's F-Test, Grade - (1/2)  $F(10, 12) = 1.04$ ;  $p = 0.47$ ; Grade - (1/3)  $F(15, 17) = 2.9$ ;  $p = 0.016$ ; Grade - (2/3)  $F(14, 16) = 2.7$ ;  $p = 0.027$ ).

**ცხრილი 3.** რეციდივის განვითარების საშუალო დრო ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით.

ავთვისებიანობის ხარისხი	მედიანური დრო (თვე)	პაციენტთა რაოდენობა
G1	25.0 (Mean 26.0; SD +/-10.93 )	6
G2	26.0 (Mean 26.4; SD +/-11.71)	5
G3	15.00 (Mean 14.1; SD +/-4.38)	10

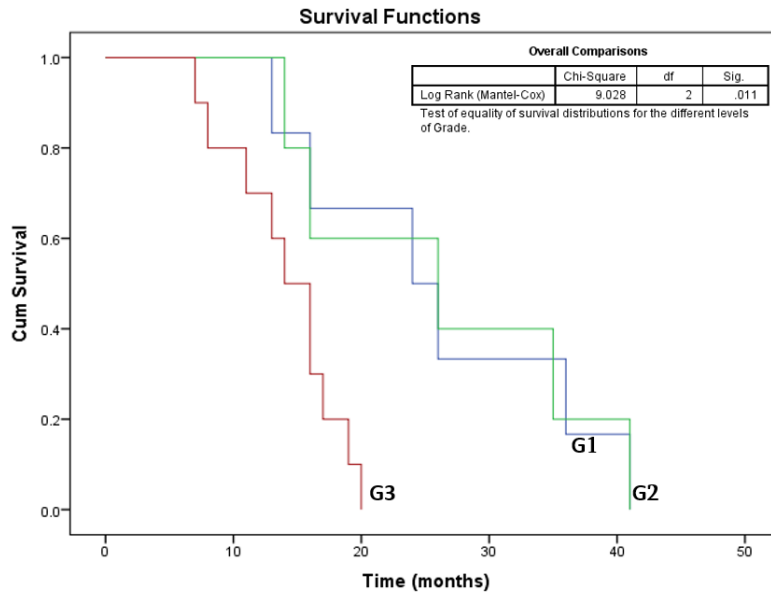
**ცხრილი 4.** სტატისტიკური სარწმუნოება Cox's F-Test-ის მიხედვით (p value)

ავთვისებიანობის ხარისხი	Cox's F-Test		
	1	2	3
<b>G1</b>		<b><math>F=1.03</math>; <math>p = 0.47</math></b>	<b><math>F=2.9</math>; <math>p = 0.016</math></b>
<b>G2</b>			<b><math>F=2.7</math>; <math>p = 0.027</math></b>
<b>G3</b>			

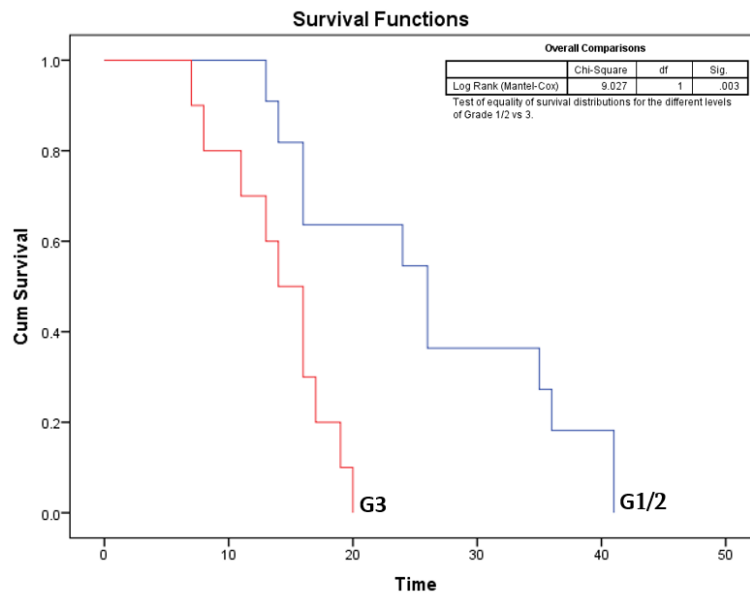
სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი  $p < 0.5$

Kaplan Meier-ის რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ანალიზით ასევე გამოვლინდა, რომ პირველადი სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი საწმუნოდ ასოცირდება რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ხანგრძლივობასთან (Log-rank  $p=0.011$ ). მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების შემთხვევაში ( $p=0.03$ ). რაც შეეხება დაბალი და საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებს მათ შორის რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნო არაა. Kaplan Meier-ის რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ანალიზის შედეგები მოცემულია დიაგრამებზე #4 და 5.

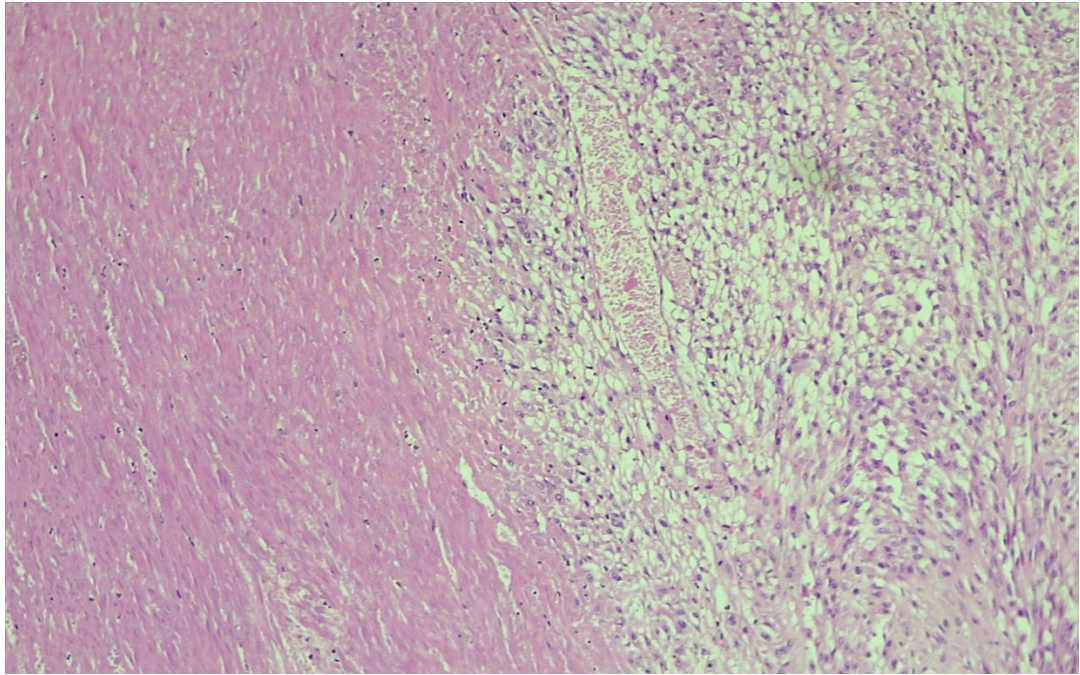
ჩვენ ასევე შევისწავლეთ ისეთი პროგნოზული მახასიათებლები როგორებიცაა ასაკი და პირველადი სიმსივნის ზომა, თუმცა არც ერთი აღნიშნული მახასიათებელი სარწმუნოდ არ ასოცირდებოდა რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ხანგრძლივობასთან.



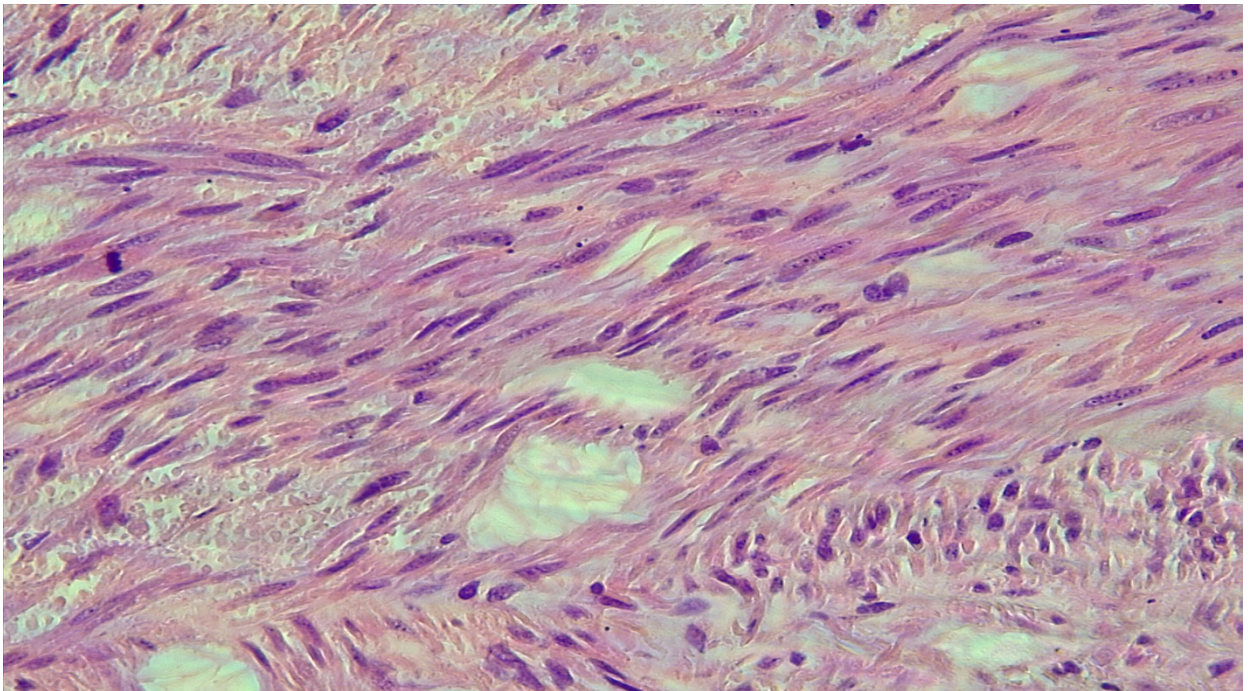
**დიაგრამა 4.** Kaplan Meier-ის რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ანალიზის შედეგები დაბალი (G1), საშუალო (G2) და მაღალი (G3) ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში.



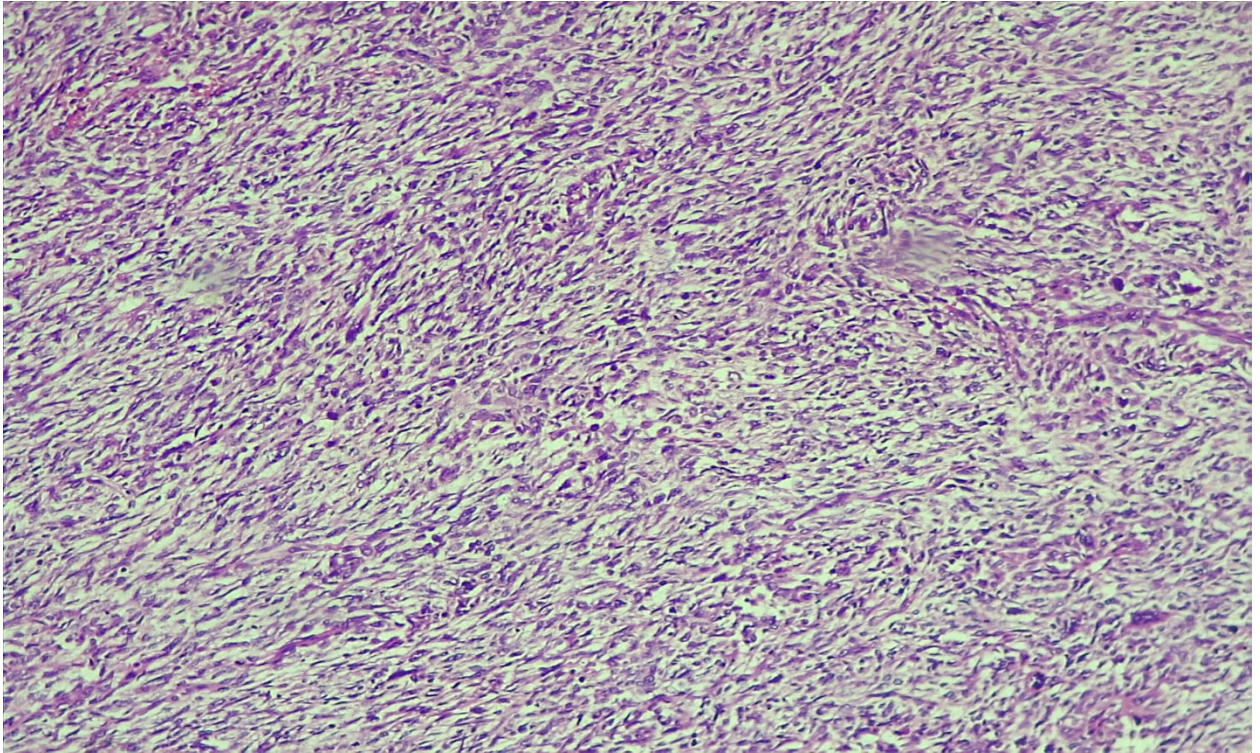
**დიაგრამა 5.** Kaplan Meier-ის რეციდივისგან თავისუფალი გადარჩენადობის ანალიზის შედეგები დაბალი (G1)/საშუალო (G2) (დაჯგუფებული) და მაღალი (G3) ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში.



**სურათი 1.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი, Grade 1 . ნეკროზით მარცხნივ და მარჯვნივ დაბალი ბირთვული ატიპიის უჯრედების პროლიფერატი. ოკ 10 x ობ 20.



**სურათი 2.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი, Grade 1. მაღალდიფერენცირებული სტრუქტურები, მიტოზურად აქტიური მიოციტი. ოკ .10 ობ 20.



**სურათი 3.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი. Grade 2, სიმსივნე ნეკროზის გარეშეა. უხვუჯრედულია. მაღალია მიტოზური აქტივობა. 10 მხედველობის ველში ნანახია 25 მეტი მიტოზი. ოკ 10 X ობ 10

მრავალპარამეტრიანი COX Proportional Hazards მოდელის გაანალიზებით, რომელშიც ასევე შეტანილი იყო პაციენტის ასაკი და სიმსივნის ზომა, გამოვლინდა, რომ საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების ავთვისებიანობის ხარისხი წარმოადგენს ერთადერთ სარწმუნო პროგნოზულ მახასიათებელს, რომელიც მიუთითებს რეციდივის განვითარების მაღალი რისკის არსებობის შესახებ (ცხრილი #5).

**ცხრილი 5.** COX Proportional Hazards მოდელით ანალიზის შედეგები

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Age	-.023	.024	.889	1	.346	.978	.933	1.025
pT	.289	.619	.219	1	.640	1.336	.397	4.491
Grade	.851	.375	5.141	1	.023	2.343	1.122	4.890

#### 6.4. საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში შორეული მეტასტაზების განვითარების პროგნოზული მახასიათებლები

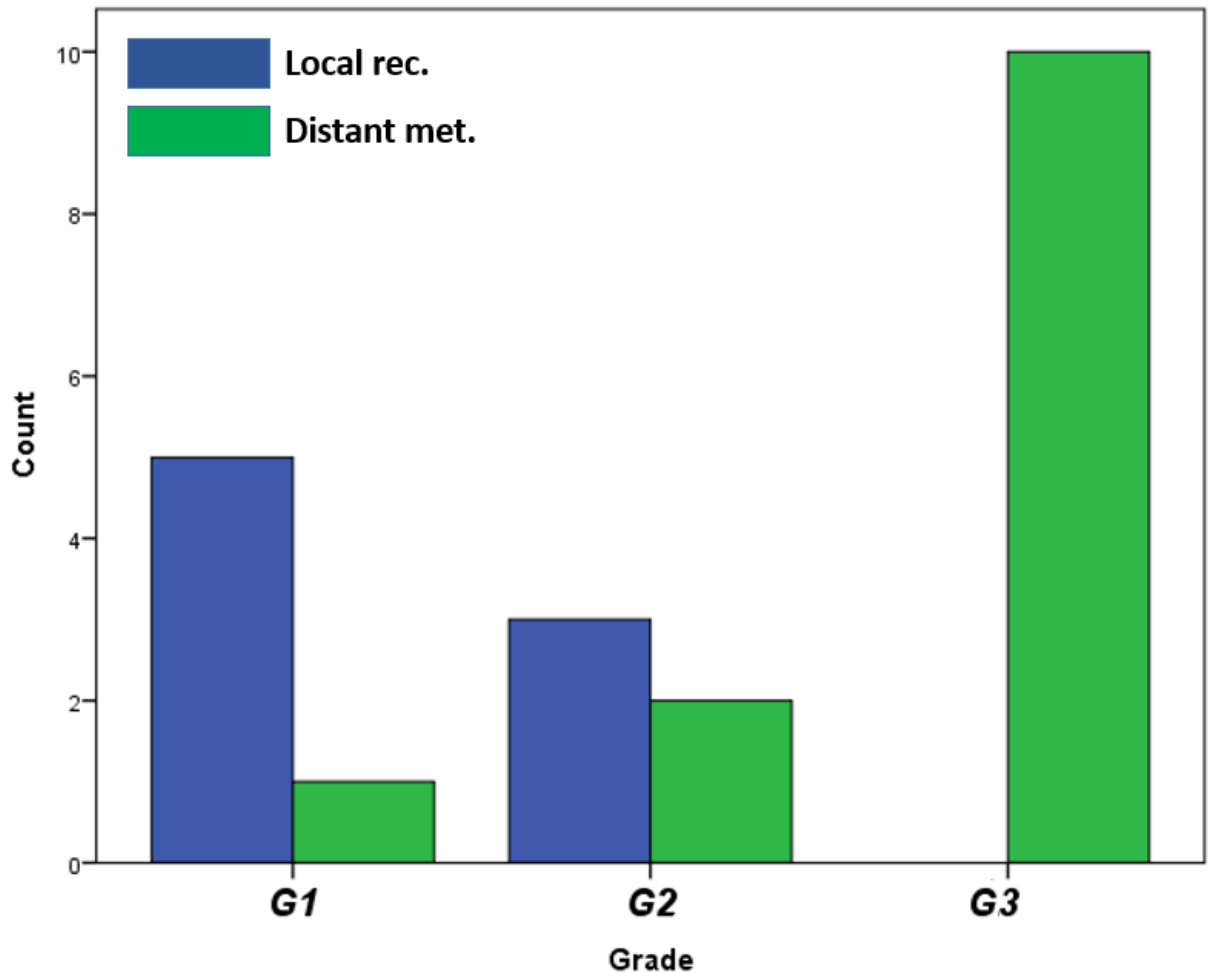
კორელაციური ანალიზის შედეგად გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხსა და შორეული მეტასტაზების განვითარების ალბათობასთან (Spearman Rank Order Correlations - 0.76,  $p < 0.0013$ ). რომელიც ასევე დადასტურდა ჯგუფებში Chi-squared სტატისტიკური ტესტით (Pearson Chi-square  $p = 0.002$ ) (ცხრილი #6).

ცხრილი 6. Pearson Chi-square კროს-ტაბულაციის შედეგები

**Grade \* Recurrence site Crosstabulation**

Count		Recurrence site		Total
		Local	Distant	
Grade	G1	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6
	G2	3 (60%)	2 (40%)	5
	G3	0 (0%)	10 (100%)	10
Total		8	13	21

დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის რეციდიული სიმსივნის 6 შემთხვევიდან 5 (83,3%) აღინიშნა ლოკალური რეციდივი და მხოლოდ 1 (16,7%) შემთხვევაში დადგინდა შორეული მეტასტაზი, საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში 3/5 (60%) შემთხვევაში აღინიშნებოდა ლოკალური რეციდივის და 2/5 (40%) შემთხვევაში კი შორეული მეტასტაზის განვითარება. რაც შეეხება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებს ყველა 10/10 (100%) შემთხვევაში აღინიშნებოდა შორეული მეტასტაზების განვითარება. აღნიშნული შედეგების გრაფიკული გამოსახულება მოცემულია #5 დიაგრამაზე.



დიაგრამა 6. ლოკალური რეციდივის და შორეული მეტასტაზების განაწილება საშვილოსნოს პირველადი ლეიომიოსარკომების ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით.

### 6.5. საშვილოსნოს პირველადი და მორეციდივე ლეიომიოსარკომების ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები

საშვილოსნოს პირველადი და მორეციდივე ლეიომიოსარკომების ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლების შედარებითმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ავთვისებიანობის ხარისხი პირველად დაზიანებებში მაღალ სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია მორეციდივე დაზიანებების ავთვისებიანობის ხარისხთან (Spearman's rank  $r=.89$ ,  $p<0,0001$ ). იგივე შედეგები გამოვლინდა Chi-squared სტატისტიკური ტესტით (Pearson Chi-square  $p<0,0001$ ) (ცხრილი #7).

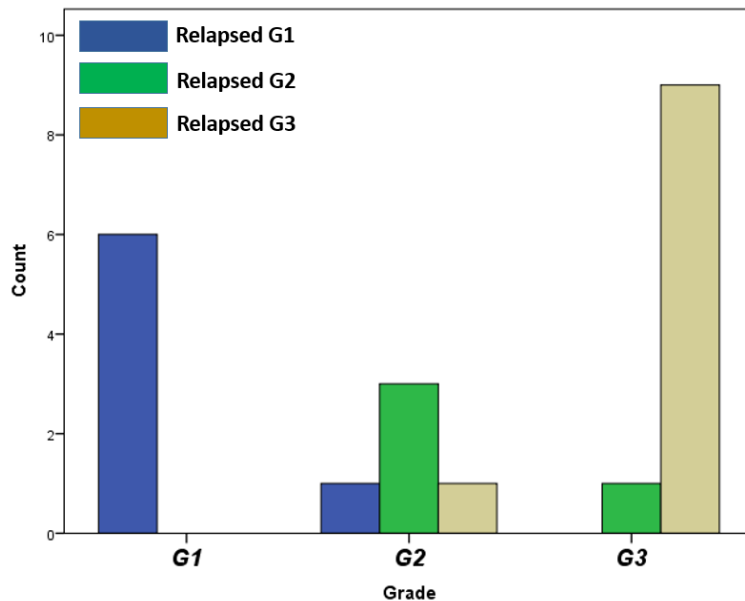
**ცხრილი 7. Pearson Chi-square კროს-ტაბულაციის შედეგები**

**Grade \* Grade Recidiv Crosstabulation**

Count		Grade Recidiv			Total
		G1	G2	G3	
Grade	G1	6 (100%)	0	0	6
	G2	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	5
	G3	0	1 (10%)	9 (90%)	10
Total		7	4	10	21

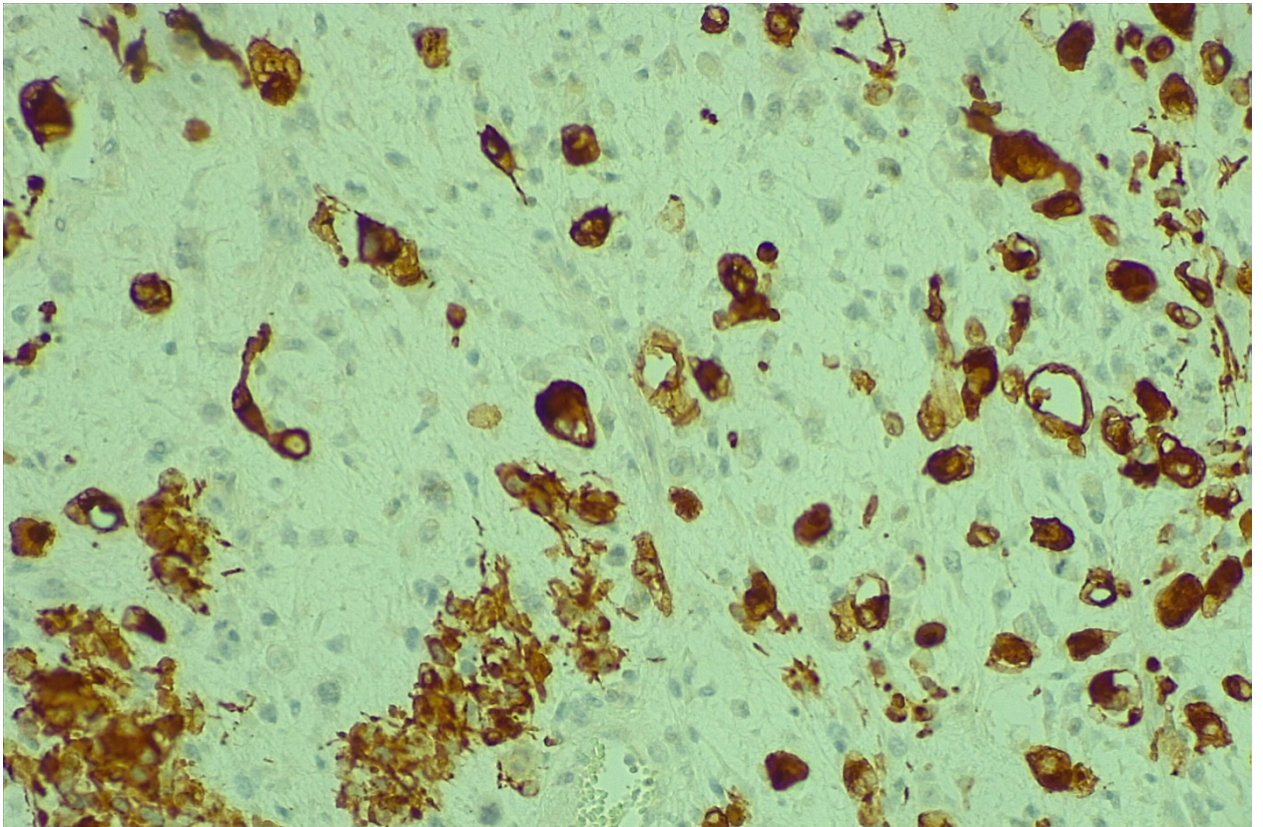
მორეციდივე დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომის 6 შემთხვევიდან 6(100%)-ში პირველად და რეციდიულ სიმსივნეში დიფერენციაციის ხარისხი აღმოჩნდა იდენტური, საშუალო ხარისხის G2 ტიპის ლეიომიოსარკომის 5 შემთხვევიდან რეციდიული სიმსივნის დაბალი ავთვისებიანობის ხარისხი დადგინდა 1(20%) , საშუალო G2 3(60%) და მაღალი ავთვისებიანობის G3 1(20%) შემთხვევაში. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის G3 ლეიომიოსარკომების 10 შემთხვევიდან რეციდივში დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობა არ გამოვლინდა არც ერთ შემთხვევაში, საშუალო G2 დადგინდა 1(10%) , ხოლო მაღალი ავთვისებიანობის G3 -9 (90%) პაციენტთან.

პირველად და მორეციდივე სიმსივნეებში ავთვისებიანობის ხარისხის განაწილება მოცემულია #7 დიაგრამაზე.



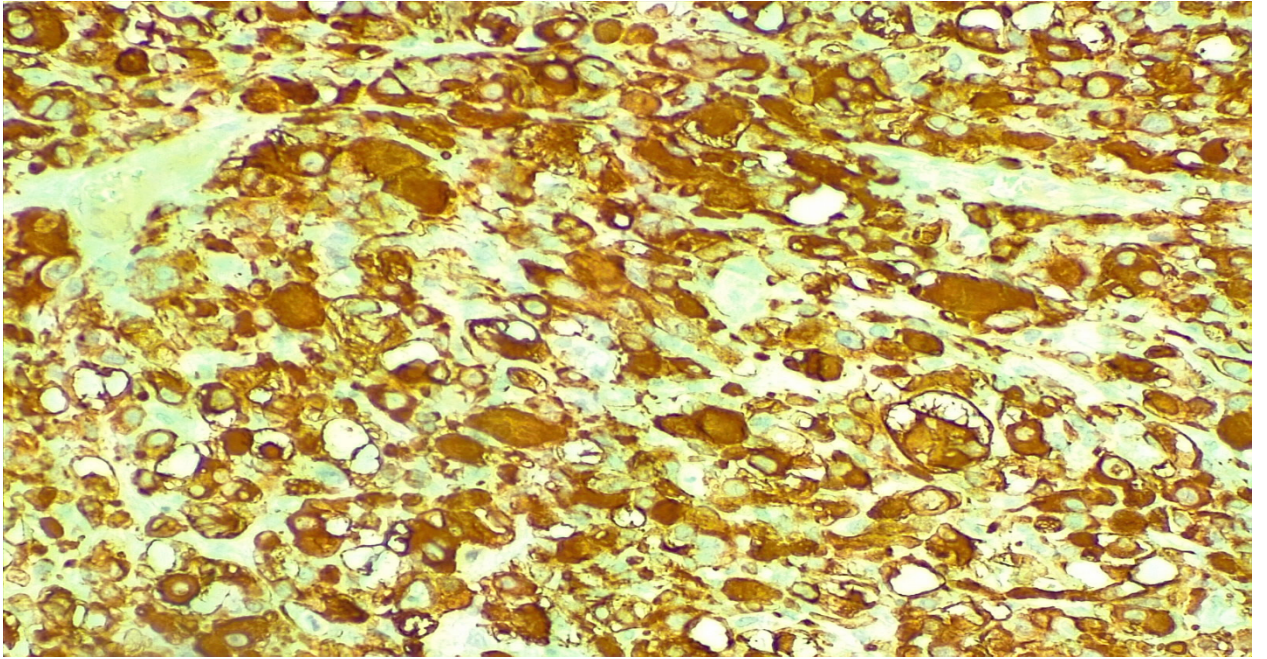
**დიაგრამა 7. ავთვისებიანობის ხარისხის განაწილება საშვილოსნოს პიველად და მორეციდივე ლეიომიოსარკომებში.**

საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ანალიზმა პირველად და მორეციდივე სიმსივნეებში აჩვენა, რომ დესმინის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია პირველად სიმსივნეებში სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია დესმინის ექსპრესიასთან მორეციდივე სიმსივნეებში (Spearman's rank  $r=.46$ ,  $p=0,035$ ). ხოლო alpha-SMA-ს ექსპრესია უმნიშვნელოდ მცირდება მორეციდივე სიმსივნეებში პირველადთან შედარებით.

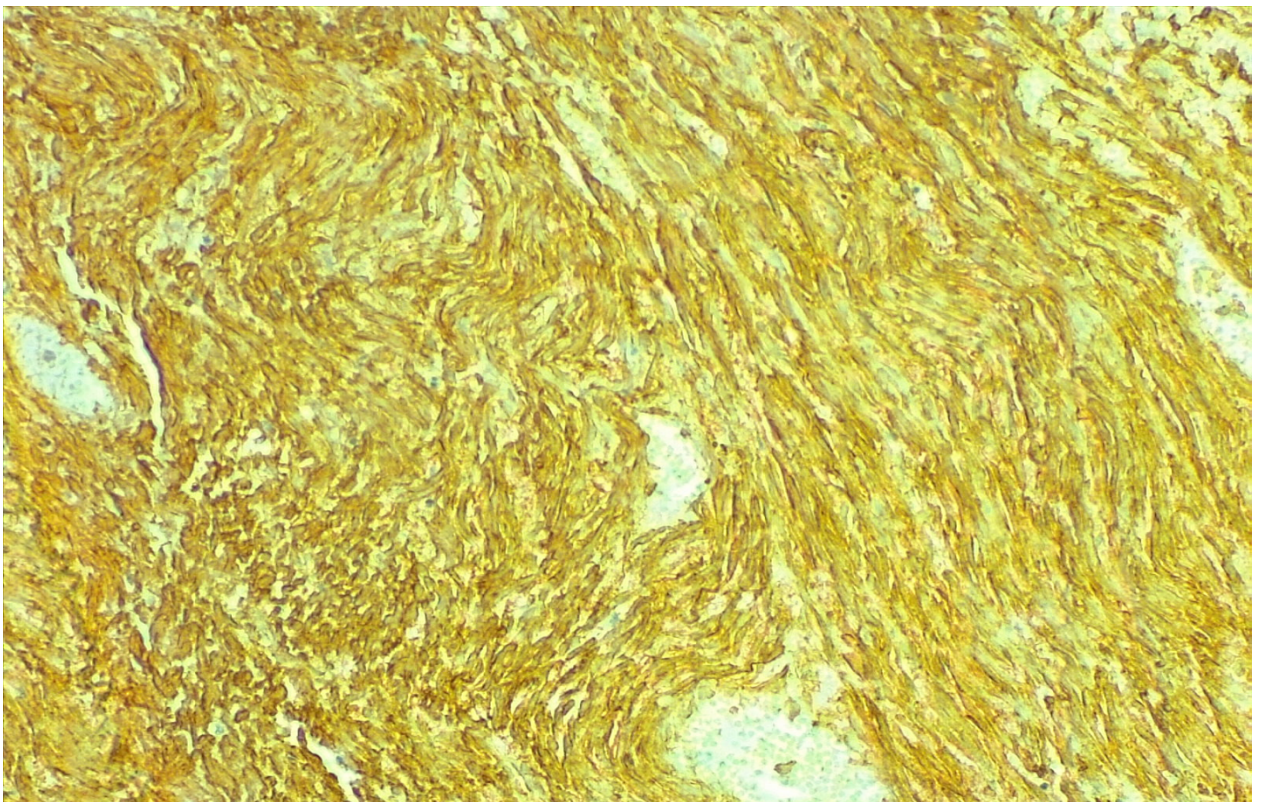


**სურათი 4.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი, Grade 3. სიმსივნის დიამეტრი 8 სმ; შეღებვა იმუნოჰისტოქიმიური. DESMIN, Novocastra; clone DE-R-11, რაბდოიდური დიფერენცირების უბნები. ოკ 10 X ობ. 20.





**სურათი 5.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი, Grade 3. სიმსივნის დიამეტრი 8 სმ; შეღებვა იმუნოჰისტოქიმიური. DESMIN, Novocastra; clone DE-R-11, რაბდოიდური დიფერენცირების უბნები. ოკ 10 X ობ. 40



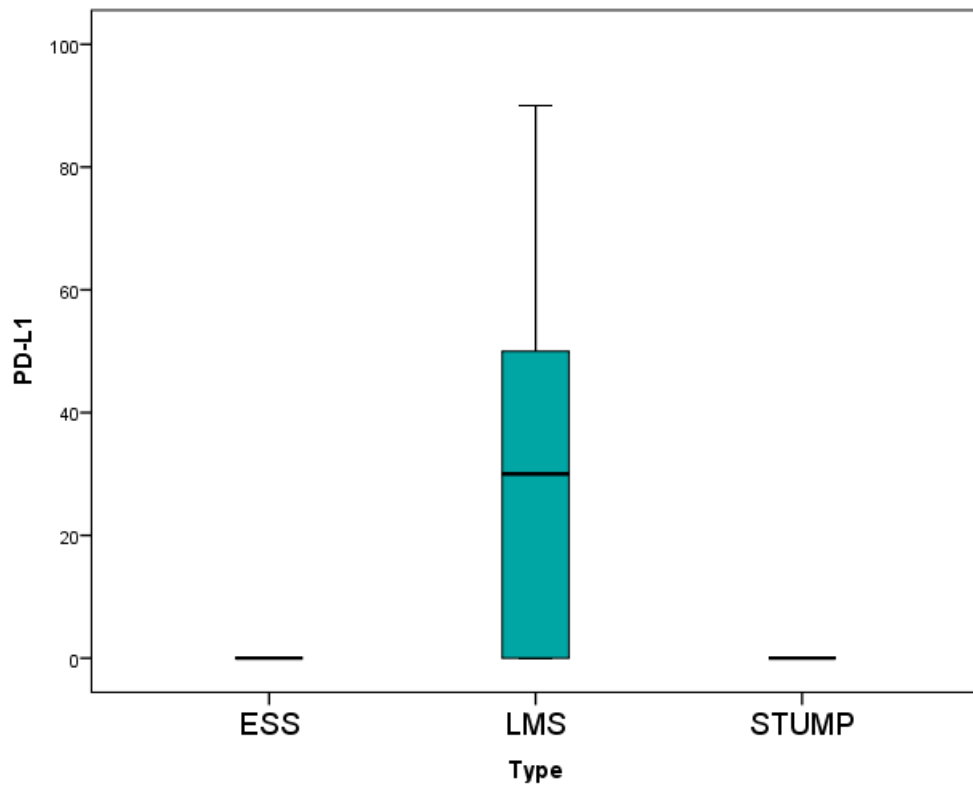
**სურათი 6.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი. იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვა. SMA , ( clone asm-1); მარკერის მკვეთრი ექსპრესია. ოკ 10 X ობ 20.

## 6.6. PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის და ავთვისებიანობის მეზენქიმურ სიმსივნეებში

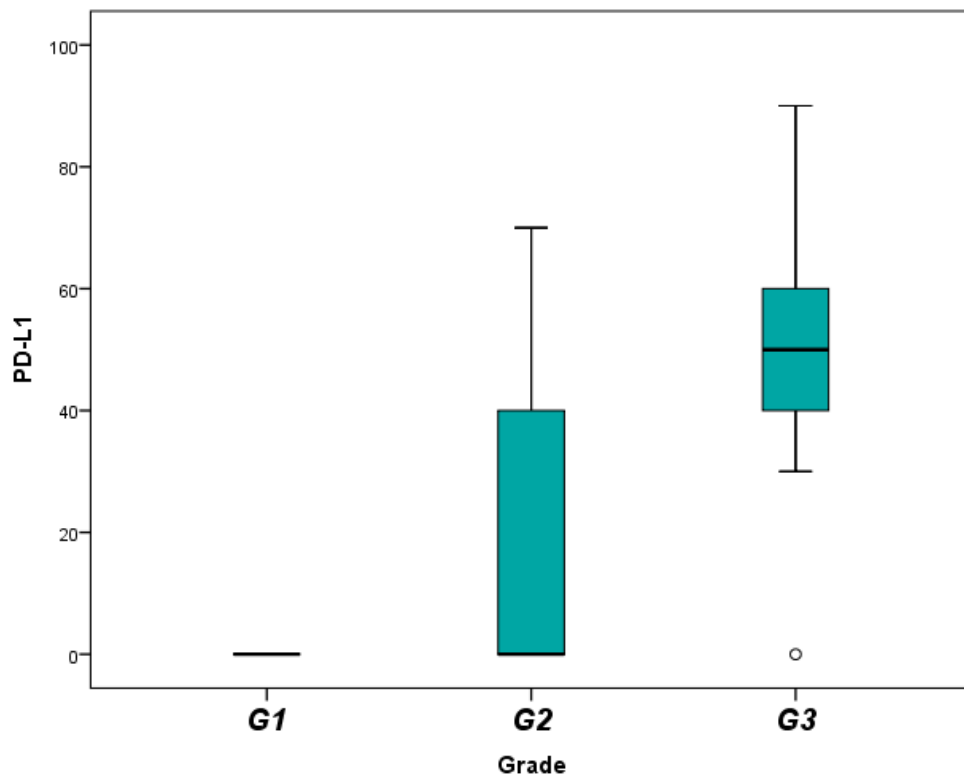
PD-L1-ის ექსპრესია იმუნოჰისტოქიმიურად შესწავლილი იქნა 51 კლინიკურ შემთხვევაში, რომელთაგან 28/51 (55%) ავადმყოფს ჰქონდა ლეიომიოსარკომა, 8/51 (16%) იყო STUMP და 15/51-ს (29%) შემთხვევა ენდომეტრიული სტრომული სარკომა. ენდომეტრიული სტრომული სარკომების 11 (73%) შემთხვევა იყო დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის, ხოლო 4/15 (27%) შემთხვევა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის. არც ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებისა და არც გაურკვეველი ავთვისებიანი პოტენციალის გლუვი კუნთის სიმსივნის (STUMP)-ის არც ერთ შემთხვევაში PD-L1-ის ექსპრესია არ გამოვლინდა (დიაგრამა #8). ლეიომიოსარკომების დროს PD-L1-ის ექსპრესია გამოვლინდა 17/28 (61%) შემთხვევაში. PD-L1-ის ექსპრესია ლეიომიოსარკომებში ცვალებადობდა 20-დან 90%-მდე. იგი სტატისტიკურად სარწმუნო დადებით კორელაციაში იყო ლეიომიოსარკომების ავთვისებიანობის ხარისხთან (Spearman's  $r=0.79$ ,  $p<0.0001$ ). კერძოდ საერთოდ არ ვლინდებოდა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში და პროგრესულად იზრდებოდა საშუალო და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში (დიაგრამა #7).

PD-L1-ის გამოკვლევის შედეგებმა საშვილოსნოს მეზენქიმურ სიმსივნეებში აჩვენა მისი სტატისტიკურად სარწმუნო ნეგატიური კორელაცია ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების (ER, PR) იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპრესიასთან (Spearman's  $r=-0.52$ ,  $p<0.0001$  და  $r=-0.64$ ,  $p<0.0001$  შესაბამისად). კერძოდ არც ერთ ER და PR პოზიტიურ სიმსივნეში არ აღინიშნებოდა PD-L1-ის ექსპრესია.

PD-L1-ის ექსპრესია კავშირში არ იყო დესმინის და alpha-SMA-ს ექსპრესიასა და ასევე Cyclin-D1-თან. PD-L1-ის კორელაციური ანალიზის შედეგები მოცემულია #8 ცხრილში.



დიაგრამა 8. PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის მეზენქიმურ დაზიანებებში



დიაგრამა 9. PD-L1-ის ექსპრესიის განაწილება სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში

ცხრილი 8. PD-L1-ის კორელაციური ანალიზის შედეგები

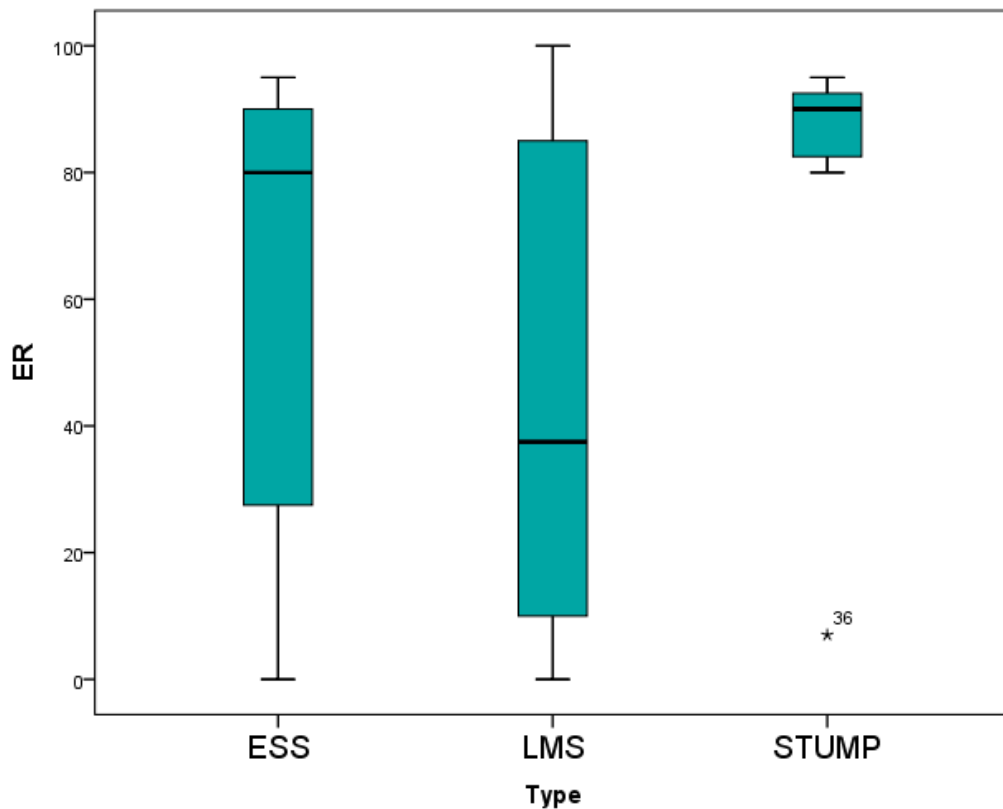
Correlations			PD-L1
Spearman's rho	Grade	Correlation Coefficient	.790**
		Sig. (2-tailed)	.000
		N	43
	ER	Correlation Coefficient	-.519**
		Sig. (2-tailed)	.000
		N	51
	PR	Correlation Coefficient	-.638**
		Sig. (2-tailed)	.000
		N	51
	Desmin	Correlation Coefficient	.194
		Sig. (2-tailed)	.213
		N	43
	alpha-sma	Correlation Coefficient	.088
		Sig. (2-tailed)	.575
		N	43
Cyclin D1	Correlation Coefficient	-.201	
	Sig. (2-tailed)	.158	
	N	51	

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

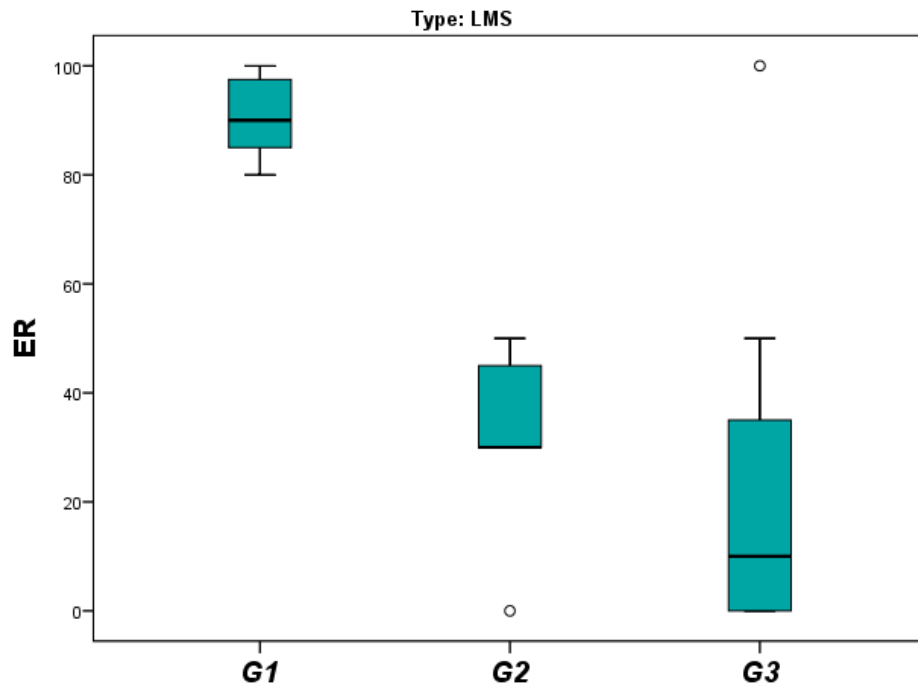
### 6.7. ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის ავთვისებიანობის ხარისხის მეზენქიმურ სიმსივნეებში

ჰორმონული რეცეპტორის ER-ის ექსპრესია სხვადასხვა ხარისხით გამოვლინდა საშვილოსნოს ყველა შესწავლილ მეზენქიმურ დაზიანებათა 90%-ში. ER-ის ყველაზე მაღალი ექსპრესია აღინიშნებოდა გაურკვეველი ავთვისებიანი პოტენციალის გლუვი კუნთის სიმსივნე (STUMP)-ში (Mean rank = 34.75), საშუალო ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში (Mean rank = 27,67) და ყველაზე დაბალი ექსპრესია ლეიომიოსარკომებში (Mean rank = 22,61). თუმცა ეს განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (დიაგრამა #10).

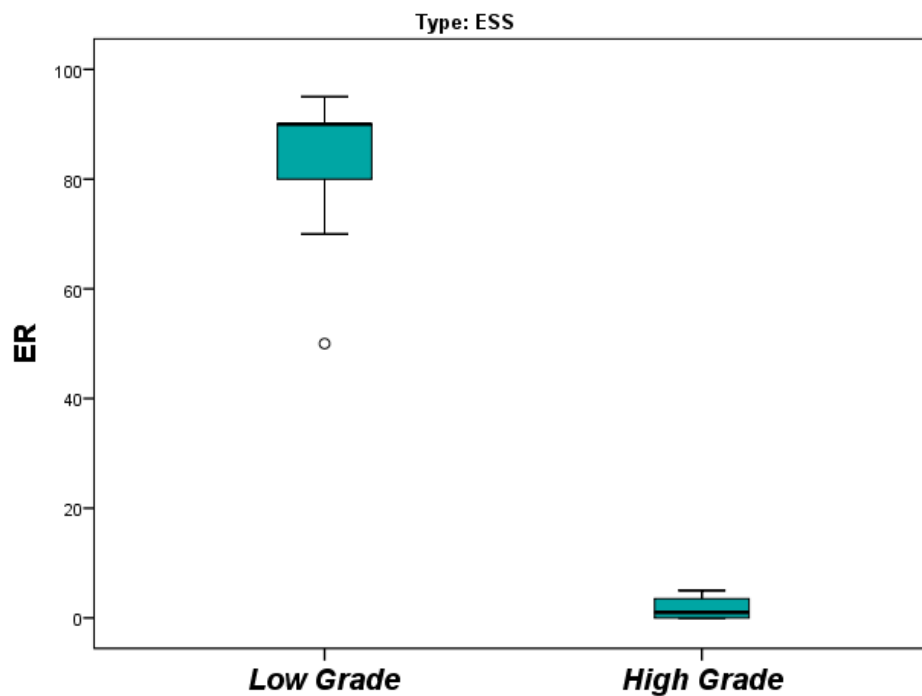


**დიაგრამა 10.** ER-ის ექსპრესიის განაწილება საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის მეზენქიმურ სიმსივნეებში, ESS, ენდომეტრიული სტრომული სარკომა, LMS, ლეიომიოსარკომა, STUMP, ატიპური გლუვკუნთოვანი სიმსივნე ავთვისებიანობის გაურკვეველი პოტენციალით

რაც შეეხება ER-ის ექსპრესიას ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით, გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება როგორც ლეიომიოსარკომებში, ისე ენდომეტრიულ სტრომულ სიმსივნეებში. კერძოდ ER-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად დაბალი იყო საშუალო და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებთან შედარებით (Kruskal-Wallis  $p=0.001$ ) (დიაგრამა #11). ER-ის ექსპრესია ასევე სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდებოდა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებთან შედარებით (Kruskal-Wallis  $p=0.003$ ) (დიაგრამა #12).

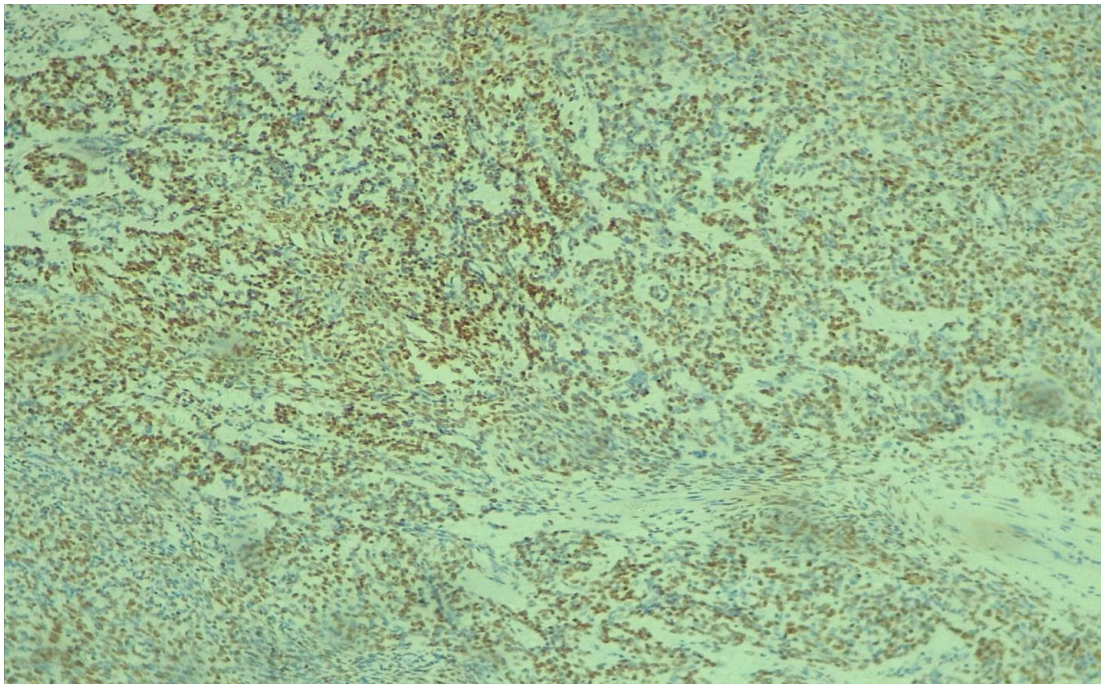


**დიაგრამა 11.** ER-ის ექსპრესიის განაწილება საშვილოსნოს სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში

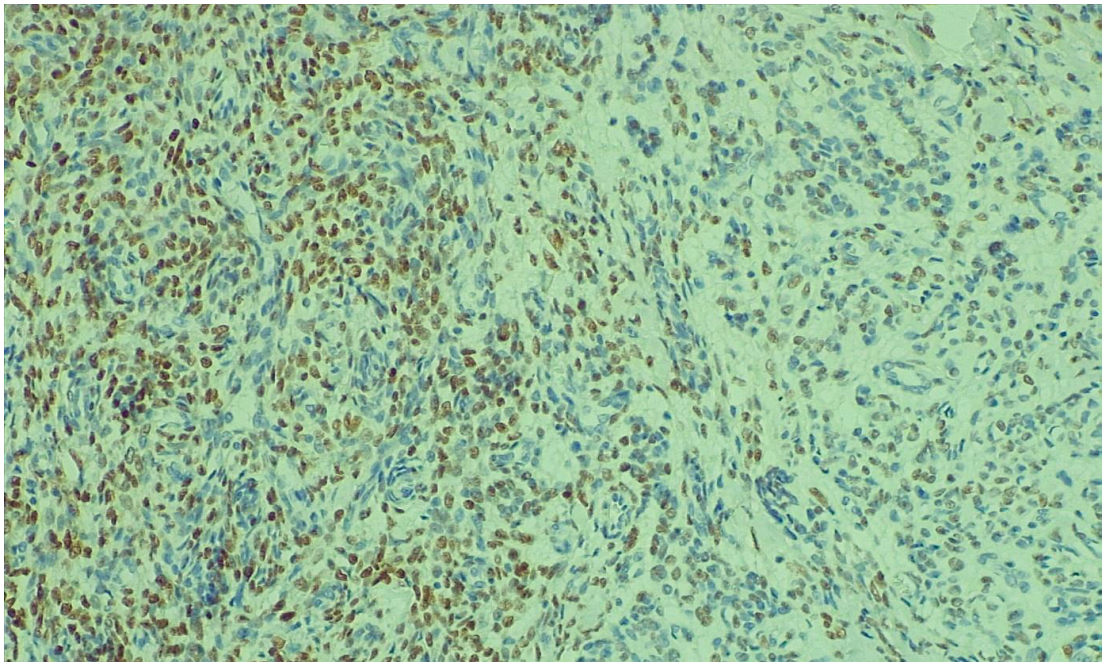


**დიაგრამა 12.** ER-ის ექსპრესიის განაწილება დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში.

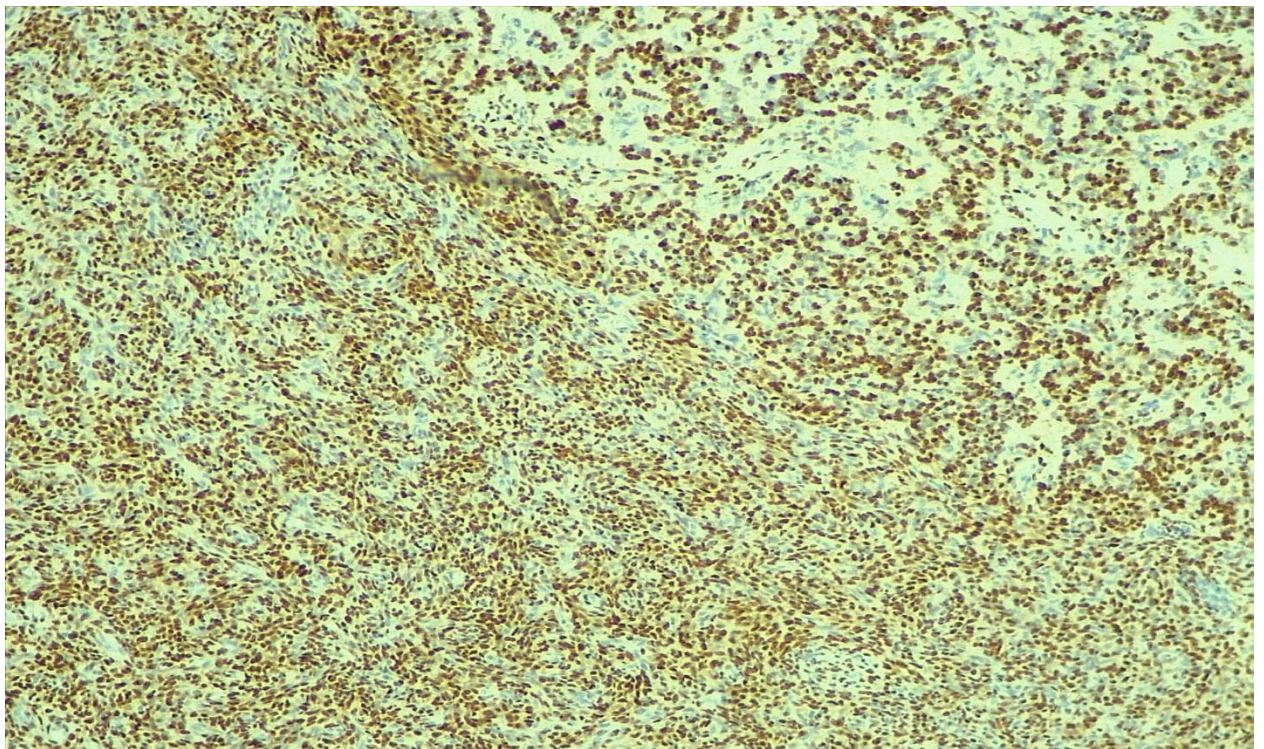
ჰორმონული რეცეპტორის PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით გამოვლინდა, რომ მისი ექსპრესია აღნიშნება საშვილოსნოს შესწავლილი მეზენქიმური სიმსივნეების 82%-ში. PR-ის ყველაზე მაღალი ექსპრესია აღნიშნებოდა STUMP-ში (Mean Rank = 37.81), საშუალო - ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში (Mean Rank = 29.93) და ყველაზე დაბალი ექსპრესია - ლეიომიოსარკომებში (Mean Rank = 20.52). აღნიშნული განსხვავება იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (Kruskal-Wallis  $p=0.006$ ) (დიაგრამა #12). დადგინდა PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის სტატისტიკურად სარწმუნო ნეგატიური კავშირი დაზიანებების ავთვისებიანობის ხარისხთან, როგორც ლეიომიოსარკომებში (Kruskal Wallis  $p<0.0001$ ), ისე ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში (Kruskal Wallis  $p<0.002$ ). აღნიშნული მონაცემების გრაფიკული გამოსახულება მოცემულია დიაგრამებზე #13 და #14 დიაგრამებზე .



**სურათი 7.** ენდომეტრიული სტრომული სარკომა; იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი. ესტროგენ რეცეპტორი -ER, Novocastra ( Clone 6F11) მოზაიკური ჩართვა ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომაში. ოკ 10 X ობ.10.

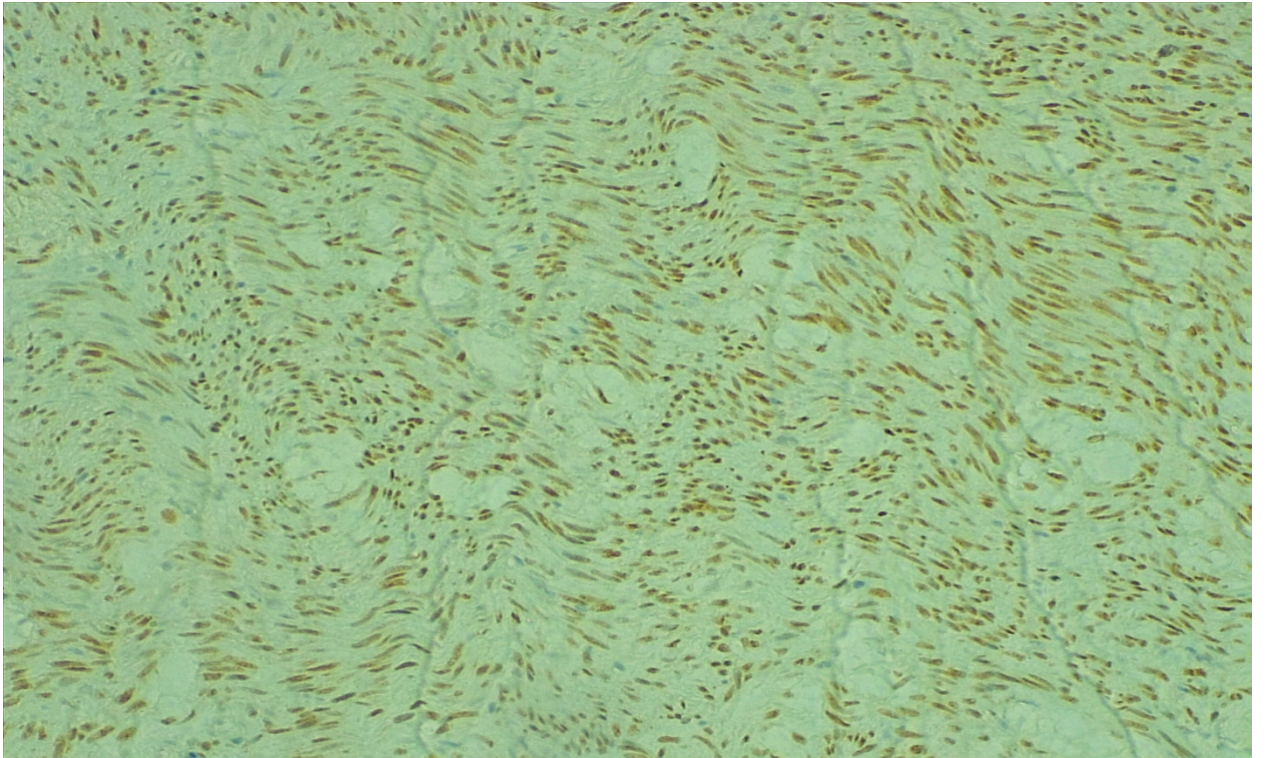


**სურათი 8.** ენდომეტრიული სტრომული სარკომა; იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი. ესტროგენ რეცეპტორი -ER, Novocastra ( Clone 6F11); მარკერის ექსპრესია მკვეთრია მონომორფული ატიპიურ უჯრედებში. მარკერის ექსპრესიის ინტენსიობა და ჩართვის სიხშირე იკლებს შედარებით დიდი მალე ბირთვ -ციტოპლაზმური ინდექსის მქონე უჯრედების ბირთვებში. ოკ 10 X ოზ 20

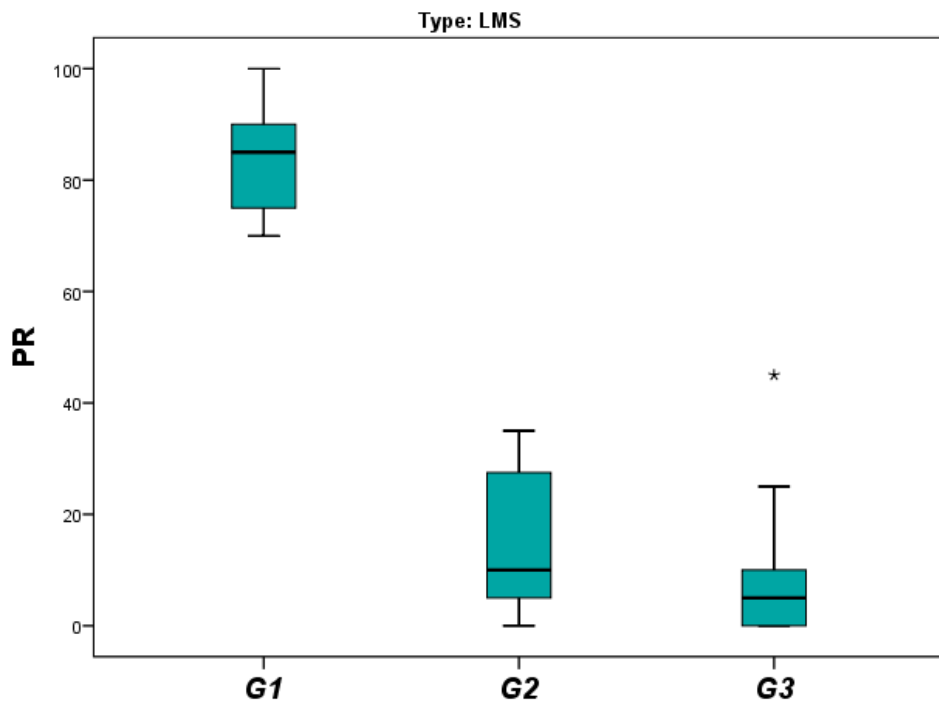


**სურათი 9.** ენდომეტრიული სტრომული სარკომა; იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი; პროგესტერონის რეცეპტორები Novocastra PR (clone 16); მარკერის მკვეთრი ექსპრესია სიმსივნური უჯრედების ბირთვებში. ოკ 10 X ოზ 20.

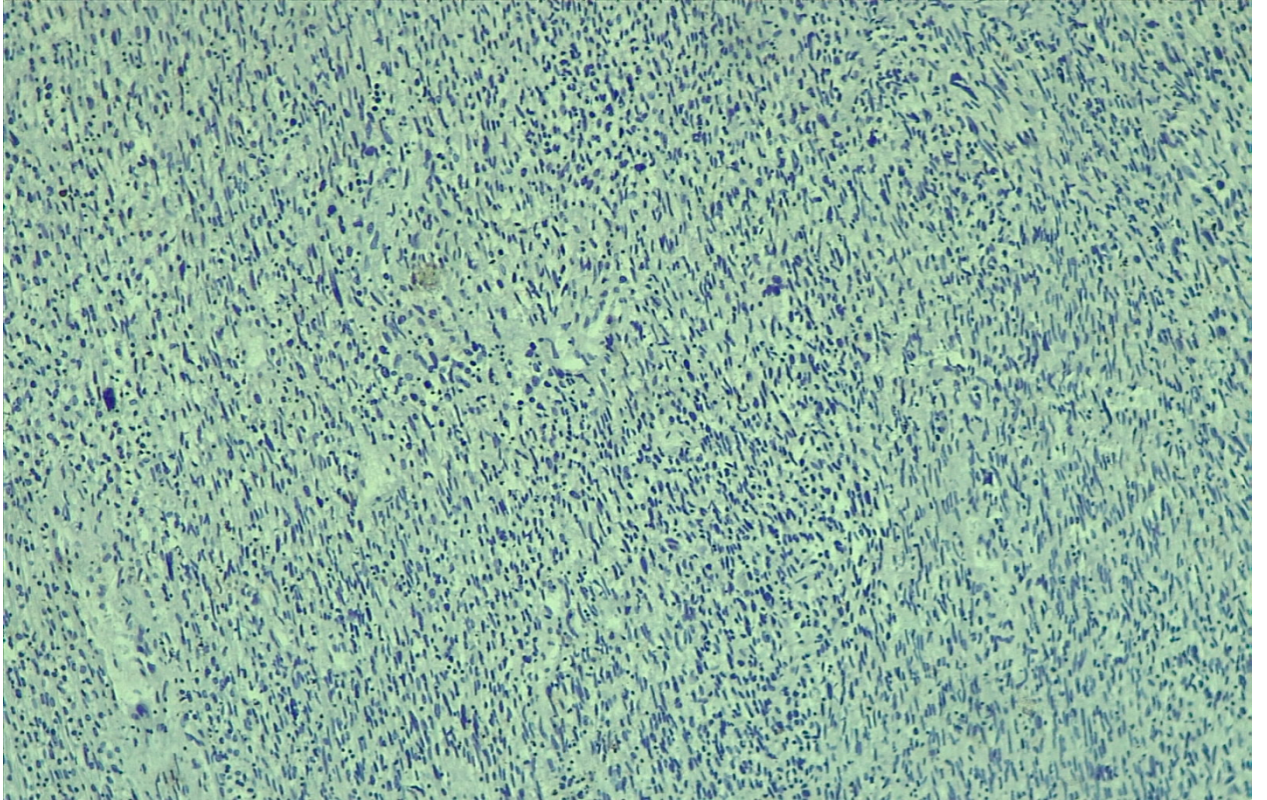




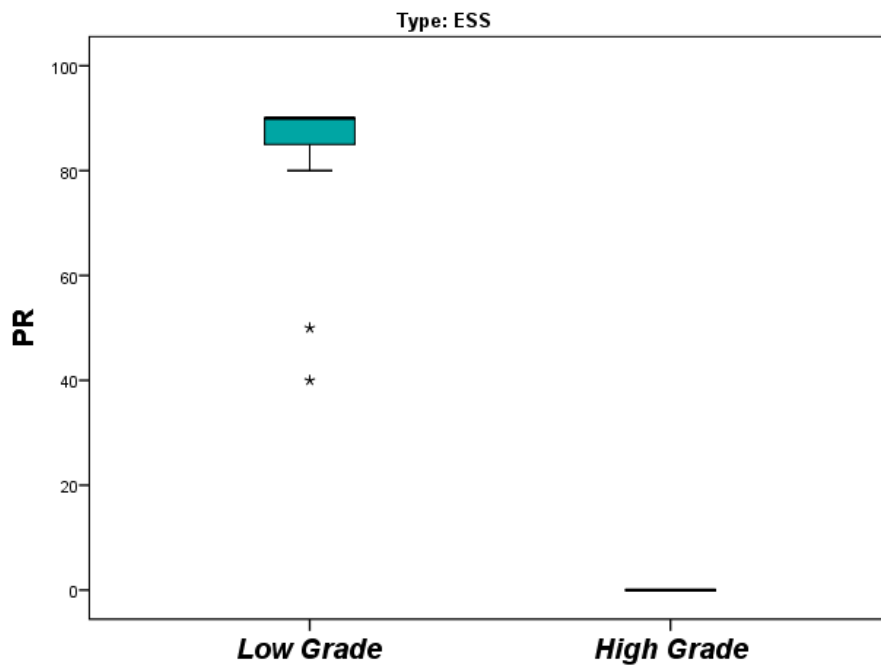
სურათი 10. ლეიომიოსარკომა, ინტრამურულიკვანძი. იმუნოჰისტოქიმიურიშედეგვა. ER, Clone 6F11; მარკერის მკვეთრი და ზომიერი ექსპრესია.ოკ 10 X ოზ 10



დიაგრამა 13. PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის განაწილება სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში.



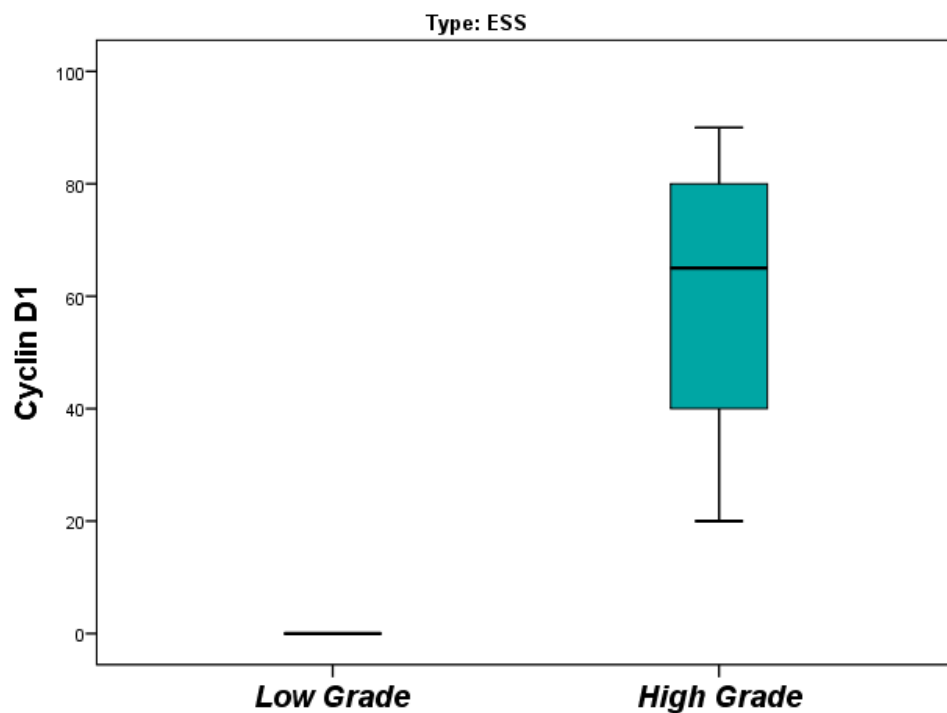
**სურათი 11.** ლეიომიოსარკომა, ინტრამურული კვანძი. Grade 2; იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი, PR Novocastra PR (clone 16); ნეგატიური ექსპრესია, ოკ 10 X ოზ 40.



**დიაგრამა 14.** PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის განაწილება დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში.

## 6.8. Cyclin D1-ის ექსპრესია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის და ავთვისებიანობის მეზენქიმურ სიმსივნეებში

საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის და ავთვისებიანობის მეზენქიმურ სიმსივნეებში Cyclin D1-ის იმუნოჰისტოქიმიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ იგი ექსპრესირებს მხოლოდ მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში. რაც შეეხება ლეიომიოსარკომებს, STUMP-ს და დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებს Cyclin D1 სრულიად ნეგატიურია (დიაგრამა #15). შესაბამისად აღინიშნება Cyclin D1-ის სარწმუნო ნეგატიური კორელაცია ესტროგენის რეცეპტორებთან და დადებითი კორელაცია პროგესტერონთან და ავთვისებიანობის ხარისხთან ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში (ცხრილი #9).



დიაგრამა 15. Cyclin D1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის განაწილება დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში.

**ცხრილი 9.** Cyclin D1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის კორელაცია  
ავთვისებანობის ხარისხთან, ER/PR-თან ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში

<b>Correlations</b>				<b>ER</b>	<b>PR</b>	<b>Grade</b>
Type						
ESS	Spearman's rho	Cyclin D1	Correlation Coefficient	-.775**	-.829**	.985**
			Sig. (2-tailed)	.001	.000	.000
			N	15	15	15
		ER	Correlation Coefficient		.907**	-.784**
			Sig. (2-tailed)		.000	.001
			N		15	15
		PR	Correlation Coefficient			-.842**
			Sig. (2-tailed)			.000
			N			15

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

## 7. განსჯა

საშვილოსნოს მეზენქიმური ავთვისებიანი სიმსივნეების კლინიკური მიმდინარეობის, ჰისტოლოგიური შენების თავისებურებების, სხვადასხვა პროგნოზული ფაქტორების კომპლექსური შესწავლის საფუძველზე ნაშრომში დადგენილია; ა) ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტთა შორის საშვილოსნოს სარკომის განვითარების რისკი და სიხშირე, ბ) საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომის რეციდივის განვითარების რისკ-ფაქტორები სხვადასხვა პროგრესული მახასიათებლის შესწავლის გზით, გ) PDL-1 -ის, ჰორმონული რეცეპტორების, უჯრედული ცვლის მარკერის Cyclin D1 ექსპრესიის ხარისხი საშვილოსნოს ავთვისებიანი მეზენქიმური სიმსივნეების დროს და მათი როგორც პროგნოზული და სადიაგნოსტიკო ფაქტორების მნიშვნელობა. შესწავლილი 122 პაციენტიდან, რომელთაც ტამოქსიფენით მკურნალობის ფონზე განუვითარდათ საშვილოსნოს სხვადასხვა სახის პათოლოგია/ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია, საშვილოსნოს ტანის პოლიპი, ენდომეტრიული ადენოკარცინომა, მიომა/ მხოლოდ 1(0.8%) შემთხვევაში დადგინდა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა, რაც შესაბამისობაშია ხელმისაწვდომ ლიტერატურული კვლევების მონაცემებთან. Gottlieb et al., მონაცემებით საშვილოსნოს სარკომა ვლინდება ტამოქსიფენით ნამკურნალები ქალების 0.17% შემთხვევაში(Gottlieb, 2002). 1978-დან 2002 წლამდე მსოფლიო ლიტერატურაში ტამოქსიფენით ნამკურნალებ ქალებში საშვილოსნოს სარკომების განვითარების მხოლოდ 159 შემთხვევა აღწერილი(Gottlieb, 2002). გარდა ამისა Gottlieb et al., მიუთითებს, რომ საშვილოსნოს მეზენქიმური სიმსივნეებიდან ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტებში ყველაზე ხშირია ენდომეტრიული სტრომული სარკომები, რაც ასევე დადასტურდა ჩვენს კვლევაში. თუმცა Gottlieb et al., მიხედვით უფრო ხშირად ვლინდებოდა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა, ჩვენს მიერ კი აღწერილია დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომა. შესაბამისად დასაშვებია ორივე ხარისხის სარკომის განვითარებას ალბათობა.

ჩვენი კვლევის მეორე ნაწილში შესწავლილია მორეციდივე ლეიომიოსარკომების პროგნოზული კლინიკო-მორფოლოგიური მახასიათებლები. სულ გაანალიზებულია მორეციდივე ლეიომიოსარკომების 21 შემთხვევა. მორეციდივე ლეიომიოსარკომების მქონე პაციენტების საშუალო ასაკი შეადგენდა 58

წელს, ხოლო მედიანური ასაკი 59 წელს. პაციენტის ასაკი არ აღმოჩნდა რეციდივის განვითარების სარწმუნო პროგნოზული მახასიათებელი ლეიომიოსარკომის კლინიკური მიმდინარეობისთვის. პირველადი სიმსივნის ისეთი მახასიათებელი, როგორცაა T კრიტერიუმი-სიმსივნის პირველადი გავრცელება აღმოჩნდა პროგნოზული მნიშვნელობის კრიტერიუმი, კერძოდ T1 პირველადის სიმსივნის დროს რეციდივს ადგილი ჰქონდა შემთხვევათა 24 %, ისევე როგორც T2 დროს, T3 შემთხვევაში რეციდივი დადგინდა 52%-ში, თუმცა ეს კავშირი არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. ჩვენი კვლევის T კრიტერიუმის შედარებით არასარწმუნო პროგნოზულ ფაქტორად მიიჩნევენ Paik et al., თუმცა D'Angelo et al., მიუთითებს, რომ საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში T კრიტერიუმი წარმოადგენს ერთ-ერთ მნიშვნელოვან საპროგნოზო ფაქტორს რეციდივის განვითარებისათვის (D'Angelo et al., 2011). ასევე აღსანიშნავია, რომ ჩვენი და Paik et al., კვლევისაგან განსხვავებით D'Angelo et al., შესწავლილია 84 კლინიკური შემთხვევა. რადგან სტატისტიკური სარწმუნობა მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული პაციენტთა რაოდენობაზე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ კვლევაში ჩართული პაციენტთა რაოდენობა წარმოადგენს გადამწყვეტ ფაქტორს რის გამოც ჩვენი და D'Angelo et al., კვლევის მონაცემები განსხვავდება ერთმანეთისგან. შესაბამისად შესაძლებელია მივიჩნიოთ, რომ სიმსივნის ზომა წარმოადგენს ერთ-ერთ საპროგნოზო ფაქტორს ლეიომიოსარკომებში რეციდივის განვითარებისათვის და ჩვენს კვლევაში სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი არ იქნა მიღებული მხოლოდ პაციენტთა მცირე რაოდენობის გამო.

ასევე შესწავლილია პირველადი სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის პროგნოზული როლი რეციდივების განვითარებისათვის. პირველად ლეიომიოსარკომებში ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხი აღინიშნებოდა შემთხვევათა 28%-ში, საშუალო ხარისხის 24% და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობა შემთხვევათა 48%-ში. განსხვავებით სიმსივნის T კრიტერიუმისაგან ავთვისებიანობის ხარისხი აღმოჩნდა ერთადერთი, სტატისტიკურად სარწმუნო პროგნოზული მახასიათებელი Kaplan-Meier გადარჩენადობის ანალიზით. მსგავსი შედეგები იქნა ნაჩვენები D'Angelo et al., და Paik et al., კვლევებშიც. გარდა ამისა აღსანიშნავია, რომ სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნებოდა დაბალ და საშუალო ხარისხის

ავთვისებიანობის სიმსივნეებს შორის, მაშინ როდესაც მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნის დროს რეციდივის განვითარების ალბათობა სარწმუნოდ მატულობს დაბალი და საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებთან შედარებით. შესაბამისად შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ კლინიკური თვალსაზრისით დაბალი და საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების პროგნოზი მსგავსია და მნიშვნელოვნად განსხვავდება მხოლოდ მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებისგან, რაც მიუთითებს ენდომეტრიული სტრომული სარკომების მსგავსად ლეიომიოსარკომებშიც ორი, დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ჯგუფის გამოყოფის შესაძლებლობაზე.

ასევე შესწავლილია პირველადი ლეიომიოსარკომების კლინიკო-მორფოლოგიური მახასიათებლების კავშირი მორეციდივე ლეიომიოსარკომების ლოკალურ და შორეულ გავრცელებასთან. ლოკალური რეციდივის არსებობა აღინიშნებოდა შემთხვევათა 38%-ში, ხოლო შორეული მეტასტაზების არსებობა კი შემთხვევათა 62%-ში. ფილტვების მეტასტაზური დაზიანება დაუდგინდა ავადმყოფთა 57% , ხოლო ღვიძლის - 5% . გამოვლინდა, რომ ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხის სიმსივნეების დროს უპირატესად აღინიშნებოდა შორეული მეტასტაზები, ხოლო დაბალ და საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში კი როგორც ლოკალური ასე შორეული გავრცელება. აღნიშნული მონაცემები კიდევ ერთხელ მიუთითებს საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების ორ, დაბალი და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის, რისკ ჯგუფად დაყოფის შესაძლებლობაზე.

რეციდივის განვითარების მედიანური დრო ასევე მსგავსი იყო დაბალი და საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში და შეადგენდა 25 და 26 თვეს შესაბამისად. მაშინ როდესაც ეს პერიოდი მკვეთრად მცირდება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის მეზენქიმური სიმსივნეების დროს და შეადგენს მხოლოდ 15 თვეს. ზოგადად რეციდივის განვითარების დრო ცვალებადობდა 7-დან 41 თვემდე. რეციდივის განვითარების საშუალო დრო იყო 20 თვე, ხოლო რეციდივის განვითარების მედიანური დრო იყო 19 თვე.

სტატისტიკურად სარწმუნო დადებითი კორელაცია აღინიშნებოდა პირველადი და რეციდიული სიმსივნეების ავთვისებიანობის ხარისხს შორის. გარდა ამისა, საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ანალიზის

შედეგად პირველად და მორეციდივე სიმსივნეებში გამოვლინდა, რომ დესმინის ექსპრესია პირველად სიმსივნეებში სარწმუნოდ მაღალ კორელაციაშია დესმინის ექსპრესიასთან მორეციდივე სიმსივნეებში (Spearman's rank  $r=0.46$ ,  $p=0.035$ ). რაც შეეხება alpha-SMA-ს ექსპრესიას აღინიშნებოდა მისი მცირედი არასარწმუნო შემცირება რეციდიულ სიმსივნეებში პირველად სიმსივნეებთან შედარებით. პირველადი და რეციდიული სიმსივნეების ავთვისებიანობის ხარისხისა და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლების შედარებითი ანალიზი ერთიდაიგივე პაციენტში შესრულებულია პირველად.

ასევე შესწავლილია საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპისა და ავთვისებიანობის მეზენქიმური სიმსივნეების ისეთი პოტენციური პრედიქტული მარკერები როგორცაა, იმუნოთერაპიის მარკერი PD-L1 და ქალის სასქესო ჰორმონული რეცეპტორების ER და PR იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ PD-L1-ის ექსპრესია ვლინდება მხოლოდ ლეიომიოსარკომებში. PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია არ გამოვლინდა არც ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში და არც STUMP-ში. რაც შეეხება ლეიომიოსარკომებს PD-L1-ისექსპრესია გამოვლინდა 61% შემთხვევაში. PD-L1-ისექსპრესია ლეიომიოსარკომებში ცვალებადობდა 20-დან 90%-მდე. იგი სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებით კორელაციაში იყო ლეიომიოსარკომების ავთვისებიანობის ხარისხთან (Spearman's  $r=0.79$ ,  $p<0.0001$ ). კერძოდ, საერთოდ არ ვლინდებოდა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში და პროგრესულად იზრდებოდა საშუალო და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში. PD-L1-ის გამოკვლევის შედეგებმა საშვილოსნოს მეზენქიმურ სიმსივნეებში აჩვენა მისი სტატისტიკურად სარწმუნო ნეგატიური კორელაცია ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების (ER, PR)იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპრესიასთან (Spearman's  $r=-0.52$ ,  $p<0.0001$  და  $r=-0.64$ ,  $p<0.0001$  შესაბამისად). კერძოდ არც ერთ ER და PR პოზიტიურ სიმსივნეში არ აღინიშნებოდა PD-L1-ის ექსპრესია. PD-L1ექსპრესია კავშირში არ იყო დესმინის და alpha-SMA-ს იმუნოჰისტოქიმიურ ექსპრესიასთან. ასევე არ აღინიშნებოდა PD-L1-ის ექსპრესიის კავშირი Cyclin-D1-თან.

ლიტერატურაში არსებობს მხოლოდ ძალიან მწირი მონაცემები საშვილოსნოს მეზენქიმურ სიმსივნეებში PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის შესახებ. ერთ-



ერთი კვლევის მიხედვით PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია ვლინდება საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების 47%-ში (Samiei et al., 2022). აღნიშნული რამდენადმე ეთანხმება ჩვენი კვლევის მონაცემებს, თუმცა ჩვენი კვლევის მიხედვით PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია გამოვლინდა შემთხვევათა 14%-ით მეტში ვიდრე Samiei et al., კვლევაში, რაც შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს განსხვავებული საკვლევი ჯგუფისა და PD-L1-ის გამოვლენის განსხვავებული მეთოდის არსებობასთან. რაც შეეხება PD-L1-ის კორელაციურ კავშირს ER და PR-თან, ასეთი სახის კვლევა ხელმისაწვდომ ლიტერატურაში არ არის. საკუთარი კვლევების საფუძველზე შეიძლება ლეიომიოსარკომის 2 განსხვავებული ტიპის გამოყოფა, კერძოს ER და PR პოზიტიური და PD-L1 პოზიტიური. ლეიომიოსარკომების ასეთ დაყოფას აქვს დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა, როცა პოზიტიურია ER, PR რეცეპტორების ექსპრესია დროს შესაძლებელია ეფექტური იყოს ჰორმონო-და არა იმუნოთერაპია და როცა პოზიტიურია PD-L1 -ი კი პირიქით იმუნოთერაპია და არა ჰორმონოთერაპია უნდა იყოს მიჩნეული მკურნალობის მეთოდად.

შედარებით უფრო მეტი მონაცემები არსებობს საშვილოსნოს სარკომებში ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის შესახებ. სხვადასხვა კვლევების მონაცემებით საშვილოსნოს სარკომების დაახლოებით 63%-ში ვლინდება ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია (დეტალურად განხილულია (Maccaroni et al., 2022)). ჩვენი კვლევის მონაცემების მიხედვით კი ER ექსპრესია გამოვლინდა საშვილოსნოს მეზენქიმური სიმსივნეების 90%-ში, ხოლო PR-ის ექსპრესია კი გამოვლინდა საშვილოსნოს მეზენქიმური დაზიანებების 82%-ში. აღნიშნული განსხვავება შესაძლებელია აიხსნას ჩვენს საკვლევ ჯგუფში STUMP-ის ჩართვით, რომელშიც აღინიშნებოდა ER და PR-ის ყველაზე მაღალი ექსპრესია შედარებით ლეიომიოსარკომებსა და ენდომეტრიულ სტრომულ სიმსივნეებთან. საერთო ჯამში ER და PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია ასევე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის ლეიომიოსარკომებსა და ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხის სიმსივნეებთან შედარებით. მსგავსი მონაცემები იქნა ნანახი Wang et al., კვლევაშიც, რომელთა მიერაც მოცემულია რეკომენდაცია, რომ მოხდეს ER და PR-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის შესწავლა საშვილოსნოს ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის მეზენქიმური

სიმსივნეების ყველა შემთხვევაში, რადგან ეს სიმსივნეები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ ჰორმონოთერაპიის მნიშვნელოვან კანდიდატებს (Fengjie Wang, Yi, Luo, & Chen, 2018).

Cyclin D1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის შესწავლამ სხვადასვა ტიპის და ავთვისებიანობის ხარისხის მეზენქიმურ სიმსივნეებში ჩვენა, რომ ეს ექსპრესია ვლინდება მხოლოდ ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხის ენდომეტრიულ სარკომებშიდა ეთანხმება Croce et al., კვლევის მონაცემებს, რომელშიც Cyclin D1-ის ექსპრესია ასევე აღინიშნებოდა მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში (Croce et al., 2013). აღნიშნული მონაცემები საერთო ჯამში მიუთითებს, რომ Cyclin D1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც მხოლოდ მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების დიაგნოსტიკური მარკერი.

## 8. დასკვნები

- საშვილოსნოს მეზენქიმური სიმსივნეები საქართველოს პოპულაციაში აღინიშნება ტამოქსიფენით ნამკურნალევი პაციენტების მხოლოდ 0,8%-ში ერთი ინსიტუტის კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით;
- საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში დაზიანების ავთვისებიანობის ხარისხი წარმოადგენს ყველაზე მნიშვნელოვან პროგნოზულ მახასიათებელს, რომელიც განსაზღვრავს რეციდივის განვითარების ალბათობას; საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების შემთხვევაში აღინიშნება შორეული მეტასტაზების განვითარების მნიშვნელოვნად გაზრდილი რისკი;
- ლეიომიოსარკომის რეციდიულ და მეტასტაზურ ქსოვილში არ ხდება სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის შეცვლა სიმსივნის პირველად კერასთან შედარებით, სახელდობრ არ აღინიშნება დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნის ტრანსფორმაცია მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ფორმად. ლეიომიოსარკომის რეციდიულ ქსოვილში და მეტასტაზში იკლებს გლუვი კუნთის აქტინის ექსპრესიის (SMA) ინტენსიობა მარკერ DESMIN -თან შედარებით.
- საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომებში რეციდივის განვითარების რისკი და ლოკალიზაცია (ადგილობრივი, შორეული) მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება დაბალი და საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში;
- საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის და ავთვისებიანობის ხარისხის მეზენქიმურ სიმსივნეებში PD-L1 ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია აღინიშნება მხოლოდ საშვილოსნოს მაღალი ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომებში; აღნიშნული მარკერი შესაძლოა გამოყენებული იქნეს, როგორც დამატებითი მარკერი სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხის შესაფასებლად.
- ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხის მქონე ავთვისებიან მეზენქიმურ სიმსივნეებში; აქედან გამომდინარე ER და PR რეცეპტორების ექსპრესია შესაძლოა იყოს დამატებითი იმუნოჰისტოქიმიური მარკერი სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხის დასაზუსტებლად. ესტროგენის

და პროგესტერონის ნეგატიურ სიმსივნეებში არასდროს არ აღინიშნება PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია;

- საშვილოსნოს სხვადასხვა ტიპის და ავთვისებიანობის ხარისხის მეზენქიმურ სიმსივნეებში Cyclin D1-ის ექსპრესია აღინიშნება მხოლოდ მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიულ სტრომულ სარკომებში.

## 9. პრაქტიკული რეკომენდაციები

- საშვილოსნოს ლეიომიოსარკომების კლინიკური მენეჯმენტის გაუმჯობესების მიზნით რეკომენდებულია აღნიშნული დაზიანებების ორ რისკ ჯგუფად დაყოფა დაზიანების ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით. კერძოდ შესაძლებელია დაბალი და საშუალო ხარისხის ავთვისებიანობის ლეიომიოსარკომები გაერთიანდეს ერთ დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის ჯგუფში, ხოლო ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხის ლეიომიოსარკომები კი დარჩეს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ჯგუფში;
- ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხის ლეიომიოსარკომებში რეკომენდებულია უფრო ხშირი კლინიკური მეთვალყურეობა და მონიტორინგი შორეული მეტასტაზების განვითარებაზე;
- რეკომენდებულია ლეიომიოსარკომებში PD-L1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის შეფასება, როგორც სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის შესაფასებელი დამატებითი მარკერისა.
- დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სტრომულ სიმსივნეებში მნიშვნელოვანია ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის შეფასება ჰორმონოთერაპიის დანიშვნის მიზნით; ასევე ლეიომიოსარკომებში ER-PR რეცეპტორების ექსპრესიის შეფასება მნიშვნელოვანია იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის შესაფასებლად.
- რეკომენდებულია Cyclin D1-ის გამოყენება მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიული სტრომული სარკომების დიაგნოსტიკისათვის.

## 10. ლიტერატურის ნუსხა

- Abeler, V. M., Røyne, O., Thoresen, S., Danielsen, H. E., Nesland, J. M., & Kristensen, G. B. (2009). Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*, 54(3), 355–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03231.x>
- Ancel Blaustein. (1977). *Pathology of the Female Genital Tract*. Springer New York, NY.
- Astolfi, A., Nannini, M., Indio, V., Schipani, A., Rizzo, A., Perrone, A. M., ... Pantaleo, M. A. (2020). Genomic Database Analysis of Uterine Leiomyosarcoma Mutational Profile. *Cancers*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/cancers12082126>
- Baker, P., & Oliva, E. (2007). Endometrial stromal tumours of the uterus: a practical approach using conventional morphology and ancillary techniques. *Journal of Clinical Pathology*, 60(3), 235–243. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031203>
- Beck, T. L., Singhal, P. K., Ehrenberg, H. M., Rose, P. G., Lele, S. B., Krivak, T. C., & McBee, W. C. J. (2012). Endometrial stromal sarcoma: analysis of recurrence following adjuvant treatment. *Gynecologic Oncology*, 125(1), 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.10.010>
- Bell, S. W., Kempson, R. L., & Hendrickson, M. R. (1994). Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 18(6), 535–558.
- Bergman, L., Beelen, M. L., Gallee, M. P., Hollema, H., Benraadt, J., & van Leeuwen, F. E. (2000). Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet (London, England)*, 356(9233), 881–887. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02677-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02677-5)
- Bose, S., Schwartz, G. K., & Ingham, M. (2022). Novel Therapeutics in the Treatment of Uterine Sarcoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (42), 900–909. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_350541](https://doi.org/10.1200/EDBK_350541)
- Bretthauer, M., Goderstad, J. M., Løberg, M., Emilsson, L., Ye, W., Adami, H.-O., & Kalager, M. (2018). Uterine morcellation and survival in uterine sarcomas. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 101, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.007>
- Brohl, A. S., Li, L., Andikyan, V., Običan, S. G., Cioffi, A., Hao, K., ... Maki, R. G. (2015). Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma. *The Oncologist*, 20(4), 433–439. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0361>
- Buchbinder, E. I., & Desai, A. (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American Journal of Clinical Oncology*, 39(1), 98–106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
- Bužinskienė, D., Mikėnas, S., Drąsutienė, G., & Mongirdas, M. (2018). Uterine sarcoma: a clinical case and a literature review. *Acta Medica Lituanica*, 25(4), 206–218. <https://doi.org/10.6001/actamedica.v25i4.3931>
- Byar, K. L., & Fredericks, T. (2022). Uterine Leiomyosarcoma. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 13(1), 70–76. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2022.13.1.6>
- Chan, J. K., Kavar, N. M., Shin, J. Y., Osann, K., Chen, L.-M., Powell, C. B., & Kapp, D. S. (2008). Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *British Journal of Cancer*, 99(8), 1210–1215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604527>
- Chang, K. L., Crabtree, G. S., Lim-Tan, S. K., Kempson, R. L., & Hendrickson, M. R. (1990). Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 14(5), 415–438. <https://doi.org/10.1097/00000478-199005000-00002>
- Chapel, D. B., Nucci, M. R., Quade, B. J., & Parra-Herran, C. (2022). Epithelioid

- Leiomyosarcoma of the Uterus: Modern Outcome-based Appraisal of Diagnostic Criteria in a Large Institutional Series. *The American Journal of Surgical Pathology*, 46(4), 464–475. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001795>
- Chen, L., Li, J., Wu, X., & Zheng, Z. (2021). Identification of Somatic Genetic Alterations Using Whole-Exome Sequencing of Uterine Leiomyosarcoma Tumors. *Frontiers in Oncology*, 11, 687899. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.687899>
- Choi, J., Manzano, A., Dong, W., Bellone, S., Bonazzoli, E., Zammataro, L., ... Santin, A. D. (2021). Integrated mutational landscape analysis of uterine leiomyosarcomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(15). <https://doi.org/10.1073/pnas.2025182118>
- Cole, M. P., Jones, C. T., & Todd, I. D. (1971). A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *British Journal of Cancer*, 25(2), 270–275. <https://doi.org/10.1038/bjc.1971.33>
- Comert, G. K., Turkmen, O., Kar, I., Yucel, O., Kilic, C., Boran, N., ... Turan, T. (2019). Hormone therapy following surgery in low-grade endometrial stromal sarcoma: Is it related to a decrease in recurrence rate? *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 82(5), 385–389. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000039>
- Coppleson, M. (1981). *Gynecologic Oncology: Fundamental Principles and Clinical Practice*. Churchill Livingstone.
- Croce, S., Devouassoux-Shisheboran, M., Pautier, P., Ray-Coquard, I., Treilleux, I., Neuville, A., ... Genestie, C. (2022). Uterine sarcomas and rare uterine mesenchymal tumors with malignant potential. Diagnostic guidelines of the French Sarcoma Group and the Rare Gynecological Tumors Group. *Gynecologic Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.07.031>
- Croce, S., Hostein, I., Ribeiro, A., Garbay, D., Velasco, V., Stoeckle, E., ... Chibon, F. (2013). YWHAE rearrangement identified by FISH and RT-PCR in endometrial stromal sarcomas: Genetic and pathological correlations. *Modern Pathology*, 26(10), 1390–1400. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.69>
- D'Angelo, E., Espinosa, I., Ali, R., Gilks, C. B., Rijn, M. van de, Lee, C.-H., & Prat, J. (2011). Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and Bcl-2 identify two groups with different prognosis. *Gynecologic Oncology*, 121(2), 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.01.022>
- D'Angelo, E., & Prat, J. (2010). Uterine sarcomas: a review. *Gynecologic Oncology*, 116(1), 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.023>
- Denschlag, D., Ackermann, S., Battista, M. J., Cremer, W., Egerer, G., Fehr, M., ... Beckmann, M. W. (2022). Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, April 2021). *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 82(12), 1337–1367. <https://doi.org/10.1055/a-1897-5124>
- El-Benna, J., & Dang, P. M.-C. (2021). Live or die: PD-L1 delays neutrophil apoptosis. *Blood*, 138(9), 744–746. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012186>
- Farrar, M. C., & Jacobs, T. F. (2023). *Tamoxifen*. Treasure Island (FL).
- Farrukh, H., El-Sayes, N., & Mossman, K. (2021). Mechanisms of PD-L1 Regulation in Malignant and Virus-Infected Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094893>
- Felix, A. S., Cook, L. S., Gaudet, M. M., Rohan, T. E., Schouten, L. J., Setiawan, V. W., ... Brinton, L. A. (2013). The etiology of uterine sarcomas: a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. *British Journal of Cancer*, 108(3), 727–734. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.2>
- Gadducci, A., Multinu, F., De Vitis, L. A., Cosio, S., Carinelli, S., & Aletti, G. D. (2023). Endometrial stromal tumors of the uterus: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecologic Oncology*, 171, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.02.009>

- Garg, G., Shah, J. P., Liu, J. R., Bryant, C. S., Kumar, S., Munkarah, A., & Morris, R. T. (2010). Validation of tumor size as staging variable in the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I leiomyosarcoma: a population-based study. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 20(7), 1201–1206. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181e9d0ba>
- George, S., Serrano, C., Hensley, M. L., & Ray-Coquard, I. (2018). Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(2), 144–150. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9845>
- Giuliani, E., As-Sanie, S., & Marsh, E. E. (2020). Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 149(1), 3–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
- Giuntoli, R. L. 2nd, Metzinger, D. S., DiMarco, C. S., Cha, S. S., Sloan, J. A., Keeney, G. L., & Gostout, B. S. (2003). Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecologic Oncology*, 89(3), 460–469. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00137-9](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00137-9)
- Gottlieb, S. (2002, July). Tamoxifen may increase risk of uterine sarcoma. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, Vol. 325, p. 7. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7354.7/a>
- Greaves, P., Goonetilleke, R., Nunn, G., Topham, J., & Orton, T. (1993). Two-year carcinogenicity study of tamoxifen in Alderley Park Wistar-derived rats. *Cancer Research*, 53(17), 3919–3924.
- Guntupalli, S. R., Ramirez, P. T., Anderson, M. L., Milam, M. R., Bodurka, D. C., & Malpica, A. (2009). Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A retrospective analysis. *Gynecologic Oncology*, 113(3), 324–326. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.02.020>
- Ha, H. I., Choi, M. C., Heo, J. H., Kim, K. A., Jung, S. G., Park, H., ... Lee, C. (2018). A clinicopathologic review and obstetric outcome of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) in a single institution. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 228, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.003>
- Hale, M. J., Howell, A., Dowsett, M., Cuzick, J., & Sestak, I. (2020). Tamoxifen related side effects and their impact on breast cancer incidence: A retrospective analysis of the randomised IBIS-I trial. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 54, 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.10.015>
- Harper, M. J., & Walpole, A. L. (1967). A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. *Journal of Reproduction and Fertility*, 13(1), 101–119. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0130101>
- Hensley, M. L., Chavan, S. S., Solit, D. B., Murali, R., Soslow, R., Chiang, S., ... Hyman, D. M. (2020). Genomic Landscape of Uterine Sarcomas Defined Through Prospective Clinical Sequencing. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 26(14), 3881–3888. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3959>
- Hindman, N., Kang, S., Fournier, L., Lakhman, Y., Nougaret, S., Reinhold, C., ... Ascher, S. (2023). MRI Evaluation of Uterine Masses for Risk of Leiomyosarcoma: A Consensus Statement. *Radiology*, 306(2). <https://doi.org/10.1148/radiol.211658>
- Hoang, H. L. T., Ensor, K., Rosen, G., Leon Pachter, H., & Raccuia, J. S. (2014). Prognostic factors and survival in patients treated surgically for recurrent metastatic uterine leiomyosarcoma. *International Journal of Surgical Oncology*, 2014, 919323. <https://doi.org/10.1155/2014/919323>
- Hoven-Gondrie, M. L., Bastiaannet, E., Ho, V. K. Y., van Leeuwen, B. L., Liefers, G.-J., Hoekstra, H. J., & Suurmeijer, A. J. H. (2016). Worse Survival in Elderly Patients with Extremity Soft-Tissue Sarcoma. *Annals of Surgical Oncology*, 23(8), 2577–2585. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5158-7>
- Huang, J.-Y., Ma, K. S.-K., Wang, L.-T., Chiang, C.-H., Yang, S.-F., Wang, C.-H., & Wang, P.-

- H. (2023). The Risk of Endometrial Cancer and Uterine Sarcoma Following Endometriosis or Pelvic Inflammatory Disease. *Cancers*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/cancers15030833>
- Ioffe, Y. J., Li, A. J., Walsh, C. S., Karlan, B. Y., Leuchter, R., Forscher, C., & Cass, I. (2009). Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecologic Oncology*, 115(3), 466–471. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.08.014>
- Ip, P. P. C., Cheung, A. N. Y., & Clement, P. B. (2009). Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 33(7), 992–1005. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181a02d1c>
- Jordan, V C. (1976). Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *European Journal of Cancer (1965)*, 12(6), 419–424. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-2964\(76\)90030-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-2964(76)90030-X)
- Jordan, V C. (1986). *Towards an Optimal Strategy for the Adjuvant Therapy of Breast Cancer BT - Endocrine Therapy of Breast Cancer: Concepts and Strategies* (F. Cavalli, Ed.). [https://doi.org/10.1007/978-3-642-71506-8\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-71506-8_8)
- Jordan, V C. (1988). The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole. *Breast Cancer Research and Treatment*, 11(3), 197–209. <https://doi.org/10.1007/BF01807278>
- Jordan, V Craig. (2004). Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer Cell*, 5(3), 207–213. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(04\)00059-5](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(04)00059-5)
- Juhász-Böss, I., Gabriel, L., Bohle, R. M., Horn, L. C., Solomayer, E.-F., & Breitbach, G.-P. (2018). Uterine Leiomyosarcoma. *Oncology Research and Treatment*, 41(11), 680–686. <https://doi.org/10.1159/000494299>
- Kempson, R. L., & Bari, W. (1970). Uterine sarcomas. Classification, diagnosis, and prognosis. *Human Pathology*, 1(3), 331–349.
- Kertowidjojo E, E. L. (2023). Low grade endometrial stromal sarcoma. Retrieved from <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusESSlowgrade.html>
- Kobayashi, H., Uekuri, C., Akasaka, J., Ito, F., Shigemitsu, A., Koike, N., & Shigetomi, H. (2013). The biology of uterine sarcomas: A review and update. *Molecular and Clinical Oncology*, 1(4), 599–609. <https://doi.org/10.3892/mco.2013.124>
- Kurihara, S., Oda, Y., Ohishi, Y., Iwasa, A., Takahira, T., Kaneki, E., ... Tsuneyoshi, M. (2008). Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 32(8), 1228–1238. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816a3b42>
- Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., & Young, R. H. (2014). WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. In *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*.
- Kyriazoglou, A., Lontos, M., Ziogas, D. C., Zagouri, F., Koutsoukos, K., Tsironis, G., ... Dimopoulos, M. A. (2018). Management of uterine sarcomas and prognostic indicators: real world data from a single-institution. *BMC Cancer*, 18(1), 1247. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5156-1>
- Kythreotou, A., Siddique, A., Mauri, F. A., Bower, M., & Pinato, D. J. (2018). PD-L1. *Journal of Clinical Pathology*, 71(3), 189–194. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204853>
- Lavie, O., Barnett-Griness, O., Narod, S. A., & Rennert, G. (2008). The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 18(2), 352–356. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01025.x>
- Leath, C. A. 3rd, Huh, W. K., Hyde, J. J., Cohn, D. E., Resnick, K. E., Taylor, N. P., ... Gold, M. A. (2007). A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecologic Oncology*, 105(3), 630–634. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.01.031>
- Lee, C.-H., Mariño-Enriquez, A., Ou, W., Zhu, M., Ali, R. H., Chiang, S., ... Nucci, M. R.



- (2012). The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *The American Journal of Surgical Pathology*, 36(5), 641–653. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31824a7b1a>
- Lee, P. J., Yoo, N. S., Hagemann, I. S., Pfeifer, J. D., Cottrell, C. E., Abel, H. J., & Duncavage, E. J. (2017). Spectrum of mutations in leiomyosarcomas identified by clinical targeted next-generation sequencing. *Experimental and Molecular Pathology*, 102(1), 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.01.012>
- Li, D., Yin, N., Du, G., Wang, S., Xiao, Z., Chen, J., & Chen, W. (2020). A Real-World Study on Diagnosis and Treatment of Uterine Sarcoma in Western China. *International Journal of Biological Sciences*, 16(3), 388–395. <https://doi.org/10.7150/ijbs.39773>
- Liegl-Atzwanger, B., Heitzer, E., Flicker, K., Müller, S., Ulz, P., Saglam, O., ... Moinfar, F. (2016). Exploring chromosomal abnormalities and genetic changes in uterine smooth muscle tumors. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 29(10), 1262–1277. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.107>
- Lu, B., Shi, H., & Zhang, X. (2017). Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases. *Human Pathology*, 59, 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.09.014>
- Maccaroni, E., Lunerti, V., Agostinelli, V., Giampieri, R., Zeponi, L., Pagliacci, A., & Berardi, R. (2022). New Insights into Hormonal Therapies in Uterine Sarcomas. *Cancers*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/cancers14040921>
- Mainz, U. (2019). Sarcoma of the Uterus . Guideline of the DGGG and OEGGG ( S2k Level , AWMF Register Number 015 / 074 , February 2019 ) Uterine Sarkome . Leitlinie der DGGG und OEGGG. *Thiem*, (015), 1043–1059. Retrieved from <https://doi.org/10.1055/a-0882-4116>
- Mäkinen, N., Aavikko, M., Heikkinen, T., Taipale, M., Taipale, J., Koivisto-Korander, R., ... Vahteristo, P. (2016). Exome Sequencing of Uterine Leiomyosarcomas Identifies Frequent Mutations in TP53, ATRX, and MED12. *PLoS Genetics*, 12(2), e1005850. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005850>
- Malouf, G. G., Lhommé, C., Duvillard, P., Morice, P., Haie-Meder, C., & Pautier, P. (2013). Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 122(1), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.01.025>
- Manzoni, M., Bolognesi, M. M., Antoranz, A., Mancari, R., Carinelli, S., Faretta, M., ... Cattoretti, G. (2020). The Adaptive and Innate Immune Cell Landscape of Uterine Leiomyosarcomas. *Scientific Reports*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57627-1>
- Mbatani, N., Olawaiye, A. B., & Prat, J. (2018). Uterine sarcomas. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143 Suppl, 51–58. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>
- Micci, F., Gorunova, L., Agostini, A., Johannessen, L. E., & Brunetti, M. (2016). *Cytogenetic and Molecular Profile of Endometrial Stromal Sarcoma*. 846(February), 834–846. <https://doi.org/10.1002/gcc>
- Nam, E. J., Kim, J. W., Lee, D. W., Jang, S. Y., Hong, J. W., Kim, Y. T., ... Kim, S. W. (2008). Endometrial Stromal Sarcomas: A Retrospective Analysis of 28 Patients, Single Center Experience for 20 Years. *Cancer Research and Treatment*, 40(1), 6. <https://doi.org/10.4143/crt.2008.40.1.6>
- Ng, J. S. Y., Han, A., Chew, S. H., & Low, J. (2010). A clinicopathologic study of uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP). *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, 39(8), 625–628. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.v39n8p625>

- Nucci, M. R., Harburger, D., Koontz, J., Dal Cin, P., & Sklar, J. (2007). Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(1), 65–70. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213327.86992.d1>
- OBER, W. B. (1959). Uterine sarcomas: histogenesis and taxonomy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 75, 568–585. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1959.tb44576.x>
- Oliva, E. (2014). Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *International Journal of Gynecological Pathology : Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 33(4), 374–384. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000141>
- Paik, E. S., Kang, J. H., Kim, J., Lee, Y.-J., Choi, C. H., Kim, T.-J., ... Lee, J.-W. (2019). Prognostic factors for recurrence and survival in uterine leiomyosarcoma: Korean single center experience with 50 cases. *Obstetrics & Gynecology Science*, 62(2), 103–111. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.2.103>
- Parra-Herran, C., & Howitt, B. E. (2019). Uterine Mesenchymal Tumors: Update on Classification, Staging, and Molecular Features. *Surgical Pathology Clinics*, 12(2), 363–396. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.004>
- Pautier, P., Floquet, A., Gladieff, L., Bompas, E., Ray-Coquard, I., Piperno-Neumann, S., ... Rey, A. (2013). A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(4), 1099–1104. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds545>
- Pérez-Fidalgo, J. A., Ortega, E., Ponce, J., Redondo, A., Sevilla, I., Valverde, C., ... Sebio, A. (2023). Uterine sarcomas: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up, by Spanish group for research on sarcomas (GEIS). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15, 17588359231157644. <https://doi.org/10.1177/17588359231157645>
- Pilard, C., Ancion, M., Delvenne, P., Jerusalem, G., Hubert, P., & Herfs, M. (2021). Cancer immunotherapy: it's time to better predict patients' response. *British Journal of Cancer*, 125(7), 927–938. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01413-x>
- Reed, N. S., Mangioni, C., Malmström, H., Scarfone, G., Poveda, A., Pecorelli, S., ... Vermorken, J. B. (2008). Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 44(6), 808–818. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.019>
- Ricci, S., Stone, R. L., & Fader, A. N. (2017). Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecologic Oncology*, 145(1), 208–216. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.019>
- Roberts, M. E., Aynardi, J. T., & Chu, C. S. (2018). Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecologic Oncology*, 151(3), 562–572. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.010>
- Roy, M., Musa, F., Taylor, S. E., & Huang, M. (2022). Uterine Sarcomas: How to Navigate an Ever-Growing List of Subtypes. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (42), 910–919. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_350955](https://doi.org/10.1200/EDBK_350955)
- Rubisz, P., Ciebiera, M., Hirnle, L., Zgliczyńska, M., Łoziński, T., Dziegiel, P., & Kobierzycki, C. (2019). The Usefulness of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis of Lesions Originating from the Myometrium. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20051136>
- Samiei, A., Gjertson, D. W., Memarzadeh, S., Konecny, G. E., & Moatamed, N. A. (2022). Expression of immune checkpoint regulators, programmed death-ligand 1 (PD-L1/PD-1), cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), and indolamine-2, 3-deoxygenase (IDO) in

- uterine mesenchymal tumors. *Diagnostic Pathology*, 17(1), 70.  
<https://doi.org/10.1186/s13000-022-01251-2>
- Santos, P., & Cunha, T. M. (2015). Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey)*, 21(1), 4–9.  
<https://doi.org/10.5152/dir.2014.14053>
- Seagle, B.-L. L., Sobocki-Rausch, J., Strohl, A. E., Shilpi, A., Grace, A., & Shahabi, S. (2017). Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecologic Oncology*, 145(1), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.012>
- Shahbaz K. (2017). Tamoxifen: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Open Access Journal of Pharmaceutical Research*, 1(8), 1–8.
- Shiravand, Y., Khodadadi, F., Kashani, S. M. A., Hosseini-Fard, S. R., Hosseini, S., Sadeghirad, H., ... Kulasinghe, A. (2022). Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 29(5), 3044–3060. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050247>
- Sohail, R., Kanwal, S., Murtaza, A., & Haq, B. (2019). Endometrial stromal sarcoma in a 20-year-old woman. *BMJ Case Reports*, 12(12). <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228874>
- Song, C., Park, H., Lee, H. Y., Lee, S., Ahn, J. H., & Lee, S.-H. (2021). Evaluation of Response to Immune Checkpoint Inhibitors Using a Radiomics, Lesion-Level Approach. *Cancers*, 13(23). <https://doi.org/10.3390/cancers13236050>
- Sparić, R., Andjić, M., Babović, I., Nejković, L., Mitrović, M., Štulić, J., ... Tinelli, A. (2022). Molecular Insights in Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17). <https://doi.org/10.3390/ijms23179728>
- Sun, S., Bonaffini, P. A., Nougaret, S., Fournier, L., Dohan, A., Chong, J., ... Reinhold, C. (2019). How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 100(10), 619–634.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.07.007>
- Tanner, E. J., Garg, K., Leitao, M. M. J., Soslow, R. A., & Hensley, M. L. (2012). High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecologic Oncology*, 127(1), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.06.030>
- Tirumani, S. H., Deaver, P., Shinagare, A. B., Tirumani, H., Hornick, J. L., George, S., & Ramaiya, N. H. (2014). Metastatic pattern of uterine leiomyosarcoma: retrospective analysis of the predictors and outcome in 113 patients. *Journal of Gynecologic Oncology*, 25(4), 306–312. <https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.4.306>
- Ushio, R., Murakami, S., & Saito, H. (2022). Predictive Markers for Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 11(7).  
<https://doi.org/10.3390/jcm11071855>
- Virchow, R. (1867). *Die krankhaften Geschwülste: dreissig Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin*.
- Vranic, S., & Gatalica, Z. (2023). PD-L1 testing by immunohistochemistry in immuno-oncology. *Biomolecules & Biomedicine*, 23(1), 15–25. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2022.7953>
- Vrzic-Petronijevic, S., Likic-Ladjevic, I., Petronijevic, M., Argirovic, R., & Ladjevic, N. (2006). Diagnosis and surgical therapy of uterine sarcoma. *Acta Chirurgica Iugoslavica*, 53(3), 67–72. <https://doi.org/10.2298/aci0603067v>
- Wang, Fang, Dai, X., Chen, H., Hu, X., & Wang, Y. (2022). Clinical characteristics and prognosis analysis of uterine sarcoma: a single-institution retrospective study. *BMC Cancer*, 22(1), 1050. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10129-x>
- Wang, Fengjie, Yi, Y., Luo, Y., & Chen, J. (2018). Clinicopathologic correlation of endometrial stromal sarcomas: A retrospective study of 42 cases. *Translational Cancer Research*, 7(4), 871–878. <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.06.12>
- Wang, L., Li, S., Zhang, Z., Jia, J., & Shan, B. (2020). Prevalence and occult rates of uterine leiomyosarcoma. *Medicine*, 99(33), e21766.  
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021766>
- Yalciner, M., Bölek, H., & Berna Köksoy, E. (2023). Clinical Features and Prognostic Factors in

- Patients With Uterine Leiomyosarcoma: A Single-Center Experience. *Cureus*, 15(8), e43681. <https://doi.org/10.7759/cureus.43681>
- Yi, M., Niu, M., Xu, L., Luo, S., & Wu, K. (2021). Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01027-5>
- Ylisaukko-oja, S. K., Kiuru, M., Lehtonen, H. J., Lehtonen, R., Pukkala, E., Arola, J., ... Aaltonen, L. A. (2006). Analysis of fumarate hydratase mutations in a population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *International Journal of Cancer*, 119(2), 283–287. <https://doi.org/10.1002/ijc.21798>
- Yu, S., & Xiang, Y. (2022). The Influence of Intraoperative Ultrasound Monitoring on the Risk of Recurrence and Reoperation in Patients with Hysteromyomectomy. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2022, 4366840. <https://doi.org/10.1155/2022/4366840>
- Žak, K., Zaremba, B., Rajtak, A., Kotarski, J., Amant, F., & Bobiński, M. (2022). Preoperative Differentiation of Uterine Leiomyomas and Leiomyosarcomas: Current Possibilities and Future Directions. *Cancers*, 14(8), 1–25. <https://doi.org/10.3390/cancers14081966>
- Zang, Y., Gu, L., Zhang, Y., Wang, Y., & Xue, F. (2018). Identification of key genes and pathways in uterine leiomyosarcoma through bioinformatics analysis. *Oncology Letters*, 15(6), 9361–9368. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8503>
- Zhang, F., Liu, Y., Quan, Q., Meng, Y., & Mu, X. (2021). Diagnostic value of preoperative ca125, ldh and he4 for leiomyosarcoma of the female reproductive system. *Cancer Management and Research*, 13(January), 4657–4664. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S302223>
- Zwahlen, D. R., Schick, U., Bolukbasi, Y., Thariat, J., Abdah-Bortnyak, R., Kuten, A., ... Veess, H. (2016). Outcome and predictive factors in uterine carcinosarcoma using postoperative radiotherapy: A rare cancer network study. *Rare Tumors*, 8(2), 42–48. <https://doi.org/10.4081/rt.2016.6052>

## გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

Gablishvili, Mariam, and Maia Mchedlishvili. "On the problems of treatment of uterine sarcoma." *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal* 6.2 (2021): 20-22.

Gablishvili, Mariam, et al. "Prognostic value of uterine leiomyosarcoma's histological grade: Clinico-pathological analysis of 22 cases with literature review." *J Bras Patol Med Lab.* 2023; 59: 12-15. 10.1900/JBPML.2023.59.003

Mariam Gablishvili, Maia Mchedlishvili, Gia Nemsadze, Nino Kikvadze, Gigi Gorgadze, Tamar Rukhadze. ADJUVANT THERAPY OF LOW GRADE ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA WITH AROMATASE INHIBITORS: A CASE REPORT. Proceedings of the Georgian National Academy of Sciences. BIOMEDICAL SERIES. Vol. 48. 2022 No 4-6: 129-139.

Gorgadze G, Kikvadze N, Gablishvili M 854 Navigating the uncharted territories of rare oncogynecological disorders: insights into gestational trophoblastic neoplasia, sarcomas, and mucinous ovarian tumors *International Journal of Gynecologic Cancer* 2024;**34**:A268. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-ESGO.524>

Gablishvili M, Rukhadze T, Gorgadze G, et al 1045 Study of expression of PD-L1, ER and PR receptors in malignant mesenchymal tumors of the uterus. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2024;**34**:A440.

KIMADZE, K., AKHVLEDIANI, A., & GABLISHVILI, M. (2024). A Case Report: A patient with hidden leiomyosarcoma and leiomyosarcoma recurrences. *Junior Researchers*, 2(1), 6–14. <https://doi.org/10.52340/jr.2024.02.01.02>

KIKVADZE, N., KOCHUASHVILI, N., KHMALADZE, T., GORGADZE, G., DIDAVA, G., & GABLISHVILI, M. (2024). A Case Report: Bilateral Ovarian Clear-cell Carcinoma. *Junior Researchers*, 2(1), 24–34. <https://doi.org/10.52340/jr.2024.02.01.04>

Gablishvili M, Rukhadze T, Kuchava V, et al #1012 Histological grade as a prognostic value of uterine sarcomas: clinicopathological analysis of a case series. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2023;**33**:A340. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-ESGO.716>