



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი
დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა
„კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

თამრიკო ძოწენიძე

**ტუბოოვარიული ეპითელიუმის ცვლილებების მოლეკულური
თავისებურებები საკვერცხის ეპითელურ-უჯრედოვანი სიმსივნეების
დროს**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

თემის სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

მაია მჭედლიშვილი,
აღ. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტის მთავარი მეცნიერ-თანამშრომელი,
თსუ, მედიცინის დოქტორი

გიორგიბურკაძე, თსსუ, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი,
პროფესორი

სამეცნიერო კონსულტანტი - არსენ გვენეტაძე,
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის მეანობა-
გინეკოლოგიის კათედრის ასოცირებული პროფესორი

თბილისი, 2024

აბსტრაქტი

აქტუალურობა: საქართველოში 2020 წლის მონაცემებით, საკვერცხის სიმსივნეები ყველა სიმსივნეს შორის მე-5 ადგილზეა და მისი ინციდენტობა შეადგენს 10,9-ს 100 000 მოსახლეზე. 2020 წლისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით დაფიქსირდა საკვერცხის სიმსივნეების 313 959 შემთხვევა და 207 252 სიკვდილიანობა.

მასალა და მეთოდები: გამოყენებული იქნა არაპერსონიფიცირებული, ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილოვანი ბლოკები და ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათლები, როგორც საკვერცხიდან ისე ფალოპის მილიდან. საკვერცხიდან აღებული მასალა მოიცავდა შემდეგ ნოზოლოგიებს: საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე ($n=45$), დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა ($n=36$), მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა ($n=24$). ყველა შემთხვევას თან ახლდა იმავე პაციენტიდან აღებული ფალოპის მილი ($n=150$). ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათლები შეფასებული და დიაგნოსტირებული იქნა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ. საკვლევი მასალა ამოჭრილი იქნა SEE-FIM ტექნოლოგიით იმუნოჰისტოქიმიური პროცედურით გამოვლენილი იქნა შემდეგი: პროლიფერაციული მარკერი - Ki67, აპოპტოზური მარკერი - Bcl2 და p53, ჰორმონული რეცეპტორები - ესტროგენი (ER) და პროგესტერონი (PR), ჯირკვლოვანი ეპითელური მარკერი - CK7, მეზენქიმური მარკერები - ვიმენტინი და კალრეტინინი. ყველა მონოკლონური ანტისხეული (ფირმა Leica), ვიზუალიზაციის სისტემა Novolink™ Max Polymer Detection System. იმუნოჰისტოქიმიურად შეღებილი მინები შეფასდა 10 მხედველობის ველში ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ. იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის რაოდენობრივი მონაცემები განაწილდა შემდეგნაირად: დაბალი, საშუალო და მაღალი ექსპრესიის ხარისხი (100 უჯრედზე მარკერ-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობის მიხედვით), მარკერის მიმართ დადებითი უჯრედების რაოდენობა $<10\%$ - დაბალი მაჩვენებელი, საშუალო მაჩვენებელი - $10-50\%$, $>50\%$ - მაღალი მაჩვენებელი. ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პრეპარატების ციფრული გამოსახულება გადატანილი იქნა პათოლოგიის რაოდენობრივი შეფასების ციფრულ პროგრამა QuPath V0.4.3-ში. სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოყენებული იქნა პროგრამა SPSS V20. სხვადასხვა

საკვლევ ჯგუფებს შორის შედარება მოხდა Mann-Whitney U და Kruskal-Wallis-ის ტესტით, არაპარამეტრული კორელაციები გამოითვალა Spearnan-ის ტესტით.

კვლევის შედეგები: შესწავლილია კვერცხსავალი მილისა და ფიმბრიების ჰისტოპათოლოგიური და პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მახასიათებლები, ასევე კვერცხსავალი მილის (ფიმბრიების) დისპლაზიების დროს პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია და ფენოტიპური (CK7, ვიმენტინი, კალრეტინინი) მახასიათებლები. კვერცხსავალი მილისა და საკვერცხის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური პროცესების შედარებითი ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები და ღეროვანი უჯრედების განაწილების თავისებურებები, ასევე საკვერცხის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური დაზიანებების პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიისა და ფენოტიპური (CK7, ვიმენტინი, კალრეტინინი) მახასიათებლები

კომპლექსურად იქნა შესწავლილი კვერცხსავალი მილისა და საკვერცხის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური პროცესების შედარებითი ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები და ღეროვანი უჯრედების განაწილების თავისებურებები, ასევე საკვერცხის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური დაზიანებების პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიისა და ფენოტიპური (CK7, ვიმენტინი, კალრეტინინი) მახასიათებლები.

დასკვნები: ფალოპის მილსა და ფოჩებს შორის განსხვავებული ჰისტოლოგიური და პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მაჩვენებლებია. ფალოპის მილის დისპლაზიური პროცესების დროს პროლიფერაციასა და აპოპტოზს შორის ურთიერთბალანსი დარღვეულია პროლიფერაციის სასარგებლოდ, განსაკუთრებით მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს, რაც ქმნის სიმსივნის პროგრესიის შესაძლებლობას. ესტროგენ-პროგესტერონული ჰორმონების მაღალი ხარისხის ექსპრესია მცირდება დისპლაზიის ხარისხის ზრდასთან ერთად. კვერცხსავალ მილში CK7-ის პროგრესული შემცირება დისპლაზიის ხარისხის მატებასთან ერთად. ვიმენტინისა და კალრეტინინის ექსპრესიის ზრდა მიუთითებს კვერცხსავალი მილის მეტაპლაზიაზე ე.წ. მეზოთელიზაციაზე, რის გამოც, შემთხვევათა ნაწილში შეუძლებელია მეზოთელიომისა და საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების ერთმანეთისაგან გარჩევა. კვერცხსავალ მილსა და საკვერცხის სეროზულ

კარცინომებს შორის გამოვლენილი კავშირი შესაძლებელია წარმოადგენდეს იმის მაჩვენებელს, რომ მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების ნაწილის წარმოშობის წყარო კვერცხსავალი მილის მეტაპლაზირებული ეპითელიუმი შეიძლება იყოს. საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში განსხვავებული პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მაჩვენებლები მიუთითებს იმაზე, რომ მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე წარმოადგენს ფენოტიპურად ჰეტეროგენულ ჯგუფს შესაბამისი პროგნოზით. საკვერცხის სეროზულ კარცინომაში CK7-ის, ვიმენტინისა და კალრეტინინის ცვლილებების კვერცხსავალ მილთან მსგავსი დინამიკა შესაძლებელია წარმოადგენდეს სეროზული კარცინომების ნაწილის მეზოთელური მეტაპლაზიიდან განვითარების მაჩვენებელს. კვერცხსავალი მილის და საკვერცხის მარკერების ექსპრესიის კორელაციური კავშირის სტატისტიკური ანალიზი მიუთითებს სარწმუნო კავშირზე ($P<0.01$) საკვერცხის კარცინომებსა და ფალოპის მილის ცვლილებებს შორის და ამყარებს მოსაზრებას ფალოპის მილიდან საკვერცხის სეროზული კარცინომების სავარაუდო წარმოშობაზე.

Abstract

Based on 2020 data from Georgia, ovarian cancer is the 5th most commonly diagnosed cancer among all tumors, with the incidence of 10.9 per 100,000 population. Globally, there were 313,959 new cases of ovarian case and 207,252 death cases in year 2020. Approximately 30% of ovarian cases occur in European countries, while Asian countries have the highest mortality rate for this type of cancer.

Research design

Formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissue blocks, as well as hematoxylin and eosin-stained slides of both ovaries and fallopian tubes have been utilized for this study. The ovarian samples involved the following types of nosology: serous borderline tumor (n=45), low grade serous carcinoma (n=36), and high grade serous carcinoma (n=24). Each case was paired with fallopian tube sample taken from the same patient (n=150). H&E stained slides were evaluated and diagnosed by two independent pathologists (G.B. and T.M.). The fallopian tubes were dissected according to SEE-FIM protocol (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End), a specialized method for sectioning the fimbriated ends of the fallopian tube to allow for an extensive examination of precursor lesions of serous ovarian tumors. The immunohistochemical procedure detected marker of proliferation (Ki67), apoptosis (Bcl-2, p53), hormone receptors - estrogen (ER) and progesterone (PR), glandular epithelial marker (CK7), and mesenchymal markers - vimentin and calretinin. All monoclonal antibodies were supplied by Leica, and imaging was performed using the Novolink™ *Max Polymer Detection System*. Two independent pathologists (G.B. and T.M.) assessed immunohistochemically stained-glass slides in 10 visual fields. Quantitative data on the expression of immunohistochemical markers were categorized into three groups: low, medium and high (in proportion to the number of marker-positive cells per 100 total cells; marker positive cells count <10% has been considered as low, marker positive cells count 10-50% has been considered as medium, and marker positive cells count >50% has been considered as high. The digital images of histopathological and immunohistochemical preparations were imported into freely available digital pathology software QuPath V0.4.3. Comparisons between different study groups have been assessed using Mann-Whitney U and

Kruskal-Wallis test, while non-parametric correlations have been calculated with Spearman's rank correlation test. All statistical tests have been performed in SPSS V20.00

Results

the histopathological and proliferative-apoptotic characteristics of the fallopian tube and fimbriae, as well as the proliferative-apoptotic, hormone receptor expression and phenotypic (CK7, vimentin, calretinin) characteristics of fallopian tube (fimbriae) dysplasias were studied. Comparative histopathological features of pre-neoplastic and neoplastic processes of the fallopian tube and ovary and features of stem cell distribution, as well as proliferative-apoptotic, hormone receptor expression and phenotypic (CK7, vimentin, calretinin) characteristics of preneoplastic and neoplastic lesions of the ovary Comparative histopathological characteristics of pre-tumor and tumor processes of the fallopian tube and ovary and features of stem cell distribution, as well as proliferative-apoptotic, hormone receptor expression and phenotypic (CK7, vimentin, calretinin) characteristics of pre-tumor and tumor lesions of the ovary were comprehensively studied

Conclusions

Despite sharing the same anatomical structure, there are distinct histological and proliferative-apoptotic differences between fallopian tubes and fimbriae. In fallopian tube dysplastic processes, there is a disruption in the balance between cell proliferation and apoptosis, favoring proliferation, particularly in high-grade dysplasia, which can lead to tumor progression. The expression of estrogen-progesterone hormones decreases with increasing dysplasia severity. Moreover, there is a gradual decrease in CK7 expression in the fallopian tube with higher dysplasia levels. An increase in vimentin and calretinin expression suggests fallopian tube Despite sharing the same anatomical structure, there are distinct histological and proliferative-apoptotic differences between fallopian tubes and fimbriae. In fallopian tube dysplastic processes, there is a disruption in the balance between cell proliferation and apoptosis, favoring proliferation, particularly in high-grade dysplasia, which can lead to tumor progression. The expression of estrogen-progesterone hormones decreases with increasing dysplasia severity. Moreover, there is a gradual decrease in CK7 expression in the fallopian tube with higher dysplasia levels. An increase in vimentin and calretinin expression suggests fallopian tube metaplasia, leading to mesothelization, where a

mesothelial phenotype is acquired, making it impossible to distinguish between mesothelioma and ovarian serous tumors in certain cases. The connection between fallopian tube and ovarian serous carcinomas suggests that the metaplastic epithelium of the fallopian tube may be a source of some high-grade serous carcinomas. The varying rates of proliferation and apoptosis in ovarian borderline tumor demonstrate that this condition is a phenotypically heterogeneous group with corresponding prognosis. In the case of ovarian serous carcinoma, the consistent changes in CK7, vimentin, and calretinin levels in the fallopian tube may indicate a subset of carcinomas originating from mesothelial metaplasia. Statistical analysis confirms a strong correlation ($P < 0.01$) between the markers in the fallopian tube and ovaries, supporting the theory that serous carcinomas may have their roots in the fallopian tube

სარჩევი

აბსტრაქტი	I
Abstract	VI
სარჩევი	VII
აბრევიატურების ჩამონათვალი	VIII
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი	IX-XI
1. შესავალი	1
2. ლიტერატურის მიმოხილვა	4
3. კვლევის მეთოდოლოგია	30
4. კვლევის შედეგები და ანალიზი	33
4.1 კვლევის შედეგები.....	33
4.2 მიღებული შედეგების ანალიზი	63
5. დასკვნები	75
6. პრაქტიკული რეკომენდაციები	76
7. ბიბლიოგრაფია	77
8. სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი.....	90

აბრევიატურების ჩამონათვალი

CK7 - ციტოკერატინი7

CA125 - კარბოჰიდრატული კარცინომული ანტიგენი 125

LGSOC - დაბალი ხარისხის საკვერცხის სეროზული კარცინომა

HGSOC - მაღალი ხარისხის საკვერცხის სეროზული კარცინომა

BRCA - ბუბუს კიბოს გენი

TP53 - სიმსივნის სუპრესორული გენი 53

PAX8 – ანტისხეული

WT1 - სიმსივნის სუპრესორული გენი 1

ER - ესტროგენ რეცეპტორის მარკერი

PR - პროგესტერონ რეცეპტორის მარკერი

Ki67 - პროლიფერაციის მარკერი

Napsin-A – ანტისხეული

p53 - აპოპტოზური მარკერი

Bcl2 - აპოპტოზური მარკერი

BRAF - ანტისხეული

KRAS – ანტისხეული

HNF-1 β - ჰეპატოციტების ბირთვული ფაქტორი-1 β

SEE-FIM - ფიმბრიული ბოლოების ამოჭრისა და გაფართოებული კვლევის პროტოკოლი

STIC - სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა

LH - მალუთეინიზებული ჰორმონი

FSH - ფულიკულის მასტიმულირებელი ჰორმონი

PID - მენჯის ანთებით დაავადებები

kDa - სითბური შოკის ცილა

BECN1 - აუტოფაგიის გენი

ALDH1A1 - ალდეჰიდდეჰიდროგენაზას იზოფორმა 1A1

SOX2 - ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაციის ძირითადი გენი

ციკლინ E1 - პირველადი ონკოგენური ფაქტორი

CCNE1 (Anti-G1/S-specific cyclin-E1) ანტისხეული

MHT - მენოპაუზური ჰორმონული თერაპია

BMI - სხეულის მასის ინდექსი

STAT-3 - სიგნალის გადამცემი და ტრანსკრიფციის აქტივატორი 3

IL-6 - ინტერლეიკინ-6

RT-PCR- უკუტრანსკრიპციის პოლიმერაზა ჯაჭვური რეაქცია

Erβ mRNA - ესტროგენ რეცეპტორიβ რუბონუკლეინისმჟავას მესენჯერი

Erα mRNA - ესტროგენ რეცეპტორიα რუბონუკლეინისმჟავას მესენჯერი

PROGINS - პროგესტერონ რეცეპტორის კომპლექსური გენის პოლიმორფიზმების
ჯგუფი

H&E - ჰემატოქსილინ-ეოზინის მეთოდით შეღებვა

IHC - იმუნოჰისტოქიმია

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილები

ცხრილი 1: ფალოპის მილისა და ფიმბრიების ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები.

ცხრილი 2: ფალოპის მილისა და ფიმბრიების პროლიფერაციული მახასიათებლები.

ცხრილი 3: პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.

ცხრილი 4: ჰორმონული რეცეპტორების განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.

ცხრილი 5: CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.

ცხრილი 6: ფალოპის მილის დაზიანებების განაწილება საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეებში.

ცხრილი 7: CD44-ის ექსპრესიის მაჩვენებლის პროცენტული განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის სეროზული კარცინომების დროს.

ცხრილი 8: პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

ცხრილი 9: ჰორმონული რეცეპტორების განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

ცხრილი 10: CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

შემაჯამებელი ცხრილი 11: კვერცხსავალი მილის და საკვერცხის მარკერების ექსპრესიის კორელაციური კავშირის (ურთიერთკავშირის) სტატისტიკური ანალიზი.

დიაგრამები

დიაგრამა 1: ფალოპის მილისა და ფიმბრიების ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები.

დიაგრამა 2: ფალოპის მილისა და ფიმბრიების პროლიფერაციული ცვლილებები.

დიაგრამა 3: პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების განაწილება საკვერცხის და ფალოპის მილის სხვადასხვა ხარისხის დაზიანებებში.

დიაგრამა 4: ჰორმონული რეცეპტორების პროცენტული განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.

დიაგრამა 5: CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის პროცენტული განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.

დიაგრამა 6: ფალოპის მილის დაზიანებების პროცენტული განაწილება საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეებში.

დიაგრამა 7: პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების პროცენტული განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

დიაგრამა 8: ჰორმონული რეცეპტორების პროცენტული განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

დიაგრამა 9: CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

დიაგრამა 10. CD44-ის ექსპრესიის მაჩვენებლის პროცენტული განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის სეროზული კარცინომების დროს.

სურათები

სურათი 1. SEE-FIM ტექნოლოგია College of American Pathologists (CAP) პროტოკოლის მიხედვით.

სურათი 2. Ki67-ის ექსპრესიის რაოდენობრივი შეფასება QuPath პროგრამის მიხედვით, x100, IHC.

სურათი 3. CK7-ის ექსპრესიის რაოდენობრივი შეფასება QuPath პროგრამის მიხედვით, x200, IHC.

სურათი 4. ფალოპის მილი - ნორმალური ჰისტოლოგია, x200, H&E.

სურათი 5. p53-ის ექსპრესია ფიმბრიულ ნაწილში, IHC, x200.

სურათი 6. ფალოპის მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, H&E, x200

სურათი 7. კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, Ki67, IHC, x200.

სურათი 8. ფალოპის მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზია, H&E, x200.

სურათი 9. ფალოპის მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზია, BCL2, IHC, x200.

სურათი 10. ფალოპის მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზია, Ki67, IHC, x200.

- სურათი 11.** კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, ER, IHC, x200.
- სურათი 12.** კვერცხსავალი მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზია, PR, IHC, x200.
- სურათი 13.** კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, CK7, IHC, x200.
- სურათი 14.** ვიმენტინის ექსპრესია კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს, IHC, x200.
- სურათი 15.** კალრეტინინის ექსპრესია ფალოპის მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს, IHC, x200.
- სურათი 16.** ფალოპის მილი - დაბალი ხარისხის დისპლაზია, x200, H&E
- სურათი 17.** პაპილური/სეროზული ცისტადენომა, x200, H&E.
- სურათი 18.** საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, x200, H&E.
- სურათი 19.** საკვერცხის სეროზული კარცინომისა და ფალოპის მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის თანაარსებობა, x100, H&E.
- სურათი 20.** საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, x200, H&E.
- სურათი 21.** ფალოპის მილი - მაღალი ხარისხის დისპლაზია, x200, H&E.
- სურათი 22.** CD44-ის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.
- სურათი 23.** CD44-ის ზომიერი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში, x200, IHC.
- სურათი 24.** CD44-ის ზომიერი ხარისხის განაწილება საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომაში, x200, IHC
- სურათი 25.** Ki67-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.
- სურათი 26.** Ki67-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.
- სურათი 27.** BCL2-ის მაღალი ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.
- სურათი 28.** ER დაბალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომაში, x200, IHC.
- სურათი 29.** ER მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.

სურათი 30. CK7-ის მაღალი პოზიტიურობა საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.

სურათი 31. ვიმენტინის მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში მიკროინვაზიის უბნით, x200, IHC.

სურათი 32. კალრეტინინის მაღალი ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.

1. შესავალი

საქართველოში 2020 წლის მონაცემებით, საკვერცხის სიმსივნეები ყველა სიმსივნეს შორის მე-5 ადგილზეა და მისი ინციდენტობა შეადგენს 10,9-ს 100 000 მოსახლეზე. 2020 წლისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით დაფიქსირდა საკვერცხის სიმსივნეების 313 959 შემთხვევა და 207 252 სიკვდილიანობა. საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 30% მოდის ევროპულ ქვეყნებზე, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებელი კი ყველაზე მაღალია აზიურ ქვეყნებში.

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

მახასიათებლებია ღეროვანი უჯრედების განაწილება, როგორც ფალოპის მილსა და მასში არსებულ ნეოპლაზიურ პროცესებში, ისე საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში. ასევე, მნიშვნელოვანია სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობის გამოკვლევა და საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების ახალი კლასიფიკაციის შემოღება სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობის გათვალისწინებით, რაც მნიშვნელოვნად გააადვილებს პერსონალიზებული სამკურნალო მიდგომების შემუშავებას.

მეცნიერული სიახლე

კომპლექსურად იქნა შესწავლილი კვერცხსავალი მილისა და ფიმბრიების ჰისტოპათოლოგიური და პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მახასიათებლები.

კომპლექსურად იქნა შესწავლილი კვერცხსავალი მილის (ფიმბრიების) დისპლაზიების დროს პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია და ფენოტიპური (CK7, ვიმენტინი, კალრეტინინი) მახასიათებლები.

კომპლექსურად იქნა შესწავლილი კვერცხსავალი მილისა და საკვერცხის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური პროცესების შედარებითი ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლები და ღეროვანი უჯრედების განაწილების თავისებურებები.

კომპლექსურად იქნა შესწავლილი საკვერცხის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური დაზიანებების პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიისა და ფენოტიპური (CK7, ვიმენტინი, კალრეტინინი) მახასიათებლები.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანი

საკვერცხის ეპითელიუმისა და ფალოპის მილის ეპითელიუმის შედარებითი ფენოტიპური მახასიათებლების შესწავლა საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ეპითელური სიმსივნეების დროს.

ამოცანები

1. კვერცხსავალი მილისა და ფიმბრიების შედარებითი ანალიზი, ჰისტოპათოლოგიური და პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მახასიათებლების შესწავლა.
2. კვერცხსავალი მილის დისპლაზიური დაზიანებების პროლიფერაციულ-აპოპტოზური, ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიისა და ფენოტიპური მახასიათებლების (CK7, ვიმენტინი, კალრეტინინი) შესწავლა.
3. კვერცხსავალი მილისა და საკვერცხის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური

პროცესების შედარებითი ჰისტოპათოლოგიური მონაცემებისა და ღეროვანი უჯრედების განაწილების შესწავლა.

4. საკვერცხის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური დაზიანებების პროლიფერაციულ- აპოპტოზური, ჰორმონული რეცეპტორებისა და ფენოტიპური მახასიათებლების (CK7, ვიმენტინი, კალრეტინინი) შესწავლა.

5. საკვლევ ჯგუფებს შორის მიღებული მონაცემების კორელაციური ურთიერთკავშირის შესწავლა Mann-Whitney U და Kruskal-Wallis-ის ტესტით, არაპარამეტრული კორელაციები გამოითვალა Spearnan-ის ტესტით.

2 ლიტერატურის მიმოხილვა

საქართველოში 2020 წლის მონაცემებით, საკვერცხის სიმსივნეები ყველა სიმსივნეს შორის მე-5 ადგილზეა და მისი ინციდენტობა შეადგენს 10,9-ს 100 000 მოსახლეზე. საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეები მოიცავს ნეოპლაზიური დაზიანებების ჰეტეროგენულ ჯგუფს, მათ შორის სეროზულ (68%), ნათელუჯრედოვან (13%), ენდომეტროიდულ (9%) და მუცინურ (3%) ტიპებს. 2020 წლისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით დაფიქსირდა საკვერცხის სიმსივნეების 313 959 შემთხვევა და 207 252 სიკვდილიანობა, რაც ქალებში დაფიქსირებული სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 3,4%-ს და სიმსივნით სიკვდილიანობის 4,7%-ს შეადგენს.(Hyuna Sung et al., 2021) საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 30% მოდის ევროპულ ქვეყნებზე, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებელი კი ყველაზე მაღალია აზიურ ქვეყნებში (Zaher Khazaei et al., 2021)

ფალოპის მილის პირველადი კარცინომების ინციდენტობა, მსოფლიოს მასშტაბით, შეადგენს დაახლოებით 0,36-დან 0,41-მდე ყოველ 100 000 ქალზე, რაც საშუალოდ 300-დან 400-მდე შემთხვევაა წელიწადში (Rexhepi et al., 2017)

საკვერცხის სეროზული კარცინომების ეტიოლოგია და პათოგენეზი, ისევე როგორც მათი პროგნოზი და მკურნალობისადმი დაქვემდებარება ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი. არსებობს მონაცემები, რომ მას საფუძვლად უდევს ფალოპის მილში განვითარებული ცვლილებები, რასაც რამდენადმე ადასტურებს მსგავსი მოლეკულური ცვლილებების არსებობა საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებსა და ფალოპის მილის ნეოპლაზიურ დაზიანებებში. თუმცა, მეორე მხრივ, აღნიშნული საკითხი საჭიროებს დამატებითი კვლევების ჩატარებას. მნიშვნელოვანია საკვერცხის სიმსივნეებსა და მასთან ასოცირებულ ფალოპის მილის ეპითელიუმში შესწავლილი იქნას, სოლიდური სიმსივნეების ისეთი პათოგენეზური მექანიზმები, როგორებიცაა პროლიფერაციული და აპოპტოზური ცვლილებები, რაც კიდევ უფრო გაამყარებს ან პირიქით ეჭვის ქვეშ დააყენებს საკვერცხის კარცინომების ფალოპის მილიდან წარმოშობის თეორიას. ასევე მნიშვნელოვანია ამ ორ ანატომიურ ერთეულში შესწავლილი და შედარებული იქნას ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის თავისებურებები, რადგანაც არსებობს საკმაოდ დიდი რაოდენობით მონაცემები საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების პათოგენეზში სასქესო სტეროიდული ჰორმონების როლის შესახებ. თუმცა, თითქმის

არ არსებობს ინფორმაცია იმის შესახებ, თუ რამდენად ახდენს გავლენას ჰორმონების ზემოქმედება ფალოპის მილში მიმდინარე ნეოპლაზიურ პროცესებზე, რაც თავის მხრივ გამოიხატება ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებებით. საკვერცხის სიმსივნეების ეტიოპათოგენური რგოლის შესწავლა მნიშვნელოვანია აღნიშნული სიმსივნეების პრევენციისა და პროგნოზის განსაზღვრის, ისევე როგორც სამკურნალო მიდგომების შემუშავების მიზნით. ასევე მნიშვნელოვანია შესწავლილი იქნას საკვერცხის სიმსივნეების დამატებითი მახასიათებლები, რომლებიც გავლენას ახდენენ მის პროგრესიასა და მკურნალობისადმი დაქვემდებარებაზე. ასეთი მახასიათებლებია ღეროვანი უჯრედების განაწილება, როგორც ფალოპის მილსა და მასში არსებულ ნეოპლაზიურ პროცესებში, ისე საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში. ასევე, მნიშვნელოვანია სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობის გამოკვლევა და საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების ახალი კლასიფიკაციის შემოღება სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობის გათვალისწინებით, რაც მნიშვნელოვნად გააადვილებს პერსონალიზებული სამკურნალო მიდგომების შემუშავებას.

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

ცელომური ეპითელიუმისგან და არა მიულერის სადინრებისგან და ასევე დასაბამს აძლევს საშვილოსნოს მილების, საშვილოსნოს და პერიტონეული ღრუს სეროზულ გარსებს. საკვერცხის ზედაპირული ეპითელური უჯრედები განსხვავდება სხვა დიფერენცირებული ეპითელური უჯრედებისგან მოლეკულური თვალსაზრისითაც. მაგალითად, მათში არ ექსპრესირებს კარცინომული ანტიგენი 125 (CA125) და E-კადჰერინი, რომლებიც წარმოადგენენ, დიფერენცირებული ეპითელიუმის მარკერებს. შესაბამისად იბადება კითხვა, თუ რატომ და საიდან ვითარდება საკვერცხეში ეპითელური დიფერენციაციის სიმსივნეები (Robert J Kurman & Ie-Ming Shih, 2010)

საკვერცხის პირველადი სიმსივნეების სამი ძირითადი კატეგორია არსებობს: გერმინაციულ უჯრედული/ჩანასახოვანი, სტრომული და ზედაპირული/ეპითელური სიმსივნეები (S Emily Bachert et al., 2020) ეს უკანასკნელი უჯრედების ტიპის მიხედვით შეიძლება დაიყოს ხუთ სხვადასხვა ჯგუფად: ბრენერის, მუცინური, ნათელუჯრედოვანი, ენდომეტროიდული და სეროზული. თითოეულ ჯგუფში სიმსივნის ხარისხი მერყეობს კეთილთვისებიან, მოსაზღვრე (დაბალი ავთვისებიანობის პოტენციალი) და ავთვისებიან (კარცინომა) ფორმებს შორის (Kim et al., 2018a). საკვერცხის სეროზული კარცინომები შეიძლება დაიყოს დაბალი (Low-grade serous ovarian carcinoma - LGSOC) და მაღალი ხარისხის კარცინომებად (High-grade serous ovarian carcinoma - HGSOC). აშშ-ს მონაცემებით, ქალებს აქვთ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომების განვითარების 1,38%-იანი რისკი, გამოვლენის საშუალო ასაკი 63 წელია. საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებს ახასიათებს ძლიერი კავშირი BRCA მუტაციებთან და თითქმის ყველა შემთხვევაში მოიცავს TP53 მუტაციებს (Bachert et al., 2020) . საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებს აქვთ ცუდი პროგნოზი, რაც გულისხმობს სიკვდილიანობის 70%-ზე მეტ შემთხვევას (Koc et al., 2018a).

საკვერცხის კეთილთვისებიანი სეროზული სიმსივნეები, როგორც წესი, უნილატერალურია და ჰისტოლოგიურად შედგენილია სხვადასხვა რაოდენობით საკვერცხის ტიპის სტრომისა და ფალოპის მილის ეპითელიუმისგან (Georgescu et al., 2021). ჰისტოლოგიური კომპონენტების მიხედვით ისინი შეიძლება დაიყოს სეროზულ ცისტადენომად (უპირატესად ცისტური შენების, მინიმალური სტრომული კომპონენტით), სეროზულ ცისტადენოფიბრომად (ძირითადად ცისტური, ჭარბი სტრომული კომპონენტით), სეროზულ ადენოფიბრომად

(უპირატესად სტრომული კომპონენტები მცირე რაოდენობით ჯირკვლებთან ერთად) და ზედაპირულ პაპილომად (ადენოფიბრომის ვარიანტი პაპილური სტრუქტურებით, რომლებიც მოიცავს საკვერცხის ზედაპირს) (Hyuna Sung et al., 2021) (Howard, 2003) (BohilTea et al., 2017) კეთილთვისებიან სეროზულ სიმსივნეებს ახასიათებთ ფართო ასაკობრივი გავრცელება და როგორც წესი, დიაგნოსტირებულია მეოთხე ათწლეულში. მათი მკურნალობა შესაძლებელია ცისტექტომიით, ან ოვარექტომიით და აქვთ კარგი პროგნოზი.

საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეების ორი ჰისტოლოგიური ტიპი არსებობს: კლასიკური და მიკროპაპილარული. კლასიკური სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნე არის ეპითელიური ახალწარმონაქმნი, შედგება პაპილებისგან, რომლებიც ამოფენილია ფალოპის მილის ტიპის ეპითელიუმით და ავლენს სტრატეფიკაციას, ცალკეული უჯრედების კლასტერებს, დაბალი ხარისხის ბირთვულ ატიპიას აშკარა სტრომული ინვაზიის გარეშე. მიკროპაპილური მოსაზღვრე სიმსივნე არის ეპითელიური ახალწარმონაქმნი, რომელიც ავლენს მკვეთრ გადასვლას ცენტრალური ფიბროვასკულური ბირთვებიდან გრძელ, წვრილ პაპილებზე, რომელთა სიგრძე ხუთჯერ მეტია სიგანეზე და ამოფენილია ფალოპის მილის ტიპის კუბური ეპითელიუმით აშკარა სტრომული ინვაზიის გარეშე (BohilTea et al., 2017; Vang et al., 2017). სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები წარმოადგენს საკვერცხის სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 4%-ს და საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების 10-15%-ს. სიმსივნის გამოვლენის საშუალო ასაკი შეადგენს 42-50 წელს (E. L. K. Rasmussen et al., 2017). საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები პოზიტიურია CK7, PAX8, CA125, WT1, ER და PR მარკერების მიმართ (Laury et al., 2010). კალრეტინინი და p16 შეიძლება იყოს უარყოფითი, ან არაერთგვაროვნად პოზიტიური, p53 ავლენს ბუნებრივი ტიპის ექსპრესიას (გაფანტული პოზიტიური უჯრედები) (Badea et al., 2019). გენეტიკური ანალიზით ვლინდება BRAF და KRAS გენების მუტაცია 95%-იანი თანხვედრით სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნეებსა და ასოცირებულ იმპლანტებთან (Ardighieri et al., 2014; Xing et al., 2017a).

დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა წარმოადგენს სეროზული უჯრედების ავთვისებიან ახალწარმონაქმნს გამორჩეული არქიტექტურით, დაბალი ხარისხის ბირთვული ატიპიითა და დესტრუქციული ინვაზიით. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა იშვიათია მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომასთან

შედარებით და შეადგენს საკვერცხის კარცინომების 3.5%-ს, ხოლო სეროზული კარცინომის 5%-ს (Ahn et al., 2016). ის ჩვეულებრივ ვლინდება სიცოცხლის მეექვსე ათწლეულში. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომის იმუნოჰისტოქიმიური პროფილი ძალიან ჰგავს მისი მაღალი ხარისხის ანალოგს (McIntyre et al., 2017). ერთადერთი მნიშვნელოვანი განსხვავებაა დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში p53-ის ბუნებრივი ტიპის პოზიტიურობა და Ki67-ის დაბალი ინდექსი. B-RAF და K-RAS გენების მუტაცია გვხვდება შემთხვევების 38% და 19%-ში, შესაბამისად (Xing et al., 2017b). დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა არ ავლენს ქრომოსომულ არასტაბილურობას და არ ახასიათებს რთული გენეტიკური ანომალიები მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომისგან განსხვავებით. მეტიც, დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა არ არის დაკავშირებული BRCA გენის ჩანასახოვან მუტაციებთან (Labidi-Galy et al., 2017; McCluggage et al., 2017).

მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა არის ეპითელიუმის ავთვისებიანი სიმსივნე, რომელიც ავლენს სეროზულ დიფერენციაციას პაპილური, სოლიდური და/ან ჯირკვლოვანი ზრდით და ზომიერი, ან მაღალი ხარისხის ბირთვული ატიპიით (Singh et al., 2018). საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა არის საკვერცხის სიმსივნეების ყველაზე გავრცელებული ტიპი და შეადგენს საერთო რაოდენობის დაახლოებით 70%-ს. ის ჩვეულებრივ ვლინდება ხანდაზმულ ქალებში (სიცოცხლის მეექვსე, ან მეშვიდე ათწლეულში) (Singh et al., 2017). მიუხედავად იმისა, რომ პაციენტთა უმრავლესობაში ვლინდება სიმპტომები, ისინი ხშირად არასპეციფიკურია და ემსგავსება კუჭ-ნაწლავისა და საშარდე გზების კეთილთვისებიან მდგომარეობებს. ამიტომაც, დაახლოებით 80% შემთხვევაში დიაგნოზის დასმა ხდება პროგრესულ სტადიაზე. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების უმეტესობა ავლენს p53-ის დიფუზურ პოზიტიურობას, ან სრულ არარსებობას და p16-ის დიფუზურ პოზიტიურობას შემთხვევათა დაახლოებით 60%-ში. Ki67 ჩვეულებრივ მეტია 75%-ზე, Napsin-A და HNF-1 β კი უარყოფითია (DeCensi et al., 2019; Rekhi et al., 2018).

ფალოპის მილის პირველადი კარცინომები გაცილებით უფრო იშვიათია ვიდრე საკვერცხის კარცინომები. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით ნაჩვენებია, რომ ეს სიმსივნეები ხასიათდებიან პოზიტიურობით CK7, WT1-სა და p53-ზე. ფალოპის მილის კარცინომების გამოვლენის სიხშირე ბოლო წლებში შედარებით გაიზარდა

პროფილაქტიკური სალპინგოფორექტომიით მიღებულ მასალაში, BRCA1 და 2 მუტაციის მატარებელი ქალებიდან, რამაც წარმოშვა ჰიპოთეზა საკვერცხის კარცინომების ფალოპის მილის მიერ წარმოშობის შესახებ (Kurman & Shih, 2010). Visvanathan და კოლეგების მიერ განხორციელებული კვლევით აღმოჩნდა, რომ ინტრაეპითელური კარცინომის დიაგნოსტიკისთვის მხოლოდ მორფოლოგიური მახასიათებლები საკმარისი არ იყო (κ - 0.41-0.68 ხუთი პათოლოგისთვის) (Kurman & Shih, 2010). ამ კვლევებში ინტრაეპითელური კარცინომის დიაგნოზის დასადგენად საექვო უბნებს უნდა გამოეყენებინათ Ki67-ის ექსპრესია (>10%) და p53-ის მუტაცია. ამ ჯგუფმა შეძლო κ ინდექსის გაზრდა 0.67-მდე მორფოლოგიური მახასიათებლებისა და p53-ისა და Ki67-ის იმუნოჰისტოქიმიური შედეგების კომბინაციით (Vang et al., 2012). კვერცხსავალი მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა მაკროსკოპულად არ არის იდენტიფიცირებადი. 2006 წელს შემუშავებულ იქნა Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End (SEE-FIM) პროტოკოლი, რომლის მიზანიც იყო ამ პათოლოგიის ადრეული გამოვლენა. პროტოკოლი ითვალისწინებს პროფილაქტიკური სალპინგო-ოვარექტომიის ნიმუშების სრულად შესწავლას. ფალოპის მილის დისტალურად იკვეთება 2 სანტიმეტრი ფიმბრიების ჩათვლით, შემდეგ კი იჭრება სიგრძივად ორ ნაწილად. ფალოპის მილის დანარჩენი ნაწილი კი იჭრება 2-3მმ ინტერვალებით. ამოჭრის კლასიკური პროტოკოლი მოიცავდა ფალოპის მილის მხოლოდ სამ განივ მონაკვეთს. ითვლებოდა, რომ SEE-FIM პროტოკოლი განსაკუთრებით გამოსადეგი იქნებოდა BRCA+ ქალებისთვის. თეორია, რომ ეს პროტოკოლი გაზრდის ინტრაეპითელური კარცინომის ადრეული გამოვლენის შემთხვევებს, მალევე დადასტურდა Medeiros და კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევით. ამ ავტორებმა SEE-FIM პროტოკოლის გამოყენებით შეისწავლეს ორმხრივი სალპინგო-ოვარექტომიის ნიმუშები როგორც BRCA+, ასევე იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებიც არ იმყოფებიან მაღალი რისკის ჯგუფში. 26 შემთხვევიდან (თითოეულ ჯგუფში 13 შემთხვევა) სიმსივნე დიაგნოსტიკებული იყო ხუთში, აქედან ოთხი მათგანი ლოკალიზებული იყო ფიმბრიებში, მეხუთე კი ფალოპის მილის ამპულარულ ნაწილში.

SEE-FIM პროტოკოლის ეფექტურობა ასევე დადასტურებულია უახლესი კვლევით. გამოკვლეულ იქნა 536 შემთხვევა SEE-FIM პროტოკოლით. საშვილოსნოს გარე მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების 39 შემთხვევიდან 15-ში გამოვლინდა მილის ინ-

ტრაექტორიული სეროზული კარცინომა. მათი უმრავლესობა ლოკალიზებული იყო ფალოპის მილის ფიმბრიებში. კლასიკური მეთოდით შესწავლილი 582 შემთხვევიდან კი მილის ინტრაექტორიული სეროზული კარცინომა გამოვლინდა საშვილოსნოს გარე მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების მქონე პაციენტების მხოლოდ ერთ შემთხვევაში (Koc et al., 2018b).

Swati და კოლეგების მიერ ჩატარებულ კვლევაში გამოყენებულ იქნა SEE-FIM პროტოკოლი ფალოპის მილის სიმსივნის პრეკურსორი დაზიანების გამოსავლენად. საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების 71.43%-ში გამოვლინდა მილის სეროზული ინტრაექტორიული კარცინომა (Serous tubal intraepithelial carcinoma - STIC).

საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნების დროს ფალოპის მილის ფიმბრიულ ბოლოში არსებული სიმსივნისწინარე პროცესების შეფასება შესაძლებელი გახდა SEE-FIM პროტოკოლის ზედმიწევნით შესრულების საშუალებით.

მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც ფალოპის მილის ფიმბრიულ ნაწილს მიიჩნევენ საკვერცხის მაღალი ხარისხის კარცინომის წარმოშობის ადგილად, ადასტურებს SEE-FIM პროტოკოლის შედეგიანობას, რის გამოც ფალოპის მილის სიმსივნისწინარე დაზიანების იდენტიფიცირება და მისი თერაპიული გამოყენების საშუალებას იძლევა ამ უაღრესად ლეტალური დაავადების ადრეულ გამოვლენას, მკურნალობასა და პრევენციაში (Arora et al., 2019).

საკვერცხის კანცეროგენეზის დახასიათების ადრეული მცდელობების შედეგად გამოვლინდა მკაფიო კავშირი ოვულაციასა და საკვერცხის კიბოს რისკს შორის. ამ თეორიას მხარს უჭერს ეპიდემიოლოგიური მონაცემები, რომლებიც აჩვენებენ კავშირს ოვულაციასა და საკვერცხის კიბოს მომატებულ რისკს შორის. ქალებში, რომლებიც იღებენ პერორალურ კონტრაცეპტივებს და შესაბამისად, აქვთ შემცირებული ოვულაციური ციკლი, საკვერცხის კიბოს რისკი შემცირებულია თითქმის 50%-ით. თუმცა, ყველა ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულება არ ადასტურებს ჰიპოთეზას, რომ განუწყვეტელი ოვულაცია არის სიმსივნის ინიციატორი (Fathalla, 2013). მაგალითად, პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომის მქონე ქალები, რომლებიც ჩვეულებრივ იშვიათ ოვულაციას განიცდიან, იმყოფებიან საკვერცხის ეპითელიური კარცინომის განვითარების რისკის ქვეშ. გარკვეულწილად იმ ხარვეზების გამო, რომელიც გამოვლინდა უწყვეტი ოვულაციის ჰიპოთეზაში, შემოთავაზებულ იქნა სხვა თეორია

იმის შესახებ, თუ როგორ გარდაიქმნება საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი ავთვისებიან სიმსივნედ. გონადოტროპინის ჰიპოთეზის თანახმად საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმის ჭარბი სტიმულაცია ფოლიკულის მასტიმულირებელი ჰორმონის და მალუთეინიზირებელი ჰორმონის რეცეპტორების საშუალებით იწვევს აღნიშნული უჯრედების ჭარბ პროლიფერაციას, რაც თავისთავად ზრდის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკს. ორსულები და ქალები, რომლებიც იღებენ ორალურ კონტრაცეპტივებს ასევე ინარჩუნებენ გონადოტროპინის დაბალ მაჩვენებლებს, რითაც ასევე შეიძლება ნაწილობრივ აიხსნას საკვერცხის ეპითელიური კარცინომების განვითარების რისკის ზრდა არანამშობიარებ ქალებში, პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომის დროს და სხვა პირველადი უშვილობის მქონე ქალებში, რომლებსაც აღენიშნებათ გონადოტროპინის გამომუშავება. პერიმენოპაუზის პერიოდში გონადოტროპინების მომატებულმა სინთეზმა შესაძლებელია ასევე განაპირობოს საკვერცხის ეპითელიური კარცინომების განვითარების რისკის მომატება, მენოპაუზიდან დაახლოებით 10 წლის შემდეგ. ამ თეორიების მიუხედავად, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის და მალუთეინიზირებელი ჰორმონის შემცველობა პლაზმაში არ უკავშირდება დაავადების რისკს არც პრემენოპაუზური და არც პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში. უფრო მეტიც, მიუხედავად იმისა, რომ ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ გონადოტროპინის ზემოქმედება ხელს უწყობს სიმსივნის ზრდას, ვერცერთმა კვლევამ ვერ შეძლო იმის სარწმუნოდ ჩვენება, რომ საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი ან კორტიკალური ინკლუზიური ცისტები განიცდიან ავთვისებიან ტრანსფორმაციას გონადოტროპინის ზემოქმედებით (Feng et al., 2017).

Banet და Kurman-ის მიერ შემოთავაზებულია გარკვეულწილად უნიკალური ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც საკვერცხის ქერქის ზოგიერთი ინკლუზიური ცისტა წარმოიქმნება ოვულაციის დროს საკვერცხის ზედაპირზე მილის ეპითელიუმის იმპლანტაციის შედეგად. ავტორებმა შეაფასეს 35 პაციენტი საკვერცხის ინკლუზიური ცისტებით და დაადგინეს, რომ მათი 60% ამოფენილი იყო წამწამოვანი, მილის ტიპის ცილინდრული ეპითელიუმით, 14% ბრტყელი ეპითელიუმით, 31% კი ორივე მათგანით. რაც შეეხება PAX8-ისა და კალრეტინინის იმუნოჰისტოქიმიას, ცილიარული ეპითელიური ცისტები წარმოშობილი იყო მილიდან (პოზიტიური PAX8), ხოლო ბრტყელი ეპითელიური ცისტები - მეზენქიმური უჯრედებისგან (პოზიტიური

კალრეტინინი). გარდა ამისა, ცილიარული ცისტები არ იყო აღმოჩენილი 12 წელზე უმცროსი ასაკის პაციენტებში, რაც ადასტურებს მათ წარმოშობას ფალოპის მილიდან ოვულაციის თეორიით (20) (Banet & Kurman, 2015a).

ამ ორ ჰიპოთეზას აქვს გარკვეული შეზღუდვები. თუ ოვულატორული ციკლების რაოდენობისა და გონადოტროპინის მაღალი დონის ზემოქმედება დაკავშირებულია საკვერცხის კარცინომის განვითარებასთან, უშვილობის მკურნალობამ შესაძლოა გაზარდოს საკვერცხის კარცინომის რისკი გონადოტროპინით, კერძოდ, მალუთე-ინიზებული ჰორმონითა (Luteinizing hormone- LH) და ფულიკულის მასტიმულირებელი ჰორმონით (Follicle stimulating hormone - FSH), სტიმულირებული მრავალჯერადი ოვულაციის გზით (Otsuka, 2021) . კვლევები ვარაუდობენ, რომ არ არსებობს მნიშვნელოვანი კავშირი გონადოტროპინით სტიმულაციის გამოყენებით in vitro განაყოფიერებასა და საკვერცხის კარცინომის განვითარების შემდგომ რისკს შორის (Gronwald et al., 2016; Siristatidis et al., 2013). გარდა ამისა, არც მუდმივი ოვულაციისა და არც გონადოტროპინის სტიმულაციის ჰიპოთეზა არ ხსნის მილების ლიგირებისა და ჰისტერექტომიის დამცავ ეფექტს საკვერცხის კარცინომის განვითარებაზე (Vercellini et al., 2011).

ცნობილია, რომ ფალოპის მილი, კერძოდ, ფიმბრიების პროფილაქტიკური ქირურგია ამცირებს საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკს გენეტიკურად წინასწარგანწყობილ ქალებში. ამ დაკვირვებაზე დაყრდნობით ფალოპის მილის ანთებითი დაზიანების ჰიპოთეზა შემოთავაზებულია Salvador-ის მიერ. ცნობილია, რომ ქრონიკული ანთება წარმოადგეს სიმსივნის განვითარების რისკ-ფაქტორს. ფალოპის მილი მუდმივად განიცდის სხვადასხვა ანთებითი აგენტის ზემოქმედებას და ავლენს მწვავე და ქრონიკული ანთებისთვის დამახასიათებელ სიმპტომებს მენსტრუაციის პროცესში ენდომეტრიუმის ღრუდან რეტროგრადული სისხლდენით.

ანთების ეტიოლოგია მრავალფეროვანია და მოიცავს მიკრობულ, ქიმიურ და ფიზიკურ აგენტებს (Zardawi, 2014). ანთებითი გარემო, რომელიც მდიდარია ანთებითი ციტოკინებით, როგორც ჩანს, იწვევს რიგი სასიგნალო გზების გააქტიურებას. ქრონიკულ ანთებასა და ფალოპის მილის კიბოს შორის კავშირი შემოთავაზებულია მრავალი მკვლევარის მიერ. Lin და კოლეგებმა აღმოაჩინეს კავშირი მენჯის ანთებით დაავადებებსა (Pelvic inflammatory disease - PID) და საკვერცხის კიბოს შორის და

ვარაუდობენ, რომ მენჯის ანთებითი დაავადებები შეიძლება წარმოადგენდეს სასარგებლო მარკერს საკვერცხის კიბოსთვის, რადგან ადრეული გამოვლენა და მკურნალობა ხელს შეუწყობს პროგნოზის გაუმჯობესებას. მათი მოსაზრებით, მენჯის ღრუს ანთებამ შეიძლება დააჩქაროს საკვერცხის კიბოს ზრდა ან გავლენა მოახდინოს კიბოს უჯრედების დიფერენციაციაზე, რაც განაპირობებს ცუდ პროგნოზს (Lin et al., 2011). Rasmussen და კოლეგებმა დაადგინეს, რომ PID- ის ისტორია ასოცირდება საკვერცხის მოსაზღვრე სიმსივნეების გაზრდილ რისკთან და ვარაუდობენ, რომ ანთება შეიძლება იყოს ეტიოლოგიური ფაქტორი მოსაზღვრე სიმსივნეებში (C. B. Rasmussen et al., 2013) . Skapinyecz და კოლეგებმა ასევე დაადგინეს, რომ პაციენტებს, რომლებსაც აწუხებთ მენჯის ანთებითი დაავადებები, ჰქონდათ საშვილოსნოს ყელის კიბოს უფრო მაღალი რისკი (Skapinyecz et al., 2003) .

სქესობრივი გზით გადამდებმა ინფექციებმა, როგორცაა ქლამიდიური და გონორეული ინფექციები, შეიძლება დააზიანოს მილის ლორწოვანი გარსი. ითვლება, რომ 60 kDa სითბური შოკის ცილა არის იმუნური პასუხის მნიშვნელოვანი ტრიგერი პათოგენური ქლამიდიური ინფექციის დროს და რამდენიმე კვლევამ გამოავლინა კორელაცია პროტეინზე საპასუხო იმუნური პასუხის დონესა და მილების დაზიანების ხარისხს შორის. *Chlamydia trachomatis* ინფექცია არის მენჯის ანთებითი დაავადებების ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზეზი და ასევე შესაძლოა დაკავშირებული იყოს სეროზული კარცინომის განვითარების რისკთან (Idahl et al., 2020) .

Chlamydia trachomatis ჭარბადაა სქესობრივად აქტიური ქალების საშვილოსნოს ყელსა და საშვილოსნოში. საკვერცხის კიბოს ალბათობა 90%-ით მეტია ქალებში, რომლებსაც აქვთ ქლამიდიის ანტისხეულების მაღალი დონე, ანტისხეულების დაბალი დონის მქონე ქალებთან შედარებით, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ გადატანილი ან ქრონიკული ქლამიდიური ინფექცია შეიძლება იყოს საკვერცხის კიბოს რისკის ფაქტორი. ეს შესაძლო ასოციაცია განიხილეს J. P. Carvalho-მ და F. M. Carvalho-მ, რომლებმაც გამოთქვეს ჰიპოთეზა, რომ ქლამიდიური ინფექცია შეიძლება იყოს ჩართული ფიმბრიალურ კარცინოგენეზში.

უწყვეტი რეტროგრადული სისხლდენა წარმოადგენს უწყვეტი მენსტრუაციის გაფართოებულ კონცეფციას და შეიძლება უფრო ზუსტად ახსნას საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის ეტიოლოგია როგორც პრე, ასევე პოსტ-მენოპაუზურ ქალებში (Otsuka & Matsuura, 2020). საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკი

იზრდება მენოპა- უზური ჩანაცვლებითი ჰორმონული თერაპიით და განსხვავდება თერაპიის რეჟიმის მიხედვით. ქალებში, რომელთაც აქვთ ინტაქტური საშვილოსნო, რისკი იზრდება მხოლოდ ესტროგენის, ან ესტროგენზე თანმიმდევრულად დამატებული პრო-გესტერონის გამოყენებით (Koskela-Niska et al., 2012). ორივე რეჟიმი იწვევს ენდომეტრიულ სისხლდენას. ამის საპირისპიროდ, საკვერცხის სეროზული კარცინომის რისკი არ იზრდება ესტროგენისა და პროგესტერონის უწყვეტი გამოყენებით, რაც იწვევს ენდომეტრიუმის ატროფიას სისხლდენის შეწყვეტით (Koskela-Niska et al., 2012; Otsuka & Matsuura, 2020). ამრიგად, ჩანაცვლებითი ჰორმონული თერაპიის რეჟიმები, რომლებიც იწვევენ ენდომეტრიულ სისხლდენას დაკავშირებულია საკვერცხის სეროზული კარცინომის გაზრდილ რისკთან.

აუტოფაგია უჯრედშიდა კატბოლური დეგრადაციული პროცესია, რომლის სამიზნეა დაზიანებული უჯრედული ცილები, ორგანელები და სხვა ციტოპლაზმური კომ-პონენტები (Yun et al., 2020) ხელს უწყობს ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას. აუტო-ფაგია ასევე ჩართულია სიმსივნის ინიციაციისა და სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნებაში (Folkerts et al., 2019; Ngabire & Kim, 2017) . სიმსივნის მიკროგარემოში აუტოფაგიას შეიძლება ჰქონდეს ორი ძირითადი ფუნქცია. სტრომულ უჯრედებში ის ხელს უწყობს სიმსივნის ინიციაციას საკვები ნივთიერებების წარმოქმნით, ხოლო იმუნურ უჯრედებში კი მონაწილეობს სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნურ პასუხში (Folkerts et al., 2019).⁴⁸ საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში აუტოფაგიის გენის, BECN1-ის (Be- clin 1) ჰაპლოუკმარისობამ, რომელიც თითქმის ყოველთვის კოდირებულია BRCA1 გენით, შეიძლება განაპირობოს სიმსივნის ინიციაცია და გააძლიეროს გენომური არასტაბილურობა (Delaney et al., 2020).

ღეროვანი უჯრედების მარკერები შეიძლება დაკავშირებული იყოს მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის განვითარებასთან. თავის მოდელებში საკვერცხის ღეროვან უჯრედები აქსპრესირებენ ალდეჰიდდეჰიდროგენაზას იზოფორმა 1A1-ს (ALDH1A1) და მისი ექსპრესიის დაკარგვა წარმოადგენს ადრეულ მოვლენას მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების განვითარებაში (Chui et al., 2015). SOX2, ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაციის ძირითადი გენი, მონაწილეობს სიმსივნური ღეროვანი უჯრედების რეგულაციაში (Wen et al., 2017) და მისი გადაჭარბებული ექსპრესია შეიძლება გამოვლინდეს TP53 მუტაციაზე ადრე (Hellner et al., 2016).

CCNE1 (Anti-G1/S-specific cyclin-E1) გენის ამპლიფიკაცია, რომელიც აკოდირებს ციკლინ E1-ს, წარმოადგენს პირველად ონკოგენურ ფაქტორს მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების ქვეჯგუფში. CCNE1 და Rb1 წარმოადგენენ Rb უჯრედული ციკლის მარეგულიერებელი სასიგნალო გზის კომპონენტებს. ციკლინ E1 უკავშირდება ციკლინ-დამოკიდებულ კინაზა 2-ს (CDK2) და ასრულებს მნიშვნელოვან როლს უჯრედული ციკლის პროგრესიასა და ცენტრომერების დუპლიკაციაში, რომელიც მკაცრად რეგულირებული პროცესია და ინარჩუნებს გენეტიკურ სტაბილურობას (Kuhn et al., 2016).

CCNE1-ის ამპლიფიკაცია და RB1-ის დელეცია აჩქარებს უჯრედულ ციკლს, რაც იწვევს დეფექტური S ფაზის პროგრესიასა და ქრომოსომების დაზიანებას. უჯრედში ორზე მეტი ცენტროსომა ხელს უწყობს მათ აბერანტულ გაორმაგებას და იწვევს ქრომოსომულ არასტაბილურობას ციტოკინეზის შემდეგ (Kuhn et al., 2016). CCNE1-ის ამპლიფიკაცია და RB1-ის დისფუნქცია აღინიშნება მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების 20% და 10%- ში, შესაბამისად ("Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma," 2011). CCNE1-ის ამპლიფიკაცია უფრო ხშირია ხანდაზმულ ქალებში (Filippova et al., 2021) და ასოცირდება ცუდ პროგნოზთან (Chan et al., 2020).

მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა შეიძლება განვითარდეს სეროზული მოსაზღვრე და დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომებიდან. NRAS და TP53 მუტაცია დაკავშირებული დაბალი ხარისხის სიმსივნეების მაღალი ხარისხის სიმსივნეებად პროგრესირებასთან (Boyd & McCluggage, 2012; Emmanuel, 2014). გარდა ამისა, დაფიქსირდა, რომ მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომები მჭიდროდ არის დაკავშირებული სეროზულ მოსაზღვრე და დაბალი ხარისხის კარცინომებთან, რომელთაც არ გააჩნიათ TP53 მუტაცია (Vang et al., 2016) .

Vercellini-ის მიერ შემოთავაზებული უწყვეტი მენსტრუაციის ჰიპოთეზა (Vercellini et al., 2011) ხსნის, თუ რატომ მცირდება საკვერცხის სიმსივნის განვითარების რისკი მილების ლიგირებითა და ოვულაციის დათრგუნვით. ამ თეორიით შეიძლება აიხსნას ენდომეტრიოზთან ასოცირებული კარცინომის პათოგენეზი, კონკრეტულად, ენდო- მეტროიდული, ნათელუჯრედოვანი და სეროზული კარცინომების. სეროზული კარცინომების გამომწვევ მექანიზმს წარმოადგენს რეტროგრადული მენსტრუაცია ენდომეტრიუმის ღრუდან დუგლასის ფოსოში, რაც იწვევს ფალოპის მილის ანთებას (Vercellini et al., 2011) . უწყვეტი

მენსტრუაციის თეორია კარგად ხსნის საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკს პრემენოპაუზურ პერიოდში. თუმცა, პოსტმენოპაუზურ ქალებში კიდევ ერთი რისკ-ფაქტორია დაკავშირებული საკვერცხის კანცეროგენეზთან, როგორცაა მენოპაუზური ჰორმონული თერაპია (menopausal hormone therapy - MHT).

მიუხედავად იმისა, რომ ეს და სხვა თეორიები შემოთავაზებულია იმის აღსაწერად, თუ როგორ შეიძლება განიცადოს საკვერცხეების მეზოთელიუმმა მეტაპლაზია და დისპლაზია, ყველაზე დიდი ხარვეზი საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმიდან საკვერცხის კანცეროგენეზის პროცესის სწორ აღქმაში არის საკვერცხეში მაღალი ხარისხის კარცინომის წინამორბედი დაზიანების იდენტიფიკაცია. მართალია, საკვერცხის კეთილთვისებიანი ცისტადენომა შეიძლება პროგრესირდეს მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნედ (და შემდეგში დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომად), თუმცა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომად პროგრესია ძალზე იშვიათია (Ricciardi et al., 2018).

ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში მნიშვნელოვნად შეიცვალა საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის განვითარების კონცეფცია. ამ ცვლილებას საფუძვლად დაედო, BRCA1 და BRCA2 სიმსივნის სუპრესორი გენების აღმოჩენა. საკვერცხის კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 5%-10% ვითარდება აღნიშნული გენების მემკვიდრეობითი მუტაციების შედეგად (Neff et al., 2017). მეორეს მხრივ, BRCA1 და BRCA2 მუტაციის მატარებლებს აქვთ საკვერცხის კიბოს განვითარების 40%-დან 60%-მდე რისკი 70 წლის ასაკისათვის, მაშინ როდესაც ჩვეულებრივ პოპულაციაში ეს რისკი შეადგენს მხოლოდ 1,3%-ს. შესაბამისად, 35-40 წლის ასაკის BRCA1 მუტაციის მატარებელი და ასევე 40-45 წლის ასაკის BRCA2 მატარებელი ქალებისთვის რეკომენდებულია რისკის შემამცირებელი ორმხრივი სალპინგო-ოოფორექტომია. 2000 წლის დასაწყისში პირველად დაფიქსირდა რამდენიმე მოხსენება ფალოპის მილების ეპითელური პათოლოგიების არსებობის შესახებ პროფილაქტიკური სალპინგო-ოოფორექტომიით მიღებულ ნიმუშებში, რომლებიც წარმოდგენილი იყო ე.წ. ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომების სახით (serous tubal intraepithelial carcinoma - STIC) (Kotsopoulos & Narod, 2020). როგორც ზემოთ აღინიშნა, შემოღებულ იქნა ფალოპის მილის ფიმბრიების დაბოლოებიდან ანათლების აღების, მომზადებისა და

დეტალური გამოკვლევის პროტოკოლი BRCA მუტაციის მქონე ქალთა ფალოპის მილების რუტინული ანალიზისთვის. ასევე მათთვის, ვისაც ოჯახური ანამნეზი დატვირთული აქვს ძუძუს და/ან საკვერცხის კიბოთი (Soong, Kolin, et al., 2018). შესაბამისად ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომების ან ადრეული სეროზული დაავადებების შესახებ აღინიშნა მონაცემთა მატება. პროფილაქტიკური სალპინგოფორექტომით მიღებული მასალის შემთხვევათა დაახლოებით 2%-ში აღინიშნებოდა ასეთი ადრეული დაზიანებები. BRCA-ს მუტაციის მატარებლების კიბოსწინარე ან ადრეული სეროზული კარცინომის გამოვლენამ ჩამოაყალიბა ჰიპოთეზა, რომ სეროზული კარცინომა საკვერცხეში ან მენჯის ღრუს სხვა ლოკაციებში ვითარდება ფალოპის მილებიდან. ამ ჰიპოთეზას ამყარებს ის ფაქტი, რომ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომით დაავადებულ პაციენტთა დაახლოებით 50%-ში აღმოჩნდა ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომების თანაარსებობა. ზემოთაღნიშნული პროტოკოლის გამოყენებით ჩატარებულ შემდგომ კვლევებში აღსანიშნავია ამ ასოციაციის ვარიანტული სიხშირე (20% 60%), თუმცა, ეს შეუსაბამოა შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ინტაქტური ფალოპის მილების იდენტიფიკაციის სირთულეებით, რომლებიც სავარაუდოდ ჩათრეულნი არიან საკვერცხის მასებში. ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა და სეროზული კარცინომის კავშირის ყველაზე თვალსაჩინო მაჩვენებელია TP53-ის სომატური მუტაციების არსებობა ორივე დაზიანებაში. ასევე, სხვა მოლეკულური მარკერების ცვლილებები, როგორებიცაა შემცირებული ტელომერები და ციკლინ-E-ს ამპლიფიკაცია (Kuhn et al., 2012).

ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა, რომელიც შედგება სეკრეტორული უჯრედებისგან და ავლენს მნიშვნელოვან ატიპიას, არქიტექტურულ ცვლილებებს, მაღალ პროლიფერაციულ ინდექსსა და p53-ის მაღალ ექსპრესიას (Horn et al., 2013), სავარაუდოდ, წარმოადგენს მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის წინამორბედ დაზიანებას. თუმცა, ყველა საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა არ წარმოიქმნება ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომის დაზიანებისგან, მაღალი რისკის მქონე ქალებშიც კი (Kim et al., 2018b). საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების მხოლოდ 11-61%-ში (საშუალოდ 31%) დაფიქსირდა ფალოპის მილის

სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა (Chen et al., 2017). ზოგიერთი სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა წარმოადგენს სეროზული კარცინომის მეტასტაზს და არა პრეკურსორს (Eckert et al., 2016). გარდა ამისა, მილის სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების ქვეჯგუფი, მათ შორის ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა, წარმოადგენს კონტრალატერალური მილის სეროზული ინტრაეპითელური ნეო-ლაზიის მეტასტაზს (Meserve et al., 2019). მათი განვითარება შეიძლება დაკავშირებული იყოს სიმსივნის გამომწვევი გენების, მათ შორის TP53-ის, შემთხვევითი მუტაციით (Visvanathan et al., 2018). ამრიგად, ბევრი სიმსივნის წინამორბედი დაზიანება არ პროგრესირებს ლეტალურ ავთვისებიან სიმსივნემდე (Kim et al., 2018b).

საკვერცხის სეროზული კარცინომების წარმოშობის კიდევ ერთ ადგილს წარმოადგენს საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმი. საკვერცხის *in situ* კარცინომა გამოვლენილია საკვერცხეებში, რომლებიც ამოღებულ იქნა პროფილაქტიკური ოვარექტომიის დროს იმ ქალებში, რომელთაც აქვთ BRCA გენის მუტაცია. BRCA1/2 მუტაციის მატარებლებში საკვერცხის, ფალოპის მილისა და პერიტონეუმის მიკროსკოპული სიმსივნეების მიმოხილვამ გამოავლინა, რომ მათი 60.5% შემოიფარგლებოდა მხოლოდ ფალოპის მილით, ხოლო 21.1% და 2.6% მხოლოდ საკვერცხითა და პერიტონეუმით, შესაბამისად. საკვერცხის ეპითელური ცისტები განიხილება მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების განვითარების შესაძლო ადგილად (Pothuri et al., 2010). საკვერცხის ეპითელური ინკლუზიური ცისტების დისპლაზიური დაზიანება, რომელიც ავლენს p53-ის აკუმულაციას, წინ უსწრებს კარცინომის განვითარებას. გამოვლინდა, რომ წინამორბედი დაზიანების სეროზული პროლიფერატები გამოიყოფა ფალოპის მილიდან და განიცდის შემდგომ ავთვისებიან ტრანსფორმაციას საკვერცხისა და პერიტონეუმის ზედაპირზე (Soong, Howitt, et al., 2018). არსებობს საკვერცხის ინკლუზიური ცისტების ორი ტიპი. პირველი მათგანი დადებითია PAX8-ზე (მიულერული მარკერი), ხოლო მეორე დადებითია კალრეტინინზე (მეზოთელური მარკერი) (Banet & Kurman, 2015b). თუმცა, ისინი შეიძლება არ წარმოადგენდნენ ფალოპის მილისა და საკვერცხის ეპითელიუმისგან წარმოქმნილ ცისტებს, რადგან ბევრი PAX8-პოზიტიური უჯრედი წარმოიქმნება საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმის ინკლუზიური ცისტების მეტაპლაზიით (Park et al., 2018).

ფალოპის მილის და საკვერცხის ეპითელიუმისგან წარმოშობილი მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომები განსხვავდებიან მეტასტაზების წარმოქმნისა და ქიმიოთერაპიაზე პასუხის მიხედვით (Zhang et al., 2019). ფალოპის მილის ეპითელიუმისგან წარმოშობილი სიმსივნეები უფრო მიდრეკილნი არიან გავრცელებისკენ მაშინ, როდესაც საკვერცხის ეპითელიუმისგან წარმოშობილი სიმსივნეები ქმნიან დიდი ზომის, ერთეულ დაზიანებას, რომელიც იშვიათად წარმოქმნის მეტასტაზებს (Zhang et al., 2019). თუმცა, ამ უკანასკნელს შეიძლება ჰქონდეს ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდი და ცუდი პროგნოზი ფალოპის მილის ეპითელიუმიდან წარმოშობილ სიმსივნეებთან შედარებით (Coscia et al., 2016; Hao et al., 2017). საკვერცხის ეპითელიმიდან განვითარებული მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების ცუდი პროგნოზი შეიძლება ნაწილობრივ აიხსნას მათი მეზენქიმური მახასიათებლებით. საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმის უჯრედებს აქვთ ორმაგი, ეპითელურ-მეზენქიმური, ფენოტიპი. საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის ის ჰისტოლოგიურ ქვეტიპი, რომელიც ავლენს მეზენქიმურ ფენოტიპის, ახასიათებს ყველაზე დაბალი საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი სხვა ქვეტიპებთან შედარებით (Murakami et al., 2016).

ფალოპის მილის სეროზულ ინტრაეპითელური კარცინომასა და სეროზულ კარცინომაში ვლინდება ხშირი p53 მუტაცია და შესაბამისად, p53 ჭარბი იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია. ამასთან, არსებობს მონაცემები, რომ p53-ის ჭარბი ექსპრესიის მქონე უჯრედები ხშირად აღინიშნება ფალოპის მილის ფოჩებში, BRCA სტატუსის მიუხედავად, რომელსაც უწოდებენ „p53 ხელწერას“. დეტალური იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით ნაჩვენებია, რომ p53 ხელწერა უპირატესად აღინიშნება ფალოპის მილის ფოჩისებრ დაბოლოებებში, განსაკუთრებით კი არა-წამწამოვან (სეკრეტორული) უჯრედებში და იგი ასევე ხშირად გვხვდება ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომასთან ასოციაციაში. p53-ის ჭარბი ექსპრესია ხშირად ასოცირდება γ - H2AX შედეგვასთან, რომელიც წარმოადგენს დნმ – ის ორმაგი ჯაჭვის გაწყვეტის იმუნოჰისტოქიმიურ მარკერს, რაც მიუთითებს არსებული დნმ-ის დაზიანებაზე. ამრიგად, p53-ის ჭარბი ექსპრესია შესაძლებელია წარმოადგენდეს რეაქტიულ ცვლილებას გენოტოქსიური გარემოებების საპასუხოდ. მაგალითად, როგორცაა ოვულაციის შემდგომ პერიოდში ფოლიკულურ სითხეში ოქსიდანტების ზემოქმედება. როგორც ცნობილია, p53-ის ჭარბი ექსპრესიის დროს, ასევე

შემთხვევათა 50% -ში გვხვდება სხვა გენური მუტაციებიც, რომლებიც მსგავსი ან იდენტურია ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომაში არსებული მუტაციებისა (Kuhn et al., 2012). არსებობს ფალოპის მილის ეპითელური უჯრედების ორი ტიპი - ე.წ. სეკრეტორული და მოციმციმე. პირველი ნაკლებად მომწიფებულია და მიჩნეულია, რომ მგრძნობიარეა ტრანსფორმაციის მიმართ. ასევე ნაჩვენებია, რომ სეკრეტორული უჯრედები ყველაზე მგრძნობიარეა დნმ-ის დაზიანების მიმართ *in vitro*. p53-ის ჭარბ ექსპრესიას ასევე თან ახლავს დაბალი პროლიფერაციული აქტივობა, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ დნმ დაზიანება ხელს უწყობს ATM / ATR-ით რეგულირებადი სასიგნალო გზების აქტივაციას, რომლებიც იწვევენ უჯრედის ციკლის შეჩერებას. თუმცა, აღნიშნული ცვლილებების ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომად პროგრესიის პროცესში, პროლიფერაციული აქტივობა იმატებს, რაც ვლინდება Ki67 (MIB1) მაღალი ექსპრესიით და ციტოლოგიური ატიპიით, ასევე უჯრედული პოლარობის დაკარგვით. განსაკუთრებით საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ხშირად გვხვდება გარდამავალი დაზიანებები p53-ის ჭარბ ექსპრესიასა და ფალოპის მილის სეროზულ ინტრაეპითელური კარცინომას შორის, შუალედური პროლიფერაციული და მორფოლოგიური მახასიათებლებით, ე.წ. სეროზული ინტრაეპითელური დაზიანება (STIL). ამ გარდამავალი დაზიანების არსებობა მიაწიშნებს, რომ p53-ის ჭარბი ექსპრესია წარმოადგენს ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომის წინამორბედს. ასევე არსებობს მოსაზრება, რომ p53-ის მუტაციების განვითარებას, წინ უძღვის სეკრეტორული უჯრედების ჭარბი ზრდა, რომელიც ჩვეულებრივ აღინიშნება მილის უფრო პროქსიმალურ არეებში ვიდრე p53-ის ჭარბი ექსპრესიის უბნებია. მიჩნეულია, რომ სეკრეტორული უჯრედების ჭარბი ზრდის უბანი შედგება მინიმუმ 30 სეკრეტორული ეპითელური უჯრედისაგან, რომლებიც იძენენ ფსევდოსტრატეფიცირებულ კეთილთვისებიან შესახედაობას და ხასიათდებიან დაბალი პროლიფერაციული აქტივობით. ზოგჯერ, აღნიშნულ უჯრედებში ასევე აღინიშნება p53-ის მუტაციები. ამრიგად, აღნიშნული უჯრედები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ p53-ის მუტაციების განვითარების პოტენციურ წინამორბედს. ჩატარდა რამოდენიმე გენეტიკური კვლევა ფალოპის მილის წინამორბედ დაზიანებებსა და საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებს შორის მოლეკულური კავშირის გამოსავლენად. ლაზერული

მიკროდისექციითა და p53- ის სამიზნე თანმიმდევრობის განსაზღვრით, ნაჩვენები იქნა, რომ p53 მუტაციები აღინიშნებოდა შემთხვევათა 57%-ში, რომელთაგან უმეტესობას წარმოადგენდა მისსენს მუტაციები და ყველა ფალოპის მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა საკვერცხის კიბოს ყველა წყვილში აღინიშნებოდა p53-ის იდენტური მუტაციები. ამასთან, მომდევნო კვლევებმა ასევე აჩვენეს, რომ p53-ის იდენტური მუტაციები ვლინდებოდა მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომისა და საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომების შემთხვევებში (Hatano et al., 2018). ბოლოდროინდელმა გლობალურმა გენომურმა ანალიზმა, შემდეგი თაობის სექვენირების ტექნოლოგიის გამოყენებით აჩვენა მაღალი სარწმუნოების კავშირი STIC-სა და საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომებს შორის. გარდა p53-ის იდენტური მუტაციებისა, ასევე გამოვლინდა მსგავსი ცვლილებები სხვა გენებში, კერძოდ BRCA1, BRCA2 ან PTEN-ში. თუმცა უკვე ჩამოყალიბებულ საკვერცხის კიბოში, ასევე ვლინდება დამატებითი გენეტიკური ცვლილებები. ევოლუციური ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ p53-ის მუტაციები და STIC წარმოადგენს საკვერცხის კარცინომის წინამორბედს და განსაზღვრავს 7 წლიან ფანჯარას STIC-ის განვითარებასა და საკვერცხის კარცინომის ინიციაციას შორის, შემდგომში მეტასტაზების სწრაფი განვითარების პერსპექტივით. საზოგადოდ, არსებობს მოსაზრება, რომ საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეები ვითარდებიან საკვერცხის კორტექსიდან და არ იზიარებენ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების მსგავსად ფალოპის მილიდან წარმოშობას (Vergara et al., 2010). თუმცა, ეს მოსაზრება ბოლომდე დადასტურებული არაა და საჭიროებს დამატებით კვლევებს, რადგან ზოგიერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ აღინიშნება ფალოპის მილის სეკრეტორული გამონაზარდების უჯრედებში PAX-2-ის დაკარგვა. საკვერცხის კიბოს სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ქვეტიპის არსებობის გარდა, დაავადების სირთულეს კიდევ უფრო აძლიერებს სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობა, რომელიც შეიძლება დაიყოს ინტერ-სიმსივნურ და ინტრა-სიმსივნურ ჰეტეროგენულობად. ინტერ-სიმსივნური ჰეტეროგენულობა განისაზღვრება, როგორც ის გენოტიპური და ფენოტიპური ვარიაციები, რომლებიც გვხვდება ერთი და იგივე ტიპის მრავალ სიმსივნეს შორის ერთი პაციენტისგან, მაგალითად, პირველადი სიმსივნისა და მეტასტაზურ დაზიანებას შორის ან სხვადასხვა

მეტასტაზურ დაზიანებებს შორის. უჯრედების სხვადასხვა პოპულაციების თანაარსებობა ერთ ცალკეულ დაზიანებაში იწვევს ინტრა-სიმსივნურ ჰეტეროგენურობას. ინტრასიმსივნურ ჰეტეროგენულობას გადამწყვეტი როლი აქვს სიმსივნის ინვაზიაში, მეტასტაზირებაში, გავრცელებასა და რეციდივების განვითარებაში, ისევე როგორც თერაპიისადმი რეზისტენტობაში (Roberts et al., 2019). ინტრასიმსივნური ჰეტეროგენულობა ვითარდება სიმსივნური უჯრედების კლონური ექსპანსიის საფუძველზე, რომელსაც განპირობებს გენეტიკური მოდიფიკაციები, კერძოდ, სომატური მუტაციები, გენეტიკური ან ეპიგენეტიკური ცვლილებები. მოწოდებულია ორი ძირითადი თეორია, სიმსივნეში და ჰეტეროგენულობის განვითარების მექანიზმებთან დაკავშირებით. ესენია კლონური ევოლუციისა და სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების თეორიები. ამასთან, ფიქრობენ, რომ სიმსივნური ჰეტეროგენულობის ნაწილი ყალიბდება, ღეროვანი უჯრედებისგან, ხოლო ჩამოყალიბებულ სიმსივნეში კი უკვე მოქმედებს კლონური ევოლუციის მოდელი. ამ დროს სიმსივნის უჯრედულ პოპულაციებში ცვლილებების დაგროვების შედეგად, დროთა განმავლობაში, ყალიბდება განსხვავებული უნიკალური თვისებების მქონე უჯრედები, რის შედეგადაც საბოლოოდ წარმოიქმნებიან დროში და სივრცეში განსხვავებული კლონები. სიმსივნისში და ჰეტეროგენულობა, თავისთავად მოიცავს სიმსივნური უჯრედების მრავალფეროვნებას, რომლებიც ხასიათდებიან მკურნალობის მიმართ განსხვავებული დაქვემდებარებით. ასევე ნაჩვენებია, რომ მაღალი ჰეტეროგენულობის მქონე სიმსივნეების მქონე პაციენტები ხასიათდებიან შედარებით უფრო დაბალი გადარჩენის მაჩვენებლით სტანდარტული მკურნალობის შემდეგ. საკვრცხის სიმსივნეების ჰეტეროგენულობა ჯერ კიდევ წარმოადგენს კვლევის საგანს. მეორეს მხრივ არსებობს, ამ მიმართულებით ინფორმაციის დაგროვების საჭიროება, რათა შემუშავებული იქნას შესაბამისი, პერსონალიზირებული მკურნალობის მიდგომები. მაგალითად, სტანდარტული პლატინუმსა და ტაქსანების კომბინაციაზე დაფუძნებული მკურნალობა, ხშირად თავდაპირველად ეფექტურია, თუმცა დროში ვითარდება მკურნალობისადმი რეზისტენტობა. ნაჩვენებია, რომ სიმსივნის ღეროვან უჯრედებს აქვთ მკურნალობის პირობებში გადარჩენის უნარი, რის შემდეგაც შესაძლებელია მათი პროლიფერაცია და სიმსივნის რეპოპულაცია ქიმიოთერაპიულ შთამომავლებით. ამ მოსაზრების დასამტკიცებლად, Liu და კოლეგებმა აჩვენეს, რომ CD44 + / CK19 +

სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების გავრცელება ასოცირდება პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის შემცირებასთან, ხოლო Steffensen და კოლეგებმა კი დაადგინეს, რომ აღნიშნულ მარკერებზე პოზიტიური სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების არსებობისას ადრეულ ეტაპზე, უფრო ხშირია რეციდივების განვითარება. შესაბამისად, სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულობასთან ერთად, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების განაწილების თავისებურებების კვლევას საკვერცხის კარცინომის მქონე პაციენტებში, ერთის მხრივ მათი პროგნოზის განსაზღვრის, ხოლო მეორეს მხრივ კი შესაბამისი თერაპიული მიდგომების შემუშავების მიზნით. რაც შეეხება საკვერცხის კარცინომების ღეროვანი უჯრედების ბიომარკერებს, სადღეისოდ არსებობს რამოდენიმე კანდიდატი მარკერი, რომლებიც გამოიყენება ღეროვანი უჯრედების გამოსავლენად. ერთ-ერთი მათგანია CD117, რომელიც პირველად იქნა იდენტიფიცირებული, როგორც საკვერცხის კარცინომის ღეროვანი უჯრედების მარკერი. მისი ექსპრესია კორელაციაშია სიმსივნის ფორმირებასთან და ცუდ პროგნოზთან. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მარკერად ასევე ხშირად გამოიყენება CD133, იგი ასოცირდება სხვადასხვა ღეროვან-უჯრედულ მახასიათებლებთან, როგო- რებიცაა სიმსივნის ფორმირება, დაზიანების პროგრესია, ქიმიოთერაპიის ტენციულობა და ცუდი პროგნოზი. იგი ასევე მოიაზრება, როგორც დამიზნებითი თერაპიული მიდ- გომის ერთ-ერთი კანდიდატი მარკერი. საკვერცხის კარცინომის ღეროვანი უჯრედების შემდეგი მნიშვნელოვანი მარკერია CD44, რომელიც ასევე ასოცირდება სიმსივნეების ფორმირებასთან, დაზიანების პროგრესიასა და უარყოფით პროგნოზთან. დიდი ხნის მანძილზე ესტროგენების მოქმედება მოიაზრებოდა საკვერცხის კარცინომის განვითარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ეტიოლოგიურ ფაქტორად. როგორც ცნობილია, ესტროგენზე დაფუძნებული პერორალური კონტრაცეპტივები ამცირებს საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკს. თუმცა აღსანიშნავია, რომ პერორალური კონტრაცეპტივების ეფექტი, პირველ რიგში, გამოწვეულია ოვულაციის სიხშირის შემცირებით. ესტროგენის დონე საკვერცხის ქსოვილში მინიმუმ 100-ჯერ აღემატება ესტროგენის მოცირკულირე დონეს. ესტროგენის დონე ოვულატორული ფოლიკულების სითხეში კი, კიდევ უფრო მაღალია ვიდრე საკვერცხეში. მუშუს კიბოზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა ესტროგენის პირდაპირი გენოტოქსიური მოქმედება. აქედან გამომდინარე, ლოგიკურია ვივარაუდოთ, რომ საკვერცხის ეპითელური

უჯრედების გენომური დაზიანება, რომელიც მოიცავს ოვულაციურ ფოლიკულებს ან ინკლუზიურ ცისტებს, ნაწილობრივ შეიძლება გამოწვეული იყოს ფოლიკულურ სითხეში ან საკვერცხის სტრომაში ესტროგენის მაღალი შემცველობით. უჯრედების გენეტიკური დაზიანებების გარდა, Syed და კოლეგებმა, ასევე, აჩვენეს საკვერცხის ნორმალური და ავთვისებიანი უჯრედების სტიმულაცია ესტრადიოლ -17β-თი და ესტრონით, რომლებიც მოქმედებენ ესტროგენის რეცეპტორების (ER) საშუალებით. აღსანიშნავია დაკვირვება, რომ ესტრადიოლ-17-β და ესტრონი თანაბრად ეფექტურია საკვერცხის ზედაპირული ეპითელური უჯრედების ზრდის სტიმულირებაში, თუმცა ცნობილია, რომ ესტრონი გაცილებით ნაკლები სიძლიერის ესტროგენია, ვიდრე ესტრადიოლ-17-ბეტა. ეს მნიშვნელოვანი აღმოჩენაა, რადგან მენოპაუზის შემდეგ იგი წარმოადგენს მთავარ მოცირკულირე ესტროგენს, რომელიც წარმოიქმნება კანში და ცხიმოვან ქსოვილში ანდროსტენედიონიდან არომატიზაციის შედეგად. ამ მხრივ, პოსტმენოპაუზურ ქალებზე ჩატარებულმა პროსპექტულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ საკვერცხის კიბოთი სიკვდილის მაჩვენებლების მატებაზე მოქმედებს ჭარბი წონა [სხეულის მასის ინდექსი (BMI) > / = 25] და სიმსუქნე (BMI > 30). სავარაუდოდ პერიფერიული ესტროგენის წარმოქმნა წარმოადგენს საკვერცხის კარცინომის პროგრესირების ერთ-ერთ ფაქტორს. კვლევებით ასევე ნაჩვენებია, რომ ესტროგენების, ანდროგენებისა და გონა- დოტროპინების საკვერცხის ზედაპირულ ეპითელურ უჯრედებზე მიტოგენური ზემოქმედების მედიატორი იყო IL-6 / STAT-3 სასიგნალო გზის აქტივაცია და ის ფაქტორი, რომ საკვერცხის კიბოს უჯრედები ხასიათდებიან მაღალი დონის კონსტიტუციურად გააქტიურებული STAT-3-ის ექსპრესიით, რომელიც თავის მხრივ ცნობილია, როგორც ტრანსფორმირებადი უჯრედული მოლეკულა. ერთ-ერთი ბოლო დროინდელი კვლევით ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებისგან მიღებული პირველადი უჯრედოვანი კულტურები გამოყოფენ ესტრადიოლ -17-β, მაგრამ არა ტესტოსტერონს ან პროგესტერონს. აღნიშნულმა კვლევამ ასევე აჩვენა, რომ ესტროგენს გააჩნია ანტიაპოპტოზური ზემოქმედება საკვერცხის კიბოს უჯრედებზე. საბოლოოდ, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ესტროგენების კომბინირებული გენოტოქსიური და მიტოგენური აქტიურობა ძლიერად ზემოქმედებს ნორმალური საკვერცხის ზედაპირული ეპითელური უჯრედების ნეოპლასტიური ტრანსფორმაციის პროცესზე. გარდა ამისა, ცირკულაციური ან/და in situ

წარმოქმნილი ესტროგენები ზრდის სტიმულაციაში მონაწილეობისა და აპოპტოზის ინჰიბირების საშუალებით, კრიტიკულ როლს ასრულებენ სიმსივნის ინიცირებასა და პროგრესირებაში. რაც შეეხება პროგესტერონს, სავარაუდოდ იგი უზრუნველყოფს საკვერცხის კან- ცეროგენეზისგან დაცვას. 11q23.3-24.3-ზე ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა, რომელიც ატარებს პროგესტერონის რეცეპტორის (PR) გენის ლოკუსს, ხშირად აღინიშნება საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში (75%). თუმცა, მეორეს მხრივ აღნიშნული გენეტიკური ცვლილება ასოცირდება ცუდ პროგნოზთან. ეპიდემიოლოგიური მონაცემები ასევე მხარს უჭერს მოსაზრებას, რომ პროგესტერონი თამაშობს დამცავ როლს საკვერცხის კარცინომის განვითარებასა და პროგრესიაში. საკვერცხის კიბოს შემთხვევების სიხშირის ზრდა დაფიქსირდა ქალებში პროგესტერონის უკმარისობით.

გარდა ამისა, მრავალნაშობიარე ქალებში, შემცირებულია საკვერცხის კიბოს განვითარების რისკი. ორსულობის დამცავი ეფექტი შეიძლება გამოწვეული იყოს საკვერცხის ზედაპირულ ეპითელურ უჯრედებზე პროგესტერონის გაძლიერებული გავლენით. ასევე ნაჩვენებია, რომ ტყუპებზე ორსულობის ისტორიის მქონე ქალები ავლენენ საკვერცხის კარცინომის განვითარების უფრო დაბალ რისკს, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს ტყუპებზე ორსულობის დროს დედის სისხლში აღმოჩენილი პროგესტერონის უფრო მაღალი დონით. არცთუ ისე ბევრი ინფორმაცია არსებობს, ესტროგენის რეცეპტორების (ER) და პროგესტერონის რეცეპტორების (PR) ექსპრესიის დონის შესახებ საკვერცხის სიმსივნეებში ან ნორმალურ საკვერცხის მფარავ ეპითელიუმში. ნახევრად-რაოდენობრივი RT-PCR- ის გამოყენებით, Lau და კოლეგებმა აჩვენეს ER α და ER β mRNA, ასევე PR mRNA- ს ექსპრესია ნორმალური საკვერცხის მფარავი ეპითელური უჯრედების პირველად კულტურებში. ER α -ს mRNA ექსპრესიის ზომიერი შემცირება, რომელსაც თან ახლავს PR ექსპრესიის მკვეთრი შემცირება, აღინიშნებოდა საკვერცხის კარცინომის უჯრედულ ხაზებში, შედარებით ნორმალური საკვერცხის მფარავ ეპითელურ უჯრედებთან. Lee და კოლეგების მონაცემებით ასევე ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის სიმსივნის შემთხვევების 86% დადებითი იყო ER- ზე, 50% პოზიტიური PR-ზე, და 45% პოზიტიური ორივე მათგანზე. სხვა კვლევაში, PR იმუნოპოზიტიურობა დაფიქსირდა მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეთა უმრავლესობაში, ხოლო საკვერცხის ავთვისებიანი სიმსივნეების თითქმის ყველა (93%) შემთხვევა უარყოფითი იყო PR-ზე. საკვერცხის კარცინომის სხვადასხვა

ქვეტიპებს შორის, ER α -ზე იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობა აღინიშნა სეროზული ადენოკარცინომის 97%-ში, ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის 100%+-ში, ლორწოვანის ადენოკარცინომის 70% -ში და არცერთ ნათელუჯრედოვან კარცინომაში (0%). აღნიშნულისგან განსხვავებით, ER β -ზე იმუნოპოზიტიურობა ნანახი იქნა საკვერცხის კარცინომების ყველა ქვეტიპში (ნათელუჯრედოვანი კარცინომების 39%, სეროზული ადენოკარცინომის 41%, მუცინური ადენოკარცინომის 30% და ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის 75%-ში). ნათელუჯრედოვანი კარცინომის გარდა, PR-ის ექსპრესია გამოხატული იყო საკვერცხის სხვადასხვა კარცინომების 30% -დან 70% -მდე შემთხვევაში. სხვა კვლევამ შეადარა PR- ის ორი ძირითადი იზოფორმის (PR-A და PR-B) ექსპრესიის დონე, საკვერცხის სიმსივნეებში და ნორმალურ და კეთილთვისებიან საკვერცხის ქსოვილებში. თუმცა PR-B ექსპრესიის დონის მნიშვნელოვანი სხვაობა ნორმალური/კეთილთვისებიანი საკვერცხის ქსოვილისა და კიბოს შემთხვევებს შორის ნანახი არ არის. ამის საპირისპიროდ, აღმოჩნდა, რომ PR-A ვლინდება ნორმალურ და კეთილთვისებიან საკვერცხის ქსოვილებში, მაგრამ ავთვისებიანი სიმსივნეების შემთხვევაში აღინიშნება მისი მკვეთრი შემცირება. საერთო ჯამში, როგორც ჩანს, ორი PR ქვეტიპი განსხვავებულად რეგულირდება ესტროგენებით და განსხვავებულად ექსპრესირდება ნორმალურ საკვერცხის ზედაპირულ უჯრედებსა და საკვერცხის კარცინომას შორის. PR-A- ს დაკარგვა ძირითადად ასოცირდება საკვერცხის ავთვისებიან დაავადებებთან. PR- A ექსპრესიის დაკარგვის მიზეზი უცნობია, მაგრამ ის შეიძლება ასოცირდებოდეს საკვერცხის კარცინომის უჯრედებში ესტროგენისადმი მგრძნობელობის დაქვეითებასთან ან/და PR ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვასთან. PROGENS განეკუთვნება PR კომპლექსური გენის პოლიმორფიზმების ჯგუფს. იგი მოიცავს პოლიმორფიზმს ადამიანის PR-ის G ინტრონში, გამოწვეულს ალუს (Alu) ინსერციით, G- დან T- ს ჩანაცვლებით ეგზონ 4 - ში, რამაც გამოიწვია ვალინის ლეიციონით ცვლილება რეცეპტორის რეგიონში და შესაბამისად C-ს T-თი ჩანაცვლება ეგზონ 5-ში, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ალუს (Alu) ინსერციასთან. დემონსტრირებული იქნა, რომ PROGENS ალელის კოდი წარმოადგენს PR-ს გაზრდილ სტაბილურობასა და ჰორმონებით გამოწვეულ ტრანსკრიფციულ აქტივობას. PROGENS პოლიმორფიზმი ასოცირდება საკვერცხის კარცინომებთან რიგ ევროპელ და ჩრდილოეთ ამერიკის კავკასიურ პოპულაციებში.

ზოგიერთმა კვლევამ ვერ იპოვა ძლიერი კორელაცია საკვერცხის კარცინომების

პროგრესიასა და PR და/ან ER გენის ექსპრესიას შორის. ამასთან, ბოლოდროინდელმა კვლევამ აჩვენა, რომ PR-B მონიშვნის ინდექსი (იმუნოპოზიტიურობა) წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს საკვერცხის კარცინომის მქონე პაციენტებში (Lenhard et al., 2012). გარდა ამისა, ნაჩვენებია, რომ ER- უარყოფითი და PR- დადებითი (ER-PR) საკვერცხის კარცინომები, რომელიც მთლიანი სიმსივნეების დაახლოებით 10% -ს შეადგენს, ხასიათდებიან მნიშვნელოვნად უკეთესი პროგნოზით ER და PR ექსპრესიის ყველა სხვა კომბინაციასთან შედარებით. ER-PR სიმსივნეების მქონე პაციენტების ხუთწლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი შეადგენდა 80% -ზე მეტს, ხოლო იმ სიმსივნეებისთვის, რომლებიც ხასიათდებიან სტეროიდული ჰორმონის რეცეპტორების ექსპრესიის ყველა სხვა კომბინაციით, ანალოგიური მაჩვენებელი შეადგენდა 45%-ს.

საკვერცხის კიბოს სკრინინგის ამჟამინდელი მცდელობები წარუმატებელია და ასოცირდება ტესტის ცრუ დადებით შედეგებთან, რაც იწვევს არასაჭირო ოპერაციებსა და ქირურგიულ გართულებებს (Buys, 2011; Jacobs et al., 2016; Rice et al., 2014). შემუშავებულია თეორია, რომლის მიხედვითაც ოპორტუნიზტულმა სალპინგექტომიამ შეიძლება შეამციროს საკვერცხის კიბოს რისკი პაციენტებში, რომლებსაც უკვე ჩაუტარდათ ქირურგიული ჩარევა მენჯის ღრუს კეთილთვისებიანი დაავადების გამო. 2013 წელს, გინეკოლოგიური ონკოლოგიის საზოგადოებამ გამოაქვეყნა პრაქტიკული განცხადება, რომელშიც აღნიშნულია, რომ საკვერცხის კიბოს პოპულაციის რისკის ჯგუფში მყოფი ქალებისთვის ჰისტერექტომიასთან ერთად უნდა განიხილებოდეს სალპინგექტომია (არარეპროდუქციული ასაკის ქალებში), ნაცვლად მიღების ლიგირებისა, ასევე მენჯის ღრუზე სხვა სახის ქირურგიული ჩარევების შემთხვევაში.

Nurses' Health Studies შედეგები აჩვენებს, რომ ქალებს, რომლებსაც ჩაუტარდათ მი- ლების ლიგირება (n 529,340), ჰქონდათ საკვერცხის კიბოს განვითარების 24%-ით ნაკ- ლები რისკი, ვიდრე ქალებს, რომლებსაც არ ჩატარებიათ პროცედურა (n5194,278) (Rice et al., 2014). პო- პულაციაზე დაფუძნებულმა კოჰორტულმა კვლევამ შვედეთში აჩვენა საკვერცხის კიბოს მსგავსი შემცირებული რისკი ქალებში, რომლებსაც უტარდებოდათ სტერილიზაცია (20) (Falconer et al., 2015). სალპინგექტომიის ჩატარებით მაგალითად ისეთ ოპერაციისას, რომლის დროსაც შესაძლებელია ფალოპის მილების ამოღება პირველად ქირურგიულ პროცედურასთან ერთად (მაგ., ჰისტერექტომია),

მცირდება საკვერცხის კიბოს რისკი. შვედურ კვლევაში, ქალებს, რომლებსაც ჩაუტარდათ ორმხრივი სალპინგექტომია, ჰქონდათ საკვერცხის კიბოს რისკი 65%-ით შემცირებული, ხოლო ქალებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ სტერილიზაცია, რისკი 28%-ით შემცირდა იმ ქალებთან შედარებით, რომლებსაც არ ჩატარებიათ სტერილიზაცია, სალპინგექტომია, ჰისტერექტომია ან ორმხრივი სალპინგო-ოოფორექტომია (Falconer et al., 2015). სამი კვლევის მეტა-ანალიზით ქალებში, რომლებმაც ჩაიტარეს ჰისტერექტომია კეთილთვისებიანი ჩვენებების გამო, გამოვლინდა, რომ ქალებს, რომლებსაც ჩაუტარდათ ორმხრივი სალპინგექტომია ჰისტერექტომიის დროს, საკვერცხის კიბოს განვითარების უფრო დაბალი რისკი ჰქონდათ ქალებთან შედარებით, რომლებსაც არ ჩაუტარდათ სალპინგექტომია. ეს პაციენტები მონიტორინგს ექვემდებარებოდნენ მინიმუმ 30 წლის განმავლობაში სალპინგექტომიის შემდეგ (Yoon et al., 2016).

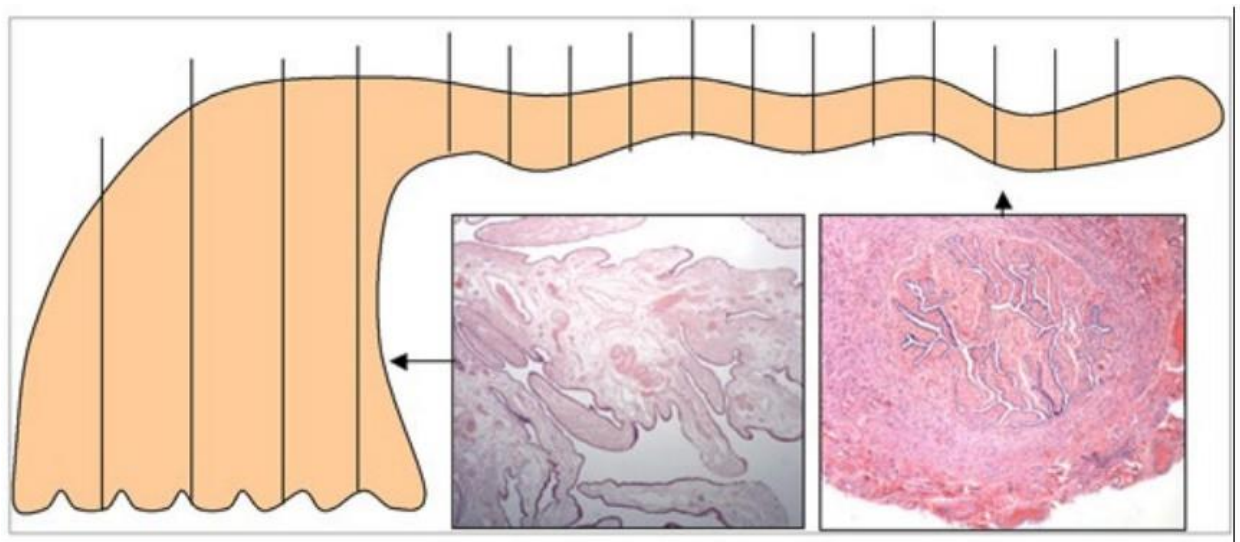
სალპინგექტომიას ამოღებული უნდა იქნეს ფალოპის მილი მისი ფიბრირებული ბოლოდან და მილის საშვილოსნოსთან შეერთების ადგილამდე; მილების ინტერ-სტიციული ნაწილების ამოღება არ არის საჭირო. უნდა მოხდეს საკვერცხეზე არსებული ნებისმიერი ფიმბრიული მიმაგრების კაუტერიზაცია ან ამოკვეთა. სრული სალპინგექტომია უმჯობესია ფიმბრიექტომიასთან შედარებით, რადგან ფალოპის მილის კიბოს (ან საკვერცხის კიბოს) წინამორბედები გვხვდება ფალოპის მილში (Chene et al., 2013); თუმცა, თუ სრული სალპინგექტომია შეუძლებელია, მაშინ ფალოპის მილების რაც შეიძლება მეტი ნაწილი უნდა იქნას ამოღებული, ინტერსტიციული ნაწილის გამოკლებით, რასაც მაინც გააჩნია გაარკვეული ღირებულება.

ჰისტერექტომიის პარალელურად ჩატარებული სალპინგექტომია ან მილების სტერილიზაცია, როგორც ჩანს, უსაფრთხოა და არ ზრდის ისეთი გართულებების რისკს, როგორიცაა სისხლის გადასხმა, რეჰოსპიტალიზაცია, პოსტოპერაციული გართულებები, ინფექციები ან ცხელება, მხოლოდ ჰისტერექტომიასთან ან მილების ლიგირებასთან შედარებით (Hanley et al., 2017; McAlpine et al., 2014). გარდა ამისა, როგორც ჩანს, ჰისტერექტომიასთან ერთად ჩატარებული სალპინგექტომია არ ახდენს გავლენას საკვერცხის ფუნქციაზე, ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგებზე (Almog et al., 2011; Findley et al., 2013; Morelli et al., 2013). ერთ-ერთ ობსერვაციულ კვლევაში, 71 ქალი, რომლებსაც ჩაუტარდათ ლაპაროსკოპიული ჰისტერექტომია ოპორტუნისტული

ორმხრივი სალპინგექტომიით, იმყოფებოდნენ მეთვალყურეობის ქვეშ ოპერაციიდან 3-5 წლის განმავლობაში მათი საკვერცხის ფუნქციის შესაფასებლად. ამ ქალებში, ფოლიკულო მასტიმულირებელი ჰორმონი, ანტიმიულერული ჰორმონი, ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა, სისხლძარღვთა ინდექსი, ნაკადის ინდექსი და სისხლძარღვთა ნაკადის ინდექსი გამოიყენებოდა საკვერცხის ფუნქციის დასადგენად და შემდეგ შედარდა საკონტროლო ჯგუფთან, რომელიც მოიცავდა 652 ჯანმრთელ ქალს. შედეგებმა არ აჩვენა განსხვავება ამ ორ ჯგუფს შორის, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ საკვერცხის ფუნქცია შეიძლება უსაფრთხოდ შენარჩუნდეს ოპორტუნიტული ორმხრივი სალპინგექტომიის შემდეგ (Venturella et al., 2017).

3. კვლევის მეთოდოლოგია

საკვლევად გამოყენებული იქნა არაპერსონიფიცირებული, ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილოვანი ბლოკები და ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათლები როგორც საკვერცხიდან, ისე ფალოპის მილიდან. საკვერცხიდან აღებული მასალა მოიცავდა შემდეგ ნოზოლოგიებს: ცისტადენომა ($n=45$), საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე ($n=45$), დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა ($n=36$), მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა ($n=24$). ყველა შემთხვევას თან ახლდა იმავე პაციენტიდან აღებული ფალოპის მილი ($n=150$) ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათლები შეფასებული და დიაგნოსტიკური იქნა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ (გ.ბ და თ.მ.). საკვლევი მასალა ფალოპის მილიდან ამოჭრილი იქნა (ფიმბრიული ბოლოების ამოჭრისა და გაფართოებული კვლევის - SEE-FIM Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End) პროტოკოლის მიხედვით, რომელიც წარმოადგენს ფალოპის მილის ფოჩიანი დაბოლოებების ამოჭრის სპეციალურ მეთოდს და შემუშავებულია ფალოპის მილში საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების წინამორბედი დაზიანებების დეტალური შესწავლისათვის.

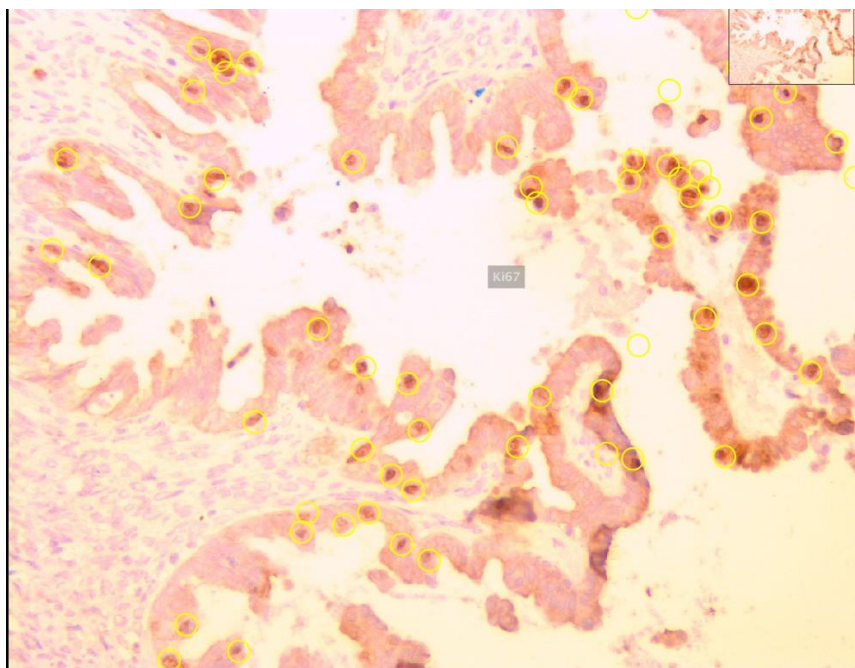


სურათი 1. SEE-FIM ტექნოლოგია College of American Pathologists (CAP) პროტოკოლის მიხედვით.

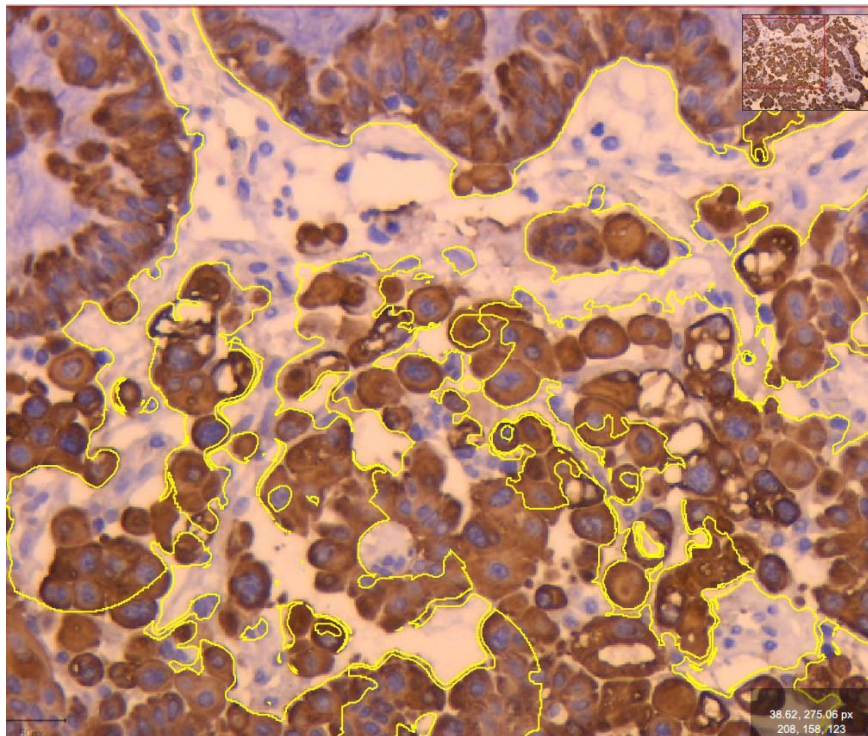
იმუნოჰისტოქიმიური პროცედურით გამოვლენილი იქნა შემდეგი: პროლიფერაციული მარკერი - Ki67, აპოპტოზური მარკერი - Bcl2 და p53, ჰორმონული რეცეპტორები - ესტროგენი (ER) და პროგესტერონი (PR), ჯირკვლოვანი ეპითელური მარკერი - CK7, მეზენქიმური მარკერები - ვიმენტინი და კალრეტინინი. ყველა

მონოკლონური ანტისხეული (ფირმა Leica), ვიზუალიზაციის სისტემა Novolink™ Max Polymer Detection System. იმუნოჰისტოქიმიურად შეღებილი მინები შეფასდა 10 მხედველობის ველში ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის (გ.ბ. და თ.მ.) მიერ. იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის რაოდენობრივი მონაცემები განაწილებული იქნა სამ ჯგუფში: დაბალი, საშუალო და მაღალი ექსპრესიის ხარისხი (100 უჯრედზე მარკერ-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობის მიხედვით, მარკერის მიმართ დადებითი უჯრედების რაოდენობა <10% ჩაითვადა დაბალ მაჩვენებლად, საშუალო მაჩვენებლად - 10-50%, ხოლო >50% - მაღალ მაჩვენებლად).

ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პრეპარატების ციფრული გამოსახულება გადატანილი იქნა პათოლოგიის რაოდენობრივი შეფასების ციფრულ პროგრამა Qupath V0.4.3-ში.



სურათი 2. Ki67-ის ექსპრესიის რაოდენობრივი შეფასება Qupath პროგრამის მიხედვით, x100, IHC.



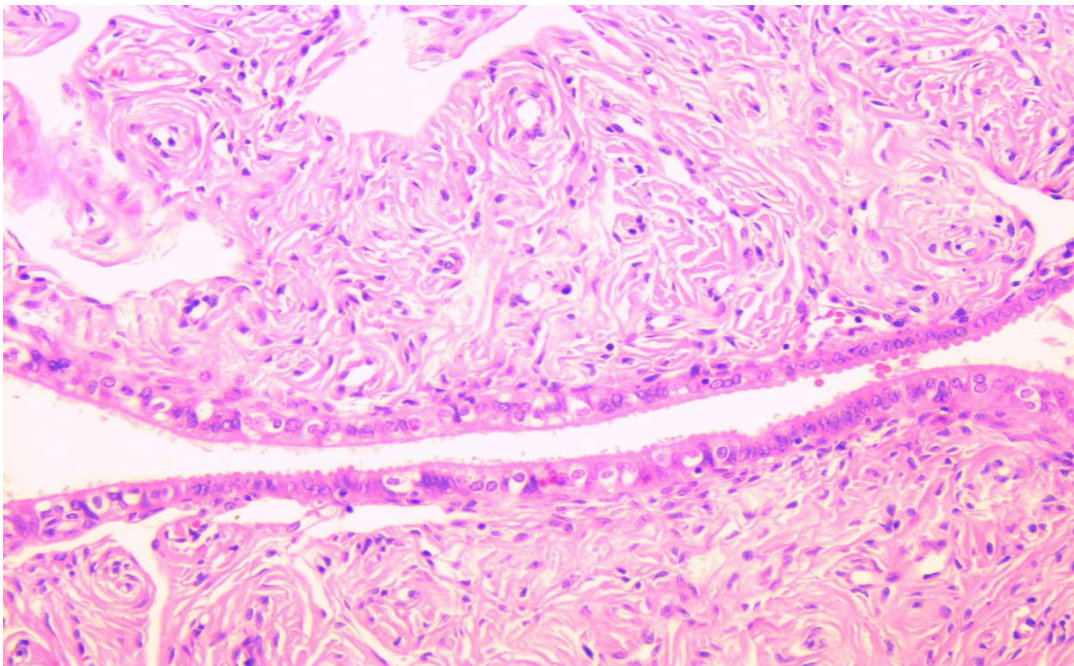
სურათი 3. CK7-ის ექსპრესიის რაოდენობრივი შეფასება QuPath პროგრამის მიხედვით, x200, IHC.

სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოყენებული იქნა პროგრამა SPSS V20. სხვადასხვა საკვლევ ჯგუფებს შორის შედარება მოხდა Mann-Whitney U და Kruskal-Wallis-ის ტესტით, არაპარამეტრული კორელაციები გამოითვალა Spearman-ის ტესტით.

4 კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

4.1 მიღებული შედეგები

გამოკვლეული 150 კვერცხსავალი მილიდან ნორმალური ზომის ბირთვები გამოვლინდა 138 (92%) შემთხვევაში, ზომიერად გადიდებული - 6 (4%), ხოლო მკვეთრად გადიდებული - ასევე 6 (4%) შემთხვევაში. ფიმბრიების ნაწილში ბირთვების ნორმალური ზომა დაფიქსირდა 129 (86%) ფალოპის მილში, ზომიერად გადიდებული იყო 9 (6%), ხოლო მკვეთრად გადიდებული - 12 (8%) შემთხვევაში.



სურათი 4. ფალოპის მილი - ნორმალური ჰისტოლოგია, x200, H&E

ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი 150 ფალოპის მილიდან ნორმალური იყო 138 (92%) შემთხვევაში, ზომიერად მომატებული - 6 (4%) შემთხვევაში და გადიდებული ასევე 6 (4%) შემთხვევაში. ფოჩების ნაწილში აღნიშნული ინდექსის ნორმალური მაჩვენებელი გამოვლინდა 129 (86%) ფალოპის მილში, ზომიერად გადიდებული იყო 9 (6%), ხოლო მკვეთრად გადიდებული - 12 (8%) შემთხვევაში.

150 შემთხვევიდან უჯრედების პოლარულობა უცვლელი დარჩა 138 (92%) ფალოპის მილში, მცირედ იყო დარღვეული 6 (4%) შემთხვევაში, საშუალოდ - 6 (4%), ხოლო ძლიერ დარღვეული - 3 (2%) შემთხვევაში. ფიმბრიული ნაწილის შემთხვევაში პოლარულობა უცვლელი იყო 129 (86%) შემთხვევაში, მცირედ დარღვეული - 3 (2%), საშუალოდ - 9 (6%), ხოლო ძლიერ დარღვეული 9 (6%) შემთხვევაში.

	ბირთვის ზომა			რთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი			უჯრედების პოლარულობა				N
	ნორმა	ზომიერად გადი- დებული	მკვეთრად გადი- დებული	ნორმა	ზომი- ერად მომატ- ბული	მკვეთრად მომატ- ბული	უცვ- ლელი	მცირედ დარ- ღვეული	საშუალოდ დარღვე- ული	ძლიერ დარღვე- ული	
ფალოპის მილი	138/92%	6/4%	6/4%	138/92%	6/4%	6/4%	138/92%	6/2%	6/4%	3/2%	150
ფოჩები	129/86%	9/6%	12/8%	129/86%	9/6%	12/8%	129/86%	3/2%	9/6%	9/6%	150

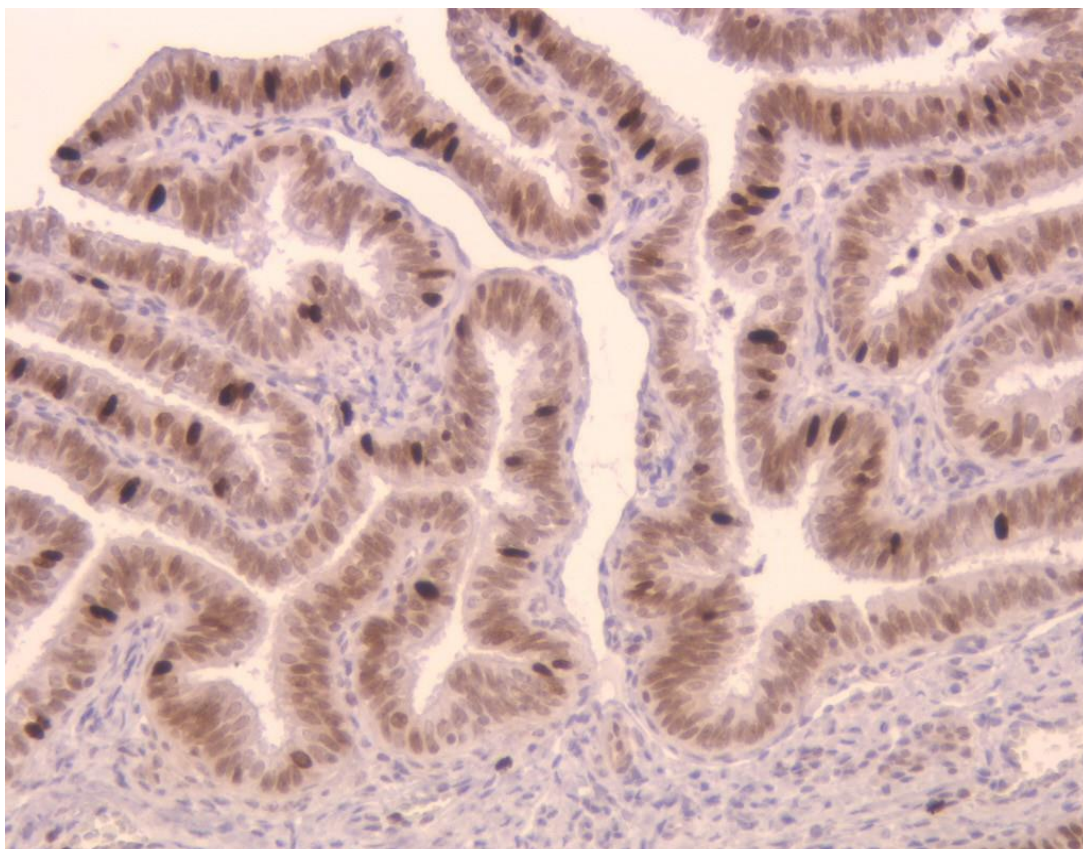
ცხრილი 1: ფალოპის მილისა და ფიმბრიების ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები.

150 გამოკვლეული შემთხვევიდან p53-ის ბუნებრივი ტიპის პოზიტიურობა დაფიქსირდა 133 (92%) ფალოპის მილში, პოზიტიური კი იყო 12 (8%) შემთხვევაში. რაც შეეხება ფოჩებს, ბუნებრივი ტიპის პოზიტიურობა გამოვლინდა 129 (86%) შემთხვევაში, ხოლო პოზიტიურობა დაფიქსირდა 21 (14%) შემთხვევაში.

150 გამოკვლეული შემთხვევიდან Ki67-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი დაბალი იყო 142 (94.67%) ფალოპის მილის შემთხვევაში, საშუალო - 8 (5.33%) შემთხვევაში, ხოლო მაღალი მაჩვენებელი არ გამოვლენილა. ფოჩების შესწავლისას Ki67-ის ექსპრესიის დაბალი მაჩვენებელი გამოვლინდა 112 (74.67%) შემთხვევაში, საშუალო იყო - 23 (15.33%), ხოლო მაღალი - 15 (10%) შემთხვევაში.

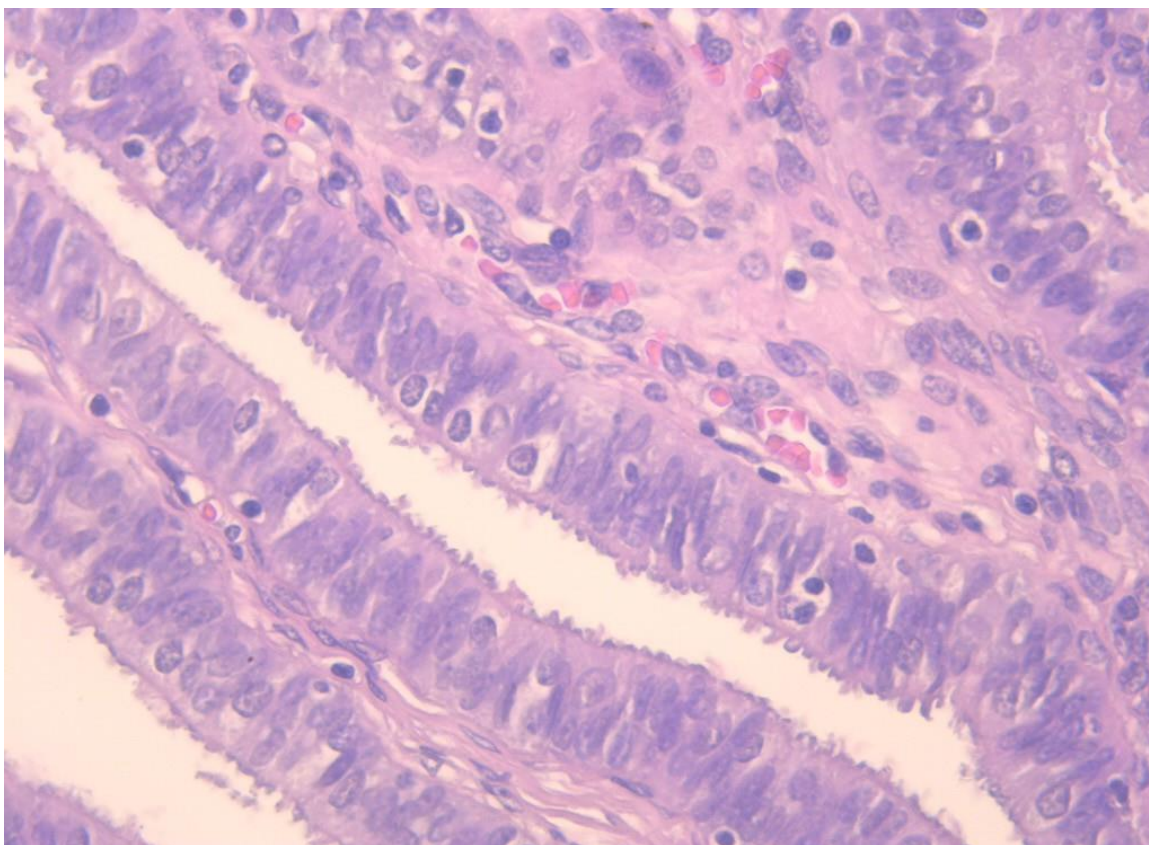
	p53		Ki67			N
	ნეგატიური	პოზიტიური	დაბალი	საშუალო	მაღალი	
ფალოპის მილი	138/92%	12/8%	142/94.67%	8/5.33%	0	150
ფოჩები	129/86%	21/14%	112/74.67%	23/15.33%	15/10%	150

ცხრილი 2: ფალოპის მილისა და ფიმბრიების პროლიფერაციული მახასიათებლები.

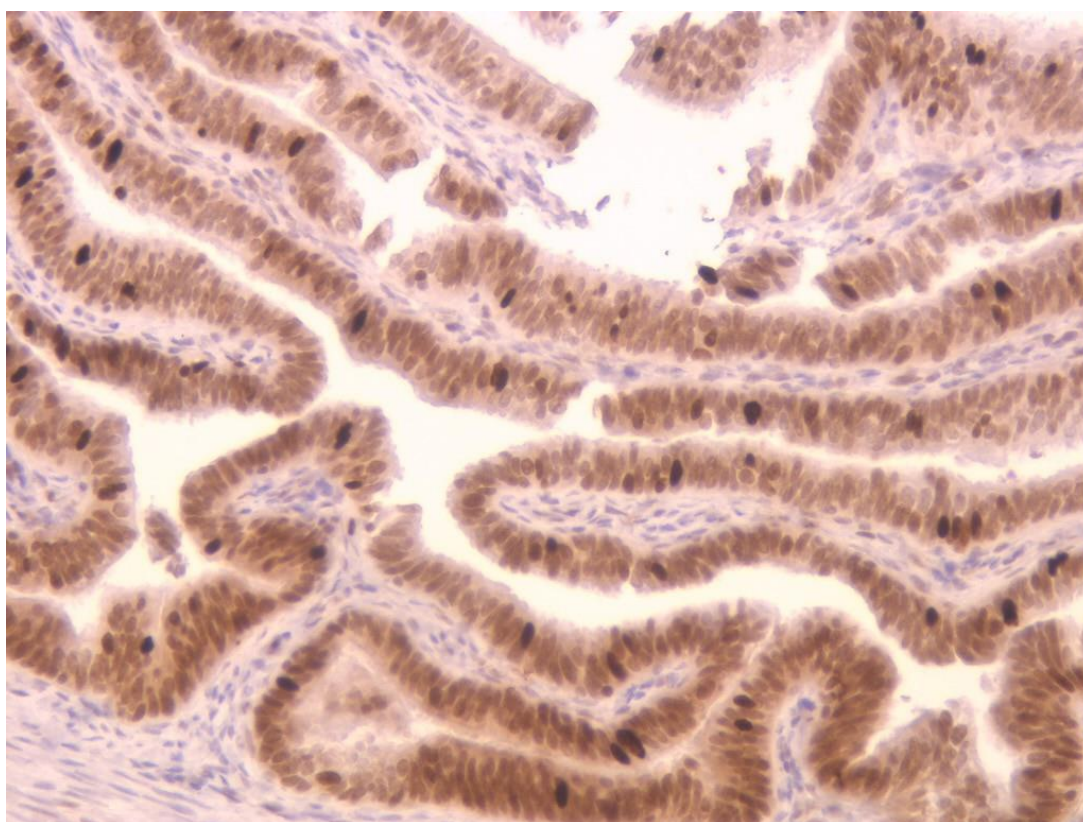


სურათი 5. p53-ის ექსპრესია ფიმბრიულ ნაწილში, IHC, x200.

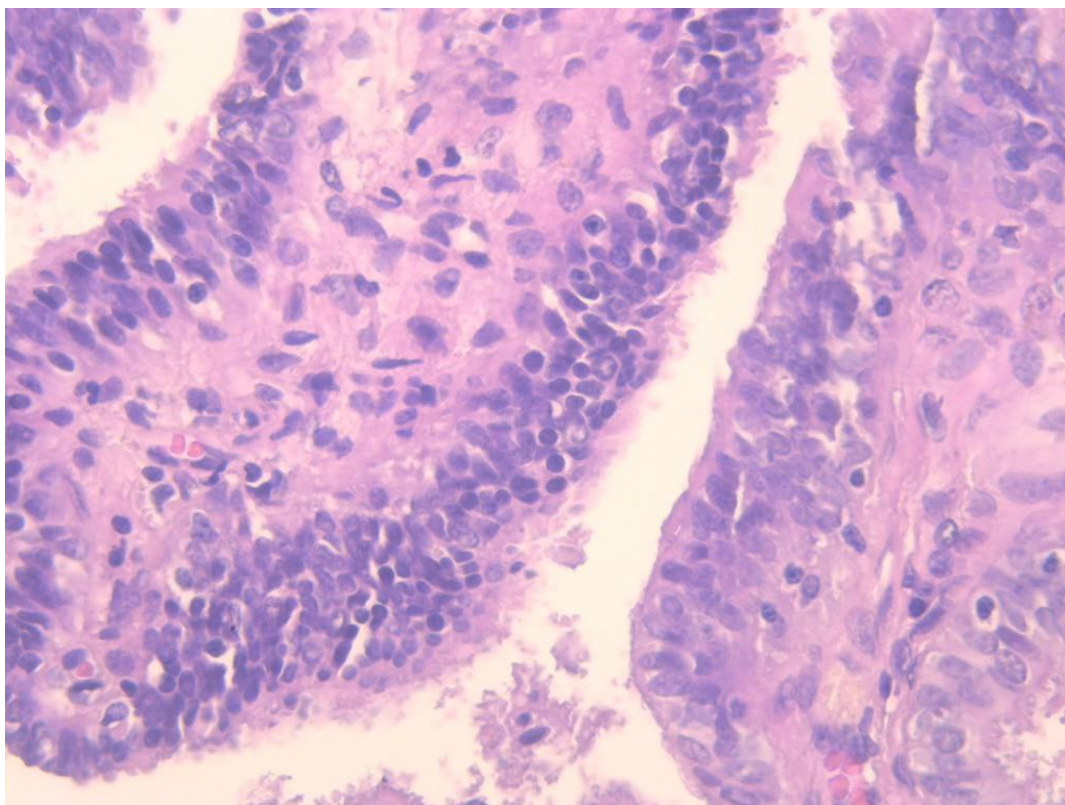
Ki67-ის ექსპრესიის ინდექსი ნორმალური ფალოპის მილის 108 (100%) შემთხვევაში იყო დაბალი, საშუალო და მაღალი მაჩვენებელი კი არ დაფიქსირებულა. აღნიშნული ინდექსი დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს Ki67-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი დაბალი აღმოჩნდა 22 (81.48%) შემთხვევაში, საშუალო 5 (33.33%), ხოლო მაღალი მაჩვენებელი არ დაფიქსირებულა. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს აღნიშნული ინდექსი დაბალი იყო 3 (20%), საშუალო - 8 (53%) შემთხვევაში, რაც შეეხება მაღალ მაჩვენებელს, გამოვლინდა 4 (27%) შემთხვევაში.



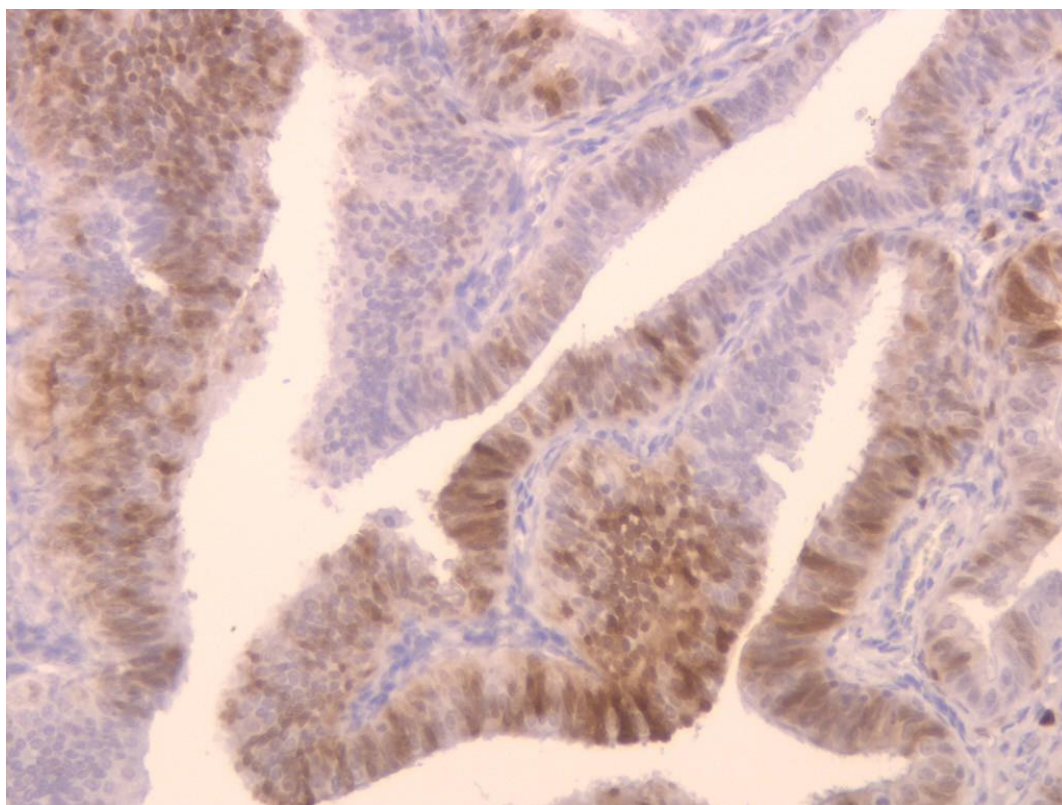
სურათი 6. ფალოპის მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, H&E, x200



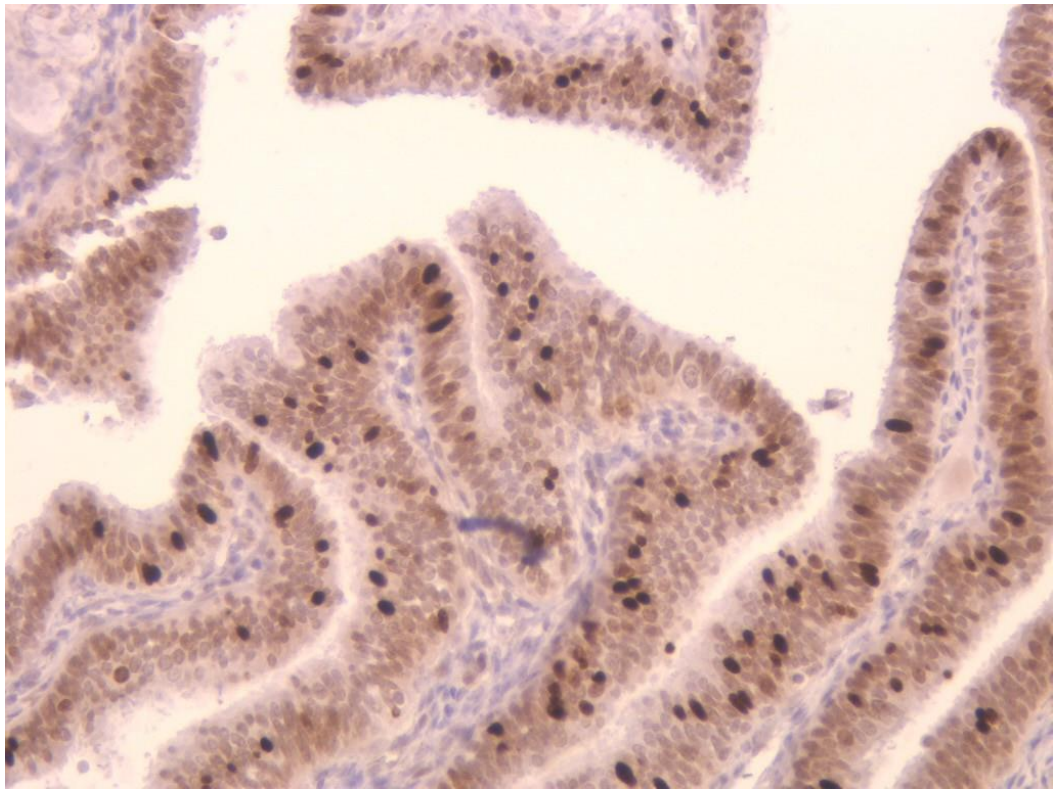
სურათი 7. კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, Ki67, IHC, x200.



სურათი 8. ფალოპის მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზია, H&E, x200.



სურათი 9. ფალოპის მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზია, BCL2, IHC, x200.



სურათი 10. ფალოპის მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზია, Ki67, IHC, x200.

BCL-2-ის ექსპრესიის მაღალი და საშუალო ინდექსი ნორმალურ კვერცხსავალ მილში არ დაფიქსირებულა, განსხვავებით დაბალი ინდექსისაგან, რომელიც 108 (100%) გამოკვლეულ ფალოპის მილში გამოვლინდა. დაბალი ხარისხის დისპლაზიის მქონე ფალოპის მილში BCL-2-ის ექსპრესიის დაბალი ინდექსი არ გამოვლენილა, საშუალო მაჩვენებელი დაფიქსირდა 2 (7.4%) შემთხვევაში, მაღალი კი 25 (92.6%) ფალოპის მილში. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს მარკერის ექსპრესია დაბალი იყო 8 (53%) შემთხვევაში, საშუალო - 7 (47%), ხოლო მაღალი ინდექსი არ დაფიქსირებულა.

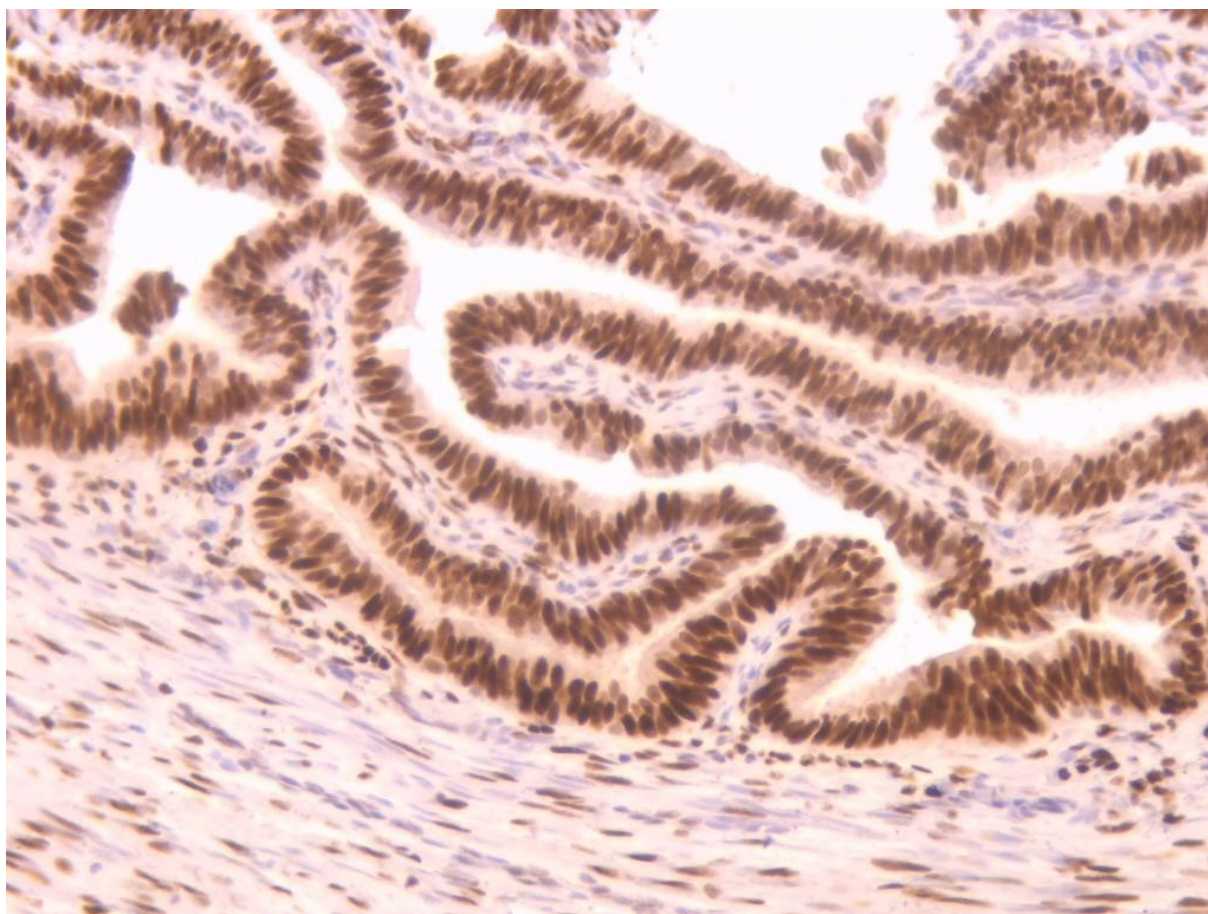
	N	Ki67			Bcl2		
		დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
ნორმალური ფალოპის მილი	108	108/100%	0	0	108/100%	0	0
დაბალი ხარისხის დისპლაზია	27	22/81.48%	5/18,5%	0	0	2/7.4%	25/92.6%
მაღალი ხარისხის დისპლაზია	15	3/20%	8/53%	4/27%	8/53%	7/47%	0

ცხრილი 3: პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.

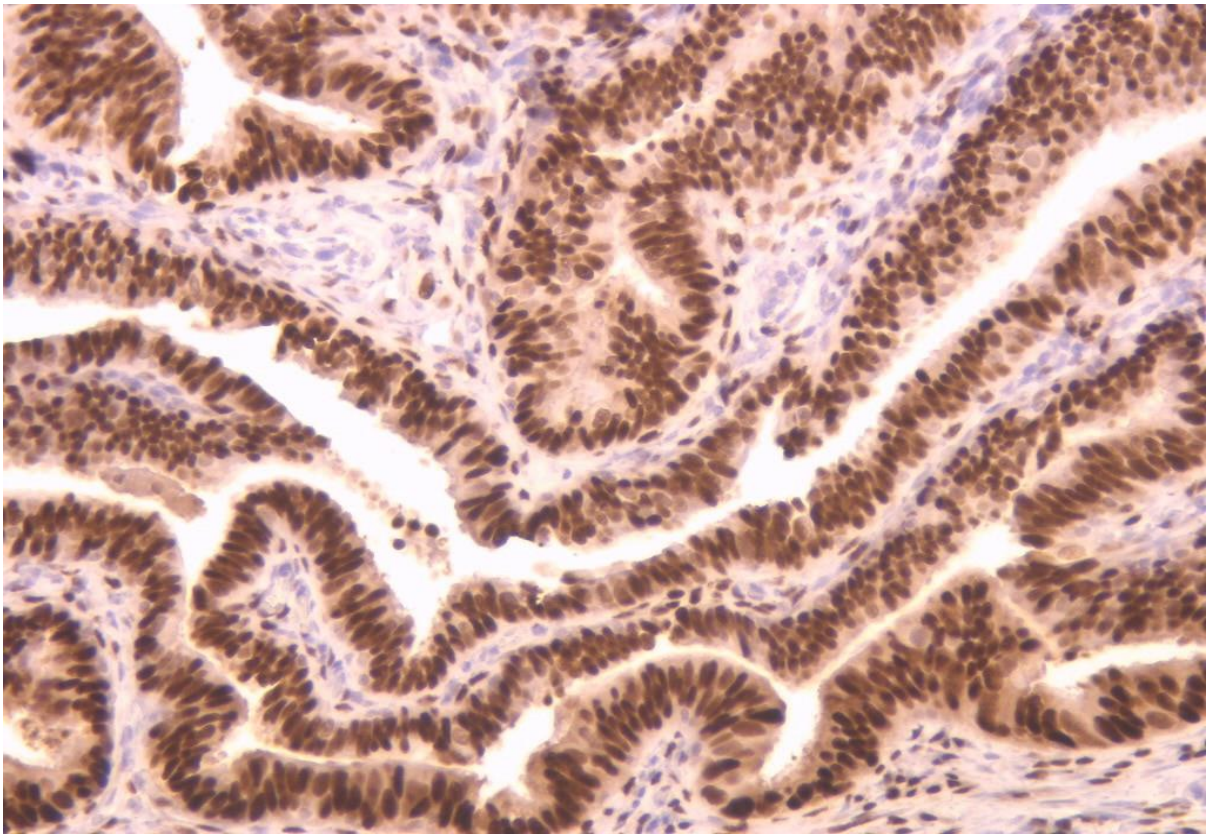
ER ექსპრესიის მაჩვენებელი შემდეგნაირად განაწილდა: ნორმალური ფალოპის მილი: დაბალი - 0, საშუალო - 0, მაღალი 108 (100%); დაბალი ხარისხის დისპლაზია:

დაბალი - 0, საშუალო - 6 (22.22%), მაღალი - 21 (77.78%); სეროზული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია: დაბალი - 9 (60%), საშუალო - 4 (28%), მაღალი - 2 (13%);

ნორმალური ფალოპის მილით გამოკვეთულ 108 (100%) შემთხვევაში გამოვლინდა PR-ის ექსპრესიის მაღალი ინდექსი, დაბალი და საშუალო კი არ დაფიქსირდა. დაბალი ხარისხის დისპლაზიის შემთხვევაში დაბალი ექსპრესია არ დაფიქსირებულა, საშუალო გამოვლინდა 6 (22.22%), ხოლო მაღალი 21 (77.78%) ფალოპის მილში. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია დაბალი იყო 10 (67%), შემთხვევაში, საშუალო - 3 (20%), ხოლო მაღალი - 2 (13%) შემთხვევაში.



სურათი 11. კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, ER, IHC, x200.

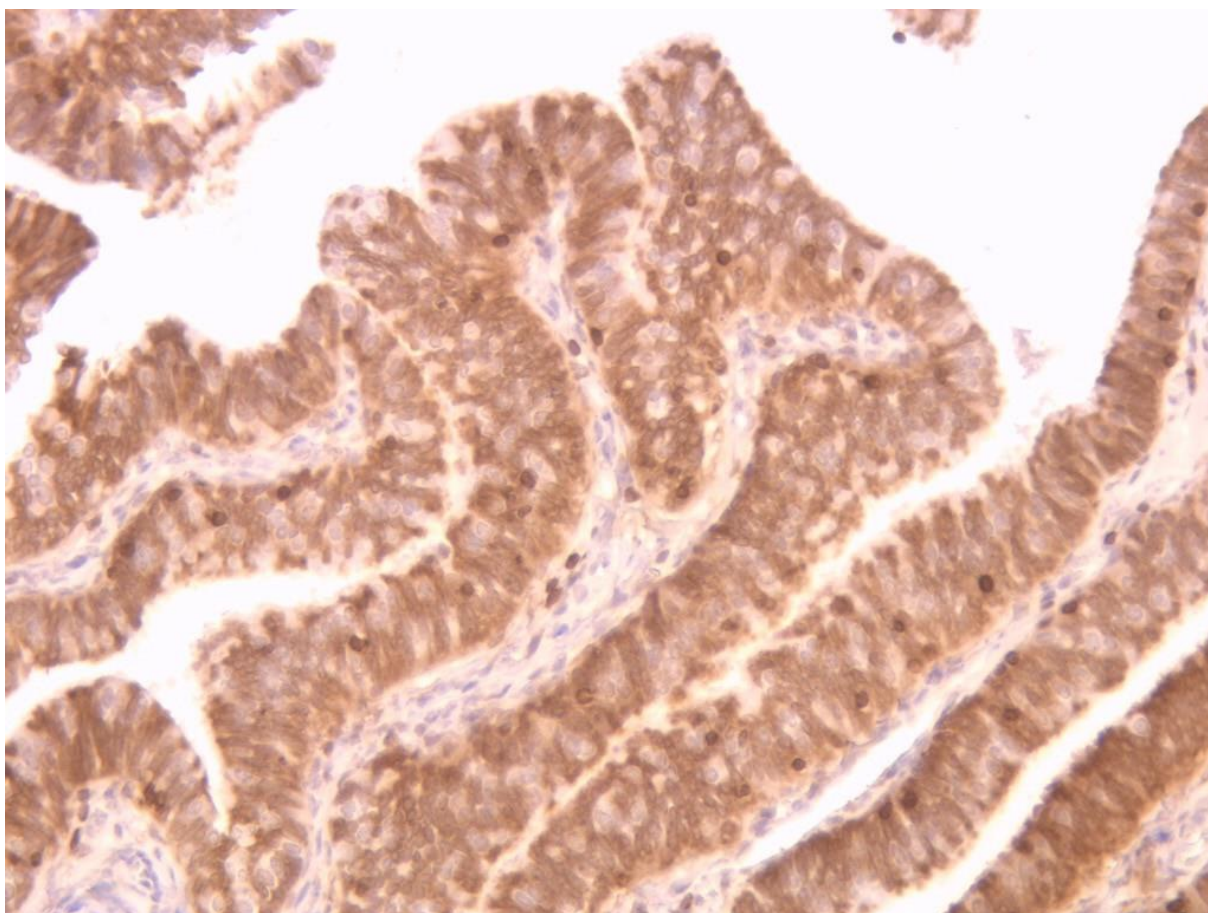


სურათი 12. კვერცხსავალი მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზია, PR, IHC, x200.

	N	ER			PR		
		დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
ნორმალური ფალოპის მილი	108	0	0	108/100%	0	0	108/100%
დაბალი ხარისხის დისპლაზია	27	0	6/22.22%	21/77.78%	0	6/22.22%	21/77.78%
მაღალი ხარისხის დისპლაზია	15	9/60%	4/28%	2/13%	10/67%	3/20%	2/13%

ცხრილი 4: ჰორმონული რეცეპტორების განაწილება ფალოპის მილის ნორმალურ და პათოლოგიურში.

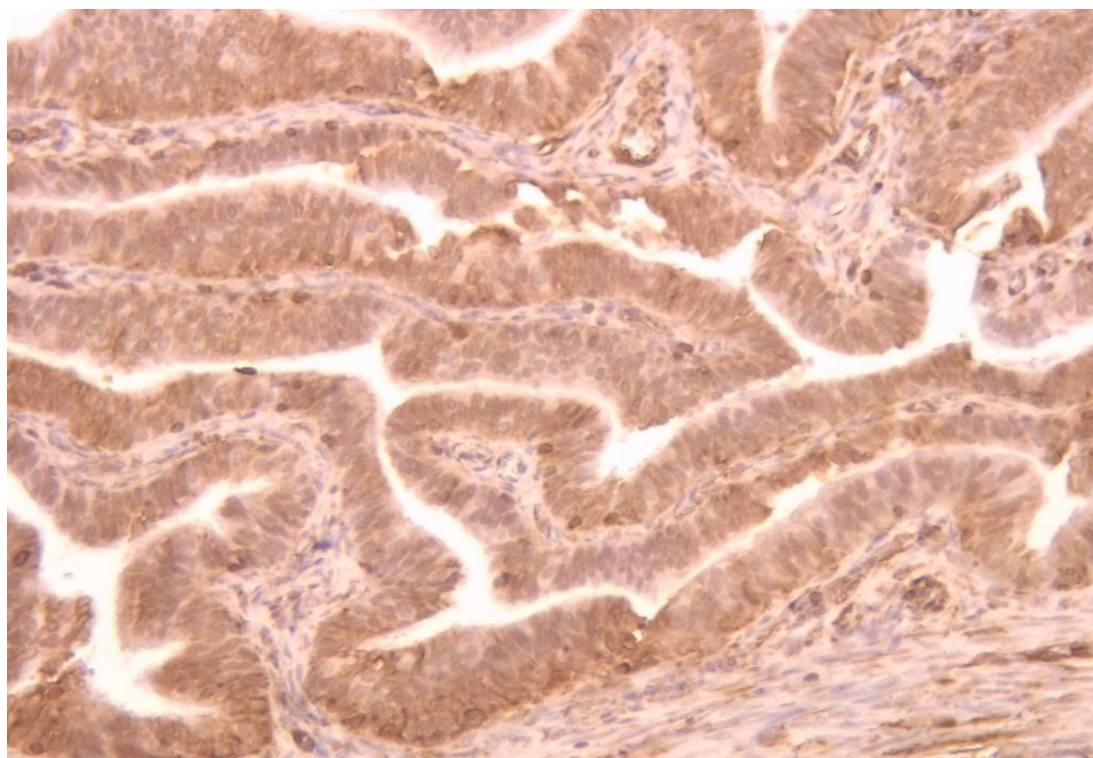
კვერცხსავალი მილის პათოლოგიებში ჯირკვლოვანი გენეზის მარკერის CK7-ის ექსპრესიის ინდექსის შესწავლით გამოვლინდა შემდეგი: ნორმალურ ფალოპის მილში ექსპრესიის დაბალი და საშუალო მაჩვენებელი არ გამოვლინდა, მაღალი ინდექსი კი დაფიქსირდა 108 (100%) შემთხვევაში. დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს დაბალი ინდექსი არ დაფიქსირდა, საშუალო აღინიშნა 4 (14.81%), ხოლო მაღალი - 23 (85.18) შემთხვევაში. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის 8 (54%) შემთხვევაში აღინიშნა CK7-ის დაბალი ექსპრესია, 4 (27%) შემთხვევაში საშუალო, 3 (20%) შემთხვევაში კი მაღალი მაჩვენებელი.



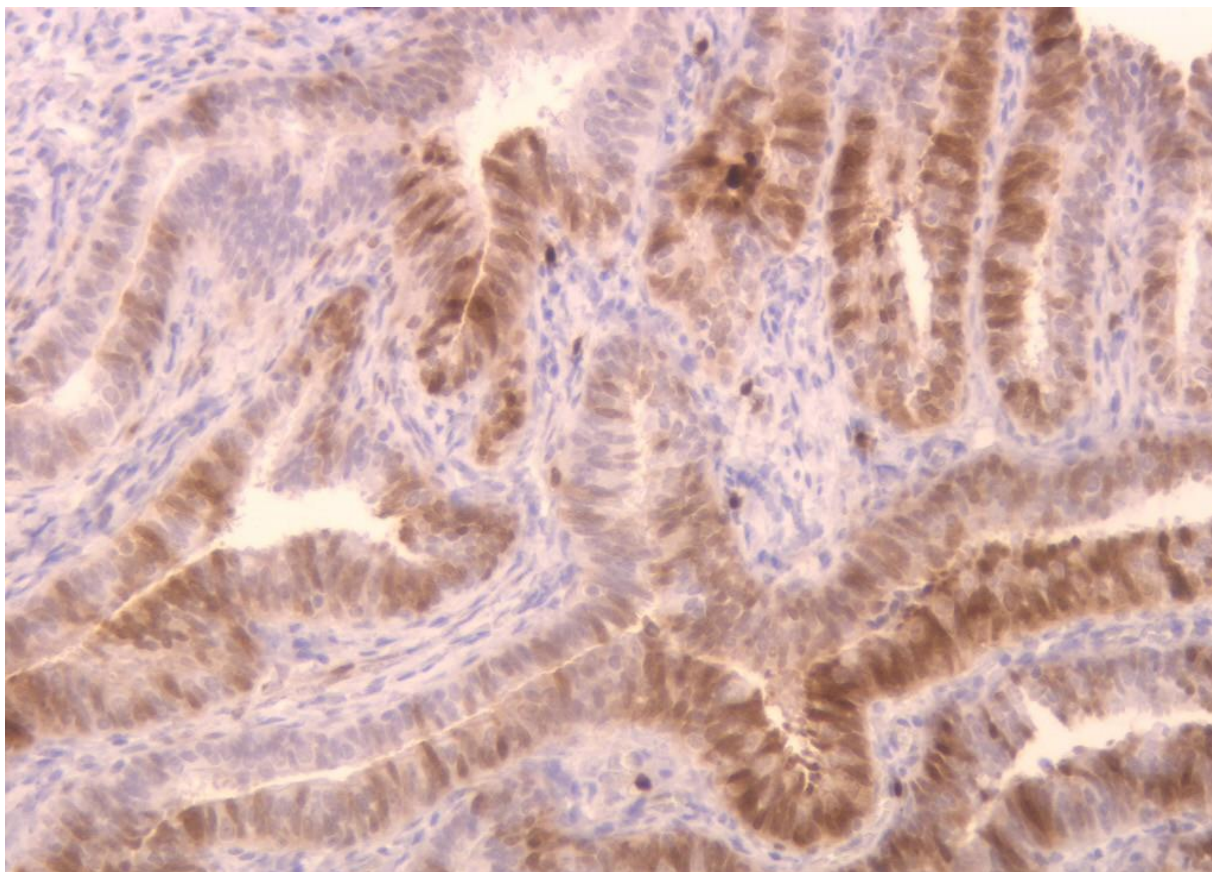
კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, CK7, IHC, x200სურათი 13.

ვიმენტინის დაბალი ექსპრესია გამოვლინდა ნორმალური კვერცხსავალი მილის 108 (100%) შემთხვევაში, საშუალო და მაღალი მაჩვენებელი არ დაფიქსირებულა. დაბალი ხარისხის დისპლაზიის 24 (88.89%) შემთხვევაში მარკერის ექსპრესია იყო დაბალი, საშუალო - 3 შემთხვევაში (11.11%), მაღალი ინდექსი არ გამოვლინდა. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს ექსპრესიის ინდექსი დაბალი იყო 2 (14%) შემთხვევაში, საშუალო 5 (33%), ხოლო მაღალი 8 (53%) ფალოპის მილში.

ნორმალურ კვერცხსავალ მილებში დაფიქსირდა კალრეტინინის ექსპრესიის დაბალი ინდექსი 108 (100%) შემთხვევაში, საშუალო და მაღალი ინდექსი არ გამოვლინდა. დაბალი ხარისხის დისპლაზიის 24 (88.89%) შემთხვევაში მარკერის ექსპრესიის ინდექსი იყო დაბალი, 3 (11.11%) შემთხვევაში საშუალო, მაღალი მაჩვენებელი არ გამოვლინდა. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს აღნიშნული მაჩვენებელი დაბალი იყო 2 (14%) შემთხვევაში, საშუალო 5 (33%), ხოლო მაღალი 8 (53%) ფალოპის მილში.



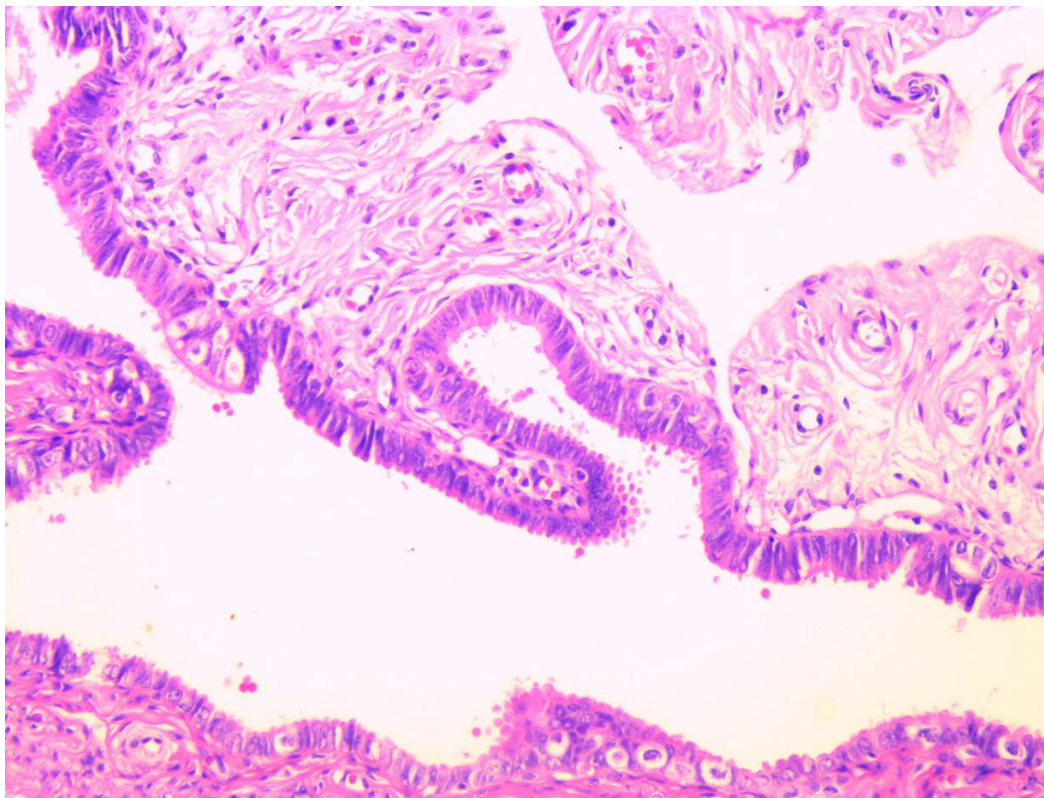
სურათი 14. ვიმენტინის ექსპრესია კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს, IHC, x200.



სურათი 15. კალრეტინინის ექსპრესია ფალოპის მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს, IHC, x200.

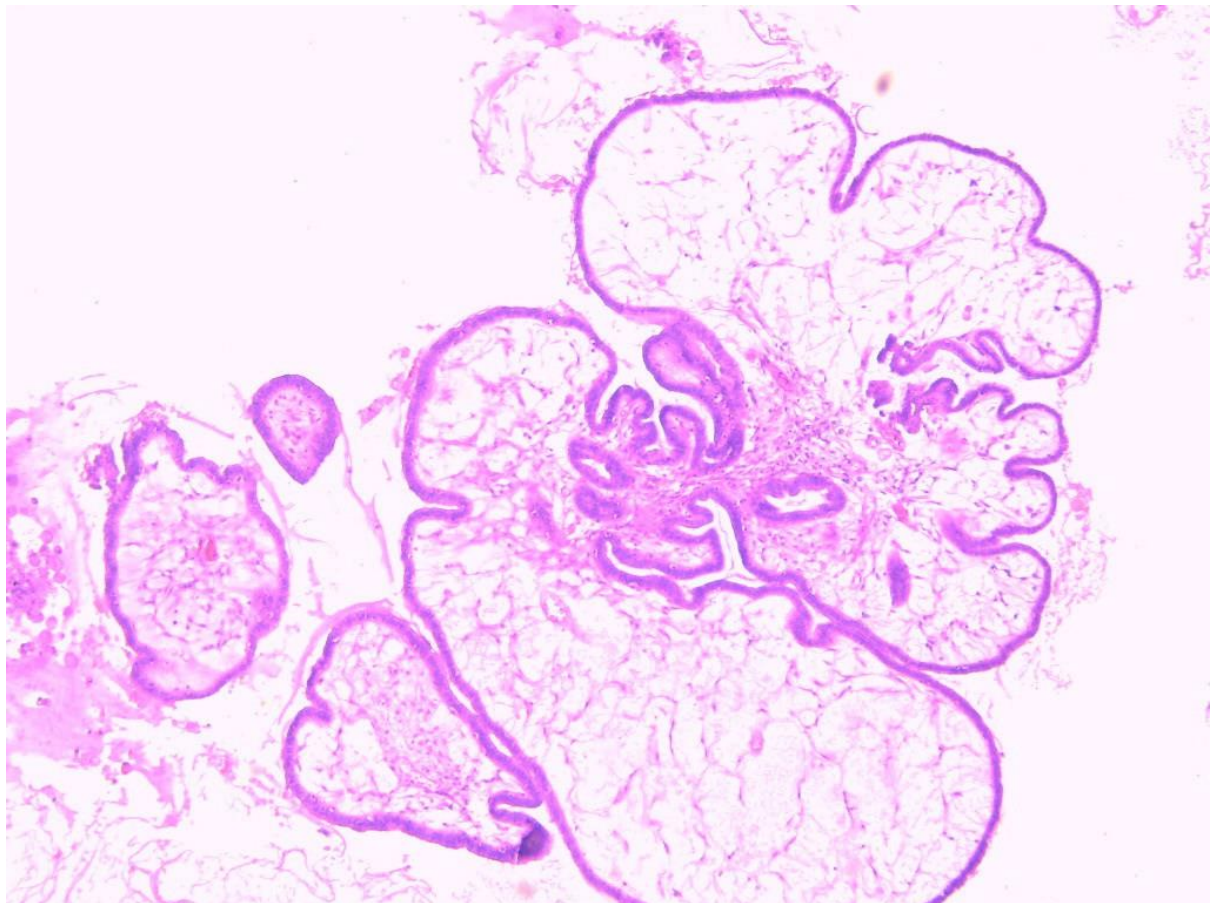
	N	CK7			ვიმენტინი			კალრეტინინი		
		დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
ნორმალური ფალოპის მილი	108	0	0	108/100%	108/100%	0	0	108/100%	0	0
დაბალი ხარისხის დისპლაზია	27	0	4/15%	23/85%	24/89%	3/1%	0	24/89%	3/11%	0
მაღალი ხარისხის დისპლაზია	15	8/53%	4/27%	3/20%	2/14%	5/33%	8/53%	2/14%	5/33%	8/53%

ცხრილი 5: CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.



სურათი 16. ფალოპის მილი - დაბალი ხარისხის დისპლაზია, x200, H&E

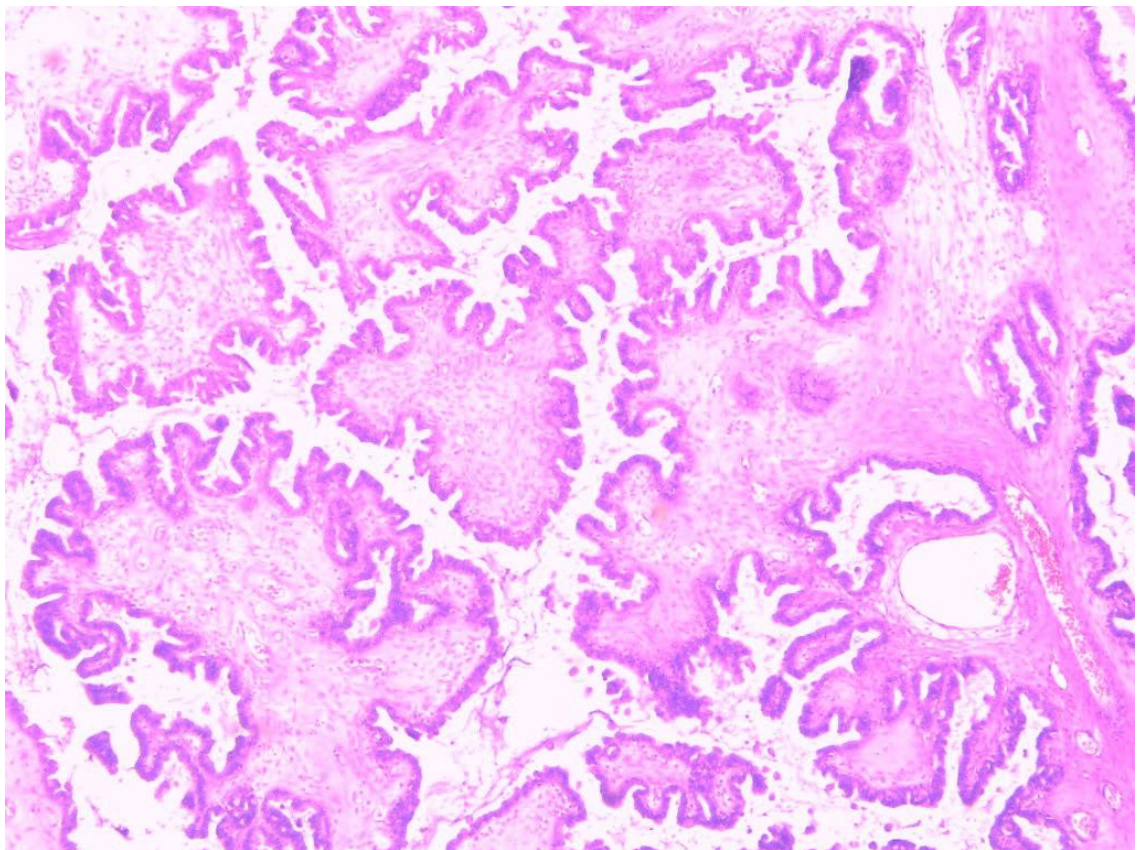
შესწავლილი საკვერცხის ცისტადენომის შემთხვევებიდან შესაბამისი 45 (100%) ფალოპის მილი იყო ნორმალური, კვერცხსავალი მილის სხვა პათოლოგიები კი არ გამოვლენილა. საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნის შესაბამისი 33 (73%) ფალოპის მილი იყო ნორმალური, 12 (26.67%) ფალოპის მილში გამოვლინდა დაბალი ხარისხის დისპლაზია. საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის მიმდებარე კვერცხსავალი მილებიდან 24 (66.67%) იყო ნორმალური, 9-ში (25%) აღინიშნა დაბალი ხარისხის დისპლაზია, 3 (8.33%) ფალოპის მილში გამოვლინდა მაღალი ხარისხის დისპლაზია. საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის შემთხვევებიდან შესაბამისი 6 (25%) ფალოპის მილი იყო ნორმალური, 6-ში (25%) დაბალი ხარისხის დისპლაზია, 6 (25%) კვერცხსავალ მილში აღმოჩნდა მაღალი ხარისხის დისპლაზია.



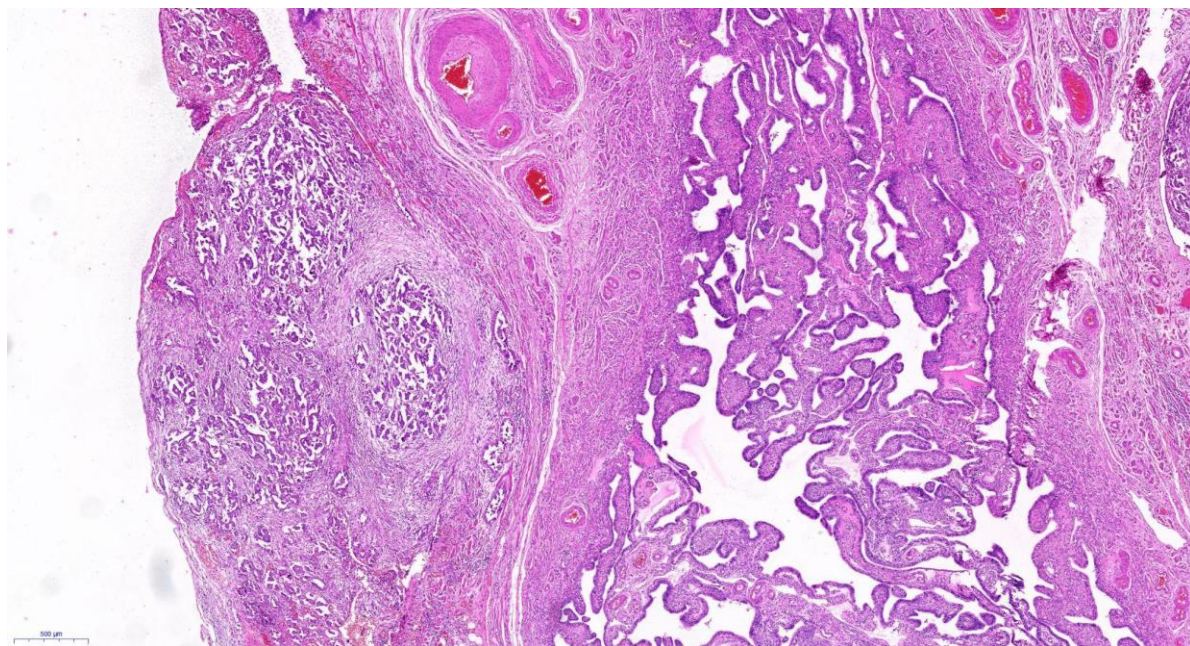
სურათი 17. პაპილური/სეროზული ცისტადენომა, x200, H&E.

	ნორმალური ფალოპის მილი	დაბალი ხარისხის დისპლაზია	მაღალი ხარისხის დისპლაზია
ცისტადენომა	45 / 100%	0	0
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე	33 / 73%	12 / 26.67%	0
დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა	24 / 66.67%	9 / 25%	3 / 8.33%
მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა	6 / 25%	6 / 25%	6 / 25%

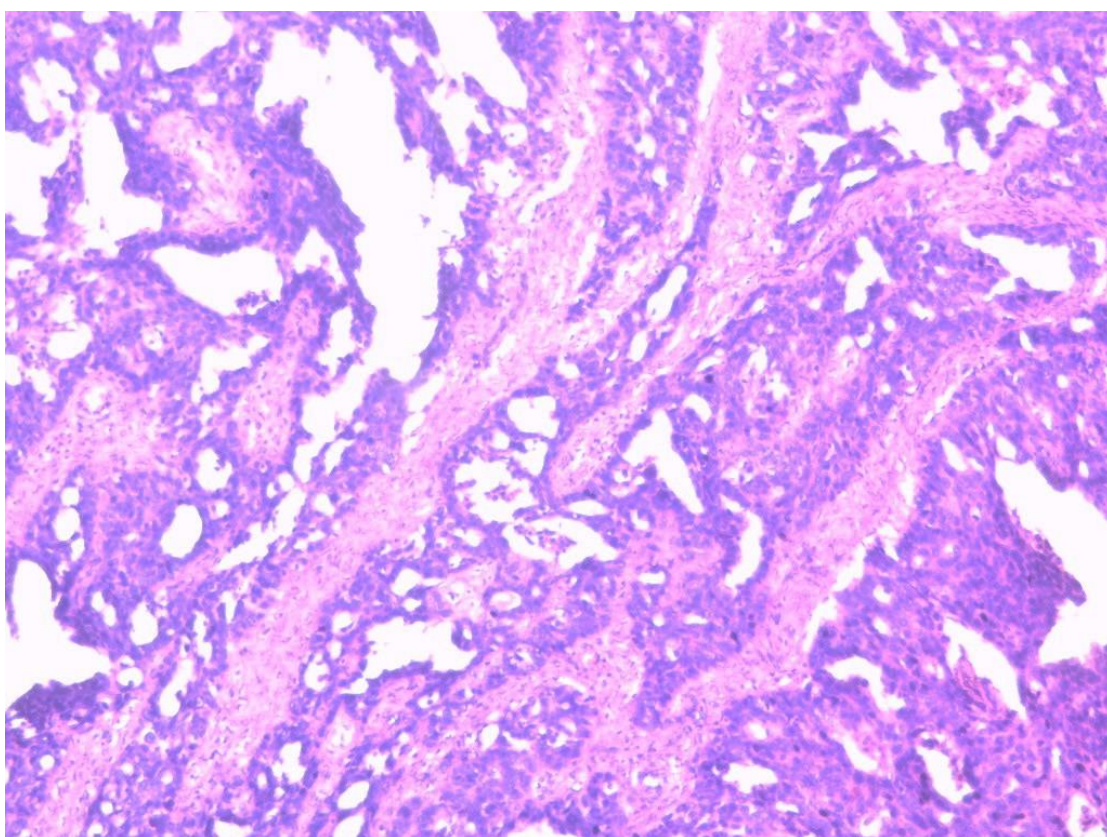
ცხრილი 6: ფალოპის მილის დაზიანებების განაწილება საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეებში.



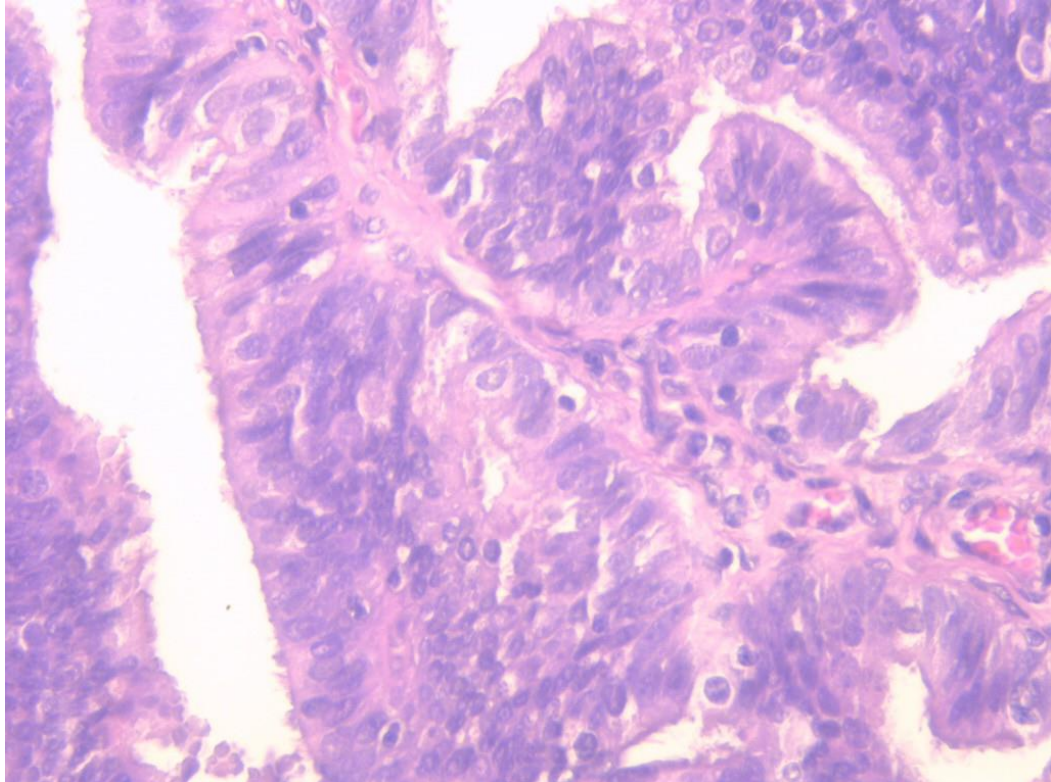
სურათი 18. საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, x200, H&E.



სურათი 19. საკვერცხის სეროზული კარცინომისა და ფალოპის მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის თანაარსებობა, x100, H&E



სურათი 20. საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, x200, H&E

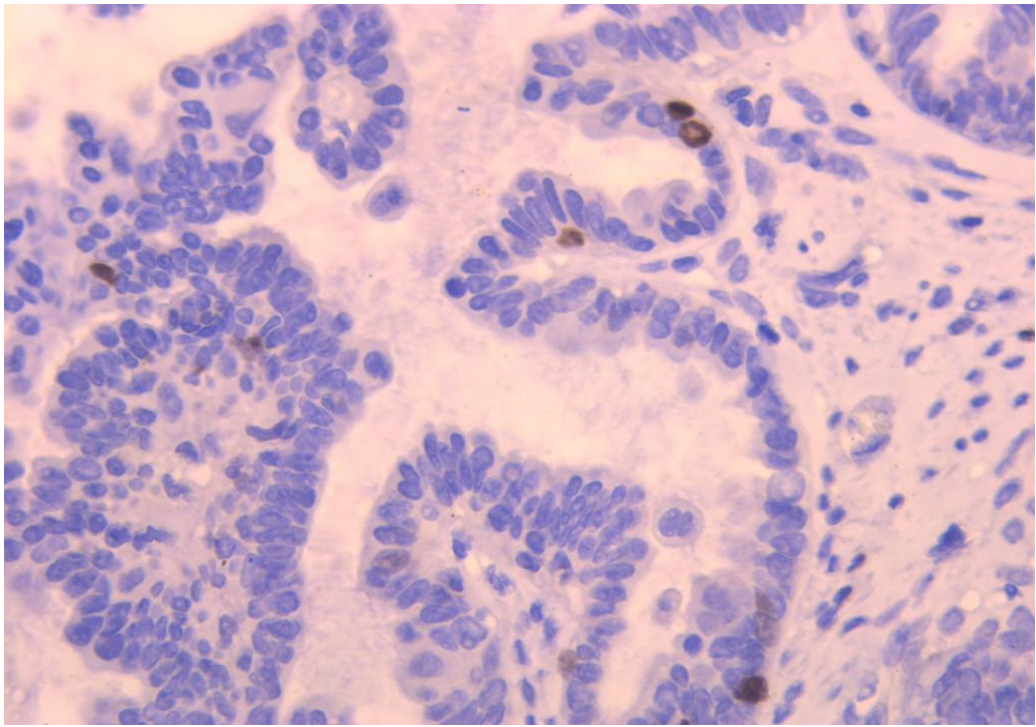


სურათი 21. ფალოპის მილი - მაღალი ხარისხის დისპლაზია, x200, H&E

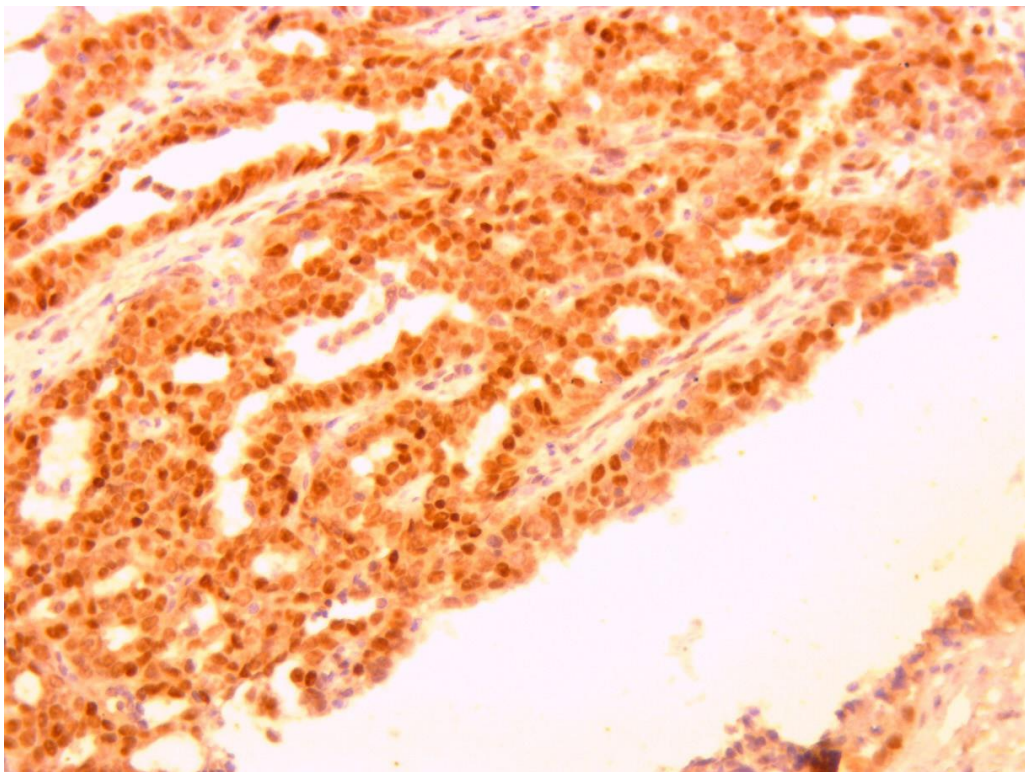
ღეროვანი უჯრედების მარკერ CD44-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის შესაბამის ნორმალურ ფალოპის მილში შეადგენს 1.5%-ს, დაბალი ხარისხის დისპლაზიის მქონე ფალოპის მილში 7.5%-ს, ხოლო კვერცხსავალი მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზიისას 22%-ს. საკვერცხის დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის შემთხვევაში აღნიშნული ინდექსი მიმდებარე ნორმალურ ფალოპის მილში არის 3.5%, დაბალი ხარისხის დისპლაზიის შემთხვევაში 12%, მაღალი ხარისხის დისპლაზიისას კი 24%. რაც შეეხება საკვერცხის მაღალი ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომას, ამ შემთხვევაში შესაბამის ნორმალურ ფალოპის მილში CD44-ის ექსპრესიის ინდექსი არის 11%, დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს - 16%, მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს ექსპრესიის ინდექსი 27%.

	საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიათობის სეროზული კარცინომა	საკვერცხის დაბალი ავთვისებიათობის სეროზული კარცინომა	საკვერცხის მაღალი ავთვისებიათობის სეროზული კარცინომა
CD44-ის ექსპრესიის ინდექსი ნორმალურ ფალოპის მილში	1.5%	3.5%	11%
CD44-ის ექსპრესიის ინდექსი დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს	7.5%	12%	16%
CD44-ის ექსპრესიის ინდექსი მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს	22%	24%	27%

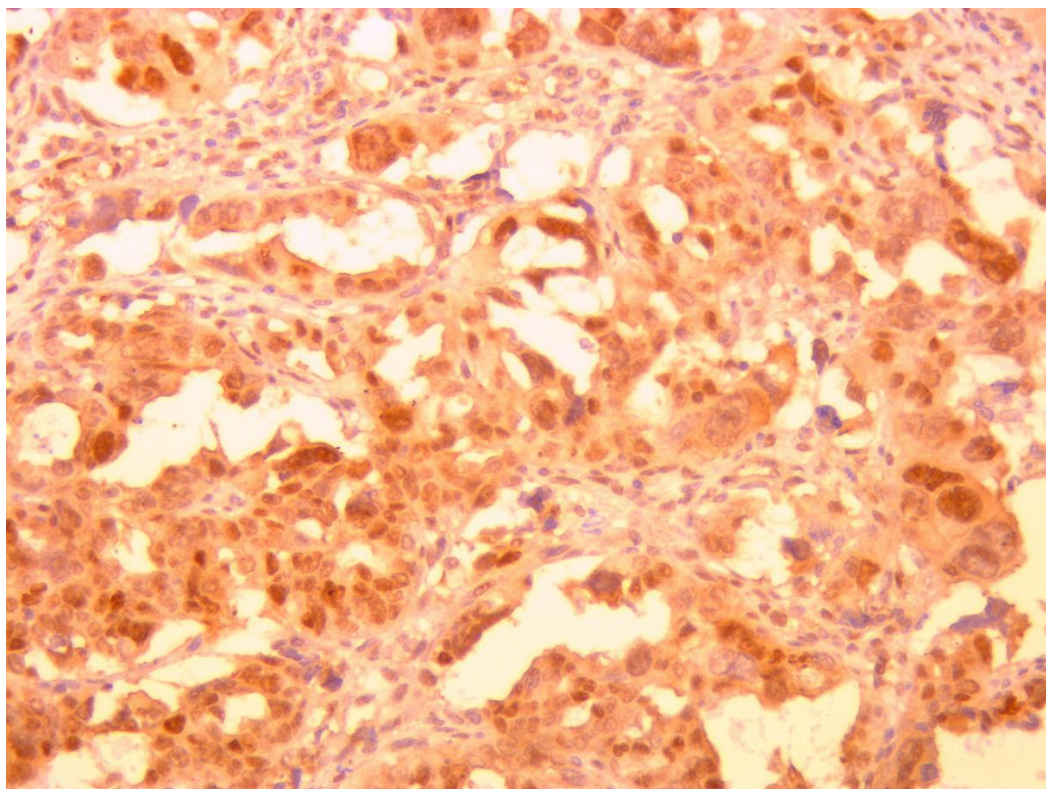
ცხრილი 7. CD44-ის ექსპრესიის მაჩვენებლის პროცენტული განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგებში საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის სეროზული კარცინომების დროს.



სურათი 22. CD44-ის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC

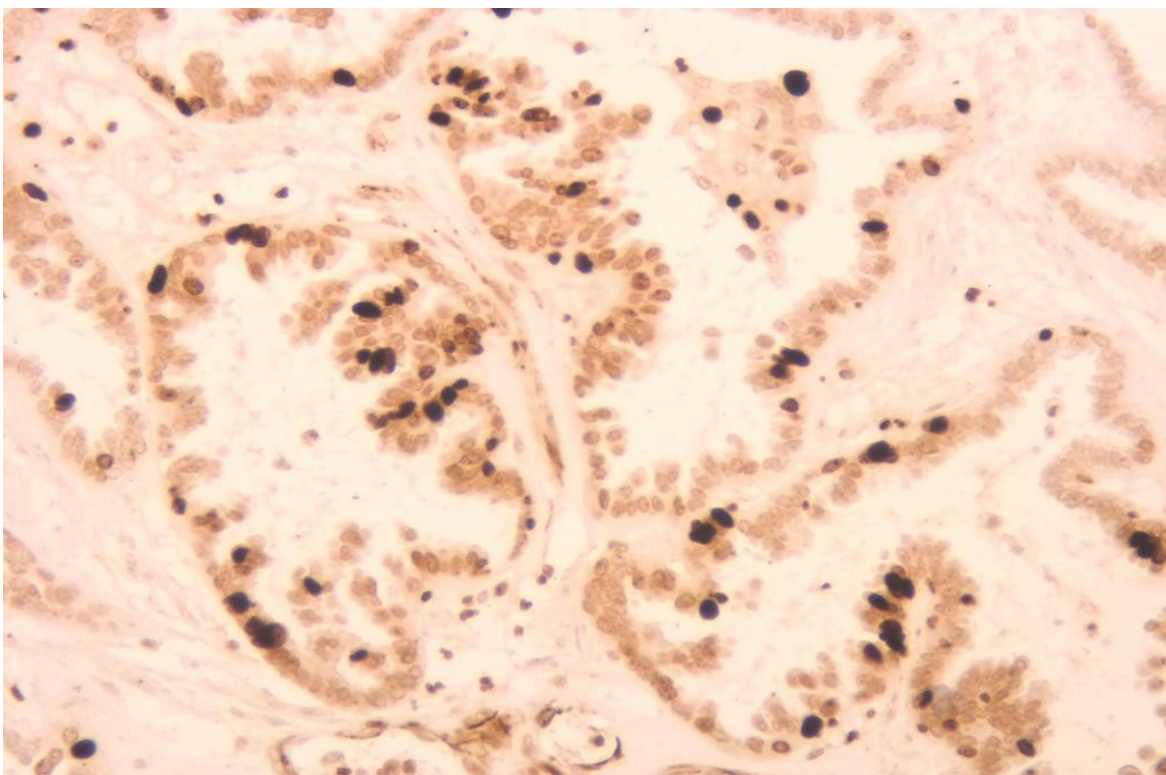


სურათი 23. CD44-ის ზომიერი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში, x200, IHC

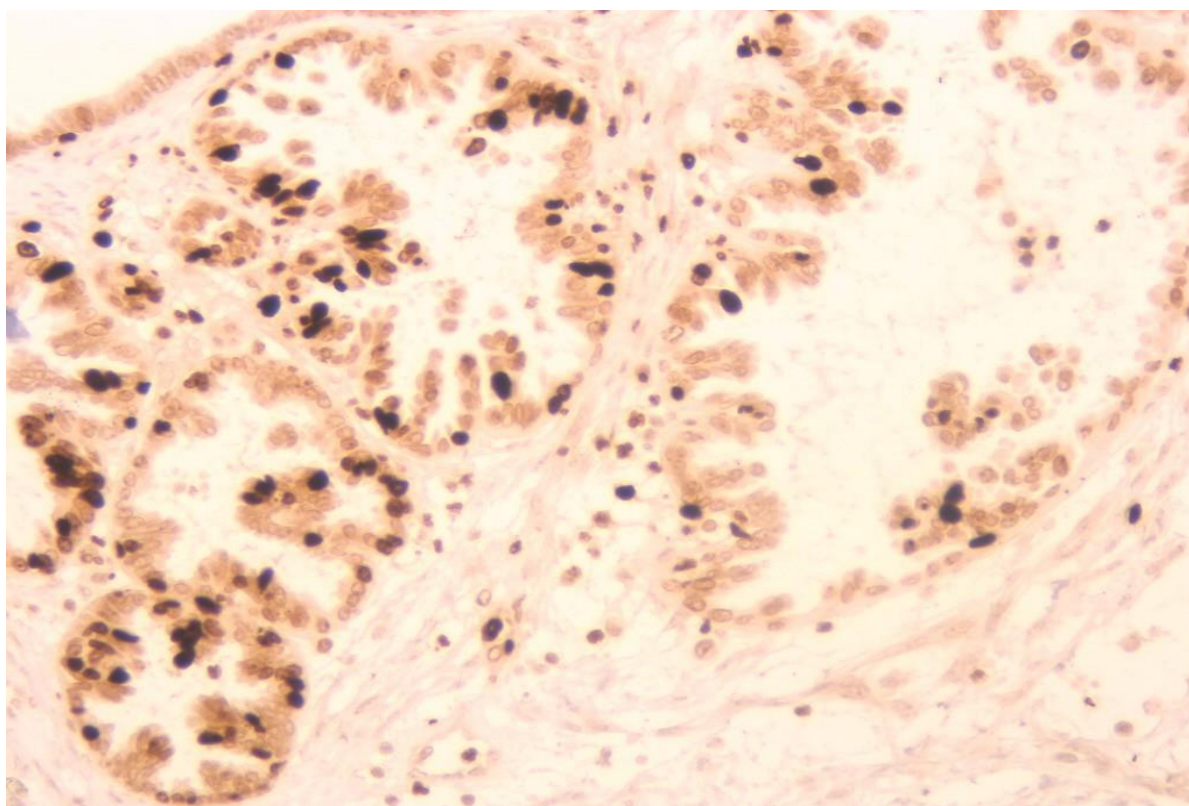


სურათი 24. CD44-ის ზომიერი ხარისხის ექსპრესიის განაწილება საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომაში, x200, IHC

საკვერცხის ცისტადენომის დროს Ki67-ის ექსპრესიის დაბალი ინდექსი დაფიქსირდა 45 (100%) შემთხვევაში, საშუალო და დაბალი ინდექსი კი არ გამოვლენილა. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების დროს მარკერის ექსპრესიის დაბალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა 43 (95.56%), საშუალო 2 (4.44%) შემთხვევაში, ხოლო მაღალი ინდექსი არ გამოვლენილა. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის 6 (16.66%) შემთხვევაში Ki67-ის ექსპრესიის ინდექსი იყო დაბალი, 21 (58.33%) შემთხვევაში საშუალო, ხოლო 9 (25%) შემთხვევაში მაღალი. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის დროს Ki67-ის დაბალი ექსპრესია არ გამოვლინდა, მარკერი საშუალოდ ექსპრესირებდა 8 (33.33%) შემთხვევაში, ხოლო მაღალი ექსპრესია დაფიქსირდა 16 (66.67%) შემთხვევაში.

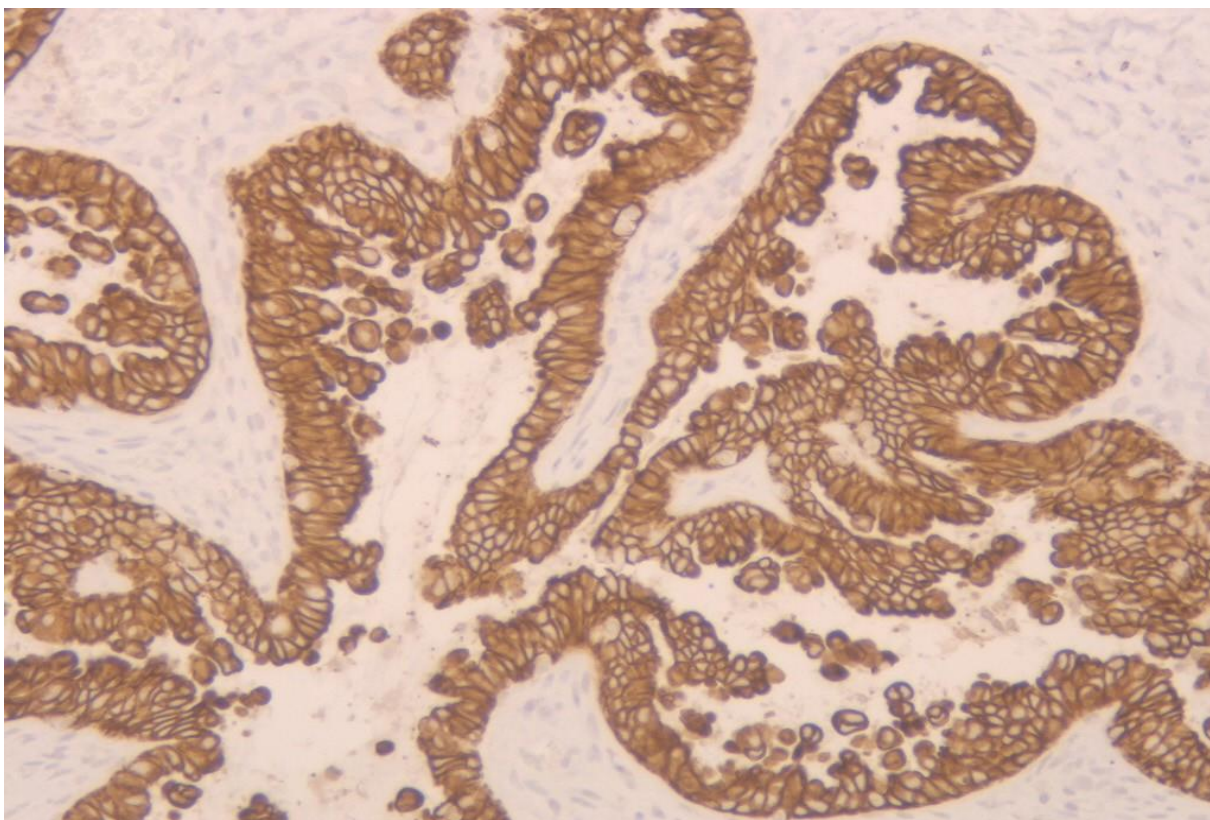


სურათი 25. Ki67-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.



სურათი 26. Ki67-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.

შესწავლილი ცისტადენომის შემთხვევებიდან BCL2-ის ექსპრესიის ინდექსის საშუალო მაჩვენებელი დაფიქსირდა 4 (8.89%) შემთხვევაში, მაღალი - 41 (91.11%) შემთხვევაში. დაბალი ექსპრესია არ გამოვლენილა. აღნიშნული ინდექსი მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნის 6 (13.33%) შემთხვევაში იყო დაბალი, 34 (75.56%) შემთხვევაში საშუალო, ხოლო 4 (8.89%) შემთხვევაში მაღალი. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის 13 (36.11%) შემთხვევაში გამოვლინდა BCL2-ის დაბალი ექსპრესია, 23 (63.89%) შემთხვევაში საშუალო, ხოლო მაღალი ექსპრესია არ დაფიქსირებულა. მაღალი ავთვისებიანობის კარცინომის 24 (100%) შემთხვევაში გამოვლინდა BCL2-ის დაბალი ექსპრესია, საშუალო და მაღალი მაჩვენებლები კი არ დაფიქსირებულა.

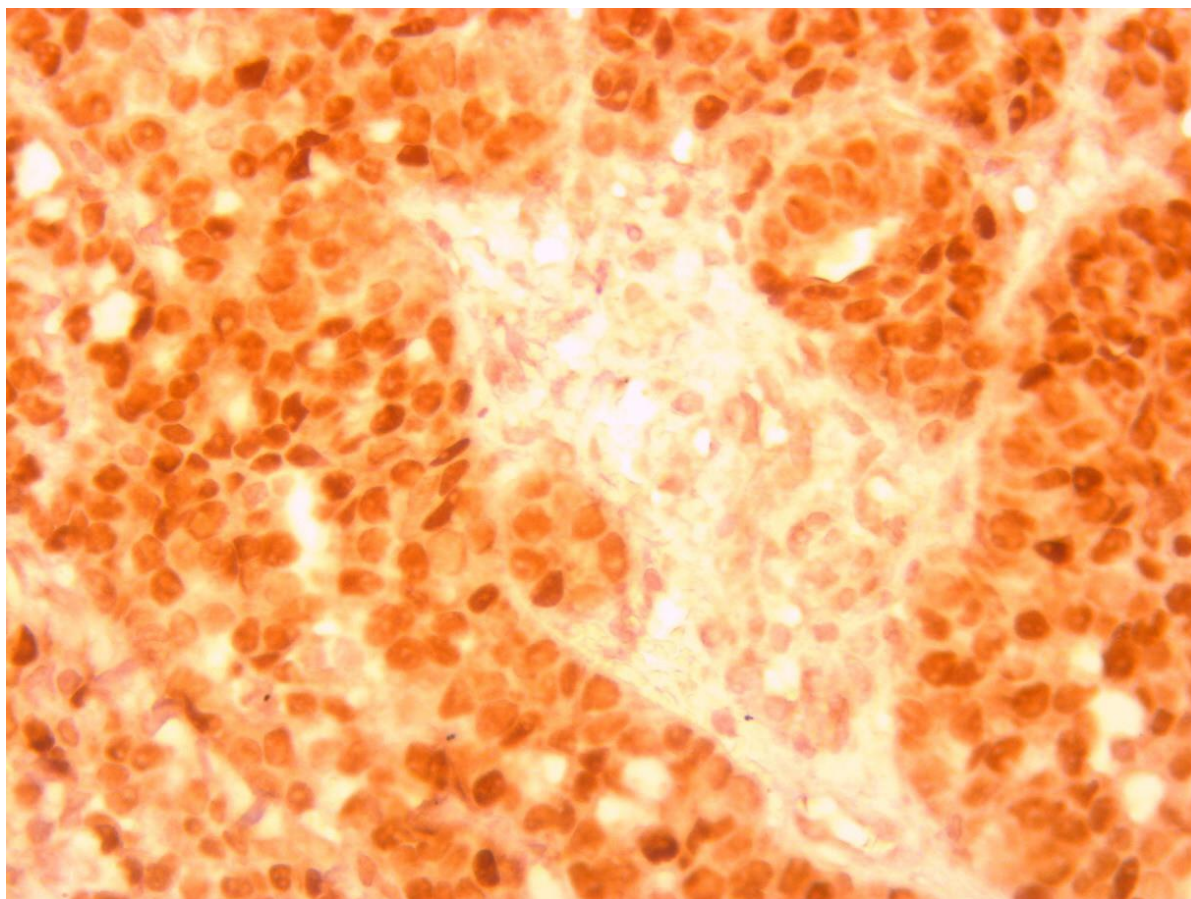


სურათი 27. BCL2-ის მაღალი ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC.

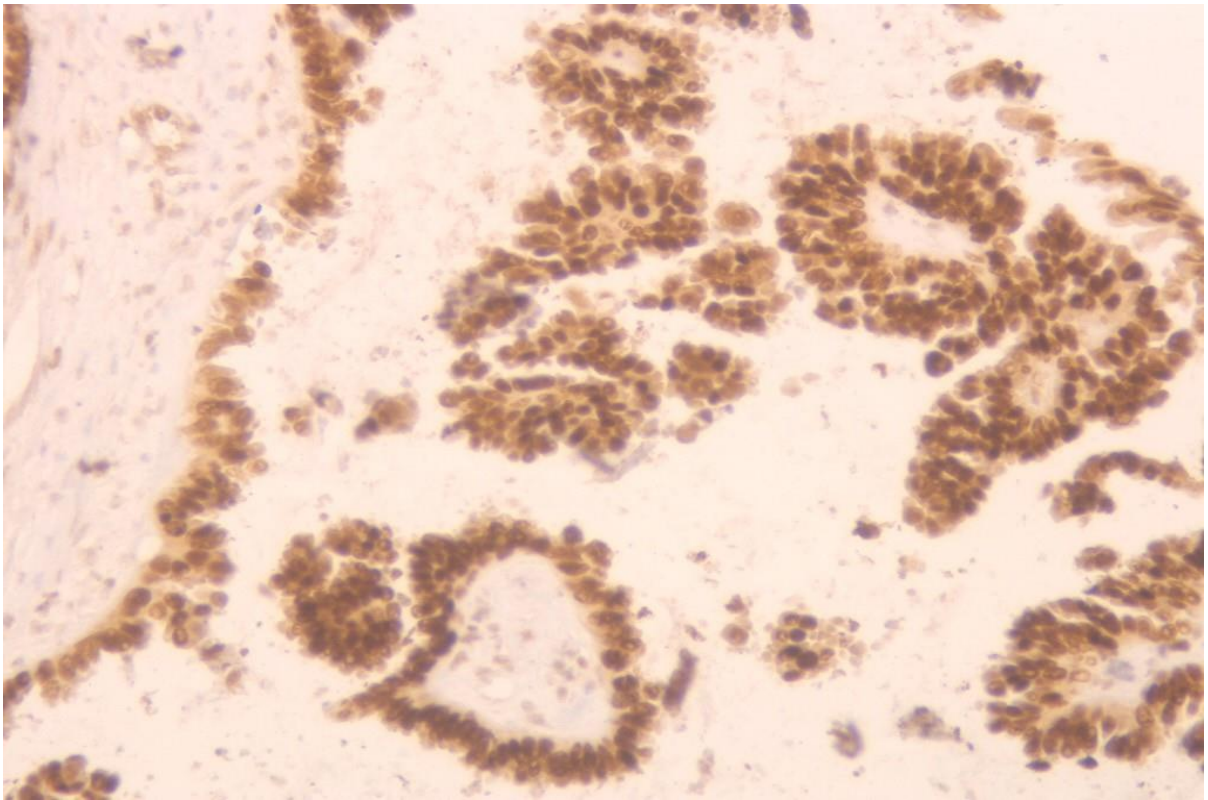
	N	Ki67			BCL2		
		დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
ცისტადენომა	45	45/100%	0	0	41/91.11%	4/8.89%	0
მოსაზღვრე ავთვისებიაზობის სიმსივნე	45	43/95.56%	2/4.44%	0	6/13.33%	34/75.56%	4/8.89%
დაბალი ხარისხის ავთვისებიაზობის კარცინომა	36	6/16.66%	21/58.33%	9/25%	13/36.11%	23/63.89%	0
მაღალი ხარისხის ავთვისებიაზობის კარცინომა	24	0	8/33.33%	16/66.67%	24/100%	0	0

ცხრილი 8: პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების განაწილება
საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

ესტროგენის რეცეპტორების ექსპრესიის ინდექსი ცისტადენომის შესწავლილი 45 შემთხვევიდან საშუალო იყო 5 (11.11%) შემთხვევაში, მაღალი 40 (88.89%) შემთხვევაში, ხოლო დაბალი მაჩვენებელი არ გამოვლენილა. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების დროს დაბალი ინდექსი გამოვლინდა 3 (6.67%), საშუალო 36 (80%), ხოლო მაღალი 6 (13.33%) შემთხვევაში. საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის შესწავლილი 36 შემთხვევიდან 12-ში (33.33%) ER-ის ექსპრესია იყო დაბალი, 24 (66.67%) შემთხვევაში საშუალო, ხოლო მაღალი ექსპრესია არ დაფიქსირებულა. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის 24 შემთხვევიდან 21-ში (87.5%) დაფიქსირდა ესტროგენის რეცეპტორების დაბალი ექსპრესია, 3 (12.5%) შემთხვევაში საშუალო, ხოლო მაღალი ექსპრესია არ გამოვლენილა.



სურათი 28. ER დაბალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომაში, x200, IHC



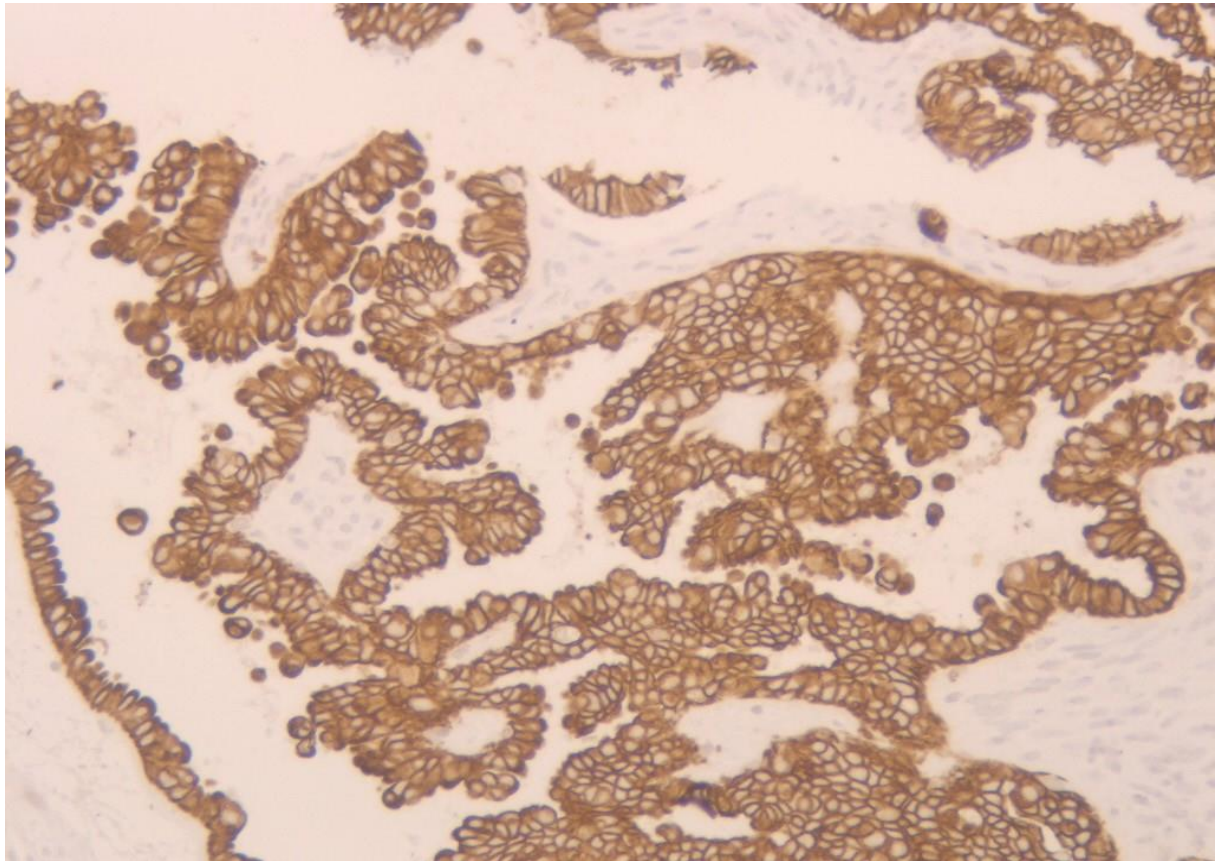
სურათი 29. ER მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC

პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიის ინდექსი ცისტადენომის 7 (15.56%) შემთხვევაში იყო საშუალო, 38 (84.44%) შემთხვევაში მაღალი, ხოლო დაბალი მაჩვენებელი არ დაფიქსირებულა. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების 2 (4.44%) შემთხვევაში აღნიშნული მაჩვენებელი იყო დაბალი, საშუალო 39 (86.67%), ხოლო მაღალი 4 (8.89%) შემთხვევაში. საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომის შესწავლილი 36 შემთხვევიდან 11-ში (30.56%) PR-ის ექსპრესია იყო დაბალი, საშუალო 25 (69.44%) შემთხვევაში, მაღალი ექსპრესია კი არ გამოვლენილა. მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომების შესწავლილი 24 შემთხვევიდან დაბალი ექსპრესია დაფიქსირდა 22 (91.67%) საკვერცხეში, საშუალო - 2 (8.33%) შემთხვევაში, ხოლო მაღალი ექსპრესია არ დაფიქსირებულა.

	N	ER			PR		
		დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
ცისტადენომა	45	0	5/11.11%	40/88.89%	0	7/15.56%	38/84.44%
მოსაზღვრე ავთვისებიაზობის სიმსივნე	45	3/6.67%	36/80%	6/3.33%	2/4.44%	39/86.67%	4/8.89%
დაბალი ხარისხის ავთვისებიაზობის კარცინომა	36	12/33.33%	24/66.67%	0	11/30.56%	25/69.44%	0
მაღალი ხარისხის ავთვისებიაზობის კარცინომა	24	21/87.5%	3/12.5%	0	22/91.67%	2/8.33%	0

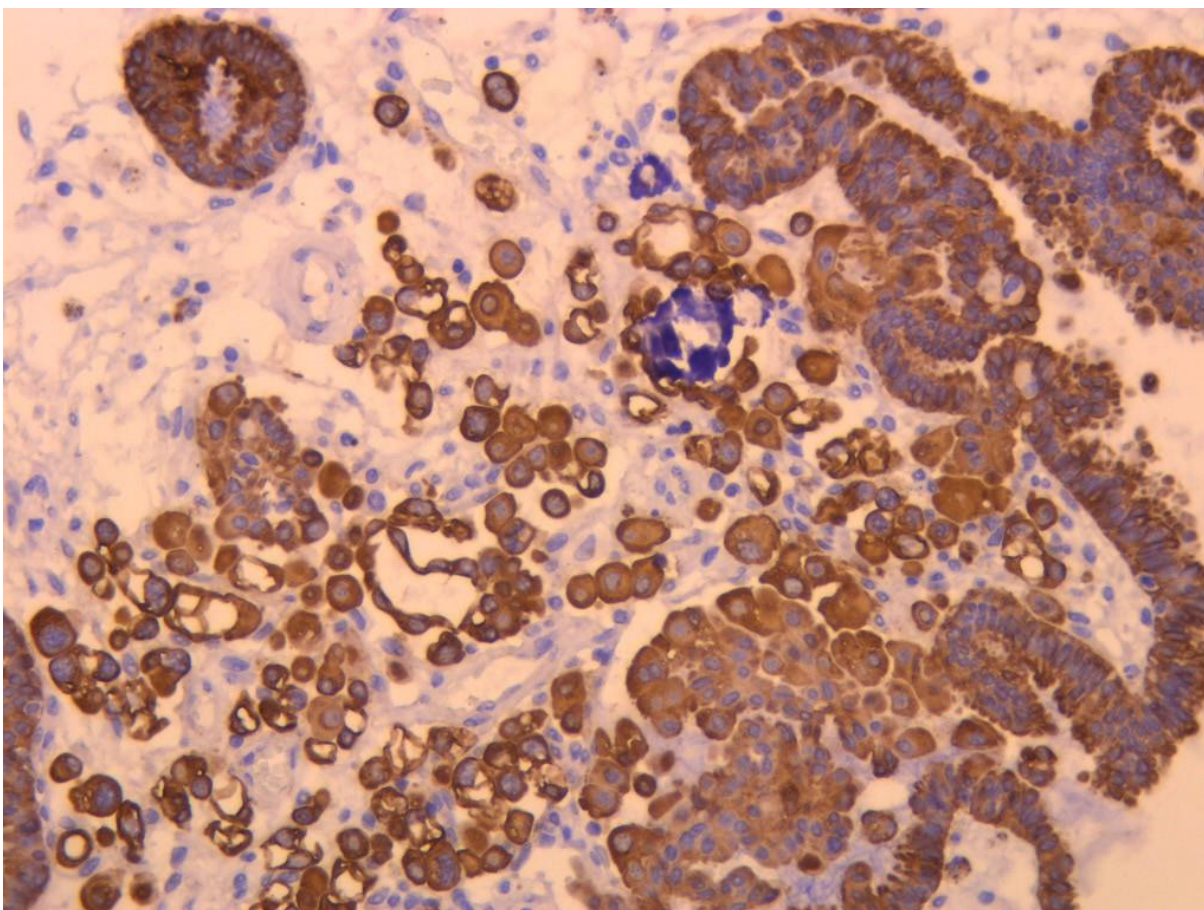
ცხრილი 9: ჰორმონული რეცეპტორების განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

CK7-ის ექსპრესიის ინდექსის დაბალი და საშუალო მაჩვენებლები არ გამოვლენილა არც ერთ შესწავლილ საკვერცხის ცისტადენომის შემთხვევაში, ხოლო მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა 45 (100%) შემთხვევაში. მოსაზღვრე ავთვისებიაზობის სიმსივნეების დროს დაბალი ექსპრესია არ გამოვლენილა, საშუალო მაჩვენებელი აღინიშნა 9 (20%) შემთხვევაში, მაღალი კი 36 (80%) შემთხვევაში. საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიაზობის კარცინომის შესწავლილი 36 შემთხვევიდან CK7-ის დაბალი ექსპრესია გამოვლინდა 6 (16.67%), საშუალო 23 (63.89%) ხოლო მაღალი მაჩვენებელი 7 (19.44%) შემთხვევაში. საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიაზობის კარცინომის 24 შემთხვევიდან 5-ში (20.83%) ექსპრესიის ინდექსი იყო დაბალი, 19 (79.17%) შემთხვევაში საშუალო, ხოლო მაღალი მაჩვენებელი არ დაფიქსირებულა.



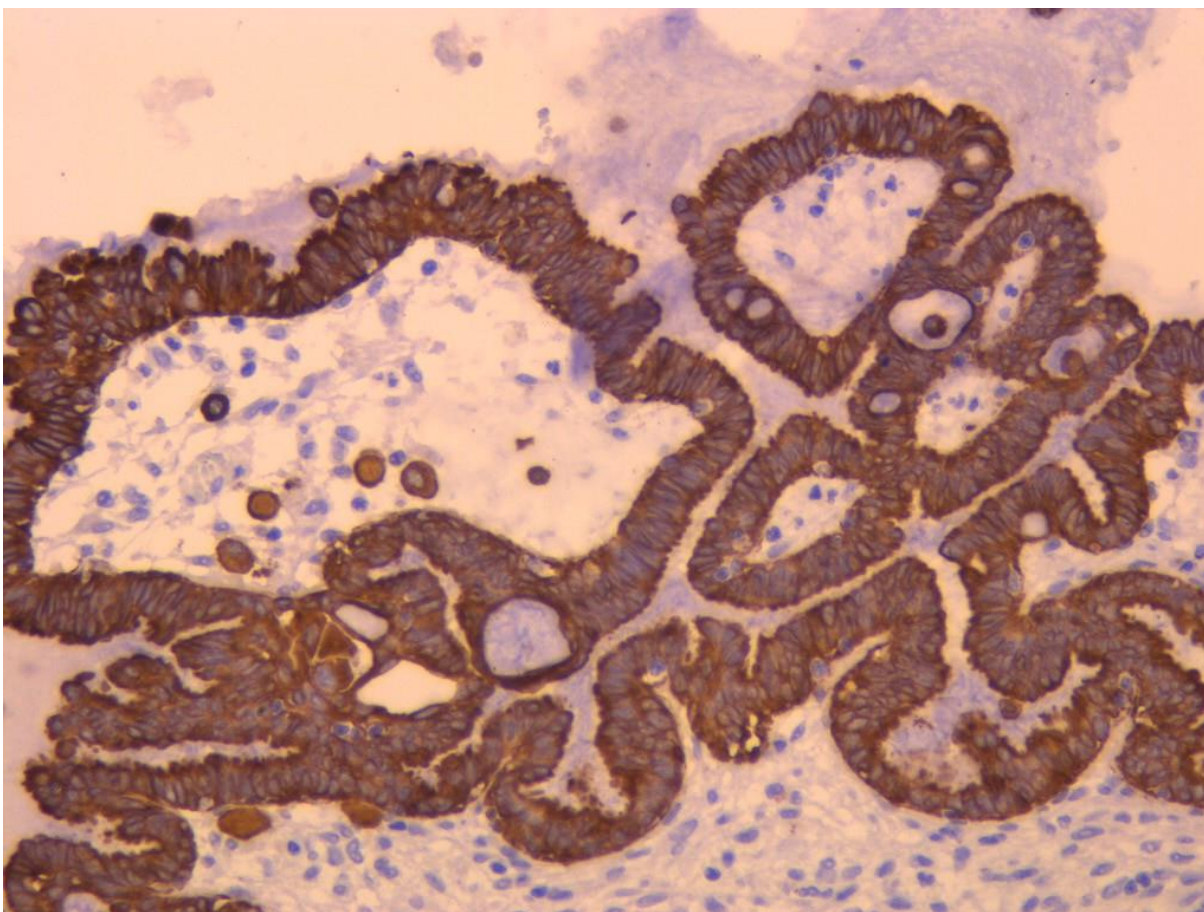
სურათი 30. CK7-ის მაღალი პოზიტიურობა საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC

ვიმენტინის ექსპრესიის ინდექსი შესწავლილი ცისტადენომებიდან 45 (100%) შემთხვევაში იყო დაბალი, ხოლო მაღალი და საშუალო მაჩვენებელი არ გამოვლენილა. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების 7 შემთხვევაში (15.56%) საკვერცხეში აღნიშნული ინდექსი იყო დაბალი, საშუალო 38 (84.44%) საკვერცხეში, ხოლო მაღალი მაჩვენებელი არ დაფიქსირებულა. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომების არც ერთ შემთხვევაში დაბალი ექსპრესია არ გამოვლენილა, რაც შეეხება საშუალო და მაღალ მაჩვენებლებს, დაფიქსირდა 21 (58.33%) და 15 (41.67%) შემთხვევაში, შესაბამისად. საკვერცხის მაღალი ავთვისებიანობის კარცინომის არც ერთ შემთხვევაში ვიმენტინის ექსპრესიის დაბალი მაჩვენებელი არ დაფიქსირებულა, საშუალო ინდექსი გამოვლინდა 6 (25%), ხოლო მაღალი 18 (75%) შემთხვევაში.



სურათი 31. ვიმენტინის მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში მიკროინვაზიის უბნით, x200, IHC

კალრეტინინის ექსპრესიის ინდექსი საკვერცხის ცისტადენომის შემთხვევაში შემდეგნაირად გადანაწილდა: დაბალი - 45 შემთხვევა (100%), საშუალო - 0, მაღალი - 0. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში: დაბალი - 9 (20%), საშუალო - 36 (80%), მაღალი ექსპრესია არ დაფიქსირებულა. საკვერცხის დაბალი ავთვისებიანობის კარცინომა: დაბალი - 0, საშუალო - 20 (55.56%), მაღალი - 16 (44.44%). საკვერცხის მაღალი ავთვისებიანობის კარცინომა: დაბალი - 0, საშუალო - 5 (20.83%), მაღალი - 19 (79.17%) შემთხვევა.



სურათი 32. კალრეტინინის მაღალი ექსპრესია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, x200, IHC

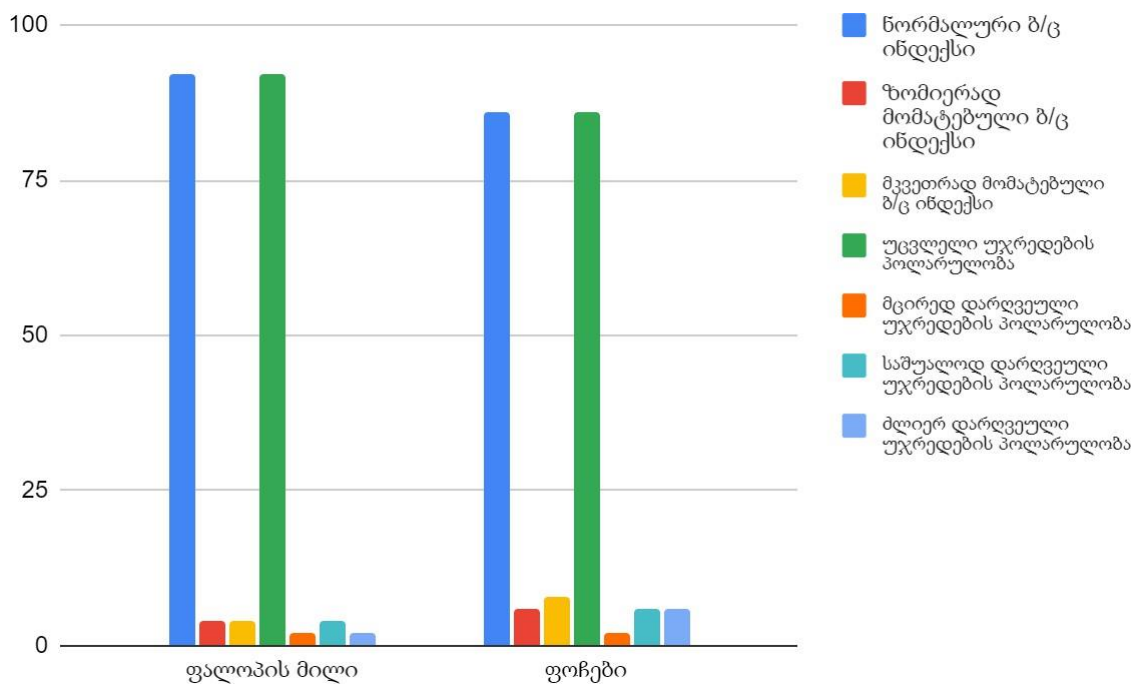
	CK7			ვიმენტინი			კალრეტინინი		
	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი	დაბალი	საშუალო	მაღალი
ცისტადენომა	0	0	45/100%	45/100%	0	0	45/100%	0	0
მოსაზღვრე ავთვისებიაზობის სიმსივნე	0	9/20%	36/80%	7/15.56%	38/84.44%	0	9/20%	36/80%	0
დაბალი ხარისხის ავთვისებიაზობის კარცინომა	6/16.67%	23/63.89%	7/19.44%	0	21/58.33%	15/41.67%	0	20/55.56%	16/44.4%
მაღალი ხარისხის ავთვისებიაზობის კარცინომა	5/20.83%	19/79.17%	0	0	6/25%	18/75%	0	5/20.83%	19/79.17%

ცხრილი 10: CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

4.2 მიღებული შედეგების ანალიზი

ლიტერატურის მიმოხილვაში გამოთქმულია მოსაზრება, რომ კვერცხსავალ მილსა და ფიმბრიებს განსხვავებული მნიშვნელობა აქვს საკვერცხის კანცეროგენუზში. ამიტომ ჩვენ შევეცადეთ შეგვედარებინა ნორმალურ კვერცხსავალ მილსა და ფიმბრიებში ეპითელურ უჯრედთა ცვლილებები.

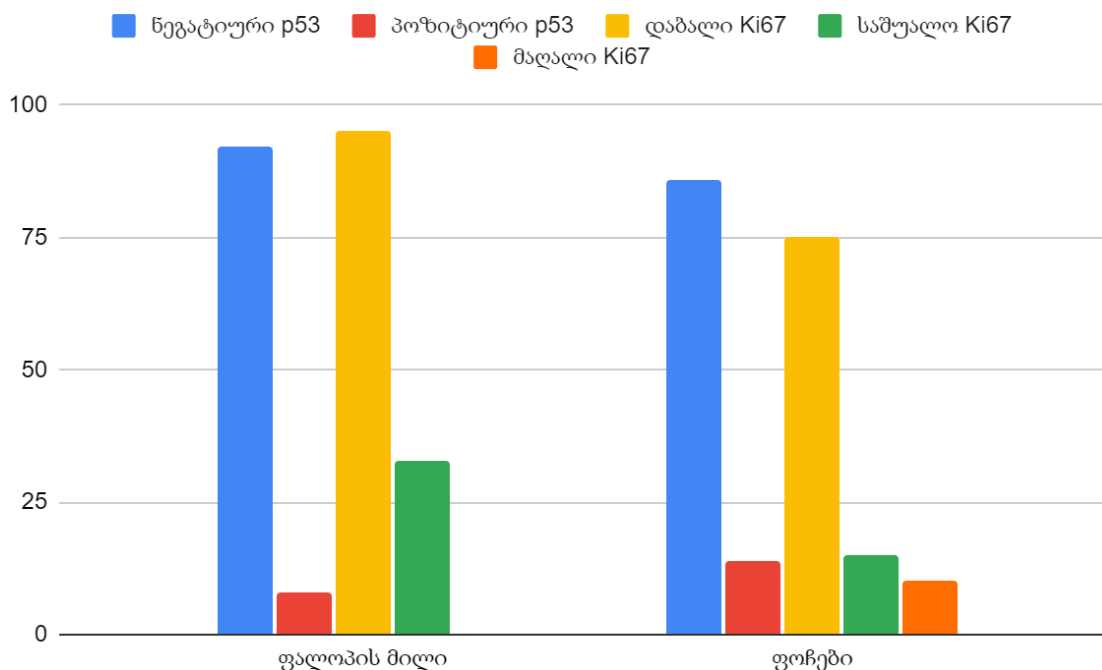
ფალოპის მილისა და ფოჩების ამომფენი ეპითელური უჯრედები ნორმაშიც განსხვავდებიან, კერძოდ ფოჩებში ბირთვების ზომა, ისევე როგორც ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი 1.75-ჯერ მეტია ფალოპის მილის ეპითელთან შედარებით, ისევე როგორც უჯრედების პოლარულობა. ბირთვ-ციტოპლაზმური ცვლილებები ფოჩებში აღინიშნება 86%-ში, ხოლო მილში 92%-ში. ანუ ფოჩებში ეპითელის ცვლილებები საშუალოდ 6%-ით მეტია ფალოპის მილის ცვლილებებთან შედარებით, რაც მიუთითებს ფოჩების ეპითელის განსხვავებულ დინამიკაზე. მეორე მხრივ, როგორც ცნობილია, ფიმბრიები წარმოადგენს უშუალო კონტაქტის ზონას საკვერცხესთან, ისევე როგორც უშუალო კონტაქტის ზონას ფოლიკულთან ოვულაციის დროს. ნორმალური ჰისტოლოგიიდან ცნობილია, რომ ფოჩებს შორის არსებობს ერთი დომინანტი, ყველაზე გრძელი ფიმბრია, რომელიც მუდმივად ადჰეზირებულია საკვერცხის ზედაპირზე. ფოჩების ასეთი მიკროანატომია საფუძველს უქმნის მოსაზრებას, რომ საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების ნაწილი ვითარდება ამ ეპითელიუმიდან.



დიაგრამა 1: ფალოპის მილისა და ფიმბრიების ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები.

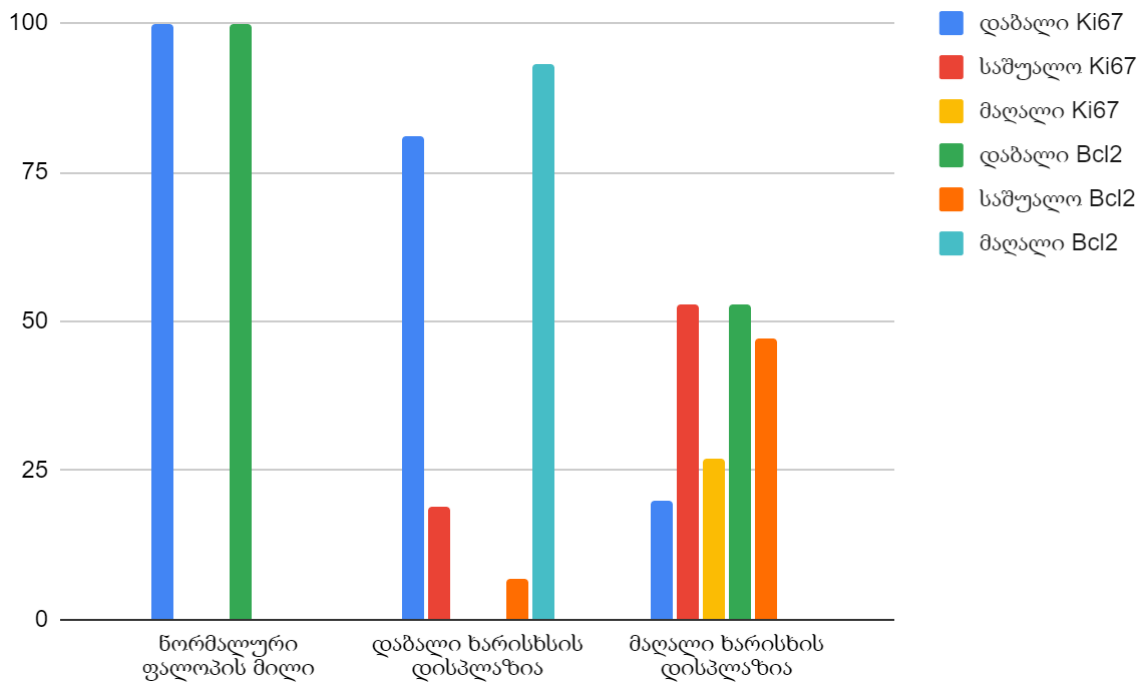
პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მახასიათებლების შედარებამ გვიჩვენა, რომ ონკოპროტეინი p53 ნორმაში ექსპრესირებს 8%-ში, ხოლო ფოჩებში 14%-ში, ანუ ფიმბრიებში 6%-ით მეტია მილთან შედარებით. რაც შეეხება პროლიფერაციის მარკერ Ki67-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია 10%-ით მეტია ფოჩებში ფალოპის მილთან შედარებით.

შესაბამისად, ერთი ანატომიური სტრუქტურის მიუხედავად ფალოპის მილსა და ფოჩებს განსხვავებული ჰისტოლოგიური და პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მაჩვენებლები აქვს.



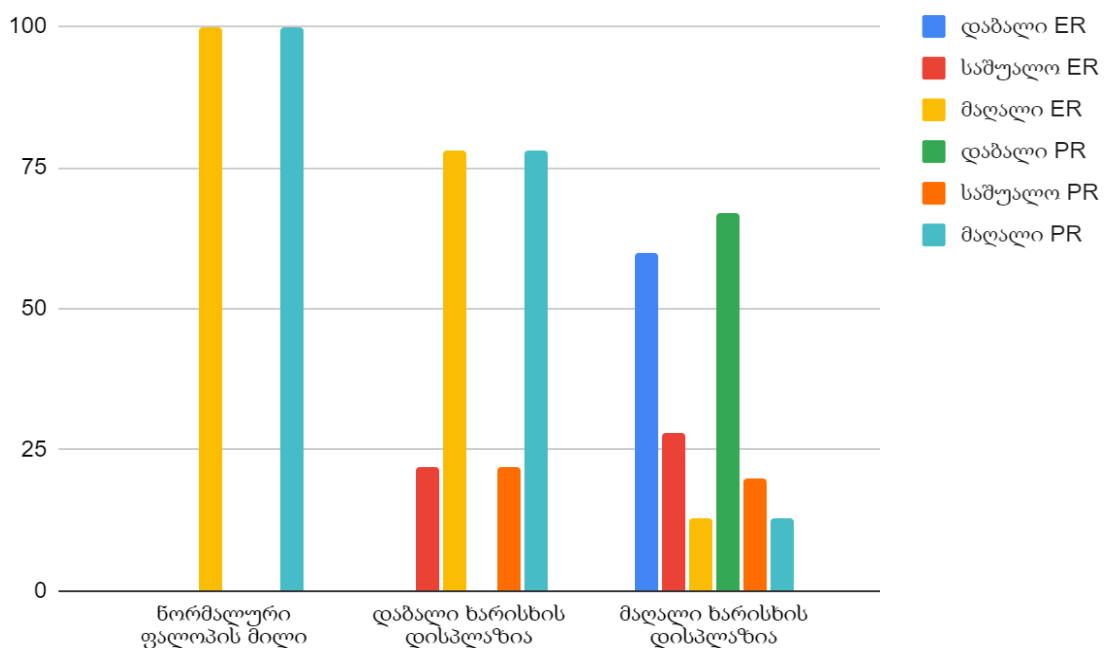
დიაგრამა 2: ფალოპის მილისა და ფიმბრიების პროლიფერაციული ცვლილებები.

როგორც დიაგრამიდან ჩანს ნორმალურ ფალოპის მილში დაბალია როგორც პროლიფერაციული, ისე აპოპტოზური ინდექსი. ფალოპის მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს პროლიფერაციის დაბალი ხარისხის შემთხვევათა მესამედში ვლინდება პროლიფერაციის დაბალი ხარისხი, 18.5%-ში საშუალო პროლიფერაციული აქტივობა, ხოლო მაღალი პროლიფერაციული აქტივობა არ ვლინდება. აპოპტოზური ინდექსი იცვლება სხვა დინამიკით: საშუალო ხარისხის აქტივობა შეადგენს 7.4% და მაღალი ხარისხის ექსპრესია 92.6%, ანუ მკვეთრად იზრდება. კვერცხსავალი მილის მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს პროლიფერაციული აქტივობა მატულობს აპოპტოზური პროცესის სიჭარბით, რაც იმის მანიშნებელია, რომ პროლიფერაციასა და აპოპტოზს შორის ურთიერთბალანსი დარღვეულია პროლიფერაციის სასარგებლოდ, რაც ქმნის სიმსივნის პროგრესიის შესაძლებლობას.



დიაგრამა 3: პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების განაწილება საკვერცხის და ფალოპის მილის სხვადასხვა ხარისხის დაზიანებებში.

ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ ესტროგენული და პროგესტერონული რეცეპტორების ექსპრესია ხასიათდება თითქმის იდენტური დინამიკით, მაღალი ხარისხის ექსპრესიის მზარდი შემცირებით დისპლაზიის ხარისხის ზრდასთან ერთად.

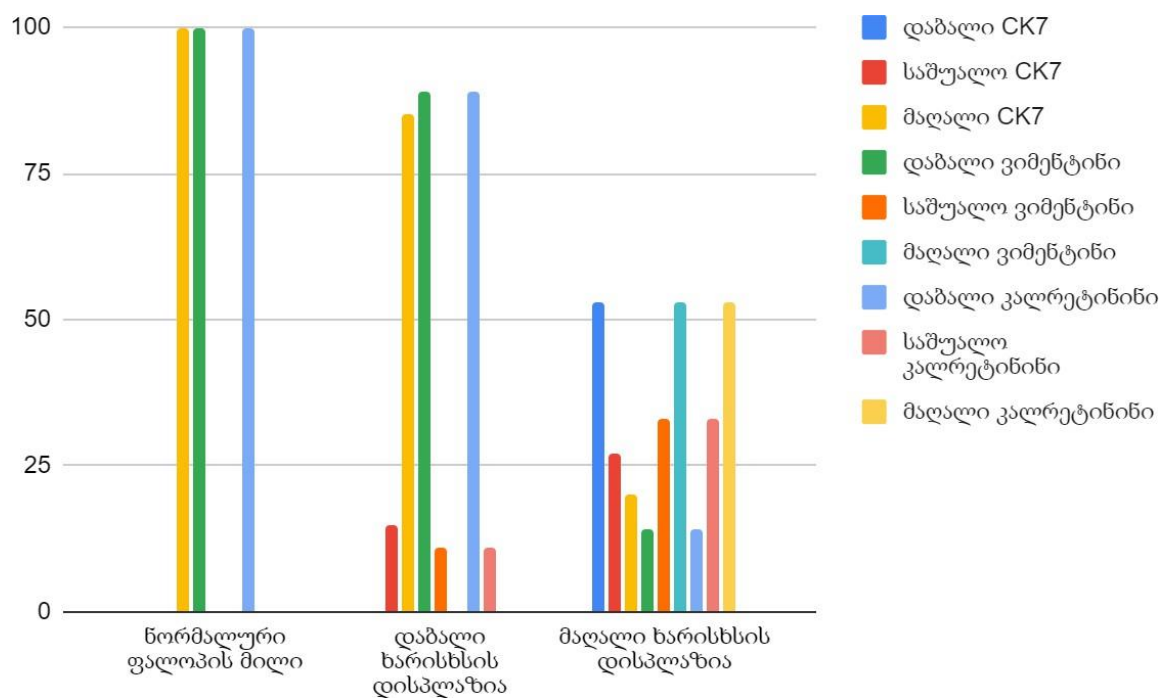


დიაგრამა 4: ჰორმონული რეცეპტორების პროცენტული განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.

CK7, რომელიც წარმოადგენს მარტივი ჯირკვლოვანი ეპითელიუმის მარკერს და ნორმაში პოზიტიურია კვერცხსავალი მილის როგორც ცილიარულ, ისე სეკრეტორულ ეპითელიუმში, მისი ექსპრესია პროგრესულად მცირდება დისპლაზიის ხარისხის მატებასთან ერთად და მაღალი ხარისხის დისპლაზიის შემთხვევაში შეადგენს შემთხვევათა $\frac{1}{3}$ -ს.

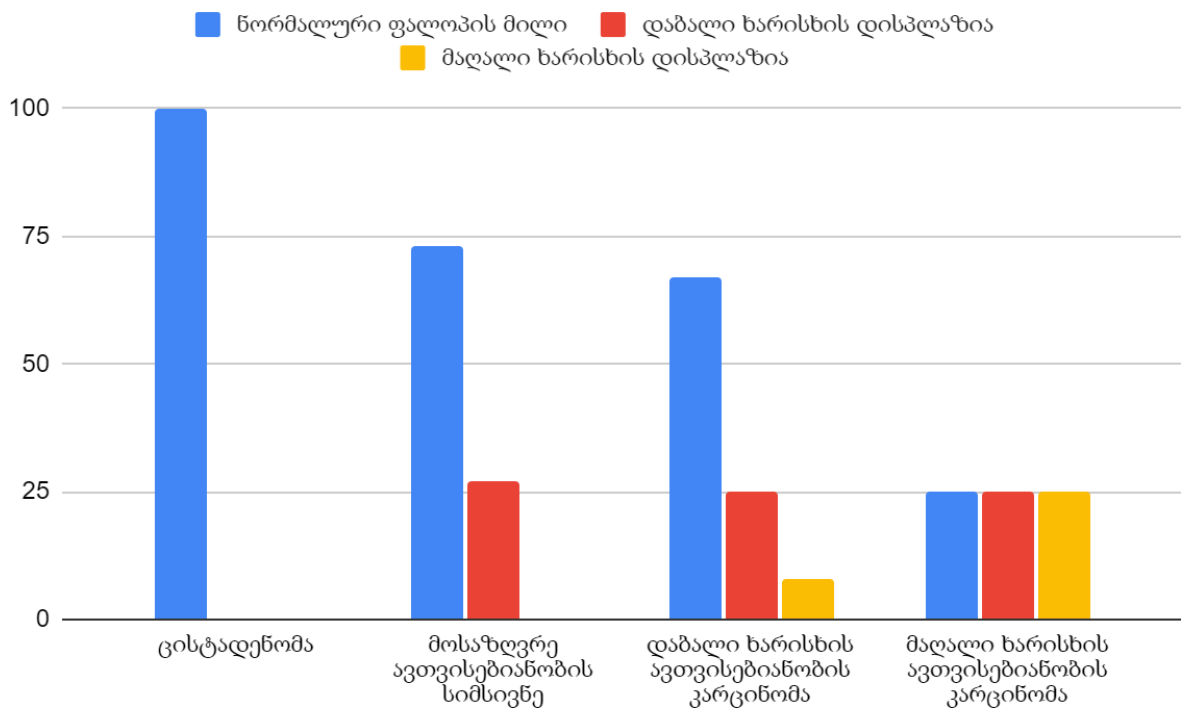
ვინმენტინი წარმოადგენს უჯრედის მეზენქიმური წარმოშობის მარკერს, ხშირად ექსპრესირდება მეზოთელურ უჯრედებში. მისი დაბალი ხარისხის ექსპრესია ვლინდება ნორმალურ ფალოპის მილში, თანდათან იზრდება დისპლაზიის ხარისხის მატების პარალელურად და მაღალი ხარისხის დისპლაზიის შემთხვევაში მაღალი ხარისხის ექსპრესია დაახლოებით შეადგენს შემთხვევათა $\frac{1}{4}$ -ს. ეს შეიძლება მიუთითებდეს კვერცხსავალი მილის ეპითელის მეტაპლაზიას მეზოთელიზაციის მიმართულებით. საკვერცხის სიმსივნეების ეს ნაწილი ფენოტიპით CK7 პოზიტიური, ვიმეტინი პოზიტიური, შესაძლებელია იყოს კვერცხსავალი მილის ეპითელიდან წარმოშობილი.

CK7-ისაგან განსხვავებით, კალრეტინინის მაღალი ხარისხის ექსპრესია დისპლაზიის პროგრესიასთან ერთად იზრდება და შემთხვევათა $\frac{1}{4}$ -ში ვლინდება მაღალი ექსპრესიის სახით. კალრეტინინი ასევე ითვლება მეზოთელური წარმოშობის მარკერად, ანუ ვიმენტინისა და კალრეტინინის მაღალი ექსპრესია შემთხვევათა $\frac{1}{4}$ -ში შესაძლებელია შეფასდეს, როგორც მეზოთელური მეტაპლაზიის მახასიათებელი, რის გამოც, ხშირ შემთხვევაში, შეუძლებელია მეზოთელიომისა და საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების ერთმანეთისაგან გარჩევა. ასეთ შემთხვევებში ავტორთა გარკვეული ჯგუფი მიუთითებს, რომ ან ორგანოში უპირატესი ლოკალიზაციით შეფასდეს სიმსივნური პროცესი, ან ორგანოსპეციფიკურობა მითითებული არ იყოს. მიუხედავად ერთიანი ჰისტოლოგიური დასახელებისა, „მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა“ ფენოტიპური მახასიათებლებით წარმოადგენს სხვადასხვა სიმსივნეთა ჯგუფს, რაც გათვალისწინებული უნდა იქნეს მის კლინიკურ მენეჯმენტში.



დიაგრამა 5: CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის პროცენტული განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში.

როგორც საკუთარი კვლევის შედეგებიდან ჩანს, საკვერცხის ცისტადენომასთან შემთხვევათა 100%-ში ასოცირებულია ნორმალური ფალოპის მილი და არ აღინიშნება კვერცხსავალი მილის დისპლაზიის არც ერთი ტიპი. საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნეების შემთხვევათა $\frac{1}{3}$ -ში ვლინდება კვერცხსავალი მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია. საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნის დროს შემთხვევათა $\frac{1}{4}$ -ში ვლინდება ფალოპის მილის დაბალი ხარისხის დისპლაზია, ხოლო შემთხვევათა დაახლოებით 10%-ში მაღალი ხარისხის დისპლაზია. რაც შეეხება საკვერცხის მაღალი ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომაში კვერცხსავალი მილის დაბალი და მაღალი ხარისხის დისპლაზიების თანაარსებობა შეადგენს 50%-ს, რაც შესაძლებელია იმის მაჩვენებელი იყოს, რომ მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების ამ თანხვედრილი ნაწილის წარმოშობის წყარო კვერცხსავალი მილის მეტაპლაზირებული ეპითელიუმი შეიძლება იყოს.

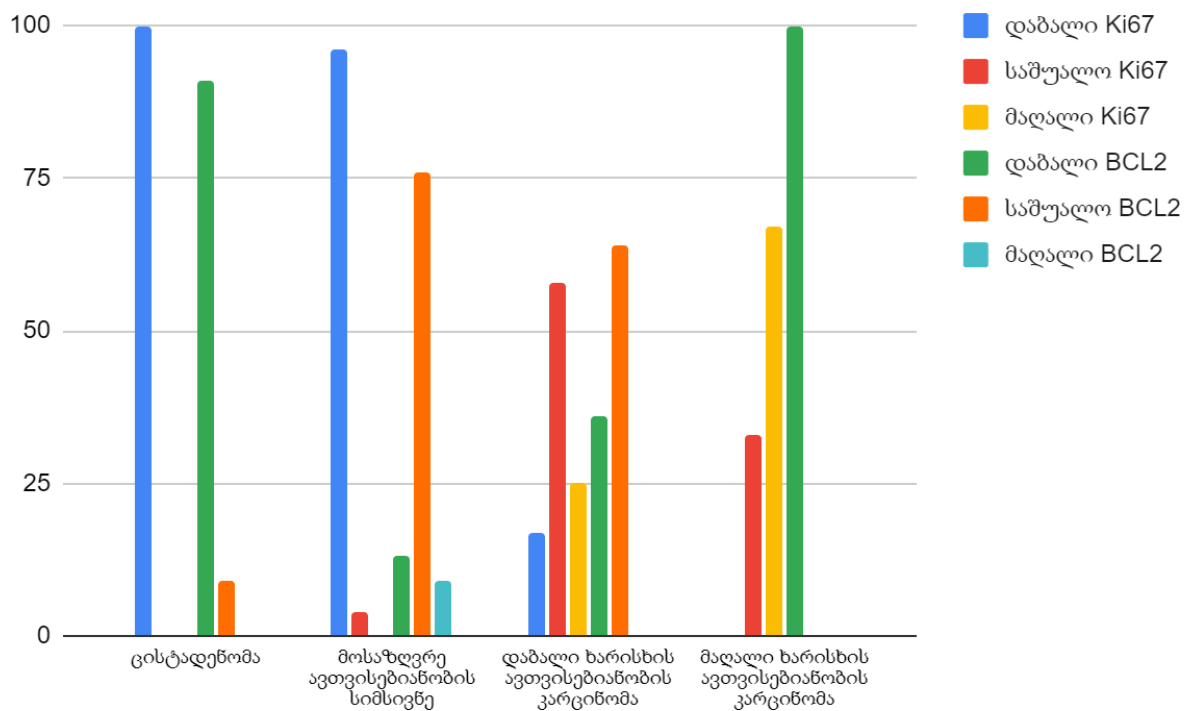


დიაგრამა 6: ფალოპის მილის დაზიანებების პროცენტული განაწილება საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეებში.

ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა კვერცხსავალ მილში პროგრესულად მატულობს საკვერცხის სიმსივნის წინარე და სიმსივნური პროცესების პარალელურად და მაქსიმუმს აღწევს საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომაში.

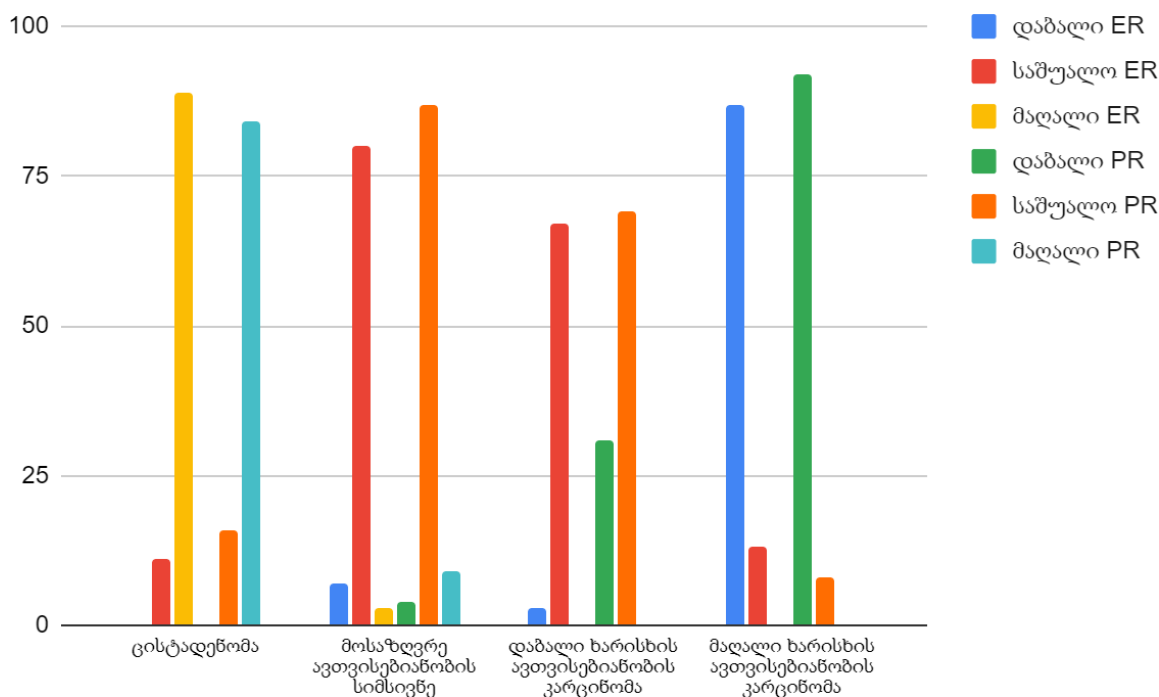
პროლიფერაციის მარკერი Ki67 პროგრესულად მატულობს საკვერცხის ცისტადენომიდან და მაქსიმუმს აღწევს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომაში. განსაკუთრებული აღნიშვნის ღირსია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში პროლიფერაციული მარკერის განსხვავებული ექსპრესიის ჯგუფები. შემთხვევათა 5%-ში იგივე პროლიფერაციული აქტივობაა რაც დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის დროს და თავად დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომაც წარმოადგენს ჰეტეროგენულ ჯგუფს მაღალი და საშუალო ხარისხის პროლიფერაციული ინდექსით. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში აპოპტოზური პროცესები განსხვავებულად მიმდინარეობს და მაღალი ხარისხით ვლინდება. აპოპტოზური მარკერის ექსპრესია პროგრესულად იკლებს სიმსივნის პროგრესიის პარალელურად და მინიმალური მაჩვენებლითაა წარმოდგენილი მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში, რაც ადასტურებს ცნობილ ბიოლოგიურ ჭეშმარიტებას ავთვისებიანი სიმსივნეების აპოპტოზისაგან

გასხლტომის უნარის შესახებ.



დიაგრამა 7: პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერების პროცენტული განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

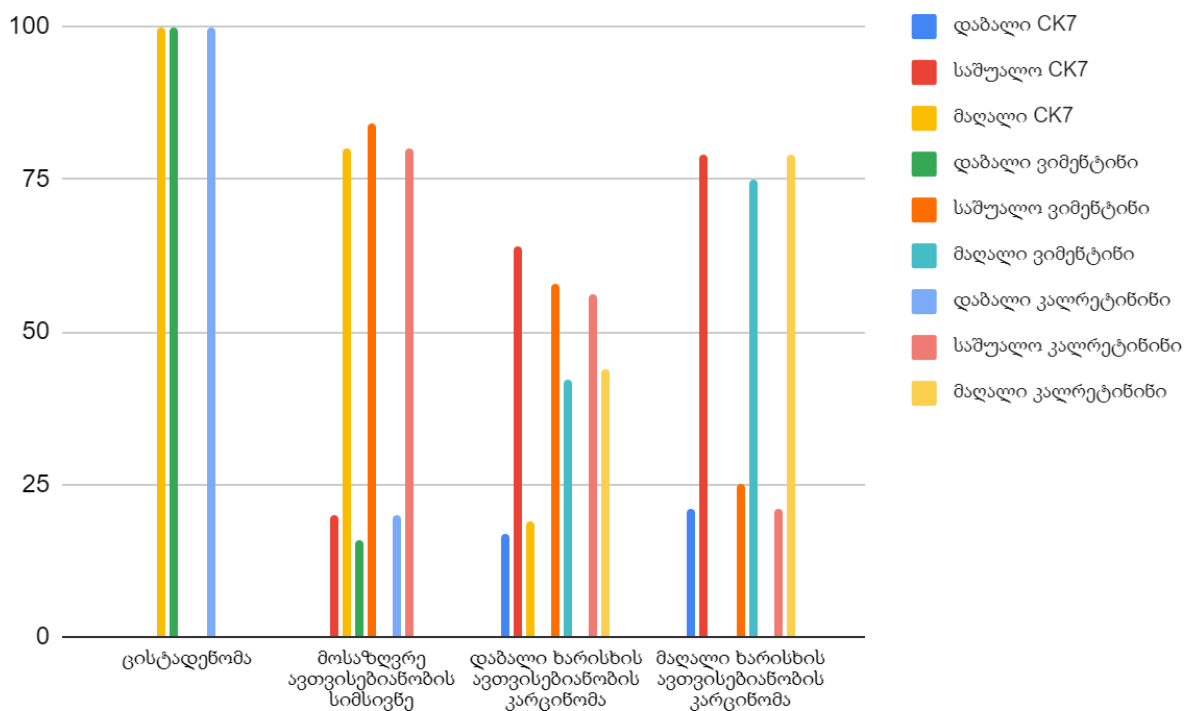
ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიის დინამიკა თითქმის მსგავსია, მაღალი და საშუალო ხარისხის ექსპრესია პროგრესულად იკლებს ცისტადენომიდან მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის მიმართულებით, რაც ნიშნავს იმას, რომ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში ესტროგენ-ნეგატიურობა, ისევე როგორც პროგესტერონ-ნეგატიურობა არ გამოირიცხავს საკვერცხის სეროზული კარცინომის არსებობას.



დიაგრამა 8: ჰორმონული რეცეპტორების პროცენტული განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

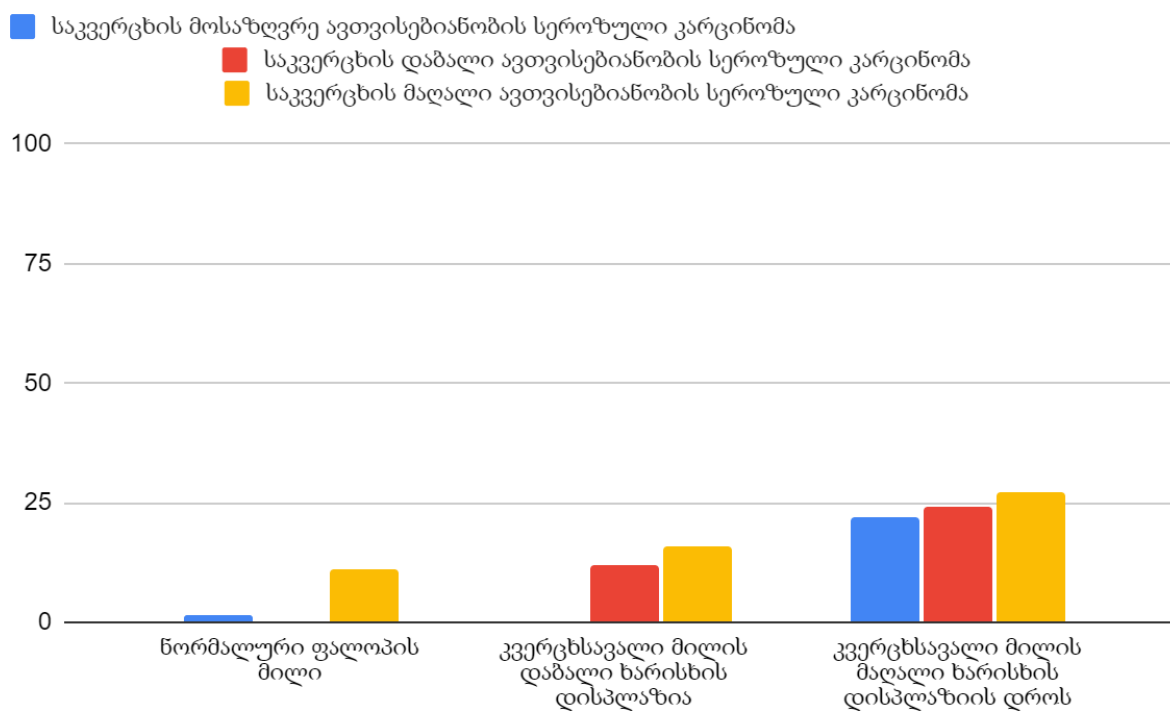
CK7-ის ექსპრესია მცირდება ცისტადენომა-მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის მიმართულებით და მისი საშუალო ხარისხის ექსპრესია შენარჩუნებულია შემთხვევათა დაახლოებით $\frac{1}{5}$ -ში. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში შენარჩუნებულია CK7-ის ექსპრესიის საშუალო და მაღალი მონაცემები, ისევე როგორც დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომაში შენარჩუნებულია დაბალი და მაღალი მონაცემები შემთხვევათა $\frac{1}{3}$, ანუ დაახლოებით 30%-ში, და CK7-ის მონაცემები შემთხვევათა დაახლოებით 20%-ში შენარჩუნებულია მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომაში.

საპირისპირო ცვლილებები ვლინდება ვიმენტინის ექსპრესიაში, სადაც მაღალი ხარისხის ექსპრესია ვლინდება დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომაში და შემდეგ მატულობს, ისევე როგორც მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში საშუალო ხარისხის ექსპრესია აღინიშნება შემთხვევათა 40%-ში. ვიმენტინი ჯამურად შემთხვევათა $\frac{1}{4}$ -ში ექსპრესირებს მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომაში. თითქმის ანალოგიური ცვლილებების დინამიკა აქვს კალრეტინინს, რაც შესაძლებელია წარმოადგენდეს საკვერცხის სეროზული კარცინომების შემთხვევათა დაახლოებით $\frac{1}{3}$ -ში მეზოთელური მეტაპლაზიიდან განვითარების მანიშნებელს.



დიაგრამა 9: CK7-ის, ვიმენტინის და კალრეტინინის განაწილება საკვერცხის პათოლოგიების დროს.

• ჩვენ შევისწავლეთ პროლიფერაციულ, აპოპტოზურ, ღეროვან უჯრედულ და ესტროგენის რეცეპტორის ექსპრესიის კორელაცია საკვერცხის კარცინომებში და იგივე პაციენტიდან აღებულ ფალოპის მილებში. კორელაციური ანალიზი მოიცავდა საერთო ჯამში 210 პაციენტს. კორელაციური ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ პროლიფერაციული მარკერის Ki67-ის ექსპრესია ძლიერ სარწმუნო კორელაციაშია Ki67-ის ექსპრესიასთან ფალოპის მილში, კერძოდ შემთხვევათა 65%-ში Ki67-ის ექსპრესია საკვერცხის კარცინომაში ემთხვევა ფალოპის მილში Ki67-ის ექსპრესიას. სარწმუნოების კოეფიციენტი (p) მკვეთრად ნაკლებია 0,0001-ზე. რაც შეეხება აპოპტოზურ მარკერებს p53-ს და Bcl2-ს, მათი ექსპრესია საკვერცხეში ასევე ძლიერ დადებით კორელაციაშია ფალოპის მილში აღნიშნული მარკერების ექსპრესიასთან. საკვერცხის სიმსივნეებში p53-ის ექსპრესია შემთხვევათა 70%-ში, ხოლო Bcl2-ის ექსპრესია კი შემთხვევათა 59%-ში ემთხვევა ფალოპის მილში იგივე მარკერების ექსპრესიას.



დიაგრამა 10. CD44-ის ექსპრესიის მაჩვენებლის პროცენტული განაწილება ფალოპის მილის ნორმასა და პათოლოგიებში საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის სეროზული კარცინომების დროს.

ღეროვან უჯრედული მარკერი CD44-ის ექსპრესია შემთხვევათა 23%-ში ემთხვევა საკვერცხესა და ფალოპის მილში, ხოლო ER-ის ექსპრესია კი შემთხვევათა 50%-ში დადებით კორელაციაშია საკვერცხის სიმსივნეებსა და ფალოპის მილში. გარდა ამისა აღინიშნება ძლიერ დადებითი კორელაცია პროლიფერაციულ მარკერ Ki67-ის ექსპრესიას საკვერცხის სიმსივნეებში და p53-ის და CD44-ის ექსპრესიას შორის ფალოპის მილში (37% და 20% შესაბამისად). მეორეს მხრივ პროლიფერაციული მარკერი Ki67-ის ექსპრესია საკვერცხის სიმსივნეებში ნეგატიურ კორელაციაშია Bcl2-ის და ER-ის ექსპრესიასთან ფალოპის მილში (49% და 39% შესაბამისად). აღნიშნული მონაცემები მიუთითებს ძლიერ კავშირზე საკვერცხის კარცინომებსა და ფალოპის მილის ცვლილებებს შორის და ამყარებს მოსაზრებას ფალოპის მილიდან საკვერცხის სეროზული კარცინომების სავარაუდო წარმოშობაზე.

Spearman's Rho		ფალოპის მილი				
საკვერცხის კარცინომა		Ki67	p53	CD44	Bcl2	ER
Ki67	კორელაციის კოეფიციენტი	.675**	.371**	.201**	-.496**	-.396**
	Sig. (ორმხრივი)	.000	.000	.000	.000	.000
	N	260	260	210	210	210
p53	კორელაციის კოეფიციენტი	.507**	.709**	.301**	-.405**	-.474**
	Sig. (ორმხრივი)	.000	.000	.000	.000	.000
	N	210	210	210	210	210
CD44	კორელაციის კოეფიციენტი	.522**	.386**	.234**	-.549**	-.127
	Sig. (ორმხრივი)	.000	.000	.000	.000	.067
	N	210	210	210	210	210
Bcl2	კორელაციის კოეფიციენტი	-.532**	-.389**	-0.290	.597**	.295**
	Sig. (ორმხრივი)	.000	.000	.000	.000	.000
	N	210	210	210	210	210
ER	კორელაციის კოეფიციენტი	-.057	-.206**	-0.390	.233**	.503**
	Sig. (ორმხრივი)	.414	.003	.000	.001	.000
	N	210	210	210	210	210

** . კორელაცია გამოხატულია 0.01 დონეზე (ორმხრივი).

შემაჯამებელი ცხრილი 11: კვერცხსავალი მილის და საკვერცხის მარკერების ექსპრესიის კორელაციური კავშირის (ურთიერთკავშირის) სტატისტიკური ანალიზი.

5. დასკვნები

1. ერთი ანატომიური სტრუქტურის მიუხედავად ფალოპის მილსა და ფოჩებს შორის განსხვავებული ჰისტოლოგიური და პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მაჩვენებლებია.

2. ფალოპის მილის დისპლაზიური პროცესების დროს პროლიფერაციასა და აპოპტოზს შორის ურთიერთბალანსი დარღვეულია პროლიფერაციის სასარგებლოდ, განსაკუთრებით მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს, რაც ქმნის სიმსივნის პროგრესიის შესაძლებლობას.

3. ესტროგენ-პროგესტერონული ჰორმონების მაღალი ხარისხის ექსპრესია მცირდება დისპლაზიის ხარისხის ზრდასთან ერთად.

4. კვერცხსავალ მილში CK7-ის პროგრესული შემცირება დისპლაზიის ხარისხის მატებასთან ერთად. ვიმენტინისა და კალრეტინინის ექსპრესიის ზრდა მიუთითებს კვერცხსავალი მილის მეტაპლაზიაზე ე.წ. მეზოთელიზაციაზე, ანუ მეზოთელური ფენოტიპის შეძენაზე, რის გამოც, შემთხვევათა ნაწილში შეუძლებელია მეზოთელიომისა და საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების ერთმანეთისაგან გარჩევა.

5. კვერცხსავალ მილსა და საკვერცხის სეროზულ კარცინომებს შორის გამოვლენილი კავშირი შესაძლებელია წარმოადგენდეს იმის მაჩვენებელს, რომ მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების ნაწილის წარმოშობის წყარო კვერცხსავალი მილის მეტაპლაზირებული ეპითელიუმი შეიძლება იყოს.

6. საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეებში განსხვავებული პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მაჩვენებლები მიუთითებს იმაზე, რომ მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე წარმოადგენს ფენოტიპურად ჰეტეროგენულ ჯგუფს შესაბამისი პროგნოზით.

7. საკვერცხის სეროზულ კარცინომაშიც CK7-ის, ვიმენტინისა და კალრეტინინის ცვლილებების კვერცხსავალ მილთან მსგავსი დინამიკა შესაძლებელია წარმოადგენდეს სეროზული კარცინომების ნაწილის მეზოთელური მეტაპლაზიიდან განვითარების მაჩვენებელს.

8. კვერცხსავალი მილის და საკვერცხის მარკერების ექსპრესიის კორელაციური კავშირის (ურთიერთკავშირის) სტატისტიკური ანალიზი მიუთითებს სარწმუნო კავშირზე ($P < 0.01$) საკვერცხის კარცინომებსა და ფალოპის მილის ცვლილებებს შორის და ამყარებს მოსაზრებას ფალოპის მილიდან საკვერცხის სეროზული კარცინომების სავარაუდო წარმოშობაზე.

6. პრაქტიკული რეკომენდაციები:

a. სეროზული კარცინომების და მეზოთელიური კარცინომების ნაწილის მსგავსი ჰისტოპათოლოგიური შენებისა და ფენოტიპის გამო რეკომენდებულია ორგანოსპეციფიკურობა შეფასდეს სიმსივნის უპირატესი ლოკალიზაციის მიხედვით, ხოლო ბიოფსიებში შეფასდეს მხოლოდ მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებად ორგანოსპეციფიკურობის მითითების გარეშე.

b. რეკომენდებულია კვერცხსავალი მილის ფოჩების ცვლილებების დინამიკის მონიტორინგი საკვერცხის სიმსივნეების პროფილაქტიკის მიზნით.

c. რეკომენდებულია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების ფენოტიპის შესწავლა მათი ქცევის განსაზღვრის მიზნით, პაციენტსპეციფიკური მენეჯმენტის შესამუშავებლად.

7. ბიბლიოგრაფია

- Ahn, G., Folkins, A. K., McKenney, J. K., & Longacre, T. A. (2016). Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary. *American Journal of Surgical Pathology*, 40(9), 1165–1176. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000693>
- Almog, B., Wagman, I., Bibi, G., Raz, Y., Azem, F., Groutz, A., Barkan, G., Holzer, H., Amit, A., Tulandi, T., & Levin, I. (2011). Effects of salpingectomy on ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a reappraisal. *Fertility and Sterility*, 95(8), 2474–2476. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.032>
- Ardighieri, L., Zeppernick, F., Hannibal, C. G., Vang, R., Cope, L., Junge, J., Kjaer, S. K., Kurman, R. J., & Shih, I. (2014). Mutational analysis of *BRCA1* and *BRCA2* in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumours and associated peritoneal implants. *The Journal of Pathology*, 232(1), 16–22. <https://doi.org/10.1002/path.4293>
- Arora, S., Yelkar, B. R., & Karigoudar, M. H. (2019). Evaluation of SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End) Protocol in Identifying Fallopian Tube Precursor Lesions in Women with Ovarian Tumors. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 69(S2), 153–159. <https://doi.org/10.1007/s13224-018-1155-z>
- Bachert, S. E., McDowell, A., Piecoro, D., & Baldwin Branch, L. (2020). Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Concise Review for the Practicing Pathologist and Clinician. *Diagnostics*, 10(2), 102. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020102>
- Badea, M., Baroș, A., Bohîlțea, R. E., Julea, I. E., Furtunescu, F. L., Istrate-Ofițeru, A. M., Iovan, L., Cîrstoiu, M. M., Burcin, M. R., Turcan, N., Neacșu, A., & Berceanu, C. (2019). Modern interdisciplinary monitoring of cervical cancer risk. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, 60(2), 469–478.
- Banet, N., & Kurman, R. J. (2015a). Two Types of Ovarian Cortical Inclusion Cysts. *International Journal of Gynecological Pathology*, 34(1), 3–8. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000120>
- Banet, N., & Kurman, R. J. (2015b). Two Types of Ovarian Cortical Inclusion Cysts. *International Journal of Gynecological Pathology*, 34(1), 3–8. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000120>

- BohîlTea, R. E., Bacalbaşa, N., Turcan, N., Cîrstoiu, M. M., Terzea, D. C., Simion, G., Munteanu, O., Berceanu, C., & Brătilă, E. (2017). Bilateral serous surface papillary borderline ovarian tumor in 19-year-old patient. Ultrasound, immunohistochemical and therapeutic particularities of reproductive age. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, 58(3), 989–995.
- Boyd, C., & McCluggage, W. G. (2012). Low-Grade Ovarian Serous Neoplasms (Low-Grade Serous Carcinoma and Serous Borderline Tumor) Associated With High-Grade Serous Carcinoma or Undifferentiated Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 36(3), 368–375. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31823732a9>
- Buys, S. S. (2011). Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality. *JAMA*, 305(22), 2295. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.766>
- Chan, A. M., Enwere, E., McIntyre, J. B., Wilson, H., Nwaroh, C., Wiebe, N., Ou, Y., Liu, S., Wiedemeyer, K., Rambau, P. F., Grevers, X., Morris, D. G., Neri, P., Gilks, C. B., Visser, F., Le, N., Luo, L., Cook, L. S., & Köbel, M. (2020). Combined CCNE1 high-level amplification and overexpression is associated with unfavourable outcome in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *The Journal of Pathology: Clinical Research*, 6(4), 252–262. <https://doi.org/10.1002/cjp2.168>
- Chen, F., Gaitskell, K., Garcia, M., Albukhari, A., Tsaltas, J., & Ahmed, A. (2017). Serous tubal intraepithelial carcinomas associated with high-grade serous ovarian carcinomas: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(6), 872–878. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14543>
- Chene, G., Rahimi, K., Mes-Masson, A.-M., & Provencher, D. (2013). Surgical Implications of the Potential New Tubal Pathway for Ovarian Carcinogenesis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 20(2), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.11.010>
- Chui, M. H., Wang, Y., Wu, R.-C., Seidman, J., Kurman, R. J., Wang, T.-L., & Shih, I.-M. (2015). Loss of ALDH1A1 expression is an early event in the pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 28(3), 437–445. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.89>

- Coscia, F., Watters, K. M., Curtis, M., Eckert, M. A., Chiang, C. Y., Tyanova, S., Montag, A., Lastra, R. R., Lengyel, E., & Mann, M. (2016). Integrative proteomic profiling of ovarian cancer cell lines reveals precursor cell associated proteins and functional status. *Nature Communications*, 7(1), 12645. <https://doi.org/10.1038/ncomms12645>
- DeCensi, A., Puntoni, M., Guerrieri-Gonzaga, A., Caviglia, S., Avino, F., Cortesi, L., Taverniti, C., Pacquola, M. G., Falcini, F., Gulisano, M., Digennaro, M., Cariello, A., Cagossi, K., Pinotti, G., Lazzeroni, M., Serrano, D., Branchi, D., Campora, S., Petrera, M., ... Bonanni, B. (2019). Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Clinical Oncology*, 37(19), 1629–1637. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01779>
- Delaney, J. R., Patel, C. B., Bapat, J., Jones, C. M., Ramos-Zapatero, M., Ortell, K. K., Tanios, R., Haghighiabyaneh, M., Axelrod, J., DeStefano, J. W., Tancioni, I., Schlaepfer, D. D., Harismendy, O., La Spada, A. R., & Stupack, D. G. (2020). Autophagy gene haploinsufficiency drives chromosome instability, increases migration, and promotes early ovarian tumors. *PLOS Genetics*, 16(1), e1008558. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008558>
- Eckert, M. A., Pan, S., Hernandez, K. M., Loth, R. M., Andrade, J., Volchenboum, S. L., Faber, P., Montag, A., Lastra, R., Peter, M. E., Yamada, S. D., & Lengyel, E. (2016). Genomics of Ovarian Cancer Progression Reveals Diverse Metastatic Trajectories Including Intraepithelial Metastasis to the Fallopian Tube. *Cancer Discovery*, 6(12), 1342–1351. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0607>
- Emmanuel, C. et al. (2014). Genomic Classification of Serous Ovarian Cancer with Adjacent Borderline Differentiates RAS Pathway and TP53 -Mutant Tumors and Identifies NRAS as an Oncogenic Driver. *Clinical Cancer Research*, 6618–6630.
- Falconer, H., Yin, L., Gronberg, H., & Altman, D. (2015). Ovarian Cancer Risk After Salpingectomy: A Nationwide Population-Based Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 107(2), dju410–dju410. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju410>
- Fathalla, M. F. (2013). Incessant ovulation and ovarian cancer - a hypothesis re-visited. *Facts, Views & Vision in ObGyn*, 5(4), 292–297.

- Feng, D., Zhao, T., Yan, K., Liang, H., Liang, J., Zhou, Y., Zhao, W., & Ling, B. (2017). Gonadotropins promote human ovarian cancer cell migration and invasion via a cyclooxygenase 2-dependent pathway. *Oncology Reports*, 38(2), 1091–1098. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5784>
- Filippova, O. T., Selenica, P., Pareja, F., Vahdatinia, M., Zhu, Y., Pei, X., Riaz, N., Long Roche, K., Chi, D. S., Abu-Rustum, N. R., Ellenson, L. H., Reis-Filho, J. S., Zamarin, D., & Weigelt, B. (2021). Molecular characterization of high-grade serous ovarian cancers occurring in younger and older women. *Gynecologic Oncology*, 161(2), 545–552. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.02.028>
- Findley, A. D., Siedhoff, M. T., Hobbs, K. A., Steege, J. F., Carey, E. T., McCall, C. A., & Steiner, A. Z. (2013). Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 100(6), 1704–1708. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1997>
- Folkerts, H., Hilgendorf, S., Vellenga, E., Bremer, E., & Wiersma, V. R. (2019). The multifaceted role of autophagy in cancer and the microenvironment. *Medicinal Research Reviews*, 39(2), 517–560. <https://doi.org/10.1002/med.21531>
- Georgescu, T.-A., Bohiltea, R., Munteanu, O., Grigoriu, C., Paunica, I., & Sajin, M. (2021). A mini-review regarding the carcinogenesis and morphology of serous tumors of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 8(1), 44–52. <https://doi.org/10.22543/7674.81.P4452>
- Gronwald, J., Glass, K., Rosen, B., Karlan, B., Tung, N., Neuhausen, S. L., Moller, P., Ainsworth, P., Sun, P., Narod, S. A., Lubinski, J., Kotsopoulos, J., Lynch, H. T., Cybulski, C., Kim-Sing, C., Friedman, S., Senter, L., Weitzel, J., Singer, C., ... Little, J. (2016). Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertility and Sterility*, 105(3), 781–785. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.034>
- Hanley, G. E., McAlpine, J. N., Pearce, C. L., & Miller, D. (2017). The performance and safety of bilateral salpingectomy for ovarian cancer prevention in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(3), 270.e1–270.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.035>
-

- Hao, D., Li, J., Jia, S., Meng, Y., Zhang, C., Wang, L., & Di, L. (2017). Integrated Analysis Reveals Tubal- and Ovarian-Originated Serous Ovarian Cancer and Predicts Differential Therapeutic Responses. *Clinical Cancer Research*, 23(23), 7400–7411. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0638>
- Hatano, Y., Fukuda, S., Makino, H., Tomita, H., Morishige, K., & Hara, A. (2018). High-grade serous carcinoma with discordant p53 signature: report of a case with new insight regarding high-grade serous carcinogenesis. *Diagnostic Pathology*, 13(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0702-3>
- Hellner, K., Miranda, F., Fotso Chedom, D., Herrero-Gonzalez, S., Hayden, D. M., Tearle, R., Artibani, M., Carrami, E. M., Williams, R., Gaitskell, K., Elorbany, S., Xu, R., Laios, A., Buiga, P., Ahmed, K., Dhar, S., Zhang, R. Y., Campo, L., Myers, K. A., ... Ahmed, A. A. (2016). Premalignant SOX2 overexpression in the fallopian tubes of ovarian cancer patients: Discovery and validation studies. *EBioMedicine*, 10, 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.048>
- Horn, L.-C., Kafkova, S., Leonhardt, K., Kellner, C., & Eibenkel, J. (2013). Serous Tubal In Situ Carcinoma (STIC) in Primary Peritoneal Serous Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 32(4), 339–344. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31826a629b>
- Howard, F. (2003). Chronic Pelvic Pain. *Obstetrics & Gynecology*, 101(3), 594–611. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02723-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02723-0)
- Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, & Freddie Bray. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 209–249.
- Idahl, A., Le Cornet, C., González Maldonado, S., Waterboer, T., Bender, N., Tjønneland, A., Hansen, L., Boutron-Ruault, M., Fournier, A., Kvaskoff, M., Boeing, H., Trichopoulou, A., Valanou, E., Peppas, E., Palli, D., Agnoli, C., Mattiello, A., Tumino, R., Sacerdote, C., ... Fortner, R. T. (2020). Serologic markers of *Chlamydia trachomatis* and other sexually transmitted infections and subsequent ovarian cancer risk: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 147(8), 2042–2052. <https://doi.org/10.1002/ijc.32999>
- Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. (2011). *Nature*, 474(7353), 609–615. <https://doi.org/10.1038/nature10166>

- Jacobs, I. J., Menon, U., Ryan, A., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Kalsi, J. K., Amso, N. N., Apostolidou, S., Benjamin, E., Cruickshank, D., Crump, D. N., Davies, S. K., Dawney, A., Dobbs, S., Fletcher, G., Ford, J., Godfrey, K., Gunu, R., Habib, M., ... Skates, S. J. (2016). Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*, *387*(10022), 945–956. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01224-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01224-6)
- Kim, J., Park, E., Kim, O., Schilder, J., Coffey, D., Cho, C.-H., & Bast, R. (2018a). Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancers*, *10*(11), 433. <https://doi.org/10.3390/cancers10110433>
- Kim, J., Park, E., Kim, O., Schilder, J., Coffey, D., Cho, C.-H., & Bast, R. (2018b). Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancers*, *10*(11), 433. <https://doi.org/10.3390/cancers10110433>
- Koc, N., Ayas, S., & Arinkan, S. A. (2018a). Comparison of the Classical Method and SEE-FIM Protocol in Detecting Microscopic Lesions in Fallopian Tubes with Gynecological Lesions. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, *52*(1), 21–27. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.06.17>
- Koc, N., Ayas, S., & Arinkan, S. A. (2018b). Comparison of the Classical Method and SEE-FIM Protocol in Detecting Microscopic Lesions in Fallopian Tubes with Gynecological Lesions. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, *52*(1), 21–27. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.06.17>
- Koskela-Niska, V., Riska, A., Lyytinen, H., Pukkala, E., & Ylikorkala, O. (2012). Primary fallopian tube carcinoma risk in users of postmenopausal hormone therapy in Finland. *Gynecologic Oncology*, *126*(2), 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.045>
- Kotsopoulos, J., & Narod, S. A. (2020). Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: Who should we target? *International Journal of Cancer*, *147*(5), 1245–1251. <https://doi.org/10.1002/ijc.32916>
- Kuhn, E., Kurman, R. J., Vang, R., Sehdev, A. S., Han, G., Soslow, R., Wang, T., & Shih, I. (2012). *TP53* mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma—evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *The Journal of Pathology*, *226*(3), 421–426. <https://doi.org/10.1002/path.3023>

- Kuhn, E., Wang, T.-L., Doberstein, K., Bahadirli-Talbott, A., Ayhan, A., Sehdev, A. S., Drapkin, R., Kurman, R. J., & Shih, I.-M. (2016). CCNE1 amplification and centrosome number abnormality in serous tubal intraepithelial carcinoma: further evidence supporting its role as a precursor of ovarian high-grade serous carcinoma. *Modern Pathology*, 29(10), 1254–1261. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.101>
- Kurman, R. J., & Shih, I.-M. (2010). The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory. *American Journal of Surgical Pathology*, 34(3), 433–443. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79>
- Labidi-Galy, S. I., Papp, E., Hallberg, D., Niknafs, N., Adleff, V., Noe, M., Bhattacharya, R., Novak, M., Jones, S., Phallen, J., Hruban, C. A., Hirsch, M. S., Lin, D. I., Schwartz, L., Maire, C. L., Tille, J.-C., Bowden, M., Ayhan, A., Wood, L. D., ... Velculescu, V. E. (2017). High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nature Communications*, 8(1), 1093. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00962-1>
- Laury, A. R., Hornick, J. L., Perets, R., Krane, J. F., Corson, J., Drapkin, R., & Hirsch, M. S. (2010). PAX8 Reliably Distinguishes Ovarian Serous Tumors From Malignant Mesothelioma. *American Journal of Surgical Pathology*, 34(5), 627–635. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181da7687>
- Lenhard, M., Tereza, L., Heublein, S., Ditsch, N., Himsl, I., Mayr, D., Friese, K., & Jeschke, U. (2012). Steroid hormone receptor expression in ovarian cancer: progesterone receptor B as prognostic marker for patient survival. *BMC Cancer*, 12(1), 553. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-553>
- Lin, H.-W., Tu, Y.-Y., Lin, S. Y., Su, W.-J., Lin, W. L., Lin, W. Z., Wu, S.-C., & Lai, Y.-L. (2011). Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 12(9), 900–904. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70165-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70165-6)
- McAlpine, J. N., Hanley, G. E., Woo, M. M. M., Tone, A. A., Rozenberg, N., Swenerton, K. D., Gilks, C. B., Finlayson, S. J., Huntsman, D. G., & Miller, D. M. (2014). Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(5), 471.e1-471.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.003>
-

- McCluggage, W. G., Hirschowitz, L., Gilks, C. B., Wilkinson, N., & Singh, N. (2017). The Fallopian Tube Origin and Primary Site Assignment in Extrauterine High-grade Serous Carcinoma: Findings of a Survey of Pathologists and Clinicians. *International Journal of Gynecological Pathology*, 36(3), 230–239. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000336>
- McIntyre, J. B., Rambau, P. F., Chan, A., Yap, S., Morris, D., Nelson, G. S., & Köbel, M. (2017). Molecular alterations in indolent, aggressive and recurrent ovarian low-grade serous carcinoma. *Histopathology*, 70(3), 347–358. <https://doi.org/10.1111/his.13071>
- Meserve, E. E., Strickland, K. C., Miron, A., Soong, T. R., Campbell, F., Howitt, B. E., & Crum, C. P. (2019). Evidence of a Monoclonal Origin for Bilateral Serous Tubal Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*, 38(5), 443–448. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000534>
- Morelli, M., Venturella, R., Mocciaro, R., Di Cello, A., Rania, E., Lico, D., D'Alessandro, P., & Zullo, F. (2013). Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: Primum non nocere. *Gynecologic Oncology*, 129(3), 448–451. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.023>
- Murakami, R., Matsumura, N., Mandai, M., Yoshihara, K., Tanabe, H., Nakai, H., Yamanoi, K., Abiko, K., Yoshioka, Y., Hamanishi, J., Yamaguchi, K., Baba, T., Koshiyama, M., Enomoto, T., Okamoto, A., Murphy, S. K., Mori, S., Mikami, Y., Minamiguchi, S., & Konishi, I. (2016). Establishment of a Novel Histopathological Classification of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Correlated with Prognostically Distinct Gene Expression Subtypes. *The American Journal of Pathology*, 186(5), 1103–1113. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.12.029>
- Neff, R. T., Senter, L., & Salani, R. (2017). BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 9(8), 519–531. <https://doi.org/10.1177/1758834017714993>
- Ngabire, D., & Kim, G.-D. (2017). Autophagy and Inflammatory Response in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/ijms18092016>
- Otsuka, I. (2021). Mechanisms of High-Grade Serous Carcinogenesis in the Fallopian Tube and Ovary: Current Hypotheses, Etiologic Factors, and Molecular Alterations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4409. <https://doi.org/10.3390/ijms22094409>
- Otsuka, I., & Matsuura, T. (2020). Screening and Prevention for High-Grade Serous

Carcinoma of the Ovary Based on Carcinogenesis—Fallopian Tube- and Ovarian-Derived Tumors and Incessant Retrograde Bleeding. *Diagnostics*, 10(2), 120. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020120>

- Park, K. J., Patel, P., Linkov, I., Jotwani, A., Kauff, N., & Pike, M. C. (2018). Observations on the origin of ovarian cortical inclusion cysts in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Histopathology*, 72(5), 766–776. <https://doi.org/10.1111/his.13444>
- Pothuri, B., Leitao, M. M., Levine, D. A., Viale, A., Olshen, A. B., Arroyo, C., Bogomolny, F., Olvera, N., Lin, O., Soslow, R. A., Robson, M. E., Offit, K., Barakat, R. R., & Boyd, J. (2010). Genetic Analysis of the Early Natural History of Epithelial Ovarian Carcinoma. *PLoS ONE*, 5(4), e10358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010358>
- Rasmussen, C. B., Faber, M. T., Jensen, A., Høgdall, E., Høgdall, C., Blaakær, J., & Kjaer, S. K. (2013). Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors. *Cancer Causes & Control*, 24(7), 1459–1464. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0216-y>
- Rasmussen, E. L. K., Hannibal, C. G., Dehlendorff, C., Baandrup, L., Junge, J., Vang, R., Kurman, R. J., & Kjaer, S. K. (2017). Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecologic Oncology*, 144(3), 571–576. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.002>
- Rekhi, B., Deodhar, K. K., Menon, S., Maheshwari, A., Bajpai, J., Ghosh, J., Shylasree, S. T., & Gupta, S. (2018). Napsin A and WT 1 are useful immunohistochemical markers for differentiating clear cell carcinoma ovary from high-grade serous carcinoma. *APMIS*, 126(1), 45–55. <https://doi.org/10.1111/apm.12784>
- Rexhepi, M., Trajkovska, E., Besimi, F., & Rufati, N. (2017). Primary Fallopian Tube Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *Open Access Maced J Med Sci*, 344–348.
- Ricciardi, E., Baert, T., Ataseven, B., Heitz, F., Prader, S., Bommert, M., Schneider, S., du Bois, A., & Harter, P. (2018). Low-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 78(10), 972–976. <https://doi.org/10.1055/a-0717-5411>
- Rice, M. S., Hankinson, S. E., & Tworoger, S. S. (2014). Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertility and Sterility*, 102(1), 192–198.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.041>

- Robert J Kurman, & Ie-Ming Shih. (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* ., 34, 433–443.
- Roberts, C. M., Cardenas, C., & Tedja, R. (2019). The Role of Intra-Tumoral Heterogeneity and Its Clinical Relevance in Epithelial Ovarian Cancer Recurrence and Metastasis. *Cancers*, 11(8), 1083. <https://doi.org/10.3390/cancers11081083>
- S Emily Bachert, Anthony McDowell Jr, Dava Piecoro, & Lauren Baldwin Branch. (2020). Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Concise Review for the Practicing Pathologist and Clinician. *Diagnostics (Basel)* , 10, 102.
- Singh, N., Benson, J. L., Gan, C., Anglesio, M., Arora, R., Faruqi, A. Z., Hirschowitz, L., Kommoss, F., Scott, K., Trevisan, G., Leen, S. L. S., Wilkinson, N., Gilks, C. B., & McCluggage, W. G. (2018). Disease Distribution in Low-stage Tubo-ovarian High-grade Serous Carcinoma (HGSC): Implications for Assigning Primary Site and FIGO Stage. *International Journal of Gynecological Pathology*, 37(4), 324–330. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000429>
- Singh, N., McCluggage, W. G., & Gilks, C. B. (2017). High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. *Histopathology*, 71(3), 339–356. <https://doi.org/10.1111/his.13248>
- Siristatidis, C., Sergentanis, T. N., Kanavidis, P., Trivella, M., Sotiraki, M., Mavromatis, I., Psaltopoulou, T., Skalkidou, A., & Petridou, E. Th. (2013). Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 19(2), 105–123. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms051>
- Skapinyecz, J., Smid, I., Horváth, A., Jeney, C., Kardos, L., & Kovács, P. (2003). Pelvic inflammatory disease is a risk factor for cervical cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 24(5), 401–404.
- Soong, T. R., Howitt, B. E., Miron, A., Horowitz, N. S., Campbell, F., Feltmate, C. M., Muto, M. G., Berkowitz, R. S., Nucci, M. R., Xian, W., & Crum, C. P. (2018). Evidence for lineage continuity between early serous proliferations (ESPs) in the Fallopian tube and disseminated high-grade serous carcinomas. *The Journal of Pathology*, 246(3), 344–351. <https://doi.org/10.1002/path.5145>

- Soong, T. R., Kolin, D. L., Teschan, N. J., & Crum, C. P. (2018). Back to the Future? The Fallopian Tube, Precursor Escape and a Dualistic Model of High-Grade Serous Carcinogenesis. *Cancers*, *10*(12), 468. <https://doi.org/10.3390/cancers10120468>
- Vang, R., Hannibal, C. G., Junge, J., Frederiksen, K., Kjaer, S. K., & Kurman, R. J. (2017). Long-term Behavior of Serous Borderline Tumors Subdivided Into Atypical Proliferative Tumors and Noninvasive Low-grade Carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology*, *41*(6), 725–737. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000824>
- Vang, R., Levine, D. A., Soslow, R. A., Zaloudek, C., Shih, I.-M., & Kurman, R. J. (2016). Molecular Alterations of TP53 are a Defining Feature of Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*, *35*(1), 48–55. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000207>
- Vang, R., Visvanathan, K., Gross, A., Maambo, E., Gupta, M., Kuhn, E., Li, R. F., Ronnett, B. M., Seidman, J. D., Yemelyanova, A., Shih, I.-M., Shaw, P. A., Soslow, R. A., & Kurman, R. J. (2012). Validation of an Algorithm for the Diagnosis of Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*, *31*(3), 243–253. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31823b8831>
- Venturella, R., Lico, D., Borelli, M., Imbrogno, M. G., Cevenini, G., Zupi, E., Zullo, F., & Morelli, M. (2017). 3 to 5 Years Later: Long-term Effects of Prophylactic Bilateral Salpingectomy on Ovarian Function. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, *24*(1), 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.08.833>
- Vercellini, P., Crosignani, P., Somigliana, E., Vigano, P., Buggio, L., Bolis, G., & Fedele, L. (2011). The “incessant menstruation” hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Human Reproduction*, *26*(9), 2262–2273. <https://doi.org/10.1093/humrep/der211>
- Vergara, D., Tinelli, A., Martignago, R., Malvasi, A., Chiuri, V., & Leo, G. (2010). Biomolecular Pathogenesis of Borderline Ovarian Tumors: Focusing Target Discovery Through Proteogenomics. *Current Cancer Drug Targets*, *10*(1), 107–116. <https://doi.org/10.2174/156800910790980269>

- Visvanathan, K., Shaw, P., May, B. J., Bahadirli-Talbott, A., Kaushiva, A., Risch, H., Narod, S., Wang, T.-L., Parkash, V., Vang, R., Levine, D. A., Soslow, R., Kurman, R., & Shih, I.-M. (2018). Fallopian Tube Lesions in Women at High Risk for Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Cancer Prevention Research*, 11(11), 697–706. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0009>
- Wen, Y., Hou, Y., Huang, Z., Cai, J., & Wang, Z. (2017). <scp>SOX</scp> 2 is required to maintain cancer stem cells in ovarian cancer. *Cancer Science*, 108(4), 719–731. <https://doi.org/10.1111/cas.13186>
- Xing, D., Suryo Rahmanto, Y., Zeppernick, F., Hannibal, C. G., Kjaer, S. K., Vang, R., Shih, I.-M., & Wang, T.-L. (2017a). Mutation of NRAS is a rare genetic event in ovarian low-grade serous carcinoma. *Human Pathology*, 68, 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.08.021>
- Xing, D., Suryo Rahmanto, Y., Zeppernick, F., Hannibal, C. G., Kjaer, S. K., Vang, R., Shih, I.-M., & Wang, T.-L. (2017b). Mutation of NRAS is a rare genetic event in ovarian low-grade serous carcinoma. *Human Pathology*, 68, 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.08.021>
- Yoon, S.-H., Kim, S.-N., Shim, S.-H., Kang, S.-B., & Lee, S.-J. (2016). Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 55, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.003>
- Yun, C. W., Jeon, J., Go, G., Lee, J. H., & Lee, S. H. (2020). The Dual Role of Autophagy in Cancer Development and a Therapeutic Strategy for Cancer by Targeting Autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1). <https://doi.org/10.3390/ijms22010179>
- Zaher Khazaei, Seyedeh Mahdieh Namayandeh, Reza Beiranvand, Hasan Naemi, Seyyede Maryam Bechashk, & Elham Goodarzi. (2021). Worldwide incidence and mortality of ovarian cancer and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN sources and methods 2018. *J Prev Med Hyg*, 174–178.
- Zardawi, I. M. (2014). Primary Fallopian Tube Carcinoma Arising in the Setting of Chronic Pelvic Inflammatory Disease. *Case Reports in Medicine*, 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/645045>

- Zhang, S., Dolgalev, I., Zhang, T., Ran, H., Levine, D. A., & Neel, B. G. (2019). Both fallopian tube and ovarian surface epithelium are cells-of-origin for high-grade serous ovarian carcinoma. *Nature Communications*, 10(1), 5367. [https://doi.org/10.1038/s41467-019-13116-](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13116-2)

2

სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი

Dzotsenidze , T. ., Gvenetadze , A. ., & Burkadze, G. . . (2022). Molecular features of tubo-ovarian epithelial changes in ovarian epithelial tumours: Critical Review. Georgian Scientists, 4(1), 158–171. <https://doi.org/10.52340/gs.2022.04.01.14>

Dzotsenidze , T., Gvenetadze , A., Gachechiladze , M. ., & Burkadze , G. (2022). Comparative analysis of the immunohistochemical expression of proliferation-apoptosis, epithelial-mesenchymal and hormone receptor markers in serous ovarian carcinoma and matched fallopian tube. Georgian Scientists, 4(3), 70–84. <https://doi.org/10.52340/gs.2022.04.03.09>

Dzotsenidze T, Gvenetadze A, Gachechiladze M, Burkadze G, Kepuladze S, Immunohistochemical phenotype of fallopian tubes in patients with different grades of serous ovarian carcinoma. Indian J Pathol Oncol 2022;9(4):301-30

