

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*ხელნაწერის უფლებით*

ირინა დვალიშვილი

საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის პროგნოზირება იმუნომარკერების D  
კატეპსინის და E კადჰერინის ექსპრესიის განსაზღვრის საფუძველზე  
იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით.

14.00.14 – ონკოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო  
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

**ავტორ ე ფ ე რ ა ტ ი**

თბილისი

2006

ნაშრომი შესრულებულია ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრსა და თბილისის სახელ-  
მწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის კათედრაზე

სამეცნიერო ხელმძღვანელი – მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი  
**ლევან ჩარკვიანი**

სამეცნიერო კონსულტანტი – მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი  
**გიორგი ბურკაძე**

**ოფიციალური ოპონენტები** – მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი  
**ვლადიმერ კუჭავა (14.00.14)**

მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, ბესარიონ  
**ტყეშელაშვილი (14.00.01)**

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის \_\_\_\_\_ სთ-ზე  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სადისერტაციო საბჭოს **m14.27**  
№8 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზ. №33).

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერ-  
სიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზ. №29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის \_\_\_\_\_

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული  
მდივანი, მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი

გ



ლობჯანიძე

### ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

**თემის აქტუალობა.** ენდომეტრიუმის კარცინომა წარმოადგენს ყველაზე გავრცელებულ გინეკოლოგიურ სიმსივნეს, საშვილოსნოს ყელისა და საკვერცხის სიმსივნეების შემდეგ (Morrows and Curtin JP, 1998). ენდომეტრიუმის კარცინომის შემთხვევების საერთო რაოდენობა ყოველწლიურად შეადგენს საშუალოდ 142 000-ს ან 3.7%-ს (Parkin DM et al, 1999).

ენდომეტრიუმის კარცინომის პროგნოზს მრავალი ფაქტორი განსაზღვრავს, რომელთა უმეტესობის დადგენა ინტრაოპერაციულად და ოპერაციული პრეპარატის მორფოლოგიური კვლევის შედეგად ხდება.(Creasman WT, 1997). ყველაზე მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორებს განეკუთვნება: დაავადების კლინიკური სტადია; მორფოლოგიური ტიპი და სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი (Ascher Smet al, 2001). შემთხვევათა უმრავლესობაში მორფოლოგიურად დადგინდა ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა (Creasman WT et al, 2004), რომლის ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის ხარისხი წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს. მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში აღინიშნება მხოლოდ ენდომეტრიუმის ან მიომეტრიუმის ზედაპირული დაზიანება, საშვილოსნოს კედლებს გარეთ გავრცელება იშვიათია. დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეები უფრო აგრესიულია, ხასიათდება მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიით, (Saez F. et al, 2000), ხშირად აღინიშნება მეტასტაზური გავრცელება (Kilgore LC et al, 1995). მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის გაზრდისას მატულობს მეტასტაზირების რისკიც. (DelMaschio A. et al, 1993). სიმსივნის

ავთვისებიანობის ხარისხის გაზრდისას მიომეტრიუმში ინვაზია იზრდება. (Fleischer AC et al, 1987, Dubinsky TJ et al, 1999). პერიტონეუმის ამომფენი ეპითელიუმის, მეზოთელიუმის, ციტოლოგიური ცვლილებები კორელაციაშია სხვა პროგნოზულ ფაქტორებთან, როგორცაა მიომეტრიუმში ინვაზია და მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში (Farghaly SA, 2004).

დღეისათვის არსებობს ახალი პროგნოზული ფაქტორები, რომელთა განსაზღვრაც დაკავშირებულია მოლეკულური ბიოლოგიის მიღწევებთან. თუმცა, მათი მნიშვნელობის შესახებ ჯერჯერობით ერთიანი აზრი არ არსებობს. ესენია: სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციული ფრაქციის (S ფაზა) შეფასება, გენების (HER-2/neu, TP53) ჭარბი ექსპრესია.

უკანასკნელ წლებში ინტენსიური კვლევები მიმდინარეობს კანცეროგენეზში კადჰერინების, უპირატესად E კადჰერინის როლის დასადგენად. გამოვლენილია E კადჰერინის ექსპრესიის და/ან ფუნქციის დაკარგვა სიმსივნის პროგრესიის დროს (Takeichi, 1993; Birchmeier and Behrens, 1994). შედეგები მიუთითებს, რომ E კადჰერინი შეიძლება განიხილოს, როგორც ინვაზიის სუპრესორი გენი (van der Linden PJ, 1996).

ნორმალურ ენდომეტრიუმში E კადჰერინის და ბეტა-კატენინის ექსპრესია ჯირკვლავან უჯრედებში უპირატესად ვლინდება პროლიფერაციულ ფაზაში, ხოლო სეკრეტორულ ფაზაში მცირდება (Fujimoto J. et al, 1998). ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს E კადჰერინის და ციტოპლაზმური ბეტა-კატენინის ექსპრესია შემცირებულია ნორმასთან შედარებით. ამასთანავე, მათი ექსპრესია ჰისტოლოგიურად მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში უფრო მცირეა, დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებთან შედარებით (Shih HC et al, 2004). თუმცა, Fujimoto J. et al., (1996) გამოკვლევის მიხედვით, E კადჰერინის, ალფა-, ბეტა-კატენინის მ-რნმ-ის ექსპრესია გაცილებით ნაკლებია პროლიფერაციულ ფაზაში. van der Linden PJ et al., (1995) მიხედვით, E კადჰერინის ექსპრესია არ იცვლება ციკლის ფაზების მიხედვით. Sakuragi N. et al., (1994) დაადგინეს, რომ E კადჰერინის ექსპრესია კორელაციაშია სიმსივნის დიფერენციაციის დაკარგვასთან, მიომეტრიუმში ინვაზიასთან, პარააორტულ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან.

სიმსივნის ინვაზიისათვის მნიშვნელოვანი წინაპირობაა უჯრედგარე მატრიქსის რემოდელირება. ენდოპროტეაზები მოქმედებენ უჯრედგარე მატრიქსის პირდაპირი დაშლის ან არაპირდაპირად სხვა პროტეაზების გააქტივების გზით. პროკატეპსინი D

შეიძლება გარდაიქმნას კატეჰსინ D-ის ან სხვა პროტეაზების საშუალებით (van der Stappen JW et al, 1996). გამოკვლევები მიუთითებენ კატეჰსინ D-ის ექსპრესიის ცვალებადობას მენსტრუალური ციკლის სხვადასხვა ფაზაში. Camier B. et al (1996) მიხედვით, კატეჰსინ D-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია მენსტრუალური ციკლის სეკრეციის ფაზაში, პროლიფერაციულ ფაზასთან შედარებით. კატეჰსინ D-ის საშუალო დონე უფრო მაღალია ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს, ვიდრე ნორმალურ ენდომეტრიუმში და კორელაციაშია მიომეტრიუმში ინვაზიის ხარისხთან (Maudelonde T. et al, 1990).

კატეჰსინ D-ის ექსპრესია ვლინდება უპირატესად ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან ეპითელიუმში, სტრომულ უჯრედებში კი სუსტად პოზიტიურია. კატეჰსინ D-ის ექსპრესია პოზიტიურია ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ნორმასთან შედარებით, ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს კი ნეგატიურია (Sato S. 1993., Mylonas I. et al. 2003., Ioachim E. et al. 2003). ჯერ კიდევ 1989 წელს Rochefort H. et al გამოთქვეს მოსაზრება, -რომ კატეჰსინ D-ის ჭარბი ექსპრესია კორელაციაშია ენდომეტრიოიდული კარცინომის აგრესიულობასთან. კატეჰსინ D წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომისათვის, მისი დაბალი დონე ასოცირებულია ცუდ კლინიკურ გამოსავალთან (Falcon O. et al, 1999). კატეჰსინ D-ის პოზიტიურობა ასოცირებულია პირველადი სიმსივნის ზომასთან. ვასკულარული ინვაზიის და მენჯის ღრუს პოზიტიური ლიმფური კვანძების მქონე პაციენტებში კატეჰსინ D-ის პოზიტიურობა უფრო ხშირია. კატეჰსინ D-ს ექსპრესიის ნეგატიურ შემთხვევებში პროგნოზი უკეთესია (Inoue Y. et al, 1999).

**კვლევის მიზანი და ამოცანები.** ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის პროგნოზირება D კატეჰსინის და E კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის საფუძველზე.

დასახული მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

\_ I, II და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკური გამოკვლევა.

\_ I, II და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების ჰისტოლოგიური გამოკვლევა.

\_ I, II და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა, D კატეჰსინის და E კადჰერინის ექსპრესიის განსაზღვრით.

\_ I, II და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების განსაზღვრა.

**კვლევის სამეცნიერო სიახლე:** – გამოკვლეული კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების უმრავლესობა, როგორცაა: სიმსუქნე, გენეტიკური ფაქტორი, სისხლდენა, საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, საშვილოსნოს დანამატებში მეტასტაზი, სისხლძარღვებში ინვაზია, ასციტი, დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში რეციდივი, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის ხარისხი, ოპერაციის წინ სისხლში CA 125-ის დონის თავისებურებები, კორელაციაშია საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხთან,

\_ E კადჰერინის ექსპრესიის დაკარგვა (ნეგატიურობა) კორელაციაშია ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხთან, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიასთან, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან, კლინიკურად სიმსუქნისა და სისხლდენის თანაარსებობასთან. ეს ნიშნავს, რომ სიმსივნის ლოკალურ ინვაზიასა და მეტასტაზირებაში მნიშვნელოვანია ეპითელურ უჯრედებში E კადჰერინის ექსპრესიის დაკარგვა, რაც პროგრესულად ხდება ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის ხარისხის ზრდასთან ერთად. D კატეჰსინის ექსპრესია აგრეთვე კორელაციაშია ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხთან, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიასთან, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან, კლინიკურად სიმსუქნისა და სისხლდენის თანაარსებობასთან. ეს ნიშნავს, რომ სიმსივნის ლოკალურ ინვაზიასა და მეტასტაზირებაში მნიშვნელოვანია სტრომულ უჯრედებში D კატეჰსინის ექსპრესიის დაწყება, რაც შეიძლება შეფასდეს I და II ხარისხის ავთვისებიანობის ადენოკარცინომების დროს.

\_ D კატეჰსინის ექსპრესია უკუკორელაციაშია E კადჰერინის ექსპრესიასთან: ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის I ხარისხის დროს აღინიშნა E კადჰერინის ნეგატიურობა, სუსტად და ზომიერად პოზიტიურობა; II ხარისხის დროს ნეგატიურობა და სუსტი პოზიტიურობა; III ხარისხის დროს ყველა პაციენტი E კადჰერინზე ნეგატიურია. კარცინომის ავთვისებიანობის I ხარისხის დროს გამოვლინდა D კატეჰსინის ნეგატიურობა, სუსტი და ზომიერი პოზიტიურობა; II ხარის-

ხის დროს ზომიერად და ძლიერ პოზიტიურობა; III ხარისხის დროს ყველა პაციენტში სიმსივნურ უჯრედებში გამოვლინდა D კატეპსინის ძლიერი პოზიტიურობა. შესაბამისად, E კადჰერინის ნეგატიურობა და D კატეპსინის პოზიტიურობა შეიძლება გამოყენებული იქნეს, როგორც პროგნოზული ფაქტორი და მას შეიძლება დაემყაროს გაუმჯობესებული მკურნალობის სქემის შერჩევა.

**პრაქტიკული ღირებულება.** – საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიურ გამოკვლევასთან ერთად, აუცილებელია იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა, D კატეპსინის და E კადჰერინის ექსპრესიის განსაზღვრით. მკურნალობის სქემის შერჩევა უნდა ემყარებოდეს ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხს და კლინიკურ სტადიას.(I ხარისხის ავთვისებიანობის დროს: ან მხოლოდ ოპერაცია ან ოპერაცია და ჰორმონოთერაპია ან ოპერაცია და რადიოთერაპია, II ხარისხის ავთვისებიანობის დროს მკურნალობის სქემა იგივეა კლინიკური სტადიის გათვალისწინებით, III ხარისხის ავთვისებიანობის დროს კი ოპერაცია და კომბინირებული თერაპიის სქემა).

\_ D კატეპსინის პოზიტიურობა და E კადჰერინის ნეგატიურობა მიუთითებს საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის ინვაზიისა და მეტასტაზირების მეტაბოლიზმზე, რისგამოც რეკომენდებულია კომბინირებული თერაპიის სქემის გამოყენება.

**საჯარო დაცვაზე გასატანი ძირითადი დებულებები:** \_ I, II და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკური გამოკვლევის შედეგები; \_ I, II და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები; \_ I, II და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები, D კატეპსინის და E კადჰერინის ექსპრესიის განსაზღვრით; \_ I, II და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების განსაზღვრა.

**დისერტაციის აპრობაცია:** დისერტაციის მასალები მოხსენებული და განხილულია ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრის განყოფილებათაშორისო კონფერენციაზე

2006 წლის 3 აპრილს

**პუბლიკაციები:** დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი.

**დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა:** დისერტაცია შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, კვლევის მასალისა და მეთოდების, საკუთარი მასალის აღწერისა და მიღებული შედეგების განხილვის, დასკვნების, პრაქტიკული რეკომენდაციებისა და ლიტერატურის ნუსხისაგან ნაშრომი გადმოცემულია 141 ნაბეჭდ გვერდზე, ილუსტრირებულია 17 სურათით, 20 ცხრილით, 21 დიაგრამით. ლიტერატურის ნუსხა შეიცავს 161 წყაროს.

### **მასალა და მეთოდები**

გამოკვლეული იქნა 2003-2005 წლებში ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრში რეგისტრირებული რანდომულად შერჩეული პოსტმენოპაუზური ასაკის 104 პაციენტის პოსტოპერაციული მასალა, საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული ტიპის ადენოკარცინომის დიაგნოზით.

პაციენტთა ქირურგიული მკურნალობა მოიცავდა რადიკალურ ჰისტერექტომიას. ჰისტოლოგიური კვლევის პირველი ეტაპი: პოსტოპერაციულ მასალას ვაფიქსირებდით 10% ნეიტრალური ბუფერული ფორმალინის ხსნარში, ვაყალიბებდით პარაფინში (Bio-Optica Milano). 4 მიკრონი სისქის ანათლებს ვღებავდით ჰემატოქსილინ-ეოზინით, (რომელიც ავლენს ჯირკვლოვან ქსოვილს), პიკროფუქსინით ვან გიზონის მიხედვით, (რომელიც ავლენს-შემაერთებელს), რის შემდეგაც ვაფასებდით სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპს, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობას და მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმეს.. სიმსივნის კლინიკური სტადიის განსაზღვრა ხდებოდა FIGO-ის კლასიფიკაციით: T1 (FIGO I) – სიმსივნე შემოიფარგლება საშვილოსნოს ტანით; T2 (FIGO II) – სიმსივნე ვრცელდება საშვილოსნოს ყელში, მაგრამ არ სცილდება საშვილოსნოს; T3 (FIGO III) – სიმსივნე ვრცელდება მენჯის ღრუში; T4 (FIGO IVA) – სიმსივნე ვრცელდება მენჯის ღრუდან შარდის ბუშტისა და ნაწლავების ლორწოვან გარსში. სიმსივნის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხს ვაფასებდით FIGO-ის სისტემით: ავთვისებიანობის I ხარისხი (G1) – შედგება ჯირკვლოვანი სტრუქტურებისაგან, არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი 5%-ზე ნაკლებია; ავთვი-



სებიანობის II ხარისხი (G2) – არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი შეადგენს 6-50%-ს; ავთვისებიანობის III ხარისხი (G3) – არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი შეადგენს 50%-ზე მეტს, ხოლო ჯირკვლოვანი სტრუქტურები არ აღინიშნება.

კლინიკურად ვაფასებდით შემდეგი პროგნოზული ფაქტორების არსებობას: გენეტიკური ფაქტორი, სიმსუქნე, სისხლდენა, რეციდივი დაკვირვების ორი წლის განმავლობაში, სისხლძარღვებში ინვაზია, მიომეტრიუმში ინვაზია (<1, 2/3, >2/3), საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევა, პარამეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია, მეტასტაზი დანამატებში, CA125-ის მაჩვენებლები ოპერაციის წინ (>35 ერთ/მლ, ≤35 ერთ/მლ).

პოსტოპერაციული მასალის ჰემატოქსილინ-ეოზინის მეთოდით გამოკვლევის საფუძველზე პაციენტები დაყოფილი იქნა შემდეგ ჯგუფებად: I ჯგუფი – 35 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის I ხარისხით; II ჯგუფი – 44 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის II ხარისხით; III ჯგუფი – 25 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის III ხარისხით.

ჰისტოლოგიური კვლევის მეორე ეტაპი: გამოყენებული იქნა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდი E კადჰერინის და D კატექსინის საწინააღმდეგო ანტისხეულის (Dako, დანია) გამოყენებით. იმუნოჰისტოქიმიურ პრეპარატებში ვითვლიდით პოზიტიური და ნეგატიური უჯრედების საშუალო რაოდენობას. ორივე სახის უჯრედებისათვის ვსაზღვრავდით პოზიტიურობის ხარისხს (უარყოფითი, სუსტი, ზომიერი, ძლიერი) 10 შემთხვევით მხედველობის ველში 500 უჯრედის დათვლის საფუძველზე (სუსტი, ზომიერი და ძლიერი ექსპრესიით), გადიდება X400: 1 X სუსტი ექსპრესიის მქონე უჯრედთა პროცენტული რაოდენობა + 2 X ზომიერი ექსპრესიის მქონე უჯრედთა პროცენტული რაოდენობა + 3 X ძლიერი ექსპრესიის მქონე უჯრედთა პროცენტული რაოდენობა. შეფასების კრიტერიუმები: 0-50 – უარყოფითი, 51-100 – სუსტი პოზიტიურობა, 101-200 – ზომიერი პოზიტიურობა, 201-300 – ძლიერი პოზიტიურობა. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტიკურ დამუშავებას ვახდენდით t ტესტით და კორელაციური ანალიზის მეთოდით.

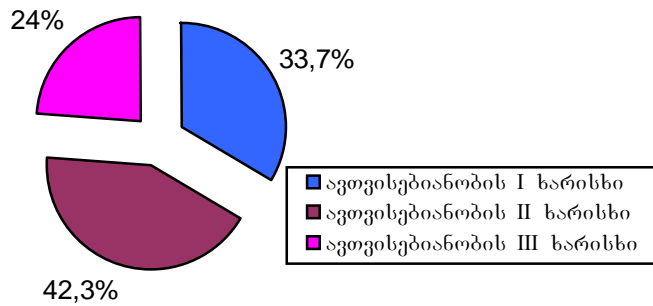
## საკუთარი კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

### ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

გამოკვლეული 104 პაციენტის პოსტოპერაციული მასალის ჰემატოქსილინ-ეოზინის მეთოდით შესწავლისას დაისვა ენდომეტრიოიდული ტიპის ადენოკარცინომის დიაგნოზი, რომელიც ემყარებოდა შემდეგ მორფოლოგიურ თავისებურებებს: აღნიშნება ენდომეტრიოიდული ტიპის ჯირკვლები სხვადასხვა დიფერენციაციით (სხვადასხვა ხარისხის ატიპიით), ალაგ პაპილური სტრუქტურებით, ამომფენი ეპითელიური უჯრედები წაგრძელებული ფორმისაა, პოლიმორფული, ნაწილი გამოხატული ბირთვაკებით. ჯირკვალთაშორისი სტრომა მცირედ გამოხატულია.

აღწერილი ენდომეტრიოიდული ტიპის ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის ხარისხი შეფასდა FIGO-ის სისტემით. 35 პაციენტის ჰისტოლოგიურ მასალაში გამოვლინდა მაღალდიფერენცირებული ჯირკვლოვანი სტრუქტურები, 5%-ზე ნაკლები არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტით (ავთვისებიანობის I ხარისხი). აღნიშნული პაციენტები შევიყვანეთ I ჯგუფში (33,7%). 44 პაციენტის ჰისტოლოგიურ მასალაში მაღალდიფერენცირებულ ჯირკვლოვან სტრუქტურებთან ერთად გამოვლინდა სოლიდური ზრდის უბნებიც, ხოლო არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი შეადგენს სიმსივნის 6-50%-ს (ავთვისებიანობის II ხარისხი). აღნიშნული პაციენტები შევიყვანეთ II ჯგუფში (42,3%). 25 პაციენტის ჰისტოლოგიურ მასალაში ჯირკვლოვანი სტრუქტურები არ აღინიშნება, ხოლო არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი შეადგენს სიმსივნის 50%-ზე მეტს (ავთვისებიანობის III ხარისხი). აღნიშნული პაციენტები გაერთიანდა III ჯგუფში (24%) (დიაგრამა 1).

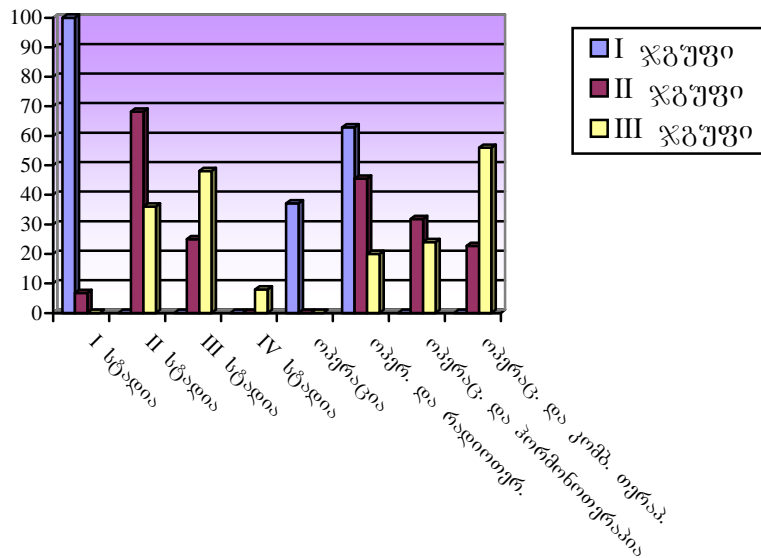
დიაგრამა 1. პაციენტთა ჯგუფებად დაყოფა ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით



### კლინიკური გამოკვლევის შედეგები

I ჯგუფის ყველა პაციენტს დაუდგინდა I კლინიკურ სტადია, მათგან 13-ს (37,1%) ჩაუტარდა მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა, 22 პაციენტს (62,9%) კი ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია. II ჯგუფის 44 პაციენტიდან 3 შემთხვევაში (6,8%) აღინიშნებოდა I კლინიკური სტადია, 30 შემთხვევაში (68,2%) II კლინიკური სტადია, ხოლო 11 შემთხვევაში (25%) III კლინიკური სტადია. მათ შორის 20 პაციენტს (45,5%) ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია, 14 პაციენტს (31,8%) ქირურგიული მკურნალობა და ჰორმონოთერაპია, 10 პაციენტს (22,7%) კი III ჯგუფის 25 პაციენტიდან 9 შემთხვევაში (36%) აღინიშნებოდა II კლინიკური სტადია, 12 შემთხვევაში (48%) III კლინიკური სტადია, ხოლო 2 შემთხვევაში (8%) IV კლინიკური სტადია. მათ შორის 6 პაციენტს (24%) ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია, 5 პაციენტს (20%) ქირურგიული მკურნალობა და ჰორმონოთერაპია, 14 პაციენტს (56%) კი ქირურგიული, ჰორმონო და რადიოთერაპიის კომბინაცია. (დიაგრამა 2).

დიაგრამა 2. მკურნალობის მეთოდების და კლინიკური სტადიების შედარება ჯგუფებს შორის



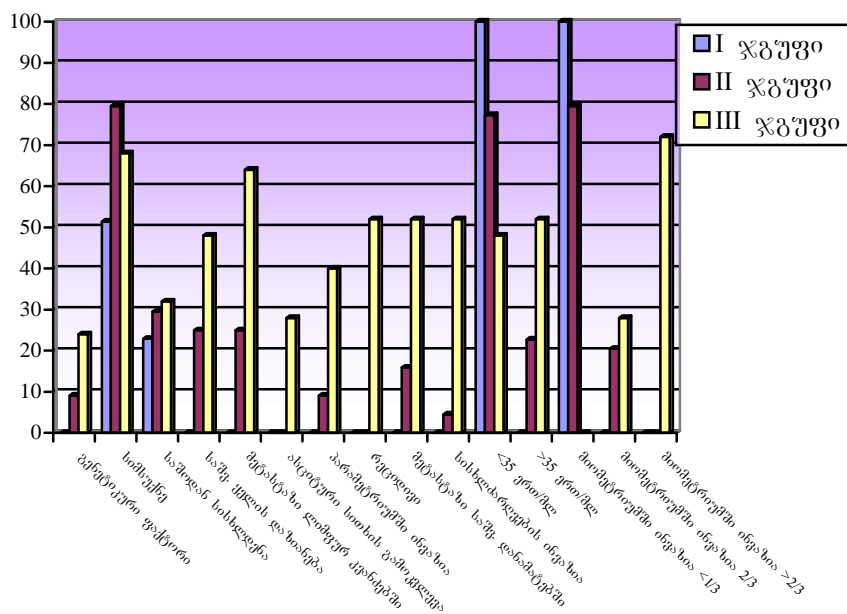
I ჯგუფში ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი არ აღინიშნებოდა, 18 პაციენტში (51,4%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 8 პაციენტში (22,9%) საშოდან სისხლდენა. არ აღინიშნებოდა საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმში ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლძარღვების ინვაზია; ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს, ოპერაციის წინ CA 125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები. აღინიშნებოდა რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი.

II ჯგუფში ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი აღინიშნებოდა 4 შემთხვევაში (9,1%), 35 შემთხვევაში (79,5%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 13 შემთხვევაში (29,5%) საშოდან სისხლდენა, 11 შემთხვევაში (25%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 4 შემთხვევაში (9,1%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 7 შემთხვევაში (15,9%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 11 შემთხვევაში (25%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 2 შემთხვევაში (4,5%) სისხლძარღვების ინვაზია. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 35 პაციენტში (79,5%) და 2/3-ს 9 პაციენტში (20,5%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 34 პაციენტში (77,3%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 10 პაციენტში (22,7%). არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში რეციდივი დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი.

III ჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი აღინიშნებოდა 6 შემთხვევაში (24%), 17 შემთხვევაში (68%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 8 შემთხვევაში (32%) საშოდან სისხლდენა, 12 შემთხვევაში (48%) საშვილოსნოს ყელის

დაზიანება, 10 შემთხვევაში (40%) პარამეტრიუმში ინვაზია, 13 შემთხვევაში (52%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 16 შემთხვევაში (64%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 9 შემთხვევაში (36%) სისხლძარღვების ინვაზია. 13 შემთხვევაში (52%), ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით მეტასტაზი გამოვლინდა 7 პაციენტში (28%). მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 2/3-ს 7 პაციენტში (28%) და 2/3-ზე მეტს 18 პაციენტში (72%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 12 პაციენტში (48%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 13 პაციენტში (52%) (დიაგრამა 3). რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში

დიაგრამა 3. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარება ჯგუფებს შორის

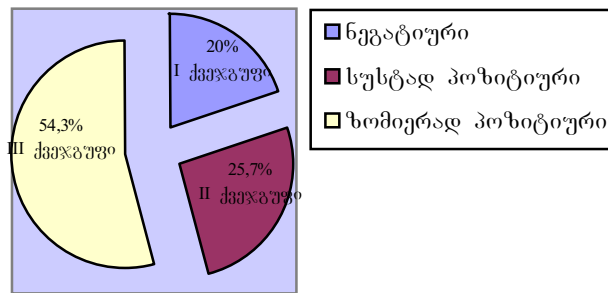


### იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები

E კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები. I ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – E კადჰერინი ნეგატიურია (7 პაციენტი, 20%), II ქვეჯგუფი – E კადჰერინი სუსტად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 25.7%), III ქვეჯგუფი – E კადჰერინი ზომიერად პოზიტიურია (19 პაციენტი, 54.3%). E კადჰერინის პოზი-

ტიურობის ხარისხის განსაზღვრისას I ქვეჯგუფში გამოვლინდა:  $1X7 + 2X8 + 3X9 = 50$  (უარყოფითი), II ქვეჯგუფში:  $1X18 + 2X17 + 3X13 = 91$  (სუსტი პოზიტიურობა); III ქვეჯგუფში:  $1X24 + 2X38 + 3X27 = 181$  (ზომიერი პოზიტიურობა) (დიაგრამა 4).

დიაგრამა 4. პაციენტთა განაწილება I ჯგუფში  
E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით



E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შესწავლამ უჩვენა, რომ I ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური Fფაქტორი არ აღინიშნებოდა, 4 პაციენტში (57,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (42,9%) საშოდან სისხლდენა. არ აღინიშნებოდა საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლძარღვების ინვაზია, ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები. არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი.

II ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი არ აღინიშნებოდა, 7 პაციენტში (77,8%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (33,3%) საშოდან სისხლდენა. არ აღინიშნებოდა საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლძარღვების ინვაზია არ აღინიშნებოდა, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს, ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები.

III ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი არ აღინიშნებოდა, 8 პაციენტში (42,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 2 პაციენტში (10,5%) საშოდან სისხლდენა. არ აღინიშნებოდა საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმში ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლძარღვების ინვაზია, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს, ყველა პაციენტში ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები (ცხრილი 1). არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი.

ცხრილი 1. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

E კადჰერინის ექსპრესიის მიხედვით I ჯგუფში

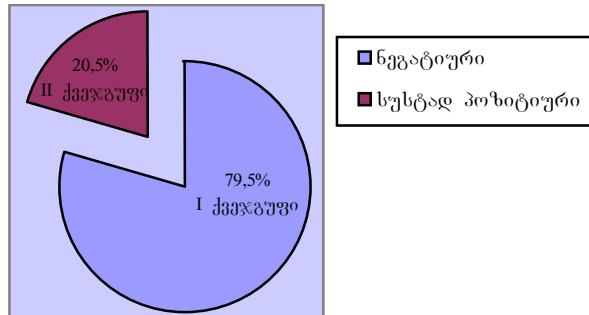
პროგნოზული ფაქტორები	I ქვეჯგუფი (n=7)	II ქვეჯგუფი (n=9)	III ქვეჯგუფი (n=19)	
გენეტიკური ფაქტორი	0	0	0	
სიმსუქნე	4	7	8	
საშოდან სისხლდენა	3	3	2	
საშვ. ყელის დაზიანება	0	0	0	
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	0	0	0	
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.	ნეგატ.	ნეგატ.	
პარამეტრიუმში ინვაზია	0	0	0	
რეციდივი	0	0	0	
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	0	0	0	
სისხლძარღვების ინვაზია	0	0	0	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	7	9	19	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	0	0	0	
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	7	9	19
	2/3	0	0	0
	>2/3	0	0	0

II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – E კადჰერინი ნეგატიურია (35 პაციენტი, 79,5%), II ქვეჯგუფი – E კადჰერინი სუსტად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 20,5%). E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის განსაზღვრისას I ქვეჯ-

გუფში გამოვლინდა:  $1X10 + 2X11 + 3X9 = 48$  (უარყოფითი), II ქვეჯგუფში:  $1X16 + 2X22 + 3X13 = 99$  (სუსტი პოზიტიურობა) (დიაგრამა 5).

დიაგრამა 5. პაციენტთა განაწილება II ჯგუფში

E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით



E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შესწავლამ უჩვენა, რომ I ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (5,7%), 27 შემთხვევაში (77,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 7 შემთხვევაში (20%) საშოდან სისხლდენა, 8 შემთხვევაში (22,9%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (8,6%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 5 შემთხვევაში (14,3%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 8 შემთხვევაში (22,9%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 2 შემთხვევაში (5,7%) სისხლძარღვების ინვაზია. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 8 პაციენტში (22,9%) და 2/3-ს 27 პაციენტში (77,1%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 26 პაციენტში (74,3%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 9 პაციენტში (25,7%). არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი.

II ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (22,2%), 8 შემთხვევაში (88,9%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 5 შემთხვევაში (55,6%) საშოდან სისხლდენა, 3 შემთხვევაში (33,3%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 1 შემთხვევაში (11,1%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 2 შემთხვევაში (22,2%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 3 შემთხვევაში (33,3%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. სისხლძარღვების ინვაზია მიომეტრიუმში, სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 8 პაციენტში (88,9%) და 2/3-ს 1 პაციენტში (11,1%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 7 პაციენტში (77,8%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 2 პაციენტში (22,2%) (ცხრილი 2). არ აღინიშნე-



ბოდა არც ერთ პაციენტში რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი.

III ჯგუფის ყველა პაციენტი იყო E კადჭერინზე ნეგატიური (I ქვეჯგუფი).

ცხრილი 2. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით II ჯგუფში

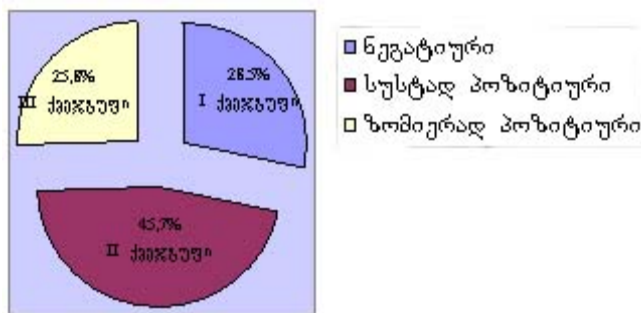
პროგნოზული ფაქტორები	I ქვეჯგუფი (n=35)	II ქვეჯგუფი (n=9)	
გენეტიკური ფაქტორი	2	2	
სიმსუქნე	27	8	
საშოდან სისხლდენა	7	5	
საშვ. ყელის დაზიანება	8	3	
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	8	3	
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.	ნეგატ.	
პარამეტრიუმში ინვაზია	3	1	
რეციდივი	0	0	
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	5	2	
სისხლძარღვების ინვაზია	2	0	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	22	12	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	13	1	
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	26	9
	2/3	9	0
	>2/3	0	0

D კატეპსინის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები. I ჯგუფის პაციენტებში D კატეპსინის ექსპრესია სტრომულ უჯრედებში არ აღინიშნებოდა. სიმსივნურ უჯრედებში D კატეპსინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – D კატეპსინი ნეგატიურია (10 პაციენტი, 28,5%), II ქვეჯგუფი – D კატეპსინი სუსტად პოზიტიურია (16 პაციენტი, 45,7%), III ქვეჯგუფი – D კატეპსინი ზომიერად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 25,8%). D კატეპსინის პოზიტიურობის ხარისხის განსაზღვრისას I ქვეჯგუფში გამოვლინდა:  $1X5 + 2X7 + 3X8 = 43$  (უარყოფითი), II ქვეჯგუფში:  $1X21 + 2X19 + 3X12 = 98$  (სუსტი პოზიტიურობა); III ქვეჯგუფში:  $1X27 + 2X41 + 3X25 = 184$  (ზომიერი პოზიტიურობა) (დიაგრამა 6).

D კატეპსინის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შესწავლამ უჩვენა, რომ I ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის

კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი არ აღინიშნებოდა, 7 პაციენტში (70%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 2 პაციენტში (10,5%) საშოდან სისხლდენა. არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმში ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლძარღვების ინვაზია, არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში არის <35 ერთ/მლ.

დიაგრამა 6. პაციენტთა განაწილება I ჯგუფში  
D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით



II ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი არ აღინიშნებოდა, 7 პაციენტში (77,8%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (33,3%) საშოდან სისხლდენა. არ აღინიშნებოდა საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმში ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლძარღვების ინვაზია, ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო <35 ერთ/მლ. რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში.

III ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი არ აღინიშნებოდა, 4 პაციენტში (57,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (42,9%) საშოდან სისხლდენა. არ აღინიშნებოდა საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმში ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლძარღვების ინვაზია, აგრეთვე არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში

და ასციტი ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში არის <35 ერთ/მლ (ცხრილი 3).

ცხრილი 3. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით III ჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ქვეჯგუფი (n=10)	II ქვეჯგუფი (n=16)	III ქვეჯგუფი (n=9)	
გენეტიკური ფაქტორი	0	0	0	
სიმსუქნე	7	7	4	
საშოდან სისხლდენა	2	3	3	
საშვ. ყელის დაზიანება	0	0	0	
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	0	0	0	
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.	ნეგატ.	ნეგატ.	
პარამეტრიუმში ინვაზია	0	0	0	
რეციდივი	0	0	0	
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	0	0	0	
სისხლძარღვების ინვაზია	0	0	0	
CA125 ოპერაციის წინ (<35 ერთ/მლ)	10	9	7	
CA125 ოპერაციის წინ (>35 ერთ/მლ)	0	0	0	
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	10	19	7
	2/3	0	0	0
	>2/3	0	0	0

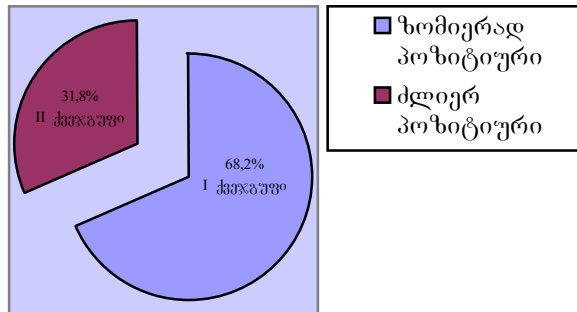
II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში D კატეგორიის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – D კატეგორიის ზომიერად პოზიტიურია (30 პაციენტი, 68,2%), II ქვეჯგუფი – D კატეგორიის ძლიერ პოზიტიურია (14 პაციენტი, 31,8%). D კატეგორიის პოზიტიურობის ხარისხის განსაზღვრისას I ქვეჯგუფში გამოვლინდა:  $1X25 + 2X76 + 3X29 = 188$  (ზომიერი პოზიტიურობა), II ქვეჯგუფში:  $1X16 + 2X42 + 3X45 = 235$  (ძლიერი პოზიტიურობა). II ქვეჯგუფის 10 პაციენტში (71,4%) გამოვლინდა D კატეგორიის ექსპრესია სტრომულ უჯრედებშიც, მათ შორის, სუსტი ექსპრესიით 6 შემთხვევაში (60%), ზომიერი ექსპრესიით კი 4 შემთხვევაში (40%) (დიაგრამა 7).

D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შესწავლამ უჩვენა, რომ I ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (6,7%), 25 შემთხვევაში (83,3%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 7 შემთხვევაში (20%) საშოდან სისხლდენა, 3 შემთხვე-

ვაში (10%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (10%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 1 შემთხვევაში (3,3%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 3 შემთხვევაში (10%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. სისხლძარღვების ინვაზია, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს ყველა პაციენტში. ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო <35 ერთ/მლ 23 პაციენტში (76,7%), >35 ერთ/მლ 7 პაციენტში (22,3%). რეციდივი კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში.

დიაგრამა 7. პაციენტთა განაწილება II ჯგუფში

D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით



II ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (14,3%), 10 შემთხვევაში (7,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 6 შემთხვევაში (42,9%) საშოდან სისხლდენა, 8 შემთხვევაში (57,1%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (21,4%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 5 შემთხვევაში (35,7%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 8 შემთხვევაში (67,1%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 4 პაციენტში (28,6%) და 2/3-ს 10 პაციენტში (71,4%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 11 პაციენტში (78,6%) და 3 ერთ/მლ-ზე მეტი 2 პაციენტში (21,4%) (ცხრილი 4). სისხლძარღვების ინვაზია, რეციდივი კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში

III ჯგუფის ყველა პაციენტში სიმსივნურ უჯრედებში გამოვლინდა D კატეგორიის ძლიერი პოზიტიურობა (I ქვეჯგუფი).

E კადჰერინის და D კატეგორიის თანაექსპრესიას შედარებითი ანალიზი. I ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის

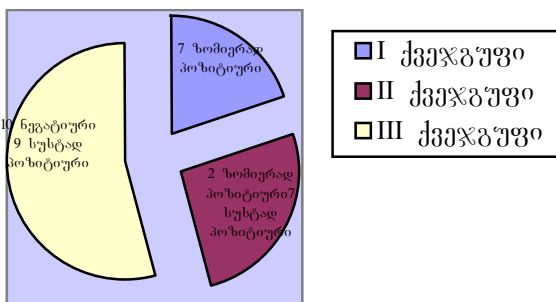
მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: E კადჰერინი ნეგატიური იყო 7 პაციენტში (I ქვეჯგუფი), სუსტად პოზიტიური 9 პაციენტში (II ქვეჯგუფი) და ზომიერად პოზიტიური 19 პაციენტში (III ქვეჯგუფი). მათ შორის I ქვეჯგუფის ყველა პაციენტი ზომიერად პოზიტიური იყო D კატეპსინზე, II ქვეჯგუფის 2 პაციენტი იყო ზომიერად პოზიტიური, ხოლო 7 პაციენტი სუსტად პოზიტიური D კატეპსინზე, III ქვეჯგუფში 10 პაციენტი იყო ნეგატიური, ხოლო 9 პაციენტი სუსტად პოზიტიური D კატეპსინზე (დიაგრამა 8).

ცხრილი 4. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

D კატეპსინის ექსპრესიის მიხედვით II ჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ქვეჯგუფი (n=19)	II ქვეჯგუფი (n=19)
გენეტიკური ფაქტორი	2	2
სიმსუქნე	25	10
საშოდან სისხლდენა	7	6
საშვ. ყელის დაზიანება	3	8
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	3	8
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.	ნეგატ.
პარამეტრიუმში ინვაზია	1	3
რეციდივი	0	0
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	2	5
სისხლძარღვების ინვაზია	0	2
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	23	11
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	7	3
მიომეტრიუმში ინვაზია	26	30
	9	0
	0	0

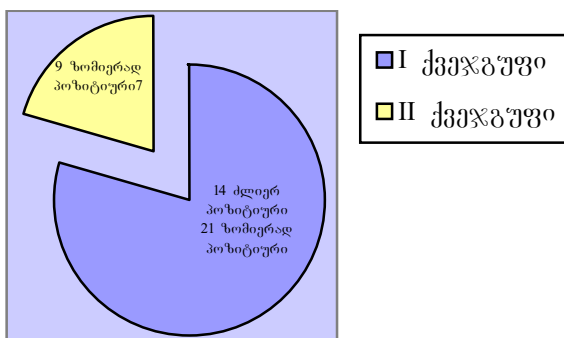
დიაგრამა 8. E კადჰერინის და D კატეპსინის თანაექსპრესიათა შედარება I ჯგუფში



II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: E კადჰერინი ნეგატიური იყო 35 პაციენტში (I ქვეჯგუფი) და სუსტად პოზიტიური 9 პაციენტში (II ქვეჯგუფი). მათ შორის I ქვეჯგუფის 14 პაციენტი იყო ძლიერ პოზიტიური, ხოლო 21 პაციენტი ზომიერად პოზიტიური D კატეგორიაში. II ქვეჯგუფის ყველა პაციენტი ზომიერად პოზიტიური იყო D კატეგორიაში (დიაგრამა 9).

III ჯგუფის ყველა (25) პაციენტში სიმსივნური უჯრედები იყო E კადჰერინზე ნეგატიური და D კატეგორიაში ძლიერ პოზიტიური.. ამ ჯგუფში სტრომულ უჯრედებში D კატეგორიის ექსპრესიის განსაზღვრა შეუძლებელი იყო სიმსივნის სოლიდური ზრდის გამო.

დიაგრამა 9. E კადჰერინის და D კატეგორიის თანაექსპრესიათა შედარება II ჯგუფში



## დასკვნები

1. ჩვენს მიერ გამოკვლეული კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების უმრავლესობა კორელაციაშია საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხთან.

2. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების ანალიზი I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს უჩვენებს, რომ პაციენტთა დაახლოებით 50%-ს აღინიშნება სიმსუქნე, ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი არ აღინიშნება, საშოდან სისხლდენა ხშირი არ არის, საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში და სისხლძარღვების ინვაზია დიაგნოსტიკის დროს არ ვლინდება, ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს, ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო <35 ერთ/მლ. ასციტი არ აღინიშნება არც ერთ პაციენტში. დაკვირვებიდან ორი წლის განმავლობაში რეციდივი არ აღინიშნება.

3. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების ანალიზი II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს უჩვენებს, რომ პაციენტთა 9,1%-ში აღინიშნება ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი, 79,5%-ში სიმსუქნე, 29,5%-ში საშოდან სისხლდენა, 25%-ში საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 9,1%-ში პარამეტრიუმის ინვაზია, 15,9%-ში მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 25%-ში მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 4,5%-ში სისხლძარღვების ინვაზია. რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 79,5%-ში და 2/3-ს 20,5%-ში. ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო <35 ერთ/მლ 77,3%-ში და >35 ერთ/მლ 22,7%-ში. ის შეიძლება განვიხილოთ, როგორც შუალედური ფორმა, რომლის მენეჯმენტი უნდა ემყარებოდეს უფრო მეტად კლინიკურ სტადიას, ვიდრე ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხს.

4. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების ანალიზი III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს უჩვენებს, რომ პაციენტთა 24%-ში აღინიშნება ენდომეტრიუმის კარცინომის გენეტიკური ფაქტორი, 68%-ში სიმსუქნე, 32%-ში საშოდან სისხლდენა, 48%-ში საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 40%-ში პარამეტრიუმის ინვაზია, 52%-ში მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 64%-ში მე-

ტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 36%-ში სისხლძარღვების ინვაზია, 52%-ში გამოვლინდა რეციდივი დაკვირვებიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით მეტასტაზი გამოვლინდა 28%-ში, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია შეადგენდა 2/3-ს 28%-ში და 2/3-ზე მეტს 72%-ში. ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო <35 ერთ/მლ 48%-ში და >35 ერთ/მლ 52%-ში.

5. E კადჰერინის ექსპრესიის დაკარგვა (ნეგატიურობა) კორელაციაშია ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხთან, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიასთან, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან, კლინიკურად სიმსუქნისა და სისხლდენის თანაარსებობასთან. როგორც ჩანს, სიმსივნის ლოკალურ ინვაზიასა და მეტასტაზირებაში მნიშვნელოვანია ეპითელურ უჯრედებში E კადჰერინის ექსპრესიის დაკარგვა, რაც პროგრესულად ხდება ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის ხარისხის ზრდასთან ერთად, შესაბამისად, ის შეიძლება გამოყენებული იქნეს, როგორც პროგნოზული ფაქტორი და მას შეიძლება დაემყაროს გაუმჯობესებული მკურნალობის შერჩევა.

6. D კატეპსინის ექსპრესია კორელაციაშია ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხთან, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიასთან, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან, კლინიკურად სიმსუქნისა და სისხლდენის თანაარსებობასთან. ამასთანავე, როგორც ჩანს, სიმსივნის ლოკალურ ინვაზიასა და მეტასტაზირებაში მნიშვნელოვანია სტრომულ უჯრედებში D კატეპსინის ექსპრესიის დაწყება, რაც შეიძლება შეფასდეს I და II ხარისხის ავთვისებიანობის ადენოკარცინომების დროს, შესაბამისად, ის შეიძლება გამოყენებული იქნეს, როგორც პროგნოზული ფაქტორი და მას შეიძლება დაემყაროს უფრო გაუმჯობესებული მკურნალობის სქემის შერჩევა.

7. D კატეპსინის ექსპრესია უკუკორელაციაშია E კადჰერინის ექსპრესიასთან: ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის I ხარისხის დროს აღინიშნა E კადჰერინის ნეგატიურობა, სუსტად და ზომიერად პოზიტიურობა; II ხარისხის დროს ნეგატიურობა და სუსტად პოზიტიურობა; III ხარისხის დროს ყველა პაციენტი E კადჰერინზე ნეგატიურია. კარცინომის ავთვისებიანობის I ხარისხის დროს გამოვლინდა D კატეპსინი ნეგატიურობა, სუსტად და ზომიერად პოზიტიურობა; II ხარისხის დროს ზომიერად და ძლიერ პოზიტიურობა; III ხარისხის დროს ყველა პაციენტში სიმსივნურ უჯრედებში გამოვლინდა D კატეპსინის ძლიერი პოზიტიურობა



## პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიურ გამოკვლევასთან ერთად, აუცილებელია იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა, D კატექსინის და E კადჰერინის ექსპრესიის განსაზღვრით.

2. მკურნალობის სქემის შერჩევა უნდა ემყარებოდეს ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხს და კლინიკურ სტადიას.(I ხარისხის ავთვისებიანობის დროს: ან მხოლოდ ოპერაცია ან ოპერაცია და ჰორმონოთერაპია ან ოპერაცია და რადიოთერაპია, II ხარისხის ავთვისებიანობის დროს მკურნალობის სქემა იგივეა კლინიკური სტადიის გათვალისწინებით,III ხარისხის ავთვისებიანობის დროს კი ოპერაცია და კომბინირებული თერაპიის სქემა).

3. D კატექსინის პოზიტიურობა და E კადჰერინის ნეგატიურობა მიუთითებს საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის ინვაზიისა და მეტასტაზირების მეტაბოლიზმზე, რის გამოც რეკომენდებულია უფრო გაუმჯობესებული მკურნალობის სქემის გამოყენება.

ზემოაღნიშნული კვლევის საფუძველზე შესაძლებელია გაუმჯობესებული მკურნალობის სქემის შერჩევა,რაც ხელს შეუწყობს გართულებების პრევენციას,მკურნალობის რითმის შენარჩუნებას, სწრაფ რეაბილიტაციასა და შორეული შედეგების გაუმჯობესებას.