



ISBN: 978-9941-9863-0-7



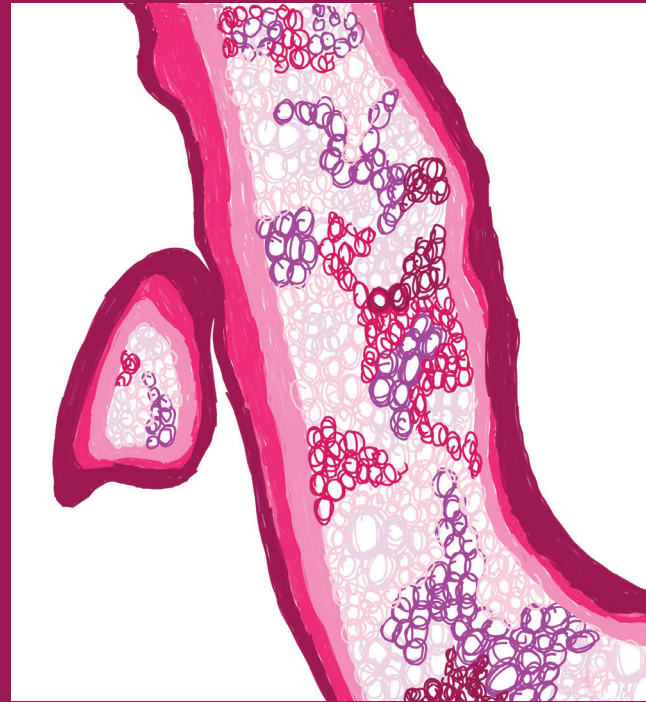
9 789941 986307

გვანცა ხარაიშვილი სიმსივნეების მოლეკულური პათოლოგია

დავით ტვილდიანის სამედიცინო
უნივერსიტეტი

გვანცა ხარაიშვილი

სიმსივნეების მოლეკულური პათოლოგია



დავით ტვილდიანის სამედიცინო
უნივერსიტეტი

სიმსივნეების მოლეკულური პათოლოგია

გვანცა ხარაიშვილი

„გამომცემლობა თბილისი“

თბილისი, საქართველო, 2023

David Tvildiani Medical University

Molecular Pathology of Tumors

Gvantsa Kharaisvili

Tbilisi, Georgia, 2023



ნაშრომი გამოიცა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მხარდაჭერით [გრანტის ნომერი **SP-22-395**].

This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSFG) [grant number **SP-22-395**].

პირველი გამოცემა

ავტორი: გვანცა ხარაიშვილი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

რედაქტორი: მარიამ ყაჭეიშვილი

გარეკანის ავტორი: ნატალია მღებრიშვილი

ტექნიკური რედაქტორები: ლია არევამე

ავთანდილ ხარაიშვილი

ბესიკ ხარაიშვილი

კორექტორი: ნარგიზა ბარბაქაძე

ISBN: 978-9941-9863-0-7

© გამომცემლობა თბილისი

თბილისი, საქართველო, 2023 წელი

ვეძღვნი და მადლობას ვუხდით ჩემს დიდ ოჯახს

სარჩევი

წინასიტყვაობა	8
შესავალი	10
ზოგადი ნაწილი	13
სიმსივნის მოლეკულური პათოლოგიის	
საფუძვლები	13
ეუკარიოტული დნმ-ის, ქრომატინის, ქრომოსომის და	
გენომის სტრუქტურა	13
უმაღლესი ორგანიზმების გენომის სტრუქტურა	15
ზოგადი ონკოპათოლოგია.....	16
განსაზღვრება.....	16
სიმსივნის წარმოშობის თეორია.....	19
მოლეკულური კანცეროგენეზის ძირითადი	
კონცეფცია	22
საკვანძო სასიგნალო გზები და სიმსივნეების მოლეკულური	
პათოგენეზი	24
სიმსივნის პრომოტორი გენები.....	26
სიმსივნის სუპრესორი გენები	28
უჯრედული ციკლი და მისი რეგულაცია	32
BRCA1/2 გენები და ჰომოლოგიური რეკომბინაციის	
დარღვევა	34
პრედიქციული პათოლოგია.....	36
მოლეკულური პათოლოგიის თანამედროვე	
მეთოდები და მიდგომები	38
იმუნოჰისტოქიმია.....	38
ფლუორესცენტული და ქრომოგენული ინ სიტუ	
ჰიბრიდიზაცია.....	42
პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია	44
სეკვენირება	44
თხევადი ბიოფსია	45

პაციენტისგან მიღებული ორგანოიდები, როგორც სიმსივნის in vitro მოდელები.....	46
CRISPR-cas9 ტექნოლოგია სიმსივნის კვლევასა და მკურნალობაში.....	46
ციფრული პათოლოგია, ხელოვნური ინტელექტი და მოლეკულური პათოლოგია.....	47
ორგანოთა სისტემების მოლეკულური პათოლოგია	49
სასუნთქი სისტემისა და პლევრის სიმსივნეები	49
სასუნთქი გზები	49
ფილტვის სიმსივნეები	51
პლევრის სიმსივნეები.....	55
გულისა და სისხლძარღვების სიმსივნეები	57
საჭმლის მომნელებელი სისტემის სიმსივნეები	61
პირის ღრუსა და სანერწყვე ჯირკვლების სიმსივნეები.....	61
საყლაპავის სიმსივნეები	62
კუჭის სიმსივნეები	65
ნაწლავისა და ანუსის სიმსივნეები	70
გასტროინტესტინური ნეიროენდოკრინული სიმსივნეები	75
გასტროინტესტინური ლიმფომები	76
ღვიძლის სიმსივნეები	77
ეგზოკრინული პანკრეასის სიმსივნეები	80
მიელოიდური და ლიმფოიდური სიმსივნეები	82
სისხლისა და ლიმფოიდური ორგანოების განვითარება, ჰემატოპოეზის დეროვანი უჯრედები	82
ქრონიკული მიელოპროლიფერაციები	84
მიელოდისპლაზიური სინდრომი	86
მწვავე მიელოიდური ლეიკემია	87
ლიმფოიდური სიმსივნეები (ლეიკემიები და ლიმფომები)	89

მრავლობითი მიელომა	98
თიმუსის სიმსივნეები	99
ელენტის სიმსივნეები	101
თირკმლისა და შარდგამომყოფი სისტემის სიმსივნეები.....	102
თირკმლის სიმსივნეები	102
უროთელიუმის კარცინომები.....	110
ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეები	112
ვულვის, ვაგინის, საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეები	112
საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეები	119
საკვერცხისა და ფალოპის მილები სიმსივნეები.....	124
ტროფობლასტის სიმსივნეები	133
მამაკაცის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეები	134
სათესლის სიმსივნეები	134
პროსტატის კიბო	139
სარძევე ჯირკვლის (ძუძუს) კიბო	144
რბილი ქსოვილების სიმსივნეები.....	153
მცირე მრგვალი ლურჯი უჯრედების სიმსივნეები	154
თითისტარისებური უჯრედების სიმსივნეები.....	157
ლიპომატოზური სიმსივნეები	160
დაუდგენელი ჰისტოგენეზის სიმსივნეები	161
მიქსოიდური სიმსივნეები.....	162
ძვალსახსროვანი სისტემის სიმსივნეები.....	162
ძვლების სიმსივნეები	162
ხრტილოვანი სიმსივნეები.....	168
არაკონვენციური ხრტილოვანი სიმსივნეები.....	169
ბავშვთა და მოზარდთა სიმსივნეები	170
რბილი ქსოვილების სიმსივნეები	171
ფიბრობლასტური და მიოფიბრობლასტური სიმსივნეები და სხვა რბილი ქსოვილების სიმსივნეები.....	174
ლიპობლასტომა.....	176
რაბდომიომები	177

ნეირობლასტური სიმსივნეები	178
თირკმლის სიმსივნეები	181
თვალის სიმსივნეები	184
ღვიძლის სიმსივნეები	185
ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეები	187
გლიომები	189
ეპენდიმომა.....	192
ცენტრალური ნერვული სისტემის ემრიონული სიმსივნეები	194
ენდოკრინული სისტემის სიმსივნეები	197
ჰიპოფიზის სიმსივნეები	197
თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნეები	199
ფარისებრახლო ჯირკვლის სიმსივნეები	200
ფარისებრახლო ჯირკვლის სიმსივნეების მოლეკულური პათოლოგია	203
კანის სიმსივნეები.....	204
მელანოციტური სიმსივნეები.....	206
კანის დანამატების სიმსივნეები	210
კანის მეზენქიმური სიმსივნეები	211
დანართები.....	214
გამოყენებული ლიტერატურა.....	226

წინასიტყვაობა

მოლეკულური პათოლოგია სამეცნიერო დისციპლინაა, რომელიც შეისწავლის არასიმსივნური დაავადებებისა და სიმსივნის წარმოქმნისა და პროგრესირების მოლეკულურ მექანიზმებს. თანამედროვე მოლეკულური პათოლოგიის მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელია იმ ნუკლეინმჟავათა თანმიმდევრობის იდენტიფიცირება, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან სხვადასხვა დაავადებათა განვითარებაზე, როგორცაა მაგ. ცისტური ფიბროზი, დუშენის დაავადება, პროფილაქტიკურად, თანდაყოლილი დაავადებების ანტენატალურ და პერინატალურ დიაგნოსტიკაში, რათა დადგინდეს გენეტიკური განწყობა და მიდრეკილება ისეთი დაავადებების მიმართ, როგორცაა ათეროსკლეროზი და დიაბეტი, ასევე კიბოს ზუსტი დიაგნოსტიკისა და კლასიფიკაციისთვის, სიმსივნის მქონე პაციენტებში თერაპიის პროგნოზირებისა და მონიტორინგისათვის, ინფექციური დაავადებების დიაგნოსტიკაში, წამლის მგრძობელობისა და რეზისტენტობის შესამოწმებლად, კიბოს და ინფექციურ დაავადებებს შორის ურთიერთობის დასადგენად, გენეტიკური თანხვედრის შესასწავლად ტრანსპლანტაციასა თუ ნათესაობის დადგენისათვის, სასამართლო მედიცინის მრავალ სფეროში. ჩვენს დროში ეს მეთოდები სწრაფად ვრცელდება მედიცინის სხვა სფეროებზე და მათმა ტექნიკურმა და მეთოდოლოგიურმა კომპონენტებმა გარკვეულწილად უკვე კვლევითი ლაბორატორიებიდან კლინიკურ ლაბორატორიებში გადაინაცვლა. ამგვარად, აუცილებელია აღნიშნული თეორიული და ტექნიკური საფუძვლების მქონე პროფესიონალების - ექიმების, მეცნიერების, ტექნიკოსებისა და სხვა პერსონალის მომზადება. ქართულ ენაზე შესაბამისი

სახელმძღვანელოების ნაკლებობა იყო ამ ტექსტის დამუშავების მთავარი მიზეზი, რომელიც გამიზნულია განსაკუთრებით ახალგაზრდა მეცნიერებისათვის, რომლებიც სწავლობენ და მუშაობენ სამეცნიერო სამედიცინო და ბიოლოგიურ დაწესებულებებში. მისი გამოყენება ასევე შეუძლიათ სამედიცინო და მეცნიერებათა სტუდენტებს, სხვადასხვა სპეციალობის ექიმებს. ამ მონოგრაფიაში გვსურს შევებოთ არა მხოლოდ მოლექულური პათოლოგიის თეორიულ და მეთოდოლოგიურ ასპექტებს, არამედ მიმოვიხილავთ არსებულ ცოდნას ცალკეული ტიპის სიმსივნეების მაგალითზე. ავტორი მადლობას უხდის ყველა იმ პირსა და ორგანიზაციას, რომელმაც საშუალება მოგვცა განგვეხორციელებინა ეს იდეა.

ავტორი

შესავალი

პათოლოგია მეცნიერებაა, რომელიც დაავადებათა პათოგენეზს, მათ ეტიოლოგიასა და მორფოლოგიურ გამოვლინებებს შეისწავლის. ამჟამად მრავალი დაავადების ეტიოლოგია კარგადაა შესწავლილი, ეს ძირითადად პროტოზოულ, ბაქტერიულ და ვირუსულ ინფექციურ პათოლოგიებს შეეხება. თუმცა ბევრი სხვა დაავადების მიზეზი კვლავ შეუსწავლელი და აუხსნელია, ამიტომ მათ კრიპტოგენურ ან იდიოპათიურ დაავადებებს უწოდებენ. დაავადების ორგანიზმის, ორგანოების, ქსოვილურ, უჯრედულ, სუბუჯრედულ და მოლეკულურ დონეზე შესასწავლად პათოლოგია მრავალ მეთოდს იყენებს. მათ შორის არის როგორც მარტივი მაკროსკოპული დაკვირვება, ასევე სინათლის, ფლუორესცენციული ან ელექტრონული მიკროსკოპიის სხვადასხვა მოდიფიკაციები. პათოლოგიურად შეცვლილ ქსოვილებში და უჯრედებში პათოგენური აგენტების, უჯრედული და უჯრედგარე სტრუქტურებისა თუ მეტაბოლური პროდუქტების გამოსავლენად პათოლოგია იყენებს ჰისტოქიმიურ და იმუნოლოგიურ მეთოდებს, თუმცა, ისინი ხშირად საჭიროებენ საფუძვლიან შედარებასა და კორელაციას სხვა კლინიკურ, ბიოქიმიურ, მიკრობიოლოგიურ, ჰემატოლოგიურ და იმუნოლოგიურ მაჩვენებლებთან. საკვლევ მასალას წარმოადგენს როგორც სიცოცხლისშემგომი (post mortem) მიღებული ქსოვილები ან/და უჯრედები, ისე მნიშვნელოვანწილად სიცოცხლისდროინდელი (in vivo) უჯრედები და ქსოვილები, რომლებიც მოიპოვება მცირე თუ დიდი ქირურგიული ჩარევის, ქსოვილების პუნქციით ან სხეულის სხვადასხვა სეკრეციული მასალისა და სითხეების კოლექციით. ამ მეთოდებს პაციენტებისათვის დიდი სარგებელი მოაქვს. მათ გარეშე

ხშირად შეუძლებელი იქნებოდა ზუსტი დიაგნოზის დადგენა და ოპტიმალური თერაპიის განსაზღვრა. ეს განსაკუთრებით ეხება სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებს, სადაც ზუსტი პათოლოგიური დიაგნოზი გადამწყვეტია.

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში მნიშვნელოვანი პროგრესია მიღწეული მოლეკულური ტექნოლოგიების სფეროში, რამაც განაპირობა „მოლეკულური პათოლოგიის“, როგორც ცალკე დარგის ჩამოყალიბება. იგი სწავლობს დაავადებების წარმოშობასთან და განვითარებასთან დაკავშირებულ პროცესებს ნუკლეინმჟავებისა და ცილების, მათთან დაკავშირებული მარეგულირებელი და მათ მიერ რეგულირებული მოლეკულების დონეზე.

ცნობილია, რომ სიმსივნის განვითარება გენეტიკურ ცვლილებებთანაა კავშირში. ცნობილია ისიც, რომ არსებობს სიმსივნეების მიმართ გენეტიკური მიდრეკილება და რომ სიმსივნეების უმეტესობას მონოკლონური ბუნება აქვს. ბოლო წლებში ჩვენი ცოდნა კიდევ უფრო გაფართოვდა ცალკეული გენების როლის უფრო დეტალური შესწავლით, განსაკუთრებით ე.წ. ონკოგენებისა და სიმსივნის სუპრესორი გენების შესახებ. სიმსივნის განვითარების დროს გენეტიკური შეცდომების დაგროვება და მათი ალბათობა ხშირად პირდაპირპროპორციულია „დაზიანებული“ ქსოვილის პროლიფერაციული აქტივობისა. სიმსივნურ ტრანსფორმაციას ჩვეულებრივთან ახლავს მუტაციები, რომლებიც იწვევს გენომიურ არასტაბილურობას, ეს კი უმეტესწილად კავშირშია იმ გენების დეფექტებთან, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან შეცდომის გასწორებაზე. არსებობს ტიპური დაავადებები, რომლებიც ასოცირდება დნმ-ში მომხდარი შეცდომების აღდგენის დარღვევებთან და, შესაბამისად, მათ მტარებლებში გაცილებით დიდია კიბოს განვითარების ტენდენცია, ვიდრე დანარჩენ მოსახლეობაში. ასეთი დაავადებებს მიეკუთვნება, მაგალითად, პიგმენტური ქსეროდერმა, ატაქსია ტელეანგიექტაზია, ფანკონის ანემია, ბლუმის სინდრომი და სხვა. გარ-

და ამისა, სიმსივნის განვითარებაში შეიძლება ასევე იყოს ჩართული პროტეოლიზური ფერმენტების მაკოდირებელი გენების დეფექტები, რომლის შედეგაცაა უჯრედების ადჰეზიის დაკარგვა, ინვაზიური ზრდა, მეტასტაზირების უნარი.

ასევე დადგენილია, რომ სიმსივნური ტრანსფორმაციისას შეიძლება უჯრედში მოხდეს ეპიგენეტიკური ცვლილებები (ცვლილებები, რომლის დროსაც გენეტიკურ ინფორმაციაზე გავლენას ახდენს ნუკლეოტიდური მოდიფიკაციები და დნმ-ის მესამეული და მეოთხეული სტრუქტურები), როგორცაა მაგალითად დნმ-ის მეთილაცია ან ჰისტონების აცეტილაცია, ბირთვის ორგანიზაციის ცვლილებები და ა.შ. ყველა ეს პროცესი მჭიდროდ არის დამოკიდებული თითოეული ინდივიდის გენეტიკურ შემადგენლობაზე, რომელშიც სიმსივნე ჩამოყალიბდა. აქედან გამომდინარე, ხაზი უნდა გაესვას იმ ფაქტს, რომ არ არსებობს სრულიად იდენტური ორი სიმსივნე, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რომ ის ვითარდება სხვადასხვა ინდივიდში უნიკალური გენოტიპით და მითუმეტეს განსხვავებულ გარემოში. ეს ძალზე მნიშვნელოვანია იმის გასაგებად, თუ მიუხედავად უდაო პროგრესისა, რატომ ჩამორჩება სიმსივნის თერაპია დაგროვილ თეორიულ ცოდნას. პრატიკულად შეუძლებელი არსებობდეს ერთიანი თერაპიული სქემა, რომელიც ორ ერთნაირ სიმსივნეში მოგვეცემდა ერთნაირ, აბსოლიტურ შედეგს. მომავალი ერთმნიშვნელოვნად ეკუთვნის ინდივიდუალიზებულ თერაპიას რომელიც არამხოლოდ სიმსივნის მორფოლოგიის, არამედ მისი პროტეომული და გენომური მახასიათებლების სრულყოფილ ცოდნას მოითხოვს. შეჯამებისთვის, სიმსივნის წარმოშობა და განვითარება რთული მოვლენაა, რომელიც დამოკიდებულია მთელი რიგი ხელისშემშლელი პროცესების გადალახვაზე გენომურ, უჯრედულ, ქსოვილოვან და ორგანიზმის დონეზე, მისი სირთულიდან გამომდინარე საჭიროებს ინდივიდუალურ მიდგომასა და კლინიკისა და პათოლოგიის მჭიდრო თანამშრომლობას.

ზოგადი ნაწილი

სიმსივნის მოლეკულური პათოლოგიის საფუძვლები

ეუკარიოტული დნმ-ის, ქრომატინის, ქრომოსომის და გენომის სტრუქტურა

გენეტიკური ინფორმაცია კოდირებულია ნუკლეინმჟავებში, რომელთაც კარგად ნაცნობი სტრუქტურა აქვთ. გენომის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ნუკლეოტიდური ფუძე, პურინები და პირიმიდინები, რომლებიც დნმ-ის ორსპირალიან მოლეკულაში კომპლემენტარობის პრინციპით წყვილდებიან (ადენინი თიმინთან (ა-თ), რნმ-ში ურაცილთან, ციტოზინი გუანინთან, (ც-გ). ამ ფუძეთა ერთი ტრიპლეტი აკოდირებს ერთ ამინომჟავას. ეს გენეტიკური კოდის ძირითადი პრინციპია. ერთსპირალიან რნმ-ს, რომელიც გარკვეულ პირობებში არსებობს კომპლექსში დნმ-ის კომპლემენტურ სპირალთან, სამი ფორმა აქვს. ესენია: მ-რნმ ანუ მედიატორული რნმ, რ-რნმ ანუ რიბუსომული რნმ და ტ-რნმ ანუ ტრანსფერული/გადამტანი რნმ. რნმ-ის სინთეზს დნმ-ის ერთი სპირალის მიხედვით გადაწერა ანუ ტრანსკრიპცია ეწოდება, მ-რნმ ტრანსკრიპციის შემდეგ ცვლილებას განიცდის (იკუმშება ამოჭრით - სპლაისინგი) და დაკავშირებულია ადენინის განმეორებითი თანამიმდევრობების გრძელ მონაკვეთებთან (პოლიადენილაცია). ამინომჟავათა თანამიმდევრობების სინთეზს რიბოსომებზე ტრანსლაცია ეწოდება, ცილების შემდგომი პოსტსინთეზული მოდიფიკაცია ცნობილია როგორც მაგ. გლიკოზილაცია (გოლ-

ჯის კომპლექსში), ფოსფორილაცია, უბიქვიტინაცია, აცეტილაცია და სხვა.

ბიოლოგიაში აღწერილია პროცესებიც, რომლებიც გენეტიკური ინფორმაციის ექპრესიაზე არაპირდაპირ გავლენას ახდენენ. მათ ეპიგენეტიკური პროცესები ეწოდება და მოიცავს მდგომარეობებს, რომლებიც ახდენენ ნუკლეოტიდებისა და დნმ-ის მესამეული და მეოთხეული სტრუქტურების მოდიფიცირებას და არ გადაეცემა შთამომავლობას მენდელის პოსტულატების მიხედვით. ეპიგენეტიკურ პროცესებს მიეკუთვნება გენომური იმპრინტინგი, ალელების ინტერაქცია, ტრანსგენების ინაქტივაცია, ფუნქციური ჰაპლოიდია, პარენტალური დომინაცია, გენების პოზიციური ჩახშობა და ა. შ. მექანიზმები, რომლებიც აღნიშნულ პროცესებს განაპირობებს, მაგ. როგორცაა დნმ-ის მეთილაცია ან ჰისტონების აცეტილაცია, ჯერ კიდევ საფუძვლიანადაა შესასწავლი.

ქრომატინი ბირთვულ ცილებთან დაკავშირებული ბირთვული დნმ-ია. ქრომატინის ძირითადი ერთეულია ნუკლეოსომა (დაახლოებით 140 წყვილი ფუძე, რომელიც გარს ერტყმის მოლეკულურ ოქტამერს, რომელიც თავის მხრივ შედგება ჰისტონური მოლეკულების ოთხი წყვილით: H-2A, H-2B, H-3, H-4), ნუკლეოსომები ერთმანეთისგან გაცალკეებულია დნმ-ის მონაკვეთებით, რომლებიც H-1 ჰისტონთან დაკავშირებული დაახლოებით 60-100 წყვილი ფუძისაგან შედგება. ქრომატინის სტრუქტურა გენების ექსპრესიის დროს მნიშვნელოვნად იცვლება. ადამიანის გენომის ანალიზმა აჩვენა, რომ ადამიანის დნმ შედგება დაახლოებით 3×10^9 წყვილი ნუკლეოტიდისაგან, რომელიც დაახლოებით 3×10^4 გენს ქმნის, ყოველი ნორმალური სომატური უჯრედი შეიცავს 22 წყვილ აუტოსომურ ქრომოსომას და ერთ წყვილ სასქესო ქრომოსომას - გონოსომას. ჯამში 46 ქრომოსომას.

უმაღლესი ორგანიზმების გენომის სტრუქტურა

ზრდასრული ადამიანის სხეულის დაახლოებით 10^{13} უჯრედიდან თითოეულს აქვს გენომის საკუთარი ასლი ან ასლები, გამონაკლისია სისხლის წითელი უჯრედები, რომლებსაც არ გააჩნიათ სრულად დიფერენცირებული ბირთვი.

გენომი უზრუნველყოფს ორგანიზმის გენეტიკურ უწყვეტობას. ადამიანის გენომი შეიცავს 30000-ზე მეტ განსხვავებულ გენს, რომლებიც აკოდირებენ სტრუქტურულ და ფუნქციურ ცილებს. გენები ლოკალიზებულია ქრომოსომების განსაზღვრულ რეგიონებში მშობლებისაგან მიღებულ ორ ეგზემპლარად, რომლებსაც ალელები ეწოდება. ეს გენები შეადგენს მთლიანი დნმ-ის მხოლოდ 3-5%-ს (დანარჩენი $3,2 \times 10^9$ ნუკლეოტიდური ბაზის წყვილი ქმნის ადამიანის ჰაპლოიდურ გენომს). გენომის უდიდესი ნაწილი, 95%-ზე მეტი, შედგება არაკოდირების დნმ-ის თანმიმდევრობებისგან. ისინი შედგება განმეორებადი თანმიმდევრობებისგან და იყოფა ორ ჯგუფად: ა) გენომის მასშტაბით ინდივიდუალურად გაბნეული მოკლე და გრძელი თანამიმდევრობები და ბ) ერთმანეთის მიმდევრობით განმეორებადი (ტანდემური) თანამიმდევრობები, რომლებიც გვხვდება ე.წ. სატელიტებში, რომლებიც ლოკალიზებულნი არიან ადამიანის ქრომოსომების ცენტრომერებში.

ყველაზე დიდი ცვალებადობა დნმ-ის ზომასა და თანმიმდევრობაში გენომის არაკოდირებულ და განმეორებად რეგიონებში გვხვდება, რასაც დნმ-ის პოლიმორფიზმი ეწოდება. აღწერილია პოლიმორფიზმის ორი ფორმა: ა) წერტილოვანი პოლიმორფიზმი, ის წარმოიქმნება დნმ-ის წერტილოვანი მუტაციების შედეგად, ჩვეულებრივ, ინდივიდუალური ნუკლეოტიდების გაცვლით, რაც იწვევს სხვა ამინომჟავის ჩართვას. ეს მდგომარეობა ჩვეულებრივ გამოვლენილია RFLP (restriction fragment length polymorphism) - შეზღუდვის ფრაგმენტის სიგრძის პოლიმორფიზმის მეთოდის გამოყენებით. ამ ტიპს ზოგჯერ მოიხსენიებენ როგორც ერთი ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმს (SNP -

single nucleotide polymorphism). ზოგიერთმა კვლევამ აღმოაჩინა კავშირი SNP-ის გარკვეულ ფორმებსა და მულტიფაქტორულ დაავადებებს შორის - როგორცაა ჰიპერტენზია ან დიაბეტი. მეორე სახეა ბ) ნუკლეოტიდების განმეორებადი თანამიმდევრობები, რომლებიც დნმ-ში მრავალ ეგზემპლარად გვხვდება. თუმცა, პოპულაციაში, მათი სიგრძე და რაოდენობა განსხვავდება ინდივიდებში. მათი დამემკვიდრება შეესაბამება მენდელის კანონებს.

ადამიანის გენომის გაშიფვრის ამბიციური პროექტი დაიწყო 1984 წელს და წარმატებით დასრულდა 2001 წელს შედეგების გამოქვეყნებით ავტორიტეტულ სამეცნიერო ჟურნალებში, როგორცაა „Nature“ და „Science“. პროექტის მნიშვნელობის გადმოსაცემად საინტერესოა ანალოგიების მოყვანა, მაგალითად, ადამიანის გენომის თანამიმდევრობის მთლიანი სიგრძე 5000 კილომეტრს შეადგენს, რაც დაახლოებით იგივეა, რაც პირდაპირი მანძილი მონრეალიდან ლონდონამდე ან ლოს ანჯელესიდან პანამამდე.

ზოგადი ონკოპათოლოგია

განსაზღვრება

სიმსივნე ქსოვილის ერთობილიობაა, რომელიც ვითარდება ტრანსფორმირებული უჯრედების ავტონომური, არაკორდინირებული და გადაჭარბებული გამრავლების შედეგად. სიმსივნური უჯრედების გამრავლება ანუ პროლიფერაცია სცდება ნორმალური რეგულაციის მექანიზმებს, შეუქცევადია, და გრძელდება დამოუკიდებლად მას შემდეგაც, როცა სტიმული, რომელმაც ეს პროცესი გამოიწვია ან ხელი შეუწყო, აღარ არსებობს. უჯრედების რაოდენობის ზრდა არ არის მხოლოდ სიმსივნური უჯრედის დაყოფის შედეგი, არამედ იმ სიმსივნური უჯრედის უნარისა, დაუსხლტეს უჯრედების ფიზიოლოგიურ სიკვდილს აპოპტოზისა თუ აუტოფაგიის გზით.

სიმსივნეების უმრავლესობა მისი განვითარების ადრეულ ეტაპზე მონოკლონურია, ეს ნიშნავს რომ სიმსივნური ქსოვილის მთელი პოპულაცია აღმოცენდება ერთი უჯრედისაგან, რომელშიც მოხდა თავდაპირველი არალეტალური გენეტიკური დარღვევა, და ეს თვისება შემდგომ გადაეცა სიმსივნური პოპულაციის შვილეულ უჯრედებს. აღნიშნული კლონი უკონტროლო პროლიფერაციის შედეგად თანდათან ვრცელდება და მათი გენომური არასტაბილურობის შედეგად ხდება შემდგომი გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებების დაგროვება, ასე იძენს სიმსივნე აგრესიულ ფენოტიპს და პროგრესირებს. იმის მიუხედავად, რომ სიმსივნე თავდაპირველად მონოკლონური იყო, დროთა განმავლობაში ის ჰეტეროგენული ხდება, ამ პროცესს კლონალური ევოლუცია ეწოდება და სიმსივნის ჰეტეროგენულობის საფუძველს წარმოადგენს.

კლონალური ევოლუციის განმავლობაში სიმსივნური უჯრედები სხვადასხვა თვისებებს იძენენ:

სიმსივნური ზრდის ავტონომია - სიმსივნური უჯრედები რეზისტენტულები ხდებიან უჯრედული ციკლის ფიზიოლოგიური რეგულაციის მექანიზმების და აპოპტოზის მიმართ.

შეუზღუდავი რეპლიკაციური პოტენციალი - მაშინ როცა ჯანმრთელ ქსოვილს მხოლოდ შეზღუდული რეპლიკაციური შესაძლებლობები აქვს და რამდენიმე უჯრედული ციკლის შემდეგ მისი განლევა უჯრედული სენესცენტობისა და აპოპტოზის შედეგად ხდება, ავთვისებიანი სიმსივნური უჯრედები ამ სახით დაბერებას არ განიცდიან და იძენენ შეუზღუდავ რეპლიკაციურ პოტენციალს, ეს მათ „უკვდავობას“, განაპირობებს.

იმუნური ზედამხედველობისგან თავის დაღწევა (გასხლტომა) - სიმსივნურ უჯრედებს აქვთ უნარი დაუსხლტნენ იმუნურ კონტროლს რომელიც მათ ელიმინაციას გამოიწვევდა.

ანგიოგენეზი - საკუთარი მეტაბოლიზმის უზრუნველსაყოფად სიმსივნურ უჯრედებს შეუძლიათ ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციის ინდუქცია და ახალი სისხლძარღვების სწრაფი წარმოქმნა, რომლებიც უზრუნველყოფენ სიმსივნურ ქსოვილს ჟანგბადითა და საკვები ნივთიერებებით.

ენერგეტიკული პარაზიტიზმი - სიმსივნურ უჯრედებს შეუძლიათ თავიანთი ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის იმგვარად რეპროგრამირება, რომ უზრუნველყოფილი იყოს მათი მომატებული მოთხოვნილება. ეს მასპინძლის ორგანიზმის ხარჯზე ხდება. ასეთი ენერგეტიკული პარაზიტიზმი იძლევა შერჩევით უპირატესობას არა მხოლოდ საკვები ნივთიერებების, არამედ სივრცის „მოსაპოვებელ“, შეჯიბრში.

მიგრაცია, ინვაზია და მეტასტაზირება - ავთვისებიან სიმსივნურ უჯრედების აქვთ ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში მიგრაციისა და ინფიტრაციის უნარი. მათ შორის ყველაზე ავთვისებიანს კი აქვს უნარი დატოვოს პირველადი წარმოშობის ადგილი და დააფუძნოს დისტანციური სიმსივნის კერები, რასაც მეტასტაზირება ეწოდება.

თითქმის ყველა სიმსივნე ორი ძირითადი კომპონენტისგან შედგება:

სიმსივნის პარენქიმა - რომელიც შედგება გამრავლებადი სიმსივნური უჯრედებისაგან და მათი ხასიათი განსაზღვრავს სიმსივნის ჰისტოპათოლოგიურ ტიპსა და მის ბიოლოგიურ ქცევას.

სიმსივნის სტრომა - შედგება შემაერთებელი ქსოვილისა და ახლადწარმოქმნილი სისხლძარღვებისაგან, რომლებიც წარმოადგენენ არამარტო მექანიკურ გარემოს სიმსივნური უჯრედებისათვის, არამედ უზრუნველყოფენ სიმსივნურ უჯრედებს ჟანგბადითა და საკვები ნივთიერებებით. მეტიც, პარენქიმისა და სტრომის უჯრედებს შორის მოლეკულურ დონეზე ურთიერთქმედება მნიშვნელოვნად ზემოქმედებს სიმსივნის ზრდაზე, როგორც პოზიტიურად (მისი დაჩქარებით), ისე ნეგატიურად (სიმსივნის სტრომის მიერ უზრუნველყოფილ იმუ-

ნურ რეაქციას შეუძლია სიმსივნის ზრდის შენელება ან სრულიად გაჩერება).

სიმსივნის წარმოშობის თეორია

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სიმსივნე თავდაპირველად მონოკლონურ პროლიფერაციით ხასიათდება, თუმცა, სიმსივნეების უმეტესობა კლონური ევოლუციის წყალობით ჰეტეროგენული ხდება. დღესაც არ არის ბოლომდე გასაგები უჯრედების დიფერენცირების რომელი დონეა კანცეროგენეზის პროცესის დაწყების პირველადი სამიზნე.

არსებობს სიმსივნური უჯრედების წარმოშობის ორი ძირითადი თეორია:

დედიფერენციაციის თეორია (სიმსივნის სტოქასტური ზრდის თეორია). ამ ადრეული, საზოგადოდ მიღებული თეორიის მიხედვით, კანცეროგენეზის საწყისი პროცესი ხდება დიფერენცირებულ უჯრედებში ან ამ უჯრედების გვიან წინამორბედებში. ასეთმა უჯრედებმა სიმსივნური უჯრედის მახასიათებლები რომ შეიძინონ, მათ უნდა გაიარონ დედიფერენციაციის პროცესი, რომლის დროსაც აღნიშნულ უჯრედებში აღდგება ის თვისებები, რომლებიც ონტოგენეზური განვითარების პროცესში განილია, განსაკუთრებით გამრავლების უნარი. ამ თეორიის თანახმად, ყველა სიმსივნური უჯრედი არის ექვიპოტენტური (თანაბარი) და მათი გაყოფის შედეგად წარმოიქმნება შემდგომი ექვიპოტენტური უჯრედები. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, პირველადი სიმსივნისა და შემდგომი მეტასტაზის ყველა უჯრედი პირველი სიმსივნური უჯრედის თითქმის იდენტური „კლონი“ უნდა იყოს და ყველა ასეთ უჯრედს უნდა შეემლოს შესაბამის პირობებში სიმსივნის წარმოშობა.

სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების თეორია (სიმსივნის ზრდის იერარქიული თეორია). სულ ახლახანს ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ სიმ-

სივნიის უჯრედების დიდი პოპულაციიდან სხვა სიმსივნის წარმოქმნა შეუძლია მხოლოდ მათ ძალიან მცირე ნაწილს. ამიტომ დაიწყო საუბარი ე.წ. ღეროვანი უჯრედების - CSC (cancer stem cells - კიბოს ღეროვანი უჯრედები) შესახებ. ეს უჯრედები იმ ფიზიოლოგიური ღეროვანი უჯრედების მსგავსია, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან არასიმსივნური ქსოვილის ფიზიოლოგიურ რეგენერაციასა და რეპარაციაზე. ამ დასკვნების მიხედვით, კანცეროგენეზის დაწყების სამიზნე სწორედ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედი და სიმსივნე შემდგომში თავისი გამრავლების უნარს ინარჩუნებს მხოლოდ ამ უჯრედული უმცირესობის დახმარებით. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები იზიარებენ ფიზიოლოგიური ღეროვანი უჯრედების მახასიათებლებს, მათ აქვთ თვითგანახლების უნარი ასიმეტრიული რეპლიკაციით, რის შედეგადაც წარმოიშობა ერთი დიფერენცირებული და ერთი არადიფერენცირებული უჯრედი, დიფერენცირების უნარი სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად და, რაც მთავარია, განმეორებადი და შეუზღუდავი დაყოფის უნარი. ამასთან, მათ აქვთ (სხვა, სიმსივნის მუდმივად დაყოფადი უჯრედების პოპულაციისაგან განსხვავებით) ასევე მონაცვლეობით დაყოფის ან მოსვენებულ მდგომარეობაში დარჩენის უნარი.

სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები პირველად ლეიკემიებში აღწერეს, და შემდეგ თანდათან აღმოაჩინეს ბევრ სხვა სახეობის სიმსივნეში. მათ მიმართ განსაკუთრებული ინტერესი გამომდინარეობს იქიდან, რომ ისინი, მეტად სავარაუდოდ, იქნებიან სწორედ ის უჯრედები, რომლებზეც იქნება ფოკუსირებული სიმსივნის მკურნალობა მომავალში. აღმოჩნდა რომ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები ბევრად უფრო მდგრადია დასხივებისა და ზოგიერთი ციტოსტატიკური სამკურნალო პრეპარატის მიმართ, რადგან კონვენციური ონკოლოგიური თერაპია მიმართულია სწორედ დაყოფადი უჯრედის წინააღმდეგ, მაშინ როცა „არაღეროვანი“ სიმსივნური უჯრედები განუწყვეტლივ იყოფიან, სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები მხოლოდ ხანდახან იყოფიან, ამიტომ სიმსივნე, რომელიც ონკოლოგიური თერაპიით სრულად გა-

ნადგურდა, შეიძლება ხელახლა გაიზარდოს მცირე რაოდენობით გადარჩენილი სიმსივნური ღეროვანი უჯრედებისგან. ზოგიერთი ტიპის სიმსივნურ ღეროვან უჯრედს ასევე შეუძლია დასხივებითა და ციტოსტატიკებით გამოწვეული დნმ-ის დაზიანების ეფექტური გასწორება ისევე სიმსივნის სასარგებლოდ.

ეს ცოდნა გვეხმარება ორგანიზმში სიმსივნის პერსისტენციის ნაწილობრივ მაინც ასახსნელად. თუ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედი არ არის მკურნალობით სრულად ელიმინირებული, ისინი რეციდივის წყარო ხდებიან. მორეციდივე სიმსივნეები მკურნალობის მიმართ მეტად რეზისტენტულები არიან.

მეტასტაზური სიმსივნე საბოლოო ეტაპზე მდგრადია პრაქტიკულად ყველა სისტემური თერაპიის მიმართ და ყოველწლიურად მთელ მსოფლიოში კლავს 10 მილიონზე მეტ ადამიანს. ეს მკურნალობის მიმართ წინააღმდეგობის საერთო მექანიზმზე მიუთითებს, რომელიც ონკოლოგიურ პაციენტებში ვითარდება და არ არის კავშირში კანცეროგენუზის გამომწვევ მექანიზმებთან ან იმ ქსოვილის ტიპთან, რომელშიც სიმსივნე განვითარდა. თერაპიული რეზისტენტობა ვითარდება სიმსივნური უჯრედების გენეტიკური ჰეტეროგენულობის საფუძველზე, რომელიც ისეთი სტოქასტური შემთხვევების დაგროვების შედეგია, როგორცაა, მაგალითად, გენეტიკურად არასტაბილური ანეუპლოიდური ბირთვები. კლასიკური შეხედულების მიხედვით, რეზისტენტობა ყოველი ახალი და განსხვავებული თერაპიის მიმართ დამოკიდებულია თუნდაც ერთი უჯრედის დონეზე მომხდარ შესაბამის მუტაციაზე. ახალი მოდელის მიხედვით, ნაწილობრივ რეზისტენტულ უჯრედულ კლონებში განვითარებული გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ადაპტაციური ცვლილებების კოპერაციას მივყავართ ინჰიბიტორების მიმართ საფეხურებრივ, მულტიფაქტორულ ადაპტაციასთან. მნიშვნელოვანია კიბოს ღეროვანი უჯრედების როლი და განსაკუთრებით თერაპიისადმი რეზისტენტული კიბოს ღეროვა-

ნი უჯრედების მცირე სუბპოპულაცია რომლებიც დასაბამს აძლევენ მორეციდივე, მკურნალობისადმი რეზისტენტულ უჯრედულ კლონს.

მოლეკულური კანცეროგენეზის ძირითადი კონცეფცია

პირველი სიმსივნური უჯრედის წარმოშობის საფუძველი ამ უჯრედის გენომის საწყისი, არალეტალური მუტაციაა. დღეისათვის კარგადაა ცნობილი რომ სიმსივნური უჯრედის არარეგულირებული ზრდა გენთა სხვადასხვა ჯგუფების სომატური მუტაციების თანდათანობითი დაგროვების შედეგია. ამ გენთა ჯგუფებს მიეკუთვნება: უჯრედული ციკლისა და დიფერენციაციის მაკონტროლებელი გენები (პროტონკოგენები და სუპრესორი გენები).

აპოპტოზის მარეგულირებელი გენები

ამ ჯგუფს მიეკუთვნება გენები, რომელთა ვალია გენომის მთლიანობის შენარჩუნება, ეს ეგრეთწოდებული მუტატორი გენებია, რომლებიც დნმ-ის რეპარაციაზე არიან პასუხისმგებელნი. აღნიშნული გენების სომატური მუტაცია სხვადასხვა ენვირონმენტალური (გარემოში არსებული) მუტაგენების, ქიმიური კანცეროგენებისა თუ გამოსხივების, ასევე ენდოგენური ფაქტორების (მაგალითად, ჟანგადის თავისუფალი რადიკალების) ზემოქმედების შედეგია. თუმცა, უფრო ხშირად, ასეთი მუტაციები სპონტანურად, დნმ-ის რეპლიკაციის დროს დაშვებული შეცდომების და მათი გასწორების მექანიზმების დარღვევის შედეგია.

სპონტანური მუტაცია ადამიანის სიცოცხლის მანძილზე ხშირად ხდება, გამოთვლილია, რომ ადამიანის სიცოცხლის მანძილზე ორგანიზმის უჯრედებში 10^{17} რაოდენობის მიტოზი ხდება, რომლის დროსაც წარმოქმნილ დნმ-ში ინკორპორირდება დაახლოებით 10^{26} ნუკლეოტიდი. ამ პროცესში ბუნებრივად ხდება შეცდომები. შეცდომათა უმრავ-

ლესობა სწორდება ან/და უჯრედის ფუნქციაზე გავლენას არ ახდენს, ან უჯრედული ციკლის შიდა საკონტროლო მექანიზმების საშუალებით ელიმინირდება აპოპტოზის გზით, ან კიდევ ასეთ უჯრედს იმუნური სისტემა ამოიცნობს და შემდგომში კლავს მას. ამგვარად, მუტაგენურობა ამავდროულად კანცეროგენულობას არ ასახავს. თუმცა, თუ კი მოხდება არალეტალური მუტაცია, რომელიც ზეგავლენას მოახდენს უჯრედის ზრდისა და თუ გენომის მთლიანობის მკონტროლებელ გენებზე, შეიძლება მოხდეს მოპროლიფერაციე კლონის წარმოშობა, რომელსაც არასიმსივნურ უჯრედებთან შედარებით შერჩევითი უპირატესობა აქვთ.

სიმსივნეთა წარმოშობის ალწერილი მექანიზმი, რომელიც სომატურ მუტაციებს მოიცავს, გაცილებით უფრო ხშირია და ასე წარმოშობილ სიმსივნეებს სპორადული სიმსივნეები ეწოდება. შედარებით ნაკლებ შემთხვევებში იგივე მუტაცია გერმინალური ხაზით მემკვიდრდება (გერმინალური მუტაცია) - ამ შემთხვევაში ვითარდება სიმსივნის წარმოშობის მემკვიდრული წინასწარგანწყობა რაც საფუძვლად უდევს ოჯახურ (დამემკვიდრებულ) სიმსივნეებს.

სიმსივნეებში გენების აქტივაციის და ინაქტივაციის მექანიზმები

გენეტიკურ კანცეროგენეზში ორი ტიპის გენთა ჯგუფი მონაწილეობს, ესენია ონკოგენები და სიმსივნის სუპრესორი გენები. ონკოგენებს შეუძლიათ სიმსივნური ზრდის წამოწყება ან მათი გადაჭარბებული ექსპრესიით (აქტივაციით) სიმსივნის პოტენცირება. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება ძირითადად პროტოონკოგენები, აპოპტოზის მაინჰიბირებელი გენები, ასევე გენები, რომლებიც ხელს უწყობენ ანგიოგენეზს, ინვაზიური ზრდასა და მეტასტაზირებას.

გენთა მეორე ჯგუფი (სუპრესორი გენები) სიმსივნის ზრდასა და პროგრესიას ხელს თავიანთი დაქვეითებული ან ნულოვანი ექსპრესიით უწყობენ. ამ ჯგუფს მიეკუთვნება სიმსივნის სუპრესორი გენები,

პროაპოპტოზური გენები, დნმ-ის რეპარაციაში მონაწილე გენები და სხვა. სხვადასხვა გენების აქტივაცია ან სუპრესია დიდწილად სასიგნალო გზების კომპლექსური ურთიერთქმედების შედეგია.

საკვანძო სასიგნალო გზები და სიმსივნეების მოლეკულური პათოგენეზი

MAP კინაზური (MAPK) გზა

MAP კინაზური (MAPK) გზა ინიცირდება, როცა თროზინკინაზის რეცეპტორი (RTK, ეს რეცეპტორი მონაწილეობს ასევე PI3K სასიგნალო გზის აქტივაციაშიც) უკავშირდება შესაბამის ლიგანდს. ეს ააქტიურებს RTK-ს ინტრაციტოპლაზმურ ნაწილს, რასაც მივყავართ RAS ცილის ფოსფორილაციასა და აქტივაციასთან, რომელიც თავის მხრივ ააქტიურებს RAF-ს, MEK-სა და ERK-ს. ERK ეფექტორი მოლეკულაა, რომელიც ტრანსკრიპციულ ცვლილებებს და ზრდის პრომოციას იწვევს. გამააქტივებელი მუტაციები შეიძლება მოხდეს რეცეპტორულ გენებში (EGFR, HER2) ან გენებში, რომლების უჯრედშიდა კომპონენტებს აკოდირებენ (RAS, RAF, MEK, ERK).

PI3K/PTEN გზა

ფოსფატიდილინოზიტოლ 3-კინაზის (PI3K) აქტივაცია იწყება როცა (1) RTK-ები ლიგანდს უკავშირდება იგივე მექანიზმით, როგორითაც ეს MAP-კინაზური გზის შემთხვევაში ხდება ან (2) იმ შემთხვევაში, თუ რეცეპტორი G protein-coupled receptors (GPCRs) უკავშირდება ლიგანდს. PI3K აკატალიზებს ფოსფატიდილინოზიტოლ ბიფოსფატის (PIP₂) ტრიფოსფატად გარდაქმნას (PIP₃), როცა PTEN აკატალიზებს PIP₃-ის უკან, PIP₂-ად კონვერსიას. ამის გამო, PI3K და PTEN ამ სასიგნალო გზებში უშუალო ანტაგონისტები არიან. PIP₃ ააქტიურებს რამდენიმე ცილას, მათ შორის AKT-ს, რომელიც ეფექტორის როლს

ასრულებს TP53 ღერძთან და სხვა მოლეკულებთან ურთიერთქმედებისას. TSC1 და TSC2 AKT-ის აქტივაციის ინჰიბიტორები არიან, mTOR კი მისი პრომოტორია. აქედან გამომდინარე, TSC1 და TSC2 ხდებიან PTEN-ის მოკავშირეები PI3K-ის ანტაგონიზმისათვის, რომელიც თავის მხრივ AKT-სა და mTOR-ზე რეაგირებს. PIK3 ცილას PIK3CA გენი აკოდირებს, მისი მუტაცია ნანახია პროსტატის, ძუძუს, ენდომეტრიუმისა და კოლორექტული სიმსივნეების დროს. PTEN გენის მუტაცია ხშირია ცნს-ის კანის, ენდომეტრიუმის სიმსივნეებში.

Wnt სასიგნალო გზა

ეს გზა (დანართი 1) კომპლექსური სისტემაა რომელიც არეგულირებს β -კატენინის ინტრაციტოპლაზმურ დონეს. როცა β -კატენინი აკუმულირდება უჯრედში, ის იწვევს ისეთი გენების ტრანსკრიპციას, როგორცაა MYC, CCND1 და სხვა, რომლების მონაწილეობენ უჯრედის პროლიფერაციაში. β -კატენინის დეპლაციის (განღვრის) შემთხვევაში პროლიფერაცია ინჰიბირდება. β -კატენინის ციტოპლაზმაში დეგრადაციას ახდენს ცილების კლასტერი, ე.წ. „დესტრუქციის კომპლექსი“, რომელიც შედგება APC, AXIN1, CK1 და GSK3 β ცილებისაგან. როცა ეს კომპლექსი ინტაქტურია, β -კატენინი სწრაფად დეგრადირდება, თუმცა, როცა Wnt ლიგანდი უკავშირდება უჯრედის ზედაპირზე ლოკალიზებულ “frizzled” რეცეპტორს, მისი ციტოპლაზმური დომენი იწვევს დესტრუქციული კომპლექსის დაშლას, რაც განაპირობებს β -კატენინის ციტოპლაზმურ აკუმულაციას და ბირთვული ტრანსკრიპციის გააქტივებას, რისი შედეგიცაა გაზრდილი პროლიფერაციული აქტივობა. არსებობს ამ სასიგნალო გზის კანონიკური და არაკანონიკური ვარიანტები.

TGF- β /SMAD4 სასიგნალო გზა

დღეისათვის ცნობილია, რომ ამ სასიგნალო გზას ტუმორიგენეზში ორმაგი როლი აქვს, საწყის სტადიაზე ის მოქმედებს როგორც სიმსივნის სუპრესორი, მოგვიანებით კი როგორც მისი პრომოტორი. ეს გზა

მარტივია, თუმცა სხვა სასიგნალო გზების კომპლექსური ზემოქმედების სამიზნეა. ის ლიგანდის TGF- β -რეცეპტორთან შეკავშირებით იწყება, რომელიც რეცეპტორის ციტოზოლურ დომენზე არსებულ SMAD2/SMAD3 დიმერს ააქტიურებს. გააქტივებული SMAD2/3 კმნის კომპლექსს SMAD4-თან, ეს SMAD2/3/4 კომპლექსი კი აღწევს ბირთვში და გენების ტრანსკრიპციაზე ახდენს გავლენას. SMAD2/3/4-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი გენები ძირითადად აპოპტოზისა და პროლიფერაციის პროცესებში მონაწილეობენ, თუმცა, ტრანსკრიპციული ზეგავლენის ბალანსი სიმსივნის საწყის სტადიაზე მოქმედებს როგორც ზრდის სუპრესორი, გვიან სტადიაზე კი როგორც ზრდის მასტიმულირებელი.

სიმსივნის პრომოტორი გენები

სიმსივნის პრომოტორი გენები აქტიურ მდგომარეობაში ტუმორიგენების ხელშემწყობნი არიან. ველური ტიპის (The wild-type) ანუ არამუტირებულ გენს პროტონკოგენი ეწოდება, მუტანტურ ალელს კი ონკოგენი. მათი მოქმედება დომინანტურია, რაც იმას ნიშნავს, რომ გასააქტიურებლად მხოლოდ ერთი “hit” (დარტყმა) ანუ მუტაციაა საჭირო.

პროტონკოგენების აქტივაცია წერტილოვანი მუტაციების (მაგ. KIT, RAF, RAS, EGFR გენების შემთხვევაში), გადაადგილებების (მაგ. ALK1, ROS1 გენების შემთხვევაში), ან ამპლიფიკაციის (მაგ. HER2-ის შემთხვევაში) შედეგია.

RAS ონკოგენი

ამ გენთა ოჯახიდან ადამიანის გენეტიკური ნაკრებისათვის დამახასიათებელია KRAS, HRAS და NRAS გენები. ფუნქციის მომპოვებელი, ე.წ. „gain of function” ანუ გამააქტივებელი მუტაცია საფუძვლად ედება კონსტიტუციურად აქტიურ RAS ცილას, რომელიც განუწყვეტლივ

ამუშავებს MAP-კინაზურ გზას. ასეთი მუტაციები ჩვეულებრივ მე-12 და მე-13 კოდონის წერტილოვანი მუტაციების შედეგია. შერწყმული გენი KRAS-UBE2L3 პროსტატის კარცინომისთვისაა უნიკალური. RAS მუტაცია ასევე ცენტრალურ გენეტიკურ დარღვევად ითვლება პანკრე-ასის ადენოკარცინომის ტუმორიგენეზში (შემთხვევათა 80%-ზე მეტი), ხშირია კოლორექტული (40%) და ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი (30%) კარცინომების შემთხვევაშიც. მსხვილ ნაწლავში RAS მუტაცია გვხვდება როგორც ადენომაში, ისე კარცინომაში. RAS მუტაციის არსებობას კოლორექტულ კარცინომაში პრედიქციული მნიშვნელობა აქვს და ახდენს EGFR კინაზის ინჰიბიტორებზე, ცეტუქსიმაბსა (cetuximab) და პანიტუმუმაბზე (panitumumab) რეზისტენტობის წინასწარ განსაზღვრას. ფილტვის ქსოვილში RAS მუტაცია ძირითადად არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს შემთხვევებში გვხვდება, ასოცირდება სიგარეტის მოხმარებასთან და EGFR, ALK და ROS1 თორიზინ კინაზების ინჰიბიტორების მიმართ რეზისტენტობის განსასაზღვრად გამოიყენება.

BRAF ონკოგენი

ამ გენის ყველაზე ხშირი გამააქტივებელი მუტაცია, V600E, გვხვდება მრავალ სიმსივნეში, მაგალითად, თმის უჯრედების (hairy cell) ლეიკემიაში (თითქმის 100%-ში), ფარისებრი ჯირკვლის პაპილარულ კარცინომაში (კლასიკური ვარიანტის 70%-ში), ნევუსსა და მელანომაში (50% ორივე შემთხვევაში), კოლორექტულ კარცინომაში (15%-ში, განსაკუთრებით კი სპორადულ MSI-high სიმსივნეებში), არაწვრილუჯრედოვან ფილტვის კიბოში (1-2%-ში). KIAA1549-BRAF შერწყმული გენი დამახასიათებელია პილოციტური ასტროციტომისათვის.

EGFR ონკოგენი

ყველაზე ხშირი გამააქტივებელი მუტაციაა მე-18-დან 21-ე ეგზონამდე ლოკალიზებული წერტილოვანი მუტაცია. EGFR მუტაციები დასავლური ქვეყნების პოპულაციის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს 10-15%-ს ახასიათებს, 40% კი აზიურ პოპულაციას, გვხვდება ძირითადად

არამწვევლ ქალებში და ადენოკარცინომაში. მე-20 ეგზონის T790M მუტაცია EGFR ინჰიბიტორების მიმართ რეზისტენტობას განსაზღვრავს. EGFR გენი კოლორექტულ სიმსივნეში ძირითადად არამუტირებულია EGFR ინჰიბიტორების ეფექტურობის მიუხედავად არამუტაციური RAS-ის მქონე პაციენტებში. გლიობლასტომაში EGFR ამპლიფიკაციის გზით აქტიურდება.

HER2 ონკოგენი

HER2 გენი EGFR-სთან მჭიდრო კავშირში მყოფ რეცეპტორ თიროზინ კინაზას აკოდირებს, ორივე ErbB რეცეპტორების ოჯახის წარმომადგენელია. HER2 გენის აქტიურობა მის ამპლიფიკაციასთანაა კავშირში სარძევე ჯირკვლის, კუჭის, გასტროეზოფაგეალური შეერთების ადენოკარცინომების 15-30% შემთხვევაში.

MYC ონკოგენი

Myc ტრანსკრიპციის ფაქტორების ოჯახი მოიცავს ოთხ წევრს: C-Myc, N-Myc, L-Myc და S-Myc, რომლებიც ქმნიან ჰეტეროდიმერებს Max ცილასთან და ერთობლივად ასტიმულირებენ ტრანსკრიპციას. Myc ცილები მრავალი სასიგნალო გზის ეფექტორებიც არიან. Myc ცილის მომატებული ექსპრესია მრავალი ტიპის სიმსივნისათვისაა დამახასიათებელი, თუმცა მექანიზმები შეიძლება განსხვავებული იყოს. ზოგიერთ სიმსივნეში სასიგნალო გზები მის სტაბილიზაციას ახდენენ, ჭარბი ექსპრესია კარცინომებში მისი ამპლიფიკაციის, ლიმფომებში კი ტრანსლოკაციების შედეგია.

სიმსივნის სუპრესორი გენები

ამ ჯგუფს ის გენები მიეკუთვნება, რომელთა ინაქტივაციაც ტუმორიგენეზის განმსაზღვრელია. მოქმედება რეცესიულია ანუ კნუდსენის ჰიპოთეზის მიხედვით, საჭიროა ორი „დარტყმა“. სიმსივნის სუპრესო-

რი გენები ორი ტიპისაა: „მზრუნველი“ გენები და „კარიბჭის“ გენები (caretaker genes and gatekeeper genes). კარიბჭის გენები პროლიფერაციას აკონტროლებენ ზრდის ინჰიბიციის (APC), უჯრედული ციკლის კონტროლის (RB), ან აპოპტიზის ინიცირების გზით (TP53). მზრუნველი გენები დნმ-ის მთლიანობას უზრუნველყოფენ ე.წ. შეუსაბამობათა გასწორების (mismatch repair) გზით (ეს გენებია MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ან ორჯაჭვიანი წყვეტების (double-stranded breaks) გასწორების გზით (ეს გენებია BRCA1, BRCA2). მზრუნველი გენების მუტაციებს თავის მხრივ არ გააჩნიათ ტუმორიგენული პოტენციალი, თუმცა ინაქტივაცია იწვევს სხვა დამატებით მუტაციებს შესაძლო ტუმორიგენული პოტენციალით.

სიმსივნის სუპრესორი გენების ინაქტივაცია წერტილოვანი მუტაციების, დელეციების (ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა) ან პრომოტორების მეთილაციით ხდება.

APC და CTNNB1 გენები

APC (adenomatous polyposis coli) გენის პროდუქტის ფუნქცია β-კატენინის ინაქტივაციაა, რომელიც CTNNB1 გენის პროდუქტია. β-კატენინის უჯრედში დაგროვება პროლიფერაციის ხელშემწყობია. β-კატენინი APC-რეგულაციას შეიძლება ორი გზით დაუსხლტეს: (1) APC-ს ფუნქციის დაქვეითება ან დაკარგვა, რომელიც APC გენის დელეციის შედეგია, ან (2) β-კატენინის APC-ს მიმართ სენსიტიურობის არქონა, რომელიც CTNNB1 გენის წერტილოვანი მუტაციების შედეგია. APC-ს დაკარგვა მონაწილეობს სპორადული კოლორექტული კარცინომების შემთხვევათა უმრავლესობის პათოგენეზში, ასევე სხვადასხვა დესმოიდების პათოლოგიაში, ქმნის გენეტიკურ საფუძველს ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზის (familial adenomatous polyposis - FAP) და სხვა მონათესავე მდგომარეობებისათვის (ნაკლოვანი FAP, გარდნერის სინდრომი, ტურკოს სინდრომი). CTNNB1 მუტაცია ცნობილია წვრილი ნაწლავის ადენოკარცინომის, დესმოიდების, ადამან-

ტინომური კრანოფარინგიომის და ნაწილობრივ ღვიძლის ადენომის მოლეკულურ პათოგენეზში.

TP53 გენი

TP53 ცილას ორი ძირითადი ფუნქცია აქვს: (1) ის ახდენს უჯრედული ციკლის შეჩერებას Rb ცილასთან ინტერაქციის გზით და (2) ის იწვევს აპოპტოზს დნმ-ის დაზიანების გამოვლენისას (დნმ-ის დაზიანება აქტიურებს TP53-ს და იწვევს უჯრედის აპოპტოზურ სიკვდილს). TP53 მუტაციასთან ასოცირებული სხვადასხვა ორგანოს მრავალი სიმსივნეა ცნობილი. TP53-ს ჩანასახოვანი მუტაცია ლი-ფრაუმენის სინდრომის საფუძველია.

RB1 გენი

Rb ცილა ტრანსკრიპციის ინჰიბიციასა და უჯრედული ციკლის S ფაზაში შესვლის პრევენციას ახდენს. ის E2F ტრანსკრიპციის ფაქტორის ინჰიბიციის გზით მოქმედებს. პირიქით, Rb-ს დაკარგვა იწვევს E2F-ს ინაქტივაციას, რომელსაც მიყვავართ ტრანსკრიპციასა და S ფაზის წამოწყებასთან. Rb ცილის დაქვეითებული აქტივობა RB1 გენის მუტაციის შედეგი შეიძლება იყოს. RB1-ის ჩანასახოვანი ინაქტივაცია რეტინობლასტომის, მოგვიანებით ასაკში კი ოსტეოსარკომის, რბილი ქსოვილების სარკომის და მელანომის განვითარებას განაპირობებს. RB1-ის სომატური მუტაციები ნანახია სარძევე ჯირკვლის კიბოს, წვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს, უროთელური კარცინომის და გლიობლასტომის შემთხვევათა ნაწილში. Rb ცილის დაქვეითებული ფუნქცია მის აქტივაციაში (დეფოსფორილირება) და ინაქტივაციაში (ფოსფორილირება) მონაწილე სხვა ცილების ალტერაციის შედეგიც შეიძლება იყოს, ასეთებია p16, CCND (cyclin) და CDK4. აღსანიშნავია, რომ HPV E7 გენის პროდუქტი ასევე იწვევს Rb-ს პირდაპირ ინაქტივაციას. როცა CDK4, CCND ან E7 იწვევს Rb-ის ინაქტივაციას, უჯრედში ხდება p16-ის დაგროვება.

P16 გენი

P16-ის სომატური მუტაციები მრავალ სიმსივნეშია შესწავლილი, მათ დიდ ნაწილს წარმოადგენს პანკრეასის ადენოკარცინომის უმრავლესობა და საყლაპავის ადენოკარცინომისა და გლიობლასტომის მცირე ნაწილი.

BRCA1 და BRCA2 გენები

BRCA1 (17q21) და BRCA2 (13q12) გენები სიმსივნის სუპრესორი მზრუნველი ჯგუფის გენებია. მათი ნორმალური ფუნქციაა დნმ-ის ორჯაჭვიანი წყვეტების რეპარაცია. ძუძუსა და საკვერცხის კიბოს ოჯახური შემთხვევები სწორედ BRCA1 და BRCA2 გენების მუტაციებს უკავშირდება და მაგალითად, ძუძუს კიბოს საერთო შემთხვევათა 10%-ს შეადგენს. BRCA1 და BRCA2 სომატური მუტაციები სპორადული ძუძუს კიბოს მცირე შემთხვევებში გვხვდება.

SMAD4 (DPC4) გენი

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, TGF- β /SMAD4 სასიგნალო გზას თავდაპირველად სიმსივნის სუპრესორული როლი აქვს. SMAD4-ის მუტაცია პანკრეასის ადენოკარცინომების შემთხვევათა 90%-ის ადრეული კანცეროგენეზის სტადიაზეა აღმოჩენილი, ასევე ხშირია ნაწლავისა და კუჭის კიბოს შემთხვევებში, მცირეა ფილტვის, თავისა და კისრის, ძუძუსა და პროსტატის კიბოს შემთხვევებში.

JAK-STAT გენები

ეს სასიგნალო გზა ციტოკინური რეცეპტორებით აქტიურდება. STAT უჯრედშიდა კინაზაა. რეცეპტორთან შეკავშირება იწვევს STAT-ის ფოსფორილირებით აქტივაციას, რომელიც ქმნის დიმერებს, გადამინაცვლებს ბირთვში და ზემოქმედებს ტრანსკრიპციის პროცესზე. JAK2-ის მუტაციები ძირითადად მიელოპროლიფერაციებისთვისაა დამახასიათებელი.

უჯრედული ციკლი და მისი რეგულაცია

უჯრედული ციკლის რეგულაციაში მონაწილე გენების ნაწილი განვიხილეთ სასიგნალო გზების, ონკოგენებისა და სიმსივნის სუპრესორი გენების განხილვისას, ამ თავში განხილული იქნება გენომის არასტაბილურობა და მისი სტაბილურობის მექანიზმები.

გენომის არასტაბილურობა

დნმ მუდმივად განიცდის ენდოგენური და ეგზოგენური ფაქტორების ზემოქმედებას, მათ წინააღმდეგ ევოლუციურად შემუშავდა დაცვის რამდენიმე სისტემა, ე.წ. პასუხი დნმ-ის დაზიანებაზე (DNA damage response, DDR). ამ სისტემის ნაწილია დნმ-ის დაზიანების აღმოჩენა, სიგნალიზაცია და გასწორება.

დნმ-ის რეპარაციის მთავარი მექანიზმებია: რეპლიკაციის პროცესის დროს შეცდომითი დაწყვილების (MMR- mismatch repair) გასწორება; ულტრაიისფერი გამოსხივების შედეგად მიღებული დაზიანებული დნმ-ის (მაგ. პირიმიდინული დიმერების) გასწორება, ე.წ. ნუკლეოტიდების ექსციზიური რეპარაცია (nucleotide excision repair - NER); დნმ-ის ერთჯაჭვიანი წყვეტების გასწორება დაზიანებული და მოდიფიცირებული ფუძეების მოშორებითა და მათი სწორი ფუძით ჩანაცვლებით (BER – base excision repair); ასევე დნმ-ის ორჯაჭვიანი წყვეტის გასწორება (ჰომოლოგიური რეკომბინაცია და ბოლოების არაჰომოლოგიური გადაბმა, ე.წ. არაჰომოლოგიური ბოლოების შეერთება). დნმ-ის დაზიანებაში მონაწილე გენთა პროდუქტების უფუნქციობა სიმსივნის წარმოშობის წინაპირობაა, თუ ეს მოვლენა დამემკვიდრებულია, მაშინ საქმე გვაქვს მემკვიდრულ წინასწარგანწყობასა და ოჯახურ შემთხვევებთან. ზოგიერთი ქვემოთჩამოთვლილი დაავადება და მდგომარეობა სიმსივნური დაავადების წინამორბედი მძიმე კლინიკური მდგომარეობების წინაპირობაა. ასეთია მაგალითად, ლინჩის სინდრომი, BRCA1/2 გენების მუტაციებთან დაკავშირებული სხვადასხვა მდგომარეობები და პიგმენტური ქსეროდერმა.

ლინჩის სინდრომი, იგივე მემკვიდრული არაპოლიპოზური კოლორექტული კარცინომა, ავტოსომური დომინანტური მემკვიდრული დაავადებაა, რომლის საფუძველია MMR პროცესში მონაწილე რომელიმე გენის გერმინალური მუტაცია. ლინჩის სინდრომის მქონე პაციენტებისათვის დამახასიათებელი ყველაზე ხშირი სიმსივნეა კოლორექტული კარცინომა, აქვთ ენდომეტრიუმის, კუჭის, წვრილი ნაწლავის, საკვერცხის, თირკმლის ფიალის და შარდსაწვეთის კარცინომის, ასევე ტვინისა და კანის სიმსივნეების განვითარების მაღალი რისკი. კოლორექტული კარცინომების 3% სწორედ ლინჩის სინდრომთან ასოცირდება. მნიშვნელოვანია ის, რომ ამ სინდრომისათვის არ არის დამახასიათებელი პრეკანცეროზული მდგომარეობები, რომლებიც მოგვცემდა დიაგნოზის საშუალებას ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებამდე, განსხვავებით, მაგალითად ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზისაგან. ლინჩის სინდრომის დროს სიმსივნე ვითარდება არაპოლიპოზური ეპითელისაგან, მისი დიაგნოზი ხშირად ჩამოყალიბებული სიმსივნის აღმოჩენის ან სხვა გენეტიკური კვლევის დროს ხდება.

ფიზიოლოგიურად MMR გენების მაკოდირებელი ცილები ფუნქციურ კომპლექსებად ყალიბდებიან და ქმნიან MSH2-MSH6 და MLH1-PMS2 ჰეტეროდიმერებს. პირველი დიმერი დაზიანებებს ამოიცნობს და დაზიანების შესახებ აცხობინებს, მეორე კი შეცდომას ასწორებს. ამავე დროს, მონაწილეობენ უჯრედული ციკლის შეჩერებასა და აპოპტოზის ინდუქციაში. თუ გენის ორივე ალელის ინაქტივაციის შედეგად რომელიმე ცილა არაფუნქციურია, მოხდება დიდი რაოდენობის მუტაციების დაგროვება მთელს გენომში, რითაც საგრძნობლად იზრდება სიმსივნეების განვითარების რისკი. ასეთი სიმსივნეები დნმ-ის სპეციფიური დაზიანებითაც გამოირჩევიან, აქვთ მაღალი მიკროსატელიტური არასტაბილურობა. მიკროსატელიტების ნუკლეოტიდების განმეორებადი თანამიმდევრობებისაგან შექმნილი დნმ-ის მონაკვეთებია, რომლებიც გენომში მრავლად გვხვდება. მათი სიგრძე ერთ ინდივიდში მუდმივია, სხვადასხვა ინდივიდებში კი განსხვავებული.

მიკროსატელიტური თანამიმდევრობები დნმ-ის რეპლიკაციისას ადვილად ზიანდება, და ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში ადვილადაც სწორდება, მაგრამ თუ MMR სისტემა არაფუნქციურია, მიკროსატელიტების სიგრძე ერთ ინდივიდში ცვალებადი ხდება, რასაც მიკროსატელიტური არასტაბილურობა ეწოდება. ეს მდგომარეობა ეპიგენეტიკური ცვლილებების, კერძოდ კი MLH1 გენის პრომოტორის მეთილაციის შედეგად შეიძლება იყოს. ასეთ შემთხვევაში გენეტიკური რისკების მომავალ თაობაზე გადაცემა გამორიცხულია.

ლინჩის სინდრომის კლინიკური გამოვლინებები სხვადასხვაგვარია. MLH1 გენის გერმინალური მუტაციის დროს ხშირია ახალგაზრდა ასაკის კოლორექტული კარცინომა, სხვა სიმსივნეები უფრო მეტად MSH2 მუტაციასთანაა კავშირში.

ლინჩის სინდრომის დიაგნოსტიკა პაციენტისა და მისი ნათესავების მოლეკულურ გენეტიკურ კვლევას საჭიროებს. საწყის ეტაპზე შესაძლებელია MMR სისტემის ძირითადი ცილების იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა ქსოვილში, შემდგომში რეკომენდებულია მიკროსატელიტური მარკერების მოლეკულურ ბიოლოგიური კვლევა.

BRCA1/2 გენები და ჰომოლოგიური რეკომბინაციის დარღვევა

BRCA1/2 სიმსივნის სუპრესორი გენებია, რომელთა ინაქტივაცია ქალებში ძუძუსა და საკვერცხის კიბოს, მამაკაცებში პროსტატისა და სარძევე ჯირკვლის კიბოს, ორივე სქესში კი პანკრეასის სიმსივნისა და მელანომის რისკებს ზრდის. ეს ორი გენი თანამიმდევრობებითა და გენომური ლოკალიზაციით განსხვავდებიან, თუმცა მათი ძირითადი ფუნქცია მსგავსია, ორივე მონაწილეობს ჰომოლოგიურ რეკომბინაციაში. ჰომოლოგიური რეკომბინაცია დნმ-ის ორჯაჭვიანი წყვეტების გასწორების პროცესია, რომელიც დნმ-ის რეპლიკაციის დროს ან მის

შემდგომ ხდება. ამ დროს დნმ-ის მოლეკულის წყვეტისას ნაკლები მონაკვეთის სინთეზი ჰომოლოგიური ქრომოსომის მეშვეობით ხდება. ამ ფუნქციის მოშლისას უჯრედში ირთვება ორჯაჭვიანი წყვეტების რეპარაციის სხვა, ალტერნატიული მექანიზმები (მაგალითად, ბოლოების არაჰომოლოგიური შეერთება), რომლებიც მიდრეკილია დელეციების და ინსერციებისაკენ და მივყავართ გენომურ არასტაბილურობამდე.

BRCA1/2 გენების ინაქტივაცია გერმინალური და სომატური მუტაციების ან ეპიგენეტიკური ცვლილებების შედეგია. ყველაზე ხშირია გერმინალური მუტაცია, რომელიც ძუძუსა და საკვერცხის კიბოს დამემკვიდრებული კარცინომების საფუძველია. ამ დროს გენის ერთი ალელი მემკვიდრეობითაა მუტირებული, მეორე კი სიცოცხლის მანძილზე სომატური მუტაციის ან ეპიგენეტიკური ცვლილებების შედეგად ემატება, ეს ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვასა და გენის დისფუნქციას იწვევს. მეორე ალელის დაზიანების რისკი სიცოცხლის მანძილზე მაღალია, ამიტომ დაავადება მაღალი პენეტრაციით ხასიათდება. კარცინომები სპორადული მუტაციებით ძალზე იშვიათია. უჯრედებში BRCA1/2 გენების დეფექტით ხშირია სხვა მუტაციებიც, მათ შორის TP53 გენის მუტაციაც. ამ გენეტიკური ტვირთის მქონე სიმსივნეებს მაღალი ჰისტოლოგიური ხარისხი აქვთ, ასეთებია მაგალითად საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, ძუძუს სამმაგადნეგატიური დუქტალური ან მედულარული კიბო. ამის მიუხედავად, ამ სიმსივნეებს უკეთესი პროგნოზი აქვთ. ეს პარადოქსი განპირობებულია ამ უჯრედებში ჰომოლოგიური რეკომბინაციის უნარის დაკარგვით, რაც ზრდის პლატინის დერივატებით ქიმიოთერაპიის მიმართ კარგ პასუხს. მკურნალობით გამოწვეული ორჯაჭვიანი წყვეტები ვედარ სწორდება, ასეთი უჯრედი კი კვდება.

სიმსივნური უჯრედები, რომელთაც დაკარგეს ჰომოლოგიური რეკომბინაციის უნარი, დნმ-ის დაზიანების სხვა მექანიზმების მიმართაც მგრძობიარე არიან. მათ მიეკუთვნება ფუძეთა ექსციზიური რეპარა-

ცია, რაც ერთჯაჭვიანი წყვეტების გასასწორებლად მუშაობს პოლი-ადპ-რიბოზის პოლიმერაზის (PARP) ენზიმის დახმარებით. ჰომოლოგიური რეკომბინაციის დეფექტი ან PARP სისტემის მოშლა ცალ-ცალკე უჯრედისთვის არ არის ლეტალური, მათი ერთდროული გამოვლინება კი, რაც სინთეზური ლეტალობის სახელითაა ცნობილი, სიმსივნურ უჯრედს ანადგურებს. ამ დროს ერთჯაჭვიანი წყვეტები ორჯაჭვიანად იქცევა, რისი გასწორებაც ზემოთაღწერილ უჯრედს არ შეუძლია. სინთეზური ლეტალობის ეფექტს იყენებს BRCA-დეფექტური სიმსივნეების სამკურნალო პრეპარატი ოლაპარები.

პრედიქციული პათოლოგია

თანამედროვე პათოლოგიური დიაგნოსტიკა ბოლო ათეული წელია აღარ შემოიფარგლება მხოლოდ სიმსივნის ტიპის, დიფერენციაციის ხარისხისა თუ სტადიის დადგენით. მრავალფეროვანი მორფოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური თუ მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევები პროგნოზული და პრედიქტიული პათოლოგიის განუყოფელი ნაწილია. პროგნოზული მარკერები დაავადების მიმდინარეობის შესახებ იძლევიან ინფორმაციას, როცა პრედიქტიული მარკერები პაციენტისათვის შესაძლო ეფექტური მკურნალობის წინასწარმეტყველებას (პრედიქციას) ემსახურებიან.

პრედიქციული დიაგნოსტიკისათვის ყველაზე ხშირად იმუნოჰისტოქიმიის, ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია და პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია გამოიყენება. იმუნოჰისტოქიმიის დროს ხდება ქსოვლის ჰისტოლოგიურ ანათლებში ან ციტოლოგიურ მასალაში (იმუნოციტოქიმიის) სხვადასხვა ცილის არსებობის დადგენა. იგი შეიძლება გამოყენებული იქნას როგორც კვალიტატიური მარკერი (ამა თუ იმ მარკერის არსებობის ან არარსებობის დასადგენად, მაგ.: c-kit გასტროინტესტინური სტრომალური სიმსივნის - GIST-ის შემთხვევაში) ან კვანტიტატიურად (როცა შეღებვის ინტენსიურობა კორელირებს გამოვლენილი მარკე-

რის რაოდენობასთან, მაგ.: HER2 მუტუს კიბოს შემთხვევაში). PD-L1-ის ექსპრესიის შეფასება გამოიყენება სიმსივნის იმუნური საკონტროლო პუნქტის (checkpoint) ინჰიბიტორებით მკურნალობის ჩვენებაში. ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია ცალკეული გენების სიგნალის უჯრედის ბირთ- ვში გამოვლენას ემსახურება.

ავთვისებიანი სიმსივნეების იმუნოთერაპიის კონცეფცია

დამიზნებითი თერაპია მედიცინაში თითქმის 20 წელია გამოიყენება. ხელშესახები ეფექტის მიუხედავად, არსებობს ორი ძირითადი შეზღუდვა, რაც გულისხმობს მოლეკულური მეთოდების გამოყენებით იმ პაციენტთა სწორად შერჩევას, რომელთაც წამყვანი მუტაციები აქვთ და ასევე, მკურნალობის მიმართ რეზისტენტობის განვითარებას. რეზისტენტობა კლონალური სელექციის შედეგია, როცა უმცირესობაში მყოფი სიმსივნური კლონები დასაბამს აძლევენ შვილეულ კლონებს სხვა მოლეკულური პროფილით, რომლებსაც უკვე მისადაგებულ თერაპიაზე მგრძობელობა აღარ აქვთ. ასეთ უჯრედულ პლასტიურობას შეიძლება გვერდი ავუაროთ ორგანიზმის იმუნური სისტემის გამოყენებით. იმუნურ სისტემას ფიზიოლოგიურად შეუძლია სიმსივნური უჯრედის ამოცნობა და განადგურება. თუმცა, სიმსივნური უჯრედები იძენენ შენიღბვის უნარს, რათა იმუნური სისტემის ზედამხედველობას გაუსხლტნენ. თანამედროვე მიდგომები მიმართულია იმუნური სისტემის ზედამხედველობის უნარის მხარდაჭერისაკენ, რათა ორგანიზმი სიმსივნურ ტრანსფორმაციას თავისი ძალებით გაუმკლავდეს. ამ მეთოდებმა კლინიკური კვლევების პირველი ეტაპები წარმატებით გაიარა. იმუნოთერაპიის პრინციპი ეფუძნება ანტისიმსივნური იმუნიტეტის სტიმულაციას სხვადასხვა მეთოდით, მაგ: დენდრიტული უჯრედებით ვაქცინაციას, ანტისიმსივნური მონოკლონური ანტისხეულებით სიმსივნის უჯრედების დემასკირებას ან ამ უჯრედების ზემოქმედებით ინაქტივირებული იმუნური უჯრედების განბლოკვას. ეს ორი უკანასკნელი მექანიზმი უდევს საფუძვლად თანამედროვე პრედიქტიულ პათოლოგიას. რუტინულად უკვე გამოიყენება ორ სა-

კონტროლო წერტილზე, CTLA-4-სა და PD-1-ზე ზემოქმედება. მკურნალობის ეფექტი მოსალოდნელზე ნაკლებია CTLA-4-ს შემთხვევაში, PD1 რეცეპტორისა და PD-L1 და PD-L2 ლიგანდების ურთიერთქმედების დაბლოკვაზე დაფუძნებული მიდგომები კი მრავალი სახეობის სიმსივნის სამკურნალოდ გამოიყენება. ამ მიმართულებით კვლევები გრძელდება.

პერსონალიზებული მედიცინის კონცეფცია

პერსონალიზებული თერაპია კონკრეტული პაციენტისათვის სწორ დროს სწორი მკურნალობის შერჩევას გულისხმობს. ეს მიდგომა ეფუძნება ცოდნას, რომლის მიხედვითაც არ არსებობს ორი იდენტური პაციენტი დაავადების იდენტური მიმდინარეობით, ამიტომ თითოეული პაციენტისათვის მკურნალობის ოპტიმალური მისადაგებაა საჭირო. თუმცა რომელია ის მართლაც ყველაზე ეფექტური მეთოდი რომელიც ყველაზე ნაკლებ გვერდით მოვლენებს უკავშირდება? ამ დილემის დაძლევაში მოლეკულური პათოლოგიის კვლევებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვთ.

მოლეკულური პათოლოგიის თანამედროვე მეთოდები და მიდგომები

იმუნოჰისტოქიმია

პათოლოგიური დიაგნოზის, დიფერენციალური დიაგნოზისა და მკურნალობაზე პრედიქციის განსასაზღვრად სულ უფრო ხშირად გამოყენებული და რუტინული პრაქტიკის განუყოფელი ნაწილია იმუნოჰისტოქიმია (Immunohistochemistry – IHC), ამიტომ მას ვრცლად განვიხილავთ.

სიმსივნური და არასიმსივნური პათოლოგიების დიაგნოსტიკაში იმუნოჰისტოქიმია ერთ ან რამდენიმე ეტაპად ტარდება (დანართი 2). მაგა-

ლითად, გვჭირდება ლიმფომის დიაგნოზი და მისი ტიპის დადგენა, რომლისთვისაც პირველ ეტაპზე ვიყენებთ CD45/LCA ანტიგენის გამოსავლენ შედეგებს, შემდგომ კი, სიმსივნური ხაზის დასადგენად T და B ლიმფოციტების მარკერებს, როგორცაა მაგალითად CD20 და CD79 B-ლიმფოციტებისათვის და CD3 T-ლიმფოციტებისათვის. მას შემდეგ, რაც მაგალითად დადგინდება B-უჯრედული ლიმფომა, ხდება დიაგნოზის შემდომი დაზუსტება, მაგალითად, ფოლიკულური ლიმფომისათვის BCL2-სა და CD10-ის კვლევა, მანტიის ზონის ლიმფომისათვის კი ციკლინ D1-სა და SOX11-სა.

არსებობს მრავალი ქსოვილოვანსპეციფიური მარკერი რომელიც პირველადი ქსოვილის დადგენაში გვეხმარება, მაგალითად ციტოკერატინების მეშვეობით ვადგენთ, ეპითელური წარმოშობისაა თუ არა სიმსივნე, შემდეგ ვიკვლევთ წარმოშობის ორგანოს. მაგალითად, ფილტვის ქსოვილისათვის სპეციფიურია TTF-1 და napsin-A, კოლორექტულისთვის კი CDX2 (დანართი 3).

იმუნოჰისტოქიმია ასევე გამოიყენება მიკრომეტასტაზების დასადგენად, პროლიფერაციის ინდექსის განსაზღვრისათვის და რაც ძალზე მნიშვნელოვანია, მიზანმიმართულ თერაპიაზე პასუხის განსაზღვრისათვის. სპეციფიურ შემთხვევებში იმუნოჰისტოქიმია გამოიყენება როგორც სუროგატი კვლევა ნუკლეინმაჟაების ტესტირებისას ან სხვა შემთხვევაში, ნუკლეინმაჟაების კვლევის წინ. ამ დანიშნულებით გამოიყენება ქვემოთ ჩამოთვლილი რამდენიმე ძირითადი მარკერი.

HER2

ამ მარკერს ვიკვლევთ სარძევე ჯირკვლის, კუჭისა და გასტროეზოფაგური შეერთების კარცინომის შემთხვევაში. იმუნოჰისტოქიმია კორელირებს ამპლიფიკაციასთან დაბალი (0+, 1+) და მაღალი (3+) ქულის შემთხვევაში. შუალედური შედეგისას (2+), საჭიროა FISH კვლევა.

CKIT

აღნიშნული ცილის მომატებული ექსპრესიის კორელაცია CKIT გენის მუტაციასთან განსხვავებულია სიმსივნის სახეობის და მუტაციის სახეობის მიხედვით. გასტროინტესტინალური სტრომალური სიმსივნის დროს C-kit ცილის ექსპრესიის დონე უფრო მაღალია ვიდრე CKIT მუტაციის დონე, ამავდროულად, ცილის ექსპრესია არ იძლევა ინფორმაციას მუტაციის ტიპსა და ლოკალიზაციაზე. ინვაზიური მელანომას შემთხვევაში, ეს კორელაცია მაღალია, ინსიტუ კომპონენტში ცილის ექსპრესია ბევრად მაღალია მუტაციის დონესთან შედარებით.

INI1

აღნიშნული ცილის ექსპრესიის დაკარგვა კორელირებს SMARCB1 მუტაციასთან ატიპიურ ტერატოიდულ რაბდოიდულ სიმსივნეში (atypical teratoid rhabdoid tumor - ATRT), თირკმლის მედულარულ კარცინომასა და ეპითელიოიდურ სარკომაში.

TLE1

TLE1 ცილის ექსპრესია ძლიერად კორელირებს SYT ტრანსლოკაციასთან სინოვიურ სარკომაში, თუმცა ეს მახასიათებელი ნაკლებად სპეციფიურია.

TFE3

ეს ცილა კორელირებს Xp11 ქრომოსომის ტრანსლოკაციასთან თირკმლის ნათელუჯრედოვან კარცინომასა და ალვეოლურ რბილი ქსოვილების სარკომასთან.

MDM2 და CDK4

მათი მომატებული ექსპრესია კორელირებს გენის ამპლიფიკაციასთან კარგად დიფერენცირებულ ლიპოსარკომაში, დედიფერენცირებულ ლიპოსარკომასა და ოსტეოსარკომაში.

CD25

ამ მარკერის ექსპრესია კორელირებს CKIT-ის მუტაციასთან მასტოციტურ სიმსივნეებში.

CD38/ZAP-70

მისი მომატებული ექსპრესია ასოცირდება არამუტირებულ IgH გენტან CLL/ SLL-ში.

EGFR

ამ ცილას ახასიათებს სუსტი კორელაცია როგორც მუტაციასთან, ისე თერაპიაზე პასუხთან ფილტვისა და კოლორექტულ კარცინომაში.

BRAF

ანტი-BRAF V600E ანტისხეული (VE1 კლონი) კორელირებს BRAF V600E მუტაციასთან მელანომაში. კოლორექტული კარცინომის შემთხვევაში უმჯობესია PCR კვლევა. პოლოციტური ასტროციტომის დროს BRAF შერწყმული გენის დეტექციის საუკეთესო მეთოდი ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციაა.

BCL1

Bcl-1 ცილის ჭარბი ექსპრესია ყოველთვის არ კორელირებს BCL1-ის გადაადგილებებთან. მაგალითად, Bcl-1-ის ოვერექსპრესია ძლიერ ასოციაციამია გენურ ცვლილებასთან მანტიის ზონის ლიმფომის დროს და არა თმიანი უჯრედების ლეიკემიის შემთხვევაში.

ALK-1

Alk-1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ანტისხეული ურთიერთმედებს NPM-ALK შერწყმულ ცილასთან და ასოცირდება t(2;5) ტრანსლოკა-ციასთან ანაპლაზიურ დიდუჯრედოვან ლიმფომებში. ანტიგენის ლოკალიზაცია შესაძლებელია ბირთვისა ან/და ციტოპლაზმაშიც. ფილტ-

ვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს შემთხვევაში IHC შეიძლება იყოს FISH მეთოდის ალტერნატივა, ლიმფომაში კი არა. ALK ანტისხეულის სხვა კლონები, მაგ. 5A4 and D5F3 საკმარისად ექვივალენტურ შედეგს იძლევა FISH მეთოდთან მიმართებაში.

ROS1

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოსთვის ROS1 იმუნოჰისტოქი-
მია არ ითვლება FISH ანალიზის ექვივალენტად და გამოიყენება მხო-
ლოდ სკრინინგისათვის მომავალი FISH ტესტირებისათვის. D4D6
კლონის გამოყენებით გამოვლენილი ნეგატიური შემთხვევები შეიძ-
ლება ჩაითვალოს ნეგატიურად ROS1 მუტაციაზე, პოზიტიური შემ-
თხვევები უნდა გადამოწმდეს FISH მეთოდით.

IDH1

IDH1 მუტანტური ცილა მნიშვნელოვნად კორელირებს იზოციტრატ-
დეჰიდროგენაზას (isocitrate dehydrogenase 1 - IDH1) გენთან ასტროცი-
ტომაში. გამოყენებული ანტისხეული ძირითადად ამ გენის მუტაციის
ყველაზე გავრცელებულ ვარიანტებს გამოავლენს და არ აქვს მგრძნო-
ბელობა ნაკლებად გავრცელებული მუტაციების მიმართ, ამიტომ იმუ-
ნოჰისტოქიმიკა პირველი რიგის ტესტია და მისი ნეგატიურობა ჩვენე-
ბაა შემდგომი მუტაციური ანალიზისათვის.

ფლუორესცენტული და ქრომოგენული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია

ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციის დახმარებით ხდება გენურ და ქრომოსო-
მულ დონეზე არსებული ცვლილებების კვლევა ფორმალინში ფიქ-
სირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილოვანი ანათლების
მასალაზე. გამოიყენება როგორც ქრომოგენული (CISH), ისე ფლუ-
ორესცენტული (FISH) გამოვლენის საშუალებები. ანალიზისათვის

გამოიყენება ზონდი, რომელიც დნმ-ის მოკლე მონაკვეთია, რომლის ფუძეთა თანამიმდევრობა გამოსაკვლევი უბნის სპეციფიურია. ზონდი ფლუოროქრომითაა მონიშნული. ჰიბრიდიზაციის შეფასება ფლუორესცენტული მიკროსკოპით ხდება, რა დროსაც ფლუორესცენტულ სიგნალებს ითვლიან ან მათ განაწილებას აფასებენ. პათოლოგიაში ეს მეთოდი სხვადასხვა ქრომოსომული აბერაციების შესაფასებლად, დიაგნოზისათვის, პროგნოზისათვის, ასევე ონკოლოგიური პაციენტებისათვის განკუთვნილი დამიზნებითი თერაპიის მისადაგებისათვის გამოიყენება.

ქრომოგენული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია სინათლის მიკროსკოპით ფასდება. პათოლოგიაში მისი გამოყენება მიღებულია კაპა (κ) და ლამბდა (λ) მსუბუქი ჯაჭვების მ-რნმ-ის ექსპრესიის დასადგენად, ასევე ვირუსების ნუკლეინმჟავების გამოსააშკარავებლად, როგორცაა მაგალითად EBER - მცირე არამაკოდირებელი რნმ, რომლის ტრანსკრიპციაც ხდება მასპინძლის რნმ-პოლიმერაზის მიერ ლატენტური EBV ინფექციის დროს.

ჰიბრიდიზაციული ტექნიკის უპირატესობაა ქსოვილის მორფოლოგიის შენარჩუნება, ნაკლოვანება კი ანათლის სისქის ოპტიმალიზაციის და მასთან დაკავშირებული სიგნალის სხვადასხვა ბირთვზე მიკუთვნების ან მისი სიძლიერის პრობლემა. ეტოლოგიაში FISH გამოიყენება იუინგის სარკომის, სინოვიალური სარკომის, მანტიის ზონის ლიმფომის, დედიფერენცირებული ლიპოსარკომის ტრანსლოკაციების დიაგნოზისათვის. პროგნოზული მნიშვნელობით მეტად გამოიყენება დიდუჯრედოვანი ანაპლაზიური ლიმფომის, დიფუზური დიდუჯრედოვანი B-ლიმფომის შემთხვევაში.

პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია

მოლეკულური პათოლოგიის მეთოდები ანალიზისათვის იყენებს იზოლირებულ დნმ-სა და რნმ-ს, რომლებიც წინასწარ კარგად უნდა იყოს ფიქსირებული გაყინვით ან ეთანოლში ფიქსაციით ნუკლეინმჟავების დეგრადაციის თავიდან ასაცილებლად. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (polymerase chain reaction - PCR) დროს შესაძლებელია დნმ-ის მონაკვეთის გამრავლება თერმოსტაბილური პოლიმერის გამოყენებით. ქვანტიტატიური PCR-ის გამოყენებით პირდაპირაა შესაძლებელი ნუკლეინმჟავების რაოდენობის განსაზღვრა. ეს მეთოდი პათოლოგიაში სხვადასხვა შერწყმული გენის ამპლიფიკაციის, დაავადების კლონალური ბუნების ან სპეციფიური მუტაციების გამოსავლენად გამოიყენება და ემსახურება დაავადების დიაგნოსტიკას, პროგნოზსა და მკურნალობაზე პასუხის პრედიქციას, ასევე მინიმალური დისემინირებული დაავადებისა და რეზიდუალური დაავადების გამოვლენას. PCR მეთოდით ვლინდება მაგალითად, რაბდომიოსარკომისთვის, სინოვიალური სარკომისათვის, ანაპლაზიური დიდუჯრედოვანი ლიმფომისათვის დამახასიათებელი შერწყმული გენები.

სეკვენირება

ნუკლეინმჟავების სეკვენირების მეთოდი საშუალებას იძლევა მოვიპოვოთ ინფორმაცია დნმ-ის მოლეკულაში თითოეული ამინომჟავის ფუძეთა თანამიმდევრობის შესახებ. იგი რამდენიმე მეთოდს იყენებს. სეკვენირება ნაწილობრივ პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რეაქციას ეფუძნება, დამატებით იყენებს ფლუოროქრომით მონიშნულ დიდუქსინუკლეოტიდებს. პროცესის შედეგია სხვადასხვა სიგრძის დნმ-ის მოლეკულები, რომელთა ზომის მიხედვით განცალკევება ელექტროფორეზით ხდება. სანგერული სეკვენირება გამოიყენება სხვადასხვა სიმსივნეების, მათ შორის გასტროინტესტინალური სტრომალური

სიმსივნისთვის დამახასიათებელი მუტაციების გამოსავლენად. პირო-სეკვენაციით ვლინდება აქამდე არაიდენტიფიცირებული მუტაციები, რომელთა არამუტირებული ფრაგმენტიც ცნობილია. პიროსეკვენაცია საფუძვლად უდევს ახალი თაობის სეკვენირებას (next generation sequencing, NGS), რომელსაც პერსონალიზებული მედიცინისათვის უდიდესი მნიშვნელობა აქვს. ამ მეთოდით შეიძლება მცირე დროში ჩატარდეს მთელი გენომის, ეგზომის, ტრანსკრიპტომის, ამპლიკონის ან მეთილომის გამოფრა. შედეგად იქმნება დნმ-ის ბიბლიოთეკა. მონაცემები ბიოინფორმატიკულად ანალიზდება. გამოყენების სფეროა პრედიქციული დიაგნოსტიკა, მაგალითად BRCA1/2 მუტაციების ანალიზი მუქუს კიბოს შემთხვევაში.

თხევადი ბიოფსია

ეს მეთოდი გულისხმობს პერიფერიულ სისხლში დაავადების მოცირკულირე ბიომარკერების გამოვლენას. დადასტურებულია რომ შორსწასულ სიმსივნეებში პერიფერიულ სისხლში ხვდება სიმსივნის მოცირკულირე უჯრედები (circulating tumor cells - CTC), მოცირკულირე სიმსივნის თავისუფალი დნმ (circulating tumor DNA - ctDNA) ან მიკრო-რნმ (miRNA). ეს მეთოდები განსაკუთრებით სასარგებლოა მაშინ, როცა ანალიზისათვის საკმარისი ქსოვილი ან სხვა ბიოლოგიური მასალა ხელმიუწვდომელია. ეს მინიმალურად ინვაზიური მეთოდი დიდი კლინიკური მნიშვნელობისაა სიმსივნური დაავადების მონიტორინგის პროცესში, მკურნალობის პრედიქციისა თუ დაავადების რეციდივის შეფასებისას. მოცირკულირე დნმ-ის სისხლში მოხვედრა სიმსივნის აპოპტოზითა და ნეკროზითაა განპირობებული, შეიძლება აქტიური სეკრეციის შედეგი იყოს. საანალიზო მასალაა ორჯაჭვიანი დნმ-ის მოკლე მონაკვეთები 1,5 საათიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობით. დნმ-ის იზოლაციის შემდეგ ხდება მასალის კულტივაცია ან სხვადასხვა იმუნოლოგიური მეთოდებით გამოვლენა.

ვაციენტისგან მიღებული ორგანოიდები, როგორც სიმსივნის in vitro მოდელები

ვაციენტისგან მიღებული სამგანზომილებიანი (3D) ორგანოიდები უჯრედული კულტურებია, რომლებიც ყველაზე კარგად იმეორებენ დაავადების ჰეტეროგენულობას, ამავდროულად ინარჩუნებენ პირველადი სიმსივნის ყველა თვისებას მისი მუტაციური პროფილის ჩათვლით და ეს თვისებები მიჰყვებათ ხანგრძლივი კულტივაციის პირობებშიც კოლორექტული, საყლაპავის, პანკრეასის, კუჭის, ღვიძლის, ენდომეტრიუმისა და ძუძუს კიბოს მაგალითზე. მსგავსად, მცირეხნიანი ექს ვივო კულტივაციაც ამარტივებს ანტისიმსივნური წამლების გამოცდას. ონ ვიტრო მოდელები ნატიური ქსოვილიდან მიღებული მასალის შესაბამისი მეთოდით დამუშავებისა და შენახვის შემდეგ იზრდება და სფეროიდის ფორმას აღწევს, რომლის შემდგომი დამუშავება (ფორმალინში ფიქსაცია, პარაფინში ჩაყალიბება) შესაძლებელია სტანდარტული მეთოდით. ასეთი მასალა გამოსადეგია იმუნოჰისტოქიმიური და სხვა კვლევებისათვის (დანართი 4).

CRISPR-cas9 ტექნოლოგია სიმსივნის კვლევასა და მკურნალობაში

ეს მეთოდი გენური ინჟინერიის უახლესი მიდგომაა, რომელიც იზივრება როგორც მე-2 ტიპის პროკარიოტული რეგულარულად დაშორებული მოკლე პალინდრომული განმეორებები (The prokaryotic type II clustered regularly interspaced short palindromic repeats) და საშუალებას აძლევს მენციერებს ადვილად ჩაერიონ სხვადასხვა ორგანიზმების გენომის სტრუქტურაში. ის პროკარიოტული ბაქტერიოფაგების გენთა თანამიმდევრობებია რომლებმაც უკვე დააინფიცირეს პროკარიოტი. ეს თანამიმდევრობები გამოიყენება მსგავსი ბაქტერიოფაგების გამოსავლენად და დასამარცხებლად შემდეგი ინფექციის დროს. ამგვარად

ის ერთგვარი შეძენილი იმუნიტეტის მექანიზმს შეიცავს. ამ მეთოდის განვითარებაში მეცნიერებმა შარპენტიერმა და დოუნდამ 2020 წელს ნობელის პრემია მოიპოვეს. ეს მეთოდი გამოიყენეს გენეტიკური დაავადების, ნამგლისებურუჯრედოვანი ანემიის სამკურნალოდ, შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომის ვირუსის წინააღმდეგ, კონგენიტალური ამავროზის და სხვა დაავადებების მიმართ. ის მრავალ კიბოს კვლევის ექსპერიმენტში იქნა გამოყენებული, მაგალითად CRISPR-cas9 რედაქტირება გამოყენებულ იქნა გენის წასაშლელად რომ ენახათ ამ გენის მიმართ დეფეციტური უჯრედის მგრძობელობა ფარმაკოლოგიური პრეპარატის მიმართ. მისი გამოყენება ექსპერიმენტულად მოხდა კიბოს თერაპიაშიც, მაგალითად პირველ ასეთ ცდებში ადამიანებზე, CRISPR-cas9 რედაქტირება გამოიყენეს T-უჯრედებში რეცეპტორების წასაშლელად, მოდიფიცირებული T-უჯრედები კი მელანომისა და სარკომის შორსწასული ფორმის მქონე სამ პაციენტში შეიყვანეს, რედაქტირებულმა უჯრედებმა იპოვეს და დაამარცხეს სიმსივნის უჯრედები სამივე პაციენტში, მათგან ორ პაციენტში მოხდა დაავადების სრული სტაბილიზაცია, ერთში კი 50%-იანი რედუქცია, თუმცა სხვა სიმსივნის პროგრესია. ამ მეთოდს მედიცინასა და სიმსივნის მკურნალობაში დიდ წარმატებას უწინასწარმეტყველებენ, თუმცა გასათვალისწინებელი იქნება მრავალი ეთიკური ასპექტი.

ციფრული პათოლოგია, ხელოვნური ინტელექტი და მოლეკულური პათოლოგია

კლინიკური ინფორმატიკის, მათ შორის გენომიკის, პროტეომიკის, ბიონფორმატიკისა და ბიოსტატისტიკის ჩართვა კლინიკურ პრაქტიკაში ახალ მიდგომებს ხსნის პათოლოგიის დარგშიც. გამოთვლითი პათოლოგია მნიშვნელოვან მონაწილეობას იღებს მთლიან მინებზე განთავსებული ქსოვილების, მულტი-ომიკური მონაცემებისა და კლინიკური ინფორმაციის საფუძველზე. თუმცა, გამოთვლითი პათოლოგიის

წინაშე დგას რამდენიმე გამოწვევა, მათ შორის სხვადასხვა წყაროდან მიღებული მონაცემების ინტეგრირების შესაძლებლობა, ტექნიკის და სპეციფიური სასწავლო პროგრამების ნაკლებობა, ასევე ეთიკური და სხვა პრაქტიკული საკითხები. გამოთვლითი პათოლოგიის მუშაობა სამ ძირითად კომპონენტს მოიცავს: ლოკალური ლაბორატორია, სკანირების ცენტრი და ცენტრალური პორტალი მონაცემთა დამუშავებისა და მოძიებისთვის. დასკანერებული პრეპარატების შემდგომი გამოყენება შესაძლებელია ტელეპათოლოგიაში, რაც გულისხმობს შორეულ ლაბორატორიებს შორის კონსულტაციების შესაძლებლობას. სურათის ანალიზი შემდგომი შესაძლებლობაა, რაც მოიცავს ცილების ექსპრესიის პროცენტულობისა და ინტენსივობის კვანტიფიკაციას. თუ ცილას სხვადასხვა უჯრედი ავლენს, მაშინ საჭირო ხდება ნეირონული ქსელებისა და ღრმა სწავლების (deep learning) მიდგომის გამოყენებით დამუშავება, რაც დღეისათვის კლინიკურ სფეროში მრავალ პრობლემას აწყდება და ძირითადად მეცნიერულ კვლევებში გამოიყენება.

ბიოინფორმატიკა იყენებს ბიოლოგიის, კომპიუტერული მეცნიერებებისა და მათემატიკის ინტეგრირებულ ცოდნას პაციენტთა მასალის ბიოლოგიური მონაცემების შეგროვების, ანალიზისა და ინტერპრეტაციისათვის, ეხმარება კლინიკური მედიცინის სპეციალისტებს და კლინიკურ მეცნიერებს მონაცემთა ვალიდაციაში, დაავადების გამოსავლის განსაზღვრაში და მკურნალობის სტრატეგიის შემუშავებაში. ბიოინფორმატიკული ანალიზი ზომავს და აანალიზებს სხვადასხვა ბიოლოგიურ თვისებებს სხვადასხვა დონეზე, როგორცაა მაგალითად: გენომიკა - მუტაციები, ასლების რიცხვისა და სტრუქტურული ვარიაციები, გენების შერწყმა; ეპიგენომიკა - მეთილაცია, ქრომატინის ცვლილებები; ტრანსკრიპტომიკა - მესენჯერული და არამაკოდირებელი რნმ, ტრანსკრიპციული შერწყმები; პროტეომიკა - ცილათა სიჭარბე, ცილათა კომპლექსები, ფოსფორილირება; მეტაბოლომიკა - მეტაბოლიტების სიჭარბე; ფარმაკოლოგია - წამალზე პასუხი, უჯრედთა სიცოცხლისუნარიანობა (დანართი 5).

ორგანოთა სისტემების მოლეკულური პათოლოგია

სასუნთქი სისტემისა და პლევრის სიმსივნეები

სასუნთქი გზები

სასუნთქი გზების სიმსივნეები მოიცავს ცხვირის ღრუსა და წიაღების, ხახის, ხორხისა და ტრაქეის სიმსივნეებს. ამ თავში ცალკე და ყველაზე ვრცლად განვიხილავთ ფილტვის სიმსივნეებს. სხვა სიმსივნეები განხილულია ჰემატოლიმფოიდური, რბილი ქსოვილებისა, ნეიროენდოკრინული და ბავშვთა და მოზარდთა სიმსივნეების შესაბამის თავებში.

ცხვირის ღრუსა და წიაღების სიმსივნეები შედარებით იშვიათია, თუმცა მოიცავს ეპითელური, მეზენქიმური, ჰემატოლოგიური და ნეიროექტოდერმული კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების საკმაოდ ფართო სპექტრს. ეპითელური სიმსივნეები ვითარდება როგორც მფარავი, ასევე ჯირკვლოვანი ეპითელისაგან. ავთვისებიანი სიმსივნეების უმრავლესობას ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნეები წარმოადგენენ. მათ ეტიოპათოგენეზში მწვევლობის გარდა ასევე მნიშვნელოვანია ქიმიური ნივთიერებების ხანგრძლივი, მეტწილად პროფესიული ინჰალაცია (ხისა და ტყავის დამამუშავებელი მრეწველობა, ნიკელის ორთქლი და ა.შ.). ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნეების 25% კი მაღალი რისკის მქონე ადამიანის პაპილომავირუსის მე-16 (HPV-16) ტიპს უკავშირდება. დაავადება ძირითადად ასაკოვან მამაკაცებში გვხვდება.

ხახის სიმსივნეებიდან უფრო ხშირი კეთილთვისებიანი სიმსივნეებია, მათ მოჰყვება ავთვისებიანი ეპითელიური სიმსივნეები და ლორწოვანი გარსის ლიმფური ქსოვილის ჰემატოლოგიური სიმსივნეები. ცხვირხახის და პირხახის სიმსივნეებში მნიშვნელოვან როლს ვირუსები ასრულებენ. ესენია ებშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV) და ადამიანის პაპილომა ვირუსი, ნაკლებად ხშირ ჰიპოფარინგის კარცინომას მსგავსი ასოციაცია ვირუსულ ინფექციებთან არ გააჩნია. ნაზოფარინგის კარცინომა აზიის ქვეყნებისა და ჩინეთისთვის ენდემურად ითვლება და ასაკობრივი ინტერვალი აქ 40-60 წელია, გვხვდება ბავშვთა ასაკშიც. ამ სიმსივნეში EBV სიმსივნურ უჯრედებშიცაა ნაწახი. სხვა რისკ-ფაქტორებს სიგარეტის წევა და კანცეროგენების შემცველი დამარილებული თევზის კონსუმაცია მიეკუთვნება.

ოროფარინგის (ტონზილის) კარცინომა ხშირია, ძირითადად ტონზილებსა და ენის ძირს აზიანებს და მის ეტიოპათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი ადამიანის პაპილომა ვირუსს უჭირავს. განსხვავებულია HPV-პოზიტიური და HPV-ნეგატიური სიმსივნეების ეპიდემიოლოგია და მათ შორის HPV-პოზიტიური ვარიანტების რიგხვი იმატებს. HPV-პოზიტიური კარცინომა უფრო ხშირია ახალგაზრდა ქალებსა და მამაკაცებში მაღალი სოციოეკონომიური სტატუსით, როცა HPV-ნეგატიური კარცინომები უფრო ხშირია მწველ, ალკოჰოლის მიმხმარებელ ასაკოვან მამაკაცებში. ოროფარინგის ადამიანის პაპილომა ვირუსით დაინფიცირების პრევალენტობა ასაკთან ერთად იმატებს. 90% -ზე მეტ შემთხვევაში ეს მაღალი რისკის მე-16 ტიპის ვირუსია. მისი ტონზილების კრიპტების ეპითელიურ უჯრედებში შეჭრის შემდეგ, იწყება E6 და E7 ონკოპროტეინების ტრანსკრიპცია, რომელიც უჯრედული ცილების p53-სა და pRB-ის ინაქტივაციას იწვევს. უკუკავშირის პრინციპით კი ეს უჯრედული p16 ცილის ექსპრესიის მატებას განაპირობებს, რომლის შეფასება ინფიცირებულ უჯრედებში იმუნოჰისტოქიმიით ხდება და გამოიყენება როგორც ამ ინფექციის აქტიური რეპლიკაციის მარკერი. უჯრედული ციკლის განგრძობითი

დაზიანება ინფიცირებულ უჯრედში გენეტიკური ცვლილებების აკუმულაციას იწვევს, რომელიც დისპლაზიური ცვლილებების გავლით ინვაზიურ კარცინომაში გადაიზრდება.

ხორხის კარცინომის მოლეკულურ ეტიოპათოგენეზში ყველაზე მნიშვნელოვანი როლი მწვევლობას უჭირავს, ხშირად ალკოჰოლის მოხმარებასთან კავშირში. სხვა ფაქტორებია მაგ. გასტროეზოფაგური ეფლუქსი და დაბალი სოციოეკონომური სტატუსი. ხანგრძლივ ქრონიკულ ირიტაციას მოსდევს არაგარქავებადი ბრტყელუჯრედული ეპითელის გარქავება, და ჯერ მსუბუქი, შემდგომ მძიმე დისპლაზიური ცვლილებები და ბოლოს ინვაზიური კარცინომა. ხორხის კარცინომა შემთხვევათა 70%-ში სახმო იოგებზე ვითარდება. მათი უმრავლესობა ბრტყელუჯრედოვანი კიბოა, იშვიათ შემთხვევებს მცირე სანერწყვე ჯირკვლებისაგან აღმოცენებული ადენოკარცინომები, ან ნეიროენდოკრინული კარცინომები მიეკუთვნება.

ფილტვის სიმსივნეები

ფილტვის სიმსივნეებიდან ყველაზე ხშირი ეპითელური, მათ შორის კი ავთვისებიანი სიმსივნეები, კარცინომებია, რომლებიც მძიმე სამედიცინო პრობლემას წარმოადგენენ. ისინი ყველაზე ხშირად ბრონქული ეპითელისაგან ვითარდება (უჯრედის ყველა ტიპისაგან, მეტაპლაზიური ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელის ჩათვლით). კლინიკური თვალსაზრისით, განსხვავებული პროგნოზისა და თერაპიული მიდგომების გამო ფილტვის ავთვისებიანი სიმსივნეები ორ დიდ ქვეკატეგორიად იყოფა:

ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კიბო (small cell lung cancer - SCLC), რომელიც განსაკუთრებული აგრესიულობით გამოირჩევა, დიაგნოზის დროს ხშირად უკვე გენერალიზებულია. ისინი ფილტვის კიბოს შემთხვევათა 20%-ს წარმოადგენენ.

ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბო (non-small cell lung cancer - NSCLC), რომლებიც ნაკლებად აგრესიულობით გამოირჩევიან და მათი პროგნოზიც უკეთესია წვრილუჯრედოვან კიბოსთან შედარებით. ეს ქვეტიპი, წარმოშობის ქსოვილის მიხედვით, თავის მხრივ 3 ჯგუფად იყოფა: ადენოკარცინომა, ბრტყელუჯრედული კარცინომა, დიდუჯრედოვანი კარცინომა და დიდუჯრედოვანი ნეიროენდოკრინული კარცინომა. ისინი ერთად შეადგენენ ფილტვის კიბოს შემთხვევათა 80%-ს.

ფილტვის სიმსივნეები მაღალი მუტაციური ტვირთით ხასიათდება (დანართი 6). ყველაზე ხშირ ციტოგენეტიკური ცვლილება მესამე ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეციაა (3p14-p23), რომელიც გვხვდება SCLC-ს 90%-სა და NSCLC-ს 50% შემთხვევებში. ამ საკმაოდ დიდი უბნის დელეცია მოიცავს რამდენიმე სიმსივნის სუპრესორი გენის ფუნქციის დაკარგვას. სხვა სიმსივნის სუპრესორი გენები ლოკალიზებულია მაგ. მე-5 ქრომოსომაზე. არაწვრილუჯრედოვან სიმსივნეებში ხშირია ასევე მე-9 ქრომოსომის მოკლე მხრის ტრანსლოკაცია (9p21), სადაც ციკლინ დამოკიდებული კინაზის ინჰიბიტორი გენი (ICDK4) მდებარეობს. მისი პროდუქტია p16^{INK4}. მნიშვნელოვანია ასევე საკმაოდ ხშირად აღწერილი დელეცია 10q ლოკუსში, რომელიც PTEN-ის ინაქტივაციას განაპირობებს. დომინანტურ ონკოგენებს მიეკუთვნება ასევე MYC, KRAS, p53, RB, BCL-2. MYC ოჯახის რომელიმე წევრის (c-myc, N-myc, L-myc) ამპლიფიკაცია ნაჩვენებია ფილტვის კიბოს 10-40%-ში, და მეტად დამახასიათებელია SCLC-სათვის. ამ გენის პროდუქტის მომატებული ექსპრესია ფილტვის კიბოს პათოგენეზში შედარებით გვიან მოვლენაა და დაკავშირებულია მის აგრესიულ ქცევასა და მეტასტაზურ პოტენციალთან. ხშირად აღწერილი ამპლიფიკაციებს მიეკუთვნება, მაგ: 14q, 12q (MDM2, CDK4), 12p (KRAS), 8q (MYC), 7p (EGFR), 19q (CCNE1), 17q (ERBB2), 11q (CCND1), 5p (TERT) და სხვები. 14q13.3 ქრომოსომის ამპლიფიკაცია გვხვდება ნიმუშების 12%-ში. ეს რეგიონი მოიცავს NKX2-1 გენს, რომელიც აკოდირებს სპეციფიკურ ტრანსკრიფ-

ციის ფაქტორს (ფარისებრი ჯირკვლის ტრანსკრიფციის ფაქტორი-1 [TTF-1]), რომელიც ააქტიურებს სამიზნე გენების ტრანსკრიფციას, მათ შორის ცილა სურფაქტანტის მაკოდირებელ გენსაც. TTF-1-ის იმუნო-ჰისტოქიმიური კვლევა კლინიკურად გამოსადეგია ფილტვის სიმსივნის, როგორც პირველადი კერის დასადგენად. TTF-1-ის ბირთვული ექსპრესია ასოცირდება უკეთეს პროგნოზთან ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში.

მრავალმა კვლევამ აჩვენა, რომ KRAS ონკოგენის მუტაცია, განსაკუთრებით კი მისი მე-12 და მე-13 კოდონისა, დამახასიათებელია არაწვრილუჯრედოვანი სიმსივნეების მთელი ჯგუფისათვის, განსაკუთრებით სპინოცელულარული დიფერენციაციით და ადენოკარცინომების დაახლოებით მეოთხედში გვხვდება, ეს მუტაციები და მისი პროდუქტის, p21^{RAS}-ის, მომატებული ექსპრესია მჭიდრო კავშირშია სიგარეტის წევასთან და პროგნოზული მნიშვნელობა აქვთ.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR) და KRAS მუტაციები ორი ურთიერთგამომრიცხავი მოვლენაა, რომლებიც ფილტვის ადენოკარცინომის სხვადასხვა ჯგუფს ახასიათებს. EGFR თიროზინკინაზური რეცეპტორია, რომლის აქტივაცია ლიგანდთან შეკავშირებით იწვევს უჯრედის სასიგნალო გზების Ras/mitogen activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol-3-kinase აქტივაციას და ისეთი მნიშვნელოვანი პროცესების პროპაგაციას, როგორიცაა პროლიფერაცია, აპოპტოზის დაბლოკვა, დიფერენციაცია, მოტილობა, ინვაზია, ადჰეზია და ა.შ.

ფილტვის კიბოს და განსაკუთრებით, სპინოცელულური კარცინომის არახელსაყრელ პროგნოზულ ფაქტორად ცნობილია c-erbB-2 (HER2/neu) გენის ამპლიფიკაცია და ცილის გადაჭარბებული ექსპრესია. ასევეა ზემოთ აღწერილი მონათესავე რეცეპტორის - ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR) შემთხვევაშიც. ეს რეცეპტორი დღეისათვის მნიშვნელოვანი და ხშირად გამოყენებადი ბიომარკერია

ფილტვის სიმსივნეთა თერაპიაში. EGFR გენში გვხვდება როგორც გამააქტივებელი, ისე დამთრგუნველი (ინჰიბიციური) მუტაცია, ამ უკანასკნელის არსებობა განაპირობებს სპეციფიური თერაპიის - თიროზინკინაზის აქტივობის ინჰიბიტორების გამოყენებას. ევროპულ პოპულაციაში ამ გენის მუტაცია დაახლოებით ადენოკარცინომების 15%-ში გვხვდება, აზიურ ქვეყნებში, შემთხვევათა ნახევარზე მეტში.

რეტინობლასტომის (RB) გენის მუტაცია ან დელეცია კავშირშია წვრილლუჯრედოვანი კარცინომების 80% და არაწვრილლუჯრედოვანი კარცინომების 25%-თან. ასევე p53-ის შემთხვევაშიც, სადაც გვხვდება ამ გენის მრავალი სახის მუტაცია. მუტირებული p53-ის მომატებული ექსპრესია დაბალი დიფერენცირებისა და მაღალი მეტასტაზური პიტენციალის მქონე შემთხვევებისთვისაა დამახასიათებელი.

ALK-1 ქმნის სპეციფურ გენურ გადაწყობებს სხვადასხვა შერწყმად პარტნიორებთან (გენებთან), მათ შორის ყველაზე ხშირია AML4. ეს სპეციფიური გენური აბერაციები ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციის მეთოდით შეიძლება გამოვავლინოთ. უფრო ხშირად გვხვდება ადენოკარცინომებში, მეტწილად აზიურ პოპულაციაში.

ROS-1 ასევე ქმნის გენურ გადაწყობებს სხვადასხვა შერწყმად პარტნიორებთან, მათი სიხშირე ევროპულ პოპულაციაში და ადენოკარცინომებში მცირეა. ROS1-სა და RET გენების აქტივაცია (მათი შერწყმით სხვადასხვა გენურ პარტნიორებთან, როგორცაა CD74 და SLC34A2) ადენოკარცინომების დაახლოებით 1%-ში გვხვდება. ALK-დამოკიდებული ადენოკარცინომის მსგავსად, ROS1-დამოკიდებული ადენოკარცინომაც სენსიტიურია ქრიზოტინიბის მიმართ. RET-ის შემცველი შერწყმა მგრძნობელობას ავლენს კაბოზატიინიბის მიმართ.

ფილტვის სიმსივნეების გენეტიკურ საფუძვლებს არსებითი როლი აქვს დამიზნებითი თერაპიის განსაზღვრისათვის. რამდენიმე მნიშვნელოვანმა აღმოჩენამ უკვე განაპირობა EGFR გენის მუტაციის და

ALK გენის გამააქტიურებელი შერწყმის მქონე ადენოკარცინომების მკურნალობის ტაქტიკა. მრავალი გენეტიკური ცვლილება ჯერ კიდევ კვლევის პროცესშია.

PD-1/PDL-1. ამ რეცეპტორისა და ლიგანდის ექსპრესია სიმსივნური უჯრედების მიერ, არამარტო ფილტვის სიმსივნეებში, უმნიშვნელოვანესი მარკერია იმუნოთერაპიის დასაწყებად. მათი ექსპრესია განაპირობებს იმუნური კონტროლის დაკარგვას და დღეისათვის არსებული სპეციფიური ბიოლოგიური თერაპიული საშუალებები ახანგრძლივებენ ციტოტოქსიური T-ლიმფოციტების მოქმედებას და აძლიერებენ ანტისიმსივნურ იმუნურ პასუხს. იმუნოთერაპია ცუდი პროგნოზის მქონე ფილტვის კარცინომების მკურნალობაში სულ უფრო მნიშვნელოვან როლს იმენს.

პლევრის სიმსივნეები

ამ თავში განვიხილავთ პლევრის მეზოთელიომას, რომელიც იშვიათი, აგრესიული დაავადებაა. იგი პლევრისა და პერიტონეუმის სეროზული გარსების მფარავი სპეციალური ეპითელისაგან, მეზოთელისაგან წარმოსდგება. მის ეტიოპათოგენეზში წამყვანი როლი შემთხვევათა 90%-ში ხანგრძლივი დროით აზბესტის ექსპოზიციას მიეკუთვნება. სიცოცხლიდროინდელი რისკი ასეთ ექსპოზირებულ პაციენტებში 10%-ია, მეზოთელიომით დაავადებული პაციენტების ანამნეზში თითქმის 90%-ში გამოვლენილია აზბესტის ზემოქმედება. ლატენტური პერიოდი 25-40 წელია. პაციენტთა საშუალო ასაკი კი 60 წელი. დიაგნოსტიკებისას სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 12 თვეა. შემთხვევათა მცირე ნაწილში ეტიოპათოგენეზში დადგენილია რადიაციის როლი, ასევე პლევრის შეხორცებები, სადავოა SV40 პოლიომავირუსის როლი. მეზოთელიომის ჰისტოლოგიური ტიპებია: ეპითელიოიდური, სარკომატოიდური, დესმოიდური, ბიფაზური ტიპები.

როგორც აღვნიშნეთ, აზბესტის ბოჭკოები წარმოადგენენ პათობიოლოგიური რეაქციის მთავარ ფაქტორს. ისინი გენეტიკურად მოქმედებენ როგორც გამშვები, ეპიგენეტიკურად კი პროცესის ხელშემწყობი. მათ უკავშირდება მრავალი ქრომოსომული აბერაცია, განსაკუთრებით კი დელეცია (მაგ. 1p21-22, 3p21, 4p, 4q და ა.შ.), ასევე 22-ე ქრომოსომის მონოსომია. ყველაზე ხშირი აბერაციაა 9p21 ქრომოსომის დელეცია, რომლის დროსაც ხდება სიმსივნის სუპრესორი გენის CDKN2A-ს დელეცია და p16^{INK4A}-სა და p14^{ARF}-ის ინაქტივაცია, რაც შემდგომ იწვევს უჯრედული ციკლის ალტერაციას. ასევე, SV40-ის T-ანტიგენი, ახდენს რა P53-სა და Rb გენების ინაქტივაციას, აზბესტთან ერთად მოქმედებს როგორც თანაკარცინოგენი. სხვა ხშირად გამოვლენილ ცვლილებებს წარმოადგენენ აგრეთვე ნიეროფიბრომინ 2-ის (NF2) და CDKN2a/p14^{ARF}-ის ინაქტივაციის გამომწვევი მუტაციები. CDKN2a/p14^{ARF}-ის დაკარგვა შემდგომ იწვევს p53-ის ინაქტივაციას MDM2 სასიგნალო გზის ჩართულობით. თუმცა სხვა ეპითელური სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, TP53, RB, RAS გენების მუტაციები ავთვისებიან მეზოთელიომაში შედარებით იშვიათია.

სხვა კვლევების მიხედვით, მეზოთელიომისათვის ასევე დამახასიათებელია Wnt და PI3K/AKT სასიგნალო გზების ხშირი აქტივაცია. Wnt გზის აქტივაცია იწვევს β -კატენინის აკუმულაციას უჯრედის ციტოპლაზმაში, მის ტრანსლოკაციას ბირთვში და სხვადასხვა სამიზნეების, უფრო ხშირად კი disheveled-ცილების გააქტიურებას. TCF/LEF ტრანსკრიფციის ფაქტორებთან ურთიერთქმედება განაპირობებს მრავალი გენის გააქტიურებას, მათ შორისაა C-MYC, cyclin D, WT1, ამ უკანასკნელის როლი, მიუხედავად მისი ხშირი ექსპრესიისა მეზოთელიომაში, ჯერ კიდევ შესასწავლია. ბოლო მონაცემებით, EGFR-ს მუტაციები, რომლებიც განაპირობებენ გეფიტინიბის მიმართ მგრძობელობას, ადამიანის ავთვისებიანი მეზოთელიომისათვის პრევალენტური არ აღმოჩნდა.

გულისა და სისხლძარღვების სიმსივნეები

გულის სიმსივნეები იშვიათია, მათ შორის გულის მეტასტაზური სიმსივნეები 100-ჯერ უფრო ხშირია ვიდრე პირველადი სიმსივნეები. გულის პირველად სიმსივნეთა 90% კეთილთვისებიანია, მათ შორის უმრავლესობა გულის მიქსომაა. გულის სიმსივნეთა 12% ასიმპტომატურია, ან ვლინდება ჰემოდინამიკური ცვლილებებით, გულისშიდა ობსტრუქციით და მისი შედეგებით, ემბოლიზმით ან სხვა არასპეციფიკური სიმპტომებით.

გულის მიქსომა ძირითადად უფროსი ასაკის ინდივიდებში გვხვდება, სიცოცხლის მე-6 დეკადაში, ბავშვებში იშვიათია. ყველაზე ხშირი ლოკალიზაცია მარცხენა წინაგულია, შემდეგ წინაგულთაშუა ძგიდე და ოვალური ფოსო, პარაკუჭებში იშვიათია, ბილატერალური ძალზე იშვიათი ან ორმხრივად გავრცელებულია ოვალური ფოსოს მეშვეობით. შემთხვევათა 90% სპორადულია, 5-10%-ში გვხვდება ოჯახური დამემკვიდრება და კარნის კომპლექსის (Carney complex) ნაწილად გვევლინება. ეს აუტოსომურ დომინანტური X-ქრომოსომასთან შეჭიდული დაავადებაა სრული პენეტრაციით და ვარიანტული ფენოტიპით. ამ სინდრომის გამოვლინებებია, გულის მიქსომის გარდა, ექსტრაკარდიალური, ლორწოვანი გარსებისა და კანის მიქსომები, ოსტეოქონდრომიქსომა, სარძევე ჯირკვლის ადენომა, ლურჯი ნევუსი, სხვადასხვა ენდოკრინული გამოვლინებები. კარნის კომპლექსის დიაგნოზი ეფუძნება ორი ძირითადი კრიტერიუმის არსებობას, ან ერთ კრიტერიუმსა და დადასტურებულ PRKAR1A (cyclic AMP-dependent protein kinase type I-alpha regulatory subunit)-ის ინაქტივაციურ მუტაციას. მიქსომა პრიმიტიული მეზენქიმური უჯრედებისაგან მომდინარეობს და აქვთ კარდიოგენული, ნეიროენდოკრინული და ენდოთელური დიფერენციაციის უნარი, შესაბამისად ახასიათებთ ენდოთელინის (endothelin-1, ET-1), ინტერლეიკინ-6-ის (interleukin-6, IL-6), ინტერლეიკინ-8-ს (interleukin-8, IL8), ქემოკინური ლიგანდის

(chemokine ligand 1, CXCL1) და ზრდასთან დაკავშირებული ონკოგენების ექსპრესია. ასევე ავლენენ პრიმიტიული კარდიომიოციტებისთვის და ენდოთელური პრეკურსორებისათვის დამახასიათებელ მრავალ მარკერს, ზოგიერთ შემთხვევაში კი ეპითელურ და ნეიროენდოკრინული დიფერენციაციისათვის დამახასიათებელ მარკერებს. ინტერლეიკინების ჭარბპროდუქციისას კლინიკურად ახასიათებს პარანეოპლასტიური სინდრომები. ქირურგიული ექსციზია განკურნებისთვის საკმარისია, ლოკალური რეციდივი შესაძლებელია. ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია სადაოა არასაკმარისი სამედიცინო ინფორმაციის გამო.

პაპილარული ფიბროელასტომა მეორე ყველაზე ხშირი კეთილთვისებიანი სიმსივნეა, ზოგიერთი ავტორი მას ენდოკარდიუმის ჰამარტოგენულ წარმონაქმნებსაც მიაკუთვნებს. გვხვდება უფროს პაციენტებში, აორტის სარქველის კიდეზე. შეიძლება გახდეს ემბოლიზაციისა და კორონარული იშემიის მიზეზი. არ რეციდივირებს, მოლეკულური ცვლილებები იშვიათია, ახასიათებს KRAS მუტაცია შემთხვევათა 80%-ში.

გულის იშვიათ კეთილთვისებიანი სიმსივნეთა შორისაა ჰემანგიომა, ლიპომა, ფიბრომა, რაბდომიომა. ეს უკანასკნელი ადრეული ასაკის, ძირითადად მუშუთა ბავშვებში გვხვდება და შემთხვევათა 50%-ში ტუბეროზულ სკლეროზთან ასოცირდება. ტუბეროზული სკლეროზი ავტოსომურ დომინანტური გენეტიკური დაავადებაა რომელიც ხასიათდება მრავალი ორგანოს, მეტად კი ტვინისა და თირკმლის დაზიანებით. რაბდომიომის უჯრედებს დამახასიათებელი „ობობას მსგავსი, მორფოლოგია აქვთ. სიმსივნემ შეიძლება დროში რეგრესია განიცადოს, შეიძლება კი მიქსომის მსგავსი კლინიკა გამოიწვიოს.

სხვა იშვიათი კეთილთვისებიანი სიმსივნეებია მომწიფებული კარდიომიოციტების ჰამარტომა (Hamartoma of mature cardiac myocytes), გულის კალციფირებული ამორფული სიმსივნე (Calcified amorphous

tumor of the heart (cardiac CAT), ატრიოვენტრიკულური რეგიონის ცისტური სიმსივნე (Cystic tumor of the atrioventricular nodal region), ადენომატოიდური სიმსივნე (Adenomatoid tumor), პარაგანგლიომა (Paraganglioma), გვხვდება ასევე ანთებითი მიოფიბრობლასტური სიმსივნე (Inflammatory myofibroblastic tumor). რომლის მორფოლოგია სხვა ორგანოებში ნანახის მსგავსია. ALK იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობა და ALK გენის გადაადგილებები დამახასიათებელია, მისი მეტასტაზი აღწერილი არ არის, შეიძლება კლინიკურად გამოიწვიოს სინკოპე, მიოკარდიუმის ინფარქტი ან უეცარი სიკვდილი.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ავთვისებიანი სიმსივნეები იშვიათია და ძირითადად მეზენქიმური ბუნებისაა, ესენია სარკომები სხვადასხვაგვარი დიფერენციაციით, ზრდასრულებში ყველაზე ხშირი ანგიოსარკომაა, ბავშვებში კი რაბდომიოსარკომა. ანგიოსარკომების ნაწილი დიდი სისხლძარღვების ინტიმალურ ზედაპირზე იზრდება და ქმნის სისხლძარღვშიდა მასას, მათ ინტიმალური სარკომა ეწოდებათ, ეს ტერმინი ასევე არასწორად გამოიყენება სხვა ანგიოსარკომული დიფერენციაციის მქონე გულის სიმსივნეებისთვისაც. ინტიმალური სარკომები ჰისტომორფოლოგიით განსხვავდებიან სხვა ანგიოსარკომებისაგან. კაპოშის სარკომამ შეიძლება იმუნოკომპრომისულ პაციენტებში ჩაითრიოს გულის ქსოვილიც. მეორე ყველაზე ხშირი სარკომაა მიოსარკომების ჯგუფი რომელიც მოიცავს ლეიომიოსარკომას, მიქსოფიბროსარკომას, პლეომორფულ არადიფერენცირებულ სარკომას, ოსტეოსარკომას, ფიბროსარკომას, ლიპოსარკომას, სინოვიურ სარკომას, იუინგის სარკომას და ავთვისებიან პერიფერიული ნერვის შალითის სიმსივნეს. ჩამოთვლილი სიმსივნეები ხშირია ზრდასრულებში და პროგნოზი სხვადასხვაგვარია. გულის სარკომების პირველადი გამოვლინება შეიძლება მათ ფილტვში მეტასტაზს უკავშირდებოდეს.

გულისათვის ძალზე იშვიათი ჰემატოპოეზური სიმსივნეებიდან გვხვდება B-დიდუჯრედოვანი ლიმფომა, მათი ნაწილი ებზ-პოზიტიურობით და არაკეთილსაიმედო პროგნოზით ხასიათდება.

გულის ავთვისებიან სიმსივნეთა მოლეკულური პათოლოგია განხილული იქნება რბილი ქსოვილებისა და ჰემატოპოეტური სიმსივნეების შესაბამის თავებში.

მეტასტაზური სიმსივნეებიდან ხშირია ლიმფომები და მეზობელი ორგანოებიდან ლიმფოგენური გზით გავრცელებული სხვადასხვა სიმსივნეები, ჰემატოლოგიური გზით გულში გვხვდება მელანომა, თირკმლის კარცინომა, ქორიოკარცინომა და რაბდომიოსარკომა.

სისხლძარღვების სიმსივნეების ძირითადი ნაწილი განხილული იქნება რბილ ქსოვილებში, აქ განვიხილავთ მთავარი სისხლძარღვების პათოლოგიებს.

აორტისა და ფილტვის არტერიის პირველადი სიმსივნეები ძირითადად ავთვისებიანია და წარმოადგენს ფიბროსარკომას, ლეიომიოსარკომას, რაბდომიოსარკომას, ფიბრომიქსოსარკომას და პლეომორფულ მაღალი ხარისხის სარკომას. ეს ინტრავასკულური სიმსივნეები თითქმის ყოველთვის რთულდება მეტასტაზური ემბოლიით და ცუდი პროგნოზი აქვთ. „ინტიმალური სარკომა,, სხვა სისხლძარღვოვანი სიმსივნეებისგან იმით განსხვავდება, რომ სიმსივნური უჯრედები დიდი პლეომორფული ეპითელიოიდური და თითისტარისებრი მორფოლოგიისაა, ათეროსკლეროზის მსგავსი ზრდის ხასიათით. სისხლძარღვის კედელი შეიძლება არ დაზიანდეს.

ლიმფომები და მაღალი ხარისხის სარკომები გვხვდება ასევე ვასკულარული პროთეზებისა და სტენტების სიახლოვეს, მის პათოგენეზში უცხო სხეულის მიერ გამოწვეული ქრონიკული იმუნური სტიმულაცია მონაწილეობს.

სხვა ენდოთელური ლოკალიზაციის სიმსივნეები ან სიმსივნის მსგავსი მდგომარეობებია ეპითელიოიდური ჰემანგიოენდოთელიომა, პიოგენური გრანულომა, ინტრავასკულური ენდოთელიური ჰიპერპ-

ლაზია, ინტრავასკულური ნოდულური ფასციიტი, სინოვიალური სარკომა და ინტრავასკულური ლეიომიომატოზი.

ქვემო ღრუ ვენის და სხვა დიდი ვენების ყველაზე ხშირი სიმსივნე ლეიომიოსარკომაა.

საჭმლის მომნელებელი სისტემის სიმსივნეები

პირის ღრუსა და სანერწყვე ჯირკვლების სიმსივნეები

ეს ჯგუფი ეპითელური, მეზენქიმური და ჰემატოლოგიური, კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების მრავალფეროვან სახეობებს მოიცავს, რომელთაგან ავთვისებიანი სიმსივნეები შედარებით იშვიათია. მათგან ყველაზე ხშირი ეპითელური, მათ შორის კი ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომებია. მათ ეტიოპათოგენეზში წამყვანი როლი თამბაქოსა და ალკოჰოლის სინერგიულ მოხმარებას უჭირავს. ასევე მნიშვნელოვანია თამბაქოსა და ბეთელის ფოთლის ხანგრძლივი ღეჭვის ჩვეულება და პირის ღრუს ცუდი ჰიგიენა. ტუჩის კარცინომის წამყვანი რისკ-ფაქტორი ულტრაიისფერი გამოსხივებაა.

სანერწყვე ჯირკვლების ავთვისებიანი სიმსივნეები იშვიათია და ჰისტომორფოლოგიური მრავალფეროვნებით ხასიათდება. ყველაზე ხშირი მათ შორის მუკოეპიდერმული და ადენოიდურ ცისტური კარცინომებია, რომლებიც ყველაზე ხშირად დიდ სანერწყვე ჯირკვლებში, მათ შორის ყბაყურა ჯირკვალში აღმოცენდება, თუმცა გვხვდება მცირე სანერწყვე ჯირკვლებშიც.

მუკოეპიდერმოიდული კარცინომის მოლეკულურ პათოგენეზში ყველაზე ხშირი $t(11;19)$ ტრანსლოკაციაა CRTC1-MAML2 შერწყმული გენით, ნაკლებად ხშირია ტრანსლოკაცია $t(11;15)$ CRTC3-MAML2 შერწყმული გენით. აღსანიშნავია, რომ ამ შემთხვევაში, ტრანსლოკაციის მქონე სიმსივნეები უფრო დიფერენცირებულნი არიან და უკეთესი

პროგნოზით გამოირჩევიან.

ადენოიდურ ცისტური კარცინომა ტიპური მოლეკულურ გენეტიკური პროფილით ხასიათდება. 90%-ში აქ გვხვდება შექცევადი t(6;9) ტრანსლოკაცია MYB-NFIB შერწყმული გენით, ან t(8;9) ტრანსლოკაცია MYBL1-NFIB შერწყმული გენით. MYB ონკოგენის და NFIB ტრანსკრიპციული ფაქტორის ალტერაცია გადამწყვეტი მოვლენებია ადენოიდურ ცისტური კარცინომის ონკოგენეზში.

საყლაპავის სიმსივნეები

გასტროინტესტინური სიმსივნეები უფრო ხშირად არიან კავშირში სიმსივნესთან ასოცირებულ გარდაცვალებასთან, ვიდრე ყველა სხვა სახის სიმსივნე. ყველაზე ხშირად დიაგნოსტირებულ სიმსივნეებს მიეკუთვნება კოლორექტული, კუჭის, ღვიძლის (ჰეპატოცელულური), საყლაპავისა და პანკრეასის სიმსივნეები. ნაკლებად ხშირია ანუსის, აპენდიქსის, სანადვლე გზების, ნადვლის ბუშტისა და წვრილი ნაწლავის სიმსივნეები, ასევე ნეიროენდოკრინული და სტრომული სიმსივნეები.

საყლაპავის კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეები მოიცავს ეპითელურ, ნეიროენდოკრინულ, მეზენქიმურ სიმსივნეებს, ავთვისებიან მელანომასა და ლიმფომებს. ეპითელური უჯრედები ამ უმრავლესობის 95%-ს შეადგენენ. მათგან ყველაზე ხშირია ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა და ადენოკარცინომა.

ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა მსოფლიო მასშტაბით დომინირებს, განსაკუთრებით ახლო და შორეულ აღმოსავლეთსა და ჩინეთში. საშუალო ასაკი 65 წელია. მამაკაცები 10-ჯერ უფრო მეტად ავადდებიან ქალებთან შედარებით. მთავარი რისკ-ფაქტორი სიგარეტის მოწევა და ალკოჰოლის მოხმარებაა. მნიშვნელოვან როლს ასევე ასრულებს ოპიატების და ცხელი სასმელების მოხმარება. საყლაპავის კარცინომა ასე-

ვე ხშირია მედიასტინუმის სიმსივნეებით დაავადებულ პაციენტებში აქტინოთერაპიით მკურნალობის შემდეგ. მომატებული რისკის ქვეშ არიან პაციენტები ახალაზიით, კელი-პეტერსონის სინდრომით და ცელიაკიით, რომელთაც მალაბსორბციის გამო აღენიშნებათ ვიტამინებისა და მიკროელემენტების კარენცია. კვლავ ბოლომდე შეუსწავლელია ადამიანის პაპილომავირუსის როლი. ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ძირითადად (50%-ში) ლოკალიზებულია საყლაპავის შუა მესამედში, 30%-ში კაუდალურ, 20%-ში კი ორალურ მესამედში.

საყლაპავის ადენოკარცინომა ბრტყელუჯრედოვანისაგან არამხოლოდ ჰისტოლოგიით, არამედ ეპიდემიოლოგიური, ეტიოპათოგენური და კლინიკური მახასიათებლებითაც განსხვავდება. უფრო ხშირია დასავლური ცივილიზაციის ქვეყნებში, მამაკაცებში 7-ჯერ უფრო ხშირია ქალებთან შედარებით. წამყვან რისკ-ფაქტორს ქრონიკული რეფლუქს-ეზოფაგიტის ფონზე განვითარებული ბარეტის ეზოფაგიტი წარმოადგენს. ის არამხოლოდ რისკ-ფაქტორი, არამედ კარცინომის პრეკურსორიცაა, სადაც ჯირკვლოვანი ეპითელის მეტაპლაზიურ უბანში დისპლაზიური ცვლილებები ვითარდება. ამ მიზეზთან ასოციაციაშია ადენოკარცინომის საყლაპავის დისტალურ ნაწილში ლოკალიზაცია. არაა გამორიცხული საყლაპავის ადენოკარცინომების შემთხვევათა არასრული რეგისტრირება იმ ფაქტის გამო, რომ კარდია განიხილება როგორც კუჭის ნაწილი და ადენოკარცინომა, რომელიც ინფილტრირებს გასტროეზოფაგური შეერთების უბანში, არასწორად მიეკუთვნება კუჭის კიბოს რიგებს. იშვიათად საყლაპავის ადენოკარცინომა ვითარდება ლორწოვანის ან მის ქვეშ მდებარე ჯირკვლოვა-ნიქსოვილისაგან, ან საყლაპავის კრანიალურ ნაწილში კუჭის ჰეტეროტოპიული ლორწოვანისგან. საყლაპავის ადენოკარცინომის სხვა რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება აბდომინალური სიმსუნე არამარტო გასტროეზოფაგური რეფლუქსის მექანიზმის ხელშეწყობით, არამედ ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ გამომუშავებული ადიპოკინებისა და ანთებითი ციტოკინების გავლენით.

საყლაპავის კიბოს შემთხვევათა ნახევარში გამოვლენილია CCND1/PRAD1 გენის ამპლიფიკაცია ან გადაჭარბებული ექსპრესია, რომელიც უჯრედული ციკლის მარეგულირებელ პროტეინს, ციკლინ დ1-ს (cyklin D1) აკოდირებს. ამ გენის ამპლიფიკაცია ძირითადად ნანახია ბრტყელუჯრედოვან სიმსივნეებში. ეს კავშირშია საყლაპავის კიბოს ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ ციტოგენეტიკურ ცვლილებასთან, როგორცაა მე-11 ქრომოსომის ამპლიფიკაცია (11q13). შემდეგი ციტოგენეტიკური ცვლილებაა მე-13 ქრომოსომის (13q14) ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა (loss of heterozygosity - LOH). ამ უბანზე მდებარეობს სიმსივნის სუპრესორი ცილის, pRb-ს მაკოდირებელი გენიც.

საყლაპავის კიბოსთან კავშირში ყველაზე უკეთ შესწავლილი გენია p53. ამ გენის პროდუქტი სხვადასხვა კვლევის მიხედვით 30-90%-ში ორივე ჰისტოლოგიური ტიპისთვისაა დამახასიათებელი, თუმცა საკმატოა მათი პაციენტის სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან ასოციაცია. ახალი კვლევებით, სარწმუნოა იმ პაციენტთა შედარებით მოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობა, რომელთაც ჰქონდათ p53-ის აკუმულაცია მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძში. ამ ცილის მომატებული ექსპრესია ასევე დამახასიათებელია ბარეტის ეზოფაგიტისათვის, რაც ამტკიცებს p53-ის ფუნქციური დეფექტის მნიშვნელობას საყლაპავის კანცეროგენეზის ადრეულ ეტაპებზე. პაციენტთა 1/3-ს აქვს p53-სა და Rb1-ს ერთდროული დეფექტი, რაც აღნიშნული სიმსივნის პოტენცირებას ახდენს. უნდა აღინიშნოს, რომ კომბინირებული p53-სა და Rb1-ს ინაქტივაციური მუტაცია დამახასიათებელია საყლაპავის წვრილუჯრედოვანი ნეიროენდოკრინული სიმსივნისათვის, სხვა, უჯრედის დიფერენციაციაში მონაწილე გენების (მაგ. NOTCH1) მუტაციასთან ერთად. Cyklin D1-ის მომატებულ ექსპრესიასთან შეიძლება ასოცირდებოდეს აუტოკრინული ზრდის ფაქტორების, EGF-სა და TGF- α -ს მაღალი ექსპრესიაც. საყლაპავის კიბოს კანცეროგენეზში დადასტურებულია ასევე c-erbB-2/HER2/neu-ს როლი და მნიშვნელოვანი პრედიქტიული მარკერია დამიზნებითი თერაპიისათვის.

სიმსივნის გენომის ატლასის (The Cancer Genome Atlas -TCGA) მონაცემები გვიჩვენებს, რომ საყლაპავის ადენოკარცინომა თავისი ქრომოსომული არასტაბილურობით ძალიან გავს კუჭის კიბოს. მიკროსატელიტური არასტაბილურობა და PDL1-ის მაღალი ექსპრესია იმუნოთერაპიაზე პასუხის ძლიერ ბიომარკერებს წარმოადგენენ.

კუჭის სიმსივნეები

კუჭის სიმსივნეები თავისი ჰისტოგენეზის მიხედვით იყოფა ეპითელურ, ნეიროენდოკრინულ, მეზენქიმურ სიმსივნეებად და ლიმფომებად.

ავთვისებიანი ეპითელური სიმსივნეები მნიშვნელოვან უმრავლესობას წარმოადგენენ, მსოფლიო სტატისტიკის მიხედვით შემთხვევათა რაოდენობით მე-5 ადგილი უჭირავთ, კიბოთი სიკვდილობის მიხედვით კი მე-3 ადგილი. თუმცა ეპიდემიოლოგიური მონაცემები ნაკლებად სარწმუნოა ზემოთ აღნიშნული, გასტროეზოფაგურ საზღვარზე მდებარე სიმსივნეების განაწილების გამო. მამაკაცები 2-ჯერ უფრო ხშირად ავადდებიან, ვიდრე ქალები. საშუალო ასაკი 55 წელია. კუჭის კიბოს შემთხვევათა შესამჩნევი რეგიონალური განსხვავებები მჭიდრო კავშირშია გარემო ფაქტორებთან. მნიშვნელოვანი ეტიოლოგიური ფაქტორია *Helicobacter pylori* ინფექცია, ნიტროზონაერთები, რომლებსაც დამარილებული და შებოლილი პროდუქტები შეიცავენ. კუჭის ადენოკარცინომების 10% ეპშტეინ-ბარის ინფექციასთანაა კავშირში, დადგენილია ასევე სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი თამბაქოს მოხმარებასთან. გარემოს კანცეროგენებზე მგრძობელობა განისაზღვრება იმ გენების პოლიმორფიზმით, რომლებიც აკოდირებენ ლორწოვანის დამცავ მექანიზმებს, ანთებით მედიატორებს, ფერმენტებს, რომლებიც თავისუფალი რადიკალების გენერაციას ახდენენ, ან ცილებს, რომლებიც დნმ-ის შესწორებებში მონაწილეობენ.

გენეტიკური კავშირი კიდევ უფრო ძლიერია თანდაყოლილი სინდრომების შემთხვევაში (რაც, მიუხედავად იმისა, რომ ასევე ასოცირებულია კუჭის კიბოს მომატებულ რისკთან, უფრო ხშირად გვხვდება და აღწერილი იქნება კოლორექტული სიმსივნეების ქვეთავში). კუჭის იზოლირებული დაზიანებით ორი სინდრომია აღწერილი, ესენია: თანდაყოლილი დიფუზური კუჭის კარცინომა, ადჰეზიური მოლეკულის, E-კადჰერინის ტიპური გერმინალური მუტაციით, რომლის დროსაც დარღვეულია უჯრედშორისი ადჰეზია. უფრო იშვიათი სინდრომია კუჭის ადენოკარცინომა და პროქსიმალური პოლიპოზი (GAPPS - gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach), რომელიც დაკავშირებულია APC გენის პრომოტორის გერმინალურ მუტაციასთან. ამ ასოციაციიდან გამომდინარე გასაგებია, რომ ამ სინდრომის დროს ვითარდება კუჭის ადენოკარცინომის ინტესტინალური ტიპი.

მრავალი სომატური მუტაცია შეინიშნება ჯერ კიდევ არაინვაზიურ, მოპროლიფერაციე და პრეინვაზიურ ეპითელში. ეს მოიცავს ონკოგენების, სიმსივნის სუპრესორი გენების, ზრდის ფაქტორების, თიროზინკინაზის რეცეპროტების, დნმ-ის რეპარაციის გენების, მატრიქსის დეგრადაციის ფერმენტების, უჯრედული ციკლის რეგულატორი და უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულების მომცველ გენეტიკურ არასტაბილურობას. ისეთი გენეტიკური პოლიმორფიზმი ან ვარიაცია, როგორცაა MUC1-სა და PSCA-ს ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი (single nucleotide polymorphism – SNP) გვევლინება როგორც წინამორბედი ენდოგენური ფაქტორი კუჭის კიბოს განვითარებისა და პროგრესიისათვის. დნმ-ის მეთილაცია, ჰისტონების მოდიფიკაცია, ქრომატინის რემოდელაცია და არამაკოდირებელი რნმ-ს რეგულაცია კი მნიშვნელოვან ეპიგენეტიკურ ცვლილებებს წარმოადგენენ.

სიმსივნის გენომის ატლასის (The Cancer Genome Atlas -TCGA) კვლევის ქსელისა და აზიის კიბოს კვლევის ჯგუფის (Asian Cancer Research Group - ACRG) თანამშრომლობით გამოქვეყნდა მოლეკულური პრო-

ფილის მონაცემები, რომლის მიხედვითაც საკვანძო გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებების მიხედვით კუჭის კიბოს შემთხვევები დაიყო ოთხ სუბტიპად (EBV-პოზიტიური, მიკროსატელიტური არასტაბილურობით, გენომურად სტაბილური და ქრომოსომული არასტაბილურობით). EBV-პოზიტიური შემთხვევების უმეტესობა ჰისტოლოგიურად ლიმფოიდური სტრომით ან ლიმფოეპითელიომის მსგავსი მორფოლოგიით ხასიათდება და ავლენს PIK3CA და ARID1A მუტაციებს, გენომურ ჰიპერმეთილაციას და CD274-ის ანუ PD-L1 გენის, მნიშვნელოვანი იმუნური კონტროლის რეგულატორის, ამპლიფიკაციას. MSI სუბტიპი ხასიათდება „mismatch repair“ გენების, მაგ. MLH1-ის მუტაციებით ან პრომოტორის მეთილაციით. EBV-პოზიტიური ჯგუფის მსგავსად, MSI სუბტიპი ავლენს გლობალურ ჰიპერმეთილაციას. გენომურად სტაბილური ჯგუფი ძირითადად ასოცირებულია დიფუზურ ჰისტოლოგიურ ტიპთან და გენეტიკური აბერაციების დაბალ სიხშირესთან. თუმცა, RHOA მუტაციები ან გენური შერწყმები, რომლებიც მოიცავს RHO ოჯახის GTPase-გამააქტივებელ ცილებს, შეიძლება გამოვლინდეს ამ ჯგუფის მცირე ნაწილში. ქრომოსომულად არასტაბილური ჯგუფი უპირატესად ინტესტინური ტიპის ჰისტოლოგიურ ტიპთან ასოცირდება და გვამჩვენებს დნმ-ის წყვილების დარღვევებს, როგორცაა მაგალითად თიროზინკინაზის რეცეპტორების ERBB2-ის, EGFR-ის, MET-ის, FGFR2-ის ამპლიფიკაცია. რუტინული პათოლოგიური კვლევისას, mismatch repair ცილების (მაგ. MLH1), p53-ის, E-კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა, კომბინაციაში EBV-კოდირებული მცირე რნმ-ის (EBER) კვლევასთან, იძლევა TCGA-ს მიერ შემოთავაზებული კლასიფიკაციის მსგავს კუჭის კიბოს ცალკეულ შემთხვევათა სტრატეგიცილების საშუალებას.

ACRG -ს მიერ შემოთავაზებული კლასიფიკაციის მიხედვით, კუჭის კარცინომები იყოფა MSI, მიკროსატელიტურად სტაბილური (MSS) ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის გენური პროფილით, MSS და TP53-აქტიურ და MSS და TP53-არააქტიურ ჯგუფებად.

ჰისტოლოგიური თვალსაზრისით, კუჭის კარცინომები მრავალფეროვანია. ამიტომ, დღემდე ამ სიმსივნეთა რამდენიმე კლასიფიკაცია ცნობილია, მათ შორის ყველაზე გამოყენებადია იაპონიის კუჭის კიბოს ასოციაციის, მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის, ნაკამურასა და ლაურენის კლასიფიკაცია. ცნობილია 5 ყველაზე გავრცელებული სუბტიპი, ესენია: ტუბულური, პაპილარული, დაბალი კოჰეზიუროზის, მუცინური და შერეული. იშვიათ ტიპებს მიეკუთვნება კარცინომა ლიმფოიდური სტრომით, ჰეპატოიდური, მიკროპაპილური და ა.შ.

უნდა აღინიშნოს, რომ დღეისათვის, დიაგნოსტიკისას და პროგნოზის განსასაზღვრად, MSI-სა და PDL1-ის რუტინული კვლევა არ ხდება, თუმცა კლინიკური კვლევები გვპირდებიან სარწმუნო შედეგებს მათი, როგორც იმუნოთერაპიის ბიომარკერების შესახებ.

კუჭის მეზენქიმური სიმსივნეებიდან ყველაზე ხშირ და მნიშვნელოვან სიმსივნეს გასტროინტესტინური სტრომული სიმსივნე (gastrointestinal stromal tumor-GIST) წარმოადგენს. ჰისტოლოგიური თვალსაზრისით, იგი მეზენქიმური უჯრედების პროგენიტორებისგან წარმოსდგება, რომლებიც დიფერენცირებას განიცდიან კაჰალის (Cajal) ინტერსტიციულ უჯრედებად. ეს უჯრედები მდებარეობენ გასტროინტესტინური ტრაქტის კუნთოვან გარსში (tunica muscularis propria). ეს სიმსივნეები მოლეკულური საფუძვლის, კლინიკური თვისებების, ჰისტოლოგიური სურათისა და თიროზინკინაზის ინჰიბიტორებზე პასუხის მიხედვით ჰეტეროგენულ ჯგუფს წარმოადგენენ. ძირითადი კლასიფიკაცია ეფუძნება სუქცინატ-დეჰიდროგენაზის B-ფერმენტული კომპლექსის (succinate dehydrogenase complex subunit B - SDHB) იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევას და იყოფა SDHB-პოზიტიურ და SDHB-დეფიციტურ ჯგუფებად. მათგან პირველი, კლასიკური ტიპი ხასიათდება იმ გენის მუტაციით რომლებიც აკოდირებენ KIT და PDGFR α რეცეპტორულ თიროზინკინაზებს. ეს მუტაციები ძირითადად სომატურია, თუმცა ლიტერატურაში აღწერილია გერმინალური მუტაციებიც, რომლებიც ოჯახურ შემთხვევებსა და ადრეულ ასაკში

გამოვლენილ სიმსივნეებს უდევს საფუძვლად. ეს ტიპი კლინიკურად შედარებით აგრესიულია. SDHB-დეფიციტურ ჯგუფში მოლეკულური საფუძველია მიტოქონდრიული სუქცინატ-დეჰიდროგენაზის კომპლექსის ინაქტივაცია, რისი ფუნქციური შედეგიცაა უჯრედული ფსევდოპიპოქსია, ანგიოგენეზის სტიმულაცია და სიმსივნის პროგრესია. დიაგნოზში მნიშვნელოვანია ზემოთაღნიშნული ბიომარკერების იმუნოჰისტოქიმიური და მოლეკულურ-გენეტიკური დეტექცია.

კუჭის სხვა იშვიათი ჰისტოლოგიური სახეობებიდან ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომების ეტიოპათოგენეზი შეუსწავლელია, განიხილება ნორმალური ან სიმსივნური ეპითელის სქვამოზური მეტაპლაზია. უცნობია კუჭის არადიფერენცირებული კარცინომის ეტიოლოგიაც, პათოგენეზში განიხილება დედიფერენციაციის თეორია, რომლის დროსაც წამყვანია SWI/SNF ქრომატინის რემოდელაცია, კერძოდ, SMARCB1 (INI1)-ის, SMARCA4-სა და ARID1A-ს დაკარვა. ასევე ნაკლებად ცნობილია გასტრობლასტომას ეტიოპათოგენეზი, ის ბიფაზური სიმსივნეა MALAT1-GLI1 შერწყმული გენით.

კუჭის ნეიროენდოკრინული სიმსივნეებიდან ყველაზე ხშირი (90%), კარგად დიფერენცირებული შემთხვევებია (neuroendocrine tumor - NET). წარმოსდგება ჰისტამინის მასინთეზებელი ენტეროქრომაფინულის მსგავსი უჯრედებისაგან. დანარჩენს წარმოადგენენ NET-ები, რომლებიც სეროტონინის მასინთეზებელი ენტეროქრომაფინული უჯრედებისაგან და გასტრინის მასინთეზებელი γ -უჯრედებისაგან წარმოიქმნება. მცირე შემთხვევებში გვხვდება ნეიროენდოკრინული კარცინომები (NEC). გასტროინტესტინური ნეიროენდოკრინული სიმსივნეები უფრო ვრცლად განხილული იქნება ამ ქვეთავის დასასრულ ნაწილში.

ნაწლავისა და ანუსის სიმსივნეები

ამ ჯგუფში ყველაზე ხშირი კოლორექტული სიმსივნეებია. ჰისტოგენეზის მიხედვით იყოფიან ეპითელურ, ნეიროენდოკრინულ, მეზენქიმურ სიმსივნეებად და ლიმფომებად. ყველაზე ხშირია მსხვილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსის სიმსივნეები, რომელთაგან თითქმის ყველას ადენოკარცინომა წარმოადგენს.

ანალურ ნაწილში კარცინომის პრობლემატიკა რთულდება იმ ფაქტის გამო, რომ აქ ხდება კოლორექტული ჯირკვლოვანი ეპითელის გადასვლა ბრტყელუჯრედოვან ეპითელში, ასევე, ჩნდება ონკოგენეზში ადამიანის პაპილომავირუსის მინაწილეობის შესაძლებლობა. აქედან გამომდინარე, ამ ლოკალიზაციაზე ვითარდება როგორც ადენოკარცინომა, ისე ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, იშვიათად კი ავთვისებიანი მელანომაც.

აპენდიქსის სიმსივნეების პრობლემატიკა მსხვილი ნაწლავის სხვა სიმსივნეებისაგან გასწხვავდება. აქ დომინირებენ ეპითელური და ნეიროენდოკრინული სიმსივნეები (ეს უკანასკნელი სხვა ლოკალიზაციასთან შედარებით აქ გაცილებით ხშირია). აპენდიქსის ადენოკარცინომების ჯგუფი გარდა ჩვეულებრივი ადენოკარცინომებისა, მოიცავს ასევე აპენდიკალური მუცინურ სიმსივნეებს ავთვისებიანობის სხვადასხვა ხარისხით. სპეციფიური ქცევა აქვს მაგალითად დაბალი ავთვისებიანი საფეხურის მქონე აპენდიკალურ მუცინურ ნეოპლაზიას (LAMN – low grade appendiceal mucinous neoplasm), რომელიც მიუხედავად მინიმალური ინვაზიური პოტენციალისა, ხასიათდება პერიტონეუმში განთესვით და იმპლანტაციური მეტასტაზების წარმოქმნით, რასაც პერიტონეუმის ფსევდომიქსომა (pseudomyxoma peritonei) ეწოდება. ამ სიმსივნეთა უმრავლესობა ავლენს KRAS და GNAS მუტაციებს, ეს უკანასკნელი მუცინის ჭარბ პროდუქციაში მონაწილეობს. კოლორექტული კარცინომისათვის დამახასიათებელი ტიპური გენეტიკური ცვლილებები (მაგ. TP53, APC, SMAD4) ნაკლებად დამახა-

სიათებელია და ძირითადად დაბალი დიფერენციაციის სიმსივნეებში გვხვდება. აპენდიქსის მუცინური კარცინომის ყველაზე ხშირი მუტაციაა ზემოთაღნიშნული KRAS და GNAS-ია, მიკროსატელიტური არასტაბილურობა აქ იშვიათია. ფიალისებული უჯრედების (goblet cell) კარცინომის ეტიოლოგია უცნობია, პათოგენეზში მონაწილეობს WNT სასიგნალო გზის მოლეკულები, მაგ. USP9X, NITCH1, CTNNA1, CTNNB1 და TRRAP-ის მუტაციები, სხვა კვლევების მიხედვით კი ქრომოსომების რემოდელაციაში მონაწილე გენები, როგორცაა ARID1A, ARID2, KDM6A ან KKMT2D. კოლორექტული კარცინომის ტიპური გენეტიკური ცვლილებები აქ იშვიათია.

წვრილი ნაწლავის სიმსივნეები, მისი სიგრძის მიუხედავად, ნაკლებად ხშირია. აქ თანაბარი სიხშირით გვხვდება ნეიროენდოკრინული და მეზენქიმური (უპირატესად GIST) სიმსივნეები და ლიმფომები. ადენოკარცინომები მსხვილი ნაწლავის კიბოს სიხშირესთან შედარებით 50-ჯერ ნაკლებია და ძირითადად გვხვდება ჰერედიტარული სიმსივნეების დროს.

კოლორექტული კარცინომა ავთვისებიანი ეპითელური სიმსივნეა, რომლის ძირითადი მახასიათებელია მსხვილი ნაწლავის სუბმუკოზის ან უფრო ღრმა შრეების ინვაზია. მისი ეტიოლოგია მულტიფაქტორულია და მოიცავს გენეტიკურ და გარემო ფაქტორებს, ანატომიური თავისებურებიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია საკვების როლი, „დასავლური,, დიეტის და ცხოვრების სტილი, რაც მოიცავს მაღალენერგეტიკულ საკვების, ცხოველური პროდუქტების კონსუმაციას, არასაკმარის ფიზიკურ აქტივობას. ამ ფაქტორების ერთობლიობა იწვევს ნაწლავის პერისტალტიკის შენელებას და ზრდის მავნე აგენტების ნაწლავის ეპითელთან კონტაქტის დროს. ზოგიერთი მონაცემი ასაბუთებს ალკოჰოლის, კერძოდ კი ლუდის, კავშირს. კიდევ ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორად გვევლინება ნაწლავის იდიოპათიური ანთებები, როგორცაა კრონის დაავადება და წყლულოვანი კოლიტი. გენეტიკური ფაქტორები, ძირითად შემთხვევებში, წარმოადგენენ მხო-

ლოდ ფონს, რომელიც კონკრეტულ ინდივიდში ინტერაქციაში მოდის სხვა კანცეროგენებთან. ეს ეხება ძირითადად გენის პოლიმორფიზმს ან მუტაციას. კოლორექტული სიმსივნეების მხოლოდ მცირე ჯგუფი (5-10%) წარმოადგენს ჰერედიტარული კარცინომული სინდრომების ნაწილს, რომლებიც ზოგიერთი გენის გერმინალური მუტაციის რეზონანსული შედეგია. ცნობილი თანდაყოლილი კარცინომული სინდრომია ლინჩის სინდრომი. ის აუტოსომურ დომინანტური ოჯახური კარცინომული სინდრომია, რომელსაც არ ახასიათებს პოლიპოზი, ანუ პრემორბიდული ფენოტიპი, ამის გამო დაავადების ადრეული კლინიკური ამოცნობა რთულია და პირველი მანიფესტაცია ხშირად ავთვისებიანი სიმსივნეა. კოლორექტული კარცინომა ლინჩის სინდრომის ყველაზე ხშირი გამოვლინებაა, სხვა სიმსივნეებს მიეკუთვნება ენდომეტრიუმის, წვრილი ნაწლავის, პანკრეასის, საკვერცხის, თირკმლის ფიალისა და შარდსადენის, ტვინისა და კანის სიმსივნეები. მათი განვითარების რისკი მთელი სიცოცხლის მანძილზე 80%-ია, საშუალო ასაკი 10-20 წელია. ამ სინდრომის მოლეკულური საფუძველია დნმ-ის რეპლიკაციის დროს წარმოქმნილი შეცდომების გამსწორებელი ე.წ. MMR (mismatch)-სისტემის გერმინალური ინაქტივაცია, ეს იწვევს სპონტანური, მათ შორის ონკოგენური მუტაციების დაგროვებას. ასეთი გენეტიკური ცვლილებების მარკერია მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI).

კოლორექტული კარცინომის ყოველი შემთხვევა გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებების მთელი სპექტრით ხასიათდება, რომელიც შედგომს მის ბიოლოგიურ ქცევასა და თერაპიაზე პასუხს განაპირობებს. ბოლო დროს რამდენიმე მოლეკულურ-გენეტიკური კლასიფიკაცია იქნა შემოთავაზებული, თუმცა არც ერთ მათგანს არ აღმოაჩნდა მკაცრად განსაზღვრული კლინიკური და თერაპიული სარგებელი, ამიტომ ჩვენც შემოვიფარგლებით სამი ძირითადი მოლეკულური მექანიზმის აღწერით, რომელიც გადმოცემულია ქვემოთ და ასევე ადაპტირებულ სქემაში (დანართი 8).

პირველი ჯგუფი - ქრომოსომული არასტაბილურობა ხასიათდება სიმსივნური უჯრედების ქრომოსომული აბერაციებით და მათი ანეუპლოიდიით. მთავარი მოლეკულურ გენეტიური მოვლენა რომელიც იწყება ადენომა-კარცინომის სეკვენციის ადრეულ ფაზაში, არის WNT/ β -კატენინის კომპლექსის დისრეგულაცია. ამ მოვლენამდე მივყავართ APC გენის ინაქტივაციურ მუტაციას, რომელიც ხდება ან სომატურ ან გერმინალურ უჯრედში (ეს უკანასკნელი შემთხვევა საფუძვლად უდევს ოჯახურ ადენომატოზურ პოლიპოზს). ნაკლებად ხშირად საქმე გვაქვს β -კატენინის მაკოდირებელი CTNNB1 გენის სომატურ მუტაციასთან. მუტაციით გამოწვეული პროტეინის სტრუქტურის ცვლილება იწვევს β -კატენინის დესტრუქციის შეფერხებას/შეჩერებას, რომელიც APC და სხვა პროტეინებისაგან შემდგარ დესტრუქციულ კომპლექსში უნდა მომხდარიყო. შედეგად ხდება არადეგრადირებული β -კატენინის ბირთვში ტრანსლოკაცია და სამიზნე გენების ექსპრესიის ცვლილება. კოლორექტული კარცინომის პროგრესიისას ყველაზე ხშირი გენეტიკური ალტერაციაა RAS გენების ოჯახის აქტივაციური მუტაცია, როგორცაა მაგ. KRAS და NRAS. ასევე სიმსივნის სუპრესორი გენების ინაქტივაციური მუტაცია, როგორცაა TP53 და TGF- β სასიგნალო გზის წარმომადგენლები - SMAD2 და SMAD4. აღწერილი მექანიზმით ვითარდება კოლორექტული კარცინომების დაახლოებით 80%, ტიპური პრეკურსორია კონვენციური ადენომა.

მეორე ჯგუფი - მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI) - ეს დნმ-ის დაზიანებათა გამსწორებელი სისტემის (MMR პროტეინების) დისფუნქციის მარკერია. ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს რომელიმე MMR გენის გერმინალური მუტაციით, რომელიც ლინჩის სინდრომის განვითარებას იწვევს. მისი პრეკურსორია კონვენციური ადენომა. სპორადული კარცინომები მაღალი მიკროსატელიტური არასტაბილურობით, ხასიათდება MLH1 გენის MMR პრომოტორის ჰიპერმეთილაციით, რომელსაც ამ გენის ეპიგენეტიკურ ინაქტივაციამდე მივყავართ. იშვიათად ხდება MMR გენის სომატური მუტაცია. სპორადული

MSI კარცინომები სესილური (ფართო, მჯდომარე) და სერატული (დაკბილული) ადენომებისაგან პროგრესირებენ.

მესამე ჯგუფი - CpG კუნძულების მეთილაცია (CpG island methylator phenotype – CIMP) უპირატესად განაპირობებს სიმსივნის სუპრესორი გენების ეპიგენეტიურ ინაქტივაციას მათი CpG თანამიმდევრობებით მდიდარი პრომოტორების ჰიპერმეთილაციით. ეს მექანიზმი ძირითადად გვხვდება სპორადულ MSI კარცინომებში, სადაც ასევე ხშირად გვხვდება BRAF გენის მუტაცია, პრემალიგნურ დაზიანებას სესილური სერატული ადენომა წარმოადგენს. ამ ჯგუფში RAS გენის მუტაცია და TP53-ს ინაქტივაცია იშვიათია. CIMP იშვიათად მიკროსატელიტურად სტაბილურ კარცინომებშიც გვხვდება, აქეთ ხშირი RAS გენის მუტაცია და პროგრესირებენ ტრადიციული სერატული ადენომებიდან, მაშინ, როცა BRAF და TP53 მუტაცია მათში იშვიათია და ამ შემთხვევაში პრეკურსორია სესილური სერატული ადენომა.

კოლორექტული კარცინომის ლოკალიზაცია კავშირშია მის მოლეკულურ მახასიათებლებთან. ეს სიმსივნეები მარჯვენამხრივ და მარცხენამხრივ კარცინომებად იყოფიან, გამყოფი კი ლიენალური ფლექსურაა. მარცხენამხრივ კარცინომებში ხშირია მიკროსატელიტურად სტაბილური, მარჯვენამხრივში კი ძირითადად მიკროსატელიტურად არასტაბილური კარცინომები. რაც შეეხება მიკროსკოპულ კორელაციებს, მაგალითად მედულური ან სერატული ადენოკარცინომა, ასოცირდება MSI-სა და უკეთეს პროგნოზთან, მუცინური და ბეჭდისებურუჯრედული კარცინომები შეიძლება იყოს როგორც MSI ისე MSS. პირველ შემთხვევაში პროგნოზი კეთილსაიმედოა, მეორეში კი ნაკლებად კეთილსაიმედო.

ქირურგიისა და ქიმიოთერაპიის გვერდით კოლორექტული კარცინომის მკურნალობაში გამოიყენება EGFR-ს წინააღმდეგ მიმართული თერაპია მონოკლონური ანტისხეულებით. EGFR-ს სასიგნალო გზის აქტივაცია ასტიმულირებს სიმსივნური უჯრედების ზრდას, და სიმ-

სივნი ს პროგრესიას. ამ სასიგნალო გზის ინჰიბიციის ეფექტურობის მაჩვენებელია KRAS და NRAS გენების გამოკვლევა. ეს გენები აკოდირებენ იგივე სახელის ცილებს GTP-აზური აქტივობით, შედიან EGFR-ს სასიგნალო გზის შემადგენლობაში და მონაწილეობენ სიგნალის გადაცემაში. აქტივაციის შემთხვევაში RAS პროტეინი EGFR-სგან დამოუკიდებელი ხდება. ამ მიზეზით KRAS და NRAS გენების მუტაციის მქონე სიმსივნეების მკურნალობა მონოკლონური ანტისხეულებით უშედეგოა.

გასტროინტესტინური ნეიროენდოკრინული სიმსივნეები

ეს ჰეტეროგენული ჯგუფია, რომელიც საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში გაფანტული (ნეირო)ენდოკრინული უჯრედებისაგან აღმოცენდება. თითქმის ყველა ეს სიმსივნე ავთვისებიანად ითვლება, გამოვლინების სხვადასხვა ხარისხით. კეთილთვისებიანია ჰიპერგასტრინემიასთან ასოცირებული კუჭის და აპენდიცისის NET.

ნეიროენდოკრინული სიმსივნეები გვხვდება ასევე მრავლობითი ენდოკრინული სინდრომის ფარგლებშიც. ასეთი სულ ოთხია. ნეიროენდოკრინული სიმსივნე მხოლოდ MEN-1-ის შემადგენლობაშია (ვერმერის სინდრომი ან 3ჰ-ს სინდრომი). MEN-1 სინდრომი MEN-1 სიმსივნის სუპრესორი გენის გერმინალური მუტაციითაა გამოწვეული, რომელიც ცილა მენინს აკოდირებს. დაავადება ვლინდება როგორც პირველადი ჰიპერპარათირეოზი, ჰანკრეასის NEN და ჰიპოფიზის (პიტუიტური) ადენომა = 3ჰ.

თორმეტგოჯა ნაწლავის სომატოსტატინის წარმომქმნელი δ-უჯრედების NET შეიძლება იზვიათად იყოს 1 ტიპის ნეიროფიბრომატოზის შემადგენლობაშიც.

გასტროინტესტინური ლიმფომები

ლიმფური კვანძების გარდა ლიმფური ქსოვილი ყველაზე ფართოდ საჭმლის მომნელებელ სისტემაშია წარმოდგენილი, ამიტომ მოსალოდნელია, რომ ექსტრანოდალური ლიმფომების დაახლოებით 50% სწორედ აქ ვითარდება. ეს სისტემა ასევე 50% -ში წარმოადგენს პირველადი ლიმფომებისა და ლეიკემიების დისემინაციის ადგილს. გასტროინტესტინალური სისტემის პირველადი ლიმფომების ყველაზე ხშირი ლოკალიზაციაა კუჭი (60%-მდე), მას წვრილი ნაწლავი მოსდევს. ყველაზე ხშირად გვხვდება: MALT ლიმფომა - ექსტრანოდალური მარგინალური ზონის B ლიმფომა, ხშირად გვხვდება კუჭში და ასოცირებულია ჰელიკობაქტერიულ გასტრიტთან. მეორე ადგილზეა მანტიის ზონის ლიმფომა (mantle cell lymphoma), ძირითადად ილეოცეკალური ლოკალიზაციით, დიაგნოსტიკისას ხშირად დისემინირებულია. წვრილი ნაწლავის პრედომინანტული ლოკალიზაციით გამოირჩევა ფოლიკულური ლიმფომა, მისი ყველაზე ხშირი ვარიანტია დუოდენური ტიპი. პროგნოზი კარგია. დიფუზური დიდუჯრედოვანი B ლიმფომა (diffuse large B cell lymphoma - DLBCL) შეიძლება GIT-ში იყოს როგორც პირველადი, ისე მეორადი, სხვა დიფერენცირებული ლიმფომების ტრანსფორმაციის შედეგი. ბურკიტის ლიმფომა (Burkitt lymphoma) მაღალი აგრესიულობით გამოირჩევა, შემთხვევათა 1/3-ში ასოცირებულია EBV-სთან, ვითარდება ბავშვებსა და ახალგაზრდებში საშუალო ასაკით 11-30 წ. ენტეროპათიასთან ასოცირებული T-ლიმფომა სპეციფიური ინტესტინალური ლიმფომაა, რომელიც ინტრაეპითელიური ლიმფოციტებისაგან მომდინარეობს, ასოცირდება ცელიაკიასთან, ახასიათებს მრავლობითი ინფილტრატები და წყლულები. პროგნოზი ცუდია. მონომორფული ეპითელიოტროპული ინტესტინალური T ლიმფომა (monomorphic epitheliotropic intestinal T cell lymphoma - MEITL) წინამორბედის მსგავსია, არ ასოცირდება ცელიაკიასთან.

ღვიძლის სიმსივნეები

ღვიძლის ყველაზე ხშირი სიმსივნეები მეტასტაზებია გასტროინტესტინური ტრაქტიდან, ფილტვიდან, სარძევე ჯირკვლიდან, ხშირია მელანომას მეტასტაზებიც. პირველადი სიმსივნეები მოიცავს ჰეპატოცელულური, ქოლანგიოცელულურ და მეზენქიმურ (ძირითადად სისხლძარღვების) კეთილთვისებიან და ავთვისებიან სიმსივნეებს.

ჰეპატოცელულური კარცინომა მე-5 ყველაზე ხშირი კარცინომაა მამაკაცებში, მე-7 ქალებში. იმის გამო, რომ ის ძირითადად ღვიძლის ციროზის ფონზე ვითარდება, მაღალის სიკვდილობითაც ხასიათდება. HCC-ს განვითარების ძირითადი რისკ-ფაქტორები მოიცავს B ჰეპატიტის ვირუსით (HBV) ან C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) ინფექციას. ჰეპატიტის ინფექცია ითვლება მთავარ ეტიოლოგიურ ფაქტორად შემთხვევების >80%-ში. სხვა რისკ ფაქტორებს მიეკუთვნება ალკოჰოლის გადაჭარბებული მოხმარება, არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტი, აუტოიმუნური ჰეპატიტი, პირველადი ბილიარული ციროზი, გარემო კანცეროგენების ზემოქმედება (განსაკუთრებით აფლატოქსინი B) და სხვადასხვა გენეტიკური მეტაბოლური დაავადებების არსებობა, მაგალითად, მემკვიდრეობითი ჰემოქრომატოზი, თიროზინემია და α 1-ანტიტრიფსინის ჰეპატოციტებში აკუმულაცია მისი გენეტიკური დეფიციტის დროს.

HCC-ს რთული მოლეკულური პათოგენეზი აქვს, რომელშიც ორი მექანიზმი დომინირებს: (1) ციროზი, რომელიც დაკავშირებულია ღვიძლის რეგენერაციასთან ჰეპატიტის ინფექციით გამოწვეული ქსოვილის დაზიანების შემდეგ, ტოქსინები ან/და გარემოს ფაქტორები (მაგალითად, ალკოჰოლი ან აფლატოქსინი B) ან მეტაბოლური გავლენა (მაგალითად, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა, სიმსუქნე, II ტიპის დიაბეტი ან დისლიპიდემია არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით გამოწვეულ HCC-ში და (2) მუტაციები, რომლებიც წარმოიქმნება ერთ ან მეტ ონკოგენში ან სიმსივნის სუპრესორ გენში. ორივე ეს მექანიზმი

დაკავშირებულია უჯრედების კრიტიკული სასიგნალო გზების ანომალიებთან. ეს სასიგნალო კასკადები საინტერესოა თერაპიული პერსპექტივიდანაც, რადგან მათზე დამიზნებამ შეიძლება ხელი შეუშალოს ჰეპატოკარცინოგენეზის ინიციაციასა და პროგრესიას. ამ მხრივ, ზრდის ფაქტორის მედიატორობით გააქტიურებული ანგიოგენური სიგნალიზაცია, როგორცაა სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (VEGF), თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი (PDGF), ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF), ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი (IGF), ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (HGF)/c-MET და მიტოგენით გააქტიურებული პროტეინ-კინაზა (MAPK), ფოსფატიდილინოზიტოლ-3 კინაზა (PI3K)/AKT/რაპამიცინი (mTOR) და WNT/ β -კატენინის სასიგნალო გზები ყველაზე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ. სხვადასხვა კვლევების მიხედვით, ჰეპატოცელულური კარცინომის ადრეულ და გვიან ეტაპებზე ყველაზე ხშირად მუტირებულ გენებს მიეკუთვნება TP53, CTNNB1, AXIN1, ARID1A და WWP1.

ჰეპატოცელულური კარცინომის უნიკალური თვისებაა მკვეთრად გამოხატული ჰისტოლოგიური ჰეტეროგენულობა თუნდაც ერთი სიმსივნური კვანძის ფარგლებში. ეს ჰეტეროგენულობა გენეტიკურ ჰეტეროგენულობასთანაა კავშირში და დაკავშირებულია ამ სიმსივნეთა ქრომოსომულ მიკროსატელიტურ არასტაბილურობასთან.

ქოლანგიოგენური კარცინომა

ღვიძლის შიდა, დიდი სანაღვლე გზების (ინტრაჰეპატიკური ქოლანგიოცელულური) კარცინომის რისკ ფაქტორებს მიეკუთვნება ღვიძლის პარაზიტები, პირველადი სკლეროზული ქოლანგიტი, ჰეპატოლითიაზი, ბილიარული ტრაქტის მალფორმაცია, როგორცაა კაროლის დაავადება, ღვიძლის კონგენიტალური ფიბროზი, ნაღვლის სადინრის ცისტა, B და C ჰეპატიტის ვირუსები. ღვიძლის შიდა, მცირე სანაღვლე გზების კარცინომის რისკ ფაქტორებია არაბილიარული ციროზი ღვიძლის ალკოჰოლური დაზიანებისას, ჰემოქრომატოზის, მეტაბოლური

სინდრომის, დიაბეტის ან სიმსუქნის დროს. ასევე ქიმიური აგენტები: თოროტრასტი, აზბესტი, დიქლოროპროპანისა და დიქლორომეთანის პროფესიული ექსპოზიცია და თამბაქოს მოხმარება.

ახალმა კვლევებმა აჩვენა, რომ KRAS, TP53, IDH1/2, ARID1A, BAP1, BRAF და EGFR მუტაციები, ასევე, ონკოგენურ სასიგნალო გზებში მონაწილე გენების, PIK3CA-სა და MET-ის მუტაციები, სხვადასხვა გენების შერწყმა, მაგალითად, FGFR2 გენის მონაწილეობით, აღწერილია ინტრაჰეპატიკური ქოლანგიოცელულური კარცინომების პათოგენეზში. მოლეკულური ანალიზის შედეგად ორი ჯგუფი გამოიყო, ესენია პროლიფერაციული და ანთებითი ჯგუფები თავიანთი კლინიკური და პათოლოგიური კორელატებით. ანთებითი ჯგუფი ხასიათდება ანთებითი ციტოკინების (IL-10/IL-6) მომატებული ექსპრესიით, STAT3-ის აქტივაციით, ქოლანგიოლარული დიფერენციაციით. პირველად სკლეროზულ ქოლანგიტთან ასოცირებულ კარცინომაში ხშირად გვხვდება COX-2-ის მაღალი ექსპრესია. GNAS მუტაციები გვხვდება პარაზიტებთან ასოცირებულ კიბოსთან, KRAS პირველად სკლეროზულ ქოლანგიტთან და ჰეპატოლითიაზთან. პროლიფერაციული ჯგუფი ხასიათდება RAS და MAPK ონკოგენური სიგნალის აქტივაციით, c-MET, BRAF და KRAS მუტაციებით, ღვიძლის ღეროვანი უჯრედების თვისებებით, გენომური მსგავსებით ცუდი პროგნოზის მქონე ჰეპატოცელულურ კარცინომასთან, ქრომოსომული არასტაბილურობით, დაბალი დიფერენციაციით, ინტრანერვული ინვაზიით. IDH1/2 და BRAF მუტაციები და FGFR შერწყმა გვხვდება მხოლოდ ინტრაჰეპატიკურ შემთხვევებში. ამ პაციენტებში HBsAg სეროპოზიტიურობა ასოცირდება TP53 მუტაციასთან.

ნაღვლის ბუშტის კარცინომის ყველაზე ცნობილ რისკ-ფაქტორს ქოლევისტოლითიაზი წარმოადგენს, როცა კონკრემენტები გვხვდება კარცინომების 80%-ში, თუმცა ქოლევისტოლითიაზის მხოლოდ 0,2%-ში გვხვდება კარცინომა. ის მე-6 დეკადის შემდგომ გვხვდება, ძირითადად ქალებში, ხშირად ლოკალიზებულია ფუნდუსის, შემდეგ კი

ტანისა და ყელის რეგიონში. გარდა კალკულოზური ქოლეცისტიტი-სა, მნიშვნელოვანია ეპითელის ინტესტინური და ფსევდოპილორული ტიპის მეტაპლაზიები და დისპლაზია, რასაც დაახლოებით 15 წელი სჭირდება. სხვა ფაქტორებია სალმონელოზი და სხვა ინფექციები, პანკრეატობილიარული შეერთების მალფორმაცია, ლინჩის სინდრომი ან ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი. ყველზე ხშირი გენეტიკური ალტერაციებია TP53 (> 50%), CDKN2A (20%), ARID1A (13%), PIK3CA (10%) და CTNNB1 (10%) მუტაციები, ERBB2 ამპლიფიკაცია (16%), მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (10%). KRAS მუტაციის სიხშირე კორელირებს პანკრეატობილიარული შეერთების ანომალიებთან.

ეგზოკრინული პანკრეასის სიმსივნეები

ეს ჯგუფი მოიცავს სხვადასხვა ბიოლოგიური ქცევის მქონე სიმსივნეთა ფართო სპექტრს ზრდის ორი ძირითადი ტიპით - სოლიდური (95%) და ცისტური (5%). ყველაზე ხშირი სიმსივნეა სადინროვანი ადენოკარცინომა - ის ერთ-ერთი ყველაზე აგრესიული და ცუდი პროგნოზის მქონე სიმსივნეა. პანკრეასის კეთილთვისებიანი სიმსივნეები შედარებით იშვიათია. პანკრეასის კარცინომა არაინვაზიური პრეკურსორებისაგან ვითარდება. აქ სიმსივნის ჰისტოლოგიური პროგრესია თან სდევს მოლეკულურ გენეტიკურ ცვლილებებს. არაინვაზიურ პრეკურსორებს მიეკუთვნება პანკრეასის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (Pancreatic intraepithelial neoplasm - PanIN), ინტრადუქტალური პაპილარული მუცინური ნეოპლაზია (Intraductal papillary mucinous neoplasm - IPMN) და მუცინური ცისტური ნეოპლაზია (mucinous cystic neoplasm - MCN).

პანკრეასის სადინროვანი კარცინომის დიაგნოსტიკა მისი ანატომიური ლოკალიზაციისა და ასიმპტომური მიმდინარეობის გამო ხშირად დაგვიანებულია, ხშირად სრული ქირურგიული რეზექციაც უშედეგოა, ამიტომ 5-წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა ამ პაციენტებში არ აღემატება 5 წელს, ამ კარცინომის შემთხვევაში სიკვდილობის მაჩ-

ვენებელი შემთხვევათა სიხშირის მაჩვენებელს უტოლდება. ძლიერ რისკის ფაქტორს მიეკუთვნება პაციენტის ასაკი, რომელიც საშუალოდ 60-80 წელია, 2-3 -ჯერ იმატებს რისკი მწვევლებშიც. ალკოჰოლიზმი მიჩნეულია არაპირდაპირ რისკ ფაქტორად ქრონიკული პანკრეატიტის გზით, როგორც ადრეც ვახსენეთ, ალკოჰოლისა და თამბაქოს მომხმარებლებში მომატებულია KRAS პროტონკოგენის აქტივაციის შემთხვევები. ქრონიკული პანკრეატიტი მნიშვნელოვანი რისკ ფაქტორია და ზრდის სიმსივნის განვითარების რისკს 50-70%-ით. ლიტერატურაში აღწერილია ასევე ოჯახური შემთხვევებიც. შაქრიანი დიაბეტი პანკრეასის კიბოს როგორც რისკ ფაქტორი, ასევე შედეგი შეიძლება იყოს.

ონკოგენების პროცესში მომხდარი გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ალტერაციები მოიცავს უპირველესად სიმსივნის სუპრესორი გენების ინაქტივაციას, ონკოგენების აქტივაციას და mismatch repair გენების ინაქტივაციას. პათოლოგიურად აქტიურდება Notch და Hedgehog სასიგნალო გზებიც. კარცინომების უმეტესობაში გამოვლენილია KRAS პროტონკოგენის წერტილოვანი მუტაცია. თითქმის ყველა სადინროვან ადენოკარცინომაში ინაქტივირებულია ციკლინდამოკიდებული კინაზის ინჰიბიტორი ცილის, P16 -ის მაკოდირებელი გენი CDKN2A. ეს ორივე ცვლილება ონკოგენების ადრეულ ეტაპებზე იწყება და კვლევების მიხედვით, პრეკურსორებშიც (მაგ. PanIN-ში) ვლინდება. TP53 -ის ინაქტივაცია ადენოკარცინომების 50-75%-ს ახასიათებს, DPC4/SMAD4 მუტაცია კი თითქმის ნახევარს. ამ გენების ინაქტივაცია PanIN-ის კარცინომაში გადასვლისათვის გადამწყვეტი მოვლენაა.

IPMN-ს კარცინომად პროგრესიაში KRAS-ის ადრეული მუტაცია და TP53-ისა და DPC4/SMAD4-ის მოგვიანებითი ინაქტივაცია მონაწილეობს. შემთხვევათა 1/3-ში ნანახია STK11/LKB1 ინაქტივაცია, ხშირია RNF43-ს ინაქტივაცია და GNAS ონკოგენის აქტივაცია.

მიელოიდური და ლიმფოიდური სიმსივნეები

სისხლისა და ლიმფოიდური ორგანოების განვითარება, ჰემატოპოეზის ღეროვანი უჯრედები

ყველა სისხლმზად უჯრედს დასაბამს აძლევს ჰემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედი (hematopoietic stem cell - HSC), რომლებსაც შეუძლიათ როგორც თვითგანახლება, ასევე სისხლის ყველა უჯრედულ ხაზად დიფერენცირება. ძუძუმწოვრებში, HSCs წარმოიქმნება რამდენიმე ადგილას წინასწარ განსაზღვრული თანმიმდევრობით, დაწყებული ყვითრის პარკიდან (yolk sac), რომელსაც მოსდევს დორსალური აორტის მიმდებარე რეგიონი, ე.წ. აორტა-გონადის მეზონეფროსი (AGM), ნაყოფის ღვიძლი და ბოლოს ძვლის ტვინი. ყვითრის პარკის ჰემატოპოეზს პრიმიტიულს უწოდებენ, რადგან ის ძირითადად სისხლის წითელ უჯრედებს წარმოქმნის, გარდამავალია და სწრაფად იცვლება საბოლოო ჰემატოპოეზით. საბოლოო ჰემატოპოეზი მოიცავს ნაყოფის ღვიძლის, თიმუსის, ელენთისა და ძვლის ტვინის HSC-ებით კოლონიზაციას, რომლებიც მიგრირებულნი არიან წარმოშობის ადგილებიდან. აორტოგონადული მეზონეფროსი დიდი ხანია განიხილება, როგორც HSC წარმოების ძირითადი ადგილი, თუმცა ბოლო კვლევებმა აჩვენა, რომ ყვითრის პარკი ასევე შეიძლება მონაწილეობდეს ზრდასრულთა ჰემატოპოეზურ სისტემაში. ჯერ არ არის ბოლომდე ნათელი, ნაყოფის ღვიძლის ღეროვანი უჯრედები ცირკულირებენ ზრდასრულის ძვლის ტვინში და გვევლინებიან როგორც ზრდასრულთა ჰემატოპოეზის წყარო, თუ ჰემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედები ნაყოფის ღვიძლსა და ძვლის ტვინში ერთდროულად, განვითარების ერთ ეტაპზე განსახლდებიან.

ჰემატოპოეზის ღეროვანი უჯრედის, ისევე როგორც ყველა სხვა ღეროვანი უჯრედის თვითგანახლება და დიფერენციაცია დამოკიდებულია მათ მიკროგარემოზე. ზრდასრული ძვლის ტვინი ამ კუთხით ყველაზე

კარგად შესწავლილია, ექსპერიმენტული მტკიცებულებების მიხედვით, HSC შეიძლება ჰქონდეს ძალზედ სპეციფიური უჯრედთაშორისი ურთიერთქმედება ოსტეობლასტებთან ან ენდოთელიოციტებთან. რეგულაციაში მონაწილეობს მიკროგარემოსგან მომავალი ქემოკინების სისტემა.

ღეროვანი უჯრედების წარმოქმნა და დიფერენციაცია ტრანსკრიპციის ფაქტორებით რეგულირდება. ამ პროცესში ყველაზე არსებითია SCL/tal-1 და მისი პარტნიორი LMO2, ასევე Runx1 და მისი პარტნიორი CBF β . არსებითი როლი აქვს ასევე ჰისტონის მეთილტრანსფერაზას MLL, რომელიც საჭიროა HOX გენის ექსპრესიისათვის. SCL/tal-1-სა და LMO2-ს ექსპრესიასაც მნიშვნელოვანი ფუნქცია აქვს. მათი დეფიციტის დროს შეინიშნება პრიმიტიული და საბოლოო ჰემატოპოეზის დარღვევა. ჰემატოპოეზის მარეგულირებელი, განსაკუთრებით კი ღეროვანი უჯრედების განვითარებაზე პასუხისმგებელი ტრანსკრიპციის ფაქტორები ლეიკემიასთან ასოცირებულ ტრანსლოკაციებში მონაწილეობენ.

ჰემატოლოგიურ სიმსივნეებში აღმოჩენილი მრავალი ქრომოსომული ალტერაცია და ტრანსლოკაცია ონკოგენების აქტივაციას ორი ძირითადი მექანიზმით ახდენს. პირველია T-უჯრედული რეცეპტორის გენის ან იმუნოგლობულინის გენის ლოკუსის ტრანსლოკაცია, მეორე კი გენების შერწყმა, რომელიც დაზიანებული/შეცვლილი ფუნქციის მქონე ქიმერული პროტეინის პროდუქციას განაპირობებს. მრავალი ქიმერული ცილა ფუნქციონირებს როგორც ტრანსკრიპციის ფაქტორი და სამიზნე გენების მნიშვნელოვან დერეგულაციას ახდენს. ასეთია მაგალითია BCR-ABL ცილა (ასევე დანართი 9).

ჰემატოლოგიურ სიმსივნეებში ძირითადად აღწერილია myc, ras, CCND1, Bcl-2, abl, mdm-2, INK4 (P16), p53, RBTN1-3 ონკოგენები და სიმსივნის სუპრესორი გენები. სიმსივნეების ეს ჯგუფი მოლეკულურ-გენეტიკური თვალსაზრისით ყველაზე კარგად შესწავლილია, რაც აისახება მათი მკურნალობის ეფექტურობაზე.

ქრონიკული მიელოპროლიფერაციები

ქრონიკული მიელოპროლიფერაციები (მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის კლასიფიკაციის მიხედვით - მიელოპროლიფერაციული ნეოპლაზია) ჰემატოპოეზის კლონალური დარღვევაა, რომელსაც მივყავართ ერთი ან რამდენიმე (გრანულოციტური, ერითროიდული, მეგაკარიოციტული) მიელოიდური რიგის უჯრედების არარეგულირებულ პროლიფერაციამდე და ამ ელემენტების გადაჭარბებულ გადასვლასთან პერიფერიულ სისხლში (ე.წ. ჰიპერეფექტური ჰემატოპოეზი). კლინიკურად ეს დაავადება მანიფესტირდება სპლენომეგალიით, მოგვიანებით მიელოფიბროზით და ტერმინალურ ფაზაში მწვავე ლეიკემიად ტრანსფორმაციით.

ამ ჯგუფის ყველაზე ხშირი წარმომადგენლებია ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია, ჭეშმარიტი პოლიციტემია, პირველადი მიელოფიბროზი და ესენციალური თრომბოციტემია. მათ ეტიოპათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი სხვადასხვა თიროზინკინაზის გენის გადაწყობებს უჭირავს, ისინი კონსტიტუციურად აქტიურნი არიან და არ საჭიროებენ სპეციფიურ ლიგანდთან დაკავშირებას. ეს ცვლილებები არამარტო პათოგენეზური, არამედ თერაპიული მნიშვნელობის მატარებელიცაა თიროზინკინაზის ინჰიბიტორების გამოყენების თვალსაზრისითაც. ყველაზე ცნობილი და მნიშვნელოვანი ამ კუთხით ფილადელფიური ქრომოსომაა, რომელიც მე-9 და 22-ე ქრომოსომას შორის რეციპროკული ტრანსლოკაციის შედეგია BCR-ABL შერწყმული გენის წარმოქმნით. ფილადელფიური ქრომოსომის არსებობის მიხედვით ქრონიკული მიელოპროლიფერაციები 2 ჯგუფად იყოფა: Ph-პოზიტიური მიელოპროლიფერაცია - ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია, და Ph-ნეგატიური მიელოპროლიფერაციები, რომელშიც შედის ჭეშმარიტი პოლიციტემია, პირველადი მიელოფიბროზი და ესენციალური თრომბოციტემია. ამ ჯგუფის ყველაზე ხშირი მოლეკულური ცვლილებაა JAK2 გენის წერტილოვანი მუტაცია, ნაკლებად ხშირად კალრეტიკულინის (CALR) ან თრომბოპოეტინის რეცეპტორის

(MPL) მუტაცია. დამატებით, ქრონიკულ ეოზინოფილურ ლეიკემიას ახასიათებს PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 გენების მუტაცია, მასტოციტოზს კი KIT გენის მუტაცია.

BCR-ABL ფოსფატიდილინოზიტოლ-3-კინაზური სასიგნალო გზა, რომელიც ახდენს უჯრედის პროგრამული სიკვდილისა და აპოპტოზის სუპრესიას, ასოცირებულია აგრეთვე ციტოსკელეტურ ცილებთან, რასაც მივყავართ უჯრედის ადჰეზიის დაქვეითებამდე, და უჯრედის მიგრაციის პოტენციალის გააქტიურებამდე.

პრეპარატი იმატინიბი BCR-ABL ცილის მოქმედების საწინააღმდეგოდ მიმართული თიროზინკინაზური ინჰიბიტორია, რომელმაც გარდატეხა მოახდინა ქრონიკული მეილოიდური ლეიკემიის მკურნალობაში. მისი გამოყენების შედეგად მიიღწევა დაავადების ხანგრძლივი კონტროლი სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობით 25 წლამდე. მისი ჩავარდნის დროს (რეზისტენტობის განვითარების შემთხვევაში), შედარებით ახალი თიროზინკინაზური ინჰიბიტორები, დასატინიბი და ნილოტინიბი გამოიყენება.

ჭეშმარიტი პოლიციტემიის თითქმის ყველა შემთხვევა (65-97% სხვადასხვა ავტორების მიხედვით) JAK2 V617F გენის შემენილი (სომატური) მუტაციით ხასიათდება. შედეგად, მუტირებული ცილის კონსტიტუციური აქტივაცია ხდება. ეს მუტაცია შემდეგ უჯრედს უფრო მგრძობიარეს ხდის ერთროდიული ზრდის ფაქტორის - ერთროპოეტინის ზრდის მასტიმულირებელი ეფექტის მიმართ. გარდა ზემოხსენებულისა, ხდება ასევე უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობის სტიმულირება PI3K, ERK, Akt სასიგნალო მექანიზმების მეშვეობით.

ესენციალური თრომბოციტემიით დაავადებულ ადამიანთა 50%-ს აქვს JAK2 V617F გენის მუტაცია. ამ გენის აქტივობა მოდიფიცირებულია გენის დოზით, JAK2-ს პოლიმორფიზმით ან ამ გზასთან დაკავშირებული გენების მუტაციებით.

პირველადი მიელოფიბროზის დროს ყველაზე ხშირად JAK2, CALR და MPL-ს მუტაციები გვხვდება.

მიელოდისპლაზიური სინდრომი

მიელოდისპლაზიური სინდრომი ჰემატოპოეზის ღეროვანი უჯრედის შეძენილი კლონალურობის დარღვევით გამოწვეული დაავადებათა ჰეტეროგენული ჯგუფია, რომელსაც ახასიათებს უჯრედების მომწიფების დარღვევა, პერიფერიული ციტოპენია, ე.წ. „არაეფექტური ჰემატოპოეზი“, მოიცავს მწვავე ლეიკემიის რისკს და აქედან გამომდინარეობს ისტორიული სახელწოდება პრელიეკემია. მისი განვითარების ეტიოპათოგენეზში მრვალსაფეხურიანი კანცეროგენეზის მექანიზმები მუშაობს. ინიციალურ ფაზაში ეგზოგენური ფაქტორები ზემოქმედებენ დნმ-ზე, რომელიც შეიძლება სხვადასხვა გზით იყოს დაზიანებული, მაგ.: დნმ-ის გამსწორებელი მექანიზმების დეფიციტის გენეტიკური განწყობით. პედიატრიული შემთხვევები გვხვდება დაუნის სინდრომის, მე-8 ქრომოსომის ტრისომიის, ფანკონის ანემიის თუ პირველი ტიპის ნეიროფიბრომატოზის დროს. შემდგომ ფაზაში ირღვევა ჰემატოპოეზის უჯრედების დიფერენციაცია, აქტიურდება აპოპტოზი, ამიტომ ძვლის ტვინი მდიდარია უჯრედებით და პერიფერიულ სისხლში კი ციტოპენიაა. ჰემატოპოეზი არაეფექტურია. გვიან ფაზაში სხვა გენეტიკური დარღვევების შედეგად იმატებს პროლიფერაცია, იკლებს აპოპტოზი, ხდება ბლასტების „ექსცესი“ და მწვავე მიელოიდურ ლეიკემიად ტრანსფორმაცია. პათომორფოლოგიურიად ახასიათებს დისერიტროპოეზი (წითელი უჯრედების პროლიფერაცია და მარცხნივ გადახრა, მაკრობლასტები და მეგალობლასტები ატიპიითა და რკინის მეტაბოლიზმის დარღვევით), დისგრანულოპოეზი (თეთრი უჯრედების მრავლობითი მოუმწიფებელი ფორმები), დისმეგაკარიოპოეზი (მიკრომეგაკარიობლასტები ჰიპოლობულიზაციითა და ჰიპერქრომიით). ჰისტოლოგიურად დამახასიათებელი ე.წ.

ALIP ფენომენი, (abnormal localisation of immature precursors, მოუმწიფებელი პრეკურსორების აბნორმული ლოკალიზაცია), რაც გულისხმობს ბლასტების ექსცესს და მათ შეჯგუფებას ინტერტრაბეკულურ სივრცეებში ძვლის ხარიხებისაგან შორს. ტრეპანობიოპსია შესაძლოა ფიბროზის გამო არაეფექტური იყოს (ე.წ. მშრალი პუნქცია), საჭიროა ბიოფსიური კვლევა. ციტოგენეტიკური და მოლეკულური კვლევა მნიშვნელოვანია მკურნალობისა და პროგნოზისათვის. არაკეთილსაიმედოა კომპლექსური კარიოტიპი და 3 და მეტი ქრომოსომის ცვლილებები, ასევე მე-7 ქრომოსომის მონოსომია ან დელეცია.

მწვავე მიელოიდური ლეიკემია

1997 წლიდან მწვავე ლეიკემიების კლასიფიკაციის სქემა ემყარება მორფოლოგიურ, ციტოგენეტიკურ და მოლეკულურ გენეტიკურ ცვლილებებს. ის მოიცავს ზრდასრულთა ლეიკემიების 80%-ს. ეტიოპათოგენეზში მოიაზრება რადიაციისა და ისეთი კანცეროგენების როლი, როგორიცაა ბენზენი, ჰერბიციდები, პესტიციდები, ციტოსტატიკები და ა.შ. ეგრეთწოდებული პოსტერაპიული მწვავე მიელოიდური ლეიკემია ცუდი პროგნოზით გამოირჩევა და სოლიდური სიმსივნეების მკურნალობის მოსალოდნელ საშიშ გართულებად მიიჩნევა. მისი განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ არიან ადამიანები თანდაყოლილი დნმ-ის მსხვრევადობით დამახასიათებელი დაავადებებით, როგორიცაა ფანკონის ანემია, ვისკოტ-ოლდრიჩის სინდრომი, ატაქსია-ტელეანგიექტაზია, დაუნისა და კლაინფელტერის სინდრომები.

მწვავე მიელოიდური ლეიკემიისათვის დამახასიათებელი ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი გენეტიკური დარღვევა (8;21)(q22;q22) ტრანსლოკაციაა (გვხვდება 5-12%-ში), რომლის შედეგადაც იქმნება შერწყმული გენი AML1-ETO. იგი მოიცავს ტრანსკრიპციის ფაქტორის RUNX1-ის (ყოფილი AML1) ამინოტერმინალურ ნაწილს და RUNX1T1-ის (ყოფილი ETO) თითქმის მთლიან მაკოდირებელ რეგიონს. ამ გენის პროდუქ-

ტის შერწყმული ცილის არსებობა იზოლირებულად არასაკმარისია ლეიკემიის ინიცირებისათვის და საჭიროა სხვა მუტაციებიც. მწვავე მიელოიდური ლეიკემია (16)(p13q22) ინვერსიით ან t(16;16)(p13q22) ტრანსლოკაციით 10-12%-ს შეადგენს და უფრო მეტად ახალგაზრდა პაციენტებში გვხვდება. ორივე ეს ცვლილება საფუვლად უდევს ე.წ. core binding factor-b (CBFb) გენისა და myosin heavy chain (MYH11) შერწყმული გენის წარმოქმნას. ეს გენი გამოირჩევა მსგავს სამიზნე გენებზე ზემოქმედებით, რომლებიც ამავდროულად AML1-ETO-ს სამიზნე გენებს წარმოადგენენ. ლეიკემოგენეზის პროცესში საჭიროა სხვა მუტაციებიც. მწვავე პრომიელოციტური ლეიკემიისათვის t(15;17)(q22q12) ტრანსლოკაციაა დამახასიათებელი, რომლის დროსაც რეტინოიდ მჟავის რეცეპტორი ალფა (RARα) ერწყმის PML გენს. ეს გენი კი ტრანსკრიპციის რეპრესორის ფუნქციას ასრულებს და ხელს უშლის მიელოიდური პროგენიტორების თვითგანახლებასა და პრომიელოციტების დიფერენციაციას. მწვავე მიელოიდური ლეიკემია 11q23 ქრომოსომის ანომალიით, ასოცირდება MLL გენის აბერაციასთან და ძვლის ტვინში მონობლასტებისა და პრომიელოციტების სიჭარბესთან. ყველა MLL ტრანსლოკაცია მოიცავს მის პირველ 8-13 ეგზონს და შერწყმული პარტნიორი გენის ეგზონების ცვალებად რიცხვს. აღწერილია სულ მცირე 52 პარტნიორი გენი სხვადასხვა ფუნქციით, როგორცაა მაგალითად ტრანსკრიპცია, ქრომატინის რემოდელაცია, ციტოსკელეტთან ურთიერთქმედება და სხვა.

თერაპიასთან ასოცირებული მწვავე მიელოიდური ლეიკემია და მიელოდისპლაზიური სინდრომი ქიმიოთერაპიის და რადიოთერაპიის მრავლობით მუტაგენურ ეფექტებს უკავშირდება. მაალკილირებელ აგენტებთან დაკავშირებული მწვავე ექსპოზიციიდან 5-6 წელიწადში ვითარდება, პირველად ის მიელოდისპლაზიითა და ძვლის ტვინის ფუნქციის ჩავარდნით ხასიათდება, ზოგი შემთხვევა კი მწვავე მიელოიდურ ლეიკემიად გარდაიქმნება. ციტოგენეტიკური ცვლილებები კომპლექსურია და ძირითადად მოიცავს მე-5 და მე-7 ქრომოსომას,

ყველაზე ხშირად ნანახი მუტაციებია p53 (24%), RUNX1 (16%) ან სხვა ონკოგენების აქტივაცია. ტოპოიზომერაზა 2-ის ინჰიბიტორით (მაგ. ეტოპოზიდი, დოქსორუბინი) მკურნალობასთან დაკავშირებული მწვავე მიელოიდური ლეიკემია საშუალოდ მკურნალობიდან ორ წელიწადში შეიძლება განვითარდეს და ძირითადად გვხვდება როგორც მწვავე მონობლასტური ან მიელომონოციტური ლეიკემია. ასოცირებულია MLL გენის ტრანსლოკაციასთან მე-11 ქრომოსომის გრძელი მხრის 23-ე უბანზე. ლიტერატურაში აღწერილია მკურნალობასთან დაკავშირებულ ლეიკემოგენეზთან ასოცირებული სხვა გენების (მაგ. RUNX1/AML1, CBFbeta, PML-RARA) მომცველი ტრანსლოკაციებიც.

ლიმფოიდური სიმსივნეები (ლეიკემიები და ლიმფომები)

ლიმფომები იმუნური სისტემის - B, T, NK უჯრედების, ასევე ჰისტიოციტებისა და აქცესორული (დენდრიტული) უჯრედების სიმსივნეებია. ისინი იყოფა ჰოჯკინისა და არაჰოჯკინის ლიმფომებად.

ლიმფოციტური ლეიკემია და ლიმფომა ლიმფოიდური ნეოპლაზიების ორი დიდი ძირითადი ჯგუფია. ტერმინი ლიმფოციტური ლეიკემია გამოიყენება იმ ნეოპლაზიებისთვის, რომლებიც ძირითადად ძვლის ტვინსა და პერიფერიულ სისხლში ვრცელდება, როცა ლიმფომა ლიმფოიდური უჯრედების ქსოვილოვან მასად ვლინდება და მას დაავადების გვიან სტადიაზე ახასიათებს პერიფერიულ სისხლში გავრცელება და ლეიკემიის მსგავსი ფენოტიპის განვითარება. მნიშვნელოვანი საკითხია ასევე ლიმფოიდური ნეოპლაზიების კლასიფიკაცია. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაცია მრავალ ტიპს მოიცავს, ადაპტირებული, ზოგადი მიდგომით ისინი შეიძლება დაყვით ხუთ ძირითად კატეგორიად: 1. პრეკურსორული B-ნეოპლაზიები; 2. პერიფერიული B-ნეოპლაზიები; 3. პრეკურსორული T-ნეოპლაზიები; 4. პერიფერიული T-ნეოპლაზიები და 5. ჰოჯკინის ლიმფომა.

ისიც უნდა აღინიშნოს, რომ ყველა ლიმფოიდური ნეოპლაზია ერთი ტრანსფორმირებული ლიმფოიდური უჯრედისაგან ვითარდება. შემდეგი ტრანსფორმაცია ანტიგენური რეცეპტორების გენების გადაადგილებებს უკავშირდება, როგორცაა მაგალითად T-უჯრედის რეცეპტორებისა და იმუნოგლობულინების მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების გენები. ასეთი ანტიგენური რეცეპტორების ნაკრები გამოიყენება მონოკლონური პროცესების პოლიკლონური რეაქტიული პროცესებისაგან გასარჩევად.

მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია/ლიმფომა (acute lymphoblastic leukemia - ALL)

ეს სიმსივნე ყველაზე ხშირი 2-5 წლის ასაკშია, თუმცა დამახასიათებელია მოზრდილებშიც. მათი უმრავლესობა პრე-B-ლეიკემიაა. პრე-T-ლეიკემიისაგან განსხვავება ხშირად დიაგნოსტიკურ სირთულეს წარმოადგენს.

ALL-ს განივთარება მრავალ ქრომოსომულ ტრანსლოკაციასთანაა კავშირში, მაგ. MLL გენი (11q23) ქრომოსომაზე, TCR β ენჰანსერი (7q11 ქრომოსომაზე), TCR α /d ენჰანსერი (14q11 ქრომოსომაზე), PAX5 გენი (9p13 ქრომოსომაზე), ასევე ტრანსლოკაციები t(12;21)(p13;q22) და t(9;22)(q34;q11). ტრანსლოკაცია t(12;21) ბავშვთა ასაკის ALL-ს 25%- შია აღმოჩენილი. ამ გენის პროდუქტი, კრიტიკული შერწყმული ცილა ETV6-RUNX1 (ცნობილია ასევე როგორც TEL-AML1), შეიცავს ETV6 ცილის 336 ამინომჟავასა და თითქმის მთლიან RUNX1 ცილას. t(9;22) ტრანსლოკაციის შედეგად მიღებული ფილადელფიური ქრო- მოსომა მეტად დამახასიათებელია მოზრდილებისთვის. ის ცნობილ შერწყმულ ცილას, BCR-ABL-ს აკოდირებს. ABL თიროზინ კინაზის კონსტიტუციური აქტივაცია და ამ ცილის სხვადასხვა სასიგნალო რეგულატორთან და პროტონკოგენტთან ურთიერთქმედება მრავალ კვლევაშია შესწავლილი.

ცალკეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის (SNP array) და გენომური სეკვენირების გამოყენებით დადგენილი იქნა, რომ PAX5 გენი

სომატური მუტაციების ყველაზე ხშირი სამიზნეა B-ALL პაციენტებში და დაახლოებით შემთხვევათა 32 პროცენტში ნანახია ამ გენის დელეცია ან წერტილოვანი მუტაცია, რაც იწვევს მისი ფუნქციის დაქვეითებას ან ნაწილობრივ დაკარგვას. PAX5 გენი ცნობილია როგორც B-უჯრედების სპეციფიური გამააქტივებელი ცილა (BSAP), რომელიც პასუხისმგებელია B-ხაზის ნორმალურ დიფერენციაციაზე.

T-უჯრედული ხაზის ნორმალურ ფორმირებაში მნიშვნელოვანი როლი აქვს NOTCH სასიგნალო გზას. მისი გამააქტივებელი მუტაცია, როგორცაა მაგალითად NOTCH1 გენის სომატური ალტერაცია T-ALL-ს შემთხვევათა 50%-შია აღმოჩენილი. ასევე დადგენილია, რომ NOTCH ცილის უჯრედშიდა ფრაგმენტი (ICN, the intercellular domain of NOTCH) აძლიერებს ამ სასიგნალო გზას, როცა უჯრედში ხდება თანადროული, T-ALL-სათვის დამახასიათებელი, FBW7 უბიქვიტინ E3 ლიგაზის გენის მუტაცია. ამ პროცესის შედეგია ICN-ის უჯრედშიდა კონცენტრაციის ზრდა. სიმსივნის განვითარებაში ცნობილი MYC ონკოგენი NOTCH სასიგნალო გზის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სამიზნეა.

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია/წვრილუჯრედული ლიმფოციტური ლიმფომა (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma - CLL/SLL)

ამ ნეოპლაზიისათვის (ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია-CLL) დამახასიათებელია პერიფერიულ სისხლში 5000/მლ-ზე მეტი, მომწიფებული ფენოტიპის მქონე ლიმფოციტის არსებობა. წვრილუჯრედული ლიმფომა (SLL) მცირე ჯგუფს წარმოადგენს, როცა CLL-ს მსგავსი ფენოტიპის მქონე ლიმფოციტები ლოკალიზებულია ლიმფურ კვანძებში, სისხლისა და ძვლის ტვინის ჩართულობის გარეშე. FISH ანალიზით დადგენილია, რომ CLL-ს ახასიათებს მრავლობითი ქრომოსომული ტრისომია და დელეცია, მაგ.: მე-12 ქრომოსომის ტრისომია 18%-ში, 13q ქრომოსომის დელეცია 55%-ში, სხვა დელეციები -11q და 17p, 16% და 7%-ში, შესაბამისად. ეს ორი უკანასკნელი, მაღალი სტა-

დიისთვისაა დამახასიათებელი და ცუდი პროგნოზის მანიშნებელია. კარგად ცნობილი სიმსივნის სუპრესორი გენი p53 მე-17 ქრომოსო- მის დელეცირებულ რეგიონში მდებარეობს. ATM კინაზა, რომელიც p53-ის აქტივობას არეგულირებს, მე-11 ქრომოსომის დელეცირებულ რეგონში მდებარეობს.

ოჯახური და სპორადული შემთხვევებისათვის დამახასიათებელია ასევე პრო-აპოპტოზური ცილების Death-associated protein kinase 1 (DAPK1), ასევე BAX and BCL-XS-ის, შეზღუდული ექსპრესია. ეს შედეგები მოწმობს, რომ CLL-ს უჯრედებს დაქვეითებული აპოპტოზის უნარი აქვთ, ამის შედეგია შედარებით მომწიფებული უჯრედების სიმსივნური პროლიფერაცია და დაგროვება.

ქრონიკულ ლიმფოპროლიფერაციებს მიეკუთვნება იშვიათი B-უჯრედოვანი სიმსივნე, ე.წ. თმიანუჯრედოვანი ლეიკემია (hairy cell leukemia - HCL). ახასიათებს ძვლის ტვინისა და ელენთის სიმსივნური ინფილტრაცია დამახასიათებელი სიმსივნური უჯრედებით რომელთაც აქვთ ნაზი, მრავლობითი ციტოპლაზმური წანაზარდები („თმები“). მიუხედავად იმისა, რომ ლეიკემია ეწოდება, სიმსივნური უჯრედები პერიფერიულ სისხლში შეიძლება არც მოხვდნენ, ამიტომ დიაგნოსტიკისათვის არსებითია ტრეპანობიოპსია, განსაკუთრებით იმ დიფერენციალურ დიაგნოსტიკურ შემთხვევაში, როცა პაციენტს აღენიშნება პანციტოპენია სპლენომეგალიით. ძვლის ტვინში ინფილტრაცია გამოხატულია, თან სდევს ფიბროტიზაცია, თმიანი უჯრედები დიდი ზომის ციტოპლაზმის გამო ოპტიკურად ერთმანეთისგან შორს არიან, უკეთ ჩანან ციტოლოგიურ პრეპარატებში. ისინი მომწიფებულ B-ლიმფოციტებს წარმოადგენენ და ავლენენ DBA.44 ან ანექსინ-A მარკერებს. ეს უჯრედები წარმოქმნიან დიდი რაოდენობით ციტოკინებს. პაციენტებში ხშირია იმუნოდეფიციტი და ინფექციები. პროგნოზი საშუალოდ კარგია.

ფოლიკულური ლიმფომა

ფოლიკულური ლიმფომის ნეოპლაზიური უჯრედები გერმინალური ცენტრების B-უჯრედებისაგან წარმოიშობა, CLL-საგან განსხვავებით, არ ავლენენ CD5-ის პოზიტიურობას. მორფოლოგიურად, გვხვდება წმინდა ფოლიკულური, ან დიფუზურთან შერეული ვარიანტები. ეს დაავადება ყველაზე ხშირი 60-70 წლის ასაკშია.

BCL2 მაღალი ექსპრესია ფოლიკულური ლიმფომების 90%-ში გვხვდება და ამიტომ ამ მარკერის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა გამოიყენება ფოლიკულური ლიმფომების ნორმალური ფოლიკულებისაგან განსახვავებლად. BCL2-ის მაღალი ექსპრესია t(14;18)(q32;q21) ტრანსლოკაციის შედეგია, რომელიც მე-14 ქრომოსომაზე არსებული გენის - იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვის ენჰანსერისა და მე-18 ქრომოსომაზე არსებული BCL2 გენის შერწყმით მიიღება, ეს ერთ-ერთი, სიმსივნის განვითარებასთან დაკავშირებული და ყველაზე ადრე გამოვლენილი ქრომოსომული ტრანსლოკაციაა. BCL2 ძლიერი ანტიაპოპტოზური ფაქტორია. ნორმალური პირობებში, B-უჯრედების ციკლი აპოპტოზით უნდა დასრულდეს, თუ ისინი სპეციფიური ანტიგენებით არ არიან გააქტიურებულნი. BCL2-ის მოჭარბებული ექსპრესიის მქონე ფოლიკულური ლიმფომის უჯრედებს შეუძლიათ ნორმალური აპოპტოზური სიგნალების დაძლევა და სიცოცხლის ციკლის დასრულებისაგან თავის არიდება. ზემოთაღნიშნული ტრანსლოკაციის გარდა, ფოლიკულური ლიმფომებისათვის სხვა გენეტიკური ცვლილებები, მაგ. ტრისომიები, მონოსომიები, დელეციები, ამპლიფიკაციები, და ტრანსლოკაციებია დამახასიათებელი.

დიფუზური B-დიდიუჯრედოვანი ლიმფომა (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL)

ამ ტიპის ლიმფომის სახელწოდება მისი ჰისტომორფოლოგიიდან და კლინიკურ-ბიოლოგიური ქცევიდან გამომდინარეობს. ისინი ჩვეულებრივ B-უჯრედების მარკერების მიმართ ავლენენ პოზიტიურო-

ბას, თუმცა არ ახასითებთ ტერმინალური დეოქსიტრანსფერაზა და მანტიის უჯრედების ლიმფომისაგან იმით განსხვავდებიან, რომ აქვთ ციკლინ D1-ის დეფიციტი. DLBCL-ს უჯრედები დიდი ზომისაა და დიფუზურად იპყრობენ ლიმფურ კვანძებსა და ექსტრანოდალურ ქსოვილებს. ეს დაავადება მაღალი ჰეტეროგენულობით ხასიათდება. ის ძირითადად მაღალი ასაკის პაციენტებში გვხვდება და წარმოადგენს ყველაზე ხშირ ლიმფოციტურ ნეოპლაზიას ზრდასრულებში.

BCL6 ტრანსკრიპციის ფაქტორია (zinc finger transcription factor), მისი მავოდირებელი გენი 3q27 ქრომოსომაზე მდებარეობს. B-უჯრედების ნორმალური განვითარების პირობებში, BCL6 გერმინალური ცენტრების B-უჯრედების მიერ სპეციფიურად ექსპრესირდება, მას კრიტიკული როლი აქვს გერმინალური ცენტრების ფორმაციასა და B-უჯრედების დიფერენციაში. BCL6-ის შემცველი ქრომოსომული ტრანსლოკაცია ამ სიმსივნისთვის დამახასიათებელი ყველაზე ხშირად გამოვლენილი გენეტიკური აბერაციაა რისი შედეგაცაა BCL6-ის კონსტიტუციური ექსპრესია. BCL6-ის მნიშვნელოვანი სამიზნეა p53. BCL6-ს p53-ის მაინჰიბირებელი ეფექტი აქვს, რასაც მოჰყვება p53-ის ტრანსკრიპციის რეპრესია, აპოპტოზის დონის დაქვეითება დნმ-ის დაზიანების საპასუხოდ და ავთვისებიანი კლონების პროლიფერაცია.

BCL2 მეორე მნიშვნელოვანი გენია, რომლის დერეგულაციაც დამახასიათებელია DLBCL-სათვის. ტრანსლოკაცია t(14;18)(q32;q21), რომელიც ფოლიკულური ლიმფომის ყველაზე ხშირი ქრომოსომული დარღვევაა, DLBCL-ს შემთხვევათა 15%-ში გვხვდება და შეიძლება კავშირში იყოს DLBCL-ს ფოლიკულური ლიმფომისაგან ტრანსფორმაციასთან.

იმუნოფენოტიპი ტიპიური მომწიფებული B-ლიმფოციტების მსგავსია. უჯრედების ნაწილი გამოხატავს გერმინალური ცენტრების მარკერებს, როგორცაა CD10 და BCL6. ასეთ ლიმფომას GCB-like DLBCL ეწოდება. დიდუჯრედოვანი ლიმფომების ნახევარზე მეტი

CD10 ნეგატიურია და ახასიათებს ექსტრაფოლიკულური გააქტივებული B-უჯრედების ფენოტიპი, აექსპრესირებს IRF4/MUM1-ს და non-GCB-like DLBCL ეწოდება, ხშირად გადაფარავს ე.წ. ABC (activated B-cell) ფენოტიპს, რომელსაც ყველაზე ცუდი პროგნოზი აქვს. პროგნოზულად არაკეთილსაიმედოა ასევე BCL2-სა და MYC-ის თანაექსპრესია, ე.წ. „double-hit“, რომელს ამ გენების შემცველი ქრომოსომების ტრანსლოკაციის - MYC/8q24 და IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21)-ის შედეგია. მოლეკულურ პათოლოგიაზე დაფუძნებული კლასიფიკაცია ძალზე მნიშვნელოვანია მკურნალობის არჩევისას, მის გარეშე მიმდინარეობა აგრესიულია და პროგნოზი არაკეთილსაიმედოა. ლეიკემიური სურათი იშვიათია. ხშიარია რემისია და სრული გამოჯანმრთელება. Double-hit ლიმფომებს აგრესიული ბუნება აქვთ.

ბურკიტის ლიმფომა (Burkitt lymphoma - BL)

ეს ლიმფომა მორფოლოგიურად მონომორფული საშუალო ზომის უჯრედებისაგან შედგება, მომრგვალო ბირთვებითა და შესამჩნევი ბირთვაკებით. ეს უჯრედები ძალზე მაღალი პროლიფერაციის უნარით გამოირჩევიან და აქვთ აპოპტოზის მაღალი ხარისხიც. ბურკიტის ლიმფომის შემთხვევათა თითქმის 100% ავლენს პროლიფერაციის მარკერის Ki67-ის მაღალ, თითქმის 100%-იან დონეს. ბურკიტის ლიმფომა იყოფა სამ ქვეკატეგორიად: ენდემური, სპორადული (არაენდემური) და იმუნოდეფიციტთან ასოცირებული. მათი საერთო თვისებაა c-myc პროტონკოგენის მოჭარბებული ექსპრესია რომელიც ტრანსლოკაციების შედეგია. ყველაზე ხშირი ტრანსლოკაციაა t(8;14)(q24;q32), რომელსაც მივყავართ იმუნოგლოულინის მძიმე ჯაჭვის რეგულატორული ელემენტის ზეგავლენით გამოწვეულ c-myc ექსპრესიასთან. სხვა, c-myc -ის ექსპრესიის გამომწვევი ტრანსლოკაციებია t(2;8)(p12;q24) და t(8;22)(q24;q11).

ენდემური ბურკიტის ლიმფომა ეკვატორული აფრიკის მალარიული სარტყელის ზონაში მცხოვრები ბავშვებისთვისაა მეტად ხშირად და-

მახასიათებელი, ყველაზე ხშირი ლოკალიზაციაა თირკმელი და ყბა. ენდემური ლიმფომები ასევე ხშირად ავლენენ ებშტეინ ბარის ვირუსის (EBV) მიმართ პოზიტიურობას. ამ ვირუსის ცილები აძლიერებენ უჯრედის პროლიფერაციას და აინჰიბირებენ აპოპტოზს. სპორადულ BL-ს არ აქვს გამორჩეული გეოგრაფიული ლოკალიზაცია. ახასიათებს c-myc-ის ექსპრესია, ზოგადად EBV-ნეგატიურნი არიან. ყველაზე ხშირი ლოკალიზაციაა ტერმინალური ილეუმი.

ჰოჯკინის ლიმფომა

ეს დაავადება რამდენიმე ქვეტიპს მოიცავს, რომელთაც აერთიანებთ დამახასიათებელი, სპეციფიური სიმსივნური უჯრედების არსებობა და სხვადასხვა პროპორციით წარმოდგენილი მრავალფეროვანი ანთე-ბითი უჯრედების ფონი. მისი პირველადი ლოკალიზაცია ლიმფური კვანძია და დაავადების მოგვიანებით ფაზაშიც ძრითადად ლიმფურ კვანძში/ებში ლოკალიზებული რჩება. დამახასიათებელი სიმსივნური უჯრედებია ორ- ან მეტბირთვიანი რიდ-სტერნბერგის უჯრედე-ბი (Reed-Sternberg cells, RS) და ჰოჯკინის უჯრედები (Hodgkin cells). მრავალწლიანი კვლევის შედეგად დადგინდა რომ ისინი ჩანასახოვანი ცენტრებიდან იღებენ დასაბამს და B-უჯრედულ ხაზს მიეკუთვნებიან. ჰოჯკინის ლიმფომების ჯგუფი ოთხ წევრს მოიცავს: ლიმფოციტებით მდიდარი, ლიმფოციტებით განლეული, ნოდულური სკლეროზი და შერეული უჯრედოვნების მქონე ვარიანტები. ისინი კლასიკურ ტიპს მიეკუთვნებიან. ცალკე ჯგუფია ნოდულარული ლიმფოციტებით დომინანტური ტიპი. იგი ჰოჯკინის ლიმფომის 10%-ში გვხვდება და განს-ხვავებული იმუნოფენოტიპი და კლინიკური სურათი აქვს.

H/RS უჯრედებს და მათ ვარიანტებს იმუნორეგულატორული გენების სეგმენტების გადაადგილებები და სომატური ჰიპერმუტაციები ახასია-თებთ. მიუხედავად იმისა რომ B-უჯრედებისაგან წარმოსდგებიან, H/RS უჯრედებს დაკარგული აქვთ B-ურედების გენები, რისი მიზეზიც სავარაუდოდ, ეპიგენეტიკური ცვლილებები შეიძლება იყოს. კლა-

სიკური ჰოჯკინის ლიმფომისათვის დამახასიათებელია NF-kappaB ტრანსკრიპციის ფაქტორის აქტივაცია. ეს რამდენიმე მექანიზმით შეიძლება მოხდეს. ერთ-ერთია ეპშტეინ-ბარის ვირუსის ზემოქმედება, რაც სიმსივნური უჯრედების გადარჩენასა და პროლიფერაციაში მონაწილე გენების აქტივაციას განაპირობებს. ებვ-პოზიტიური სიმსივნური უჯრედები აქსპრესირებენ LMP-1-ს (ლატენტური მემბრანული ცილა - 1, latent membrane protein-1), რომელიც NF-kappaB სასიგნალო გზას არეგულირებს. ებვ-ით დაზიანებული უჯრედები აიცილებენ აპოპტოზს. ასეთი გენეტიკური გარემო კი ხელსაყრელი ხდება შემდგომი მუტაციებისთვის. ანთებითი უჯრედების ფონის განვითარებაში ციტოკინების მთელი სპექტრი მონაწილეობს. ესენია: IL-5, IL-10, M-CSF, ქემოკინები და სხვა იმუნომოდულაციური ფაქტორები, ასევე გალექტინ-1, რომელსაც H/RS უჯრედები წარმოქმნიან. რეაქტიული უჯრედები სხვა ისეთ ფაქტორებსაც წარმოქმნიან, რომლებიც სიმსივნური უჯრედების ზრდასა და გადარჩენაში მონაწილეობენ და ახდენენ რეაქტიული უჯრედების პასუხის მოდიფიკაციას. მაგალითად, ეოზინოფილური ლეიკოციტები და T-ლიმფოციტები აქსპრესირებენ ლიგანდებს, რომლებიც H/RS უჯრედების CD30 და CD40 რეცეპტორებს ააქტივებენ, შედეგად ასტიმულირებენ NF-kappaB გზას. ზოგიერთი ფაქტორი T-ჰელპერების დაზიანების გზით იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის ხელშემწყობია. H/RS უჯრედები ანეუპლოიდურია, აქვთ გასხვავებული კლონალური დარღვევები, ხშირია პროტონკოგენ REL-ის დაგროვება, რაც თავის მხრივ NF-kappaB-ს აქტივობას აძლიერებს. დამახასიათებელი ჰისტომორფოლოგიის გარდა, დიაგნოზისა და დიფერენციალური დიაგნოზისთვის გამოიყენება იმუნოფენოტიპი დამახასიათებელი CD30-სა და CD15-ის პოზიტიურობით, CD20 ნეგატიური ან სუსტად პოზიტიურია, ნეგატიურია ასევე T- და B-ლიმფოციტებისათვის დამახასიათებელი LCA/CD45. H/RS უჯრედები პოზიტიურობას ავლენენ B-ლიმფოიდური რიგის ტრანსკრიპციის ფაქტორის, PAX-5-ის მიმართ, თუმცა მისი ინტენსივობა სუსტია. ხშირია ებვ-ვირუსის ცილის LMP-1-ის პოზიტიურობაც.

დიფერენციალურ დიაგნოზში მოიაზრება ინფექციური მონონუკლეოზი, ALCL და DLBCL. ჰოჯკინის ლიმფომების პროგნოზი ძირითადად კარგია, შედარებით ცუდი პროგნოზი აქვს ლიმფოციტებით განლეულ ფორმას.

მრავლობითი მიელომა

მრავლობითი მიელომა ნეოპლაზიური პლაზმური უჯრედების პროლიფერაციაა რომელსაც ახასიათებს მონოკლონური იმუნოგლობულინის მოხვედრა სისხლის შრატში ან/და შარდში. ამ დაავადების რამდენიმე კლინიკური ვარიანტია ცნობილი, მათ შორის მბჟუტავი მიელომა, არასეკრეტორული მიელომა და პლაზმური უჯრედების ლეიკემია. პიკის ასაკი 70 წელია, უფრო ხშირია მამაკაცებში. 70%-ში ახასიათებს ოსტეოლიზური კერები ქალას, ნეკნების, მკერდის, ხერხემლის მალეებისა და მენჯის ძვლებში. იშვიათად ახასიათებს ოსტეოსკლეროზული კერები. პლაზმური უჯრედები სხვდასხვა სიმწიფისაა, ბლასტების მსგავსი ფორმებიდან მომწიფებულ ფორმებამდე. ახასიათებს იმუნოგლობულინური მასალის ციტოპლაზმური ჩანართები. გენეტიკური ცვლილებები ხშირია, ყველაზე ცნობილი 13q14 დელეციაა, შემდგომ ჰიპერდიპლოიდია, ტრანსლოკაციები t(11;14) და t(4;14), ასევე MYC ტრანსლოკაცია და 17p13 დელეცია. დელეცია 13q14 ხშირად ასოცირდება t(4;14) ტრანსლოკაციასთან თუ 17p13 დელეციასთან. ყველაზე ხშირი ტრანსლოკაციაა 14q32, გვხვდება 55%-70% შემთხვევებში. სხვა ტრანსლოკაციებია t(4;11), t(4;14) და t(14;16), მათი კომბინაცია 40%-ში გვხვდება. ყველაზე მნიშვნელოვანი პრედიქტიული გენეტიკური ფაქტორი t(4;14) ტრანსლოკაცია და (17p13) დელეციაა, შრატის $\beta 2$ -მიკროგლობულინთან კომბინაციაში. t(11;14) (q13;q32) ტრანსლოკაციასთან ასოცირებული შემთხვევები cyclin D1-პოზიტიურნი არიან, მათ ძირითადად ლიმფოპლაზმოციტოიდურ-ი მორფოლოგია და ძვლის ტვინის ხშირი ინფილტრაცია ახასიათებს.

იმუნოჰისტოლოგია ეფუძნება CD38-სა და CD138-ის გამოვლენას და κ და λ ჯაჭვების შესწავლას კლონალურობის დასადგენად.

თიმუსის სიმსივნეები

თიმუსის სიმსივნეებს ზოგიერი ავტორი მედიასტინუმის პათოლოგიის სექციაში განიხილავს. მედიასტინუმში ლოკალიზებული სიმსივნეებიდან გვხვდება ლიმფომები, გერმინალური, ნეიროენდოკრინული, ნეიროექტოდერმული სიმსივნეები, სხვა მეტასტაზები და თიმუსის სიმსივნეები.

თიმომა თიმუსის ეპითელური სიმსივნეა ავთვისებიანობის დაბალი პოტენციალით. ძირითადად უსიმპტომო მიმდინარეობით ხასიათდება და ინციდენტალომებს მიეკუთვნება, სხვა შემთხვევებში შეიძლება მეზობელ სტრუქტურებზე ზეწოლა ან მიასთენია გამოიწვიონ (*myasthenia gravis*). უჯრედული მორფოლოგიის მიხედვით თიმომის 2 ტიპია ცნობილი. A ტიპი, თითისტარისებური უჯრედებით, მონოტონური მორფოლოგიითა და ქრომატინით. ლიმფოციტები მომწიფებული ფენოტიპისაა, ნეგატიურია TdT-ს მიმართ, მათი რაოდენობა ძალზე დაბალი ან ნულოვანია. პროგნოზი კარგია. B-ტიპის თიმომები ეპითელური უჯრედებისა და ლიმფოიდური ფონის პროპორციის მიხედვით სამ ტიპად იყოფა. B1 (ლიმფოციტებით მდიდარი), B2 და B3 (ეპითელური სიმსივნური უჯრედებით მდიდარი, B3 -ში დამატებით ატიპიებით). B ტიპის თიმომებში T-ლიმფოციტები მოუმწიფებელია და პოზიტიურია TdT-ს მიმართ. B3-ის მიმართულებით იმატებს აგრესიულობაც. შერეული AB თიმომა 20%-ში გვხვდება. თიმომაში ყველაზე ხშირად აღმოჩენილი სომატური მუტაცია ერთეული ნუკლეოტიდის წერტილოვანი მუტაციაა (c.74146970T>A; p.L424H), რომელიც general transcription factor Iii gene (GTF2I) გენში ხდება, აღწერილია HRAS (A და AB ტიპის თიმომაში), NRAS (A და B ტიპში) დაგროვებითი მუტაციები და TP53-ის კარგვითი მუტაცია (B ტიპის თიმომა და

კარცინომაში). დნმ-ის სეკვენირებით თიმომის 6 შემთხვევაში აღწერილია YAP1-MAML2 ტრანსლოკაცია. KMT2A-MAML2 ტრანსლოკაცია დადასტურდა B2 და B3 ტიპის თიმომის მცირე ნაწილში. თიმომებისათვის დამახასიათებელი სხვა გენეტიკური ალტერაციებია ARID1A, SFB1 და TERT მუტაციები.

თიმუსის კარცინომები იშვიათია, ყველაზე ხშირია ბრტყელუჯრედოვანი კიბო, ძირითადად de novo, იშვიათად კი თიმომის ტრანსფორაციით წარმოიშობა. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციის მიხედვით ამ ჯგუფში ხვდება ნეიროენდოკრინული კარცინომები კარცინოიდის ჩათვლით. თიმუსის კარცინომები ლოკალური ინფილტრაციის, ლიმფური კვანძებისა და ფილტვში დისტანციური მეტასტაზებით ხასიათდებიან. პროგნოზი ცუდია. ლიმფომებიდან თიმუსში გვხვდება ჰოჯკინის, B-დიდუჯრედოვანი და T-ლიმფობლასტური ლიმფომა და ექსტრაგონადალური გერმინალური სიმსივნეები. მოლეკულური პათოლოგიის თვალსაზრისით, თიმუსის კარცინომების პათოგენეზში უმეტესად მონაწილეობენ აუტოიმუნურობასა და იმუნური კონტროლის მარეგულირებელ მექანიზმებში მონაწილე გენები. მაგალითად, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომისათვის დამახასიათებელია GTF2I, KRAS, NRAS, CDKN2A კარგვითი და დაგროვებითი მუტაციები, 6q25.2-q25.3 რეგიონის კარგვით გამოწვეული ეპიგენეტიკური რეგულატორული გენების კარგვა, ლიმფოეპიტელური კარცინომისათვის ძირითადად დამახასიათებელია ებზ-ვირუსთან დაკავშირებული ონკოპათოგენეზი, ნათელუჯრედოვანი კარცინომისათვის EWSR1-ATF1 ტრანსლოკაცია, მუკოეპიდერმოიდულისათვის CRTC1-MAML2 ტრანსლოკაცია, ადენოიდურ-ცისტური კარცინომისათვის მე-8 ქრომოსომის დაგროვებითი მუტაციები, ნაკლებადაა შესწავლილი ბაზალოიდური და ადენოკარცინომის მილეკულური მახასიათებლები.

ელენთის სიმსივნეები

ელენთისათვის უფრო დამახასიათებელი მეორადი სიმსივნეებია, მათგან ყველაზე ხშირია სიმსივნური ინფილტრაცია ლეიკემიისა და ლიმფომის უჯრედებით. მეტასტაზებიდან ყველაზე ხშირია მელანომა, ნაკლებად ხშირი ფილტვის, ძუძუს, პანკრეასისა და ღვიძლის სიმსივნეები. პირველადი კეთილთვისებიანი სიმსივნეებია კავერნოზული ჰემანგიომა, ლიმფანგიომა, იშვიათად ანგიოსარკომა. ანგიოგენური სიმსივნეები შეიძლება იყოს კონსუმპციური კოაგულოპათიის, კასაბახ-მერიტის სინდრომის მიზეზი.

ელენთაში გვხვდება ასევე ანთებითი ფსევდოსიმსივნე, რომელსაც შეიძლება პათოგენეზური კავშირი ჰქონდეს ეპშტეინ ბარის ვირუსთან, ან IgG4-ასოცირებულ მდგომარეობებთან.

პირველადი ჰემატოლიმფოიდური სიმსივნეებიდან, გარდა ზემოთაღწერილი, ე.წ. თმიანი უჯრედების ლეიკემიისა (hairy cell leukemia, HCL), გვხვდება მარგინალური ზონის ლიმფომაც, რომელიც ხასიათდება ელენთისა და მისი კარის რეგიონის ლიმფური კვანძების მცი-რე ზომის სიმსივნური უჯრედებით ინფილტრაციით, ბლასტების შერეული პოპულაციით. ძვლის ტვინში გვხვდება კვანძოვანი ინტერტრანსკულური სიმსივნური ინფილტრატები. იმუნოფენოტიპი B-უჯრედებისათვის დამახასიათებელია (მაგ. CD20), არსებითია ფო-ლიკულური ლიმფომის, ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიისა და ლიმფომების მარკერების ნეგატიურობა (CD10, bcl6, cd23, cd5, cyclin D1). მიმდინარეობა არააგრესიულია, მკურნალობა კომპლექსურია და მოიცავს ანტი-CD20-ის (რიტუქსიმაბის) ჩართვასაც. p53-ის მუტაციის შემთხვევაში შესაძლოა პროგრესირდეს დიდუჯრედოვან ლიმფომად. სხვა ლიმფომები ძალზე იშვიათია.

თირკმლისა და მარდგამომყოფი სისტემის სიმსივნეები

თირკმლის სიმსივნეები

თირკმლის კარცინომები მამაკაცებში მე-9, ქალებში კი მე-14 ადგილზეა სხვა კარცინომებთან მიმართებაში, ბოლო წლებში ევროპის ქვეყნებში მათი სიხშირის 34%-იანი მატება აღინიშნება, ჩეხეთის რესპუბლიკა მათ შორის პირველ ადგილზეა. ეტიოპათოგენეზში წამყვანი როლი სიმსუქნესა და სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლურ დარღვევებს უჭირავს, მნიშვნელოვანია დიეტური ჩვევებისა და წითელი ხორცის მოხმარების როლი, სიგარეტის წევა (თუმცა სტატისტიკა შეიძლება თირკმელში მდებარე უროთელური კარცინომის შემთხვევების გამოც შეიცვალოს), ქიმიური ფაქტორებით პროფესიული ესპოზიცია, ასევე ჰიპერტენზია. შემდეგი შესაძლო რისკის ფაქტორია დიალიზიან პაციენტებში განვითარებული თირკმლის მეორეული პოლიციტური დაავადება.

გენეტიკური კარცინომების უმრავლესობა სპორადული ხასიათისაა, მხოლოდ 3% ვითარდება მემკვიდრულ საფუძველზე. მემკვიდრული თირკმლის კარცინომების ცნობილი სინდრომებია ვონ-ჰიპელ ლინდაუს (VHL) სინდრომი, რომელიც საფუძვლად უდევს თირკმლის ცისტებსა და ნათელუჯრედოვან კარცინომას, MET ონკოგენის გამააქტივებელი მუტაცია, რომელიც 7q31-ზე მდებარეობს, ასოცირდება ორმხრივ პაპილარულ კარცინომასთან, არსებობს პაპილარული კარცინომების ოჯახური შემთხვევები, დამემკვიდრებული ბუნებისაა ასევე მემკვიდრული ლეიომიომატოზი, ჰიპიერპარათიროიდიზმისა და ყბის სიმსივნის სინდრომი, ბირტ-ჰოგ-დუბეს სინდრომი, რომელიც FLCN გენის ჩანასახოვან მუტაციას უკავშირდება, ეს გენი 17p11 ქრომოსომაზე მდებარეობს და ასოცირდება მრავლობით ონკოციტომებთან და ქრომოფობულ კარცინომასთან, მნიშვნელოვანია ტუბეროზული სკლეროზი, რომელიც TSC1 და TSC2 გენების მუტაციებს ეფუძნება

და საფუძვლად უდევს მრავლობით ანგიომიოლიპომასა და ეპითელიოიდურ ანგიომიოლიპომას. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის 2022 წლის კლასიფიკაციის მიხედვით მნიშვნელოვანი ცვლილებებია შეტანილი თირკმლის კარცინომების მოლეკულური კლასიფიკაციის გათვალისწინებით.

თირკმლის ნათელუჯრედოვანი კარცინომა (Clear Cell RCC - CCRCC)

თირკმლის ნათელუჯრედოვანი კარცინომა ზრდასრულების თირკმლის სიმსივნეების 65–70%-ს შეადგენს. მაკროსკოპულად ის ყვითელი ან მოყვითალო ფერის შემოფარგლული სიმსივნეა ჰემორაგიებით, ნეკროზებით და ცისტური დეგენერაციით. მიკროსკოპულად შეიცავს ნათელ, გლიკოგენით და ლიპიდებით მდიდარ ან ეოზინოფილურ უჯრედებს და თხელკედლიან დატოტვილ სისხლძარღვებს. იმუნოჰისტოქიმიურად, ავლენს CAIX და CD10 პოზიტიურობასა და CK7 და AMACR-ის ნეგატიურობას. ზოგადად, VHL გენის კარგვა 3p25-26 ქრომოსომაზე თითქმის საყოველთაო მოვლენაა, რომლის დროსაც VHL გენის ერთი ასლი მუტირებული ან გაჩუმებულია სპორადული CCRCC-ს 90%-ში, როცა მეორე ასლი იკარგება 3p დელეციის შედეგად. VHL გენის ორივე ალელის დაკარგვა hypoxia-inducible factors (HIFs)-ის არასაკმარის სტაბილიზაციას იწვევს, რისი შედეგიცაა პროანგიოგენური გენების ექპრესია, რაც ამ სიმსივნეში კრიტიკულ მოვლენად ითვლება. TCGA მონაცემების მიხედვით, CCRCC-ს ასევე ახასიათებს PI3K/AKT/MTOR სასიგნალო გზების შექცევადი მუტაციები, რაც ამ გზას პოტენციურ თერაპიულ სამიზნედ აქცევს, ასევე ახასიათებს SETD2 მუტაცია, რომელიც დნმ-ის მეთილაციასთანაა კავშირში და მუტაცია, რომელიც მოიცავს SWI/SNF ქრომატინის რემოდელაციის კომპლექსს (PBRM1, ARID1A და SMARCA4).

თირკმლის პაპილარული კარცინომა (Papillary RCC - PRCC)

თირკმლის პაპილარული კარცინომა ზრდასრულების თირკმლის სიმსივნეების 15–20%-ს შეადგენს. მას წინა სიმსივნესთან შედარე-

ბით უკეთესი პროგნოზი აქვს. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის უახლესი გამოცემის მიხედვით, პაპილარული კარცინომების პირველ და მეორე ტიპებად დაყოფა აღარ არის რეკომენდებული, თუმცა მათ განვითარებაში შეიძლება მონაწილეობდეს განსხვავებული მოლეკულური მექანიზმები. მემკვიდრული PRCC სინდრომი MET გენის ჩანასახოვანი მუტაციით პაპილარული კარცინომის 1 ტიპთან ასოცირდება. მაკროსკოპულად ეს სიმსივნეები რბილი კონსისტენციის მქონე მასაა შესაძლო ჰემორაგიებითა და ნეკროზებით. მიკროსკოპულად, 1 ტიპი პაპილარულად განლაგებული ერთგვაროვანი უჯრედებისაგან შედგება ქაფისებრი მაკროფაგებით ან მათ გარეშე. მეორე ტიპის პაპილარული კარცინომა ეოზინოფილური ციტოპლაზმის მქონე უჯრედებისაგან შედგება, აქვთ დიდი ბირთვები, ეს უჯრედები ფიბროვასკულური ღერძის გასწვრივ განლაგდებიან, ხშირად მაკროფაგების პოპულაციით. იმუნოჰისტოქიმიურად, PRCCs პოზიტიურია CD10, CK7-სა და AMACR-ზე, ნეგატიურია CAIX-ის მიმართ. გენეტიკური თვალსაზრისით, მე-7 ან მე-17 ქრომოსომის დაგროვება და Y ქრომოსომის კარგვაა დამახასიათებელი. მოლეკულური პროფილების შესწავლისას აღმოჩნდა რომ 1 ტიპის PRCC MET-ის ალტერაციით ხასიათდება, მე-2 ტიპის PRCC კი CDKN2A გაჩუმებითი მუტაციით, SETD2 მუტაციით, NRF2-ანტიოქსიდანტური პასუხის სასიგნალო გზის წევრების მომატებული ექსპრესიით. მე-2 ტიპის PRCC სამ კლასტერად იყოფა (C2a, C2b და C2c). C2c ტიპის პაპილარული კარცინომები CpG კუნძულების მეთილაციურ ფენოტიპთან (CIMP) ასოცირებულია და ცუდი პროგნოზი აქვთ. C2a ტიპის PRCC ასოცირდება სიმსივნის ნაადრევ განვითარებასთან. C2b ტიპის PRCC კი SETD2 მუტაციებთან და სიმსივნის გვიან განვითარებასთანაა კავშირში.

ქრომოფობული კარცინომა (Chromophobe RCC - ChRCC)

ქრომოფობული კარცინომა 5–7%-ს შეადგენს და უკეთესი პროგნოზი აქვს. ბირტ-ჰოგ-დუბეს სინდრომი, რომელიც ფოლიკულინის (FLCN) მუტაციასთან ასოცირდება ხშირად არის კავშირში ქრომოფობული

კარცინომის სიმსირესთან. მაკროსკოპულად ის სოლიდური, მოყავისფრო სიმსივნეა. მიკროსკოპულად, სიმსივნურ უჯრედებს გამოკვეთილი მემბრანები, უსწორმასწორო ბირთვები და ეოზინოფილური ციტოპლაზმა აქვთ ბირთვისგარშემო ნათელი არშიით. იმუნოჰისტოქიმიურად KIT და CK7 პოზიტიურობას ავლენენ, CAIX და CD10 ნეგატიურია. გენეტიკურად, ChRCCs-ს ახასიათებს 1, 2, 6, 10, 13 და 17 ქრომოსომების კარგვა, ეოზინოფილურ ვარანტს თუმცა ნაკლები კარგვითი დაზიანებები აღენიშნება. მიტოქონდრიული დნმ-ის სომატური მუტაციები ხშირია. TP53 და PTEN-იც ხშირად მუტირებული, საშუალოდ 32% და 9% -ში თითოეულისათვის. TERT პრომოტორის რეგიონის შექცევადი გადაადგილებითი მუტაციები კი 10%-ში გვხვდება, რაც TERT-ის მაღალ ექსპრესიასთან და კატაგისთანა კავშირში (კატაგისი - მოვლენა მოლეკულურ ბიოლოგიაში, როცა სიმსივნურ გენომში, დნმ-ის მოკლე მონაკვეთში ხდება მრავალი ფუძეთა წყვილის ლოკალიზებული ჰიპერმუტაცია), ეს წარმოადგენს ამ სიმსივნეებში TERT-ის მომატებული ექსპრესიის მიზეზს, რაც თავისი მექანიზმით განსხვავდება TERT-ის სხვა წერტილოვანი მუტაციებისაგან სხვა სიმსივნეებში. კვლევებმა აჩვენა, რომ მეტასტაზურ ChRCCs-ს ასევე ახასიათებს TP53 მუტაცია (58%-ში), PTEN მუტაცია (24%-ში) და არაბალანსირებული ქრომოსომების დუპლიკაციები (25%-ში), სავარაუდოა, რომ აღწერილი გენომური ცვლილებები ChRCC-ის მეტასტაზურ ევოლუციაშიც წამყვანია.

თირკმლის სხვა ნაკლებად ხშირი სიმსივნეები

თირკმლის დაბალი ავთვისებიანობის მქონე მულტილოკულარული ცისტური ნეპლაზია (Multilocular Cystic Renal Neoplasm of Low Malignant Potential), როგორც სახელიდან სჩანს, დაბალი ავთვისებიანი პოტენციალით ხასითდება CAIX-სა და CK7-ის პოზიტიურობით და მაღალი გენეტიკური მსგავსებით თირკმლის ნათელუჯრედოვან კარცინომასთან. მისთვის დამახასიათებელია 3p ქრომოსომის დელეცია და VHL გენის მუტაცია.

MiT ოჯახის ტრანსლოკაციური კარცინომა (MiT Family Translocation RCC). ეს სიმსივნე მოიცავს Xp11 და t(6;11) ტრანსლოკაციებს და MiT ტრანსკრიპციის ფაქტორების, TFE3-სა და TFEB-ის გადაადგილებებს. Xp11 TRCC პედიატრიული კარცინომების 20–40%-ს და ზრდასრულების კარცინომების 1–4% -ს შეადგენს. t(6;11) ცვლილების მქონე კარცინომის მხოლოდ რამდენიმე ათეული შემთხვევაა დღეისათვის აღწერილი. ჰისტოლოგიურად, Xp11 კარცინომა ნათელი ან ეოზინოფილური უჯრედებისაგან შედგება და პაპილარულ სტრუქტურებსა და ფსამომატურ სხეულაკებს შეიცავს. t(6;11) ტიპი ბიფაზურია და დიდი ეპითელიოიდური და პატარა, ბაზალურ მემბრანასთან ახლოს განლაგებული უჯრედებისაგან შედგება. Xp11 და t(6;11) კარცინომები TFE3-სა და TFEB-ს მიმართ პოზიტიურობას ავლენენ. როგორც დასაწყისში აღვნიშნეთ, ეს სიმსივნე 2022 წლის კლასიფიკაციის მიხედვით TFEB გენის გადაადგილებით თირკმლის კარცინომების ჯგუფში შედის სხვა მოლეკულურ-გენეტიკურად დეფინირებულ კარცინომებთან ერთად. ამ თავის დასარულს განვიხილავთ ამ ჯგუფის ამ და სხვა წარმომადგენლებს.

ტუბულოციტური კარცინომა (Tubulocystic RCC) 1%-ზე ნაკლებ შემთხვევებში გვხვდება, ავადდებიან საშუალოდ 60 წლის ასაკის, ძირითადად მამაკაცები. ჰისტოლოგიურად ახასიათებთ მცირე და დიდი ზომის, ცისტურად გადიდებული, ატიპიური კუბოიდური, ეოზინოფილური ციტოპლაზმის მქონე ეპითელით ამოფენილი ტუბულოური სტრუქტურები. იმუნოჰისტოქიმია CD10 და AMACR-პოზიტიურობას ავლენს. გენეტიკურად ახასიათებს მე-7 და მე-17 ქრომოსომის დაგროვება და Y ქრომოსომის კარგვა და ამით პაპილარულ კარცინომას ემსგავსება.

შემენილი ცისტურ დაავადებასთან ასოცირებული თირკმლის კარცინომა (Acquired Cystic Disease-Associated RCC - ACD-Associated RCC) თირკმლის ბოლო სტადიის დაზიანებისათვის დამახასიათებელი სიმ-

სივნეა კეთილთვისებიანი მიმდინარეობით, თუმცა პაციენტთა მცირე ჯგუფს მეტასტაზური დაავადებაც უვითარდება. მიკროსკოპულად ის კრიბრიფორმულად განლაგებული ეოზინოფილური უჯრედებისაგან შედგება სიმსივნისშიდა ოქსალატური კრისტალებით. ეს მორფოლოგია მას თირკმლის სხვა ნეოპლაზიებისაგან განასხვავებს. იმუნოჰისტოქიმიურად ავლენს AMACR-სა და CD10-ის პოზიტიურობას, CK7 ნეგატიურია. მის მოლეკულური გენეტიკაში 3, 16 და Y ქრომოსომების დაგროვებით მუტაციებია წამყვანი, თუმცა შეიძლება შეგვხვდეს პაპილარულ კარცინომასთან გენეტიკური გადაფარვაც.

ნათელუჯრედოვანი პაპილარული კარცინომა (Clear Cell Papillary RCC - CCPRCC) თირკმლის სიმსივნეების 3–4%-ს შეადგენს, იშვიათად აქვს აგრესიული მიმდინარეობა, მორფოლოგია მრავალფეროვანია და სხვა სიმსივნეების მსგავსიც შეიძლება იყოს, პოზიტიურია CAIX-სა და CK7-ს მიართ, CD10 კი ნეგატიურია. ამ დრომდე არსებული კვლევების მიხედვით, მისთვის არ არის დამახასიათებელი ნათელუჯრედოვანი და პაპილარული კარცინომის მოლეკულური ცვლილებები.

სუქცინატ დეჰიდროგენაზა დეფიციტური კარცინომა (Succinate Dehydrogenase-Deficient RCC - SDH-Deficient RCC) ძირითადად იმ პაციენტებში გვხვდება, რომელთაც აღენიშნებათ SDH გენების ჩანასახოვანი მუტაციები, როგორცაა SDHA, SDHB (ყველაზე ხშირად), SDHC, და SDHD. ეს გენები მიტოქონდრიის მემრანის მთლიანობაზე აგებენ პასუხს. SDH-დეფიციტური კარცინომები თირკმლის კარცინომების 0.05–0.2%-ს შეადგენს, მიმდინარეობა არააგრესიულია, ახასიათებს მიკროციტური და მაკროციტური აგებულება ეოზინოფილური შიგთავსით, ციტოპლაზმური ვაკუოლებითა და ჩანართებით. დიაგნოსტიკური იმუნოჰისტოქიმიური ღირებულება აქვს SDHB-ს ნეგატიურობას, სხვა ნეგატიური მარკერებია KIT და CK7. მოლეკულური ცვლილებებიდან დამახასიათებელია SDH გენების ორმაგი დარტყმით (double-hit) ინაქტივაცია.

მემკვიდრული ლეიომიომატოზი და თირკმლის კარცინომასთან ასოცირებული კარცინომა (Hereditary Leiomyomatosis and RCC-Associated RCC - HLRCC-Associated RCC) აუტოსომურ დომინანტური დამემკვიდრების ტიპის მდგომარეობაა 1q42.3-q43 ქრომოსომაზე არსებული FH გენის ჩანასახოვანი მუტაციით. კლინიკურად ახასიათებთ მრავლობითი, კანისა და საშვილოსნოს ლეიომიომები და ასოცირებული თირკმლის კარცინომა, დიაგნოზისათვის საჭიროა FH გენის ჩანასახოვანი მუტაციის დადასტურება. კლინიკური მიმდინარეობა ძირითადად აგრესიულია სიმსივნის ნაადრევი დისემინაციის რისკით. მიკროსკოპულად, შეიძლება ჰგავდეს სხვა, ძირითადად პაპილარულ და შემკრები მილაკების კარცინომას. იმუნოჰისტოქიმიურად ნეგატიურია CK19, 34betaE12 და CK7-ზე, შესაძლებელია FH-სა და and S-(2-succino)-cysteine (2SC)-ზე (FH სასიგნალო გზის ერთ-ერთი პროდუქტი) იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა, სადაც FH ნეგატიური, 2SC კი პოზიტიური უნდა იყოს.

თირკმლის კარცინომების სხვა იშვიათი ერთეულებია, ონკოციტური, ნეირობლასტომის შემდგომ განვითარებული სიმსივნე (Oncocytic RCC Occurring after Neuroblastoma) MiT ტრანსლოკაციური კარცინომებისთვის დამახასიათებელი თვისებებით და TFE3/TFEB გადაადგილებებით; მეორე იშვიათი ტიპის სიმსივნეა ფარისებრის მსგავსი ფოლიკულური კარცინომა სახელწოდების მსგავსი ჰისტომორფოლოგიით და ნაკლებად შესწავლილი მოლეკულური მახასიათებლებით, ნეგატიურია TTF-1-სა და თირეოგლობულინზე რაც იძლევა ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომებისაგან განსხვავების შესაძლებლობას.

ALK-გადაადგილებებთან ასოცირებული თირკმლის კარცინომა (ALK Rearrangement-Associated RCC), მოლეკულურ-გენეტიკურად დეფინირებულ ჯუფს მიეკუთვნება და ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2022 წლის კლასიფიკაციაში დამოუკიდებელ ერთეულად გვევლინება. ავადდებიან ბავშვები და მოზრდილები, შეადგენს თირკმლის კარცინომების 0.4%-ს. მორფოლოგიურად შეიძლება მოგვაგონებდეს მეტანეფრულ ადენომას ან პაპილარულ კარცინომას, შეიძლება შეგ-

ვხვდეს მიქსოიდური კომპონენტით, ფსამომატური სხეულაკებით. ახასიათებს ციტოპლაზმური ALK და ბირთვული TFE3 იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობა, იმუნოჰისტოქიმიური დადასტურების შემდგომ საჭიროა მოლეკულურ გენეტიკური კვლევა. TFE3 პოზიტიურობის გამო საჭიროა ასევე დიფერენციალური დიაგნოზი Xp11 ტრანსლოკაციურ კარცინომასთან. ALK გენის შესაძლო პარტნიორებია VCL, TPM3, EML4, STRN და HOOK1. ეს სიმსივნეები შეიძლება მაღალი აგრესიულობით მიმდინარეობდეს, თუმცა აქვთ კარგი პასუხი ALK-ინჰიბიტორების მიმართ.

ELOC (TCEB1) მუტირებული თირკმლის კარცინომა (ELOC (TCEB1) mutated RCC) იგივე კარცინომა ლეიომიომატოზური სტრომით სპორადული სიმსივნეა, რომელიც შეიძლება ტუბეროზულ სკლეროზთან ასოცირდებოდეს. მიკროსკოპულად ჰგავს ნათელუჯრედოვან კარცინომას, შესაძლოა ჰქონდეს პაპილარული სტრუქტურები, თუმცა შეიცავს დიდი რაოდენობით ფიბროლეიომიომატოზურ სტრომას, რომელიც ხშირად სიმსივნის საზღვრებს სცილდება. იმუნოჰისტოქიმიურია CAIX, CD10, CK7, 34betaE12 და PAX8-ის მიმართ, AMACR და HMB45 ნეგატიურია. სტრომის კომპონენტი კი SMA-სა და კალდესმონზეა პოზიტიური. TCEB1 მუტაციაზე ანალიზი საჭიროა. ეს სიმსივნე მორფოლოგიურად mTOR სასიგნალო გზის საფუძვლის მქონე სიმსივნეების მსგავსია, ამიტომ მისი და TSC1/TSC2 გენების კვლევა დიფერენციალურ დიაგნოზში საჭიროდ ითვლება. ისინი განსხვავდებიან მიმდინარეობითაც, ELOC (TCEB1) მუტირებული თირკმლის კარცინომა ხშირად მეტასტაზირებს.

SMARCB1 დეფიციტური თირკმლის მედულური კარცინომა (SMARCB1 deficient renal medullary carcinoma) ძალზე იშვიათი სიმსივნეა, ვითარდება თირკმლის ტვინოვან ნაწილში და ნამგლისებურუჯრედოვანი ანემიის მქონე პაციენტებში გვხვდება. მორფოლოგიურად მაღალი ხარისხის სიმსივნეა მიკროცისტებითა და ტუბულებით, ახასიათებს სტრომის დესმოპლაზია და მიქსოიდური ცვლილება. იმუნო-

ჰისტოქიმიურად არ რეაგირებს SMARCB1/INI1 ანტისხეულზე, თუმცა ავლენს PAX8-სა და ციტოკერატინებზე პოზიტიურობას.

უროთელიუმის კარცინომები

საშარდე გზების სიმსივნეებიდან შევეხებით თირკმლის ფიალების, შარდის ბუშტისა და საშარდე გზების უროთელურ კარცინომას, რომელიც მსოფლიოში შემთხვევებით მე-7 ადგილზეა. ყველაზე ხშირი ასაკი 65-70 წელია, თუმცა გვხვდება ახალგაზრდებშიც. მამაკაცებში 4-ჯერ უფრო ხშირია. არსებობს იშვიათი, გენეტიკურად განპირობებული კარცინომები, უროთელური კარცინომების ძირითადი ნაწილი კი სხვადასხვა ფაქტორებისა და შემენილი გენეტიკური ცვლილებების ერთობლიობის შედეგია. არაგენეტიკური ფაქტორებიდან წამყვანია სიგარეტის მოხმარება, კერძოდ კი არომატული ამინების როლი, რომელთაც დნმ-ზე პირდაპირი ზემოქმედების ეფექტი აქვთ. ეს ნაერთები შედიან საღებავებშიც და პროფესიული ექსპოზიციის ნაწილია. ენდემურ ადგილებში დადასტურებულია შისტოსომის ინფექციის როლიც. უროთელური კარცინომის ორი ძირითადი გენეტიკური მექანიზმია ცნობილი. ერთია პაპილარული გზა, რომელიც შემთხვევათა 80%-ს უდევს საფუძვლად. სიმსივნე უროთელის ჰიპერპლაზიის ფონზე ვითარდება, რომელიც გადადის ეგზოფიტურ პაპილარულ კარცინომაში. დამახასიათებელი გენეტიკური ცვლილებაა CDKN2A და FGF3 ალტერაციები. ამ ტიპის სიმსივნეები ხშირად მორეციდივე, თუმცა ნაკლებად მეტასტაზური ბუნებისაა. არაპაპილარული გზა უროთელის დისპლაზიას მოიცავს, როცა ინ სიტუ კარცინომა გადადის აგრესიულ ინვაზიურ კარცინომაში. მათთვის დამახასიათებელია TP53-სა და სხვა მრავალი გენის მუტაცია. მესამე გზა ორივე აღწერილ გზასა და მათი მოლეკულური ცვლილებების კომბინაციას მოიცავს. უროთელის კარცინომისათვის დამახასიათებელია ძირითადად უჯრედული ციკლის რეგულაციაში მონაწილე გენების, მაგ.: TP53, PIK3CA, RB1 და FGFR3-ს

მუტაციები. დამახასიათებელია 3, 7 და 17 ქრომოსომების ანეუპლოდია და 9p21-ე ლოკუსის დაკარგვა, რომელიც ამერიკის საკვებისა და წამლის სააგენტოს მიერ აღიარებული UroVysion-ის სახელით ცნობილი FISH ანალიზით დგინდება. ბირთვული მატრიქსის ცილების ჯგუფი NMP22, რომელთაც სიმსივნური უჯრედი ასინთეზირებს ასევე რეკომენდებულია შარდის ბუშტის კარცინომის მქონე პაციენტების მონიტორინგისათვის, მსგავსი გამოყენებისაა ასევე შარდის ბუშტის სიმსივნის ანტიგენი BTA. თანამედროვე კვლევებმა და განსაკუთრებით TCGA მონაცემების ხელმისაწვდომობამ, საფუძველი დაუდო შარდის ბუშტის შესაძლო მოლეკულურ-ჰისტოლოგიურ კლასიფიკაციასა და მათ რისკ ჯგუფებად სტრატეფიკაციას, მაგალითად, ლუნდის უნივერსიტეტის მიერ შემოთავაზებული კლასიფიკაციის მიხედვით ინვაზიური უროთელური კარცინომა დაიყო ლუმინალურ, ლუმინალურ პაპილარულ, ლუმინალურ-ინფილტრაციულ, ბაზალურ და ნეირონულ კლასტერებად. ლუმინალური სუბტიპი უროპლაკინისა და უროთელური დიფერენციაციის მარკერებით გამოირჩევა (UPK2, UPK1A, FOXA1, GATA3, PPARG), ლუმინალურ-პაპილარული კლასტერი კი პაპილარული მორფოლოგიითა და სიმსივნის დაბალი ხარისხით, მათ აქვთ ინ სიტუ კარცინომის დაბალი სიხშირე, დომინანტური მუტაციაა FGFR3-ის ამპლიფიკაცია და მასთან დაკავშირებული შერწყმითი ალტერაცია, მაგ.: FGFR3-TACC3. დამახასიათებელია ასევე SHH სასიგნალო გზის აქტივაცია. ამ კლასტერის სიმსივნეები უფრო მეტად არაინვაზიური პრეკურსორებისაგან წარმოიშობა. ლუმინალური-ინფილტრაციული კლასტერი დაბალი ერთგვაროვნებით ხასიათდება, ავლენს გლუვი კუნთოვანი ქსოვილისა და მიოფიბრობლასტების გენთა პროფილს. ეს სიმსივნეები ქიმიოთერაპიის მიმართ რეზისტენტულობას ავლენენ, p53 ექსპრესია ველური ტიპისაა, მათში მოსალოდნელია ანტი-PDL1 თერაპიაზე კარგი პასუხი. ლუმინალური სუბტიპი უროპლაკინებსა და მათთან დაკავშირებულ ისეთ გენებს გამოხატავს, რომლებიც უროთელის ტერმინალურ დიფერენციაციაში მონაწილეობს, ვარაუდობენ რომ ეს სიმსივნე იმ შუალედური

უჯრედებისაგან წამოიშვა, რომელშიც დიფერენციაციის პროგრამა შენახულია. ბაზალურ-ბრტყელუჯრედოვანი ტიპი ბაზალური ღეროვანი უჯრედებისათვის დამახასიათებელი მარკერების (CD44, KRT5, KRT6A, KRT14) და ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის მარკერების (TGM1, DSC3, PI3) ექსპრესიით, იმუნური ექსპრესიის მარკერებით და ანთების რეგულაციაში მონაწილე გენებით, ახასიათებს TP53 მუტაცია, ხშირია ქალებში, ხშირად ასოცირდება ინ სიტუ ნეოპლაზიასთან. ნეირონული სუბტიპი ნეიროენდოკრინული წარმოშობის შემთხვევებს მოიცავს, აჩვენებს ნეირონული დიფერენციაციის გენებსა და ტიპიურ მარკერებს. დამახასიათებელია TP53-სა და RB1-ის კარგვითი მუტაცია და E2F3-ის ამპლიფიკაცია. კავშირშია აგრესიულ ფენოტიპთან და ნაკლებ სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობასთან.

ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეები

ვულვის, ვაგინის, საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეები

გენიტალური ლორწოვანი გარსის ადამიანის პაპილომაღვირუსული ინფექცია ყველაზე ხშირ ვირუსულ სქესობრივად გადამდებ დაავადებას მიეკუთვნება. სტატისტიკის მიხედვით, 50 წლის ასაკში ქალთა 80% შეხვედრილია ამ ვირუსს. პრევალენტობა ახალგარდა ასაკისათვის უფრო მაღალია. პაპილომა ვირუსს გააჩნია ბრტყელუჯრედული ეპითელის მიმართ ტროპიზმი და ძირითადად კეთილთვისებიან წარმონაქმნებს, პაპილომებს განაპირობებს, რომლებიც დაბალი რისკის HPV6 და HPV11 ვირუსებითაა გამოწვეული, როცა მაღალი რისკის პაპილომაღვირუსები, როგორცაა 16 და 18, ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიასა და შემდგომ კიბოს განვითარებას განაპირობებს. HPV18 ყელის კიბოს 50%-ში, HPV16 კი 20%-შია იდენტიფიცირებული. პირველი უფრო მეტად ადენოკარცინომის განვითარებასთანაა ასოცირებული,

მეორე კი ბრტყელუჯრედოვან კარცინომასთან.

პაპილომავირუსების როლი ასევე წამყვანია ვულვისა და ვაგინის ბრტყელუჯრედოვანი პრეკანცერული მდგომარეობებისა და კიბოს განვითარებაში, მაგალითად, ვულვის ბრტყელუჯრედოვანი კონდოლომა (condyloma acuminatum) ასოცირებულია გენიტალური პაპილომავირუსების მე-6 და მე-11 ტიპებთან (HPV6 და HPV11), ის ვულვის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის პირველი ხარისხის (VIN1-ის) ბიოლოგიური ექვივალენტია, მიეკუთვნება სქესობრივად გადამდებ დაავადებებს. ეპითელი p16-ნეგატიური ან სუსტად პოზიტიურია, პროლიფერაციული აქტივობა დაბალია და ძირითადად ზედაპირულ უჯრედულ ფენებში გვხვდება. უნდა აღინიშნოს, რომ ვულგარული ვერუკა (verruca vulgaris) სქესობრივად გადამდებ დაავადებებს არ მიეკუთვნება და მას არაგენიტალური მე-2 ტიპის პაპილომავირუსი იწვევს.

ვულვის მაღალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელის დაზიანება (high grade vulvar squamous intraepithelial lesion – HSIL, VIN2-3), მისი კლასიკური ტიპი, ძირითადად HPV16-ის მიერ გამოწვეული პრეკანცეროზული მდგომარეობაა, ასოცირდება სიგარეტის წევასა და იმუნოსუპრესიასთან, ახასიათებს მორფოლოგიურად ეპითელის სრული ან თითქმის სრული დისპლაზია, p16-დიფუზურად პოზიტიურია, პროლიფერაციული აქტივობა ძირითადად ზედაპირულ ფენებშია, მკურნალობა ქირურგიული ექსციზიანია, თუმცა 15%-ში დაავადება შექცევადია, 10%-ში პროგრესირებს ბრტყელუჯრედოვან კიბოში.

ვულვის HSIL-ის მეორე, დიფერენცირებული ტიპი, კიბოსწინა მდგომარეობაა რომელიც TP53-ის de novo მუტაციასთანაა კავშირში, შესაბამისად, იმუნოჰისტოქიმიურად, პოზიტიურია p53-ზე, p16-ის მიმართ კი ნეგატიური, არანამკურნალები დაავადების პროგრესიის რისკი 80-90%-ია, პროგრესირებს მაღალდიფერენცირებულ ბრტყელუჯრედოვან კარცინომად.

ვულვის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომები იყოფა HPV-ასოცირებულ და HPV-სთან ასოციაციის არმქონე ტიპებად, პირველ ტიპი მეტად დამახასიათებელია ახალგაზრდა, 30-60 წლის პაციენტებისათვის, მეორე კი 50-80 წლის პაციენტებისათვის, კონკურენტული ფაქტორია სიგარეტის წევა, რისკ-ფაქტორებია ასევე ქრონიკული ანთება, ასაკი, დიაბეტი და სიმსუქნე. მკურნალობა ქირურგიულია და ჩარევის ტიპი სიმსივნის ზომაზეა დამოკიდებული, შორსწასულ შემთხვევებში სისტემური თერაპია და რადიოთერაპიაა საჭირო.

ექსტრამამარული პეჯეტის დაავადება (Extramammary Paget disease) ავთვისებიანი ჯირკვლოვანი ქსოვილის ინტრაეპითელური პროლიფერაციაა, შეიძლება იყოს როგორც პირველადი, ისე მეორადი ცერვიკალური, კოლორექტული ან უროთელური ავთვისებიანი სიმსივნეების შედეგი. გენიტალური სისტემის კანი ყველაზე ხშირი ლოკალიზაციაა, უჯრედები პოზიტიურია Cam5.2, CEA, GCDFP-15, EMA-ზე, ნეგატიურია მელანომის მარკერები და ესტროგენ-პროგესტერონი. პირველადი პეჯეტის დაავადება პოზიტიურია CK7, CDX2, AR-ზე, ნეგატიურია CK20-ზე. მეორადი პეჯეტის დაავადების იმუნოფენოტიპი პირველადი სიმსივნის მსგავსია. მოლეკულურ პათოგენეზში დადგენილია უჯრედის პროლიფერაციასა და გადარჩენაში მონაწილე გენების და სასიგნალო გზების როლი, მაგ. HER2 and mTOR. ასევე დადგენილია ციტოკინების, ქემოკინების, იმუნური უჯრედების როლი მიკროგარემოში და უჯრედების მიგრაციასა და ინვაზიურობაში.

ვულვის ჰიდრადენომა (hidradenoma papilliferum) სარძევე ჯირკვლის მსგავსი ქსოვილისაგან ვითარდება, ის კეთილთვისებიანია. ლუმინალური უჯრედები EMA, CK7, GCDFP-15, ER, PR-პოზიტიურია, მიოეპითელური კი calponin და SMA-პოზიტიური.

ანგიომიოფიბრობლასტომა კეთილთვისებიანი სტრომული სიმსივნეა. პოზიტიურია desmin-სა და ER//PR-ის მიმართ, CD34 სხვადასხვაგვარია, HMGa2 ნეგატიურია.

ვულვის სხვა იშვიათი მეზენქიმური კეთილთვისებიანი სიმსივნეებია უჯრედოვანი ანგიოფიბრომა, ზედაპირული ანგიომიქსომა, ღრმა (აგრესიული) ანგიომიქსომა.

ვაგინის ნეოპლაზიებიდან ყველაზე ხშირი ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნისწინარე მდგომარეობები და სიმსივნეებია, უფრო მეტად ასოცირებულნი არიან ადამიანის პაპილომავირუსთან, მათთვის დამახასიათებელი მოლეკულური მექანიზმებით, რომლებიც ნაწილობრივ აღწერილია ზოგად ნაწილში და საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეების ფარგლებში. ყველაზე ხშირი ასაკია 30 წელი.

ვაგინის სიმსივნეებიდან გვხვდება, მაგ: ვაგინის ნათელუჯრედოვანი ადენოკარცინომა, რომელიც ადენოზისაგან ვითარდება. ეს მდგომარეობა ხშირია იმ ქალებში, რომლებმაც მუცლადყოფნის პერიოდში განიცადეს დიეთილსტილბესტროლის (DES) ზემოქმედება, მათ შორის 1/1000 შემთხვევაში ვითარდება ნათელუჯრედოვანი კიბო, რომლის საშუალო ასაკი 20 წელია. 40 წელს ზემოთ DES-თან ამ ტიპის სიმსივნის ასოციაცია იშვიათია. ეს სიმსივნეები პოზიტიურია CK7, EMA-სა და HNF1B-ზე (გინეკოლოგიური ტრაქტის სხვა სიმსივნეების მსგავსად). პოზიტიურია Bcl-2-სა და p16-ის მიმართ (თუმცა არ არის კავშირში HPV-სთან), ნეგატიურია p53, CD10, CEA, ER/PR.

ბოტროიდული რაბდომიოსარკომა ემბრიონული რაბდომიოსარკომის ვარიანტია. ქვემო გენიტალური ტრაქტი თავისა და კისრის შემდგომ მეორე ყველაზე ხშირი ლოკალიზაციაა. ვაგინალური რაბდომიოსარკომა სიცოცხლის პირველ დეკადაში ვლინდება, ცერვიკალური კი მე-2-3 დეკადაში. პირველადი სიმპტომია ვაგინალური სისხლდენა პოლიპოიდური, ყურძნის მსგავსი წარმონაქმნიდან. შემთხვევათა უმეტესობა სპორადულია გენეტიკური პრედისპოზიციის გარეშე, იმ ბავშვებში, რომელთაც ისეთი გენეტიკური სინდრომების მიმართ აქვთ ოჯახური წინასწარგანწყობა, რომლებიც კავშირშია RAS და Hedgehog სასიგნალო გზების დეფექტებთან, ამ სიმსივნის მომატებული რისკია.

ეს სარკომა შეიძლება მეორადად ასოცირდეს კოსტელოს (HRAS), 1 ტიპის ნეიროფიბრომატოზის, ნუნანის (PTPN11 და სხვა გენები), ბექვის-ვიდმანის (11p15 ქრომოსომის ცვლილებები), დიცერის (DICER1), ლი-ფრაუმენის (TP53) და გორლინის სინდრომებთან (PTCH1). იმუნოჰისტოქიმიურად პოზიტიურია დესმინი, მიოგენინი და MyoD1, ალვეოლური რაბდომიოსაკომის გამოსარიცხად საჭიროა FOXO1 შერწყმული გენის არსებობის გამორიცხვა. მკურნალობა ქირურგიულ, რადიაციულ და ქიმიოთერაპიულ ჩარევებს მოიცავს, პროგნოზი დამოკიდებულია კლინიკურ სტადიაზე.

საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეები

საშვილოსნოს ყელის ნეოპლაზიები და პრეკანცეროზები ძირითადად ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელისგან ვითარდება და პაპილომავირუსთან ასოცირდება.

დაბალი ხარისხის SIL (CIN1) ხშირად უკუგანვითარებადი დაზიანებაა, რომლის დროსაც ვურუსული გენომი მასპინძლის უჯრედის გენომში არ ინტეგრირდება (ეპისომური ზემოქმედება), ვირუსს შეუძლია სასიცოცხლო ციკლის დასრულება და რეპლიკაცია ბრტყელ უჯრედებში (პერმისიული ზემოქმედება). მაღალი ხარისხის SIL (HSIL, CIN2-3) ნიშნავს ვირუსის პერსისტენციასა და ინვაზიურ კიბოდ პროგრესიის პოტენციალს. როცა ვირუსული გენომი ინტეგრირებს მასპინძლის გენომში და არ შეუძლია დაასრულოს რეპლკაციური ციკლი, ამ მდგომარეობას არაპერმისიული ეწოდება.

ადამიანის პაპილომავირუსი დნმ ვირუსია ცირკულარული გენომით. მასპინძლის დნმ-ში ვირუსის გენომის ინტეგრაციისას ხდება მისი გენების, E6-სა და E7-ის ექსპრესია. E6 გენის პროდუქტი p53-ის დეგრადაციას ახდენს E6-associated protein (E6AP)-თან ურთიერთმედების გზით. E7 გენის პროდუქტი კი Rb-ს დეგრადაციას ახდენს. ამის ერთ-ერთი შედეგია p16-ის აკუმულაცია, მეორე შედეგი კი უჯრედული ციკლის უკონტროლო პროგრესია.

ადამიანის პაპილომავირუსი ყველაზე ხშირი სქესობრივი გზით გადამდები ვირუსია, 50 წლის ასაკისათვის პოპულაციის 75%-ია ინფიცირებული. ყველაზე ხშირი დაბალი რისკის HPV ტიპებია 6, 11, 40, 42,43, 44, 53, და 54. ყველაზე ხშირი მაღალი რისკის HPV ტიპებია 16, 18, 31,33, 35, 45 და 52. HPV 16 მონაწილეს საშვილოსნოს ყელისა და მძიმე დისპლაზიის შემთხვევათა 50%-ში. HPV 18 ყველაზე ხშირია ადენოკარცინომის, ინ სიტუ ადენოკარცინომის და წვრილუჯრედოვანი კიბოს დროს. სხვა, ცნობილი რისკ ფაქტორებია სქესობრივი ცხოვრების დაწყების ასაკი, პარტნიორების რაოდენობა, თამბაქოს მოხმარება. იმუნო-სუპრესიული პაციენტები, მაგ. ორგანოთა ტრანსპლანტაციის შემდეგ, პაციენტები შეძენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომით (AIDS), HSIL-სა და ბრტყელუჯრედოვანი ინვაზიური კარცინომის რისკ-ჯგუფში შედიან. HSIL ავლენს p16-ის ძლიერ, „block-like” პოზიტიურობას, Ki-67 ეპითელის ყველა შრეში ექსპრესირებს. LSIL-ის 10-15% პროგრესირებს HSIL-ად. მისი 50-70% პროგრესირებს კარცინომად არანამკურნალებ შემთხვევებში. HSIL-ის მკურნალობა ქირურგიულია.

საშვილოსნოს ყელის კიბო თითქმის ყოველთვის პაპილომავირუსთან ასოცირდება. მისი განვითარების პათოგენეზი პრეკურსორების მაგალითზე განვიხილეთ. მისი პრევენციისათვის არსებითი მნიშვნელობა აქვს სკრინინგსა და დროულ ვაქცინაციას. პათომორფოლოგია სხვა ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნეების მსგავსია. ნეოპლაზია პოზიტიურია PAX8, p63, CK5/6, CK7-ის მიმართ, p16 დიფუზურად ან „block-like” პოზიტიურია.

საშვილოსნოს ყელის ინ სიტუ და ინვაზიური ადენოკარცინომა შემთხვევათა 70%-ში HPV18-თან, 30%-ში HPV16-თან ასოცირდება. ინ სიტუ კარცინომის საშუალო ასაკი 30 წელია, ინტესტიური ტიპის კარცინომისთვის 40 წელი, ინვაზია 50 წლის ასაკისთვის გვხვდება. ინ სიტუ კარცინომიანი პაციენტების 20-50%-ის ანამნეზში HSIL ფიგურირებს. იგი კოლპოსკოპიურად ხშირად შეუმჩნეველია, ძირითადად ასიმპტომურია და პაპ-ტესტით ვლინდება, ახასიათებს p16-ის ძლი-

ერი, დიფუზური ექსპრესია და მაღალი Ki-67. ER-სა და PR-ის ექსპრესია იკარგება.

საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომის ჩვეულებრივი ტიპი HPV-ასოცირებულია, ისევე, როგორც ადენოსქვამოზური, ვილოგლანდულური, სარკისებურუჯრედული, ადენოიდურ-ცისტური, სეროზული და ენდომეტროიდული ტიპები, მათ განვითარებაში პაპილომავირუსის როლი დაახლოებით 70%-ია. ნათელუჯრედოვანი, მინიმალური გადახრის (Minimal deviation) ანუ ადენომა მალიგნუმ (adenoma malignum) ადენოკარცინომები HPV-სთან არ ასოცირდება.

მინიმალური გადახრის ადენოკარცინომა პეუტჯეგერსის (Peutz-Jeghers) სინდრომთან შეიძლება იყოს ასოცირებული, ხშირია იაპონელ ქალებში. ნათელუჯრედოვანი კარცინომა ორ ასაკობრივ კატეგორიაში, 20 წლამდე ასაკისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში გვხვდება, შეიძლება DES-ის ექსპოზიციასთან ასოცირდებოდეს. სარკისებურუჯრედული კარცინომა ადენოსქვამოზური კარცინომის სუბტიპია, ძლიერ ასოცირდება HPV18-თან, გვხვდება ახალგაზრდა ქალებსა და ფეხმძიმეებში. ვილოგლანდულური ტიპი ყველაზე უკეთესი პროგნოზით გამოირჩევა, თუმცა სხვა ტიპებთან შედარებით, შემთხვევათა პიკი 10 წლით ადრეა.

იმუნოფენოტიპურად ჩვეულებრივი და ვილოგლანდულური ტიპი PAX8, p16, CEA და CK7-პოზიტიურია (ინტესტინალური დიფერენციაციის მქონე კი CK20 და CDX2 პოზიტიური). ენდომეტროიდული კარცინომისაგან განსხვავებით, ყელის ადენოკარცინომა ვიმენტინისა და ER/PR-ს მიმართ ნეგატიურია. ყელის ადენოკარცინომა, ენდომეტრიუმის სეროზული კარცინომისაგან განსხვავებით, p53-ის ველური ტიპის (wild-type) ექსპრესიას ავლენს. მინიმალური გადახრის კარცინომა პოზიტიურია HIK1083-სა და p53-ს მიმართ და ნეგატიურია p16, ER და PR-ს მიმართ. ნათელუჯრედოვანი ტიპისათვის კი დამახასიათებელია p16-ის მიმართ პოზიტიურობა (მიუხედავად იმისა რომ HPV-სთან

კავშირში არ არის) და ასევე პოზიტიურობა HNF1B-ს მიმართ, ნეგატიურია p53, CD10, CEA, ER და PR. პროგნოზი ჰისტოლოგიურ ტიპსა და სტადიაზე დამოკიდებული. მკურნალობა ქირურგიულია ადიუვანტურ რადიოთერაპიასთან და პარალელურ რადიოქიმიოთერაპიასთან ერთად.

საშვილოსნოს ყელის ნეიროენდოკრინული სიმსივნეები HPV-ს უკავშირდება. უფრო ხშირია წვრილუჯრედოვანი ტიპი HPV18-თან ძლიერი ასოციაციით. დიდუჯრედოვანი ნეიროენდოკრინული კარცინომა HPV16-თან ასოცირდება. კარცინოიდი და ატიპიური კარცინოიდი საშვილოსნოს ყელისთვის ძალზე იშვიათია.

საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეები

ენდომეტრიუმის სიმსივნეები

ენდომეტრიუმის პოლიპი კეთილთვისებიანი სტრომის უჯრედების კლონალური პროლიფერაციაა ჯირკვლოვანი კომპონენტის მეორადი ინდუქციით. მათი რისკი დაკავშირებულია ასაკთან, სიმსუქნესთან, გვიან მენოპაუზასთან, ტამოქსიფენის გამოყენებასთან ან ფიტოესტროგენების ხანგრძლივ ექსპოზიციასთან, მოლეკულური ცვლილებები უკავშირდება მიტოზურ აქტივობასა და აპოპტოზის შორის ბალანსს, შესწავლილია Bcl-2-ის, როგორც აპოპტოზის ინჰიბიტორის როლი, ასევე TGFβ1-სა და VEGF-ის მომატებული ექსპრესია. დადასტურებულია სტრომის უჯრედებში ქრომოსომული ტრანსლოკაციების როლიც, ხშირია 6p21-22, 12q13-15 და 7q22 რეგიონების ცვლილებები.

ენდომეტროიდული ინტრაეპითელიური ნეოპლაზია (Endometrial/endometrioid intraepithelial neoplasia - EIN) ენდომეტრიუმის კლონალური პროლიფერაციის შედეგია და ენდომეტროიდული ადენოკარცინომის პრეკურსორია. ასოცირებულია ესტროგენების სიჭარბესთან, სიმსუქნესთან (ანდროსტენდიონის ესტრონად გარდაქმნის შედეგად

ადიპოციტების მიერ), ანოვულაციასთან, ადრეულ მენარხესთან, გვიან მენოპაუზასთან, უშვილობასთან, პოლიციტურ საკვერცხესთან, ესტროგენის მაპროდუცირებელ სიმსივნეებთან და ტამოქსიფენტან, ინსულინრეზისტენტობასთან, ჰიპერტენზიასთან, კოუდენის (Cowden) და ლინჩის (Lynch) სინდრომებთან. აღსანიშნავი გენეტიკური მახასიათებლებია მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI), PTEN-ის დაკარგვა და PAX2-ის დაკარგვა. პაციენტებში ლინჩის სინდრომით (MSI) და კოუდენის სინდრომით (PTEN) არიან ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის გზით ენდომეტროიდული კარცინომის განვითარების კანდიდატები. ყველაზე ხშირი მოლეკულური ალტერაციებია MSI და PTEN, PAX2, ან CTNNB1-ის ინაქტივაცია, ყველა მათგანის იმუნოჰისტოქიმიური დეტექცია შესაძლებელია.

ენდომეტრიუმის კარცინომა

ენდომეტრიუმის კარცინომის 90% პირველი ტიპისაა, რომელიც მოიცავს ენდომეტროიდულ, ვილოზანდულარულ და მუცინურ ვარიანტებს. ეს ჰორმონდამოკიდებული ჯგუფია და ჰიპერესტრონიზმთან არის დაკავშირებული. მათი პრეკურსორია ატიპიური ჰიპერპლაზია. პირველი ტიპის სიმსივნეებს შეიძლება ჰქონდეთ PTEN, KRAS და CTNNB1 მუტაციები, PAX2-ის დელეცია ან MSI.

მეორე ჯგუფის სიმსივნეები მოიცავს ნათელუჯრედოვან და სეროზულ კარცინომებს და ასევე მაღალი ხარისხის ენდომეტროიდულ კარცინომებს, რომლებიც არ არიან ესტროგენდამოკიდებულნი, მეტად ახასიათებს აფროამერიკულ პოპულაციას, ვითარდება მოგვიანებით ასაკში. ცნობილია, რომ სეროზული კარცინომისათვის პრეკანცეროზია სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა, რომელიც არ წარმოადგენს ინ სიტუ პრეკურსორს, არამედ წარმოადგენს სიმსივნეს ავთვისებიანი პოტენციალით და მეტასტაზირება შეუძლია სიმსივნური უჯრედების ჩამოშლითა და მათი იმპლანტაციური გავრცელების გზით. რისკ ფაქტორებს მიეკუთვნება რადიაცია და ტამოქსიფენის გამოყენება. ნათელუჯრედოვანი სიმსივნე არ არის ასოცირებული DES-ით ზემოქმედე-

ბასთან. ეს სიმსივნეები ავლენენ TP53-ის მუტაციას, 1p-ს დელეციას, და PAX2-ის დელეციას.

ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული ენდომეტრიული კარცინომები შეიძლება ორივე ჯგუფში შეგვხვდეს, დამახასიათებელია შედარებით ახალგაზრდა ასაკისათვის, უფრო ხშირად ვითარდება საშვილოსნოს ქვედა სეგმენტში. ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული სიმსივნეები მოიცავს ქვემოთ ჩამოთვლილ შემთხვევებს: ა) პირველ ტიპს მიეკუთვნებიან სიმსივნეები, რომლებიც არ უკავშირდებიან ესტროგენულ რისკ ფაქტორებს და არ ასოცირდებიან ენდომეტრიულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიასთან, ბ) ნათელუჯრედოვანი კარცინომა პარალელური საკვერცხის ნათელუჯრედოვანი კარცინომით, ც) FIGO-ს პირველი ხარისხის სიმსივნეები შეუსაბამოდ ღრმა მიომეტრიუმის ინვაზიით. ლინჩის სინდრომთან ასოცირებული ენდომეტრიული სიმსივნეები შეიძლება ავლენდნენ მედულარულის მსგავს ჰისტოლოგიას კრონის დაავადების მსგავსი ანთებითი ინფილტრატით.

ყველაზე ხშირი ჰისტოლოგიური ვარიანტია ენდომეტროიდული კარცინომა, მისი ხარისხის შეფასება დამოკიდებულია არქიტექტურასა და ციტოლოგიურ კრიტერიუმებზე. მუცინური კარცინომა იშვიათი ტიპია, მუცინური უჯრედები უნდა შეადგენდეს სიმსივნის 50%-ზე მეტს. ხარისხის შეფასება ენდომეტროიდულის მსგავსია. ის ძირითადად პირველი ხარისხისაა. სეროზული კარცინომა 5-10%-ს შეადგენს, ხშირად წარმოიქმნება ენდომეტრიუმის პოლიპისგან, ახასიათებს ენდომეტრიუმში ფართო ინვაზია, ლიმფანგიოინვაზია და საშვილოსნოსგარე გავრცელება. საკვერცხის სეროზული კარცინომისაგან განსხვავებით, რომლებიც დაბალი ან მაღალი ხარისხისაა, ენდომეტრიუმის სეროზული კარცინომები ყოველთვის მაღალი ხარისხისაა. ნათელუჯრედოვანი კარცინომა იშვიათია, თუმცა სიხშირით მეორე ადგილზეა მეორე ტიპის კარცინომებში. დიაგნოზის დროს სიმსივნე შორსწასული, ღრმად ინვაზიურია ცუდი პროგნოზით. ის მაღალი ხარისხის კარცინომად ითვლება. მეტასტაზი ლიმფოგენური და პოროგენულია.

ენდომეტრიოიდული კარცინომა პოზიტიურია ვიმენტინზე, ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორებზე, ნეგატიურია p53-ზე (აჩვენებს ველური ტიპის ან სუსტ ექსპრესიას), თუმცა მესამე ხარისხის სიმსივნეში შეიძლება პოზიტიური იყოს. P16 ნეგატიურია, თუმცა შეიძლება პოზიტიური იყოს მეტაპლაზიის ადგილებში. CEA ნეგატიურია.

სეროზული კარცინომა p53-ის მუტანტურ ფორმას ავლენს (ძლიერი/დიფუზური ან ნულოვანი შედეგა). პოზიტიურია p16-ის მიმართ (ძლიერი, დიფუზური პოზიტიურობა თითქმის ყველა შემთხვევაში), იმის მიუხედავად რომ HPV-ნეგატიურია. ნეგატიურია ER, PR, WT1 (საკვერცხის სეროზული კარცინომა WT1-პოზიტიურია). ნათელუჯრედოვანი კარცინომა პოზიტიურია HNF1B-ის, napsin A-ს მიმართ, სხვადასხვაგვარი ექსპრესია ახასიათებს p53-ს, p16-ს, WT1-ს, ნეგატიურია ER და PR.

ენდომეტრიუმისა და მიომეტრიუმის სტრომული სიმსივნეები

სტრომალური სიმსივნეები მოიცავს ენდომეტრიუმის სტრომულ კვანძს (endometrial stromal nodule - ESN), დაბალი ხარისხის სტრომულ სარკომასა (low-grade endometrial stromal sarcoma - ESS), და მაღალი ხარისხის სტრომულ სარკომას (high-grade ESS). ESN და დაბალი ხარისხის ESS CD10, ER და PR პოზიტიურნი არიან, ასევე ავლენენ დესმინინსა და აქტინის მიმართ პოზიტიურობას 40%-ში, რაც სირთულეს ქმნის ლეიომიომისაგან დიფერენცირებაში, თუმცა ისინი H-კალდესმონის მიმართ პოზიტიურნიც არიან. მაღალი ხარისხის ESS კარგავენ ზემოთაღნიშნული მარკერების პოზიტიურობას და იძენენ ციკლინ D1-სა და CD117-ის პოზიტიურობას. ყველაზე ხშირი გენეტიკური ცვლილება, რომელიც ახასიათებს რიგირც ESN-ს, ისედაბალი ხარისხის ESS-ს (და ასევე საკვერცხის სასქესო ჭიმის მსგავსი სიმსივნის “Uterine tumor resembling ovarian sexcord tumor”) არის ტრანსლოკაცია (7;17) JAZF1-SUZ12 (JJAZ1) შერწყმული გენის წარმოქმნით. მაღალი ხარის-

ხის ESS-ს ახასიათებს ტრანსლოკაცია t(10;17), YWHAE-FAM22 შერწყმული გენით.

მიომეტრიუმის სიმსივნეებიდან ყველაზე ხშირია ლეიომიომა. ეს რეპროდუქციული ასაკის ქალებისათვის დამახასიათებელი, გლუვი კუნთოვანი ქსოვილის კლონალური, კეთილთვისებიანი პროლიფერაციაა. ის ჰორმონდამოკიდებული სიმსივნეა, იზრდება ორსულობისა და კლომიფენის ადმინისტრაციისას და მცირდება მენოპაუზის ან გონადოტროპინის აგონისტების გავლენით. მემკვიდრული ვარიანტი შეიძლება ასოცირდებოდეს თორკმლის ფუმარატ ჰიდრატაზა დეფიციტურ კარცინომასთან. ავლენს ესტროგენ-პროგესტერონის, გლუვიკუნთოვანი აქტინის, დესმინის, H-კალდესმონის მიმართ პოზიტიურობას, შერჩეულ პოზიტიურობას EMA-სა და CD10-ის მიმართ, პროლფერაციული აქტივობა დაბალია, p53 და ანდროგენული რეცეპტორი ნეგატიურია. ზოგიერთი ლეიომიომა ავლენს (12;14) ტრანსლოკაციას, (7q) დელეციას ან მე-12 ქრომოსომის ტრისომიას.

ლეიომიოსარკომა ძირითადად de novo, ძალზე იშვიათად კი უკვე არსებული ლეიომიომიდან ვითარდება. საშვილოსნოს სიმსივნეების 3-9%-ს შეადგენს და საშვილოსნოს სარკომების 70%-ს წარმოადგენს. დამახასიათებელია პოსტმენოპაუზის ასაკისათვის. ახასიათებს მრავალი ციტოგენეტიკური ცვლილება, თუმცა დიაგნოზისათვის მაღალი სარწმუნოება არ გააჩნიათ. ყველაზე ხშირად მუტირებული გენებია: TP53 (~30%), ATRX (~25%), MED12 (~20%), RB1 (27 - 61%), PTEN (~31-57%), C-MYC (18%), TERT (26%) ამპლიფიკაციები.

NR4A3::PGR შერწყმა ან PGR გადაადგილება ეპითელიოიდური ლეიომიოსარკომების 35%-შია დადგენილი. PLAG1 გადაადგილებები კი მიქსოიდური ლეიომიოსარკომების ~25%-ში. მრავალ პაციენტს არავითარი წინასწარგანწყობა არ გააჩნია, თუმცა შეიძლება იშვიათად ანამნეზში მენჯის არის დასხივება ან ტამოქსიფენის 5 წელზე მეტი დროის მანძილზე გამოყენება ჰქონდეთ. მუქი კანის მქონე ქალებს ორმაგად მომატებული რისკი აქვთ. რისკი იზრდება ასევე მემკვიდრული რეტინობლასტომისა და ლი-ფრაუმენის სინდრომის დროს.

საშვილოსნოს ტანის სხვა მეზენქიმური სიმსივნეებია ენდომეტრიული სტრომული სიმსივნეები, სტრომული სარკომა, ანთებითი მიოფიბრობლასტური სიმსივნე, პეკომა, SMARCA4-დეფიციტური სარკომა, არადიფერენცირებული სარკომა, საკვერცხის სასქესო ბაგირაკის მსგავსი საშვილოსნოს ტანის სარკომა, მიულერიანული ადენოსარკომა და სხვა. მათი მოლეკულური პათოგენეზი სხვა ლოკალიზაციის მსგავსი სიმსივნეების იდენტურია და ზოგიერთი მათგანი განხილული იქნება შესაბამის თავებში.

ადენომატოიდური სიმსივნე, რომელიც ფიგურირებს სტრომული სიმსივნეების დიფერენციალურ დიაგნოზში, ითვლება უფრო ნეოპლაზიურ, ვიდრე რეაქტიულ პროცესად, ახასიათებს X ქრომოსომის ინაქტივაცია და მონოკლონურობა.

საკვერცხისა და ფალოპის მილების სიმსივნეები

საკვერცხის სიმსივნეები ერთ-ერთი ხშირი სიმსივნეების ჯგუფს მიეკუთვნება ქალებში. ამ სიმსივნეთა კლასიფიკაცია საკმაოდ რთულია, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ბოლო კლასიფიკაციის მიხედვით, ის 80-ზე მეტ სიმსივნეს მოიცავს და იყოფა ეპითელიურ, სასქესო ბაგირაკისაგან წარმოშობილ (ე.წ. გონადოსტრომულ ან ჩანასახოვანი შრის) და გერმინალურ სიმსივნეებად. მნიშვნელოვანი ჯგუფია მეტასტაზური სიმსივნეებიც.

საკვერცხეებისა და ქალის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეების განხილვისას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ემბრიოლოგიური საფუძვლების ცოდნას, კერძოდ მიულერიანულ (პარამეზონეფრულ) სისტემას, რომლისგანაც საშოს ზედა მესამედი, საშვილოსნო და მისი მილები წარმოიშობა. მეორად მიულერიანულ სისტემას მიეკუთვნება მენჯისა და მუცლის ქვედა ნაწილის პერიტონეუმი და მიმდებარე მეზენქიმური ქსოვილი. მათგან მიულერიანული დიფერენციაციის მქონე სიმსივნეები აღმოცენდება, რაც მოიცავს ქალის გენიტალურ-

რი სისტემისათვის დამახასიათებელ ეპითელურ სიმსივნეებს, მაგ. ადენომებს, გარდამავალ სიმსივნებსა და მუცინოზურ, ენდომეტროიდულ, სეროზულ და ნათელუჯრედოვან კარცინომებს.

საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეები ამ ორგანოს სიმსივნეების 90%-მდე შეადგენს, იყოფა სეროზულ, მუცინურ, ენდომეტროიდულ და ნათელუჯრედოვან კარცინომებად. მათგან ყველაზე ხშირია სეროზული (70%), ენდომეტროიდული (10%), ნათელუჯრედოვანი (10%) კარცინომები, უმცირესობას წარმოადგენს დაბალი ხარისხის სეროზული (5%) და მუცინური კარცინომები (3%).

რისკ-ფაქტორები ჰისტოლოგიური ტიპის მიხედვით განსხვავებულია. მაღალი ხარისხის სეროზული, ენდომეტროიდული და ნათელუჯრედოვანი კარცინომები ოვულაციის სიხშირესთანაა კავშირში. მნიშვნელოვანია მემკვიდრული ფაქტორების როლი, ენდომეტროიდული და ნათელუჯრედოვანი კარცინომების შემთხვევაში კი ენდომეტროზიც. გენეტიკური ფაქტორები წამყვანია მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის შემთხვევაში და BRCA1 და BRCA2 გენებს უკავშირდება. მათი მუტაცია მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების 25%-ში გვხვდება. 2003 წლიდან ცნობილია რომ ამ სიმსივნის პრეკურსორი მდებარეობს საშვილოსნოს მილში, კონკრეტულად კი მისი ფიმბრიის ნაწილში და სეროზული ტუბის ინტრაეპითელური კარცინომა (serous tubar intraepithelial carcinoma -STIC) ეწოდება. მისი დროულად აღმოჩენა და მოცილება ავთვისებიანობის რისკს 6%-მდე ამცირებს. წინააღმდეგ შემთხვევაში იგი საკვერცხესა და მენჯის პერიტონეუმზე გავრცელდება და დასაბამს აძლევს მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომას. ზოგჯერ მილში პრეკურსორის აღმოჩენა ვერ ხერხდება, ამ შემთხვევებში მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის პირველადი ქსოვილი, როგორც სჩანს, საკვერცხის ზედაპირული ეპითელის ინკლუზიური ცისტაა, იშვიათად კი იგი დაბლი ხარისხის სეროზული კარცინომისაგან ვითარდება. გარდა საკვერცხისა, ეს სიმსივნე მენჯის პერიტონეუმის მიულერიანული ეპითელისაგან ვითარდება.

სეროზული სიმსივნეებიდან დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომის პრეკურსორია სეროზული გარდამავალი ქცევის სიმსივნე, რომელიც კარგი პროგნოზით ხასიათდება. ურთიერთსაწინააღმდეგო მტკიცება, რომ ის სეროზული ცისტადენომის/ცისტადენოფიბრომის დროს BRAF/KRAS მუტაციის შედეგია და პროგრესირებს გარდამავალ და შემდგომ დაბალი ხარისხის სიმსივნეში. მეორე თეორიის მიხედვით, გარდამავალი ქცევის სიმსივნე ფალოპის მილების პაპილური ჰიპერპლაზიის შედეგია, რომლის უჯრედების ექსფოლიაცია და მილში გადაადგილება მთავრება მათი საკვერცხის ან პერიტონეუმის ზედაპირზე იმპლანტაციით. პოზიტიური მარკერებია PAX8, CK7, ER / PR, WT1. ნეგატიური, ანუ არამუტირებულია p53, p16 კი ნაწილობრივ პოზიტიურია.

საკვერცხის სეროზული კარცინომები ორ, მორფოლოგიურად, გენეტიკურად და პროგნოზულად განსხვავებულ დაავადებას, დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომას (low grade serous carcinoma - LGSC) მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომას (high grade serous carcinoma - HGSC) მოიცავს და არ აღნიშნავს ერთი ტიპის მხოლოდ სხვადასხვა დიფერენციაციის ხარისხს.

დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა საშუალო ასაკის ქალებისთვისაა მეტად დამახასიათებელი, დიაგნოზი ხშირად შორსწასულ სტადიაზე ხდება სხვადასხვა კლინიკური სიმპტომატიკით. მიკროსკოპულად ის პაპილარული სიმსივნეა ინვაზიური ზრდის უნარით და გარდამავალი სიმსივნის ერთეული ელემენტებით. შემთხვევათა 50-60%-ში ზემოთაღნიშნული BRAF/KRAS მუტაცია მონაწილეობს, p53 ველური ტიპისაა. პროგნოზი ძირითადად კარგია, თუმცა რეციდივის შემთხვევებში უარესდება, ეს სიმსივნე არ რეაგირებს ქიმოთერაპიასა და სხვა სისტემურ მიდგომებზე, განკურნების ერთადერთი საშუალებაა ქირურგიული ოპერაციაა.

მილის სეროზული ინტრაეპითელური კარცინომა (serous tubar intraepithelial carcinoma - STIC), საშვილოსნოს მილის ფიმბრიის ან ამ-

პულურ ნაწილში მდებარეობს, მაკროსკოპულად შეუმჩნეველია. მიკროსკოპულად სეკრეციული უჯრედების მაღალი პროლიფერაცია და მათი მაღალი ხარისხის ციტოლოგიური ცვლილებები ახასიათებს, ინვაზიის გარეშე. p53 მუტანტურია. მემკვიდრული BRCA მუტაციის მქონე პაციენტებს მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის განვითარების რისკი აქვთ და STIC-ის აღმოჩენის შანსი 5-8%-ს შეადგენს იმ პაციენტებში, რომელთაც BRCA პოზიტიურობის გამო რისკის შესამცირებელი სალპინგოფორექტომია გაიკეთეს.

მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა აგრესიული დაავადებაა სიკვდილიანობის ყველაზე მაღალი სიხშირით გინეკოლოგიურ სიმსივნეებს შორის, დიაგნოზის დროს უკვე პერიტონეუმსა და ომენტუმშია დისემინირებული. საშუალო ასაკი 60 წელია, კლინიკური სურათი მრავალფეროვანი და ძირითადად აბდომინალური მასითა და დისკომფორტით გამოიხატება. მაკროსკოპული მორფოლოგია და ზომები მრავალფეროვანია, დიდი ზომის სიმსივნე-ში ხშირად საკვერცხისა და მილების იდენტიფიცირება ვეღარ ხერხდება. მიკროსკოპული არქიტექტურაც მრავალფეროვანია, თუმცა ყველას ახასიათებს მაღალი ხარისხის ციტოლოგიური ცვლილებები და მრავალი ატიპური მიტოზი. შეიძლება ინახოს CD3+ ან CD8+ სიმსივნეში ინფილტრირებული ლიმფოციტები. პოზიტიურია PAX8, WT1, p16 (~60%), ER (80%), PR (30%), CK7, D2-40 (ზოგჯერ), ფოკალურად კალრეტინინი, p53 მუტანტურია თითქმის ყველა შემთხვევაში, ახასიათებს მაღალი პროლიფერაციული ინდექსი.

მემკვიდრული წინასწარგანწყობა 15 - 20%-ში BRCA გენებს ანუ მათ ჩანასახოვან, სომატურ და პრომოტორის ჰიპერმეთილაციის (ინაქტივაციის) მუტაციებს უკავშირდება. BRCA1 ჩანასახოვანი მუტაცია საკვერცხის კიბოს 50% რისკს განაპირობებს 50 წლის ასაკისათვის. BRCA2-სა კი 10-35% რისკს 55 წლის ასაკისათვის. ახასიათებს ჰომოლოგიური რეკომბინაციის დეფექტები, მემკვიდრული წინასწარგანწყობა ფანკონის ანემიით დაავადებული ქალების 6%-ში. აღწერილია

დნმ-ს ასლების რიცხვის ცვლილებები CCN1, MYC, NOTCH3, PIK3CA, AKT ონკოგენებში.

ეს სიმსივნე კარგად რეაგირებს პლატინის დერივატებით ქიმიოთერაპიაზე, თუმცა ახასიათებს რეციდივი და რეზისტენტობის განვითარებას.

საკვერცხის ენდომეტროიდული კარცინომა

ენდომეტროიდული სიმსივნეები კეთილთვისებიანი, გარდამავალი და ავთვისებიანი ვარიანტებიდან ყველაზე იშვიათია. კარცინომის ასიციაცია ენდომეტრიოზთან დადასტურებულია. პაციენტთა 20%-ს საკვერცხის ენდომეტროიდულ კარცინომასთან ერთად აქვს საშვილოსნოს ენდომეტროიდული კარცინომაც. აქ მნიშვნელოვანია ორი ერთდროული სიმსივნისა და ერთის მეორეში მეტასტაზის დიფერენცირება რაც კლინიკურ პრაქტიკაში პრობლემას წარმოადგენს. ყველაზე ხშირი მოლეკულური ალტერაციებია WNT/ β -კატენინის სასიგნალო გზის ალტერაცია (CTNNB1 - 53%), PI3K სასიგნალო გზა (PIK3CA - 40% და PTEN - 17%).

საკვერცხის მუცინური კარცინომა

მუცინური სიმსივნეები ძირითადად კეთილთვისებიანია და მუცინური ცისტადენომის სახელითაა ცნობილი, ფიქრობენ რომ წარმოიშობა გერმინალური უჯრედებისაგან ან საკვერცხის ზედაპირული მეზოთელისაგან ვალთარდის კუნძულების ეპითელის მუცინური მეტაპლაზიის შედეგად. 60%-ში ახასიათებს KRAS მუტაცია. მუცინური გარდამავალი კარცინომა გასტროინტესტინური ტიპის მუცინური უჯრედებისაგან შედგება და 100%-ით კეთილთვისებიანია. მუცინური კარცინომა იშვიათია, შეადგენს საკვერცხის სიმსივნეთა 3%-ს, ხშირად ახასიათებს KRAS მუტაცია, 20%-ში კი HER2 ამპლიფიკაცია.

საკვერცხის ნათელუჯრედოვანი კარცინომა

ენდომეტრიული კარცინომის მსგავსად, ნათელუჯრედოვანი კარცინომაც ხშირად ასოცირდება ენდომეტრიოზსა და ლინჩის სინდრომთან. ახასიათებს პაპილარული და ტუბულური ზრდა ნათელი, ეოზინოფილური ლურსმნისებური უჯრედებით, აპიკალური ბირთვებით, პოზიტიურია CK7, PAX8, EMA, HNF1B და napsin A-ზე, ნეგატიურია ER,PR,CD10, WT1 და P53-ის მიმართ.

წვრილუჯრედოვანი კარცინომა

ჰიპერკალცემიური ტიპი. არსებობს საკვერცხის წვრილუჯრედოვანი კარცინომის ორი ტიპი, ერთი, რომელიც ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კარცინომის მსგავსია (პულმონური ტიპი) და მისი არამსგავსი (ჰიპერკალცემიური ტიპი). ჰიპერკალცემიური ტიპი ბავშვებსა და ახალგაზრდა ზრდასრულებში გვხვდება საშუალო ასაკით 24 წელი. ის წვრილი ლურჯი უჯრედებისაგან შედგება და ზოგჯერ ქმნის მიკროფოლიკულებს, არ ახასიათებს ბირთვების გადაფარვა. პოზიტიურია P53, P16, WT1, CD10 და კალრეტინინი, კერატინები და ნეიროენდოკრინული მარკერები სხვადასხვაგვარად პოზიტიურია, ნეგატიურია ინჰიბინი, CD99, TTF1, S100 და დესმინი. ხშირად ახასიათებს Brg1 ცილის მავოდირებელი SMARCA4 გენის კარგვა (ეს გენი განსხვავდება SMARCB1-საგან, INI1 -ის ექსპრესია ნორმაშია).

საკვერცხის სასქესო ბაგირაკის სტრომული სიმსივნეები

თეკომა-ფიბრომის ჯგუფის სიმსივნეები

ეს სიმსივნეები საკვერცხის სტრომული სიმსივნეების 70%-ს შეადგენენ, ფიბრომა შეიძლება გორლინის სინდრომთან ასოცირდებოდეს (ნევოიდური ბაზალური უჯრედების კარცინომის სინდრომი). საშუალო ასაკი 50 წელია. კლინიკურად ხშირად შემთხვევით დიაგნოსტირდება.

ფიბროსარკომა ფიბრომისაგან განსხვავებით, მიტოზური აქტივობითა და ნეკროზებით განსხვავდება, მიტოზების რიცხვი $>4/10HPF$ ფიბროსარკომისათვის მნიშვნელოვანი კრიტერიუმია. დიფერენციაციისათვის გამოიყენება ასევე მე-8 ქრომოსომის ტრისომია, რომელიც უჯრედულ ფიბრომას არ ახასიათებს.

ფიბროთეკომას შეიძლება ჰქონდეს ჰიპერესტროგენული მანიფესტაციები. ჰისტოლოგიურად საკვერცხის ქერქის მსგავსი თითისტარისებური უჯრედებისაგან შედგება, უჯრედებით მდიდარი ვარიანტი ძალიან ჰგავს გრანულოზას უჯრედების სიმსივნეს. იმუნოჰისტოქიმიურად არ ავლენს/ან ნაკლებად ავლენს გრანულოზის უჯრედების და სასქესო ბაგირაკის სხვა სიმსივნეების იმუნოპროფილს. ინჰიბინსა და კალრეტინინზე შეიძლება ფოკალურად პოზიტიური იყოს. პოზიტიურია WT1, FOXL2, CD56, SF1 და ვიმენტინი. ვარიანტულურად პოზიტიურია დესმინი, SMA, CD34, ER, PR, ნეგატიურია CD10, ნეგატიურია FOXL2-ის მუტაციაზე.

თეკომა იშვიათი სიმსივნეა, რომელიც საკვერცხის ფოლიკულის თეკის კომპონენტს იმეორებს. გვხვდება პერიმენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალებში. კლინიკურად ჰიპერესტროგენული ან იშვიათად, ანდროგენული მანიფესტაციები ახასიათებს. პათოლოგიურად ის შემოფარგლული, ყვითელი სიმსივნეა რომელიც შედგება თითისტარისებური ნათელი უჯრედებისაგან. პოზიტიურია ინჰიბინი, კალრეტინინი, CD56, SF1, CD10, WT1. მოლეკულური ცვლილებებიდან გვხვდება მე-12 ქრომოსომის ტრისომია ან ტეტრასომია, 9q22.3 (PTCH1) და 19p13.3 ქრომოსომების ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა. FOXL2 მუტაცია ნანახია თეკომის ნაწილში.

სტეროიდოგენული უჯრედების სიმსივნეები და სერტოლის უჯრედების სიმსივნეები

სერტოლი-ლეიდიგის უჯრედების სიმსივნეები იშვიათია და სათესლისთვის დამახასიათებელი ამავე სიმსივნის მორფოლოგია აქვს, დიფერენციაციის სხვადასხვა ხარისხით. ნახევარზე მეტ შემთხვევაში, ახასიათებს DICER1 მუტაცია, ზოგიერთი შემთხვევა კი DICER1 სინდრომთან ასოცირდება, რომელიც მოიცავს პლევროპულმონურ ბლასტომას, საკვერცხის სერტოლი-ლეიდიგის სიმსივნესა და საშვილოსნოს ყელის რაბდომიოსარკომას. საშუალო ასაკი 25 წელია, გვხვდება არასრულწლოვან გოგონებშიც. კლინიკურაად ახასიათებს ჰიპერანდროგენული მდგომარეობა, იშვიათად ჰიპერესტროგენული კლინიკა ან არაფუნქციური ფენოტიპი. სიმსივნე უნილატერული, რბილი მოყავისფრო მასაა, ჰისტოლოგიურად ლობულიზებული არქიტექტურა აქვს რომელიც ლეიდიგის უჯრედებისაგან შედგება. ახასიათებს რეინკეს კრისტალები და პიგმენტ ლიპოქრომის დაგროვება. ეს სიმსივნე შეიძლება დიფერენცირდეს ენტერულ ტიპად, ნეიროენდოკრინული ან ხრტილოვანი ქსოვილის მიმართულებით. სერტოლისა და ლეიდიგის უჯრედები ავლენენ ინჰიბინის, კალრეტინინის, SF1-სა და WT1-ს მიმართ პოზიტიურობას. ლეიდიგის უჯრედები მელან-A-ზე, სერტოლის უჯრედები კი FOXL2-სა და კერატინზეა პოზიტიური.

სასქესო ბაგირაკების სიმსივნე ანულარული ტუბულებით, გრანულოზისა და სერტოლის უჯრედების ელემენტებს შეიცავს. შემთხვევათა მესამედი პეუტუ-ჯაგერსის სინრომთან და STK11 მუტაციასთან ასოცირდება, რაც ასევე კავშირშია საშვილოსნოს ყელის მალიგნურ ადენომასთან (adenoma malignum).

გრანულოზის უჯრედების სიმსივნე

ზრდასრულების გრანულოზის უჯრედების სიმსივნეები იუვენლურ ტიპთან შედარებით გაცილებით ხშირია და მათ 95%-ს შეადგენს. საშუალო ასაკი 50 წელია. ახასიათებს ჰიპერესტროგენული მა-

ნიფესტაციები, რაც გულისხმობს ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიასა და ნეოპლაზიას. სიმსივნე უნილატერალური, სოლიდური, ზოგჯერ ჰემორაგიულია, ახასიათებს დიფუზური, ტრაბეკულური, მიკროფოლიკულური (კალლ-ექსნერის) და სხვა ნიმუშები ოვალური უჯრედებითა და ბირთვული ღარებით, მიტოზური აქტივობა დაბალია, თუ მაღალია, მაშინ წვრილუჯრედოვანი სიმსივნის შესახებ უნდა ვიფიქროთ. ეს სიმსივნეები პოზიტიურია ინჰიბინის, კალრეტინინის, CD99, CD56, WT1, SF1, FOXL2-ის მიმართ, ვარიაბელურად პოზიტიური CD10, ER, PR-ზე, ნეგატიურია CK7 და EMA-ზე. დამახასიათებელია FOXL2-ის მუტაცია. იუვენილური ფორმა კი ამ მუტაციასთან კავშირში არ არის, კლინიკურად ჰიპერესტროგენული მანიფესტაციაა, მაგალითად, ფსევდონაადრევი მომწიფება. მეტად ხშირია თვრამეტ წლამდე ასაკის გოგონებსა და 30 წლამდე ასაკის ქალებში.

გერმინალური სიმსივნეები

პრიმიტიული გერმინალური უჯრედების სიმსივნეები რამდენიმე სახეობას მოიცავს, რომელთაგან ყველაზე ხშირი დისგერმინომაა. მას რომელიმე სპეციფიური უჯრედული ხაზის მიმართ დიფერენციაცია არ ახასიათებს. ის ტესტიკულური სემინომის ანალოგია. გვხვდება ბავშვებსა და ახალგაზრდა ქალებში, როგორც მენჯის ღრუს სიმსივ- ნე, ლაბორატორიულად ახასიათებს ლაქტატდეჰიდროგენაზისა და ქორიონული გონადოტროპინის მომატება, ასევე ჰიპერკალცემია, ჰისტოლოგიურად სემინომის მსგავსია, გვხვდება სინციტიოტროფობლასტის მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედები და ეპითელიოიდური გრანულომები. იმუნოლოგიური პროფილია: PLAP, SALL4, CD117, OCT3/4 პოზიტიურობა და EMA, AFP, კერატინებისა და გლიპიკან-3-ის ნეგატიურობა. სინციტიოტროფობლასტი პოზიტიურია ქორიონულ გონადოტროპინზე. ახასიათებს i(12p) და/ან KIT მუტაცია. ქიმიოთერაპიაზე კარგი პასუხი და პროგნოზი აქვს.

ტერატომები. ეს გერმინალური სიმსივნეების ჯგუფი მოიცავს ერთი, ორი ან სამივე ჩანასახოვანი შრის ქსოვილებისაგან შემდგარ სიმსივ-

ნეებს, ჰეტეროგენული მორფოლოგიით. ტერატომების 90%-ს შეადგენს მომწიფებული ტერატომა ზრდასრული ტიპის ქსოვილებით. არსებობს სოლიდური და ცისტური ფორმით, ეს უკანასკნელი, თუ ის ძირითადად კანის ქსოვილითაა ამოფენილი, დერმოიდული ცისტის სახელწოდებითაა ცნობილი. მომწიფებული ტერატომების 1-2% განიცდის ავთვისებიან ტრანსფორმაციას და სომატური ტიპის სიმსივნედ, ძირითადად კარცინომად ყალიბდება, ყველაზე ხშირია ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, არაეპითელიური სიმსივნეებიდან სარკომა და მელანომა.

უმწიფარი ტერატომა ძალზე იშვიათია და შეიცავს ჩანასახოვანი ხაზების უმწიფარ უჯრედებს, ყველაზე ხშირი მათ შორის ნეიროექტოდერმულია. მომწიფებული და უმწიფარი ტერატომა შეიძლება ასოცირდეს პერიოტენეულ გლიომატოზთან.

მონოდერმული ტერატომებიც იშვიათია, შედგება ერთი ტიპის ქსოვილისაგან, ყველაზე ხშირია ე.წ. საკვერცის ჩიყვი. მონოდერმულ ტერატომას მიეკუთვნება საკვერცხის კარცინოიდიც, რომელიც ძირითადად კეთილთვისებიანია.

ტროფობლასტის სიმსივნეები

ტროფობლასტი ემბრიონის ნიდაციაში მონაწილე, პლაცენტის წინამორბედი ქსოვილია, მისი ფიზიოლოგიური ჩაზრდა საშვილოშნოში მრავალი მექანიზმით რეგულირდება. ამ რეგულაციის დარღვევისას ვითარდება გესტაციური ტროფობლასტური დაავადება, რომელიც მიმდინარე ან დასრულებულ ფეხმძიმობასთან ასოცირდება. პერსისტენტული ტროფობლასტური ინვაზია და ბუმტნამქერი კეთილთვისებიან მდგომარეობებს მიეკუთვნება, გესტაციური ქორიოკარცინომა ავთვისებიანი დაავადებაა, რომელიც ერთ-ერთი იშვიათი სიმსივნეა თითქმის სრული განკურნების ალბათობით. მოლეკულური ცვლი-

ლებებიდან აღსანიშნავია კომპლექსური კარიოტიპი XX ქრომოსომებით, გენოტიპური ანალიზი ადგენს გესტაციურ და არაგესტაციურ წარმომავლობას გესტაციურ ვარიანტში პატერნალური ალელების არსებობის დადგენის გზით.

მამაკაცის რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეები

სათესლის სიმსივნეები

სათესლის ჰისტოლოგიური აგებულების გათვალისწინებით, მისი კლასიფიკაცია კომპლექსურია. ზოგადი კლასიფიკაცია მოიცავს გერმინალურ სიმსივნეებს, სასქესო ბაგირაკის სიმსივნეებსა და სხვა სიმსივნეებს, რმლელთაგანაც ხშირია B-ჯგუფის ლიმფომები. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციის მიხედვით ისინი იყოფა 1) გერმინალური ინ სიტუ ნეოპლაზიისაგან წარმომდგარ და 2) ინ სიტუ ნეოპლაზიასთან კავშირში არმყოფ გერმინალურ სიმსივნეებად. ეს პირველი შემდგომ სემინომურ და არასემინომურ (პოსტუბერტული ყვითრის პარკის სიმსივნეები, ემბრიონული კარცინომა, ქორიოკარცინომა და სხვა) სიმსივნეებად იყოფა. მეორე ჯგუფში შედის სპერმატოციტური სიმსივნეები, ტერატომები და პრეპუბერტული ყვითრის პარკის სიმსივნეები.

გერმინალური სიმსივნეები ძირითადად სათესლეში ვითარდება და პუბერტული ასაკიდან 40 წლამდე ზრდასრულების ყველაზე ხშირ სიმსივნედ ითვლება. მთავარ ეტიოლოგიურ ფაქტორად გენეტიკური ტვირთი მიიჩნევა, კერძოდ სასქესო ქრომოსომების მოზაიკური ანეუპლოიდია (45,X/46,XY), ასევე AR და SRY გენების მუტაციები.

ინ სიტუ გერმინალური ნეოპლაზიის საფუძველზე განვითარებული გერმინალური სიმსივნეების საერთო ნიშანია მე-12 ქრომოსომის მოკლე მხრის ალტერაცია (ძირითადად გადაჭარბებული ექსპრესია),

კონკრეტულად კი12p იზოქრომოსომა, რომელიც შემთხვევათა ~80%-ში გვხვდება. ის იდენტიფიცირებულია ინვაზიური ტესტიკულური სიმსივნეების უმრავლესობაში, ინტრატუბულურ სემინომაში, ინტრატუბულურ ემბრიონულ კარცინომაში და გერმინალური უჯრედების სომატური ტიპის სიმსივნეებში. აღსანიშნავია, რომ მხოლოდ თავად ინ სიტუ გერმინალური მუტაცია ამ ალტერაციას არ ავლენს, რაც იმით შეიძლება აიხსნას, რომ ეს ცვლილება ინ სიტუ დაზიანებიდან ინვაზიური სიმსივნეში პროგრესიის ნიშანია. მე-12p ქრომოსომაზე არსებული შესაძლოდ დაზიანებული გენებია ღეროვან უჯრედებთან ასოცირებული გენები, უჯრედული ციკლის რეგულატორი ციკლინ D2, სხვადასხვა ონკოგენი, დნმ-ის რეპარაციას და ჟანგვითი დაზიანებისაგან დამცავი მექანიზმების მონაწილე გენები.

ტერმინი გერმინალური ინ სიტუ ნეოპლაზია (germ cell neoplasia in situ - GCNIS) კარგად გამოხატავს გერმინალური უჯრედების პრეკურსორების ბუნებას და ხაზს უსვამს იმ განსხვავებათა მნიშვნელობას, რომლებიც არსებობს მაგალითად, გონოციტების მომწიფების დარღვევის კავშირს კრიპტორქიდულ სათესლეებთან ბავშვებში. გერმინალური ინ სიტუ ნეოპლაზიისა და მომწიფებადარღვეული გონოციტები ავლენენ OCT3/4 იმუნოპოზიტიურობას, თუმცა განსხვავებაა პოზიტიური უჯრედების ლოკალიზაციაში. GCNIS-ის შემთხვევაში პოზიტიურია პერიფერია ბაზალურ მემბრანასთან ახლოს, ე.წ. სპერმატოგონიური ნიშა, სხვა შემთხვევაში კი ლოკალიზაცია ცენტრალური ან პარაბაზალურია, ანუ იქ სადაც პრიმორდიული უჯრედები ნორმალურად მდებარეობენ. აღსანიშნავია ისიც, რომ ღეროვანი უჯრედების მარკერი “KIT ლიგანდი” აღმოჩენილია GCNIS-ში და არა დაგვიანებული მომწიფების გონოციტებში. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ შემოთავაზებულია ასევე პრე-GCNIS კონცეფცია, რომელიც შედგება პრიმორდიულის მსგავსი უჯრედებისაგან, თუმცა ეს უჯრედები პრიმორდიული უჯრედების მსგავსად ცენტრალურად და პარაბაზალურად მდებარეობს და არა სპერმატოგონიულ ნიშაში, როგორც ეს GCNIS-სთვისაა დამახასიათებელი.

სემინომური სიმსივნეები

სემინომა ავთვისებიანი სიმსივნეა, რომლის დროსაც უჯრედები პრიმორდიულ გონოციტებს მოგვაგონებენ, ისინი GCNIS-ის უჯრედების იდენტურნი არიან სოლიდური, მიკროსცისტური, ტუბულური, ბრტყელუჯრედოვანი ფენოტიპებით, ნათელი ციტოპლაზმითა და უსწორმასწორო ბირთვებით, წამოწეული ბირთვაკებით, სტრომის ლიმფოციტური ინფილტრატით. შესაძლებელია თანამდევი ერთეული სინციტიოტროფობლასტის არსებობაც, ლაბორატორიულად შეინიშნება β -HCG-ს მომატება. ციტოტროფობლასტები არ ახასიათებს, ამით განსხვავდება ქორიოკარცინომისაგან.

ინ სიტუ ნეოპლაზია სპერმატოგონიისწინა პერიოდში შეჩერებული გონოციტის ან პრიმორდიული ჩანასახოვანი უჯრედისაგან წარმოიშვება. პოლიპლოიდია ამ პროცესის ერთ-ერთი ადრეული მოვლენაა და საფუძველს უდებს ანეუპლოიდურ უჯრედს რომელიც პუბერტულ ასაკამდე მოსვენებულ მდგომარეობაში რჩება. პუბერტული ასაკის შემდგომ კი პროგრესირებს ან სემინომად (კლასიკური გზის მეშვეობით, რაც 40%-ში ხდება) ან არასემინომურ ნეოპლაზიად (60%-ში, რომელიც შეიძლება სემინომურ კომპონენტსაც შეიცავდეს). ეს პროგრესია უკავშირდება სპეციფიური ქრომოსომული რეგიონების დაგროვებით ან კარგვით აბერაციებს, როგორცაა, მაგალითად: 1p, 11, 13, Y ქრომოსომების კარგვა, 7, 8, 12p, 21, X ქრომოსომების დაგროვება, KIT მუტაციები. ზემოთაღნიშნული მე-12 იზოქრომოსომის წარმოქმნა სერტოლის უჯრედების დამოუკიდებელ ზრდას უწყობს ხელს.

არასემინომური სიმსივნეები მოიცავს ემბრიონულ კარცინომას, პოსტ-პუბერტულ ყვითრის პარკის სიმსივნეს, ტროფობლასტის ქორიოკარცინომულ და არაქორიოკარცინომულ სიმსივნეებს, ტერატომასა და სომატური ტიპის ტერატომას.

ემბრიონული კარცინომა სემინომის შემდეგ მეორე ხშირი გერმინალური უჯრედების სიმსივნეა, სოლიდური, ჯირკვლოვანი და პაპილა-

რული ზრდის ხასიათით, ამფოფილური ციტოპლაზმითა და დიდი ვეზიკულური უჯრედებით, წამოწეული მაკრობირთვებით. იმუნო-ჰისტოქიმიურად, ახასიათებს CD30 ის (მემბრანული), OCT3/4, SALL4, და AE1/AE3-ს პოზიტიურობა.

პოსტპუბერტული ყვითრის პარკის სიმსივნეები

ეს სიმსივნე იზოლირებული სახით მხოლოდ ერთ პროცენტში გვხვდება, ძირითადად კი შერეული გერმინალური სიმსივნეების კომპონენტია. ის ხშირად გვიან რეციდივირებს განსხვავებით პრეპუბერტული ტიპისაგან. ჰისტოლოგიურად მრავალფეროვანია, ახასიათებს მიკროცისტური, რეტიკულური, მიქსოიდური, სოლიდური, ალვეოლური, პერივასკულური, ჰეპატოიდური, სარკომატოიდური და სხვა ვარიაციები. იმუნოჰისტოქიმიურად, ხშირად პოზიტიურია AFP-სა და გლიპიკან-3-ზე, ნაკლებად ხშირად SALL4-სა და CDX2-ზეც. ახალი მონაცემებით, მაღალი სენსიტიურობა და სპეციფიურობა აჩვენა HNF-1β-ც.

პოსტპუბერტული ტერატომა და ტერატომა სომატური ტიპის ავთვისებიანობით

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2016 წლის კლასიფიკაციის მიხედვით ტერატომა ორ ძირითად სუბტიპად, პრეპუბერტულ და პოსტპუბერტულ ტიპებად დაიყო. პოსტპუბერტული ტიპი სხვა არასემინომური ტიპის გერმინალური სიმსივნეებიდან წარმოიშობა და ყველა ავთვისებიანადაა მიჩნეული, ამიტომ უმწიფარი და მომწიფებული ელემენტების დიფერენციაციას პროგნოზული მნიშვნელობა არ აქვს. ტერატომისაგან წარმომდგარი სომატური ტიპის ნეოპლაზიის დიაგნოზი მოითხოვს, რომ ავთვისებიანი ელემენტების ჭარბი ზრდა გავრცელდეს ერთზე მეტ 4-ჯერადი გადიდების მიკროსკოპულ ველზე. აღსანიშნავია, რომ ტერატომაში ნანახი პრიმიტიული ნეიროექტოდერმული სიმსივნე ჰგავს პედიატრიული ტიპის ცენტრალური ნერვული სისტემის ემბრიონულ ნეოპლაზიას და ახასიათებს 22-ე ქრომოსომის გადაადგილება.

გერმინალურ ინ სიტუ ნეოპლაზიასთან კავშირის არმქონე სიმსივნე-
ებია: პრეპუბერტული ტიპის ტერატომა და ყვითრის პარკის სიმსივნე-
ნეები, ასევე სპერმატოციტური სიმსივნეები. ასეთი ტერატომები ემ-
ბრიონული ღეროვანი უჯრედის ან პრემორდიული გერმინალური
უჯრედის ან გონოციტისაგან წარმოიშობიან, თუმცა ინ სიტუ ნეოპლა-
ზიასთან ასოცირებული სიმსივნეებისაგან განსხვავებით, განვითარე-
ბის შეზღუდული პოტენციალი აქვთ. როგორც სჩანს აქ გავლენას ახ-
დენს დასაბამისეული უჯრედის განვითარების სტადია და გენომური
იმპრინტინგი. ამ ჯგუფის ყვითრის პარკის სიმსივნეს ახასიათებს 1p, 4,
6q ქრომოსომების კარგვითი და 1q, 12(p13), 20, 22 ქრომოსომების დაგ-
როვებითი მუტაციები.

სპერმატოციტული სიმსივნეები სპერმატოგონიის ან სპერმატოციტი-
საგან წარმოიშობა, ახასიათებს მე-9 ქრომოსომის დაგროვებითი მუტა-
ცია, იშვიათად კი HRAS და FGFR3 მუტაციები.

სასქესო ბაგირაკის სიმსივნეების ჯგუფს მიეკუთვნება წმინდა და შე-
რეული სტრომული სიმსივნეები, როგორცაა სერტოლის უჯრედე-
ბის, ლეიდიგის უჯრედების, გრანულოზა/თეკა უჯრედების და სხვა
სიმსივნეები.

სერტოლის უჯრედების სიმსივნე სტრომული სიმსივნეებიდან მე-
ორე ადგილზეა. მნიშვნელოვანი წვლილი მის დიაგნოსტიკაში შეაქვს
CTNNB1 გენის აღმოჩენასა და ბირთვული β-კატენინის იმუნოჰისტო-
ქიმიას. სერტოლის უჯრედების სიმსივნე, რომელიც არ არის სხვაგ-
ვარად სპეციფირებული (NOS), ისტორიულად ის დიდუჯრედო-
ვანი კალციფიკაციური სერტოლის უჯრედების სიმსივნის ჯგუფს
(LCCSCT) მიეკუთვნებოდა, თუმცა მოლეკულური მახასიათებლები
დიფერენცირების საშუალებას იძლევა, გარდა ზემოთაღნიშნულისა,
ნეგატიურია 12p იზოქრომოსომაზე, ციტოგენეტიკურად X ქრომოსო-
მის დაგროვებითი მუტაცია (~ 40% შემთხვევებში) ან უფრო ნაკლებად,
მე-2 და მე-19 ქრომოსომის დაკარგვა ახასიათებს. იმუნოჰისტოქი-

მიით პოზიტიურია კალრეტინინი, SF1, CD99, WT1, SOX9, S100 ცილა, მელან-A, ქრომოგრანინი, სინაპტოფიზინი. სერტოლის უჯრედების სიმსივნე 10%-ში ავთვისებიანია. LCCSCT ავლენს 17q22-24 ქრომოსომაზე არსებული PRKAR1A გენის ინაქტივაციურ მუტაციას ან დელეციას. პეუტუ-ჯეგერსის სინდრომისათვის დამახასიათებელი სერტოლის უჯრედების ნეოპლაზიას ახასიათებს STK11 (LKB1) ჩანასახოვანი მუტაცია.

ლეიდიგის უჯრედების სიმსივნე სასქესო ზაგირაკის სიმსივნეებში ყველაზე ხშირია, გვხვდება ბავშვობის ასაკიდან ხანდაზმულებამდე, კლინიკურად ასოცირდება ნაადრევ მომწიფებასთან ან გინეკომასტიასთან. 10%-ში აგრესიული ბუნება აქვს, Ki67 პროლიფერაციული ინდექსი, დნმ-ის ანეუპლოიდია, მაღალი p53-ის ექსპრესია ავთვისებიან ქცევასთან ასოცირდება. იმუნოჰისტოქიმურად SF1, α -ინჰიბინი, კალრეტინინი, მელან A 90% -შია პოზიტიური, S100, ვიმენტინი, სინაპტოფიზინი კი შემთხვევათა ნახევარში. გენეტიკურად, ფუმარატ დეჰიდროგენაზას გენის ჩანასახოვანი მუტაცია ახასიათებს, ბავშვთა ასაკის შემთხვევაში კი LH რეცეპტორის გენის გამააქტივებელი მუტაცია, სხვა მუტაციებია MDM2-სა და CDK4-ს ამპლიფიკაცია.

პროსტატის კიბო

პროსტატის კიბო ყველაზე ხშირი სიმსივნეა მამაკაცებში კანის სიმსივნეების შემდეგ და მეორე ადგილზეა სიკვდილობის თვალსაზრისით. პროსტატის სპეციფიური ანტიგენის (PSA) სკრინინგის დაწყებიდან დიაგნოზის სიხშირე გაიზარდა, ადრეულმა მკურნალობამ კი სიმსივნესთან დაკავშირებული გარდაცვალების შემთხვევები შეამცირა. მიუხედავად მრავალი მიღწევისა, პროსტატის კიბოს მეტასტაზური შემთხვევები უკურნებელად ითვლება. თანამედროვე კვლევები მძიმართულია დაავადების ადრეულ სტადიაზე პოტენციურად აგრესიული დაავადების გამოსავლენად. პროსტატის კიბოს აღიარებული

რისკ-ფაქტორებია ასაკი, რასა, ოჯახური ისტორია, ქარბი წონა. შესწავლილია მრავალი მოლეკულურ-პათოლოგიური ფაქტორიც. მთავარი როლი ჰისტოლოგიასა და კლინიკურ-პათოლოგიური მონაცემების ერთობლიობას უჭირავს, რომელთაგან უმნიშველოვანესია გლისონის სისტემა. ეს სისტემა ბოლოს უროლოგთა საერთაშორისო საზოგადეობის მიერ გადაიხედა 2014 წელს და უკეთესი პროგნოზისათვის შემოთავაზებულ იქნა 5 სკალიანი გლისონის ჯგუფების სისტემა. პროსტატის კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოსტიკა სირთულეს არ წარმოადგენს.

ოჯახური ისტორია ერთ-ერთი ყველაზე ძლიერი რისკის ფაქტორია. ოჯახური შემთხვევების არსებობა პირველი რიგის ნათესავებში და გამოვლინება 60 წლამდე მიიჩნევა როგორც მემკვიდრული/ოჯახური სიმსივნე. 9%-ში დამემკვიდრება ავტოსომურ დომინანტურია. პროსტატის კიბოს მოლეკულური ეტიოპათოგენეზის ასახსნელად ჩვენი და სხვა სამეცნიერო ჯგუფების მიერ სხვადასხვა მექანიზმები იქნა შემოთავაზებული. მნიშველოვანი კავშირია დადგენილი 1q24-25 ქრომოსომის HPC1 ლოკუსსა და პროსტატის კიბოს შორის. RNASEL რომელიც მდებარეობს HPC1 ლოკუსებს შორის, ენდორიბონუკლეაზას აკოდირებს და ააქტივებს ინტერფერონის გამომწვევი რნმ-ის დაშლის სასიგნალო გზას. ამ გენის პოლიმორფიზმი პროსტატის კიბოს მაღალ რისკთანაა კავშირში. სხვა კვლევებმა აჩვენა, რომ ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმი (SNPs) 8q24 ქრომოსომაზე ასევე ატარებს ოჯახური შემთხვევების რისკს, დადგენილია ასევე გენების PALB2, BRCA2, AR, 5- α -რედუქტაზას მეორე ტიპის (SRD5A2) და CYP17 გენების როლიც. BRCA2 მუტაციების არსებობა 5-ჯერ მომატებულ რისკთან, ახალგაზრდა ასაკთან და უარეს პროგნოზთანაა კავშირში. მომატებული რისკი ასევე ასოცირდება HOXB13 გენის ჩანასახოვანი მუტაციის არსებობის, ლინჩის სინდრომის დროს, ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმთან თუ IGF1-ის მაღალ დონესთან.

პროსტატის კიბოს ადრეულ შემთხვევებთან ასოცირებული გენების ჩანასახოვანი მუტაციებიდან აღსანიშნავია ELAC2 (HPC2), MSR1. სომატური მუტაციებიდან კი ყველაზე ხშირია TP53, PTEN და AR მუტაციები, მრავალ კვლევაში აღწერილი ასევე ERG, ETV1/4, FLI1, SPOP, FOXA1, IDH1, MYC, CDH1, ნაკლებად ხშირი ZFH3, RB1, APC, MLL2, OR5L1 და CDK12, ამ უკანასკნელებს ჯერ კიდევ დაუდგენელი სიმსივნის სუპრესორული ფუნქცია აქვთ. ყველაზე ხშირი სომატური გენომური გადაადგილება ანდროგენის მარეგულირებელი გენის TMPRSS2-სა და ETS ტრანსკრიპციული ოჯახის წარმომადგენლის შერწყმაა. ყველაზე ხშირად დაზიანებული სასიგნალო გზებია WNT (TP53, APC, CTNNB1, MYC, SMAD4 გენების მონაწილეობით) და PTEN ინტერაქციული გზა (PTEN, MAGI3, და HDAC11). დნმ-ის ასლების რიცხვის ვარიაციის დროს დიდი ზომის (სულ მცირე 1კბ) რეგიონის ალტერაცია მანიფესტირდება ქრომოსომული რეგიონების დაკარგვასა თუ შექმნაში. პროსტატის კიბოსთვის დამახასიათებელი ხშირი ალტერაციებია 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q დაკარგვა ან 18q, 1q, 2p, 7, 8q, 18q და Xq შექმნა. მაგალითად, MSR1, NKX3.1 და N33 8p-ს დელეციასთან დაკავშირებული სიმსივნის სუპრესორული გენებია. MSR1 მაკროფაგების ზედაპირზე ისეთ რეცეპტორს აკოდირებს, რომელიც დაბალი სიმკვირივის ლიპოპროტეინთან კავშირს უზრუნველყოფს. ამ გენის მუტაცია, პოლიმორფიზმი, ან დაკარგვა აზიანებს მაკროფაგების ფუნქციას და პროსტატის ქსოვილს ქანგვითი სტრუქტურისა და დაზიანებისაგან ვეღარ იცავს, რაც პროსტატის კარცინოგენეზში ერთ-ერთი შესწავლილი ფენომენია. RB1 სიმსივნის სუპრესორი გენი 13q-ზეა ლოკალიზებული, პროსტატის კიბოში მისი ინაქტივაცია ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვის ან მუტაციის შედეგია. 10q ლოკუსის დაკარგვა კიბოს 45%-ში გვხვდება, ამ რეგიონის ორი მნიშვნელოვანი სიმსივნის სუპრესორი გენია MXI1 და PTEN. ქრომოსომის ამპლიფიკაციის ყველაზე ხშირი შემთხვევებია MYC გენის შემცველი 8q ლოკუსისა და AR გენის შემცველი Xq11-13 ლოკუსის ამპლიფიკაცია. 11q13.1 გენის ამპლიფიკაცია დაავადების

შექცევადობასთანაა კავშირში და მრავალ გენს მოიცავს. გენომური სკევენირებით დადგენილია რომ ყველაზე ხშირი წყვილების რიცხვის დაკარგვის შედეგად ყველაზე მეტად შეცვლილი გენებია CHD1, NTSE, PTEN, RB1 და TP53, დაგროვებითი მუტაციის შედეგად შეცვლილი კი AR, MYC, PIK3CA და HOXA3. აღნიშნული აბერაციები კასტრაციის მიმართ რეზისტენტული შემთხვევებისთვის უფრო მეტადაა დამახასიათებელი ლოკალიზებულ სიმსივნესთან შედარებით.

Wnt სასიგნალოგზის როლი პროსტატის კიბოს ინიცირებასა და პროგრესიაში ჩვენს და სხვათა მიერ აღწერილია სხვადასხვა მიმოხილვაში. ეს სასიგნალო გზა, კერძოდი კი მისი კანონიკური ვარიანტი, პროსტატის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის გზით იწვევს ავთვისებიან დაავადების განვითარებას, ამ გზის საბოლოო პროდუქტის, CTNNB-ს1 ბირთვული აქტივაცია აგრესიული ფენოტიპის განვითარების პირობაა. Wnt გზა AR-CTNNB1 გზასთანაც ურთიერთქმედებს, რაც AR-ის ტრანსკრიპციულ აქტივობას ასტიმულირებს, AR კი თავის მხრივ CTNNB1-ის ბირთვში ტრანსლოკაციას აძლიერებს.

მცირე ზომის, არამაკოდირებელი რნმ (ncRNA) იგივე მიკრორნმ (miRNA) მრავალი ბიოლოგიური პროცესისა და ღეროვანი უჯრედების რეგულაციაში მონაწილე მოლეკულებია. Dicer მოლეკულის ექსპრესია, რომელიც miRNA-ს ბიოსინთეზის საკვანძო რეგულატორია, მნიშვნელოვნადაა მომატებული პროსტატის კიბოს შემთხვევაში, მისი ექსპრემენტული დათრგუნვა კი პროსტატის ატროფიას იწვევს თავვებში. ამ სისტემის სხვა კომპონენტებიც, როგორცაა XPO5, Ago1, Ago2, HSPCA, MOV10მ და TNRC6B ასევე მომატებულია პროსტატის კიბოს ქსოვილში, მონაწილეობს მის განვითარებაშიც. ეს მოლეკულები ონკოგენების ფუნქციას ასრულებენ და მათ ონკომირებს (oncomiRs) უწოდებენ. პროსტატის კიბოსთვის დამახასიათებელია miR-21, miR-291, miR-221, miR-222, და miR-17-92 კლასტერი, რომელიც კავშირშია 6 წევრთან: miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1, და miR-92a-1. მათი სამიზნე გენებია PTEN, BIM, RB1, p21 და p27. არსებობს სიმსივ-

ნის სუპრესორი მიკრორნმ-იგ. ფართო კვლევის საგანია miRNA-სა და ანდროგენ რეცეპტორის ინტერაქცია და მათი როგორც ბიომარკერებად გამოყენების დანერგვა.

პროსტატის კიბოს განვითარებასა და პროგრესიაში მონაწილეობენ ეპიგენეტიკური ალტერაციებიც. დნმ-ის მეთილაცია, მრავალი კვლევის შედეგად, არ ჩაითვალა სარწმუნო ბიომარკერად. დნმ-ის ჰიპერმეთილირება კი ფართო შესწავლის საგანია. მრავალი სიმსივნის სუპრესორი გენი ჰიპერმეთილაციის შედეგად კარგავს თავის ფუნქციას, ასეთ გენებს მიეკუთვნება მაგალითად CD44, CDH1, LAMA3, LAMB3, PTGS2, MGMT, GSTP1 გენები.

უჯრედული ციკლის გაჩერება, რომელიც CDKI ექსპრესიის ალტერაციასთანაა კავშირში, ხშირია პროსტატის კიბოს წინამორბედ ნეოპლაზიურ ქსოვილში და ასოცირდება გლისონის ხარისხთან.

სიმსივნის ინვაზიის ხელშემწყობი გენებიდან მნიშვნელოვნად შესუსტებულია CDH1 გენი მისი პრომოტორის მეთილაციის გზით, ეს მოვლენა მრავალი ავტორის მიერ პროგრესიის მაჩვენებელ ბიომარკერად ითვლება. CD44 მემბრანული ცილაა, რომელიც ადჰეზიასა და სიგნალის ტრანსდუქციაში მონაწილეობს. მისი დაკარგვა მაკოდირებელი გენის პრომოტორის მეთილაციის უკავშირდება და დაავადების მაღალი სტადიისა და პროგნოზის განმსაზღვრელია. H-კადჰერინი, APC, კავეოლინ-1 (CAV1), ლამინინ-3 (LAMA3), ლამინინ β-3 (LAMB3), და ლამინინ γ-2 (LAMC2) კადჰერინ-კატენინის სისტემის სხვა გენებია, რომლებიც პროსტატის კარცინომის ქსოვილში მეთილაციის გზით ინაქტივირდება.

პროსტატის კიბოს აგრესიულობასთან ასოცირებული კიდევ ერთი ცილაა Enhancer of Zeste 2 (EZH2) და SUZ12, რომლებიც ქრომატინის მეთილაციის გზით გაჩუმებას ახდენს, შესაბამისად ხდება სიმსივნის სუპრესორი გენების ADRB2, CDH1, DAB2IP, SNCA და SOCS-ის ინაქტივაცია, რაც სიმსივნურ უჯრედებს ღეროვანი უჯრედების მსავსე

ეპიგენეტიკურ მდგომარეობაში აყენებს. ჩვენს მიერ შესწავლილი SKP2 ცილაც პროსტატის ღეროვანი უჯრედების მარკერად გვევლინება და ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის პროცესის მონაწილეა პროსტატის კიბოს პროგრესიაში (დანართი 10).

სარძევე ჯირკვლის (ძუძუს) კიბო

სარძევე ჯირკვლის/ძუძუს კიბოს ქალთა სიმსივნეებში პირველი ადგილი უჭირავს და მონაწილეობს ქალებში სიმსივნით გარდაცვალებათა 20% პროცენტში (მეორე ადგილი). ძუძუს კიბოს განვითარება-ზე მოქმედი ფაქტორებია ასაკი, ჰორმონული ექსპოზიცია, ადრეული მენარხესა და გვიანი მენოპაუზის ასაკი, ჰორმონული კონტრაცეფცია, სიმსუქნე, ზოგიერთი წამალი, რადიაცია. ორსულობისა და მშობიარობის ჯერადობა, პირველი მშობიარობის ასაკი, ჯანსაღი ცხოვრების წესი, როგორცაა ფიზიკური აქტივობა და სწორი კვება, დამცავ ფაქტორებს წარმოადგენენ.

ძუძუს კიბოს 15-20%-ს ოჯახური ან მემკვიდრული ბუნება აქვს. მემკვიდრული შემთხვევების დიდი უმრავლესობა BRCA1 და BRCA2 გენებს უკავშირდება. ეს გენები აკოდირებენ მულტიფუნქციურ ცილებს რომელთაც დნმ-ის რეპარაციაში დიდი მნიშვნელობა აქვთ. ამ გენების დელეცია იწვევს გენომის არასტაბილურობას. მემკვიდრულ შემთხვევებში დადასტურებულია სხვა გენების, მაგ. PTEN, TP53, CDH1, STK11, BRIP1, RAD51, CHEK2, ATM, PALB2 მუტაციების როლიც.

უჯრედები, რომლებიც ატარებენ BRCA მუტაციებს, ავლენენ polyADP ribose polymerase (PARP)-ს ბლოკადისა და ალტერნატიული ფუძეთა ექსციზიის რეპარაციის გზის (base excision DNA repair- BER) მიმართ სენსიტიურობას. ეს აღმოჩენა საფუძვლად უდევს მოვლენას რომელსაც სინთეზური ლეტალობა ეწოდება, როცა სიმსივნური უჯრედები ველური ტიპის BRCA1 გენით ახდენენ BER-ის ინჰიბირებას კლასიკური ჰომოლოგიური რეკომბინაციის გზით. მაშინ, როცა უჯრედი კარგავს

BRCA-სა და მის მიერ შესრულებულ ფუნქციას, იკარგება გზაც რითაც მოხდებოდა BER -ის დაკარგვის დაძლევა, და ეს უჯრედი კვდება. ეს კი შედეგად იწვევს BRCA დამკარგავ უჯრედებში PARP ინჰიბიტორების მიმართ სენსიტიურობის დრამატულ ზრდას. ამ კონცეფციამ სინთეზური ლეტალობის შესახებ საფუძველი დაუდო მრვალ კლინიკურ კვლევას რომელთაც აჩვენეს BRCA1 და BRCA2 მუტაციების მტარებელ პაციენტებში PARP ინჰიბიტორების მიმართ ხელშესახები პასუხი.

ძუძუს კიბოს მოლეკულურ პათოგენეზში ძირითადი მოლეკულა ესტროგენ რეცეპტორია. ის სარძევეე ჯირკვლის დიფერენციაციაშიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. ის ბირთვული ჰორმონული რეცეპტორია, რომელიც ესტრადიოლს ძალიან მაღალი აფინურობით უკავშირდება. ლიგანდთან კავშირი ცვლის რეცეპტორის კონფორმაციას და დნმ-ის გამაძლიერებელ ელემენტებთან კავშირს განაპირობებს. ამგვარად ER ერთვება ტრანსკრიპციის რეგულაციაში. მისი აქტივობა რეგულირდება სხვადასხვა მარეგულირებელი ცილების მიერ. ზოგიერთი ასეთი მარეგულირებელი ასოცირდება ჰორმონულ რეზისტენტობასთან, მაგ. SRC1, SRC3 და NCoR1. გარდა აღწერილი აქტივობისა, ER ფუნქციონირებს უჯრედგარეთაც, მაგალითად ზრდის ფაქტორების გამააქტივებელ სასიგნალო გზებთან კავშირში, როგორცაა SRC, PI3K, MAPK, ამ დროს ის ასოცირდება მეტასტაზირების პროცესთან. ER+ შემთხვევათა სამკურნალოდ ანტიესტროგენი, ტამოქსიფენი გამოიყენება. მისი მოქმედების ინჰიბიციის სხვა მიდგომაა ესტრადიოლის ბლოკადა ენზიმ არომატაზის დათრგუნვით პოსტმენოპაუზალურ ქალებში, ან საკვერცხის სტეროიდების პროდუქციის დათრგუნვა მალუთეინიზებული ჰორმონის აგონისტებით პრემენოპაუზალურ პაციენტებში. სხვა, ახალი თაობის ინჰიბიტორებს წარმოადგენს ფულვესტრანტი და ანასტროზოლი, მიმდინარეობს კვლევები თერაპიის მიმართ რეზისტენტობის მინიმალიზებისათვის.

ეპიგენეტიკური ცვლილებები, როგორცაა დნმ-ის მეთილაცია, ქრომატინის ცვლილებები და გენების ექსპრესიის მიკრორნმ-ით (miRNA)

რეგულაცია მრავალი სიმსივნის წარმოშობაში მონაწილეობს. ძუძუს კიბოში მეთილირებულ გენებს მიეკუთვნება RASSF1A, PR, RARβ, CCND2 და BRCA1. სიმსივნეთა სეკვენირებით აღმოჩნდა, რომ ქრომატინის მამოდიფიცირებელი გენების სომატური მუტაციები საკმაოდ ხშირია. ეს გენები აკოდირებენ ATP-დამოკიდებული ქრომატინის რემოდელაციის მარეგულირებელ ცილებს, ენზიმებს, რომლებიც ჰისტონების პოსტტრანსლაციურ მოდიფიცირებას ახდენენ და ასევე თავად ჰისტონების ვარიანტებს. მაგალითად, ძუძუს კიბოსთვის ხშირად დამახასიათებელია H3K4 მეთილტრანსფერაზა MLL-ის მუტაცია. სხვა ჰისტონების მოდიფიკაციაში მონაწილე გენი, რომლის გადაჭარბებული ექსპრესიაც აღმოჩენილია აგრესიულ სიმსივნეში, არის H3K27 მეთილტრანსფერაზა EZH2, რომელიც პროგენიტორული უჯრედების ექსპანზიაშიც მონაწილეობს. EZH2 განიხილება, როგორც პოტენციური ანტი-სიმსივნური სამიზნე.

ძუძუს კიბოს პათოგენეზში ყველაზე კარგად შესწავლილი ზრდის ფაქტორია HER2 (ErbB2), იგი დიდი ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორთა ოჯახის წევრია, სხვა წევრებია EGFR/ErbB1/HER1, ErbB3/HER3 ErbB4/HER4. HER2-ის ამპლიფიკაცია და მისი ჰომო- ან ჰეტერო-დიმერიზაცია სხვა წევრებთან იწვევს მის კონსტიტუციურ აქტივაციასა და სასიგნალო გზის აქტივაციას, რომელიც სიმსივნის ზრდასა და მის სიცოცხლისუნარიანობას აძლიერებს. ამ მოლეკულის წინააღმდეგ მიმართული ბიოლოგიური თერაპიული საშუალებაა ტრასტუზუმაბი, რომელმაც მნიშვნელოვნად გაახანგრძლივა დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდი და პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა. ამ წამლის მიმართ განვითარებულმა რეზისტენტობამ განაპირობა სხვა ახალი თაობის წამლების შექმნა საგრძნობი ეფექტით. ამ გენთა ოჯახის მიმართ, კერძოდ მათი თიროზინკინაზური დომენის წინააღმდეგ შეიქმნა ლაპატინიბი, რომელიც დამტკიცდა HER2+ მეტასტაზური სიმსივნის სამკურნალოდ. სხვა ახალი გენერაციის მსგავსი მოქმედების წამლე-ბი უკეთესი ეფექტითა და ნაკლები ტოქსიურობით ხასიათდება.

ზრდის საწყის ეტაპზე სიმსივნეები არ შეიცავენ სისხლძარღვებს, მათი წარმოქმნა (ანგიოგენეზი, ნეოანგიოგენეზი) სიმსივნის პროგრესიასთან ასოცირებული მოვლენაა, ანგიოგენური გადართვა (angiogenic switch) სიმსივნის ზრდის კრიტიკულ ბარიერს წარმოადგენს. მას მრავალი ფაქტორი არეგულირებს, რომელთა შორის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი (vascular endothelial growth factor - VEGF) უმნიშვნელოვანესია. ანგიოგენეზის ინჰიბიტორი (მონოკლონური ანტისხეულები და თიროზინკინაზის ინჰიბიტორი) ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს დაავადებისაგან თავისუფალ პერიოდს, თუმცა ხასიათდება თერაპიის მიმართ ადრეული რეზისტენტობით, ამიტომ სხვა ბიომარკერების კვლევაც ძუძუს კიბოს შემთხვევაშიც ინტენსიურად მიმდინარეობს.

ითვლება, რომ ძუძუს კიბოს პირველი სიმსივნური უჯრედები ტერმინალურ სადინროვან-ლობულურ ერთეულში აღმოცენდება, ძირითდად წინამორბედი დაზიანების საფუძველზე. ასეთ დაზიანებებს მიეკუთვნება ჩვეულებრივი დუქტალური და ლობულური ჰიპერპლაზია (UDH, ULH), ატიპიური ჰიპერპლაზია (ADH, ALH) და შემდგომ ინ სიტუ დუქტალური და ლობულური კარცინომები (DCIS, LCIS) რომლებიც ინვაზიური კარცინომების უშუალო პრეკურსორებს წარმოადგენენ.

ძუძუს კიბოს ძირითადი ჰისტოპათოლოგიური ტიპებია ინვაზიური დუქტალური (სადინროვანი) კარცინომა, რომლის სიხშირეც 75%-ს შეადგენს, ინვაზიური ლობულური კარცინომა (დაახლოებით 10%), შერეული სადინროვანი და ლობულური (5%) კარცინომები კი უმცირესობას წარმოადგენენ. კარცინომების მცირე რიცხვს შეადგენს მუცინური, ტუბულური, მედულური, პაპილარული, მეტაპლაზიური ვარიანტები. ძუძუს კიბოს მოლეკულურმა ანალიზმა საფუძველი დაუდო მოლეკულურ კლასიფიკაციას, რაც პროგნოზისა და პრედიქციის ძირითადი განმსაზღვრელი გახდა. პირველი ბიომარკერი, ესტროგენული რეცეპტორი, შემოთავაზებული იქნა 40 წელზე მეტი ხნის

წინ, მეორე მარკერი, პროგესტერონული რეცეპტორი ესტროგენით ინდუცირებულია და მისი დაკარგვა ცუდი პროგნოზის ნიშანია. მოგვიანებით შეისწავლეს ErbB2 (HER2) გენი, რომლის ამპლიფიკაცია და შესაბამისი ცილის მომატებული ექსპრესია აღწერეს ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტთა მეხუთედში. HER2 პოზიტიურ სიმსივნეებს უარესი პროგნოზი აქვთ, თუმცა აქვთ ანტი-HER2 თერაპიაზე პასუხი. სიმსივნეები რომლებიც არ ავლენენ არც ერთ აღნიშნულ მარკერს, სამაგად ნეგატიური სიმსივნეები ეწოდებათ, მათი მკურნალობის შესაძლებლობათა სპექტრი შეზღუდულია, ისინი არ რეაგირებენ ჰორმონულ და ანტი-HER2 თერაპიაზე და აქვთ ნაკლებად კეთილსაიმედო პროგნოზი. ამის გამო ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში სამაგად ნეგატიური სიმსივნეები ინტენსიურად შეისწავლება.

მიკროერეი (microarray) ტექნოლოგიის განვითარებამ მეცნიერებს ათასობით გენის ერთდროული ანალიზის საშუალება მისცა, რამაც ძუძუს კიბოს მოლეკულური ბუნების ანალიზში მნიშვნელოვანი როლი ითამაშა - შესაძლებელი გახდა მისი უფრო ზუსტი მოლეკულური კლასიფიკაცია და გამოავლინა ახალი პოტენციური თერაპიული სამიზნეები. პეროუმ და მისმა კოლეგებმა ჩაატარეს პირველი ამგვარი ანალიზი და გამოავლინეს ხუთი ძირითადი სუბტიპი: ლუმინალური ა (luminal A), ლუმინალური ბ (luminal B), ნორმალურის მსგავსი (normal-like), HER2-გამდიდრებული (HER2-enriched) და ბაზალურის მსგავსი (basal-like). ეს შედეგები სპეციალურ ინტერნეტ-მონაცემთა ბაზებში თავისუფლად ხელმისაწვდომი გახდა (მაგ. OncoPrint, Gene Expression Omnibus) და მრავალი ახალი in silico კვლევის საფუძველს წარმოადგენს. ამ კვლევებმა აჩვენა, რომ ლუმინალური სიმსივნეები ხასიათდებიან ესტროგენული და პროგესტერონული რეცეპტორების მარეგულირებელი გენების ექსპრესიით. ლუმინალური ა ტიპის სიმსივნეები პროლიფერაციული გენების დაბალი ექსპრესიით ხასიათდებიან და ძალიან კარგი პროგნოზი აქვთ, ლუმინალური ბ სიმსივნეები ესტროგენისა და პროგესტერონის მარეგულირებელი გენების დაბალი

მაჩვენებლით ხასიათდებიან, აქვთ მაღალი პროლიფერაციის ინდექსი და ავლენენ p53-ის მუტაციას, პროგნოზი უარესია. ზოგიერთი ლუმინალური ბ სიმსივნე ER და HER2 პოზიტიურია, HER2+ სუბკლასი მოიცავს სიმსივნეებს, რომელთაც HER2 -ისა და მისი მარეგულირებელი გენების მაღალი დონე აქვთ. მოგვიანებით, გენური ექსპრესიისა და ასლების რიცხვის აბერაციის (CNA) ანალიზით ნათელი გახდა, რომ HER2 სუბტიპი მკაცრად რეგულირდება HER2-ის ამპლიფიკაციით (cis წესი) ვიდრე HER2 ექსპრესიის მარეგულირებელი სხვა გენების ამპლიფიკაციით (trans წესი).

სამმაგად ნეგატიური სიმსივნეების (triple negative breast cancer - TNBC) დიდი ჯგუფი (დაახლოებით 80%) ავლენს სარძევე ჯირკვლის ბაზალური/მიოეპითელური უჯრედებისათვის დამახასიათებელი გენების და ცილების ექსპრესიას (მაგალითად, ციტოკერატინი 5) და ცნობილია როგორც ბაზალურის მსგავსი სუბტიპი. ეს ტერმინი არ წარმოადგენს სამმაგად ნეგატიური სიმსივნეების სინონიმს, ის მხოლოდ სუბტიპის სახელწოდებაა.

TNBC-ების უმეტესობა წარმოდგენილია არასპეციალური ტიპის მაღალი ჰისტოლოგიური ხარისხის (grade) ინვაზიური კარცინომებით (NST), მაღალი პროლიფერაციის ინდექსით, რომელიც იზომება Ki-67 მარკერის ბირთვული ექსპრესიით, რასაც მოჰყვება მეტაპლაზიური კარცინომა, სეკრეტორული კარცინომა და ადენოიდური ცისტური კარცინომა. NST ინვაზიური კარცინომის მორფოლოგიური სურათი შეიძლება მოიცავდეს მედულარული, ლიპიდებით მდიდარი, აპოკრინული, პლეომორფული ან თითისტარისებური უჯრედების უბნებს. კარცინომა სიმსივნური უჯრედის სქვამოზური ტრანსფორმაციით, ჩვეულებრივ, დაკავშირებულია „კლაუდინ-დაბალ“ (claudin-low) მოლეკულურ ქვეტიპთან (CD44+/D24-/დაბალი) და ეპითელური მეზენქიმური ტრანზიციის (EMT) პროცესთან. სარძევე ჯირკვლის მეტაპლაზიური კიბო და სეკრეტორული კარცინომა შეადგენს 0,2-დან 5%-მდე, შესაბამისად 0,02%-ს ძუძუს კიბოს ყველა შემთხვევათაგან. ადენო-

იდულ-ცისტური კარცინომა MYB - NFIB გენების ტიპიური შერწყმით და EP300, NOTCH1, ER882 და FGFR1 გენების მუტაციებით აღწერილია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების 0.1-დან 3.5%-მდე.

სამმაგად ნეგატიური სიმსივნეებისთვის დამახასიათებელი, დღეისათვის ლიტერატურაში აღწერილი სხვა გენებია: დნმ-ის დაზიანებაზე პასუხში მონაწილე გენები (PTEN, BRCA 1, BRCA2, TP53, RB1), უჯრედული პროლიფერაციის, მიგრაციისა და ანგიოგენეზში მონაწილე გენები (FGFR, EGFR, VEGF), აპოპტოზის მარეგულირებელი გენები და მათი პროდუქტები (FAS receptor – CD95R, TRAIL receptor ligand – Apo2L, ანტი აპოპტოზური ცილა Bcl-2) და სხვა.

კლასიფიკაცია „ნორმალურის მსგავსი“ (normal-like) წინააღმდეგობრივია. ეს სიმსივნეები ძუძუს კიბოს ყველა შემთხვევათა 5-10%-ს შეადგენს და გენების ექსპრესიის პროფილით ნორმალური ქსოვილისა თუ ფიბროადენომის მსგავსია. ზოგიერთი ავტორი მიიჩნევს, რომ ეს ჯგუფი არტეფაქტია, რომელიც დაბალი უჯრედული შემცველობის შედეგია, ეს ჯგუფი არ იდენტიფიცირდება ქსოვილებისა და უჯრედული ხაზების მიკროდისექციისა და ექსპრესიული პროფილის შესწავლის შედეგად რამდენიმე ბოლოდროინდელ კვლევაში. მიუხედავად მიკროერეის განუსაზღვრელი როლისა ექსპრესიის პროფილების შესწავლაში, ისინი ხშირად გამოხატავენ სიმსივნეში არსებული სიმსივნური და სხვა მრავალი სხვა უჯრედის (როგორცაა ლეიკოციტები, ადიპოციტები, ენდოთელიოციტები და სხვა) გასაშუალებულ შედეგებს. სხვა მიდგომები, როგორცაა ცალკეული უჯრედების ტრანსკრიპტომული ანალიზი ამ პრობლემას აღმოფხვრის და წვლილს შეიტანს ახალი დეტალების გამოვლენაში.

დნმ-ის ასლების რიცხვის ალტერაციების (copy number alteration - CNA) შესწავლამ აჩვენა, რომ გენომური არასტაბილურობა და მასში მონაწილე გენები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ატიპიური ჰიპერპლაზიიდან ინვაზიურ კარცინომაში გადასვლის პროცესში. ადრეულ-

მა კვლევებმა ნათლად აჩვენა ონკოგენების შემცველი ისეთი ამპლიფიკაციები, როგორიცაა 8q12 (FGFR1), 8q24 (myc), 1113 (CCND1) და 17q21 (ErbB2). CNA ანალიზმა რამდენიმე დიდი ჯგუფი გამოავლინა. პირველი ტიპი, რომელსაც „მარტივი (simple)“ ეწოდა, ავლენს მხოლოდ რამდენიმე CNA-ს და აქვს პირველი და მე-16 ქრომოსომის მოკლე ან გრძელი მხრის დაგროვებითი (1q, 16p) ან კარგვითი მუტაციის (16q) ტენდენცია. ასეთი ტიპის CNA ასოცირებულია ლუმინალურ ა სუბტიპთან და აქვთ კარგი პროგნოზი. მეორე ტიპი, რომელსაც „ამპლიფირებული ან ცეცხლის ქარიშხალი (amplifier or firestorm)“ ეწოდა, ხასიათდება ამპლიფიკაციების მაღალი დონით სხვა კომპლექსური დაგროვებითი და კარგვითი მუტაციების ფონზე. მესამე ტიპს, რომელსაც „კომპლექსური ან ხერხისებური (complex or sawtooth)“ უწოდეს, ახასიათებს გენომის მრავლობითი დაბალი ხარისხის ამპლიფიკაციები და კარგვითი მუტაციები. ეს ტიპი ყველაზე ხშირია აგრესიულ სამმაგად ნეგატიურ სიმსივნეებში და ასოცირებულია TP53 მუტაციასთან.

შემდეგი თაობის სეკვენირებამ (next generation sequencing - NGS) ხელი შეუწყო ისეთი მნიშვნელოვანი ინფორმაციის დაგროვებას, როგორიცაა გენომური გადაადგილებები და ქიმერული ტრანსკრიპტები. ბოლო ათწლეულის განმავლობაში სხვადასხვა NGS მეთოდებით შერწყმული გენების 90%-ზე მეტი იქნა აღმოჩენილი და შესწავლილი, მათ შორის, ძუძუს კიბოსთვის დახასიათებელი ცვლილებები. ესტროგენულ რეცეპტორთან დაკავშირებული შერწყმადი პარტნიორია მეზობელი გენი CCDC170 (შერწყმის პროდუქტია ESR1-CCDC170), რომელიც ლუმინალური ბ სიმსივნეების 6-8%-შია აღწერილი და ესტროგენ რეცეპტორ-პოზიტიური ძუძუს კიბოს ენდოკრინული თერაპიის მიმართ რეზისტენტულ და შედარებით აგრესიულ ფორმებში გვხვდება. მოგვიანებით პაციენტებისაგან მიღებულ ER+ ქსენოგრაფტებში აღმოჩენილი იქნა სხვა შერწყმული გენებიც, როგორიცაა ESR1-YAP1, ESR1-POLH, ESR1-AKAP12. თუმცა, ზოგიერთ აღმოჩენას ფუნქციური

ვალიდაცია სჭირდება. კინაზების შემცველი შერწყმული გენების აღმოჩენას დიდი მნიშვნელობა აქვს, რადგან წარმოქმნილი ქიმერული ცილები კარგი პოტენციური სპეციფიური თერაპიის სამიზნეები ხდებიან. საინტერესოა ასევე ETV6-NTRK3 გენი, რომელიც ბალანსირებული ქრომოსომული ტრანსლოკაციის შედეგია 12p13 (ETV6) და 15q25 (NTRK3) ქრომოსომებს შორის და მისი შესაბამისი კოდირებული ქიმერული ცილა მუშაობს როგორც კონსტიტუციურად აქტიური თიროზინ კინაზა. ეს შერწყმული გენი პირველად 1998 წელს აღმოაჩინეს ინფანტილურ ფიბროსარკომასთან კავშირში, ძუძუს კიბოს შემთხვევაში ის პირველად შესწავლილ იქნა 2002 წელს, როგორც სეკრეტორული ძუძუს კიბოსთვის დამახასიათებელი ერთადერთი შერწყმული გენი, ეს შედეგი მოგვიანებით რამდენჯერმე დადასტურდა და მიჩნეულია როგორც ძუძუს კიბოს დომინანტური ონკოგენი. შემდეგი გენი EML4-ALK პირველად ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს ქსოვილში, მოგვიანებით კი ძუძუს კიბოშიც აღმოაჩინეს, თუმცა მისი სიხშირე დაბალია (2,4%), ზოგიერთ კვლევაში მისი კავშირი ძუძუს კიბოსთან არ დადასტურდა. შემდეგი გენი MAG3-AKT3, ახლახან იქნა შესწავლილი და შემდგომ დადასტურებას საჭიროებს. შერწყმული გენი RPS6KB1-VMP1 17q23 ქრომოსომის ტანდემური დუპლიკაციის შედეგია და ძუძუს კიბოს 30%-შია აღმოჩენილი, თუმცა ეს გენი ნორმალურ ქსოვილშიცაა აღმოჩენილი და შესაბამის ქიმერულ ცილას არ გააჩნია ცილის ფუნქციური დომენი. როგორც ჩანს, ეს გენი სიმსივნის განვითარებაში არ არის წამყვანი. სხვა, ტრანსკრიპციული ფაქტორების შემცველი შერწყმული გენებია SEC16A-NOTCH1 და SEC22B-NOTCH2, მათი მომედების შედეგია ტრანსკრიპციის აქტივატორი კომპლექსის წარმოქმნა. ეს ტრანსლოკაციები უფრო ესტროგენ რეცეპტორ-ნეგატიური სიმსივნეებისთვისაა დამახასიათებელი.

მრავალწლიანი საფუძვლიანი მოლეკულური ანალიზი და მისი ტრანსლაცია კლინიკაში საფუძვლად დაედო მულტიგენურ ანალიზებს, რომელთაგან პირველია ონკოტიპ-დე-იქსი (OncotypeDx - ეს RT-PCR

ტექნოლოგიაზე დაფუძნებული ტესტია, რომელიც საზღვრავს 16 გენისა და 5 რეფერენს გენის ექსპრესიას ER+ სიმსივნეებში ნეგატიური ლიმფური კვანძებით და შეუძლია ტამოქსიფენით ნამკურნალებ პაციენტებში რეციდივის რისკის განსაზღვრა. მეორე მიკროერეი პრინციპზე დაფუძნებული მეთოდია მამაპრინტი (Mammaprint), რომელიც პროგნოზს 70 გენის ექსპრესიის საფუძველზე საზღვრავს. ის ყოფს ძუძუს კიბოს შემთხვევებს დაბალი და მაღალი რეციდივის რისკის მქონე ჯგუფებად და ახდენს ქიმიოთერაპიაზე პასუხის პრედიქციას მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში. პეროუსა და მისი სამეცნიერო ჯგუფის მიერ შემოთავაზებული PAM50 კლასიფიკატორი, რომელიც 50 გენის განსაზღვრას ეფუძნება, გამოიყენება ER+ სიმსივნეებში ნეგატიური ლიმფური კვანძებით.

რბილი ქსოვილების სიმსივნეები

რბილი ქსოვილების კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი ნეოპლაზიები იშვიათია და აქვთ მრავალფეროვანი კლინიკური და ბიოლოგიური ქცევა. ეს მეზენქიმული სიმსივნეების ჰეტეროგენული ჯგუფია, რომლის დიაგნოზი და კლასიფიკაცია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კრიტერიუმების მიხედვით ძირითადად მათ ჰისტოგენეზს, ციტოგენეტიკურ და მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევების შედეგებს ეფუძნება. დღეისათვის 100-ზე მეტი კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეა იდენტიფიცირებული. პრაქტიკაში, ეს სიმსივნეები შეიძლება დაიყოს სხვადასხვა მორფოლოგიურ ჯგუფებად, როგორცაა მრგვალუჯრედოვანი, თითისტარისებურუჯრედოვანი, ეპითელიოიდური/პოლიგონალური, პლეომორფული, ადიპოციტური, მიქსოიდური, და გიგანტურუჯრედოვანი სიმსივნეები. თითოეულ ჯგუფს დიფერენციალური დიაგნოზის ვრცელი ნაკრები შეესაბამე-ბა. იმუნოჰისტოქიმია სიმსივნის ჰისტოგენეზის დასადგენად შეუცვლელი მეთოდია, საბოლოო ტიპიზაციისათვის კი ციტოგენეტიკა

უმნიშვნელოვანესია. შერწყმული გენები, რომლებიც ქრომოსომული გადანაცვლებების შედეგია, წარმოადგენენ რბილი ქსოვილებისა და ძვალსახსროვანი სისტემის სიმსივნეთა კლასიფიკაციისა და დიაგნოსტიკური ალგორითმის მნიშვნელოვან ნაწილს. აღმოჩენილი გენეტიკური აბერაციები მნიშვნელოვანია დამიზნებითი თერაპიისთვის.

იმის გამო, რომ რბილი ქსოვილებისა და ძვალსახსროვანი სისტემის სიმსივნეები მრავალ სახეობას მოიცავს და ზოგიერთი რბილი ქსოვილის სიმსივნე განხილულია ამ წიგნის სხვადასხვა თავში, აქ შემოვიფარგლებით მათი აღწერით პათომორფოლოგიური თვისებების საფუძველზე, რაც უფრო შესაფერისად გვესახება, და თანდართულ ცხრილებში განვიხილავთ მათთვის დამახასიათებელ ძირითად ციტოგენეტიკურ და მოლეკულურ ცვლილებებს (დანართი 7).

მცირე მრგვალი ლურჯი უჯრედების სიმსივნეები

ეს ჯგუფი მოიცავს პრიმიტიული წარმოშობის ნეოპლაზმების ჯგუფს, რომელთა დიაგნოსტიკა მხოლოდ ჰისტოპათოლოგიაზე დაყრდნობით რთულია. დიფერენციალური დიაგნოსტიკა მოიცავს ეპითელიური, მეზენქიმული, ჰემატოპოეზური ან მელანოციტური წარმოშობის ნეოპლაზიებს. იმუნოჰისტოქიმია შეიძლება დაგვეხმაროს დიფერენციალის შევიწროებაში, თუმცა, იგი ხშირად არაეფექტურია სხვადასხვა მრგვალ უჯრედულ სარკომებს შორის დიფერენციალური დიაგნოზისას. მრგვალი ლურჯი უჯრედების სიმსივნეების უმეტესობა ასოცირდება სიმსივნის სპეციფიკურ ქრომოსომულ ტრანსლოკაციასთან, რომელსაც დიდი დიაგნოსტიკური ღირებულება აქვს (დანართი 7).

იუინგის სარკომა, ძვლის მეორე ყველაზე გავრცელებული სარკომაა ბავშვებში და მოზარდებში, ექსტრასკელეტური შემთხვევები გვხვდება 10-20%-მდე. ჰისტოპათოლოგია და IHC პროფილი შეიძლება ჰგავ-

დეს დაბალდიფერენცირებულ სინოვიალურ სარკომას მრგვალუჯრედოვანი მორფოლოგიით. მოლეკულური კვლევა ზუსტი დიაგნოზის დასადგენად ხშირად გამოიყენება. იუინგის სარკომა ცნობილია შექცევადი ტრანსლოკაციებით. $t(11;22)(q24;q12)$ გამოვლენილია დაახლოებით 85%-ში, რისი შედეგაცაა 22-ე ქრომოსომის EWSR1-ის შერწყმა ETS ტრანსკრიფციის ფაქტორების ოჯახის წევრ გენტან (FLI1), 11 ქრომოსომაზე. იუინგის სარკომის დაახლოებით 5%-დან 10%-მდე შემთხვევები ასოცირდება $t(21;22)(q22;12)$ -თან, რისი შედეგაცაა EWSR1-ისა და ERG-ის შერწყმა. იშვიათად (< 1%-ში) იუინგის სარკომა აჩვენებს FUS-ERG ან FUS-FEV შერწყმას. EWSR1 გენის გადაწყობა მრავალი სარკომისთვისაა დამახასიათებელი, მათ შორის მიქსოიდური ლიპოსარკომის, ანგიომატოიდური ფიბროზული ჰისტოციტომის, მიოეპითელიომის, მიოეპითელური კარცინომის, შერეული რბილი ქსოვილის სიმსივნის, რბილი ქსოვილის წვრილუჯრედოვანი სარკომის, ექსტრასკელეტური მიქსოიდური ქონდროსარკომის, ავთვისებიანი კუჭ-ნაწლავის ნეიროექტოდერმული სიმსივნის, დაბალი ხარისხის ფიბრომიქსოიდური სარკომისა და დესმოპლაზიური მცირე მრგვალუჯრედოვანი სიმსივნისათვის. ცოტა ხნის წინ, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციაში აისახა მცირე მრგვალუჯრედოვანი სარკომების ჯგუფი იუინგის სარკომის მსგავსი მახასიათებლებით («იუინგის მსგავსი» სარკომა), თუმცა მათ არ აქვთ EWSR1-ის გადაწყობა ETS გენის პარტნიორებთან ან TET ოჯახის სხვა წევრებთან. ამ სარკომების ქვეჯგუფი აჩვენებს CIC-DUX4 გენის შერწყმას, რომელიც გამოწვეულია $t(4;19)(q35;q13)$ ან $t(10;19)(q26;q13)$ ტრანსლოკაციებით და ძირითადად აღწერილია პედიატრიულ პოპულაციაში. გარდა ამისა, იუინგის მსგავსი სარკომების ჯგუფი BCOR-CCNB3 შერწყმული გენით, რომელიც წარმოიქმნება X ქრომოსომის პარაცენტრული ინვერსიით, შეიძლება წარმოადგენდეს არადიფერენცირებული მრგვალი უჯრედების სარკომების ბიოლოგიურად განსხვავებულ ერთეულს. ამ სიმსივნეების დიაგნოსტიკაში ციკლინ B3 (CCNB3) -ის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით გამოვლენა IHC-თან ერთად შეიძლება ინ-

ფორმაციული იყოს. ჯერ კიდევ სადავოა, იუინგის მსგავსი სარკომა უნდა კლასიფიცირდეს როგორც იუინგის სარკომა, თუ გამოიყოს როგორც ცალკე ერთეული. მიუხედავად ამისა, მათ მსგავსი სამკურნალო მიდგომები აქვთ, ამიტომ საჭიროა შემდგომი გენური ცვლილებების გამოვლენა და კლინიკური დაკვირვება.

ალვეოლური რაბდომიოსარკომა მოზარდებში და ახალგაზრდა მოზრდილებში გვხვდება და ატარებს 2 სპეციფიკურ ქრომოსომულ ცვლილებას. ტრანსლოკაცია $t(2;13)(q35;q14)$ შემთხვევათა დაახლოებით 60%-ში გვხვდება, $t(1;13)(p36;q14)$ კი უფრო ნაკლებ შემთხვევებში. ეს გადაადგილებები მოიცავს FOXO1A გენს 13q14 ქრომოსომაზე და PAX3 გენს (2q35) ან PAX7 გენს (1p36).

ემბრიონული რაბდომიოსარკომის კონკრეტული ქრომოსომული ანომალია არ არის აღწერილი. ამიტომ $t(2;13)$ ან $t(1;13)$ ტრანსლოკაციების იდენტიფიკაცია დიაგნოსტიკურად ღირებულია და პროგნოზულად მნიშვნელოვანია, რადგან PAX-FOXO1A შერწყმული გენის სტატუსი გავლენას ახდენს რაბდომიოსარკომით დაავადებული ბავშვების პროგნოზზე.

დესმოპლაზიური მცირე მრგვალუჯრედოვანი სიმსივნე ძირითადად გვხვდება ბავშვებსა და ახალგაზრდა ზრდასრულებში და კლინიკურად ხშირად ვლინდება მუცლის ღრუს სეროზული გარსების დაზიანებით, ვლინდება პოლიფენოტიპური დიფერენციაციით და კავშირშია $t(11;22)(p13;q12)$ ტრანსლოკაციასთან EWSR1- WT1 შერწყმული გენის წარმოქმნით. რადგან EWSR1 გენი სხვა სარკომების გენეტიკაშიცაა ჩართული, პარტნიორი გენის იდენტიფიკაცია კონკრეტული დიაგნოზისთვის აუცილებელია.

ექსტრასკელეტური მიქსოიდური ქონდროსარკომა ძირითადად მოზრდილებში, იშვიათად ბავშვებში გვხვდება, არ ავლენს დამაჯერებელ მტკიცებულებას ხრტილოვანი დიფერენციაციის შესახებ; მას ახასიათებს NR4A3 გადაწყობა. შემთხვევების 90%-ზე მეტი ან $t(9;22)(q22;q12)$

ან, ნაკლებად ხშირად, $t(9;17)(q22;q11)$ ტრანსლოკაციებს ავლენს, რისი შედეგიცაა NR4A3-ის (9q22) შერწყმა EWSR1-თან (22q12) ან TAF15-თან (17q12). იმუნოჰისტოქიმიამ ამ დიაგნოზისათვის არაინფორმატიულია, მოლეკულური ტესტირება აუცილებელია. მაგალითად, ექსტრასკელეტური მიქსოიდური სიმსივნე, რბილი ქსოვილების შერეული სიმსივნე და მოიპოთელიომა ჰისტოლოგიურად მრავალი მსგავსებით ხასიათდებიან, თუმცა აქვთ სრულიად სხვადასხვა თერაპიული მიდგომები და ამიტომ, დიაგნოსტიკურ გამოწვევად ითვლებიან. რადგან EWSR1 გენის მუტაცია სამივე მათანს ახასიათებს, საჭიროა NR4A3-ის აღმოსაჩენი ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაცია. დადებითი პასუხი დაადასტურებს ექსტრასკელეტური მიქსოიდური სიმსივნის დიაგნოზს, ეს შერწყმა ამ შემთხვევაში უნიკალური და სპეციფიკურია და არ არის წარმოდგენილი სხვა სარკომებში.

თითისტარისებური უჯრედების სიმსივნეები

თითისტარისებური უჯრედების სიმსივნეებისათვის სპეციფიური, კლინიკურად მნიშვნელოვანი გენეტიკური დარღვევებია აღმოჩენილი, მრავალ მათგანს დიაგნოსტიკური ღირებულება აქვს. მონოფაზური სინოვიალური სარკომის, ლეიომიოსარკომის, ავთვისებიანი პერიფერიული ნერვული შალითის სიმსივნის, ფიბროსარკომის და გასტროინტესინალური სტრომული სიმსივნის დიაგნოზის სირთულე, მორფოლოგიური მსგავსების გარდა, შეიძლება განაპირობოს მასალის სიმცირემ და არაადექვატურობამ, არასტანდარტულმა იმუნურმა პროფილმა, ამიტომ, მოლეკულური ტესტირება აუცილებელია. მაგალითად, სინოვიალური სარკომის გარჩევა რთულია სოლიტარული ფიბროზული სიმსივნისაგან, ავთვისებიანი პერიფერიული ნერვული შალითის სიმსივნისა თუ სარკომატიოიდული კარცინომისაგან. სინოვიალური სარკომის შემთხვევების 95%-ის დიაგნოზი ეფუძნება დამახასიათებელი მორეციდივე რეციპროკული ტრანსლოკაციის $t(X;18)$

(p11.2;q11.2) გამოვლენას, რომელიც აერთიანებს SYT გენს (18q11) და Xp11-ზე არსებული ჰომოლოგიური გენიდან ერთ-ერთს (SSX1, SSX2 ან SSX4), მოლეკულურ დიაგნოსტიკას კლასიფიკაციისა და მკურნალობისთვის გადაწყვეტი მნიშვნელობა აქვს.

დერმატოფიბროსარკომა პროტუბერანს დაბალი ხარისხის თითისტარისებურუჯრედოვანი სიმსივნეა, რომელიც შეიცავს ზედმეტ ბეჭდისებურ ქრომოსომას ან t(17;22)(q22;q13) ტრანსლოკაციის არაბალანსირებულ პროდუქტებს. ორივე აბერაცია შეიცავს ქიმერულ გენს, რომელიც აერთიანებს COL1A1-სა და PDGFB-ს, მათი გამოვლენა მულტიპლექსური RT-PCR-ით ან FISH-ით ხდება. როგორც წესი, ამ სიმსივნის მკურნალობა ფართო რეზექციით ხდება, თუმცა არარესეკაბლური ან მეტასტაზური სიმსივნის დროს იმატინიბ მეზილატით დამიზნებითი თერაპია ეფექტურია.

იშვიათი ავთვისებიანი ფირობლასტური ნეოპლაზია - დაბალი ხარისხის **ფიბრომიქსოიდური სარკომა** ავლენს FUS-CREB3L2 ან ნაკლებად ხშირად FUS-CREB3L1 შერწყმულ გენს რაც t(7;16) ან t(11;16) ტრანსლოკაციების შედეგია. დაბალი ხარისხის ფიბრომიქსოიდური სარკომების მცირე რიცხვი ასევე ავლენს EWSR1-CREB3L1 შერწყმულ გენს. აღნიშნულ სიმსივნესთან მორფოლოგიური მსგავსება აქვს სკლეროზულ ეპითელიოიდურ ფიბროსარკომას, მას ხშირად ახასიათებს EWSR1 გენის გადაადგილებები, მცირე რიცხვი ავლენს FUS-CREB3L2 შერწყმულ გენს. ეს ორივე სარკომა იმუნოჰისტოქიმიურად MUC1-ის მიმართ პოზიტიურობას ავლენს და ერთი სპექტრის ნეოპლაზიებად განიხილება.

თანდაყოლოლი **ანუ ინფანტილური ფიბროსარკომა**, რომელიც ჰისტოლოგიურად ზრდასრულთა ფიბროსარკომის მსგავსია, ავლენს განსაზღვრულ t(12;15)(p13;q26) ტრანსლოკაციას, რომლის შედეგადაც ETV6-NTRK3 შერწყმული გენი. ეს ნეოპლაზია ერთ წლამდე ბავშვებში ვლინდება და მისი ჰისტოლოგიური სურათი შეიძლება ჰგავდეს სხვა

პედიატრიულ თითისტარისებური მორფოლოგიის მქონე ნეოპლაზიებს, როგორცაა ინფანტილური ფიბრომატოზი და ინფანტილური მიოფიბრომატოზი ან მიოფიბრომა. ETV6-NTRK3 შერწყმის ციტოგენეტიკური გამოვლენა პრობლემურია, ამიტომ უმჯობესია FISH ან PCR ანალიზი.

კონგენიტალური ან ინფანტილური თითისტარისებური რაბდომიოსარკომა ამ ჯგუფის ერთ-ერთი დიფერენციალურ დიაგნოსტიკური ერთეულია, არ ავლენს PAX3-FOXO1 და PAX7-FOXO1 შერწყმულ გენებს, თუმცა ავლენს NCOA2 გენის შექცევად გადაადგილებებს.

ინტეგრაციული სეკვენირების მეთოდით შეცვადი NAB2-STAT6 შერწყმა იქნა გამოვლენილი სოლიტარული ფიბროზული სიმსივნის შემთხვევაში, ეს მუტაცია მთავარი გენეტიკური ცვლილებაა ამ სიმსივნეში. მისი ვარიანტებია NAB2ex4-STAT6ex2/3 და NAB2ex6-STAT6ex16/17. პირველი ვარიანტი პლევროპულმონური ლოკალიზაციის სოლიტარული ფიბროზული სიმსივნისას ვლინდება და ძირითადად კეთილთვისებიან ქცევასთან ასოცირდება, მეორე ვარიანტი ექსტრაპლევრალური ღრმა ქსოვილებში განვითარებული, აგრესიული მიმდინარეობის სიმსივნისთვისაა დამახასიათებელი. დიაგნოსტიკაში ღირებული მნიშვნელობა აქვს STAT6-ის იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევას. აღსანიშნავია, რომ STAT6-ის ამპლიფიკაცია დედიფერენცირებული ლიპოსარკომის მცირე ჯგუფისთვისაცაა დამახასიათებელი, რაც მისი იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიით ვლინდება და სიფრთხილით მიდგომას მოითხოვს, განსაკუთრებით მაშინ, როცა საქმე გვაქვს რეტროპერიტონეულ სიმსივნესთან, რომლის დიფერენციალურ დიაგნოზში ფიგურირებს სოლიტარული ფიბროზული სიმსივნე.

გასტროინტესტინური სტრომული სიმსივნე (gastrointestinal stromal tumor - GIST) მეზენქიმური სიმსივნეა, რომელიც უფრო მეტად ონკოგენური მუტაციებით ხასიათდება, ვიდრე სპეციფიური ტრანსლოკაციებითა და შერწყმული გენებით. ამ სიმსივნეთა უმრავლესობა ავ-

ლენს KIT-ის მე-9 ეგზონის, KIT-ის მე-11 ეგზონის ან PDGFRA-ს მე-18 ეგზონის მუტაციებს. ისინი PCR რეაქციით და სეკვენირებით ვლინდება. იმ სიმსივნეებში, რომლებიც არ ავლენენ KIT და PDGFRA მუტაციებს, აღმოჩენილი იქნა BRAF V600E მუტაცია. GIST ასოცირდება კარნეის ტრიადასა და კარნეი-სტრატაკისის სინდრომთან და ავლენს SDH-სთან დაკავშირებული გენების მუტაციას.

ლიპომატოზური სიმსივნეები

ლიპომატოზური სიმსივნეების განსასხვავებლად მცირე რაოდენობის გენეტიკური ალტერაციები არსებობს, რომლებიც მსგავსი მორფოლოგიური სუბტიპების განსხვავებაში გვხვდებიან. მიქსოიდური/მრგვალი უჯრედების ლიპოსარკომის დიაგნოზი რთულია, რადგან მისი დიფერენციალური დიაგნოზი მოიცავს მიქსოიდურ ნეოპლაზიებს, როგორცაა ექსტრასკელეტური მიქსოიდური ლიპოსარკომა ან მიქსოფიბროსარკომა. მიქსოიდური ლიპოსარკომების 95%-ში გვხვდება t(12;16) (q13;p11) რეცეპროკული ტრანსლოკაციის შედეგი, შერწყმული ქიმერული გენი FUS-DDIT3.

დიაგნოსტიკურ სირთულეს წარმოადგენს ასევე ლიპომისა და ატიპიური ლიპომატოზური სიმსივნის/კარგად დიფერენცირებული ლიპოსარკომის (ALT/WDL) დიფერენციალური დიაგნოზი. ლიპომა მომწიფებული ცხიმოვანი ქსოვილის შესახედაობის სიმსივნური მასაა, თუმცა, ნორმალური ცხიმოვანი ქსოვილისაგან განსხვავებით, ავლენს HMGA2 ტრანსლოკაციას. ატიპიური ლიპომატოზური სიმსივნე/კარგად დიფერენცირებული ლიპოსარკომა ლიპომის მსგავს მორფოლოგიასაც შეიძლება შეიცავდეს. ის შექცევადობითა და დედიფერენციაციის რისკით ხასიათდება, რაც, ლოკალიზაციასთან კავშირში, ცუდი პროგნოზის მანიშნებელი შეიძლება იყოს. მოლეკულური ტესტირება საჭიროა ამ ორ ერთეულს შორის დიფერენციალური დიაგნოზისას, განსაკუთრებით მაშინ, როცა კლინიკური და რადიოლოგიური დასკვ-

ნა არაერთგვაროვანია. ამასთან, დედიფერენცირებული ლიპოსარკომა მაღალი ხარისხის დედიფერენცირებული არეებით შეიძლება რთულად განვასხვავოთ სხვა მაღალი ხარისხის პლეომორფული სარკომებისაგან. მოლეკულური ანალიზი გამოავლენს მოჭარბებულ ბეჭდისებურ ქრომოსომებს და/ან გიგანტურ მარკერულ ქრომოსომებს რაც 12q13-15 მონაკვეთის ამპლიფიკაციას შეესაბამება და მოწმობს ALT/WDL-ის ან დედიფერენცირებული ლიპოსარკომის დიაგნოზს მორფოლოგიურ სურათთან კავშირში. აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთ ლიპომას ახასიათებს mouse double minute 2 homolog (MDM2)-ის დაგროვებითი მუტაცია, სხვა მეზენქიმურ სიმსივნეებში გვხვდება MDM2-ის ამპლიფიკაცია ან ექსპრესია.

დაუდგენელი ჰისტოგენეზის სიმსივნეები

ამ ჯგუფში მოიაზრება ის სიმსივნეები, რომელთაც აქვთ მრგავლურედოვანი, თითისტარისებური ან ეპითელიოიდური/პოლიგონალური მორფოლოგია. ზოგიერთისათვის დამახასიათებელი კონკრეტული ტრანსლოკაცია, თუმცა ზოგიერთის შემთხვევაში, მნიშვნელოვანი ჰისტოპათოლოგიური და კლინიკური გადაფარვაა ნაწახი. ასეთია მაგალითად, ნათელუჯრედოვანი სარკომა (რბილი ქსოვილების ავთვისებიანი მელანომა) და კონვენციური მელანომა. ნათელუჯრედოვანი სარკომა ავლენს შექცევად EWSR1-ATF1 შერწყმულ გენს შემთხვევათა 90%-ში, რაც (12;22)(q13;q12) რეციპროკული ტრანსლოკაციის შედეგია. მსგავსი t(2;22)(q32.3;q12) ტრანსლოკაცია, რომლის შედეგია EWSR-CREB1 შერწყმა, ნათელუჯრედოვანი სარკომების მცირე ნაწილშია აღმოჩენილი. მცირე ჯგუფს ახასიათებს BRAF მუტაციაც, რომელიც თერაპიულ სამიზნეს წარმოადგენს.

აღსანიშნავია, რომ ალვეოლური რბილი ქსოვილების სარკომა მორფოლოგიით შეიძლება თირკმლის კარცინომის ან პერივასკულური ეპითელიოიდური სიმსივნის მსგავსი იყოს. იმუნოჰისტოქიმიურად, სარ-

კომა ნეგატიურია კერატინებზე, ეპითელური მემბრანების ანტიგენსა და HMB-45-ზე. მოლეკულური ანალიზი საჭიროა. ალვეოლური რბილი ქსოვილების სარკომა ხასიათდება შექცევადი, არაბალანსირებული der(17)t(X;17)(p11;q25) მუტაციით რომლის შედეგადაა TFE3 (Xp11) და ASPSCR1 (17q25)-ის შერწყმა. მიუხედავად იმისა რომ ASPSCR1-TFE3 გენი ალვეოლური რბილი ქსოვილების სარკომისათვის სპეციფიურად ითვლება, ის თირკმლის კარცინომის მცირე ნაწილშიცაა ნანახი.

რბილი ქსოვილების ანგიოფიბრომა დაუდგენელი ჰისტოლოგიური წარმოშობის კეთილთვისებიანი, ფიბროვასკულური რბილი ქსოვილების სიმსივნეა AHRN-NCOA2 შერწყმული გენით, რომელიც t(5;8)(p15;q13)-ის შედეგია.

მიქსოიდური სიმსივნეები

მიქსოიდური სიმსივნეები WHO-ს კრიტერიუმების მიხედვით არ წარმოადგენს ცალკეულ ჯგუფს, თუმცა ხშირად გვხვდება კლინიკურ პრაქტიკაში. სიმსივნურ უჯრედებს შეიძლება ჰქონდეს სხვადასხვა მორფოლოგია და უხვი მიქსოიდური სტრომა. სიმსივნის ამ ჯგუფის საერთო გენეტიკური ცვლილებები შეჯამებულია მე-7 დანართში.

ძვალსახსროვანი სისტემის სიმსივნეები

ძვლების სიმსივნეები

ეს სიმსივნეები იშვიათია, მათგან უფრო ხშირი კეთილთვისებიანი სიმსივნეებია, ავთვისებიანი შემთხვევების ეტიოპათოგენეზი ძირითადად უცნობია, ლიტერატურაში აღწერილია მათი განვითარება წინამორბედი დაზიანების გაავთვისებიანების შედეგად, როგორცაა მაგალითად, ოლიერის დაავადება ან ძვლის პეჯეტის დაავადება, რისკის ფაქტორებია სხივური თერაპია, ქრონიკული ოსტეომიელიტი ან

ძვლის ინფარქტი. ცნობილია გენეტიკური განწყობებიც, მაგალითად ლი-ფრაუმენის ან მემკვიდრული რეტინობლასტომის სინდრომები.

ძირითადი კლასიფიკაციის მიხედვით ძვლის სიმსივნეები იყოფა ოსტეოგენურ, ქონდროგენურ და ძვლის დიდუჯრედოვან სიმსივნეებად, ასევე იუნგის სარკომად და ქორდომად.

ოსტეოგენური სიმსივნეები ოსტეობლასტების უკონტროლო პროლიფერაციის შედეგია. მათგან ავთვისებიანი ბუნება აქვს ოსტეოსარკომას, რომელიც ავთვისებიანი ოსტეობლასტების მიერ ძვლოვანი მატრიქსის პროდუქციით ხასიათდება და იყოფა დაბალი ხარისხის (ძირითადად ზედაპირულ) და მაღალი ხარისხის (ძირითადად ცენტრალური ზონის) სიმსივნეებად. მაღალი ხარისხის სარკომებიდან უფრო ხშირია კონვენციური ოსტეოსარკომა, რომელიც პლაზმოციტური მიელომის შემდეგ მეორე ყველაზე ხშირი ძვლის სიმსივნეა. მეტად ხშირად გვხვდება პუბერტულ ასაკში, 10-15 წლის შუალედში, ძირითადად ბიჭებში, ხშირი ლოკალიზაციაა გრძელი ძვლების მეტაფიზები. პაციენტების მესამედი 40 წელზე მეტი ასაკისაა. მულტიმოდალური ქიმიოთერაპიის მიუხედავად, პაციენტთა 30-40%-ს რეფრაქტერული ან რეკურენტული დაავადება უვითარდება რაც ფატალური შედეგით მთავრდება. დაბალი ხარისხის ოსტეოსარკომა გარკვეულ შემთხვევებში, რამდენიმე ათეული წლის შემდგომაც კი, მაღალი ხარისხის სიმსივნედ შეიძლება ტრანსფორმირდეს. პაროსტეალური და ცენტრალური დაბალი ხარისხის სარკომებისათვის დამახასიათებელია MDM2-სა და CDK4-ს ამპლიფიკაცია, რისი დიაგნოზიც ფლუორესცენტული ინსიტუ ჰიბრიდიზაციით ხდება. MDM2 იმუნოჰისტოქიმია სენსიტიურია, თუმცა ნაკლებად სპეციფიური. პაროსტეალური ოსტეოსარკომისათვის ასევე დამახასიათებელია GNAS მუტაცია, რომელიც მანამდე მხოლოდ ფიბროზული დისპლაზიისთვის იყო სპეციფური. ოსტეოსარკომის შემთხვევაში ჯერ კიდევ შესასწავლია გენეტიკური ალტერაციები და მოლეკულური პროფილები, რომელიც დააკავშირებს პაციენტების პროგნოზსა და თერაპიაზე პასუხს.

ოსტეოსარკომის ეტიოპათოგენეზში ნაჩვენებია ჩანსახოვანი მუტაციების, სომატური ალტერაციებისა და სიმსივნის მამოძრავებელი გენების ჩართულობა. ყველაზე ხშირი ჩანსახოვანი მუტაციაა TP53 და RB1, ნაკლებად გამოვლენილია RECQ ჰელიკაზები (კერძოდ, RECQL2 - ვერნერის სინდრომი, RECQL3 - ბლუმის სინდრომი, RECQL4 - როთმუნდ-თომპსონის სინდრომი). სხვა მიზეზებს მიეკუთვნება მაიონებული გამოსხივება. ძვლის პეჯეტის დაავადება ასოცირებულია SQSTM1 მუტაციებთან, რომლებიც გამოვლენილია ოჯახების 20%-50%-ში და სპორადული შემთხვევების 10-20%-ში, სხვა მუტაციებია TNFRSF11A (RANK) და VCP. ძვლის ინფარქტი, რომელიც გვხვდება ჰარდკასლის სინდრომისას, ხასიათდება დიაფიზური მედულარული სტენოზით, ეს მდგომარეობა მემკვიდრეობითია და აუტოსომურ დომინანტურად გადაეცემა.

ოსტეოსარკომის სომატური ალტერაციები მრავალი ტიპის კომპლექსურ ქრომოსომულ გადაადგილებებს მოიცავს. სიმსივნის პათოგენეზში ჩართული სხვა გენებია MYC, PTEN, ATRX, CDKN2A, PI3K/mTOR, IGF, FGF, RUNX2, VEGFA და E2F3. მიუხედავად იმისა, რომ იყო მცდელობა გენთა ასლების ვარიაციის და ქრომოსომათა კომპლექსური გადაადგილების კორელაციისა დაავადების გამოსავალთან და ქიმიოთერაპიაზე პასუხთან, ვერცერთმა მიდგომამ ვერ აჩვენა სარწმუნო შედეგი. თერაპიაზე პასუხის განსაზღვრა ამიტომ ყველაზე სარწმუნოდ ჰისტოლოგიურ შეფასებას ეფუძნება. ოსტეოსარკომების იმ შემთხვევებში, რომლებიც არ პასუხობდნენ ქიმიოთერაპიას, გამოვლენილია FGFR1-ს ამპლიფიკაცია და IGF1R სასიგნალო გზის ალტერაცია, თუმცა ეს შედეგები შემდგომ კლინიკურ კვლევებსა და ვალიდაციას საჭიროებენ.

ოსტეოკლასტებით მდიდარ სიმსივნეებს მიეკუთვნება ეპიფიზის სიმსივნეები - ძვლის გიგანტურუჯრედოვანი სიმსივნე და ქონდრობლასტომა, ასევე ნათელუჯრედოვანი ქონდროსარკომა. სამივე სიმსივნეში ნანახია H3F3A-ს ან H3F3B გენების ნუკლეოტიდური ვარიაციები, ისი-

ნი ჰისტონების მაკოდირებელი გენები არიან. მდებარეობენ 1 და მე-17 ქრომოსომებზე, თუმცა, ერთიდაიგივე ცილას აკოდირებენ.

ძვლის გიგანტურუჯრედოვანი სიმსივნე ლოკალურად აგრესიულია ფილტვში მეტასტაზირების უნარით, თუმცა აღწერილია რეგრესიის შემთხვევებიც. ამ სიმსივნეთა 96% ავლენს H3F3 გენის მუტაციებს, უფრო კონკრეტულად კი გლიცინის 34-ე რეგიონის ალტერაციას. p.G34W-ის მუტაცია იმუნოჰისტოქიმიურადაც დასტურდება და დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა აქვს. ამის გარდა, მცირე შემთხვევებში აღმოჩენილია სხვა სომატური მუტაციები და ასლების რიცხვის ალტერაციები. ახლახანს დადგინდა, რომ გიგანტურუჯრედოვანი სიმსივნე შეიძლება ზოგიერთი სინდრომის ნაწილი იყოს და ასოცირდებოდეს ფოქრომოციტომასთან ან პარაგანგლიომასთან. ოჯახური კლასტერები კავშირშია ძვლის პეჯეტის დაავადებასთან. აქ zinc finger protein 687 გენის (ZNF687) მისენს ჩანასახოვანი მუტაციაა წამყვანი, რომელსაც უკავშირდება ამ დაავადების ოჯახური მონოგენური დამემკვიდრება.

ქონდრობლასტომა კეთილთვისებიანი სიმსივნეა, თუმცა მრავალი ჰისტოლოგიური, კლინიკური და რადიოლოგიური მახასიათებლით გადაფარავს გიგანტურუჯრედოვან სიმსივნეს. მთავარი განმასხვავებელია ქონდრობლასტური სტრომა, რომელიც ძირითადად კირეტაჟით იკურნება, იშვიათად აღწერილია მეტასტაზიც და ცნობილია როგორც კეთილთვისებიანი მეტასტაზური ქონდრობლასტომა. არ ტრანსფორმირდება მაღალი ხარისხის სიმსივნედ. მოლეკულური მახასიათებელი აქაც H3F3 მუტაციაა, ძირითადად კი H3F3B ვარიანტი, თუმცა გენის ექსპრესიის განსხვავებები ბოლომდე სარწმუნო არაა გიგანტურუჯრედოვანი სიმსივნისაგან განსასხვავებლად (გიგანტურუჯრედოვანი H3F3A G34W მუტანტურია, ქონდრობლასტომა კი H3F3B K36M მუტანტური) და მიჩნეულია როგორც ემბრიონული და პოსტნატალური განვითარებისთვის დამახასიათებელ დროებით გამოვლინებად. H3F3A და H3F3B გენების p.K36M მუტაციას დიაგნოსტიკური ღირებულება აქვს და იმუნოჰისტოქიმიით ფასდება.

ანევრიზმული ძვლის ცისტა ლოკალურად აგრესიული ოსტეოკლასტებით მდიდარი სიმსივნეა და ყველა ძვალში გვხვდება, ძირითადად მეტაფიზის არეში. 75%-ში ახასიათებს ბალანსირებული ქრომოსომული ტრანსლოკაციები, რომელიც მოიცავს USP6 გენს. ის 17p13 ქრომოსომაზე მდებარეობს და შეიძლება შეუკავშირდეს სხვადასხვა შერწყმად პარტნიორებს, როგორცაა მაგალითად, CDH11, ZNF9, COL1A1, TRAP150, OMD, RUNX2 და CTNNB1. USP6 გენის გადაწყობა მუშაობს როგორც ონკოგენი და ზემომედებს უჯრედის მიგრაციასა და ციტოკინეზზე. მნიშვნელოვანია ამ სიმსივნის განსხვავება მეორადი ანევრიზმული ცისტური დაზიანებისაგან, რომელიც სხვა ნეოპლაზიებთან ასოცირდება. მეორადი დაზიანებების დროს გენეტიკურ კვლევას არსებითი მნიშვნელობა აქვს.

USP6 გენის გადაწყობა დამახასიათებელია ნოდულური ფასციიტის დიდი უმრავლესობისათვის, ეს რბილი ქსოვილების სიმსივნე ტრავმული დაზიანების შედეგად ითვლება და სპონტანური რეგრესია ახასიათებს. ძვლის სიმსივნისგან მას სხვა დამახასიათებელი მუტაციების ნაკრები განასხვავებს. USP6 გენის გადაწყობა ასევე დამახასიათებელია მიოზიტის (myositis ossificans), წვრილი ძვლების გიგანტური უჯრედების სიმსივნეების და თითების ფიბროსეოზური სიმსივნისათვის, მათ მსგავსი ჰისტოლოგიური მახასიათებლები აქვთ.

ტენოსინოვიალური გიგანტურუჯრედოვანი სიმსივნე რომლის დიფუზური ფორმა ცნობილია როგორც პიგმენტური ვილონოდალური სინოვიოტი, ლოკალურად აგრესიული სიმსივნეა, რომელსაც ახასიათებს კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორის (CSF1) ექსპრესიასთან დაკავშირებული ტრანსლოკაციები. იგი სახსრის სინოვიალურ გარსში აღმოცენდება, თუმცა შეიძლება ახლომდებარე ძვლის ეროზია გამოიწვიოს და გაართულოს სიმსივნის პირველადი კერის დადგენა. ჰისტოლოგიურად გიგანტური უჯრედების სიმსივნეების მსგავსია, თუმცა H3.3 p.G34W-ის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა მას სარწმუნოდ

გამორიცხავს. CSF1-ის ექსპრესიის გამო შესაძლებელია თიროზინკინაზური ინჰიბიტორებით მკურნალობა.

ქორდომა პირველადი ავთვისებიანი ძვლის სიმსივნეა ნოტოქორდული დიფერენციაციით და ლოკალიზდება ჩონჩხის ღერძის გასწვრივ თავის ქალადან კუდუსუნის ჩათვლით. იშვიათად გვხვდება რბილ ქსოვილებშიც. ძირითადად საშუალო ასაკის პირები ავადდებიან, სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 7 წელია, მეტასტაზირებს გვიან და იშვიათად. ბრაქიურის (Brachyury - TBXT) ექსპრესია, რომელიც იმუნოჰისტოქიმიით ვლინდება, ქორდომის სენსიტიური და სპეციფიური მარკერია. ნალებად სპეციფიურია კერატინები, S100 ცილა ან ალდოკეტორედუტაზა 1B10. TBXT-ის ექსპრესია სომატური ასლების რიცხვის ვარიაციასთან (დაგროვებასთან) არის კავშირში. პათოგენური ვარიაციები როგორც წესი, დამახასიათებელი არ არის. ქორდომისათვის ასევე დამახასიათებელია CDKN2A-ს ექსპრესიის დაკარგვა 80%-ში, ამის შედეგად ხდება CDK4/CDK6-ის კონსტიტუციური აქტივაცია და ის შეიძლება თერაპიული სამიზნე გახდეს. შემთხვევათა 16%-ში PI3K სასიგნალო გზის წევრების, PIK3CA, PIK3R1, და PTEN-ის მუტაციებია გამოვლენილი. აღწერილია ასევე ქრომატინის რემოდელირებაში მონაწილე გენების, SETD2, ARID1A, და PBRM1-ის როლიც. დაბალდიფერენცირებული ქორდომა ხასიათდება SMARCB1-ის ექსპრესიის დაკარგვით, რაც ამავე სახელწოდების გენის ჰომოზიგოტური დელეციის შედეგია, ასეთი ვარიანტი გვხვდება შედარებით ახალგაზრდებში და უარესი პროგნოზი აქვთ. SMARCB1-ნეგატიური ქორდომები შესაძლოა Enhancer of Zeste homologue 2 (EZH2)-ის ინჰიბიტორზე, ტაზემეტოსტატზე იძლეოდეს თერაპიულ პასუხს.

ხრტილოვანი სიმსივნეები

კონვენციური ხრტილოვანი სიმსივნეები ყველაზე ხშირი ძვლის სიმსივნეებია, მათ შორის ცენტრალური ენქონდრომა და ზედაპირული ოსტეოქონდრომა კეთილთვისებიანია. ქონდროსარკომა მეორე ყველაზე ხშირი პირველადი ავთვისებიანი ძვლის სიმსივნეა, ხშირია ზრდასრულებში. პირველად ვარიანტს არ აქვს კეთილთვისებიანი წინამორბედი, მეორადი ცენტრალური ვარიანტი წინამორბედი ენქონდრომისაგან ვითარდება, პერიფერიული კი ოსტეოქონდრომის ხრტილოვანი საბურავისაგან. კეთილთვისებიანი ფორმების ზომამი მატება შეიძლება გაავთვისებიანების ნიშანი იყოს. ხშირი ლოკალიზაციაა მენჯის ძვლები, ბარძაყისა და წვივის ძვლები, სხვა ძვლები ნაკლებად ხშირად ზიანდება. დაახლოებით 50%-ში ნანახია IDH1 R132 და IDH2 R172 მუტაციები. ანეუპლოიდია მაღალ ჰისტოლოგიურ ხარისხთან კორელაციაში იქნა აღმოჩენილი. მაღალი ხარისხის სიმსივნეში TP53-ის მუტაციები და RB1, CDKN2A და CDK სასიგნალო გზების ალტერაციებია აღმოჩენილი. საინტერესოა რომ IDH1 და IDH2 მუტაციები ყველა ლოკალიზაციის სიმსივნეში აღმოჩნდა, თუმცა უფრო ხშირად ის ზედა და ქვედა კიდურების ლულოვან ძვლებში (მათ 90%-ში), ნაკლებად ხშირად (53%-ში) სხვა გრძელ ძვლებში და 35%-ში ბრტყელ ძვლებშია აღმოჩენილი.

სინოვიალური ქონდრომატოზი. ეს ლოკალურად აგრესიული სიმსივნეა რომელიც ხასიათდება სასახსრე სივრცეებში, სუბსინოვოვარ ქსოვილში და ტენოსინოვოვარ არეებში მრავლობითი ჰიალინური კვანძების განვითარებით. უფრო ხშირია მამაკაცებში, მუხლის სახსრის არეში, ავთვისებიანი ტრასფორმაცია 10-15%-შია აღწერილი. სინოვიალური ქონდროსარკომა, რომელიც სინოვიალური ქონდრომატოზის საფუძველზე განვითარდა, ავლენს FN1-ACVR2A და ACVR2A-FN1 შერწყმულ გენებს. აღწერილია მე-6 ქრომოსომის ანომალიები და FGF3-სა და FGF9-ს შესაძლო მონაწილეობა.

ენქონდრომატოზები ბავშვთა ასაკში მანიფესტირდება და შეიძლება იყოს გრძელი ძვლების დისპროპორციული ზრდის და პათოლოგიური მოტეხილობების მიზეზი, ენქონდრომატოზის საფუძველზე ზრდასრულობის ასაკში შეიძლება განვითარდეს მეორადი ქონდროსარკომა. ენქონდრომატოზების რამდენიმე ფორმა არსებობს, მათგან ზოგიერთი გენეტიკურ საფუძველს ატარებს. ოლიერის დაავადება მრავლობითი ენქონდრომის ყველაზე ხშირი ფორმაა და ატარებს IDH1 (98%) ან IDH2 (2%) ჰეტეროზიგოტულ სომატურ მუტაციებს. თუ ენქონდრომატოზი კომბინირებულია კანის, რბილი ქსოვილებისა და ორგანოების მრავლობით ჰემანგიომასთან, ადგილი აქვს მაფუცის სინდრომს.

არაკონვენციური ხრტილოვანი სიმსივნეები

ქონდრომიქსოიდური ფიბრომა ძვლის სიმსივნეების 1%-მდე შეადგენს და კეთილთვისებიანი ბუნება აქვს, გვხვდება გრძელი ძვლების მეტაფიზებში, ავლენს ფსევდოლობულურად განლაგებულ ქონდროიდული, მიქსოიდური და ფიბროზული ქსოვილების კომპონენტებს, ახასიათებს ატიპიები, თუმცა ლიტერატურაში გაავთვისებიანების შემთხვევა აღწერილი არ არის. 6q24 ქრომოსომაზე არსებული გლუტამატის რეცეპტორის გენი (glutamate receptor gene - GRM1) შემთხვევათა 90%-ზეა პასუხისმგებელი, თუმცა დიაგნოსტიკური ანტისხეული ხელმისაწვდომი არ არის.

ნათელუჯრედოვანი ქონდროსარკომა დაბალი ხარისხის ნეოპლაზიაა, რომელიც ეპიფიზებში მდებარეობს, მისი გენეტიკური ეტიოპათოგენეზი ჯერ კიდევ შეუსწავლელია, ამ დროისათვის მიმდინარეობს 3.3 p.K36M ჰისტონის სიხშირისა და როლის შესწავლა, რომელიც მაღალსპეციფიურ მამოძრავებელ მუტაციად შეიძლება მოგვევლინოს. Rb სასიგნალო გზის დარღვევის როლი აღმოჩენილია ამ სარკომების 95%-ში. არ ახასიათებს IDH1 და IDH2 მუტაციები.

მეზენქიმური ქონდროსარკომა ძვალსა და რბილ ქსოვილებში გვხვდება და ბიფაზურ მორფოლოგიას ავლენს, მათ შორის ქონდრო-ოსეოზურ და წვრილი, ლურჯი, მრგვალი უჯრედების კომპონენტს. ამ უკანასკნელის გამო დიფერენციალური დიაგნოზი საჭიროა იუინგის სარკომასთან. HEY1-NCOA2 შერწყმული გენი, რომელიც HEY1 მე-4 ეგზონისა და NCOA2 მე-13 ეგზონის შერწყმის შედეგია, ამ სიმსივნისათვის მაღალი სპეციფიურობით გამოირჩევა და არ ახასიათებს სხვა ქონდროსარკომებსა და იუინგის სარკომას.

ბავშვთა და მოზარდთა სიმსივნეები

ბავშვთა ასაკის სიმსივნეები დაავადებათა ფართო ჯგუფს მოიცავს. მიუხედავად იმისა, რომ ისინი წარმოადგენენ ადამიანის სიმსივნეთა მცირე პროცენტს, თავიანთი მნიშვნელობით მოწინავე ადგილი უჭირავთ. ამის მიზეზი მრავალი სამედიცინო, ეთიკური და საზოგადოებრივი ასპექტია. ამ სფეროში მრავალი ინფორმაცია დაგროვდა, რამაც საგრძნობლად გააუმჯობესა პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა და მისი ხარისხი.

ბავშვთა სხვადასხვა ასაკობრივი კატეგორიებისათვის სხვადასხვა სიმსივნეებია დამახასიათებელი. თანდაყოლილ სიმსივნეებში, რომლებიც დაბადებისთანავე და სიცოცხლის პირველ კვირებში ვლინდება, ტერატომები ჭარბობს. ყველაზე ხშირი თანდაყოლილი ავთვისებიანი სიმსივნეა ნეირობლასტომა. ძუძუთა და სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში გვხვდება ჰემატოპოეზის პრეკურსორული არადიფერენცირებული სიმსივნეები (ყველაზე ხშირად მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია), ასევე ცენტრალური და სიმპათეტიკური ნერვული სისტემის სიმსივნეები. ამ ასაკში ვხვდებით ასევე ყველაზე ხშირად თირკმლის, ღვიძლის და თვალის ემბრიონულ სიმსივნეებს. სარკომებიდან ყველაზე ხშირია ემბრიონული რაბდომიოსარკომა.

უფროსი ასაკის ბავშვებში ხშირია ლიმფომები - ტიპურია ბურკიტის ლიმფომა, ანაპლაზიური დიდუჯრედოვანი ALK პოზიტიური ლიმფომა და ჰოჯკინის ლიმფომა. გვხვდება სხვა ჰემატოლიმფოიდური სიმსივნეებიც კლებადი თანამიმდევრობით: მწვავე მიელოიდური ლეიკემია, B და L რიგის მწვავე ლიმფოციტური/ლიმფობლასტური ლეიკემიები, გვიან ასაკში არაჰოჯკინის ლიმფომაც.

მომწიფების ასაკში იმატებს რბილი ქსოვილებისა და ძვლის სხვადასხვა სიმსივნეები, ავთვისებიანი სიმსივნეებიდან ხშირია ალვეოლური რაბდომიოსარკომა, იუნგის სარკომა და ოსტეოსარკომა. ამავე ასაკში მოგვიანებით გვხვდება ზოგიერთი ზრდასრულთა ასაკისათვის დამახასიათებელი სიმსივნეც, როგორცაა ფარისებრი ჯირკვლის, ღვიძლის, ნაზოფარინგის კარცინომები.

რბილი ქსოვილების სიმსივნეები

ეს ჯგუფი დიდი და მრავალფეროვანია და მოიცავს როგორც კეთილთვისებიან ხშირ სიმსივნეებს (მაგალითად ჰემანგიომებს), ასევე გარდამავალი ბიოლოგიური ქცევის ლოკალურად აგრესიულ სიმსივნეებს (ფიბრომატოზები) და სარკომებს. სარკომებს სხვადასხვა ბიოლოგიური თვისებები აქვთ, ზოგიერთი, მაგალითად ინფანტილური ფიბროსარკომა იშვიათად მეტასტაზირებს, ალვეოლური რაბდომიოსარკომა კი მაღალი აგრესიულობით გამოირჩევა.

რაბდომიოსარკომა. რაბდომიოსარკომები ბავშვთა ასაკის სარკომების 60%-ს შეადგენს. ისინი კლინიკური, ჰისტოლოგიური და ბიოლოგიური თვისებებით განსხვავდებიან და იყოფიან სხვადასხვა ტიპებად და ვარიანტებად: ემბრიონული (კონვენციური, ბოტროიდული), ალვეოლური, თითისტარისებრი/სკლეროზული და პლეომორფული. ჩამოთლილთა განსხვავება და სწორი დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია პროგნოზისა და მკურნალობის ტაქტიკისათვის. ემბრიონული რაბ-

დომიოსარკომები (ERMS) ვლინდება ძუძუთა ასაკიდან სკოლამდე-ლი ასაკის ბავშვებში. ეს სიმსივნეები, რომლებიც კუნთოვანი ქსოვილისგან ხშირად არც წარმოსდგებიან, გვხვდებიან იმ ადგილებშიც კი, სადაც განივზოლიანი კუნთოვანი ქსოვილი ფიზიოლოგიურად არ გვხვდება. ამიტომ ითვლება რომ ეს სიმსივნეები აღმოცენდება პრიმიტიული მეზენქიმური უჯრედისაგან, რომელთაც აქვთ განივზოლიანი კუნთოვანი ქსოვილის მიმართულებით დიფერენცირების უნარი. ხშირი ლოკალიზაციაა უროგენიტალური სისტემა, კერძოდ შარდის ბუშტი, პროსტატა, საშო ან საშვილოსნოს ყელი, პარანაზალური წიაღები, პირხახა, თვალბუდე, რეტროპერიტონეუმი, ტანისა და კიდურების რბილი ქსოვილები, იშვიათად ხორხი, შუა ყური და სასმენი მილი, სანაღვლე გზები. კლინიკურად ეს სიმსივნეები ვლინდება წანაზარდისა თუ მასის სახით, რომელიც ახდენს ადგილობრივ ობსტრუქციას და/ან ორგანოთა ფუნქციის ალტერაციას. ხშირად აქვთ პოლიპოიდური სტრუქტურა და მოგვაგონებენ ყურძნის ფორმას, აქედან მომდინარეობს ტერმინი ბოტროიდული ბერძნული სიტყვიდან botrydes, რაც ყურძენს ნიშნავს.

ალვეოლური რაბდომიოსარკომები სკოლის ასაკისა და უფროს ბავშვებში გვხვდება. დამახასიათებელია კიდურების, ორბიტის, ტანის, პერიტონეუმისა და სხვა მდებარეობის რბილი ქსოვილებისათვის და კავშირშია განივზოლიან კუნთოვან ქსოვილთან.

თითისტარისებური/სკლეროზული ფორმა გვხვდება როგორც ბავშვებში, ისე მოზრდილებში. ბავშვებში ძირითადად ლოკალიზებულია პარატესტიკულურ ქსოვილში, ზრდასრულებში კი თავისა და კისრის ღრმა რბილ ქსოვილებში. ეს ორი უკანასკნელი ფორმა მაკროსკოპულად თევზის ხორცს მოგვაგონებს.

მიკროსკოპულად ERMS შედგება სხვადასხვაგვარი სიმჭიდროვით განლაგებული, მომრგვალო, ოვოიდური ან წაგრძელებული უჯრედებისაგან, მცირე რაოდენობის ფაშარი ინტერსტიციული ქსოვილით.

სიმსივნური უჯრედების ნაწილი დიფერენცირდება რაბდომიობლასტური მიმართულებით, თავკომბლასებური ან ობობას მსგავსი ფორმა აქვს და შეიცავს განივზოლიანი კუნთისთვის დამახასიათებელ ფილამენტებს. ARMS ძირითადად მომრგვალო მცირე ან საშუალო ზომის უჯრედებით ხასიათდება. უჯრედების ნაწილი განლაგებული არიან ფიბროვასკულური სტრომის გარშემო, ნაწილი კი, უფრო მეტად დიფერენცირებული, მათ შორის. ეს კომპონენტები ერთად ფსევდოალვეოლურ, ეპითელის მსგავს მორფოლოგიას იძენენ, აქედან დამკვიდრდა ტერმინი ალვეოლური სარკომა. V/SRMS ხასიათდება მოგრძო, ფასციკულური წყობის უჯრედებით, მათგან ზოგიერთს შეიძლება ჰქონდეს რაბდომიობლასტური თვისებები. უჯრედგარე მატრიქსი ჰი-ალინიზებული ან მიქსოიდურია.

რაბდომიოსარკომები იმუნოჰისტოქიმიის გარეშე რთულად სადიაგნოსტიკო სიმსივნეებია. აუცილებელია კუნთის მიმართ სპეციფიური სხვადასხვა მარკერის გამოყენება, როგორცაა მიოგენური ტრანსკრიპციული ფაქტორები (myoD1, myogenin), კონტრაქტილური (actin, tropomyosin) ან ციტოსკელეტური (desmin) ცილები.

ემბრიონულ რაბდომიოსაკომებს რომელთაც არ აქვთ ჩანასახოვან უჯრედში მუტაციური ტვირთი, შეიძლება ჰქონდეთ კომპლექსური გენეტიკური ცვლილებები, რომელთა დადასტურებაც მნიშვნელოვანია. ARMS-სათვის დამახასიათებელია ტიპური გენური გადაადგილებები, რომელშიც ყველაზე ხშირად PAX3, ასევე PAX7 და FOXO1 მონაწილეობს t(2;13)(q35;q14) და t(1;13)(p36;q14) ტრანსლოკაციების პირობებში. წარმოქმნილი ქიმერული ცილები მაღალი ონკოგენური პოტენციალის მქონე ტრანსკრიპციის აქტივატორები არიან. შემთხვევათა მეოთხედში ეს ტრანსლოკაციები არ გვხვდება, თუმცა პოზიტიურობის შემთხვევაში, მათი განმეორებითი შეფასება დაავადების მონიტორინგისათვის გამოიყენება. V/SRMS -ში ხშირად გვხვდება myoD1-ს მუტაცია, ის პროლიფერაციული აქტივობის დამთრგუნველი გენის ტრანსკრიპციულ ფაქტორს აკოდირებს. პროგნოზულად

ნაკლებად კეთილსაიმედოა ARMS, რომელშიც PAX3-FOXO1 შერწყმული გენი გვხვდება, ასეთ პაციენტთა 5-წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა 50%-ზე ოდნავ მეტია.

ფიბრობლასტური და მიოფიბრობლასტური სიმსივნეები და სხვა რბილი ქსოვილების სიმსივნეები

ეს სიმსივნეები ბავშვთა ასაკისათვის ხშირია, ასევე დამახასიათებელია შერეული ლიპომატოზური სიმსივნეები. ყველაზე ხშირი ლიპომატოზური სიმსივნეა ლიპობლასტომა.

ინფანტილური ფიბრომატოზი იშვიათი ფიბრობლასტური და მიოფიბრობლასტური ბიფაზური პროცესია რომელიც წარმოსდგება ძირითადად თავისა და კისრის კუნთოვან აპონევროზული ქსოვილიდან. მაკროსკოპულად მკვრივი, ინფილტრაციულად მზარდი მასაა რომლის სრული რეზექცია რთულია და ამიტომ რეციდივიც ხშირია. მულტიცენტრული დაზიანების შემთხვევაში საქმე გვაქვს მიოფიბრომატოზთან. ამ დროს რბილი ქსოვილების გარდა ზიანდება მაგალითად, ფილტვის ან ძვლოვანი ქსოვილიც.

ინფანტილური ფიბროსარკომა ბავშვთა სარკომების 10%-ს შეადგენს. გვხვდება როგორც ახალშობილებში, ისე ორ წლამდე ასაკის ბავშვებში. ხშირი ლოკალიზაციაა კიდურების, ტანის, თავისა და კისრის ზედაპირული და ღრმა რბილი ქსოვილები. მაკროსკოპულად ეს სიმსივნეები სწრაფად მზარდია, აჭარბებს 10 სანტიმეტრსაც, ხშირად ახასიათებს ნეკროზი და ჰემორაგიები. მიკროსკოპულად სიმსივნე შედგება უმწიფარი თითისტარისებური უჯრედების კონებისაგან, ატიპია ნაკლებად შესამჩნევია, თუმცა ძალზე მაღალია მიტოზური აქტივობა. მოლეკულური მახასიათებელია შერწყმული გენი ETV6-NTRK3. NTRK3 აკოდირებს ცილას რომელსაც თიროზინკინაზური აქტივობა აქვს, ქიმერული ცილა კონსტიტუციურად აქტიურია და აქვს სიმსივნური

ტრანსფორმაციის ეფექტი. იგივე შერწყმული გენი ახასიათებს ასევე მეზობლასტურ ნეფრომას, ორივე სიმსივნეს მსგავსი მიკროსკოპული სურათი აქვთ. ციტოგენეტიკური საფუძველია ტრანსლოკაცია t(12;15) (p13;q26). სიმსივნე ლოკალურად აგრესიულია, რეციდივირებს, თუმცა ნაკლებად მეტასტაზირებს. კარგად პასუხობს ქიმიოთერაპიას. პროგნოზი ძირითადად კეთილსაიმედოა, აღწერილია სპონტანური რეგრესიის შემთხვევებიც.

ანთებითი მიოფიბრობლასტური სიმსივნე (Inflammatory myofibroblastic tumor - IMT). ამ სიმსივნეთა ტიპური შემადგენელია მიოფიბრობლასტური უჯრედები და შესამჩნევი ან დომინანტური ანთებითი ინფილტრატი. საშუალო ასაკია 10 წელი. ლოკალიზაცია სხვადასხვაგვარია და მოიცავს ვისცერალურ და რბილქსოვილოვან სტრუქტურებს, ვისცერალური ტოპოგრაფიიდან ყველაზე ხშირია ფილტვი და შუასაყარი, ნაკლებად გასტროინტესტინური ტრაქტი და შარდის ბუშტი. რბილი ქსოვილებიდან ხშირია მეზენტერიუმში, ომენტუმში, რეტროპერიტონეუმსა და მუცლის კედელზე. სიმპტომები ძირითადად ორგანოსპეციფიურია, თუმცა ხშირია ასევე არასპეციფიური სიმპტომატიკაც, როგორცაა B-სიმპტომები (ცხელება, განვითარებაში ჩამორჩენა, დაღლილობა, წონის კარგვა, ანემია, თრომბოციტოზი და პოლიკლონური ჰიპერგამაგლობულინემია). სიმსივნის ექსტირპაციის შემდეგ ეს სიმპტომები ქრება.

მაკროსკოპულად სიმსივნე შემოსაზღვრული, მკვრივი კონსისტენციის სოლიტარული მასაა საშუალო სიდიდით 5-6 სმ, დიდი 15-20 სმ-ის სიმსივნეებში ხშირია ჰემორაგია, ნეკროზი და კალციფიკაცია. მიკროსკოპულად, მიუხედავად რამდენიმე ვარიაციისა, ძირითადად გვხვდება მიოფიბრობლასტების კონები და შესამჩნევი, ხშირად დომინანტური ანთებითი ინფილტრატი რომელიც შედგება პლაზმოციტების, ლიმფოციტების, ეოზინოფილებისა და მაკროფაგებისაგან. ხანდახან ჭარბობს ახლადწარმოქმნილი შემაერთებელი ქსოვილი. ატიპია იშვიათია, მიტოზები ხშირია. იმუნოჰისტოქიმიურად მი-

ოფიბრობლასტებში ვლინდება აქტინის ფილამენტები და 70%-ში ALK პროტეინი. ის თიროზინკინაზაა რომელიც de novo ექსპრესირდება სხვადასხვა შერწყმული გენების ტრანსკრიპციული მოქმედების შედეგად. ანთებითი მიოფიბრობლასტური სიმსივნისათვის ALK-ის 10-ზე მეტი გენური პარტნიორია ცნობილი, თუმცა ამ ჯგუფში თითქმის არ გვხვდება ანაპლაზიური დიდუჯრედოვანი ლიმფომისათვის დამახასიათებელი NPM-ALK კომბინაცია. დაავადების პროგნოზი ძირითადად კეთილსაიმედოა, სრული ექსციზია გადამწყვეტია.

ლიპობლასტომა

ლიპობლასტომა ძუძუთა და 3 წლამდე ასაკის ბავშვებისთვის ტიპური სიმსივნეა. ყველაზე ხშირია კიდურებზე, იშვიათია თავისა და კისრის, ასევე სკროტუმის, შუასაყარის, მუცლის ღრუსა და რეტროპერიტონეუმის რბილ ქსოვილებში. ლოკალიზაცია ძირითადად ზედაპირულია, სიმსივნე სოლიტარული და შემოსაზღვრულია, თუმცა იშვიათად ინფილტრაციული და დიფუზურია და ლიპობლასტომატოზის სახელითაა ცნობილი. შუასაყარისა და რეტროპერიტონეუმის სიმსივნეები დიდ ზომებსაც აღწევს. მიკროსკოპულად დომინირებს ლობულურად განლაგებული ცხიმოვანი ქსოვილი, რომელსაც შეადგენს დიფერენციაციის სხვადასხვა საფეხურზე მყოფი, სხვადასხვა დოზით უმწიფარი ვარსკვლავისებური ან თითისტარისებური ადიპოციტები, მრავალვაკუოლიანი და ბეჭდისებური ლიპობლასტები. დიფერენცირებული ადიპოციტები უფრო ცეტრალურ ნაწილშია, ლობულებს ქმნის ფიბროვასკულური სტრომა, იგი შეიძლება მიქსოიდური ან ქონდროიდური იყოს. ატიპია ნაკლებად შესამჩნევია, მიტოზები ხშირია. სიმსივნე ძალიან გავს მიქსოიდურ ლიპოსარკომას, განსხვავებისათვის საჭიროა გენეტიკური ანალიზი რომელიც გამოავლენს ცვლილებას 8q12.1-ზე. აქ კოდირდება ტრანსკრიპციის ფაქტორის მავოდირებელი გენი PLAG1. იგი ერწყმის სხვა გენებს (HAS2 და COL1A2),

რაც იწვევს PLAG1-ის კონსტიტუციურ აქტივაციას. პროგნოზი ძირითადად კეთილსამედოა, სრული ექსციზია გადამწყვეტია.

რაბდომიომები

ეს იშვიათი კეთილთვისებიანი განივზოლიანი კუნთოვანი ქსოვილის სიმსივნეებია, გვხვდება კარდიალური და ექსტრაკარდიალური ფორმები. გულის რაბდომიომა ჰამარტოგენულ წარმონაქმნად ითვლება და შემთხვევათა 90%-ში ტუბეროზულ სკლეროზთან ასოცირდება. დიაგნოსტიკა მუცლადყოფნის პერიოდში ან დაბადების შემდგომ მალევე ხდება. კლინიკურად ვლინდება გულის უკმარისობით, არითმიებითა და ჰიდროპსით. მაკროსკოპულად მკვრივი, რამდენიმე მილიმეტრიანი/სანტიმეტრიანი სიმსივნე ლოკალიზებულია მარცხენა პარკუჭში ან პარკუჭთაშუა ძგიდეში. მიკროსკოპულად ვნახულობთ დიდ უჯრედებს მოცულობითი ვაკუოლიზებული ციტოპლაზმით, რომელიც მდიდარია გლიკოგენით. ციტოპლაზმა დაყოფილია თხელი ძგიდეებით და მოგვაგონებს ობობას, ამიტომ ამ უჯრედებს ობობასმაგვარ უჯრედებს უწოდებენ. პროგნოზი დამოკიდებულია ტუბეროზული სკლეროზის მიმდინარეობაზე, ხშირად რეზექცია საკმარისია, აღწერილია სპონტანური რეგრესიაც. ფეტალური რაბდომიომა ახალშობილებსა და 4 წლამდე ბავშვებში გვხვდება და ლოკალიზებულია პირის ღრუში (ენა, რბილი სასა), ცხვირხახაში, ორბიტასა და გარეთა სასმენ მილში. პროგნოზი კარგია.

ბავშვთა ასაკისა და ზრდასრულობის ასაკის რბილი ქსოვილების სიმსივნეებს შორის უნდა ვახსენოთ აგრეთვე ექსტრასკელეტური იუინგის სარკომა, ე.წ. არადიფერენცირებული მრგვალუჯრედოვანი სარკომები რომლებიც ძალიან გავს ზემოთ აღწერილ სიმსივნეებს თუმცა მათგან განსხვავდება მოლეკულური პროფილით, ასევე სინოვიური სარკომა და მრგვალუჯრედოვანი დესმოპლაზიური სიმსივნე. სხვა სარკომები ბავშვებში ძალზე იშვიათია.

მრგვალუჯრედოვანი დესმოპლაზიური სიმსივნე (desmoplastic small round cell tumor - DSRCT) პრიმიტიული მრგვალუჯრედოვანი სიმსივნეა. დამახასიათებელია მეორე დეცენიუმისა და ნაკლებად ზრდასრულებისთვისაც, მედიანური ასაკია 20 წელი. ხშირი ლოკალიზაციაა სეროზული ღრუები, განსაკუთრებით მუცლის ღრუ. DSRCT მოცულობითი სიმსივნეა, ხშირად აჭარბებს 10 სმ-ს, აქვს მკვრივი კონსისტენცია შემაერთებელი ქსოვილის არსებობის გამო, ახასიათებს ნეკროზები და სისხლდენა. როგორც სახელწოდებიდან გამომდინარეობს, სიმსივნე შედგება მცირე და საშუალო ზომის მრგვალი უჯრედებისაგან რომელთაც აქვთ მრგვალი ჰიპერქრომული ბირთვები და მცირე ზომის ციტოპლაზმა, ხშირია მიტოზები. ამ სიმსივნეს მრავალფეროვანი იმუნოპროფილი აქვს, ავლენს პოზიტიურობას როგორც ეპითელური (კერატინები, ეპითელური მემბრანული ანტიგენი), ასევე მეზენქიმური (ვიმენტინი, დესმინი პერინუკლეარული წერტილოვანი პოზიტიურობით) მარკერების მიმართ, ავლენს WT1 მარკერის ბირთვულ პოზიტიურობას, სხვადასხვაგვარად პოზიტიურია ნეიროენდოკრინული/ნეიროგენული მარკერები (ქრომოგრანინი, სინაპტოფიზინი, S100 ცილა, CD56). დამახასიათებელი გენეტიკური ცვლილებაა t(11;22) (p13;q12) რომელიც საფუძვლად უდევს EWSR1-WT1 შერწყმული გენის წარმოშობას. ქიმურული პროტეინი ტრანსკრიპციული აქტივობით ხასიათდება. DSRCT აგრესიული სიმსივნეა. პაციენტთა მცირე ნაწილი ცოცხლობს 2 წელზე მეტ ხანს. ლოკალური აგრესიულობა მაღალია, მეტასტაზირების უნართან შედარებით. მკურნალობა მოიცავს ქირურგიული რეზექციისა და კომპლექსური ქიმიოთერაპიის კომბინაციას.

ნეირობლასტური სიმსივნეები

ეს ჯგუფი მოიცავს სიმპათეტიკური ნერვული სისტემისაგან მომდინარე სიმსივნეებს, რომელშიც შედის კეთოლთვისებიანი სახეობები

(განგლიონეირომა) და ძალზე აგრესიული, დღეისათვის ჯერ კიდევ უკურნებელი სიმსივნეები (ნეირობლასტომა, განგლიონეირობლასტომა).

ნეირობლასტომა

ნეირობლასტომა ნერვული ფირფიტიდან მიღებული იმ პრიმიტიული უჯრედებისაგან ვითარდება, რომლებიც დასაბამს აძლევენ სიმპათეტიური განგლიებისა და თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის უჯრედებს. ის სიმპათეტიკური ნერვული სისტემის არადიფერენცირებული სიმსივნეა და ყველაზე ხშირი ექსტრაკრანიალური სოლიდური სიმსივნეა ბავშვებში. დიაგნოზის საშუალო ასაკი 2-5 წელია. შემთხვევათა ნაწილი პრენატალურ პერიოდშიც გვხვდება. ძირითადი ლოკალიზაცია რეტროპერიტონეუმია, 40%-ში თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრე, 25%-ში მუცლის ღრუ, უფრო ნაკლებად გულმკერდის, კისრისა და მენჯის არე. შემთხვევათა 1%-ში დიაგნოზი მეტასტაზურ სიმსივნეზე ისმება და პირველადი სიმსივნის კერა უცნობია.

ნეირობლასტომა დიდი ზომის, 6-10 ან მეტი სმ ზომის რბილი კონსისტენციის, ხშირად ძლიერად სისხლმდენი სიმსივნეა. მცირე სიმსივნეები შემოსაზღვრულია, დიდი ინფილტრაციული ზრდით ხასიათდება. სიმსივნეში ხშირია კალციფიკაციები. დიაგნოზის დრო ხშირია ლიმფური კვანძების მეტასტაზები. პარავერტებრალური ლოკალიზაციის სიმსივნეებს ახასიათებს ზურგის ტვინის არხში ჩაზრდა და ინტრადურული კომპონენტის განვითარება. დიფერენციაციის ხარისხის მიხედვით არჩევენ არადიფერენცირებულ, დაბალდიფერენცირებულ და დიფერენცირებად ნეირობლასტომას. არადიფერენცირებული ვარიანტი ხასიათდება მრგვალი ბლასტების არსებობით, რომელთა გარჩევა სხვა ბავშვათა ასაკის მრგვალუჯრედოვანი სიმსივნეთა პოპულაციისგან იმუნოჰისტოქიმიის გარეშე შეუძლებელია. ამ უჯრედებს მრგვალი ჰიპერქრომული ბირთვები და მინიმალური ციტოპლაზმა

აქვთ, მაღალია მიტოზური აქტივობაც. იმუნოჰისტოქიმიით საჭიროა ნეიროსეკრეციული გრანულების არსებობის დადასტურება ციტოპლაზმაში ისეთი მარკერებით, როგორცაა ქრომოგრანინი, სინაპტოფიზინი, PGP9.5 ცილა ან PHOX2B- აუტონომიური ნერვული სისტემის უჯრედების ბირთვული ტრანსკრიპციის ფაქტორი. დაბალდიფერენცირებულ ნეირობლასტომას ახასიათებს ნეირობლასტების მომწიფების ნიშნები და ნაზი ფიბრილარული ეოზინოფილური წანაზარდე- ბი რასაც ნეუროფილი ეწოდება. ნეუროფილის გარშემო ლაგდებიან ნეირობლასტები და ქმნიან როზეტებს, რომელსაც ჰომერ-ვრაითის (Homer Wright) როზეტები ეწოდებათ. დიფერენცირებადი ნეირობლასტომა შედგება უფრო დიფერენცირებული უჯრედებისაგან, მათი რიცხვიც მეტია (განგლიური უჯრედები შეადგენს სიმსივნური მასის 5%-ზე მეტს). განგლიონეირობლასტომა მეტად დიფერენცირებული ბიფაზური სიმსივნეა და შედგება მომწიფებული განგლიონეირომისა (სიმსივნური მასის 50%ზე მეტი) და ნეირობლასტომური კომპონენტებისაგან.

კლინიკურად ასეთ ბავშვებს აქვთ არასპეციფიური სიმპტომები, ზრდა-განვითარებაში ჩამორჩენა, ანემია, სახსრების ტკივილი, მაღალი წნევა და ფალარათი რაც კატექოლამინებისა და ვაზოაქტიური პეპტიდის პროდუქციის შედეგია. კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მეტასტაზებში სისხლდენის შედეგად ჩნდება მოლურჯო კვანძები, რომელსაც მოცვის ნამცხვრის შესახედაობა აქვს და ლიტერატურაში „blueberry muffin baby“ ეწოდება. დიდი მუცელი შეიძლება ღვიძლის მეტასტაზის შედეგი იყოს. მიმდინარეობა რთულია, ხშირია ჰემატოგენური მეტასტაზები ძვლებში, ძვლის ტვინში. აღწერილია სპონტანური რეგრესიის შემთხვევებიც მცირე ასაკში. პროგნოზულად არაკეთილსამედოა არადიფერენცირებული ჰისტოლოგიური ტიპი, გენერალიზებული დაავადება და 5 წელზე მაღალი ასაკი. გენეტიკური რისკ ფაქტორია MYCN (N-MYC) გენის ამპლიფიკაცია, რომელიც 2p24.3 ქრომოსომა-ზე მდებარეობს და აკოდირებს ტრანსკრიპციის ფაქტორს, რომელიც

პირდაპირ კავშირშია სიმსივნურ ტრანსფორმაციასთან. ეს ამპლიფიკაცია იწვევს ონკოგენის ასლების 40-300-ჯერადმატებას. პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს ასევე დნმ-ის პლოიდურობას, დიპლოიდია და ტეტრაპლოიდია არაკეთილსაიმედოა, პოლიპლოიდია კი კარგ პროგნოზულ ნიშნად ითვლება. ძალიან ცუდი პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს 1p36 და 11q ქრომოსომების ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვას, ასევე 17q დაგროვებით მუტაციას და TrkB/BDNF გენის ექსპრესიას. პროგნოზული კატეგორიების მიხედვით პაციენტების მკურნალობა სხვადასხვაგვარია, დაკვირვებიდან მაღალი დოზების ქიმიოთერაპიამდე, ასევე გამოიყენება რადიოთერაპია, ბიოლოგიური თერაპია და ძვლის ტვინის ტრანსპლანტაცია. დაბალი რისკის პაციენტების განკურნება 95%-შია შესაძლებელი, მაღალი რისკის პაციენტებში 40%-ში.

თირკმლის სიმსივნეები

ბავშვთა ასაკის თირკმლის სიმსივნეები 3%-ს შეადგენს და ძირითადად ემბრიონული და სარკომატოიდური სიმსივნეებითაა წარმოდგენილი. ყველაზე ხშირია **ნეფრობლასტომა** რომელსაც ვილმსის სიმსივნესაც უწოდებენ. საშუალო ასაკი 3 წელია. იშვიათია ძუძუთა ბავშვებსა და 10 წელზე ზემოთ, ძალიან იშვიათია ზრდასრულებში. დაავადება ძირითადად სპორადულია, 10%-ში განვითარების სხვადასხვა კომპლექსური ანომალიის ნაწილია. ასეთია მაგალითად WAGR სინდრომი, რომელიც მოიცავს ვილმსის სიმსივნეს, ანირიდიას, გენიტოურინარული ტრაქტის ანომალიასა და მენტალურ რეტარდაციას. ბექვის-ვიდმანის (Beckwith-Wiedmann) სინდრომის დროს ვილმსის სიმსივნესთან ერთად გვხვდება ჰემიჰიპერტროფია, მაკროგლოსია, ომფალოცელე და ვისცერომეგალია. შეთხვევათა 4%-ში ნეფრობლასტომა ორმხრივია. ცნობილია ექსტრარენალური ლოკალიზაციაც რეტროპერიტონეუმსა და სათესლე ბაგირაკში.

მაკროსკოპულად გვხვდება ძირითადად ერთი, ნაკლებად მრავლობითი, 8-15 სმ სიდიდის, შემოსაზღვრული სიმსივნური კვანძი. აქვს თირკმლის ვენაში ჩაზრდის ტენდენცია, მეზობელი ქსოვილის ატროფიით. მიკროსკოპულად სიმსივნეს მორევისებურად განლაგებული გამოხატული მეზენქიმური კომპონენტი აქვს, ხშირია ცისტები, სისხლდენა და ნეკროზი. გარდა მეზენქიმური კომპონენტისა ნეფრობლასტომა შედგება არადიფერენცირებული ბლასტემისა და დიფერენცირება-დი ეპითელური სტრუქტურებისაგან. ასეთი სიმსივნე ტრიფაზურია, თუმცა არსებობს ბიფაზური და მონოფაზური შემთხვევებიც. ბლასტემური უჯრედები მცირე ზომის მჭიდროდ შეჯგუფული მრგვალი ელემენტებია, ბირთვის ნაზი ქრომატინითა და შეუმჩნეველი ბირთვაკებით. ციტოპლაზმა მცირე ზომისაა, მიტოზები ხშირია. ეპითელური კომპონენტი ნაკლებად ან კარგად დიფერენცირებული შეიძლება იყოს პრიმიტიული ან ეპითელით ამოფენილი ტუბულური სტრუქტურებით. მეზენქიმური კომპონენტი მიქსოიდური ან ფიბრობლასტურია, შეიძლება სხვადასხვა მიმართულებით დიფერენციაცია, გვხვდება რაბდომიობლასტები, ცხიმოვანი ქსოვილი, ხრტილი, ძვალი, განვლიური უჯრედები ან ნეიროგლია. ასეთი სიმსივნე ტერატომას ემსგავსება და ტერატოიდული ნეფრობლასტომა ეწოდება. არ წარმოადგენს ტერატომას.

ნეფრობლასტომა ხშირად ასოცირდება ნეფროგენული რეზიდუალური ქსოვილის არსებობასთან, ისინი პრეკანცეროზულ პოტენციალს ატარებენ. ნეფრობლასტომის გენეტიკური საფუძველია WT1 გენის დელეცია ან წერტილოვანი მუტაცია. ეს გენი მე-11 ქრომოსომაზე მდებარეობს (11p13). ეს ცვლილება განსაკუთრებით დამახასიათებელია WAGR სინდრომისათვის. ასეთ სიმსივნეებს გამოხატული მეზენქიმური კომპონენტი აქვთ რაბდომიობლასტების დომინირებით, ასოცირდებიან ნეფროგენულ რეზიდუალურ ქსოვილთან. WT1 მუტირებული სიმსივნეები ხშირად ავლენენ β -კატენინის მაკოდირებელი გენის CTNNB1-ის მუტაციას და შედეგად Wnt სასიგნალო გზის აქტივაციას.

ეპითელური ტიპის ნეფრობლასტომას ახასიათებს TRIM28 გენის მუტაცია.

ნეფრობლასტომა დიდ ზომებს აღწევს და ხშირად შესამჩნევი აბდომინალური მასაა. ხშირია ტკივილი, ჰემატურია, ჰიპერტენზია, ხანდახან ვლინდება როგორც მწვავე მუცელი. პროგნოზი დამოკიდებულია ჰისტოლოგიურ ტიპზე, უკეთესი პროგნოზი აქვთ ტრიფაზურ სიმსივნეებს, უარესი პროგნოზი აქვთ მაღალი კლინიკური სტადიის სიმსივნეებს ლოკალურად აგრესიული ზრდის ხასიათით რეტროპერიტონეუმის ცხიმოვან ქსოვილში და ანგიოინვაზიით, შემთხვევებს მეტასტაზებით ლიმფურ კვანძებში, ფილტვსა და ტვინში. მკურნალობა ქირურგიული რეზექცია და ქიმიოთერაპიაა. ნეფრობლასტომის ანაპლაზიური ვარიანტი და ბლასტემური კომპონენტის არსებობა ქემორეზისტენტულ შემთხვევებზე მიუთითებს. ანაპლაზიური ფორმა ხასიათდება TP53-ის მუტაციით.

თირკმლის სხვა შედარებით იშვიათი სიმსივნეებია: ცისტური ნეფრომა DICER1 (14q32.13) ტიპური მუტაციით, თირკმლის ნათელუჯრედოვანი სარკომა BCOR გენის ტანდემური რეპლიკაციით, თირკმლის რაბდოიდური სიმსივნე 22-ე ქრომოსომის ისეთი ანომალიებით, როგორცაა 22q11.2 -ის მონოსომია და დელეცია. ამ ქრომოსომაზეა ლოკალიზებული გენი SMARCB1/INI1, რომელიც INI1 ცილას აკოდირებს. ამ სიმსივნის სუპრესორი გენის მუტაცია ან დელეცია იწვევს INI1 ცილის ბირთვული ექსპრესიის დაკარგვას და მისი, როგორც ქრომატინის რემოდელაციაში მონაწილე მრავალპროტეინული კომპლექსის ფუნქციის დაკარგვას. ეს სიმსივნე აგრესიულია 80%-იანი სიკვდილობით. თირკმლის კარცინომა ბავშვთა ასაკში იშვიათია. დამახასიათებელი ტრანსლოკაციაა MITF/TFE რომელშიც დიდი წილი TFE3-ს (ქრომოსომა Xp11.2) ეკუთვნის. აღნიშნული გენები ერწყმიან სხვადასხვა გენებს, მაგალითად ASPL 17q25-ზე. ASPL-TFE3 ბავშვთა ასაკის თირკმლის სიმსივნეთა შორის ნანახი ყველაზე ხშირი მუტაციაა. შემდეგი სიმსივნე, მეზობლასტური ნეფრომა ყველაზე ხშირი თირკმლის სიმსივნეა მუ-

მუთა ბავშვებში. მის კლასიკურ და შერეულ ჰისტოლოგიურ ფორმებს მოლეკულურ გენეტიკური ცვლილებები არ ახასიათებს. უჯრედოვან ვარიანტში გვხვდება ETV6-NTRK3 შერწყმული გენი ტრანსლოკაციით t(12;15)(p13;q25). ეს ტრანსლოკაცია გვხვდება ინფანტილურ ფიბროსაკომაშიც და ამიტომ ეს ორი სიმსივნე მორფოლოგიურადაც მსგავსია.

თვალის სიმსივნეები

ბავშვებში თვალის სიმსივნეებიდან ხშირია კეთილთვისებიანი მელანოციტური სიმსივნეები, მაგალითად კონიუნქტივის ნევუსი, იშვითია თვალის მელანომა.

რეტინობლასტომა ყველაზე მნიშვნელოვანი და ხშირი ბავშვთა ასაკის თვალის სიმსივნეა. Rb (13q14) გენის ჩანასახოვანი ხაზის თუ შეძენილი სომატური მუტაციისა და დელეციის მიხედვით არსებობს თანდაყოლილი და შეძენილი ფორმები. სპორადული ფორმები უფრო ხშირია (60%), საშუალო ასაკი 3 წელია, ასეთი სიმსივნეები ცალმხრივია. თანდაყოლილი ვარიანტისათვის საშუალო ასაკი 1,5 წელია. მათთვის უფრო ხშირად დამახასიათებელია ორმხრივი სინქრონული ან მეტაქრონული დაზიანება, შეიძლება კომბინირებული იყოს პინეალობლასტომასთან (ეპიფიზის ანალოგიური სიმსივნე), ამ შემთხვევაში სიმსივნე ტრილატერალურია. საინტერესოა, რომ Rb გენის ჩანასახოვანი მუტაცია დე ნოვო ჩნდება, ოჯახური პოზიტიური ანამნეზი მხოლოდ 10-15%-ში დასტურდება.

ეს სიმსივნე ბადურიდან იზრდება და ვრცელდება ენდოფიტურად ბროლში ან ეგზოფიტურად ბადურის მიღმა ქოროიდეასა და სკლერაში. მიკროსკოპულად შედგება მცირე ზომის არადიფერენცირებული მრგვალი უჯრედებისაგან მაღალი მიტოზური და აპოპტოზური აქტივობით. ციტოპლაზმა მცირეა. უჯრედების ნაწილი დიფერენციაციის ნიშნებს ავლენს და ჭეშმარიტ როზეტებად ლაგდება, რომლის ცენტრ-

შიც მჟავე მუკოპოლისაქარიდებით სავსე პრიმიტიული სანათურებია (ფლექსნერ-ვინტერსტეინერის როზეტები). შესაძლოა ნეირობლასტომის მსგავსი ფსევდოროზეტების ფორმაციაც, რასაც ჰომერ-ვრაიტის როზეტები ეწოდება. უფრო დიფერენცირებული უჯრედები ავლენენ ფოტორეცეპტორების ნიშნებსაც. სიმსივნურ მასაში ხშირია ნეკროზი და კალციფიკაცია, შორსწასულ შემთხვევაში ხდება ოპტიკური ნერვისა და დაცხრილული ფირფიტის, შემდგომ კი ტვინის სტრუქტურების ინვაზიაც. კლინიკურად ვლინდება ლეიკოკორიით, რაც გუგაში მოთეთრო ნათებას ასახავს (კატის თვალი). პროგნოზი ენდოფიტური ზრდის შემთხვევაში კეთილსაიმედოა და 97%-იანი განკურნების შედეგი აქვს, ენდოფიტური ზრდა და მეზობელ სტრუქტურებში ინფილტრაცია პროგნოზს აუარესებს. რეტინობლასტომის გენის მუტაცია ზრდის სხვა სიმსივნეთა განვითარების რისკსაც, როგორცაა ოსტეოსარკომა, რბილი ქსოვილების სარკომა, მელანომა, ძუძუს კიბო და ჰოჯკინის ლიმფომა.

ღვიძლის სიმსივნეები

ღვიძლის სიმსივნეები ბავშვებში მრავალფეროვანი, თუმცა ძალზე იშვიათია. ყველაზე ხშირი ავთვისებიანი სიმსივნე ჰეპატობლასტომაა, ყველაზე ხშირი კეთილთვისებიანი სიმსივნე კი ჰემანგიომა.

ჰეპატობლასტომა

ჰეპატობლასტომა ტიპური ბავშვთა ასაკის იშვიათი სიმსივნეა, ყველაზე ხშირია 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში, შემთხვევათა უმრავლესობა 5 წლამდე ვლინდება. ბიჭები 2ჯერ უფრო მეტად ავადდებიან. ხშირია დღენაკლულ ბავშვებში. გვხვდება ძირითადად სპორადული შემთხვევები, შეიძლება შეგვხვდეს სხვადასხვა სინდრომის ფარგლებშიც (მაგ. ბექვის-ვიდმანის სინდრომი). ამ სიმსივნეს წინ არ უძღვის ღვიძლის სხვა დაავადება. უფრო ხშირად ვითარდება ღვიძლის მარჯვენა

წილში, საშ. ზომა 5-17 სმ-ია. მაკროსკოპულად სიმსივნეს მომრგვალო კვანძის ფორმა აქვს, დიფერენცირებული ვარიანტები ღვიძლის ქსოვილს ჰგავს, არადიფერენცირებული კი ხორცისმაგვარ მასას, მათში ხშირია ნეკროზი, ჰემორაგია, ნაღვლის შეგუბება. მიკროსკოპულად არჩევენ ეპითელურ და ეპითელურ-მეზენქიმურ ვარიანტებს, სადაც სიმსივნური ეპითელური კომპონენტი ჰგავს ფეტალურ ან ემბრიონულ ღვიძლის ქსოვილს. ფეტალური ჰეპატობლასტომა 60%-ს შეადგენს, შედგება ტრაბეკულებად განლაგებულ პატარა უჯრედებისაგან მინიმალური ატიპიით, თანამდევია ექსტრამედულური ჰემატოპოეზი. ემბრიონული ფორმა შედგება ფსევდოროზეტებად განლაგებული პრიმიტიული უჯრედებისაგან, მიტოზური აქტივობა მაღალია, ექტრამედულური ჰემატოპოეზი ნაკლებად დამახასიათებელია. ეპითელურ-მეზენქიმური ჰეპატობლასტომისთვის ეპითელური კომპონენტი სხვადასხვაგვარად დიფერენცირებულია, დამახასიათებელია ოსტეოიდი, მიქსოიდური ან შემაერთებული ქსოვილი. ეპითელურმა კომპონენტმა შეიძლება დიფერენციაცია განიცადოს ბრტყელუჯრედოვან, ნაწლავურ ეპითელად ან მელანოციტური და ნეირონული მიმართულებით.

მოლეკულურ-გენეტიკურად შემთხვევათა 90%-ში დარღვეულია Wnt სასიგნალო გზა, კერძოდ β -კატენინის მაკოდირებელი გენის მუტაცია, რაც იწვევს β -კატენინის ციტოპლაზმური დეგრადაციის დარღვევა-სა და მის კონსტიტუციურ აქტივაციას. 10%-ში გვხვდება APC გენის ინაქტივაცია.

კლინიკურად ვლინდება მუცლის გადიდება, უმადობა, წონის დაკარგვა, დამახასიათებელია მეტასტაზები ფილტვში. ლაბორატორიულად აღინიშნება α -ფეტოპროტეინის მატება და თრომბოციტემია. პროგნოზი დმოკიდებულია სტადიასა და სიმსივნის რესეკაბელურობაზე.

ღვიძლის ინფანტილური ჰემანგიონდოთელიომა ძირითადად სიცოცხლის პირველ 6 თვეში ვლინდება. ხშირად კავშირშია კასაბახ-მე-

რიტის სინდრომთან. ჰემანგიომასთან ერთად ღვიძლის კეთილთვისებთან სიმსივნეებს მიეკუთვნება.

ჰეპატოცელულური კარცინომა ბავშვებში იშვიათია, უფრო დამახასიათებელია ფიბროლამელარული კარცინომა, რომელიც წინამორბედი ციროზული დაზიანების გარეშე ვითარდება. 95%-ზე მეტ შემთხვევაში ონკოგენური DNAJB1-PRKACA შეწყვეტილი გენი დასტურდება, რომელიც მე-19 ქრომოსომის ინტრაქრომოსომული დელეციის შედეგია, იშვიათად კი PRKAR1A ბიალელური კარგვაა დამახასიათებელი.

ღვიძლის არადიფერენცირებული ემბრიონული სარკომისათვის ასევე დამახასიათებელია მე-19 ქრომოსომის ინტრაქრომოსომული და სხვა ტრანსლოკაცია t(11,19)(q13.1;q13.42) MALAT1 გენის მუტაცია. აღნიშნული გადაადგილებების შედეგად აღმოჩენილია სხვა შერწყმაც - PEG3/ZIM2-C19MC, ხშირია ასევე TP53-ის დაკარგვაც.

ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეები

ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეები იშვიათია და ქმნის სიმსივნეთა 2%-ს, თუმცა ბავშვთა ასაკში ისინი სიხშირით ჰემატოლოგიური სიმსივნეების შემდგომ მეორე ადგილს იკავებენ და ბავშვთა ასაკის სიმსივნით გარდაცვალების მიზეზებში პირველი ადგილი უჭირავთ. ცნს-ის ყველა სიმსივნე ყველა ასაკში შეიძლება განვითარდეს, თუმცა არსებობს ტიპური ბავშვთა ასაკის სიმსივნეები როგორცაა პილოციტური ასტროციტომა, მედულობლასტომა და ეპენდიმომა. ზრდასრულებში თავის ტვინის სიმსივნეთაგან უხშირესი მეტასტაზებია. პირველადი სიმსივნეებიდან ყველაზე ხშირია მაღალი ხარისხის გლიომები, კერძოდ, გლიობლასტომა, მას მოსდევს მენინგიომა და ოლიგოდენდროგლიომა.

ცნს-ის სიმსივნეების ეტიოლოგია უცნობია, ვლინდება ძირითადად როგორც სპორადული შემთხვევა. ერთადერთი დადგენილი ეტიოლოგიური ფაქტორია ბავშვთა ასაკში ლეიკემიისა და არაჰოჯკინ-ის ლიმფომების სამკურნალოდ ჩატარებული დასხივება, რომლის გვიანი, 20-25 წლის ინტერვალში განვითარებული შედეგი შეიძლება იყოს ცნს-ის სიმსივნე. თავის ტვინის სიმსივნეთა 10%-ში გვხვდება სინდრომოლოგიური ასოციაცია, მაგალითად, 1 და 2 ტიპის ნეიროფიბრომატოზი, ტუბეროზული სკლეროზი, ვონ-ჰიპელ-ლინდაუს სინდრომი, გორლინის, ტურკოტის ან ლი-ფრაუმენის სინდრომები. ჰისტოლოგიურად ინ სიტუ დაზიანება ჯერ არც ერთი სიმსივნისათვის არ არის აღმოჩენილი. სიმსივნის დისემინაცია ლიქვორული გზებით ხდება. დაავადების ხარისხის შეფასება მისი ბიოლოგიური ქცევის შესაბამისია, გლიობლასტომა და მედულობლასტომა ყოველთვის მეოთხე ხარისხით ფასდება. ეპენდიომასა და ოლიგოდენდროგლიომას კი მხოლოდ მეორე ან მესამე ხარისხი აქვთ.

ცნს-ის სიმსივნეების კლასიფიკაცია ძირითადად ეფუძნებოდა ჰისტოლოგიურ მახასიათებლებს, თანამედროვე ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული კლასიფიკაციის მიხედვით 130 ძირითადი ტიპია შესწავლილი და დადგენილი. სიმარტივისათვის მათ ყოფენ რამდენიმე კლინიკურ-პათოლოგიურ ჯგუფად, როგორცაა გლიომური სიმსივნეები, ემბრიონული სიმსივნეები, გლიონეირონული სიმსივნეები, თავისა და ზურგის ტვინის გარსების სიმსივნეები და სხვა სიმსივნეები, რომლებშიც ხვდება თავის ტვინის პირველადი ლიმფომებიც.

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში ცნს-ის სიმსივნეების მოლეკულური მახასიათებლების შესახებ უზარმაზარი ცოდნის დაგროვებამ შეცვალა მიდგომები და ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციის განახლებულ გამოცემაში მოლეკულურ მახასიათებლებს დიდი წილი უჭირავთ. განსაკუთრებული რესტრუქტურისაცია განიცადა ცნს-ის პარენქიმის ყველაზე ხშირი პირველადი ნეოპლაზმების,

დიფუზური გლიომების კლასიფიკაციამ. ამ დიაგნოსტიკური და/ან პროგნოზული მარკერებიდან ზოგიერთმა შეიძლება გამოიწვიოს სპეციფიკური თერაპიული მიდგომების შემუშავება.

გლიომები

გლიომები ცნს-ის სიმსივნეთა ჰეტეროგენული ჯგუფია და მათი თავდაპირველი კლასიფიკაცია ეფუძნება არანეოპლაზიური გლიური წინამორბედის მიმართ მიკროსკოპულ მსგავსებას, მაგალითად: ასტროციტი - ასტროციტომა, ოლიგოდენდროგლიის უჯრედები - ოლიგოდენდროგლიომა და ა.შ. გლიომები ორ ძირითად ჯგუფად იყოფა: დიფუზურ და არადიფუზურ ფორმებად. დიფუზური გლიომები სიმსივნური უჯრედების პარენქიმაში დიფუზური გავრცელებით ხასიათდებიან, მაგ. დიფუზური ასტროციტომა, დიფუზური ოლიგოასტროციტომა, არადიფუზური გლიომები მეტად შემოსაზღვრულია, ამ ქვეკატეგორიის მაგალითია პილოციტური ასტროციტომა და ეპენდიომის სხვადასხვა ვარიანტები.

ოლიგოდენდროგლიომა გლიომების 10%-ს შეადგენს, გვხვდება ტვინის ჰემისფეროებში და ორი, მეორე და მესამე ჰისტოლოგიური ხარისხისაა. ის ინფილტრაციულად მზარდი კარგად ვასკულარიზებული მასაა რომელსაც ხშირი მეორადი ჰემორაგიები ახასიათებს, დამახასიათებელია მიკროკალციფიკაციებიც. ასტროციტომებთან შედარებით ამ სიმსივნეს მცირედ უკეთესი პროგნოზი აქვს. ოლიგოდენდროგლიომის მრავალი შემთხვევის ანალიზით დადგინდა, რომ მათთვის დამახასიათებელია 1 ქრომოსომის მოკლე მხრის ჰეტეროზიგოტულობის დაკარგვა LOH 19 (19q). მალევე ცნობილი გახდა, რომ 1p/19q კოდელეცია სენსიტიურია პროკარბაზინი-ლომუსტინი-ვინკრისტინით (PCV) ქიმიოთერაპიის მიმართ, ამის გამო, კოდელეციის არსებობაზე კვლევა დიფუზური გლიომების შემთხვევაში სულ უფრო მეტად გამოიყენება.

იზოციტრატ დეჰიდროგენაზების (IDH1/IDH2) გენების წერტილოვანი მუტაციები და მათი კავშირი გლიობლასტომასა და დაბალი ხარისხის დიფუზურ გლიომასთან საფუძვლად დაედო გლიომების მოლეკულურ კლასიფიკაციას. ეს მუტაციები მაღალი სიხშირითაა აღმოჩენილი მაღალი ხარისხის დიფუზური ასტროციტომის, ოლიგოდენდროგლიომისა და ოლიგოასტროციტომის უჯრედებში. გლიობლასტომას, რომელიც ავლენს IDH1/IDH2 მუტაციებს, მეორადი გლიობლასტომა ეწოდება, რომელიც წარმოიშვა დაბალი ხარისხის დიფუზური გლიომისაგან. არამუტანტური, ველური ტიპის IDH გლიობლასტომები „დე ნოვო“ ანუ პირველად სიმსივნეებს წარმოადგენენ. პაციენტებს, რომელთაც აქვთ მუტანტური IDH გლიობლასტომა, აქვთ უფრო მეტი სიცოცხლის ხანგრძლივობა, ვიდრე არამუტანტური ვარიანტის მქონე პაციენტებს. IDH მუტაცია მუტანტურ გლიომებში მთავარ საწყის ონკოგენურ მოვლენად ითვლება. მუტანტური ცილა სიმსივნესპეციფიური ნეოანტიგენი/იმუნოგენური ეპიტოპია და იმედისმომცემ თერაპიულ სამიზნეს წარმოადგენს, განსაკუთრებით კი IDH1 R132H მუტაცია, რომელიც გლიომების 90%-ში გვხვდება. აღნიშნულის გათვალისწინებით, დიფუზური გლიომების სამი კატეგორიაა გამოყოფილი, ესენია: დიფუზური ასტროციტური სიმსივნეები, რომელთაც მიეკუთვნება ასტროციტომა, ანაპლაზიური ასტროციტომა და გლიობლასტომა, და ავლენენ ველური ტიპის (IDH-wildtype) გენოტიპს; დიფუზური ასტროციტური სიმსივნეები, რომელთაც მიეკუთვნება ასტროციტომა, ანაპლაზიური ასტროციტომა და გლიობლასტომა და ავლენენ მუტანტური (IDH-mutant) ტიპის გენოტიპს; და ოლიგოდენდროგლიური სიმსივნეები, რომელთაც მიეკუთვნება ოლიგოდენდროგლიომა და ანაპლაზიური ოლიგოდენდროგლიომა, ავლენენ მუტანტურ გენოტიპს და კოდელეციას (IDH-mutant, 1p/19q-codeleted).

თითქმის ყველა IDH-მუტანტური ოლიგოდენდროგლიომური სიმსივნე, რომელთაც ამასთანავე აქვთ 1p/19q-კოდელეცია, ავლენს ტელომერაზის შებენიან ტრასკრიპციის გენის (telomerase reverse transcriptase

gene (TERT)) პრომოტორის რეგიონის გამააქტივებელ მუტაციას, რაც ამ შემთხვევაში დიაგნოსტიკური ღირებულებისაა. უნდა აღინიშნოს, რომ ეს მუტაცია ასევე ხშირია IDH-ველური ტიპის გლიობლასტომაშიც, ანუ შეფასებისას საჭიროა კონტექსტზე დამოკიდებული მიდგომა. ჰისტოლოგიურად დაბალი ხარისხის, IDH-ველური ტიპის ასტროციტომა, რომელსაც აქვს TERT პრომოტორის მუტაცია და/ან EGFR გენის ამპლიფიკაცია და/ან კომბინირებული მუტაცია, რომელიც მოიცავს მე-7 ქრომოსომის დაგროვებით მუტაციასა და მთელი მე-10 ქრომოსომის დაკარგვას, ნიშნავს, რომ საქმე გვაქვს მე-4 ხარისხის გლიობლასტომისთვის დამახასიათებელ ბიოლოგიური ქცევასთან. აღნიშნულისგან განსხვავებით, IDH-მუტანტური ასტროციტული სიმსივნეები ხშირად ავლენენ α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked gene (ATRX) გენისა და p53 ის მუტაციებს. იმუნოჰისტოქიმიურად ATRX ბირთვული პოზიტიურობის დაკარგვა ამ გენის მუტაციის ძლიერი პრედიქტორია, მაშინ როცა p53-ის ძლიერი და დიფუზური ბირთვული პოზიტიურობა მის მუტაციას აჩვენებს.

ჰისტოლოგიურ დონეზე ასტროციტომის ოლიგოდენდროგლიომისაგან განსხვავება ხშირად რთულია. მოლეკულური პათოლოგიის ცოდნის დაგროვებამ განაპირობა ის, რომ მოლეკულურ დონეზე ნამდვილი ოლიგოასტროციტომა ძალზე იშვიათია. ძალიან იშვიათ შემთხვევებში ორმაგი, IDH-მუტანტური (და ATRX-TP53-მუტანტური) ასტროციტური და IDH-მუტანტური, 1p/19q-კოდელეციური კომპონენტების თანხვედრისას საუბრობენ ორმაგი გენოტიპის მქონე ოლიგოასტროციტომაზე.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციის მიერ მოწოდებული ახალი ერთეულია დიფუზური შუა ხაზის, H3 K27M-მუტანტური გლიომა. ეს გლიალური ფენოტიპის მქონე, შუა ხაზზე ლოკალიზებული, დიფუზური ზრდის ხასიათის მქონე გლიომაა, რომელიც ავლენს K27M მუტაციას H3 ჰისტონებთან დაკავშირებული გენების H3 Histone Family Member 3A (H3F3A) ან Histone Cluster 1 H3 Family Member B/C

(HIST1H3B/C) მუტაციებს. H3 K27M მუტაცია იმუნოჰისტოქიმიურად ვლინდება. რადგან ეს მუტაციები არ არის ექსკლუზიური გლიომებისათვის, დიაგნოზისათვის ჰისტოლოგია და მოლეკულური მახასიათებლების კომბინაცია გამოიყენება. H3 K27M მუტაცია ასევე ახასიათებს უკანა ფოსოს ეპენდიომის, განგლიოგლიომის და პილოციტური ასტროციტომების მცირე ჯგუფებსაც და მათ აგრესიულ ფენოტიპს განაპირობებს, დიფუზური შუახაზის გლიომით ძირითადად ავადდებიან ბავშვები, ნაკლებად ხშირად ზრდასრულები. პროგნოზი ცუდია, 2-წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა 10%-ია.

ეპენდიომა

ეპენდიომა ძირითადად ბავშვთა ასაკის სიმსივნეა, რომელიც ტვინის პარაკუჭების ამომფენი ეპითელისაგან ვითარდება, ძირითადი ლოკალიზაციაა მე-4 პარაკუჭი და ზურგის ტვინი. ეპენდიომა მეორე ხარისხისაა, ანაპლაზიური ეპენდიომა კი მე-3 ხარისხის. პროგნოზი ვარიაბელურია და ლოკალიზაციიდან გამომდინარე სრული ქირურგიული რეზექციის შესაძლებლობაზეა დამოკიდებული. მაკროსკოპულად სოლიდური სიმსივნე შეიძლება სრულად ავსებდეს პარაკუჭის სივრცეს და ჰიდროცეფალუსის მიზეზი გახდეს. მიკროსკოპული სურათი ძალზე დამახასიათებელია, ეპენდომის უჯრედები ქმნიან პერივასკულურ ფსევდოროზეტებს ან თავად განლაგდებიან როზეტების სახით. ამ ჰისტოლოგიური ადგილების ერთობლიობა „ვეფხვის ტყავის“, შთაბეჭდილებას ქმნის. ანაპლაზიური ეპენდიომა მაღალი ატიპიებითა და პროლიფერაციული აქტივობით ხასიათდება. ეპენდიომური სიმსივნეების მოლეკულურ პათოგენეზში დიდი როლი ითამაშა დნმ-ის მეთილაციის ანალიზმა, რომლის შედეგადაც გამოიყო ეპენდიომური სიმსივნეების 9 მოლეკულური სუბტიპი. სამ-სამი სუბტიპი მოხვდა სამ კომპარტმენტში, რომელიც მოიცავს სუპრატენტორიულ, უკანა ფოსოს და სპინალურ არხს. სუპრატენტორიული RELA (v-rel

avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A)-პოზიტიური ეპენდიმომა ცალკე ერთეულად გამოიყო, RELA-ს შერწყმადი პარტნიორია NF-κB სასიგნალო გზის ეფექტორი მოლეკულა C11orf95 (რომელიც ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე დახასიათებული). RELA შერწყმული გენის მიმართ პოზიტიური ეპენდიმომა პედატიური სუპრატენტორიული ეპენდიმომების უმრავლესობას წარმოადგენს, შეიძლება შევხვდეს ზრდასრულებშიც. L1CAM-სა (L1 cell adhesion molecule) და ციკლინ-D1-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია RELA შერწყმული გენის მიმართ პოზიტიური ეპენდიმომის არასპეციფიურ სუროგატულ მარკერად გამოდგება.

ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეთა მოლეკულურ პათოგენეზში BRAF V600E მუტაციას ღირებული მნიშვნელობა აქვს. ეს მუტაცია გვხვდება ეპითელიოიდური გლიობლასტომების დაახლოებით ნახევარში, ასევე პლეომორფულ ქსანთოასტროციტომათა და განგლიოგლიომაში, მცირე პროცენტში კი სუბეპენდიმურ გიგანტურუჯრედულ ასტროციტომაში, პილოციტურ ასტროციტომათა და დისემბრიობლასტურ ნეიროეპითელურ სიმსივნეში. მისი გამოვლენა თერაპიული მნიშვნელობისაა. პილოციტური ასტროციტომებისათვის დიფერენციალურ დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა აქვს ონკოგენური KIAA1549-სა და BRAF-ის შერწყმას, რაც შემთხვევათა 70%-ში გვხვდება. ოლიოდენდროგლიური სიმსივნეების უმეტესობა ავლენს CIC გენის (*drosophila* homolog of *capicua* gene - CIC)-ის მუტაციებს, ნაკლებად კი FUBP1 (*far upstream element binding protein gene* - FUBP1) გენის მუტაციებს, რომელთაც შეიძლება დიფერენციალურ დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ჰქონდეთ, მათი პროგნოზული მნიშვნელობა კი ჯერ შეუსწავლელია.

გლიობლასტომების მოლეკულურ პათოგენეზში შესწავლილია ეპიგენეტიკური ბიომარკერების როლიც, კერძოდ, დნმ-ის რეპარაციაში მონაწილე ფერმენტი O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) მუტაგენურ დნმ-ის დაზიანებების შეკეთებას ახდენს ალკილური

ჯგუფების მოცილებით, შესაბამისად ახდენს დნმ-ის დაზიანების პრევენციას. MGMT-ს პრომოტორის მეთილაცია ამიტომ თემოზოლომიდზე მკურნალობის პასუხზე პრედიქციის სასარგებლო მარკერად გვევლინება. ეფექტი ყველაზე სარწმუნოა გლიობლასტომების შემთხვევაში.

გლიომების უახლესი წარმომადგენელია IDH-ველური ტიპის გლიომა H3 G34 მუტაციით, დამახასიათებელია ახალგაზრდა ასაკისათვის და ჰისტოლოგიურად აქვს გლიობლასტომისა და ემბრიოლოგიური სიმსივნის მორფოლოგია, ასევე MGMT პრომოტორის მეთილაცია. ახალი ჯგუფია ასევე მაღალი ხარისხის, IDH-ველური ტიპის ასტროციტული სიმსივნე პილოიდური თვისებებით, CDKN2A/B გენის დელეციითა და MAP კინაზური სასიგნალო გზის ალტერაციით, ასევე ATRX მუტაციით. ეპენდიომის ახალი მოლეკულური ტიპია YAP1 შერწყმული გენის პოზიტიურობის მქონე, ბავშვთა ასაკისთვის დამახასიათებელი ეპენდიომა, რომელსაც კარგი პროგნოზი აქვს.

ცენტრალური ნერვული სისტემის ემრიონული სიმსივნეები

ამ ჯგუფში მაღალი ავთვისებიანობის პოტენციალის მქონე სიმსივნეები შედიან, რომლებიც უმწიფარი უჯრედებისაგან შედგებიან და ყოველთვის მე-4 ხარისხით ფასდებიან. მათი ნაწილი თერაპიაზე კარგად რეაგირებს და უკეთესი პროგნოზი აქვთ, ნაწილი კი აგრესიული, თერაპიის მიმართ რეზისტენტულია და ფატალური შედეგით მთავრდება. ამ ჯგუფში შედის მედულობლასტომა (ბავშვთა ცნს-ის სიმსივნეების დაახლოებით 20%), ატიპიური ტერატოიდულ/რაბდოიდული სიმსივნე (atypical teratoid/rhabdoid tumor – AT/RT) და სხვა იშვიათი სიმსივნეები.

მედულობლასტომით ძირითადად ავადდებიან 2-8 წლის ასაკის ბავშვები, ლოკალიზდება ცერებელუმის არეში და მე-4 პარაკუქში ჩაიზრდება. დიაგნოზის დროს ხშირად ლეპტომენინგური განთესვა მომხდარია. ჰისტოლოგიურად ის წვრილი მრგვალი ლურჯი უჯრედებისაგან შედგება, რომლებიც რიგებად ან ჰომერ-ვრაიტის როზეტებად ლაგდებიან. მედულობლასტომები, მიუხედავად მორფოლოგიური ერთგვაროვნებისა, მოლეკულურ-პათოლოგიური თვალსაზრისით ოთხი განსხვავებული ჯგუფისაგან შედგება, ისინი გააქტივებული სასიგნალო გზის მიხედვით იწოდებიან. ინტეგრირებული მორფოლოგიურ-მოლეკულური დიაგნოზი უდევს საფუძვლად პაციენტთა პროგნოზულ ჯგუფებში გადანაწილებას კონკრეტული სამკურნალო სქემის მოსარგებად. ზოგიერთი მედულობლასტომა 100%-ით განკურნებადია, ზოგიერთი კი ფატალურად მთავრდება. მოლეკულური ჯგუფები: WNT-აქტივირებული, შეადგენს მედულობლასტომების ~10%-ს, მორფოლოგიურად კლასიკური, დიდუჯრედოვანი ან ანაპლაზიურია. 90%-ზე მეტში აღინიშნება β -კატენინის გენის (CTNNB1) მუტაცია, ნაკლებ შემთხვევებში კი ამ სასიგნალო გზის სხვა ელემენტების, როგორცაა მაგალითად, the axis inhibition protein 1 gene (AXIN1) და adenomatous polyposis coli gene (APC). იმუნოჰისტოქიმიურად, ახასიათებს β -კატენინის ბირთვული აკუმულაცია. ამ სიმსივნეთა 85%-ს აქვს მე-6 ქრომოსომის მონოსომია. პროგნოზი ძირითადად კარგია. მეორე ჯგუფია Sonic hedgehog-აქტივირებული და ველური ტიპის TP53-ის მქონე სიმსივნეები, ქმნის მედულობლასტომების 30%-ს. ჰისტოლოგიურად კვანძოვანი და დესმოპლაზიურია. ძირითადად ბავშვები და ახალგაზრდა ზრდასრულები ავადდებიან და პროგრესის დაბალი რისკი აქვთ. დამახასიათებელია patched 1 gene (PTCH1) ან suppressor of fused (SUFU), გენების ექსპრესია. მესამე ჯგუფია SHH-აქტივირებული, მუტანტური TP53-ს მქონე სიმსივნეები, გვხვდება ძირითადად ბავშვებში, ფენოტიპი დიდუჯრედოვანი ან ანაპლაზიურია, პროგნოზი ცუდია. მეოთხე ჯგუფია არა-WNT/არა-SHH ჯგუფი, რომელიც ~20-40%-ს შეადგენს. ჰისტოლოგიურად, კლასიკური, დიდუჯრედოვანი

ან ანაპლაზიურია. მედულობლასტომის მოლეკულურ სუბტიპებად კლასიფიკაცია იმუნოჰისტოქიმიური სუროგატების საშუალებით ხერხდება. ბავშვების ~5%-ში ნანახია აღნიშნული გენების ჩანასახოვანი მუტაციებიც.

ატიპიური ტერატოიდულ/რაბდოიდული სიმსივნე (Atypical teratoid/rhabdoid tumors) ბავშვთა ადრეული ასაკის სიმსივნეა, რომელიც ადრე მედულობლასტომის შემადგენლობაში შედიოდა. გამოირჩევა ატიპიური უმწიფარი ელემენტებისა და ეპითელიოიდური ან რაბდოიდური კომპონენტისაგან, აგრესიულია საშუალოდ 1-წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობით. ახასიათებს SWI/SNF ქრომატინის რემოდელაცი- აში მონაწილე გენების, SMARCB1-სა და SMARCA4-ს დეფექტური ფუნქციონირება, ამის შედეგია intact integrase interactor 1 (INI1)-სა და Brahma-related gene 1 (BRG1) ცილების ნეგატიური იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია.

სხვა ემბრიონული სიმსივნეებია: ემბრიონული სიმსივნე მრავალშრიანი როზეტებით (Embryonal tumors with multilayered rosettes), C19MC ალტერაციითა და 19q13.42 ქრომოსომის ამპლიფიკაციით; პინეალური და ჰიპოფიზის რეგიონის ემბრიონული სიმსივნე (Embryonal tumors of the pineal and pituitary region) RB1 მუტაციით, რომელიც შესაძლოა ნაწილობრივ ჩანასახოვანი დეფექტით იყოს გამოწვეული, ასევე DICER1 გენის მუტაციით, რომელიც პინეალობლასტომას ახასიათებს. ჰიპოფიზის ბლასტომა ძალზე იშვიათია, DICER1 მუტაცია აქაც წამყვანი მოვლენაა.

სხვა, არაგლიომური, არაემბრიონული სიმსივნეებია მენინგიომები, პერიფერიული ნერვული შალითის სიმსივნე, ცნს-ის პირველადი მელანოციტური სიმსივნე და კრანოფარინგიომა, აღსანიშნავია ასევე ჰემატოლოგიური სიმსივნეები და სხვა რბილი ქსოვილებისა და ძვლის სიმსივნეები, რომლებიც შესაბამის თავებშია განხილული.

მენინგიომა არაქნოიდის მენინგოთელური უჯრედებისაგან წარმოდგარი ზრდასრულებისათვის დამახასიათებელი სიმსივნეა, რომლის კეთილთვისებიანი და აგრესიული (ანაპლაზიური) ფორმები არსებობს. აგრესიული შემთხვევებისათვის დამახასიათებელია TERT პრომოტორის მუტაცია. ზოგიერთი მუტაცია კონკრეტულ ჰისტოლოგიურ ტიპთან ასოცირდება, მაგალითად, სეკრეტორული მენინგიომა ასოცირდება kruppel like factor 4 gene (KLF4) და TNF receptor associated factor 7 (TRAF7) გენების მუტაციებთან, ნათელუჯრედოვანი SMARCE1 გენის ჩანასახოვან მუტაციასთან, მენინგოთელური კი AKT serine/threonine kinase 1 gene (AKT1) მუტაციასთან.

ცნს-ის პირველად მელანოციტურ სიმსივნეს ახასიათებს GNAQ და GNA11 გამააქტივებელი მუტაციები და მოლეკულურად ჰგვანან უვეალურ მელანომას.

კრანოფარინგიომა რათკეს ემბრიონული სტრუქტურისაგან წარმოქმნილი სიმსივნეა, რომელიც ცისტური სუპრასელარული მასის სახით ვლინდება. მათი უმრავლესობა ადამანტინომის ტიპისაა და CTNNB1 მუტაციას ატარებს, ნაკლებად ხშირი პაპილარული ტიპი კი BRAF V600E მუტაციით ხასიათდება.

ენდოკრინული სისტემის სიმსივნეები

ჰიპოფიზის სიმსივნეები

ჰიპოფიზის ადენომა ინტრაკრანიალური სიმსივნეების 15%-ს შეადგენს მოზრდილებში, ბავშვებში გაცილებით იშვიათია. კლინიკურად შეიძლება იყოს ჰორმონულად აქტიური და არასეკრეტორული, გამომუშავებულ ჰორმონებზეა დამოკიდებული კლინიკური გამოხატულება და შესაბამისი ტერმინოლოგიაც. ყველაზე ხშირი სეკრეტორული ადენომაა პროლაქტინომა, მას კლებადი თანამიმდევრობით მოსდევს

ზრდის ჰორმონის მაპროდუცირებელი ადენომა, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის მაპროდუცირებელი ადენომა, თიროიდმასტიმულირებელი ჰორმონის მაპროდუცირებელი ადენომა, გონადოტროპული ადენომა და ბოლოს პლურიჰორმონული ადენომები. დიდი ზომის ადენომებს ლოკალური მასის ეფექტი აქვთ. გენეტიკური ფაქტორები სპორადული და ოჯახური ფორმის ადენომების შემთხვევაში ნაწილობრივია შესწავლილი. ეპიგენეტიკური ალტერაციები ხშირია. ოჯახურ ადენომებში შესწავლილია ოთხი ძირითადი გენი: MEN1, CDKN1B, PRKAR 1A და AIP, კონკრეტულად, დამემკვიდრებული სინდრომებიდან MEN1 ტიპი მოიცავს MEN1 გენის ალტერაციასა და მენინის კარგვით მუტაციას, MEN4 მოიცავს CDKN1B-ს მუტაციასა და p27 კარგვით დაზიანებას, MEN5 ტიპი ხასიათდება MAX-ის მუტაციით, კარნის კომპლესი ხასიათდება PRKR1 α -ს მუტაციით, ოჯახური აკრომეგალია ხასიათდება AIP-ის მუტაციით. სხვა ალტერაციებია SDH კომპლექსის მავადირებელი გენების მუტაცია, CDC73-ს მუტაცია და პარაფიბრომინის კარგვითი დაზიანება, ლინჩის სინდრომი და მასთან ასოცირებული MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 მუტაციები.

არადამემკვიდრებული ჩანასახოვანი სინდრომები მოიცავს X ქრომოსომასთან შეჭიდულ გიგანტიზმს რომელიც Xq26 ქრომოსომის მიკროდუპლიკაციისა და GPR101 ალტერაციის მიზეზია, ასევე მაკკუნ-ოლბრაითის სინდრომი GNAS გენის გამააქტივებელი მუტაციით.

ნეიროჰიპოფიზის სიმსივნეები იშვიათია. წარმოიქმნება გლიური უჯრედებისაგან და პიტუიტომები ეწოდებათ. ნაკლებად ხშირად ვარსკვლავისებური ფოლიკულური უჯრედებისაგან წარმოიქმნებიან და საფუძველს უდებენ თითისტარისებურ ონკოციტომასა და გრანულარული უჯრედების სიმსივნეს. ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორის, TTF-1-ის ჭარბპროდუციის გამო ისინი ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციის მიხედვით TTF-1-ჰოზიტიურ თითისტარისებურ უჯრედებად კლასიფიცირდებიან და პირველ ხარისხად ფასდებიან.

თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნეები

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ნაწილში **ადენომა და კარცინომა** ვითარდება. ადენომები ძირითადად კორტიზოლს და ალდოსტერონს ასინთეზებენ და შესაბამის სინდრომებს განაპირობებენ, იშვიათად აღინიშნება ანდროგენებისა და ესტროგენების თანაპროდუქციაც. კარცინომები ყოველთვის ჰორმონულად აქტიურნი არიან. კორტიზოლის წარმოქმნელი ადენომა მაკკუნ-ოლბრაითის სინდრომთან, პიგმენტურ ნოდულურ ადრენოკორტიკულ დაავადებასა და კარნეის კომპლექსთან ასოცირდება. ადენომისთვის დამახასიათებელი ქრომოსომული ანომალიებია 5, 3, 6, 11, 2 ქრომოსომების დაგროვებითი და 1, 6, 2 ქრომოსომების კარგვითი მუტაციები, კანდიდატი გენებია NOTCH1, CYP11B2, HRAS და IGF2. კორტიკალური კარცინომა ლი-ფრაუმენისა და ბექვის-ვიდემანის სინდრომთან შეიძლება ასოცირდებოდეს, ხშირად კავშირშია სხვადასხვა ბლასტომებთან. 90%-ში სპორადულია და ძირითადად სიგარეტის წევასთან და მის მოლეკულურ შედეგებთან ასოცირდება, სპორადული კარცინომები ხასიათდება რამდენიმე წამყვანი გენის მუტაციით, როგორცაა IGF2, CTNNB1, TP53, ATM, TERT, RB, ZNRF3, PRKAR1A, ზოგიერთ შემთხვევაში რამდენიმე ონკოგენური სასიგნალო გზის თანადროული აქტივაცია და მასიური ქრომოსომული ალტერაციებია აღმოჩენილი.

თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი ნაწილის სიმსივნეებიდან აღსანიშნავია ფეოქრომოციტომა და ნეირობლასტომა.

ფეოქრომოციტომა, იგივე ინტრადრენალური სიმპათიკური ჰარაგანგლიომა სპორადული სიმსივნეა, რომელიც ხშირად 10%-იან სიმსივნედ მოიხსენიება, რადგან დაახლოებით 10%-ში ორმხრივია, 10%-ში ექსტრადრენალური, 10%-ში კი ავთვისებიანი. კლინიკური მანიფესტაცია კატექოლამინების, ძირითადად ნორადრენალინის პროდუქციასთან არის კავშირში და ჰიპერტენზიით გამოიხატება, ის შეიძლება დაავადების პირველი მანიფესტაცია იყოს. ფეოქრომოციტომის

დროს აუცილებელია ოჯახური სინდრომების, კერძოდ ვონ-ჰიპელ-ლინდაუს სინდრომის, მეორე ტიპის მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზიის და პირველი ტიპის ნეიროფიბრომატოზის გამორიცხვა. მოლეკულურ პათოგენეზში მუტაციების სამი კლასტერია შესწავლილი. პირველი შეიცავს ჰიპოქსიაზე პასუხის მექანიზმებს და ზოგიერთი ნაერთის მოჭარბებულ მეთილაციას, ჩანასახოვან მუტაციებს, ასოცირდება ექსტრაადრენალურ ფენოტიპთან. დამახასიათებელია TCA ციკლის (SDH მუტაცია) ალტერაცია ან VHL-სთან დაკავშირებული ცვლილებები. მეორე კლასტერი მოიცავს MAP კინაზისა და P13K/AKT გზის აქტივობის მატებას, რაც უჯრედების პროლიფერაციასა და კატექოლამინების სინთეზს ასტიმულირებს, 20%-ში ჩანასახოვანია, სიმსივნე ინტრაადრენალურია, ეპინეფრინის წარმოქმნით. მონაწილე გენებია: RET, NF1, TMEM-127, MAX და HRAS. მესამე კლასტერი Wnt სასიგნალო გზის აქტივაციით ხასიათდება, მუტაციები სომატური ხასიათისაა, მუტირებული გენებია CSDE1 და MAML3. სიმსივნე ინტრაადრენალურია ეპინეფრინის წარმოქმნით.

ავთვისებიანი ფეოქრომოციტომა პათოგენეზით კეთილთვისებიანის მსგავსია, ახასიათებთ ლოკალური ინვაზიური ზრდა და მეტასტაზები, პროგნოზი შემთხვევათა ნახევარში ცუდია. ნეირობლასტომა ბავშვთა ასაკის სიმსივნეების თავშია აღწერილი.

ფარისებრახლო ჯირკვლის სიმსივნეები

ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები მთელი ენდოკრინული სისტემის სიმსივნეებში ყველაზე ხშირია, ძირითადად ეპითელიური ჰისტოგენეზისაა და კეთილთვისებიანი ბიოლოგიური ქცევა აქვთ. კლინიკურად კვანძის სახით ვლინდება. კეთილთვისებიანი კვანძი ფოლიკულური ადენომის სახით გვხვდება, აქვს შემომსაზღვრავი კაპსულა და ჰისტოლოგიურად შეიძლება დომინანტური კვანძისაგან ვერ განვასხვავოთ.

კარცინომები ფოლიკულური ან პარაფოლიკულური უჯრედებისაგან აღმოცენდება. ფოლიკულური უჯრედებისაგან პაპილარული, ფოლიკულური და ონკოციტური კარცინომები, პარაფოლიკულური უჯრედებისგან კი მედულური კარცინომა ვითარდება. ეტიოპათოგენეზში გარემოს, ჰორმონულ და გენეტიკურ ფაქტორებსა და მათ კომბინაციებს ვაწყდებით. რადიოაქტიურმა იოდმა ისტორიაში ცნობილი ორი დიდი ბირთვული კატასტროფის შემდეგ ათეული წლების მანძილზე გამოიწვია ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომებისა და მისი აგრესიული ფორმების რიცხვის ზრდა. ეს კარცინომები ხშირია ქალებში, თუმცა საყურადღებოა სოლიტარული კვანძების აღმოჩენა ბავშვებსა და მამაკაცებში, ამ კვანძებში კარცინომის დიაგნოზის შანსი მაღალია. იოდდეფიციტურ რეგიონებში ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თიროიდული ღერძის გააქტივების გამო მაღალია ფოლიკულური კარცინომის წილი, იქ სადაც იოდის მოხმარება მაღალია, პაპილარული კარცინომები სჭარბობს. ჰაშიმოტოს ჩიყვისა და გრეივს-ბაზედოვის თირეოტოქსიკოზის ფონზე უფრო ხშირად პაპილოკარცინომები ვითარდება.

ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომები მუტაციების დაბალი სიხშირით გამოირჩევიან. ზოგადად, მის მოლეკულურ პათოგენეზში ორი ძირითადი MAPK და PI3K/AKT სასიგნალო გზა მონაწილეობს. MAPK გზა BRAF და RAS გენების წერტილოვანი მუტაციებით ან RET/PTC გადაადგილებებით აქტიურდება, ძირითადად პაპილარული კარცინომისთვისაა დამახასიათებელი. PI3K/AKT გზა RAS, PIK3CA, AKT1 და PTEN გენების წერტილოვანი მუტაციების შედეგად აქტიურდება, ძირითადად ფოლიკულური კარცინომისთვისაა დამახასიათებელი. აღწერილია ორივე სასიგნალო გზის თანადროული აქტივაცია, რაც სიმსივნის ხარისხთან კორელირებს. ქრომოსომული გადაადგილებებიდან აღსანიშნავია PAX8/PPAR γ -ს შემცველი ქრომოსომული აბერაცია. დაბალი ხარისხის კარცინომა წამყვანი მუტაციით იწყება, თუმცა დედიფერენციაციის შემთხვევაში სხვა, მოგვიანებითი ალტერაციები ემატება. მოლეკულური ცვლილებები მუტანტური ცილების იმუნოჰისტოქიმიით ან სხვა მოლეკულური მეთოდებით დიაგნოსტირდება.

ჰაპილარული კარცინომა

ეს ტიპი ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომების 85%-ს შეადგენს, გარდა იოდისა, მის პათოგენეზში მონაწილეობს RET/PTC გენის გადაწყობის სხვადასხვა ვარიანტი. ამ გადაწყობის სიხშირე კი რადიაციასთან კორელაციაში იმატებს. ჰაპილარული კარცინომების ნახევარში ნანახია BRAF V600E წერტილოვანი მუტაცია. ჰაპილარული კარცინომა სოლიტარული კვანძის ან მრავლობითი უბნის სახით გვხვდება, თუმცა ჯერ კიდევ ასახსნელია, ეს ჰისტოპათოლოგიური მეტასტაზია თუ კარცინომის მულტიფოკალურად აღმოცენების შედეგი. მეტასტაზირებს რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში. ჰაპილარულ კარცინომას დამახასიათებელი ჰისტოლოგია აქვს მოგრძო უჯრედებით, ბირთვის ღარებითა და უჯრედული ფსევდოჩანართებით.

ფოლიკულური კარცინომა 5%-ს შეადგენს, მისი პათოგენეზი სრულად არ არის ახსნილი, ეპიდემიოლოგიურ მონაცემებზე დაყრდნობით მეტად სავარაუდოა ფოლიკულური ადენომის ავთვისებიანი გადაგვარება. მისგან მორფოლოგიურად განსხვავდება მხოლოდ ექსტრაკაფსულური ინვაზიითა და ანგიოინვაზიით, და აღმოჩენილი მეტასტაზებით.

არადიფერენცირებული (ანაპლაზიური) კარცინომა მე-7-8 დეკადაში გვხვდება, ძირითადად წინამორბედი ჰაპილარული, ნაკლებად კი წინამორბედი ფოლიკულური კარცინომის დედიფერენციაციის შედეგია. ახასიათებს სწრაფი ლოკალური პროგრესია და ლიმფოგენური და ჰემატოგენური მეტასტაზირების უნარი. პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობა დიაგნოზიდან მხოლოდ რამდენიმე თვეა. მოლეკულურ პათოგენეზში გარდა ზემოთაღნიშნული მექანიზმებისა მოიცავს ასევე TP53-ის მუტაციას. მიკროსკოპულად ამ სიმსივნეს ხშირი ნეკროზები და ჰემორაგიები ახასიათებს. არსებობს მისი წვრილუჯრედოვანი, დიდუჯრედოვანი და სარკომატოიდული ჰისტოლოგიური ვარიანტები.

მედულარული კარცინომა პარაფოლიკულოური უჯრედებისაგან წარმომდგარი სიმსივნეა, არ აქვს კეთილთვისებიანი პროტოტიპი. გვხვდება როგორც სპორადული, სოლიტარული სიმსივნის სახით, ისე იზოლირებული ოჯახური მედულური კარცინომის სახით, ასევე როგორც მეორე ტიპის მრავლობითი ენდოკრინული ნეოპლაზიის ფარგლებში, ამ შეითხვევაში შეიძლება მულტიფოკალური იყოს. ოჯახური ფორმები შემთხვევათა მეოთხედს შეადგენს და RET პროტოონკოგენის გერმინალური მუტაციის შედეგია. სპირადული და MEN2A სინდრომის შემადგენლობაში შემავალი კარცინომა 50 წლის ასაკში ვითარდება, MEN2B-სთვის დამახასიათებელი კი ბავშვთა ასაკში. ამიტომ მნიშვნელოვანია გამააქტივებელი მუტაციის მქონე ოჯახური შემთხვევების აღმოჩენა და დროული პრევენციული თიროიდექტომია. ასეთი პაციენტებისათვის რეკომენდებულია გენეტიკური კვლევა.

ფარისებრი ჯირკვლის ხანგრძლივად მიმდინარე აუტოიმუნური თიროიდიტის ფონზე შეიძლება განვითარდეს ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი ლიმფომა, რომელიც უმრავლეს შემთხვევაში MALT ტიპის B ლიმფომაა არააგრესიული მიმდინარეობით.

მაღალი ვასკულარიზაციის გამო ფარისებრ ჯირკვალში ხშირია მეტასტაზური კარცინომები თორკმლიდან, ფილტვიდან, სარძევე ჯირკვლიდან, აღსანიშნავია ასევე ლიმფომითა და მელანომით ინფილტრაცია.

ფარისებრალო ჯირკვლის სიმსივნეები

ამ ჯგუფის სიმსივნეთა უმრავლესობას ადენომა წარმოადგენს, რომელიც უმრავლეს შემთხვევებში მთავარი უჯრედებისაგან, ნაკლებად კი ნათელი ან ოქსიფილური უჯრედებისაგან შედგება. ადენომების კარცინომებისაგან განსხვავება საკმაოდ პრობლემურია. ინვაზიურობის სარწმუნო ფაქტორებია რეციდივი, ვასკულური ან პერინერვული ინ-

ვაზია. კარცინომების უმრავლესობა კეთილთვისებიანი პრეკურსორის გარეშე, დე ნოვო ვითარდება. კლინიკური მიმდინარეობა შეიძლება ლოკალურად აგრესიული იყოს, ახასიათებს დისტანციური მეტასტაზიც. მოლეკულურ პათოგენეზში აღსანიშნავია HRPT2 (CDC73) მუტაციის როლი, განსაკუთრებით მისი ასოციაცია ოჯახური და სპორადული კარცინომების უმრავლესობასთან. ზოგიერთ შემთხვევას ახასიათებს Cyclin D/CCND1 (11q13) ონკოგენის აქტივაცია. MEN1 მუტაცია, რომელიც 11q13 ქრომოსომაზეა ლოკალიზებული, შედარებით იშვიათადაა აღწერილი. სხვა არასპეციფიური მუტაციებია CaSR, EZH2, GSK3B, APC, PRUNE2, HIC1, mTOR, MLL2, PIK3CA და WT1.

კანის სიმსივნეები

არამელანოციტური სიმსივნეები

კანის ყველაზე ხშირი ავთვისებიანი სიმსივნე **ბაზოცელულური (ბაზალურ უჯრედოვანი) კარცინომა**, იგივე ბაზალიომაა, რომელიც დასაბამს იღებს ეპიდერმისის ბაზალური შრის პლურიპოტენტური უჯრედებისაგან ან თმის ფოლიკულის ბულბური გარსისაგან. ბაზალიომის მრავალი წმინდა ან შერეული ჰისტოლოგიური ტიპი არსებობს, რომლებსაც ლოკალური რეციდივის სხვადასხვა სიხშირე ახასიათებთ, ლიმფური კვანძებისა და დისტანციური მეტასტაზები ძალზე იშვიათია. ეტიოპათოგენეზში მნიშვნელოვანი ადგილი ულტრაიისფერ და მაიონიზებელ რადიაციას უჭირავს, აღწერილია ქიმიური კანცეროგენის, არსენიუმის როლიც, დაავადება ხშირია მწვევლებსა და იმუნოსუპრესიულ პაციენტებში. აღწერილია ასოციაცია ზოგიერთ დამემკვიდრებულ სინდრომებთან, როგორიცაა პიგმენტური ქსეროდერმა ან ოკულოკუტანური ალბინიზმი, მოლეკულურ კანცეროგენეზში ცნობილია hedgehog სასიგნალო გზის როლი, როცა ხდება PTCH1 გენის დელეცია ან SMO ცილის ზედმეტად აქტივაცია. ეს გზა ულტრაიისფერი გამოსხივების შედეგად გამოწვეული მუტაციების ზეგავლენით აქ-

ტიურდება. ნეკოიდური ბაზალიომის სინდრომი ბავშვთა და მოზარდთა ასაკის მრავლობითი ბაზალიომების განვითარებით ხასიათდება.

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ბაზოცელულურ კარცინომასთან შედარებით სწრაფი ზრდითა და მეტასტაზირების უნარით გამოირჩევა, ხშირია იმუნოსუპრესიულ ინდივიდებში. მის ეტიოპათოგენეზში დადგენილია ულტრაიისფერი გამოსხივების, ქრონიკული წყლულის და ანთების, სინუსური ტრაქტის, წინამორბედი დაზიანებების, ქიმიური კანცეროგენების ექსპოზიციისა და ადამიანის პაპილომაავირუსების როლი. რადიაციული ეტიოლოგიის ბრტყელუჯრედოვანი კიბო მრავალსაფეხურიანი კარცინოგენეზის შედეგია TP53, NOTCH1 და NOTCH2 მუტაციებით. ხშირია HRAS და KRAS გენების გამააქტივებელი მუტაციები. TP53 მუტაცია ადრეული მოვლენაა. კანის ბრტყელუჯრედოვანი კიბო ეპიდერმისისა და ფოლიკულების დეროვანი უჯრედებისაგან წარმოიშობა. ახლად შესწავლილი გენეტიკური პროფილია CXCL8 (IL-8), MMP1, HIF1A, ITGA6, ITGA2. ვიტალიგოსთან და პიგმენტურ ქსეროდერმასთან ასოცირებულ შემთხვევებში ხშირია პიგმენტაციასთან ასოცირებული გენების: MC1R, ASIP, TYR, SLC45A2, OCA2, IRF4, BNC2 მუტაციები. დანარჩენი კი იმუნური კონტროლისგან გასხლტვაზე, აპოპტოზის ინჰიბიციასა და ონკოგენურ ტრანსფორმაციაზე პასუხისმგებელი, ესენია: 11q23.3 (CADM1), 2p22.3, 7p21.1 (AHR) და 9q34.3 (SEC16A).

ამ ორი აღწერილი კარცინომის კლასიკური ტიპების განსასხვავებლად იმუნოჰისტოქიმია არ არის საჭირო, იშვიათი და დაბალდიფერენცირებული ფორმებისას სტანდარტული პროფილია p63, p40, EMA, CK5/6, MNF116 და მაღალი მილეკულური წონის ციტოკერატინი 34betaE12. ნეგატიურია BerEp4, რომელიც პოზიტიურია ბაზალიომაში და მის დიფერენციალურ დიაგნოსტიკაში გამოიყენება.

მერკელის უჯრედების კარცინომა კანის პირველადი ნეიროენდოკრინული სიმსივნეა. ძირითადი ლოკალიზაციაა თავისა და კისრის,

შემდგომ კი კიდურებისა და ტანის კანი. მაკროსკოპული დიფერენციალური დიაგნოზი სხვა კანის სიმსივნეებისაგან განსხვავებას ემყარება, ჰისტოლოგიურად ავლენენ სხვა ნეიროენდოკრინული სიმსივნეებისათვის დამახასიათებელ თვისებებს. ძირითადად დე ნოვო ვითარდება, იშვიათად კი ბრტყელუჯრედოვან ან ბაზალურ უჯრედოვან კიბოსთან ასოცირდება ან კოლიზიური სიმსივნის სახით გვხვდება. იმუნოჰისტოქიმიური სტანდარტული ეპითელური და ნეიროენდოკრინული პანელის გარდა, დიაგნოსტიკური ღირებულებისაა მონოკლონული ანტისხეული CM2B4, რომელიც MCPyB4 დიდი T ანტიგენის არსებობას ადასტურებს. საჭიროა მეტასტაზური სიმსივნისაგან დიფერენციაცია. ჰისტოგენეზი დაზუსტებით ცნობილი არ არის, იგულისხმება როგორც მერკელის უჯრედები, ისევე კანის ღეროვანი უჯრედები და B-უჯრედების წინამორბედები. დადასტურებულია ულტრაიისფერი რადიაციისა და მერკელის უჯრედების პოლიომავირუსის (MCPyV) მჭიდრო კავშირი. ამ სიმსივნეს ახასიათებს ონტოლოგიური დიქტომია, ანუ MCPyV-პოზიტიური და ნეგატიური ხაზები, ამ უკანასკნელს ახასიათებს TP53-სა და RB1 გენების მუტაციები. მეტასტაზები ხშირია, პროგნოზი ხშირად არაკეთილსაიმედოა.

მელანოციტური სიმსივნეები

კანის მელანოციტური სიმსივნეები მოიცავს შეძენილ ჩვეულებრივ ნევუსს, დისპლაზიურ (კლარკის) ნევუსს და მრავალ სხვა შედარებით იშვიათ ტიპს, როგორცაა კონგენიტალური ნევუსი, სპიტზის ნევუსი, ლურჯი ნევუსი, სპეციალური ადგილების ნევუსი და აკრალური ნევუსი. აღსანიშნავია, რომ კეთილთვისებიანი მელანოციტური სიმსივნეები ხშირად ავლენენ გენეტიკურ ანომალიებს. BRAF მუტაცია შეძენილი ნევუსის 60%-ში გვხვდება, NRAS მუტაცია უფრო დამახასიათებელია კონგენიტალური ნევუსისათვის, HRAS მუტაცია კი სპიტზის ნევუსისათვის. შეძენილი ჩვეულებრივი ნევუსი მზის სხივების

ზემოქმედების შედეგია. ის იუნქციის ან კომბინირებული ფორმიდან ასაკთან ერთად ინტრადერმალურად იქცევა და ცხიმოვან ქსოვილში ინფილტრირებს ან ნევროტიზაციას განიცდის. დისპლაზიური ნევუსი მელანომის რისკს ატარებს. დისპლაზიური ნევუსი ძირითადად ტანზე ვითარდება, უფრო დიდია, ვიდრე ჩვეულებრივი ნევუსი და აქვს დამახასიათებელი გარდამავალი პიგმენტაცია, დიამეტრი 5 მმ-ზე მეტია.

კონგენიტალური ნევუსი კანის დანამატებსა და სისხლძარღვოვან სტრუქტურებთან ასოცირდება და ლოკალიზდება. ის თანდაყოლილია ან ადრეულ ბავშვობაში ვლინდება, შეიძლება ახასიათებდეს ჰიპერტრიქოზი. გარდა ზემოთაღნიშნულისა, იშვიათად დამახასიათებელია ასევე BRAF მუტაცია.

სპიტხის ნევუსი ბავშვებში გვხვდება, ახასიათებს დიდი ეპითელიოიდური ან თითისტარისებური მელანოციტები და კამინოს სხეულაკების არსებობა, პოზიტიურია p16-ის მიმართ, BRAF და NRAS ნეგატიურია, HRAS მუტაცია კი 15%-ში გვხვდება. გენომური ცვლილებებიდან აღსანიშნავია ALK (ALK შერწყმა), ROS1 და NTRK1 კინაზების ცვლილებები.

ლურჯი ნევუსი სოლისებრი ან ზარის ფორმის დერმალური ნევუსია თითისტარისებური მელანოციტებითა და სკლეროზული სტრომით, დენდრიტული მელანოციტები ასევე ახასიათებთ ოტას და იტოს ნევუსებსა და მონღოლურ ლაქას, ამიტომ ისინი დიფერენციალურ დიაგნოზში ფიგურირებენ. ჩვეულებრივი ლურჯი ნევუსი ავლენს GNAQ და GNA11 მუტაციებს, ნეგატიურია BRAF, NRAS და NF1 მუტაციებზე. უჯრედებით მდიდარი ლურჯი ნევუსი ავლენს GNAQ და GNA11 მუტაციებს, ქრომოსომული აბერაციები აღწერილი არ არის. ატიპიური უჯრედებით მდიდარი ლურჯი ნევუსი ხასიათდება კომპლექსური აბერაციებით და იმ შემთხვევაში თუ ასლების რიცხვის ვარიაცია 4 ან მეტ ქრომოსომულ რეგიონს მოიცავს, ის ავთვისებიანობის მაჩვენებელია.

დისპლაზიური ნევუსი ხასიათდება არქიტექტურული სიმეტრიითა და ე.წ. მხრებით, რაც გულისხმობს იუნქციის ზონის კომპონენტების ჰორიზონტალურ ორიენტაციასა და რეტეს სტრუქტურების ერთმანეთთან შეერთებას, ზედაპირული დერმისის ლამელარულ ფიბროპლაზიასა და დერმალური დენდროციტების რიცხვის ზრდას ავლენს. BRAF მუტაცია 60-80%-ში გვხვდება, შედარებით იშვიათია p16 სიმსივნის სუპრესორი გენის მუტაცია/დელეცია 9p21 ქრომოსომულ რეგიონზე, გვხვდება p53-ის აბერანტული ექსპრესია, მომატებული მიკროსატელიტური არასტაბილურობა. შემთხვევათა მეოთხედში გამოვლენილია ადამიანის პაპილომაავირუსი და მისგან გამოწვეული დაზიანება. ოთხი მარკერის (ING4, Cull1, BRG1 and Bim) მიკროერეი ანალიზი სარწმუნოდ ანსხვავებს დისპლაზიურ ნევუსს მელანომისაგან.

ავთვისებიანი მელანომა

მელანომის რისკ ფაქტორებს მიეკუთვნება ნათელი ფერის კანი, მრავლობითი ხალები, მელანომის ოჯახური ისტორია, ოჯახური დისპლაზიური ნევუსის არსებობა, მზისგან მიღებული დამწვრობა და პიგმენტური ქსეროდერმა. მელანომის პათოგენეზის მრავალსაფეხურიანი პროცესი მოიცავს არამარტო გენომურ, არამედ გარემო ფაქტორების ერთობლიობასაც.

მელანომის ძირითადი ტიპები და მათი განაწილება მე-10 დანართშია მოცემული. ფერადკანიანებსა და ესპანური რასის წარმომადგენლებში, აკრალური და ლორწოვანი გარსის მელანომები შედარებით ხშირია. ყველაზე ხშირი გენეტიკური ანომალიაა BRAF, NRAS და C-KIT მუტაციები, მათი სიხშირე კლინიკურ გარემოებებთან არის კავშირში, მაგალითად, ულტრაიისფერი სხივების გავლენით გამოწვეულ კანის დამწვრობის ფონზე განვითარებულ მელანომაში ახალგაზრდებში ხშირია BRAF მუტაცია, როცა კანის მელანომა ხანდაზმულებში, რომელთაც აქვთ კანის ქრონიკული დაზიანება ულტრაიისფერი სხივე-

ბით, გამოირჩევა BRAF მუტაციის დაბალი და NRAS მუტაციის მაღალი კონცენტრაციით. ლორწოვანისა და აკრალური მელანომები C-KIT მუტაციების სიხშირით გამოირჩევიან, თვალის მელანომა არც ერთ ზემოთაღნიშნულ მუტაციას არ ავლენს, თუმცა ახასიათებს GNAQ მუტაცია. ზოგადად, BRAF მუტაცია მელანომების 50%-შია ნაწილი, მათ შორის ყველაზე ხშირი ვარიანტია V600E, ნაკლებად კი V600K ვარიანტი. გარდა ზემოთაღწერილი მუტაციებისა, ლიტერატურაში აღწერილია სენესცენტობიდან გასხლეტვის (მაგ. CDKN2A-ს კარგვა), აპოპტოზის დაძლევის (მაგ. TP53-ის მუტაცია), PTEN-ის კარგვის, იმორტალიზაციის (მაგ. Telomerase reverse transcriptase promoter - TERT-p-ის მუტაცია) და სხვა ონკოგენური სასიგნალო გზების ჩართულობა როგორცაა Mitogen activated protein kinase (MAPK) სასიგნალო გზა, ასევე RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR და WNT/ β -კატენინის გზები. უვეალური და კანის მელანომასთან დაკავშირებული სხვა მუტანტური გენებია PRAME და S100A9, იმუნურობასთან დაკავშირებული და გენომის მთლიანობაზე პასუხისმგებელი გენების ცვლილებებიც მრავლადაა აღმოჩენილი. მელანომას მრავალი ქრომოსომული აბერაცია ახასიათებს, როგორცაა 6p, 7q, 17q, 20q, 4q, 8q, 1q, 11q ქრომოსომების მოპოვებითი და 9p21, 10, 21q ქრომოსომების კარგვითი მუტაციები, და საერთოდ, მაღალი მუტაციური ტვირთი (TMB>10 mut/Mb).

კლინიკურად, მელანომა ნაკლებად სიმეტრიულია, ვიდრე ხალი, სიმსივნური კუნძულები ვარიანტული ზომისა და განლაგებისაა, შეიძლება ერთეული უჯრედები გავრცელდეს ეპიდერმისში პეჯეტოიდური ზრდის ხასიათით, დერმალური კომპონენტი მომწიფებას არ განიცდის, ღრმად განლაგებული მელანოციტები მაღალი მიტოზური აქტივობით ხასიათდებიან. საყოველთაოდ მიღებული შეფასების სისტემა კლარკისა და ბრესლოუს სისტემა, რომელიც მჭიდრო კავშირშია პაციენტის სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან. მელანომის ყველაზე სენსიტიური მარკერია S100, ვლინდება მელანომების 95%-ში, SOX10 ასევე მაღალი მგრძობილობითა და სპეციფიურობით გამოირჩევა, მისი

უპირატესობაა ის, რომ არ ღებავს დერმისისა და ლიმფური კვანძების დენდრიტულ ჰისტიოციტებს. HMB-45 ნაკლებად სენსიტიურია.

ბოლო მონაცემებით მელანომის მკურნალობაში სარწმუნო შედეგი აქვს BRAF და MEK ინჰიბიტორებს, იმუნოთერაპიასა და ვაქცინაციას. იმუნოთერაპიაში კარგად ცნობილი ინტერფერონისა და IL-2-ს გარდა იმუნური კონტროლის წერტილების ინჰიბიტორები, ანტი-CTLA4 და ანტი-PD1/PD-L1 გამოიყენება.

კანის დანამატების სიმსივნეები

კანის დანამატების სიმსივნეები იშვიათია და ძირითადად კეთილთვისებიანი ბუნების არიან. ისინი სამ ძირითად კატეგორიად იყოფიან: ფოლიკულური, ცხიმოვანი და აპოკრინული/ეკრინული დიფერენციაციის სიმსივნეებად. გვხვდებიან როგორც ერთეული, ისე მრავლობითი სიმსივნური წარმონაქმნების სახით, ეს უკანასკნელი შეიძლება კანის მემკვიდრული სინდრომების გამოვლინება იყოს. განვიხილავთ თითოეული კატეგორიის თითო წარმომადგენელს.

ტრიქოეპითელიომა/ტრიქობლასტომა თმის სტრუქტურების მიმართულეებით დიფერენცირებადი კეთილთვისებიანი სიმსივნეა, ხშირია ახალგაზრდა ზრდასრულებში სახესა და ნაზოლაბიალურ კუთხეებში. მრავლობითი ტრიქოეპითელიომა ბრუკ-სპიგლერის (Brooke-Spiegler) სინდრომთან და მრავლობით ოჯახურ ტრიქოეპითელიომასთან გვხვდება, რომელიც CYLD გენის მუტაციით ხასიათდება. ეს დეუბიქვიტინური მოქმედების ფერმენტის მაკოდირებელი გენია, რომლის დაკარგვა იწვევს NFκB სასიგნალო გზის კონსტიტუციურ აქტივაციას. ტრიქობლასტომის ბაზალიომისაგან განსასხვავებლად გამოიყენება PTCH მუტაციის კვლევა, რომელიც ბაზალიომისათვისაა დამახასიათებელი.

ჰილომატრიქსომა, იგივე მაკლბერგის კალციფიკატორული ეპითელი-
ომა თმის მატრიქსისაგან წარმომდგარი კეთილთვისებიანი სიმსივნეა.
მას დერმისში განთავსებული შემოფარგლული სოლიტარული კვანძი
ახასიათებს, ჰისტოლოგიურად კი ტრიქილემური კერატინიზაცია და
ჩრდილისებური უჯრედები. ამ სიმსივნეთა უმრავლესობა კეთილთვ-
სებიანია და ექსციზიის შემდგომი რეციდივი არ ახასიათებს. იმუნო-
ჰისტოქიმიურად ავლენს BCL2-ის ექსპრესიას. მის ტუმორიგენეზში
მონაწილეობს β -კატენინის გამაქტივებელი მუტაცია. ახასიათებს სინ-
დრომოლოგიური ასოციაციები.

ცილინდრომა ევრინული ოფლის უჯრედებისგან (სხვა წყაროების მი-
ხედვით კი თმის ფოლიკულიდან) წარმომდგარი კეთილთვისებიანი
სიმსივნეა, ხშირად მრავლობითია. ძირითადად თავის თხემის არეშია
ლოკალიზებული სადაც მოზრდილ ამობურცულ სტრუქტურებს ქმნის
და ე.წ. ტურბანული სიმსივნის ან ბრუკ-სპიგლერის (Brooke-Spiegler)
სინდრომის სახელწოდებითაა ცნობილი. მოლეკულური პათოგენეზი
16q12-13 ქრომოსომაზე განთავსებული CYLD გენის მუტაციას უკავ-
შირდება.

კანის მეზენქიმური სიმსივნეები

მეზენქიმური სიმსივნეებიდან კანისათვის ყველაზე ხშირად დამახასი-
ათებელია ლიპომა, ნევრინომა და ნეიროფიბრომა. მათი უმრავლესო-
ბა არ განსხვავდება სხვა ლოკალიზაციის მსგავსი სიმსივნეებისაგან და
შესაბამის თავებშია განხილული.

კანისთვის სპეციფიური სხვა სიმსივნეებია, მაგ. ფიბროეპითელური
პოლიპი, იგივე აკროქორდონი, რომელიც ასოცირდება ორსულობას-
თან, სიმსუქნესა თუ დიაბეტთან და პათოგენეზში გამოვლენილია
ზრდის ფაქტორების, დაბალი რისკის პაპილომავირუსების, TNF α -ს,
სიმსივნის სუპრესორი გენების, ჰამარტინისა და ტუბერინის ინაქტი-
ვაციის როლი.

დერმატოფიბრომა ანუ ფიბროზული ჰისტოციტომა ფიბრობლასტებისა და ჰისტოციტებისაგან შედგება და დერმისში ლოკალიზდება. ჯერ ისევ დასადგენია, საქმე გვაქვს რეაქტიულ თუ ნეოპლასტიურ პროცესთან, თუმცა ბოლო დროს აღმოჩენილი კლონალურობა მის ნეოპლაზიურ ბუნებაზე მიუთითებს. ზოგი ავტორის აზრით, ჰისტოციტები ნეოპლაზიურია, ფიბროზული კომპონენტი კი ფიბრობლასტების ტრავმული პროლიფერაციის შედეგია. მოლეკულური პათოგენეზი შეუსწავლელია.

დერმატოფიბროსარკომა პროტუბერანს დაუდგენელი ავთვისებიანი პოტენციალის სიმსივნეა, რომელიც ახალგაზრდა ზრდასრულებში უფრო მეტად გვხვდება და ნელი ზრდით და რეციდივებით ხასიათდება, 10%-ში მეტასტაზირებს, ძირითადად ფილტვში. თითქმის ყველა შემთხვევაში ნანახია COL1A1:PDGFB შერწყმული გენი, რაც t(17; 22) (q22; q13) ტრანსლოკაციის შედეგია, თუმცა ლიტერატურაში აღწერილია სხვა ცვლილებებიც, მაგ: CSPG2 გენის ტრანსლოკაცია 5q14.3 ქრომოსომაზე, PTK2B გენის ტრანსლოკაცია 8p21.2 ქრომოსომაზე იმ პაციენტებში, რომელთაც არ ჰქონდათ ცნობილი COL1A1-PDGFB ტრანსკრიპტი. სხვა ტრანსლოკაციებია COL1A2-PDGFB, COL6A3-PDGFB და EMILIN2-PDGFB. ფიბროსარკომატოზულ ვარიანტში ნანახია p53-ს მუტაცია და MDM2-ის ჭარბი ექსპრესია.

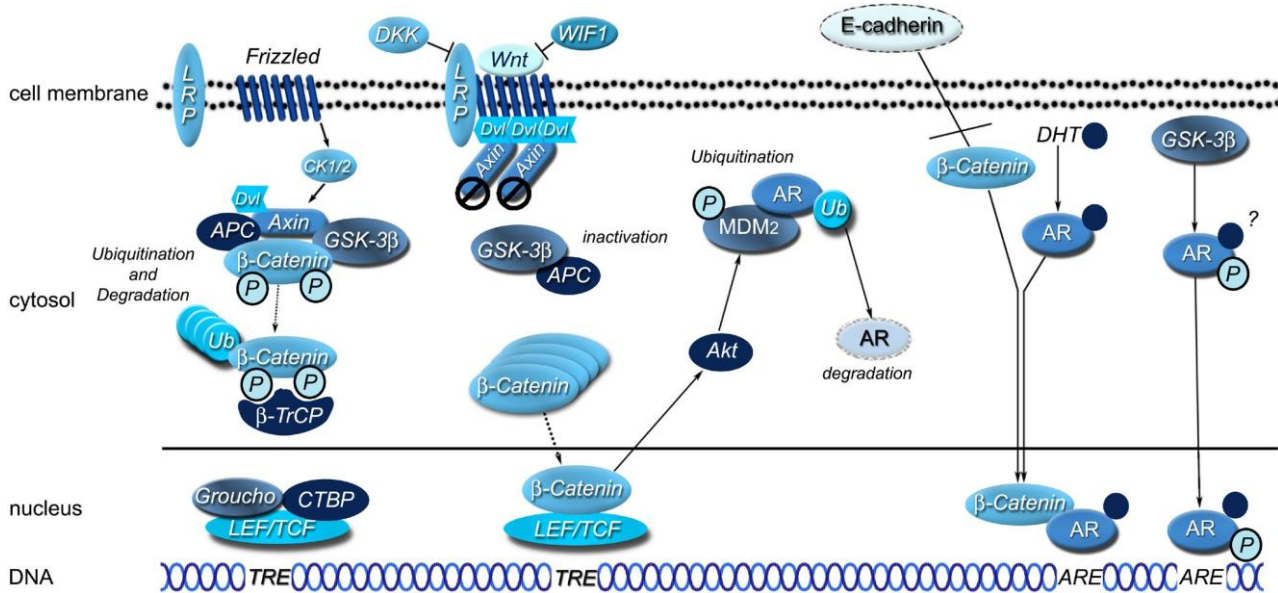
კანის სხვა მეზენქიმური სიმსივნეებია კაპილარული ჰემანგიომა, პიოგენური გრანულომა, რომელიც ასევე კეთილთვისებიანი ბუნების ლობულური კაპილარული ჰემანგიომაა. კაპოშის სარკომა იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტებისათვის დამახასიათებელი ავთვისებიანი სიმსივნეა, რომლის ეტიოლოგიაში ადამიანის მე-8 ტიპის ჰერპესვირუსი (HHV8) მონაწილეობს. გვიან სტადიაზე კონვენციური ანგიოსარკომის მსგავსად იქცევა და ფილტვში მეტასტაზი ახასიათებს. კანის ანგიოსარკომა მზისა და რადიოთერაპიული დასხივების შედეგად განვითარებული, ან ხანგრძლივ ლიმფედემასთან დაკავშირებული აგრესიული კანის სიმსივნეა ფილტვსა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტა-

ზირების უნარით. მოლეკულურ პათოგენეზში წამყვანია MYC (8q24) ამპლიფიკაცია.

კანის **ჰემატოპოეტური და ლიმფოიდური** სიმსივნეებიდან ხშირია მის მეორადი ინფილტრაცია სხვადასხვა ტიპის ავთვისებიანი უჯრედებით, მათ მიეკუთვნება მრავალი ტიპის T და B ლიმფომები, მასტოციტოზი, ჰისტოციტოზები და სხვა. კანის პირველადი ლიმფო-მარაპოჯკინის ლიმფომაა პირველადი გამოვლინებით კანში, სხვა ორგანოების დაზიანების გარეშე, მას ფუნგოიდური მიკოზი (mycosis fungoides) ეწოდება, მისი გენერალიზებული, ლეიკემიზებული ფორმაა სეზარის სინდრომი ერთროდერმიით, გენერალიზებული ლიმფადენოპათიით და მოცირკულირე სიმსივნური T-ლიმფოციტებით, თან სდევს ონიქოდისტროფია და ალოპეცია. მოლეკულურ პათოგენეზში წამყვანია NFκB, STAT-ის აქტივაცია, RB1 გენის დაკარგვა. ციტოგენეტიკურად 9p21 ქრომოსომის კარგვითი დაზიანება ახასიათებს, რომელიც CDKN2a-CDKN2B ლოკუსებს მოიცავს, მრავალი სხვა ტრანს-ლოკაცია შეეცევად ხასიათს ატარებს.

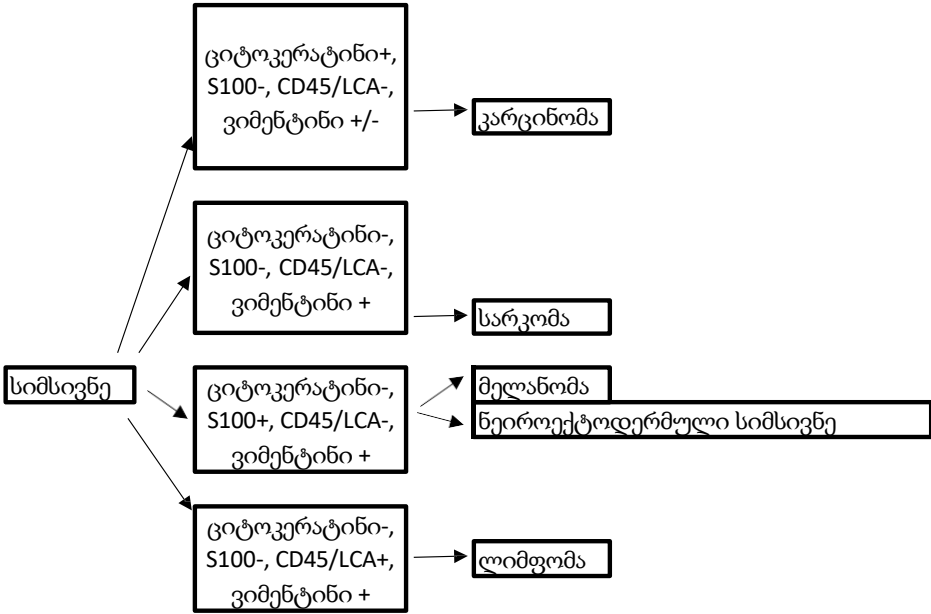
დანართი 1

Wnt სასიგნალო გზა.



დანართი 2

იმუნოჰისტოქიმიის ძირითადი დიაგნოსტიკური ალგორითმი.



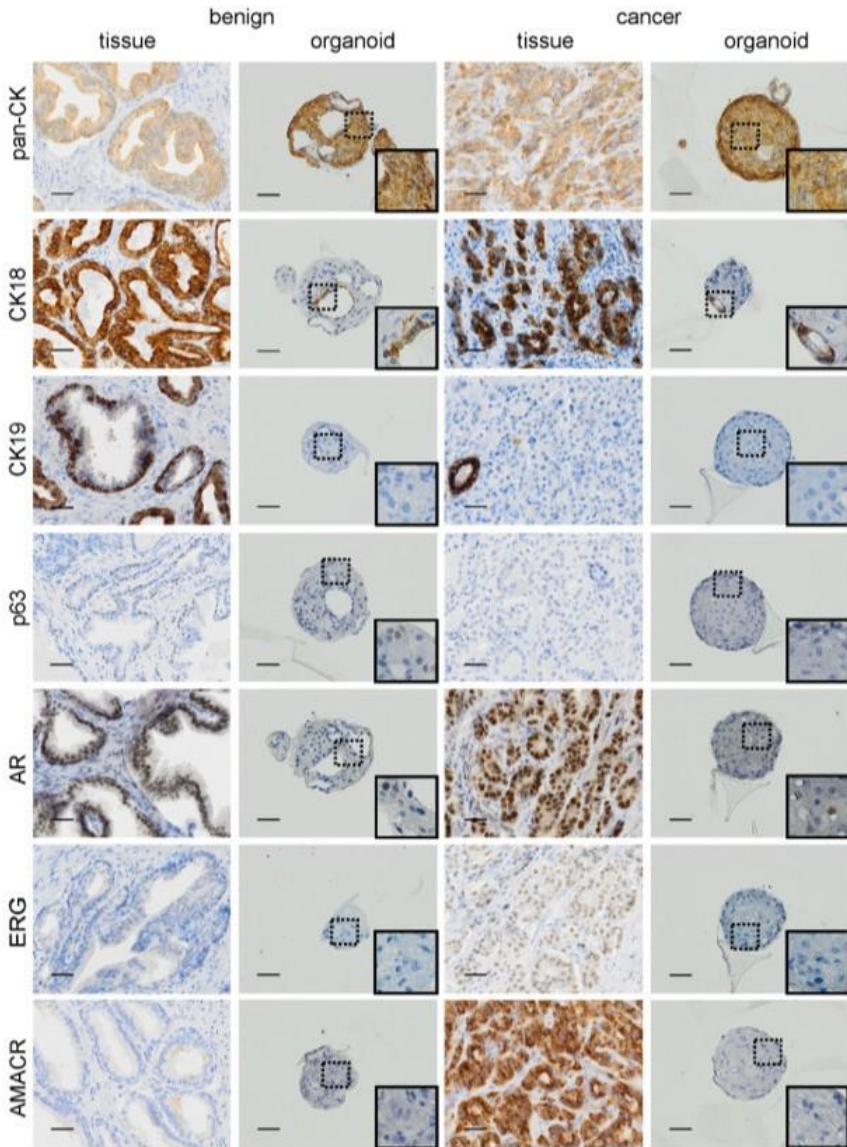
დანართი 3

ზოგიერთი ქსოვილოვანსპეციფიური იმუნოჰისტოქიმიური მარკერი.

მამაგლობინი, GCDFP15, GATA3	სარბევე ჯირკვავი
TTF-1+napsin A	ფილტვი
TTF-1+თირეოგლობულინი	ფარისებრი ჯირკვავი
CDX2	მსხვილი ნაწლავი
PSA	პროსტატა
WT1	საკვერცხე
უროპლაკინი	უროთელიუმი
p63	ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელი
ქრომოგრანინი, სინაპტოფიზინი	ნეიროენდოკრინული უჯრედები
CD10, PAX8	თორკმლის ნათელი უჯრედები
გლიბიკან 3	ჰეპატოცელულური უჯრედები

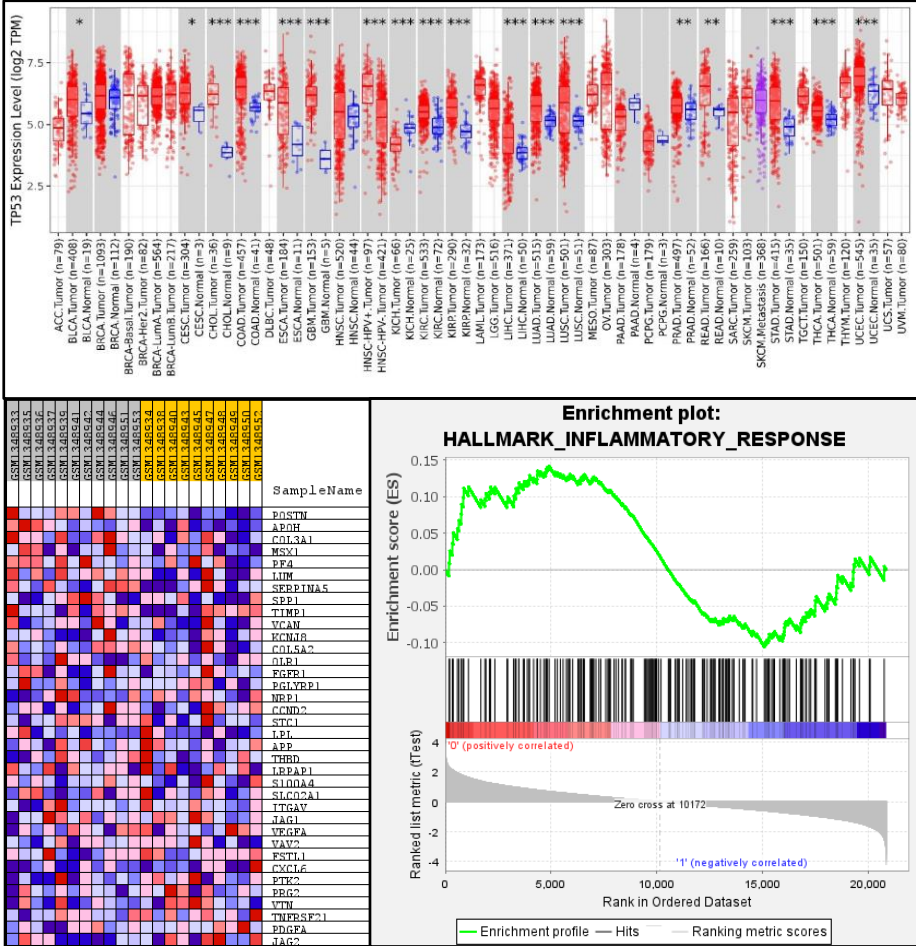
დანართი 4

ჰაციენტთა ქსოვილებიდან (პროსტატა) მიღებული ორგანოიდები და მათი იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი. 200x გადიდება.



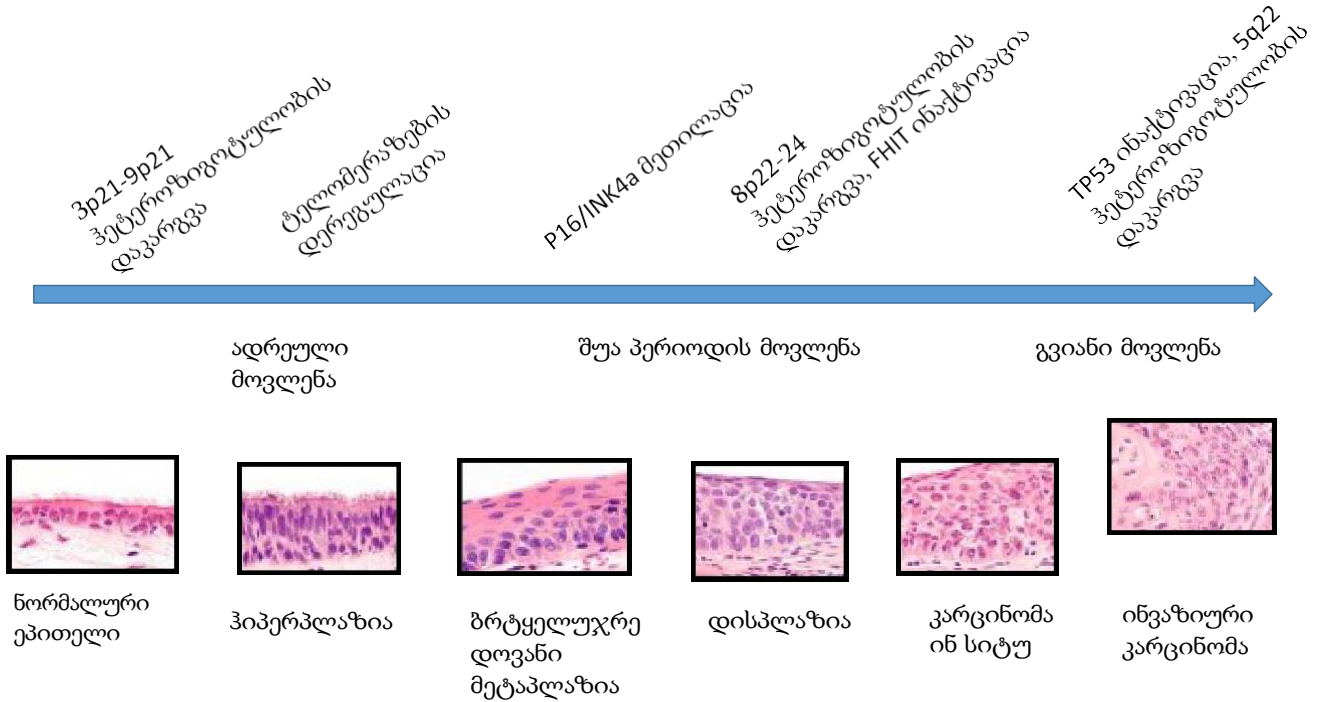
დანართი 5

სვადასვა საჯაროდ ხელმისაწვდომი მონაცემთა ბაზების ბიონ-ფორმატიული ანალიზის შედეგების ვიზუალური გამოსახულება.



დანართი 6

ფილტვის ბრტყელუჯრედოვანი სიმსივნის მოლეკულური კანცეროგენეზი.



დანართი 7

რბილი ქსოვილების სარკომები, მათი კლინიკური, ეპიდემიოლოგიური და მოლეკულურ-პათოლოგიური მახასიათებლები.

ჰისტოლოგიური ტიპი (ინგლისურად და ქართულად)	პაციენტის ასაკი და სქესი	ხშირი ლოკალიზაცია	ციტოგენეტიკური ცვლილებები	მოლეკულური ცვლილებები
Alveolar soft part sarcoma/ალვეოლური რბილი ნაწილების სარკომა	1 - 78 წელი (მედიანური ასაკი: 25 წელი), უფრო ხშირია ქალებში	ხშირი ლოკალიზაცია კიდურების ღრმა ქსოვილები (61%, ძირითადად ქვედა კიდურები), ტანი, შინაგანი ორგანოები, თავისა და კისრის არე. ზრდასრულებში უფრო ხშირია თეძოსა და დუნდულების არე, ზავებებში თავი და კისერი, კერძოდ, ენა და ობობა. იშვიათი ლოკალიზაცია ქალის სასქესო ორგანოები, ძვალი, სარძევე ჯირკვავი, გული და შუასაყარი	t(X;17)(p11;q25)	<i>TFE3-ASPL</i> მერწყმა
Clear-cell sarcoma/ნათელურჯდოვანი სარკომა	ახალგაზრდა ზრდასრულები, M:F = 1	კლებადი თანამიმდევრობით ფეხისა და კოჭის, ხელის, ბარძაყის, ტანის, თავისა და კისრის არეში, 75% ქვედა კიდურებზე, იშვიათად პენისის, შუასაყარის, ფილტვის, რეტროპერიტონეუმის, მუცლის არეში და ძვალში	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i> მერწყმა <i>EWSR1-CREB1</i> მერწყმა
Dermatofibrosarcoma protuberans/დერმატოფიბროსარკომა პროტუბერანს	გვხვდება ყველა ასაკში, განსაკუთრებით კი ადრეული და შუა ასაკის ზრდასრულებში, ქალები და კაცები თითქმის ერთნაირი სიხშირით ავადდებიან	შეიძლება მოიცავდეს კანის ნებისმიერ უბანს, მაგრამ ტანისა და კიდურების დერმისი და კანქვეშა ქსოვილი ყველაზე გავრცელებული ადგილებია	ბეჭდისებური 17, 22 ქრომოსომები t(17;22)(q21;q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i> მერწყმა <i>COL1A1-PDGFB</i> მერწყმა
Desmoplastic small round cell tumor/დესმოპლაზიური წვრილი მრგვალი უჯრედების სიმსივნე	უფრო ხშირად ავადდებიან ზავებები და ახალგაზრდა ზრდასრულები (10-50 წელი, საშუალო ასაკი 30 წელი), უფრო ხშირია მამრობითი სქესში	უმრავლესობა ვლინდება მუცლის დრუს სიმსივნის სახით, ხშირია სეროზული იმლაინტები, სხვა ნაკლებად ხშირი ლოკალიზაცია გულმკერდის დრუ და პარატესტიკულური რეგიონი, იშვიათია კიდურებზე, თავისა და კისრის, თირკმლისა და ტენის მიდამოში	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1</i> მერწყმა
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma/ექსტრასკელ ტალური მიქსოიდური ქონდროსარკომა	იშვიათია, მოიცავს რბილი ქსოვილების სარკომათა < 1%-ს. ჩვეულებრივ ხშირია ზრდასრულებში, მე-4-მე-7 დეკადამი M:F = -2:1	უფრო ხშირად ზედა კიდურების ღრმა ქსოვილებში, ხშირია ბარძაყის ქსილოზე, ნაკლებად ხშირია მენჯის, მჯლის, ფილტვის, მაგარი გარსის, რეტროპერიტონეუმის და პლევრის არეში	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21)	<i>EWSR1-NR4A3</i> მერწყმა <i>TAF2N-NR4A3</i> მერწყმა <i>TCF12-NR4A3</i> მერწყმა
Fibrosarcoma, infantile/ინფანტილური ფიბროსარკომა	ჩვეულებრივ გვხვდება 2 წლამდე ასაკში	ხშირია აქსიალურ რეგიონში და კიდურებში	t(12;15)(p13;q26)	<i>ETV6-NTRK3</i> მერწყმა
Inflammatory myofibroblastic tumor/ანთებითი მოთფობრობლასტური სიმსივნე	ყველაზე ხშირია ზავებებსა და ახალგაზრდა ზრდასრულებში, ფილტვისგარე	ყველაზე ხშირი ფილტვისგარეთა ლოკალიზაცია მუხუნტერიუმში და ომენტუმში. გვხვდება ფილტვის, გასტროინტესტინურ ტრაქტში, ქალის სასქესო ორგანოებში, მარდის მუცტში და სხვა	t(1;2)(q22;p23)	<i>TPM3-ALK</i> მერწყმა

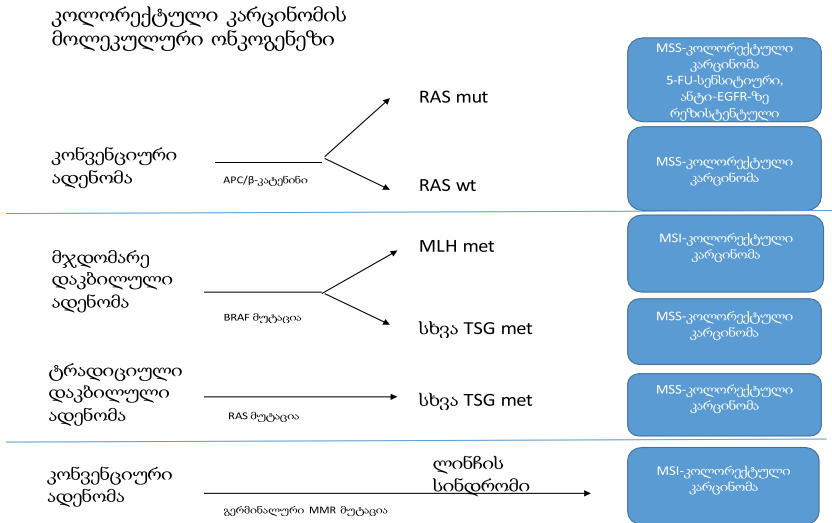
<p>Low-grade fibromyoid sarcoma/დაბალი ხარისხის ფიბრომიოციტული სარკომა</p>	<p>ჩინორა ვითარდება ახალგაზრდა პაციენტებში (30 წლამდე), გვხვდება ხანდაზმულებშიც. ვითარდება თანხიდა თოვც სქესის წარმომადგენლებში.</p>	<p>ჩინორა ორკალთაზეა შესაფერი, ნაცვანად ხისოთა თავისა და კისრის, ტანისა და კიდურების რბილ ქსოვილებში.</p>	<p>t(7;16)(q33;p11)</p>	<p>FUS-CREB3L2 მერჯება</p>
<p>Malignant peripheral nerve sheath tumor/გვიგობისანი პერიფერული ნერვული შალთის სიმსივნე</p>	<p>MPNST შუბლებს იყავს: სარიბადული (დაახლოებით 50%), 1 ტიპის ნერვოფიბრომატოზის დონის (40 - 50%), წინასწარი სხივური თერაპიის ფაქტორი (10%), პლეოსიფორმული ნერვოფიბრომა, წინამძობელი დაზიანება, MPNST-ის განვითარების 8-13% რისკით, სურველი ხალათის სხვა სიმსივნეებს (ტენინის, განვლითგვირვინის) თვისებებზე შეიძლება გამოიყოს მყოფადი MPNST</p>	<p>შუბლებს წარმოადგენს პერიფერული ნერვული აგვილებიდან ნერვების აგვილები ტანი და კიდურები, რამაც მოკვდება თავი და კისერი.</p>	<p>კომპლექსური ცილოლებები</p>	
<p>Malignant rhabdoid tumor/გვიგობისანი რაბდოიდული სიმსივნე</p>	<p>ნაშვლო რაბდოიდური სიმსივნეები მხოლოდ პედიატრიულია და ძალიან იშვიათია. ზოგადრეულია შემთხვევები შეიძლება სარკომა ან კარცინომის ვერტიკალური განვითარების იყოს, აგრეთვე. დიაგნოსტიკის სარეულია ასაკი < 1 წელი წინასწარ სხივური თერაპიის შემთხვევაში. SMARCB1 ცილოლებითი და 1,5 წელი სარეული სიმსივნეების, გვხვდება ორეც სქესში თანხარო პრინციპით</p>	<p>რბილ რბილ ქსოვილ კიდურების სარტყლების, რეტროპერიტონეუმის, მუცლის ღრუს, ღვიძლის, მარჯის, კისრის, პარასინალური და პერიფერული რეგიონების ჩათვლით</p> <p>თვისითი უჩვეული აგვილები: თვალშია, პარასინალური, ინტრადურული ქსოვილები</p>	<p>22q-ის დელეტია</p>	<p>SMARCB1/INI1 ინაქტივაცია</p>

<p>Myxofibrosarcoma მოქოვადი ისარკომა</p>	<p>გვარვან ხანდაზმულებს სივრცულად გრძობს (უმეტეს შემთხვევაში) სიღრმულში, იშვიათად 30 წლამდე, სირობედ დინამიკურია მნიშვნელოვანი</p>	<p>ანასი/კანქვეშას კოორდინატები: შემთხვევების > 50%, ღრმად/გაცივალური შემთხვევები 33%-ში</p>	<p>12 ნაჯიდასტური ქრომოსომის</p>
<p>Rhabdomyosarcoma რაბდომიოზომა Alveolar/ალვეოლური</p>	<p>გვრდვან ახალგაზრდა ჯიდასტურებსა და მონადირეებში, იშვიათ შემთხვევაში თანდასარი პროლიფერაციით, პიკური სიმსილე 10-დან 25 წლამდე, იშვიათია ხანდაზმულებში; ძალიან იშვიათია თანდაყოლილი შემთხვევები</p>	<p>ძირითადი ლოკალიზაცია კიდურების, წინამხრის, თავისა და კისრის, ტანის, პარაინფორმული, მუცლის, სახეში თირკმლების და რეტროპერიტონეუმის ღრმადი ქსოვილი შემთხვევები გარემოებრივად მკვლევარების იშვიათად (ლოკაციის მიხედვით გაცივალურია) და თანდაყოლილია, აპოქრიფების 25 - 30%-ს აქვთ მნიშვნელოვანი მუცლისკენი.</p>	<p>t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(2;2)(q35;p23)</p>
<p>Embryonal ემბრიონალური</p>	<p>ვერდვან ხშირად 0-4 წლის ბავშვებში გვრდვან (4 შემთხვევა 1 წლიდან ბავშვში), უმეტესად გარემოებრივად ნებისმიერ ასაკში, იშვიათია თანდაყოლილი შემთხვევები</p>	<p>ვერდვან გარემოებრივია თავისა და კისრის რეგიონში (ტერორის და პირის ღრუ, თირკმელი, მუცელი) ასევე ხშირია პარატრეკლუარულ ღრმად ქსოვილებში და სახეში ტრეკლებში სიმსილეობით ქსოვილების კიდურების ჩართვა ნაკლებად ხშირია (< 9%) მუცლისკენი, იშვიათად, ელვადებში, ღრმადურ კვანძებში და ტვინის ტერორში</p>	<p>PAX3-FOXO1A მუცლისკენი PAX7-FOXO1A მუცლისკენი PAX3-NCOAT1 მუცლისკენი PAX3-AFX მუცლისკენი 11p15-ის პიტეროზიგოტიკულობის დეკრეფა</p>
<p>Solitary fibrous tumor სოლიტარული ტორიზული სიმსილე</p>	<p>გვრდვან იშვიათ სიმსილე თანდასარი პროლიფერაციით ძირითადად მცირე სიღრმულში, პიკური სიმსილე 40-70 სმ-ია</p>	<p>ზედასტურული და იშვიათად ქსოვილები, ვიზუალური თერორები და ტვინი უფრო მეტად გვრდვან ღრმად ქსოვილებში ზედასტურულიან შედარებით. ეპიტელალურული შემთხვევები პლევრის შემთხვევებია შედარებით მეტია.</p>	<p>მუ-12, ქრომოსომის ინვერსია</p>
<p>Synovial sarcoma სინოვიალური სარკომა</p>	<p>შეადგენს იშვიათ ქსოვილების იშვიათ სარკომებს 5-10%-ს, მცირედ დინამიკურ მნიშვნელოვანი, სიმსილე ასაკი: 35 (0 - 85+), შემთხვევების 17.6% გვრდვან 0-დან 19 წლამდე ასაკის ბავშვებში და მონადირეებში</p>	<p>შეადგენს გარემოებრივად სიღრმულ შემთხვევებში ავიალად, მუცლისკენი, კიდურების 68.7%, ტანის: 15.7%, თავი და კისერი: 6.3%, იშვიათად/გაცივალური იშვიათ ქსოვილები: 5.3%, იშვიათად/მნიშვნელოვანი იშვიათ ქსოვილები: 1.6%</p>	

Monophasic/მონოფაზური				SS18-SSX1, SS18-SSX2, or SS18-SSX4 <i>შერწყმ.</i> ძირითადად SS18-SSX1 <i>შერწყმ.</i>
Biphasic/ბიფაზური				
Undifferentiated, small, round, blue cell tumor/არადიფერენცირებული, წვრილი, მრგვალი, ლურჯი უჯრედიანი სიმსივნე				
CIC rearranged sarcoma/სარკომას CIC გადაწყობით	უჯრო ნირობა ახალგაზრდა ზრდასრულებში, მუცლის ღრუს სხვადასხვა მდებარეობის ახალი 25-35 წელი, გვარდები ხანგრძლივ, მძაბვლები მცირედ უჯრო ნირობდ პათოლოგიამ	კიდურებისა და ტანის, ნაკლებად თავისა და კისრის რინას რბილი ქსოვილები, რეტროპერიტონეუმში, მუცელ, იშვიათად თირკმელი, ცისტროსტექტინური ტრექტები ან ტერინი	t(4;19)(q35;q13), t(10;19)(q26;q13)	CIC-DUX4 <i>შერწყმ.</i>
BCOR-CCNB3 sarcoma/BCOR-CCNB3 სარკომას	ბავშვები და ახალგაზრდა ზრდასრული ძიბაკები (სამუცლო ასაკი 15 წელი, M:F = 3:1, შედეგმა არადიფერენცირებული მრგვალუჯრედიანი სარკომების 4%-ს	ბჯალი > რბილი ქსოვილები > მანგანი ირგანიები (მე.თირკმელი), ძირითადად გრძელი ძელები > მუცელი > ხერხეულას სეგმე	Xp11 (ანტიპირობისომული ი ძეგმისა)	BCOR-CCNB3 <i>შერწყმ.</i>

დანართი 8

კოლორექტული კარცინომის მოლეკულური პათოგენეზი.



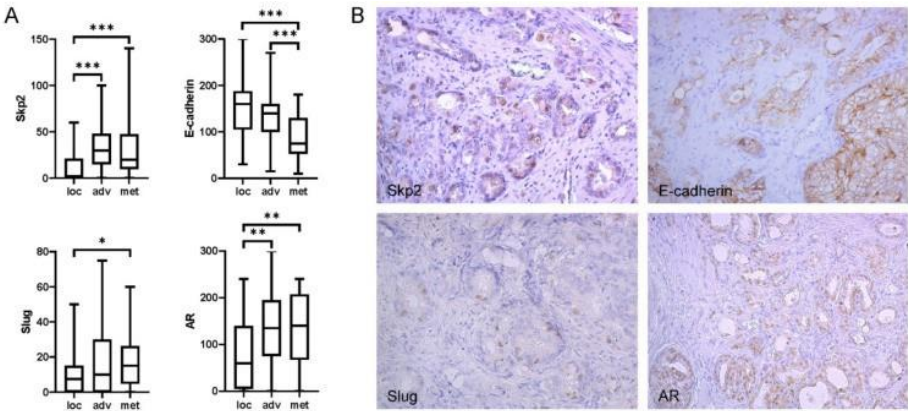
დანართი 9

ზოგიერთი ჰემატოლოგიური და სოლიდური სიმსივნეებისათვის დამახასიათებელი ქრომოსომული ცვლილებები.

სიმსივნე	აბერაცია
მწვავე მიელოიდური ლეიკემია	t(1,7) (p11;p11), ტრისომია 4, მონოსომია 5, 1(6;11)(q27;q23), მონოსომია 7, ტრისომია 8, t(9;11) (p21;q23), t(10,11) (p14;q13), ტრისომია 11, t(15;17)(q22;q11), ტრისომია 21, ტრისომია 22
მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია	t(1;11)(p32;q23), (1;19) (q23;p13), (4;11)(q21;q23), t(8;14) (q24;q32), t(8;22) (q24;q11), t(2;8)(p12;q24), t(9;22) (q34;q11), t(10;14) (q24;q11), t(11;19) (q23;p13), del(12)(p11;p13)
ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია	t(9;22)(q34;q11)
ქრონიკული ლიმფობლასტური ლეიკემია	ტრისომია 12
ლიმფომა	t(8;14) (q24;q32), t(8;22) (q24;q11), t(2;8) (p12;q24)
ლიზომა	t(3;12)(q27-28;q14-15)
იუნგის სარკომა	(11;22)(q24;q12)
თირუმის კარცინომა	t(3)(p11-21) ან del(3)(p11-21)
ვილმის სიმსივნე	t(11)(p13) ან del(11)(p13)
უროთელური კარცინომა	1 ქრომოსომის ცვლილებები, i(5p)
სარძევე ჯირკვლის კარცინომა	1 ქრომოსომის ცვლილებები, t(16q) ან del(16q)
საკვერცხის კარცინომა	1 ქრომოსომის ცვლილებები
სათესლს გერმინალური სიმსივნე	i(12p)
მენინგიომა	მონოსომია 22, del(22q)
ნეირობლასტომა	del(1)(p13-32)
რეტინობლასტომა	del(13)(q14)
მელანომა	t(1)(p12-22) ან del(1) (p12-22), t(6q)/(6p), del(6q)/i(6p)
ენდომეტრიუმის კარცინომა	1 ქრომოსომის ცვლილებები
t-ტრანსლოკაცია, inv-ინვერსია, del-დელეცი ა, i-იზოქრომოსომა	

დანართი 10

Skp2 ცილის ასოციაცია უკითელურ და მეზენქიმურ მარკერებთან.



დანართი 11

მელანომების ძირითადი ტიპები და მათი განაწილება.

მელანომები ძირითადი ლოკალიზაციით კანში

ზედაპირულად გავრცელებადი მელანომა	70%
ნოდულური მელანომა	15%
ლენტიგო მალიგნა, ლენტიგო მალიგნა მელანომა	5-10%
აკროლენტიგინოზური მელანომა	5%
დესმოპლაზიური მელანომა	<1%
მელანომები კანის მიღმა ლოკალიზაციით	
ლორწოვანის მელანომა (თავისა და კისრის, ვულვოვაგინალური, ანორექტალური)	<1%
თვალის მელანომა (ქროოიდი, ფერადი გარსი)	<1%

გამოყენებული ლიტერატურა

ზოგადი ნაწილი

<https://gco.iarc.fr>

Book series: WHO classification of Tumors. International Agency for research on Cancer.

Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Perkins, J. A. (2018). Robbins basic pathology (Tenth edition.). Philadelphia: Elsevier.

Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumors. 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2013.

Lewin R. National Academy looks at human genome project, sees progress. Science. 1987 Feb 13;235(4790):747-8.

Morris PJ. From Mendel to the Human Genome Project. N C Med J. 2013 Nov-Dec;74(6):477.

Green ED, Watson JD, Collins FS. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. Nature. 2015 Oct 1;526(7571):29-31.

Carolyn Hutter, Jean Claude Zenklusen, The Cancer Genome Atlas: Creating Lasting Value beyond Its Data, Cell, Volume 173, Issue 2, 2018, Pages 283-285, ISSN 0092-8674.

Harris CC. Molecular basis of multistage carcinogenesis. Princess Takamatsu Symp. 1991;22:3-19.

Učebnice Patologie. Učebnice pro lékařské fakulty. Kolektiv autorů; Editor: Josef Zámečník. LD, s.r.o. – PRAGER PUBLISHING, 2019 – 1. vydání. ISBN 978-80-270-6457-1.

Editor(s): William B. Coleman, Gregory J. Tsongalis. Essential Concepts in Molecular Pathology (Second Edition), Academic Press, 2020, Pages 1-18, ISBN 9780128132579.

Editor(s): William B. Coleman, Gregory J. Tsongalis. Diagnostic Molecular Pathology, Academic Press, 2017, Page iv, ISBN 9780128008867, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800886-7.00043-1>.

Editor(s): John Mendelsohn, Joe W. Gray, Peter M. Howley, Mark A. Israel, Craig B. Thompson. The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition), 2015, ISBN 9781455740666.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000: 57-70.

Wagener, C., Stocking, C, Müller, O. Cancer Signaling - From Molecular Biology to Targeted Therapy. Weinheim* Wiley-VCH Verlag GmbH, 2017.

Walz A, Ugolkov A, Chandra S, Kozikowski A, Carneiro BA, O'Halloran TV, Giles FJ, Billadeau DD, Mazar AP. Molecular Pathways: Revisiting Glycogen Synthase Kinase-3 β as a Target for the Treatment of Cancer. Clin Cancer Res. 2017 Apr 15;23(8):1891-1897.

Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. Am J Cancer Res. 2017 May 1;7(5):1016-1036.

Diwanji N, Bergmann A. Two Sides of the Same Coin - Compensatory Proliferation in Regeneration and Cancer. Adv Exp Med Biol. 2019;1167:65-85.

Kharashvili, G. Extracellular Matrix in Tumor Angiogenesis. In: Xu, K., editor. Tumor Angiogenesis and Modulators. London: IntechOpen; 2022.

Sidransky D. Molecular markers in cancer diagnosis. J Natl Cancer Inst Monogr. 1995;(17):27-9.

Heppner GH, Miller FR. The cellular basis of tumor progression. Int Rev Cytol. 1998;177:1-56.

Pavlova NN, Zhu J, Thompson CB. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. Cell Metab. 2022 Mar 1;34(3):355-377.

Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. Cell Metab. 2016 Jan 12;23(1):27-47.

Stass SA, Mixson J. Oncogenes and tumor suppressor genes: therapeutic implications. Clin Cancer Res. 1997 Dec;3(12 Pt 2):2687-95.

- V. KOUDELÁKOVÁ, M. HAJDÚCH, Predictive Cancer Biomarkers: Current Practice and Future Challenges in Handbook of Biomarkers and Precision Medicine, 1.vyd, Boca Raton: CRC Press, 2019, Chapter: 7.5, Pages: 383-394, ISBN: 978-1-4987-6258-8 .
- P. DŽUBÁK, M. URBAN, M. HAJDÚCH, Vývoj nových léčiv in Molekulární medicína, 1. vyd, Praha: Galén, 2015, Chapter: 11, Pages: 469-472, ISBN: 978-80-7492-121-6.
- M. HAJDÚCH, J. DRÁBEK, R. TROJANEC, Význam biomarkerů pro indikaci cílené biologické léčby v onkologii in Biologická léčiva: Teoretické základy a klinická praxe, 1. vyd, Praha: Grada Publishing, 2012, Chapter: 2.8, Pages: 137-149, ISBN: 978-80-247-3727-0.
- Rosai, J., Ackerman, L.V. and Rosai, J. (2018) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th Edition, Elsevier, New York. By John R. Goldblum, MD, FCAP, FASCP, FACG, Laura W. Lamps, MD, Jesse K. McKenney, MD and Jeffrey L Myers, MD.
- Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol.* 2014;15(6):122.
- Geismann C, Schäfer H, Gundlach JP, Hauser C, Egberts JH, Schneider G, Arlt A. NF- κ B Dependent Chemokine Signaling in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 26;11(10):1445.
- Rawla P, Barsouk A, Hadjinicolaou AV, Barsouk A. Immunotherapies and Targeted Therapies in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2019 Jul 30;7(8):83.
- Swier LJYM, Dzikiewicz-Krawczyk A, Winkle M, van den Berg A, Kluiver J. Intricate crosstalk between MYC and non-coding RNAs regulates hallmarks of cancer. *Mol Oncol.* 2019 Jan;13(1):26-45.
- Takebe N, Miele L, Harris PJ, Jeong W, Bando H, Kahn M, Yang SX, Ivy SP. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Aug;12(8):445-64.
- Mickova A, Morong M, Levková M, Kurfúrstová D, Kharaišvili G, Überall I, Student V Jr, Student V, Drapela S, Soucek K, Bouchal J. Advantages and limitations of 3D organoids and ex vivo tumor tissue culture in personalized medicine for prostate cancer. *Klin Onkol.* 2022 Fall;35(6):473-481.
- Das PK, Islam F, Lam AK. The Roles of Cancer Stem Cells and Therapy Resistance in Colorectal Carcinoma. *Cells.* 2020 Jun 3;9(6):1392.
- Mickova A, Kharaišvili G, Kurfúrstová D, Gachechiladze M, Kral M, Vacek O, Pokryvkova B, Mistrik M, Soucek K, Bouchal J. Skp2 and Slug Are Coexpressed in Aggressive Prostate Cancer and Inhibited by Neddylation Blockade. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 11;22(6):2844.
- Li L, Tang P, Li S, Qin X, Yang H, Wu C, Liu Y. Notch signaling pathway networks in cancer metastasis: a new target for cancer therapy. *Med Oncol.* 2017 Sep 16;34(10):180.
- Kharaišvili G, Simkova D, Makharoblidze E, Trtkova K, Kolar Z, Bouchal J. Wnt signaling in prostate development and carcinogenesis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011 Mar;155(1):11-8.
- Bhowmick NA, Chytil A, Plieth D, Gorska AE, Dumont N, Shappell S, Washington MK, Neilson EG, Moses HL. TGF-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science.* 2004; 30: 848-51.
- Bianco C, Adkins HB, Wechselberger C, Seno M, Normanno N, De Luca A, Sun Y, Khan N, Kenney N, Ebert A, Williams KP, Sanicola M, Salomon DS. Cripto-1 activates nodal- and ALK-4-dependent and -independent signaling pathways in mammary epithelial Cells. *Mol Cell Biol.* 2002; 22: 2586-97.
- Bianco C, Normanno N, Salomon DS, Ciardiello F. Role of the cripto (EGF-CFC)family in embryogenesis and cancer. *Growth Factors.* 2004; 22: 133-9.
- Bianco C, Strizzi L, Rehman A, Normanno N, Wechselberger C, Sun Y, Khan N, Hirota M, Adkins H, Williams K, Margolis RU, Sanicola M, Salomon DS. A Nodal- and ALK4-independent signaling pathway activated by Cripto-1 through Glypican-1 and c-Src. *Cancer Res.* 2003; 63: 1192-7.

- Kharaishvili G, Cizkova M, Bouchalova K, Mgebrishvili G, Kolar Z, Bouchal J. Collagen triple helix repeat containing 1 protein, periostin and versican in primary and metastatic breast cancer: an immunohistochemical study. *J Clin Pathol.* 2011 Nov;64(11):977-82.
- Pernicová Z, Slabáková E, Fedr R, Šimečková Š, Jaroš J, Suchánková T, Bouchal J, Kharaishvili G, Král M, Kozubík A, Souček K. The role of high cell density in the promotion of neuroendocrine transdifferentiation of prostate cancer cells. *Mol Cancer.* 2014 May 20;13:113.
- Kharaishvili G, Simkova D, Bouchalova K, Gachechiladze M, Narsia N, Bouchal J. The role of cancer-associated fibroblasts, solid stress and other microenvironmental factors in tumor progression and therapy resistance. *Cancer Cell Int.* 2014 May 16;14:41.
- Bouchalova K, Kharaishvili G, Bouchal J, Vrbkova J, Megova M, Hlobilkova A. Triple negative breast cancer - BCL2 in prognosis and prediction. Review. *Curr Drug Targets.* 2014;15(12):1166-75.
- Bouchalova K, Svoboda M, Kharaishvili G, Vrbkova J, Bouchal J, Trojanec R, Koudelakova V, Radova L, Cwiertka K, Hajduch M, Kolar Z. BCL2 is an independent predictor of outcome in basal-like triple-negative breast cancers treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Tumour Biol.* 2015 Jun;36(6):4243-52.
- Simkova D, Kharaishvili G, Slabakova E, Murray PG, Bouchal J. Glycoprotein asporin as a novel player in tumour microenvironment and cancer progression. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016 Dec;160(4):467-473.
- Katerina Bouchalova, Marian Hajduch. *Prediktivní a Prognostická Onkologie.* Univerzita palackého v Olomouci 2016. ISBN: 978-80-244-3188-8.
- Chen Q, Wang J, Liu WN, Zhao Y. Cancer Immunotherapies and Humanized Mouse Drug Testing Platforms. *Transl Oncol.* 2019 Jul;12(7):987-995.

**ზოგად ნაწილში ასევე გამოყენებულია ქვემოთ ჩამოთვლილი ლიტერატურის ნაწილი.
ორგანოთა სისტემების პათოლოგია**

სასუნთქი სისტემისა და პლევრის სიმსივნეები

- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon 2015.
- Sausen DG, Basith A, Muqemuddin S. EBV and Lymphomagenesis. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 4;15(7):2133.
- Cantù G. Nasopharyngeal carcinoma. A „different“ head and neck tumour. Part A: from histology to staging. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2023 Apr;43(2):85-98.
- R. Matěj, Z. Rohan, K. Němejcová, P. Dundr. Molekulární patologie plicních karcinomů pro rutinní praxi – update 2017. *Čes.-slov. Patol.*, 53, 2017, No. 4.
- Dacic S. State of the Art of Pathologic and Molecular Testing. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023 Jun;37(3):463-473.
- Dai W, Zheng H, Cheung AK, Lung ML. Genetic and epigenetic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2016 Apr;5(2):16.
- Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):1012-1024.
- Cochicho D, Gil da Costa R, Felix A. Exploring the roles of HPV16 variants in head and neck squamous cell carcinoma: current challenges and opportunities. *Virology.* 2021 Nov 8;18(1):217.
- Hoffmann M, Quabius ES. Relevance of Human Papillomaviruses in Head and Neck Cancer -What Remains in 2021 from a Clinician's Point of View? *Viruses.* 2021 Jun 18;13(6):1173.
- Brea E, Rotow J. Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: First Line and Beyond. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023 Jun;37(3):575-594.

Wang X, Qiao Z, Aramini B, Lin D, Li X, Fan J. Potential biomarkers for immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2023 May 1.

Herrera-Juárez M, Serrano-Gómez C, Bote-de-Cabo H, Paz-Ares L. Targeted therapy for lung cancer: Beyond EGFR and ALK. *Cancer.* 2023 Apr 19.

Pavličková K, Matěj R. Small cell lung cancer - news in the tumour's biology. *Cesk Patol.* 2023 Spring;59(1):18-22. English.

O'Sullivan É, Keogh A, Henderson B, Finn SP, Gray SG, Gately K. Treatment Strategies for KRAS-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 7;15(6):1635.

Terrones M, de Breeck KO, Van Camp G, Vandeweyer G. Pre-clinical modelling of ROS1+ non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2023 Apr 11;180:107192.

Novello S, Califano R, Reinmuth N, Tamma A, Puri T. RET Fusion-Positive Non-small Cell Lung Cancer: The Evolving Treatment Landscape. *Oncologist.* 2023 May 8;28(5):402-413.

Park SJ, More S, Murtuza A, Woodward BD, Husain H. New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Feb;31(1):113-129.

Catelain C, Pailler E, Oulhen M, Faugeroux V, Pommier AL, Farace F. Detection of Gene Rearrangements in Circulating Tumor Cells: Examples of ALK-, ROS1-, RET- Rearrangements in Non-Small-Cell Lung Cancer and ERG-Rearrangements in Prostate Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2017;994:169-179.

Mologni L, Gambacorti-Passerini C, Goekjian P, Scapozza L. RET kinase inhibitors: a review of recent patents (2012-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2017 Jan;27(1):91-99.

Uguen A, De Braekeleer M. ROS1 fusions in cancer: a review. *Future Oncol.* 2016 Aug;12(16):1911-28.

Yao Y, Gu X, Xu X, Ge S, Jia R. Novel insights into RB1 mutation. *Cancer Lett.* 2022 Oct 28;547:215870.

Keogh A, Finn S, Radonic T. Emerging Biomarkers and the Changing Landscape of Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Aug 3;14(15):3772.

Linn P, Kohno S, Sheng J, Kulathunga N, Yu H, Zhang Z, Voon D, Watanabe Y, Takahashi C. Targeting <i>RB1</i> Loss in Cancers. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 25;13(15):3737.

Jhanwar SC, Xu XL, Elahi AH, Abramson DH. Cancer genomics of lung cancer including malignant mesothelioma: A brief overview of current status and future prospects. *Adv Biol Regul.* 2020 Dec;78:100723.

Salto A, Shafique M, Chiappori A. Update on the Biology, Management, and Treatment of Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Front Oncol.* 2020 Jul 16;10:1074.

Shaurova T, Zhang L, Goodrich DW, Hershberger PA. Understanding Lineage Plasticity as a Path to Targeted Therapy Failure in <i>EGFR</i>-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Front Genet.* 2020 Mar 27;11:281.

Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. *Cancer.* 2007 Apr 15;109(8):1454-61.

Fox S, Dharmarajan A. WNT signaling in malignant mesothelioma. *Front Biosci.* 2006 Sep 1;11:2106-12.

de Assis LV, Isoldi MC. The function, mechanisms, and role of the genes PTEN and TP53 and the effects of asbestos in the development of malignant mesothelioma: a review focused on the genes' molecular mechanisms. *Tumour Biol.* 2014 Feb;35(2):889-901.

Sekido Y. Genomic abnormalities and signal transduction dysregulation in malignant mesothelioma cells. *Cancer Sci.* 2010 Jan;101(1):1-6.

Testa JR, Giordano A. SV40 and cell cycle perturbations in malignant mesothelioma. *Semin Cancer Biol.* 2001 Feb;11(1):31-8.

Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in

human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol.* 1999 Aug;180(2):150-7.

გულსისხლძარღვთა სისტემის სიმსივნეები

Paraskevaidis IA, Michalakeas CA, Papadopoulos CH, Anastasiou-Nana M. Cardiac tumors. *ISRN Oncol.* 2011;2011:208929.

Amano J, Nakayama J, Yoshimura Y, Ikeda U. Clinical classification of cardiovascular tumors and tumor-like lesions, and its incidences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Aug;61(8):435-47.

Xu J, Ye M, Li P, Xu S, Zhang M, Shi L, He J. A case report and literature review of Carney complex with atrial adenomyxoma. *BMC Endocr Disord.* 2023 Feb 6;23(1):35.

Islam AKMM. Cardiac myxomas: A narrative review. *World J Cardiol.* 2022 Apr 26;14(4):206-219.

Yu J, Zhao X, Liu Y, Yan Q, Miao F. The diagnosis of a giant cardiac malignant lymphoma in the right ventricle: a case report. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):1620-1626.

Maria E. Romero, Yu Sato, Masayuki Mori, Renu Virmani, Chapter 19 - Tumors of the cardiovascular system: heart and blood vessels, Editor(s): L. Maximilian Buja, Jagdish Butany, Cardiovascular Pathology (Fifth Edition), Academic Press, 2022.

საჭმლის მომნელებელი სისტემის სიმსივნეები

Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020 Jan;76(2):182-188.

WHO Classification Tumours Editorial Board (ed) (2019) WHO classification of tumours: digestive system tumours, 5th edn. IARC Press, Lyon

Toyer MH, Sarioglu S. Molecular Pathology of Salivary Gland Neoplasms: Diagnostic, Prognostic, and Predictive Perspective. *Adv Anat Pathol.* 2021 Mar 1;28(2):81-93.

Skálová A, Stenman G, Simpson RHW, Hellquist H, Slouka D, Svoboda T, Bishop JA, Hunt JL, Nibu KI, Rinaldo A, Vander Poorten V, Devaney KO, Steiner P, Ferlito A. The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2018 Feb;42(2):e11-e27.

Chen Z, Lin S, Li JL, Ni W, Guo R, Lu J, Kaye FJ, Wu L. CRTC1-MAML2 fusion-induced lncRNA LINC00473 expression maintains the growth and survival of human mucoepidermoid carcinoma cells. *Oncogene.* 2018 Apr;37(14):1885-1895.

Lassche G, van Helvert S, Eijkelenboom A, Tjan MJH, Jansen EAM, van Cleef PHJ, Verhaegh GW, Kamping EJ, Grünberg K, van Engen-van Grunsven ACH, Ligtenberg MJL, van Herpen CML. Identification of Fusion Genes and Targets for Genetically Matched Therapies in a Large Cohort of Salivary Gland Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2022 Aug 27;14(17):4156.

Wagner VP, Bingle CD, Bingle L. MYB-NFIB fusion transcript in adenoid cystic carcinoma: Current state of knowledge and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Aug;176:103745.

Chen Z, Ni W, Li JL, Lin S, Zhou X, Sun Y, Li JW, Leon ME, Hurtado MD, Zolotukhin S, Liu C, Lu J, Griffin JD, Kaye FJ, Wu L. The CRTC1-MAML2 fusion is the major oncogenic driver in mucoepidermoid carcinoma. *JCI Insight.* 2021 Apr 8;6(7):e139497.

Adélaïde J, Monges G, Dérédrian C, Seitz JF, Birnbaum D. Oesophageal cancer and amplification of the human cyclin D gene CCND1/PRAD1. *Br J Cancer.* 1995 Jan;71(1):64-8.

Li JC, Zhao YH, Wang XY, Yang Y, Pan DL, Qiu ZD, Su Y, Pan JJ. Clinical significance of the expression of EGFR signaling pathway-related proteins in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2014 Jan;35(1):651-7.

Geddert H, Zeriuoh M, Wolter M, Heise JW, Gabbert HE, Sarbia M. Gene amplification and protein overexpression of c-erb-b2 in Barrett carcinoma and its precursor lesions. *Am J Clin Pathol.* 2002 Jul;118(1):60-6.

Riechelmann RP, Donadio MDS, Jesus VHF, de Carvalho NA, Santiago KM, Barros MJ, Lopes L, Oliveira Dos Santos G, Nirvana Formiga M, Carraro DM, Torrezan GT. Germline pathogenic variants in patients with early-onset neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2023 May 11;30(6):e220258.

Muranaka F, Kise E, Tokumaru S, Kitazawa M, Miyagawa Y, Suga T, Uehara T, Iwaya M, Kobayashi S, Sato M, Gomi D, Yamada H, Sugimura H, Kosho T, Soejima Y, Koizumi T. Hereditary diffuse gastric cancer in a Japanese family with CDH1 mutation three case reports. *Discov Oncol*. 2023 Jan 31;14(1):14.

Mafficini A, Brosens LAA, Piredda ML, Conti C, Mattiolo P, Turri G, Mastrocini MG, Cingari S, Crinò SF, Fassan M, Piccoli P, Simbolo M, Nottegar A, Lawlor RT, Guglielmi A, Scarpa A, Pedrazzani C, Luchini C. Juvenile polyposis diagnosed with an integrated histological, immunohistochemical and molecular approach identifying new SMAD4 pathogenic variants. *Fam Cancer*. 2022 Oct;21(4):441-451.

Coudert M, Drouet Y, Delhomelle H, Svrcek M, Benusiglio PR, Coulet F, Clark DF, Katona BW, van Hest LP, van der Kolk LE, Cats A, van Dieren JM, Nehoray B, Slavin T, Spier I, Hüneburg R, Lobo S, Oliveira C, Boussemart L, Masson L, Chiesa J, Schwartz M, Buecher B, Golmard L, Bouvier AM, Bonadona V, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Colas C. First estimates of diffuse gastric cancer risks for carriers of *CTNNA1* germline pathogenic variants. *J Med Genet*. 2022 Dec;59(12):1189-1195.

Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol*. 2002 Feb;3(2):97-104.

Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49.

Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26-38.

Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188.

Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, Ye XS, Do IG, Liu S, Gong L, Fu J, Jin JG, Choi MG, Sohn TS, Lee JH, Bae JM, Kim ST, Park SH, Sohn I, Jung SH, Tan P, Chen R, Hardwick J, Kang WK, Ayers M, Hongyue D, Reinhard C, Loboda A, Kim S, Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015 May;21(5):449-56.

Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Nov;75(22):4151-4162.

De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, Gaiani F, Negri F. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):97-101.

Yang DY, Wang X, Yuan WJ, Chen ZH. Metastatic pattern and prognosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): a SEER-based analysis. *Clin Transl Oncol*. 2019 Dec;21(12):1654-1662.

Li B, Zhang F, Niu Q, Liu J, Yu Y, Wang P, Zhang S, Zhang H, Wang Z. A molecular classification of gastric cancer associated with distinct clinical outcomes and validated by an XGBoost-based prediction model. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022 Dec 27;31:224-240.

Li M, Gao X, Wang X. Identification of tumor mutation burden-associated molecular and clinical features in cancer by analyzing multi-omics data. *Front Immunol*. 2023 Feb 24;14:1090838.

Fontana B, Gallerani G, Salamon I, Pace I, Roncarati R, Ferracin M. ARID1A in cancer: Friend or foe? *Front Oncol*. 2023 Feb 20;13:1136248.

Gomez K, Schiavoni G, Nam Y, Reynier JB, Khamnei C, Aitken M, Palmieri G, Cossu A, Levine

A, van Noesel C, Falini B, Pasqualucci L, Tiacci E, Rabadan R. Genomic landscape of virus-associated cancers. medRxiv [Preprint]. 2023 Feb 16:2023.02.14.23285775.

Yao J, You Q, Zhang X, Zhang Y, Xu J, Zhao X, Li J, Wang X, Gong Z, Zhang D, Wang W. PIK-3CA somatic mutations as potential biomarker for immunotherapy in elder or TP53 mutated gastric cancer patients. *Clin Genet*. 2023 Feb;103(2):200-208.

Wang X, Che K, Shi T, Liu Q, Xu X, Wu H, Yu L, Liu B, Wei J. Loss of ARID1A expression is associated with systemic inflammation markers and has important prognostic significance in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Jul;148(7):1583-1595.

Liao X, Vavinskaya V, Sun K, Hao Y, Li X, Valasek M, Xu R, Polydorides AD, Houldsworth J, Harpaz N. Mutation profile of high-grade appendiceal mucinous neoplasm. *Histopathology*. 2020 Feb;76(3):461-469.

Elze L, van der Post RS, Vos JR, Mensenkamp AR, de Hullu MSC, Nagtegaal ID, Hoogerbrugge N, de Voer RM, Ligtenberg MJL. Microsatellite instability in non-colorectal and non-endometrial malignancies in patients with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2023 Apr 5:djad063.

Kasurinen J, Beilmann-Lehtonen I, Kaprio T, Hagström J, Haglund C, Böckelman C. Phenotypic subtypes predict outcomes in colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2023 Mar;62(3):245-252.

Ugai T, Haruki K, Harrison TA, Cao Y, Qu C, Chan AT, Campbell PT, Akimoto N, Berndt S, Brenner H, Buchanan DD, Chang-Claude J, Fujiiyoshi K, Gallinger SJ, Gunter MJ, Hidaka A, Hoffmeister M, Hsu L, Jenkins MA, Milne RL, Moreno V, Newcomb PA, Nishihara R, Pai RK, Sakoda LC, Slattery ML, Sun W, Amitay EL, Alwers E, Thibodeau SN, Toland AE, Van Guelpen B, Woods MO, Zaidi SH, Potter JD, Giannakis M, Song M, Nowak JA, Phipps AI, Peters U, Ogino S. Molecular Characteristics of Early-Onset Colorectal Cancer According to Detailed Anatomic Locations: Comparison With Later-Onset Cases. *Am J Gastroenterol*. 2023 Apr 1;118(4):712-726.

Sfakianaki M, Tzardi M, Tsantaki K, Koutoulaki C, Messaritakis I, Datseri G, Moustou E, Mavroudis D, Souglakos J. Evaluation of Microsatellite Instability Molecular Analysis versus Immuno-Histochemical Interpretation in Malignant Neoplasms with Different Localizations. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 5;15(2):353.

Sawa M, Masuda M, Yamada T. Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(4):419-29.

Puerta-García E, Cañadas-Garre M, Calleja-Hernández MÁ. Molecular biomarkers in colorectal carcinoma. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1189-222.

Voorneveld PW, Kodach LL, Jacobs RJ, van Noesel CJ, Peppelenbosch MP, Korkmaz KS, Molendijk I, Dekker E, Morreau H, van Pelt GW, Tollenaar RA, Mesker W, Hawinkels LJ, Paaue M, Verspaget HW, Geraets DT, Hommes DW, Offerhaus GJ, van den Brink GR, Ten Dijke P, Hardwick JC. The BMP pathway either enhances or inhibits the Wnt pathway depending on the SMAD4 and p53 status in CRC. *Br J Cancer*. 2015 Jan 6;112(1):122-30.

Abdullah M, Meilany S, Trimarsanto H, Malik SG, Sukartini N, Idrus F, Nursyirwan SA, Muzezzina VN, Pribadi RR, Utari AP, Maulahela H, Syam AF. Genomic profiles of Indonesian colorectal cancer patients. *F1000Res*. 2022 Apr 20;11:443.

Yaeger R, Mezzadra R, Sinopoli J, Bian Y, Marasco M, Kaplun E, Gao Y, Zhao H, Paula ADC, Zhu Y, Perez AC, Chadalavada K, Tse E, Chowdhry S, Bowker S, Chang Q, Qeriqi B, Weigelt B, Nanjangud GJ, Berger MF, Der-Torossian H, Anderes K, Succi ND, Shia J, Riely GJ, Murciano-Goroff YR, Li BT, Christensen JG, Reis-Filho JS, Solit DB, de Stanchina E, Lowe SW, Rosen N, Misale S. Molecular Characterization of Acquired Resistance to KRASG12C-EGFR Inhibition in Colorectal Cancer. *Cancer Discov*. 2023 Jan 9;13(1):41-55.

Rao CV, Asch AS, Yamada HY. Frequently mutated genes/pathways and genomic instability as prevention targets in liver cancer. *Carcinogenesis*. 2017 Jan;38(1):2-11.

Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021;149:1-61.

Idris R, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Molecular Targets and Signaling Pathways in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Mar 1;24(3):741-751.

Chong DQ, Zhu AX. The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: current status and emerging targets. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):46750-46767.

Simbolo M, Fassan M, Ruzzenente A, Mafficini A, Wood LD, Corbo V, Melisi D, Malleo G, Vicentini C, Malpeli G, Antonello D, Sperandio N, Capelli P, Tomezzoli A, Iacono C, Lawlor RT, Bassi C, Hruban RH, Guglielmi A, Tortora G, de Braud F, Scarpa A. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups. *Oncotarget*. 2014 May 15;5(9):2839-52.

Hu HF, Ye Z, Qin Y, Xu XW, Yu XJ, Zhuo QF, Ji SR. Mutations in key driver genes of pancreatic cancer: molecularly targeted therapies and other clinical implications. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Nov;42(11):1725-1741.

Chiorean EG, Covelev AL. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Jul 7;9:3529-45.

მიელოიდური და ლიმფოიდური სიმსივნეები

Swerdlow, teven H. WHO classification of tumours of hematopoetic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC, 2017.

Endoh M, Ogawa M, Orkin S, Nishikawa S. SCL/tal-1-dependent process determines a competence to select the definitive hematopoietic lineage prior to endothelial differentiation. *EMBO J*. 2002 Dec 16;21(24):6700-8.

Suda T, Takakura N, Oike Y. Hematopoiesis and angiogenesis. *Int J Hematol*. 2000 Feb;71(2):99-107.

Hinze A, Rinke J, Crodel CC, Möbius S, Schäfer V, Heidel FH, Hochhaus A, Ernst T. Molecular-defined clonal evolution in patients with classical myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2023 May 4.

Burgstaller S, Reiter A, Cross NC. BCR-ABL-negative chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2007 May;2(2):75-82.

Regimbeau M, Mary R, Hermetet F, Girodon F. Genetic Background of Polycythemia Vera. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 2;13(4):637.

Isaacson, P., Du, MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 4, 644–653 (2004).

Suster DI, Basu MK, Mackinnon AC. Molecular pathology of thymoma and thymic carcinoma. *J Cancer Metastasis Treat* 2022;8:19.

Philipp Ströbel, Peter Hohenberger, Alexander Marx, Thymoma and Thymic Carcinoma: Molecular Pathology and Targeted Therapy, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 5, Issue 10, Supplement 4, 2010.

Marx, A., Belharazem, D., Lee, DH. et al. Molecular pathology of thymomas: implications for diagnosis and therapy. *Virchows Arch* 478, 101–110 (2021).

Platanias LC, Golomb HM. Hairy cell leukaemia. *Baillieres Clin Haematol*. 1993 Dec;6(4):887-98.

Baba SM, Pandith AA, Shah ZA, Baba RA. Pathogenetic implication of fusion genes in acute promyelocytic leukemia and their diagnostic utility. *Clin Genet*. 2019 Jan;95(1):41-52.

Wlodarska I, Mecucci C, Baens M, Marynen P, van den Berghe H. ETV6 gene rearrangements in hematopoietic malignant disorders. *Leuk Lymphoma*. 1996 Oct;23(3-4):287-95.

Hjalgrim H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Dan Med J*. 2012 Jul;59(7):B4485.

Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev*. 2017 Mar;31(2):37-42.

- Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017 Oct 19;372(1732):20160271.
- Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacol Res*. 2019 Jun;144:19-50.
- Mologni L. Inhibitors of the anaplastic lymphoma kinase. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Jul;21(7):985-94.
- Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. *Leuk Lymphoma*. 2006 Sep;47(9):1747-53.
- Guijarro-Hernández A, Vizmanos JL. A Broad Overview of Signaling in Ph-Negative Classic Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 26;13(5):984.
- Hasserjian RP. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology*. 2019;86(1):7-13.
- Hatlen MA, Wang L, Nimer SD. AML1-ETO driven acute leukemia: insights into pathogenesis and potential therapeutic approaches. *Front Med*. 2012 Sep;6(3):248-62.
- Qin W, Chen X, Shen HJ, Wang Z, Cai X, Jiang N, Hua H. Comprehensive Mutation Profile in Acute Myeloid Leukemia Patients with RUNX1-RUNX1T1 or CBFβ-MYH11 Fusions. *Turk J Haematol*. 2022 Jun 1;39(2):84-93.
- Kundu M, Liu PP. Function of the inv(16) fusion gene CBFβ-MYH11. *Curr Opin Hematol*. 2001 Jul;8(4):201-5.
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2524-2539.
- Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018 May;59(5):1033-1050.
- Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016 Apr;101(4):407-16.
- Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Mar;39(1):173-187.
- Harris MH, Czuchlewski DR, Arber DA, Czader M. Genetic Testing in the Diagnosis and Biology of Acute Leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2019 Aug 1;152(3):322-346.
- Tur MK, Daramola AK, Gattenlöhner S, Herling M, Chetty S, Barth S. Restoration of DAP Kinase Tumor Suppressor Function: A Therapeutic Strategy to Selectively Induce Apoptosis in Cancer Cells Using Immunokinase Fusion Proteins. *Biomedicines*. 2017 Oct 4;5(4):59.
- Knittel G, Rehkämper T, Nieper P, Schmitt A, Flümman R, Reinhardt HC. DNA damage pathways and B-cell lymphomagenesis. *Curr Opin Hematol*. 2018 Jul;25(4):315-322.
- Zák P, Chrobák L, Dědic K. Minimal residual disease, its detection and significance in hairy-cell leukemia. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 1999;42(3):85-8.
- Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2014;54(1):3-9.
- Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021 Apr;35(4):968-981.
- Buettner M, Greiner A, Avramidou A, Jäck HM, Niedobitek G. Evidence of abortive plasma cell differentiation in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2005 Sep-Dec;23(3-4):127-32.
- Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JK, Xerri L, Ott G, Campo E, Swerdlow SH. Indo-lent lymphomas in the pediatric population: follicular lymphoma, IRF4/MUM1+ lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Virchows Arch*. 2016 Feb;468(2):141-57.

López C, Burkhardt B, Chan JKC, Leoncini L, Mbulaiteye SM, Ogwang MD, Orem J, Rochford R, Roschewski M, Siebert R. Burkitt lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Dec 15;8(1):78.

Satou A, Takahara T, Nakamura S. An Update on the Pathology and Molecular Features of Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2022 May 26;14(11):2647.

Levin A, Hari P, Dhakal B. Novel biomarkers in multiple myeloma. *Transl Res*. 2018 Nov;201:49-59.

თირკმლისა და მარდგამომყოფი სისტემის სიმსივნეები

Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):93-105.

Trpkov K, Hes O, Williamson SR, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghebandan R, Amin MB, Argani P, Chen YB, Cheng L, Epstein JI, Cheville JC, Comperat E, da Cunha IW, Gordetsky JB, Gupta S, He H, Hirsch MS, Humphrey PA, Kapur P, Kojima F, Lopez JI, Maclean F, Magi-Galluzzi C, McKenney JK, Mehra R, Menon S, Netto GJ, Przybycyn CG, Rao P, Rao Q, Reuter VE, Saleeb RM, Shah RB, Smith SC, Tickoo S, Tretiakova MS, True L, Verkarre V, Wobker SE, Zhou M, Gill AJ. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod Pathol*. 2021 Jul;34(7):1392-1424.

Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 20;18(10):2195.

Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, Heng DY, Larkin J, Ficarra V. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 9;3:17009.

Cancer Genome Atlas Research Network; Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jan 14;374(2):135-45. doi: 10.1056/NEJMoa1505917. Epub 2015 Nov 4.

Jonasch E, Walker CL, Rathmell WK. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Apr;17(4):245-261.

Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, Buhay C et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell*. 2014 Sep 8;26(3):319-330. doi: 10.1016/j.ccr.2014.07.014. Epub 2014 Aug 21.

Bui TO, Dao VT, Nguyen VT, Feugeas JP, Pamoukdjian F, Bousquet G. Genomics of Clear-cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2022 Apr;81(4):349-361.

Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1469-89.

Shen C, Kaelin WG Jr. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2013 Feb;23(1):18-25. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.06.001. Epub 2012 Jun 13. Wang N, Qin Y, Du F, Wang X, Song C. Prevalence of SWI/SNF genomic alterations in cancer and association with the response to immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2022 Aug 5;834:146638.

Malouf GG, Zhang J, Yuan Y, Compérat E, Rouprêt M, Cussenot O, Chen Y, Thompson EJ, Tannir NM, Weinstein JN, Valero V, Khayat D, Spano JP, Su X. Characterization of long non-coding RNA transcriptome in clear-cell renal cell carcinoma by next-generation deep sequencing. *Mol Oncol*. 2015 Jan;9(1):32-43.

Malouf GG, Su X, Zhang J, Creighton CJ, Ho TH, Lu Y, Raynal NJ, Karam JA, Tamboli P, Allannick F, Mouawad R, Spano JP, Khayat D, Wood CG, Jelinek J, Tannir NM. DNA Methylation Signature Reveals Cell Ontogeny of Renal Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec

15;22(24):6236-6246.

Inamura K. Translocation Renal Cell Carcinoma: An Update on Clinicopathological and Molecular Features. *Cancers (Basel)*. 2017 Aug 29;9(9):111.

Argani P, Laé M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentes J, Tomaszewski JE, Brooks JS, Acs G, Bridge JA, Vargas SO, Davis IJ, Fisher DE, Ladanyi M. Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol*. 2005 Feb;29(2):230-40.

Green WM, Yonescu R, Morsberger L, Morris K, Netto GJ, Epstein JI, Illei PB, Allaf M, Ladanyi M, Griffin CA, Argani P. Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug;37(8):1150-63.

Smith NE, Deyrup AT, Mariño-Enriquez A, Fletcher JA, Bridge JA, Illei PB, Netto GJ, Argani P. VCL-ALK renal cell carcinoma in children with sickle-cell trait: the eighth sickle-cell nephropathy? *Am J Surg Pathol*. 2014 Jun;38(6):858-63.

Wang K, Liu T, Liu L, Liu J, Liu C, Wang C, Ge N, Ren H, Yan K, Hu S, Björkholm M, Fan Y, Xu D. TERT promoter mutations in renal cell carcinomas and upper tract urothelial carcinomas. *Oncotarget*. 2014 Apr 15;5(7):1829-36.

Wang K, Liu T, Liu L, Liu J, Liu C, Wang C, Ge N, Ren H, Yan K, Hu S, Björkholm M, Fan Y, Xu D. TERT promoter mutations in renal cell carcinomas and upper tract urothelial carcinomas. *Oncotarget*. 2014 Apr 15;5(7):1829-36.

Mitchell TJ, Rossi SH, Klatt T, Stewart GD. Genomics and clinical correlates of renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018 Dec;36(12):1899-1911.

Sükösd F, Digon B, Fischer J, Pietsch T, Kovacs G. Allelic loss at 10q23.3 but lack of mutation of PTEN/MMAC1 in chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001 Jul 15;128(2):161-3.

Chaux A, Albadine R, Schultz L, Hicks J, Carducci MA, Argani P, Allaf M, Netto GJ. Dysregulation of the mammalian target of rapamycin pathway in chromophobe renal cell carcinomas. *Hum Pathol*. 2013 Oct;44(10):2323-30.

Argani P. Translocation carcinomas of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022 May;61(5):219-227.

Ulamec M, Skenderi F, Zhou M, Krušlin B, Martínek P, Grossmann P, Peckova K, Alvarado-Cabrero I, Kalusova K, Kokoskova B, Rotterova P, Hora M, Daum O, Dubova M, Bauleth K, Slouka D, Sperga M, Davidson W, Rychly B, Perez Montiel D, Michal M, Hes O. Molecular Genetic Alterations in Renal Cell Carcinomas With Tubulocystic Pattern: Tubulocystic Renal Cell Carcinoma, Tubulocystic Renal Cell Carcinoma With Heterogenous Component and Familial Leiomyomatosis-associated Renal Cell Carcinoma. *Clinicopathologic and Molecular Genetic Analysis of 15 Cases*. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016 Aug;24(7):521-30.

Akgul M, Williamson SR. Immunohistochemistry for the diagnosis of renal epithelial neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2022 Jan;39(1):1-16.

Yoo A, Tang C, Zucker M, Fitzgerald K, DiNatale RG, Rappold PM, Weiss K, Freeman B, Lee CH, Schultz N, Motzer R, Russo P, Coleman J, Reuter VE, Chen YB, Carlo MI, Gill AJ, Kotecha RR, Ari Hakimi A, Reznik E. Genomic and Metabolic Hallmarks of SDH- and FH-deficient Renal Cell Carcinomas. *Eur Urol Focus*. 2022 Sep;8(5):1278-1288.

Kai K, Tobu S, Kido S, Mikami S, Takeuchi K, Dobashi A, Togashi Y, Noguchi M, Aishima S. ALK rearrangement-associated renal cell carcinoma morphologically mimicking mucinous tubular and spindle cell carcinoma: a case report. *Diagn Pathol*. 2022 Jun 19;17(1):52.

Wang Y, Zhao P, Wang L, Wang J, Ji X, Li Y, Shi H, Li Y, Zhang W, Jiang Y. Analysis of clinicopathological and molecular features of ELOC(TCEB1)-mutant renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2022 Jul;235:153960.

Agaimy A, Hartmann A. SMARCB1(INI1)-defizientes Nierenzellkarzinom: medullär und darü-

ber hinaus : Neue Konzepte [SMARCB1(INI1)-deficient renal cell carcinoma: medullary and beyond : Evolving concepts]. *Pathologe*. 2021 Nov;42(6):571-577. German.

Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, Kakiuchi N, Yoshizato T, Lenis AT, Maekawa S, Yokoyama A, Takeuchi Y, Inoue Y, Ochi Y, Shiozawa Y, Aoki K, Yoshida K, Kataoka K, Nakagawa MM, Nannya Y, Makishima H, Miyakawa J, Kawai T, Morikawa T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Nagae G, Sanada M, Sugihara E, Sato TA, Nakagawa T, Fukayama M, Ushiku T, Aburatani H, Miyano S, Coleman JA, Homma Y, Solit DB, Kume H, Ogawa S. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell*. 2021 Jun 14;39(6):793-809.e8.

Al-Ahmadie H, Netto GJ. Molecular Pathology of Urothelial Carcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2021 Sep;14(3):403-414.

Sjödahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, Patschan O, Aine M, Fernö M, Ringnér M, Månsson W, Liedberg F, Lindgren D, Höglund M. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 15;18(12):3377-86.

Alessandrino F, Williams K, Nassar AH, Gujrathi R, Silverman SG, Sonpavde G, Shinagare AB. Muscle-invasive Urothelial Cancer: Association of Mutational Status with Metastatic Pattern and Survival. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):572-580.

რეპროდუქციული სისტემის სიმსივნეები

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours Editorial Board: Female Genital Tumours, 5th Edition. International Agency for Research on Cancer (2020).

Kurman RJ, Ellenson LH, Bonnett BM, eds. Blaustein's pathology of the female genital tract (6th edition). Springer, 2011.

McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011 Aug;43(5):420-32.

Kuhn E, Wang TL, Doberstein K, Bahadiri-Talbot A, Ayhan A, Sehdev AS, Drapkin R, Kurman RJ, Shih IeM. 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. *Mod Pathol*. 2016 Oct;29(10):1254-61.

Nafisa Wilkinson. Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. Springer. London Heidelberg New York Dordrecht. 2014. ISBN 978-1-4471-2941-7.

Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012 Mar;460(3):237-49.

Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology*. 2013 Apr;45(3):229-42.

Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016 Apr;186(4):733-47. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011.

Hussein YR, Ducie JA, Arnold AG, Kauff ND, Vargas-Alvarez HA, Sala E, Levine DA, Soslow RA. Invasion Patterns of Metastatic Extrauterine High-grade Serous Carcinoma With BRCA Germline Mutation and Correlation With Clinical Outcomes. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar;40(3):404-9.

Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Lui S, LePage C, Marass F, Rosenfeld N, Mes Masson AM, Brenton JD. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2016 Jul 13;2(4):247-258.

Dundr P, Bártů M, Bosse T, Bui QH, Cibula D, Drozenová J, Fabian P, Fadare O, Hausnerová J, Hojný J, Hájková N, Jakša R, Laco J, Lax SF, Matěj R, Méhes G, Michálková R, Šafanda A, Němejcová K, Singh N, Stolnicu S, Švajdler M, Zima T, Stružinská I, McCluggage WG. Primary Mucinous Tumors of the Ovary: An Interobserver Reproducibility and Detailed Molecular Study Reveals Significant Overlap Between Diagnostic Categories. *Mod Pathol*. 2023 Jan;36(1):100040.

Chesley, D., Wakefield, M.J., Ryland, G.L. et al. The molecular origin and taxonomy of

mucinous ovarian carcinoma. *Nat Commun* 10, 3935 (2019).

Ryland, G.L., Hunter, S.M., Doyle, M.A. et al. Mutational landscape of mucinous ovarian carcinoma and its neoplastic precursors. *Genome Med* 7, 87 (2015).

Takeda T, Banno K, Okawa R, Yanokura M, Iijima M, Irie-Kunitomi H, Nakamura K, Iida M, Adachi M, Umene K, Nogami Y, Masuda K, Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review). *Oncol Rep.* 2016 Feb;35(2):607-13.

Al-Qahtani WS, Alduwish MA, Al-Olayan EM, Aljarba NH, Em AH, Albani FG, Domiaty DM, Al-Otaibi AM, Qattan SMA, Almurshedi AS, Elasbali AM, Ahmed HG, Almutlaq BA. Screening for PIK3CA mutations among Saudi women with ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2021 Oct;41(7):1127-1133.

Walton J, Blagih J, Ennis D, Leung E, Dowson S, Farquharson M, Tookman LA, Orange C, Athineos D, Mason S, Stevenson D, Blyth K, Strathdee D, Balkwill FR, Vousden K, Lockley M, McNeish IA. CRISPR/Cas9-Mediated Trp53 and Brca2 Knockout to Generate Improved Murine Models of Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Cancer Res.* 2016 Oct 15;76(20):6118-6129.

Zannoni GF, Improta G, Fraggetta F. PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2014 Dec;45(12):2514.

Chen B, Zhang G, Li X, Ren C, Wang Y, Li K, Mok H, Cao L, Wen L, Jia M, Li C, Guo L, Wei G, Lin J, Li Y, Zhang Y, Han-Zhang H, Liu J, Lizaso A, Liao N. Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer. *Aging (Albany NY).* 2020 Feb 24;12(4):3140-3155.

Tischkowitz M, Huang S, Banerjee S, Hague J, Hendricks WPD, Huntsman DG, Lang JD, Orlando KA, Oza AM, Pautier P, Ray-Coquard I, Trent JM, Witcher M, Witkowski L, McCluggage WG, Levine DA, Foulkes WD, Weissman BE. Small-Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type-Genetics, New Treatment Targets, and Current Management Guidelines. *Clin Cancer Res.* 2020 Aug 1;26(15):3908-3917.

Gomez NF, Rivera-Zengotita ML, Falzarano SM, Akki AS. Ovarian small cell carcinoma, hypercalcemic type: rare and aggressive tumor. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan;31(1):152-153.

Ordulu Z. Update on Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *Surg Pathol Clin.* 2022 Jun;15(2):235-258.

Schultz KAP, Stewart DR, Kamihara J, Bauer AJ, Merideth MA, Stratton P, Huryn LA, Harris AK, Doros L, Field A, Carr AG, Dehner LP, Messinger Y, Hill DA. DICER1 Tumor Predisposition. 2014 Apr 24 [updated 2020 Apr 30]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.

Howitt BE, Brooks JD, Jones S, Higgins JP. Identification and characterization of 2 testicular germ cell markers, Glut3 and CyclinA2. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013 Oct;21(5):401-7.

Euscher ED. Germ Cell Tumors of the Female Genital Tract. *Surg Pathol Clin.* 2019 Jun;12(2):621-649.

Weitzel JN, Neuhausen SL, Adamson A, Tao S, Ricker C, Maoz A, Rosenblatt M, Nehoray B, Sand S, Steele L, Unzeitig G, Feldman N, Blanco AM, Hu D, Huntsman S, Castillo D, Haiman C, Slavin T, Ziv E. Pathogenic and likely pathogenic variants in PALB2, CHEK2, and other known breast cancer susceptibility genes among 1054 BRCA-negative Hispanics with breast cancer. *Cancer.* 2019 Aug 15;125(16):2829-2836.

Li M, Wang C, Yu B, Zhang X, Shi F, Liu X. Diagnostic value of RASSF1A methylation for breast cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019 Jun 28;39(6):BSR20190923.

Adibfar S, Elveny M, Kashikova HS, Mikhailova MV, Farhangnia P, Vakili-Samiani S, Tarokhian H, Jadidi-Niaragh F. The molecular mechanisms and therapeutic potential of EZH2 in breast cancer. *Life Sci.* 2021 Dec 1;286:120047.

Li L, Lin L, Veeraraghavan J, Hu Y, Wang X, Lee S, Tan Y, Schiff R, Wang XS. Therapeutic role

of recurrent ESR1-CCDC170 gene fusions in breast cancer endocrine resistance. *Breast Cancer Res.* 2020 Aug 8;22(1):84. doi:

Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast.* 2016 Aug;28:136-44.

Langeberg WJ, Isaacs WB, Stanford JL (2007) Genetic etiology of hereditary prostate cancer. *Front Biosci* 12:4101–4110

Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K et al (2003) Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(13):1004–1007

MacLennan GT, Eisenberg R, Fleshman RL et al (2006) The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow up study. *J Urol* 176(3):1012–1016.

Mitchell T & Neal DE The genomic evolution of human prostate cancer. *Br. J. Cancer* 113, 193–198 (2015).

Cyll K et al. Tumour heterogeneity poses a significant challenge to cancer biomarker research. *Br. J. Cancer* 117, 367–375 (2017).

Grasso CS, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature.* 2012;487:239-243.

Casanova-Salas I, et al. miRNAs as biomarkers in prostate cancer. *Clin Transl Oncol.* 2012;14:803-811.

Taylor BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010;18:11-22.

Tomlins SA, et al. TMPRSS2:ETV4 gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer. *Cancer Res.* 2006;66:3396-3400.

Cui Z, et al. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor. *Urol Oncol.* 2013 Oct;31(7):1117-1123.

Chen G, et al. Up-regulation of Wnt-1 and beta-catenin production in patients with advanced metastatic prostate carcinoma: potential pathogenetic and prognostic implications. *Cancer.* 2004;101:1345-1356.

Bissell MJ, Weaver VM, Lelievre SA, Wang F, Petersen OW, Schmeichel KL. Tissue structure, nuclear organization, and gene expression in normal and malignant breast. *Cancer Res* 1999; 59: 1757-1763s-discussion1763s-1764s.

Huang J, Yao JL, di Sant'Agnes PA, Yang Q, Bourne PA, Na Y. Immunohistochemical characterization of neuroendocrine cells in prostate cancer. *Prostate* 2006; 66: 1399-406.

Humphrey PA. *Prostate pathology.* Chicago: ASCP Press; 2003.

Goldstein AS, Huang J, Guo C, Garraway IP, Witte ON. Identification of a cell of origin for human prostate cancer. *Science* 2010; 329: 568-71.

Edwards J, Krishna NS, Grigor KM, Bartlett JM. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 552-6.

von Eyben FE, Kristiansen K, Kapp DS, Hu R, Preda O, Nogales FF. Epigenetic Regulation of Driver Genes in Testicular Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 19;24(4):4148.

Yao X, Zhou H, Duan C, Wu X, Li B, Liu H, Zhang Y. Comprehensive characteristics of pathological subtypes in testicular germ cell tumor: Gene expression, mutation and alternative splicing. *Front Immunol.* 2023 Jan 13;13:1096494.

Medvedev KE, Savelyeva AV, Chen KS, Bagrodia A, Jia L, Grishin NV. Integrated Molecular Analysis Reveals 2 Distinct Subtypes of Pure Seminoma of the Testis. *Cancer Inform.* 2022 Oct 31;21:11769351221132634.

Martin FC, Conduit C, Loveland KL, Thomas B, Lewin J, Tran B. Genetics of testicular cancer: a review. *Curr Opin Urol.* 2022 Sep 1;32(5):481-487.

Gupta S, Farooq A, Rowsey RA, Rahman MA, Shen W, Herrera-Hernandez L, Raghunathan A, Thompson RH, Boorjian SA, Leibovich BC, Cheville JC, Jimenez RE. Cytogenetics of spermatocytic tumors with a discussion of gain of chromosome 12p in anaplastic variants. *Hum Pathol*. 2022 Jun;124:85-95.

Katabathina VS, Vargas-Zapata D, Monge RA, Nazarullah A, Ganeshan D, Tammiseti V, Prasad SR. Testicular Germ Cell Tumors: Classification, Pathologic Features, Imaging Findings, and Management. *Radiographics*. 2021 Oct;41(6):1698-1716.

რბილი ქსოვილების სიმსივნეები

Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th Edition. Lyon: IARC Press, 2013.

Hameed M. Pathology and genetics of adipocytic tumors. *Cytogenet Genome Res*. 2007;118(2-4):138-47.

Miettinen, M. (Ed.). (2016). *Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions* (2nd ed.). Cambridge: Cambridge University Press.

Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors , 6th Edition. Saunders/Elsevier, 2014.

Hornick, JL. *Practical Soft Tissue Pathology: A Diagnostic Approach*, 2nd Edition. Philadelphia, PA. Elsevier, 2019.

Marshall AD, Grosveld GC. Alveolar rhabdomyosarcoma - The molecular drivers of PAX3/FOXO1-induced tumorigenesis. *Skelet Muscle*. 2012 Dec 3;2(1):25.

Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol*. 2001 May;14(5):506-14.

Amer KM, Thomson JE, Congiusta D, Dobitsch A, Chaudhry A, Li M, Chaudhry A, Bozzo A, Siracuse B, Aytekin MN, Ghert M, Beebe KS. Epidemiology, Incidence, and Survival of Rhabdomyosarcoma Subtypes: SEER and ICES Database Analysis. *J Orthop Res*. 2019 Oct;37(10):2226-2230.

Missiaglia E, Williamson D, Chisholm J, Wirapati P, Pierron G, Petel F, Concordet JP, Thway K, Oberlin O, Pritchard-Jones K, Delattre O, Delorenzi M, Shipley J. PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1670-7.

Reimann JD, Fletcher CD. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: a rare variant analyzed in a series of 23 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007 Sep;31(9):1371-7.

Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*. 2014 Mar;27(3):390-5.

Jain D, Kohli K. Congenital infantile fibrosarcoma: a clinical mimicker of hemangioma. *Cutis*. 2012 Feb;89(2):61-4.

Lohberger B, Stüendl N, Leithner A, Rinner B, Sauer S, Kashofer K, Liegl-Atzwanger B. Establishment of a novel cellular model for myxofibrosarcoma heterogeneity. *Sci Rep*. 2017 Mar 17;7:44700.

Heitzer E, Sunitsch S, Gilg MM, Lohberger B, Rinner B, Kashofer K, Stündl N, Ulz P, Szkandera J, Leithner A, Liegl-Atzwanger B. Expanded molecular profiling of myxofibrosarcoma reveals potentially actionable targets. *Mod Pathol*. 2017 Dec;30(12):1698-1709.

Li G, Ogose A, Kawashima H, Umezumi H, Hotta T, Tohyama T, Ariizumi T, Endo N. Cytogenetic and real-time quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses in pleomorphic rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009 Jul;192(1):1-9.

Stock N, Chibon F, Binh MB, Terrier P, Michels JJ, Valo I, Robin YM, Guillou L, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Collin F, Birtwisle-Peyrottes I, Gregoire F, Aurias A, Coindre JM. Adult-type rhabdomyosarcoma: analysis of 57 cases with clinicopathologic description, identification

of 3 morphologic patterns and prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2009 Dec;33(12):1850-9.

Pedeutour F, Maire G, Pierron A, Thomas DM, Garsed DW, Bianchini L, Duranton-Tanneur V, Cortes-Maurel A, Italiano A, Squire JA, Coindre JM. A newly characterized human well-differentiated liposarcoma cell line contains amplifications of the 12q12-21 and 10p11-14 regions. *Virchows Arch.* 2012 Jul;461(1):67-78.

Shimada S, Ishizawa T, Ishizawa K, Matsumura T, Hasegawa T, Hirose T. The value of MDM2 and CDK4 amplification levels using real-time polymerase chain reaction for the differential diagnosis of liposarcomas and their histologic mimickers. *Hum Pathol.* 2006 Sep;37(9):1123-9.

Gebhard S, Coindre JM, Michels JJ, Terrier P, Bertrand G, Trassard M, Taylor S, Château MC, Marquès B, Picot V, Guillou L. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol.* 2002 May;26(5):601-16.

Taylor BS, Barretina J, Socci ND, Decarolis P, Ladanyi M, Meyerson M, Singer S, Sander C. Functional copy-number alterations in cancer. *PLoS One.* 2008 Sep 11;3(9):e3179.

De Cecco L, Gariboldi M, Reid JF, Lagonigro MS, Tamborini E, Albertini V, Staurenco S, Pilotti S, Pierotti MA. Gene expression profile identifies a rare epithelioid variant case of pleomorphic liposarcoma carrying FUS-CHOP transcript. *Histopathology.* 2005 Mar;46(3):334-41.

Kurman RJ, Ellenson LH, Bonnett BM, eds. *Blaustein's pathology of the female genital tract* (6th edition). Springer, 2011.

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO classification of tumours of the breast.* Lon: IARC, 2014.

Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol.* 2009 Jul;16(4):204-15.

Ford CE, Ekström EJ, Andersson T. Wnt-5a signaling restores tamoxifen sensitivity in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(10):3919-24. Retracted in: Ford CE, Ekström EJ, Anderson T. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107: 22360.

Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1938-48.

Grigoriadis A, Mackay A, Reis-Filho JS, Steele D, Iseli C, Stevenson BJ, Jongeneel CV, Valgeirsson H, Fenwick K, Iravani M, Leao M, Simpson AJ, Strausberg RL, Jat PS, Ashworth A, Neville AM, O'Hare MJ. Establishment of the epithelial-specific transcriptome of normal and malignant human breast cells based on MPSS and array expression data. *Breast Cancer Res.* 2006; 8:R56.

Guedj M, Marisa L, de Reynies A, Orsetti B, Schiappa R, Bibeau F, Macgrogan G, Lerebours F, Finetti P, Longy M, Bertheau P, Bertrand F, Bonnet F, Martin AL, Feugeas JP, Bieche I, Lehmann-Che J, Lidereau R, Birnbaum D, Bertucci F, de The H, Theillet C. A refined molecular taxonomy of breast cancer. *Oncogene* 2011.

Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, Rasmussen KE, Jones LP, Assefnia S, Chandrasekharan S, Backlund MG, Yin Y, Khramtsov AI, Bastein R, Quackenbush J, Glazer RI, Brown PH, Green JE, Kopelovich L, Furth PA, Palazzo JP, Olopade OI, Bernard PS, Churchill GA, Van Dyke T, Perou CM. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007; 8: R76.

Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, Richardson AL, Polyak K, Tubo R, Weinberg RA. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449: 557-63.

Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010; 57: 171-92.

ძვალსახსროვანი სისტემის სიმსივნეები

Nielsen GP, Rosenberg AE. *Diagnostic Pathology: Bone.* 2nd Edition. 2018.

Bhusnurmath S, Hoch B. Benign Bone-Forming Tumors: Approach to Diagnosis and Current Understanding of Pathogenesis. *Surg Pathol Clin*. 2012 Mar;5(1):101-16.

WHO Classification of Tumours Editorial Board: Soft tissue and bone tumours, 5th Edition, 2020.

Malhas AM, Sumathi VP, James SL, Menna C, Carter SR, Tillman RM, Jeys L, Grimer RJ. Low-grade central osteosarcoma: a difficult condition to diagnose. *Sarcoma*. 2012;2012:764796.

Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, Hogendoorn PC. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer*. 2002 Jun;38(9):1218-25.

Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii320-5.

Selvarajah S, Yoshimoto M, Ludkovski O, Park PC, Bayani J, Thorner P, Maire G, Squire JA, Zielenska M. Genomic signatures of chromosomal instability and osteosarcoma progression detected by high resolution array CGH and interphase FISH. *Cytogenet Genome Res*. 2008;122(1):5-15.

Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, Pollock R, O'Donnell P, Grigoriadis A, Diss T, Eskandarpour M, Presneau N, Hogendoorn PC, Futreal A, Tirabosco R, Flanagan AM. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol*. 2011 Jul;224(3):334-43.

Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer*. 2012 Mar 1;118(5):1387-96.

Mejia-Guerrero S, Quejada M, Gokgoz N, Gill M, Parkes RK, Wunder JS, Andrulis IL. Characterization of the 12q15 MDM2 and 12q13-14 CDK4 amplicons and clinical correlations in osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010 Jun;49(6):518-25.

Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I, Gustafson P, Mertens F, Mandahl N. Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999 Nov;26(3):265-6.

Guseva NV, Jaber O, Tanas MR, Stence AA, Sompallae R, Schade J, Fillman AN, Miller BJ, Bossler AD, Ma D. Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing reveals recurrent and novel USP6 fusions and upregulation of USP6 expression in aneurysmal bone cyst. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017 Apr;56(4):266-277.

Blackburn PR, Davila JI, Jackson RA, Fadra N, Atiq MA, Pitel BA, Nair AA, VanDeWalker TJ, Hessler MG, Hovel SK, Wehrs RN, Fritchie KJ, Jenkins RB, Halling KC, Geiersbach KB. RNA sequencing identifies a novel USP9X-USP6 promoter swap gene fusion in a primary aneurysmal bone cyst. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019 Aug;58(8):589-594.

Šekoranja D, Zupan A, Mavčič B, Martinčič D, Salapura V, Snoj Ž, Limpel Novak AK, Pižem J. Novel ASAP1-USP6, FAT1-USP6, SAR1A-USP6, and TNC-USP6 fusions in primary aneurysmal bone cyst. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020 Jun;59(6):357-365.

Noh BJ, Park YK. Giant cell tumor of bone: updated molecular pathogenesis and tumor biology. *Hum Pathol*. 2018 Nov;81:1-8.

Leinauer B, Wolf E, Werner M, Baumhoer D, Breining T, Luebke AM, Maas R, Schultheiß M, von Baer A, Sufi-Siavach A, Moritz C, Geißler S, Mellert K, Möller P, Barth TFE, Jundt G. H3F3A-mutated giant cell tumour of bone without giant cells-clinical presentation, radiology and histology of three cases. *Histopathology*. 2021 Nov;79(5):720-730.

Perret R, Malaka Z, Velasco V, Llamas-Gutierrez F, Ropars M, Linck PA, Hostein I, Azmani R, Valo I, Galmiche L, Moreau A, de Pinieux G, Michot A, Bochaton D, Coindre JM, Le Loarer F. Giant Cell Tumors With HMG2::NCOR2 Fusion: Clinicopathologic, Molecular, and Epigenetic Study of a Distinct Entity. *Am J Surg Pathol*. 2023 May 12.

Passeri T, Gutman T, Hamza A, Adle-Biassette H, Girard E, Beaupere R, Tariq Z, Mariani O, Dahmani A, Bourneix C, Abbritti R, Driouch K, Bohec M, Servant N, Baulande S, Decaudin

D, Guichard JP, Calugaru V, Feuvret L, Guinebretière JM, Champion L, Bièche I, Froelich S, Mammari H, Masliah-Planchon J. The mutational landscape of skull base and spinal chordomas and the identification of potential prognostic and therapeutic biomarkers. *J Neurosurg.* 2023 Apr 7;1-11.

Agaram NP, Zhang L, Dickson BC, Swanson D, Sung YS, Panicek DM, Hameed M, Healey JH, Antonescu CR. A molecular study of synovial chondromatosis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2020 Mar;59(3):144-151.

Qi W, Rosikiewicz W, Yin Z, Xu B, Jiang H, Wan S, Fan Y, Wu G, Wang L. Genomic profiling identifies genes and pathways dysregulated by HEY1-NCOA2 fusion and shines a light on mesenchymal chondrosarcoma tumorigenesis. *J Pathol.* 2022 Aug;257(5):579-592.

Kernohan KD, Grynspan D, Ramphal R, Bareke E, Wang YC, Nizalik E; Care4Rare Canada Consortium; Ragoussis J, Jabado N, Boycott KM, Majewski J, Sawyer SL. H3.1 K36M mutation in a congenital-onset soft tissue neoplasm. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Dec;64(12).

ბავშვთა და მოზარდთა სიმსივნეები

Chen JM, Cooper DN, Férec C, Kehrer-Sawatzki H, Patrinos GP. Genomic rearrangements in inherited disease and cancer. *Semin Cancer Biol.* 2010 Aug;20(4):222-33.

Parham DM. Pediatric neoplasia: morphology and biology. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1996.

Putnam AR, Wallentine JC. Diagnostic pathology. Pediatric neoplasms. 1st edition. Salt Lake City, Utah: Amirsys. Pub., 2012.

Roberts CW, Biegel JA. The role of SMARCB1/INI1 in development of rhabdoid tumor. *Cancer Biol Ther.* 2009 Mar;8(5):412-6.

Pawel BR. SMARCB1-deficient Tumors of Childhood: A Practical Guide. *Pediatr Dev Pathol.* 2018 Jan-Feb;21(1):6-28.

Bookhout C, Bouldin TW, Ellison DW. Atypical teratoid/rhabdoid tumor with retained INI1 (SMARCB1) expression and loss of BRG1 (SMARCA4). *Neuropathology.* 2018 Jun;38(3):305-308.

Pedram M, Vafaie M, Fekri K, Haghi S, Rashidi I, Pirooti C. Cerebellar neuroblastoma in 2.5 years old child. *Iran J Cancer Prev.* 2013 Summer;6(3):174-6.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20.

Laze T, Lapouble E, Lacour B, Guissou S, Defachelles AS, Gaspar N, Delattre O, Pierron G, Desandes E. PAX-FOXO1 fusion status in children and adolescents with alveolar rhabdomyosarcoma: Impact on clinical, pathological, and survival features. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Apr;70(4):e30228.

Christodoulou E, Yellapantula V, O'Halloran K, Xu L, Berry JL, Cotter JA, Zdanowicz A, Mascarenhas L, Amatrudda JF, Ostrow D, Bootwalla M, Gai X, Navid F, Biegel JA. Combined low-pass whole genome and targeted sequencing in liquid biopsies for pediatric solid tumors. *NPJ Precis Oncol.* 2023 Feb 20;7(1):21.

Furtado LV, Kacar M, Mostafavi R, Shi Z, Ruiz R, Koo SC, Santiago T, Segers B, Krasin MJ, Abramson ZR, Shulkin B, Talbot LJ, Pappo A, Gartrell J. Progressive metastatic infantile fibrosarcoma with multiple acquired mutations. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2023 May 9;9(2):a006277.

Cagan M, Yildirim S, Turkmen GG, Ozyuncu O, Akcoren Z, Deren O, Gucer S. Fetal Mediastinal Fibrosarcoma. Report of Two Cases. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022 Oct;41(5):843-851.

Welter N, Furtwängler R, Schneider G, Graf N, Schenk JP. Tumorprädispositionssyndrom und Nephroblastom: Frühe Diagnose mit Bildgebung [Tumor predisposition syndromes and nephroblastoma : Early diagnosis with imaging]. *Radiologie (Heidelb).* 2022 Dec;62(12):1033-

1042. German.

Craver R, Stark M, Moss S, Long S, Prasad P, C Roth C. WAGR, Sex Reversal, Bilateral Gonadoblastomas, and Intralobar Nephrogenic Rests: Uncertainties of Pre-Biopsy Chemotherapy in a High Risk Syndrome for Nephroblastoma. *Fetal Pediatr Pathol.* 2023 Feb;42(1):63-71.

Ruas JS, Silva FLT, Euzébio MF, Biazon TO, Daiggi CMM, Nava D, Franco MT, Cardinalli IA, Cassone AE, Pereira LH, Seidinger AL, Maschietto M, Jotta PY. Somatic Copy Number Alteration in Circulating Tumor DNA for Monitoring of Pediatric Patients with Cancer. *Biomedicines.* 2023 Apr 3;11(4):1082.

Semeraro M, Fouquet C, Vial Y, Amiel J, Galmiche L, Cretolle C, Blanc T, Jolaine V, Garcelon N, Entz-Werle N, Pellier I, Vérité C, SophieTaque, Coulomb A, Petit A, Corradini N, Bouazza N, Lacour B, Clavel J, Brugières L, Bourdeaut F, Sarnacki S; members of the TED consortium. Pediatric Tumors and Developmental Anomalies: A French Nationwide Cohort Study. *J Pediatr.* 2023 May 9;113451.

Di Carlo D, Chisholm J, Kelsey A, Alaggio R, Bisogno G, Minard-Colin V, Jenney M, Dávila Fajardo R, Merks JHM, Shipley JM, Selfe JL. Biological Role and Clinical Implications of MYO-D1L122R Mutation in Rhabdomyosarcoma. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 7;15(6):1644.

Soloperto D, Gazzini S, Cerullo R. Molecular Mechanisms of Carcinogenesis in Pediatric Airways Tumors. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 22;24(3):2195.

Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PH. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jul;24(7):937-46.

Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, Lim JF, Sorensen PH. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet.* 1998 Feb;18(2):184-7.

Preobrazhenskaya EV, Suleymanova AM, Bizin IV, Zagrebina FA, Romanko AA, Saitova ES, Mulkidzhan RS, Imyanitov EN. Spectrum of kinase gene rearrangements in a large series of paediatric inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology.* 2023 Apr 18.

Zhao T, Zhang X, Liu X, Ren M, Cheng Y, Wang J, Luo Z. Case Report: Clinical response to anaplastic lymphoma kinase inhibitor-based targeted therapy in uterine inflammatory myofibroblastic tumor harboring ALK-IGFBP5 fusion. *Front Oncol.* 2023 Mar 23;13:1147974.

Theis B, Alhussami I, Kämmerer E, Kentouche K, Vokuhl C, Gassler N, Katenkamp K. New PLAG1-fusion transcripts in the spectrum of pediatric fibrotic, lipofibrotic, and mature lipomatous tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2022 Oct 15;15(10):425-430.

Warren M, Tiwari N, Sy S, Raca G, Schmidt RJ, Pawel B. PLAG1 Immunohistochemical Staining Is a Surrogate Marker for PLAG1 Fusions in Lipoblastomas. *Pediatr Dev Pathol.* 2022 Mar-Apr;25(2):134-140.

Slotkin EK, Bowman AS, Levine MF, Dela Cruz F, Coutinho DF, Sanchez GI, Rosales N, Modak S, Tap WD, Gounder MM, Thornton KA, Bouvier N, You D, Gundem G, Gerstle JT, Heaton TE, LaQuaglia MP, Wexler LH, Meyers PA, Kung AL, Papaemmanuil E, Zehir A, Ladanyi M, Shukla N. Comprehensive Molecular Profiling of Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Mol Cancer Res.* 2021 Jul;19(7):1146-1155.

Parsons LN, Gheorghie G, Yan K, Simpson P, Jarzembowski JA. Improving Detection of Metastatic Neuroblastoma in Bone Marrow Core Biopsies: A Proposed Immunohistochemical Approach. *Pediatr Dev Pathol.* 2016 May-Jun;19(3):230-6.

Altun Z, Yuan H, Baran B, Aktaş S, Sönmez EE, Küçük C, Olgun N. Whole-exome sequencing reveals genetic variants in low-risk and high-risk neuroblastoma. *Gene.* 2023 Apr 15;860:147233.

Sahu DK, Singh N, Das M, Rawat J, Gupta DK. Differential expression profiling of onco and tumor-suppressor genes from major-signaling pathways in Wilms' tumor. *Pediatr Surg Int.* 2022 Nov;38(11):1601-1617.

Diets IJ, Hoyer J, Ekici AB, Popp B, Hoogerbrugge N, van Reijmersdal SV, Bhaskaran R, Had-

jihannas M, Vasileiou G, Thiel CT, Seven D, Uebe S, Ilencikova D, Waanders E, Mavinkurve-Groothuis AMC, Roeleveld N, de Krijger RR, Wegert J, Graf N, Vokuhl C, Agaimy A, Gessler M, Reis A, Kuiper RP, Jongmans MCJ, Metzler M. TRIM28 haploinsufficiency predisposes to Wilms tumor. *Int J Cancer*. 2019 Aug 15;145(4):941-951.

Thorner PS, Chong AS, Nadaf J, Benlimame N, Marrano P, Chami R, Fu L, Foulkes WD. PRA-ME protein expression in DICER1-related tumours. *J Pathol Clin Res*. 2022 May;8(3):294-304. doi: 10.1002/cjp2.264. Epub 2022 Mar 16. Erratum in: *J Pathol Clin Res*. 2022 Nov;8(6):579-581.

Bouchoucha Y, Matet A, Berger A, Carcaboso AM, Gerrish A, Moll A, Jenkinson H, Ketteler P, Dorsman JC, Chantada G, Beck-Popovic M, Munier F, Aerts I, Doz F, Golmard L; European Retinoblastoma Group EuRBG. Retinoblastoma: From genes to patient care. *Eur J Med Genet*. 2023 Jan;66(1):104674.

Cho SJ. Pediatric Liver Tumors: Updates in Classification. *Surg Pathol Clin*. 2020 Dec;13(4):601-623.

Sekiguchi M, Seki M, Kawai T, Yoshida K, Yoshida M, Isobe T, Hoshino N, Shirai R, Tanaka M, Souzaki R, Watanabe K, Arakawa Y, Nannya Y, Suzuki H, Fujii Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kimura S, Kubota Y, Hiwatari M, Koh K, Hayashi Y, Kanamori Y, Kasahara M, Kohashi K, Kato M, Yoshioka T, Matsumoto K, Oka A, Taguchi T, Sanada M, Tanaka Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets. *NPJ Precis Oncol*. 2020 Jul 7;4:20.

ცენტრალური ნერვული სისტემის სიმსივნეები

Classification of Tumors Editorial Board: Central Nervous System Tumours, 5th Edition, 2022

Ichimura K. [World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumours, 5th Edition: Points of the Update and the Current Status]. *No Shinkei Geka*. 2023 Mar;51(2):349-363.

Nasrallah MP, Aldape KD. Molecular classification and grading of meningioma. *J Neurooncol*. 2023 Jan;161(2):373-381.

Wang J, Liu J, Meng H, Guan Y, Yin Y, Zhao Z, Sun G, Wu A, Chen L, Yu X. Neural stem cells promote glioblastoma formation in nude mice. *Clin Transl Oncol*. 2019 Nov;21(11):1551-1560.

Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Lab Invest*. 2022 Feb;102(2):126-133.

Byun YH, Park CK. Classification and Diagnosis of Adult Glioma: A Scoping Review. *Brain Neurorehabil*. 2022 Nov 22;15(3):e23.

Chai R, Fang S, Pang B, Liu Y, Wang Y, Zhang W, Jiang T. Molecular pathology and clinical implications of diffuse glioma. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Dec 20;135(24):2914-2925.

Tesileanu CMS, Vallentgoed WR, French PJ, van den Bent MJ. Molecular markers related to patient outcome in patients with IDH-mutant astrocytomas grade 2 to 4: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2022 Nov;175:214-223.

Fukushima T, Ueda T, Hirato J, Kataoka H. RELA fusion-positive ependymoma accompanied by extensive desmoplasia: a case report. *Brain Tumor Pathol*. 2020 Oct;37(4):159-164.

Jünger ST, Andreiuolo F, Mynarek M, Dörner E, Zur Mühlen A, Rutkowski S, von Bueren AO, Pietsch T. Ependymomas in infancy: underlying genetic alterations, histological features, and clinical outcome. *Childs Nerv Syst*. 2020 Nov;36(11):2693-2700.

Torre M, Alexandrescu S, Dubuc AM, Ligon AH, Hornick JL, Meredith DM. Characterization of molecular signatures of supratentorial ependymomas. *Mod Pathol*. 2020 Jan;33(1):47-56.

Mani S, Chatterjee A, Dasgupta A, Shirsat N, Epari S, Chinnaswamy G, Gupta T. WNT-pathway medulloblastoma: what constitutes low-risk and how low can one go? *Oncotarget*. 2023 Feb 7;14:105-110.

- Li BK, Al-Karmi S, Huang A, Bouffet E. Pediatric embryonal brain tumors in the molecular era. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Mar;20(3):293-303.
- Li BK, Al-Karmi S, Huang A, Bouffet E. Pediatric embryonal brain tumors in the molecular era. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Mar;20(3):293-303.
- Pellerino A, Bruno F, Palmiero R, Pronello E, Bertero L, Soffietti R, Rudà R. Clinical Significance of Molecular Alterations and Systemic Therapy for Meningiomas: Where Do We Stand? *Cancers (Basel).* 2022 Apr 30;14(9):2256.
- Mawrin C, Koch R, Waldt N, Sandalcioglu IE, Braunsdorf WEK, Warnke JP, Goehre F, Meisel HJ, Ewald C, Neyazi S, Schüller U, Kirches E. A new amplicon-based gene panel for next generation sequencing characterization of meningiomas. *Brain Pathol.* 2022 Mar;32(2):e13046.
- Mirian C, Grell K, Juratli TA, Sahm F, Spiegl-Kreinecker S, Peyre M, Biczok A, Tonn JC, Goutagny S, Bertero L, Maier AD, Jensen LR, Schäckert G, Broholm H, Scheie D, Cahill DP, Brastianos PK, Skjøth-Rasmussen J, Fugleholm K, Ziebell M, Munch TN, Kristensen BW, Mathiesen T. Implementation of TERT promoter mutations improve prognostication of the WHO classification in meningioma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2022 Apr;48(3):e12773.
- Xu C, Ge S, Cheng J, Gao H, Zhang F, Han A. Pathological and Prognostic Characterization of Craniopharyngioma Based on the Expression of TrkA, β -Catenin, Cell Cycle Markers, and BRAF V600E Mutation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 May 30;13:859381.
- Lithgow K, Hamblin R, Pohl U, Karavitaki N. Craniopharyngiomas. 2022 Feb 26. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.

ენდოკრინული სისტემის სიმსივნეები

- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017 Sep;28(3):228-243.
- Rymuza J, Kober P, Rusetska N, Mossakowska BJ, Maksymowicz M, Nyc A, Baluszek S, Zieliński G, Kunicki J, Bujko M. Transcriptomic Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors Causing Acromegaly. *Cells.* 2022 Nov 30;11(23):3846.
- Scherthner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):18-31.
- Saeger W. WHO-Klassifikation der Hypophysentumoren des Jahres 2017 [The 2017 WHO classification of pituitary tumors]. *Pathologie.* 2021 May;42(3):333-351.
- Viaene AN, Lee EB, Rosenbaum JN, Nasrallah IM, Nasrallah MP. Histologic, immunohistochemical, and molecular features of pituicytomas and atypical pituicytomas. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 May 2;7(1):69.
- Wachtel H, Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Jun 1;28(3):283-290.
- Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Apr;100:190-208.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014 Oct 23;159(3):676-90.
- Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Mar;13(3):184-99.
- Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. ENDOCRINE TUMOURS: Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome. *Eur J Endocrinol.* 2016 No-

v;175(5):R203-17.

Kouniavsky G, Zeiger MA. Thyroid tumorigenesis and molecular markers in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010 Jan;22(1):23-9.

Omur O, Baran Y. An update on molecular biology of thyroid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jun;90(3):233-52.

Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Oct;21(5):T301-13.

Buffet C, Groussin L. Molecular perspectives in differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Feb;76(1 Suppl 1):1S8-15.

Dralle H, Machens A, Basa J, Fatourehchi V, Franceschi S, Hay ID, Nikiforov YE, Pacini F, Pasieka JL, Sherman SI. Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec 10;1:15077.

Elia G, Patrizio A, Ragusa F, Paparo SR, Mazzi V, Balestri E, Botrini C, Rugani L, Benvenga S, Materazzi G, Spinelli C, Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM. Molecular features of aggressive thyroid cancer. *Front Oncol*. 2022 Dec 20;12:1099280.

Dong X, Akuetteh PDP, Song J, Ni C, Jin C, Li H, Jiang W, Si Y, Zhang X, Zhang Q, Huang G. Major Vault Protein (MVP) Associated With BRAF^{V600E} Mutation Is an Immune Microenvironment-Related Biomarker Promoting the Progression of Papillary Thyroid Cancer via MAPK/ERK and PI3K/AKT Pathways. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Mar 31;9:688370.

Dong X, Akuetteh PDP, Song J, Ni C, Jin C, Li H, Jiang W, Si Y, Zhang X, Zhang Q, Huang G. Major Vault Protein (MVP) Associated With BRAF^{V600E} Mutation Is an Immune Microenvironment-Related Biomarker Promoting the Progression of Papillary Thyroid Cancer via MAPK/ERK and PI3K/AKT Pathways. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Mar 31;9:688370.

Hescheler DA, Riemann B, Hartmann MJM, Michel M, Faust M, Bruns CJ, Alakus H, Chiapponi C. Targeted Therapy of Papillary Thyroid Cancer: A Comprehensive Genomic Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 24;12:748941.

Zhao L, Sun LH, Liu DM, He XY, Tao B, Ning G, Liu JM, Zhao HY. Copy number variation in CCND1 gene is implicated in the pathogenesis of sporadic parathyroid carcinoma. *World J Surg*. 2014 Jul;38(7):1730-7.

Riccardi A, Lemos C, Ramos R, Bellizzi J, Parham K, Brown TC, Korah R, Carling T, Costa-Guda J, Arnold A. PIK3CA Mutational Analysis of Parathyroid Adenomas. *JBMR Plus*. 2020 Apr 13;4(6):e10360.

Kasaian K, Wiseman SM, Thiessen N, Mungall KL, Corbett RD, Qian JQ, Nip KM, He A, Tse K, Chuah E, Varhol RJ, Pandoh P, McDonald H, Zeng T, Tam A, Schein J, Birol I, Mungall AJ, Moore RA, Zhao Y, Hirst M, Marra MA, Walker BA, Jones SJ. Complete genomic landscape of a recurring sporadic parathyroid carcinoma. *J Pathol*. 2013 Jul;230(3):249-60.

კანის სიმსივნეები

WHO classification of skin tumours. Author collegium. 4th edition. IARC, Lyon, 2018.

Lee SY, Lee M, Yu DS, Lee YB. Identification of genetic mutations of cutaneous squamous cell carcinoma using whole exome sequencing in non-Caucasian population. *J Dermatol Sci*. 2022 May;106(2):70-77.

Kim YS, Shin S, Jung SH, Park YM, Park GS, Lee SH, Chung YJ. Genomic Progression of Precancerous Actinic Keratosis to Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2022 Mar;142(3 Pt A):528-538.e8.

Wei L, Christensen SR, Fitzgerald ME, Graham J, Hutson ND, Zhang C, Huang Z, Hu Q, Zhan F, Xie J, Zhang J, Liu S, Remenyik E, Gellen E, Colegio OR, Bax M, Xu J, Lin H, Huss WJ, Foster BA, Paragh G. Ultradeep sequencing differentiates patterns of skin clonal mutations associated with sun-exposure status and skin cancer burden. *Sci Adv*. 2021 Jan 1;7(1):eabd7703.

- Chahal HS, Lin Y, Ransohoff KJ, Hinds DA, Wu W, Dai HJ, Qureshi AA, Li WQ, Kraft P, Tang JY, Han J, Sarin KY. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016 Jul 18;7:12048.
- Xue Y, Thakuria M. Merkel Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb;33(1):39-52.
- Coggsall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3):433-442.
- Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:239-71.
- Tímár J, Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *Int J Mol Sci.* 2022 May 11;23(10):5384.
- Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Aug;138(2):330e-340e.
- Moran B, Silva R, Perry AS, Gallagher WM. Epigenetics of malignant melanoma. *Semin Cancer Biol.* 2018 Aug;51:80-88.
- Slominski A, Wortsman J, Nickoloff B, McClatchey K, Mihm MC, Ross JS. Molecular pathology of malignant melanoma. *Am J Clin Pathol.* 1998 Dec;110(6):788-94.
- Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum Pathol.* 2014 Jul;45(7):1315-26.
- Yang K, Oak ASW, Slominski RM, Brożyna AA, Slominski AT. Current Molecular Markers of Melanoma and Treatment Targets. *Int J Mol Sci.* 2020 May 16;21(10):3535.
- Malekan M, Ebrahimzadeh MA, Sheida F. The role of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha and its signaling in melanoma. *Biomed Pharmacother.* 2021 Sep;141:111873.
- Pearlman RL, Montes de Oca MK, Pal HC, Afaq F. Potential therapeutic targets of epithelial-mesenchymal transition in melanoma. *Cancer Lett.* 2017 Apr 10;391:125-140.
- Vanecek T, Halbhuber Z, Kacerovska D, Martinek P, Sedivcova M, Carr RA, Slouka D, Michal M, Kazakov DV. Large germline deletions of the CYLD gene in patients with Brooke-Spiegler syndrome and multiple familial trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol.* 2014 Nov;36(11):868-74.
- Farrier S, Morgan M. bcl-2 expression in pilomatricoma. *Am J Dermatopathol.* 1997 Jun;19(3):254-7.
- Agoston AT, Liang CW, Richkind KE, Fletcher JA, Vargas SO. Trisomy 18 is a consistent cytogenetic feature in pilomatricoma. *Mod Pathol.* 2010 Aug;23(8):1147-50.
- Blake PW, Toro JR. Update of cylindromatosis gene (CYLD) mutations in Brooke-Spiegler syndrome: novel insights into the role of deubiquitination in cell signaling. *Hum Mutat.* 2009 Jul;30(7):1025-36.
- Zhu R, Yan J, Li B, Tan F, Yan W, Shen J, Fan L, Ding L, Chen Y, Tang Y, Liu Y, Bai Y. Determination of COL1A1-PDGFB breakpoints by next-generation sequencing in the molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Exp Mol Pathol.* 2021 Oct;122:104672.
- Li N, Zhou T, Chen S, Yang R, Zhu Q, Feng Z. COL1A1-PDGFB gene fusion in dermatofibrosarcoma protuberans: a useful diagnostic tool and clinicopathological analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018 Aug 1;11(8):4052-4059.
- Lee PH, Huang SC, Wu PS, Tai HC, Lee CH, Lee JC, Kao YC, Tsai JW, Hsieh TH, Li CF, Li WS, Liu TT, Su YL, Yu SC, Huang HY. Molecular Characterization of Dermatofibrosarcoma Protuberans: The Clinicopathologic Significance of Uncommon Fusion Gene Rearrangements and Their Diagnostic Importance in the Exclusively Subcutaneous and Circumscribed Lesions. *Am J Surg Pathol.* 2022 Jul 1;46(7):942-955.