

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*ხელნაწერის უფლებით*

ირინა დვალიშვილი

საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის პროგნოზირება D კატეგორიის და E კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის საფუძველზე

14.00.14 – ონკოლოგია

სადისერტაციო ნაშრომი მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის ხარისხის  
მოსაპოვებლად

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი ლევან ჩარკვიანი

თბილისი

2006

## ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.

I თავი. ლიტერატურის მიმოხილვა.

II თავი. მასალა და მეთოდები.

III თავი. საკუთარი გამოკვლევის შედეგები.

3.1. ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები.

3.2. კლინიკური გამოკვლევის შედეგები.

3.3. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები.

IV თავი. საკუთარი გამოკვლევის შედეგების განსჯა.

4.1. კლინიკური გამოკვლევის შედეგების განსჯა.

4.2. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების განსჯა.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

გამოყენებული ლიტერატურა.

## შ ე ს ა ვ ა ლ ი

### თემის აქტუალობა

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

ენდომეტრიუმის კარცინომის პროგნოზის განსაზღვრა შესაძლებელია მრავალი ფაქტორის საშუალებით. პროგნოზული ფაქტორები, როგორც წესი, დაკავშირებულია ოპერაციის დროს გამოვლენილ პათოლოგიურ ცვლილებებთან (DiSaia and Creasman WT, 1997). როგორც ყველა სხვა სიმსივნის დროს, ყველაზე მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორია კლინიკური სტადია (Ascher Smet al, 2001).

ენდომეტრიუმის კარცინომის შემთხვევათა უმრავლესობა მიეკუთვნება ენდომეტრიოიდულ ადენოკარცინომას (Creasman WT et al, 2004). მისი ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის ხარისხი წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს. მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში აღინიშნება ენდომეტრიუმის ან ზედაპირული მიომეტრიუმის დაზიანება, ექსტრაუტერინული დაავადება იშვიათია. მეორეს მხრივ, დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეები უფრო აგრესიულია, ხასიათდება მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიით (Saez F. et al, 2000), ხშირად აღინიშნება ექსტრაუტერინული მეტასტაზები, პოზიტიური პერიტონეული ციტოლოგია, რეტროპერიტონეული გავრცელება, მეტასტაზის არსებობა მენჯის ღრუს და/ან პარააორტული ლიმფური კვანძებში (Kilgore LC et al, 1995).

მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმის გაზრდისას იზრდება ექსტრაუტერინული დაავადების რისკიც (DelMaschio A. et al, 1993). სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის გაზრდისას მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმეც იზრდება (Fleischer AC et al, 1987). ინვაზიის სიღრმე წარმოადგენს უფრო მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს, ვიდრე სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი (Dubinsky TJ et al, 1999). პერიტონეუმის ციტოლოგიური გამოკვლევა წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს. ციტოლოგიური ცვლილებები კორელაციაშია სხვა პროგნოზულ ფაქტორებთან, როგორცაა მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმე და მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში (Farghaly SA, 2004).

დღეისათვის არსებობს მთელი რიგი ახალი პროგნოზული ფაქტორები, რომლებიც დაკავშირებულია მოლეკულური ბიოლოგიის მიღწევებთან. თუმცა, მათი მნიშვნელობის შესახებ ჯერჯერობით ერთიანი შეთანხმება მიღწეული არ არის. ესენია:

გამდინარე ციტომეტრიის მაჩვენებლები გამოიყენება პლოიდობის და სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციული ფრაქციის (S ფაზა) შეფასებისათვის; გენების ჭარბი ექსპრესია: გამოვლინდა HER-2/neu და TP53 გენების ჭარბი ექსპრესიის პროგნოზული მნიშვნელობა.

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

ნორმალურ ენდომეტრიუმში E კადჰერინის და ბეტა-კატენინის ექსპრესია ჯირკვლოვან უჯრედებში უპირატესად ვლინდება პროლიფერაციულ ფაზაში, ხოლო სეკრეტორულ ფაზაში მცირდება (Fujimoto J. et al, 1998). ენდომეტრული კარცინომის დროს E კადჰერინის და ციტოპლაზმური ბეტა-კატენინის ექსპრესია შემცირებულია ნორმასთან შედარებით. ამასთანავე, მათი ექსპრესია ჰისტოლოგიურად მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში უფრო მცირეა, დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებთან შედარებით (Shih HC et al, 2004). თუმცა, Fujimoto J. et al. (1996) გამოკვლევის მიხედვით, E კადჰერინის, ალფა-, ბეტა-კატენინის მ-რნმ-ის ექსპრესია გაცილებით ნაკლებია პროლიფერაციულ ფაზაში, სეკრეტორულ ფაზასთან შედარებით. van der Linden PJ et al. (1995) მიხედვით, E კადჰერინის ექსპრესია არ იცვლება მენსტრუალური ციკლის ფაზების მიხედვით.

Sakuragi N. et al. (1994) დაადგინეს, რომ E კადჰერინის ექსპრესია მცირდება სიმსივნის დიფერენციაციის დაკარგვასთან ერთად, იგი უკუკორელაციაშია მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმესთან. E კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება კორელაციაშია პარააორტულ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან. E კადჰერინის ექსპრესიასთან ყველაზე ძლიერ კორელაციაშია მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე.

კანცეროგენეზის დროს სიმსივნის ინვაზიისათვის მნიშვნელოვანი წინაპირობაა უჯრედგარე მატრიქსის რემოდელირება. ენდოპროტეაზები: ასპარტილ- და ცისტეინ-პროტეაზები მოქმედებენ უჯრედგარე მატრიქსის პირდაპირი დაშლის ან არაპირდაპირად სხვა პროტეაზების გააქტივების გზით. მაგალითად, პროკატეპსინი D შეიძლება გარდაიქმნას კატეპსინ D-ის ან სხვა პროტეაზების საშუალებით (van der Stappen JW et al, 1996). გამოკვლევები მიუთითებენ კატეპსინ D-ის ექსპრესიის ცვალებადობას მენსტრუალური ციკლის სხვადასხვა ფაზაში. Camier B. et al (1996) მიხედვით, ოვულატორული მენსტრუალური ციკლის მქონე ქალებში ენდომეტრულ ჯირკვლებში კატეპსინ D-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია მენსტრუალური ციკლის სეკრეციის ფაზაში, პროლიფერაციულ ფაზასთან შედარებით. კატეპსინ D-ის საშუალო დონე უფრო მაღალია ენდომეტრული კარცინომის დროს, ვიდრე ნორმალურ ენდომეტრიუმში. კატეპსინ D-ის სტატუსი კორელაციაშია მიომეტრიუმში ინვაზიის ხარისხთან. მისი ექსპრესიის გაძლიერება დაკავშირებულია პროგესტერონის მოქმედებასთან. კატეპსინ D-ის კონცენტრაცია ენდომეტრული ადენოკარცინომის დროს სიმსივნური უჯრედების ციტოზოლში, შესაძლოა, მიუთითებს კარგ პროგნოზზე და კორელაციაშია მიომეტრიუმში ნაკლებ ინვაზიასთან (Maudelonde T. et al, 1990).

კატეპსინ D-ის ექსპრესია ვლინდება უპირატესად ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან ეპითელიუმში, სტრომულ უჯრედებში მხოლოდ სუსტი პოზიტიურობით. კატეპსინ D-ის ექსპრესია მაღალია ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ნორმასთან შედარებით, მაშინ როდესაც ენდომეტრული კარცინომა ნეგატიურია (Sato S. 1993., Mylonas I. et al, 2003). Ioachim E. et al. (2003) გამოავლინეს კატეპსინ D-ის მნიშვნელოვნად დაბალი ექსპრესია ენდომეტრული კარცინომის დროს, ნორმალურ ენდომეტრიუმთან შედარებით. ენდომეტრული ჰიპერპლაზიების დროს კატეპსინ D-ის ექსპრესია უფრო დაბალი იყო, ვიდრე ნორმალურ ენდომეტრიუმში მენსტრუაციული ციკლის სეკრეტორულ ფაზაში. სიმსივნურ უჯრედებში კატეპსინ D-ის ექსპრესია უარყოფით კორელაციაში იყო სტრომული უჯრედების პოზიტიურობასთან.

არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც. Lau TM et al (1996) მიხედვით, კატეპსინ D-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება მენსტრუალური ციკლის ფაზების მიხედვით. იგი უპირატესად ლოკალიზებულია ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან ეპითელიუმში. გარდა ამისა, კატეპსინ D ვლინდება სტრომის მაკროფაგებშიც.

ჯერ კიდევ 1989 წელს Rochefort H. et al გამოთქვეს მოსაზრება, რომ კატეპსინ D-ის ჭარბი ექსპრესია კორელაციაშია ენდომეტრული კარცინომის აგრესიულობასთან. ენდომეტრული კარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხი, ქირურგიული სტადია, კატეპსინ D-ის ექსპრესია, პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია მნიშვნელოვან ასოციაციაშია პროგნოზთან. კატეპსინ D წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომისათვის, მისი დაბალი დონე ასოცირებულია ცუდ კლინიკურ გამოსავალთან (Falcon O. et al, 1999).

Saygili U. et al. (2001) მიხედვით, კატეპსინ D-ის ექსპრესია აღინიშნა ენდომეტრული კარცინომების 61%-ში. გამოვლინდა პოზიტიური კორელაცია კატეპსინ D-ის ექსპრესიასა და სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ხარისხს შორის. სხვა კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები არ იყო ასოცირებული კატეპსინ D-ის ექსპრესიასთან. კატეპსინ D-პოზიტიურობა არ წარმოადგენდა მნიშვნელოვან პროგნოზულ მაჩვენებელს სიცოცხლის ხანგრძლივობისათვის.

კატეპსინ D-ის პოზიტიურობა ასოცირებული იყო პირველადი სიმსივნის ზომასთან. ვასკულური ინვაზიის და მენჯის ღრუს პოზიტიური ლიმფური კვანძების მქონე პაციენტებში კატეპსინ D-ის პოზიტიურობა უფრო ხშირი იყო. პროგნოზი უკეთესი აღმოჩნდა კატეპსინ D-ნეგატიურ შემთხვევებში (Inoue Y. et al, 1999).

### **კვლევის მიზანი და ამოცანები**

ზემოხსენებულიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა საშვილოსნოს საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის პროგნოზირება D კატეპსინის და E კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის საფუძველზე.

დასახული მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

\_ I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკური გამოკვლევა.

\_ II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკური გამოკვლევა.

\_ III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკური გამოკვლევა.

\_ I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების ჰისტოლოგიური გამოკვლევა.

\_ II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების ჰისტოლოგიური გამოკვლევა.

\_ III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების ჰისტოლოგიური გამოკვლევა.

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

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

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

\_ I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების განსაზღვრა.

\_ II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების განსაზღვრა.

\_ III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის მქონე პაციენტების კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების განსაზღვრა.

### კვლევის სამეცნიერო სიახლე

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

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

3. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების ანალიზი III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს უჩვენებს, რომ პაციენტთა 24%-ში აღინიშნება ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია, 68%-ში სიმსუქნე, 32%-ში საშოდან სისხლდენა, 48%-ში საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 40%-ში პარამეტრიუმის ინვაზია, 52%-ში მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 64%-ში მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 36%-ში სისხლმილების ინვაზია, 52%-ში გამოვლინდა რეციდივი დაკვირვებიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით მეტასტაზი გამოვლინდა 28%-ში, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 2/3-ს 28%-ში და 2/3-ზე მეტს 72%-ში. ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 48%-ში და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 52%-ში.



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

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

6. D კატეპსინის ექსპრესია კორელაციაშია ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხთან, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმესთან, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან, კლინიკურად სიმსუქნისა და სისხლდენის თანაარსებობასთან. ამასთანავე, როგორც ჩანს, სიმსივნის ლოკალურ ინვაზიასა და მეტასტაზირებაში მნიშვნელოვანია სტრომულ უჯრედებში

D კატეპსინის ექსპრესიის დაწყება, რაც შეიძლება შეფასდეს I და II ხარისხის ავთვისებიანობის ადენოკარცინომების დროს, შესაბამისად, ის შეიძლება გამოყენებული იქნეს, როგორც პროგნოზული ფაქტორი და მას შეიძლება დაემყაროს უფრო აგრესიული ქიმიოთერაპიული სქემის შერჩევა.

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

### **პრაქტიკული ღირებულება**

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

2. I და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს მკურნალობის სქემის შერჩევა უნდა ემყარებოდეს ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხს (I ხარისხის ავთვისებიანობის დროს ნაკლებად აგრესიული ქიმიოთერაპია ან რადიოთერაპია, III ხარისხის ავთვისებიანობის დროს კი უფრო აგრესიული ქიმიოთერაპიული სქემა), II ხარისხის ავთვისებიანობის ადენოკარცინომის დროს კი კლინიკურ სტადიას.

3. D კატეპსინის პოზიტიურობა და E კადჰერინის ნეგატიურობა მიუთითებს საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის ინვაზიისა და მეტასტაზირების მეტ

ალბათობაზე, რის გამოც რეკომენდებულია უფრო აგრესიული ქიმიოთერაპიული სქემის გამოყენება.

## I თ ა ვ ი

### ლიტერატურის მიმოხილვა

#### 1.1. ენდომეტრიუმის კარცინომის ეპიდემიოლოგია

ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომა წარმოადგენს ყველაზე გავრცელებულ გინეკოლოგიურ სიმსივნეს განვითარებულ ქვეყნებში, მაშინ როდესაც განვითარებად ქვეყნებში უფრო გავრცელებულია საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეები (Barakat RR et al, 1997). ამერიკის შეერთებულ შტატებში ენდომეტრიუმის კარცინომას სიხშირის მიხედვით მეოთხე ადგილი უკავია, სარძევე ჯირკვლის, ფილტვის და კოლორექტული კარცინომების შემდეგ. შეერთებულ შტატებში ენდომეტრიუმის კარცინომა ვითარდება საშუალოდ ყოველი 100 ქალიდან 1-ში. 2000 წელს ამერიკის სიმსივნის საზოგადოებამ გამოავლინა 36 100 ახალი შემთხვევა, რაც შეადგენდა ახალი შემთხვევების საერთო რაოდენობათა 6%-ს ქალებში (Greenlee R et al, 2000).

მთელ მსოფლიოში ენდომეტრიუმის კარცინომა წარმოადგენს მესამე ყველაზე გავრცელებულ გინეკოლოგიურ სიმსივნეს საშვილოსნოს ყელისა და საკვერცხის სიმსივნეების შემდეგ (Morrows and Curtin JP, 1998). ენდომეტრიუმის კარცინომის ახალი შემთხვევების საერთო რაოდენობა ქალებში ყოველწლიურად შეადგენს საშუალოდ 142 000-ს ან 3.7%-ს. ენდომეტრიუმის კარცინომის სიხშირე ყველაზე მაღალია ჩრდილოეთ ამერიკაში, შემდეგ ევროპასში და სამხრეთ ამერიკაში. დაავადების სიხშირის გაზრდას შეერთებულ შტატებში განაპირობებს ადრეული დიაგნოსტიკა და საშვილოსნოს ყელის სიმსივნეების სიხშირის შემცირება, სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდა, კვებისმიერი ფაქტორები (დაკავშირებული სიმსუქნის სიხშირის ზრდასთან).

ენდომეტრიუმის კარცინომის სიხშირე შედარებით დაბალია სამხრეთ და აღმოსავლეთ აზიაში, ასევე, აფრიკის უმეტეს ნაწილში (Parkin DM et al, 1999).

**ავადობა/სიკვდილიანობა.** ენდომეტრიუმის კარცინომას, როგორც წესი, კარგი პროგნოზი აქვს. სიცოცხლის ხანგრძლივობა მაღალია და შეადგენს 84%-ს შეერთებულ შტატებში, ხოლო 72%-ს ევროპაში. თუმცა, მთელს მსოფლიოში სიკვდილიანობა შეადგენს დაახლოებით 42 000-ს ყოველწლიურად, რაც ქალთა სიკვდილიანობის 1.9%-ია.

**რასობრივი ფაქტორი.** ენდომეტრიუმის კარცინომის სიხშირე და სიცოცხლის ხანგრძლივობა უფრო მაღალია თეთრკანიანებში, ვიდრე შავკანიანებში. გამოვლინდა, რომ აფრიკელი ამერიკელების უმრავლესობა 70 წელზე უფროსი იყო დიაგნოსტიკის დროს და ჰქონდათ ენდომეტრიუმის კარცინომის უფრო აგრესიული ჰისტოლოგიური ტიპი, ასევე, უფრო შორს წასული ლოკალური და მეტასტაზური დაავადება.

**ასაკი.** ენდომეტრიუმის კარცინომა უპირატესად მენოპაუზური და პოსტმენოპაუზური ქალების დაავადებაა, მისი სიხშირე პიკს აღწევს 55-65 წლის ასაკში. პაციენტთა დაახლოებით 75% 50 წლის ან უფროსია, მხოლოდ 5%-ია 40 წელზე უმცროსი. ენდომეტრიუმის კარცინომა იშვიათია 30 წლის ქვევით (Prat J, 1996).

**ანამნეზი.** ენდომეტრიუმის კარცინომის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 75% პოსტმენოპაუზურ ასაკშია, ამიტომ ყველაზე ხშირ კლინიკურ სიმპტომს წარმოადგენს პოსტმენოპაუზური სისხლდენა. თუმცა, ცნობილია, რომ პოსტმენოპაუზური სისხლდენის შემთხვევათა მხოლოდ 20%-ია გამოწვეული კარცინომით (Fistonc I. et al, 1997).

ენდომეტრიუმის კარცინომის მქონე პაციენტთა 25% პერიმენოპაუზურ ან პრემენოპაუზურ ასაკშია, ამიტომ სიმსივნესთან დაკავშირებული კლინიკური სიმპტომები უფრო მრავალფეროვანი და არასპეციფიკურია. მოსაზრება, რომ ნებისმიერი ტიპის სისხლდენა პერიმენოპაუზურ პერიოდში დაკავშირებულია მენოპაუზასთან, ხშირად არასწორია. არარეგულარულ სისხლდენას ხშირად არასათანადო ყურადღება ექცევა პაციენტის, ზოგჯერ კი ექიმების მიერაც (Goldstein SR et al, 1997). ხშირი და ინტენსიუ-

რი მენსტრუალური პერიოდები ან მენსტრუაციათაშორისი სისხლდენა აუცილებლად შეფასებას მოითხოვს (DiSaia and Creasman, 2002).

**ფიზიკალური გამოკვლევა.** სისხლდენის დროს ხშირად მენჯის ღრუს გამოკვლევისას პათოლოგია არ ვლინდება (Lyons EA et al, 1992., Mendelson and Bohm-Velez M, 1992), ასევე, საშვილოსნოს ყელი მაკროსკოპულად ნორმალურია და საშვილოსნოს ზომაც ნორმის ფარგლებშია. ზოგჯერ ენდომეტრიუმშიც კი მაკროსკოპულად ცვლილებები არ ვლინდება (Mendelson EB et al, 1988). ზოგჯერ სიმსივნე ვლინდება საშვილოსნოს ყელის გამოკვლევისას, ან უფრო იშვიათად საშოს ზედა ნაწილში ან პერიურეტრულად.

## 1.2. ენდომეტრიუმის კარცინომის ეტიოლოგია

ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომის დროს გამოვლენილია შემდეგი ეპიდემიოლოგიური რისკ-ფაქტორები:

1. **ენდოგენური ფაქტორები:** ა) *სიმსუქნე* – ზრდის ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების რისკს. ზოგიერთი მონაცემების მიხედვით, ენდომეტრიუმის კარცინომის რისკი იზრდება 10-ჯერ, თუ პაციენტის წონა მისთვის იდეალურ წონასთან შედარებით 22 კგ-ით მეტია; ბ) *მშობიარობათა არარსებობა ანამნეზში* – არანამშობიარე ქალებში ენდომეტრიუმის კარცინომის რისკი 2-3-ჯერ მაღალია, ვიდრე ნამშობიარე ქალებში; გ) *გვიანი მენოპაუზა* – პაციენტებში, რომელთაც მენოპაუზა დაეწყო 52 წელზე ზევით, ენდომეტრიუმის კარცინომის რისკი მაღალია.

2. **ჰიპერსტროგენემია:** ა) ესტროგენით ჩანაცვლებითი თერაპია ან ენდოგენური ჭარბი ესტროგენების ზემოქმედება (მაგალითად, საკვერცხის გრანულურუჯრედოვანი სიმსივნის, საკვერცხის პოლიკისტური დაავადების დროს) რამდენჯერმე ზრდის ენდომეტრიუმის კარცინომის რისკს (American College of Obstetricians and Gynecologists, 1993); ბ) სიმსუქნის დროს ხდება ენდოგენური ესტროგენების ჭარბი რაოდენობით წარმოქმნა, რადგან ცხიმოვან ქსოვილში ხდება ანდროსტენედიონის გარ-

დაქმნა ესტროგენებად, არომატიზაციის საშუალებით; გ) ანოვულაცია, რომელიც შეიძლება განვითარდეს მეორადად ჰიპერესტროგენემიის დროს, ასევე, ზრდის კარცინომის განვითარების რისკს.

**3. ტამოქსიფენი:** რეტროსპექტული გამოკვლევებით დადასტურებულია, რომ სარძევე ჯირკვლის კარცინომის მქონე პაციენტებში ანტიესტროგენული პრეპარატი ტამოქსიფენის (Wolf and Jordan VC, 1992., Strauss HG et al, 2000) გამოყენება იწვევს ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარებას (Hulka and Hall DA, 1993., Bernstein L. et al, 1999., Seoud M. et al, 1999., Hann LE et al, 1997, 2001., Cohen I, 2004).

**4. ორალური კონტრაცეპტივების კომბინაცია.** ტამოქსიფენისაგან განსხვავებით, ორალური კონტრაცეპტივების კომბინაცია ამცირებს ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების რისკს. მრავალი გამოკვლევით ნაჩვენებია, რომ იმ ქალებში, რომლებიც ოდესმე იყენებდნენ ორალურ კონტრაცეპტივებს, ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების შეფარდებითი რისკი შეადგენს 0.5-ს, იმ ქალებთან შედარებით, ვინც არასოდეს იყენებდა ორალურ კონტრაცეპციას. აღსანიშნავია, რომ ორალური კონტრაცეპტივების ასეთი დამცავი მოქმედება ვლინდება მაშინ, როდესაც პაციენტი მათ იყენებდა მინიმუმ 12 თვის განმავლობაში და ეს დაცვა გრძელდება მინიმუმ 10 წელი. ორალური კონტრაცეპტივების დამცავი მოქმედება განსაკუთრებით თვალსაჩინოა არანამშობიარე ქალებში.

**5. თამბაქოს მოწევა.** თამბაქოს მოწევა ამცირებს ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების რისკს. აღნიშნული ეფექტი დაკავშირებულია სხეულის წონასთან. მსუქან მწვეველ ქალებში რისკი მკვეთრად დაბალია. ცნობილია, რომ მწვეველ ქალებში მენოპაუზა 1-2 წლით გვიან ვითარდება, ვიდრე არამწვეველ ქალებში.

**6. თანმხლები დაავადებები.** ენდომეტრიუმის კარცინომის მქონე პაციენტებში ხშირად ვლინდება ისეთი თანმხლები დაავადებები, როგორცაა სარძევე ჯირკვლის, მსხვილი ნაწლავის, საკვერცხის სიმსივნეები. სხვადასხვა კვლევები მიუთითებს, რომ სარძევე ჯირკვლის კარცინომის მქონე პაციენტებში ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების რისკი 2-3-ჯერ იზრდება. მსხვილი ნაწლავის არაპოლიპოზური კარცინო-

მის მქონე ქალებში ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების რისკი მკვეთრად იზრდება. ენდომეტრიუმის კარცინომის შემთხვევათა დაახლოებით 5% ვითარდება მსხვილი ნაწლავის არაპოლიპოზური კარცინომის მქონე პაციენტებში. ამ პაციენტებს აქვთ ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების 22-50% რისკი, გარდა ამისა, დაავადება ვითარდება ადრეულ ასაკში (დაახლოებით 15 წლით ადრე). ენდომეტრიუმის კარცინომის განვითარების რიკი პიკს აღწევს 40-60 წლის ასაკში, როდესაც აბსოლუტური რისკი ყოველწლიურად 1%-ზე მეტია.

**7. ოჯახური ისტორია.** ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორიის მქონე ქალებში რისკი იზრდება.

**8. ფენოტიპური მახასიათებლები.** არსებობს მოსაზრება, რომ ენდომეტრიუმის კარცინომის მქონე პაციენტებს აქვთ კლასიკური ფენოტიპური მახასიათებლები. უმრავლეს შემთხვევებში ეს ფენოტიპი მოიცავს სიმსუქნეს, ანამნეზში მშობიარობათა არარსებობას და ანოვულაციას. დღეისათვის გამოყოფილია ენდომეტრიუმის კარცინომის ორი პათოგენური ტიპი (Demopoulos RI et al, 1999): 1. I ტიპი ვითარდება იმ ქალებში, რომლებიც მიეკუთვნებიან კლასიკურ კატეგორიას და აღენიშნებათ სიმსუქნე, ჰიპერლიპიდემია, ჰიპერესტროგენემიის ნიშნები, საშვილოსნოდან სისხლდება, უნაყოფობა, გვიანი მენოპაუზა, ზოგჯერ საკვერცხის და ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია (Kurman RJ et al, 1985., Ferenczy and Gelfand, 1989., Lax SF, 2004). ეს პაციენტები არიან თეთრკანიანი, სიმსუქნით, ანამნეზში მშობიარობების გარეშე და ჰისტოლოგიური დიაგნოზით: მაღალდიფერენცირებული ინვაზიური კარცინომა, რომელიც მგრძნობიარე პროგესტერონისადმი. პროგნოზი უკეთესია, საშვილოსნოსგარე დაავადებები იშვიათია. საბედნიეროდ, ენდომეტრიუმის კარცინომის მქონე პაციენტთა უმრავლესობა ამ კატეგორიას განეკუთვნება; 2. II ტიპი ვითარდება დაავადების კლასიკური სურათის არმქონე პაციენტებში. ჰისტოლოგიური დიაგნოზია დაბალდიფერენცირებული სიმსივნე, მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიით, მეტასტაზით ლიმფურ კვანძებში, შორეული მეტასტაზებით, პროგესტინებისადმი დაბალი მგრძნობელობით და ცუდი პროგნო-

ზით. ასეთ პაციენტებს აღენიშნებათ სიგამხდრე, მრავალმშობიარობა. ეს ტიპი ვითარდება უპირატესად აფრიკელ ამერიკელებში.

### 1.3. ენდომეტრიუმის კარცინომის დიაგნოსტიკის მეთოდები

**ვაგინალური ულტრასონოგრაფია.** არსებობს მოსაზრება, რომ ვაგინალური ულტრასონოგრაფია უნდა იყოს პირველი დიაგნოსტიკური პროცედურა ენდომეტრიუმის კარცინომის დროს (Baldwin M. et al, 1999), რადგან ვაგინალური ულტრასონოგრაფია ნაკლებად ინვაზიურია, ვიდრე ენდომეტრიუმის ბიოფსია (Atri M. et al, 1994., Bakour SH et al, 1999., Briley and Lindsell DR, 1998).

**ჰიდროულტრასონოგრაფია.** ენდომეტრიუმის სისქის გაზრდის შემთხვევაში რეკომენდებულია ჰიდროულტრასონოგრაფია, ცრუ პოზიტიური შედეგების თავიდან ასაცილებლად. ეს პროცედურა სრულდება საშოს ულტრასონოგრაფიის წინ (Coleman BG et al, 1988). მცირე მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანით საშვილოსნოს ღრუში. გასათვალისწინებელია, რომ ენდომეტრიუმის სისქე განიცდის ცვლილებებს სხვადასხვა მდგომარეობის დროს (Granberg S. et al, 1991). იგი დამოკიდებულია, არის თუ არა პაციენტი პერიმენოპაუზური ან პოსტმენოპაუზური (და რამდენი ხანია), იღებს თუ არა ჰორმონულ ჩანაცვლებით თერაპიას (Levine D. et al, 1995), შეიცავს თუ არა თერაპია მხოლოდ ესტროგენებს ან ესტროგენების და პროგესტერონის კომბინაციას (Alcazar JL et al, 2000). დღეისათვის არ არსებობს რეკომენდაცია თითოეული ამ კლინიკური მდგომარეობისათვის. ამიტომ მნიშვნელოვანია თითოეული პაციენტისადმი ინდივიდუალური მიდგომა (Jorizzo JR et al, 1999).

**ენდომეტრიუმის ბიოპსია.** დღემდე ენდომეტრიუმის კარცინომის დიაგნოსტიკისათვის ფართოდ გამოიყენებოდა ფრაქციული დილატაცია და კიურეტაჟი, მაგრამ უკანასკნელ წლებში განსაკუთრებით აქტიური გამოიყენება ჰპოვა ენდომეტრიუმის ბიოპსიამ, რომელიც წარმოადგენს სწრაფ, პაციენტისათვის ადვილ და დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით ზუსტ და სპეციფიკურ პროცედურას. თუ ენდომეტრიუმის ბიოპ-



ტატში პათოლოგია არ გამოვლინდა და პაციენტს შემდგომში სისხლდენა აღარ აღენიშნება, დამატებითი დიაგნოსტიკური პროცედურები საჭირო აღარ არის. თუ კლინიკური სიმპტომები გაგრძელდა, აუცილებელია საშვილოსნოს ღრუს შემდგომი შეფასება (Anciaux and Lawrence, 1996).

**ჰისტეროსკოპია და ენდომეტრიუმის ბიოპსია.** ენდომეტრიუმის მდგომარეობის შეფასებისათვის კიდევ ერთი დიაგნოსტიკური პროცედურაა ჰისტეროსკოპია და ენდომეტრიუმის ბიოპსია. თუმცა, სხვადასხვა გამოკვლევები უჩვენებს, რომ აღნიშნული ტექნიკის გამოყენებასთან ასოცირებულია როგორც ცრუ პოზიტიური, ისე ცრუ ნეგატიური შედეგები.

**დილატაცია და კიურეტაჟი.** დღეისათვის საშვილოსნოს ღრუს დილატაციისა და კიურეტაჟის როლი ენდომეტრიუმის კარცინომის დიაგნოსტიკაში შეზღუდულია (Ascher SM et al, 1997., Buyuk E. et al, 1999).

**პაციენტის გამოკვლევა ანესთეზიის ქვეშ.** ეს პროცედურა შეიძლება საჭირო გახდეს სისხლდენის და სტენოზური საშვილოსნოს ყელის მქონე პაციენტებში (Karlsson B. et al 1995). ზოგჯერ ანესთეზია საჭიროა საშვილოსნოს ღრუს ადექვატური დილატაციისათვის.

**ჰისტოლოგიური ცვლილებები.** ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი, რა თქმა უნდა, წარმოადგენს ენდომეტრიუმის შეფასების სტანდარტულ კრიტერიუმს. ენდომეტრიუმის კარცინომის ყველაზე ხშირი (75-80%) ჰისტოლოგიური ტიპია ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა. დიფერენციაციის ხარისხის მიხედვით არჩევენ დაბალდიფერენცირებულ, ზომიერად დიფერენცირებულ და დაბალდიფერენცირებულ ქვეტიპებს, ხოლო ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით I, II და III ხარისხებს.

ენდომეტრიუმის კარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხი ემყარება ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის ხარისხს. გამოყოფენ შემდეგი ავთვისებიანობის ხარისხებს:

G1 \_ არაბრტყელუჯრედოვანი ან არამორულური სოლიდური ზრდის უბნები შეადგენს სიმსივნის 5%-ს ან ნაკლებს.

G2 \_ არაბრტყელუჯრედოვანი ან არამორულური სოლიდური ზრდის უბნები შეადგენს სიმსივნის 6-50%-ს.

G3 \_ არაბრტყელუჯრედოვანი ან არამორულური სოლიდური ზრდის უბნები შეადგენს სიმსივნის 50%-ზე მეტს.

ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ვარიანტებია: ვილოგლანდულური ან პაპილური, სეკრეტორული, ცილიარული. გარდა ამისა, შეიძლება შეიცავდეს ბრტყელუჯრედოვან კეთილთვისებიან (ადენოაკანტომა) ან ავთვისებიან (ადენოსქვამოზური კარცინომა) კომპონენტს. როგორც კეთილთვისებიანი, ისე ავთვისებიანი ბრტყელუჯრედოვანი კომპონენტის არსებობა პროგნოზზე გავლენას არ ახდენს (Zaino RJ et al, 1991), მაგრამ ჯირკვლოვანი კომპონენტის მოცულობა განაპირობებს სიმსივნის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხს. აღსანიშნავია, რომ სეკრეტორული კარცინომა ყველაზე იშვიათია და ასოცირებულია კარგ პროგნოზთან.

ენდომეტრიუმის პაპილურ-სეროზული კარცინომა შეადგენს ენდომეტრიუმის კარცინომების 5-10%-ს, ვითარდება უფრო გვიან ასაკში, ვიდრე ენდომეტრიოიდული კარცინომა, ხშირად ატროფიული ენდომეტრიუმში. იგი წარმოადგენს აგრესიულ სიმსივნეს და ხასიათდება ადრეულ ეტაპზე ღრმა მიომეტრული და ვასკულური ინვაზიით (Olaya FJ et al, 1998), რაც ხშირად ასოცირებულია ადრეულ ექსტრაუტერინულ გავრცელებასთან, ზოგიერთ პაციენტში კი ტრანსტუბალურ პერიონეულ დისემინაციასთან (Goff BA et al, 1994).

ენდომეტრიუმის კარცინომის კიდევ ერთი აგრესიული და შედარებით იშვიათი ტიპია ნათელუჯრედოვანი კარცინომა, რომელიც შეადგენს მის 3-5%-ს. კიდევ უფრო იშვიათი ქვეტიპია არადიფერენცირებული კარცინომა. ორივე ტიპის სიმსივნე ვითარდება გვიან ასაკში, ხასიათდება ცუდი პროგნოზით და, როგორც წესი, არაა დაკავშირებული ჰიპერესტროგენემიასთან.

ენდომეტრიუმის იშვიათ სიმსივნეებს მიეკუთვნება მუცინური ადენოკარცინომა, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა, შერეული კარცინომა, პოსტმენოპაუზური ქორი-

ოკარცინომა, ენდოდერმული სინუსის სიმსივნე, წვრილუჯრედოვანი კარცინომა, მეტასტაზური კარცინომები (Silverberg SG et al, 1990).

**კლინიკური სტადია.** გინეკოლოგიისა და მეანობის საერთაშორისო ფედერაციის (FIGO) მიხედვით, ენდომეტრიუმის კარცინომის კლინიკური სტადიებია:

IA სტადია – სიმსივნე შემოიფარგლება ენდომეტრიუმით.

IB სტადია – ინვაზია აღინიშნება მიომეტრიუმის 1/2-ზე ნაკლებში.

IC სტადია – ინვაზია აღინიშნება მიომეტრიუმის 1/2-ზე მეტში.

IIA სტადია – ენდოცერვიქსის ჯირკვლოვანი კომპონენტის დაზიანება.

IIB სტადია – საშვილოსნოს ყელის სტრომული ინვაზია.

IIIA სტადია – ინვაზია სეროზულ გარსში და/ან დანამატებში და/ან პოზიტიური პერიტონეული ციტოლოგია

IIIB სტადია – მეტასტაზი საშოში

IIIC სტადია – მეტასტაზი მენჯის და/ან პარააორტულ ლიმფურ კვანძებში.

IVA სტადია – სიმსივნის ინვაზია შარდის ბუშტში და/ან ნაწლავების ლორწოვან გარსში.

IVB სტადია – აღინიშნება შორეული მეტასტაზები, მათ შორის, ინტრააბდომინურ და /ან საზარდულის ლიმფურ კვანძებში.

1988 წლამდე FIGO-ს რეკომენდაციის მიხედვით, საშვილოსნოს ტანის სიმსივნეების კლინიკური სტადიის განსაზღვრა უნდა მოხდეს ქირურგიული ჩარევისას (Gompel and Silverberg, 1994). დღემდე სტადიის განსაზღვრისათვის გამოიყენებოდა კლინიკური შეფასება (Smith-Bindman R. et al, 1998). მრავალი გამოკვლევით ნაჩვენებია კლინიკური სტადიის განსაზღვრის უზუსტობა ოპერაციის დროს გამოვლენილი პათოლოგიურ ცვლილებებთან შედარებით (Creasman WT et al, 1987., Shipley CF et al, 1992). ამიტომ ენდომეტრიუმის კარცინომის დიაგნოსტიკის შემდეგ აუცილებელია რუტინული პრეოპერაციული შეფასება ოპერაბელურობის განსაზღვრის მიზნით (Cacciatore Bet al, 1989., Grasel RP et al, 2000., Hardesty LA et al, 2001).

სპეციალური გამოკვლევები, როგორცაა კომპიუტერული ტომოგრაფია (Hamlin DJ et al, 1981., Walsh JW, 1982, 1992., Hasumi K et al, 1982., Balfe DM et al, 1983) და მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევა, როგორც წესი, რუტინულად არ ტარდება (Hricak H et al, 1987, 1991., Kier R., 1994., Ascher SM et al, 1997., Hardesty LA et al, 2000., Frei and Kinkel, 2001).

#### 1.4. ენდომეტრიუმის კარცინომის მკურნალობა

**ქირურგიული მკურნალობა.** ენდომეტრიუმის კარცინომის ქირურგიული მკურნალობის დროს გამოიყენება შემდეგი სახის ოპერაციები:

**ჰისტერექტომია:** აღნიშნული ქირურგიული პროცედურა გულისხმობს საშვილოსნოს ტანის და ყელის ამოღებას საშოდან (ვაგინალური ჰისტერექტომია), მუცლის რეგიონის დიდი განაკვეთიდან (ტოტალური აბდომინური ჰისტერექტომია) ან მუცლის მცირე ლაპაროსკოპიული განაკვეთიდან (ტოტალური ლაპაროსკოპიული ჰისტერექტომია).

**ბილატერალური სალპინგო-ოოფორექტომია.** აღნიშნული ქირურგიული პროცედურა გულისხმობს ორივე საკვერცხის და ფალოპის მილის ამოკვეთას.

**რადიკალური ჰისტერექტომია.** აღნიშნული ქირურგიული პროცედურა გულისხმობს საშვილოსნოს ტანის, ყელის და საშოს ნაწილის ამოკვეთას. ასევე, შეიძლება ამოიკვეთოს საკვერცხეები ან ლიმფური კვანძები.

პრეოპერაციული გამოკვლევა უნდა მოიცავდეს გულმკვერდის რენტგენოგრაფიას (Kinkel K. et al, 1999), ექოკარდიოგრაფიას და სისხლის გამოკვლევას. ნორმალური შედეგების შემთხვევაში შესაძლებელია ოპერაციის ჩატარება (Zarbo G. et al, 2000). ამის შემდეგ შეიძლება გაკეთდეს ლაპაროტომია, ტოტალური აბდომინური ჰისტერექტომია, ბილატერალური სალპინგო-ოოფორექტომია, პერიტონეუმის ციტოლოგია, მენჯის ღრუს და პარააორტული ლიმფადენექტომია (Gordon AN et al, 1989). კლინიკური სტადიის განსაზღვრა ხდება ოპერაციის დროს გამოვლენილი პათოლოგიური

ცვლილებების საფუძველზე. ამავე დროს, განისაზღვრება შემდგომი მკურნალობის საჭიროება (Kadar N. et al, 1992., Creasman WT et al, 1999).

მენჯის და პარააორტული ლიმფადენექტომიის გამოყენება ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომის მენეჯმენტში საკამათოა (Barakat RR, 1998). ცხადია, რომ აღნიშნული პროცედურა სასარგებლოა დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით. საკამათოა, არის თუ არა ის ამავედროულად სამკურნალო პროცედურა. ნაჩვენებია, რომ სხვა ტიპის გინეკოლოგიური სიმსივნეების დროს ლიმფადენექტომია სამკურნალო პროცედურაა. Kilgore et al.-ის (1995) რეტროსპექტული გამოკვლევა უჩვენებს, რომ ენდომეტრიუმის კარცინომის დროს ლიმფადენექტომია, ასევე, თერაპიული ჩარევას წარმოადგენს. აღსანიშნავია, რომ მრავალი ქირურგი მრავალ ქვეყანაში ლიმფადენექტომიას რუტინულად ასრულებს ენდომეტრიუმის კარცინომის დროს.

ენდომეტრიუმის კარცინომის ოპერაციისშემდგომი გართულებები მოიცავს ზოგადად ოპერაციისშემდგომი პერიოდის გართულებებს, როგორცაა სისხლდენი-სადმი ტენდენციის გაძლიერება ლიმფადენექტომიის გამო. ზოგჯერ გართულებები დაკავშირებულია თანმხლებ დაავადებებთან, როგორცაა ჰიპერტენზია, სიმსუქნე, დიაბეტი. საკმაოდ ხშირი პოსტოპერაციული გართულებაა თრომბოემბოლია, რომლის პრევენციის მიზნით შესაძლებელია მედიკამენტების გამოყენება.

**რადიაციული თერაპია.** რადიაციული თერაპიის დროს უპირატესად გამოიყენება მაღალი ენერჯიის რენტგენის სხივები ან სხვა ტიპის გამოსხივება. არსებობს ორი ტიპის რადიაციული თერაპია. გარეგანი რადიაციული თერაპია გულისხმობს, რომ აპარატით ხდება სხეულის დასხივება გარედან. შინაგანი რადიაციული თერაპიის დროს გამოიყენება რადიოაქტიური ნივთიერებები ნემსის, კათეტერის და სხვა საშუალებით, რომლებიც თავსდება პირდაპირ სიმსივნის უბანში ან მასთან ახლოს. აღნიშნული ტიპების შერჩევა დამოკიდებულია სიმსივნის ტიპზე და სტადიაზე (Smith and McCarthy, 1994).

საზოგადოდ, ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ პროგნოზული ფაქტორები და დაავადების გავრცელება განსაზღვრავს შემდგომი თერაპიის საჭიროებას (Russell

AH et al, 1992). თუ სიმსივნე შემოიფარგლება საშვილოსნოთი, მკურნალობა შემოიფარგლება მხოლოდ ოპერაციული ჩარევით, გარდა იმ პაციენტებისა, რომელთაც აღენიშნებათ მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზია (Conte M. et al, 1990). სწორედ ასეთ პაციენტებში შესაძლებელია პოსტოპერაციული დასხივება. ექსტრაუტერინული დაავადების მქონე პაციენტებში ხშირად რადიაციული თერაპია ეფექტურია, თუმცა, ეს ეფექტურობა პროსპექტული რანდომიზებული გამოკვლევით არ დასტურდება (Mariani A. et al, 2004).

**ქიმიოთერაპია.** შორს წასული დაავადების (ინტრაპერიტონეული გავრცელება, ექსტრაპერიტონეული მეტასტაზები) მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია სისტემური ქიმიოთერაპია (ქიმიოპრეპარატის ორგანიზმში შეყვანა ორალურად, ინტრავენურად ან კუნთებში). სხვადასხვა გამოკვლევის მიხედვით, სისტემური ქიმიოთერაპიის დროს ეფექტურია ცისპლასტინი, ციტოქსანი, დოქსორუბიცინი, კარბოპლასტინი, პაკლიტაქსელი. კომბინაციური ქიმიოთერაპიული რეჟიმებია: CAP (ციკლოფოსფამიდი, ადრიამინი, ცისპლასტინი), სიკლასტინი და დოქსორუბიცინი, ცისკლოფოსფამიდი და დოქსორუბიცინი, კარბოპლასტინი და პაკლიტაქსელი. სხვადასხვა გამოკვლევის მიხედვით, ქიმიოთერაპიისადმი პასუხია 36-67%. თუმცა, ქიმიოთერაპიისადმი მგრძობიარე პაციენტებშიც კი ეს პასუხი გრძელდება მხოლოდ 4-8 თვე (Abeloff M. 2000, Bast R, et al. 2000, Rakel R. 2000).

**ჰორმონული თერაპია.** აღნიშნული მკურნალობა გულისხმობს ჰორმონების ან მათი მოქმედების ბლოკირებას. ენდომეტრიუმის კარცინომის დროს ჰორმონული მკურნალობა გამოიყენება იმ პაციენტებში, რომლებშიც შეუძლებელია ქირურგიული ან რადიაციული თერაპია. შორს წასული ან რეციდივული ენდომეტრიული კარცინომის დროს უპირატესად გამოიყენება პროგესტინი – მაგესტროლაცეტატი. იგი ყველაზე ეფექტურია მაღალდიფერენცირებული, ესტროგენულ და პროგესტერონულ რეცეპტორებზე პოზიტიური სიმსივნეების დროს. ჰორმონოთერაპიისადმი მგრძობიარეა შორს წასული ან რეციდივული ენდომეტრიული კარცინომების 10-30% (Bast R, et

al. 2000, Rakel R. 2000). დღეისათვის მიმდინარეობს კვლევები მაგესტროლაგეტატთან კომბინაციაში ტამოქსიფენის (ნორვადექსი) ეფექტურობის დადგენისათვის.

**მკურნალობა ენდომეტრიუმის კარცინომის სტადიების მიხედვით (National Cancer Institute, 2003).** I და IIA სტადიის ენდომეტრიუმის კარცინომის მკურნალობა მოიცავს: ა) ქირურგიული მკურნალობა (ჰისტერექტომია და ბილატერალური სალპინგო-ოოფორექტომია). ასევე, შეიძლება მენჯის და მუცლის ღრუს ლიმფური კვანძების ამოკვეთა ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევისათვის; ბ) ქირურგიული მკურნალობა (ჰისტერექტომია და ბილატერალური სალპინგო-ოოფორექტომია, მენჯის და მუცლის ღრუს ლიმფური კვანძების ამოკვეთით ან მის გარეშე), მენჯის ღრუს პოსტოპერაციული შინაგანი ან გარეგანი რადიაციული თერაპიით; გ) რადიაციული თერაპია ინოპერაბელურ პაციენტებში.

IIB სტადიის ენდომეტრიუმის კარცინომის მკურნალობა მოიცავს: ა) ქირურგიული მკურნალობა (ჰისტერექტომია და ბილატერალური სალპინგო-ოოფორექტომია, მენჯის და მუცლის ღრუს ლიმფური კვანძების ამოკვეთით, პოსტოპერაციული რადიაციული თერაპიით); ბ) პრეოპერაციული შინაგანი და გარეგანი რადიაციული თერაპია, შემდგომი ქირურგიული მკურნალობით (ჰისტერექტომია და ბილატერალური სალპინგო-ოოფორექტომია, მენჯის და მუცლის ღრუს ლიმფური კვანძების ამოკვეთით, ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევისათვის); გ) ქირურგიული მკურნალობა (რადიკალური ჰისტერექტომია მენჯის ღრუს ლიმფური კვანძების ამოკვეთით ან მის გარეშე).

III სტადიის ენდომეტრიუმის კარცინომის მკურნალობა მოიცავს: ა) ქირურგიული მკურნალობა (რადიკალური ჰისტერექტომია და მენჯის ღრუს ლიმფური კვანძების ამოკვეთით ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევისათვის, პოსტოპერაციული შინაგანი და გარეგანი რადიაციული თერაპიით); ბ) რადიაციული თერაპია ინოპერაბელური პაციენტებში; გ) ჰორმონული მკურნალობა იმ პაციენტებში, რომლებშიც შეუძლებელია ქირურგიული ან რადიაციული თერაპია; დ) კლინიკური კვლევები ახალი მკურნალობისათვის.

IV სტადიის ენდომეტრიუმის კარცინომის მკურნალობა მოიცავს: ა) შინაგანი და გარეგანი რადიაციული თერაპია; ბ) ჰორმონული მკურნალობა; გ) ქიმიოთერაპია (კლინიკური კვლევები).

რეციდივული ენდომეტრიული კარცინომის დროს მკურნალობა მოიცავს: III სტადიის ენდომეტრიუმის კარცინომის მკურნალობა მოიცავს: ა) რადიაციული თერაპია, როგორც პალატიური მკურნალობა; ბ) ჰორმონული მკურნალობა; გ) ქიმიოთერაპია (კლინიკური კვლევები).

აღსანიშნავია, რომ დღეისათვის მიმდინარეობს მრავალი კლინიკური კვლევა თერაპიის უფრო ეფექტური მეთოდების დასადგენად.

### 1.5. ენდომეტრიუმის კარცინომის პროგნოზული ფაქტორები

ენდომეტრიუმის კარცინომის პროგნოზის განსაზღვრა შესაძლებელია მრავალი ფაქტორის საშუალებით. პროგნოზული ფაქტორები, როგორც წესი, დაკავშირებულია ოპერაციის დროს გამოვლენილ პათოლოგიურ ცვლილებებთან (DiSaia and Creasman WT, 1997). როგორც ყველა სხვა სიმსივნის დროს, ყველაზე მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორია კლინიკური სტადია (Ascher Smet al, 2001). 5 წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა შეადგენს 87%, 76%, 63% და 37% I, II, III და IV სტადიაზე, შესაბამისად (Creasman WT. 1997). ქირურგიული ჩარევა ხელს უწყობს სტადიის განსაზღვრას. განვიხილავთ კლინიკურ სტადიასთან დაკავშირებულ პროგნოზულ ფაქტორებს, რომლებიც გავლენას ახდენენ პაციენტის სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე (Morrow CP. et al, 1991., Lee EJ et al, 1999).

**ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები.** ენდომეტრიუმის კარცინომის შემთხვევათა უმრავლესობა მიეკუთვნება ენდომეტრიოიდულ ადენოკარცინომას. შემდგომი დიდი ჯგუფია ადენოაკანტომა (კეთილთვისებიანი ბრტყელუჯრედოვანი კომპონენტი) და ადენოსქვამოზური კარცინომა (ავთვისებიანი ბრტყელუჯრედოვანი კომპონენტი). ნათელუჯრედოვანი და პაპილურ-სეროზული ადენოკარცინომები შეადგენენ



ენდომეტრიუმის კარცინომების დაახლოებით 10%-ს და მიეკუთვნებიან პროგნოზულად არასაიმედო სიმსივნეებს. ისინი ხასიათდება მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიით, ექსტრაუტერინული გავრცელებით მაშინაც კი, როდესაც მიომეტრიუმში ინვაზია ღრმა არ არის (Creasman WT et al, 2004). დღემდე ითვლებოდა, რომ ადენოსქვამოზური კარცინომის მქონე პაციენტების პროგნოზი ცუდია ავთვისებიანი ბრტყელუჯრედოვანი კომპონენტის არსებობის გამო. თანამედროვე მონაცემების მიხედვით, ბრტყელუჯრედოვანი კომპონენტის (კეთილთვისებიანი თუ ავთვისებიანი) არსებობის მიუხედავად, პროგნოზი დაკავშირებულია ჯირკვლოვანი კომპონენტის ავთვისებიანობის ხარისხთან. ავთვისებიანი ბრტყელუჯრედოვანი კომპონენტის არსებობის შემთხვევაში, აღინიშნება უფრო დაბალდიფერენცირებული ჯირკვლოვანი კომპონენტის არსებობის ტენდენცია.

**ჰისტოლოგიური დიფერენციაცია.** ენდომეტრიუმის კარცინომის ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის ხარისხი წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს. მაღალდიფერენცირებული ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში აღინიშნება ენდომეტრიუმის ან ზედაპირული მიომეტრიუმის დაზიანება, ექსტრაუტერინული დაავადება იშვიათია. მეორეს მხრივ, დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეები უფრო აგრესიულია, ხასიათდება მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიით (Saez F. et al, 2000), ხშირად აღინიშნება ექსტრაუტერინული მეტასტაზები, პოზიტიური პერიტონეული ციტოლოგია, რეტროპერიტონეული გავრცელება, მეტასტაზის არსებობა მენჯის ღრუს და/ან პარაორტული ლიმფური კვანძებში (Kilgore LC et al, 1995). პაპილური და ნათელუჯრედოვანი კარცინომები ასოცირებულია შედარებით ცუდ პროგნოზთან, ამიტომ, როგორც წესი, ამ სიმსივნეების დროს ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრა არ ხდება, მაგრამ დიაგნოსტიკისთანავე ისინი განიხილება, როგორც დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეები.

**ინვაზია მიომეტრიუმში.** მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის ხარისხი სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის მნიშვნელოვანი ინდიკატორია (Sironi S. et al, 1992). მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმის გაზრდისას იზრდება ექსტრაუტერინული დაავა-

დების რისკიც (DelMaschio A. et al, 1993). როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი და ინვაზიის სიღრმე, ასევე, გენერალიზაცია, ურთიერთდაკავშირებული პროცესებია. სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის გაზრდისას მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმეც იზრდება (Fleischer AC et al, 1987). თუმცა, არსებობს გამონაკლისებიც, როდესაც ავთვისებიანობის I ხარისხის სიმსივნის დროს შეიძლება გამოვლინდეს მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზია. ასევე, III ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნე შემოიფარგლება მხოლოდ ენდომეტრიუმით (Dore R. et al, 1987). სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის და ინვაზიის სიღრმის დამოუკიდებლად შეფასებისას, ინვაზიის სიღრმე წარმოადგენს უფრო მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს, ვიდრე სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი (Dubinsky TJ et al, 1999).

**პერიტონეუმის ციტოლოგია.** პერიტონეუმის ციტოლოგიური გამოკვლევა წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს. აღსანიშნავია, რომ არ არსებობს უნივერსალური შეთანხმება ციტოლოგიური ცვლილებების მნიშვნელობის შესახებ, თუმცა, ლიტერატურული მონაცემების უმრავლესობა მიუთითებს, რომ აღნიშნული ციტოლოგიური ცვლილებები დამოუკიდებულ პროგნოზულ ფაქტორს წარმოადგენენ. ციტოლოგიური ცვლილებები კორელაციაშია სხვა პროგნოზულ ფაქტორებთან, როგორცაა მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმე და მეტასტაზის არსებობა ლიმფურ კვანძებში (Farghaly SA, 2004). FIGO სისტემის მიხედვით, თუ პერიტონეუმის ციტოლოგიურ მასალაში ვლინდება ავთვისებიანი უჯრედები, ექსტრაუტერინული დაავადების დამადასტურებელი სხვა ცვლილებების გარეშე, კლინიკური სტადია უნდა შეფასდეს, როგორც IIIA. თუ ლაპაროტომიის დროს ასციტური სითხე არ აღინიშნება, უნდა შესრულდეს ფიზიოლოგიური ხსნარით მენჯის ღრუს და მუცლის ღრუს ქვედა ნაწილის გამორეცხვა ციტოლოგიური გამოკვლევის მიზნით.

**მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში.** იმ პაციენტთა უმრავლესობაში, რომელთა კლინიკური სტადია განსაზღვრულია, როგორც I, ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევით ლიმფურ კვანძებში ვლინდება მეტასტაზი. აღსანიშნავია, რომ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის გამოვლენის ალბათობა მაღალია დაბალდიფერენცირებული კარცინომის

მქონე პაციენტებში მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიით (Kim SH et al, 1995), პოზიტიური პერიტონეული ციტოლოგიით ან მეტასტაზით დანამატებში.

დღეისათვის არსებობს მთელი რიგი ახალი პროგნოზული ფაქტორები, რომლებიც დაკავშირებულია მოლეკულური ბიოლოგიის მიღწევებთან. თუმცა, მათი მნიშვნელობის შესახებ ჯერჯერობით ერთიანი შეთანხმება მიღწეული არ არის. ასეთ ახალ პროგნოზულ ფაქტორებს მიეკუთვნება:

**გამდინარე ციტომეტრიის მაჩვენებლები** – გამოიყენება პლოიდობის (უჯრედში ბირთვული დნმ-ის შემცველობა) განსაზღვრისათვის და სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციული ფრაქციის (S ფაზა) შეფასებისათვის.

**გენების ჭარბი ექსპრესია** – გამოვლინდა HER-2/neu და TP53 გენების ჭარბი ექსპრესიის პროგნოზული მნიშვნელობა.

### 1.6. E კადჰერინი და ენდომეტრიუმის კარცინომა

კადჰერინები შეადგენენ ტრანსმემბრანული რეცეპტორების სუპეროჯახს, რომლებიც განაპირობებენ კალციუმ-დამოკიდებულ უჯრედთაშორის ჰომოფილურ ურთიერთქმედებას. პირველად აღწერილი იქნა ამ ოჯახის პირველი წევრი უვომორულინი (მოგვიანებით ეწოდა E კადჰერინი). დღეისათვის კადჰერინების სუპეროჯახში შედის 80-ზე მეტი წევრი (Nollet et al. , 2000). სტრუქტურული და/ან ფუნქციური ორგანიზაციის მიხედვით, ამ სუპეროჯახის წევრები დაყოფილია ქვეოჯახებად: 1. კლასიკური კადჰერინები (ტიპი I), რომლებიც ძირითადად ლოკალიზებულია ადჰეზიურ კავშირებში; 2. II ტიპის კადჰერინები, რომლებიც I ტიპის მსგავსია; 3. დესმოსომური კადჰერინები (დესმოკოლინები და დესმოგლეინები), რომლებიც ქმნიან დესმოსომურ კავშირებს; 4. პროტოკადჰერინები, რომლებიც მონაწილეობენ ნეიროგენეზში; 5. კადჰერინების მსგავსი ცილები (Nollet et al, 2000). ყველა კადჰერინის ექსტრაცელულური დომენი ერთნაირია და ეწოდება კადჰერინის დომები (CD ან EC) (Takeichi, 1995). კლასიკური კადჰერინები შეიცავენ ხუთ დომენს (EC1-EC5), რომლებიც განაპირობებენ ამ მოლეკულების ჰომოფილურ ურთიერთქმედებას. აღნიშნულ დომენებთან

ხდება კალციუმის იონების დაკავშირება ადჰეზიური ურთიერთქმედების დროს. კადჰერინების ციტოპლაზმური დომენი ურთიერთქმედებს კატენინებთან, რომლებიც კადჰერინებს აკავშირებენ ციტოჩონჩხის აქტინთან (Boggon et al, 2002).

მრავალი გამოკვლევით დადგენილია, რომ E კადჰერინი მონაწილეობს ემბრიოგენეზში სხვადასხვა ორგანოს ფორმირებაში (Takeichi, 1988; 1995., Larue et al., 1996). უკანასკნელ წლებში ინტენსიური კვლევები მიმდინარეობს კანცეროგენეზში კადჰერინების, უპირატესად E კადჰერინის როლის დასადგენად. დადგინდა E კადჰერინის ექსპრესიის და/ან ფუნქციის დაკარგვა სიმსივნის პროგრესიის დროს (Takeichi, 1993; Birchmeier and Behrens, 1994., Inoue M. et al, 1992). ეს შედეგები მიუთითებს, რომ E კადჰერინი შეიძლება განიხილოს, როგორც ინვაზიის სუპრესორი გენი (Birchmeier and Behrens, 1994., van der Linden PJ. 1996). ადამიანის E კადჰერინის გენი ( CDH1) მდებარეობს 16q22.1 ლოკუსში და შედგება 16 ეგზონისაგან. სიმსივნის პროგრესიის დროს E კადჰერინი განიცდის ფუნქციურ ინაქტივაციას სხვადასხვა მექანიზმით, როგორცაა სომატური მუტაცია, გენის ექსპრესიის შემცირება პრომოტორის მეთილირების და/ან ტრანსკრიპციის რეპრესიის საშუალებით (Birchmeier and Behrens, 1994). სარძევე ჯირკვლის ლობულური კარცინომის დროს გამოვლენილია მაინაქტივაციებელი მუტაციები (Berx et al. , 1998; Strathdee, 2002).

E კადჰერინ-ბეტა-კატენინის კომპლექსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ეპითელიური უჯრედების ადჰეზიაში და ქსოვილის სტრუქტურის შენარჩუნებაში (Taga and Suginami , 1998). დადგინდა, რომ ბეტა-კატენინის ბირთვული ექსპრესია და E კადჰერინის ექსპრესიის დაკარგვა დაკავშირებული უნდა იყოს სიმსივნის აგრესიულ ბიოლოგიურ ქცევასთან. ნორმალურ ენდომეტრიუმში E კადჰერინის და ბეტა-კატენინის ექსპრესია ჯირკვლოვან უჯრედებში უპირატესად ვლინდება პროლიფერაციულ ფაზაში, ხოლო სეკრეტორულ ფაზაში მცირდება (Fujimoto J. et al, 1998). ენდომეტრული კარცინომის დროს E კადჰერინის და ციტოპლაზმური ბეტა-კატენინის ექსპრესია შემცირებულია ნორმასთან შედარებით. ამასთანავე, მათი ექსპრესია ჰისტოლოგიურად

მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში უფრო მცირეა, დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებთან შედარებით (Shih HC et al, 2004).

თუმცა, Fujimoto J. et al. (1996) გამოკვლევის მიხედვით, E კადჰერინის, ალფა-, ბეტა-კატენინის მ-რნმ-ის ექსპრესია გაცილებით ნაკლებია პროლიფერაციულ ფაზაში, სეკრეტოზულ ფაზასთან შედარებით. ეს მიუთითებს, რომ ადჰეზიური კავშირები, რომლებიც არეგულირებენ ენდომეტრული უჯრედების ადჰეზიურ უნარს, აქტივდება ოვულაციის შემდეგ, შესაძლოა ნაწილობრივ ასოცირებულია ნიდაციასთან. ასევე, van der Linden PJ et al. (1995) მიხედვით, E კადჰერინის ექსპრესია არ იცვლება მენსტრუალური ციკლის ფაზების მიხედვით.

ენდომეტრული ადენოკარცინომის დედიფერენციაციის, მიომეტრიუმში ინვაზიის და შორს წასული სტადიების დროს ვამოლინდა E კადჰერინის და ბეტა-კატენინის მ-რნმ-ის ექსპრესიის შემცირება. ეს მიუთითებს, რომ ინვაზიისა და მეტასტაზირების დროს ადჰეზიურ კავშირებში ადჰეზიური მოლეკულების ფუნქცია ირღვევა (Fujimoto J. et al, 1997, 1998).

Kim YT et al (2002) დაადგინეს E კადჰერინის, ალფა-, ბეტა- და გამა-კატენინების აბერანტული ექსპრესია ენდომეტრიუმის კარცინომის 33.3%, 27.3%, 18.2%, 51.5%-ში, შესაბამისად. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაცია გამოვლინდა E კადჰერინის აბერანტულ ექსპრესიასა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობას შორის არაენდომეტრიოიდულ სიმსივნეებში. E კადჰერინის ანომალური ექსპრესია კორელაციაში იყო დაბალი სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან, მაგრამ E კადჰერინის და კატენინის ექსპრესიის ერთდროული დაკარგვის დროს სიცოცხლის ხანგრძლივობა კიდევ უფრო დაბალი იყო.

E კადჰერინის, ალფა-, ბეტა-კატენინის მრნმ-ის ექსპრესია მაღალდეფერენცირებული ენდომეტრული კარცინომის დროს მნიშვნელოვნად ინჰიბირდება ესტროგენების მოქმედებით. საპირისპირო მოქმედება ახასიათებს პროგესტერონს. ესტროგენების მუდმივი ზემოქმედება განაპირობებს ენდომეტრული უჯრედების ურთიერთდამორებას და გავრცელებას (Fujimoto J. et al, 1996).

გამოკვლევამ უჩვენა, რომ CD44 მოლეკულის ცვლილებები დაკავშირებულია სიმსივნის ლოკალურ ინვაზიასთან, ხოლო E კადჰერინის ცვლილებები კი სიმსივნის დისემინაციასთან. E კადჰერინის ექსპრესია მნიშვნელოვნად დაბალია ენდომეტრიული კარცინომის დროს, ვიდრე ნორმალურ ენდომეტრიუმში, CD44-ის ექსპრესია კი ვლინდება მხოლოდ ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დროს. E კადჰერინის ექსპრესიის შემცირებას, ლოკალურ რეციდივს და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობას შორის გამოვლინდა კორელაცია. CD44-ის ჭარბ ექსპრესიას, ლიმფური კვანძების პოზიტიურობასა და მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიას შორის, ასევე, გამოვლინდა კორელაცია (Leblanc M. et al, 2001).

გამოვლინდა, რომ E კადჰერინის ექსპრესია დადებით კორელაციაშია მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიასთან, ხოლო უარყოფით კორელაციაშია სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან და პაპილურ-სეროზულ ან ნათელუჯრედოვან ჰისტოლოგიასთან. E კადჰერინის ექსპრესიის გამღიერება ასოცირებული იყო სიკვდილიანობის სიხშირის შემცირებასთან, დაავადების პროგრესიასთან და მენჯისგარე რეციდივებთან. შედეგები მიუთითებს, რომ E კადჰერინის ექსპრესია წარმოადგენს დამოკიდებულ პროგნოზულ ფაქტორს დაავადების პროგრესიისათვის და სიკვდილიანობისათვის I-III სტადიაზე. შესაბამისად, E კადჰერინის ექსპრესიის განსაზღვრა შესაძლოა გამოყენებული იქნეს აგრესიული ადიუვანტური თერაპიისათვის პაციენტების შერჩევისათვის (Mell LK et al, 2004).

Nomura E. et al. (1995) მონაცემების მიხედვით, E კადჰერინის ექსპრესია უკუკორელაციაშია სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხთან, მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმესთან, მენჯის ღრუს და აპარაორტულ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან. სიმსივნის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხის, ბირთვის ატიპიის ხარისხის და E კადჰერინის ექსპრესიის შედარებამ უჩვენა, რომ E კადჰერინის ექსპრესია ყველაზე ძლიერ იყო კორელირებული მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმესთან. ეს შედეგები მოწმობს, რომ E კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება აადვილებს ენდომეტრიული კარცინომის ინვაზიას.

Sakuragi N. et al. (1994) დაადგინეს, რომ E კადჰერინის ექსპრესია მცირდება სიმსივნის დიფერენციაციის დაკარგვასთან ერთად, იგი უკუკორელაციაშია მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმესთან. E კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება კორელაციაშია პარააორტულ ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან. E კადჰერინის ექსპრესიასთან ყველაზე ძლიერ კორელაციაშია მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე.

სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპი E კადჰერინის ექსპრესიის მნიშვნელოვანია განმსაზღვრელი ფაქტორია (Schlosshauer PW et al, 2002). E კადჰერინზე ნეგატიური სიმსივნეები უფრო დაბალდიფერენცირებულია, ხასიათდება საშვილოსნოს ყელში გავრცელებით, პერიტინეუმის პოზიტიური ციტოლოგიით, დანამატების დაზიანებით. პაპილურ-სეროზული და ნათელუჯრედოვანი კარცინომების დროს E კადჰერინის ექსპრესია მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს. შესაძლოა, ეს განაპირობებს პაპილურ-სეროზული და ნათელუჯრედოვანი კარცინომების უფრო აგრესიულ ბუნებას (Holcomb K. et al, 2002). გარდა ამისა, დადგენილია E კადჰერინის ექსპრესიის დაკარგვის პროგნოზული მნიშვნელობა შორეული მეტასტაზების განსაზღვრისათვის, მაგრამ არა ადგილობრივი რეციდივისათვის (Pijnenborg JM et al, 2004).

გამოვლინდა, რომ E კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება უფრო ხშირია არაენდომეტრიოიდული კარცინომების დროს და შორს წასულ სტადიაზე. E კადჰერინის გენის ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვა (LOH) აღინიშნა არაენდომეტრიოიდული ტიპის კარცინომების 57.1%-ში, ენდომეტრიოიდული კარცინომების 22.5%-ში და ასოცირებული იყო E კადჰერინის ექსპრესიის შემცირებასთან (Moreno-Bueno G. et al, 2003).

Risinger JI. et al (1994) გამოავლინდეს E კადჰერინის გენის 4 მუტაცია: ერთი სომატური ნონ-სენს მუტაცია, ერთი სომატური მისენს მუტაცია, ორი მისენს მუტაცია ჰეტეროზიგოტურობის სომატური დაკარგვით. ეს მონაცემები ადასტურებს, რომ E კადჰერინი ადამიანებში სიმსივნის სუპრესორი გენია.

Saito T. et al (2003) დაადგინეს, რომ E კადჰერინის გენის მეთილირება ვითარდება ინვაზიასთან ასოციაციაში. ნორმალური ენდომეტრიუმი და ენდომეტრული ჰიპერპლაზიები ხასიათდება E კადჰერინზე პოზიტიური რეაქციით. გარდა ამისა, E კადჰერინის გენის მეთილირებაც არ ვლინდება. ენდომეტრული კარცინომის დროს მეთილირების პოზიტიური შეფარდება უფრო მაღალია და ასოცირებულია სიმსივნის დედიფერენციაციასთან და მიომეტრიუმში ინვაზიასთან. G1 კარცინომების 66.7%-ში გამოვლინდა პოზიტიური რეაქცია, 33.3%-ში კი ჰეტეროგენული შედეგა. E კადჰერინის გენის მეთილირება გამოვლინდა 15.6%-ში. G2 კარცინომების 19%-ში გამოვლინდა პოზიტიური რეაქცია, 69%-ში ჰეტეროგენული შედეგა და 11.9%-ში ნეგატიური რეაქცია. E კადჰერინის გენის მეთილირება გამოვლინდა 50%-ში. G3 კარცინომების 9.1%-ში გამოვლინდა პოზიტიური რეაქცია, 54.5%-ში ჰეტეროგენული შედეგა, ხოლო 36.3%-ში ნეგატიური შედეგა. E კადჰერინის გენის მეთილირება გამოვლინდა 81.8%-ში. მიომეტრიუმში ინვაზიის არარსებობისას გენის მეთილირება გამოვლინდა შემთხვევათა 23.1%-ში, მიომეტრიუმის ნახევარზე ნაკლებში ინვაზიისას 28.6%-ში, ხოლო ნახევარზე მეტში ინვაზიისას 55.6%-ში. ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობისას მეთილირება გამოვლინდა 33.7%-ში, მეტასტაზის არარსებობისას კი 60%-ში.

### 1.7. კატექსინი D და ენდომეტრიუმის კარცინომა

კანცეროგენეზის დროს სიმსივნის ინვაზიისათვის მნიშვნელოვანი წინაპირობაა უჯრედგარე მატრიქსის რემოდელირება. უჯრედგარე მატრიქსი შეიცავს კოლაგენს, ფიბრილურ გლიკოპროტეინებს და პროტეოგლიკანებს, რომლებიც განსაზღვრავენ ქსოვილის არქიტექტურას როგორც ნორმალური, ისე პათოლოგიური პროცესების დროს (LaFlamme and Auer. 1996). სიმსივნეში უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების რაოდენობრივი ცვლილებები იწვევს დისბალანსს მატრიქსის სინთეზსა და დაშლას შორის (Lochter and Bissell. 1999). შესაძლოა, სიმსივნური უჯრედები ცვლიან მატრიქსის ცილების ან პროტეოლიზური ენზიმების წარმოქმნას. გამოვლენილია ენდოპრო-



ტეაზების შემდეგი ჯგუფები: ასპარტილ- და ცისტეინპროტეაზები, რომლებიც ფუნქციონირებენ დაბალ pH-ზე (Mignatti and Rifkin. 1993). ეს ენზიმები მოქმედებენ უჯრედგარე მატრიქსის პირდაპირი დაშლის ან არაპირდაპირად სხვა პროტეაზების გააქტივების გზით. მაგალითად, პროკატეპსინი D შეიძლება გარდაიქმნას კატეპსინ D-ის ან სხვა პროტეაზების საშუალებით (van der Stappen JW et al, 1996).

სიმსივნური უჯრედები ხასიათდებიან ასპარტილპროტეაზა კატეპსინ D-ის ჭარბი ექსპრესიით და სეკრეციით (Rocheft H. 1992). მისი ჭარბი ექსპრესია აღწერილია როგორც მ-რნმ-ის, ისე ცილის დონეზე (Capony F. et al, 1989., Cavailles V. et al, 1989., Rocheft H. et al, 1989). კატეპსინ D სინთეზდება არააქტიური ფორმის პროკატეპსინ D-ის სახით, რომელსაც პროტეოლიზური აქტივობა არ გააჩნია (Paris A. et al, 1995). პროკატეპსინ D განიცდის თვითაქტივაციას მჟავე გარემოში (pH>5) ან აქტივდება სხვა პროტეაზების მოქმედების დროს (Larsen LB et al, 1993). სეკრეტირებული პროკატეპსინ D-ც შეიძლება გააქტივდეს უჯრედგარეთ მჟავე გარემოში. უჯრედგარე pH სიმსივნეებში, როგორც წესი, უფრო მჟავაა, ვიდრე შესაბამის ნორმალურ ქსოვილში (Griffiths JR. 1991). კატეპსინ D გამოვლენილია არა მარტო სიმსივნური უჯრედების ლიზოსომებში, არამედ ციტოზოლშიც (Chabowski A. et al, 2001., Chabowski A. et al, 2001., Lah TT et al, 2000). კატეპსინ D-ის გამოხატული ექსპრესია გამოვლენილია სხვადასხვა სიმსივნეებში, როგორცაა სარძევე ჯირკვლის (Ferrandina G. et al, 1997., Riley LB et al, 2000), საშვილოსნოს, საკვერცხის, ფილტვის, ნაწლავების და მრავალი სხვა ორგანოს სიმსივნეებში (Chabowski A. et al, 2001., Rocheft H. et al, 2000., Oh-e H. et al, 2001., Ikeguchi M. et al, 2001., Ioachim E. et al, 2002). კატეპსინ D, როგორც ენდოპეპტიდაზა, შლის მრავალ უჯრედშიდა და ენდოციტოზურ ცილას, ასევე, ბაზალური ეპითელიუმის უჯრედგარე მატრიქსის ცილებს. კატეპსინ D მონაწილეობს პროტეოლიზში და ააქტივებს B და L ცისტეინ-პროკატეპსინებს (van der Stappen JW et al, 1996). გარდა ამისა, ის ახდებს ცისტეინპროტეაზას ინჰიბიტორების \_ ცისტატინების ინაქტივაციას (Lenarcic B. et al, 1988). ნაჩვენებია, რომ ადამიანის კატეპსინ D ასტიმულირებს სიმსივნის ზრდას პირდაპირი მოქმედებით ან არაპირდაპირად, როგორც მიტოგენუ-

რი ფაქტორები სიმსივნური უჯრედებისათვის (Bercham G. et al, 2002). კატეპსინ D ასტიმულირებს სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციას და ანგიოგენეზს (Bercham G. et al, 2002., Morikawa W. et al, 2000., Glondu M. et al, 2001). ზოგიერთი მონაცემების მიხედვით, კატეპსინ D გავლენას ახდებს აპოპტოზზე და მონაწილეობს სხვადასხვა აგენტის ზემოქმედებით გამოწვეულ აპოპტოზში (Deiss LP et al, 1996., Kagedal K. et al, 2001). თუმცა, არსებობს მონაცემები, რომ კატეპსინ D-ის პროტეოლიზური მოქმედება შესაძლოა, ხელს უწყობს აპოპტოზისადმი დაცვას (Bercham G. et al, 2002).

გამოკვლევები მიუთითებენ კატეპსინ D-ის ექსპრესიის ცვალებადობას მენსტრუალური ციკლის სხვადასხვა ფაზაში. Camier B. et al (1996) მიხედვით, ოვულატორული მენსტრუალური ციკლის მქონე ქალებში ენდომეტრულ ჯირკვლებში კატეპსინ D-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალი იყო მენსტრუალური ციკლის სეკრეციის ფაზაში, პროლიფერაციულ ფაზასთან შედარებით. ფაზების მიხედვით კატეპსინ D-ის ექსპრესია მატულობდა სტრომულ უჯრედებშიც, მაგრამ უფრო ნაკლები ინტენსივობით. ანოვულატორული მენსტრუალური ციკლის მქონე ქალებში კატეპსინ D-ის ექსპრესია მაღალი იყო როგორც პროლიფერაციულ, ისე სეკრეციის ფაზაში ენდომეტრულ ჯირკვლებში და სტრომულ უჯრედებში. ოვულატორული ციკლის მქონე ქალებში კატეპსინ D ლოკალიზებული იყო ჯირკვლოვანი უჯრედების აპიკალურ ნაწილში პროლიფერაციის ფაზაში და დიფუზურად ციტოპლაზმაში სეკრეციის ფაზაში. ანოვულატორული ციკლის მქონე ქალებში კატეპსინ D ლოკალიზებული იყო აპიკალურად ენდომეტრულ ჯირკვლებში, მიუხედავად მენსტრუაციის დღისა. მონაცემები მიუთითებს, რომ კატეპსინ D-ის ლოკალიზაცია, შესაძლოა, წარმოადგენს პროგნოსტიკურ ინდიკატორს.

იმუნოენზიმური ანალიზით კატეპსინ D-ის დონე უფრო მაღალი იყო მენსტრუალური ციკლის სეკრეციის ფაზაში, პროლიფერაციის ფაზასთან შედარებით, რაც დაკავშირებულია პროგნოსტიკური კონცენტრაციის გაზრდასთან. იმუნოჰისტოქიმით კატეპსინ D ძირითადად ლოკალიზებული იყო ეპითელიუმში და მისი ექსპრესია

უფრო მაღალი იყო სეკრეციის ფაზაში. კატეპსინ D-ის დონე პლაზმაში სტაბილური იყო მენსტრუალური ციკლის დროს და შეადგენდა 2.5-10 პმოლ/მლ, მაგრამ ორსულობის დროს უმნიშვნელოდ მატულობდა. კატეპსინ D-ის საშუალო დონე უფრო მაღალი იყო ენდომეტრული კარცინომის დროს, ვიდრე ნორმალურ ენდომეტრიუმში, მაგრამ კორელაციაში არ იყო სტეროიდული რეცეპტორების სტატუსთან. კატეპსინ D-ის სტატუსი (მაღალი ან დაბალი) კორელაციაში იყო მიომეტრიუმში ინვაზიის ხარისხთან. მონაცემები მიუთითებს, რომ კატეპსინ D-ის ექსპრესიის გაძლიერება დაკავშირებულია პროგესტერონის მოქმედებასთან. კატეპსინ D-ის კონცენტრაცია ენდომეტრული ადენოკარცინომის დროს სიმსივნური უჯრედების ციტოზოლში, შესაძლოა, მიუთითებს კარგ პროგნოზზე და კორელაციაშია მიომეტრიუმში ნაკლებ ინვაზიასთან (Maudelonde T. et al, 1990).

კატეპსინ D-ის ექსპრესია ვლინდება უპირატესად ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან ეპითელიუმში, სტრომულ უჯრედებში მხოლოდ სუსტი პოზიტიურობით. კატეპსინ D-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალი იყო გვიან სეკრეტორულ ფაზაში, პროლიფერაციის ფაზასთან შედარებით. ყველაზე ძლიერი ექსპრესია აღინიშნება გვიან სეკრეტორულ ფაზაში და ჯირკვლოვან-ციტური ჰიპერპლაზიის დროს. კატეპსინ D-ის ექსპრესია მაღალი იყო ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს, ნორმასთან შედარებით, მაშინ როდესაც ენდომეტრული კარცინომა ნეგატიური იყო. კატეპსინ D-ის განსხვავებული ექსპრესია მენსტრუალური ციკლის ფაზების მიხედვით მიუთითებს მის ფიზიოლოგიურ ფუნქციაზე ენდომეტრიუმის მომწიფებასა და ჩამოფცქვნაში, ხოლო ადენოკარცინომის ნეგატიურობის გამო მისი პროგნოზული მნიშვნელობა უცნობი რჩება (Sato S. 1993., Mylonas I. et al, 2003).

Ioachim E. et al. (2003) გამოავლინეს კატეპსინ D-ის მნიშვნელოვნად დაბალი ექსპრესია ენდომეტრული კარცინომის დროს, ნორმალურ ენდომეტრიუმთან შედარებით. ენდომეტრული ჰიპერპლაზიების დროს კატეპსინ D-ის ექსპრესია უფრო დაბალი იყო, ვიდრე ნორმალურ ენდომეტრიუმში მენსტრუაციული ციკლის სეკრეტორულ ფაზაში. სიმსივნურ უჯრედებში კატეპსინ D-ის ექსპრესია უარყოფით კორელა-

ციაში იყო სტრომული უჯრედების პოზიტიურობასთან. ენდომეტრული კარცინომის დროს კატეჰსინ D-ის ექსპრესია სტრომულ უჯრედებში პოზიტიურ კორელაციაში იყო pRb და PCNA პოზიტიურობასთან. ნორმალურ ენდომეტრიუმში პროლიფერაციის ფაზაში კატეჰსინ D-ის ექსპრესია ეპითელიურ უჯრედებში პოზიტიურ კორელაციაში იყო ესტროგენული რეცეპტორების სტატუსთან. მონაცემები მიუთითებს, რომ კატეჰსინ D-ის ექსპრესიის შემცირება წარმოადგენს ადრეულ ეტაპს ენდომეტრიუმის კანცეროგენეზში. კატეჰსინ D-ის ექსპრესია სტრომულ უჯრედებში ენდომეტრული კარცინომის დროს, შესაძლოა, მონაწილეობს უჯრედული ზრდის პროცესში.

არსებობს საპირისპირო მონაცემებიც. Lau TM et al (1996) მიხედვით, კატეჰსინ D-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება მენსტრუალური ციკლის ფაზების მიხედვით. იგი უპირატესად ლოკალიზებულია ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან ეპითელიუმში. გარდა ამისა, კატეჰსინ D ვლინდება სტრომის მაკროფაგებშიც. კატეჰსინ D-ის ერთნაირი ექსპრესია მენსტრუალური ციკლის სხვადასხვა ფაზებში მიუთითებს კატეჰსინ D-ის პროგესტერონული რეგულაციის არარსებობაზე.

ჯერ კიდევ 1989 წელს Rochefort H. et al გამოთქვეს მოსაზრება, რომ კატეჰსინ D-ის ჭარბი ექსპრესია კორელაციაშია ენდომეტრული კარცინომის აგრესიულობასთან. მრავალფაქტორიანი ანალიზის მიხედვით, ენდომეტრული კარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხი, ქირურგიული სტადია, კატეჰსინ D-ის ექსპრესია, პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია მნიშვნელოვან ასოციაციაში იმყოფებოდა პაციენტის პროგნოზთან. მონაცემები მიუთითებს, რომ კატეჰსინ D წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომისათვის, მისი დაბალი დონე ასოცირებულია ცუდ კლინიკურ გამოსავალთან (Falcon O. et al, 1999).

Saygili U. et al. (2001) მიხედვით, კატეჰსინ D-ის ექსპრესია აღინიშნა ენდომეტრული კარცინომების 61%-ში. გამოვლინდა პოზიტიური კორელაცია კატეჰსინ D-ის ექსპრესიასა და სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ხარისხს შორის. სხვა კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები არ იყო ასოცირებული კატეჰსინ D-ის ექსპრესიასთან. პროგნოზის მნიშვნელოვანი სხვაობა არ გამოვლინდა კატეჰსინ D-ზე ნეგატიურ და

პოზიტიურ შემთხვევებს შორის. კატეპსინ D-პოზიტიურობა არ წარმოადგენდა მნიშვნელოვან პროგნოზულ მაჩვენებელს სიცოცხლის ხანგრძლივობისათვის. გარდა ამისა, კატეპსინ D-ის ექსპრესია არ იყო კორელაციაში გამოსავალთან. შედეგები მიუთითებს, რომ კატეპსინ D-ის ექსპრესია, შესაძლოა, არ წარმოადგენს პროგნოზულ ფაქტორს ენდომეტრული კარცინომის დროს.

შესწავლილი ენდომეტრული კარცინომის შემთხვევებიდან კატეპსინ D გამოვლინდა 50%-ში. კატეპსინ D-ის პოზიტიურობა ასოცირებული იყო პირველადი სიმსივნის ზომასთან. ვასკულური ინვაზიის და მენჯის ღრუს პოზიტიური ლიმფური კვანძების მქონე პაციენტებში კატეპსინ D-ის პოზიტიურობა უფრო ხშირი იყო. პროგნოზი უკეთესი აღმოჩნდა კატეპსინ D-ზე ნეგატიურ შემთხვევებში. აღნიშნული მონაცემები მიხედვით, კატეპსინ D წარმოადგენს პროგნოზულ ფაქტორს ენდომეტრული კარცინომის დროს (Inoue Y. et al, 1999).

შესწავლილი ენდომეტრული კარცინომის შემთხვევებიდან კატეპსინ D გამოვლინდა 33%-ში. ერთფაქტორიანი ანალიზით კატეპსინ D-ის ექსპრესია მნიშვნელოვან პროგნოზულ მაჩვენებელს წარმოადგენდა სიცოცხლის ხანგრძლივობისათვის. მრავალფაქტორიანი ანალიზით გამოვლინდა კატეპსინ D-ის დამოუკიდებელი პროგნოზული მნიშვნელობა. კატეპსინ D-ის იმუნოჰისტოქიმიური გამოვლენა ენდომეტრული კარცინომის დროს წარმოადგენს პროგნოზულ ფაქტორს და შეიძლება გამოყენებული იქნეს მკურნალობის დაგეგმვაში (Losch A. et al, 1996).

ენდომეტრული კარცინომის მქონე პაციენტების 80%-ში გამოვლინდა კატეპსინ D-ის მოცირკულაციე პროფორმები პერიფერიულ სისხლში. კატეპსინ D-ის საწინააღმდეგო IgG ანტისხეულები გამოვლინდა მოცირკულაციე პროკატეპსინ D-ის მქონე პაციენტთა 90%-ში, ხოლო საკონტროლო შემთხვევებში ანტი-კატეპსინ D პასუხი არ აღინიშნა. შედეგები მიუთითებს სიმსივნისადმი რეაქტიული იმუნური რეაქციის არსებობაზე ენდომეტრული კარცინომის მქონე პაციენტებში, რომელიც მიმართულია სპეციფიკური ანტიგენური ეპიტოპების წინააღმდეგ (Bosscher JR et al, 2001).

რადიოიმუნოანალიზით კატეჰსინ D-ის ექსპრესია გაცილებით მაღალი იყო ენდომეტრული კარცინომის დროს, ნორმალურ ენდომეტრიუმთან შედარებით. კატეჰსინ D-ის კონცენტრაცია არ განსხვავდებოდა სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეებში, არ იყო კორელაციაში მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმესთან და სიმსივნის სტადიასთან, ასევე, ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების სტატუსთან, სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან. თუმცა, კატეჰსინ D-ის ჭარბი ექსპრესია მნიშვნელოვანია თითოეულ პაციენტში ენდომეტრული კარცინომის ზუსტი ბიოლოგიური დახასიათებისათვის. ამიტომ კატეჰსინ D-ის ექსპრესიის გაძლიერება წარმოადგენს ავთვისებიანობის დამატებით ობიექტურ კრიტერიუმს, რომელიც დამოკიდებული არ არის ცნობილ პროგნოზულ ფაქტორებზე (Kohler U. et al, 1995).

Gassel AM et al (1998) მიხედვით, კატეჰსინ D-ის ექსპრესია სუსტ კორელაციაში იმყოფებოდა ენდომეტრული ადენოკარცინომის მქონე პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან. იმუნორადიომეტრული ანალიზით გამოვლინდა მნიშვნელოვანი კორელაცია კატეჰსინ D-ის დონესა და ენდომეტრული კარცინომის დიფერენციაციას შორის. კატეჰსინ D-ის დონე შეადგენდა I ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების დროს 8 პმოლ/მგ, II ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების დროს 1.73 პმოლ/მგ, ხოლო III ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების დროს კი 28 პმოლ/მგ. პაპილურ-სეროზული კარცინომების დროს კატეჰსინ D-ის დონე შედარებით მაღალი იყო და შეადგენდა 39 პმოლ/მგ. კატეჰსინ D-ის მაღალი დონე ასოცირებული იყო მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიასთან. არაინვაზიურ სიმსივნეებში კატეჰსინ D-ის დონე შეადგენდა 7 პმოლ/მგ, ინტრამურული სიმსივნეების დროს 15 პმოლ/მგ, ტრანსმურული ინვაზიური სიმსივნეების დროს 30 პმოლ/მგ. კატეჰსინ D-ის დონე კორელაციაში არ იმყოფებოდა ასაკთან, ესტროგენისა და პროგესტერონის რეცეპტორების სტატუსთან, კლინიკურ სტადიასთან და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობასთან, კატეჰსინ D-ის დონე მნიშვნელოვან კორელაციაში იყო სიმსივნის დიფერენციაციასთან და მიომეტრიუმში ინვაზიასთან. კატეჰსინ D-ის დონე, შესაძლოა წარმოადგენდეს კლინიკურად სასარ-

გებლო პროგნოზულ ფაქტორს ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომის დროს მკურნალობის დაგეგმვისათვის (Nazeer T. et al, 1992).

კატეჰსინ D-ის დონე მაღალი იყო მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრული კარცინომის დროს. იგივე შედეგები გამოვლინდა პაპილურ-სეროზული კარცინომის და მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიის შემთხვევებში. კატეჰსინ D-ის მაღალი დონე კორელაციაში იყო ლიმფური კვანძების სტატუსთან. კატეჰსინ D-ის ექსპრესია კორელაციაში არ იმყოფებოდა ჰორმონული რეცეპტორების სტატუსთან (Nazeer T. et al, 1994).

ენდომეტრული კარცინომის დროს გამოვლინდა უარყოფითი კორელაცია იმუნორადიომეტრული ანალიზით გამოვლენილი კატეჰსინ D-ის დონესა და კლინიკურ სტადიას, ასევე, მიომეტრიუმში ინვაზიას, ასევე, ჰორმონული რეცეპტორების სტატუსს შორის. ქიმიოთერაპიისადმი რეზისტენტულ პაციენტებში კატეჰსინ D-ის დონე მნიშვნელოვნად დაბალი იყო, ვიდრე ნაწილობრივ მგრძობიარე პაციენტებში (Scambia G. et al, 1995). ლიგანდის დამაკავშირებელი ანალიზით, კატეჰსინ D-ის რაოდენობრივი მაჩვენებელი იყო 5-32 პმოლ/მგ (ციტოზოლური ცილა) არავთვისებიან ენდომეტრიუმში, 18-44 პმოლ/მგ ცილა ენდომეტრიუმის კარცინომის დროს (Sanfilippo JS et al. 1996).

ენდომეტრიოდული ადენოკარცინომის დროს კატეჰსინ D-ის ექსპრესია მაკროფაგებში მნიშვნელოვნად მაღალი იყო შორს წასულ სტადიაზე და, შესაძლოა, ჰქოდეს პროგნოზული მნიშვნელობა (Nielsen AL et al, 1995).

## II თავი

### მასალა და მეთოდები

გამოკვლევული იქნა 2003-2005 წლებში ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრში რეგისტრირებული რანდომულად შერჩეული პოსტმენოპაუზური ასაკის 104 ქალის პოს-

ტოპერაციული მასალა, საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული ტიპის ადენოკარცინომის დიაგნოზით.

პაციენტთა ქირურგიული მკურნალობა მოიცავდა რადიკალურ ჰისტერექტომიას. სიმსივნის კლინიკური სტადიის განსაზღვრა ხდებოდა FIGO-ის კლასიფიკაციით: T1 (FIGO I) – სიმსივნე შემოიფარგლება საშვილოსნოს ტანით; T2 (FIGO II) – სიმსივნე ვრცელდება საშვილოსნოს ყელში, მაგრამ არ სცილდება საშვილოსნოს; T3 (FIGO III) – სიმსივნე ვრცელდება მენჯის ღრუში; T4 (FIGO IVA) – სიმსივნე ვრცელდება მენჯის ღრუდან შარდის ბუშტისა და ნაწლავების ლორწოვან გარსში.

კლინიკურად ვაფასებდით შემდეგი პროგნოზული ფაქტორების არსებობას: ოჯახური ისტორია, სიმსუქნის და სისხლდენის არსებობა, რეციდივი დაკვირვების ორი წლის განმავლობაში (დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდი), სისხლმილებში ინვაზია, მიომეტრიუმში ინვაზია (<1, 2/3, >2/3), საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევა, პარამეტრიუმში სიმსივნის ინვაზია, მეტასტაზი დანამატებში, CA125-ის მაჩვენებლები ოპერაციის წინ (>35 ერთ/მლ, ≤35 ერთ/მლ).

პოსტოპერაციული მასალის ჰემატოქსილინ-ეოზინის მეთოდით გამოკვლევის საფუძველზე პაციენტები დაყოფილი იქნა შემდეგ ჯგუფებად:

I ჯგუფი \_ 35 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის I ხარისხით.

II ჯგუფი \_ 44 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის II ხარისხით

III ჯგუფი \_ 25 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის III ხარისხით.

პოსტოპერაციულ მასალას ვაფიქსირებდით 10% ნეიტრალური ბუფერული ფორმალინის ხსნარში, ვაყალიბებდით პარაფინში (Bio-Optica Milano). 4 მიკრონი სისქის ანათლებს ვღებავდით ჰემატოქსილინ-ეოზინით, პიკროფუქსინით ვან გიზონის



მიხედვით, რის შემდეგაც ვაფასებდით სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპს, ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობას და მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმეს.

სიმსივნის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხს ვაფასებდით FIGO-ის სისტემით: ავთვისებიანობის I ხარისხი (G1) – შედგება ჯირკვლოვანი სტრუქტურები-საგან, არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი 5%-ზე ნაკლებია; ავთვისე-ბიანობის II ხარისხი (G2) – არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი შეად-გენს 6-50%-ს; ავთვისებიანობის III ხარისხი (G3) – არაბრტყელუჯრედოვანი სოლი-დური კომპონენტი შეადგენს 50%-ზე მეტს, ხოლო ჯირკვლოვანი სტრუქტურები არ აღინიშნება.

გამოყენებული იქნა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდი E კადჰერინის და D კატეპსინის საწინააღმდეგო ანტისხეულის (Dakocytomation) გამოყენებით. იმუნოჰის-ტოქიმიურ პრეპარატებში ვითვლიდით პოზიტიური და ნეგატიური უჯრედების სა-შუალო რაოდენობას. ორივე სახის უჯრედებისათვის ვსაზღვრავდით პოზიტიურობის ხარისხს (უარყოფითი, სუსტი, ზომიერი, ძლიერი) 10 შემთხვევით მხედველობის ველში 500 უჯრედის დათვლის საფუძველზე (სუსტი, ზომიერი და ძლიერი ექსპრესი-ით), გადიდება X400: 1 X სუსტი ექსპრესიის მქონე უჯრედთა პროცენტული რაოდე-ნობა + 2 X ზომიერი ექსპრესიის მქონე უჯრედთა პროცენტული რაოდენობა + 3 X ძლიერი ექსპრესიის მქონე უჯრედთა პროცენტული რაოდენობა. შეფასების კრიტერი-უმები: 0-50 – უარყოფითი, 51-100 – სუსტი პოზიტიურობა, 101-200 – ზომიერი პოზი-ტიურობა, 201-300 – ძლიერი პოზიტიურობა. რაოდენობრივი მონაცემების სტატისტი-კურ დამუშავებას ვახდენდით t ტესტით და კორელაციური ანალიზის მეთოდით.

### III თავი

#### საკუთარი გამოკვლევის შედეგები

##### 3.1. ჰისტოლოგიური გამოკვლევის შედეგები

პაციენტთა ჯგუფებად დაყოფა ემყარებოდა ჰისტოლოგიური გამოკვლევის მონაცემებს, ამიტომ ჯერ განვიხილავთ მორფოლოგიურ შედეგებს.

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

აღწერილი ენდომეტრიოიდული ტიპის ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის ხარისხი შეფასდა FIGO-ის სისტემით.

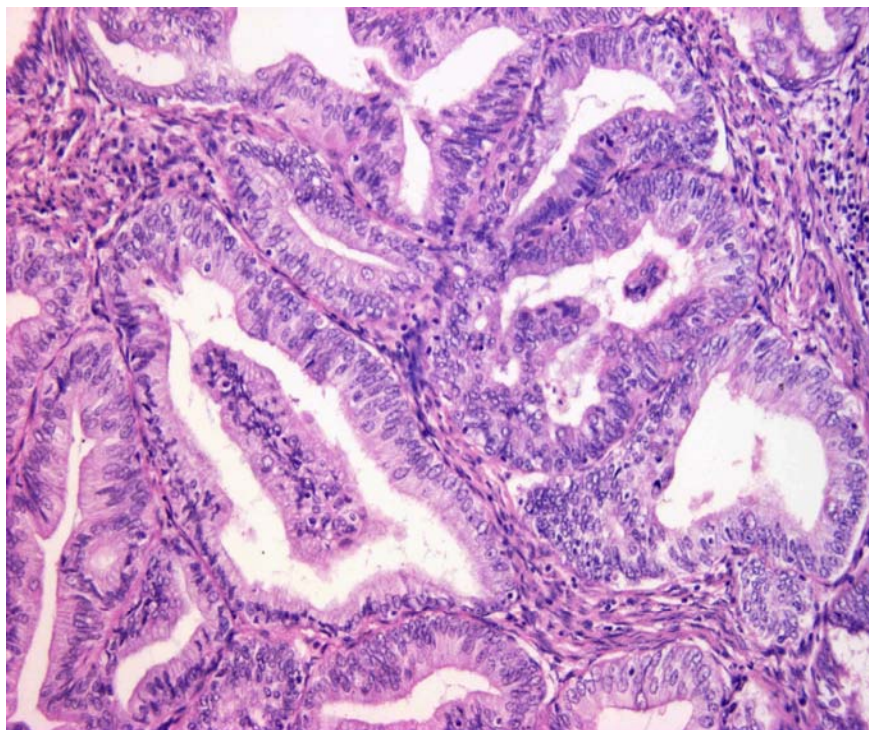
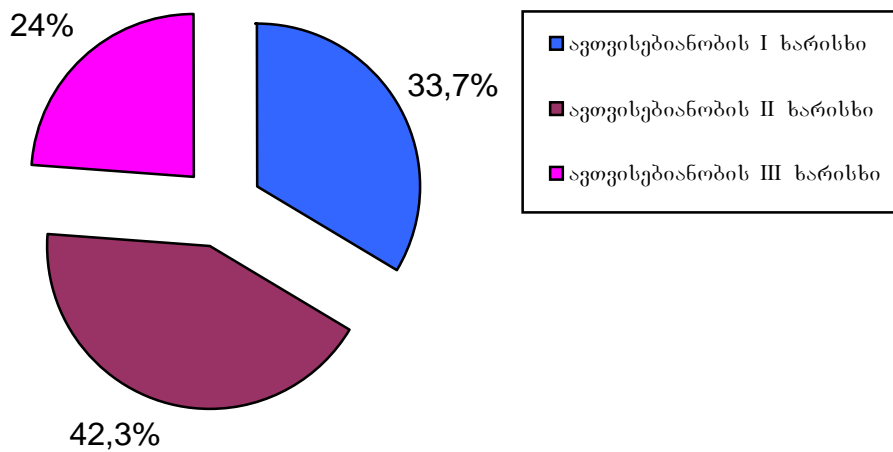
35 პაციენტის ჰისტოლოგიურ მასალაში გამოვლინდა მაღალდიფერენცირებული ჯირკვლოვანი სტრუქტურები, 5%-ზე ნაკლები არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტით (ავთვისებიანობის I ხარისხი). აღნიშნული პაციენტები შევიყვანეთ I ჯგუფში (33,7%) (სურ. 1-3).

44 პაციენტის ჰისტოლოგიურ მასალაში მაღალდიფერენცირებულ ჯირკვლოვან სტრუქტურებთან ერთად გამოვლინდა სოლიდური ზრდის უბნებიც, ხოლო არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი შეადგენს სიმსივნის 6-50%-ს (ავთვისებიანობის II ხარისხი). აღნიშნული პაციენტები შევიყვანეთ II ჯგუფში (42,3%) (სურ. 4-5).

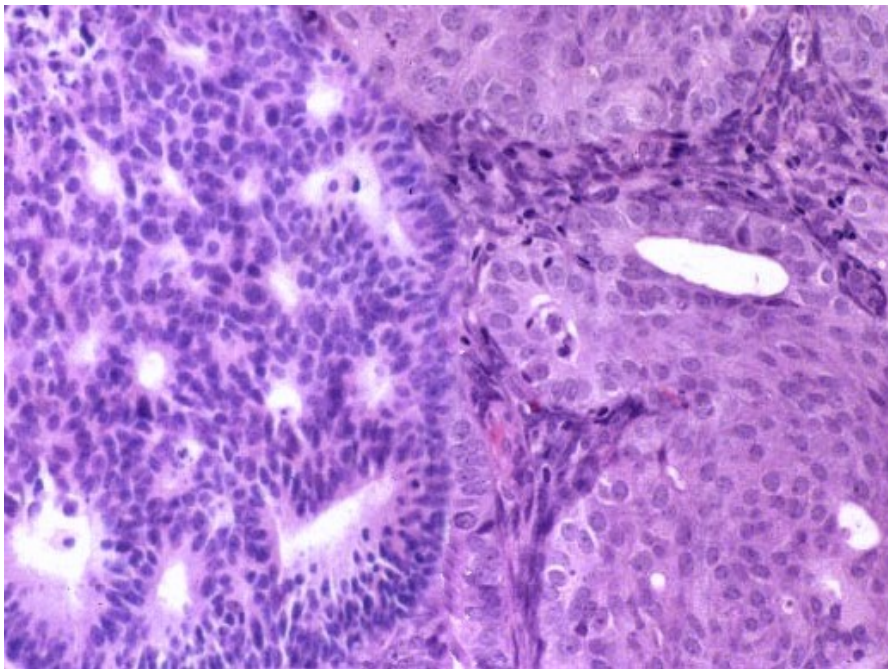
25 პაციენტის ჰისტოლოგიურ მასალაში ჯირკვლოვანი სტრუქტურები არ აღინიშნება, ხოლო არაბრტყელუჯრედოვანი სოლიდური კომპონენტი შეადგენს სიმსივნის 50%-ზე მეტს (ავთვისებიანობის III ხარისხი). აღნიშნული პაციენტები შევიყვანეთ III ჯგუფში (24%) (სურ. 6-8, დიაგრამა 1).

როგორც კლინიკურ, ისე იმუნოჰისტოქიმიურ მონაცემებს განვიხილავთ ჰისტოლოგიური გამოკვლევის საფუძველზე გამოყოფილი ჯგუფების მიხედვით.

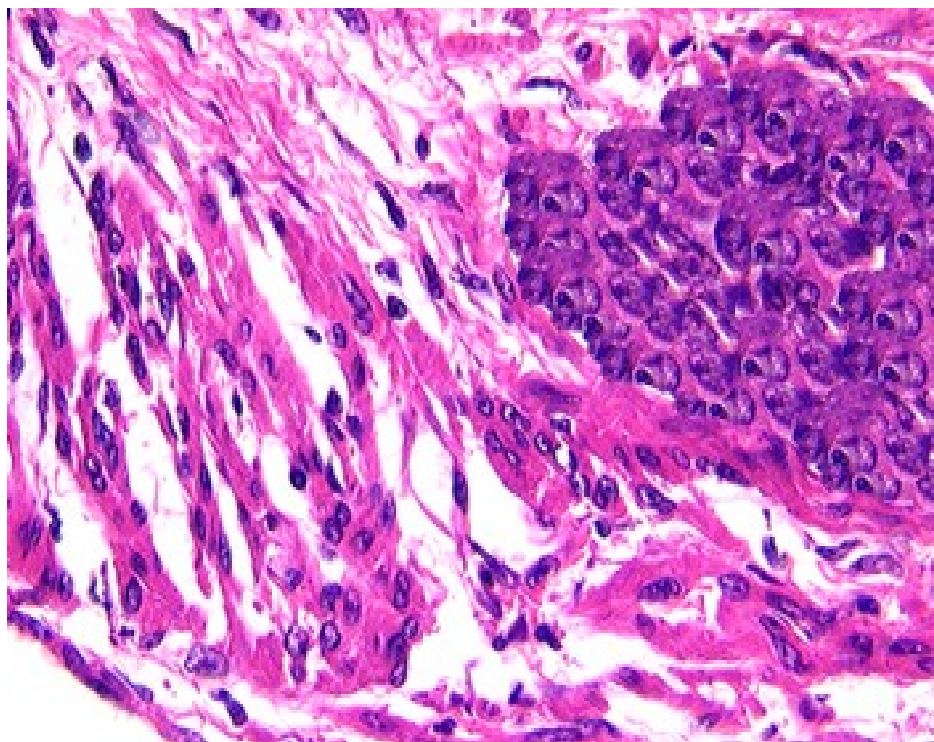
დიაგრამა 1. პაციენტთა ჯგუფებად დაყოფა ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით



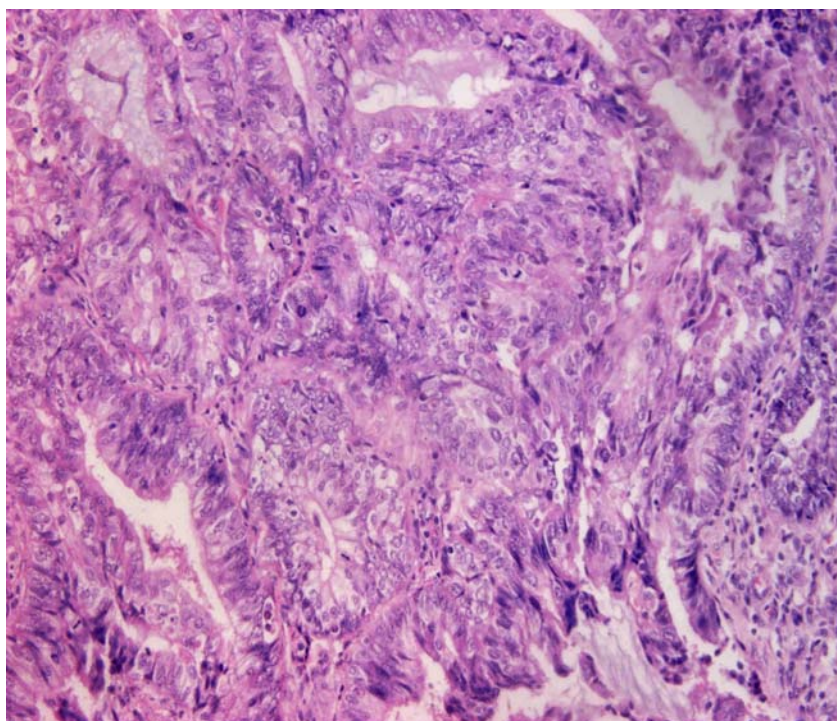
სურ. 1. I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა, ჯირკვლოვანი სტრუქტურები. ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა, X400.



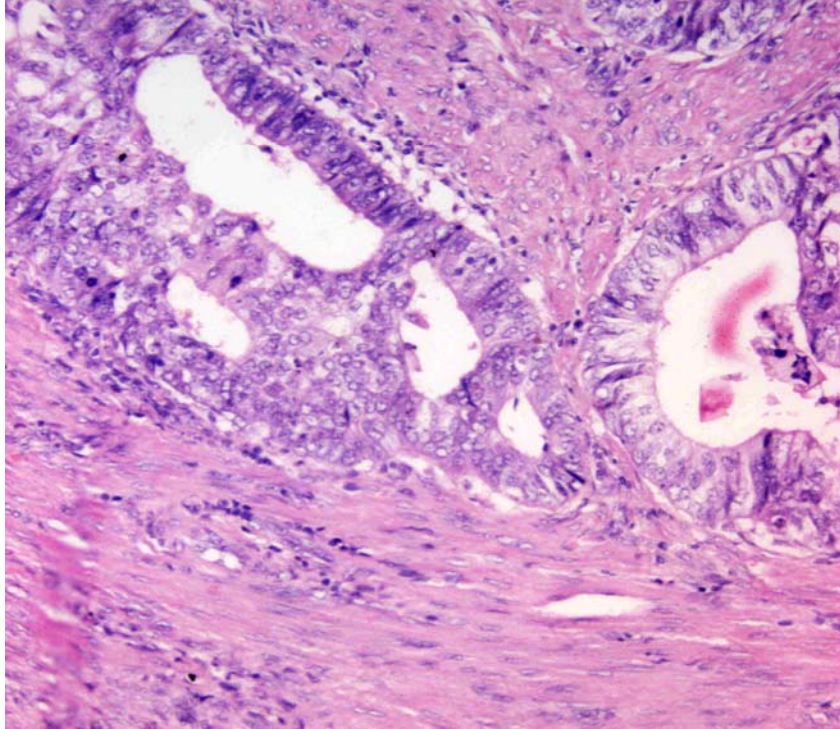
სურ. 2. I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა. ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის უბნები (მარჯვნივ), ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა, X400.



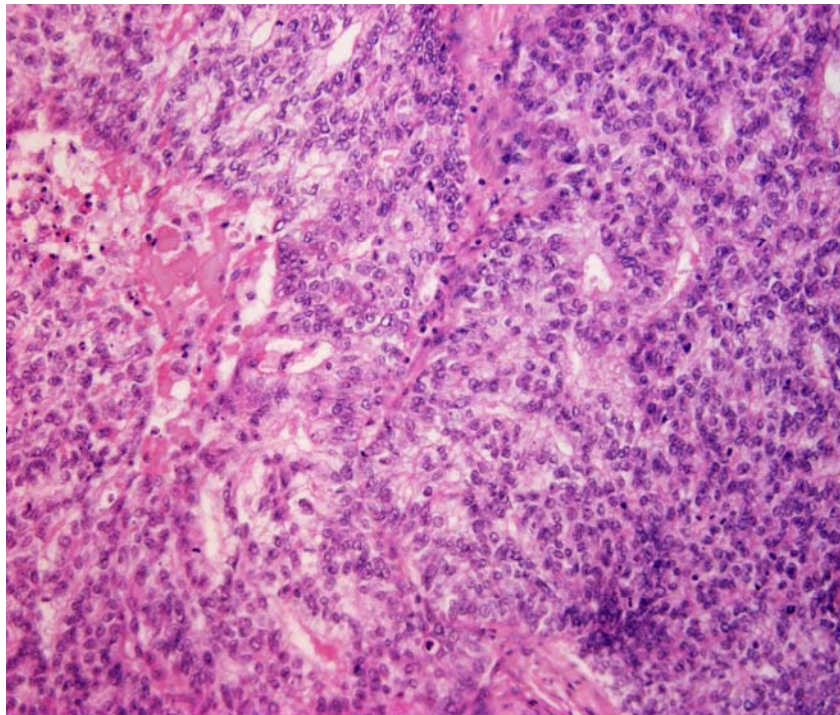
სურ. 3 I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა, მიკროინვაზია მიომეტრიუმში, ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა, X400.



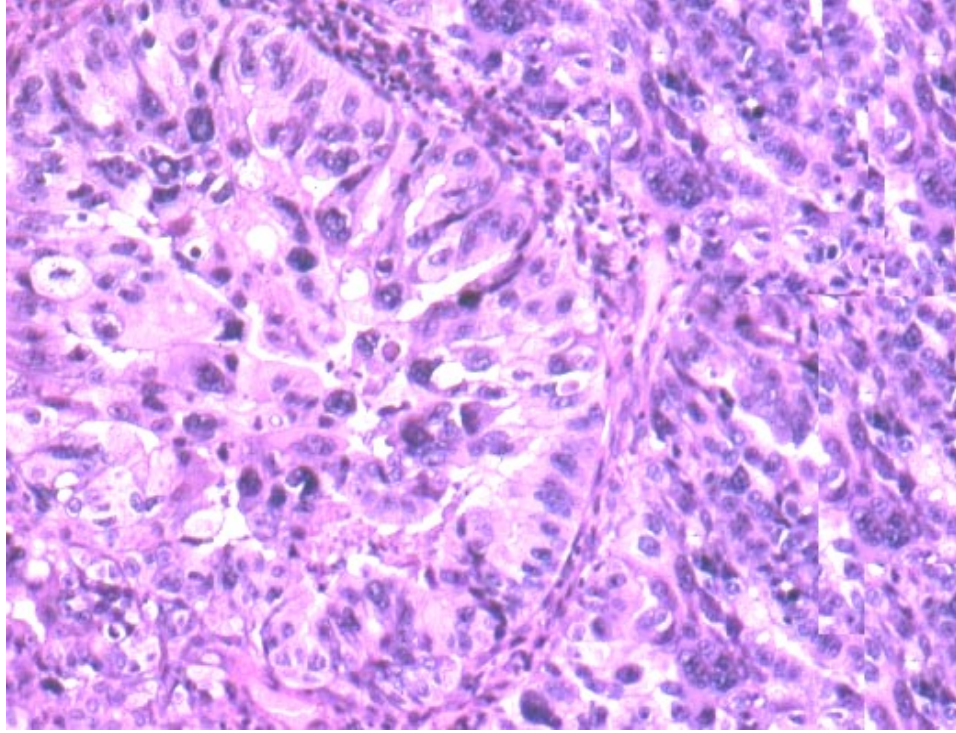
სურ. 4. II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა. ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა, X400.



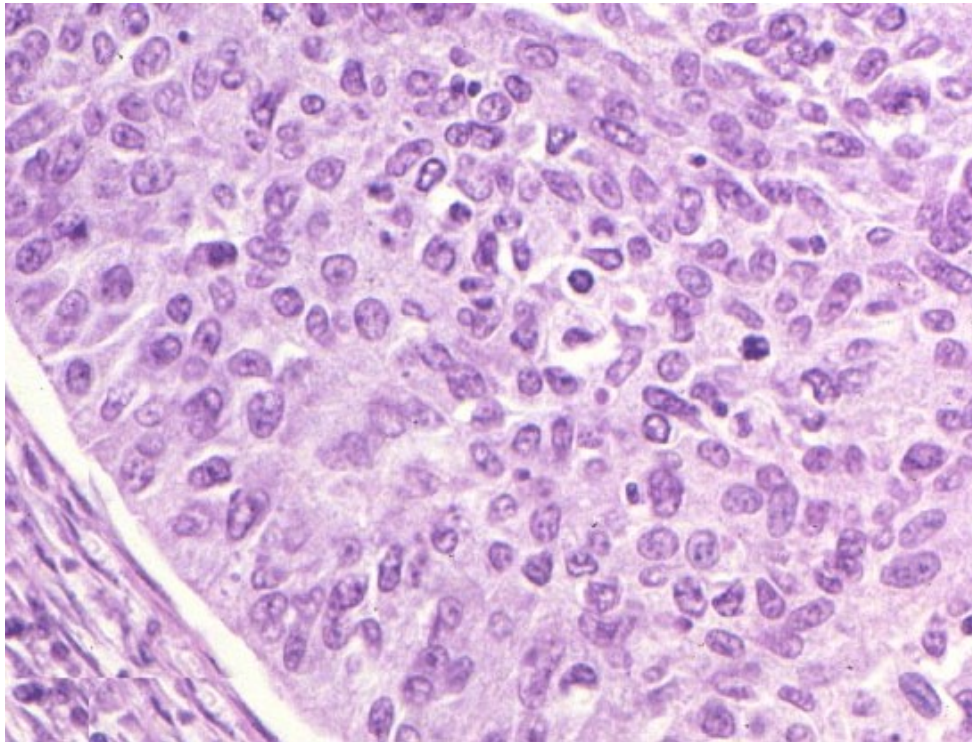
სურ. 5 II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა, ინვაზია მიომეტრიუმში, ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა, X400.



სურ. 6 III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა, სოლიდური ზრდა ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა, X400.



სურ. 7. III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა, ძლიერი ანაპლაზიით. ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა, X400.



**სურ. 8** III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა, ვრცელი ინვაზია მიომეტრიუმში, ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვა, X400.

### 3.2. კლინიკური გამოკვლევის შედეგები

#### 3.2.1. I ჯგუფის კლინიკური გამოკვლევის შედეგები

კლინიკურმა გამოკვლევამ უჩვენა, რომ I ჯგუფის (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის I ხარისხით) ყველა (35) პაციენტი იმყოფებოდა I კლინიკურ სტადიაზე, მათგან 13-ს (37,1%) ჩაუტარდა მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა, 22 პაციენტს (62,9%) კი ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია (ცხრილი 1).

ცხრილი 1. I ჯგუფის პაციენტთა კლინიკური სტადია და მკურნალობა

კლინიკური მახასიათებლები		G1
სტადია	სტადია I	35
	სტადია II	0
	სტადია III	0
	სტადია IV	0
მკურნალობა	მხოლოდ ოპერაცია	13
	ოპერაცია და რადიოთერაპია	22
	ოპერაცია და ქიმიოთერაპია	0
	ოპერაცია და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია	0



ცხრილი 2. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული  
ფაქტორები I ჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ჯგუფი (n=35)	
ჯახური ისტორია	0	
სიმსუქნე	18	
საშოდან სისხლდენა	8	
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	0	
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	0	
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.	
პარამეტრიუმში ინვაზია	0	
რეციდივი	0	
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	0	
სისხლმილების ინვაზია	0	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	35	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	0	
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	35
	2/3	0
	>2/3	0

I ჯგუფის პაციენტებში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 18 პაციენტში (51,4%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 8 პაციენტში (22,9%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს, ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები (ცხრილი 2).

### 3.2.2. II ჯგუფის კლინიკური გამოკვლევის შედეგები

კლინიკურმა გამოკვლევამ უჩვენა, რომ II ჯგუფის (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის II ხარისხით) 44 პაციენტიდან 3 შემთხვევაში (6,8%) აღინიშნებოდა I კლინიკური სტადია, 30 შემთხვევაში (68,2%) II კლინიკური სტადია, ხოლო 11 შემთხვევაში (25%) III კლინიკური სტადია. მათ შორის 20 პაციენტს (45,5%) ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია, 14 პაციენტს (31,8%) ქირურგიული მკურნალობა და ქიმიოთერაპია, 10 პაციენტს (22,7%) კი ქირურგიული მკურნალობა და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია (ცხრილი 3).

II ჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 4 შემთხვევაში (9,1%), 35 შემთხვევაში (79,5%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 13 შემთხვევაში (29,5%) საშოდან სისხლდენა, 11 შემთხვევაში (25%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 4 შემთხვევაში (9,1%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 7 შემთხვევაში (15,9%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 11 შემთხვევაში (25%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 2 შემთხვევაში (4,5%) სისხლმილების ინვაზია. რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა

1/3-ზე ნაკლებს 35 პაციენტში (79,5%) და 2/3-ს 9 პაციენტში (20,5%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 34 პაციენტში (77,3%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 10 პაციენტში (22,7%) (ცხრილი 4).

ცხრილი 3 II ჯგუფის პაციენტთა კლინიკური  
სტადია და მკურნალობა

კლინიკური მახასიათებლები		G2
სტადია	სტადია I	3
	სტადია II	30
	სტადია III	11
	სტადია IV	0
მკურნალობა	მხოლოდ ოპერაცია	0
	ოპერაცია და რადიოთერაპია	20
	ოპერაცია და ქიმიოთერაპია	14
	ოპერაცია და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია	10

ცხრილი 2. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული  
ფაქტორები II ჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ჯგუფი (n=44)
ოჯახური ისტორია	4
სიმსუქნე	35
საშოდან სისხლდენა	13

საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	11	
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	11	
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.	
პარამეტრიუმში ინვაზია	4	
რეციდივი	0	
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	7	
სისხლმილების ინვაზია	2	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	34	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	10	
მიომეტრიუმში ინვაზია	$< 1/3$	35
	$2/3$	9
	$> 2/3$	0

### 3.2.3. III ჯგუფის კლინიკური გამოკვლევის შედეგები

კლინიკურმა გამოკვლევამ უჩვენა, რომ III ჯგუფის (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის III ხარისხით) 25 პაციენტიდან 9 შემთხვევაში (36%) აღინიშნებოდა II კლინიკური სტადია, 12 შემთხვევაში (48%) III კლინიკური სტადია, ხოლო 2 შემთხვევაში (8%) IV კლინიკური სტადია. მათ შორის 6 პაციენტს (24%) ჩატარდა ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია, 5 პაციენტს (20%) ქირურგიული მკურნალობა და ქიმიოთერაპია, 14 პაციენტს (56%) კი ქირურგიული მკურნალობა და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია (ცხრილი 5).

ცხრილი 5. III ჯგუფის პაციენტთა კლინიკური  
 სტადია და მკურნალობა

კლინიკური მახასიათებლები		G3
სტადია	სტადია I	0
	სტადია II	9
	სტადია III	12
	სტადია IV	2
მკურნალობა	მხოლოდ ოპერაცია	0
	ოპერაცია და რადიოთერაპია	6
	ოპერაცია და ქიმიოთერაპია	5
	ოპერაცია და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია	14

ცხრილი 6. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული  
 ფაქტორები III ჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ჯგუფი (n=25)
ოჯახური ისტორია	6
სიმსუქნე	17
საშოდან სისხლდენა	8
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	12
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	16
ასციტური სითხის გამოკვლევა	7
პარამეტრიუმში ინვაზია	10

რეციდივი		13
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში		9
სისხლმილების ინვაზია		8
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)		13
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)		12
მიომეტრიუმში ინვაზია	$< 1/3$	0
	$2/3$	7
	$> 2/3$	18

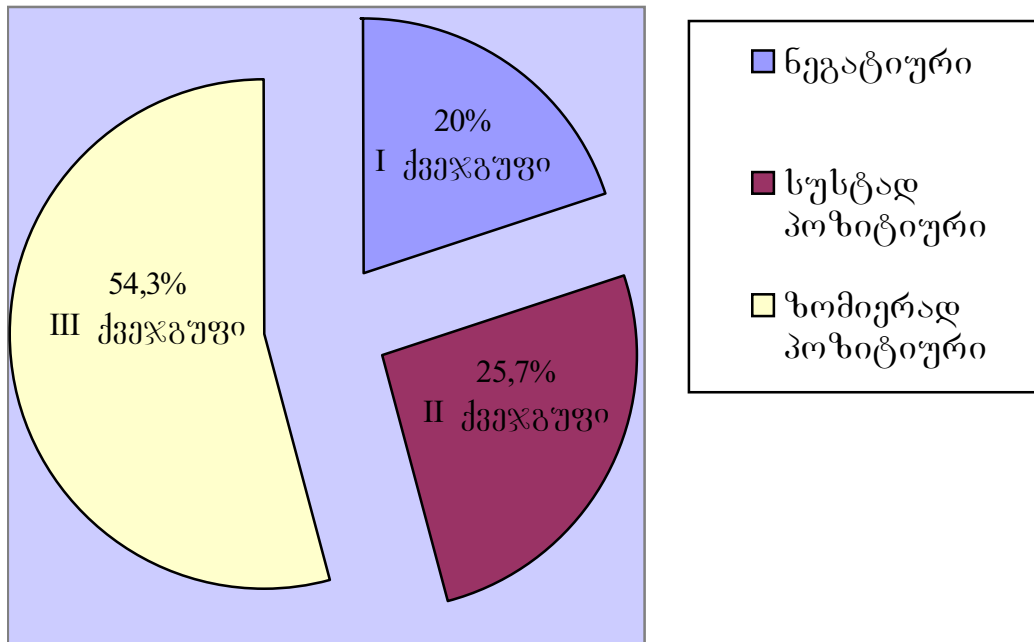
III ჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 6 შემთხვევაში (24%), 17 შემთხვევაში (68%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 8 შემთხვევაში (32%) საშოდან სისხლდენა, 12 შემთხვევაში (48%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 10 შემთხვევაში (40%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 13 შემთხვევაში (52%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 16 შემთხვევაში (64%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 9 შემთხვევაში (36%) სისხლმილების ინვაზია. 13 შემთხვევაში (52%) რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით მეტასტაზი გამოვლინდა 7 პაციენტში (28%). მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა  $2/3$ -ს 7 პაციენტში (28%) და  $2/3$ -ზე მეტს 18 პაციენტში (72%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო  $35$  ერთ/მლ-ზე ნაკლები 12 პაციენტში (48%) და  $35$  ერთ/მლ-ზე მეტი 13 პაციენტში (52%) (ცხრილი 6).

### 3.3. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები

**3.3.1. E კადჭერინის იმუნოჰისტოქიმიური  
გამოკვლევის შედეგები I ჯგუფში**

I ჯგუფის (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის I ხარისხით) პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჭერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – E კადჭერინი ნეგატიურია (7 პაციენტი, 20%), II ქვეჯგუფი – E კადჭერინი სუსტად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 25.7%), III ქვეჯგუფი – E კადჭერინი ზომიერად პოზიტიურია (19 პაციენტი, 54.3%). E კადჭერინის პოზიტიურობის ხარისხის განსაზღვრისას I ქვეჯგუფში გამოვლინდა:  $1X7 + 2X8 + 3X9 = 50$  (უარყოფითი), II ქვეჯგუფში:  $1X18 + 2X17 + 3X13 = 91$  (სუსტი პოზიტიურობა); III ქვეჯგუფში:  $1X24 + 2X38 + 3X27 = 181$  (ზომიერი პოზიტიურობა) (დიაგრამა 2, სურ. 9-10).

დიაგრამა 2. პაციენტთა განაწილება I ჯგუფში  
E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით



E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შესწავლამ უჩვენა, რომ I ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 4 პაციენტში (57,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (42,9%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში,

ცხრილი 7. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით I ჯგუფის I ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ქვეჯგუფი (n=7)
ოჯახური ისტორია	0
სიმსუქნე	4
საშოდან სისხლდენა	3
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	0
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	0
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.
პარამეტრიუმში ინვაზია	0
რეციდივი	0
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	0
სისხლმილების ინვაზია	0
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	7



CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)		0
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	7
	2/3	0
	>2/3	0

ცხრილი 8. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

E კადჯერინის ექსპრესიის მიხედვით I ჯგუფის II ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები		II ქვეჯგუფი (n=9)
ოჯახური ისტორია		0
სიმსუქნე		7
საშოდან სისხლდენა		3
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება		0
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში		0
ასციტური სითხის გამოკვლევა		ნეგატ.
პარამეტრიუმში ინვაზია		0
რეციდივი		0
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში		0
სისხლმილების ინვაზია		0
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)		9
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)		0
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	9
	2/3	0

	>2/3	0
--	------	---

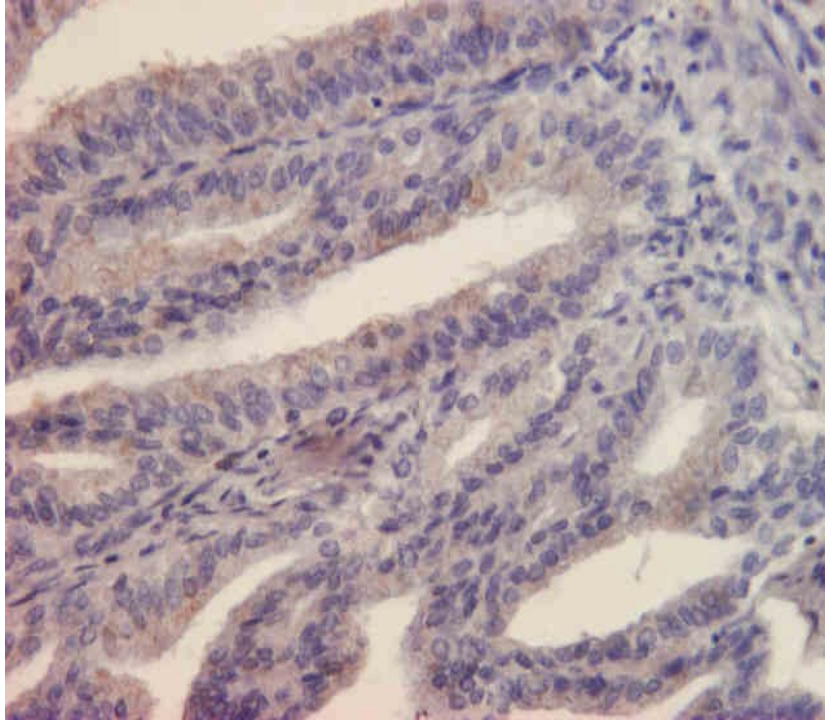
ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები (ცხრილი 7).

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

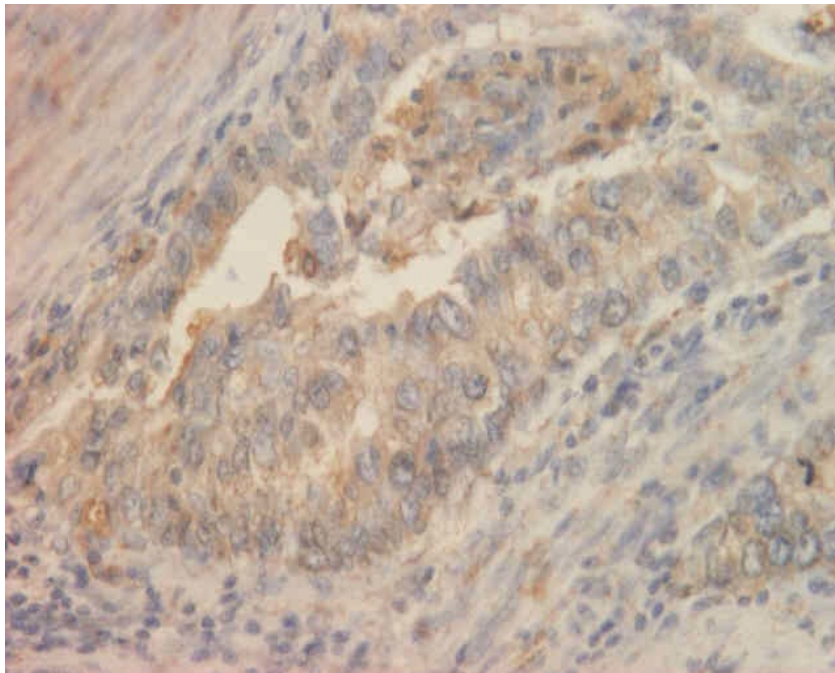
III ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 8 პაციენტში (42,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 2 პაციენტში (10,5%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს, ყველა პაციენტში ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები (ცხრილი 9).

ცხრილი 9. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები  
E კადჰერინის ექსპრესიის მიხედვით I ჯგუფის III ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	III ქვეჯგუფი (n=19)	
ოჯახური ისტორია	0	
სიმსუქნე	8	
საშოდან სისხლდენა	2	
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	0	
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	0	
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.	
პარამეტრიუმში ინვაზია	0	
რეციდივი	0	
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	0	
სისხლმილების ინვაზია	0	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	19	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	0	
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	19
	2/3	0
	>2/3	0



**სურ. 9** E კადჰერინის სუსტი პოზიტიურობა I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.



**სურ. 10.** E კადჰერინის ზომიერი პოზიტიურობა I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

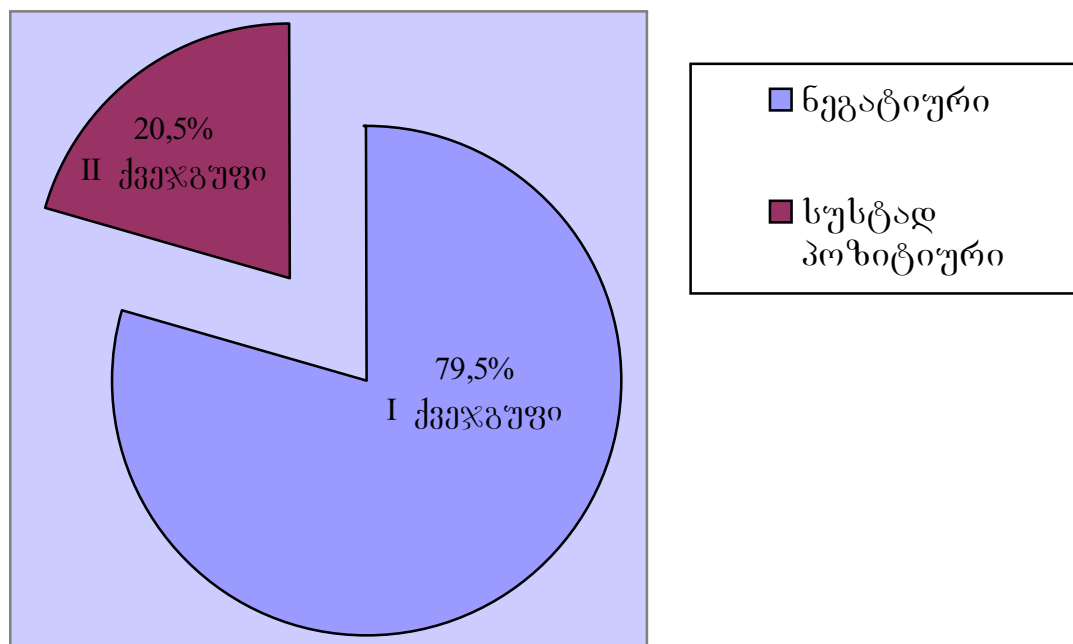
### **3.3.2. E კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური**

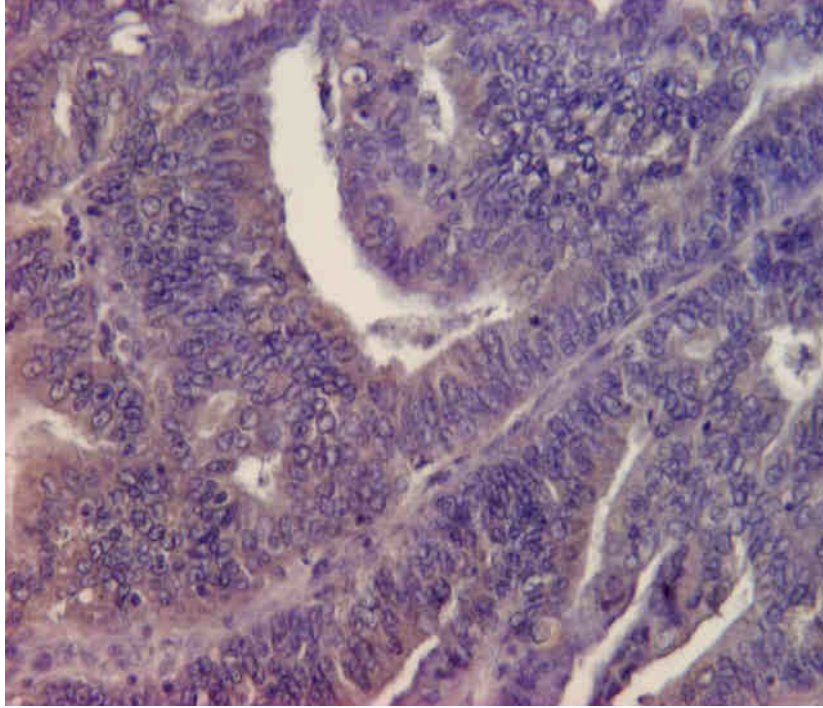
## გამოკვლევის შედეგები II ჯგუფში

II ჯგუფის პაციენტებში (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის II ხარისხით) სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – E კადჰერინი ნეგატიურია (35 პაციენტი, 79,5%), II ქვეჯგუფი – E კადჰერინი სუსტად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 20,5%). E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის განსაზღვრისას I ქვეჯგუფში გამოვლინდა:  $1X10 + 2X11 + 3X9 = 48$  (უარყოფითი), II ქვეჯგუფში:  $1X16 + 2X22 + 3X13 = 99$  (სუსტი პოზიტიურობა) (დიაგრამა 3, სურ. 11).

დიაგრამა 3. პაციენტთა განაწილება II ჯგუფში

E კადჰერინის ექსპრესიის მიხედვით





**სურ. 11.** E კადჭერინის სუსტი პოზიტიურობა II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

E კადჭერინის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შესწავლამ უჩვენა, რომ I ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (5,7%), 27 შემთხვევაში (77,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 7 შემთხვევაში (20%) საშოდან სისხლდენა, 8 შემთხვევაში (22,9%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (8,6%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 5 შემთხვევაში (14,3%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 8 შემთხვევაში (22,9%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 2 შემთხვევაში (5,7%) სისხლმიღების ინვაზია. რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 8 პაციენტში (22,9%) და 2/3-ს 27 პაციენტში (77,1%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 26 პაციენტში (74,3%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 9 პაციენტში (25,7%) (ცხრილი 10).

ცხრილი 10. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები  
E კადჰერინის ექსპრესიის მიხედვით II ჯგუფის I ქვეჯგუფში

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

ცხრილი 11. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები  
E კადჰერინის ექსპრესიის მიხედვით II ჯგუფის II ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	II ქვეჯგუფი (n=9)
----------------------	----------------------

ოჯახური ისტორია		2
სიმსუქნე		8
საშოდან სისხლდენა		5
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება		3
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში		3
ასციტური სითხის გამოკვლევა		ნეგატ.
პარამეტრიუმში ინვაზია		1
რეციდივი		0
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში		2
სისხლმილების ინვაზია		0
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)		12
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)		1
მიომეტრიუმში ინვაზია	$< 1/3$	9
	$2/3$	0
	$> 2/3$	0

II ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (22,2%), 8 შემთხვევაში (88,9%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 5 შემთხვევაში (55,6%) საშოდან სისხლდენა, 3 შემთხვევაში (33,3%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 1 შემთხვევაში (11,1%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 2 შემთხვევაში (22,2%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 3 შემთხვევაში (33,3%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა  $1/3$ -ზე ნაკლებს 8 პაცი-



ენტში (88,9%) და 2/3-ს 1 პაციენტში (11,1%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 7 პაციენტში (77,8%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 2 პაციენტში (22,2%) (ცხრილი 11).

### 3.3.3. E კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები III ჯგუფში

III ჯგუფის (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის III ხარისხით) ყველა პაციენტი იყო E კადჰერინზე ნეგატიური (I ქვეჯგუფი), რომელთაგან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 6 შემთხვევაში (24%), 17 შემთხვევაში (68%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 8 შემთხვევაში (32%) საშოდან სისხლდენა, 12 შემთხვევაში (48%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 10 შემთხვევაში (40%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 13 შემთხვევაში (52%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 16 შემთხვევაში (64%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 9 შემთხვევაში (36%) სისხლმილების ინვაზია. 13 შემთხვევაში (52%) რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით მეტასტაზი გამოვლინდა 7 პაციენტში (28%). მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 2/3-ს 7 პაციენტში (28%) და 2/3-ზე მეტს 18 პაციენტში (72%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 12 პაციენტში (48%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 13 პაციენტში (52%) (ცხრილი 12).

ცხრილი 12. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

#### E კადჰერინის ექსპრესიის მიხედვით III ჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ქვეჯგუფი (n=25)
ოჯახური ისტორია	6
სიმსუქნე	17
საშოდან სისხლდენა	8

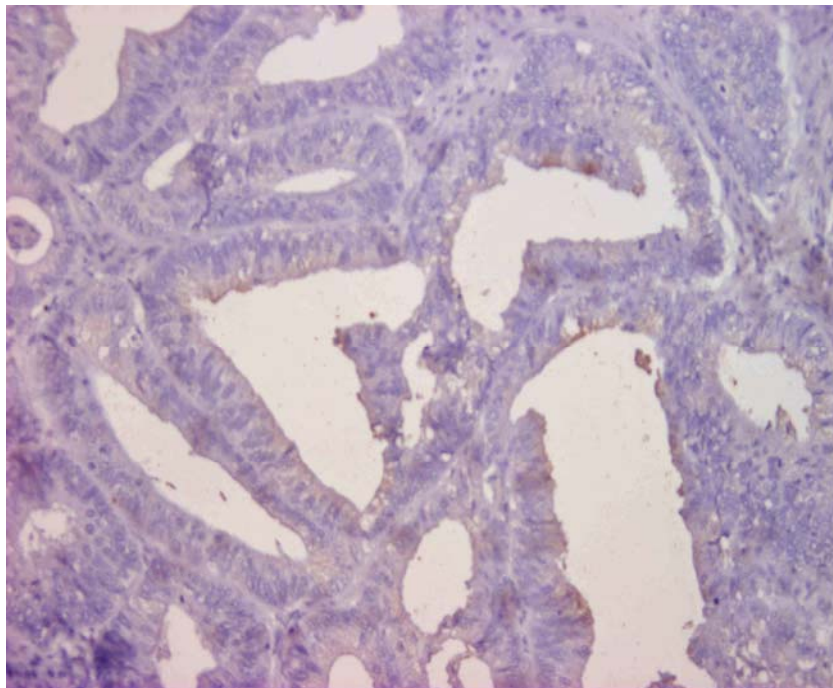
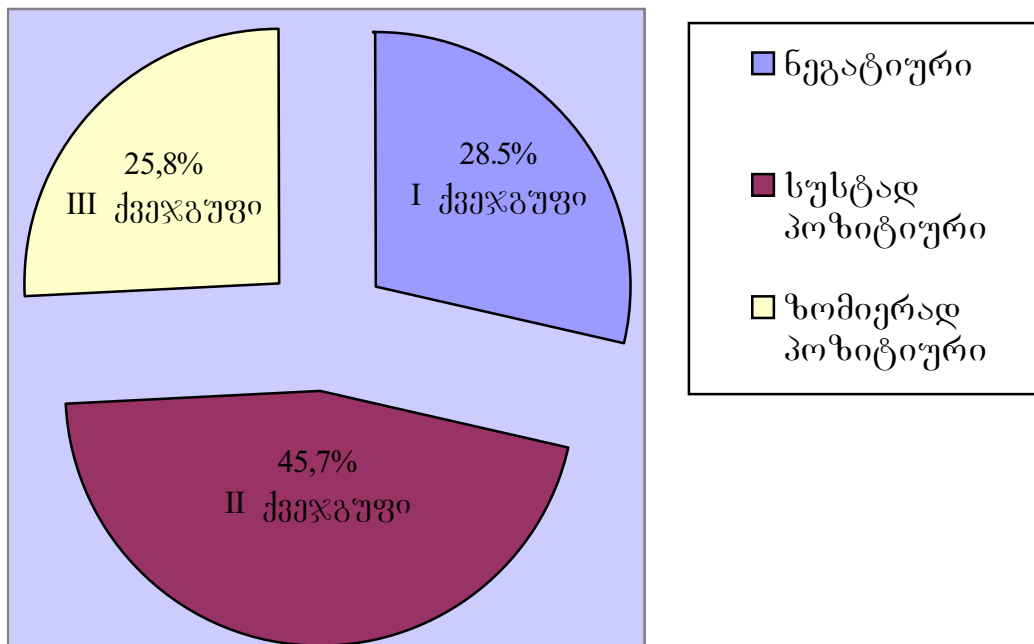
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება		12
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში		16
ასციტური სითხის გამოკვლევა		7
პარამეტრიუმში ინვაზია		10
რეციდივი		13
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში		9
სისხლმილების ინვაზია		8
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)		13
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)		12
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	0
	2/3	7
	>2/3	18

### 3.3.4. D კატეგორიის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები I ჯგუფში

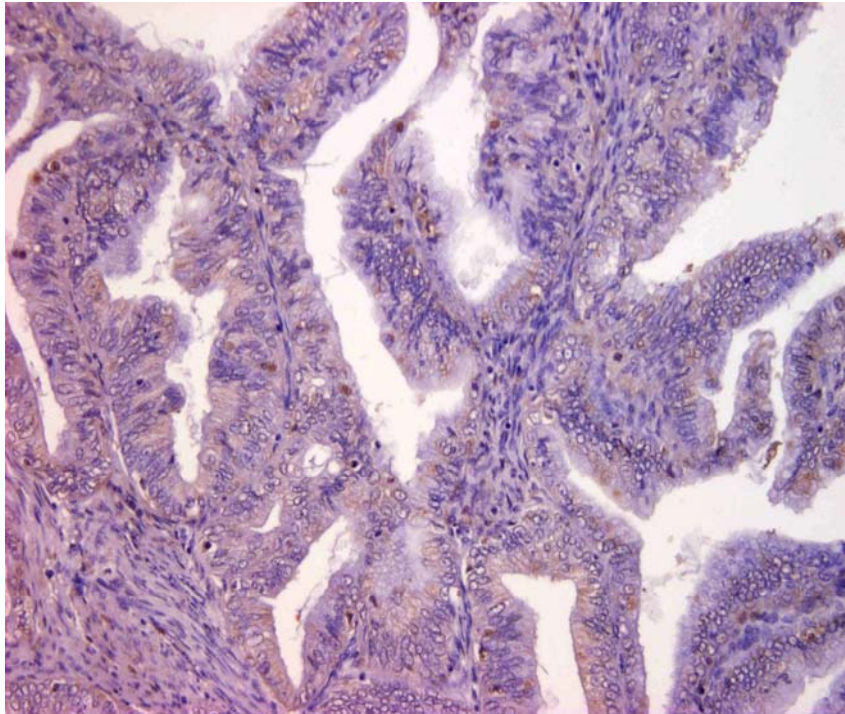
I ჯგუფის პაციენტებში D კატეგორიის ექსპრესია სტრომულ უჯრედებში არ აღინიშნებოდა. სიმსივნურ უჯრედებში D კატეგორიის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – D კატეგორიის ნეგატიურია (10 პაციენტი, 28,5%), II ქვეჯგუფი – D კატეგორიის სუსტად პოზიტიურია (16 პაციენტი, 45,7%), III ქვეჯგუფი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

ქვეჯგუფში:  $1 \times 27 + 2 \times 41 + 3 \times 25 = 184$  (ზომიერი პოზიტიურობა) (დიაგრამა 4, სურ. 12-13).

დიაგრამა 4. პაციენტთა განაწილება I ჯგუფში  
D კატეპსინის ექსპრესიის მიხედვით



სურ. 12 D კატექსინის სუსტი პოზიტიურობა I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.



სურ. 13 D კატექსინის ზომიერი პოზიტიურობა I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

ცხრილი 13. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

D კატექსინის ექსპრესიის მიხედვით I ჯგუფის I ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ქვეჯგუფი (n=10)
ოჯახური ისტორია	0
სიმსუქნე	7
საშოდან სისხლდენა	2
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	0
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	0

ასციტური სითხის გამოკვლევა		ნეგატ.
პარამეტრიუმში ინვაზია		0
რეციდივი		0
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში		0
სისხლმილების ინვაზია		0
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)		10
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)		0
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	10
	2/3	0
	>2/3	0

D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შესწავლამ უჩვენა, რომ I ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 7 პაციენტში (70%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 2 პაციენტში (10,5%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლებია (ცხრილი 13).

II ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 7 პაციენტში (77,8%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (33,3%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის გან-

მავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლებია (ცხრილი 14).

III ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 4 პაციენტში (57,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (42,9%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები (ცხრილი 15).

ცხრილი 14. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით I ჯგუფის II ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	II ქვეჯგუფი (n=16)
ოჯახური ისტორია	0
სიმსუქნე	7
საშოდან სისხლდენა	3
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	0
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	0
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.
პარამეტრიუმში ინვაზია	0
რეციდივი	0
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	0

სისხლმიღების ინვაზია		0
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)		9
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)		0
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	19
	2/3	0
	>2/3	0

ცხრილი 15. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები  
D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით I ჯგუფის III ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	III ქვეჯგუფი (n=9)
ოჯახური ისტორია	0
სიმსუქნე	4
საშოდან სისხლდენა	3
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	0
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	0
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.
პარამეტრიუმში ინვაზია	0
რეციდივი	0
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	0
სისხლმიღების ინვაზია	0
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	7
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	0

მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	7
	2/3	0
	>2/3	0

### 3.3.5. D კატეპსინის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები II ჯგუფში

II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში D კატეპსინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – D კატეპსინი ზომიერად პოზიტიურია (30 პაციენტი, 68,2%), II ქვეჯგუფი – D კატეპსინი ძლიერ პოზიტიურია (14 პაციენტი, 31,8%). D კატეპსინის პოზიტიურობის ხარისხის განსაზღვრისას I ქვეჯგუფში გამოვლინდა:  $1X25 + 2X76 + 3X29 = 188$  (ზომიერი პოზიტიურობა), II ქვეჯგუფში:  $1X16 + 2X42 + 3X45 = 235$  (ძლიერი პოზიტიურობა). II ქვეჯგუფის 10 პაციენტში (71,4%) გამოვლინდა D კატეპსინის ექსპრესია სტრომულ უჯრედებშიც, მათ შორის, სუსტი ექსპრესიით 6 შემთხვევაში (60%), ხოლო ზომიერი ექსპრესიით 4 შემთხვევაში (40%) (დიაგრამა 5, სურ. 14-16).

D კატეპსინის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შესწავლამ უჩვენა, რომ I ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (6,7%), 25 შემთხვევაში (83,3%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 7 შემთხვევაში (20%) საშოდან სისხლდენა, 3 შემთხვევაში (10%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (10%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 1 შემთხვევაში (3,3%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 3 შემთხვევაში (10%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს ყველა პაციენტში. ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო



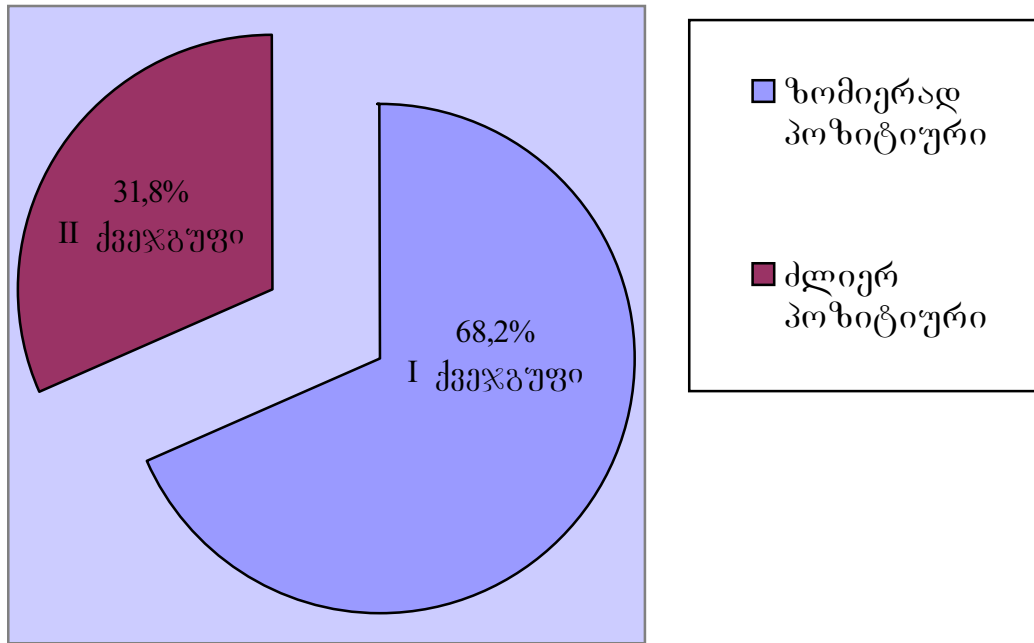
35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 23 პაციენტში (76,7%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 7 პაციენტში (22,3%) (ცხრილი 16).

ცხრილი 16. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები  
D კატეგსინის ექსპრესიის მიხედვით II ჯგუფის I ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ქვეჯგუფი (n=30)	
ოჯახური ისტორია	2	
სიმსუქნე	25	
საშოდან სისხლდენა	7	
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	3	
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	3	
ასციტური სითხის გამოკვლევა	ნეგატ.	
პარამეტრიუმში ინვაზია	1	
რეციდივი	0	
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	2	
სისხლმილების ინვაზია	0	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	23	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	7	
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	30
	2/3	0
	>2/3	0

დიაგრამა 5. პაციენტთა განაწილება II ჯგუფში

D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით

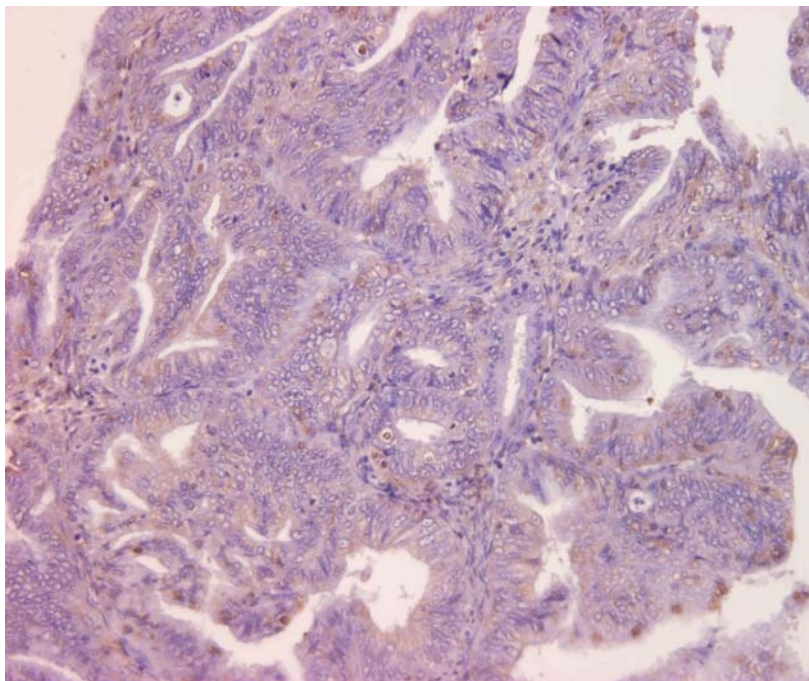


II ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (14,3%), 10 შემთხვევაში (7,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 6 შემთხვევაში (42,9%) საშოდან სისხლდენა, 8 შემთხვევაში (57,1%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (21,4%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 5 შემთხვევაში (35,7%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 8 შემთხვევაში (67,1%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. სისხლმილეების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 4 პაციენტში (28,6%) და 2/3-ს 10 პაციენტში (71,4%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 11 პაციენტში (78,6%) და 3 ერთ/მლ-ზე მეტი 2 პაციენტში (21,4%) (ცხრილი 17).

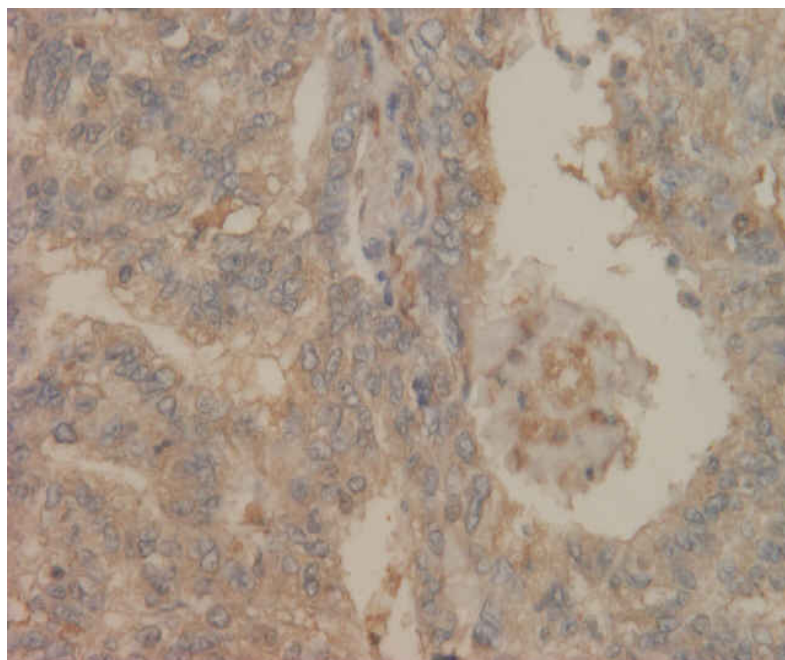
ცხრილი 17. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები

D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით II ჯგუფის II ქვეჯგუფში

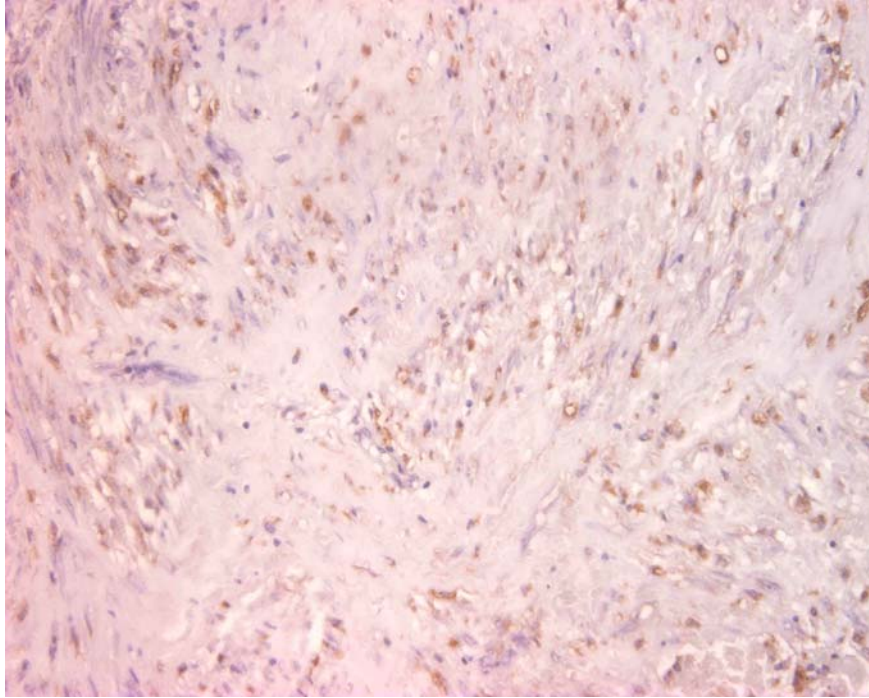
პროგნოზული ფაქტორები	II კვირგული (n=14)	
ოჯახური ისტორია		2
სიმსუქნე		10
საშოდან სისხლდენა		6
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება		8
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში		8
ასციტური სითხის გამოკვლევა		ნეგატ.
პარამეტრიუმში ინვაზია		3
რეციდივი		0
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში		5
სისხლმილების ინვაზია		2
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)		11
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)		3
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	4
	2/3	10
	>2/3	0



**სურ. 14** D კატექსინის ზომიერი პოზიტიურობა II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქემია, LSAB, DAB, X400.



**სურ. 15** D კატექსინის ძლიერი პოზიტიურობა II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქემია, LSAB, DAB, X400.



**სურ. 16** D კატეპსინის პოზიტიურობა სტრომულ უჯრედებში II ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

### **3.3.6. D კატეპსინის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგები III ჯგუფში**

III ჯგუფის ყველა პაციენტში სიმსივნურ უჯრედებში გამოვლინდა D კატეპსინის ძლიერი პოზიტიურობა (I ქვეჯგუფი). ამ ჯგუფში სტრომულ უჯრედებში D კატეპსინის ექსპრესიის განსაზღვრა შეუძლებელი იყო სიმსივნის სოლიდური ზრდის გამო (სურ. 17).

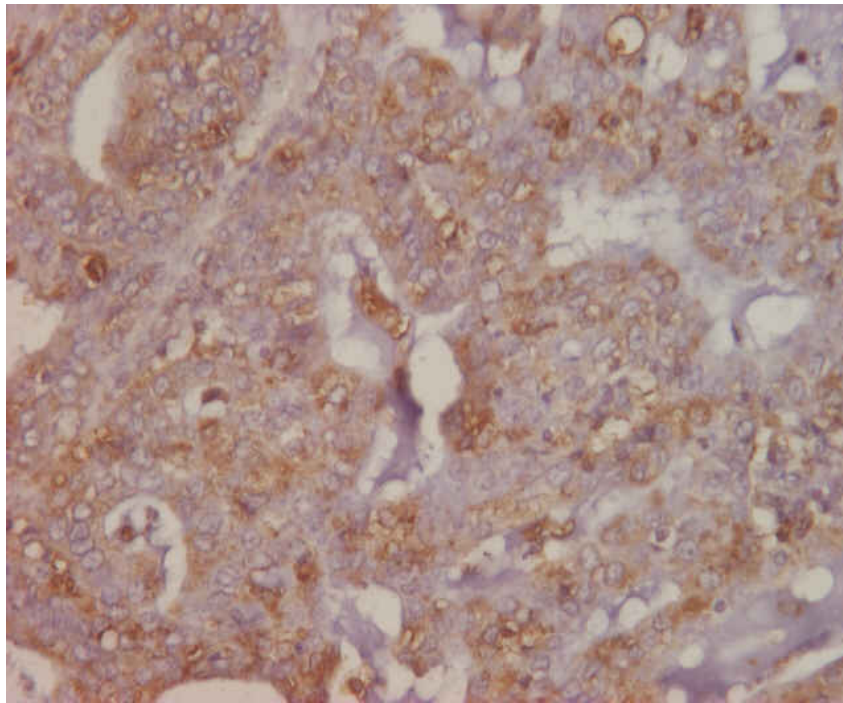
აღნიშნული პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 6 შემთხვევაში (24%), 17 შემთხვევაში (68%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 8 შემთხვევაში (32%) საშოდან სისხლდენა, 12 შემთხვევაში (48%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 10 შემთხვევაში (40%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 13 შემთხვევაში (52%) მე-

ტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 16 შემთხვევაში (64%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 9 შემთხვევაში (36%) სისხლმილების ინვაზია.

ცხრილი 18. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორები  
D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით III ჯგუფის I ქვეჯგუფში

პროგნოზული ფაქტორები	I ჯგუფი (n=25)	
ოჯახური ისტორია	6	
სიმსუქნე	17	
საშოდან სისხლდენა	8	
საშვილოსნოს ყელის დაზიანება	12	
მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში	16	
ასციტური სითხის გამოკვლევა	7	
პარამეტრიუმში ინვაზია	10	
რეციდივი	13	
მეტასტაზი საშვ. დანამატებში	9	
სისხლმილების ინვაზია	8	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\leq 35$ ერთ/მლ)	13	
CA125 ოპერაციის წინ ( $\geq 35$ ერთ/მლ)	12	
მიომეტრიუმში ინვაზია	<1/3	0
	2/3	7
	>2/3	18

13 შემთხვევაში (52%) რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით მეტასტაზი გამოვლინდა 7 პაციენტში (28%). მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 2/3-ს 7 პაციენტში (28%) და 2/3-ზე მეტს 18 პაციენტში (72%). ოპერაციის წინ ჩA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 12 პაციენტში (48%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 13 პაციენტში (52%) (ცხრილი 18).



**სურ. 17** D კატეპსინის ძლიერი პოზიტიურობა III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს, იმუნოჰისტოქიმია, LSAB, DAB, X400.

### **3.3.6. E კადჰერინის და D კატეპსინის თანაექსპრესია**

I ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: E კადჰერინი ნეგატიური იყო 7 პაციენტში (I ქვეჯგუფი), სუსტად პოზიტიური 9 პაციენტში (II ქვეჯგუფი) და ზომიერად პოზიტიური 19 პაციენტში (III ქვეჯგუფი). მათ შორის I ქვეჯგუფის ყველა პაციენტი ზომიერად პოზიტიური იყო D კატეპსინზე, II ქვეჯგუფის 2 პაციენტი იყო ზომიერად პო-

ზიტიური, ხოლო 7 პაციენტი სუსტად პოზიტიური D კატეჰსინზე, III ქვეჯგუფში 10 პაციენტი იყო ნეგატიური, ხოლო 9 პაციენტი სუსტად პოზიტიური D კატეჰსინზე (ცხრილი 19).

ცხრილი 19. E კადჰერინის და D კატეჰსინის  
თანაექსპრესია I ჯგუფში

ექსპრესია	E კადჰერინი	D კატეჰსინი
ნეგატიურია	7	7 ზომიერად პოზიტიური
სუსტად პოზიტიურია	9	2 ზომიერად პოზიტიური 7 სუსტად პოზიტიური
ზომიერად პოზიტიურია	19	10 ნეგატიური 9 სუსტად პოზიტიური

II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: E კადჰერინი ნეგატიური იყო 35 პაციენტში (I ქვეჯგუფი) და სუსტად პოზიტიური 9 პაციენტში (II ქვეჯგუფი). მათ შორის I ქვეჯგუფის 14 პაციენტი იყო ძლიერ პოზიტიური, ხოლო 21 პაციენტი ზომიერად პოზიტიური D კატეჰსინზე. II ქვეჯგუფის ყველა პაციენტი ზომიერად პოზიტიური იყო D კატეჰსინზე (ცხრილი 20).

ცხრილი 20. E კადჰერინის და D კატეჰსინის  
თანაექსპრესია II ჯგუფში

ექსპრესია	E კადჰერინი	D კატეჰსინი



ნეგატიურია	35	14 ძლიერ პოზიტიური 21 ზომიერად პოზიტიური
სუსტად პოზიტიურია	9	9 ზომიერად პოზიტიური

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

#### IV თავი

#### საკუთარი გამოკვლევის შედეგების განსჯა

#### 4.1. კლინიკური გამოკვლევის შედეგების განსჯა

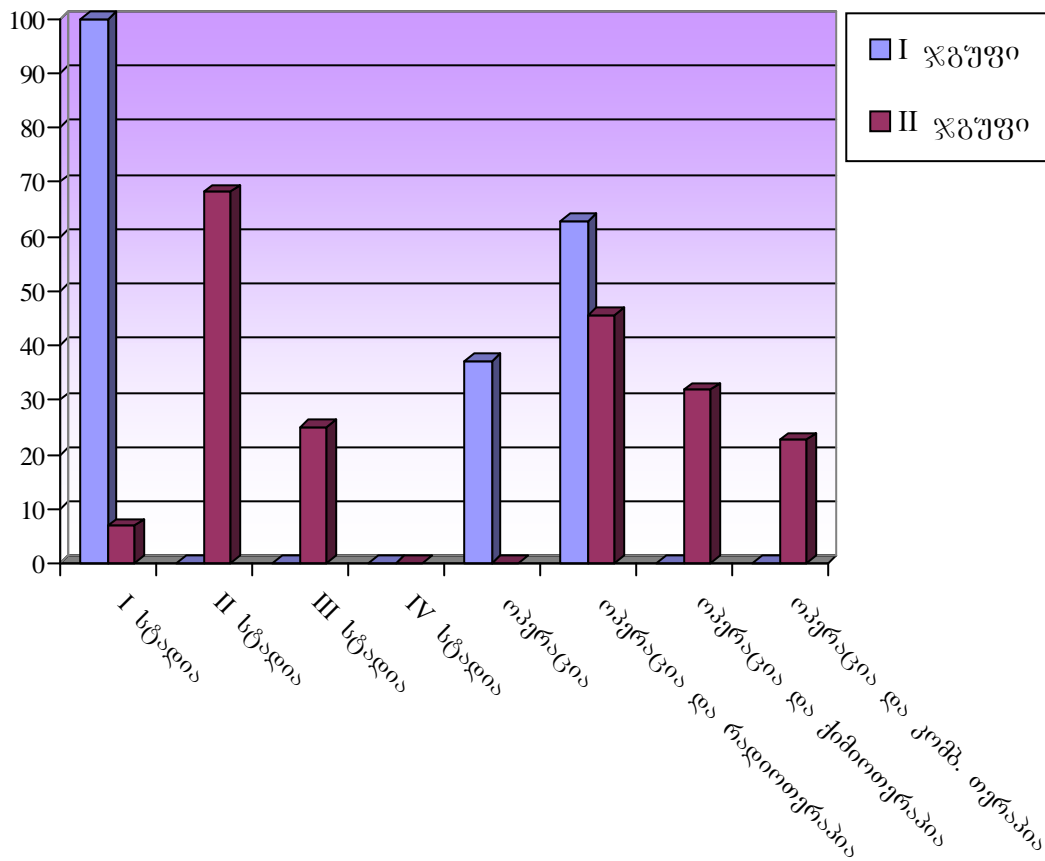
#### 4.1.1. I და II ჯგუფის კლინიკური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

I (35 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის I ხარისხით) და II (44 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის II ხარისხით) ჯგუფების კლინიკური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი უჩვენებს, რომ I ჯგუფის ყველა პაციენტი იმყოფება I კლინიკურ სტადიაზე, მათგან 13-ს (37,1%) ჩაუტარდა მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა, 22 პაციენტს (62,9%) კი ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია. II ჯგუფის შემთხვევათა 6,8%-ში აღინიშნებოდა I კლინიკური სტადია, 68,2%-ში II კლინიკური სტადია,

ხოლო 25%-ში III კლინიკური სტადია. მათ შორის პაციენტთა 45,5%-ს ჩატარდა ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია, 31,8%-ს ქირურგიული მკურნალობა და ქიმიოთერაპია, ხოლო 22,7%-ს კი ქირურგიული მკურნალობა და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია (დიაგრამა 6).

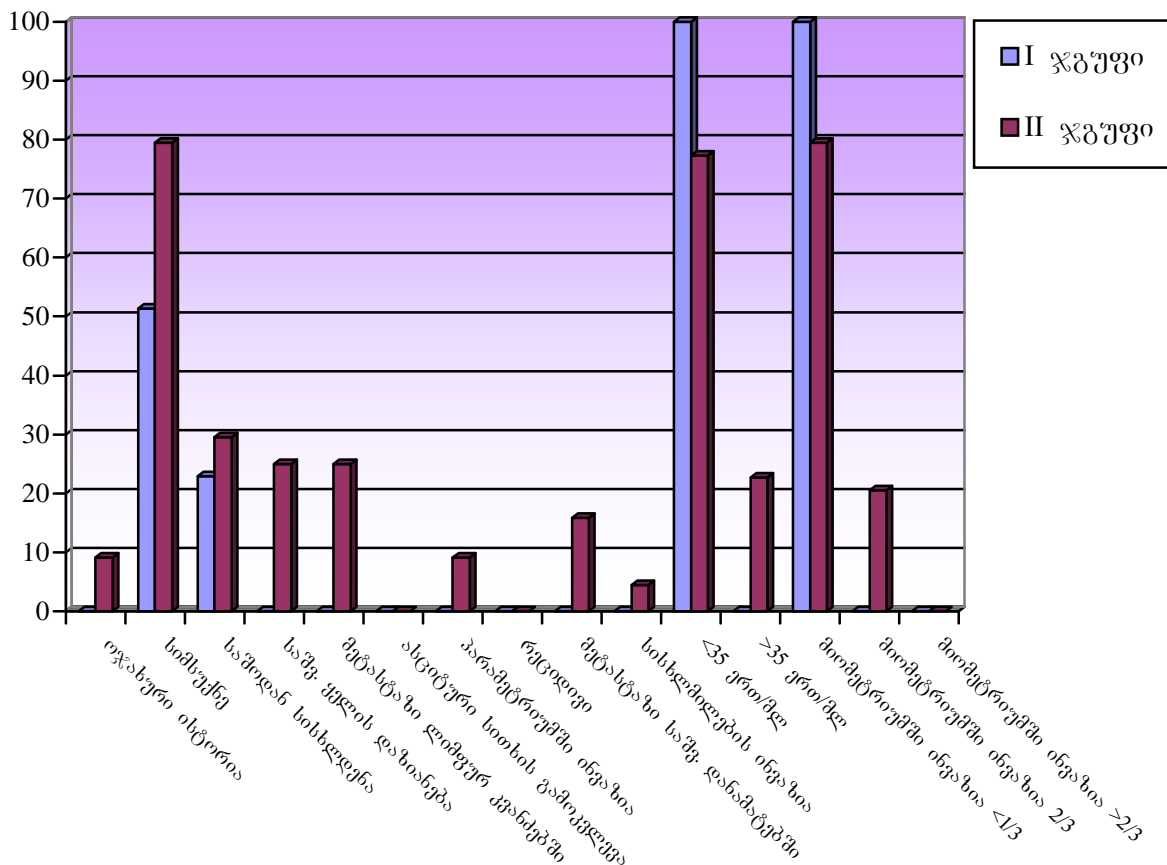
I და II ჯგუფების კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარებითი ანალიზი უჩვენებს, რომ I ჯგუფის პაციენტებში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, ხოლო II ჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის

დიაგრამა 6. I და II ჯგუფის მკურნალობის მეთოდების და კლინიკური სტადიების შედარება



ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 9,1%-ში. II ჯგუფში სიმსუქნე 1,5-ჯერ ხშირია, საშოდან სისხლდენა 1,3-ჯერ ხშირია ( $p<0,05$ ), ვიდრე I ჯგუფში. I ჯგუფში საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, ასციტი არ აღინიშნება არც ერთ პაციენტში, II ჯგუფში კი საშვილოსნოს ყელის დაზიანება ვლინდება შემთხვევათა 25%-ში, პარამეტრიუმის ინვაზია 9,1%-ში, მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში 15,9%-ში, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში 25%-ში, სისხლმილების ინვაზია 4,5%-ში. I ჯგუფში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს ყველა პაციენტში, II ჯგუფში 1/3-ზე ნაკლებს შემთხვევათა 79,5%-ში და 2/3-ს 20,5%-ში. I ჯგუფში ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები ყველა პაციენტში, II ჯგუფში CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები პაციენტთა 77,3%-ში და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 22,7%-ში. რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში არც ერთ ჯგუფში (დიაგრამა 7).

დიაგრამა 7. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული  
ფაქტორების შედარება I და II ჯგუფებში



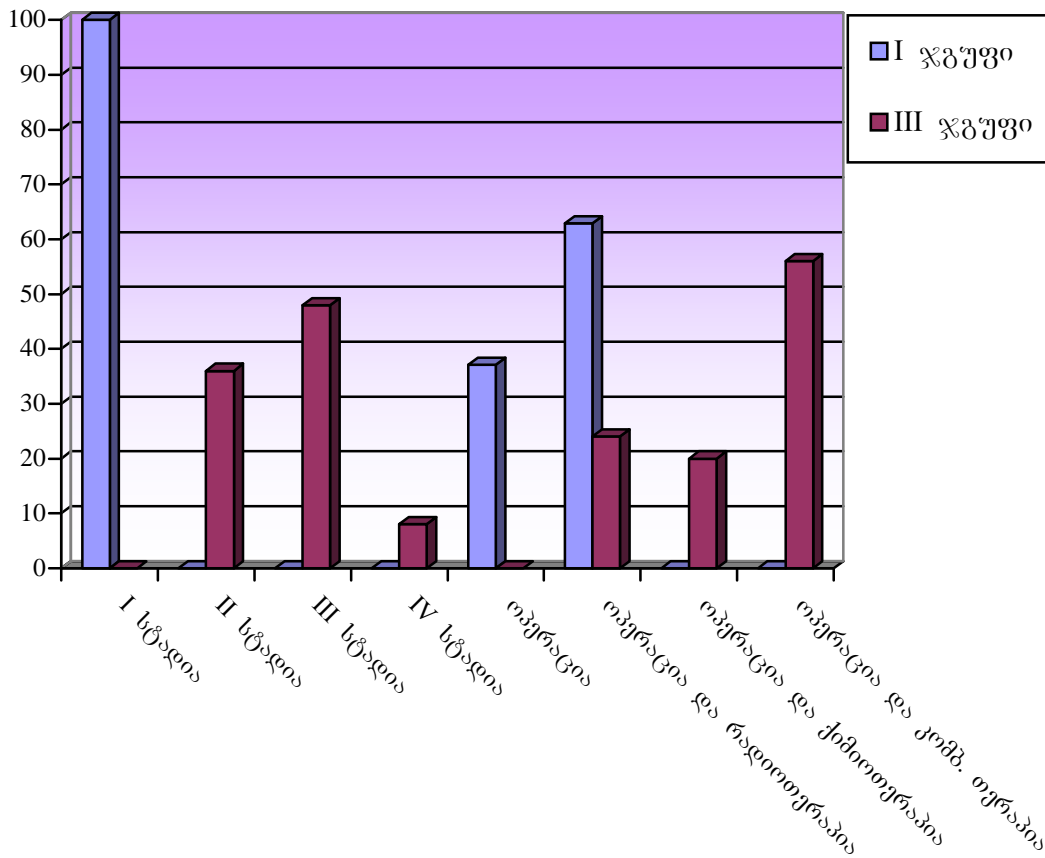
#### 4.1.2. I და III ჯგუფის კლინიკური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

I (35 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის I ხარისხით) და III (25 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის III ხარისხით) ჯგუფების კლინიკური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი უჩვენებს, რომ I ჯგუფის ყველა პაციენტი იმყოფება I კლინიკურ სტადიაზე, მათგან 13-ს (37,1%) ჩატარდა მხოლოდ ქირურგიული მკურნალობა, 22 პაციენტს (62,9%) კი ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია. III ჯგუფის შემთხვევათა 36%-ში აღინიშნებოდა II კლინიკური სტადია, 48%-ში III კლინიკური სტადია, ხოლო 8%-ში IV კლინიკური სტადია. მათ შორის პაციენტთა 24%-ს ჩატარდა ქირურგიული

მკურნალობა და რადიოთერაპია, 20%-ს ქირურგიული მკურნალობა და ქიმიოთერაპია, ხოლო 56%-ს კი ქირურგიული მკურნალობა და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია (დიაგრამა 8).

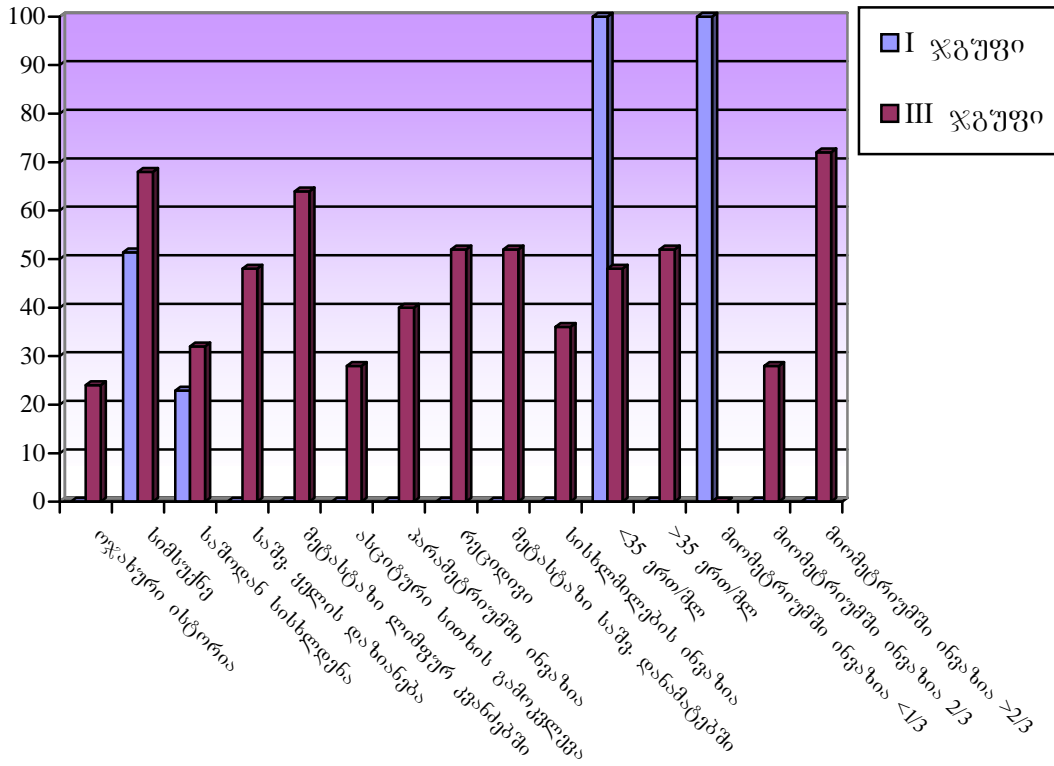
I და III ჯგუფების კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარებითი ანალიზი უჩვენებს, რომ I ჯგუფის პაციენტებში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, ხოლო III ჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 24%-ში. III ჯგუფში სიმსუქნე 1,3-ჯერ ხშირია, საშოდან სისხლდენა 1,4-ჯერ ხშირია ( $p < 0,05$ ), ვიდრე I ჯგუფში. I ჯგუფში საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, ასციტი, რეციდივი

დიაგრამა 8. I და III ჯგუფის მკურნალობის  
მეთოდების და კლინიკური სტადიების შედარება



ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში არ აღინიშნება არც ერთ პაციენტში, III ჯგუფში კი საშვილოსნოს ყელის დაზიანება ვლინდება შემთხვევათა 48%-ში, პარამეტრიუმის ინვაზია 40%-ში, მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში 52%-ში, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში 64%-ში, სისხლმილების ინვაზია 36%-ში, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში 52%-ში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით მეტასტაზი გამოვლინდა პაციენტთა 28%-ში. I ჯგუფში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს ყველა პაციენტში, III ჯგუფში 2/3-ს შემთხვევათა 28%-ში და 2/3-ზე მეტს 72%-ში. I ჯგუფში ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები ყველა პაციენტში, III ჯგუფში CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები პაციენტთა 48%-ში და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 52%-ში (დიაგრამა 9).

დიაგრამა 9. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარება I და III ჯგუფებში



#### 4.1.3. II და III ჯგუფის კლინიკური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

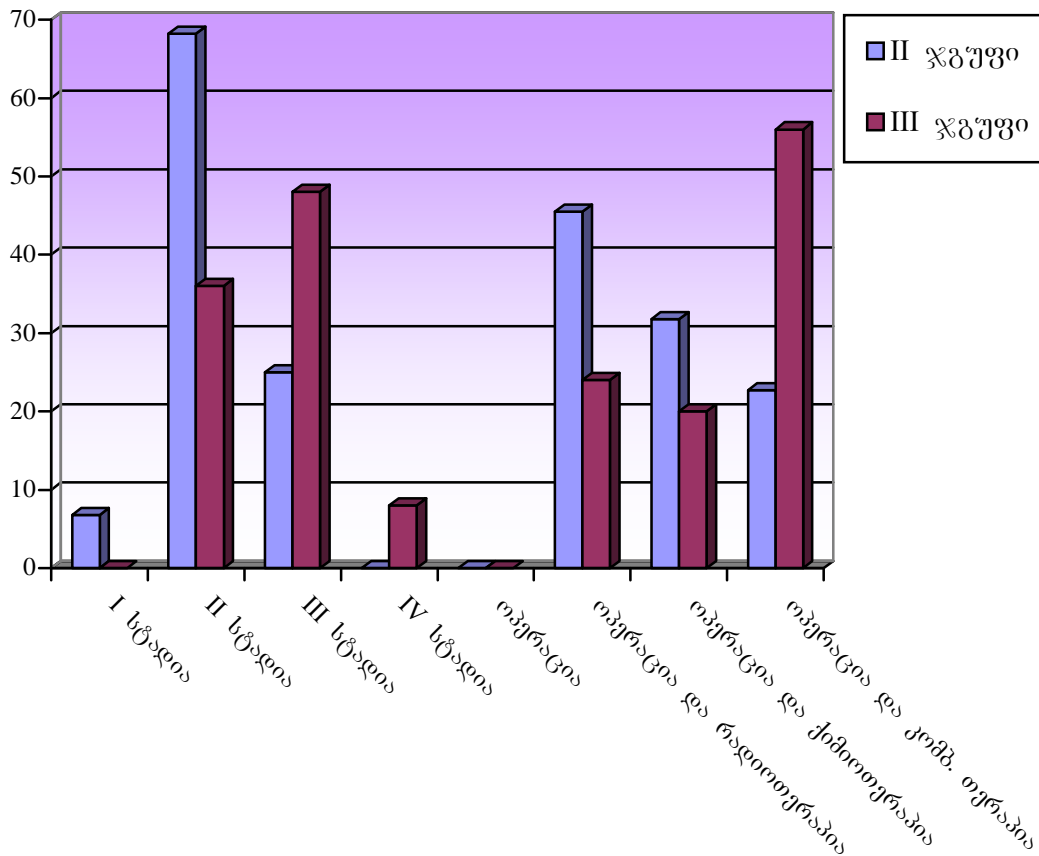
II (44 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის II ხარისხით) და III (25 პაციენტი ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის ავთვისებიანობის III ხარისხით) ჯგუფების კლინიკური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი უჩვენებს, რომ II ჯგუფის შემთხვევათა 6,8%–ში აღინიშნებოდა I კლინიკური სტადია, 68,2%–ში II კლინიკური სტადია, ხოლო 25%–ში III კლინიკური სტადია.

მათ შორის პაციენტთა 45,5%-ს ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია, 31,8%-ს ქირურგიული მკურნალობა და ქიმიოთერაპია, ხოლო 22,7%-ს კი ქირურგიული მკურნალობა და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია. III ჯგუფის შემთხვევათა 36%-ში აღინიშნებოდა II კლინიკური სტადია, 48%-ში III კლინიკური სტადია, ხოლო 8%-ში IV კლინიკური სტადია. მათ შორის პაციენტთა 24%-ს ჩაუტარდა ქირურგიული მკურნალობა და რადიოთერაპია, 20%-ს ქირურგიული მკურნალობა და ქიმიოთერაპია, ხოლო 56%-ს ქირურგიული მკურნალობა და სხვადასხვა თერაპიის კომბინაცია (დიაგრამა 10).

II და III ჯგუფების კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარებითი ანალიზი უჩვენებს, რომ III ჯგუფის პაციენტებში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორიის სიხშირე 2,6-ჯერ მეტია ( $p < 0,05$ ), სიმსუქნის და საშოდან სისხლდენის სიხშირე სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ( $p > 0,05$ ), საშვილოსნოს ყელის დაზიანების სიხშირე 1,9-ჯერ ხშირია ( $p < 0,05$ ), პარამეტრიუმის ინვაზია 4,1-ჯერ ხშირია ( $p < 0,05$ ), საშვილოსნოს დანამატებში მეტას-

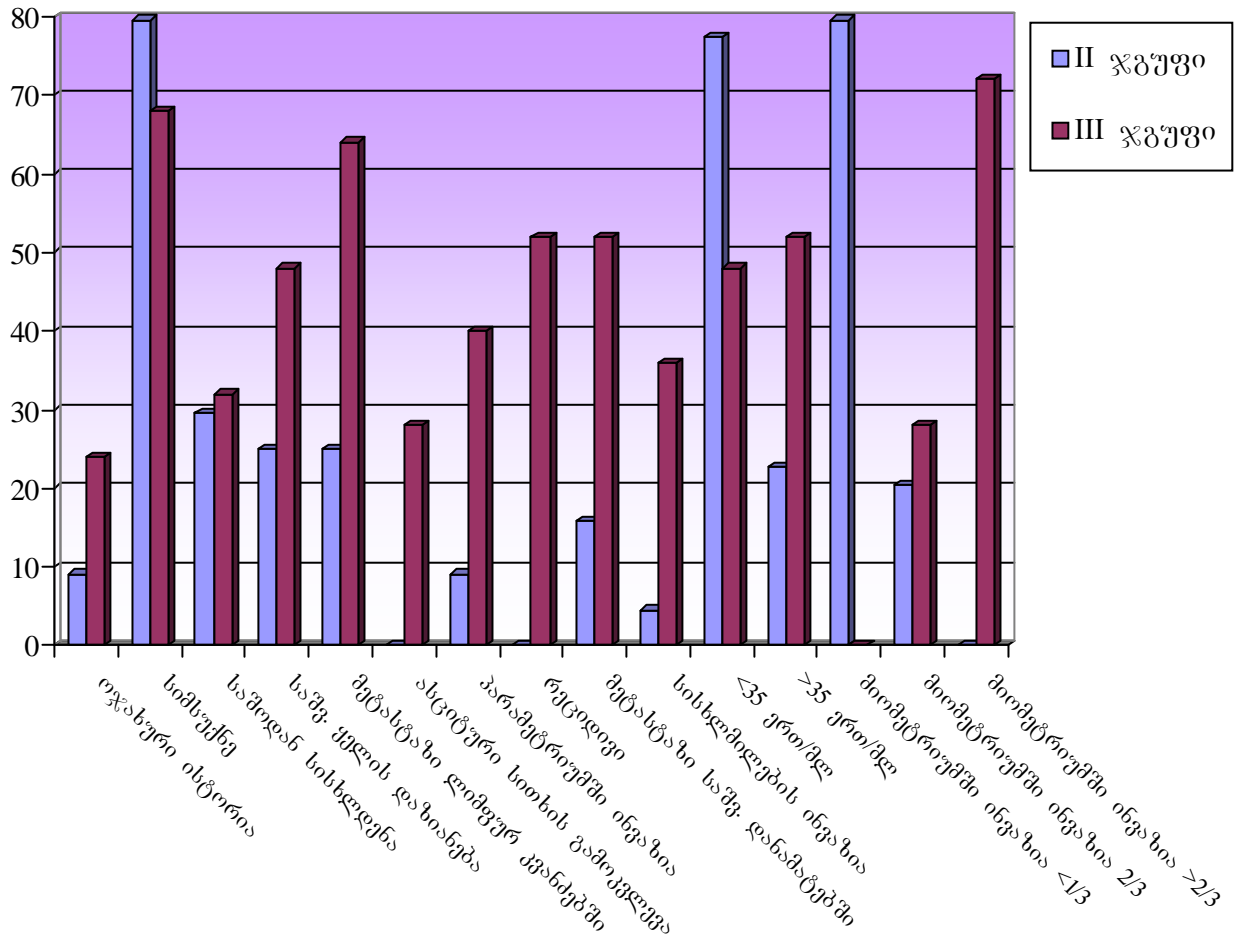
დიაგრამა 10. II და III ჯგუფის მკურნალობის  
მეთოდების და კლინიკური სტადიების შედარება





ტაზის არსებობა 3,3-ჯერ ხშირია ( $p<0,05$ ), ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის არსებობა 2,6-ჯერ ხშირია ( $p<0,05$ ), სისხლმილების ინვაზია 11,6-ჯერ ხშირია ( $p<0,05$ ), ვიდრე II ჯგუფში. რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში არ აღინიშნებოდა II ჯგუფის არც ერთ პაციენტში, მაგრამ გამოვლინდა III ჯგუფის შემთხვევათა 52%-ში. ასციტი არ აღინიშნებოდა II ჯგუფის არც ერთ პაციენტში, ხოლო III ჯგუფის პაციენტთა 28%-ში ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით გამოვლინდა მეტასტაზი. II ჯგუფის პაციენტთა 79%-ში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს, 9,1%-ში კი 2/3-ს, ხოლო III ჯგუფში მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 2/3-ს პაციენტთა 28%-ში და 2/3-ზე მეტს 72%-ში. II ჯგუფში ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები პაციენტთა 77,3%-ში და 35 ერთ/მლ-ზე მეტს 22,7%-ში, III ჯგუფში 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლებს პაციენტთა 48%-ში და 35 ერთ/მლ-ზე მეტს 52%-ში (დიაგრამა 11).

დიაგრამა 11. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარება II და III ჯგუფებში



#### 4.2. იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების განსჯა

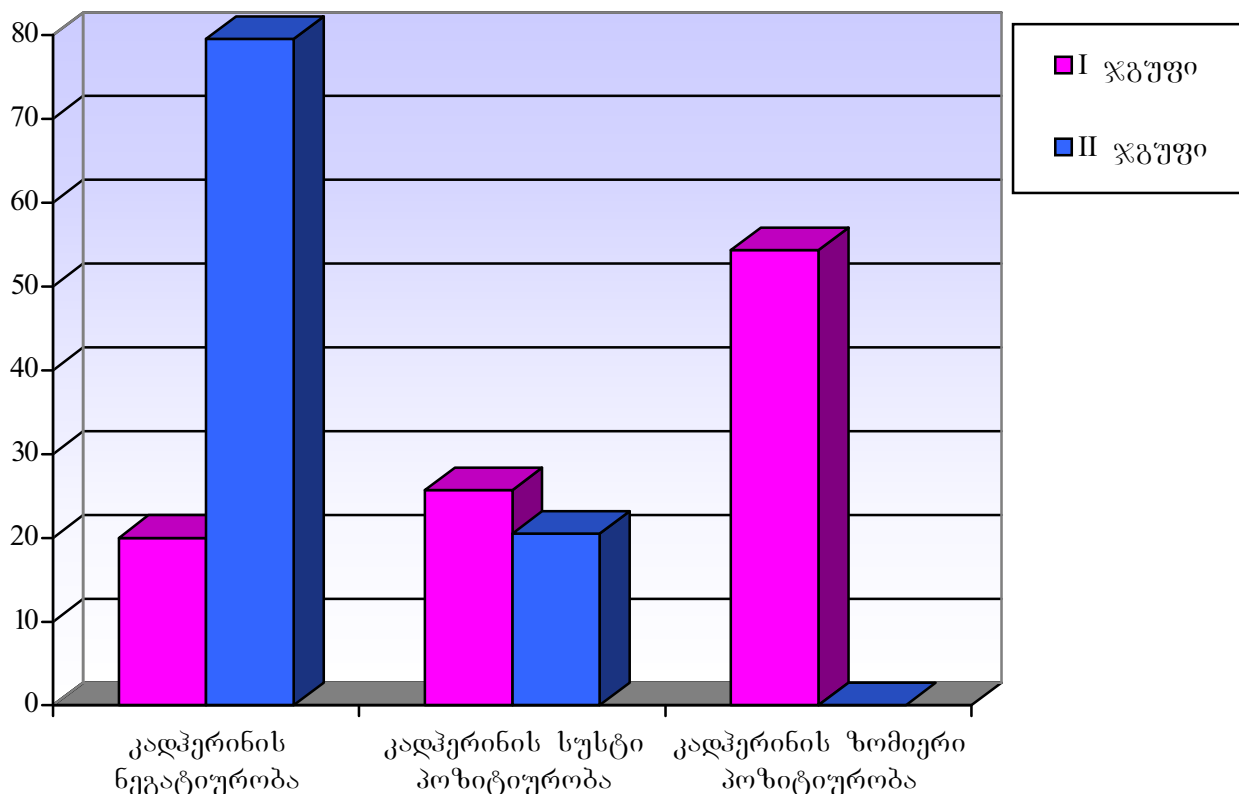
##### 4.2.1. E კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის

შედეგების შედარებითი ანალიზი ჯგუფებს შორის

I (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის I ხარისხით) და II (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის II ხარისხით) ჯგუფის პაციენტების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა, რომ I ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – E კადჰერინი ნეგატიურია (7 პაციენტი, 20%), II ქვეჯგუფი – E კადჰერინი სუსტად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 25.7%), III ქვეჯგუფი – E კადჰერინი ზომიერად პოზიტიურია (19 პაციენტი, 54.3%). II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – E კადჰერინი ნეგატიურია (35 პაციენტი, 79,5%), II ქვეჯგუფი – E კადჰერინი სუსტად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 20,5%) (დიაგრამა 12).

E კადჰერინის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარებითმა ანალიზმა უჩვენა, რომ I ჯგუფის I ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 4 პაციენტში (57,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (42,9%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან

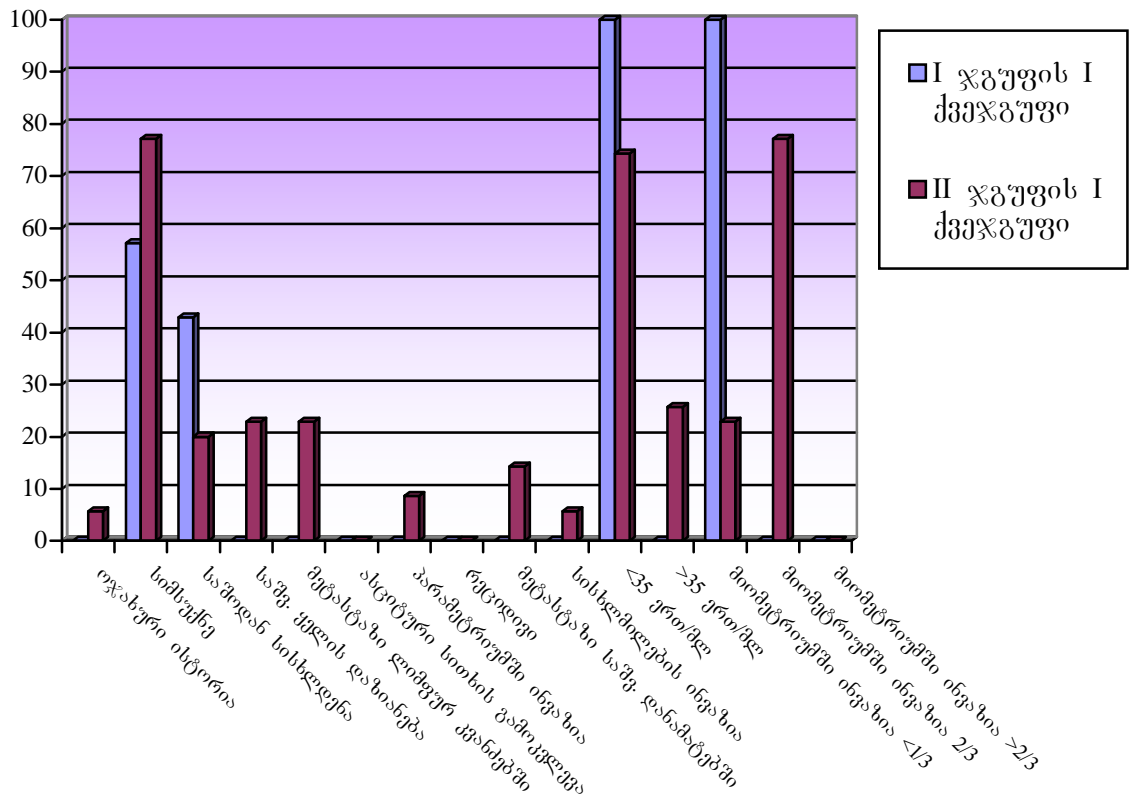
დიაგრამა 12. E კადჰერინის ექსპრესია I და II ჯგუფებში



2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები. II ჯგუფის I ქვეჯგუფის პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (5,7%), 27 შემთხვევაში (77,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 7 შემთხვევაში (20%) საშოდან სისხლდენა, 8 შემთხვევაში (22,9%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (8,6%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 5 შემთხვევაში (14,3%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 8 შემთხვევაში (22,9%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 2 შემთხვევაში (5,7%) სისხლმილების ინვაზია. რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 8 პაციენტში (22,9%) და 2/3-ს 27 პაციენტში (77,1%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სის-

ხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 26 პაციენტში (74,3%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 9 პაციენტში (25,7%) (დიაგრამა 13).

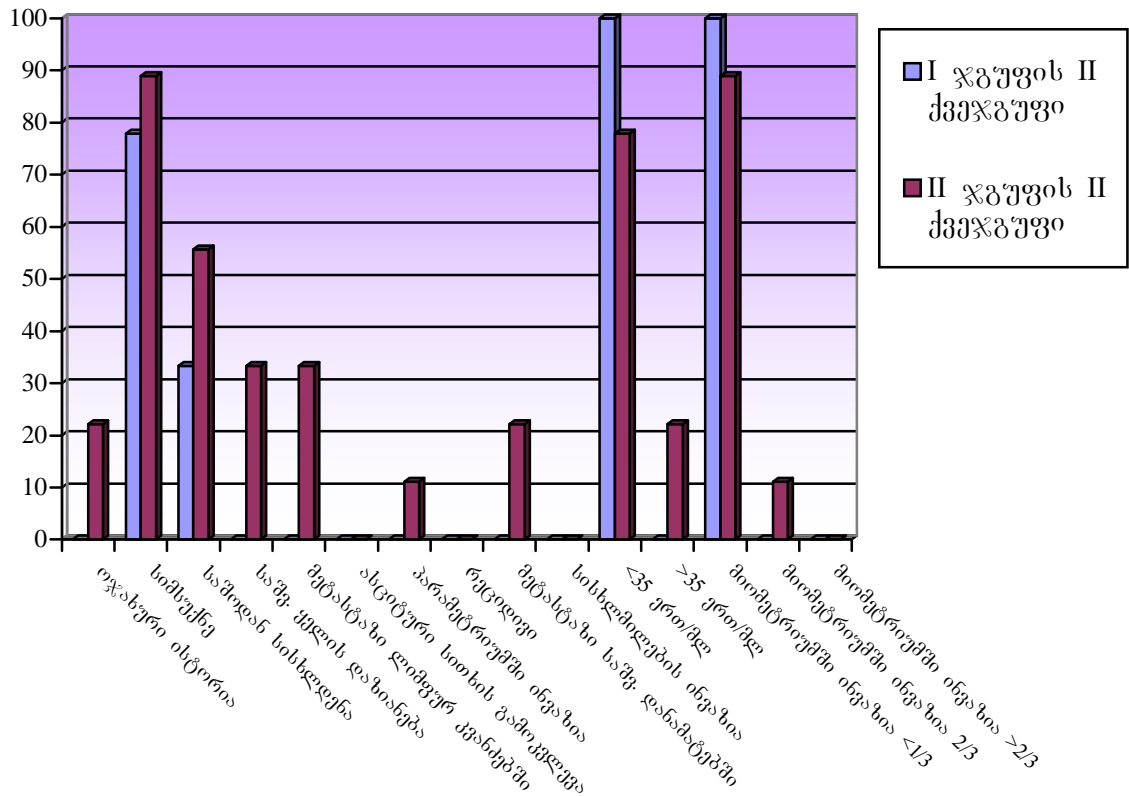
დიაგრამა 13. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარება I და II ჯგუფების I ქვეჯგუფებში



I ჯგუფის II ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 7 პაციენტში (77,8%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (33,3%) საშუალო სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმდობის ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიო-

მეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს, ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები. II ჯგუფის II ქვეჯგუფის

დიაგრამა 14. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარება I და II ჯგუფების II ქვეჯგუფებში



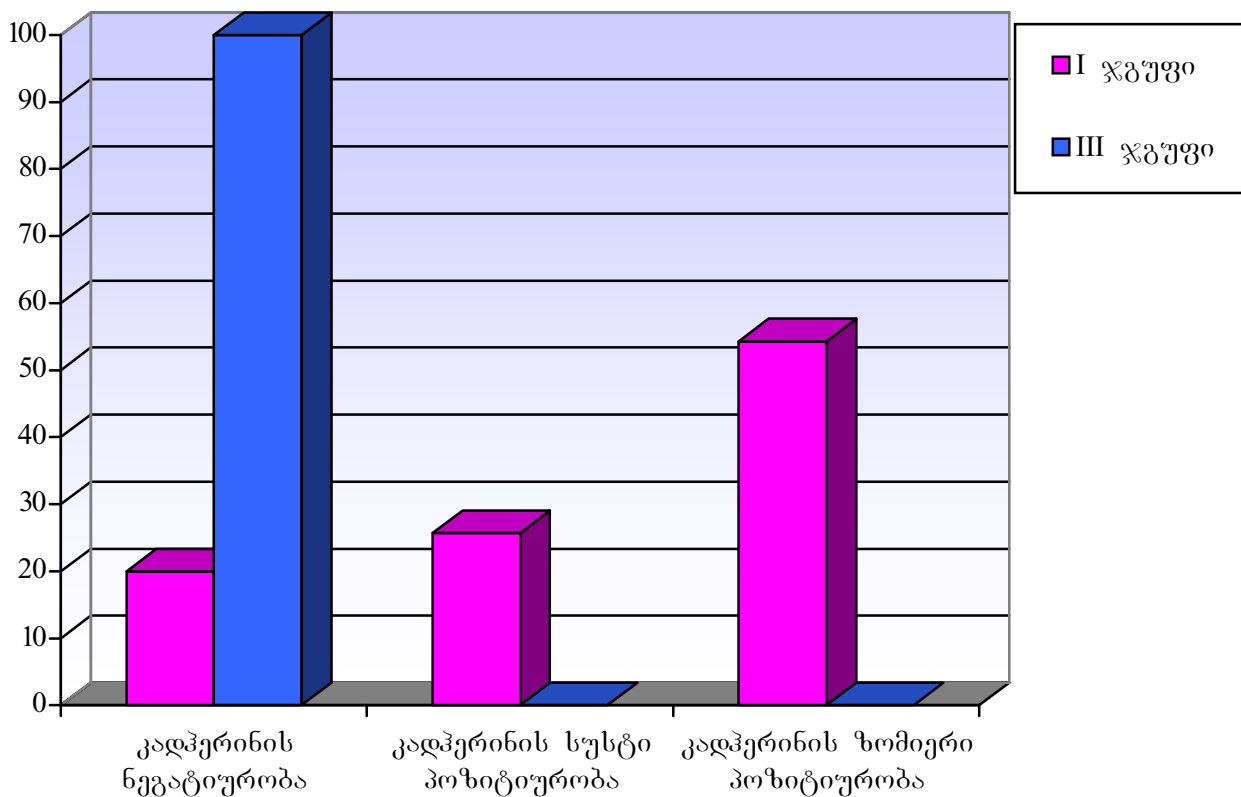
პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (22,2%), 8 შემთხვევაში (88,9%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 5 შემთხვევაში (55,6%) საშვილადან სისხლდენა, 3 შემთხვევაში (33,3%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 1 შემთხვევაში (11,1%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 2 შემთხვევაში (22,2%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 3 შემთხვევაში (33,3%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. სისხლძარღვების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 8 პაციენტში (88,9%) და 2/3-ს 1 პაციენტში (11,1%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35

ერთ/მლ-ზე ნაკლები 7 პაციენტში (77,8%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 2 პაციენტში (22,2%).(დიაგრამა 14).

I ჯგუფის III ქვეჯგუფის არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 8 პაციენტში (42,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 2 პაციენტში (10,5%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს, ყველა პაციენტში ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები. II ჯგუფში E კადჭერინის ზომიერი პოზიტიურობა არ აღინიშნებოდა.

I (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის I ხარისხით) და III (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის III ხარისხით) ჯგუფის პაციენტების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა, რომ I ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჭერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – E კადჭერინი ნეგატიურია (7 პაციენტი, 20%), II ქვეჯგუფი – E კადჭერინი სუსტად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 25.7%), III ქვეჯგუფი – E კადჭერინი ზომიერად პოზიტიურია (19 პაციენტი, 54.3%) (დიაგრამა 15). III ჯგუფის ყველა პაციენტი იყო E კადჭერინზე ნეგატიური.

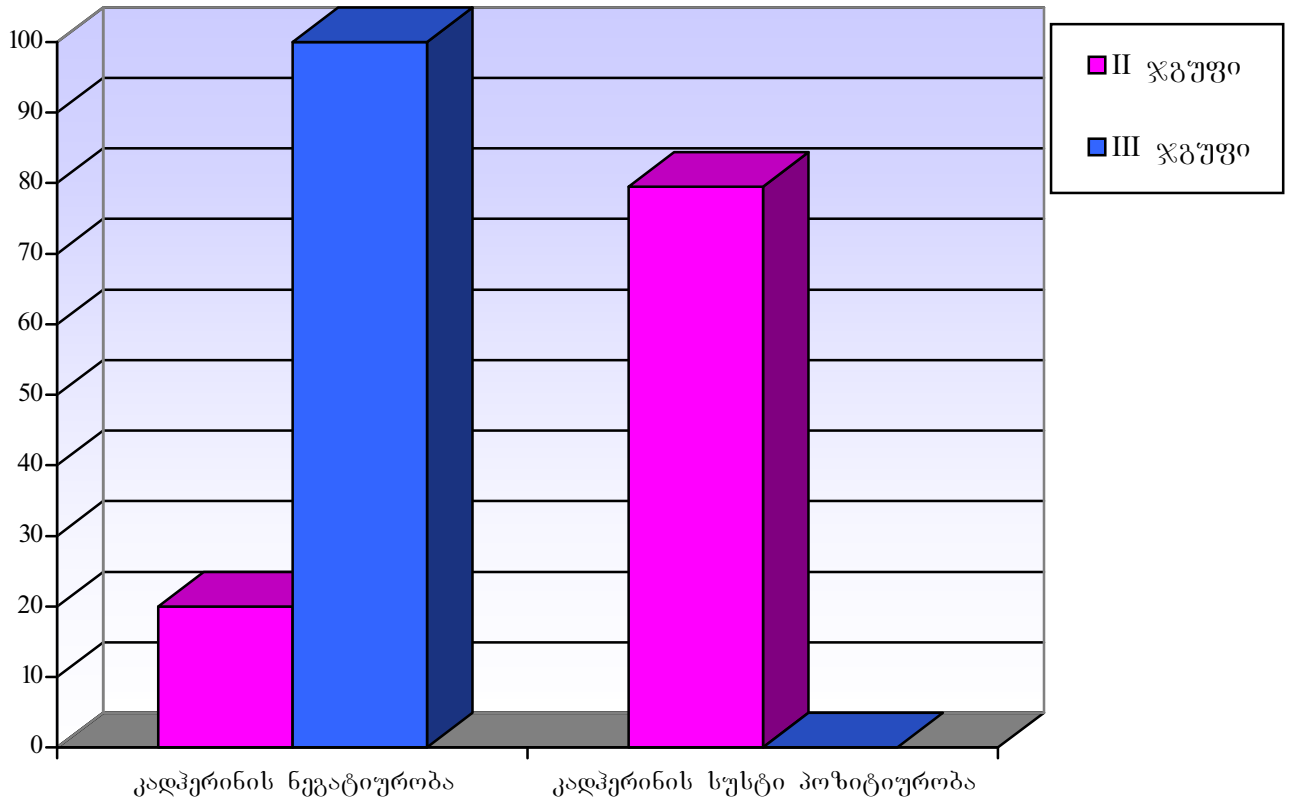
დიაგრამა 15. E კადჭერინის ექსპრესია I და III ჯგუფებში



II (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის II ხარისხით) და III (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის III ხარისხით) ჯგუფის პაციენტების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა, რომ II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – E კადჰერინი ნეგატიურია (35 პაციენტი, 79,5%), II ქვეჯგუფი – E კადჰერინი სუსტად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 20,5%). III ჯგუფის ყველა პაციენტი იყო E კადჰერინზე ნეგატიური (დიაგრამა 16).

დიაგრამა 16. E კადჰერინის ექსპრესია II და III ჯგუფებში





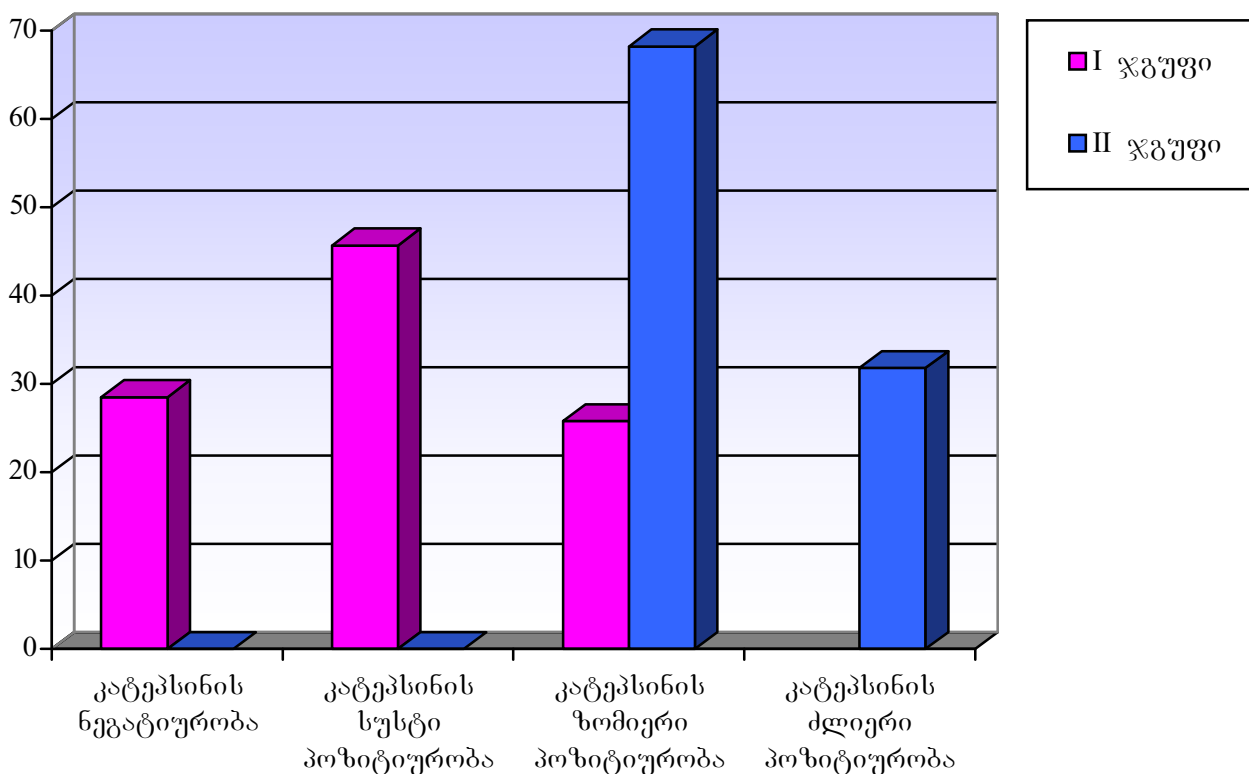
#### 4.2.2. D კატეგორიის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი I და II ჯგუფებში

I (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის I ხარისხით) და II (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის II ხარისხით) ჯგუფის პაციენტების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა, რომ I ჯგუფის პაციენტებში D კატეგორიის ექსპრესია სტრომულ უჯრედებში არ აღინიშნებოდა. სიმსივნურ უჯრედებში D კატეგორიის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – D კატეგორიის ნეგატიურია (10 პაციენტი, 28,5%), II ქვეჯგუფი – D კატეგორიის სუსტად პოზიტიურია (16 პაციენტი, 45,7%), III ქვეჯგუფი – D კატეგორიის ზომიერად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 25,8%). II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში D კატეგორიის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – D კატეგორიის ზომიერად პოზიტიურია (30 პაციენტი,

68,2%), II ქვეჯგუფი – D კატეგორიის ძლიერ პოზიტიურია (14 პაციენტი, 31,8%) (დიაგრამა 17).

D კატეგორიის ექსპრესიის მიხედვით კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარებითმა ანალიზმა უჩვენა, რომ I ჯგუფის I ქვეჯგუფის (D კატეგორიის ნეგატიურია) არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 7 პაციენტში (70%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 2 პაციენტში (10,5%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმიღების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებო-

დიაგრამა 17. D კატეგორიის ექსპრესია I და II ჯგუფებში



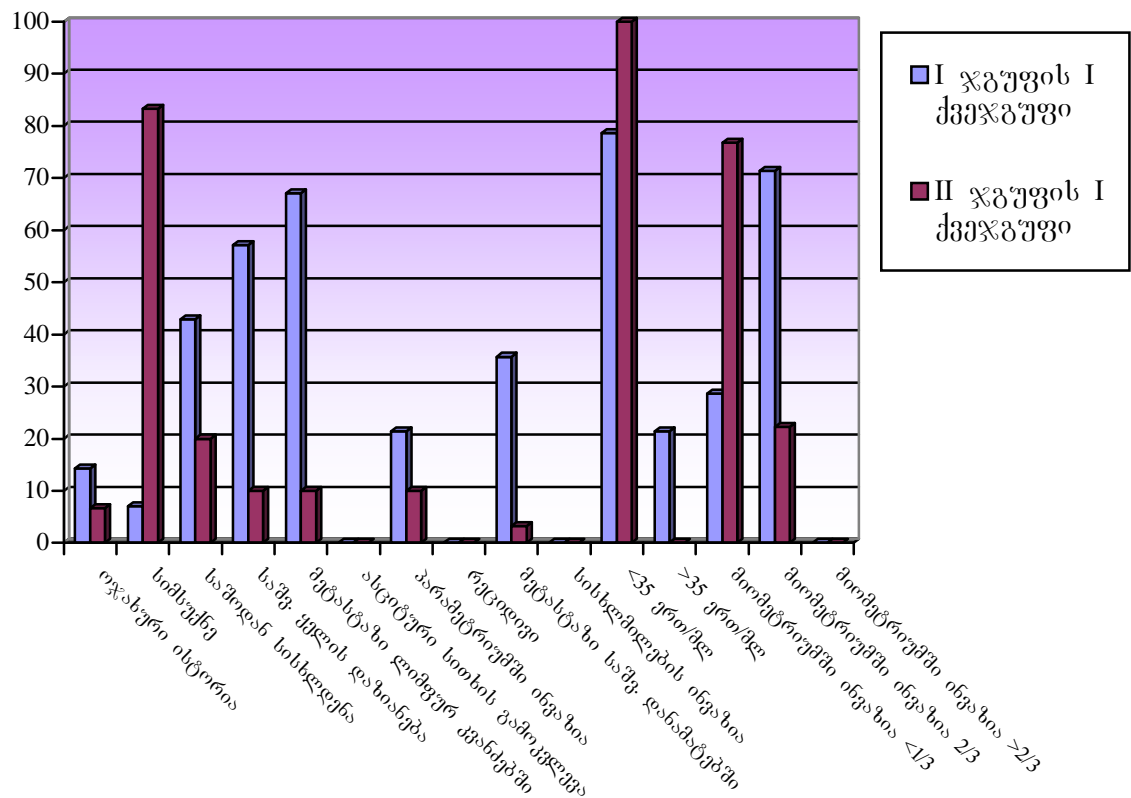
და არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლებია. **II ჯგუფში D კატეგორიის ნეგატიურობა არ აღინიშნებოდა.**

**I ჯგუფის II ქვეჯგუფის (D კატეგორიის სუსტად პოზიტიურია)** არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 7 პაციენტში (77,8%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (33,3%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლებია. **II ჯგუფში D კატეგორიის სუსტი პოზიტიურობა არ აღინიშნებოდა.**

**I ჯგუფის II ქვეჯგუფის (D კატეგორიის ზომიერად პოზიტიურია)** პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (14,3%), 10 შემთხვევაში (7,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 6 შემთხვევაში (42,9%) საშოდან სისხლდენა, 8 შემთხვევაში (57,1%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (21,4%) პარამეტრიუმის ინვაზია, 5 შემთხვევაში (35,7%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 8 შემთხვევაში (67,1%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს 4 პაციენტში (28,6%) და 2/3-ს 10 პაციენტში (71,4%). ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 11 პაციენტში (78,6%) და 3 ერთ/მლ-ზე მეტი 2 პაციენტში (21,4%). **II ჯგუფში. II ჯგუფის I ქვეჯგუფის (D კატეგორიის ზომიერად პოზიტიურია)** პაციენტებიდან ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია აღინიშნებოდა 2 შემთხვევაში (6,7%), 25 შემთხვევაში (83,3%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 7 შემთხვევაში (20%) საშოდან სისხლდენა, 3 შემთხვევაში (10%) საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 3 შემთხვევაში (10%) პარა-

მეტრიუმის ინვაზია, 1 შემთხვევაში (3,3%) მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 3 შემთხვევაში (10%) მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში. სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში და ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს ყველა პაციენტში. ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები 23 პაციენტში (76,7%) და 35 ერთ/მლ-ზე მეტი 7 პაციენტში (22,3%) (დიაგრამა 18).

დიაგრამა 18. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების შედარება I ჯგუფის II ქვეჯგუფში და II ჯგუფის I ქვეჯგუფში



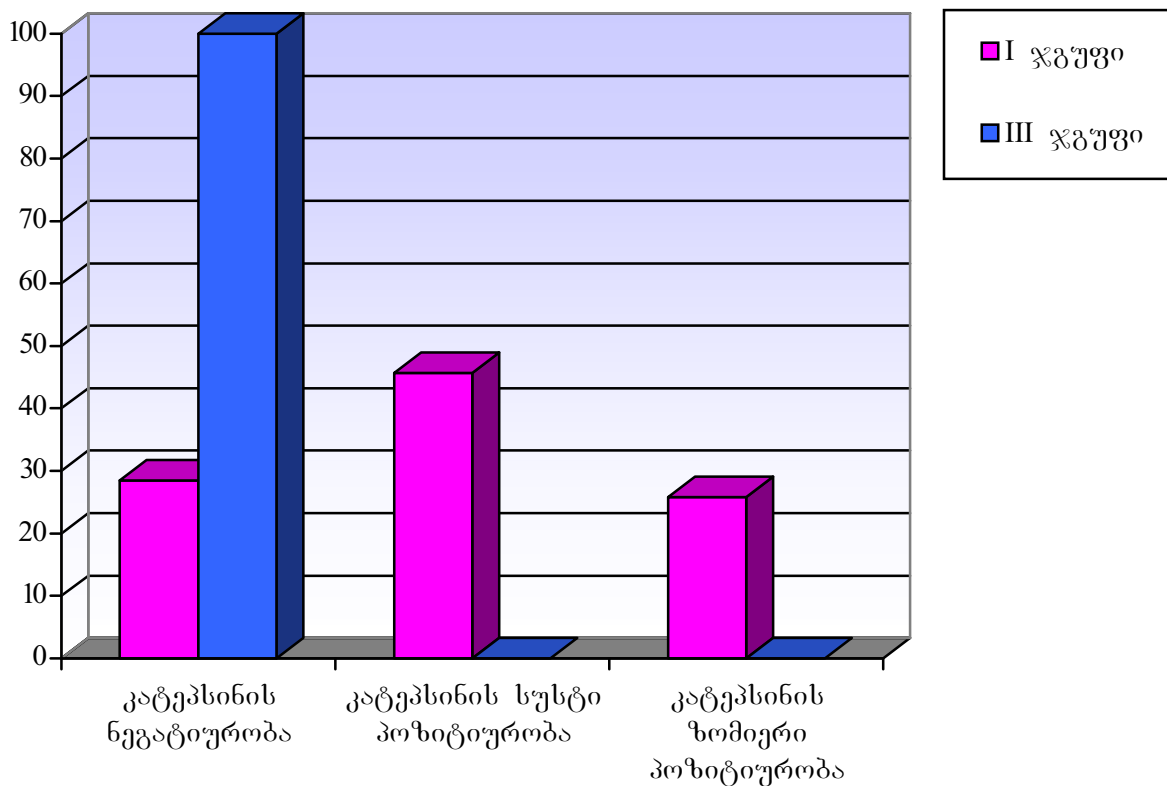
I ჯგუფის პაციენტებში D კატეგორიის ძლიერი პოზიტიურობა არ აღინიშნებოდა. II ჯგუფის II ქვეჯგუფის (D კატეგორიის ძლიერი პოზიტიურობა) არც ერთ პაციენტში ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნებოდა, 4 პაციენტში

(57,1%) გამოვლინდა სიმსუქნე, 3 პაციენტში (42,9%) საშოდან სისხლდენა. საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პარამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებსა და საშვილოსნოს დანამატებში, სისხლმილების ინვაზია, რეციდივი ენდომეტრიოიდული კარცინომის დიაგნოსტიკიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტი არ აღინიშნებოდა არც ერთ პაციენტში. ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენს 1/3-ზე ნაკლებს და ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო 35 ერთ/მლ-ზე ნაკლები.

I (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის I ხარისხით) და III (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის III ხარისხით) ჯგუფის პაციენტების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა, რომ I ჯგუფის პაციენტებში D კატეჰსინის ექსპრესია სტრომულ უჯრედებში არ აღინიშნებოდა. სიმსივნურ უჯრედებში D კატეჰსინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – D კატეჰსინი ნეგატიურია (10 პაციენტი, 28,5%), II ქვეჯგუფი – D კატეჰსინი სუსტად პოზიტიურია (16 პაციენტი, 45,7%), III ქვეჯგუფი – D კატეჰსინი ზომიერად პოზიტიურია (9 პაციენტი, 25,8%). III ჯგუფის ყველა პაციენტში სიმსივნურ უჯრედებში გამოვლინდა D კატეჰსინის ძლიერი პოზიტიურობა (I ქვეჯგუფი). ამ ჯგუფში სტრომულ უჯრედებში D კატეჰსინის ექსპრესიის განსაზღვრა შეუძლებელი იყო სიმსივნის სოლიდური ზრდის გამო (დიაგრამა 19).

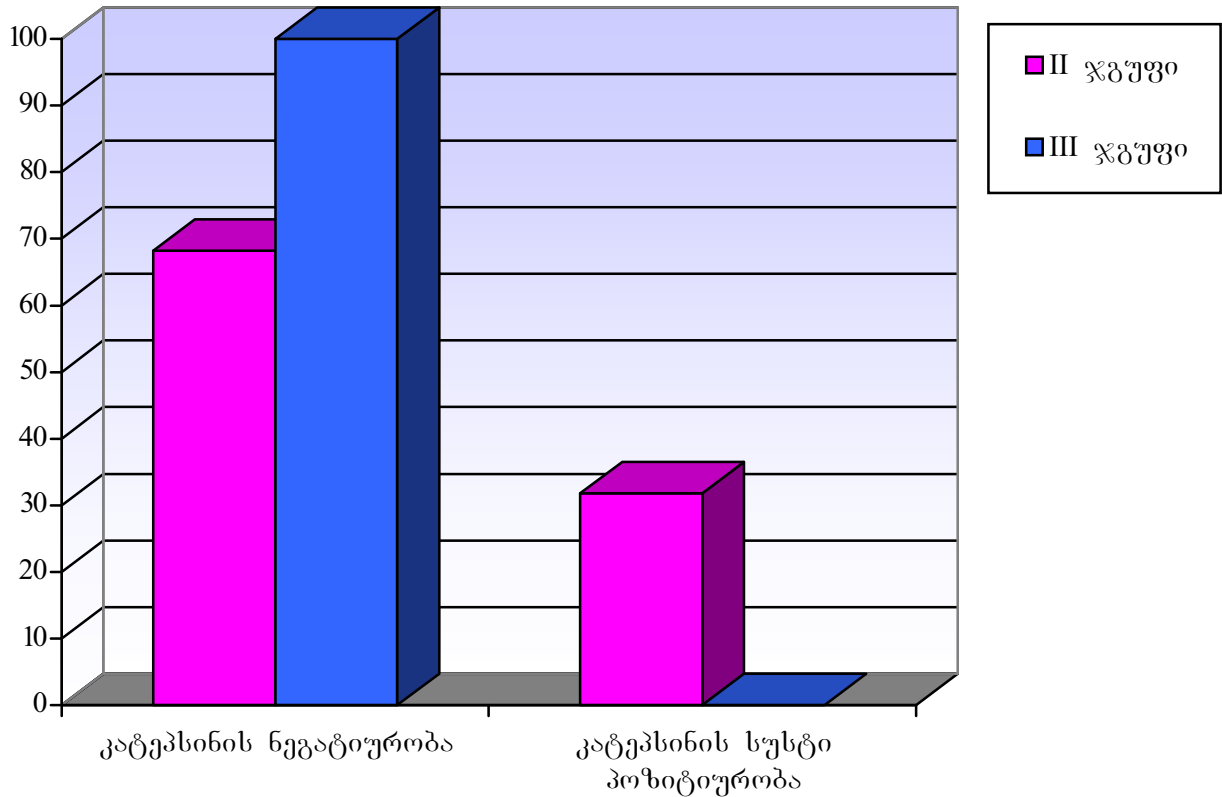
II (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის II ხარისხით) და III (ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომა ავთვისებიანობის III ხარისხით) ჯგუფის პაციენტების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის შედეგების შედარებამ უჩვენა, რომ II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში D კატეჰსინის პოზიტიურობის ხარისხის მი-

დიაგრამა 19. D კატეჰსინის ექსპრესია I და III ჯგუფებში



ხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: I ქვეჯგუფი – D კატეგსინი ზომიერად პოზიტიურია (30 პაციენტი, 68,2%), II ქვეჯგუფი – D კატეგსინი ძლიერ პოზიტიურია (14 პაციენტი, 31,8%). III ჯგუფის ყველა პაციენტში სიმსივნურ უჯრედებში გამოვლინდა D კატეგსინის ძლიერი პოზიტიურობა (I ქვეჯგუფი). ამ ჯგუფში სტრომულ უჯრედებში D კატეგსინის ექსპრესიის განსაზღვრა შეუძლებელი იყო სიმსივნის სოლიდური ზრდის გამო (დიაგრამა 20).

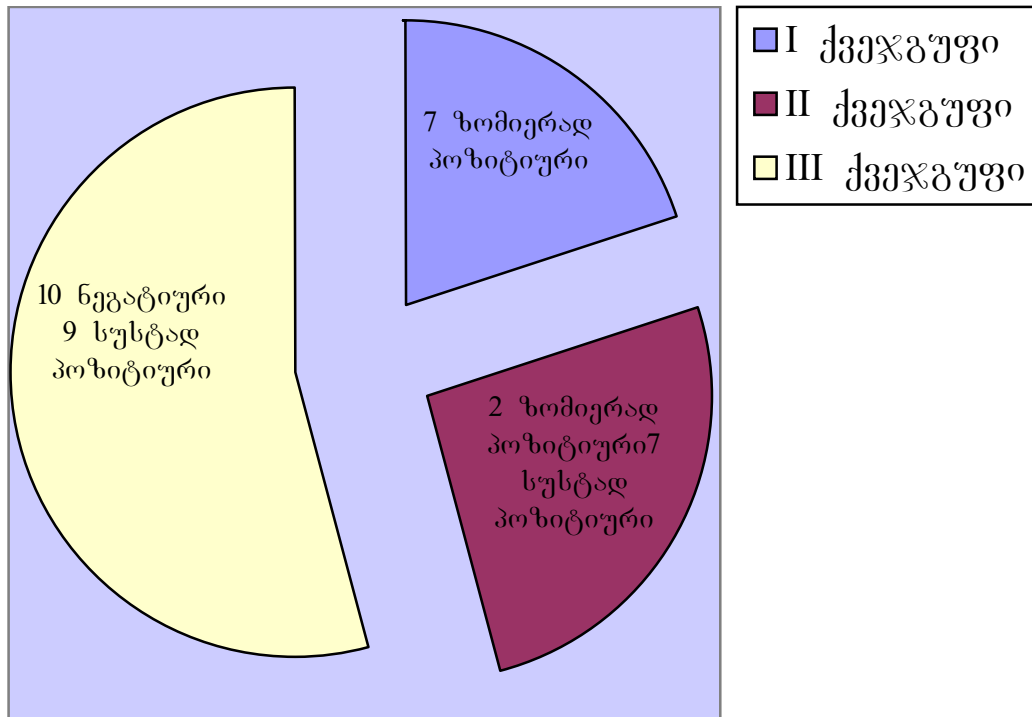
დიაგრამა 20. D კატეგსინის ექსპრესია II და III ჯგუფებში



#### 4.2.3. E კადჭერინის და D კატეგორიის თანაქსპრესიათა შედარებითი ანალიზი

I ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჭერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო სამი ქვეჯგუფი: E კადჭერინი ნეგატიური იყო 7 პაციენტში (I ქვეჯგუფი), სუსტად პოზიტიური 9 პაციენტში (II ქვეჯგუფი) და ზომიერად პოზიტიური 19 პაციენტში (III ქვეჯგუფი). მათ შორის I ქვეჯგუფის ყველა პაციენტი ზომიერად პოზიტიური იყო D კატეგორიაზე, II ქვეჯგუფის 2 პაციენტი იყო ზომიერად პოზიტიური, ხოლო 7 პაციენტი სუსტად პოზიტიური D კატეგორიაზე, III ქვეჯგუფში 10 პაციენტი იყო ნეგატიური, ხოლო 9 პაციენტი სუსტად პოზიტიური D კატეგორიაზე (დიაგრამა 21).

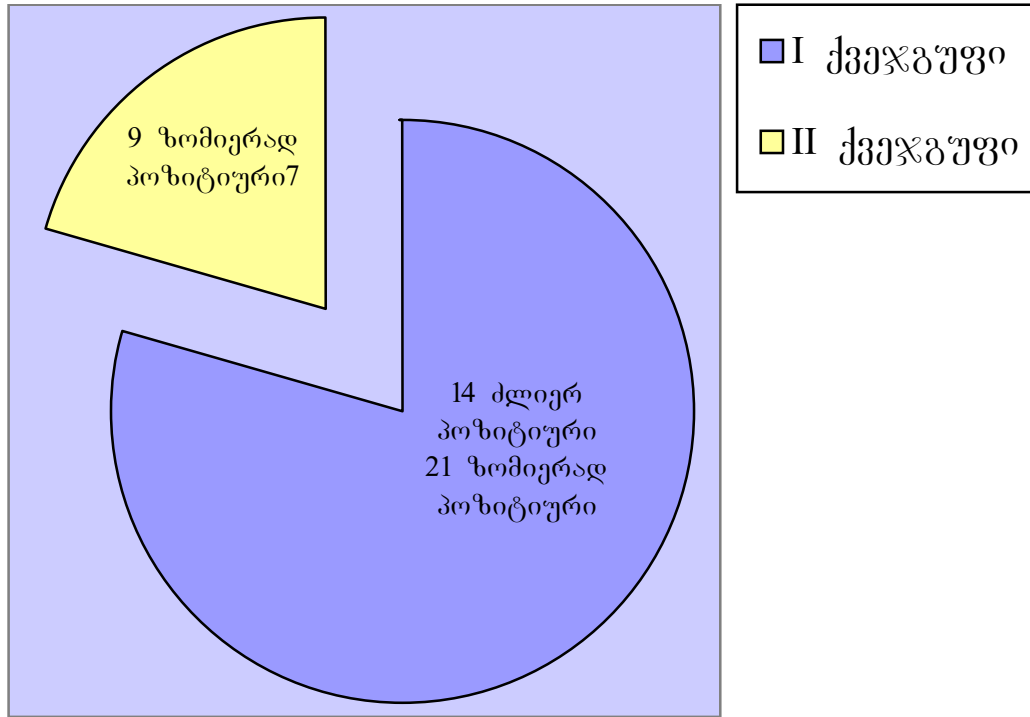
დიაგრამა 21. E კადჰერინის და D კატეჰსინის  
თანაექსპრესიათა შედარება I ჯგუფში



II ჯგუფის პაციენტებში სიმსივნურ უჯრედებში E კადჰერინის პოზიტიურობის ხარისხის მიხედვით გამოიყო ორი ქვეჯგუფი: E კადჰერინი ნეგატიური იყო 35 პაციენტში (I ქვეჯგუფი) და სუსტად პოზიტიური 9 პაციენტში (II ქვეჯგუფი). მათ შორის I ქვეჯგუფის 14 პაციენტი იყო ძლიერ პოზიტიური, ხოლო 21 პაციენტი ზომიერად პოზიტიური D კატეჰსინზე. II ქვეჯგუფის ყველა პაციენტი ზომიერად პოზიტიური იყო D კატეჰსინზე (დიაგრამა 22).

დიაგრამა 21. E კადჰერინის და D კატეჰსინის  
თანაექსპრესიათა შედარება II ჯგუფში





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

### დასკვნები

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

2. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების ანალიზი I ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს უჩვენებს, რომ პაციენტთა დაახლოებით 50% მსუქანია, ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია არ აღინიშნება, საშოდან სისხლდენა ხშირი არ არის, საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, პა-

რამეტრიუმის ინვაზია, მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში და სისხლმილების ინვაზია დიაგნოსტიკის დროს არ ვლინდება, ასციტი არ აღინიშნება არც ერთ პაციენტში. დაკვირვებიდან ორი წლის განმავლობაში რეციდივი არ აღინიშნება, ყველა პაციენტში მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 1/3-ზე ნაკლებს, ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო <35 ერთ/მლ.

3. კლინიკოპათოლოგიური პროგნოზული ფაქტორების ანალიზი III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს უჩვენებს, რომ პაციენტთა 24%-ში აღინიშნება ენდომეტრიუმის კარცინომის ოჯახური ისტორია, 68%-ში სიმსუქნე, 32%-ში საშოდან სისხლდენა, 48%-ში საშვილოსნოს ყელის დაზიანება, 40%-ში პარამეტრიუმის ინვაზია, 52%-ში მეტასტაზი საშვილოსნოს დანამატებში, 64%-ში მეტასტაზი ლიმფურ კვანძებში, 36%-ში სისხლმილების ინვაზია, 52%-ში გამოვლინდა რეციდივი დაკვირვებიდან 2 წლის განმავლობაში, ასციტური სითხის ციტოლოგიური გამოკვლევით მეტასტაზი გამოვლინდა 28%-ში, მიომეტრიუმში სიმსივნის ინვაზიის სიღრმე შეადგენდა 2/3-ს 28%-ში და 2/3-ზე მეტს 72%-ში. ოპერაციის წინ CA125-ის დონე სისხლში იყო <35 ერთ/მლ 48%-ში და >35 ერთ/მლ 52%-ში.

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

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

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

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

## პრაქტიკული რეკომენდაციები

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

2. I და III ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის დროს მკურნალობის სქემის შერჩევა უნდა ემყარებოდეს ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხს (I ხარისხის ავთვისებიანობის დროს ნაკლებად აგრესიული ქიმიოთერაპია ან რადიოთერაპია, III ხარისხის ავთვისებიანობის დროს კი უფრო აგრესიული ქიმიოთერაპიული სქემა), II ხარისხის ავთვისებიანობის ადენოკარცინომის დროს კი კლინიკურ სტადიას.

3. D კატექსინის პოზიტიურობა და E კადჰერინის ნეგატიურობა მიუთითებს საშვილოსნოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის ინვაზიისა და მეტასტაზირების მეტ ალბათობაზე, რის გამოც რეკომენდებულია უფრო აგრესიული ქიმიოთერაპიული სქემის გამოყენება.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Abeloff M. Clinical Oncology, 2nd ed. Orlando, FL: Churchill Livingstone, Inc.; 2000: 1987-2008.
2. Alcazar JL, Errasti T, Zornoza A: Saline infusion sonohysterography in endometrial cancer: assessment of malignant cells dissemination risk. Acta Obstet Gynecol Scand 2000 Apr; 79(4): 321-2.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists: Estrogen replacement therapy and endometrial cancer. ACOG Committee Opinion: Committee on Gynecologic Practice Number 126--August 1993. Int J Gynaecol Obstet 1993 Oct; 43(1): 89
4. Anciaux D, Lawrence WD: Malignant uterine tumors. In: Shingleton HM, Fowler WC Jr, Jordan JA, Lawrence WD, eds. Gynecologic Oncology: Current Diagnosis and Treatment. London: WB Saunders Co; 1996: 130-45.

5. Ascher SM, Brown JJ, Walsh JW: Diagnostic imaging techniques in gynecologic oncology. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:587-625.
6. Ascher SM, Takahama J, Jha RC: Staging of gynecologic malignancies. *Top Magn Reson Imaging* 2001 Apr; 12(2): 105-29.
7. Atri M, Nazarnia S, Aldis AE, et al: Transvaginal US appearance of endometrial abnormalities. *Radiographics* 1994 May; 14(3): 483-92.
8. Bakour SH, Dwarakanath LS, Khan KS, et al: The diagnostic accuracy of ultrasound scan in predicting endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 May; 78(5): 447-51.
9. Baldwin MT, Dudiak KM, Gorman B, Marks CA: Focal intracavitary masses recognized with the hyperechoic line sign at endovaginal US and characterized with hysterosonography. *Radiographics* 1999 Jul-Aug; 19(4): 927-35.
10. Balfe DM, Van Dyke J, Lee JK, et al: Computed tomography in malignant endometrial neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1983 Aug; 7(4): 677-81.
11. Barakat RR, Park RC, Grigsby PW, et al: Corpus: epithelial tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 859-96.
12. Barakat RR: Contemporary issues in the management of endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 1998 Sep-Oct; 48(5): 299-314.
13. Bast R, et al. *Cancer Medicine* e5. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc.; 2000.
14. Bercham G, Glondu M, Gleizes M, Brouillet JP, Vignon F, Garcia M, Liaudet-Coopman E. Cathepsin-D affects multiple tumor progression steps in vivo: Proliferation, angiogenesis and apoptosis. *Oncogene* 2002; 21: 5951–5955.
15. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al: Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999 Oct 6; 91(19): 1654-62.
16. Berx G., Becker KF, Hofler H, Van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum. Mutat* 1998, 12, 226-237.
17. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim. Biophys. Acta* 1994, 1198, 11-26.

18. Boggon TJ, Murray J, Chappuis-Flament S, Wong E, Gumbiner BM, Shapiro L. C-cadherin ectodomain structure and implications for cell adhesion mechanisms. *Science* 2002, 296, 1308-1313.
19. Bosscher JR, Gercel-Taylor C, Watkins CS, Taylor DD. Epitope recognition by anti-cathepsin D autoantibodies in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2001 May;81(2):138-43.
20. Briley M, Lindsell DR: The role of transvaginal ultrasound in the investigation of women with post-menopausal bleeding. *Clin Radiol* 1998 Jul; 53(7): 502-5.
21. Buyuk E, Durmusoglu F, Erenus M, Karakoc B: Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilatation and curettage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 May; 78(5): 419-22.
22. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlstrom T, Ylostalo P: Preoperative sonographic evaluation of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(1): 133-7.
23. Camier B, Hedon B, Rochefort H, Maudelonde T. Endometrial cathepsin D immunostaining throughout ovulatory and anovulatory menstrual cycles. *Hum Reprod.* 1996 Feb;11(2):392-7.
24. Capony F, Rougeot C, Montcourrier P, Cavailles V, Salazar G, Rochefort H. Increased secretion, altered processing and glycosylation of pro-cathepsin D in human mammary cancer cells. *Cancer Res* 1989; 49: 3904–3909.
25. Cavailles V, Garcia M, Rochefort H. Regulation of cathepsin D and pS2 gene expression by growth factors in MCF7 human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 552–558.
26. Chabowski A, Skrzydlewska E, Sulkowska M, Famulski W, Zalewski B, Gnojnicki I, Kisielewski W. Cathepsin D activity in colorectal cancer. *Ann Acad Med Bialostoc* 2001; 46: 38–46.
27. Chabowski A, Sulkowska M, Sulkowski S, Famulski W, Skrzydlewska E, Kisielewski W. Immunohistochemical evaluation of cathepsin D expression in colorectal cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39: 153–154.
28. Chabowski A, Sulkowska M, Sulkowski S, Famulski W, Skrzydlewska E, Kisielewski W. Immunohistochemical evaluation of cathepsin D expression in colorectal cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39: 153–154.

29. Cohen I: Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004 Aug; 94(2): 256-66.
30. Coleman BG, Arger PH, Grumbach K, et al: Transvaginal and transabdominal sonography: prospective comparison. *Radiology* 1988 Sep; 168(3): 639-43.
31. Conte M, Guariglia L, Benedetti Panici P, et al: Transvaginal ultrasound evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29(3): 224-6.
32. Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, Zaino RJ: Significance of true surgical pathologic staging: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jul; 181(1): 31-4.
33. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, et al: Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2004 Dec; 95(3): 593-6.
34. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987 Oct 15; 60(8 Suppl): 2035-41.
35. Creasman WT: Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. *Semin Oncol* 1997 Feb; 24(1 Suppl 1): S1-140-S1-50.
36. Deiss LP, Galinka H, Berissi H, Cohen O, Kimchi A. Cathepsin D protease mediates programmed cell death induced by interferon-gamma, Fas/APO-1 and TNF-alpha. *EMBO J* 1996;15: 3861–3870.
37. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, et al: Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993 Mar; 160(3): 533-8.
38. Demopoulos RI, Mesia AF, Mittal K, Vamvakas E. Immunohistochemical comparison of uterine papillary serous and papillary endometrioid carcinoma: clues to pathogenesis. *Int J Gynecol Pathol.* 1999 Jul;18(3):233-7.
39. DiSaia PJ, Creasman WT: Adenocarcinoma of the uterus. In: *Clinical Gynecologic Oncology*. 5th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1997: 134-67.
40. DiSaia PJ, Creasman WT: *Clinical Gynecologic Oncology*. 6th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 2002.
41. Dore R, Moro G, D'Andrea F, et al: CT evaluation of myometrium invasion in endometrial carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1987 Mar-Apr; 11(2): 282-9.

42. Dubinsky TJ, Stroehlein K, Abu-Ghazze Y, et al: Prediction of benign and malignant endometrial disease: hysterosonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1999 Feb; 210(2): 393-7.
43. Falcon O, Chirino R, Leon L, Lopez-Bonilla A, Torres S, Fernandez L, Garcia-Hernandez JA, Valeron PF, Diaz-Chico JC. Low levels of cathepsin D are associated with a poor prognosis in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 1999 Feb;79(3-4):570-6.
44. Farghaly SA: Can transvaginal sonographic measurement of endometrium alone predict endometrial cancer?. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Aug; 191(2): 677; author reply 678.
45. Ferenczy A, Gelfand M: The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jan; 160(1): 126-31.
46. Ferrandina G, Scambia G, Bardelli F, Benedetti Panici P, Mancuso S, Messori A. Relationship between cathepsin D content and disease-free survival in node-negative breast cancer patients: A meta-analysis. *Br J Cancer* 1997; 76: 661–666.
47. Fistonc I, Hodek B, Klaric P, et al: Transvaginal sonographic assessment of premalignant and malignant changes in the endometrium in postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 1997 Oct; 25(8): 431-5.
48. Fleischer AC, Dudley BS, Entman SS, et al: Myometrial invasion by endometrial carcinoma: sonographic assessment. *Radiology* 1987 Feb; 162(2): 307-10.
49. Frei KA, Kinkel K: Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001 Jun; 13(6): 850-5.
50. Fujimoto J, Ichigo S, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T. Suppression of E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNA expression in the metastatic lesions of gynecological cancers. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1997;18(6):484-7.
51. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Morishita S, Tamaya T. Progestins and danazol effect on cell-to-cell adhesion, and E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNA expressions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1996 Mar;57(5-6):275-82.
52. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Tamaya T. Alteration of E-cadherin, alpha- and beta-catenin mRNA expression in human uterine endometrium during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol*. 1996 Jun;10(3):187-91.
53. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Tamaya T. Expressions of E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNAs in uterine endometrial cancers. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19(1):78-81.



54. Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Tamaya T. Significance of sex steroids in roles of cadherin subfamily and its related proteins in the uterine endometrium and placenta. *Horm Res.* 1998;50 Suppl 2:30-6.
55. Gassel AM, Backe J, Krebs S, Schon S, Caffier H, Muller-Hermelink HK. Endometrial carcinoma: immunohistochemically detected proliferation index is a prognosticator of long-term outcome. *J Clin Pathol.* 1998 Jan;51(1):25-9.
56. Glondu M, Coopman P, Laurent-Matha V, Garcia M, Rochefort H, Liaudet-Coopman E. A mutated cathepsin-D devoid of its catalytic activity stimulates the growth of cancer cells. *Oncogene* 2001; 20: 6920–6929.
57. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, et al: Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994 Sep; 54(3): 264-8.
58. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, et al: Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jul; 177(1): 102-8.
59. Gompel C, Silverberg SG: The corpus uteri. In: *Pathology in Gynecology and Obstetrics.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1994: 163-283.
60. Gordon AN, Fleischer AC, Dudley BS, et al: Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). *Gynecol Oncol* 1989 Aug; 34(2): 175-9.
61. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, et al: Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Jan; 164(1 Pt 1): 47-52.
62. Grasel RP, Outwater EK, Siegelman ES, et al: Endometrial polyps: MR imaging features and distinction from endometrial carcinoma. *Radiology* 2000 Jan; 214(1): 47-52.
63. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000 Jan-Feb; 50(1): 7-33.
64. Griffiths JR. Are cancer cells acidic? *Br J Cancer* 1991; 64:425–427.
65. Hamlin DJ, Burgener FA, Beecham JB: CT of intramural endometrial carcinoma: contrast enhancement is essential. *AJR Am J Roentgenol* 1981 Sep; 137(3): 551-4.

66. Hann LE, Giess CS, Bach AM, et al: Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Mar; 168(3): 657-61.
67. Hann LE, Gretz EM, Bach AM, Francis SM: Sonohysterography for evaluation of the endometrium in women treated with tamoxifen. *AJR Am J Roentgenol* 2001 Aug; 177(2): 337-42.
68. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, et al: The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2001 Mar; 176(3): 603-6.
69. Hardesty LA, Sumkin JH, Nath ME, et al: Use of preoperative MR imaging in the management of endometrial carcinoma: cost analysis. *Radiology* 2000 Apr; 215(1): 45-9.
70. Hasumi K, Matsuzawa M, Chen HF, et al: Computed tomography in the evaluation and treatment of endometrial carcinoma. *Cancer* 1982 Sep 1; 50(5): 904-8.
71. Holcomb K, Delatorre R, Pedemonte B, McLeod C, Anderson L, Chambers J. E-cadherin expression in endometrioid, papillary serous, and clear cell carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 2002 Dec;100(6):1290-5.
72. Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karstaedt N: MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991 Jun; 179(3): 829-32.
73. Hricak H, Stern JL, Fisher MR, et al: Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology* 1987 Feb; 162(2): 297-305.
74. Hulka CA, Hall DA: Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1993 Apr; 160(4): 809-12.
75. Ikeguchi M, Fukuda K, Oka S, Yamaguchi K, Hisamitsu K, Tsujitani S, Sakatani T, Ueda T, Kaibara N. Clinicopathological significance of cathepsin D expression in gastric adenocarcinoma. *Oncology* 2001; 61: 71-78.
76. Inoue M, Ogawa H, Miyata M, Shiozaki H, Tanizawa O. Expression of E-cadherin in normal, benign, and malignant tissues of female genital organs. *Am J Clin Pathol.* 1992 Jul;98(1):76-80.

77. Inoue Y, Abe K, Obata K, Doh K, Ohmura G, Hoshiai H, Noda K. Immunohistochemical studies concerning cathepsin D in endometrial carcinomas. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999 Oct;25(5):345-52.
78. Ioachim E, Charchanti A, Stavropoulos N, Athanassiou E, Bafa M, Agnantis NJ. Expression of cathepsin D in urothelial carcinoma of the urinary bladder: An immunohistochemical study including correlations with extracellular matrix components, CD44, p53, Rb, c-erbB-2 and the proliferation indices. *Anticancer Res* 2002; 22: 3383–3388.
79. Ioachim E, Kitsiou E, Charalabopoulos K, Mitselou A, Zagorianakou N, Makrydimas G, Tzioras S, Salmas M. Immunohistochemical evaluation of cathepsin D in normal, hyperplastic and malignant endometrium: correlation with hormone receptor status c-erbB-2, p53, Rb proteins and proliferation associated indices. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 May-Jun;13(3):344-51.
80. Jorizzo JR, Riccio GJ, Chen MY, Carr JJ: Sonohysterography: the next step in the evaluation of the abnormal endometrium. *Radiographics* 1999 Oct; 19 Spec No: S117-30.
81. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD: Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy. *Obstet Gynecol* 1992 Oct; 80(4): 655-9.
82. Kagedal K, Johansson U, Ollinger K. The lysosomal protease cathepsin D mediates apoptosis induced by oxidative stress. *FASEB* 2001; 15: 1592–1594.
83. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995 May; 172(5): 1488-94.
84. Kier R: Magnetic resonance imaging of the uterus. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994 May; 2(2): 189-210.
85. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD: Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995 Jan; 56(1): 29-33.
86. Kim SH, Kim HD, Song YS, et al: Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995 Sep-Oct; 19(5): 766-72.

87. Kim YT, Choi EK, Kim JW, Kim DK, Kim SH, Yang WI. Expression of E-cadherin and alpha-, beta-, gamma-catenin proteins in endometrial carcinoma. *Yonsei Med J.* 2002 Dec;43(6):701-11.
88. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al: Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999 Sep; 212(3): 711-8.
89. Kohler U, Langanke D, Sorger D, Martin R, Bilek K. The prognostic value of cathepsin D in endometrial carcinoma. *Zentralbl Gynakol.* 1995;117(3):148-52.
90. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985 Jul 15; 56(2): 403-12.
91. LaFlamme SE, Auer KL. Integrin signalling. *Semin Cancer Biol* 1996; 7: 111–118.
92. Lah TT, Kalman E, Najjar D, Gorodetsky E, Brennan P, Somers R, Daskal I. Cells producing cathepsins D, B, and L in human breast carcinoma and their association with prognosis. *Hum Pathol* 2000; 31: 149–160.
93. Larsen LB, Boisen A, Petersen TE. Procathepsin D cannot autoactivate to cathepsin D at acid pH. *FEBS Lett* 1993; 319: 54–58.
94. Lau TM, Affandi B, Rogers PA. Immunohistochemical detection of cathepsin D in endometrium from long-term subdermal levonorgestrel users and during the normal menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 1996 Apr;2(4):233-7.
95. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch.* 2004 Mar;444(3):213-23. Epub 2004 Jan 28.
96. Leblanc M, Poncelet C, Soriano D, Walker-Combrouze F, Madelenat P, Scoazec JY, Darai E. Alteration of CD44 and cadherins expression: possible association with augmented aggressiveness and invasiveness of endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2001 Jan;438(1):78-85.
97. Lee EJ, Byun JY, Kim BS, et al: Staging of early endometrial carcinoma: assessment with T2-weighted and gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiographics* 1999 Jul-Aug; 19(4): 937-45; discussion 946-7.
98. Lenarcic B, Kos J, Dolens I, Locovnic P, Krzaj I, Turk V. Cathepsin D inactivates cysteine proteinase inhibitors cystatins. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 154: 765–772.

99. Levine D, Gosink BB, Johnson LA: Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Radiology* 1995 Dec; 197(3): 603-8.
100. Lochter A, Bissell MJ. An odyssey from breast to bone: Multistep control of mammary metastases and osteolysis by matrix metalloproteinases. *APMIS* 1999; 107: 128–136.
101. Losch A, Kohlberger P, Gitsch G, Kaider A, Breitenecker G, Kainz C. Lysosomal protease cathepsin D is a prognostic marker in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 1996 Jun;73(12):1525-8.
102. Lyons EA, Gratton D, Harrington C: Transvaginal sonography of normal pelvic anatomy. *Radiol Clin North Am* 1992 Jul; 30(4): 663-75.
103. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al: High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004 Oct; 95(1): 120-6.
104. Maudelonde T, Martinez P, Brouillet JP, Laffargue F, Pages A, Rochefort H. Cathepsin-D in human endometrium: induction by progesterone and potential value as a tumor marker. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Jan;70(1):115-21.
105. Mell LK, Meyer JJ, Tretiakova M, Khramtsov A, Gong C, Yamada SD, Montag AG, Mundt AJ Prognostic significance of E-cadherin protein expression in pathological stage I-III endometrial cancer. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5546-53.
106. Mendelson EB, Bohm-Velez M, Joseph N, Neiman HL: Gynecologic imaging: comparison of transabdominal and transvaginal sonography. *Radiology* 1988 Feb; 166(2): 321-4.
107. Mendelson EB, Bohm-Velez M: Transvaginal ultrasonography of pelvic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992 Jul; 30(4): 703-34.
108. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol Rev* 1993; 4: 251–258.
109. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sarrio D, Sanchez C, Cassia R, Prat J, Herman JG, Esteller M, Matias-Guiu X, Palacios J. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-, gamma-catenin, and p120ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia. *J Pathol*. 2003 Apr;199(4):471-8.
110. Morikawa W, Yamamoto K, Ishikawa S, Takemoto S, Ono M, Fukushi J, Naito S, Nozaki C, Iwanaga S, Kuwano M. Angiostatin generation by cathepsin D secreted by human prostate carcinoma cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 38912–38920.

111. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991 Jan; 40(1): 55-65.
112. Morrows CP, Curtin JP: Tumors of the endometrium. In: Schmitt W, ed. *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 1998: 151-85.
113. Mylonas I, Makovitzky J, Richter DU, Jeschke U, Briese V, Friese K. Cathepsin D expression in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue: an immunohistochemical analysis. *Acta Histochem*. 2003;105(3):245-52.
114. Nazeer T, Church K, Amato C, Ambros RA, Rosano TG, Malfetano JH, Ross JS. Comparative quantitative immunohistochemical and immunoradiometric determinations of cathepsin D in endometrial adenocarcinoma: predictors of tumor aggressiveness. *Mod Pathol*. 1994 May;7(4):469-74.
115. Nazeer T, Malfetano JH, Rosano TG, Ross JS. Correlation of tumor cytosol cathepsin D with differentiation and invasiveness of endometrial adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1992 Jun;97(6):764-9.
116. Nielsen AL, Nyholm HC. Endometrial adenocarcinoma of endometrioid subtype with squamous differentiation: an immunohistochemical study of MIB-1 (ki-67 paraffin), cathepsin D, and C-erbB-2 protein (p185). *Int J Gynecol Pathol*. 1995 Jul;14(3):230-4.
117. Nollet F., Kools P., Van Roy F. Phylogenetic analysis of the cadherin superfamily allows identification of six major subfamilies besides several solitary members. *J. Mol. Biol* 2000, 299, 551-572.
118. Nomura E, Sakuragi N, Fujimoto S. Abnormal E-cadherin expression as a risk factor for deep myometrial invasion and lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Nippon Rinsho*. 1995 Jul;53(7):1607-12.
119. Oh-e H, Tanaka S, Kitadai Y, Shimamoto F, Yoshihara M, Haruma K. Cathepsin D expression as a possible predictor of lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 180–188.
120. Oh-e H. et al, 2001., Ikeguchi M. et al, 2001., Ioachim E. et al, 2002.
121. Olaya FJ, Dualde D, Garcia E, et al: Transvaginal sonography in endometrial carcinoma: preoperative assessment of the depth of myometrial invasion in 50 cases. *Eur J Radiol* 1998 Feb; 26(3): 274-9.

122. Paris A, Strukej B, Pungercar J, Renko M, Dolenc I, Turk V. Molecular cloning and sequence analysis of human preprocathepsin C. *FEBS Lett* 1995; 369: 326–330.
123. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999 Jan-Feb; 49(1): 33-64, 1.
124. Pijnenborg JM, Kisters N, van Engeland M, Dunselman GA, de Haan J, de Goeij AF, Groothuis PG. APC, beta-catenin, and E-cadherin and the development of recurrent endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Sep-Oct;14(5):947-56.
125. Prat J: Female reproductive system. In: Damjanov I, Linder J, eds. *Anderson's Pathology*. 10th ed. St Louis: Mosby; 1996: 2231-309.
126. Rakel R. *Conn's Current Therapy* 2002, 54th ed. St. Louis, MO: W.B. Saunders Company; 2002: 1094-1096.
127. Riley LB, Lange MK, Browne J, Cochrane PJ, Choi IJ, Davis B, Arcona S, Alhadeff JA. Analysis of cathepsin D in human breast cancer: Usefulness of the processed 31 ku active form of the enzyme as a prognostic indicator in node-negative and node-positive patients. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60: 173–179.
128. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, Boyd J. Mutations of the E-cadherin gene in human gynecologic cancers. *Nat Genet*. 1994 May;7(1):98-102.
129. Rochefort H, Cavailles V, Augereau P, Capony V, Augereau P, Brizzo P, Vingon F. Overexpression and hormonal regulation of procathepsin D in mammary and endometrial cancer. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 177–182.
130. Rochefort H, Garcia M, Glondu M, Laurent V, Liaudet E, Rey JM, Roger P. Cathepsin D in breast cancer: Mechanisms and clinical applications, a 1999 overview. *Clin Chim Acta* 2000; 291: 157–170.
131. Rochefort H. Cathepsin D in breast cancer: A tissue marker associated with metastasis. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1780–1783.
132. Russell AH, Anderson M, Walter J, et al: The integration of computed tomography and magnetic resonance imaging in treatment planning for gynecologic cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1992 Mar; 35(1): 55-72.
133. Saez F, Urresola A, Larena JA, et al: Endometrial carcinoma: assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000 Sep; 12(3): 460-6.

134. Saito T, Nishimura M, Yamasaki H, Kudo R. Hypermethylation in promoter region of E-cadherin gene is associated with tumor dedifferentiation and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1002-9.
135. Sakuragi N, Nishiya M, Ikeda K, Ohkouch T, Furth EE, Hareyama H, Satoh C, Fujimoto S. Decreased E-cadherin expression in endometrial carcinoma is associated with tumor dedifferentiation and deep myometrial invasion. *Gynecol Oncol*. 1994 May;53(2):183-9.
136. Sanfilippo JS, Miseljc S, Yang AR, Doering DL, Shaheen RM, Wittliff JL. Quantitative analyses of epidermal growth factor receptors, HER-2/neu oncoprotein and cathepsin D in nonmalignant and malignant uteri. *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):710-6.
137. Sato S. Evaluation of the degree of biological behavior in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an investigation of proliferative activity, oncogene, and extracellular matrix. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1993 Aug;45(8):776-88.
138. Saygili U, Koyuncuoglu M, Altunyurt S, Guclu S, Uslu T, Erten O. May cathepsin D immunoreactivity be used as a prognostic factor in endometrial carcinomas? A comparative immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*. 2001 Oct;83(1):20-4.
139. Scambia G, Benedetti Panici P, Ferrandina G, Distefano M, Romanini ME, Sica G, Mancuso S. Significance of cathepsin-D expression in uterine tumours. *Eur J Cancer*. 1995;31A(9):1449-54.
140. Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol*. 2002 Oct;15(10):1032-7.
141. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, et al: Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1999 Oct; 75(1): 15-9.
142. Shih HC, Shiozawa T, Miyamoto T, Kashima H, Feng YZ, Kurai M, Konishi I. Immunohistochemical expression of E-cadherin and beta-catenin in the normal and malignant human endometrium: an inverse correlation between E-cadherin and nuclear beta-catenin expression. *Anticancer Res*. 2004;24(6):3843-50.
143. Shipley CF 3rd, Smith ST, Dennis EJ 3rd, Nelson GH: Evaluation of pretreatment transvaginal ultrasonography in the management of patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Aug; 167(2): 406-11; discussion 411-2.



144. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, et al: Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9(1): 1-19.
145. Sironi S, Colombo E, Villa G, et al: Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1992 Oct; 185(1): 207-12.
146. Smith RC, McCarthy S: Magnetic resonance staging of neoplasms of the uterus. *Radiol Clin North Am* 1994 Jan; 32(1): 109-31.
147. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al: Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998 Nov 4; 280(17): 1510-7.
148. Strathdee G. Epigenetic versus genetic alterations in the inactivation of E-cadherin. *Semin. Cancer Biol* 2002, 12, 373-379.
149. Strauss HG, Wolters M, Methfessel G, et al: Significance of endovaginal ultrasonography in assessing tamoxifen-associated changes of the endometrium. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Aug; 79(8): 697-701.
150. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER Database: Incidence - SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2003 Sub (1973-2001). Available at: [http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc\\_corp.html](http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc_corp.html). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program; Released April 2004, based on the November 2003 submission.
151. Taga M, Suginami H. Cell adhesion and reproduction. An overview. *Horm Res.* 1998;50 Suppl 2:2-6.
152. Takeichi M. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr. Opin. Cell Biol* 1993, 5, 806-811.
153. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr. Opin. Cell Biol* 1995, 7, 619-627.
154. van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, Erkens HW, Evers JL. Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1995 Jun;63(6):1210-6.

155. van der Linden PJ. Cell adhesion, cell adhesion molecules and their functional role in the human endometrium. *Early Pregnancy*. 1996 Mar;2(1):5-14.
156. van der Stappen JW, Williams AC, Maciewicz RA, Paraskeva C. Activation of cathepsin B, secreted by a colorectal cancer cell line requires low pH and is mediated by cathepsin D. *Int J Cancer* 1996; 67: 547–554.
157. Walsh JW, Goplerud DR: Computed tomography of primary, persistent, and recurrent endometrial malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 1982 Dec; 139(6): 1149-54.
158. Walsh JW: Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992 Jul; 30(4): 817-30.
159. Wolf DM, Jordan VC: Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1992 May; 45(2): 118-28.
160. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al: The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991 Nov 15; 68(10): 2293-302.
161. Zarbo G, Caruso G, Caruso S, et al: Endometrial cancer: preoperative evaluation of myometrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(1): 95-7.