

ენდომეტრიუმის ეპითელური სიმსივნეების რეციდივისა და მეტასტაზირების ფენოტიპური მახასიათებლები

კრიტიკული მიმოხილვა

ალექსანდრე დიაკონიძე¹; რიმა ბერიაშვილი², გიორგი ბურკაძე³

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

აბსტრაქტი

ენდომეტრიული კარცინომა წარმოადგენს გავრცელებულ გინეკოლოგიურ ავთვისებიან სიმსივნეს, რომელიც ინციდენტობაც მსოფლიოს მასშტაბით, ყოველწლიურად იზრდება და შეადგენს 65,620 ახალ შემთხვევას. საქართველოში საშვილონოს სიმსივნეები იკავებს გავრცელებით მე-3 ადგილს (13,3% ყოველ 100 000 ქალზე), ხოლო სიკვდილიანობით კი მე-4 ადგილს (4,8% ყოველ 100 000 ქალზე). ენდომეტრიულ კარცინომებში ყველაზე ხშირია ენდომეტროიდული ტიპის კარცინომები, რომელიც შეადგენს ენდომეტრიუმის ავთვისებიანი დაზიანებების დაახლოებით 75-80%-ს. ბოლო წლებში არ მომხდარა ენდომეტრიული კარცინომის პროგნოზის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. ასევე ნაჩვენებია, რომ ჯერ კიდევ ხშირია სიმსივნეები, რომლებიც ვლინდება შორსწასულ სტადიაზე, ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხით და აგრესიული ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლებით. ადიუვანტური თერაპიული მიდგომები დღეს-დღეობით ისევ რთული და ურთიერთწინააღმდეგობრივია და არსებობს მხოლოდ მცირე არჩევანი მეტასტაზური დაავადების სამკურნალო მიდგომებში. ჯერ-ჯერობით ისევ მნიშვნელოვან სირთულეს წარმოადგენს პაციენტთა იმ ქვეჯგუფის სარწმუნო იდენტიფიკაცია, რომლებიც იმყოფებიან რეციდივის და მეტასტაზების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ. ენდომეტრიუმის ეპითელური სიმსივნეების რეციდივისა და მეტასტაზირების ფენოტიპური მახასიათებლების ძიება აქტიურ ფაზაშია და ერთმნიშვნელოვანი მონაცემები მათ შესახებ არ არსებობს.

საკვანძო სიტყვები: ენდომეტრიუმის კარცინომა; პროგნოზული მარკერები; რეციდივი;

ენდომეტრიული კარცინომა წარმოადგენს გავრცელებულ გინეკოლოგიურ ავთვისებიან სიმსივნეს, რომელიც ინციდენტობაც მსოფლიოს მასშტაბით, ყოველწლიურად იზრდება და შეადგენს 65,620 ახალ შემთხვევას[1]. საქართველოში საშვილონოს სიმსივნეები იკავებს გავრცელებით მე-3 ადგილს (13,3% ყოველ 100 000 ქალზე), ხოლო სიკვდილიანობით კი მე-4 ადგილს (4,8% ყოველ 100 000 ქალზე) [2]. ენდომეტრიულ კარცინომებში ყველაზე ხშირია ენდომეტროიდული ტიპის კარცინომები, რომელიც შეადგენს ენდომეტრიუმის ავთვისებიანი დაზიანებების დაახლოებით 75-80%-ს. სეროზული კარცინომები გვხვდება ენდომეტრიუმის ავთვისებიანი სიმსივნეების დაახლოებით 10%-ში, ხოლო ნათელუჯრედოვანი სიმსივნეები საკმაოდ იშვიათია და მათი ინციდენტობა აღწევს ენდომეტრიული კარცინომების შემთხვევების დაახლოებით 4%-ს [3]. სეროზული კარცინომების დაახლოებით 70% ვლინდება უკვე შორსწასულ სტადიაზე, როდესაც სიმსივნე გავრცელებულია საშვილონოს გარეთ. ასევე, ხშირად ვლინდება ინტრაპერიტონეული დაზიანებების არსებობაც. ბოლო წლებში არ მომხდარა ენდომეტრიული კარცინომის პროგნოზის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. ასევე ნაჩვენებია, რომ ჯერ კიდევ ხშირია სიმსივნეები, რომლებიც ვლინდება შორსწასულ სტადიაზე, ავთვისებიანობის მაღალი ხარისხით და აგრესიული ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლებით. ადიუვანტური თერაპიული მიდგომები დღეს-დღეობით ისევ რთული და ურთიერთწინააღმდეგობრივია და არსებობს მხოლოდ მცირე არჩევანი მეტასტაზური დაავადების სამკურნალო მიდგომებში [4]. ჯერ-ჯერობით ისევ მნიშვნელოვან სირთულეს წარმოადგენს პაციენტთა იმ ქვეჯგუფის სარწმუნო იდენტიფიკაცია, რომლებიც იმყოფებიან რეციდივის და მეტასტაზების განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ [5].

ენდომეტრიული კარცინომების მხოლოდ ჰისტოპათოლოგიური შეფასება არ არის საკმარისად ზუსტი, რეციდივისა და მეტასტაზების განსაზღვრის მიზნით, განსაკუთრებით მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების შემთხვევაში. ასევე რთულია, მხოლოდ ჰისტოპათოლოგიურ მონაცემებზე დაყრდნობით ენდომეტრიული კარცინომების პროგნოზის განსაზღვრა[6]. შესაბამისად, ენდომეტრიული კარცინომების დიაგნოსტიკაში აქტუალურია დამატებითი იმუნოჰისტოქიმიური ან/და მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდების გამოყენება, თუმცა მაღალი ხარისხის ენდომეტრიული კარცინომის ქცევის (რეციდივი, მეტასტაზირება) ზუსტი პროგნოზის განსაზღვრელი მარკერი დღეს-დღეობით არ არსებობს და ისევ მიმდინარეობს კვლევები აღნიშნული მიმართულებით.

არსებული კლინიკური გაიდლაინების მიხედვით, ენდომეტრიული კარცინომების ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრა ხდება გინეკოლოგია-მეანობის საერთაშორისო ფედერაციის (FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics) მიერ მოწოდებული სისტემით, რომლის განსაზღვრაც ხდება ენდომეტრიული კარცინომების ჯირკვლოვანი დიფერენციაციის მიხედვით. G1 (Grade 1) სიმსივნეებში ვლინდება ≤ 5 სოლიდური არაჯირკვლოვანი, არაბრტყელუჯრედოვანი ზრდა. G2 (Grade 2) სიმსივნეებში ვლინდება 6-50%, ხოლო G3 (Grade 3) სიმსივნეებში $>50\%$ -ზე. მკვეთრად გამოხატული ციტოლოგიური

ატიპიის არსებობა სცილდება G1 დონეს[3]. ხარისხის განსაზღვრის აღნიშნული სისტემა მოწოდებულია მუცინური და ენდომეტროიდული კარცინომებისთვის. რაც შეეხება ენდომეტრიუმის სეროზული კარცინომებს მათი ავთვისებიანობის ხარისხის ყოველთვის მაღალია (G3) [6]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ G1 სიმსივნეები ასოცირდება ლიმფურ კვანძში მეტასტაზირების მნიშვნელოვნად დაბალ სიხშირესთან, შედარებით G2 სიმსივნეებთან (6,6% და 11,6% შესაბამისად, $p=0.003$), თუმცა აღნიშნული განსხვავება აღარ ვლინდება მიომეტრიუმში ინვაზიის სიღრმის გათვალისწინების შემთხვევაში. გენეტიკურად, G1 და G2 სიმსივნეების უმეტესობა ხასიათდება მიკროსატელიტური არასტაბილურობით, ხოლო G3 სიმსივნეებისათვის კი დამახასიათებელია მაღალი ჰეტეროგენულობა. თუმცა, მათი უმეტესობისათვის ასევე დამახასიათებელია ენდომეტროიდული გენეტიკური პროფილი, p53 მუტაციებით ან მის გარეშე [7], ხოლო სეროზული კარცინომები კი ძირითადად ხასიათდება p53 მუტაციების არსებობით და ენდომეტროიდული გენეტიკური პროფილის არარსებობით [8].

ენდომეტრიული კარცინომის სტადიის განსაზღვრა ხდება მტკიცებულებებზე დაფუძნებული ქირურგიული პროტოკოლების მიხედვით, რაც მნიშვნელოვანია მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში პროგნოზული ინფორმაციის მოსაპოვებლად. კვლევებით ნაჩვენებია მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში შრატის მარკერების, როგორცაა CA125, რაოდენობასა და პროგნოზულ მაჩვენებლებს შორის კავშირი. სავარაუდოა, რომ შრატში CA125-ის მომატებული დონე ასოცირდება ენდომეტრიული კარცინომის რეციდივისა და სიკვდილიანობის მომატებულ რისკთან. თუმცა, მისი დიაგნოსტიკური მგრძობელობა ენდომეტრიული კარცინომის შემთხვევაში არაა დამაკამფილბელია, განსაკუთრებით, სიმსივნის ადრეულ სტადიებზე. შრატში CA125-ის კონცენტრაცია მომატებულია ენდომეტრიული კიბოს ადრეული სტადიის მქონე პაციენტების 10-20%-ში, ხოლო რეციდივის მქონე უსიმპტომო პაციენტების 25%-ში [9]. ამ მარკერის განსაზღვრა ოპერაციამდე მნიშვნელოვანია პაციენტების სტრატეგიკაციისა და პოტენციური პოსტ-ოპერაციული რისკების შემცირებისთვის. თუმცა, CA125-ის მომატებული კონცენტრაციის კავშირი სხვა კლინიკურ მონაცემებთან შემდგომი შესწავლის საგანია.

ჰორმონ-დამოკიდებულების მიხედვით ენდომეტრიული კარცინომა ტრადიციულად იყოფა, როგორც ესტროგენ დამოკიდებული (ტიპი I - ენდომეტროიდული) და ესტროგენ დამოუკიდებელი (ტიპი II - სეროზული). შესაბამისად, არსებობს მოსაზრება, რომ I ტიპის სიმსივნეები ვითარდება ჭარბი ესტროგენული ზემოქმედების შედეგად. ისინი ხშირად ვლინდება პრე- ან პერიმენოპაუზურ ასაკში. II ტიპის სიმსივნეების ესტროგენ-დამოკიდებულება საეჭვოა, რადგან ისინი უფრო ხშირად ვლინდება მენოპაუზურ ასაკში და მოიცავს პაპილურ, სეროზულ და ნათელუჯრედოვან კარცინომებს [10]. ნაჩვენებია, რომ ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორებზე (ER და PR შესაბამისად) იმუნოჰისტოქიმიური პოზიტიურობა ასოცირდება ენდომეტრიული კარცინომების პროგნოზთან, კერძოდ, ზოგად გადარჩენადობასთან, თუმცა მათი ასოციაცია რეციდივებისა და მეტასტაზირების განვითარებასთან ჯერ კიდევ წარმოადგენს კვლევის საგანს [11].

ენდომეტრიოიდული კარცინომისთვის დამახასიათებელი ყველაზე ხშირი გენეტიკური ცვლილებაა ფოსფატაზას და ტენზინის ჰომოლოგის ინაქტივაცია, რასაც მოყვება გენომის არასტაბილურობა და KRAS-ისა და B-კატენინის მუტაციები. სეროზული კარცინომების შემთხვევაში კი ყველაზე ხშირ გენეტიკურ ცვლილებებს წარმოადგენს P53 მუტაცია, რასაც მოჰყვება ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი 2-ის (HER2) ექსპრესიის გაძლიერება. TP53 მუტაციები ორჯერ უფრო ხშირია სეროზულ კარცინომებში ენდომეტრიოიდულ ტიპთან შედარებით და ვლინდება დაავადების ადრეულ ეტაპზე [9]. მისი ჭარბი ექსპრესია დაკავშირებულია დაავადების პროგრესულ სტადიასთან, დაბალ დიფერენციაციასთან, მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიასთან, ლიმფური კვანძებში მეტასტაზირებასა და გადარჩენის დაბალ მაჩვენებელთან. P53 ცილის გამააქტიურებელი ზოგიერთი სასიგნალო გზა წარმოადგენს ღეროვანი უჯრედების აქტივობის მნიშვნელოვან განმსაზღვრელს, რაც მიუთითებს მათ წვლილზე ენდომეტრიუმის სიმსივნის განვითარებაში.

უკანასკნელი მტკიცებულებების მიხედვით სავარაუდოა, რომ CD133-ის ექსპრესია დაკავშირებულია სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების აქტივობასთან. ავტორების მიერ აღმოჩენილია, რომ უჯრედები, რომლებიც აექსპრესირებენ CD133-ს ავლენენ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მახასიათებლებს, მათ შორის, თვითგანახლებისა და დიფერენციაციის უნარს [12]. CD133-პოზიტიური უჯრედები რეზისტენტული აღმოჩნდნენ ცისპლატინისა და პაკლიტაქსელის მიმართ. მიუხედავად იმისა, რომ როგორც CD133-პოზიტიურ, ასევე ნეგატიურ უჯრედებს შეუძლიათ სიმსივნის ზრდის ინიცირება *in vivo*, CD133-პოზიტიური უჯრედების პროცენტული მაჩვენებელი მეორეულ ტრანსპლანტანტებში უფრო მაღალი აღმოჩნდა. ავტორების მიერ გამოკვლეულ იქნა ALDH1-ის ექსპრესია ენდომეტრიული კარცინომის უჯრედულ ხაზებში. ავტორებმა დაადგინეს, რომ უჯრედები, რომლებიც აექსპრესირებდნენ ALDH1-ს, იყვნენ უფრო ინვაზიური და რეზისტენტული სიმსივნის საწინააღმდეგო აგენტების მიმართ. შესაბამისად, ALDH1-ის მაღალი ექსპრესიის მქონე პაციენტებს ჰქონდათ უფრო ცუდი პროგნოზი სხვა პაციენტებთან შედარებით.

ენდომეტრიუმი დინამიური ქსოვილია, რომელიც გაივლის ზრდის, დიფერენციაციის, ჩამოფეკცვისა და რეგენერაციის ციკლებს. ეს ფაზები მიმდინარეობს ღეროვანი უჯრედების ხარჯზე [13]. ენდომეტრიუმი შეიცავს ეპითელური და სტრომული კოლონიების წარმომქმნელი უჯრედების იშვიათ პოპულაციას. გამოყოფილ იქნა ე.წ მოსაზღვრე პოპულაციის უჯრედები (Side Population Cells - SP cells), რომლებიც ავლენენ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მახასიათებლებს, გამოხატულ მიგრაციულ უნარს, მეზენქიმურ უჯრედებად დიფერენციაციის პოტენციალს. SP-უჯრედებისგან წარმოქმნილი სიმსივნეები შედგება სიმსივნური ქსოვილისგან და სტრომული კომპონენტებით გამდიდრებული უჯრედგარე მატრიქსისგან. არსებობს მოსაზრება, რომ სტრომული კომპონენტები, როგორცაა ანთებითი უჯრედები, ენდოთელური უჯრედები, ფიბრობლასტები, წარმოიქმნებიან სიმსივნის მაქტრიქსს ზრდის ფაქტორების, ან ციტოკინების საპასუხოდ, რომლებიც გამოიყოფა სიმსივნური უჯრედებისგან, ან გააქტიურებული ფიბრობლასტებისგან. ალტერნატიულად, სტრომული უჯრედები შეიძლება მიღებულ იქნას იმ სიმსივნური უჯრედებისგან, რომლებმაც განიცადეს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია [14].

Ki67 წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციულ მარკერს, რომელიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება ავთვისებიანი სიმსივნეების პროლიფერაციული პოტენციალის განსაზღვრის მიზნით [15]. რაც შეეხება ენდომეტრიულ კარცინომებს, მიმდინარეობს კვლევები, Ki67-ის გამოყენებაზე, ქირურგიული ჩარევის არეალის განსაზღვრის მიზნით, პროგნოზიკულ მასალაში. თუმცა, მიუხედავად იმისა, რომ Ki67-ის ექსპრესია სარწმუნოდ ასოცირდება ენდომეტრიული კარცინომების ავთვისებიანობის ხარისხთან, მისი გამოყენება პროგნოზულ მარკერად ბოლომდე დადასტურებული არაა [16].

ციკლინ A, უჯრედული ციკლის მარეგულირებელი ცილა, ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციას და შესაბამისად, სიმსივნის ზრდას. ჩატარებული კვლევების მიხედვით აღმოჩნდა, რომ ციკლინ A-ს ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება მაღალი პროლიფერაციული პოტენციალის მქონე უჯრედებში, კონკრეტულად იმათში, რომელთაც გაიარეს G1-S ფაზა. შესაბამისად, სავარაუდოა, რომ ის წარმოადგენდეს ენდომეტრიული კარცინომის პროლიფერაციის საიმედო ბიომარკერს [17].

HER2 მიეკუთვნება ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების ოჯახს და მისი გააქტიურება იწვევს უჯრედების უკონტროლო დაყოფას. აღმოჩნდა, რომ HER2-ის გაზრდილი ექსპრესია გხვდება ენდომეტრიოიდული კარცინომების 10-20%-ში, ხოლო სეროზული კარცინომების დაახლოებით 14-80%-ში და ასოცირდება დაავადების პროგრესიასთან, დიფერენციაციისა და ცუდ გადარჩენის მაჩვენებელთან. ზოგიერთმა მკვლევარმა აღმოაჩინა კორელაცია HER2-ის გადაჭარბებულ ექსპრესიასა და სიმსივნის ხარისხს შორის. ჭარბი ექსპრესია შეიძლება აიხსნას ინდივიდუალურ კვლევებში გამოყენებული ნიმუშების მცირე ზომით, კლინიკური და ჰისტოპათოლოგიური ფაქტორების და კვლევის მეთოდების განსხვავებულობით, თუმცა, რამდენიმე მკვლევარის აზრით, HER2 შეიძლება იყოს პერპექტიული თერაპიული სამიზნე ენდომეტრიული კარცინომებისთვის, რაც მოითხოვს კვლევების შემდგომ გაგრძელებას.

სავარაუდოა, რომ PI3K-PTEN-AKT სასიგნალო გზა ყველაზე ხშირად იცვლება ენდომეტრიულ კარცინომაში. ის არეგულირებს მრავალ პროცესს, როგორცაა პროლიფერაცია, აპოპტოზი, უჯრედების ზრდა და ანგიოგენეზი. ნორმალურ უჯრედებში PTEN გენის პროდუქტი, ლიპიდური ფოსფატაზა, თრგუნავს PI3K-AKT-mTOR სასიგნალო გზის აქტივობას. PTEN ფუნქციის ნაკლებობა იწვევს ამ გზის გააქტიურებას და უჯრედების პროლიფერაციას. ამ სასიგნალო გზების ცვლილებები ვლინდება ენდომეტრიოიდული კარცინომის შემთხვევათა დაახლოებით 80%-ში, თუმცა, მისი კავშირი სიმსივნის სტადიასთან, ინვაზიის სიღრმესა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზის წარმოქმნასთან, დადასტურებული არ არის. ასევე აღმოჩნდა, რომ ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორების მუტაციები გხვდება ენდომეტრიული კიბოს დაახლოებით 12%-ში და ისინი ძირითადად დაკავშირებულია PTEN გენის ფუნქციის დაკარგვის მუტაციებთან.

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ სოლიდური სიმსივნეების პროგრესიაში და განსაკუთრებით მეტასტაზურ ზრდაში, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს ეპითელური სიმსივნური უჯრედები იძენენ მეზენქიმურ მორფოლოგიას, რაც აადვილებს მათ შემდგომ ინვაზიას და მიგრაციას [18]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ესტროგენის რეცეპტორების ჭარბი ექსპრესია სარწმუნოდ ასოცირდება ენდომეტრიულ კარცინომაში ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის არსებობასთან [19].

მოლეკულური და ბირთვული მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას, კომპლექსურია და ინიცირდება მრავალი სასიგნალო გზითა და ტრანსკრიფციის ფაქტორით. სიმსივნის მიკროგარემოსა და სიმსივნურ უჯრედებს შორის დინამიური ურთიერთქმედება ასევე ხელს უწყობს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის ინდუქციას და იწვევს მეტასტაზურ პროგრესირებას [20]. აღნიშნული პროცესის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი მოლეკულური მახასიათებელია E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება ან სრული დაკარგვა, რომლის გამოვლენაც შესაძლებელია იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით. ავთვისებიან სიმსივნეებში ეპითელური უჯრედშორისი კავშირების დაკარგვა E-კადჰერინის ინჰიბირებით მნიშვნელოვანია ინვაზიისა და მეტასტაზების განვითარებისთვის. სავარაუდოა, რომ ენდომეტრიულ კარცინომებში E-კადჰერინის ექსპრესიის დაქვეითება დაკავშირებულია სიმსივნის ინვაზიასა და მეტასტაზების განვითარებასთან. ავტორების მიერ ჩატარებული კვლევებით მაღალი ხარისხის ენდომეტრიული კარცინომების მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა ეპითელური მარკერების მნიშვნელოვანი დაქვეითება (E-კადჰერინი და A-კატენინი), ხოლო მეზენქიმური მარკერების ექსპრესიის მომატება (N-კადჰერინი, ვიმენტინი).

ავტორთა მონაცემების მიხედვით, ენდომეტრიულ კარცინომებში E-კადჰერინის დაკარგვა უარყოფითად ასოცირდება პაციენტთა გადარჩენადობასთან. შესწავლილია E-კადჰერინის ექსპრესია ენდომეტრიულ კარცინომაში. მათი კვლევის მიხედვით გამოვლინდა, რომ E-კადჰერინის იმუნოჰისტოქიმიური დაკარგვა ასოცირდებოდა ავთვისებიანობის მაღალ ხარისხთან გარდა E-კადჰერინისა ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში მნიშვნელობა ენიჭება β -კატენინის ექსპრესიას, რომელიც წარმოადგენს კადჰერინ-კატენინის კომპლექსის ნაწილს [21].

კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ტრანსკრიფციის ფაქტორის, SNAIL-ის, ექსპრესია გაზრდილია ენდომეტრიუმის როგორც პირველადი სიმსივნეების, ასევე მეტასტაზური დაზიანების დროს. ავტორების მიერ გამოკვლეულ იქნა ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის სტატუსი ენდომეტრიული სიმსივნეების ადრეულ ეტაპებზე და აღმოჩნდა, რომ SNAIL-ის გაზრდილი ექსპრესია დამახასიათებელია არაინვაზიური და მიოინვაზიური სტადიებისთვის. ასევე აღმოჩენილია E-კადჰერინის შემცირებული და SNAIL-ის ბირთვული ექსპრესიის კავშირი ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების წარმოქმნასთან [20]. გარდა ამისა, TWIST1 ხელს უწყობს ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას E-კადჰერინის პირდაპირი დათრგუნვით, ან BMI-1-

ის ექსპრესიის გაზრდით. ანტი-აპოპტოზური თვისებების გამო, TWIST განაპირობებს ენდომეტრიული კარცინომების მეტად ინფილტრაციული ფენოტიპის წარმოქმნას, რაც იწვევს მიომეტრიუმში ღრმა ინვაზიას და ასოცირდება გადარჩენის ცუდ პროგნოზთან. თუმცა, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი TWIST-სა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების წარმოქმნას შორის, არ გამოვლენილა.

E-კადჰერინის მსგავსად β -კატენინის ექსპრესიის შემცირებაც ასოცირდება დაბალ გადარჩენადობასთან ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტებში. ბირთვული β -კატენინის იმუნოჰოზიტიურობა არის პირველი ტიპის ენდომეტრიული კარცინომის მოლეკულური მახასიათებელი. თუმცა ზუსტი კავშირი ეპითელიურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციასა და რეციდივის ან მეტასტაზების განვითარებას შორის, ჯერ ჯერობით კარგად შესწავლილი არაა [22].

ბოლო წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა, სოლიდურ სიმსივნეებში, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების კვლევას [23]. ერთის მხრივ ეს გამოწვეულია თანამედროვე იმუნოთერაპიული მიდგომების განვითარებით, რომელიც მიზნად ისახავს მასპინძელი ორგანიზმის იმუნური სისტემის გააქტიურებას ავთვისებიანი სიმსივნის წინააღმდეგ [24]. მეორეს მხრივ კი ნაჩვენებია, რომ სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების სხვადასხვა რაოდენობით არსებობა, განსხვავებულად ასოცირდება ავთვისებიანი სიმსივნეების პროგნოზთან. ავტორების მიხედვით ციტოტოქსიკური CD8+ T ლიმფოციტების არსებობა ნეგატიურ კორელაციაშია ჰისტოლოგიურ ავთვისებიანობის ხარისხთან, მიომეტრიულ ინვაზიასა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების არსებობასთან, ენდომეტრიული კარცინომის მქონე პაციენტებში. ხოლო CD4+ T ლიმფოციტების არსებობა კი უარყოფით კორელაციაშია ჰისტოლოგიურ ავთვისებიანობის ხარისხთან და მიომეტრიუმში ინვაზიასთან. მსგავსი შედეგებია ნანახი, CD3+ T ლიმფოციტებთან მიმართებაშიც. ენდომეტრიული კარცინომების ლიმფურ კვანძში მეტასტაზების არსებობასთან სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების კავშირი ასევე ნაჩვენებია სხვა ავტორების კვლევაშიც [26]. თუმცა, აღნიშნული საკითხი საჭიროებს დამატებით შესწავლას. გარდა ამისა, სადღეისოდ არსებულ სამეცნიერო ლიტერატურაში არ იძებნება მონაცემები სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების კავშირზე ენდომეტრიული კარცინომის რეციდივის განვითარების ალბათობასთან.

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, ენდომეტრიულ კარცინომებში, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობის ნეგატიური ასოციაცია ციკლოქსიგენაზა-2-ის (COX2) ექსპრესიასთან, რომელიც თავის მხრივ წარმოადგენს ენდომეტრიული კარცინომების ერთ-ერთ კანდიდატ პროგნოზულ მარკერს [25]. COX2-ის ჭარბი ექსპრესია დაკავშირებულია ნეოანგიოგენეზთან, მეტასტაზური ზრდის უნართან და ცუდ პროგნოზთან. ავტორების მიხედვით, ამ მარკერის ექსპრესია მაღალია ენდომეტრიული კარცინომის შემთხვევაში ნორმალური ენდომეტრიუმის ნიმუშებთან შედარებით. თუმცა, სადღეისოდ არსებული ლიტერატურული მონაცემები, COX2-ის პროგნოზული ღირებულების შესახებ

ენდომეტრიულ კარცინომებში ურთიერთწინააღმდეგობრივია და საჭიროებს დამატებით გამოკვლევას.

როგორც მიმოხილვიდან ჩანს, ენდომეტრიუმის ეპითელური სიმსივნეების რეციდივისა და მეტასტაზირების ფენოტიპური მახასიათებლების ძიება აქტიურ ფაზაშია და ერთმნიშვნელოვანი მონაცემები მათ შესახებ არ არსებობს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] R. L. Siegel and K. D. Miller, "Cancer Statistics , 2020," vol. 70, pp. 7–30, 2020.
- [2] "www.globocan.iarc.fr".
- [3] R. A. Soslow *et al.*, "Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists.," *Int J Gynecol Pathol*, vol. 38 Suppl 1, no. Iss 1 Suppl 1, pp. S64–S74, Jan. 2019, doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.
- [4] M. M. Braun, E. A. Overbeek-Wager, and R. J. Grumbo, "Diagnosis and Management of Endometrial Cancer.," *Am Fam Physician*, vol. 93, no. 6, pp. 468–74, Mar. 2016.
- [5] R. A. Brooks *et al.*, "Current recommendations and recent progress in endometrial cancer.," *CA Cancer J Clin*, vol. 69, no. 4, pp. 258–279, Jul. 2019, doi: 10.3322/caac.21561.
- [6] M. M. Żyła *et al.*, "The significance of markers in the diagnosis of endometrial cancer.," *Prz Menopauzalny*, vol. 15, no. 3, pp. 176–185, Nov. 2016, doi: 10.5114/pm.2016.63500.
- [7] A. A. Hashmi *et al.*, "Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters.," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 20, no. 9, pp. 2601–2606, Sep. 2019, doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2601.
- [8] M. Köbel, B. M. Ronnett, N. Singh, R. A. Soslow, C. B. Gilks, and W. G. McCluggage, "Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility.," *Int J Gynecol Pathol*, vol. 38 Suppl 1, no. Iss 1 Suppl 1, pp. S123–S131, Jan. 2019, doi: 10.1097/PGP.0000000000000488.
- [9] M. M. Żyła *et al.*, "The significance of markers in the diagnosis of endometrial cancer," *Przegląd Menopauzalny*, vol. 15, no. 3. Termedia Publishing House Ltd., pp. 176–185, 2016. doi: 10.5114/pm.2016.63500.
- [10] A. C. Rodriguez, Z. Blanchard, K. A. Maurer, and J. Gertz, "Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions.," *Horm Cancer*, vol. 10, no. 2–3, pp. 51–63, Jun. 2019, doi: 10.1007/s12672-019-0358-9.
- [11] M. Shah, S. R. Jain, G. Oprea, and S. Shafi, "Prognostic significance of hormone receptor (ER/PR) status in endometrial carcinoma in black women: Implications with lymph node metastasis," *J. Clin. Oncol*, vol. 38, May 2020.

- [12] D.-C. Ding, H.-W. Liu, Y.-H. Chang, and T.-Y. Chu, "Expression of CD133 in endometrial cancer cells and its implications.," *J Cancer*, vol. 8, no. 11, pp. 2142–2153, 2017, doi: 10.7150/jca.18869.
- [13] Y. Xu, H. Zhu, D. Zhao, and J. Tan, "Endometrial stem cells: clinical application and pathological roles.," *Int J Clin Exp Med*, vol. 8, no. 12, pp. 22039–44, 2015.
- [14] H. Masuda *et al.*, "Endometrial side population cells: potential adult stem/progenitor cells in endometrium.," *Biol Reprod*, vol. 93, no. 4, p. 84, Oct. 2015, doi: 10.1095/biolreprod.115.131490.
- [15] L. T. Li, G. Jiang, Q. Chen, and J. N. Zheng, "Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review).," *Mol Med Rep*, vol. 11, no. 3, pp. 1566–72, Mar. 2015, doi: 10.3892/mmr.2014.2914.
- [16] S. Kitson *et al.*, "Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies.," *Mod Pathol*, vol. 30, no. 3, pp. 459–468, Mar. 2017, doi: 10.1038/modpathol.2016.203.
- [17] K. Horie *et al.*, "Cyclin A is a reliable proliferation marker in endometrial cancer cell lines.," *Oncol Lett*, vol. 17, no. 5, pp. 4455–4462, May 2019, doi: 10.3892/ol.2019.10135.
- [18] F. S. Ramos, L. Wons, I. J. Cavalli, and E. M. S. F. Ribeiro, "Epithelial-mesenchymal transition in cancer : An overview," vol. 4, pp. 1–5, 2017.
- [19] O. Bilyk, M. Coatham, M. Jewer, and L.-M. Postovit, "Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Female Reproductive Tract: From Normal Functioning to Disease Pathology.," *Front Oncol*, vol. 7, p. 145, 2017, doi: 10.3389/fonc.2017.00145.
- [20] A. Makker and M. M. Goel, "Tumor progression, metastasis, and modulators of epithelial-mesenchymal transition in endometrioid endometrial carcinoma: An update," *Endocrine-Related Cancer*, vol. 23, no. 2. BioScientifica Ltd., pp. R85–R111, Feb. 01, 2016. doi: 10.1530/ERC-15-0218.
- [21] Ł. Lewczuk, A. Pryczynicz, and K. Guzińska-Ustymowicz, "Cell adhesion molecules in endometrial cancer - A systematic review.," *Adv Med Sci*, vol. 64, no. 2, pp. 423–429, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.advms.2019.08.003.
- [22] A. Travaglino *et al.*, "Immunohistochemical Nuclear Expression of β -Catenin as a Surrogate of CTNNB1 Exon 3 Mutation in Endometrial Cancer.," *Am J Clin Pathol*, vol. 151, no. 5, pp. 529–538, Apr. 2019, doi: 10.1093/ajcp/aqy178.
- [23] H. Gonzalez, C. Hagerling, and Z. Werb, "Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression.," *Genes Dev*, vol. 32, no. 19–20, pp. 1267–1284, Oct. 2018, doi: 10.1101/gad.314617.118.
- [24] Y. Liu, "Immune response characterization of endometrial cancer.," *Oncotarget*, vol. 10, no. 9, pp. 982–992, Jan. 2019, doi: 10.18632/oncotarget.26630.
- [25] M. Li, M. Li, Y. Wei, and H. Xu, "Prognostic and Clinical Significance of Cyclooxygenase-2 Overexpression in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis.," *Front Oncol*, vol. 10, p. 1202, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.01202.

Phenotypic characteristics of recurrence and metastasis of endometrial epithelial tumors

A critical review

Alexander Diakonidze¹; Rima Beriashvili²; George Burkadze³

¹Phd Student at Tbilisi State Medical University; ²Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Pathology; ³ Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

Abstract

Endometrial carcinoma is a common gynecological malignancy, the incidence of which is increasing worldwide and accounts for 65,620 new cases annually. In Georgia, uterine tumors take the 3rd place in prevalence (13.3% per 100,000 women), and the 4th place in terms of mortality (4.8% per 100,000 women). Among endometrial carcinomas, endometrioid carcinomas are the most common, accounting for approximately 75-80% of endometrial malignant lesions. In recent years, there has been no significant improvement in the prognosis of endometrial carcinoma. It has also been shown that tumors that appear at an advanced stage with a high degree of malignancy and aggressive histopathological features are still common. Adjuvant therapeutic approaches today are still complex and contradictory, and there is only a small selection of treatment approaches for metastatic disease. Still, a significant difficulty is the reliable identification of the subgroup of patients who are at high risk of developing recurrence and metastases. The search for phenotypic characteristics of recurrence and metastasis of endometrial epithelial tumors is in an active phase, and there are no unambiguous data about them.

Key words: endometrial carcinoma; prognostic markers; relapse;