



ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომების სხვადასხვა ქვეტიპების პროლიფერაციული აქტივობის შეფასება AgNOR ტექნოლოგიით

გიორგი არველაძე¹, რიმა ბერიაშვილი², შოთა კეპულაძე³, გიორგი ბურკაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი-დერმატოლოგი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, ციტოპათოლოგიური დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

აბსტრაქტი

კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა წარმოადგენს კანის ეპითელიური წარმოშობის პირველადი სიმსივნეების 75%-ს ახასიათებს ნელი ზრდა და იშვიათად იძლევა მეტასტაზებს დაბალი ანგიოგენური პოტენციალის გამო, თუმცა გააჩნია ლოკალური ინვაზიის, ქსოვილის დესტრუქციისა და რეციდივის განვითარების უნარი. ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის დამოუკიდებელი პროგნოზული ფაქტორებია სქესი, ასაკი, იმუნოსუპრესიის არსებობა, კანის ნათელი ფოტოტიპი, ჭორფლები, ბავშვობაში გადატანილი კანის დამწვრობა, კანისა და თმის ღია შეფერილობა. გარემოს რისკ-ფაქტორებიდან კარგად შესწავლილია კანზე მზის ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედება. ულტრაიისფერი B გამოსხივება (UBV) დნმ-ში წარმოქმნის მუტაგენურ ფოტო-პროდუქტს, როგორცაა ციკლოპირიმიდინის დიმერი და იწვევს სიმსივნის სუპრესორი P53 გენის მუტაციას. ულტრაიისფერი A გამოსხივება (UAV) კი ახდენს არაპირდაპირ ზემოქმედებას ციტოტოქსიური და მუტაგენური თავისუფალი რადიკალების დაგროვებით. ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომები ხშირად კლასიფიცირდება როგორც აგრესიული და არააგრესიული. სიმსივნის აგრესიულობა გამოიხატება ღრმა ქსოვილებში ინვაზიისა და შესაძლო მეტასტაზირების უნარით. მიკრონოდულური, ინფილტრაციული და სკლეროდერმიფორმული ჰისტოლოგიური ქვეტიპები ითვლება უფრო აგრესიულად, ზედაპირულ და ნოდულურ ქვეტიპებთან შედარებით. არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც პროლიფერაციული მარკერის Ki67-ის ექსპრესიის თავისებურებები ასოცირებულია ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომების არააგრესიულ ქვეტიპებთან. კვლევის მიზანს შეადგენდა აგრესიული ქვეტიპის დაბალი რისკის მქონე ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომების (ნოდულური, ზედაპირული) და აგრესიული ქვეტიპის მაღალი რისკის

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომების (ინფილტრაციული, მიკრონოდულური) პროლიფერაციული აქტივობის შეფასება სიმსივნის ეპიცენტრსა და პერიფერიაზე AgNOR ტექნოლოგიით.

საკვანძო სიტყვები: ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომა; პროლიფერაცია; AGNOR; პროგნოზული მარკერები;

შესავალი

კანის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა წარმოადგენს კანის ეპითელური წარმოშობის პირველადი სიმსივნეების 75%-ს¹ ახასიათებს ნელი ზრდა და იშვიათად იძლევა მეტასტაზებს დაბალი ანგიოგენური პოტენციალის გამო, თუმცა გააჩნია ლოკალური ინვაზიის, ქსოვილის დესტრუქციისა და რეციდივის განვითარების უნარი.¹ ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის დამოუკიდებელი პროგნოზული ფაქტორებია სქესი, ასაკი, იმუნოსუპრესიის არსებობა, კანის ნათელი ფოტოტიპი (I and II, Fitzpatrick classification), ჭორფლები, ბავშვობაში გადატანილი კანის დამწვრობა, კანისა და თმის ღია შეფერილობა. გარემოს რისკ-ფაქტორებიდან კარგად შესწავლილია კანზე მზის ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედება. ულტრაიისფერი B გამოსხივება (UBV) დნმ-ში წარმოქმნის მუტაგენურ ფოტო-პროდუქტს, როგორცაა ციკლოპირიმიდინის დიმერი და იწვევს სიმსივნის სუპრესორი P53 გენის მუტაციას. ულტრაიისფერი A გამოსხივება (UAV) კი ახდენს არაპირდაპირ ზემოქმედებას ციტოტოქსიური და მუტაგენური თავისუფალი რადიკალების დაგროვებით.^{2,3}

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის პათოგენეზი, ძირითადად, დაკავშირებულია Hedgehog სასიგნალო გზის აქტივაციასთან. უჯრედშიდა Hedgehog (Hh) ცილების ოჯახი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ემბრიოგენული განვითარების მრავალ ფუნდამენტურ პროცესში. კანში Hh სასიგნალო გზა პასუხისმგებელია ღეროვანი უჯრედების პოპულაციის შენარჩუნებაზე, თმის ფოლიკულებისა და ცხიმოვანი ჯირკვლების განვითარებაზე. Hh სასიგნალო გზის ცენტრალური კომპონენტები წარმოადგენილია სამი სეკრეტირებული ლიგანდით (Sonic HH, indiana HH and Desert HH), ტრანსმემბრანული რეცეპტორის ცილებით (PTCH1 and PTCH2), SMO ცილით და ბოლოს, GLI ტრანსკრიფციის ფაქტორებით (Gli1, Gli2, Gli3). Hh სასიგნალო გზის გააქტიურება დამოკიდებულია სპეციალიზებულ სტრუქტურაზე, რომელიც გვხვდება თითქმის ყველა ტიპის უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე და მოქმედებს, როგორც სენსორი უჯრედგარე სიგნალებისთვის. Hh სასიგნალო გზა აქტიურდება, როდესაც HH ლიგანდები უკავშირდებიან PTCH1-ს, რაც განაპირობებს SMO-ს ინჰიბიციას და ტრანსკრიფციის ფაქტორების გამოთავისუფლებას. ისინი გადაინაცვლებენ ბირთვში და იწვევენ სპეციფიკური გენების ტრანსკრიფციას, რომლებიც პასუხისმგებლები არიან უჯრედების თვითგანახლებაზე.⁴

კლინიკური კვლევებით ნაჩვენებია, რომ იმ ინდივიდებში, რომლებშიც ვითარდება კანის ბაზალური კარცინომა, აღინიშნება ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის ახალი უბნის

განვითარების მაღალი რისკი. გარდა ამისა, იმატებს კანის სხვა სიმსივნეების განვითარების რისკიც, მათ შორის მელანომისა და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის. ბოლო 20 წლის განმავლობაში ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების რისკი ზოგად პოპულაციაში გაიზარდა 35%-ით.^{5,6}

ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომები ხშირად კლასიფიცირდება როგორც აგრესიული და არააგრესიული.⁷ სიმსივნის აგრესიულობა გამოიხატება ღრმა ქსოვილებში ინვაზიისა და შესაძლო მეტასტაზირების უნარით. მიკრონოდულური, ინფილტრაციული და სკლეროდერმიფორმული ჰისტოლოგიური ქვეტიპები ითვლება უფრო აგრესიულად, ზედაპირულ და ნოდულურ ქვეტიპებთან შედარებით⁴.

არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც პროლიფერაციული მარკერის Ki67-ის ექსპრესიის თავისებურებები ასოცირებულია ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომების არააგრესიულ ქვეტიპებთან^{8,9}. მარკერის ყველაზე მაღალი ექსპრესიის მაჩვენებელი დაფიქსირდა ზედაპირულ ქვეტიპში. დადებითი რეაქცია აღინიშნა ბაზალოიდურ ბუდეებში ერთგვაროვანი განაწილებით ცენტრსა და პერიფერიაზე. ნოდულურ ვარიანტში Ki67 განსაკუთრებით ჭარბად ექსპრესირებს ბაზალოიდური ბუდეების პერიფერიაზე განლაგებულ ბირთვებში. შედარებით ნაკლებად ინტენსიური დადებითი რეაქცია Ki67-ზე აღინიშნება ბაზალოიდური ლობულის ცენტრში. რაც შეეხება ერთ-ერთ აგრესიულ ქვეტიპს, მიკრონოდულურ ვარიანტში აღინიშნა ყველაზე დაბალი Ki67-ის ექსპრესია, დადებითი რეაქციით ბაზალოიდური მიკროკვანძების მხოლოდ რამდენიმე ბირთვში.

დადგენილია, რომ არსებობს ძლიერი კორელაცია პროლიფერაციულ აქტივობასა და სიმსივნის ცუდ პროგნოზს შორის, ამიტომ კლინიკური კვლევებით ინტერესი პროლიფერაციული პოტენციალის განმსაზღვრელ სხვადასხვა მარკერებზე ჯერ კიდევ აქტუალურია და ყოველწიურად იზრდება. მოწოდებულია პროლიფერაციის შეფასების სხვადასხვა საშუალებები, როგორცაა თიმიდინის მარკირების/მონიშვნის ინდექსი (thymidin labeling index), გამდინარე ციტომეტრია (flow cytometry) და იმუნოჰისტოქიმიური ანტისხეული Ki-67 - ის გამოყენებით.^{10,11}

სიმსივნის ბიოლოგიური ქცევისა და პროგნოზის დადგენა მეტად რთული პროცესია და მოითხოვს სხვადასხვა ტექნოლოგიების, დახვეწილი და სპეციალიზებული ინსტრუმენტებისა თუ ტექნიკის გამოყენებით რაც ასევე დიაგნოსტიკურად არახარჯეფექტურია.

AgNOR-ის შეღებვის ტექნიკა ეკონომიური, სწრაფი, და მარტივი შესასრულებელია. ის შეიძლება შესრულდეს პარაფინში ჩაყალიბებულ ანათლებზე. ნაკლოვანებები მოიცავს შრომატევადი და დამლელი წერტილების დათვლის მეთოდს, რომელიც ხშირად ასოცირდება დამკვირვებლებს შორის განსხვავებულ შედეგებთან, არასტანდარტიზებული შეფასების კრიტერიუმების არარსებობის გამო. გარკვეული ტიპის კვლევებით გამოვლენილია მისი ეფექტურობა, როგორც დამხმარე საშუალება საშვილოსნოს ყელის ბრტყელ

ეპითელიუმის დისპლაზიების დიფერენცირებაში ასევე სხვადასხვა ორგანოთა სისტემის კეთილთვისებიანი თუ ავთვისებიანი პროცესების დიფერენცირებაში^{11,12}

AgNOR/The Nucleolar Organiser Regions ავლენს ბირთვულ მარგანიზებელ რეგიონებს და დნმ-ის მარყუჟებს, რომლებიც ვლინდება მიტოზის ინტერფაზური ბირთვების ბირთვაკებში. AgNOR ტექნიკით იღებება ცილები შერჩევითად ვერცხლის კოლოიდური ტექნიკით. AgNOR ლაქა შეიძლება ვიზუალურად იყოს შავი წერტილის სახით ოპტიკური მიკროსკოპის ქვეშ. AgNOR-ის გაზრდილი რაოდენობა დაკავშირებულია უჯრედების გაზრდილ პროლიფერაციასთან^{13,14}.

კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანს შეადგენდა აგრესიული ქცევის დაბალი რისკის მქონე ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომების (ნოდულური, ზედაპირული) და აგრესიული ქცევის მაღალი რისკის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომების (ინფილტრაციული, მიკრონოდულური) პროლფერაციული აქტივობის შეფასება სიმსივნის ეპიცენტრსა და პერიფერიაზე AgNOR ტექნოლოგიით.

მასალა და მეთოდები

კვლევისათვის გამოყენებული იქნა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის 2019-2023 წლების საარქივო მასალა.

კვლევა მოიცავდა ჯამში 60 შემთხვევას:

- აგრესიული ქცევის მაღალი რისკის ჯგუფი - 25 შემთხვევა (16 ინფილტრაციული, 9 მიკრონოდულური)
- აგრესიული ქცევის დაბალი რისკის ჯგუფი - 35 შემთხვევა (24 ნოდულური, 11 ზედაპირული)

H&E კვლევის შედეგებისა და მიტოზური აქტივობის შეფასება განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ (შ.კ; გ.ბ) ორმაგი ბრმა მეთოდით. ანათლები დამატებით შეიღება AgNOR-ის ტექნოლოგიით (შესაბამისი პროტოკოლის მიხედვით).

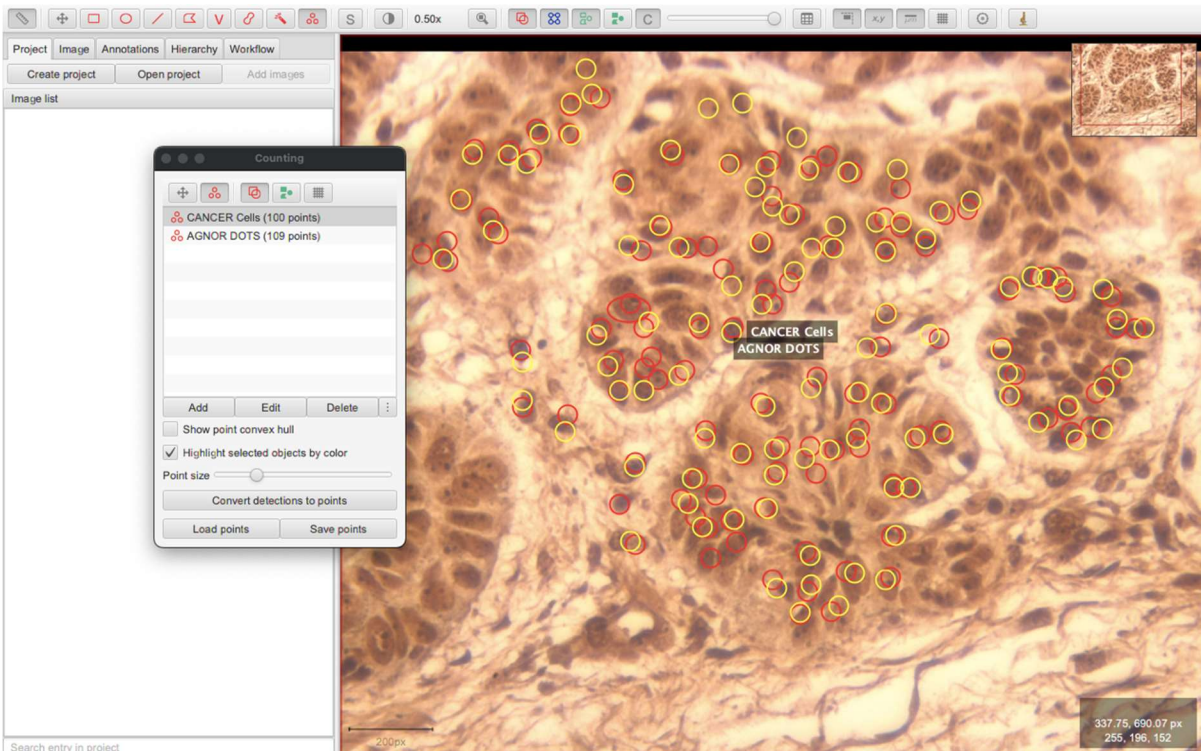
1. ანათლები დაიჭრა 4 მიკრონის სისქეზე;
2. დეპარაფინიზაცია, ჰიდრატაცია დეიონიზებულ წყალში.
3. ერთი მოცულობა 2% ჟელატინის ხსნარი და ორი მოცულობა ვერცხლის ნიტრატის ხსნარის ნარევის მოთავსდა სლაიდზე და დაიფარა მთლიანად;

4. სლაიდები ინკუბატორში 370c ტემპერატურაზე დაყოვნდა 15 წუთის განმავლობაში.

5. ვერცხლის კოლოიდი ჩამოირეცხა დეიონირებული წყლით.

6. ანათლდები დეჰიდრატირდა ქსილოლით და დაფიქსირდა ბიომაუნთის ხსნარით;

ექსპრესია შეფასდა ციფრული პათოლოგიის პროგრამით QuPath-ის მეშვეობით (ვერსია 0.4.0): თითოეული შემთხვევიდან აღებული იქნა მაღალი მხედველობის ველის HPF სურათი (უპირატესად 200X და 400X) და ჩართულ იქნა პროგრამაში შემდგომი დამუშავებისათვის.



სურათი 1 : სურათზე ნაჩვენებია გამოსახულების ციფრული დამუშავების შედეგად AGNOR-ის წერტილების შეფასების ალგორითმი; ყვითლად მონიშნულია სიმსივნური უჯრედები 100 უჯრედი; წითლად წერტილები 109 წერტილი - AGNOR რიცხვად განისაზღვრა 1.09; 400X; ნოდულური ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომა წყარო QuPath;

ყველა ანათალში გამოკვლეული იქნა 100 უჯრედი და დათვლილი იყო AgNOR წერტილების ჯამური რაოდენობა. AgNORის ციფრად განისაზღვრა 100 უჯრედის საშუალო წერტილების რაოდენობა (ჯამური რიცხვი გაყოფილი 100ზე მაგ. 100 უჯრედში ნანახი იქნა 350 წერტილი; AgNOR რიცხვად მიჩნეული იქნა $350/100=3.5$)

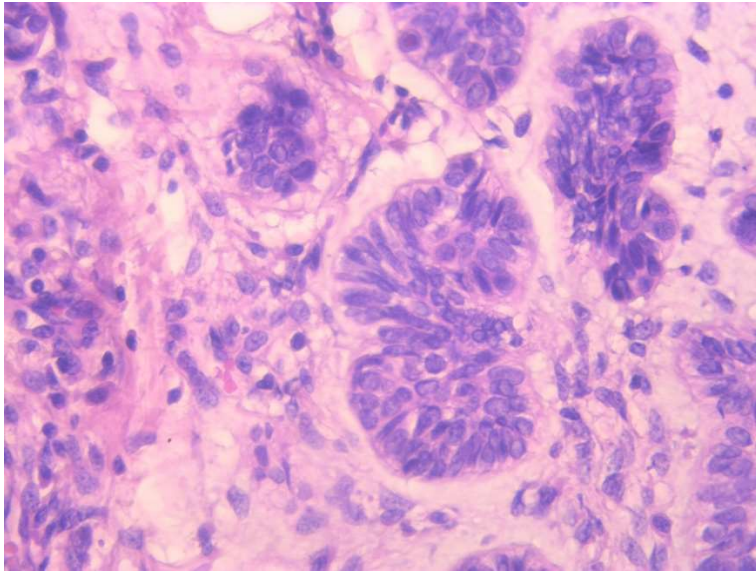
გამოვლინდა წერტილების გადანაწილების სამი ტიპი:

ტიპი I - აღინიშნებოდა ცალკეულ უჯრედში, ცენტრალურად ლოკალიზებული დიდი ზომის წერტილი; **ტიპი II** - აღინიშნებოდა დიდი ზომის წერტილის მიმდებარედ მცირე ზომის მეორე წერტილი; **ტიპი III** - აღინიშნებოდა ორზე მეტი, უპირატესად მცირე ზომის წერტილები თითოეულ უჯრედში.

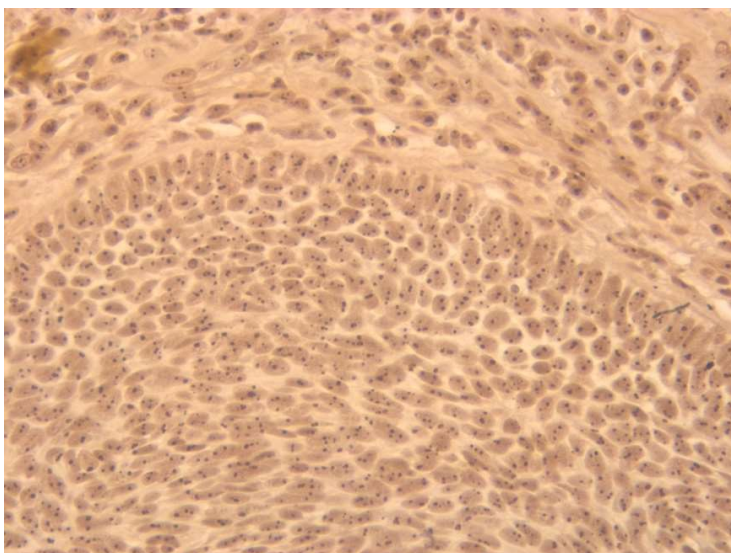
პროლიფერაციული აქტივობა AgNOR-ის ტექნოლოგიით არსებულ 60 შეთხვევაში შეფასდა შემდეგ ჰისტოლოგიურ ერთეულში:

- ❖ ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა ნოდულური ვარიანტი $n = 24$;
- ❖ ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა ზედაპირული ვარიანტი $n=11$;
- ❖ ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა ინფილტრაციული ვარიანტი $n=16$;
- ❖ ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა მიკრონოდულური ვარიანტი $n=9$;

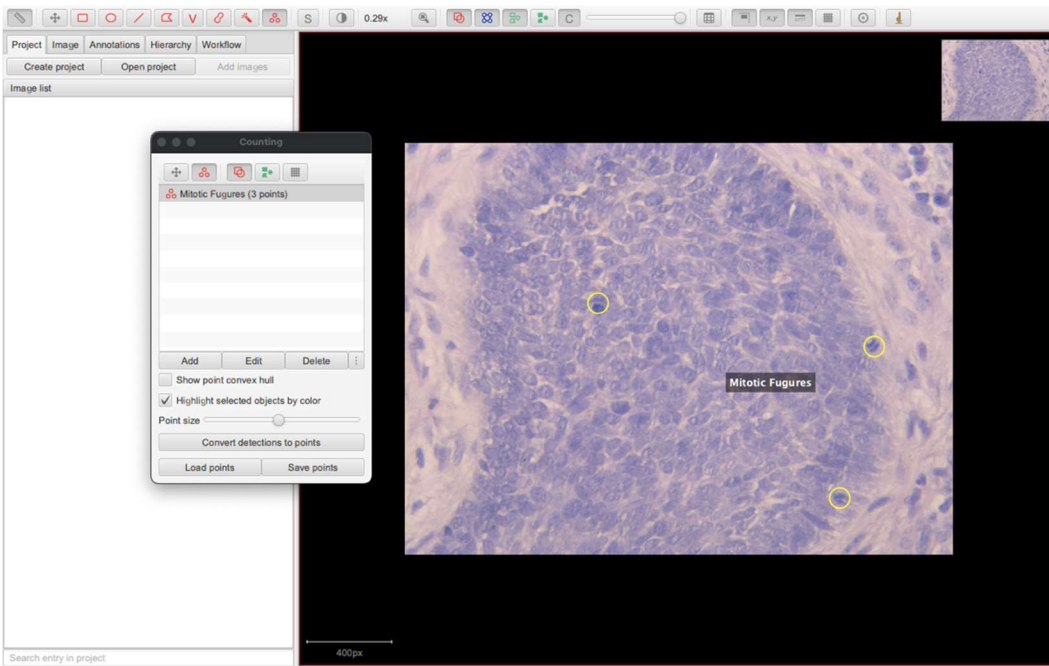
მიტოზური აქტივობისა და AgNORის წერტილების შეფასება ხდებოდა სიმსივნური კვანძის ცენტრალურ ნაწილსა და პერიფერიაზე.



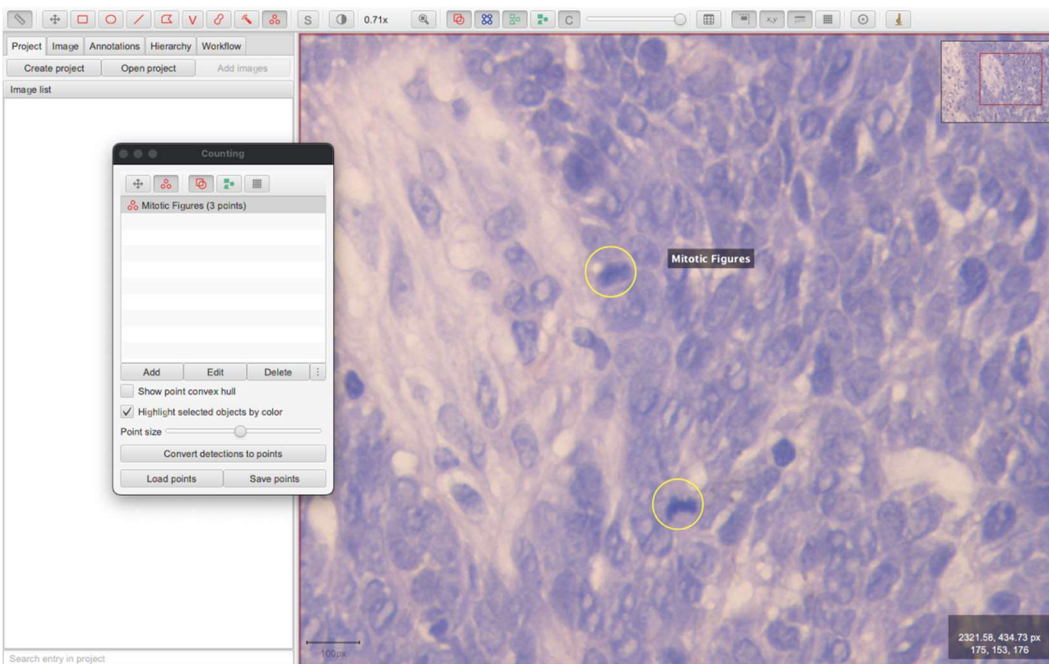
სურათი 2: ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომა 400X გადიდების ველი, შეღებილი H&E ტექნოლოგიით; მაღალი რისკის ჯგუფი;



სურათი 3: სურათზე ნაჩვენებია AGNOR-ის ტექნოლოგიით შეღებილი კვლევაში ჩართული ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის ნოდულური ვარიანტი მაღალი პროლიფერაციული აქტივობით - AGNOR რიცხვი განსაზღვრული იქნა 2.7; გადიდება 400X



სურათი 4: სურათზე ნაჩვენებია გამოსახულების ციფრული ანალიზის პროგრამა H&E ტექნოლოგიით შეღებილი საკვლევი ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის მაღალი რისკის ჯგუფი 3 მიტოზური ფიგურა სიმსივნის პერიფერიაზე გადიდება 400X წყარო Qupath;



სურათი 5: სურათზე ნაჩვენებია გამოსახულების ციფრული ანალიზის პროგრამა H&E ტექნოლოგიით შეღებილი საკვლევი ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის დაბალი რისკის ჯგუფი 2 მიტოზური ფიგურა სიმსივნის ეპიცენტრი; გადიდება 400X წყარო Qupath;

მიღებული რაოდენობრივი მონაცემები დამუშავდა შესაბამისი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით: კორელაცია განისაზღვრა Spearman rank test-ის მიხედვით ხოლო შედარებითი ანალიზისთვის ჯგუფებს შორის გამოყენებული იქნა Mann-Whitney და Kruskal-Wallis ტესტი.

მგრძობელობა და სპეციფიურობა შეფასდა 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალით. P რიცხვი <0.05 განხილულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ყველა სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა **SPSS statistical software V20.0**-ის საშუალებით.

კვლევის შედეგები

	რის კჯგუფი	N	Mean	Std. Deviation
ზომა mm	1 დაბალი	35	5.00	4.066
	2 მაღალი	20	14.00	9.165
მიტოზის ფიგურები ეპიცენტრში	1 დაბალი	35	1.66	.938
	2 მაღალი	20	2.80	1.196
მიტოზის ფიგურები პერიფერიაზე	1 დაბალი	35	1.657	.9375
	2 მაღალი	20	2.815	1.1444
AGNOR რიცხვი ეპიცენტრში	1 დაბალი	35	1.569	.3732
	2 მაღალი	20	2.080	.4396
AGNOR რიცხვი პერიფერიაზე	1 დაბალი	35	1.557	.3712
	2 მაღალი	20	2.115	.4308

ცხრილი 1: ცხრილში მოცემულია აღწერითი სტატისტიკური მონაცემები - ჯგუფები შეფასების კრიტერიუმების მიხედვით მაღალი და დაბალი რისკის მქონე ჯგუფების მიმართებით წყარო **SPSS statistical software V20.0**;

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ შესწავლილ ჯგუფებში დაბალი რისკის მქონე ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის ჰისტოლოგიურ ტიპებში სიმსივნის საშუალო ზომა შეადგენდა 5 ± 4.06 მმ, ხოლო მაღალი რისკის მქონე სიმსივნის ჯგუფში 14.0 ± 9.16 მმ;

მიტოზური ფიგურების საშუალო რაოდენობა სიმსივნის ეპიცენტრში (შეფასებული H&E ტექნოლოგიით) დაბალი რისკის მქონე ჰისტოლოგიურ ტიპებში შეადგენდა 1.66 ± 0.9 ფიგურა; ხოლო მაღალი რისკის მქონე ჯგუფში 2.8 ± 1.1 ფიგურა; რაც შეეხება მიტოზის ფიგურების რაოდენობა სიმსივნის პერიფერიაზე დაბალი რისკის მქონე ჯგუფში შეადგენდა 1.65 ± 0.93 ; ხოლო მაღალი რისკის მქონე ჯგუფში 2.8 ± 1.14 ;

AGNOR-ის დამატებითი შედეგის მეთოდით სიმსივნის ეპიცენტრში დაბალი რისკის მქონე ჯგუფში საშუალო მაჩვენებელი დაფიქსირდა 1.5 ± 0.37 , ხოლო მაღალი რისკის მქონე ჯგუფში 2.0 ± 0.43 ; AGNOR-ის რიცხვი შეფასებული სიმსივნის პერიფერიაზე დაბალი რისკის მქონე ჯგუფში დაფიქსირდა 1.55 ± 0.37 ხოლო მაღალი რისკის მქონე ჯგუფში 2.1 ± 0.43 .

		ზომა mm	მიტოზის ფიგურები ეპიცენტრში	AGNOR რიცხვი ეპიცენტრში	AGNOR რიცხვი პერიფერიაზე	რისკ ჯგუფი	მიტოზის ფიგურები პერიფერიაზე
ზომა mm	Pearson Correlation	1	.623**	.674**	.657**	.569**	.591**
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000	.000	.000
	N	55	55	55	55	55	55
მიტოზის ფიგურები ეპიცენტრში	Pearson Correlation	.623**	1	.822**	.837**	.475**	.944**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.000	.000	.000
	N	55	55	55	55	55	55
AGNOR რიცხვი ეპიცენტრში	Pearson Correlation	.674**	.822**	1	.954**	.533**	.760**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.000	.000	.000
	N	55	55	55	55	55	55
AGNOR რიცხვი პერიფერიაზე	Pearson Correlation	.657**	.837**	.954**	1	.570**	.786**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000		.000	.000
	N	55	55	55	55	55	55
რისკჯგუფი	Pearson Correlation	.569**	.475**	.533**	.570**	1	.487**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000		.000
	N	55	55	55	55	55	55
მიტოზის ფიგურები პერიფერიაზე	Pearson Correlation	.591**	.944**	.760**	.786**	.487**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	
	N	55	55	55	55	55	55

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

ცხრილი 2: კორელაციური კავშირები სიმსივნის სხვადასხვა პარამეტრებს შორის წყარო **SPSS statistical software V20.0**;

პირსონის კორელაციის ანალიზმა გამოავლინა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია სიმსივნის ზომასა და მიტოზური ფიგურების რაოდენობას სიმსივნის ეპიცენტრში ($r = .623, p < .001$).

ანალოგიურად, დაფიქსირდა ძლიერი დადებითი კორელაცია სიმსივნის ზომასა და AGNOR რაოდენობას შორის სიმსივნის ეპიცენტრში ($r = .674, p < .001$).

ანალიზმა აჩვენა მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია სიმსივნის ზომასა და AGNOR რაოდენობას სიმსივნის პერიფერიაზე ($r = .657, p < .001$).

გარდა ამისა, დაფიქსირდა დადებითი კორელაცია სიმსივნის ზომასა და სიმსივნის პერიფერიაზე მიტოზური ფიგურების რაოდენობას შორის ($r = .569, p < .001$).

ასევე მნიშვნელოვანი იყო კორელაცია მიტოზურ ფიგურებს შორის სიმსივნის ეპიცენტრში და AGNOR რაოდენობას ეპიცენტრში, რაც აჩვენებს დადებით კორელაციას ($r = .591, p < .001$).

კვლევის შედეგების ანალიზი

საკვლევ ჯგუფებში კორელაციური ანალიზის საშუალებით გამოვლინდა სარწმუნო, მაღალი ხარისხის დადებითი კორელაციური კავშირი სიმსივნის ზომასა და სიმსივნის როგორც გაზრდილი მიტოზური ფიგურების არსებობას, AGNOR-ის ტექნოლოგიით სიმსივნის ეპიცენტრსა და პერიფერიაზე გაზრდილ AGNOR-ის რიცხვსა და შესაბამისად სიმსივნის გაზრდილ აგრესიულობის(მაღალი რისკის) ჯგუფს შორის. რაც თავის მხრივ იმას ნიშნავს, რომ რაც უფრო მაღალია სიმსივნის ზომა, მაღალია პროლიფერაციული აქტივობა, როგორც მიტოზის ფიგურების შეფასებით (H&E ტექნოლოგიით) ასევე AGNOR-ის ტექნოლოგიით გამოყენებით;

დასკვნა

ჩვენი კვლევის შედეგები ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის შესწავლილ შემთხვევების როგორც სიმსივნის ეპიცენტრში ასევე პერიფერიაზე ერთმნიშვნელოვნად მიუთითებს სტატისტიკურად სარწმუნო დადებით კორელაციაზე სიმსივნის ზომას, მიტოზურ ფიგურებსა და AGNOR რაოდენობას შორის.

სიმსივნის ეპიცენტრსა და პერიფერიაზე სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა, ორივე თანაბრად ასახავს სიმსივნის გაზრდილ პროლიფერაციას, როგორც AGNOR-ის ტექნოლოგიით ასევე სტანდარტული H&E ტექნოლოგიით.

კვლევის შედეგად გამოვლენილი კორელაციური კავშირები იძლევა ღირებულ ინფორმაციას ამ ცვლადებს შორის პოტენციურ ურთიერთობებზე, რაც კიდევ უფრო ხელს შეუწყობს და გააღრმავებს ჩვენს ცოდნას ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომების პროგრესირების შესახებ.

შემფასებელთა შორის მნიშვნელოვანი ვარიაციურობა AGNOR-ით დამატებითი შეღებვის მეთოდით გამოყენებისას არ გამოვლენილა, რის საფუძველზეც შესაძლოა ვივარაუდოდ, რომ ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომების შემთხვევაში ის ეფექტურია, როგორც დამხმარე დიაგნოსტიკური საშუალება სიმსივნის პროლიფერაციული აქტივობის შეფასებისას.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Rönsh H, Bauer A. The Preventive Value of Sun Protection. In: ; 2021:316-328. doi:10.1159/000517641
2. Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines*. 2018;6(1):6. doi:10.3390/biomedicines6010006
3. Griffin LL, Ali FR, Lear JT. Non-melanoma skin cancer. *Clinical Medicine*. 2016;16(1):62-65. doi:10.7861/clinmedicine.16-1-62
4. Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor Recurrence 5 Years after Treatment of Cutaneous Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(5):1188-1196. doi:10.1038/jid.2012.403
5. Wu QJ, Sun H, Wen ZY, et al. Shift work and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of epidemiological studies. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2022;18(2):653-662. doi:10.5664/jcsm.9642
6. Wen M, Ren H, Zhang S, Li T, Zhang J, Ren P. CT45A1 promotes the metastasis of osteosarcoma cells in vitro and in vivo through β -catenin. *Cell Death Dis*. 2021;12(7):650. doi:10.1038/s41419-021-03935-x
7. Sara Espinosa N, McCullough B, Schmults CD, et al. NCCN Guidelines Version 2.2024 Basal Cell Skin Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue π Dermatology ϕ Diagnostic/Interventional Radiology \ddagger Hematology/Hematology Oncology P Internal Medicine \dagger Medical Oncology ζ Otolaryngology \neq Pathology/Dermatopathology Y Reconstructive Surgery § Radiotherapy/Radiation Oncology ¶ Surgery/Surgical Oncology * Discussion Section Writing Committee NCCN Guidelines Panel Disclosures.; 2023. www.nccn.org/patents
8. Dongre A, Rashidian M, Eaton EN, et al. Direct and Indirect Regulators of Epithelial–Mesenchymal Transition–Mediated Immunosuppression in Breast Carcinomas. *Cancer Discov*. 2021;11(5):1286-1305. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0603

9. Mendez-Flores R, Martínez-Fernández D, Vega-De la Torre D, et al. Role of Bcl-2, p53, and Ki-67 expression in basal cell carcinoma and their association with aggressive and non-aggressive histological phenotypes. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2022;39(3):517-523. doi:10.5114/ada.2022.117598
10. Metreveli B, Gagua D, Burkadze G, Kepuladze S. Proliferative characteristics of eutopic and ectopic endometrium in adenomyosis using AgNOR technology. *GEORGIAN SCIENTISTS*. Published online January 24, 2023. doi:10.52340/gS.2023.05.01.04
11. Tavdgiridze N, Tevdorashvili G, Kepuladze S, Burkadze G. Assessment of proliferative activity of immature ovarian teratomas using AgNOR technology. *GEORGIAN SCIENTISTS*. Published online March 20, 2023. doi:10.52340/gS.2023.05.01.20
12. Murgod S, Channabasaviah G, Shivamurthy D, Ashok L, Krishnappa S. Prognostic potential of AgNORs in oral submucous fibrosis. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(2):167. doi:10.4103/2231-0762.178746
13. Nishie H, Hirooka Y, Kaibara N. Argyrophilic nucleolar organizer regions of breast tumors: Assessment of aspirated cytological materials. *Breast Cancer*. 1996;3(3):199. doi:10.1007/BF02966984
14. Chiu KY, Loke SL, Wong KK. Improved silver technique for showing nucleolar organiser regions in paraffin wax sections. *J Clin Pathol*. 1989;42(9):992-994. doi:10.1136/jcp.42.9.992

Evaluation of proliferative activity of different subtypes of basal cell carcinomas by AgNOR technology

G. Arveladze, R. Beriashvili, Sh. Kepuladze G. Burkadze

Tbilisi State Medical University

Abstract

Basal cell carcinoma of the skin represents 75% of primary tumors of epithelial origin. It is characterized by slow growth and rarely gives metastases due to low angiogenic potential, although it has the ability to develop local invasion, tissue destruction and recurrence. Independent prognostic factors of basal cell carcinoma are gender, age, presence of immunosuppression, bright phototype of the skin, freckles, burns of the skin in childhood, light coloring of the skin and hair. Among the environmental risk factors, the impact of the sun's ultraviolet rays on the skin has been well studied. Ultraviolet B radiation (UBV) generates mutagenic photo-products such as cyclopyrimidine dimer in DNA and induces mutation of the tumor suppressor P53 gene. Ultraviolet A radiation (UAV) has an indirect effect through the accumulation of cytotoxic and mutagenic free radicals. Basal cell carcinomas are often classified as aggressive and non-aggressive. The aggressiveness of a tumor is expressed by the ability to invade deep tissues and possibly metastasize. Micronodular, infiltrative and sclerodermiform histological subtypes are considered more aggressive compared to superficial and nodular subtypes. There are studies, according to which the features of the expression of the proliferation marker Ki67 are associated with non-aggressive subtypes of basal cell carcinomas. The aim of the study was to evaluate the proliferative activity of basal cell carcinomas with low risk of aggressive behavior (nodular, superficial) and basal cell carcinomas with high risk of aggressive behavior (infiltrating, micronodular) at the epicenter and periphery of the tumor using AgNOR technology.

Key words: basal cell carcinoma; proliferation; AGNOR; prognostic markers;