

ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიისა და პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მახასიათებლების თავისებურებანი ენდომეტრიუმის ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზიის პირობებში

თეონა ტურაშვილი¹; გიორგი თევდორაშვილი²; ნინო თევზაძე³; შოთა კეკულაძე⁴; გიორგი ბურკაძე⁵

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ²მეან-გინეკოლოგი; თსსუ, პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის რეზიდენტი პათოლოგიურ ანატომიაში; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; ⁵თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

აბსტრაქტი

მეტაპლაზია ადაპტაციური პროცესია, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ერთი ქსოვილის გარდაქმნას ფუნქციურად და მორფოლოგიურად განსხვავებულ მეორე ქსოვილად. ენდომეტრიუმში მეტაპლაზიის ყველაზე ხშირი ტიპი არის ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზია, რომელიც ასევე ხშირია საშვილოსნოს ყელშიც, სადაც უხშირესად ლოკალიზდება გარდამავალ ზონაში. ენდომეტრიუმის ცილიარული მეტაპლაზია ხშირად არის აღწერილი ესტროგენის ჭარბ ექსპრესიასთან კომბინაციაში, ასევე აღსანიშნავია მისი ასოციაცია მარტივ და კომპლექსურ ჰიპერპლაზიასთან და მაღალდიფერენცირებულ ადენოკარცინომასთან. კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა. საერთო ჯამში, კვლევა მოიცავდა არაპერსონიფიცირებულ ფორმალინში დაფიქსირებულ და პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) ჯამში 315 შემთხვევას (ნორმალური ენდომეტრიუმი n=45; ენდომეტრიუმის პოლიპი n=45; ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია n=45; ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია n=45; ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია n=45; ენდომეტროიდული კარცინომა n=45; სეროზული კარცინომა n=45;). როგორც ჩვენი კვლევების მონაცემებიდან ჩანს, ცილიარული მეტაპლაზია, ისევე როგორც ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია ხასიათდება ძირითადი საკვლევი ჯგუფებისაგან ესტროგენული რეცეპტორების განსხვავებული ექსპრესიით, რაც მიუთითებს ძირითადი საკვლევი ნოზოლოგიისაგან დამოუკიდებელ ჰორმონომგრძნობელობაზე, რაც ასევე შეიძლება შეფასდეს, როგორც ცილიარული მეტაპლაზიების ძირითადი ნოზოლოგიებისაგან დამოუკიდებელი არსებობის დასაბუთება.

როგორც შედეგებიდან ჩანს, ცილიარული მეტაპლაზიები ავლენენ ძირითადი საკვლევო ჯგუფისაგან განსხვავებულ პროლიფერაციულ აქტივობას, რაც გათვალისწინებული უნდა იქნას ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიების სიმსივნისწინარე პროცესებისა და სიმსივნეების შეფასების ალგორითმში. P16 შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის კარცინომად შესაძლო პროგრესიის დამატებითი მარკერი სხვა პარამეტრებთან ერთად.

საკვანძო სიტყვები: ენდომეტრიუმის მეტაპლაზია; პროლიფერაცია; ცილიარული მეტაპლაზია; P16;

შესავალი

მეტაპლაზია ადაპტაციური პროცესია, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ერთი ქსოვილის გარდაქმნას ფუნქციურად და მორფოლოგიურად განსხვავებულ მეორე ქსოვილად. ენდომეტრიუმში მეტაპლაზიის ყველაზე ხშირი ტიპი არის ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზია, რომელიც ასევე ხშირია საშვილოსნოს ყელშიც, სადაც უხშირესად ლოკალიზდება გარდამავალ ზონაში, ხასიათდება ზომიერი უჯრედული ატიპიით, არ შეიცავს ინტრაციტოპლაზმურ მუცინს და ხშირად ხასიათდება p16-ის ექსპრესიით, რის გამოც შესაძლოა შედგომით დიაგნოსტირდეს, როგორც ენდოცერვიკალური ადენოკარცინომა in situ.¹ საშვილოსნოს ისთმიურ რეგიონში მოციმციმე ეპითელიუმით ამოფენილი ჯირკვლები იმდენად ხშირია, რომ ნორმალურ მოვლენად ითვლება.

ენდომეტრიუმის ცილიარული მეტაპლაზია ხშირად არის აღწერილი ესტროგენის ჭარბ ექსპრესიასთან კომბინაციაში, ასევე აღსანიშნავია მისი ასოციაცია მარტივ და კომპლექსურ ჰიპერპლაზიასთან და მაღალდიფერენცირებულ ადენოკარცინომასთან.^{2,3} ატროფიულ ენდომეტრიუმში შეიძლება ასევე გამოვლინდეს რეზიდუული ცილიარული მეტაპლაზია, სადაც ის უცვლელი რჩება რადიოთერაპიის შემდეგაც კი. ენდომეტრიუმის პოლიპებსა და ადენოსარკომაში ასევე ვხვდებით ცილიარული და ტუბალური მეტაპლაზიის არსებობას ძირითად ჯირკვლოვან კომპონენტში.⁴

მარტივი ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზია ვლინდება ნორმალური ზომის ან ცისტურად დილატირებულ ტუბულურ ჯირკვლებში და წარმოადგენს ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიური ცვლილებების უხშირეს ტიპს.⁵ თუმცა, კომპლექსური ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზია ვითარდება ისეთ ჯირკვლებში, რომელთაც აქვთ ვარსკვლავისებრი ან კუთხოვანი კონტურები და აღინიშნება ისეთ კომპლექსურ სტრუქტურებთან ერთად, როგორცაა პაპილები ან სტრატეფიკაცია, რაც შესაძლოა გამოიხატოს კრიბრიფორმული არაავთვისებიანი და ათვისებიანი პოტენციალის მქონე დაზიანებების ძირითადი განმასხვავებელი არქიტექტურული სახესხვაობად. მუცინურ მეტაპლაზიასთან ასოცირებულ დაზიანებებში, არქიტექტურულად კომპლექსური ჯირკვლები, გამოხატული ატიპიის გარეშეც კი, ასოცირებულია და ერწყმის ენდომეტროიდულ ადენოკარცინომას. შესაბამისად, კომპლექსური ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზიის კლინიკური მენეჯმენტი უნდა

მიმდინარეობდეს, მსგავსად ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიისა. თუმცა, ასეთ შემთხვევებს, როდესაც ფოკალური ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზია რომელიც შემოიფარგლება მხოლოდ ენდომეტრიუმის პოლიპით, განსაკუთრებული მნიშვნელობა არ ენიჭება.^{6,7}

მიუხედავად იმისა, რომ საშვილოსნოს ყელში განვითარებული ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზიის იმუნოფენოტიპი საკმარისად არის შესწავლილი, ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიასთან დაკავშირებული კვლევები ძალიან ცოტაა. ნაჩვენებია, რომ p16 პოზიტიურია, მოზაიკურად ან ფოკალურად. ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზიის შემთხვევაში Ki67-ის ექსპრესიის ინდექსი დაბალია, ხოლო p53 სუსტად და ჰეტეროგენულად არის გამოხატული. კვრცხსავალი მილის ეპითელიუმის მსგავსად, ცილიარულ/ტუბალურ მეტაპლაზიაში მხოლოდ სეკრეტორული უჯრედებია პოზიტიური BCL2-ისა და PAX2-ის მიმართ.

იმის გამო, რომ კომპლექსური ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზია ითვლება ენდომეტრიული კარცინომის პრეკურსორად, ამ პროცესიდან განვითარებულ ყველაზე მეტად სავარაუდო პათოლოგიად ითვლება მაღალ დიფერენცირებული ენდომეტროიდული კარცინომა ვრცელი ცილიარული ცვლილებებით. რაიმე სარწმუნო კლინიკური მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ ტუბალური მეტაპლაზია წარმოადგენს სეროზული კარცინომის პრეკურსორს, არ არსებობს. მეტად სავარაუდოა, რომ პრეკურსორს შეიძლება წარმოადგენდეს მაღალ დიფერენცირებული ენდომეტროიდული კარცინომა ვრცელი ცილიარული ცვლილებებით.

ენდომეტრიუმის ტუბალური მეტაპლაზიაში ზოგჯერ შესაძლოა აღინიშნოს ციტოლოგიური ატიპია (ატიპური ტუბალური მეტაპლაზია), რომელიც გავს სეროზულ კარცინომას ან ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელურ კარცინომას. ვარაუდობენ, რომ ატიპური ტუბალური მეტაპლაზია არის რეაქტიული ან დეგენერაციული ეტიოლოგიის, თუმცა მისი კლინიკური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ უცნობია. როდესაც ტუბალური მეტაპლაზიის მქონე ენდომეტრიუმის ნიმუშებში აღინიშნება ციტოლოგიური ატიპია, მათ შორის ბირთვული პოლიმორფიზმი და ჰიპერქრომულობა. საშვილოსნოს სეროზული კარცინომისათვის დამახასიათებელია ძლიერი დიფუზური პოზიტიურობა p53-ის მიმართ და აღნიშნული ვლინდება სეროზული ენდომეტრული ინტრაეპითელური კარცინომის შემთხვევაშიც.⁸ ამისგან განსხვავებით, კვლევებით დადგენილია, რომ ატიპური ტუბალური მეტაპლაზიის შემთხვევაში p53-ის ექსპრესია უმეტესად ფოკალურად აღინიშნება და ხასიათდება სუსტი იმუნორეაქტიულობით, ხშირად კი სრული ნეგატიურობით. ექსპრესიის ასეთი მაჩვენებელი ფიქსირდება ასევე ატიპური ტუბალური მეტაპლაზიის შემთხვევაშიც. კვლევებით ასევე ნაჩვენებია, რომ Ki67-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია ფიქსირდება მაღალი ხარისხის ენდომეტრულ კარცინომაში, განსხვავებით პოსტმენოპაუზური (ატროფიული) ენდომეტრიუმისაგან.^{9,10} მაღალი ხარისხის ექსპრესია ვლინდება ასევე ინვაზიურ და ინტრაეპითელურ სეროზულ კარცინომებში. რაც შეეხება ატიპურ ტუბალურ მეტაპლაზიას,

შემთხვევათა ნაწილში ფიქსირდება დაბალი პროლიფერაციული ინდექსი, რა დროსაც მარკერის იმუნორეაქტიულობა ატიპური უჯრედების 5%-ზე ნაკლებით შემოიფარგლება, ხოლო შემთხვევათა ნაწილში Ki67 სრულად ნეგატიურია. ასეთივე ექსპრესია ახასიათებს ტიპურ ტუბალურ მეტაპლაზიას. შესაბამისად, ატიპური ტუბალური მეტაპლაზიის იმუნოფენოტიპი მსგავსია ენდომეტრიუმის ტიპური ტუბალური მეტაპლაზიის იმუნოჰენოტიპისა და განსხვავდება საშვილოსნოს სეროზული სიმსივნეებისაგან. ენდომეტრიუმის ნიმუშებში ატიპური ტუბალური მეტაპლაზიის არსებობა არ ზრდის ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიისა და ავთვისებიანი პროცესების განვითარების რისკს.¹¹

მასალა და მეთოდები

კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა, რისთვისაც გამოყენებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის 2019-2023 წლების საარქივო მასალა.

საერთო ჯამში, კვლევა მოიცავდა არაპერსონიფიცირებულ ფორმალინში დაფიქსირებულ და პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) ჯამში 315 შემთხვევას.

- 45 შემთხვევა - ნორმალური ენდომეტრიუმი;
- 45 შემთხვევა - ენდომეტრიუმის პოლიპი;
- 45 შემთხვევა - ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია;
- 45 შემთხვევა - ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია;
- 45 შემთხვევა - ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია;
- 45 შემთხვევა - ენდომეტროიდული კარცინომა
- 45 შემთხვევა - სეროზული კარცინომა

ბირთვული მახასიათებლები და მიტოზური აქტივობა შეფასებული იყო სტანდარტულ ჰემატოქსილინითა და ეოზინით (H&E) შეღებილ ანათლებში, ციფრული პათოლოგიის პროგრამის QuPath-ის გამოყენებით.

ანათლები დამატებით შეიღება სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური პროცედურის გამოყენებით. მარკერების ექსპრესია შეფასდა მარკერ-პოზიტიური უჯრედების პროცენტული მაჩვენებლის მიხედვით.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისათვის გამოყენებული იქნა შემდეგი ანტისხეულები:

- ესტროგენის რეცეპტორი/ER - Clone: 6F11 Leica

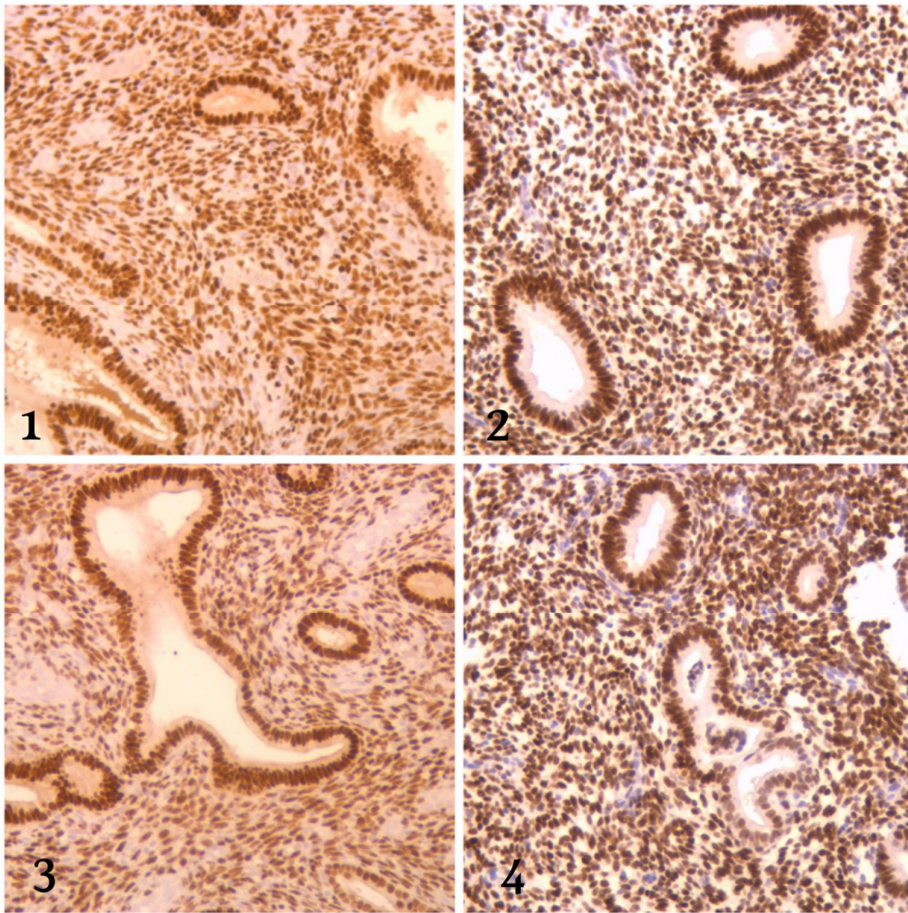
- პროგესტერონის რეცეპტორი/PR - Clone: 16 Leica
- Ki67 (PA0230 clone K2, Leica) - უჯრედის პროლიფერაციის მარკერი;
- BCL2 (bcl-2/100/D5, Leica) - უჯრედის აპოპტოზური მარკერი
- ციკლინ D1/Cyclin D1- 6066478 Leica

გამოყენებული იქნა ვიზუალიზაციის სისტემა Novolink™ Max Polymer Detection System.

H&E და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგ-ანატომის მიერ (გ.ბ; შ.კ.). 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 V29.0-ის საშუალებით.

კვლევის შედეგები

ცილიარული მეტაპლაზიის დროს ესტროგენის რეცეპტორების ექსპრესია თითქმის პროგრესულად მცირდება ენდომეტრიული პოლიპიდან ($70.0 \pm 1,0$) ენდომეტრიოდულ კარცინომამდე ($50,3 \pm 1,3$). ყველაზე მცირეა სეროზულ კარცინომაში ($30,2 \pm 0,9$). ცილიარულ მეტაპლაზიაში პროგესტერონული რეცეპტორების ექსპრესიის ცვლილებები სხვადასხვა საკვლევ ჯგუფში სტაბილურად უცვლელია და სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობას არ იძლევა, განსხვავებით სეროზული კარცინომისაგან, სადაც მისი მინიმალური მაჩვენებელი ფიქსირდება ($22,4 \pm 1,9$).



სურათი 1. 1) ესტროგენის რეცეპტორების ექსპრესია, ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 2) ესტროგენის რეცეპტორების ექსპრესია, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 3) პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია, ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 4) პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესია, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200;

ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს ესტროგენული რეცეპტორების ექსპრესია პროგრესულად იკლებს ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის ჩათვლით ($41,4 \pm 1,5$), ხოლო ენდომეტრიოიდულ კარცინომაში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია არ ვლინდება. სეროზულ კარცინომაში კი ესტროგენული რეცეპტორების რაოდენობა ასევე მკვეთრად შემცირებული ($25,0 \pm 1,3$). ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს პროგესტერონული რეცეპტორების ექსპრესია არ ავლენს სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს. ენდომეტრიოიდულ კარცინომაში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია არ ვლინდება, ხოლო სეროზულ კარცინომაში პროგესტერონული რეცეპტორების რაოდენობა მინიმალურია ($25,3 \pm 1,3$).

მეტაპლაზიის გარეშე მიმდინარე ჯგუფებში ესტროგენული რეცეპტორების ექსპრესია პროგრესულად მცირდება. მინიმალურ მაჩვენებელს ავლენს ენდომეტრიოიდული კარცინომის დროს ($40,3 \pm 1,4$). ეს მაჩვენებელი კიდევ უფრო ნაკლებია სეროზულ კარცინომაში ($20,6 \pm 0,6$). მეტაპლაზიის გარეშე მიმდინარე საკვლევ ჯგუფებში პროგესტერონის რეცეპტორების

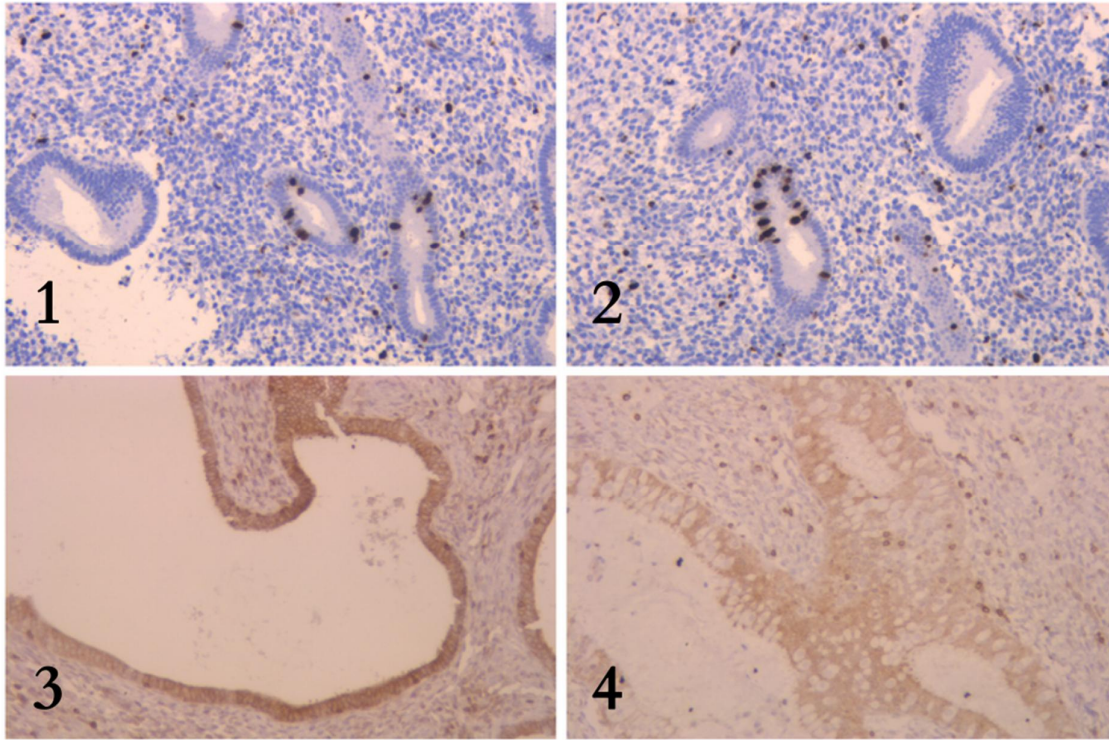
ექსპრესიის მაჩვენებლები არ ავლენს სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობას, გარდა ენდომეტროიდული კარცინომისა, სადაც მისი ექსპრესია მკვეთრად მცირეა ($32,4 \pm 1,5$). ასევე მკვეთრად მცირეა ექსპრესიის მაჩვენებელი სეროზულ კარცინომაში ($15,2 \pm 1,8$).

მეტაპლაზიის სახე	საკვლევი ჯგუფი	ER	PR
ცილიარული მეტაპლაზია	ენდომეტრიუმის პოლიპი	$70,0 \pm 1,0$	$65,6 \pm 1,8$
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	$60,4 \pm 0,8$	$71,8 \pm 1,1$
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	$40,5 \pm 1,3$	$53,8 \pm 0,6$
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	$41,4 \pm 1,5$	$53,2 \pm 0,9$
	ენდომეტროიდული კარცინომა	$50,3 \pm 1,3$	$62,4 \pm 1,8$
	სეროზული კარცინომა	$30,2 \pm 0,9$	$22,4 \pm 1,9$
ატიპური ცილიარული	ენდომეტრიუმის პოლიპი	$50,2 \pm 1,5$	$62,3 \pm 0,2$
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	$45,3 \pm 0,9$	$55,1 \pm 0,3$
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	$30,4 \pm 1,0$	$41,6 \pm 1,4$
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	$30,2 \pm 1,1$	$55,4 \pm 1,1$
	ენდომეტროიდული კარცინომა	0	0
	სეროზული კარცინომა	$25,0 \pm 1,3$	$25,3 \pm 1,3$
მეტაპლაზიის გარეშე	ენდომეტრიუმის პოლიპი	$80,2 \pm 1,5$	$75,2 \pm 0,7$
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	$80,7 \pm 1,7$	$80,2 \pm 1,4$
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	$70,3 \pm 1,5$	$61,3 \pm 1,3$
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	$50,1 \pm 0,5$	$65,6 \pm 3,1$
	ენდომეტროიდული კარცინომა	$40,3 \pm 1,4$	$32,4 \pm 1,5$
	სეროზული კარცინომა	$20,6 \pm 0,6$	$15,2 \pm 1,8$

ცხრილი 1. ესტროგენული და პროგესტერონული რეცეპტორების ექსპრესია

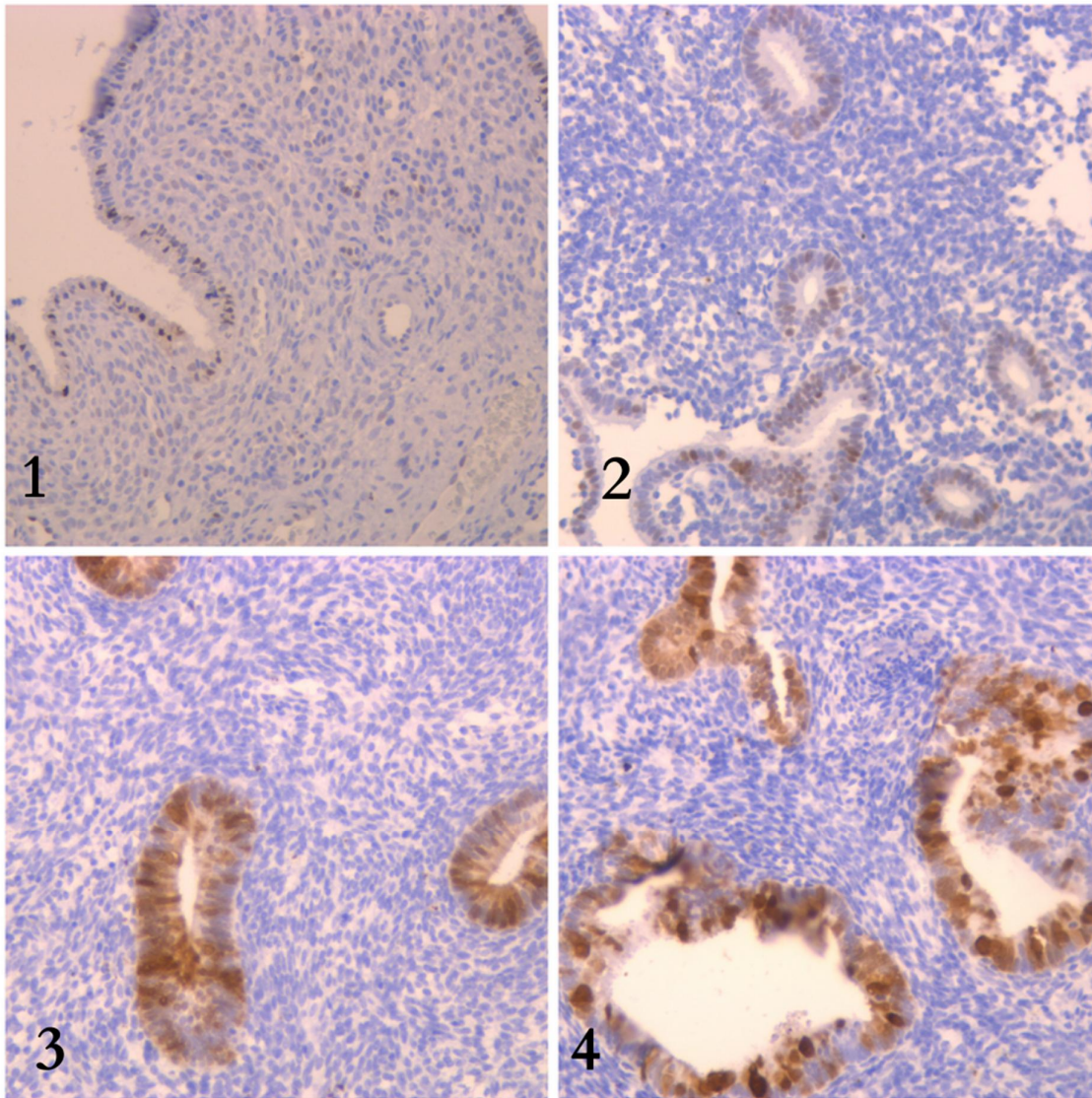
როგორც ცხრილი 2-დან ჩანს, Ki67-ის ექსპრესია ცილიარული მეტაპლაზიის დროს მკვეთრად იმატებს და მაქსიმალურ მაჩვენებელს აღწევს ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის ჯგუფში ($24,2\pm 0,7$), რის შემდეგაც სტატისტიკურად არასარწმუნოდ მცირდება ენდომეტროიდულ კარცინომასა ($18,5\pm 1,1$) და სეროზული კარცინომის ჯგუფში ($18,3\pm 1,0$). BCL2-ის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში სარწმუნოდ იზრდება ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის ჩათვლით ($16,8\pm 0,9$), მკვეთრად იკლებს ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის ჯგუფში ($8,7\pm 1,1$), რის შემდეგაც მკვეთრად იმატებს სეროზული კარცინომის ჩათვლით ($25,7\pm 1,4$). ცილიარულ მეტაპლაზიაში Cyclin D1-ის ექსპრესია პროგრესულად იმატებს სეროზული კარცინომის ჩათვლით ($23,9\pm 1,2$). ცილიარულ მეტაპლაზიაში p16-ის ექსპრესია პერმანენტულად მატულობს ენდომეტროიდული კარცინომის ჩათვლით ($23,2\pm 1,1$). სეროზულ კარცინომაში აღინშნება მინიმალური მაჩვენებელი ($6,2\pm 1,7$).

ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს საკვლევ ჯგუფებში Ki67-ის ექსპრესია პროგრესულად იმატებს სეროზული კარცინომის ჩათვლით ($27,7\pm 1,5$), თუმცა ენდომეტროიდულ კარცინომაში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია არ აღინიშნება. BCL2 ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს საკვლევ ჯგუფებში პროგრესულად იმატებს ენდომეტრიუმის პოლიპიდან ($8,6\pm 1,1$) სეროზული კარცინომის ჩათვლით ($35,2\pm 3,8$), თუმცა ენდომეტროიდულ კარცინომაში მეტაპლაზიის აღნიშნული ტიპის არ ვლინდება. Cyclin D1-ის ექსპრესიის მაჩვენებლების ცვლილება ანალოგიური BCL2-ის მაჩვენებლების ცვლილებისა, კერძოდ ექსპრესიის ხარისხის პროგრესულად იმატებს სეროზული კარცინომის ჩათვლით ($32,4\pm 1,6$). ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია ენდომეტროიდულ კარცინომაში არც ამ შემთხვევაში ვლინდება. p16-ის ექსპრესია ატიპური ცილიარულ მეტაპლაზიაში პროგრესულად მატულობს ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის ჩათვლით ($22,5\pm 2,2$). ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია ენდომეტროიდულ კარცინომაში არც ამ შემთხვევაში ვლინდება, ხოლო სეროზულ კარცინომაში ვლინდება დაბალი მაჩვენებლით ($14,8\pm 0,8$).



სურათი 2. 1) Ki67, ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 2) Ki67, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 3) BCL2, ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 4) BCL2, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200;

მეტაპლაზიის გარეშე მიმდინარე პროცესების დროს, საკვლევ ჯგუფებში Ki67-ის ექსპრესიის ინდექსი პროგრესულად მატულობს კერძოდ, მინიმალური მაჩვენებელი აღინიშნება ენდომეტრიულ პოლიპში ($10,3 \pm 1,5$), მაქსიმალური კი სეროზულ კარცინომაში ($55,7 \pm 1,8$). ანალოგიური ცვლილებები აღინიშნება BCL2-ის შემთხვევაშიც, რა დროსაც მინიმალური მაჩვენებელი ($5,7 \pm 0,9$) აღინიშნა ენდომეტრიულ პოლიპში, მაქსიმალური კი სეროზულ კარცინომაში ($42,0 \pm 1,8$). Cyclin D1-ის ექსპრესიის მაჩვენებლის ცვლილებებიც თითქმის იმეორებს Ki67-ისა და BCL2-ის ტენდენციას და პროგრესულად იზრდება ენდომეტრიული პოლიპიდან ($8,8 \pm 0,5$) სეროზული კარცინომის მიმართულებით ($61,6 \pm 1,9$). აღნიშნულ ჯგუფში p16 არ ვლინდება ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიამდე. ექსპრესია აღინიშნება ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიაში ($6,7 \pm 0,8$) და იმატებს ენდომეტროიდულ კარცინომაში ($24,1 \pm 2,4$). სეროზულ კარცინომაში ვლინდება ესევე დაბალი მაჩვენებლით ($12,4 \pm 1,7$).



სურათი 3. 1) Cyclin D1, ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 2) Cyclin D1, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 3) P16, ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200; 4) P16, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია, IHC, X200;

მეტაპლაზიის სახე	საკვლევი ჯგუფი	Ki67	BCL2	Cyclin D1	P16
ცილიარული მეტაპლაზია	ენდომეტრიუმის პოლიპი	12,6±0,9	12,1±0,8	5,2±0,5	8,7±1,3
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	11,4±0,7	15,3±1,2	12,8±0,3	6,2±0,4
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	14,2±1,0	16,8±0,9	11,8±0,7	12,4±1,1

	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	24,2±0,7	8,7±1,1	15,2±1,0	16,7±0,8
	ენდომეტროიდული კარცინომა	18,5±1,1	32,7±1,2	22,7±1,7	23,2±1,1
	სეროზული კარცინომა	18,3±1,0	25,7±1,4	23,9±1,2	6,2±1,7
ათიპური ცილიარული	ენდომეტრიუმის პოლიპი	15,3±0,4	8,6±1,1	7,3±0,6	15,8±0,4
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	16,2±0,5	21,3±0,1	12,2±1,4	11,4±1,3
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	18,1±0,8	22,5±0,7	15,2±1,2	18,4±0,7
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	28,3±1,6	22,4±1,7	24,3±1,9	22,5±2,2
	ენდომეტროიდული კარცინომა	0	0	0	0
	სეროზული კარცინომა	27,7±1,5	35,2±3,8	32,4±1,6	14,8±0,8
მეტაპლაზიის გარეშე	ენდომეტრიუმის პოლიპი	10,3±1,5	5,7±0,9	8,8±0,5	0
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	12,4±0,6	16,3±0,6	14,2±1,1	0
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	14,8±0,3	18,6±1,3	11,5±2,0	0
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	32,8±0,8	25,3±1,9	25,3±0,7	6,7±0,8
	ენდომეტროიდული კარცინომა	35,0±0,9	28,3±1,2	44,2±1,4	24,1±2,4
	სეროზული კარცინომა	55,7±1,8	42,0±1,8	61,6±1,9	12,4±1,7

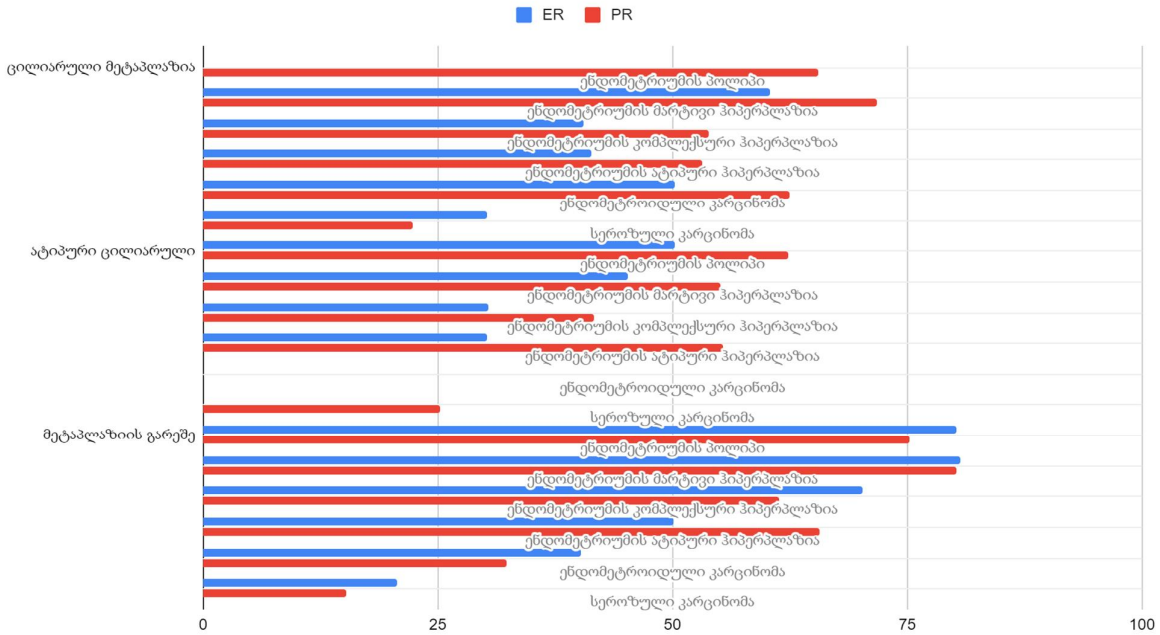
ცხრილი 2. Ki67-ის, BCL2-ის, Cyclin D1-ისა და p16-ის ექსპრესია

კვლევის შედეგის ანალიზი

ესტროგენული რეცეპტორების ექსპრესია ცილიარული მეტაპლაზიის დროს ენდომეტრიუმის პოლიპში 10,2-ით ნაკლებია ვიდრე ენდომეტრიუმის პოლიპში მეტაპლაზიის გარეშე, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში კი მარკერის ექსპრესიის მაჩვენებელი 30-ით ნაკლებია შედარებით ენდომეტრიუმის პოლიპთან მეტაპლაზიის გარეშე. ენდომეტრიუმის მარტივ ჰიპერპლაზიაში ცილიარული მეტაპლაზიით ესტროგენის ექსპრესია 20,4-ით ნაკლებია ვიდრე ენდომეტრიუმის მარტივ ჰიპერპლაზიაში მეტაპლაზიის გარეშე. ანალოგიური მაჩვენებელი ენდომეტრიუმის მარტივ ჰიპერპლაზიაში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიით 34,9-ით ნაკლებია მარტივი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში მეტაპლაზიის გარეშე. ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიისას ცილიარული მეტაპლაზიით მარკერის ექსპრესია 29,8-ით ნაკლებია მეტაპლაზიის არმქონე ენდომეტრიუმის კომპლექსურ ჰიპერპლაზიასთან შედარებით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში ექსპრესიის მაჩვენებელი 39,9-ით ნაკლებია ვიდრე ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიისას მეტაპლაზიის გარეშე. ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში ესტროგენის ექსპრესია 8,7-ით ნაკლებია შედარებით ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიასთან მეტაპლაზიის გარეშე, ხოლო აღნიშნულ საკვლევ ჯგუფში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიით მარკერის ექსპრესია 19,9-ით ჩამორჩება მაჩვენებელს ატიპური ჰიპერპლაზიისას მეტაპლაზიის გარეშე. ენდომეტროიდული კარცინომების შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის დრო ესტროგენის ექსპრესია 10-ით ნაკლებია შედარებით ისეთ შემთხვევებთან, სადაც მეტაპლაზია არ აღინიშნება. აღნიშნულ საკვლევ ჯგუფში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია არ ვლინდება. სეროზული კარცინომის დროს მარკერის ექსპრესია ცილიარული მეტაპლაზიისას 9,6-ით ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში 4,4-ით აღემატება მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევების მაჩვენებელს.

პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიის მაჩვენებელი ენდომეტრიუმის პოლიპის შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 9,7-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 12,9-ით ნაკლებია მეტაპლაზიის არმქონე ჯგუფთან შედარებით. ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის დროს მარკერის ექსპრესიის მაჩვენებელი 8,4-ით ნაკლებია ვიდრე მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებში, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში კი 25,1-ით ნაკლებია. ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიის ინდექსი ცილიარული მეტაპლაზიის თანაარსებობისას 7,5-ით ნაკლებია იმ შემთხვევებთან შედარებით, სადაც მეტაპლაზია არ აღინიშნება, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში კი აღნიშნული მაჩვენებელი 19,7-ით ნაკლებია. ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიის მაჩვენებელი ცილიარული მეტაპლაზიისას 12,4-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიისას 10,2-ით ნაკლებია მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებთან შედარებით. ენდომეტროიდული კარცინომის შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის თანაარსებობის დროს ექსპრესიის მაჩვენებელი 30-ით მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებთან შედარებით. აღნიშნულ

საკვლევ ჯგუფში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია არ ფიქსირდება. რაც შეეხება სეროზულ კარცინომას, ცილიარულ მეტაპლაზიაში მარკერის ექსპრესიის ინდექსი 7,2-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 10,1-ით აღემატება მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებს.



გრაფიკი 1. ესტროგენული და პროგესტერონული რეცეპტორების ექსპრესია

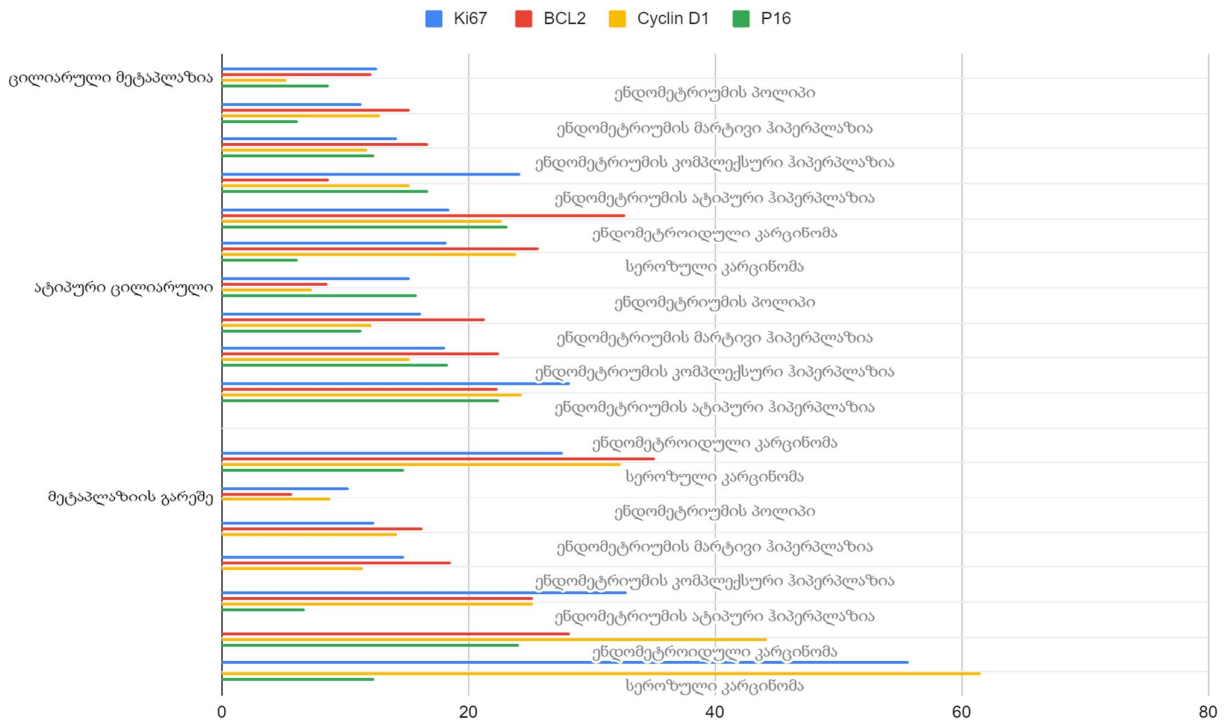
პროლიფერაციული მარკერის Ki67-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი ენდომეტრიულ პოლიპში ცილიარული მეტაპლაზიით 2,3-ით, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიით კი 5-ით აღემატება იმავე საკვლევ ჯგუფის მონაცემებს მეტაპლაზიის გარეშე. ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზიის დროს მარკერის ექსპრესიის ინდექსი ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში 1-ით ნაკლებია, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 3,8-ით აღემატება ამავე საკვლევ ჯგუფის მონაცემებს მეტაპლაზიის არარსებობის შემთხვევაში. ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიისას აღნიშნული მონაცემი ცილიარულ მეტაპლაზიაში მხოლოდ 0,6-ით ჩამორჩება, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიისას 3,3-ით აღემატება ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის მაჩვენებელს მეტაპლაზიის გარეშე. ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია ცილიარული მეტაპლაზიით, ამ ჯგუფში პროლიფერაციული მარკერის ექსპრესიის მაჩვენებელი 8,6-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის ჯგუფში 4,5-ით ნაკლებია მეტაპლაზიის არმქონე ჯგუფთან შედარებით. ენდომეტროიდული კარცინომის დროს ცილიარული მეტაპლაზიის თანარსებობისას მარკერის ექსპრესია 16,5-ით ნაკლებია იმ შემთხვევებთან შედარებით, სადაც მეტაპლაზია არ დაფიქსირდა. ატიპური მეტაპლაზია აღნიშნულ საკვლევ ჯგუფში არ ფიქსირდება. სეროზული კარცინომის შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის დროს ექსპრესიის ინდექსი 37,4-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 28-ით ნაკლებია მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებთან შედარებით.

აპოპტოზური მარკერის, BCL2-ის ექსპრესიის ინდექსი ენდომეტრიულ პოლიპებში ცილიარული მეტაპლაზიით 6,4-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 2,9-ით მეტია აღნიშნული საკვლევი ჯგუფის შედეგებზე მეტაპლაზიის გარეშე. ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის დროს მარკერის ექსპრესია 1-ით ნაკლები, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში იგივე მაჩვენებელი 5-ით მეტია მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებთან შედარებით. ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს ცილიარული მეტაპლაზიის არსებობის და არარსებობის შემთხვევებში აპოპტოზური მარკერის ექსპრესიის ინდექსი თითქმის ერთნაირია, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში საშუალოდ 3,9-ით მეტია არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით. ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს ცილიარულ მეტაპლაზიაში მარკერის ექსპრესია 16,6-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 2,9-ით ნაკლებია არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით. ენდომეტროიდული კარცინომის შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის თანარსებობისას ექსპრესიის ინდექსი 4,4-ით აღემატება იმ შემთხვევებს, სადაც მეტაპლაზია არ დაფიქსირდა. რაც შეეხება სეროზულ კარცინომას, ცილიარული მეტაპლაზიის თანარსებობის დროს 16,3-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 6,8-ით ნაკლები იყო ექსპრესიის მაჩვენებელი არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით.

Cyclin D1-ის ექსპრესიის ინდექსი ენდომეტრიული პოლიპების შემთხვევებში ცილიარული მეტაპლაზიის თანხვედრისას 3,6-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის თანხვედრისას 1,5-ით ჩამორჩება არამეტაპლაზირებული პოლიპების იმავე ინდექსს. ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზიის შემთხვევებში ცილიარულ მეტაპლაზიაში აღნიშნული მონაცემი 1,4-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 2-ით ჩამორჩება მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევების შედეგებს. ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს ცილიარულ მეტაპლაზიასა და არამეტაპლაზირებულ ენდომეტრიუმებში მარკერის ექსპრესიის ინდექსი თითქმის ერთნაირია, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში 3,7-ით აღემატება არამეტაპლაზირებული ენდომეტრიუმის მაჩვენებელს. ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში ცილიარულ მეტაპლაზიაში 10,1-ით ნაკლები, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში თითქმის იგივე მაჩვენებელი ფიქსირდება, რაც შემთხვევებში მეტაპლაზიის გარეშე. ენდომეტროიდული კარცინომის დროს ცილიარულ მეტაპლაზიაში მარკერის ექსპრესიის ინდექსი 21,5-ით ნაკლებია არამეტაპლაზირებულ ენდომეტრიუმში მარკერის ექსპრესიის ინდექსზე. სეროზული კარცინომების შემთხვევებში კი ცილიარულ მეტაპლაზიაში მაჩვენებელი 37,2-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 28,7-ით ჩამორჩება კარცინომის არამეტაპლაზირებული შემთხვევების მაჩვენებლებს.

ენდომეტრიუმის პოლიპებში, ენდომეტრიუმის მარტივი და კომპლექსური ტიპის ჰიპერპლაზიის შემთხვევებში მარკერ P16-ის ექსპრესია არ გამოვლინდა. ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს ცილიარულ მეტაპლაზიაში ექსპრესია 10-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 15,7-ით აღემატებოდა არამეტაპლაზირებული ენდომეტრიუმის

მონაცემებს. ენდომეტრიოიდული კარცინომის შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის მარკირების ინდექსი 0,9-ით აღემატება იმ შემთხვევების მარკირების ინდექსს, სადაც მეტაპლაზია არ გამოვლინდა. ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია ენდომეტრიოიდული კარცინომის ჯგუფში არ ვლინდება. რაც შეეხება სეროზულ კარცინომას, ცილიარულ მეტაპლაზიაში P16-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი 6,2-ით ნაკლები, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 2,4-ით მეტი იყო არამეტაპლაზირებული კარცინომების შემთხვევებთან შედარებით.



გრაფიკი 2. Ki67-ის, BCL2-ის, Cyclin D1-ისა და p16-ის ექსპრესია

დასკვნები

როგორც მონაცემებიდან ჩანს, ცილიარული მეტაპლაზია, ისევე როგორც ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია ხასიათდება ძირითადი საკვლევი ჯგუფებისაგან ესტროგენული რეცეპტორების განსხვავებული ექსპრესიით, რაც მიუთითებს ძირითადი საკვლევი ნოზოლოგიისაგან დამოუკიდებელ ჰორმონომგრძნობელობაზე, რაც ასევე შეიძლება შეფასდეს, როგორც ცილიარული მეტაპლაზიების ძირითადი ნოზოლოგიებისაგან დამოუკიდებელი არსებობის დასაბუთება.

პროგნოსტიკული რეცეპტორების ექსპრესიის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ იგი განსხვავებულად ვლინდება არამეტაპლაზირებულ ჯგუფთან შედარებით. ძირითად შემთხვევებში მისი რაოდენობა მცირდება გარდა კარცინომების ჯგუფისა, სადაც პროგნოსტიკის ექსპრესიის მაჩვენებელი მეტია ვიდრე შემთხვევებში მეტაპლაზიის გარეშე.

ესტროგენული, ისევე როგორც პროგესტერონული რეცეპტორების ექსპრესიის თავისებურებები მიუთითებს ცილიარული მეტაპლაზიების განსხვავებულ ჰორმონოდამოკიდებულებაზე, რაც გათვალისწინებული უნდა იქნეს ჰორმონოთერაპიის დაგეგმვის დროს.

პროლიფერაციული მარკერის Ki67-ის აქტივობა ცილიარული მეტაპლაზიისა და ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს პროგრესულად მატულობს ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის ჯგუფის ჩათვლით, რის შემდეგაც შედარებით იკლებს ატიპური ჰიპერპლაზიისა და კარცინომების ჯგუფებში, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ცილიარულ მეტაპლაზიას, ისევე როგორც ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიას პროლიფერაციის დამოუკიდებელი გზა აქვს და სავარაუდოდ არ შეიძლება განხილული იქნას ენდომეტრიუმის სიმსივნისწინარე და სიმსივნური პროცესების პრეკურსორ დაზიანებად.

BCL2-ის ექსპრესია საკვლევ ჯგუფებში არ ავლენს რაიმე ტიპის სარწმუნო კანონზომიერებას.

როგორც შედეგებიდან ჩანს, ცილიარული მეტაპლაზიები ავლენენ ძირითადი საკვლევ ჯგუფისაგან განსხვავებულ პროლიფერაციულ აქტივობას, რაც გათვალისწინებული უნდა იქნას ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიების სიმსივნისწინარე პროცესებისა და სიმსივნების შეფასების ალგორითმში.

P16 შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის კარცინომად შესაძლო პროგრესიის დამატებითი მარკერი სხვა პარამეტრებთან ერთად.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Little, L. & Stewart, C. J. R. Cyclin D1 immunoreactivity in normal endocervix and diagnostic value in reactive and neoplastic endocervical lesions. *Mod Pathol* **23**, 611–618 (2010).
2. D'Angelo, E. *et al.* Atypical Endometrial Hyperplasia, Low-grade: 'much ADO about Nothing'. *American Journal of Surgical Pathology* **45**, 988–996 (2021).
3. Lax, S. F. [Precursor lesions of endometrial carcinoma]. *Pathologe* **40**, 13–20 (2019).
4. McCluggage, W. G. Mullerian adenosarcoma of the female genital tract. *Adv Anat Pathol* **17**, 122–129 (2010).
5. Stringfellow, H. F. & Elliot, V. J. Endometrial metaplasia. *Diagn Histopathol* **23**, 303–310 (2017).
6. Nicolae, A., Preda, O. & Nogales, F. F. Endometrial metaplasias and reactive changes: A spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol* **64**, 97–106 (2011).

7. Travaglino, A. *et al.* Endometrial Metaplastic/Reactive Changes Coexistent with Endometrial Hyperplasia and Carcinoma: A Morphological and Immunohistochemical Study. *Diagnostics (Basel)* **12**, (2021).
8. Hou, J. Y., McAndrew, T. C., Goldberg, G. L., Whitney, K. & Shahabi, S. A clinical and pathologic comparison between stage-matched endometrial intraepithelial carcinoma and uterine serous carcinoma: Is there a difference? *Reproductive Sciences* **21**, 532–537 (2014).
9. Apostolou, G. *et al.* Cytodiagnosis of endometrial carcinoma and hyperplasia on imprint smears with additional immunocytochemistry using Ki-67 and p53 biomarkers. *Cytopathology* **25**, 86–94 (2014).
10. Apostolou, G. *et al.* Utility of Ki-67, p53, Bcl-2, and Cox-2 biomarkers for low-grade endometrial cancer and disordered proliferative/benign hyperplastic endometrium by imprint cytology. *Diagn Cytopathol* **42**, 134–142 (2014).
11. Simon, R. A. *et al.* Tubal metaplasia of the endometrium with cytologic atypia: analysis of p53, Ki-67, TERT, and long-term follow-up. *Modern Pathology* **24**:9 **24**, 1254–1261 (2011).

Features of hormone receptor expression and proliferative-apoptotic characteristics in endometrial ciliary/tubal metaplasia

T. Turashvili¹; G. Tevdorashvili²; N. Tevzadze³; Sh.Kepuladze⁴; G. Burkadze⁵;

¹MD, Phd Student at Tbilisi State medical University; **Email:** teonaturashvili87@yahoo.com; ²Professor at Tbilisi State Medical University, Gynecology and Obstetrics; **Email:** g.tevdorashvili@tsmu.edu; ³Resident in Clinical Pathology at Tbilisi State medical University **E-mail:** niniatevzadze1@gmail.com; ⁴Phd Student at Tbilisi State medical University; AP/CP pathologist; MD **E-mail:** shota.kepuladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>; ⁵Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology; **E-mail:** burkadze@yahoo.com g.burkadze@tsmu.edu, <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

Abstract

Metaplasia is an adaptive process in which one tissue is transformed into another tissue that is functionally and morphologically different. The most common type of metaplasia in the endometrium is ciliary/tubal metaplasia, which is also common in the cervix, where it is most often located in the transition zone. Ciliary metaplasia of the endometrium is often described in combination with excessive estrogen expression, and its association with simple and complex hyperplasia and highly differentiated adenocarcinoma is also worth noting. Overall, the study included a total of 315 unfixed formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) cases (normal endometrium n=45; endometrial polyp n=45; simple endometrial hyperplasia n=45; complex endometrial hyperplasia n=45; atypical endometrial hyperplasia n=45). ; endometrioid carcinoma n=45; serous carcinoma n=45;). As can be seen from the data of our studies, ciliary metaplasia, as well as atypical ciliary metaplasia, is characterized by a different expression of estrogen receptors from the main research groups, which indicates hormone sensitivity independent of the main research nosology, which can also be evaluated as a justification for the existence of ciliary metaplasia independent of the main nosologies. As can be seen from the results, ciliary metaplasias show a different proliferative activity from the main study group, which should be taken into account in the algorithm for the evaluation of precancerous processes and tumors of endometrial hyperplasias.

P16 can be used as an additional marker of possible progression of endometrial atypical hyperplasia to carcinoma in combination with other parameters.

Key words: Endometrial metaplasia; proliferation; Ciliary metaplasia; P16;