



ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციისა და ღეროვანი უჯრედების განაწილების თავისებურებები ენდომეტრიუმის ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზიის დროს

თეონა ტურაშვილი¹; გიორგი თევდორაშვილი²; ნინო თევზაძე³; შოთა კეპულაძე⁴; გიორგი ბურკაძე⁵

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; **Email:** teonaturashvili87@yahoo.com; ²მეან-გინეკოლოგი; თსსუ, პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა **Email:** g.tevdorashvili@tsmu.edu; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის რეზიდენტი პათოლოგიურ ანატომიაში; **E-mail:** niniatevzadze1@gmail.com; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; **E-mail:** shota.kepuladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>; ⁵თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; **E-mail:** burkadze@yahoo.com; g.burkadze@tsmu.edu <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

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. მიუხედავად იმისა, რომ საშვილოსნოს ყელში განვითარებული ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზიის იმუნოფენოტიპი საკმარისად არის შესწავლილი, ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიასთან დაკავშირებული კვლევები ძალიან ცოტაა. 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 პათოლოგიების პროგრესიის პროცესში, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის როლი ბოლომდე ნათელი არაა. ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაცია ასევე წარმოადგენს ენდომეტროიდულ ტიპის კარცინომების სავარაუდო გამომწვევ მიზეზს. ჩვენი კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა, რისთვისაც გამოყენებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის საარქივო მასალა.

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

ჩვენმა კვლევამ აჩვენა რომ E-კადჰერინის ექსპრესიის ანალიზმა აჩვენა, რომ მისი ექსპრესია მკვეთრად იკლებს საკვლევ ჯგუფებში, განსხვავებით მეტაპლაზიის გარეშე საკვლევ ჯგუფებისა, რაც მიუთითებს ცილიარული, ისევე როგორც ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დამოუკიდებელ ქცევასა და მნიშვნელობაზე ენდომეტრიუმის კანცეროგენეზში. Beta-catenin-ის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, ისევე როგორც ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში პროგრესულად იმატებს ენდომეტრიუმში განვითარებული ატიპური პროცესების განვითარების პარალელურად. შესაბამისად, ვიმენტინი შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც დამოუკიდებელი მოლეკულური მარკერი ტუბალური მეტაპლაზიების მონიტორირებისათვის. დაფიქსირდა ენდომეტრიუმის ნეოპლაზიურ პროცესებში P53-დამოკიდებული კანცეროგენეზის ნაკლებ მნიშვნელობა, განსხვავებით სეროზული კარცინომისაგან, სადაც P53-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია.

საკვანძო სიტყვები: ენდომეტრიუმის მეტაპლაზია; ცილიარული მეტაპლაზია; EMT ტრანსფორმაცია; ღეროვანი უჯრედები;

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. ენდომეტრიუმის ცილიარული მეტაპლაზია ხშირად არის აღწერილი ესტროგენის ჭარბ ექსპრესიასთან კომბინაციაში, ასევე აღსანიშნავია მისი ასოციაცია მარტივ და კომპლექსურ ჰიპერპლაზიასთან და მაღალდიფერენცირებულ ადენოკარცინომასთან.^{1,2} 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.

მარტივი ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზია ვლინდება ნორმალური ზომის ან ცისტურად დილატირებულ ტუბულურ ჯირკვლებში და წარმოადგენს ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიური ცვლილებების უხშირეს ტიპს.³ თუმცა, კომპლექსური ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზია ვითარდება ჯირკვლებში, რომელთაც აქვთ ვარსკვლავისებრი ან კუთხოვანი კონტურები და აღინიშნება ისეთ კომპლექსურ სტრუქტურებთან ერთად, როგორცაა ჰაპილები ან სტრატიფიკაცია, 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.⁴

მიუხედავად იმისა, რომ საშვილოსნოს ყელში განვითარებული ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზიის იმუნოფენოტიპი საკმარისად არის შესწავლილი, ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიასთან დაკავშირებული კვლევები ძალიან ცოტაა. ცილიარული/ტუბალური მეტაპლაზიის შემთხვევაში p53 სუსტად და ჰეტეროგენულად არის გამოხატული.

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.⁵ 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.^{6,7} 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 ატიპურ ტუბალურ მეტაპლაზიას. შესაბამისად, ატიპური ტუბალური მეტაპლაზიის იმუნოფენოტიპი მსგავსია ენდომეტრიუმის ატიპური ტუბალური მეტაპლაზიის იმუნოჰენოტიპისა და განსხვავდება საშვილოსნოს სეროზული სიმსივნეებისაგან.

ენდომეტრიუმის ნიმუშებში ატიპური ტუბალური მეტაპლაზიის არსებობა არ ზრდის ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიისა და ავთვისებიანი პროცესების განვითარების რისკს.

ენდომეტრიუმის კიბოს, ანუ ენდომეტრიუმის ლორწოვან გარსში განვითარებული ავთვისებიანი სიმსივნეების რიცხვი გლობალურად იმატებს.⁸ მიუხედავად იმისა, რომ ენდომეტრიული სიმსივნეების უმეტესობის გამოვლენა ადრეულ და ჯერ კიდევ განკურნებად პერიოდში ხდება, გვიანი სტადიის სიმსივნეების მკურნალობა პრობლემურ საკითხს წარმოადგენს. მიუხედავად შედარებით მაღალი 5 წლიანი გადარჩენის მაჩვენებლისა (პაციენტთა უმეტესობაში აღწევს 80%-ს), რეციდივისა და სწრაფი ტემპით ტერმინალურ სტადიაში პროგრესირების შემდეგ პროგნოზი არც თუ საიმედოა.⁹

ენდომეტრიუმის სიმსივნეების განვითარებაში განარჩევენ რამდენიმე მექანიზმს. ერთ-ერთი ვერსიით ენდომეტრიუმის ღეროვანი უჯრედები შესაძლოა ჩართულნი იყვნენ ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების პროცესში, რადგანაც ისინი ხასიათდებიან პროლიფერაციის გაზრდილი ინდექსითა და ზოგიერთ შემთხვევაში გენეტიკური არასტაბილურობით. ასეთი მექანიზმის მიხედვით ეპითელიუმის მსგავს ღეროვან უჯრედებში შესაძლოა დაგროვდეს გენეტიკური მუტაციები, რაც საბოლოოდ გამოიწვევს ნორმალური ენდომეტრიული ღეროვანი უჯრედების ტრანსფორმაციას სიმსივნურ უჯრედებად. ზოგიერთ კვლევაში შემოთავაზებულია ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან სტრუქტურებში განთავსებულია Wnt-პოზიტიური ღეროვანი/წინამორბედი უჯრედები. ამავე კვლევებით გამოვლენილია Axin-2, კარგად ცნობილი Wnt რეცეპტორის გენი, როგორც ეპითელიუმის მსგავსი ღეროვანი/წინამორბედი უჯრედების ბიომარკერი.¹⁰ ეს Axin-2-ის მაექსპრესირებელი უჯრედები გადამწყვეტ როლს თამაშობენ in vivo ეპითელიუმის რეგენერაციაში და განაპირობებენ in vitro ენდომეტრიული ორგანოიდების განვითარებას. Axin-2 პოზიტიური უჯრედების აბლაცია იწვევს ენდომეტრიუმის ჰომეოსტაზის სერიოზულ დარღვევას და აქვეითებს მის რეგენერაციულ უნარს. აღსანიშნავია, რომ ონკოგენური ტრანსფორმაციისას Axin-2 პოზიტიური უჯრედები ჩართულნი არიან ენდომეტრიუმის კარცინოგენეზის განვითარებაში, რაც ხაზს უსვამს ქსოვილის რეზიდენტი ღეროვანი უჯრედების მნიშვნელოვან როლს ენდომეტრიუმის კიბოს პათოლოგენეზში.¹⁰ მსგავსად ამისა, Musashi-1-ის (ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნებასა და მულტიპოტენტურობაში მონაწილე ცილა) აბერანტული ექსპრესია გამოვლენილია ენდომეტრიუმის სიმსივნეებში. in vitro კვლევებით ნაჩვენებია, რომ Musashi-1-ის გამოთიშვა იწვევს ენდომეტრიუმის სიმსივნეებში უჯრედული პროლიფერაციისა და რადიორეზისტენტობის მკვეთრ შემცირებას.¹¹ in vivo ექსპერიმენტებით დასტურდება Musashi-1-ის გამოთიშვით მიღწეული ანტიპროლიფერაციული ეფექტი, რა დროსაც საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 40%-ით შემცირდა სიმსივნის ზომა.¹¹ ეს შედეგები ხაზს უსვამს ქსოვილის რეზიდენტ ღეროვანი უჯრედების მონაწილეობას ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარებასა და პროგრესირებაში.

ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია გვხვდება სამ ძირითად ბიოლოგიურ პარამეტრში, რომლებიც იწვევენ განსხვავებულ ფუნქციურ შედეგებს. მიუხედავად იმისა, რომ კონკრეტული სიგნალები, რომლებიც განასხვავებენ ეპითელიურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას, ჯერ კიდევ არ არის შესწავლილი, ფუნქციური განსხვავება აშკარაა.

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, რომელიც დაკავშირებულია იმპლანტაციასთან, ემბრიონის ფორმირებასა და ორგანოთა განვითარებასთან, ორგანიზებულია სხვადასხვა ტიპის უჯრედების ფორმირებისთვის, რომელთაც აქვთ საერთო მეზენქიმური ფენოტიპი. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია იყოფა სამ ძირითად კლასად. პირველი ტიპი არ იწვევს ფიბროზსა და ინვაზიურ ფენოტიპს ცირკულაციის მეშვეობით სისტემური გავრცელებით. ამ ტიპის შემთხვევაში წარმოიქმნება მეზენქიმური უჯრედები, რომელთაც აქვთ პოტენციური შემდგომი ტრანსფორმაციით წარმოქმნან მეორეული ეპითელი. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, რომელიც დაკავშირებულია ჭრილობის შეხორცებასთან, ქსოვილების რეგენერაციასა და ფიბროზთან, მიეკუთვნება მეორე ტიპს. ამ ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია იწყება, როგორც ქსოვილის რეპარაციასთან დაკავშირებული მოვლენა და ჩვეულებრივ წარმოქმნის ფიბრობლასტებსა და სხვა მონათესავე უჯრედებს ტრავმისა და ანთებითი დაზიანების შემდგომ ქსოვილის რეკონსტრუქციის მიზნით. ქსოვილის ფიბროზის ფონზე, მეორე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია რეაგირებს მიმდინარე ანთებით პროცესზე, რასაც შესაძლოა მოყვეს ორგანოს დესტრუქცია. მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია ხდება ნეოპლაზიურ უჯრედებში, რომელთაც განიცადეს გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებები, კონკრეტულად იმ გენებში, რომლებიც ხელს უწყობენ კლონურ ზრდასა და ლოკალიზებული სიმსივნეების განვითარებას. კარცინომის უჯრედები, რომლებიც განიცდიან მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას, არიან მეტად ინვაზიურები და აქვთ მეტასტაზირების უნარი, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს სიმსივნის პროგრესირების სიცოცხლისთვის საშიში გამოვლინებები. მნიშვნელოვანია, რომ სიმსივნის უჯრედები განიცდიან ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას სხვადასხვა ზომით, მაგალითად, უჯრედების ნაწილი ინარჩუნებს ეპითელურ მახასიათებლებს და იძენს მეზენქიმურს, ნაწილი კი სრულად ტრანსფორმირდება მეზენქიმურ უჯრედად. ჯერ კიდევ უცნობია, რა სპეციფიკური სიგნალები იწვევენ მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას.¹²⁻

14

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს ხდება უჯრედების პოლარულობის და უჯრედ-უჯრედული ურთიერთქმედებების დაკარგვა, ამ პროცესის დროს აღინიშნება როგორც არხისებური ისე მკვრივი უჯრედ-უჯრედშორისი კავშირების შემცირება. კადჰერინებით გაშუალებული ადჰეზია წარმოადგენს დინამიკურ პროცესს, რომელიც რეგულირდება რამოდენიმე სასიგნალო გზით. გარდა ამისა არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები, რომ კადჰერინები წარმოადგენენ არამარტო სამიზნეებს იმ სასიგნალო გზებისათვის რომლებიც არეგულირებენ უჯრედშორის ადჰეზიას, არამედ ისინი ასევე წარმოადგენენ სასიგნალო მოლეკულებს, რომლებიც არეგულირებენ ძირითად უჯრედულ ფუნქციებს, როგორებიცაა მიგრაცია, პროლიფერაცია, აპოპტოზი და უჯრედების დიფერენციაცია. ნაჩვენებია, რომ ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს აღინიშნება კადჰერინების დაკარგვა. რაც ასევე ხელს უწყობს ბაზალური მემბრანის მთლიანობის დარღვევას. უფრო მეტიც, ასევე ვარაუდობენ, რომ ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს ხდება ციტოჩონჩხის ფილამენტების განაწილების შეცვლა, კერძოდ

ეპითელური უჯრედებისათვის დამახასიათებელი ციტოკერატინის ფილამენტები, ჩანაცვლება მეზენქიმური უჯრედებისათვის დამახასიათებელი ვიმენტინის ფილამენტებით.^{12,15}

ასეთ დროს გამოცალკევებული უჯრედები შესაძლებელია მოხვდნენ ლიმფურ და სისხლძარღვებში და გამოიწვიონ შორეული მეტასტაზების განვითარება. ვარაუდობენ, რომ ამ ფენომენს განსაკუთრებულად უწყობს ხელს E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება. შესაბამისად, ეს ცილა ითვლება ძირითად ეპითელურ მარკერად, რომელსაც გააჩნია სიმსივნის სუპრესორული ფუნქცია და ინვაზიის და მეტასტაზირების ინჰიბირების უნარი. ამ მოსაზრებას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ სხვადასხვა სიმსივნეებში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს E-კადჰერინის გენის ტრანსკრიპციის შემცირება. სხვა ეპითელური მარკერები, როგორებიცაა ციტოკერატინები ასევე იკარგება ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში, მაშინ როდესაც რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ იმატებს ვიმენტინის ექსპრესიას, რომელიც წარმოადგენს მეზენქიმურ მარკერს¹⁵.

ენდომეტრიუმის პათოლოგიების პროგრესიის პროცესში, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის როლი ბოლომდე ნათელი არაა. რამდენიმე კვლევით ნაჩვენებია, რომ ენდომეტრულ სიმსივნეებში აღინიშნება E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება, შედარებით მის წინამორბედ დაზიანებებთან. მემბრანული E-კადჰერინი დაკავშირებულია β -კატენინთან, რომელის გამოთავისუფლებაც ხდება E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირებისას. შემდეგ ხდება β -კატენინის ბირთვში რელოკალიზაცია და მის მიერ ისეთი გენების გააქტიურება, რომლებიც ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციასა და ინვაზიურ ზრდას. შესაბამისად, Wnt/ β -კატენინის სასიგნალო გზა ჩართულია ენდომეტრიუმის კარცინოგენეზში.¹⁶ გარდა ამისა, ზოგიერთი კვლევები ასევე უჩვენებს, რომ E-კადჰერინის მემბრანული ექსპრესია კორელაციაშია სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხთან. კერძოდ მაღალდიფერენცირებულ სიმსივნეებში აღინიშნება მისი ექსპრესია, ხოლო დაბალდიფერენცირებულ ენდომეტრულ კარცინომებში კი E-კადჰერინის ექსპრესია შემცირებულია.^{17,18}

ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაცია ასევე წარმოადგენს ენდომეტროიდულ ტიპის კარცინომების სავარაუდო გამომწვევ მიზეზს. რამდენიმე კვლევით, ნაჩვენებია E-კადჰერინის დაკარგვა ენდომეტრიუმის მეტასტაზურ სეროზულ კარცინომაში.

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. გამოყენებული იქნა ვიზუალიზაციის სისტემა Novolink™ Max Polymer Detection System.

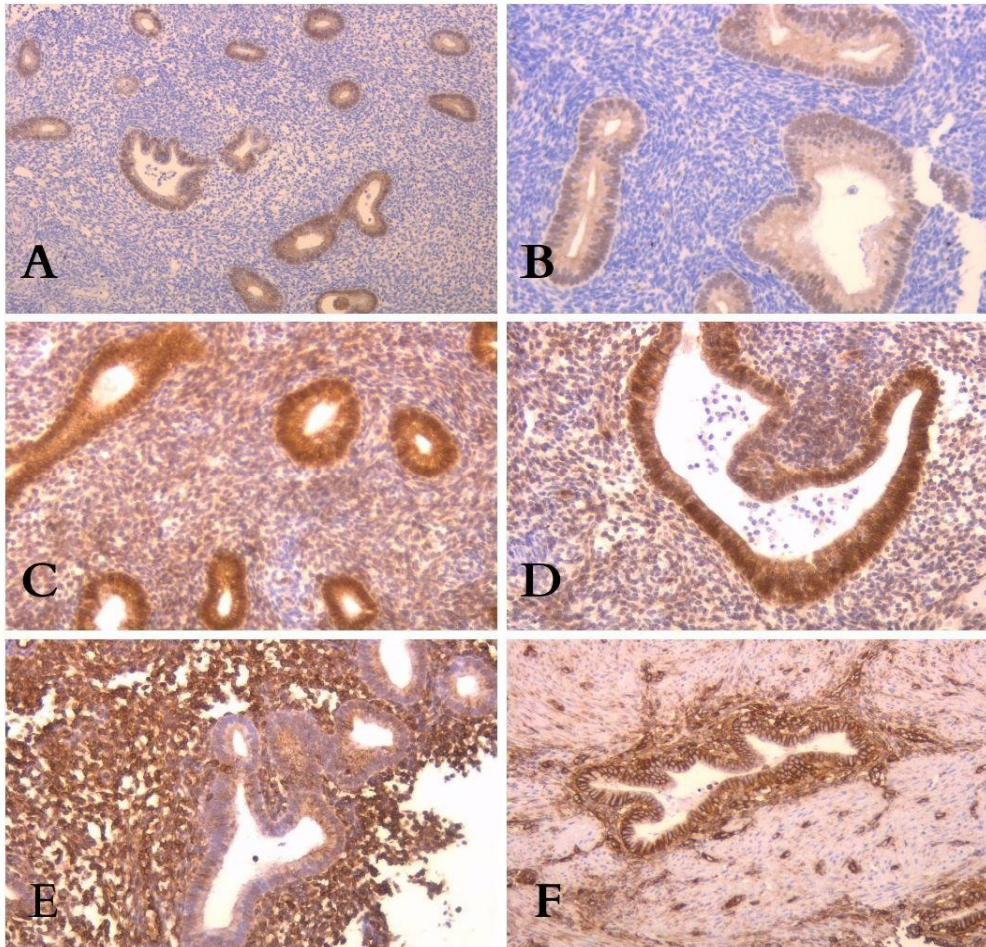
H&E და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგ-ანატომის მიერ (გ.ბ; შ.კ.). რაოდენობრივი მონაცემები დამუშავდა შესაბამისი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით: კორელაცია განისაზღვრა Spearman rank test-ის მიხედვით ხოლო შედარებითი ანალიზისთვის ჯგუფებს შორის გამოყენებული 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 E-cadherin-ის ექსპრესიამ აჩვენა, რომ მისი რაოდენობა პროგრესულად იმატებს ენდომეტრიუმის პოლიპიდან ($16,4 \pm 0,7$) ენდომეტრიუმის კარცინომამდე ($14,8 \pm 1,0$), სადაც შემცირებულია ($14,8 \pm 1,0$). Beta-catenin-ის ექსპრესია ენდომეტრიული პოლიპიდან დაწყებული პროგრესულად იმატებს ($21,4 \pm 1,2$), მაქსიმუმს აღწევს ენდომეტროიდულ კარცინომაში ($41,4 \pm 1,3$), ხოლო მცირე რაოდენობით ვლინდება სეროზულ კარცინომაში ($16,4 \pm 0,9$). ამავე ჯგუფში Vimentin-ის ექსპრესიაც პროგრესულად იმატებს ენდომეტროიდული კარცინომის ჩათვლით ($36,7 \pm 1,2$), ასევე მაღალია მისი ექსპრესია სეროზულ კარცინომაში ($41,5 \pm 0,9$).

E-cadherin-ის ექსპრესია ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში სტატისტიკურად არასარწმუნოდ, მაგრამ თანდათან იმატებს ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის ჩათვლით ($18,4 \pm 1,2$). ენდომეტროიდულ კარცინომაში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია არ ვლინდება, ხოლო სეროზულ კარცინომაში მისი ექსპრესია დაბალია ($18,1 \pm 1,2$). აღნიშნულ ჯგუფში Beta-catenin-ის ექსპრესია თანდათან იკლებს ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიამდე ($26,5 \pm 0,8$), შემდგომ იმატებს ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიაში ($36,4 \pm 1,3$). ენდომეტროიდულ კარცინომაში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია არ აღინიშნება, სეროზულ კარცინომაში კი ვლინდება დაბალი მონაცემი ($18,2 \pm 1,3$). Vimentin-ის ექსპრესია ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში თანდათან იმატებს ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის ჩათვლით ($24,8 \pm 1,2$). ენდომეტროიდულ კარცინომაში ატიპური ცილიარული

მეტაპლაზია ამ შემთხვევაშიც არ აღინიშნება, სეროზულ კარცინომაში კი ექსპრესირებს მაღალი ხარისხით ($36,8\pm 1,4$).



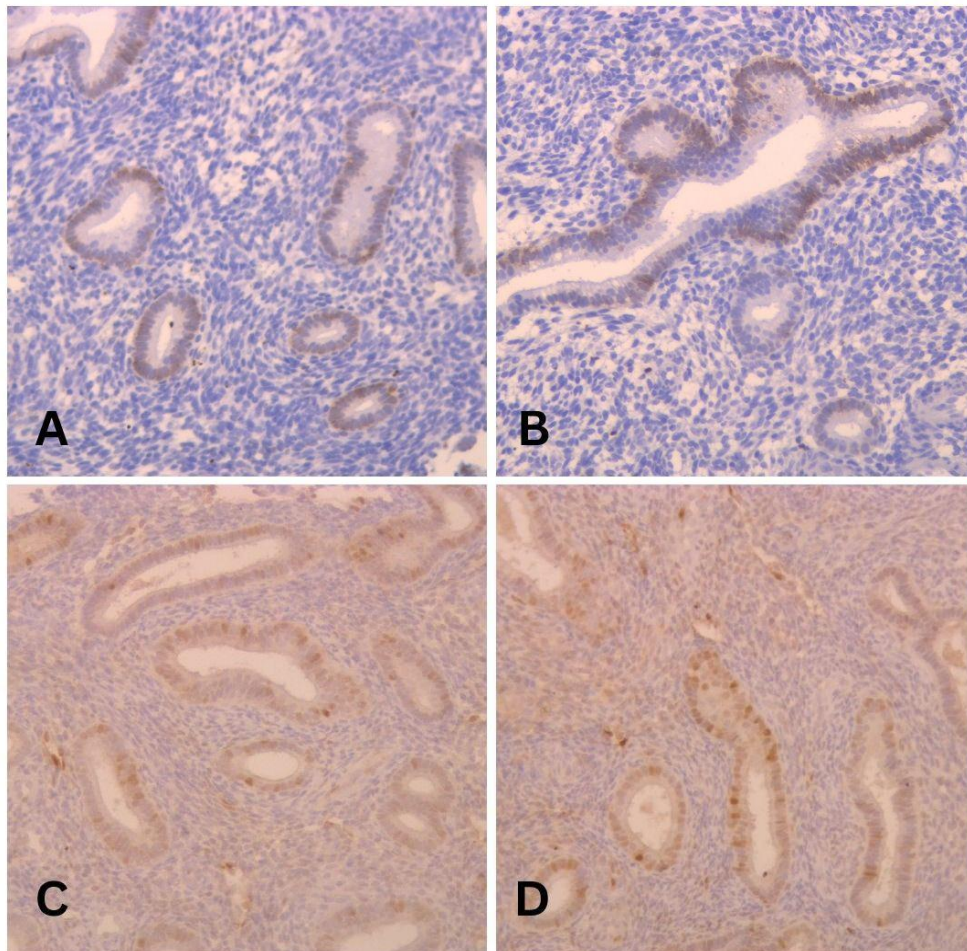
სურათი 1. A. E-cadherin-ის ექსპრესია ცილიარული მეტაპლაზიაში, IHC, X100; B. E-cadherin-ის ექსპრესია ატიპურ ცილიარული მეტაპლაზიაში, IHC, X200; C. Beta-catenin-ის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, IHC, X200; D. Beta-catenin-ის ექსპრესია ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში, IHC, X200; E. ვიმენტინის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, IHC, X200; F. ვიმენტინის ექსპრესია ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში, IHC, X200; მეტაპლაზიის გარეშე ჯგუფში E-cadherin თანდათნობით იკლებს და ენდომეტროიდულ კარცინომაში წარმოდგენილია დაბალი მაჩვენებლით ($21,4\pm 1,6$). სეროზულ კარცინომაში ასევე ვლინდება მინიმალური მაჩვენებელი ($13,4\pm 0,8$). Beta-catenin-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი იკლებს ენდომეტრიუმის მარტივ ($9,8\pm 1,1$), რის შემდეგაც იმატებს და მაქსიმალურ მაჩვენებელს აღწევს ენდომეტროიდული კარცინომის ჯგუფში ($56,7\pm 1,5$). სეროზული კარცინომა ხასიათდება Beta-catenin-ის მკვეთრად დაბალი მაჩვენებლით ($9,7\pm 0,2$). Vimentin-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი სარწმუნოდ არ განსხვავდება ერთმანეთისაგან ენდომეტრიუმის პოლიპსა ($19,4\pm 1,5$) და ენდომეტრიუმის მარტივ ჰიპერპლაზიაში ($17,3\pm 1,0$), შემდეგ პროგრესულად იმატებს და მაქსიმუმს აღწევს ენდომეტროიდულ კარცინომაში ($60,4\pm 1,6$). სეროზულ კარცინომაში Vimentin-ი მაღალი მაჩვენებლით არის წარმოდგენილი ($28,7\pm 0,6$).

მეტაპლაზიის სახე	საკვლევი ჯგუფი	E-cadherin	Beta-catenin	Vimentin
ცილიარული მეტაპლაზია	ენდომეტრიუმის პოლიპი	16,4±0,7	21,4±1,2	30,5±1,3
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	14,1±1,3	18,9±0,6	26,7±0,9
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	21,8±1,0	28,3±0,5	34,4±1,3
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	21±1,0	32,8±0,6	44,3±1,1
	ენდომეტროიდული კარცინომა	14,8±1,0	41,4±1,3	36,7±1,2
	სეროზული კარცინომა	28,1±0,9	16,4±0,9	41,5±0,9
ატიპური ცილიარული	ენდომეტრიუმის პოლიპი	12,5±0,2	30,5±1,2	16,7±1,1
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	8,5±0,3	25,3±0,5	18,4±1,2
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	16,0±0,8	26,5±0,8	20,5±1,0
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	18,4±1,2	36,4±1,3	24,8±1,2
	ენდომეტროიდული კარცინომა	0	0	0
	სეროზული კარცინომა	18,1±1,2	18,2±1,3	36,8±1,4
მეტაპლაზიის გარეშე	ენდომეტრიუმის პოლიპი	35,4±0,6	12,3±6,9	19,4±1,5
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	43,2±0,7	9,8±1,1	17,3±1,0
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	32,5±1,0	11,7±0,6	44,5±1,6
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	28,3±1,6	38,4±0,4	42,7±0,2
	ენდომეტროიდული კარცინომა	21,4±1,6	56,7±1,5	60,4±1,6
	სეროზული კარცინომა	13,4±0,8	9,7±0,2	28,7±0,6

ცხრილი 1. E-cadherin-ის, Beta-catenin-ისა და Vimentin-ის ექსპრესიის მაჩვენებლები

P53-ის ექსპრესია ცილიარული მეტაპლაზიის დროს ყველა საკვლევ ჯგუფში ნეგატიურია (იგულისხმება ბუნებრივი ტიპის პოზიტიურობა) გარდა ენდომეტრიოიდული კარცინომისა, სადაც ცილიარული მეტაპლაზია P53-პოზიტიურია და შეადგენს $15,3 \pm 0,7$. დეროვანი უჯრედების მარკერი CD44 ცილიარულ მეტაპლაზიაში პერმანენტულად იმატებს და მაქსიმუმს აღწევს ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის ჯგუფში ($44,1 \pm 0,9$), მცირდება ენდომეტრიოიდული კარცინომის ჯგუფში ($36,4 \pm 1,5$) და შემდგომ სეროზულ კარცინომაში ისევ იმატებს ($42,5 \pm 2,1$).

ონკოპროტეინი P53 ენდომეტრიულ პოლიპსა და ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზიაში ნეგატიურია, ვლინდება ენდომეტრიუმის კომპლექსურ ჰიპერპლაზიაში ($12,4 \pm 0,8$), იმატებს ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიაში ($15,6 \pm 1,7$). ენდომეტრიოიდულ კარცინომაში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია არ აღინიშნება. სეროზულ კარცინომაში P53 ვლინდება მინიმალური რაოდენობით ($15,7 \pm 1,2$). CD44 სტაბილურად იმატებს ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის ჩათვლით ($34,5 \pm 1,2$), ენდომეტრიულ კარცინომაში მეტაპლაზიის აღნიშნული ტიპის არ ვლინდება, სეროზულ კარცინომაში კი აღწევს მაღალ მაჩვენებლებს ($48,3 \pm 1,8$).



სურათი 2. A. CD44-ის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, IHC, X200; B. CD44-ის ექსპრესია ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში, IHC, X200; C. P53-ის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, IHC, X200; D. P53-ის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, IHC, X200.

მეტაპლაზიის გარეშე ჯგუფებში P53 ნეგატიურია ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიამდე. მინიმალური მაჩვენებლებლით ვლინდება ატიპურ ჰიპერპლაზიასა (16,1±0,4) და ენდომეტროიდულ კარცინომაში (10,3±1,1). მაქსიმალურ მაჩვენებლებს აღწევს სეროზულ კარცინომაში (62,8±2,2). მეტაპლაზიის გარეშე ჯგუფში CD44-ის მაღალი მაჩვენებელი ვლინდება ენდომეტრული პოლიპის ჯგუფში (42,2±0,7), შემდეგ იკლებს ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიამდე (32,4±1,7), რის შემდეგაც იმატებს ენდომეტროიდულ კარცინომასა (56,2±1,8) და სეროზულ კარცინომაში (62,7±1,7).

მეტაპლაზიის სახე	საკვლევი ჯგუფი	P53	CD44
ცილიარული მეტაპლაზია	ენდომეტრიუმის პოლიპი	neg	38,7±1,3
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	neg	44,9±1,1
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	neg	43,1±1,1
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	neg	44,1±0,9
	ენდომეტროიდული კარცინომა	15,3±0,7	36,4±1,5
	სეროზული კარცინომა	neg	42,5±2,1
ატიპური ცილიარული	ენდომეტრიუმის პოლიპი	neg	32,7±1,1
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	neg	36,2±0,7
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	12,4±0,8	34,2±1,5
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	15,6±1,7	34,5±1,2
	ენდომეტროიდული კარცინომა	0	0
	სეროზული კარცინომა	15,7±1,2	48,3±1,8
მეტაპლაზიის გარეშე	ენდომეტრიუმის პოლიპი	neg	42,2±0,7
	ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია	neg	32,5±0,9
	ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზია	neg	26,4±0,4
	ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზია	16,1±0,4	32,4±1,7
	ენდომეტროიდული კარცინომა	10,3±1,1	56,2±1,8
	სეროზული კარცინომა	62,8±2,2	62,7±1,7

ცხრილი 2. P53-ისა და CD44-ის ექსპრესიის მაჩვენებლები

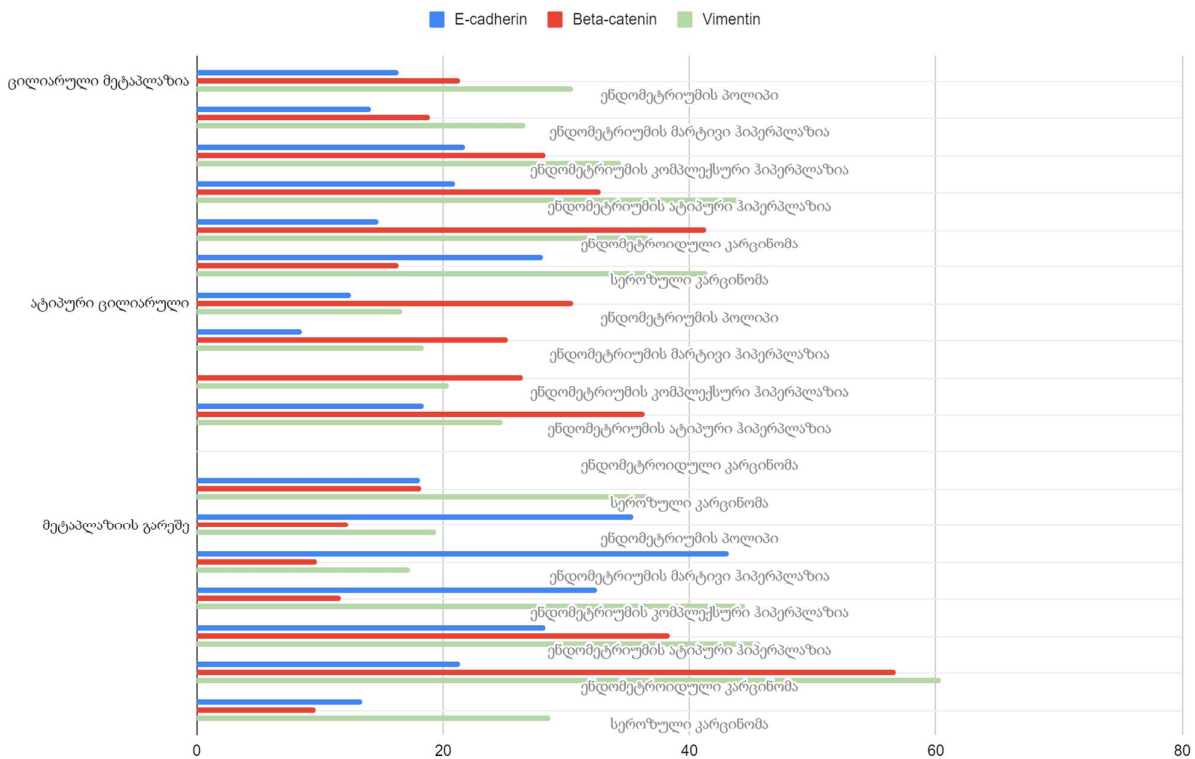
კვლევის შედეგების ანალიზი

ენდომეტრიუმის პოლიპში ცილიარული მეტაპლაზიით **E-cadherin-ის ექსპრესიის ინდექსი** 19-ით, ხოლო ენდომეტრიუმის პოლიპში ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიით 22,9-ით ნაკლებია ამავე საკვლევი ჯგუფის არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით. ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზიის დრო ცილიარულ მეტაპლაზიაში აღნიშნული ინდექსი 29,1-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 34,7-ით ნაკლებია იმ შემთხვევებთან შედარებით, სადაც მეტაპლაზია არ ვლინდება. ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევებში ცილიარული მეტაპლაზიით მარკერის ექსპრესიის მაჩვენებელი 10,7-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 16,5-ით ნაკლებია არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით. ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს ექსპრესიის ინდექსი ცილიარულ მეტაპლაზიაში 7,3-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 9,9-ით ნაკლებია შედარებით იმ შემთხვევებისაგან, სადაც ცილიარული მეტაპლაზია და კომპლექსური ჰიპერპლაზია არ თანხვედბა ერთმანეთს. რაც შეეხება ენდომეტროიდულ კარცინომას, ცილიარული მეტაპლაზიის თანაარსებობისას ექსპრესიის ინდექსი 6,6-ით ნაკლებია მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებთან შედარებით. სეროზული კარცინომისას კი ცილიარულ მეტაპლაზიაში E-cadherin-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი ცილიარულ მეტაპლაზიაში 14,7-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 4,7-ით აღემატება იმ მაჩვენებელს, რომელიც დაფიქსირდა მეტაპლაზიის არარსებობის შემთხვევაში.

Beta-catenin-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი ენდომეტრიული პოლიპების შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიით 9,1-ით, ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიასთან თანხვედრილი პოლიპების შემთხვევაში კი 18,2-ით მეტია არამეტაპლაზირებულ პოლიპებთან შედარებით. ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზიის დროს ცილიარულ მეტაპლაზიაში ექსპრესია 9,1-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 15,5-ით მეტია განსხვავებით იმ შემთხვევებისაგან, სადაც მეტაპლაზია არ ვლინდება. ენდომეტრიუმის კომპლექსურ ჰიპერპლაზიაში ცილიარული მეტაპლაზიის დროს მარკერის ექსპრესიის ინდექსი 16,6-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 14,8-ით მეტია ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით. რაც შეეხება ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიას, ცილიარული მეტაპლაზიის დროს მარკერი 5.6-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიისას კი 2-ით ნაკლებად ვლინდება ვიდრე არამეტაპლაზირებულ ენდომეტრიუმში. ენდომეტროიდული კარცინომების შემთხვევაში ცილიარული მარკერის ექსპრესიის ინდექსი მეტაპლაზიისას 15,3-ით ნაკლები იყო შედარებით კარცინომის იმ შემთხვევებთან, სადაც მეტაპლაზია არ გამოვლინდა. სეროზულ კარცინომებში კი ცილიარულ მეტაპლაზიაში 6,7-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 8,5-ით ნაკლები იყო ბეტა-კატენინის ექსპრესიის ინდექსი არამეტაპლაზირებულ კარცინოს შემთხვევებთან შედარებით.

ენდომეტრიუმის პოლიპში ცილიარული მეტაპლაზიით **ვიმენტინის ექსპრესიის ხარისხი** 11,1-ით აღემატება, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის თანაარსებობისას 2,7-ით ნაკლებია იმ შემთხვევებთან შედარებით, საცალ მეტაპლაზია არ ვლინდება. ენდომეტრიუმის

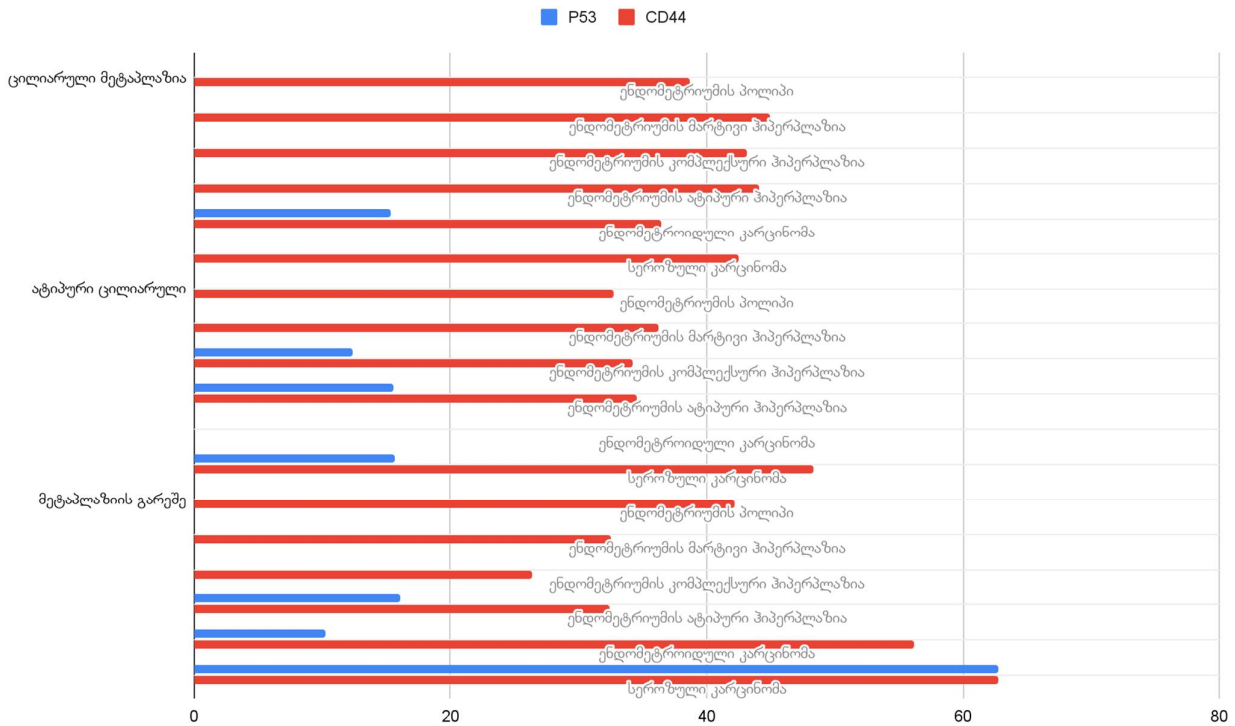
მარტივი ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში ცილიარულ მეტაპლაზიაში აღნიშნული მარკერის ექსპრესიის მაჩვენებელი 9,4-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 1,1-ით მეტია მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებთან შედარებით. ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის დროს ექსპრესიის მაჩვენებელი ცილიარული მეტაპლაზიისას 10,1-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დროს 24,-ით ნაკლებია არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით. ენდომეტრიუმის ატიპური ჰიპერპლაზიის შემთხვევებში ცილიარული მეტაპლაზიის თანხვედრისას ექსპრესიის ინდექსი 1,7-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის თანხვედრისას 20,9-ით ნაკლებია იმ შემთხვევებთან შედარებით, სადაც მეტაპლაზია არ აღინიშნება. ენდომეტროიდული კარცინომის დროს ცილიარულ მეტაპლაზიაში ექსპრესია 23,7-ით ნაკლებია არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით. რაც შეეხება სეროზულ კარცინომას, ამ შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის მაჩვენებელი 12,8-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის მაჩვენებელი 8,1-ით ნაკლებია არამეტაპლაზირებული სეროზული კარცინომის მაჩვენებელთან შედარებით.



გრაფიკი 1. E-cadherin-ის, Beta-catenin-ისა და Vimentin-ის ექსპრესიის მაჩვენებლები ღეროვანი ურჯედების მარკერ CD44-ის ექსპრესიის ინდექსი ენდომეტრიული პოლიპების ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევებში 3,5-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში 9,5-ით ნაკლებია არამეტაპლაზირებულ პოლიპებთან შედარებით. ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზიის დროს ცილიარულ მეტაპლაზიაში 12,4-ით, ხოლო ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში 3,7-ით აღემატება ექსპრესიის ინდექსი ისეთ შემთხვევებს, სადაც მეტაპლაზია არ აღინიშნება. ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში აღნიშნული მაჩვენებელი ცილიარული მეტაპლაზიისას 14,9-ით

ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიისას 7,8-ით აღმატება მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევების ექსპრესიის ინდექსს. ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიასთან ცილიარულ მეტაპლაზიის თანხვედრისას 11,7-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის თანხვედრისას 2,1-ით აღმატება ღეროვანი ურედების მარკერის ექსპრესიის მაჩვენებელი იმ შემთხვევების მაჩვენებელს, სადაც მეტაპლაზია არ აღინიშნა. ენდომეტრიული კარცინომის შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის დროს მარკერი 19,8-ით ნაკლებად ექსპრესირებს არამეტაპლაზირებულ ენდომეტრიულ კარცინომასთან შედარებით. რაც შეეხება სეროზულ კარცინომას, ამ შემთხვევაში ცილიარული მეტაპლაზიის თანხვედრისას 20,2-ით, ხოლო ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის თანხვედრისას 14,4-ით მეტად ვლინდება CD44-ის ექსპრესია განსხვავებით მეტაპლაზიის არმქონე შემთხვევებისაგან.

P53-ის ექსპრესიის ინდექსი ნეგატიურია სამივე საკვლევი ჯგუფის ენდომეტრიული პოლიპისა და ენდომეტრიუმის მარტივი ტიპის ჰიპერპლაზიების შემთხვევებში. მარკერი ნეგატიური ასევე ცილიარული მეტაპლაზიის მქონე და მეტაოლაზიის გარეშე ჯგუფებში ენდომეტრიუმის კომპლექსური ჰიპერპლაზიის შემთხვევაში. რაც შეეხება ენდომეტრიუმის ატიპურ ჰიპერპლაზიას, ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევებში მარკერი აქაც ნეგატიურია, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში კი ექსპრესიის ინდექსი 0,5-ით ნაკლებია მეტაპლაზიის გარეშე ჯგუფთან შედარებით. ენდომეტროიდული კარცინომის დროს ცილიარული მეტაპლაზიის შემთხვევაში P53-ის ექსპრესიის მაჩვენებელი 5-ით მეტია მეტაპლაზიის არმქონე ჯგუფთან შედარებით. ატიპური ცილიარული მეტაპლაზია ენდომეტროიდულ კარცინომამ არ აღინიშნება. სეროზული კარცინომის შემთხვევაში ცილიარულ მეტაპლაზიაში მარკერი ნეგატიურია, რაც შეეხება ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიას, აქ P53-ის ექსპრესიის ინდექსი 47,1-ით ნაკლებია არამეტაპლაზირებულ შემთხვევებთან შედარებით.



გრაფიკი 2. P53-ისა და CD44-ის ექსპრესიის მაჩვენებლები

დასკვნები

E-კადჰერინის ექსპრესიის ანალიზმა აჩვენა, რომ მისი ექსპრესია მკვეთრად იკლებს საკვლევ ჯგუფებში, განსხვავებით მეტაპლაზიის გარეშე საკვლევ ჯგუფებისა, რაც მიუთითებს ცილიარული, ისევე როგორც ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიის დამოუკიდებელ ქცევასა და მნიშვნელობაზე ენდომეტრიუმის კანცეროგენეზში. შესაბამისად, E-კადჰერინი შეიძლება გამოყენებული იქნას როგორც სამიზნე მოლეკულა ცილიარული მეტაპლაზიების ბიოლოგიური ქცევის შეფასებისათვის.

Beta-catenin-ის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, ისევე როგორც ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში პროგრესულად იმატებს ენდომეტრიუმში განვითარებული ატიპური პროცესების განვითარების პარალელურად. შესაბამისად, Beta-კატენინი შესაძლოა გამოყენებული იქნას როგორც სამიზნე მოლეკულა ენდომეტრიუმში მიმდინარე ნეოპლაზიური პროცესების შეფასებისათვის.

ვიმენტინის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, განსაკუთრებით ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში, მკვეთრად იკლებს მეტაპლაზიის გარეშე საკვლევ ჯგუფთან შედარებით. რაც მიუთითებს ტუბალური მეტაპლაზიის დამოუკიდებელ ქცევაზე ენდომეტრიუმის ნეოპლაზიური პროცესების პროგრესიაში. შესაბამისად, ვიმენტინი შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც დამოუკიდებელი მოლეკულური მარკერი ტუბალური მეტაპლაზიების მონიტორირებისათვის.

CD44-ის ცვლილებები მსგავსია ცილიარული მეტაპლაზიის, ატიპური ცილიარული მეტაპლაზიისა და მეტაპლაზიის გარეშე ჯგუფებში.

P53-ის ექსპრესიის ანალიზმა აჩვენა, რომ ცილიარულ მეტაპლაზიაში, ისევე როგორც ატიპურ ცილიარულ მეტაპლაზიაში მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად დაბალია და თითქმის იგივეა, რაც მეტაპლაზიის გარეშე ჯგუფებში. ეს მიუთითებს ენდომეტრიუმის ნეოპლაზიურ პროცესებში P53-დამოკიდებული კანცეროგენეზის ნაკლებ მნიშვნელობაზე, განსხვავებით სეროზული კარცინომისაგან, სადაც P53-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. D'Angelo, E. *et al.* Atypical Endometrial Hyperplasia, Low-grade: 'much ADO about Nothing'. *American Journal of Surgical Pathology* **45**, 988–996 (2021).
2. Lax, S. F. [Precursor lesions of endometrial carcinoma]. *Pathologie* **40**, 13–20 (2019).
3. Stringfellow, H. F. & Elliot, V. J. Endometrial metaplasia. *Diagn Histopathol* **23**, 303–310 (2017).
4. Travaglino, A. *et al.* Endometrial Metaplastic/Reactive Changes Coexistent with Endometrial Hyperplasia and Carcinoma: A Morphological and Immunohistochemical Study. *Diagnostics (Basel)* **12**, (2021).
5. 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).
6. 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).
7. 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).
8. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* **69**, 7–34 (2019).
9. Concin, N. *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* **31**, 12–39 (2021).
10. Syed, S. M. *et al.* Endometrial Axin2+ Cells Drive Epithelial Homeostasis, Regeneration, and Cancer following Oncogenic Transformation. *Cell Stem Cell* **26**, 64–80.e13 (2020).
11. Falke, I. *et al.* Knockdown of the stem cell marker Musashi-1 inhibits endometrial cancer growth and sensitizes cells to radiation. *Stem Cell Res Ther* **13**, (2022).
12. Dongre, A. *et al.* Direct and Indirect Regulators of Epithelial–Mesenchymal Transition–Mediated Immunosuppression in Breast Carcinomas. *Cancer Discov* **11**, 1286–1305 (2021).
13. Wang, B., Li, X., Liu, L. & Wang, M. β -Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer. *Biol Res* **53**, 33 (2020).
14. Ramón y Cajal, S. *et al.* Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities. *J Mol Med* **98**, 161–177 (2020).

15. Georgescu, S. R. *et al.* Tumour Microenvironment in Skin Carcinogenesis. in 123–142 (2020). doi:10.1007/978-3-030-36214-0_10.
16. Chiu, H.-C., Li, C.-J., Yiang, G.-T., Tsai, A. & Wu, M.-Y. Epithelial to Mesenchymal Transition and Cell Biology of Molecular Regulation in Endometrial Carcinogenesis. *J Clin Med* **8**, 439 (2019).
17. Mittal, V. Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* **13**, 395–412 (2018).
18. Yeung, K. T. & Yang, J. Epithelial–mesenchymal transition in tumor metastasis. *Mol Oncol* **11**, 28–39 (2017).

Features of epithelial-mesenchymal transformation and distribution of stem cells during Endometrial ciliary/tubal metaplasia

Teona Turashvili¹; George Tevdorashvili²; Nino Tevzadze³; Shota Kepuladze⁴; George Burkadze⁵

¹MD, Phd Student at Tbilisi State medical University; ²Professor at Tbilisi State Medical University, Gynecology and Obstetrics; ³Resident in Clinical Pathology at Tbilisi State medical University; ⁴Phd Student at Tbilisi State medical University; AP/CP pathologist; MD; ⁵Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology;

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. Although the immunophenotype of ciliary/tubal metaplasia in the cervix is well studied, there are very few studies related to endometrial metaplasia. There is no reliable clinical evidence that tubal metaplasia is a precursor to serous carcinoma. It is highly likely that the precursor may be a highly differentiated endometrioid carcinoma with extensive ciliary changes. In the progression of endometrial pathologies, the role of epithelial-mesenchymal transformation is not completely clear. Epithelial-mesenchymal transformation is also a probable cause of endometrioid-type carcinomas. Within the framework of our research, a cohort retrograde study was carried out, for which archival material of the teaching-scientific and diagnostic laboratory of Tbilisi State Medical University was used.

Overall, the study included a total of 315 non-fixed formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) cases.

Our study showed that the expression analysis of E-cadherin showed that its expression was significantly decreased in the study groups, in contrast to the study groups without metaplasia, indicating the independent behavior and importance of ciliary as well as atypical ciliary metaplasia in endometrial carcinogenesis. Beta-catenin expression in ciliary metaplasia, as well as in atypical ciliary metaplasia, increases progressively with the development of atypical processes in the endometrium. Accordingly, vimentin can be used as an independent molecular marker for monitoring tubal metaplasia. A lower significance of P53-dependent carcinogenesis was observed in endometrial neoplastic processes, in contrast to serous carcinoma, where P53 expression is significantly higher.

Key words: endometrial metaplasia; Ciliary metaplasia; EMT transformation; stem cells;