

ენდოცერვიქსის ატიპური ჰიპერპლაზია - ადენოკარცინომის მოლეკულურ მახასიათებლებთან, პროგრესიისა და მეტასტაზირების რისკთან დაკავშირებული პრობლემური საკითხები

კრიტიკული მიმოხილვა

ანა ფანცხავა, ნიკოლოზ კინტრია, ნინო ქანთარია, შოთა კეპულაძე გიორგი ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

საშვილოსნოს ყელის კიბო განიხილება მულტიფაქტორულ დაავადებად, რომელიც მოიცავს სოციალურ-ეკონომიკურ, კულტურულ, იმუნოლოგიურ და ეპიგენეტიკურ ფაქტორებს. შესწავლილია სიმსივნის პრეკურსორი დაზიანებები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ენდოცერვიკალური სიმსივნეების განვითარებას. თუმცა, ამ პროცესის მოლეკულური საფუძვლები ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია. ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომებისგან განსხვავებით, საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომა მოიცავს სიმსივნეების ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომელიც უნივერსალურად არ არის დაკავშირებული HPV ინფექციასთან. ეს სიმსივნეები ავლენენ განსხვავებულ მორფოლოგიას, ეტიოლოგიასა და პროგნოზს. მნიშვნელოვანია ენდოცერვიქსის ადენოკარცინომების, მათთან ასოცირებული წინამორბედი დაზიანებების პათოგენეზის, მოლეკულური და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლების შესწავლა და სიღრმისეული გაანალიზება. კვლევების მიხედვით, ცნობილია, რომ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ სიმსივნის ზომაზე, პროგრესიის სიჩქარესა და მკურნალობის შემდგომ რეგრესიის ხარისხზე. არსებობს მოსაზრება, რომ სიმსივნის პროლიფერაციული აქტივობა, აპოპტოზური სტატუსი, და სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები დაკავშირებულია საშვილოსნოს ყელის კიბოს ცუდ პროგნოზთან და მედიკამენტების მიერ რეზისტენტობასთან. ყოველივე ზემოთ ხსენებული ადასტურებს რეგულირების რთული მექანიზმის არსებობას, რომელიც საფუძვლად უდევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებასა და პროგრესიას. ამრიგად, დაავადების თითოეულ ეტაპისთვის ბიომარკერების გამოვლენა აუცილებელია ამჟამად არსებული ცოდნის გასაუმჯობესებლად, რათა მომავალში შემუშავებულ იქნას ადრეული დიაგნოსტიკისა და თერაპიის მეთოდები.

საკვანძო სიტყვები: საშვილოსნოს ყელის კიბო; ენდოცერვიქსის ადენოკარცინომა; პროგრესია; მეტასტაზირება; მოლეკულური მახასიათებლები;

საშვილოსნოს ყელის კიბო წარმოადგენს სიმსივნესთან ასოცირებული სიკვდილიანობის ყველაზე ხშირ მიზეზს. 2018 წლის მონაცემებით, მსოფლიოს მასშტაბით, დაფიქსირდა 570,000 ახალი და 311,000 ლეტალური შემთხვევა [1]. საქართველოში, NCDC-ის 2021 წლის მონაცემებით, საშვილოსნოს ყელის კიბო იკავებს მეხუთე ადგილს ყველაზე გავრცელებულ ავთვისებიან ახალწარმონაქმნებს შორის და ყოველწლიურად ფიქსირდება საშუალოდ 281 ახალი შემთხვევა [2].

ენდოცერვიქსის ადენოკარცინომები წარმოადგენენ სიმსივნეების ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომელთა უმეტესობა ეტიოლოგიურად დაკავშირებულია HPV ინფექციასთან. თუმცა, აშკარაა, რომ საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომათა მნიშვნელოვანი ნაწილი არ არის გამოწვეული HPV ინფექციით და ვაქცინაციის პარალელურად მათი სისხშირე იზრდება. მნიშვნელოვანია, რომ ენდოცერვიკალური ადენოკარცინომა რთულად სადიაგნოზო საშვილოსნოს ყელის რუტინული ციტოლოგიური გამოკვლევის დროს და არ იქნება გამოვლენილი მხოლოდ HPV სკრინინგის პროგრამით. არსებული მტკიცებულებების მიხედვით, სავარაუდოა, რომ სიმსივნეები, რომლებიც არ არიან დაკავშირებული HPV-ინფექციასთან, ხასიათდებიან განვითარების განსხვავებული მოლეკულური მექანიზმით, მეტად აგრესიული ქცევით და ნაკლებად რეაგირებენ სტანდარტულ ქიმიოთერაპიაზე HPV-ასოცირებულ სიმსივნეებთან შედარებით.

საშვილოსნოს ყელის კიბოს ყველაზე გავრცელებული ქვეტიპებია: ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (75-90%) და ადენოკარცინომა (10-25%) [3]. აღწერილია, რომ მაღალი რისკის პაპილომა-ვირუსის (HR-HPV) ტიპები- 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, და 35- წარმოადგენენ საშვილოსნოს ყელის კიბოს გამომწვევ ძირითად რისკ-ფაქტორს. ამასთან, ზოგიერთ მოხსენებაში აღწერილია, რომ HPV16 უფრო ხშირია ბრტყელუჯრედოვან კარცინომებში, ხოლო HPV18 და HPV45 კი ადენოკარცინომებში. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) გაიდლაინების მიხედვით, ორივე ჰისტოლოგიური ტიპის მკურნალობა ერთნაირია და მოიცავს ქირურგიას ადრეული, ხოლო ქიმიოთერაპიის პროგრესული სტადიისთვის. ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომა ხასიათდება უფრო ცუდი პროგნოზით ბრტყელუჯრედოვან კარცინომასთან შედარებით [4].

შესწავლილია, რომ ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომებისგან განსხვავებით, საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომა მოიცავს სიმსივნეების ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომელიც უნივერსალურად არ არის დაკავშირებული HPV ინფექციასთან. ეს სიმსივნეები ავლენენ განსხვავებულ მორფოლოგიას, ეტიოლოგიასა და პროგნოზს. მნიშვნელოვანია ენდოცერვიქსის ადენოკარცინომების, მათთან ასოცირებული წინამორბედი დაზიანებების პათოგენეზის, მოლეკულური და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლების შესწავლა და სიღრმისეული გაანალიზება [5].

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მიერ 2014 წელს გამოქვეყნებული ქალის რეპროდუქციული ორგანოების სიმსივნეების კლასიფიკაციის მიხედვით, ენდოცერვიქსის ადენოკარცინომა კლასიფიცირებულია მორფოლოგიური, ძირითადად ციტოპლაზური

მახასიათებლების მიხედვით [6]. კლასიფიკაციის ეს სისტემა სრულად არ ასახავს ენდოცერვიქსის ჯირკვლოვანი სიმსივნის ამჟამინდელ გაგებას. ენდოცერვიქსის ადენოკარცინომების საერთაშორისო კრიტერიუმებისა და კლასიფიკაციის (IECC) [7], მიხედვით ენდოცერვიქსის ადენოკარცინომა კლასიფიცირდება ენდოცერვიქსის HPV-ასოცირებული ადენოკარცინომად და HPV-არასოცირებულ ადენოკარცინომად.

როგორც ჯანმო-ს, ასევე IECC (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) კლასიფიკაციით ჩვეულებრივი, კლასიკური ტიპის საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომა (UEA) არის ყველაზე გავრცელებული ქვეტიპი [6], [7] და შეადგენს ენდოცერვიქსის ინვაზიური კარცინომების 75%-ს. ჯანმო-ს ამჟამინდელი კლასიფიკაციის მიხედვით, ამ ტიპის სიმსივნეებს ახასიათებთ მრგვალი, ან ოვალური ჯირკვლები ლორწოს სეკრეციის შედარებითი დაქვეითებით. შესაძლოა, ახასიათებდეთ კრიბრიფორმული, ან პაპილარული არქიტექტურა. ციტოლოგიურად, უჯრედების ბირთვები გადიდებული და დაგრძელებულია, ავლენს ფსევდოსტრატეფიკაციასა და ჰიპერქრომაზიას. IECC (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) ახასიათებს ამ სიმსივნეებს, როგორც 0-50% ინტრაციტოპლაზმური ლორწოს შემცველი უჯრედების მქონე სიმსივნეს, კეთილთვისებიანი ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციით, ან მის გარეშე.

ჯანმო-ს კლასიფიკაცია მუცინური ენდოცერვიქსის კარცინომებისთვის ჰეტეროგენულია და მოიცავს HPV-თან ასოცირებულ NOS (not otherwise specified), ინტესტინულ, ბეჭდისებრ უჯრედულ ტიპებსა და HPV-თან არა-ასოცირებულ ტიპს. როგორც სხვა HPV-ასოცირებული სიმსივნეებისთვის, მათთვისაც დამახასიათებელია მიტოზური ფიგურებისა და აპოპტოზური სხეულების არსებობა. მუცინური და კლასიკური ტიპის ადენოკარცინომის მახასიათებლები ხშირად თანაარსებობენ [8].

ენდოცერვიქსის ვილოვანდულური ადენოკარცინომა არის HPV-თან ასოცირებული ადენოკარცინომის იშვიათი, კარგად დიფერენცირებული ქვეტიპი. მიკროსკოპულად ამ სიმსივნეს ახასიათებს ხაოიანი და პაპილარული სტრუქტურების არსებობა ბირთვების ზომიერი ატიპიით. მორფოლოგიურად განსხვავებული წინამორბედი დაზიანება არ არის აღწერილი.

მრავალშრიანი ლორწოს მაპროდუცირებელი ინტრაეპითელური კარცინომა (Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE)) წარმოადგენს საშვილოსნოს ყელის ინ სიტუ დაზიანებას, რომელიც წარმოიქმნება ცერვიქსის ტრანსფორმაციული ზონის რეზერვული უჯრედებიდან. ითვლება, რომ ის განსხვავდება სტანდარტული ადენოკარცინომა ინ სიტუსა და ბრტყელი ინტრაეპითელური დაზიანებებისგან. მორფოლოგიურად, მრავალშრიან ლორწოს მაპროდუცირებელ ინტრაეპითელურ კარცინომას ახასიათებს უმწიფარი, სტრატეფიცირებული ეპითელიუმი კარგად გამოხატული ინტრაციტოპლაზმური ლორწოს შემცველი ჯირკვლების წარმოქმნის გარეშე [9]. იმუნოჰისტოქიმიურად, ამ სიმსივნეების უმეტესობა დიფუზურად პოზიტიურია p16-ზე და ავლენენ ცვალებად პოზიტიურობას შემდეგ მარკერებზე: PAX8, p63, p40, HNF1-b, IMP3, GATA3. MGGMC-1, SATBW, CDX2 და

ანდროგენული რეცეპტორი მუდმივად აჩვენებენ ნეგატიურობას აღნიშნული სიმსივნეების შემთხვევაში. რაც შეეხება, HPV ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციას, ყველა შემთხვევაში ავლენს კავშირს მაღალი რისკის HPV-თან. მიუხედავად იმისა, რომ SMILE ნახსენებია ჯანმო-ს 2014 წლის კლასიფიკაციაში, iSMILE არ იყო აღწერილი გამოქვეყნების დროს, თუმცა, IECC კლასიფიკაციით, იგი მიეკუთვნება HPV-თან ასოცირებულ ადენოკარცინომებს. ეს საკითხები სადღეისოდ ბოლომდე გარკვეული არ არის და კვლევის საგანია.

HPV-თან არა-ასოცირებული ადენოკარცინომები იყოფა შემდეგ ტიპებად: გასტრალური ტიპის ადენოკარცინომა (GEA), ენდოცერვიქსის მეზონეფრული კარცინომა, საშვილოსნოს ყელის ნათელუჯრედოვანი კარცინომა, ენდოცერვიქსის სეროზული და ენდომეტროიდული კარცინომა. ბოლო დროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ეს გასტრალური ტიპის ადენოკარცინომა ენდოცერვიკალური ადენოკარცინომების მეორე ყველაზე გავრცელებული ქვეტიპია [10] და წარმოადგენს ყველაზე აგრესიულ ტიპს. p53-ის აბერანტული ფენოტიპი დაფიქსირდა გასტრალური ტიპის ადენოკარცინომების შემთხვევათა 40-50%-ში, რაც მიუთითებს p53 მუტაციების არსებობაზე. HIK1083, გასტრიტული ტიპის ლორწოვანის მარკერი, შედარებით სპეციფიკურია, თუმცა, არ არის ხელმისაწვდომი რუტინულ პრაქტიკაში ფართო გამოყენებისთვის. ის დიფუზურად პოზიტიურია კარგად დიფერენცირებულ ნიმუშებში. სხვა დადებითი იმუნომარკერებია CK7, MUC6 [11]. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, PAX8 დადებითი აღმოჩნდა გასტრალური ტიპის ადენოკარცინომების შემთხვევათა 68%-ში, რაც შესაძლოა, გამოყენებულ იქნას მისი გასტროინტესტინური და პანკრეატობილიარული წარმოშობის სიმსივნეებისგან დიფერენცირებისთვის.

ენდოცერვიქსის მეზონეფრული კარცინომა იშვიათი ავთვისებიანი სიმსივნეა, რომელიც წარმოიქმნება ვოლფის სადინრის ნარჩენებისგან, განსხვავებით გინეკოლოგიური ტრაქტის სხვა სიმსივნეებისგან, რომლებიც წარმოშობილია მიულერის სადინრისგან [12]. მორფოლოგიურად მეზონეფრულ კარცინომას ახასიათებს ჰეტეროგენული არქიტექტურა ზრდის სხვადასხვა სტრუქტურების ფორმირებით, როგორცაა ჯირკვლოვან-მილაკოვანი, პაპილარული, ბადისებრი, ჩანასახოვანი, სოლიდური და სარკომატოიდული. კლინიკურად, ეს სიმსივნეები არიან აგრესიულები და ახასიათებთ შორეული მეტასტაზების განვითარება, მათ შორის, ფილტვებში. გამოსავალი დამოკიდებულია სიმსივნის სტადიაზე. დღემდე, ამ ტიპის სიმსივნეების სპეციფიკური მკურნალობის მეთოდი არ არსებობს. ვინაიდან ეს სიმსივნეები არ ასოცირდება HPV ინფექციასთან, p16 არის არაერთგვაროვანი, ან ნეგატიური. ასევე ნეგატიურია ER და PR მარკერები. საშვილოსნოს ყელის მეზონეფრული კარცინომა მუდმივად დადებითია PAX8-სა და GATA3-ზე. ასევე ცვალებადი პოზიტიურობა ახასიათებთ HNF1-b, TTF-1, კალრეტინინსა და CD10-ს.

ბოლოდროინდელმა კვლევამ, რომელიც მიმართული იყო მეზონეფრული კარცინომის მოლეკულური გენეტიკის შესწავლაზე, გამოავლინა რამდენიმე ახალი ფაქტორი, მათ შორის, KRAS მუტაციები სიმსივნეების უმეტეს შემთხვევაში (81%) და NRAS მუტაციები შემთხვევათა მცირე რაოდენობაში. ასევე ხშირი იყო მუტაციები ქრომატინის რემოდელირების გენებში -

ARID1A/B (62%). ენდომეტრიოიდული კარცინომისგან განსხვავებით, მუტაციები PIK3CA-სა და ფოსფატაზასა და ტენზინის ჰომოლოგებში (PTEN) არ გამოვლენილა. მეზონეფრულ კარცინომებში აღმოჩენილია რამდენიმე ქრომოსომული ანომალია, რომელთაგან ყველაზე ხშირია ასლის რიცხვის მომატება 1q-ში, 1p-ს დაკარგვა, 10 და 12 ქრომოსომის მომატება. შემდგომ კვლევაში, რომელიც აფასებდა მეზონეფრული ჰიპერპლაზიის 10 შემთხვევას, KRAS ან NRAS გამააქტივებელი მუტაციები არ გამოვლენილა [13].

ენდოცერვიქსის ნათელუჯრედოვანი კარცინომა (CCC) ავლენს ჰეტეროგენულ მორფოლოგიას ტუბულუსურ, პაპილარული და სოლიდური არქიტექტურით. იმუნოჰისტოქიმიურად, ეს სიმსივნეები პოზიტიურია CK7, PAX8, HNF1-B და napsin A მარკერებისთვის და ნეგატიურია ER და PR მარკერებისთვის. p53 და p16 ავლენენ ცვალებად შედეგს პოზიტიურიდან ნეგატიურამდე. CEA მუდვიად ნეგატიურია ამ სიმსივნეების შემთხვევაში, რაც შესაძლოა მნიშვნელოვანი იყოს ნათელუჯრედოვანი კარცინომის გასტრალური ტიპის ადენოკარცინომისგან დიფერენცირებისთვის [14].

ბევრი რამ არ არის ცნობილი საშვილოსნოს ყელის ნათელუჯრედოვანი კარცინომის მოლეკულურ საფუძვლებზე. Boyd და კოლეგების ერთ-ერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ მიკროსატელიტური არასტაბილურობა გამოვლენილია ყველა DES-ექსპოზიციურ და 50% არა-DES-ექსპოზიციურ შემთხვევაში, ხოლო KRAS, HRAS, WT1, ER, ან TP53 მუტაციები არ არის აღმოჩენილი. ერთმა კვლევამ, რომელიც იმუნოჰისტოქიმიურად შეისწავლიდა ცერვიქსის ნათელ უჯრედოვანი კარცინომის მოლეკულურ საფუძვლებს, ფლუორესცენტული ინ სიტუ ჰიბრიდიზაციით გამოავლინა PTEN-ის დაკარგვა, pAKT-პოზიტიურობა და ერთ შემთხვევაში HER2-ის ამპლიფიკაცია. თუმცა, ამ შემთხვევებში მოლეკულური ანალიზი არ ჩატარებულა და შესაბამისად, ამ შედეგების კორელაცია რეალურ მუტაციებთან, უცნობია.

საშვილოსნოს ყელის სეროზული კარცინომა არის HPV-თან ასოცირებული ენდოცერვიქსის კლასიკური ტიპის ადენოკარცინომის მაღალი ხარისხის ვარიანტი და შესაძლოა, წარმოადგენდეს საკვერცხისა და ფალოპის მილიდან გავრცელებულ მეტასტაზურ დაზიანებას. შესაბამისად, პირველადი სეროზული კარცინომის დიაგნოზზე ექვსისას აუცილებელია, რომ გამოირიცხოს საშვილოსნოს ტანის, საკვერცხის, ფალოპის მილების დაზიანება [15].

ბოლო დრომდე, ენდოცერვიქსის პირველადი ენდომეტრული ადენოკარცინომის სპეციფიკური სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების შესახებ ლიტერატურული მონაცემები არ არსებობდა, რამაც გამოიწვია მისი გავრცელების შესახებ აზრთა სხვადასხვაობა. ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს, რომ ის საკმაოდ იშვიათი პათოლოგიაა, ზოგიერთი კი ფიქრობს, რომ ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ქვეტიპია. 2018 წელს, IECC (International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification) მოიცავდა სპეციფიკურ სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებს ენდომეტრული ადენოკარცინომისთვის [16]. საერთო ჯამში, ენდოცერვიკალური ენდომეტრული ადენოკარცინომა არ უნდა იქნეს დიაგნოსტირებული ლორწოთი ღარიბი ადენოკარცინომის შეფასებისას, უნდა მოხდეს მისი დიფერენცირება სხვა

მეტად სავარაუდო სიმსივნეებთან, როგორებიცაა ენდოცერვიქსის კლასიკური ტიპის ადენოკარცინომა, მეზონეფრული კარცინომა და ენდომეტრული ადენოკარცინომა, რომელიც მეტასტაზს განიცდის ენდოცერვიქსში [17].

საშვილოსნოს ყელის კიბო განიხილება მულტიფაქტორულ დაავადებად, რომელიც მოიცავს სოციალურ-ეკონომიკურ, კულტურულ, იმუნოლოგიურ და ეპიგენეტიკურ ფაქტორებს. შესწავლილია სიმსივნის პრეკურსორი დაზიანებები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ენდოცერვიკალური სიმსივნეების განვითარებას. თუმცა, ამ პროცესის მოლეკულური საფუძვლები ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია.

ენდოცერვიქსის მიკროგლანდულური ჰიპერპლაზია (Microglandular hyperplasia) წარმოადგენს არანეოპლაზიურ ჰიპერპლაზიურ დაზიანებას, რომელიც ხასიათდება მჭიდროდ განლაგებული, მცირე ზომის ჯირკვლებით, რომლებიც ამოფენილია მუცინური ეპითელიუმით [18]. ჩვეულებრივ შემთხვევაში ატიპია და მიტოზური აქტივობა აღნიშნულ დაზიანებს არ ახასიათებს, თუმცა, იშვიათ შემთხვევაში შესაძლოა იქნას ნანახი და არსებობს მოსაზრება, რომ მიკროგლანდულური ჰიპერპლაზია წარმოადგენს პრეკურსორს ენდოცერვიქსის ჩვეულებრივი ტიპის ადენოკარცინომებისთვის. კვლევების მიხედვით, იმუნოჰისტოქიმიურად ჯირკვლოვანი ეპითელიუმი პოზიტიურია შემდეგ მარკერებზე - ER, PAX2 და Cyclin D1, ხოლო ნეგატიური - p16, vimentin და CEA, Ki67-ის პროლიფერაციული ინდექსი კი ნაკლებია 10%-ზე.

ენდოცერვიქსის ლობულური ჯირკვლოვანი ჰიპერპლაზია (Lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH)) წარმოადგენს სიმსივნისწინარე მდგომარეობას გასტრიტული ტიპის ადენოკარცინომებისთვის და ხასიათდება უსიმპტომო მიმდინარეობით, ან ატიპური სიმპტომებით და ხშირად ნეგატიურია ადამიანის პაპილომა ვირუსის სკრინინგზე [19]. განსხვავებით გასტრიტული ტიპის ადენოკარცინომებისგან, ამ შემთხვევაში HIK1083-ის ესპრესია შემცირებულია, რადგან მცირდება დიფერენციაციის ხარისხი. სპორადულ შემთხვევებში LEGH ავლენს GNAS, KRAS, STK11 გენების მუტაციას. ატიპური LEGH ავლენს მუცინური ტიპის ავთვისებიანი ადენომის მსგავს მახასიათებლებს, კერძოდ 3q-ის შემენას და 1p-ს დაკარგვას [20].

დიფუზური ლამინარული ენდოცერვიკალური ჰიპერპლაზია (Diffuse laminar endocervical hyperplasia) ხასიათდება ენდოცერვიკალური ჯირკვლების ლამინარული ჰიპერპლაზიით და ძირითადად მოიცავს ცერვიკალური კედლის შიდა მესამედს. პათოგენეზი და მოლეკულური საფუძვლები ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია. დიფუზური ლამინარული ენდოცერვიკალური ჰიპერპლაზია წარმოადგენს კეთილთვისებიან დაზიანებას, თუმცა, შესწავლილია შემთხვევები რეაქტიული ატიპიით ციტოლოგიური ატიპიის გარეშე. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია მისი დიფერენცირება მინიმალური ცვლილებების ადენოკარცინომისგან.

მეზონეფრული ჰიპერპლაზია (Mesonephric remnants and hyperplasia) ვითარდება მეზონეფრული სადინრის ნარჩენი უჯრედების ჰიპერპლაზიის შედეგად. ძირითადად

შემთხვევებში მიმდინარეობს უსიმპტომოდ და მისი აღმოჩენა ხდება ანომალური ციტოლოგიით, ან საშვილოსნოს ყელის კედელში მოცულობითი წარმონაქმნის გაჩენით. გამოიყოფა ჰისტოლოგიური ტიპები, რომელიც მოიცავს ლობულურ, დიფუზურ, სადინროვან, ან შერეულ ტიპებს. იმუნოჰისტოქიმიური მარკერებიდან პოზიტიურია CD10, Calretinin, GATA3, TTF1, PAX8, ხოლო ER/PR და p16 ნეგატიურია, რითაც ემსგავსება მეზონერული კარცინომის ფენოტიპს [21].

კვლევების მიხედვით, ცნობილია, რომ სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ სიმსივნის ზომაზე, პროგრესიის სიჩქარესა და მკურნალობის შემდგომ რეგრესიის ხარისხზე. არსებობს მოსაზრება, რომ სიმსივნის პროლიფერაციული აქტივობა, აპოპტოზური სტატუსი, და სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები დაკავშირებულია დაავადების ცუდ პროგნოზთან. საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევაში, სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები განსაზღვრავენ რეზისტენტობას ჩვეულებრივ გამოყენებულ მედიკამენტებზე, როგორცაა ცისპლატინი.

აღმოჩენილია რამდენიმე სპეციფიკური მარკერი სიმსივნის ღეროვანი უჯრედებისთვის. მათ შორისაა: CD44, CD90, CD133, CD271 და ALDH1. თუმცა, არ არსებობს უნივერსალური ბიომარკერების პანელი სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების ინდენტიფიცირებისა და იზოლირებისთვის. შესაბამისად, მათი შესწავლა ხდება “გვერდითი პოპულაციის” (side population (SP)) მეშვეობით, რომელიც წარმოადგენს სიმსივნის ღეროვანი უჯრედის მცირე სუბპოპულაციას და გვხვდება შემთხვევათა არაუმეტეს 20%-ში. გვერდითი პოპულაცია ავლენს სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების მსგავს მახასიათებლებს, როგორცაა სიმსივნის ინიცირების, ქიმიოთერაპიული მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტობის განვითარებისა და პაციენტის გამოსავალზე ზემოქმედების უნარი [22].

CD44 და CD133 ცილები მიღებულ იქნა, როგორც სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების ზოგადი მარკერები. ისინი წარმოადგენენ ტრანსმემბრანულ გლიკოპროტეინებს, რომლებიც ჩართულია ნორმალურ უჯრედულ ციკლში და ასევე სიმსივნური უჯრედების მიგრაციაში, აგრეგაციაში და სიმსივნის განვითარებაში. შესაბამისად, ეს გლიკოპროტეინები, შესაძლოა, გამოყენებულ იქნას ზედაპირულ მარკერებად რამდენიმე ტიპის სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების იზოლირებისთვის, მათ შორის, სარძევე ჯირკვლის, პროსტატის, პანკრეასის, კოლორექტული, კუჭისა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევაში. მეორეს მხრივ, CD49 წარმოადგენს ჭარბად ექსპრესირებულ ცილას საშვილოსნოს ყელის კიბოს ღეროვან უჯრედებზე და გამოიყენება მათი იდენტიფიცირებისა და გამოყოფისთვის.

ALDH1 (ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზა) არის ციტოზოლური იზოფერმენტი, რომელიც, ჩვეულებრივ, მონაწილეობს რეტინოლის დაჟანგვაში რეტინოინის მჟავას წარმოქმნით. Liu და Zheng-ის მოხსენებაში ნაჩვენებია ALDH1 ექსპრესიის მაღალი დონე საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის ღეროვან უჯრედებში. ავტორებმა დააფიქსირეს, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემთხვევაში ALDH1 აჩვენებდა მაღალ აქტუაბას, დიფერენციაციის პოტენციალსა და თვითგანახლების უნარს. შესაბამისად, ავტორებმა დაასკვნეს, რომ ის შეიძლება

ფუნქციონირებდეს, როგორც სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების ბიომარკერი. გარდა ამისა, მათ აღმოაჩინეს, რომ მაღალი ALDH1 აქტივობის მქონე უჯრედები მდგრადი იყო ცისპლატინის მიმართ.

ნორმალური და სიმსივნური ღეროვანი უჯრედები იყენებენ Hedgehog (Hh), Notch, Wnt, NF- κ B და PI3K/Akt/mTOR სასიგნალო გზებს [23]. Hedgehog სასიგნალო გზა პასუხისმგებელია უჯრედების თვითგანახლების უნარზე, სიმსივნის ინიციაციასა და პროგრესიაზე. ასევე მონაწილეობს სიმსივნური ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნებაში OCT4, SOX2 და BMI1 გენების გენეტიკური რეგულირების გზით. ეს სასიგნალო გზა ასოცირებულია დაავადების ცუდ გამოსავალთან და ასევე ვარაუდობენ, რომ მონაწილეობს საშვილოსნოს ყელის კიბოს მქონე პაციენტებში სხივური და ქიმიოთერაპიის შემდეგ სიმსივნური უჯრედების რეპოპულაციაში. რაც შეეხება Notch სასიგნალო გზას, საშვილოსნოს ყელის კიბოს პროგრესირების მიხედვით ავლენს სხვადასხვა როლს: 1) მოუმწიფებელი ეპითელიუმის შენარჩუნება ტერმინალური დიფერენციაციის პრევენციით; 2) იზრდება მისი ექსპრესია საშვილოსნოს ყელის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის სიმსივნედ ტრანსფორმაციის პროცესში; 3) Jagged1 გენის დათრგუნვა CaSki უჯრედებში, რაც ამცირებს მათ სიმსივნურ პოტენციალს. Wnt/ β -catenin სასიგნალო გზის გადაჭარბებული გააქტიურება დაკავშირებულია საშვილოსნოს ყელის HPV-ასოცირებული სიმსივნის განვითარებასთან. მეორე მხრივ, მისი ინაქტივაცია განაპირობებს აპოპტოზის ინდუცირებასა და სიმსივნის ზრდის ინჰიბირებას. NF- κ B სასიგნალო გზა გადამწყვეტ როლს ასრულებს HPV ინფიცირებულ უჯრედებში და პასუხისმგებელია სიმსივნის ზრდასა და პროგრესირებასთან. რაც შეეხება PI3K/Akt/mTOR სასიგნალო გზას, PI3K და mTOR ასრულებენ გადამწყვეტ როლს უჯრედების პროლიფერაციაში, მეტაბოლიზმსა და დიფერენციაციაში. PI3K-ის მაღალი ექსპრესია დაფიქსირდა საშვილოსნოს ყელის კიბოს დროს. თუმცა, ზუსტი მექანიზმი, თუ როგორ არეგულირებს ეს სასიგნალო გზა სიმსივნის ღეროვან უჯრედებს ჯერჯერობით უცნობია [22].

არსებობს ჰიპოთეზა, რომ საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის ღეროვანი უჯრედები წარმოიქმნებიან HPV ინფექციის მიერ ნორმალური ღეროვანი უჯრედების ტრანსფორმაციით E6 და E7 ონკოპროტეინების მეშვეობით. არსებობს ცილების დიდი რაოდენობა, რომლებიც მონაწილეობენ ნორმალური ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნებაში. მიუხედავად ამისა, SOX2, NANOG, OCT4, Klf4, Nestin, ABCG2, SNAI1, Vimentin და LGR5 ცილები ჩართულები არიან სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების შენარჩუნებაში, თუმცა ეს არ წარმოადგენს მათ მთავარ როლს.

ყოველივე ზემოთ ხსენებული ადასტურებს რეგულირების რთული მექანიზმის არსებობას, რომელიც საფუძვლად უდევს საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებასა და პროგრესიას. ამრიგად, დაავადების თითოეულ ეტაპისთვის ბიომარკერების გამოვლენა აუცილებელია ამჟამად არსებული ცოდნის გასაუმჯობესებლად, რათა მომავალში შემუშავებულ იქნას ადრეული დიაგნოსტიკისა და თერაპიის მეთოდები.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.,” *CA Cancer J Clin*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] <https://www.ncdc.ge/#/pages/file/ea1784b5-d3d0-4dd9-b29f-1369f5d6bbec>.
- [3] A. D. Campos-Parra *et al.*, “Molecular Differences between Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma Cervical Cancer Subtypes: Potential Prognostic Biomarkers,” *Current Oncology*, vol. 29, no. 7, pp. 4689–4702, Jul. 2022, doi: 10.3390/curroncol29070372.
- [4] Y. Zhou, W. Wang, K. Hu, and F. Zhang, “Comparison of Outcomes and Prognostic Factors Between Early-Stage Cervical Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma Patients After Radical Surgery and Postoperative Adjuvant Radiotherapy,” *Cancer Manag Res*, vol. Volume 13, pp. 7597–7605, Oct. 2021, doi: 10.2147/CMAR.S329614.
- [5] M. Wang, B. Yuan, Z. Zhou, and W. Han, “Clinicopathological characteristics and prognostic factors of cervical adenocarcinoma,” *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 7506, Apr. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-86786-y.
- [6] Carcangiu M, Herrington C, Young R, and Kurman R, “WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.,” *France: IARC Press*, 2014.
- [7] S. Stolnicu *et al.*, “International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC),” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 42, no. 2, pp. 214–226, Feb. 2018, doi: 10.1097/PAS.0000000000000986.
- [8] A. Hodgson and K. J. Park, “Cervical Adenocarcinomas: A Heterogeneous Group of Tumors With Variable Etiologies and Clinical Outcomes,” *Arch Pathol Lab Med*, vol. 143, no. 1, pp. 34–46, Jan. 2019, doi: 10.5858/arpa.2018-0259-RA.
- [9] J. Schwock *et al.*, “Stratified Mucin-Producing Intraepithelial Lesion of the Cervix: Subtle Features Not to Be Missed,” *Acta Cytol*, vol. 60, no. 3, pp. 225–231, 2016, doi: 10.1159/000447940.
- [10] S. Stolnicu *et al.*, “International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC),” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 42, no. 2, pp. 214–226, Feb. 2018, doi: 10.1097/PAS.0000000000000986.
- [11] C. Carleton *et al.*, “A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 40, no. 5, pp. 636–644, May 2016, doi: 10.1097/PAS.0000000000000578.

- [12] Howitt BE and Nucci MR, “Mesonephric proliferations of the female genital tract.,” *Pathology (Phila)*, 2018.
- [13] Mirkovic J, Schoolmeester JK, Campbell F, Miron A, Nucci MR, and Howitt BE, “Cervical mesonephric hyperplasia lacks KRAS/NRAS mutations.,” *Histopathology*, 2017.
- [14] D. Huo, D. Anderson, J. R. Palmer, and A. L. Herbst, “Incidence rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: Update after 40-year follow-up,” *Gynecol Oncol*, vol. 146, no. 3, pp. 566–571, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.028.
- [15] C. J. R. Stewart, M. H. E. Koay, C. Leslie, N. Acott, and Y. C. Leung, “Cervical carcinomas with a micropapillary component: a clinicopathological study of eight cases,” *Histopathology*, vol. 72, no. 4, pp. 626–633, Mar. 2018, doi: 10.1111/his.13419.
- [16] S. Stolnicu *et al.*, “International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC),” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 42, no. 2, pp. 214–226, Feb. 2018, doi: 10.1097/PAS.0000000000000986.
- [17] J. Schwock *et al.*, “Stratified Mucin-Producing Intraepithelial Lesion of the Cervix: Subtle Features Not to Be Missed,” *Acta Cytol*, vol. 60, no. 3, pp. 225–231, 2016, doi: 10.1159/000447940.
- [18] D. S. Heller, L. Nguyen, and L. T. Goldsmith, “Association of Cervical Microglandular Hyperplasia With Exogenous Progestin Exposure.,” *J Low Genit Tract Dis*, vol. 20, no. 2, pp. 162–4, Apr. 2016, doi: 10.1097/LGT.0000000000000176.
- [19] A. Molero, A. Parra, I. Blanco, A. Ascensión, and P. Ortega, “Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia, a mimicker and potential pitfall for HPV-independent well differentiated Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: Case report and literature review focusing on histology, immunophenotype, and molecular findings.,” *SAGE Open Med Case Rep*, vol. 11, p. 2050313X231186210, 2023, doi: 10.1177/2050313X231186210.
- [20] K. Ida *et al.*, “Whole-exome sequencing of lobular endocervical glandular hyperplasia.,” *Oncol Lett*, vol. 18, no. 3, pp. 2592–2597, Sep. 2019, doi: 10.3892/ol.2019.10549.
- [21] S. F. Roy, J. Wong, M. Latour, B. Reichetzer, and K. Rahimi, “Ductal-type mesonephric duct/remnant hyperplasia: distinguished from lobular or diffuse mesonephric hyperplasia by the presence of a myoepithelial cell layer and micropapillary tufting,” *Pathology*, vol. 54, no. 3, pp. 378–381, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.pathol.2021.05.095.
- [22] G. Mendoza-Almanza, E. Ortiz-Sánchez, L. Rocha-Zavaleta, C. Rivas-Santiago, E. Esparza-Ibarra, and J. Olmos, “Cervical cancer stem cells and other leading factors associated with cervical cancer development (Review),” *Oncol Lett*, Aug. 2019, doi: 10.3892/ol.2019.10718.

[23] F. Sanchez-Vega *et al.*, “Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas,” *Cell*, vol. 173, no. 2, pp. 321-337.e10, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.03.035.

Atypical hyperplasia of the endocervix - problematic issues related to molecular characteristics of adenocarcinoma, risk of progression and metastasis

A critical review

Anna Fanskhava, Nikoloz Kintraia, Nino Kantaria, Shota Kepuladze, Giorgi Burkadze

Tbilisi State Medical University

Abstract

Cervical cancer is considered a multifactorial disease that includes socio-economic, cultural, immunological and epigenetic factors. Tumour precursor lesions, which are the basis for the development of endocervical tumours, have been studied. However, the molecular basis of this process is still under investigation.

Unlike squamous cell carcinomas, cervical adenocarcinomas comprise a heterogeneous group of tumours that are not universally associated with HPV infection. These tumours show different morphology, aetiology, and prognosis. It is important to study and deeply analyse the pathogenesis, molecular, and immunohistochemical characteristics of endocervix adenocarcinomas, and precursor lesions associated with them.

Studies have shown that tumour stem cells significantly affect the tumour's size, the progression rate, and the regression degree after treatment. Tumour proliferative activity, apoptotic status, and tumour stem cells are thought to be associated with poor prognosis and drug resistance in cervical cancer.

All of the above confirms the existence of a complex regulatory mechanism underlying the development and progression of cervical cancer. Therefore, detecting biomarkers for each stage of the disease is necessary to improve the current knowledge and develop methods for early diagnosis and therapy in the future.

Keywords: cervical cancer; adenocarcinoma of the endocervix; progress; metastasis; molecular characteristics;

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:

ანა ფანცხავა - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი;

Ana Fantskava – PhD Student at Tbilisi State Medical University

ნიკოლოზ კინტრია - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობა-გინეკოლოგიის კათედრის პროფესორი;

Nikoloz Kintraia - Professor at Tbilisi State Medical University, Gynecology and Obstetrics;

ნინო ქანთარია - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის რეზიდენტი
პათოლოგიურ ანატომიაში;

Nino Kantaria– Resident in Clinical Pathology at Tbilisi State Medical University

შოთა კეპულაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი;
ექიმი პათოლოგანატომი;

Shota Kepuladze – Phd Student at Tbilisi State medical University; AP/CP pathologist; MD

E-mail: shota.kepuladze@gmail.com

Phone Number: +995 598297600

<https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>

გიორგი ბურკაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი,
მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

George Burkadze - Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular
Pathology;

E-mail: burkadze@yahoo.com g.burkadze@tsmu.edu

Phone Number: 599578833

<https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>