



ენდოცერვიქსის ატიპური ჯირკვლოვანი ნეოპლაზიების იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები და დიაგნოსტიკური თავისებურებები

ანა ფანცხავა¹; ნიკოლოზ კინტრიაა²; გიორგი ბურკაძე³; შოთა კეპულაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი; გინეკოლოგი;
²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობა-გინეკოლოგიის კათედრის
პროფესორი; ³თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი;
ექიმი, პათოლოგანატომი; ⁴თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული
პროფესორი; ექიმი, პათოლოგანატომი;
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

ენდოცერვიქსის ჯირკვლოვანი ნეოპლაზიები წარმოადგენს საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიის დიაგნოსტიკურად კომპლექსურ სპექტრს, რომელიც მოიცავს როგორც კეთილთვისებიან რეაქტიულ ცვლილებებს ასევე სიმსივნისწინარე ჯირკვლოვან ნეოპლაზიებს. რეაქტიულ ატიპიასა და ადენოკარცინომა in situ (AIS) შორის მორფოლოგიური მახასიათებლების გადაფარვამ შეიძლება გაართულოს რუტინული ჰისტოპათოლოგიური ინტერპრეტაცია, განსაკუთრებით ბიოფსიური მასალის შეზღუდულობისა და ენდოცერვიკალური კიურეტაჟის სპეციფიკიდან გამომდინარე. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის ტექნოლოგია წარმოადგენს მნიშვნელოვან დამატებით დიაგნოსტიკურ ინსტრუმენტს ატიპიური ჯირკვლოვანი დაზიანებების შეფასებისას.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ატიპიური ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანებების იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლების შეფასება და p16, p53 და Ki67-ის დიაგნოსტიკური სარგებლიანობის განსაზღვრა კეთილთვისებიანი/რეაქტიული ჯირკვლოვანი დაზიანებების პრეკანცერული ჯირკვლოვანი დაზიანებებისგან განასხვავებლად.

რეტროსპექტული კვლევა მოიცავდა საარქივო მასალიდან მიღებულ 63 ფორმალინით ფიქსირებულ პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) ენდოცერვიქსის ჯირკვლოვანი დაზიანებების შემთხვევებს. საკვლევი კოჰორტა დაიყო კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებებად (n=38) და სიმსივნისწინარე/ატიპიურ ჯირკვლოვან დაზიანებებად (n=25).

p16, p53 და Ki67-ის იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი ჩატარდა სტანდარტიზებული პროტოკოლების გამოყენებით. შეფასდა შედეგების ნიმუშები და პროლიფერაციული აქტივობა და კორელაცია მოხდა ჰისტოპათოლოგიურ მონაცემებთან. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა ქი-კვადრატის, ფიშერ ექსაქსის და მენ-უიტნის U ტესტების გამოყენებით.

კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებები უპირატესად ავლენდა p16 შედეგების ლაქოვან ან უარყოფით ნიმუშებს, ბუნებრივი ტიპის p53 ექსპრესიას და დაბალ პროლიფერაციულ აქტივობას, Ki67 ინდექსებით 5%-დან 6%-მდე. ამის საპირისპიროდ, ყველა სიმსივნისწინარე დაზიანება ავლენდა დიფუზურ ბლოკ-ტიპის p16 დადებითობას და p53 ჭარბ ექსპრესიას. Ki67 პროლიფერაციული აქტივობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა სიმსივნისწინარე დაზიანებებში, 12%-დან 20%-მდე ($p < 0.001$). პაციენტის საშუალო ასაკი უფრო მაღალი იყო სიმსივნისწინარე დაზიანებებში კეთილთვისებიანი/რეაქტიულ დაზიანებებთან შედარებით. HPV დადებითობა უფრო ხშირად ასოცირდებოდა წინამორბედ დაზიანებებთან. p16, p53 და Ki67-ის კომბინირებული შეფასება ავლენდა მკაფიო იმუნოფენოტიკურ გამიჯვნას კეთილთვისებიანი/რეაქტიულ და წინამორბედ ჯირკვლოვან დაზიანებებს შორის.

საკვანძო სიტყვები: ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანებები; p16; p53; Ki67; იმუნოჰისტოქიმიკა; საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ნეოპლაზია; ატიპიური ჯირკვლოვანი დაზიანებები; HPV;

შესავალი

ენდოცერვიქსის ჯირკვლოვანი დაზიანებები წარმოადგენს საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების დიაგნოსტიკურად რთულ და ბიოლოგიურად ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომელიც მოიცავს დაზიანებებს კეთილთვისებიან რეაქტიულ ცვლილებებიდან ინვაზიურ ადენოკარცინომამდე.¹⁻⁵ საშვილოსნოს ყელის ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანებებისგან განსხვავებით, ჯირკვლოვანი დაზიანებები შედარებით ნაკლებად ხშირია, ხშირად არასაკმარისად არის დიაგნოსტირებული და ამავდროულად ავლენს მნიშვნელოვან მორფოლოგიური მახასიათებლების გადაფარვას რეაქტიულ და ნეოპლაზიურ მდგომარეობებს შორის.⁶ ეს დიაგნოსტიკური სირთულე თანამედროვე გინეკოლოგიური პათოლოგიის ერთ-ერთ მთავარ პრობლემად რჩება, განსაკუთრებით მცირე ზომის ბიოფსიურ მასალასა და ენდოცერვიკალური კიურეტაჟის ნიმუშებში, სადაც ქსოვილის შეზღუდულმა ორიენტაციამ და ფრაგმენტაციამ შეიძლება შეზღუდოს არქიტექტურული და ციტოლოგიური დეტალები.⁷

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში, საშვილოსნოს ყელის ადენოკარცინომის შემთხვევები გაიზარდა ბრტყელუჯრედოვან კარცინომასთან შედარებით. ^{6,8} მიუხედავად იმისა, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამებმა

მნიშვნელოვნად შეამცირა ბრტყელუჯრედოვანი დაზიანებების შემთხვევები, ჯირკვლოვანი ნეოპლაზია კვლავ წარმოადგენს მნიშვნელოვან კლინიკურ სირთულეს ციტოლოგიური გამოვლენის შეზღუდვების, ენდოცერვიკალური ლოკალიზაციის უფრო ცვალებადი წინამორბედი მორფოლოგიის გამო.⁵ ადენოკარცინომა in situ (AIS) ამჟამად HPV-ასოცირებული ენდოცერვიკალური ადენოკარცინომის მთავარ წინამორბედ დაზიანებად ითვლება, თუმცა AIS-სა და კეთილთვისებიან ჯირკვლოვან მიმიკრებს შორის განსხვავება რუტინულ დიაგნოსტიკურ პრაქტიკაში პრობლემურ საკითხად რჩება.^{5,7,9}

ენდოცერვიქსის რეაქტიულმა და კეთილთვისებიანმა ჯირკვლოვანმა ცვლილებებმა შეიძლება აჩვენოს უჯრედების ბირთვების გადიდება, ფსევდოსტრატეფიკაცია, ჰიპერქრომაზია, მიტოზური აქტივობა და არქიტექტურული დარღვევები. ასეთი ცვლილებები შეიძლება მოხდეს ქრონიკულ ანთებასთან, ჰორმონალურ ცვლილებებთან, ქსოვილების აღდგენასთან, წინა ინსტრუმენტულ ჩარევებთან ან მეტაპლაზიურ პროცესებთან ასოცირებულად.¹⁰ მიკროგლანდულური ჰიპერპლაზია, ტუბოენდომეტრიოიდული მეტაპლაზია, მიკროკლასტერები და რეაქტიული ატიპია განსაკუთრებით მნიშვნელოვან დიფერენციალურ დიაგნოსტიკურ ნოზოლოგიურ ერთეულებს წარმოადგენს. ფრაგმენტირებულ კიურეტაჟის ნიმუშებში, ამ დაზიანებებმა შეიძლება შექმნას მნიშვნელოვანი ინტერპრეტაციული სირთულეები, რამაც პოტენციურად შეიძლება გამოიწვიოს ნეოპლაზიის ჰიპერდიაგნოსტირება ან ნამდვილი წინამორბედი დაზიანებების არასაკმარისი გამოვლენა.

ადამიანის პაპილომავირუსი (HPV), განსაკუთრებით მაღალი რისკის HPV გენოტიპები, ცენტრალურ როლს ასრულებს ენდოცერვიკალური ადენოკარცინომის და მათი წინამორბედი დაზიანებების უმრავლესობის პათოგენეზში.^{11,12} ვირუსული ონკოგენების მასპინძელ უჯრედულ გზებში ინტეგრაცია ხელს უწყობს უჯრედული ციკლის კონტროლის დისრეგულაციას p53-სა და რეტინობლასტომასთან ასოცირებულ ცილებთან ურთიერთქმედების გზით. ეს მოლეკულური ცვლილებები ხელს უწყობს უკონტროლო პროლიფერაციას, გენომურ არასტაბილურობას და პროგრესირებად ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციას.^{13,14} დიფუზური ბლოკ-ტიპის p16 ექსპრესია ფართოდ არის აღიარებული, როგორც მაღალი რისკის მქონე HPV-ასოცირებული ნეოპლაზიის სუროგატული მარკერი და საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიის თანამედროვე დიაგნოსტიკური ალგორითმების აუცილებელ კომპონენტს წარმოადგენს.

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა წარმოადგენს რეტროსპექტიულ-დაკვირვებით კოჰორტულ კვლევას, რომელიც ჩატარდა ფორმალინით ფიქსირებულ, პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) ქსოვილის ნიმუშების გამოყენებით, რომლებიც მიღებული იყო თბილისის სახელმწიფო

სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიის დეპარტამენტის საარქივო არაფერსონიფიცირებული მასალებიდან.

კვლევაში ჩართული იყო სულ 63 შემთხვევა. შემთხვევები ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზის მიხედვით დაიყო ორ ძირითად საკვლევ ჯგუფად.

პირველი საკვლევი ჯგუფი (ჯგუფი A) შედგებოდა კეთილთვისებიანი/რეაქტიული ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანებებისგან და მოიცავდა რეაქტიულ ატიპიას, ანთებით/რეაქტიულ ჯირკვლოვან ცვლილებებს, კეთილთვისებიან ენდოცერვიკალურ ჯირკვლებს და მათთან დაკავშირებულ არასიმპტომურ ჯირკვლოვან პროლიფერაციებს.

მეორე ჯგუფი (ჯგუფი B) მოიცავდა სიმსივნის წინამორბედ/ატიპიურ ჯირკვლოვან დაზიანებებს, რომლებიც წარმოდგენილი იყო ადენოკარცინომა in situ (AIS) და სხვა ატიპიური ჯირკვლოვანი პროლიფერაციებით, რომლებიც ავლენდნენ ჯირკვლოვანი ნეოპლაზიაზე საექვო მორფოლოგიურ მახასიათებლებს.

კვლევიდან გამოირიცხა ქსოვილის არასაკმარისი ფიქსაციის, მძიმე კაუტერიზაციის არტეფაქტის, ფართო ნეკროზის ან არადეკვატური ქსოვილის შემთხვევები. იმუნოჰისტოქიმიური შეფასებისთვის შეირჩა წარმომადგენლობითი პარაფინის ბლოკები დაზიანების ქსოვილის ყველაზე მაღალი შემცველობით.

კლინიკური ინფორმაცია მოპოვებული იქნა დაწესებულების პათოლოგიის არქივიდან და ელექტრონული სამედიცინო ჩანაწერებიდან. თითოეული შემთხვევისთვის დაფიქსირდა შემდეგი პარამეტრები: პაციენტის ასაკი, ნიმუშის ტიპი, HPV სტატუსი, დაკვირვების ხანგრძლივობა, რეციდივის სტატუსი და ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი.

ნიმუშების ტიპები მოიცავდა ენდოცერვიკალურ კიურეტაჟს (ECC), საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიას და კონიზაციური ამოკვეთის ნიმუშებს. HPV სტატუსი კატეგორიზებული იყო როგორც დადებითი, უარყოფითი ან უცნობი, არსებული კლინიკური ჩანაწერების მიხედვით.

ჰისტოპათოლოგიური შეფასება მოიცავდა ჯირკვლოვანი არქიტექტურის, ციტოლოგიური ატიპიის, ბირთვის გადიდების, ბირთვის სტრუქტურული ცვლილების, მიტოზური აქტივობის, აპოპტოზური სხეულების და სტრომული რეაქციის შეფასებას. შემთხვევები შემდგომში დაიყო კეთილთვისებიან/რეაქტიულ ან წინამორბედ დაზიანების ჯგუფებად მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიპური მონაცემების კომბინაციის საფუძველზე (ცხრილი 1).

პარამეტრი	კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებები (n=38)	პრეკურსორული დაზიანებები (n=25)	p-მნიშვნელობა
საშუალო ასაკი (წლები)	28.4 ± 1.8	40.4 ± 3.1	<0.001
ნიმუშის ტიპი – ECC	18 (47.4%)	0 (0%)	<0.001
ნიმუშის ტიპი – ბიოფსია	20 (52.6%)	0 (0%)	<0.001
ნიმუშის ტიპი – კონიზაცია	0 (0%)	25 (100%)	<0.001
HPV დადებითი	0 (0%)	8 (32.0%)	0.001
HPV უარყოფითი	20 (52.6%)	17 (68.0%)	0.214
HPV უცნობი	18 (47.4%)	0 (0%)	<0.001
p16 პოზიტიურობა	0 (0%)	25 (100%)	<0.001
p16 ლაქოვანი ექსპრესია	26 (68.4%)	0 (0%)	<0.001
p16 უარყოფითი ექსპრესია	12 (31.6%)	0 (0%)	<0.001
p53 wild-type ტიპი	38 (100%)	0 (0%)	<0.001
p53 overexpression	0 (0%)	25 (100%)	<0.001
Ki67 საშუალო ინდექსი (%)	5.3 ± 0.5	17.2 ± 3.3	<0.001
დაკვირვების ხანგრძლივობა (თვე)	23.3 ± 1.0	27.8 ± 2.0	<0.001

ცხრილი 7. კეთილთვისებიანი/რეაქტიული და პრეკურსორული ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანებების კლინიკურ-პათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა ჩატარდა FFPE ქსოვილის ანათლების გამოყენებით სტანდარტიზებული ლაბორატორიული პროტოკოლების შესაბამისად. იმუნოჰისტოქიმიური შედეგა ჩატარდა ავტომატიზირებული შედეგის პლატფორმის გამოყენებით ხელმისაწვდომი პირველადი ანტისხეულებით. შეფასდა შემდეგი ანტისხეულები: p16, p53, Ki67.

შესაბამისი დადებითი და უარყოფითი კონტროლი ჩართული იყო თითოეულ შედეგის ეტაპში.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაცია ჩატარდა წარმომადგენლობითი დაზიანების უბნების შეფასებით.

p16 ექსპრესია კატეგორიზებული იყო შედეგის განაწილებისა და ინტენსივობის მიხედვით. დიფუზური ძლიერი უწყვეტი ბირთვული და ციტოპლაზმური შედეგა, რომელიც მოიცავდა დაზიანების ჯირკვლების უმეტესობას, განიმარტა, როგორც ბლოკური ტიპის დადებითობა. ფოკალური, წყვეტილი ან სუსტი შედეგა კატეგორიზებული იყო, როგორც ლაქოვანი ექსპრესია. შედეგის სრული არარსებობა განიმარტა, როგორც უარყოფითი ექსპრესია.

p16 ექსპრესიის ტიპი	კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებები (n=38)	პრეკურსორული დაზიანებები (n=25)	სულ	p-მნიშვნელობა
ბლოკური პოზიტიურობა	0 (0%)	25 (100%)	25	<0.001
ლაქოვანი ექსპრესია	26 (68.4%)	0 (0%)	26	<0.001
უარყოფითი ექსპრესია	12 (31.6%)	0 (0%)	12	<0.001

ცხრილი 8. p16 ექსპრესიის განაწილება კვლევის ჯგუფებში;

p53 იმუნოფენოტიპი კლასიფიცირებული იყო, როგორც ველური/ბუნებრივი ტიპის ან ჰიპერექსპრესიის ნიმუში. Ki67 პროლიფერაციული აქტივობა შეფასდა, როგორც დადებითად შეღებილი დაზიანების ბირთვების პროცენტული მაჩვენებელი წარმომადგენლობით მაღალი პროლიფერაციის არეალებში. თითოეულ შემთხვევაში შეფასდა მინიმუმ რამდენიმე წარმომადგენლობითი დაზიანების ველი და დაფიქსირდა დადებითი ბირთვების სავარაუდო პროცენტული მაჩვენებელი.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS სტატისტიკური პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით. უწყვეტი ცვლადები გამოიხატა, როგორც საშუალო \pm სტანდარტული გადახრა, ხოლო კატეგორიული ცვლადები წარმოდგენილი იყო სიხშირეების და პროცენტული მაჩვენებლების სახით. კეთილთვისებიანი/რეაქტიული და წინამორბედი დაზიანების ჯგუფებს შორის შედარება ჩატარდა მან-უიტნის U ტესტის გამოყენებით უწყვეტი ცვლადებისთვის და ქი-კვადრატის ან ფიშერის ზუსტი ტესტების გამოყენებით კატეგორიული ცვლადებისთვის. სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ჩაითვალა 0.05-ზე ნაკლები p-მნიშვნელობა.

კვლევა ჩატარდა ჰელსინკის დეკლარაციის პრინციპებისა და ინსტიტუციური ეთიკური სტანდარტების შესაბამისად. კვლევაში გამოყენებული იყო რუტინული დიაგნოსტიკური პრაქტიკის დროს მოპოვებული რეტროსპექტული არქივის FFPE მასალა. პაციენტის საიდენტიფიკაციო ინფორმაცია ანალიზის დაწყებამდე ანონიმიზებული იყო.

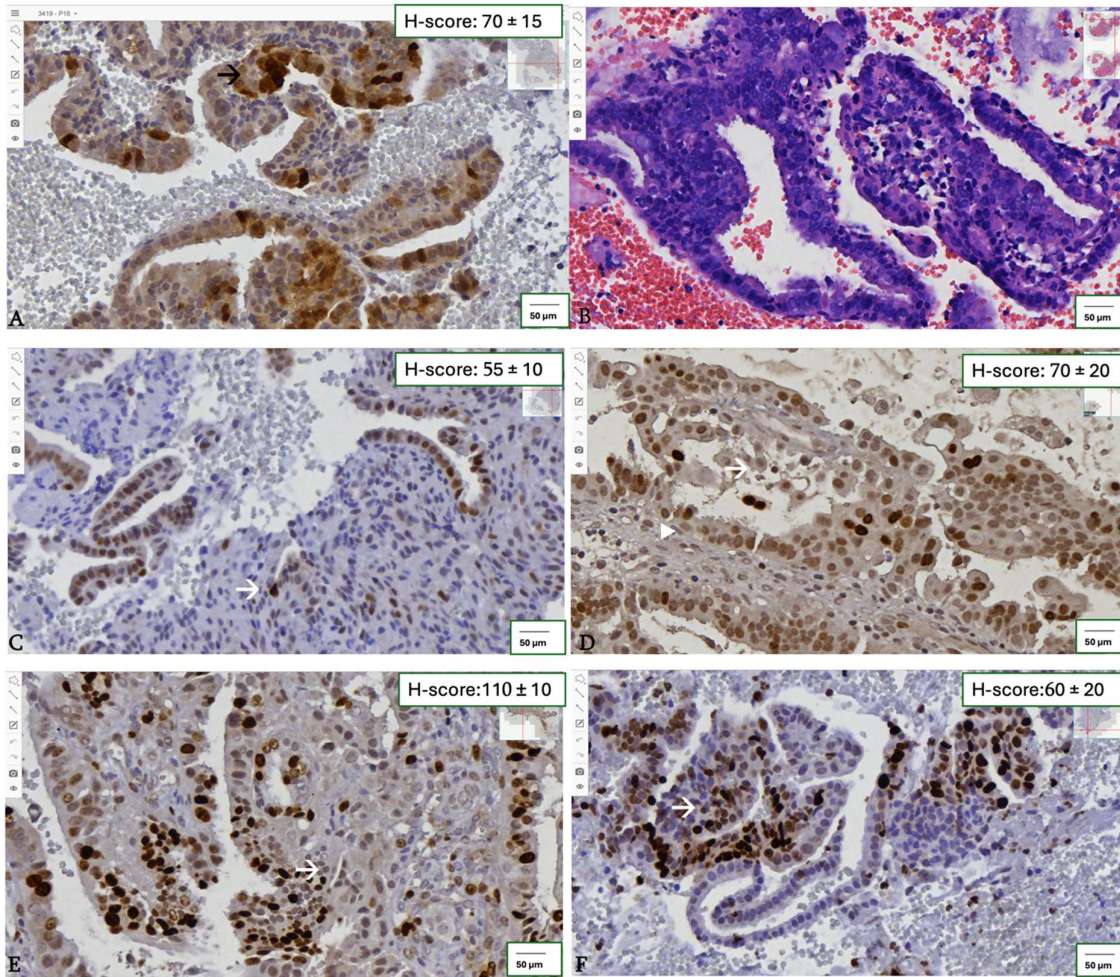
კვლევის შედეგები

კვლევაში სულ ჩართული იყო 63 ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანების შემთხვევა. აქედან 38 შემთხვევა (60.3%) კლასიფიცირებული იყო, როგორც კეთილთვისებიანი/რეაქტიული ჯირკვლოვანი დაზიანება (ჯგუფი A), ხოლო 25 შემთხვევა (39.7%) წარმოადგენდა წინამორბედ/ატიპიურ ჯირკვლოვან დაზიანებებს (ჯგუფი B). კვლევის კოჰორტაში ძირითადად შედარებით ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის ქალები იყვნენ, პაციენტების ასაკი 26-დან 45 წლამდე მერყეობდა.

კეთილთვისებიანი/რეაქტიულ დაზიანებებს შორის, ნიმუშების უმეტესობა მიღებული იყო ენდოცერვიკალური კიურეტაჟით (ECC) ან საშვილოსნოს ყელის ბიოფსიით. ამის საპირისპიროდ, სიმსივნის წინამორბედი დაზიანებები უპირატესად წარმოდგენილი იყო კონიზაციური ამოკვეთის ნიმუშებით. კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებების

მქონე პაციენტების საშუალო ასაკი უფრო დაბალი იყო სიმსივნის წინამორბედ დაზიანებებთან შედარებით. რეაქტიული დაზიანებები ყველაზე ხშირად გამოვლინდა 26-30 წლის ასაკის პაციენტებში, ხოლო წინამორბედი დაზიანებების კონცენტრაცია 38-45 წლის ასაკობრივ დიაპაზონში იყო.

HPV სტატუსმა მნიშვნელოვანი განსხვავებები აჩვენა კვლევის ჯგუფებს შორის. კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებები უპირატესად HPV-უარყოფითი ან HPV-უცნობი იყო, ხოლო წინამორბედი დაზიანებები HPV-დადებითობის უფრო მაღალი სიხშირით ხასიათდებოდა. HPV-დადებითი სტატუსი ძირითადად წინამორბედ დაზიანებებში დაფიქსირდა, რომლებიც დიფუზურ p16 ზედმეტ ექსპრესიას ავლენდნენ, რაც ადასტურებს HPV-ით გამოწვეულ მოლეკულურ ცვლილებებსა და ჯირკვლოვანი ნეოპლაზიური პროგრესირების კავშირს.



სურათი 5. კეთილთვისებიანი/რეაქტიული და სიმსივნის წინამორბედი ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანებების წარმომადგენლობითი ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგები (ორიგინალი გადიდება $\times 400$). (A) მოზაიკური ტიპის p16 პოზიტიურობა წინამორბედ ჯირკვლოვან დაზიანებაში (ჯგუფი B). (B) სიმსივნის წინამორბედი ჯირკვლოვანი დაზიანების ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათალი

(ჯგუფი B), რომელიც აჩვენებს ბირთვულ სტრატეგიკაციას, ჰიპერქრომაზიას და ჯირკვლოვან ატიპიას. (C) p53 ის ბუნებრივი ტიპის პოზიტიურობა (ჯგუფი A). (D) p53 ჭარბი ექსპრესიის ნიმუში (ჯგუფი B). (E) Ki67 პროლიფერაციული ინდექსის მომატება წინამორბედ ჯირკვლოვან დაზიანებაში (ჯგუფი A). (F) Ki67-ის ფოკალური მაღალი პროლიფერაციული აქტივობა კეთილთვისებიანი/რეაქტიული ჯირკვლოვანი დაზიანების შემთხვევაში (ჯგუფი A).

იმუნოჰისტოქიმიურმა ანალიზმა გამოავლინა მნიშვნელოვანი განსხვავებები p16 ექსპრესიის ნიმუშებში კეთილთვისებიან/რეაქტიულ დაზიანებებსა და წინამორბედ დაზიანებებს შორის. კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებები უპირატესად ავლენდა p16 შედეგის ლაქოვან ან უარყოფით ნიმუშებს. ლაქოვანი შედეგა რეაქტიული დაზიანებების უმეტესობაში დაფიქსირდა, ხოლო ECC ნიმუშების ქვეჯგუფმა აჩვენა p16 ექსპრესიის სრული არარსებობა. ამის საპირისპიროდ, წინამორბედი ყველა დაზიანება ავლენდა დიფუზურ ბლოკ-ტიპის p16 დადებითობას. კეთილთვისებიან/რეაქტიულ დაზიანებებს შორის ბლოკ-ტიპის p16 ექსპრესია არ გამოვლენილა. ეს განსხვავება კვლევის ერთ-ერთ ყველაზე დიაგნოსტიკურად მნიშვნელოვან დასკვნას წარმოადგენდა და არასიმსივნურ და წინამორბედ ჯირკვლოვან პათოლოგიას შორის მკაფიო გამიჯვნას აჩვენებდა.

p53 იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის შედეგად ასევე გამოვლინდა მნიშვნელოვანი ჯგუფებს შორის განსხვავებები. კეთილთვისებიან/რეაქტიულ დაზიანებებში მუდმივად აღინიშნებოდა ველური ტიპის p53 შედეგის ნიმუში აბერანტული დაგროვების ნიშნების გარეშე. წინამორბედ დაზიანებებში ყველა გამოკვლეულ შემთხვევაში გამოვლინდა დიფუზური p53 ჭარბი ექსპრესია. წინამორბედ დაზიანებებსა და p53 ჭარბ ექსპრესიას შორის კავშირი ჯირკვლოვანი ნეოპლაზიური ტრანსფორმაციის დროს მოლეკულური არასტაბილურობის ზრდაზე მიუთითებდა.

Ki67-ის გამოყენებით პროლიფერაციული აქტივობის შეფასებამ აჩვენა წინამორბედი დაზიანებების მნიშვნელოვანი პროლიფერაციული ზრდა კეთილთვისებიან/რეაქტიულ დაზიანებებთან შედარებით. კეთილთვისებიან/რეაქტიულ დაზიანებებში გამოვლინდა ძალიან დაბალი პროლიფერაციული ინდექსი, Ki67 მნიშვნელობები ძირითადად 5%-დან 6%-მდე მერყეობდა. ამის საპირისპიროდ, წინამორბედ დაზიანებებში გამოვლინდა მნიშვნელოვნად მომატებული პროლიფერაციული მაჩვენებლები, 12%-დან 20%-მდე. ყველაზე მაღალი პროლიფერაციული აქტივობა გამოვლინდა წინამორბედ დაზიანებებში, რომლებიც დაკავშირებულია დიფუზურ ბლოკ-ტიპის p16 ექსპრესიასთან და p53 ჭარბ ექსპრესიასთან. საერთო ჯამში, წინამორბედ დაზიანებებში Ki67 ექსპრესია დაახლოებით სამჯერ მაღალი იყო, ვიდრე კეთილთვისებიან/რეაქტიულ დაზიანებებში დაფიქსირებული.

კვლევის შედეგების ანალიზი

ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანებების დიფერენციალური დიაგნოზი გინეკოლოგიური პათოლოგიის ერთ-ერთ ყველაზე კომპლექსურ სფეროდ რჩება რეაქტიული ჯირკვლოვანი ატიპიისა და წინამორბედი ნეოპლაზიური დაზიანებების მნიშვნელოვანი მორფოლოგიური ჰეტეროგენულობის გამო. ჩვენს კვლევაში, სიმსივნის წინამორბედა დაზიანებებმა აჩვენა განსხვავებული იმუნოფენოტიპური ცვლილებები, რომლებიც ხასიათდება დიფუზური p16 დადებითობით, Ki67 პროლიფერაციული აქტივობის ზრდით და p53 ჭარბი ექსპრესიით, მაშინ როდესაც კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებები უპირატესად ავლენდა ლაქოვან ან უარყოფით p16 შედეგებს, დაბალ Ki67 ინდექსებს და ველური ტიპის/ბუნებრივი ტიპის p53 ექსპრესიას.

ჩვენი დასკვნები შეესაბამება თანამედროვე კვლევებს, რომლებიც ხაზს უსვამს p16-ის მნიშვნელობას, როგორც HPV-ასოცირებული ჯირკვლოვანი ნეოპლაზიის სუროგატულ მარკერს.^{15,16} ავტორების ნაწილი აღნიშნავს, რომ დიფუზური ბლოკ-ტიპის p16 შედეგა ძლიერ კორელაციაშია ადენოკარცინომასთან in situ და HPV-ასოცირებულ ჯირკვლოვან დაზიანებებთან, მაშინ როდესაც კეთილთვისებიანი და რეაქტიული დაზიანებები, როგორც წესი, ავლენენ ფოკალურ ან ლაქებისებრ ექსპრესიის ნიმუშებს.^{17,18}

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით Ki67 ანალიზმა ასევე აჩვენა მნიშვნელოვნად გაზრდილი პროლიფერაციული აქტივობა სიმსივნის წინამორბედ დაზიანებებში კეთილთვისებიან/რეაქტიულ დაზიანებებთან შედარებით. მსგავსი დაკვირვებები აღინიშნა საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი ნეოპლაზიის შეფასების წინა კვლევებში, რაც ადასტურებს Ki67-ის როლს, როგორც პროგრესირებადი ნეოპლაზიური ტრანსფორმაციის ინდიკატორს.^{19,20}

კეთილთვისებიანი/რეაქტიული დაზიანებები მუდმივად ავლენდა ველური ტიპის ექსპრესიას, ხოლო წინამორბედი დაზიანებები დიფუზურ ჭარბ ექსპრესიას. ბოლოდროინდელი მოლეკულური კვლევები ვარაუდობენ, რომ შეცვლილი p53 გზები შეიძლება ხელს უწყობდეს ჯირკვლოვანი ნეოპლაზიის ბიოლოგიურ პროგრესირებას და გენომურ არასტაბილურობას.^{21,22}

ჩვენი კვლევის შედეგები ადასტურებს p16, p53 და Ki67 იმუნოჰისტოქიმიის კომბინირებული ანალიზის პრაქტიკულ დიაგნოსტიკურ ღირებულებას ატიპიური ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანებების შეფასებისას, განსაკუთრებით შეზღუდული ბიოფსიის და კიურეტაჟის ნიმუშებში, სადაც მხოლოდ მორფოლოგია შეიძლება არასაკმარისი იყოს.

დასკვნა

ჩვენი კვლევის შედეგების საფუძველზე გამოვლინდა მნიშვნელოვანი იმუნოფენოტიპური განსხვავებები კეთილთვისებიან/რეაქტიულ ენდოცერვიკალურ ჯირკვლოვან დაზიანებებსა და სიმსივნის წინამორბედ ატიპიურ ჯირკვლოვან დაზიანებებს შორის. დიფუზური ტიპის p16 ექსპრესია, Ki67 პროლიფერაციული აქტივობის მომატება და p53-ის ჭარბი ექსპრესია ძლიერ ასოცირდებოდა წინამორბედ დაზიანებებთან, მაშინ როდესაც კეთილთვისებიან/რეაქტიული დაზიანებები უპირატესად ავლენდა p16-ის ლაქისებრ ან უარყოფით შედეგს, დაბალ პროლიფერაციულ ინდექსს და ველური/ბუნებრივი ტიპის p53 ექსპრესიას.

ჩვენი კვლევის შედეგად მიღებული დასკვნები ადასტურებს p16, p53 და Ki67 იმუნოჰისტოქიმიური შეფასების კომბინირებულ დიაგნოსტიკურ სარგებლიანობას ატიპიური ენდოცერვიკალური ჯირკვლოვანი დაზიანებების შეფასებისას, განსაკუთრებით მორფოლოგიურად რთულ შემთხვევებში და შეზღუდული ბიოფსიის ან ენდოცერვიკალური კიურეტაჟის ნიმუშების შემთხვევაში. კვლევა ასევე ხაზს უსვამს დიაგნოსტიკური რეპროდუცირების გასაუმჯობესებლად ინტეგრირებული მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიპური ინტერპრეტაციის მნიშვნელობას.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Gogitidze, G.-J., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2025). Features of Neural Microenvironment Remodelling in cervical intraepithelial neoplasia and squamous Cell Carcinoma. *Georgian Scientists*, 7(2), 96–109. <https://doi.org/10.52340/g.s.2025.07.02.09>
2. Gogitidze, G., Kepuladze, S., Tevzadze, N., & Burkadze, G. (2023). The Role of the Local Neural microenvironment in the Progression of cervical intraepithelial Neoplasia. *Georgian Scientists*, 5(3), 182–188. <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.19>
3. Gogitidze, G.-J., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2025). Vascular Remodeling Across the Spectrum of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Squamous Cell Carcinoma: A Digital Pathology-Based Morphometric and Immunohistochemical Analysis. *Georgian Scientists*, 7(2), 56–68. <https://doi.org/10.52340/g.s.2025.07.02.06>
4. Adamashvili, N., Beriashvili, R., Tevzadze, N., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2024). Features of the distribution of acute and chronic inflammatory index in cervical intraepithelial neoplasia of different degrees and its relationship with proliferative activity detected by AgNOR technology. *Georgian Scientists*, 6(1), 45–57. <https://doi.org/10.52340/g.s.2024.06.01.08>
5. Pirog EC, Kleter B, Olgac S, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *American Journal of Pathology* 2000;157(4):1055–1062.

6. Stolnicu S, Talia KL, McCluggage WG. The Evolving Spectrum of Precursor Lesions of Cervical Adenocarcinomas. *Adv Anat Pathol* 2020;27(5):278–293.
7. Makino H, Sato S, Yajima A, Komatsu S, Fukao A. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1995;175(3):171–178.
8. Boria F, Siegrist J, Hardisson D, Saturio N, Zapardiel I. Lobular endocervical glandular hyperplasia mimicking cervical adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 2021;41(7):1166–1168.
9. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine* 2008;26(SUPPL. 10).
10. Nara M, Hashi A, Murata SI, et al. Lobular endocervical glandular hyperplasia as a presumed precursor of cervical adenocarcinoma independent of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):289–298.
11. Liao, S. Y., Rodgers, W. H., Kauderer, J., Darcy, K. M., Carter, R., Susumu, N., Nagao, S., Walker, J. L., Hatae, M., & Stanbridge, E. J. (2013). Endocervical glandular neoplasia associated with lobular endocervical glandular hyperplasia is HPV-independent and correlates with carbonic anhydrase-IX expression: a Gynaecological Oncology Group Study. *British journal of cancer*, 108(3), 613–620. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.578>
12. Endocervical glandular neoplasia associated with lobular endocervical glandular hyperplasia is HPV-independent and correlates with carbonic anhydrase-IX expression: a Gynaecological Oncology Group Study - PMC [Homepage on the Internet]. [cited 2026 May 19]; Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3593541/>
13. Yamazaki H, Sasagawa T, Basha W, Segawa T, Inoue M. Hybrid capture-II and LCR-E7 PCR assays for HPV typing in cervical cytologic samples. *Int J Cancer* 2001;94(2):222–227.
14. Liao SY, Rodgers WH, Kauderer J, et al. Carbonic anhydrase IX (CA-IX) and high-risk human papillomavirus (H-HPV) as diagnostic biomarkers of cervical dysplasia/neoplasia in Japanese women with a cytologic diagnosis of atypical glandular cells (AGC): A Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Br J Cancer* 2011;104(2):353–360.
15. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001;92(2):276–284.
16. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. P16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: An

immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *American Journal of Surgical Pathology* 2003;27(2):187–193.

17. Mehdi HK, Raju K, Sheela SR. Association of P16, Ki-67, and CD44 expression in high-grade squamous intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the cervix. *J Cancer Res Ther* 2023;19(8):S260–S267.
18. Benevolo M, Mottolese M, Marandino F, et al. Immunohistochemical expression of p16INK4a is predictive of HR-HPV infection in cervical low-grade lesions. *Modern Pathology* 2006;19(3):384–391.
19. Nucci MR. Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix: A selective review. *International Journal of Gynecological Pathology* 2014;33(4):330–338.
20. Gilks CB, Young RH, Aguirre P, DeLellis RA, Scully RE. Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. *American Journal of Surgical Pathology* 1989;13(9):717–729.
21. M Fischer MQLSKE. The p53-p21-DREAM-CDE/CHR pathway regulates G2/M cell cycle genes. *Nucleic Acids Res* 2016;44:164–174.
22. Blagih J, Buck MD, Vousden KH. p53, cancer and the immune response. *J Cell Sci* 2020;133(5).

Immunohistochemical Characteristics of Atypical Endocervical Glandular Lesions

Ana Pantskhava - PhD student, Tbilisi State Medical University; Doctor; Gynaecologist;

Nikoloz Kintraia - Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Tbilisi State Medical University;

Giorgi Burkadze - Head of the Department of Molecular Pathology, TSMU; Professor; Doctor, Pathologist;

Shota Kepuladze - Associate Professor, Department of Molecular Pathology, TSMU; Doctor, Pathologist;

Tbilisi State Medical University

Abstract

Glandular neoplasias of the endocervix represent a diagnostically complex spectrum of cervical pathology, which includes both benign reactive changes and precancerous glandular neoplasias. The overlap of morphological features between reactive atypia and adenocarcinoma in situ (AIS) can complicate routine histopathological interpretation, especially given the limited availability of biopsy material and the specificity of endocervical curettage. Immunohistochemical technology represents an important additional diagnostic tool in the evaluation of atypical glandular lesions.

The aim of our study was to evaluate the immunohistochemical features of atypical endocervical glandular lesions and to determine the diagnostic utility of p16, p53, and Ki67 in differentiating benign/reactive glandular lesions from precancerous glandular lesions.

A retrospective study included 63 cases of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) endocervical glandular lesions obtained from archival material. The study cohort was divided into benign/reactive lesions (n=38) and precancerous/atypical glandular lesions (n=25). Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki67 was performed using standardized protocols. Staining patterns and proliferative activity were assessed and correlated with histopathological data. Statistical analysis was performed using chi-square, Fisher exact, and Mann-Whitney U tests.

Benign/reactive lesions predominantly showed patchy or negative p16 staining patterns, wild-type p53 expression, and low proliferative activity, with Ki67 indices of 5% to 6%. In contrast, all precancerous lesions showed diffuse block-type p16 positivity and p53 overexpression. Ki67 proliferative activity was significantly increased in precancerous lesions, from 12% to 20% ($p < 0.001$). The mean patient age was higher in precancerous lesions compared with benign/reactive lesions. HPV positivity was more frequently associated with precancerous

lesions. Combined evaluation of p16, p53, and Ki67 revealed a clear immunophenotypic distinction between benign/reactive and precancerous glandular lesions.

Keywords: Endocervical glandular lesions; p16; p53; Ki67; immunohistochemistry; cervical glandular neoplasia; atypical glandular lesions; HPV;

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:

ანა ფანცხავა - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი; გინეკოლოგი;

Ana Pantskava - PhD student at Tbilisi State Medical University; Doctor; Surgeon; Gynaecologist;

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

Nikoloz Kintraia - Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tbilisi State Medical University;

გიორგი ბურკაძე - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი;

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

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

burkadze@yahoo.com

შოთა კეპულაძე - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Shota Kepuladze - Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; Doctor of Pathology;

Shota.kepuladze@gmail.com

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