



ენდომეტრიუმის ენდომეტროიდული კარცინომების რეციდივთან ასოცირებული კლინიკურ-მორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებები

ალექსანდრე დიაკონიძე¹; ნიკოლოზ კინტარია²; გიორგი ბურკაძე³ შოთა კეკულაძე⁴;
რიმა ბერიაშვილი⁵

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი; მეან-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; ⁵თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათანატომიური დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი

აბსტრაქტი

ენდომეტრიუმის კარცინომა ქალთა რეპროდუქციული სისტემის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ავთვისებიან სიმსივნეს წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ დაბალი ხარისხის ენდომეტროიდული კარცინომები ჩვეულებრივ კეთილსაიმედო პროგნოზთან ასოცირდება, პაციენტთა ნაწილში ვითარდება ადგილობრივი ან დისტანციური რეციდივი. აღნიშნული ფაქტი მიუთითებს დამატებითი კლინიკურ-მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიკური პროგნოსტიკური მარკერების შეფასების აუცილებლობაზე. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დაბალი ხარისხის ენდომეტროიდული ენდომეტრიული კარცინომების რეციდივთან ასოცირებული კლინიკურ-მორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებების შეფასება. კვლევა ჩატარდა რეტროსპექტიულ არქივულ მასალაზე. გამოყენებულ იქნა ფორმალინში ფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული (FFPE) ენდომეტრიული სიმსივნური ქსოვილები, რომლებიც შეგროვდა 2018–2025 წლებში. ანალიზისთვის შერჩეულ იქნა დაბალი ხარისხის ენდომეტროიდული კარცინომები და შემთხვევები დაიყო არარეციდივირებულ და რეციდივირებულ ჯგუფებად. შეფასდა კლინიკურ-მორფოლოგიური პარამეტრები, მათ შორის FIGO სტადია, მიომეტრიუმის ინვაზია, ლიმფოვასკულური ინვაზია (LVI) და დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი (DFS). იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა შესრულდა ER, PR, Ki67 და p53 მარკერების გამოყენებით. ციფრული ანალიზი განხორციელდა whole-slide imaging სისტემისა და QuPath/ImageJ

პროგრამული უზრუნველყოფის დახმარებით. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ რეციდივირებული კარცინომები უფრო ხშირად ასოცირდებოდა ღრმა მიომეტრიულ ინვაზიასთან, ვრცელ LVSI-სთან და მოკლე DFS-თან. არარეციდივირებულ ჯგუფში შენარჩუნებული იყო მაღალი ER და PR ექსპრესია, მაშინ როდესაც რეციდივირებულ სიმსივნეებში აღინიშნებოდა ჰორმონული რეცეპტორების შემცირებული ექსპრესია. Ki67-ის პროლიფერაციული ინდექსი მნიშვნელოვნად მაღალი იყო რეციდივირებულ შემთხვევებში. p53-ის აბერანტული ექსპრესია უფრო ხშირად ფიქსირდებოდა აგრესიული კლინიკური მიმდინარეობის მქონე სიმსივნეებში. ყოველივე აღნიშნულის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული ენდომეტრიული კარცინომების რეციდივი ასოცირდება სპეციფიკურ კლინიკურ-მორფოლოგიურ და იმუნოფენოტიპურ ცვლილებებთან, მათ შორის ღრმა ინვაზიასთან, LVSI-სთან, ჰორმონული რეცეპტორების დაკარგვასთან, მაღალი პროლიფერაციული აქტივობასთან და p53-ის აბერანტულ ექსპრესიასთან. აღნიშნული მარკერების კომპლექსურმა შეფასებამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს მაღალი რისკის მქონე პაციენტების უფრო ზუსტ იდენტიფიკაციას.

საკვანძო სიტყვები: ენდომეტრიუმის კარცინომა; ენდომეტრიოიდული კარცინომა; რეციდივი; ER; PR; Ki67; p53; იმუნოჰისტოქიმია; ციფრული პათოლოგია; პროგნოზი;

შესავალი

ენდომეტრიუმის კარცინომა წარმოადგენს ქალთა რეპროდუქციული სისტემის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ავთვისებიან სიმსივნეს და მისი სიხშირე ბოლო ათწლეულებში მსოფლიოს მასშტაბით მნიშვნელოვნად იზრდება.¹ განსაკუთრებით აღსანიშნავია დაავადების ზრდა პოსტმენოპაუზურ ასაკში, რაც მნიშვნელოვან კავშირშია სიმსუქნესთან, მეტაბოლურ სინდრომთან, შაქრიან დიაბეტთან და ჰორმონულ დისბალანსთან.^{2,3} თანამედროვე კლასიფიკაციის მიხედვით, ენდომეტრიუმის კარცინომები ჰისტოლოგიურად და მოლეკულურად ჰეტეროგენულ ჯგუფს წარმოადგენს, თუმცა ყველაზე გავრცელებულ ფორმად ენდომეტრიოიდული ტიპის კარცინომა მიიჩნევა.⁴

დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომები ტრადიციულად შედარებით კეთილსაიმედო პროგნოზთან ასოცირდება, რადგან შემთხვევათა უმეტესობაში ისინი დიაგნოსტირდება ადრეულ სტადიებზე და ინარჩუნებს ჰორმონდამოკიდებულ ფენოტიპს. ⁵⁻⁷მიუხედავად ამისა, პაციენტთა გარკვეულ ნაწილში დაავადება მაინც პროგრესირებს და ვითარდება ადგილობრივი ან დისტანციური რეციდივი, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მხოლოდ კლასიკური ჰისტოლოგიური შეფასება ყოველთვის ვერ ასახავს სიმსივნის რეალურ ბიოლოგიურ აგრესიულობას. სწორედ ამიტომ, ბოლო წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ისეთი კლინიკურ-მორფოლოგიური და

იმუნოფენოტიპური პარამეტრების იდენტიფიცირებას, რომლებიც შესაძლოა რეციდივის პროგნოზირების დამატებით საშუალებად იქცეს.⁸⁻¹⁰

მიომეტრიუმის ინვაზიის სიღრმე, ლიმფოვასკულური ინვაზია (LVSI), FIGO სტადია და სიმსივნის ხარისხი დღემდე რჩება პროგნოსტიკური შეფასების ძირითად კომპონენტებად. თუმცა თანამედროვე კვლევები მიუთითებს, რომ სიმსივნის ბიოლოგიური ქცევის განსაზღვრისთვის მნიშვნელოვანი როლი აქვს იმუნოჰისტოქიმიურ მარკერებსაც.¹¹⁻¹³ განსაკუთრებით საინტერესოა ჰორმონული რეცეპტორების, ესტროგენის რეცეპტორის (ER) და პროგესტერონის რეცეპტორის (PR) შეფასება, რადგან მათი ექსპრესიის შემცირება ხშირად ასოცირდება სიმსივნის დედიფერენცირებასთან და აგრესიულ მიმდინარეობასთან. გარდა ამისა, Ki67-ის მაღალი პროლიფერაციული ინდექსი მიუთითებს უჯრედული ციკლის აქტივაციაზე და დაკავშირებულია არასახარბიელო პროგნოზთან, ხოლო p53-ის აბერანტული ექსპრესია შეიძლება ასახავდეს გენომურ არასტაბილურობას და სიმსივნის პროგრესირების მაღალ პოტენციალს.¹¹⁻¹³

ბოლო წლებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა ციფრული პათოლოგიის როლი ონკოლოგიურ კვლევებში. Whole-slide imaging (WSI) ტექნოლოგიებისა და ციფრული ანალიზის პროგრამების გამოყენება შესაძლებელს ხდის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის უფრო სტანდარტიზებულ, ობიექტურ და რეპროდუცირებად შეფასებას. ციფრული პათოლოგია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სიმსივნური ჰეტეროგენულობის შეფასებისას, რაც თანამედროვე ონკოპათოლოგიის ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ მიმართულებად მიიჩნევა.

მიუხედავად არსებული პროგრესისა, დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომების რეციდივთან დაკავშირებული მრავალი საკითხი კვლავ არასრულად არის შესწავლილი. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ისეთი შემთხვევების იდენტიფიცირება, რომლებიც მორფოლოგიურად ნაკლებად აგრესიულად გამოიყურება, თუმცა შემდგომში ავლენს პროგრესირებისა და რეციდივის უნარს. აღნიშნული გარემოებები განაპირობებს დამატებითი კლინიკურ-მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიპური კვლევების აუცილებლობას.

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენს დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული ენდომეტრიული კარცინომების რეციდივთან ასოცირებული კლინიკურ-მორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებების შეფასება, ER, PR, Ki67 და p53 მარკერების გამოყენებით, აგრეთვე ციფრული პათოლოგიის შესაძლებლობების ინტეგრირება სიმსივნის პროგნოსტიკური პროფილის უფრო ზუსტი განსაზღვრისათვის.

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევა წარმოადგენს რეტროსპექტულ-დაკვირვებით კოჰორტულ კვლევას, რომელიც ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიის დეპარტამენტისა და მასთან ასოცირებული მრავალპროფილური კლინიკების არქივულ მასალაზე, ფორმალინით ფიქსირებულ, პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) ქსოვილის არაპერსონიფიცირებული ნიმუშების გამოყენებით. ენდომეტრიუმის ეპითელური სიმსივნეების ბლოკები, შეგროვდა 2018–2025 წლებში. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდომეტრიუმის ენდომეტროიდული კარცინომების რეციდივთან ასოცირებული კლინიკურ-მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიპური თავისებურებების შეფასება.

კვლევაში თავდაპირველად შეტანილი იყო 57 ენდომეტრიული დაზიანება, შემთხვევები დაიყო ორ ძირითად ჯგუფად: არარეციდივირებული და რეციდივირებული ენდომეტროიდული კარცინომები. რეციდივირებულ ჯგუფში შედიოდა პირველადი სიმსივნური ქსოვილები იმ პაციენტებიდან, რომლებშიც შემდგომ კლინიკურ დაკვირვებაში დაფიქსირდა ადგილობრივი ან დისტანციური რეციდივი. კვლევიდან გამოირიცხა არასაკმარისად შენარჩუნებული ქსოვილები, ძლიერი არტეფაქტების მქონე პრეპარატები, სეროზული კარცინომები, მეტასტაზური ქსოვილები, აგრეთვე ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიები და EIN-დაზიანებები, რომლებიც არ შედიოდა მოცემული სტატიის ძირითად შედარებით ანალიზში.

არქივული დოკუმენტაციიდან და პათოლოგიური დასკვნებიდან შეგროვდა პაციენტების კლინიკური და მორფოლოგიური მონაცემები, მათ შორის ასაკი, სხეულის მასის ინდექსი (BMI), მენოპაუზური სტატუსი, თანმხლები მეტაბოლური დაავადებები, FIGO სტადია, სიმსივნის ხარისხი, მიომეტრიუმის ინვაზიის სიღრმე, ლიმფოვასკულური ინვაზიის (LVSI) არსებობა, რეციდივის სტატუსი, დაკვირვების ხანგრძლივობა და დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი (DFS). ჰისტოლოგიური შეფასება განხორციელდა ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებულ პრეპარატებზე WHO-ის კლასიფიკაციისა და FIGO-ს თანამედროვე კრიტერიუმების შესაბამისად.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა შესრულდა Leica-ს პლატფორმაზე სტანდარტიზებული პროტოკოლების გამოყენებით. გამოყენებულ იქნა შემდეგი ანტისხეულები: Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), Ki67 და p53. იმუნოჰისტოქიმიური რეაქცია ვიზუალიზებული იქნა DAB ქრომოგენის გამოყენებით. ყველა შემთხვევა შეფასდა შესაბამისი პოზიტიური და ნეგატიური კონტროლების ფონზე.

ER და PR ექსპრესია შეფასდა H-score სისტემით, რომელიც ითვალისწინებდა როგორც შეღებვის ინტენსივობას, ასევე პოზიტიური უჯრედების პროცენტულ მაჩვენებელს. H-score-ის დიაპაზონი მერყეობდა 0-დან 300-მდე. Ki67 შეფასდა როგორც პოზიტიური ბირთვების პროცენტული რაოდენობა ყველაზე აქტიურ („hotspot“) უბნებში. p53 ექსპრესია კლასიფიცირდა wild-type, diffuse overexpression და null-pattern ტიპებად.

პრეპარატების სრული ციფრული სკანირება განხორციელდა Motic-ის whole-slide imaging სისტემის გამოყენებით. მიღებული ციფრული გამოსახულებები გაანალიზდა QuPath-ისა და ImageJ-ის პროგრამული უზრუნველყოფების დახმარებით. ციფრული ანალიზის ფარგლებში შეფასდა იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის ინტენსივობა, H-score, Ki67-ის პროცენტული მაჩვენებელი და სიმსივნური ჰეტეროგენულობის ხარისხი.

სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS პროგრამის გამოყენებით. რაოდენობრივი მონაცემები წარმოდგენილი იყო საშუალო მნიშვნელობისა და სტანდარტული გადახრის (Mean \pm SD) სახით. ჯგუფებს შორის განსხვავებების შეფასებისთვის გამოყენებულ იქნა Mann-Whitney U ტესტი, ხოლო კატეგორიული ცვლადების შედარება განხორციელდა χ^2 (Chi-square) ტესტით. დაავადების განთავისუფალი გადარჩენის (DFS) ანალიზისთვის გამოყენებულ იქნა Kaplan-Meier-ის მეთოდი და log-rank ტესტი. $p < 0.05$ მიიჩნეოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

კვლევის შედეგები

კვლევის მონაცემთა ბაზა მოიცავდა სულ 57 შემთხვევას. კვლევის კოჰორტაში შედიოდა პირველადი დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომა, რომლებიც კლინიკური შედეგების მიხედვით კატეგორიზებული იყო მორეციდივე და არარეციდიველ ჯგუფებად.

რეციდივული სიმსივნეების მქონე პაციენტებმა ზოგადად ნაკლებად ხელსაყრელი კლინიკურ-პათოლოგიური მახასიათებლები აჩვენეს არარეციდიველ კოჰორტასთან შედარებით. მორეციდივე კარცინომა უფრო ხშირად გამოვლინდა ხანდაზმულ პოსტმენოპაუზურ ქალებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ სიმსუქნესთან დაკავშირებული მეტაბოლური დაავადებები, მათ შორის შაქრიანი დიაბეტი და ჰიპერტენზია. ჰისტოპათოლოგიურმა გამოკვლევამ აჩვენა, რომ არარეციდივული სიმსივნეები უპირატესად FIGO სტადიის IA დაზიანებები იყო მიომეტრიუმის ზედაპირული ინვაზიით, რომელიც მოიცავდა მიომეტრიუმის სისქის 50%-ზე ნაკლებს. ამის საპირისპიროდ, მორეციდივე სიმსივნეებში უფრო ხშირად ავლენდნენ FIGO სტადიის IB დაავადებას და ღრმა მიომეტრიუმის ინვაზიას, რომელიც 50%-ს აღემატებოდა.

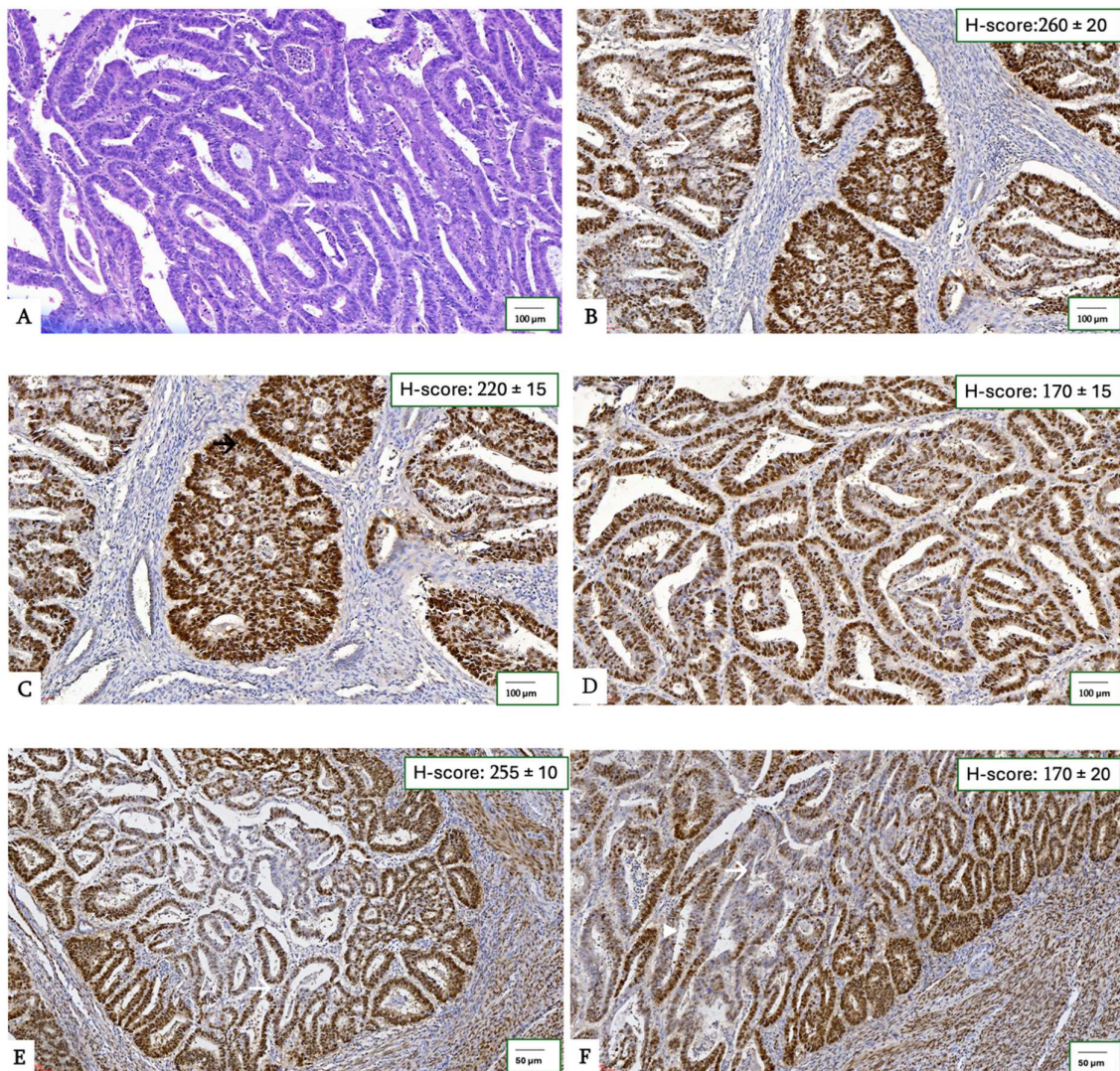
ლიმფოვასკულური სივრცის ინვაზიამ ასევე აჩვენა მკაფიო განსხვავებები ჯგუფებს შორის. უმეტეს შემთხვევაში, არარეციდიველ სიმსივნეებს არ აღენიშნებოდათ LVSI ან ავლენდნენ მხოლოდ ფოკალურ ჩართულობას, მაშინ როდესაც მორეციდივე კარცინომებს უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ ფართო ლიმფოვასკულური ინვაზია. რუტინული ჰემატოქსილინ-ეოზინის გამოკვლევისას, მორეციდივე სიმსივნეებმა

დამატებით აჩვენებს არქიტექტურული დარღვევების მომატება და ინფილტრაციული საზღვრების გაძლიერება.

პარამეტრი	არარეციდივირებული სიმსივნეები	რეციდივირებული სიმსივნეები
ასაკი	შედარებით ახალგაზრდა პაციენტები	უფრო ხანდაზმული პაციენტები
მენოპაუზური სტატუსი	უმეტესად პოსტმენოპაუზური	უმეტესად პოსტმენოპაუზური
BMI	ზომიერი სიმსუქნე	გამოხატული სიმსუქნე
FIGO სტადია	ძირითადად IA	ძირითადად >IB
სიმსივნის ხარისხი	ძირითადად G1	უფრო ხშირად G2
მიომეტრიუმის ინვაზია	<50%	>50%
LVSI	არ არის ან ფოკალური	ხშირია ვრცელი
რეციდივი	არ აღინიშნება	აღინიშნება
DFS	გახანგრძლივებული	შემცირებული

ცხრილი 9. არარეციდივირებული და რეციდივირებული დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომების კლინიკურ-მორფოლოგიური მახასიათებლები

ჰორმონალური რეცეპტორების ანალიზმა გამოავლინა ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიის მნიშვნელოვანი შემცირება მორეციდივე სიმსივნეებში. არარეციდივე კარცინომებს ზოგადად შენარჩუნებული ჰქონდათ ძლიერი დიფუზური ER და PR დადებითობა ჯირკვლოვანი ტიპის ჰორმონალური ფენოტიპის შენარჩუნებით. ამის საპირისპიროდ, მორეციდივე სიმსივნეებს აღენიშნებოდათ შეღებვის ინტენსივობის შემცირება და იმუნოჰისტოქიმიური სიმსივნური უჯრედების პროპორციის შემცირება. PR ექსპრესიის შემცირება უფრო გამოხატული იყო, ვიდრე ER-ის დაკარგვა რამდენიმე მორეციდივე შემთხვევაში.



სურათი 6. მორეციდივე და არარეციდივული დაბალი ხარისხის ენდომეტრიუმის ენდომეტრიოიდული კარცინომების ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები. (A) ჰემატოქსილინითა და ეოზინით (H&E) შეღებვა, რომელიც აჩვენებს კარგად დიფერენცირებულ ენდომეტრიოიდულ ჯირკვლოვან არქიტექტურას შედარებით შენარჩუნებული მორფოლოგიით არარეციდივულ შემთხვევაში ($\times 200$). (B) ესტროგენის რეცეპტორის (ER) ძლიერი დიფუზური ექსპრესია არარეციდივულ კარცინომაში მაღალი H-ქულით (ER IHC, $\times 200$). (C) პროგესტერონის რეცეპტორის (PR) შენარჩუნებული ექსპრესია არარეციდივულ სიმსივნეში (PR IHC, $\times 200$). (D) ER-ის შემცირებული ექსპრესია მორეციდივე ენდომეტრიოიდულ კარცინომაში, რომელიც აჩვენებს ჰორმონალური რეცეპტორების დადებითობის შემცირებას (ER IHC, $\times 200$). (E) Ki67 პროლიფერაციული ინდექსი რეციდივულ სიმსივნეში (Ki67 IHC, $\times 200$). (F) Ki67-ის პროლიფერაციული აქტივობა არარეციდივულ კარცინომაში დიფუზური ბირთვული დადებითობით (Ki67 IHC, $\times 200$).

მარკერი	არარეციდივირებული ჯგუფი	რეციდივირებული ჯგუფი
ER ექსპრესია	მაღალი	შემცირებული
PR ექსპრესია	ძლიერი დიფუზური	მნიშვნელოვნად შემცირებული
Ki67	დაბალი/საშუალო	მაღალი
p53	Wild-type	ხშირია overexpression
ჰორმონდამოკიდებული ფენოტიპი	შენარჩუნებული	დაკარგული

ცხრილი 10. ჰორმონული და პროლიფერაციული მარკერების ექსპრესია;

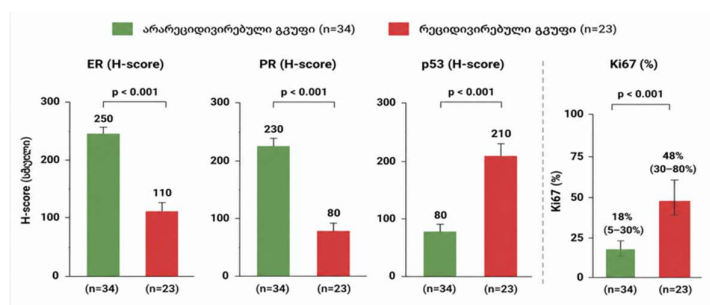
პროლიფერაციული აქტივობის შეფასებამ აჩვენა Ki67 ინდექსების მნიშვნელოვნად გაზრდა მორეციდივე კარცინომებში. არარეციდივულ სიმსივნეებს აღენიშნებოდათ შედარებით დაბალი პროლიფერაციული აქტივობა დაბალიდან საშუალომდე Ki67 ექსპრესიის ნიმუშებით, მაშინ როდესაც მორეციდივე სიმსივნეებს აღენიშნებოდათ მნიშვნელოვნად მომატებული პროლიფერაციული აქტივობა დიფუზური ბირთვული შეღებვით.

მახასიათებელი განსხვავებები ასევე დაფიქსირდა p53-ის ექსპრესიის ტიპებში. არარეციდივული დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომების უმეტესობამ შეინარჩუნა ველური ტიპის/ბუნებრივი ტიპის p53 შეღებვა, რომელიც ხასიათდება ჰეტეროგენული ცვლადი ბირთვული დადებითობით. მორეციდივე სიმსივნეებმა კი უფრო ხშირად აჩვენეს აბერანტული შეღებვის ნიმუშები, მათ შორის დიფუზური ძლიერი ზედმეტად ექსპრესია, რაც მიუთითებს რეციდივისა და მოლეკულურ არასტაბილურობას შორის კავშირზე.

დაკვირვების მონაცემების შედარებამ აჩვენა დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენის გახანგრძლივება არარეციდივულ კოჰორტაში, მაშინ როდესაც მორეციდივე სიმსივნეებმა აჩვენეს რეციდივისგან თავისუფალი უფრო მოკლე ინტერვალები, რამდენიმე შემთხვევაში კი რეციდივი ადრეული დაკვირვების პერიოდებში. შორეული რეციდივის ნიმუშები უფრო ხშირად დაფიქსირდა სიმსივნეებში, რომლებიც ავლენდნენ ღრმა მიომეტრიულ ინვაზიას, ფართო LVSI-ს, მომატებულ Ki67 ინდექსებს და შემცირებულ ჰორმონალური რეცეპტორების ექსპრესიას.

პარამეტრი	დაბალი რისკი	მაღალი რისკი
FIGO სტადია	IA	≥IB
მიომეტრიუმის ინვაზია	<50%	>50%
LVSI	უარყოფითი	ვრცელი
Ki67	დაბალი	მაღალი
ER/PR	შენარჩუნებული	შემცირებული
p53	Wild-type	აბერანტული

ცხრილი 11. რეციდივთან ასოცირებული ძირითადი პროგნოსტიკური პარამეტრები;



დიაგრამა 1. იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესიის შედარება;

საერთო ჯამში, მორეციდივე დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდულმა კარცინომებმა აჩვენეს კოორდინირებული კლინიკურ-პათოლოგიური ფენოტიპი, რომელიც ხასიათდება მიომეტრიუმში უფრო ღრმა ინვაზიით, ლიმფოვასკულური ჩართულობის გაზრდით, ჰორმონალური რეცეპტორების ექსპრესიის დაკარგვით, მომატებული პროლიფერაციული აქტივობით და უფრო ხშირი აბერანტული p53 იმუნოფენოტიპებით, არარეციდივულ სიმსივნეებთან შედარებით. ეს დასკვნები ადასტურებს დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომების მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიპური შეფასების კომბინირებულ პროგნოზულ მნიშვნელობას რეციდივის გაზრდილი რისკის იდენტიფიცირებაში.

კვლევის შედეგების ანალიზი

ენდომეტრიუმის კარცინომა განვითარებულ ქვეყნებში ყველაზე გავრცელებულ გინეკოლოგიურ ავთვისებიან სიმსივნედ რჩება და მიუხედავად იმისა, რომ დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომა ზოგადად ხელსაყრელ პროგნოზთან ასოცირდება, კლინიკურად მნიშვნელოვანი ქვეჯგუფი ავლენს რეციდივის მიმართ ტენდენციას. შესაბამისად, რეციდივთან დაკავშირებული მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიპური პროგნოზის ფაქტორების იდენტიფიცირება უაღრესად აქტუალური რჩება ინდივიდუალური რისკის სტრატეგიკაციისა და ოპერაციის შემდგომი მართვისთვის. ჩვენს კვლევაში, მორეციდივე დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდულმა კარცინომებმა აჩვენეს კოორდინირებული კლინიკურ-პათოლოგიური და იმუნოფენოტიპური ცვლილებები, რომლებიც ხასიათდება მიომეტრიუმში უფრო ღრმა ინვაზიით, ლიმფოვასკულური სივრცის ინვაზიის გაზრდით, ჰორმონალური რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებით, პროლიფერაციული აქტივობის მომატებით და p53 იმუნოფენოტიპების უფრო ხშირი აბერანტული გამოვლინებით, არარეციდივულ სიმსივნეებთან შედარებით.

ამ კვლევის ერთ-ერთი ყველაზე თვალსაჩინო დასკვნა იყო რეციდივისა და აგრესიულ ადგილობრივ ინვაზიურ მახასიათებლებს შორის კავშირი. მორეციდივე სიმსივნეებმა უფრო ხშირად აჩვენეს ღრმა მიომეტრიუმში ინვაზია და ფართო LVSI, რომლებიც ორივე ენდომეტრიუმის კარცინომის კარგად დადასტურებული უარყოფითი პროგნოზული ფაქტორებია. წინა კვლევებმა არაერთხელ აჩვენა, რომ მიომეტრიუმში 50%-ზე მეტი ინვაზია მნიშვნელოვნად ზრდის ლიმფურ კვანძებში დისემინაციისა და რეციდივის რისკს. ანალოგიურად, LVSI ასახავს სისხლძარღვთა დისემინაციის გაზრდილ ბიოლოგიურ შესაძლებლობას და არაერთხელ იქნა ჩართული თანამედროვე პროგნოზული რისკის მოდელისა და ESGO/ESTRO/ESP კლასიფიკაციებში.¹⁴⁻¹⁶ ჩვენი კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები ასევე ამყარებს არსებულ მტკიცებულებებს, რომლებიც მიუთითებს, რომ ჰისტოლოგიურად დაბალი ხარისხის სიმსივნეებმაც კი შეიძლება აჩვენონ აგრესიული კლინიკური ქცევა.

ჰორმონალური რეცეპტორების ანალიზმა დამატებით გამოავლინა ER და PR ექსპრესიის მნიშვნელოვანი შემცირება მორეციდივე სიმსივნეებში. ენდომეტრიოიდული კარცინომა ტრადიციულად განიხილება, როგორც ჰორმონდამოკიდებული ნეოპლაზია და შენარჩუნებული ER/PR ექსპრესია ზოგადად ასოცირდება ხელსაყრელ დიფერენციაციასთან და გაუმჯობესებულ პროგნოზთან. ჩვენს ამჟამინდელ კოჰორტაში, არარეციდივულმა სიმსივნეებმა შეინარჩუნეს ჰორმონური რეცეპტორების ძლიერი დადებითობა, ხოლო მორეციდივე დაზიანებებმა აჩვენა რეცეპტორების ექსპრესიის მნიშვნელოვანი შემცირება, განსაკუთრებით PR. მსგავსი დაკვირვებები დაფიქსირდა მრავალ წინა კვლევაში, რაც აჩვენებს, რომ PR ექსპრესიის დაკარგვა კორელაციაშია ბიოლოგიური აგრესიულობის ზრდასთან, ჰორმონალური რეგულირებისადმი წინააღმდეგობასთან და რეციდივის რისკის ზრდასთან. PR-ის დაკარგვა, შესაბამისად,

შეიძლება წარმოადგენდეს დედიფერენციაციის და ენდომეტრიოიდული ფენოტიპის სტაბილურობის პროგრესული დაკარგვის ადრეულ ინდიკატორს.¹⁷

ჩვენი კვლევის შედეგებმა ასევე აჩვენა მნიშვნელოვნად გაზრდილი პროლიფერაციული აქტივობა მორეციდივე კარცინომებში, რაც აისახება Ki67 პროლიფერაციული ინდექსების მომატებაში. Ki67 არის ენდომეტრიუმის პათოლოგიაში პროლიფერაციასთან დაკავშირებული ერთ-ერთი ყველაზე ფართოდ შესწავლილი ბიომარკერი და გაზრდილი ექსპრესია ასოცირდება უფრო მაღალი ხარისხის, მოწინავე სტადიასთან და არახელსაყრელ პროგნოზთან. მიმდინარე კოჰორტაში მორეციდივე სიმსივნეებმა აჩვენა დიფუზური ბირთვული დადებითობა, რომელიც მოიცავდა სიმსივნის ფართო რეგიონებს, ხოლო არარეციდივულმა დაზიანებებმა აჩვენა შედარებით დაბალი პროლიფერაციული ფრაქციები.

p53 იმუნოფენოტიპების ექსპრესიის აბერანტული ფორმები უფრო ხშირად დაფიქსირდა მორეციდივე სიმსივნეებში. მიუხედავად იმისა, რომ TP53 ანომალიები კლასიკურად ასოცირდება სეროზულ კარცინომასთან, სულ უფრო მეტი მტკიცებულება მიუთითებს, რომ მორფოლოგიურად ენდომეტრიოიდული სიმსივნეების ქვეჯგუფები, რომლებიც აბერანტულ p53 ექსპრესიას ავლენენ, შეიძლება უფრო აგრესიულად იქცეოდნენ. ამჟამინდელი დაკვირვებები შეესაბამება თანამედროვე მოლეკულურ კლასიფიკაციებს, რომლებიც ხაზს უსვამენ TP53 ცვლილებების პროგნოზულ მნიშვნელობას ენდომეტრიუმის კარცინომაში. დაბალი ხარისხის სიმსივნეებშიც კი, p53 აბერანტულმა ექსპრესიამ შეიძლება გამოავლინოს ბიოლოგიურად არასტაბილური ნეოპლაზიები გაზრდილი რეციდივის პოტენციალით.^{18,19}

საერთო ჯამში, კვლევის დასკვნები მიუთითებს, რომ დაბალი ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომის რეციდივი დაკავშირებულია კოორდინირებულ მორფოლოგიურ და იმუნოფენოტიპურ ცვლილებებთან, რომლებიც მოიცავს ინვაზიურ ზრდას, ჰორმონალური რეცეპტორების დაკარგვას, პროლიფერაციულ აქტივობას და p53 ექსპრესიის დარღვევას. ეს დაკვირვებები ადასტურებს ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური შეფასების კომბინირებულ მნიშვნელობას პოტენციურად აგრესიული კლინიკური ქცევის მქონე სიმსივნეების იდენტიფიცირებისთვის, შედარებით დაბალი ჰისტოლოგიური ხარისხის მიუხედავად.

დასკვნა

ჩვენი კვლევის შედეგების საფუძველზე შესაძლოა დავასკვნათ, რომ ენდომეტრიუმის ენდომეტრიოიდული კარცინომების მორეციდივე ჯგუფი არარეციდივულ სიმსივნეებთან შედარებით ავლენდა კლინიკურ-პათოლოგიურ და იმუნოფენოტიპურ ჰეტეროგენულობას. რეციდივი დაკავშირებული იყო მიომეტრიუმში უფრო ღრმა ინვაზიასთან, ლიმფოვასკულური სივრცის ფართო ინვაზიასთან, ER და PR ექსპრესიის შემცირებასთან, Ki67 პროლიფერაციული აქტივობის მომატებასთან და p53

იმუნოფენოტიპების უფრო ხშირ აბერანტულ ექსპრესიის ტიპებთან. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ მორფოლოგიურად დაბალი ხარისხის ენდომეტროიდული კარცინომების ქვეჯგუფს გააჩნია ბიოლოგიურად აგრესიული მახასიათებლები, რომლებიც შესაძლოა სრულად არ აისახოს მხოლოდ ტრადიციული ჰისტოლოგიური კლასიფიკაციაში, რის გამოც მორფოლოგიური პარამეტრების ინტეგრირებულმა შეფასებამ იმუნოჰისტოქიმიურ ბიომარკერებთან ერთად შეიძლება გააუმჯობესოს რეციდივის გაზრდილი რისკის მქონე პაციენტების იდენტიფიცირება და ხელი შეუწყოს უფრო ინდივიდუალურ პროგნოზულ სტრატეგიას. ამ მონაცემების დასადასტურებლად და კლინიკური გამოყენებისთვის რეპროდუცირებადი პროგნოზული მოდელების შესაქმნელად საჭიროა უფრო ფართომასშტაბიანი მულტიცენტრული კვლევები გაფართოებული კოჰორტებით და გრძელვადიანი დაკვირვებით.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet* 2016;387(10023):1094–1108.
2. Jones ER, O'Flynn H, Njoku K, Crosbie EJ. Detecting endometrial cancer. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2021;23(2):103–112.
3. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1).
4. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Limbergen E Van, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366(9484):491–505.
5. Uharček P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2008;34(5):776–783.
6. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15(1):10–17.
7. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73.
8. Zhorzholiani, P., Bokhua, Z., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2025). Assessment of FOXP3+ Expression in Endometrial Precancerous and Neoplastic Lesions: A Comparative Study of Immune Microenvironment Dynamics. *Georgian Scientists*, 7(1), 50–63. <https://doi.org/10.52340/g.s.2025.07.01.06>

9. Zhorzholiani, P., Bokhua, Z., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2025). The Role of M1 and M2 Macrophages in the Progression of Endometrial Hyperplasia to Endometrioid Adenocarcinoma. *Georgian Scientists*, 7(1), 24–37.
<https://doi.org/10.52340/g.s.2025.07.01.04>
10. Turashvili, T., Tevdorashvili, G., Tevzadze, N., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2024). Features of epithelial-mesenchymal transformation and distribution of stem cells during Endometrial ciliary/tubal metaplasia. *Georgian Scientists*, 6(2), 178–194.
<https://doi.org/10.52340/g.s.2024.06.02.17>
11. Turashvili, T., Tevdorashvili, G., Tevzadze, N., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2024). Features of hormone receptor expression and proliferative-apoptotic characteristics in endometrial ciliary/tubal metaplasia. *Georgian Scientists*, 6(2), 93–110.
<https://doi.org/10.52340/g.s.2024.06.02>.
12. Barbakadze, L., Kintraia, N., Burkadze, G., & Kepuladze, S. (2023). ASSESSMENT OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF ENDOMETRIAL STROMAL TUMORS USING AgNOR TECHNOLOGY. *Georgian Scientists*, 5(2), 123–133.
<https://doi.org/10.52340/g.s.2023.05.02.16>
13. Turashvili, T., Tevdorashvili, G., Burkadze, G., & Kepuladze, S. (2023). Evaluation of proliferative activity of endometrial metaplasias by AgNor technology. *Georgian Scientists*, 5(3), 10–20. <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.02>
14. Njoku K, Sutton CJ, Whetton AD, Crosbie EJ. Metabolomic biomarkers for detection, prognosis and identifying recurrence in endometrial cancer. *Metabolites* 2020;10(8):1–28.
15. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clinical Cancer Research* 2016;22(12):2865–2873.
16. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; A TransPORTEC initiative. *Modern Pathology* 2015;28(6):836–844.
17. Trovik J, Wik E, Werner HMJ, et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *Eur J Cancer* 2013;49(16):3431–3441.
18. Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Mazurek A, et al. Circulating free DNA, p53 antibody and mutations of KRAS gene in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2010;127(3):612–621.

19. Brett MA, Atenafu EG, Singh N, et al. Equivalent survival of p53 mutated endometrial endometrioid carcinoma grade 3 and endometrial serous carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology* 2021;40(2):116–123.

Clinical-morphological and immunohistochemical features associated with recurrence of endometrioid carcinomas of the endometrium

Alexander Diakonidze¹; Nikoloz Kintraia²; Giorgi Burkadze³; Shota Kepuladze⁴; Rima Beriashvili⁵

¹PhD student, Tbilisi State Medical University; Doctor; Obstetrician-gynaecologist; ²Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tbilisi State Medical University; ⁴Head of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; Professor; Doctor, Pathologist; ⁴Associate Professor, Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; Doctor, Pathologist; ⁵Head of the Department of Pathology, Tbilisi State Medical University; Professor;

Abstract

Endometrial carcinoma is one of the most common malignant tumors of the female reproductive system. Although low-grade endometrioid carcinomas are usually associated with a favorable prognosis, some patients develop local or distant recurrence. This fact indicates the need to evaluate additional clinical-morphological and immunophenotypic prognostic markers. The aim of the study was to evaluate the clinical-morphological and immunohistochemical features associated with recurrence of low-grade endometrioid endometrial carcinomas. The study was conducted on retrospective archival material. Formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) endometrial tumor tissues collected in 2018–2025 were used. Low-grade endometrioid carcinomas were selected for analysis and cases were divided into non-recurrent and recurrent groups. Clinico-morphological parameters were assessed, including FIGO stage, myometrial invasion, lymphovascular invasion (LVSI), and disease-free survival (DFS). Immunohistochemical studies were performed using ER, PR, Ki67, and p53 markers. Digital analysis was performed using a whole-slide imaging system and QuPath/ImageJ software. The results of the study showed that recurrent carcinomas were more frequently associated with deep myometrial invasion, extensive LVSI, and short DFS. High ER and PR expression was maintained in the non-recurrent group, whereas reduced expression of hormone receptors was observed in recurrent tumors. The Ki67 proliferative index was significantly higher in recurrent cases. Aberrant expression of p53 was more frequently observed in tumors with an aggressive clinical course. Based on all of the above, we can conclude that recurrence of low-grade endometrioid endometrial carcinomas is associated with specific clinical-morphological and immunophenotypic changes, including deep invasion, LVSI, loss of hormone receptors, high

proliferative activity, and aberrant expression of p53. A comprehensive assessment of these markers may contribute to a more accurate identification of high-risk patients.

Keywords: endometrial carcinoma; endometrioid carcinoma; recurrence; ER; PR; Ki67; p53; immunohistochemistry; digital pathology; prognosis

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:

ალექსანდრე დიაკონიძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი; მეან-გინეკოლოგი;

Alexander Diakonidze - PhD student at Tbilisi State Medical University; Doctor; Obstetrician-Gynaecologist; +995577788812 A.pantskhava@reproart.ge; akuna-78@mail.ru

რიმა ბერიაშვილი - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათანატომიური დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი;

Rima Beriashvili - Head of the Pathoanatomical Department at Tbilisi State Medical University; Professor; <https://orcid.org/0009-0003-3978-3196>, rima@tsmu.edu

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

Nikoloz Kintraia - Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tbilisi State Medical University; <https://orcid.org/0009-0006-9482-2989>

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 - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

Shota Kepuladze - Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; Doctor of Pathology; <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>, Shota.kepuladze@gmail.com