



ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიური პროცესების მოლეკულური თავისებურებები, რეციდივისა და ნეოპლაზიურ პროცესებად ტრანსფორმაციის რისკის ფაქტორები

¹თონა ტურაშვილი, ²გიორგი თევდორაშვილი, ³გიორგი ბურკაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი;

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი,

³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

კრიტიკული მიმოხილვა

აბსტრაქტი

ენდომეტრიული მეტაპლაზია წარმოადგენს ნორმალური ენდომეტრიული ეპითელიუმის ჩანაცვლებას სხვა ტიპის კეთილთვისებიანი ეპითელიუმით. ენდომეტრიუმში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს მეტაპლაზიური პროცესების სპექტრი. ენდომეტრიული უჯრედების შეცვლილი დიფერენციაცია განპირობებულია ან დეგენერაციული/რეპარაციული, ჰორმონული ან ნეოპლაზიური პროცესის არსებობით. ეპითელიური მეტაპლაზიის არსებობა შესაძლებელია მიუთითებდეს სხვა თანმდევი, როგორც კეთილთვისებიანი ისე ავთვისებიანი პათოლოგიის არსებობაზე. შესაბამისად ენდომეტრიული მეტაპლაზია გვხვდება ცალკეული ან სხვა ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებებთან ერთად. არჩვენ ენდომეტრიული მეტაპლაზიების სხვადასხვა ტიპს, რომელთაგან ყველაზე ხშირია ცილიარული მეტაპლაზია. სიხშირით მეორე ადგილს იკავებს ბრტყლუჯრედოვანი მეტაპლაზია, გარდამავალუჯრედოვანი მეტაპლაზია, არიას სტელას რეაქცია/ცვლილება, უჯრედების ეოზინოფილური ცვლილება და მუცინური მეტაპლაზია. ნაჩვენებია, რომ ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიის ცალკეული ტიპები ხასიათდება P16, ციკლინ E, ციკლინ A, Ki67, B კატენინი, ER, CDX2, CD10, P63 სხვადასხვა ტიპისა და ინტენსივობის ექსპრესიით. საბოლოოდ ცნობილი არ არის ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიის ცალკეული ტიპების როლი და მნიშვნელობა რეციდივისა და ნეოპლაზიურ პროცესებად ტრანსფორმაციაში. არსებობს მოსაზრება, რომ ყველა სახის მეტაპლაზიურ პროცესს საფუძვლად უდევს ღეროვანი უჯრედების რეპროგრამირება. თუმცა, ენდომეტრიული მეტაპლაზიების დროს ეს ფენომენი შესწავლის პროცესში.

საკვანძო სიტყვები: ენდომეტრიუმის მეტაპლაზია; ღეროვანი უჯრედები; კანცეროგენეზი

ენდომეტრიული მეტაპლაზია წარმოადგენს ნორმალური ენდომეტრიული ეპითელიუმის ჩანაცვლებას სხვა ტიპის კეთილთვისებიანი ეპითელიუმით. ენდომეტრიუმში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს მეტაპლაზიური პროცესების სპექტრი. ენდომეტრიული მეტაპლაზიური პროცესების დროს შესაძლებელია განვითარდეს როგორც ეპითელური ისე სტრომული მეტაპლაზია. ამ დროს ხდება ენდომეტრიუმის ეპითელური ან სტრომული კომპონენტების ჩანაცვლება კეთილთვისებიანი ჰომოგენური ან ჰეტეროგენული ელემენტებით, რომელიც ნორმაში ამ ადგილას არ აღინიშნება. ეპითელური მეტაპლაზია საკმაოდ ხშირია, ხოლო სტრომული მეტაპლაზიის განვითარება კი შედარებით იშვიათი. ენდომეტრიული მეტაპლაზია შესაძლებელია განვითარდეს ნებისმიერ ასაკობრივ ჯგუფში. ეპითელური მეტაპლაზიის ტერმინოლოგია ცოტა დამაბნეველია, რადგან ზოგიერთი ამ მეტაპლაზიათაგანი წარმოადგენს ძირითადად უჯრედების ციტოპლაზმის ადაპტაციურ ცვლილებებს და არა ჭეშმარიტ მეტაპლაზიას. ენდომეტრიული უჯრედების ეს შეცვლილი დიფერენციაცია განპირობებულია ან დეგენერაციული/რეპარაციული, ჰორმონული ან ნეოპლაზიური პროცესის არსებობით. ეპითელური მეტაპლაზიის არსებობა შესაძლებელია მიუთითებდეს სხვა თანმდევი, როგორც კეთილთვისებიანი ისე ავთვისებიანი პათოლოგიის არსებობაზე. შესაბამისად ენდომეტრიული მეტაპლაზია გვხვდება ცალკეული ან სხვა ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებებთან ერთად. არჩევნ ენდომეტრიული მეტაპლაზიების სხვადასხვა ტიპს, რომელთაგან ყველაზე ხშირია ცილიარული მეტაპლაზია. სიხშირით მეორე ადგილს იკავებს ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, გარდამავალუჯრედოვანი მეტაპლაზია, არიას სტელას რეაქცია/ცვლილება, უჯრედების ეოზინოფილური ცვლილება და მუცინური მეტაპლაზია. შედარებით იშვიათია სტრომული მეტაპლაზიის ტიპები, როგორებიცაა ნათელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, ხრტილოვანი, ძვლოვანი, გლიური და გლუვკუნთოვანი მეტაპლაზია. კვლევაში ნაჩვენებია იქნა, რომ ენდომეტრიული მეტაპლაზია გამოვლინდა შემთხვევათა 4.90%-ში. ყველაზე ხშირად ენდომეტრიული მეტაპლაზია გამოვლინდა 46-55 წლის ასაკის ქალებში (34.61%), შემდეგ კი 36-45 წლის ასაკის ქალებში (30.76%). მეტაპლაზიის ყველაზე ხშირი ტიპი იყო ცილიარული მეტაპლაზია (34.61%), რომელსაც მოსდევდა ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია (19.21%), მუცინური მეტაპლაზია (11.53%), გარდამავალუჯრედოვანი მეტაპლაზია (11.53%), ნათელუჯრედოვანი მეტაპლაზია (11.53%), ეოზინოფილური (7.69%) და არიას სტელას რეაქცია (3.86%) [1].

ცილიარული უჯრედები ჩვეულებრივ, ნორმაში გვხვდება როგორც ენდომეტრიუმის ზედაპირულ ეპითელიუმში ისე ჯირკვლებში, განსაკუთრებით მენსტრუალური ციკლის პროლიფერაციული ფაზის დროს. ამგვარად ტერმინი ცილიარული მეტაპლაზია გამოიყენება იმ შემთხვევებში როდესაც ენდომეტრიუმის ცალკეული ჯირკვლები ან ჯირკვლების ჯგუფი მთლიანად წარმოდგენილია ცილიარული უჯრედებით. ჭეშმარიტი ცილიარული მეტაპლაზიის დროს უჯრედული პოპულაცია წარმოდგენილია ნორმალურ ფალოპის მილების მსგავსი ეპითელიუმის სახით. ცილიარული მეტაპლაზია ხშირ შემთხვევაში ასოცირდება ანოვულატორულ ციკლთან. ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპიის გამოყენებისას ენდომეტრიულ პოლიპებში შესაძლებელია აღინიშნებოდეს ცილიარული მეტაპლაზია [2].

ნაჩვენებია, რომ ცილიარული მეტაპლაზია ხასიათდება p16-ის მოზაიკური ექსპრესიით, მაშინ როდესაც ნორმალურ ფალოპის მილში იშვიათ შემთხვევებში შესაძლებელია p16-ის ექსპრესია აღინიშნებოდეს. რაც შეეხება ნორმალურ პროლიფერაციულ ენდომეტრიუმს, მასში p16-ზე პოზიტიურობა არ აღინიშნება. p16-ზე დიფუზური პოზიტიურობა აღინიშნება ენდომეტრიუმის სეროზულ კარცინომაში. გარდა ამისა ცილიარული მეტაპლაზიის უბნებში აღინიშნება LhS28-ს ექსპრესია, რომელიც კოლოკალიზებულია p16-თან და ასევე ხასიათდება მოზაიკური განაწილებით. ცილიარულ მეტაპლაზიაში ასევე აღინიშნება უჯრედული ციკლის სხვა ცილების ექსპრესია, როგორებიცაა ციკლინ E, ციკლინ A და Ki-67 [3]. თუმცა ამ უკანასკნელის ექსპრესია ცილიარულ მეტაპლაზიაში, ნორმალური მოპროლიფერაციე ენდომეტრიუმისგან არ განსხვავდება.

ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია ხშირად აღინიშნება ჭარბი ესტროგენით ქრონიკული სტიმულაციის მქონე ენდომეტრიუმში და ასევე იმ ქალებში, რომლებიც იმყოფებიან პროგესტერონით მკურნალობის ქვეშ[4]. არჩევნ ენდომეტრიუმის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზიის ორ ძირითად ტიპს. პირველი ტიპი ხასიათდება ტიპური ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციით და კერატინიზაციით, უჯრედშორისი ხიდაკების ფორმირებით. იგი შესაძლოა ამოფენდეს ენდომეტრიუმის ღრუს და ზოგჯერ მოიცავდეს ენდომეტრიუმის ზედაპირულ ჯირკვლებს. კერატინიზაცია ჩვეულებრივ მკვეთრადაა გამოხატული. ასეთი ტიპის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია ჩვეულებრივ გვხვდება ასაკოვან ქალებში და როგორც წესი ასოცირდება გახანგრძლივებულ ენდომეტრიტთან ან პოიმეტრასთან. ამ ტიპის მეტაპლაზიას ასევე უწოდებენ საშვილონოს იქტიოზს[5]. მეორე ტიპის ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია ხასიათდება ბრტყელუჯრედოვანი მორულების არსებობით, მათი სამგანზომილებიანი სტრუქტურის გამო. ეს მორულები ხასიათდებიან სპეციფიკური ჰისტოპათოლოგიური შესახედაობით, როგორიცაა ეოზინოფილური უჯრედების ფენების წარმოქმნა, უჯრედების არამკვეთრი კიდევით და მრგვალი, ოვალური ან თითისტარისებური ბირთვებით. ეს უჯრედები არ ხასიათდებიან მიტოზური აქტივობით. უფრო მნიშვნელოვანია, რომ არ აღინიშნება ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის სხვა ნიშნები, როგორიცაა მაგალითად კერატინის არსებობა, უჯრედშორისი ხიდაკები და უჯრედების გამოკვეთილი მემბრანები. ამის გამო, ადრე ვარაუდობდნენ, რომ იგი წარმოადგენს არასრულ ან მოუმწიფებელ ბრტყელუჯრედოვან მეტაპლაზიას. მორულისებური ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაცია აღინიშნება ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომების დაახლოებით ერთ-მეოთხედში და ასევე კეთილთვისებიანი არაჰიპერპლაზიური ენდომეტრიუმის დროს. გარდა ამისა მისი ნახვა შესაძლებელია კომპლექსური ჰიპერპლაზიისა და ატიპური ჰიპერპლაზიის დროს. Houghton და კოლეგების მიერ ჩატარდა კვლევა, რომელშიც დეტალურად იქნა შესწავლილი მორულების ტიპური ბრტყელუჯრედოვანი ელემენტების იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები [6]. მათ შეისწავლეს შემდეგი იმუნოჰისტოქიმიური მარკერები: β -კატენინი, ესტროგენის რეცეპტორი, CD10, CDX2, p63 და მაღალი მოლეკულური წონის ციტოკერატინი LP34. ბოლო ორი მარკერი დამახასიათებლად პოზიტიური იყო მწიფე და უმწიფარ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმში შესაბამისად. ასევე, მათმა კვლევამ აჩვენა, რომ მორულებში ჩვეულებრივ ვლინდება

დიფუზური ბირთვული შეღებვა CDX2-ზე და β -კატენინზე, ისევე როგორც პოზიტიურობა CD10 და LP34-ზე. ER და p63-ზე ნეგატიურია. მორფოლოგიურად ტიპურ ბრტყელუჯრედოვან ელემენტებში გამოვლინდა პოზიტიურობა ER, CD10, p63 და LP34-ზე. ეს ელემენტები ჩვეულებრივ ნეგატიური იყო CDX2-ზე. ელექტრონული მიკროსკოპიით გამოკვლევით გამოვლინდა, რომ მორულები ატარებენ ეპითელურ მახასიათებლებს, თუმცა არ ვლინდება ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის ნიშნები, თუმცა შეუძლებელია უმწიფარი ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის გამორიცხვა. ავტორების აზრით, რადგან არ არსებობს პირდაპირი მორფოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური ან ულტრასტრუქტურული მტკიცებულება, რომ მორულები წარმოადგენენ ბრტყელუჯრედოვან ეპითელიუმს, ამიტომ შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ტერმინი მორულური მეტაპლაზია, თანმხლებ სხვა პათოლოგიებთან ერთად, სანამ არ მოხდება მორულების უფრო დეტალური შესწავლა. Lin და კოლეგების მიერ ასევე ჩატარებული იქნა კვლევა, სადაც მათ მიერ ჰიპოთეზირებული იყო მორულების მიერ სიმსივნის განვითარების რისკის პრედიქტული ღირებულება. მათ დაასკვნეს, რომ ჯირკვლოვან კომპონენტებში ვლინდება ჭარბი ესტროგენი და პროგესტერონის რეცეპტორები და მაღალი მიტოზური აქტივობა, მაშინ როდესაც ბრტყელუჯრედოვან მორულებში არ ვლინდება სტეროიდული სასქესო ჰორმონების რეცეპტორები და ასევე აღნიშნება მაღიან დაბალი პროლიფერაციული აქტივობა. რაც შეეხება PTEN მუტაციებს, არსებობის შემთხვევაში იგი ვლინდება როგორც ბრტყელუჯრედოვან ისე ჯირკვლოვან ელემენტებში, რაც მიუთითებს მათ საერთო წარმოშობაზე [7] [8].

ენდომეტრიუმის მეტაპლაზიური პროცესების იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლები კარგად შესწავლილი არაა. Terada-ს მიერ ჩატარებული იქნა ენდომეტრიუმის მორულების დეტალური იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი, რომელმაც აჩვენა, რომ მორულები ხასიათდებიან ციტოკერატინების ფართო სპექტრის ექსპრესიით, მაღალი და დაბალი მოლეკულური წონის ციტოკერატინების ჩათვლით. მაშინ როდესაც ენდომეტრიუმის ჯირკვლები ხასიათდება დაბალი მოლეკულური წონის ციტოკერატინების ექსპრესიით. მორულებში ასევე აღინიშნება p53-ის ნეგატიურობა. მორულებისათვის დამახასიათებელია დაბალი პროლიფერაციული აქტივობა. კერძოდ Ki67 მონიშვნის ინდექსი უტოლდება 1%-ს. ასევე მორულებში აღინიშნება P63-ის ექსპრესია, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მორულები ხასიათდებიან ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციით. მორულებში ER და PR ნეგატიურია, მაშინ როდესაც ნორმალურ ენდომეტრიულ ჯირკვლებში ვლინდება მათზე პოზიტიურობა. ეს მიუთითებს, რომ მორულების ფორმირება არ წარმოადგენს ჰორმონ-დამოკიდებულ ცვლილებას. CA125 და EMA ასევე ნეგატიურია მორულებში. მორულებში ასევე არ აღინიშნება მეზენქიმური მარკერების ექსპრესია. Chiarelli და კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით მორულებში ასევე აღინიშნება ციტოკერატინ 8, 18 და 19-ის ექსპრესია, მაშინ როდესაც ციტოკერატინები 7 და 20 ნეგატიურია. რაც შეეხება ციტოკერატინ 5/6, 13 და 34h-E12, მათზე აღინიშნება სუსტი პოზიტიურობა. გარდა ამისა აღნიშნული ავტორის კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ მორულებში ვლინდება ძლიერი პოზიტიურობა CD10-ზე. ამ მარკერის საშუალებით ასევე შესაძლებელია ადრეული მორულური მეტაპლაზიის იდენტიფიცირება ენდომეტრიული ჯირკვლებისგან.

მუცინური მეტაპლაზია ყველაზე ხშირად ვითარდება პოსტმენოპაუზურ ქალებში და ხშირად იგი ასოცირდება ჰორმონჩანაცვლებით ან ტამოქსიფენით თერაპიასთან [14]. იგი წარმოადგენს ენდომეტრიული მეტაპლაზიის შედარებით იშვიათ სახეს. ამ დროს ენდომეტრიული ჯირკვლები ამოფენილია მუცინის მაპროდუცირებელი ცილინდრული უჯრედებით, რომლებიც ემსგავსებიან ენდოცერვიკალურ ეპითელიუმს [9][10]. გენერალიზებული გავრცელების დროს იგი შესაძლებელია ასოცირდებოდეს მუკომეტრასთან. ჰისტოქიმიური შედეგით მუციკარმინზე ან პას-ზე დიასტაზით ვლინდება ჭარბი ციტოპლაზმური მუცინის არსებობა. ძალიან იშვიათად შესაძლებელია განვითარდეს ინტესტინური ტიპის მეტაპლაზია ფიალისებური უჯრედების არსებობით. ამ დროს მუცინები ძირითადად წარმოდგენილია მჟავა მუცინებით, რომლებიც შედგება სულფომუცინისა და სიალომუცინისგან. ეს დაზიანებები კლასიფიცირდება მათი არქიტექტურული აგებულების მიხედვით. არქიტექტურული კომპლექსურობის განსაზღვრა ემყარება კრიბრიფორმული ან პაპილური ზრდის ტიპს. რადგან მუცინური დიფერენციაციის უბნები ენდომეტრიულ ადენოკარცინომაში არც თუ ისე იშვიათია, ჭეშმარიტი მუცინური პროლიფერაციების დიაგნოსტიკა და ავთვისებიანი პროცესის გამორიცხვა შესაძლებელია წარმოადგენდეს პრობლემას, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში თუ ეს დაზიანებები ავლენენ ჭარბ არქიტექტურულ კომპლექსურობას. კომპლექსური არქიტექტურის გამოვლენის შემდეგ, შემთხვევათა მაღალ პროცენტში ვლინდება ადენოკარცინომა განმეორებითი ბიოფსიის შემდეგ [11]. ენდომეტრიული მუცინური მეტაპლაზია შესაძლებელია იშვიათად ასოცირდებოდეს გენიტალური ტრაქტის მუცინურ დაზიანებებთან. ნავარაუდევია, რომ სინქრონული მუცინური მეტაპლაზია და ნეოპლაზია ქალის გენიტალურ ტრაქტში შესაძლებელია განპირობებული იყოს პილორული ჯირკვლოვანი მეტაპლაზიის ტიპით.

ასევე ნაჩვენებია, რომ ჯირკვლების პროლიფერაციული ინდექსი ძალიან დაბალია ორივე როგორც მარტივ ისე პაპილურ მუცინურ მეტაპლაზიაში. ჩვეულებრივ პაპილური მუცინური მეტაპლაზიის უბნებში Ki67 პროლიფერაციის ინდექსი <1%-ზე, მაშინ როდესაც მასთან ასოცირებული კარცინომის უბნებში იგი აღწევს >60%-ს.

ნაჩვენებია, რომ მარტივი და პაპილური მეტაპლაზიის შემთხვევები განსხვავდება PAX2, PR და P16INK4A-ის ექსპრესიით, მაშინ როდესაც ეს ორი დაზიანება არ განსხვავდება PTEN, ER, TP53, KI67 და β -კატენინის ექსპრესიით. PAX2 დიფუზურად ექსპრესირებს ყველა ატროფიულ ენდომეტრიულ ჯირკვალში და მარტივი მუცინური მეტაპლაზიის უბნებში. PR ასევე ექსპრესირებს ატროფიული ენდომეტრიული ჯირკვლებში და მარტივი მუცინური მეტაპლაზიის უბნებში. თუმცა PAX2 და PR ექსპრესია მნიშვნელოვნად მცირდება პაპილური მუცინური მეტაპლაზიის უბნებში. რაც შეეხება P16INK4A-ს იგი ექსპრესირებს მონაცვლეობითი ფორმით ზოგიერთ ჯირკვალში მარტივი მუცინური მეტაპლაზიის დროს, ხოლო მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია პაპილურ მუცინურ მეტაპლაზიაში.

ნათელუჯრედოვანი მეტაპლაზია აღინიშნება ორსულ პაციენტებში. ნათელუჯრედოვანი მეტაპლაზია ასოცირდება ტამოქსიფენის გამოყენებასთან და იგი ასევე ვლინდება

ტამოქსიფენთან ასოცირებული პოლიპების დროს [12]. ჯირკვლები ჩვეულებრივ ამოფენილია უჯრედების ერთი შრით, თუმცა შესაძლებელია ნათელი უჯრედების სტრატეფიკაცია პაპილურ ფორმებად ჯირკვლებში, რომლებიც ქმნიან ჯირკვლის ამომფენ უჯრედულ შრეებს.

გარდამავალუჯრედული მეტაპლაზია ძალიან იშვიათია და ჩვეულებრივ ვლინდება როგორც რეაქტიული ცვლილება გამოფხეკის შემდეგ ინფარქტირებული პოლიპის ზედაპირზე. იგი ასევე შესაძლებელია იყოს იდიოპათიური. სხვა იშვიათი ასოციაციები მოიცავს ქრონიკულ ენდომეტრიტს, საშვილონოსშიდა კონტრაცეპტივების გამოყენებას და რადიოთერაპიას. გარდამავალი უჯრედები ასევე შესაძლებელია აღინიშნებოდეს არიას სტელას რეაქციის დროს.

ეოზინოფილური/ონკოციტური მეტაპლაზიის დროს აღინიშნება კუბური ან ცილინდურლი უჯრედების არსებობა, უხვი, მკვრივი, ვარდისფერი ციტოპლაზმის შემცველობით. ციტოპლაზმის ვაკუოლიზაცია ან გრანულაცია, რითაც უჯრედები ემსგავსებიან ფარისებრი ჯირკვლის ჰურტლის უჯრედებს. ამ ტიპის მეტაპლაზიის უჯრედული ბუნება ნაკლებად არის შესწავლილი. ულტრასტრუქტურულ დონეზე აღინიშნება უხვი, ინტრაციტოპლაზმური მიტოქონდრიების არსებობა როგორც კეთილთვისებიანი ისე ავთვისებიანი ცვლილებების დროს [13]. ეოზინოფილური მეტაპლაზია ხშირად აღინიშნება მუცინურ მეტაპლაზიასთან ერთად. არსებობს ვარაუდი, რომ ეოზინოფილური მეტაპლაზია წარმოადგენს უმწიფარ მუცინურ მეტაპლაზიას. ეოზინოფილური მეტაპლაზია ვლინდება არამარტო ნორმალურ ენდომეტრიუმში, არამედ ასევე სხვადასხვა არანეოპლაზიური და ნეოპლაზიური პათოლოგიების დროს. ჯირკვლების არქიტექტურის შეფასებით და ციტოლოგიური მახასიათებლებით, შესაძლებელია ეოზინოფილური მეტაპლაზიის გარჩევა ეოზინოფილური ატიპური ჰიპერპლაზიისა და ონკოციტური კარცინომისგან.

ეოზინოფილური სინციტიური ცვლილების/პაპილური სინციტიური მეტაპლაზიის პროცესი ჩვეულებრივ წარმოადგენს მორფოლოგიურ ცვლილებას, რომელიც აღინიშნება ენდომეტრიულ ეპითელიუმში ჯირკვლოვან და სტრომულ დეგრადაციასთან და სისხლდენასთან ასოციაციაში, განსაკუთრებით არაფიზიოლოგიურ ფონზე. იგი წარმოადგენს ხშირ ცვლილებას, რომელიც შესაძლებელია გამოვლინდეს ენდომეტრიუმის ბიოპსიური მასალის 17%-ში. იგი სინამდვილეში არ წარმოადგენს მეტაპლაზიურ ტრანსფორმაციას, თუმცა ხშირად არის აღწერილი როგორც მეტაპლაზია და ლიტერატურაში ხშირად მოიხსენიება როგორც პაპილური სინციტიური მეტაპლაზია. თუმცა ტერმინი ეოზინოფილური სინციტიური ცვლილება უფრო კორექტულია, რადგან აღნიშნული პათოლოგია შესაძლებელია წარმოადგენდეს ან რეპარაციულ ან რეგრესიულ პროცესს. იგი ხასიათდება უხვი, ეოზინოფილური ციტოპლაზმის შემცველი უჯრედების სინციტიური აგრეგატებით. უჯრედების საზღვრები ჩვეულებრივ მკვეთრი არაა. ეს უჯრედები მოიცავს ზედაპირულ ეპითელიუმს და იშვიათად ვრცელდება ზედაპირულ ჯირკვლებში, რამაც შესაძლებელია გამოიწვიოს ბრტყელუჯრედოვანი შესახედაობა. შესაძლებელია ასევე აღინიშნებოდეს ფსევდოპაპილების ფორმირება და უჯრედების სტრატეფიკაცია [16].

მეტაპლაზიის ზოგიერთ შემთხვევებში ეპითელური მორფოლოგიისათვის დამახასიათებელია მეტად პაპილური არქიტექტურა. პაპილები წარმოდგენილია ნამდვილი ფიბროვასკულური ფეხით, განსხვავებით ფსევდოპაპილებისგან, რომლებიც ხშირად აღინიშნება სხვადასხვა მეტაპლაზიური ცვლილებების დროს [15][16]. ასეთი ცვლილებები ჩვეულებრივ აღინიშნება პოსტმენოპაუზურ ქალებში და ენდომეტრიული პოლიპების ზედაპირზე. პაპილური ცვლილებები შესაძლებელია იყოს კომპლექსური, მაგრამ არ ვლინდება მნიშვნელოვანი ციტოლოგიური ატიპია და ასევე იშვიათია მიტოზების არსებობა. p53 და ER იმუნოჰისტოქიმია შესაძლებელია გამოყენებული იქნას პაპილური პროლიფერაციული დაზიანებების სეროზული კარცინომისგან და ენდომეტრიული ინტრაეპითელური კარცინომისგან გასარჩევად. საშვილონოს კარცინომების უმეტესობა ავლენს ძლიერ პოზიტიურობას p53-ზე. ER ჩვეულებრივ ნეგატიური ან სუსტად პოზიტიურია. მეტაპლაზიური მდგომარეობების დროს, პაპილური პროლიფერაციული დაზიანებების ჩათვლით შესაძლებელია ასევე აღინიშნებოდეს p53-ის ექსპრესია, თუმცა ამ დროს მისი ექსპრესია სუსტია და ხასიათდება ჰეტეროგენული განაწილებით.

ცნობილია, რომ ყველა სახის მეტაპლაზიურ პროცესს საფუძვლად უდევს ღეროვანი უჯრედების რეპროგრამირება. თუმცა ენდომეტრიული მეტაპლაზიების დროს ეს ფენომენი კარგად შესწავლილი არაა.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Travaglino A, Inzani F, Santoro A, Arciuolo D, Piermattei A, Pasquini S, Scaglione G, D'Alessandris N, Valente M, Raffone A, Fanfani F, Zannoni GF. Endometrial Metaplastic/Reactive Changes Coexistent with Endometrial Hyperplasia and Carcinoma: A Morphological and Immunohistochemical Study. *Diagnostics (Basel)*. **2021** Dec 28;12(1):63. doi: 10.3390/diagnostics12010063. PMID: 35054228; PMCID: PMC8774443.
- [2] Lax SF. Vorläuferläsionen der Endometriumkarzinome [Precursor lesions of endometrial carcinoma]. *Pathologe*. **2019** Feb;40(1):13-20. German. doi: 10.1007/s00292-019-0568-5. PMID: 30707274.
- [3] Horree N, Heintz AP, Sie-Go DM, van Diest PJ. p16 is consistently expressed in endometrial tubal metaplasia. *Cell Oncol*. **2007**;29(1):37-45. doi: 10.1155/2007/868952. PMID: 17429140; PMCID: PMC4618010.
- [4] Terada T. Extensive squamous metaplasia (morules) of the otherwise normal endometrium: a case report with immunohistochemical studies. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(3):543-5. Epub **2018** Feb 15. PMID: 23413394; PMCID: PMC3563190.
- [5] Bhardwaj N, Diwaker P, Gogoi P, Wadhwa N, Mishra K. Ichthyosis Uteri Associated with Endometrial Adenocarcinoma: A Case Report. *J Clin Diagn Res*. **2017**;11(6):ED24-ED25. doi:10.7860/JCDR/2017/27951.10116
- [6] Ardighieri L, Palicelli A, Ferrari F, et al. Endometrial Carcinomas with Intestinal-Type Metaplasia/Differentiation: Does Mismatch Repair System Defects Matter? Case Report and Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. **2020**;9(8):2552. Published 2020 Aug 6. doi:10.3390/jcm9082552
- [7] Levine, Douglas A. "Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma." *Nature* 497.7447 (2013): 67-73.
- [8] Travaglino, A., Raffone, A., Russo, D. *et al.* Does endometrial morular metaplasia represent odontogenic differentiation? *Virchows Arch* **479**, 607–616 (2021).
- [9] Yoo, S., Park, B., Choi, J. *et al.* Papillary mucinous metaplasia of the endometrium as a possible precursor of endometrial mucinous adenocarcinoma. *Mod Pathol* **25**, 1496–1507 (2012).
- [10] Liu, Q., Wu, Q., Yu, M. *et al.* Emerging relationships between papillary proliferation of the endometrium and endometrial carcinoma: evidence from an immunohistochemical and molecular analysis. *Virchows Arch* **475**, 201–209 (2019).
- [11] Ip, P.P.C. Benign endometrial proliferations mimicking malignancies: a review of problematic entities in small biopsy specimens. *Virchows Arch* **472**, 907–917 (2018).

- [12] Santoro, A., Travaglino, A., Inzani, F. *et al.* Clear cell endometrial carcinoma precursors: presentation of two cases and diagnostic issues. *Diagn Pathol* 16, 95 (2021).
- [13] Moritani S, Kushima R, Ichihara S, Okabe H, Hattori T, Kobayashi TK, Silverberg SG. Eosinophilic cell change of the endometrium: a possible relationship to mucinous differentiation. *Mod Pathol*. 2005 Sep;18(9):1243-8. doi: 10.1038/modpathol.3800412. PMID: 15803181.
- [14] Ismail, S. M. "Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *Journal of clinical pathology* 47.9 (1994): 827-833.
- [15] McCluggage WG, McBride HA. Papillary syncytial metaplasia associated with endometrial breakdown exhibits an immunophenotype that overlaps with uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 May;31(3):206-10. doi: 10.1097/PGP.0b013e31823bb1a1. PMID: 22498936.
- [16] Park CK, Yoon G, Cho YA, Kim HS. Clinicopathological and immunohistochemical characterization of papillary proliferation of the endometrium: A single institutional experience. *Oncotarget*. 2016 Jun 28;7(26):39197-39206. doi: 10.18632/oncotarget.10049. PMID: 27322430; PMCID: PMC5129925.

Molecular features of endometrial metaplastic processes, the risk factors for cancer relapse and neoplastic transformation
Critical Review

¹Teona Turashvili, ²George Tevdorashvili, ³George Burkadze

¹*Tbilisi State Medical University PhD student, MD*

²*Associate Professor at Tbilisi State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology*

³*Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology*

Abstract

Endometrial Metaplasia is the process in which normal endometrioid glands are undergoing replacement by other types of benign epithelium. Endometrium can show us a diversity of metaplastic changes. Modified differentiation of endometrial cells can be due to the presence of degenerative/reparative, hormonal or neoplastic processes. The presence of Epithelial Metaplasia can signify other concomitants benign and malignant processes. Endometrial metaplasia can be either a single process or present with other histopathological changes. There are different types of endometrial metaplasia but the most common is tubal metaplasia. The second most common can be squamous metaplasia, transitional cell metaplasia, arias-Stella reaction/changes, cellular eosinophilic changes and mucinous metaplasia. Different types of metaplasia can show us the various type and intensities of expression for P16, Cyclin E, Cyclin A, Ki67, B catenin, ER, CDX2, CD10, P63. The role and importance of distinct types of endometrial metaplasia in the relapse of cancer and neoplastic progression are still unknown. There is the clinical opinion that behind every single metaplastic process there is stem cell reprogramming but the phenomenon of endometrial metaplasia needs more thorough studies.

Keywords: Endometrial metaplasia; Stem cell; Carcinogenesis;