

*თამარ გოდუაძე, გიორგი თევდორაშვილი, გიორგი ბურკაძე*  
**ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების მოლეკულური მახასიათებლები და  
პროგნოზული მარკერები (კრიტიკული მიმოხილვა)**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*TAMAR GODUADZE, GEORGE TEVDORASHVILI, GEORGE BURKADZE*  
**MOLECULAR CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC MARKERS IN ENDOMETRIAL  
INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (CRITICAL REVIEW)**

Tbilisi State Medical University

**SUMMARY**

Endometrial carcinoma represents the most common gynaecologic malignancy, which frequently arises from malignant progression of endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). Nowadays, there are no defined prognostic markers for the prognosis of the malignant progression of EIN and it still represents the subject of various investigations. Different studies indicate, that sex hormone receptors, DNA damage and apoptosis proteins, as well as epithelial-mesenchymal transformation markers play an important role in the progression of EIN. However, most of the published studies are full of contradictory results, which indicates that additional studies are necessary. In current review, we will discuss the current knowledge about the mentioned markers in terms of the prognosis of EIN.

**Key Words:** Endometrial carcinoma, Neoplasia, Prognostic markers.

ენდომეტრიული კარცინომა წარმოადგენს ყველაზე ხშირ გინეკოლოგიურ ავთვისებიან პათოლოგიას განვითარებულ ქვეყნებში და სიხშირით მეორე გინეკოლოგიურ ავთვისებიან პათოლოგიას მსოფლიოს მასშტაბით [1]. ენდომეტრიული კარცინომის ინციდენტობა შესამჩნევად იზრდება, რაც სავარაუდოდ გამოწვეულია პოპულაციის დაბერებით და ასევე ჭარბწონიანობის პრობლემის გაზრდით [1]. მიუხედავად ამ დაავადების ასეთი ხშირი გავრცელებისა, მისი მნიშვნელობა სადღეისოდ ნაკლებად არის გაცნობიერებული და კვლევებიც ამ მიმართულებით რამდენადმე შეზღუდულია, არასათანადო დაფინანსების გამო. განსაკუთრებული კლინიკური მნიშვნელობა ენიჭება ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიური დაზიანების შესწავლას, რადგან ხშირ შემთხვევაში იგი წარმოადგენს ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომის განვითარების პრეკურსორ ცვლილებას [2]. პირველი ტიპის ენდომეტრიოიდული ადენოკარცინომის (შეადგენს ენდომეტრიუმის ადენოკარცინომების 70-80%-ს) პრეკურსორი დაზიანებაა ენდომეტრიული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (ეინ) [3]. ენდომეტრიუმის პრეკანცერული დაზიანებების სენსიტიური და სპეციფიკური დიაგნოსტიკა, ისევე როგორც მსგავსი დაზიანებების შემთხვევაში კარცინომის თანაარსებობის გამორიცხვა წარმოადგენს აუცილებლობას პაციენტის შემდგომი მეთვალყურეობისა და მკურნალობის სწორად შერჩევისათვის.

ენდომეტრიული ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (ეინ), წარმოადგენს არქიტექტურულად და ციტოლოგიურად შეცვლილი, პრესიმპტომური ჯირკვლების კლონურ პროლიფერაციას, რომელთაც გააჩნიათ ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის უნარი ენდომეტრიოიდულ (I ტიპი) ადენოკარცინომად [4]. ეინ დაზიანებები წარმოადგენს არაინვაზიურ, გენეტიკურად შეცვლილ პათოლოგიებს, რომლებიც ვითარდება ფოკალურად და შესაძლებელია გადაიზარდონ ავთვისებიან პროცესში დამატებითი გენეტიკური ცვლილებების განვითარების შემთხვევაში [5]. ენდომეტრიული დაზიანებების კლასიფიკაცია კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიად და ენდომეტრიულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიად, წარმოადგენს სარწმუნო გზას იმ ჰისტოლოგიური მახასიათებლების გასამიჯნად, რომლებიც გამოწვეულია ერთ შემთხვევაში ესტროგენის ჭარბი

ზემოქმედებით და მეორე შემთხვევაში ნეოპლაზიური მუტაციების დაგროვებით [6]. ეინ-ის კლასიფიკაციის სისტემა მიღებულია როგორც დიაგნოსტიკურ ქირურგიულ პათოლოგიაში, ისე კლინიკურ გინეკოლოგიაში და საბაზისო მეცნიერებაში. ამ კლასიფიკაციის წარმატების საფუძველი მდგომარეობს ჰისტოლოგიური მახასიათებლებისა და გენეტიკური ცვლილებების გაერთიანებაში, იმგვარად რომ ორივე მათგანი გამოსადეგია კლინიკური მეთვალყურეობისათვის. მარტივად რომ ვთქვათ, ეინ-ი წარმოადგენს იმ მოლეკულური ცვლილებების ჰისტოლოგიურ გამოვლინებას, რომლებიც საფუძვლად უდევს ენდომეტრიუმის კანცეროგენეზს. ამგვარად ეინ-ი არის დაზიანება, რომლის დიაგნოზი საჭიროა შემდგომი თერაპიული მიდგომის შემუშავების მიზნით [7]. ნაჩვენებია, რომ ეინ-ის დიაგნოზი შემთხვევათა დაახლოებით 1/3-ში ასოცირდება ფარული კარცინომის არსებობასთან, რომელიც ვლინდება ეინ-ის დიაგნოზიდან დაახლოებით ერთი წლის განმავლობაში. ხოლო, იმ პაციენტებში რომელთაც კარცინომის არსებობა ერთი წლის განმავლობაში არ უდასტურდებათ, მისი განვითარების რისკი დაახლოებით 45-ჯერ უფრო მაღალია ვიდრე კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მქონე პაციენტებში [8]. შესაბამისად, ეინ-ის დიაგნოსტიკის პროცესში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მისი პროგრესიის პროგნოზული მარკერების გამოვლენას, რაც დღეს-დღეობით რამდენადმე გართულებულია, არასაკმარისი კვლევების და შესაბამისად ინფორმაციის ნაკლებობის გამო.

შესწავლილი იქნა რამდენიმე იმინოჰისტოქიმიური ბიომარკერი, როგორც დამხმარე საშუალება ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილი ანათლების შესაფასებლად. ამ მარკერების ძირითადი დანიშნულებაა: (1) ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიების დიაგნოსტიკა და კლასიფიკაცია, (2) ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიისგან ავთვისებიანი კარცინომის განვითარების პროგნოზირება. ოპტიმალური მოლეკულური ბიომარკერი უნდა იძლეოდეს ნორმალური, კეთილთვისებიანი, სიმსივნისწინარე და სიმსივნური ენდომეტრიუმის სარწმუნო გარჩევის საშუალებას და ამას გარდა მიუთითებდეს დაზიანების აღნიშნულ ჯგუფებად პროგრესიის პოტენციალს [9]. დღესდღეობით, არ არსებობს არცერთი ასეთი ცალკეული ბიომარკერი, რომელიც ამ კრიტერიუმებს დააკმაყოფილებს, თუმცა არსებობს რამდენიმე კანდიდატი ბიომარკერი, რომელთა მნიშვნელობაც კვლავ შესწავლის საგანია. მათ შორისაა ესტროგენის რეცეპტორები ალფა და ბეტა (ER $\alpha$  და ER $\beta$ ). ესტროგენები უკავშირდება აღნიშნული ორიდან ერთ-ერთ ბირთვულ რეცეპტორს, რომლებიც კოდირდება დამოუკიდებელი გენების მიერ. ეს რეცეპტორები ჩვეულებრივ მოქმედებენ როგორც ლიგანდ-დამოკიდებული ტრანსკრიპციის ფაქტორები, რომლებიც ახდენენ გენების ექსპრესიის ცვლილებას [10]. რამდენიმე იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით გამოვლენილია ორივე ესტროგენული რეცეპტორის ბირთვული ექსპრესია ნორმალური პრემენოპაუზური და პოსტმენოპაუზური ენდომეტრიუმის ჯირკვლოვან და სტრომულ ნაწილში, თუმცა მათი განაწილება ცვალებადობს ენდომეტრიუმის ციკლურ ცვლილებებზე დამოკიდებულებით [11]. მრავალი კვლევა ადასტურებს ესტროგენების მნიშვნელობას ენდომეტრიული უჯრედების პროლიფერაციაში, ანგიოგენეზსა და ანთებაზე პასუხში [11]. მიზგმ-შედევობრივი კავშირი ესტროგენის ჭარბ ზემოქმედებასა და ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ან ენდომეტრიული კარცინომის განვითარებაში დიდი ხანია ცნობილია. ასევე არსებობს მოსაზრება, რომ გარკვეულ როლს თამაშობს გარემო ფაქტორებიც, რომლებიც იწვევენ ჰორმონული ცვლის მომლას და ზრდიან ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ალბათობას [12]. ერთ-ერთ კვლევაში შესწავლილი იქნა 114 პაციენტი (15 ნორმა, 37 ენდომეტრიული კარცინომა, 30 მარტივი ჰიპერპლაზია და 20 ატიპური ჰიპერპლაზია). კვლევის შედეგად გამოვლინდა E ER $\alpha$ -ს მომატებული პოზიტიურობა (პოზიტიური უჯრედების პროცენტული რაოდენობა) მარტივი ჰიპერპლაზიებისა და

კომპლექსურ ჰიპერპლაზიაში, შედარებით პროლიფერაციულ ენდომეტრიუმთან [13]. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით კი მსგავსი განსხვავება აღმოჩენილი არ იქნა. თუმცა, იმ კომპლექსური ურთიერთკავშირის გათვალისწინებით, რომელიც არსებობს სტეროიდულ ჰორმონებსა და ენდომეტრიუმს შორის, ეს ურთიერთსაინანაღმდეგო შედეგები შეიძლება ლოგიკურად ჩაითვალოს. ენდომეტრიული კარცინომის I სტადიაში ასევე აღწერილია E ER $\alpha$ -ს ექსპრესიის დაკარგვა, რაც წარმოადგენს უფრო მაღალი ავთვისებიანობის დამახასიათებელ ფენოტიპს [14]. სხვა ავტორების მიერ ასევე დადასტურებულია E ER $\alpha$ -ს დაკარგვა ატიპურ ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიულ კარცინომაში, რაც მიუთითებს იმ ფაქტზე რომ ამ ჰორმონული რეცეპტორების დაკარგვა შესაძლებელია წამოადგენდეს აღნიშნული დაზიანების პროგრესიის ნიშანს. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ამ კვლევებში სარწმუნოების მაჩვენებლები განსხვავდება და ასევე არსებობს ვარიაცია იმუნოჰისტოქიმიურ მეთოდოლოგიასა და შეფასების სისტემებს შორის. ეს ფაქტორები მნიშვნელოვნად აფერხებს E ER $\alpha$ -ს გამოყენებას ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის და ენდომეტრიული ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის დიაგნოსტიკაში.

პროგესტერონი სტეროიდული ჰორმონია, რომელიც აუცილებელია ქალის რეპროდუქციული ფუნქციის შენარჩუნებისათვის. პროგესტერონი სინთეზირდება საკვერცხის ყვითელ სხეულში. იგი ამცირებს ესტროგენის პროლიფერაციულ ეფექტებს და იწვევს E ER $\alpha$ -ს ექსპრესიის შემცირებას. პროგესტერონი ასევე მოქმედებს პროგესტერონის რეცეპტორების საშუალებით, რომლებიც წარმოადგენენ იგივე სუპეროჯახის წევრებს, რომელსაც მიეკუთვნება ლიგანდით გააქტივებული ტრანსკრიპციული ფაქტორები, მაგალითად ესტროგენული რეცეპტორები. ვლინდება პროგესტერონის რეცეპტორების ორი ძირითადი იზოფორმა PR $\alpha$  და PR $\beta$ , რომელთაგან ორივე მათგანი კოდირდება ერთი PGR გენით [15]. PR-ის როლის შესწავლამ ენდომეტრიული კარცინომის განვითარებასა და პროგრესიაში აჩვენა, რომ ამ რეცეპტორის დაკარგვა ასოცირდება დაბალ გადარჩენადობასთან და ასევე მეტასტაზური დაზიანების განვითარებასთან [16]. პროგესტერონით მკურნალობა გამოიყენება ქალებში, ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის დიაგნოზით და დაზიანების რეგრესიის აღწერილი დონე შეადგენს 89-96%-ს [17]. ენდომეტრიული ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის მქონე ქალებში, რომელთაც სურთ ფერტილობის შენარჩუნება ან რომლებიც არ ექვემდებარებიან ქირურგიულ მკურნალობას, ასევე რეკომენდებულია პროგესტერონის, როგორც პირველი რიგის თერაპიის გამოყენება [17]. სხვადასხვა ავტორის მიერ ნანახი იქნა პროგესტერონის რეცეპტორის ექსპრესიის შემცირება ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიაში, შედარებით ნორმალურ ენდომეტრიუმთან. ამის საპირისპიროდ, ზოგიერთ კვლევაში აღწერილი იქნა პროგესტერონის რეცეპტორების ექსპრესიის პროგრესული მომატება არაატიპური ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიიდან ატიპურ ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიამდე.

ციკლოოქსიგენაზა-2 (COX-2), რომელიც ასევე ცნობილია როგორც პროსტაგლანდინის ენდოპეროქსიდული სინთაზა (Prostaglandin endoperoxide synthase (PTGS2)), წარმოადგენს ენზიმ ციკლოოქსიგენაზას იზოფორმას. იგი მონაწილეობს არაქიდონის მუავის პროსტაგლანდინ H<sub>2</sub>-ად გარდაქმნაში, რაც საბოლოოდ განაპირობებს პროსტაგლანდინ E<sub>2</sub>-ის (PGE<sub>2</sub>) წარმოქმნას. PGE<sub>2</sub>-ს გააჩნია მნიშვნელოვანი როლი ზრდასა და განვითარებაში. ნორმალურ ენდომეტრიუმში ციკლოოქსიგენაზა-2-ის და მისი მეტაბოლური ენზიმის 15-ჰიდროქსიპროსტაგლანდინ დეჰიდროგენაზის (PGDH) რეგულირება ხდება პროგესტერონის საშუალებით. ნაჩვენებია, რომ მათ მომატებულ ექსპრესიას გააჩნია გარკვეული როლი რამდენიმე ტიპის ავთვისებიანი პროცესის განვითარებაში, მათ შორის ენდომეტრიულ კარცინომაში [18]. რამოდენიმე კვლევის შედეგებით იქნა ნაჩვენები ციკლოოქსიგენაზა-2-ის მომატებული ექსპრესია ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიულ კარცინომაში. შესწავლილი იქნა COX-

2 და ბირთვული ფაქტორი-kB – ს (NF-κB) ექსპრესია ჰიპერპლაზიურ და ავთვისებიან ქსოვილებში ეინ დიაგნოსტიკური კრიტერიუმის გამოყენებით, თუმცა ამ კვლევით არ გამოვლინდა COX-2-ის ექსპრესიის მნიშვნელოვანი სხვაობა კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიასა და ეინ-ს შორის [19]. მეორეს მხრივ Steinback და კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით (2011), რომელშიც შეისწავლეს ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის ენდომეტრიულ კარცინომად პროგრესიის პოტენციური მარკერები, აღმოჩნდა, რომ მორფომეტრიული D-ქულის კომბინაცია COX-2-ის ნეგატიურობასთან წარმოადგენს ენდომეტრიული ჰიპერპლაზიის კარცინომად პროგრესიის ძლიერ მაჩვენებელს [20].

ფოსფატაზა და ტენზინის ჰომოლოგი (Phosphatase and Tensin Homologue - PTEN) წარმოადგენს სიმსივნის სუპრესორ გენს, რომელიც ლოკალიზებულია 10q23 ქრომოსომაში. იგი აკოდირებს ორმაგი მოქმედების ფოსფატაზას, რომელსაც გააჩნია, როგორც პროტეინული, ისე ლიპიდური მოქმედება). PTEN არეგულირებს უჯრედების პროლიფერაციას და აპოპტოზს და მოქმედებს ზრდის ფაქტორებით ინდუცირებული უჯრედშიდა სასიგნალო გზების ანტაგონისტურად. ბოლოდროინდელი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ PTEN-ი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ქრომოსომული სტაბილურობის შენარჩუნებაში და PTEN-ის დაკარგვა იწვევს ქრომოსომების მასობრივ ცვლილებას. მეორეს მხრივ PTEN ასევე წარმოადგენს გენომის სტაბილურობის დამცველს, რომლის მოქმედების მექანიზმიც სრულიად განსხვავდება p53-სგან. ამგვარად გამოთქმულია მოსაზრება, რომ PTEN უნდა იქნას მიჩნეული როგორც „გენომის ახალი მცველი“ [21]. PTEN გენის ფუნქციის დამკარგველი მუტაციები იწვევს ენდომეტრიული ჯირკვლების პროლიფერაციის გაძლიერებას PI3K/Akt/mTOR სასიგნალო გზის აქტივაციის ხარჯზე. მისი ასოციაცია ენდომეტრიულ ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიასა და ენდომეტრიულ კარცინომასთან გამოვლენილია ჰეტეროზიგოტურ PTEN ნოკაუტ თაგვებზე ჩატარებული კვლევებით [22]. შეფასებულია PTEN ცილის ექსპრესია ენდომეტრიუმის ნორმალური ციკლური ცვლილებების დროს. PTEN-ის ექსპრესია იზრდება როგორც ჯირკვლოვან, ისე სტრომულ კომპარტმენტებში პროლიფერაციული ფაზის დროს, მაშინ როდესაც მისი ექსპრესია მცირდება სეკრეტორულ ფაზაში [23]. სხვადასხვა კვლევებით შესწავლილი იქნა PTEN-ის ექსპრესია ეინ-სა და ენდომეტრიულ კარცინომაში, იმუნოჰისტოქიმიური ტექნოლოგიების გამოყენებით. რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ ჯირკვლოვან ქსოვილში PTEN-ის იმუნოჰისტოქიმიური დაკარგვა უფრო მეტადაა გამოხატული ენდომეტრიულ კარცინომასა და ეინ-ში, ვიდრე კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიაში. Mutter და კოლეგების მიერ (2000) PTEN-ის მუტაციები გამოვლინდა ეინ-ს შემთხვევათა 55%-ში, რაც მიუთითებს იმ ფაქტზე, რომ PTEN-ის ინაქტივაცია წარმოადგენს ადრეულ მოვლენას ენდომეტრიულ კანცეროგენეზში [23]. Xiong და კოლეგების მიერ (2010) კი გამოთქმული იქნა მოსაზრება რომ PTEN არ წარმოადგენს მნიშვნელოვან დიაგნოსტიკურ მარკერს ეინ-ისათვის, რადგან მათი კვლევის მონაცემების მიხედვით PTEN-ის დაკარგვა გამოვლინდა ეინ დაზიანებების მხოლოდ 38%-ში [24]. უფრო მეტიც, Cirpan და კოლეგების მიერ (2006) არ იქნა აღმოჩენილი სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება PTEN-ის ექსპრესიის სრულ დაკარგვაში ეინ-სა და ენდომეტრიულ კარცინომაში, თუმცა არსებობდა ვარიაციები PTEN-ის არასრულ დაკარგვაში. სხვადასხვა კვლევებით, იზოლირებული PTEN ნეგატიური ჯირკვლები ასევე გამოვლენილია მაკროსკოპულად ნორმალურ პრემენოპაუზული ქალების ენდომეტრიუმში, შემთხვევათა დაახლოებით 43%-ში. სავარაუდოდ ეს მაკროსკოპულად ნორმალური PTEN ნეგატიური ჯირკვლები განიცდიან ენდომეტროიდულ ადენოკარცინომად პროგრესიას. მნიშვნელოვანი მონაცემები გამოვლინდა PTEN იმუნოჰისტოქიმიური შესწავლით ეინ-ის ან ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში და ჰისტოლოგიურად ნორმალურ ენდომეტრიუმში, რომელიც მიღებული იყო

ამავე პაციენტებიდან (კვლევაში ასევე შედიოდა სრულიად ნორმალური ენდომეტრიუმის მქონე საკონტროლო ჯგუფი). მაშინ როდესაც PTEN ნეგატიური ჯირკვლები გამოვლინდა როგორც ეინ-თან ან ადენოკარცინომასთან ასოცირებულ ნორმალურ ენდომეტრიუმში, ისევე სრულიად ნორმალურ ენდომეტრიუმშიც, ღნმ-ის თანმიმდევრობების განსაზღვრით აღმოჩნდა, რომ PTEN ნეგატიური შემთხვევების მხოლოდ 6.7%-ი მაკროსკოპულად ნორმალური ჯირკვლებისა წარმოადგენდა პირდაპირ პრეკურსორს ნეოპლაზიური პროცესის განვითარებისათვის, რაც დადასტურებული იქნა პაციენტებზე შემდგომი მეთვალყურეობით [25]. რამდენიმე კვლევით რეტროსპექტულად იქნა შესწავლილი ის პაციენტები, რომლებშიც ენდომეტრიულმა ჰიპერპლაზიამ განიცადა ადენოკარცინომად პროგრესია და სტატისტიკური ანალიზით აღმოჩნდა, რომ PTEN ნეგატიურობა ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიაში წარმოადგენდა დაზიანების ადენოკარცინომად პროგრესიის პროგნოზულ მახასიათებელს ( $p=0.026$ ) [26]. თუმცა, PTEN იმუნოჰისტოქიმიის, როგორც დიაგნოსტიკური და პროგნოზული მარკერის გამოყენება, ჯერ კიდევ საკამათოა. მეორეს მხრივ, სხვადასხვა კვლევები მიუთითებს აღნიშნული მარკერის მნიშვნელოვან როლზე ენდომეტრიულ კანცეროგენეზში და შესაბამისად მნიშვნელოვანია მისი შემდგომი შესწავლა.

სიმსივნის სუპრესორი ცილა p53 კოდირდება TP53 გენის მიერ, რომელიც ადამიანებში ლოკალიზებულია მე-17 ქრომოსომის მოკლე მხარში. უჯრედული ღნმ-ის დაზიანების შემთხვევაში p53 არეგულირებს უჯრედის ციკლის ინჰიბირებას და აპოპტოზს და ამგვარად განსაზღვრავს, უნდა მოხდეს თუ არა დაზიანებული ღნმ-ის შემცველი უჯრედის განადგურება. გამომდინარე მისი როლიდან, როგორც „გენომის მცველი“ p53-ის ექსპრესიის დაკარგვა მუტაციის ან გენის ინაქტივაციის შედეგად, განაპირობებს ქსოვილების ავთვისებიან ტრანსფორმაციას [27]. ენდომეტრიულ კარცინომაში გამოვლენილი p53-ის მუტაციების უმეტესობა წარმოადგენს მისენს მუტაციებს, რომელიც იწვევს ფუნქციურად დეფექტური p53-ის ექსპრესიას. რადგან ეს მუტაციური პროდუქტი უფრო სტაბილურია და გააჩნია უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი ვიდრე ნორმალურ p53-ს, ხდება მისი დაგროვება და იმუნოჰისტოქიმიურად ვლინდება როგორც p53-ის ჭარბი, ბირთვული ექსპრესია. ჩვეულებრივ ნორმალური p53-ის გამოვლენა იმუნოჰისტოქიმიით შეუძლებელია. თუმცა თუ უჯრედებში აღინიშნება p53-ის ღონის სტაბილიზაცია ღნმ-ის დაზიანებაზე საპასუხოდ, ამ დროსაც შესაძლებელია მისი იმუნოჰისტოქიმიური გამოვლენა (ჩვეულებრივ ფოკალური, სუსტი და ჰეტეროგენული) მისი მუტაციის არარსებობის შემთხვევაშიც კი. სიტუაციას ართულებს ის ფაქტი, რომ ნონსენს ან ჩარჩოგადანაცვლებადი მუტაციების შედეგად შესაძლებელია წარმოიქმნას p53-ის იმუნოჰისტოქიმიურად არაგამოვლენადი სახეობა და ამგვარად p53-ის სრული დაკარგვაც ასევე შესაძლებელია მიუთითებდეს ამ გენის მუტაციაზე. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ p53-ის ექსპრესია თანდათანობით იზრდება თითქმის სრულიად ნეგატიური უჯრედებიდან არააქტიურ ენდომეტრიუმში, რამოდენიმე პოზიტიურ უჯრედამდე ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიასა და მაღალ ექსპრესიამდე ენდომეტრიულ კარცინომაში. ასევე გამოვლენილია p53-ის ჭარბი ექსპრესია ატიპურ ჰიპერპლაზიებში [28]. p53-ის გამოყენება, როგორც ეინ-ის ადენოკარცინომად პროგრესიის მარკერის, განხილულია მხოლოდ ერთი ავტორის მიერ, რომლის მიერ ჩატარებული რეტროსპექტიული ანალიზითაც ნაჩვენებია, რომ 8 პაციენტიდან, რომელთაც განუვითარდათ ენდომეტრიული კარცინომა ეინ-ის შემდეგ, ორში აღინიშნებოდა  $\leq 1\%$  პოზიტიურობა p53-ზე, ხოლო უნივარიატული ანალიზით დამტკიცდა მისი პროგნოზული მნიშვნელობა დაზიანების პროგრესიაში ( $P=0.038$ ) [29].

$\beta$ -კატენინი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს უჯრედთაშორისი ადჰეზიური კავშირების ჩამოყალიბებაში და იგი წარმოადგენს Wnt სასიგნალო გზის ნაწილს.

კანონიკური Wnt სასიგნალო გზა ბეტა-კატენინის მონაწილეობით მნიშვნელოვან როლს თამაშობს უჯრედების და ქსოვილების პროლიფერაციაში, დიფერენციაციასა და კანცეროგენეზში. ნორმალურ უჯრედებში  $\beta$ -კატენინი სწრაფად დეგრადირდება პროტეასომაში და ფაქტორები, რომლებიც ხელს უშლიან ამ ცილის მეტაბოლიზმს განაპირობებენ მისი ჭარბი რაოდენობით დაგროვებას ციტოპლაზმაში. ამ დროს ასევე ხდება ბეტა-კატენინის ბირთვში ტრანსლოკაცია, სადაც შესაძლებელია იგი დაუკავშირდეს T-უჯრედულ ფაქტორებს ტრანსკრიპციულად აქტიური კომპლექსის შექმნით, რაც იწვევს შემდგომი სამიზნე გენების აქტივაციას [30]. რამდენიმე კვლევით შეწავლილი იქნა  $\beta$ -კატენინის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია ენდომეტრიულ ჰიპერპლაზიასა და ენდომეტრიულ კარცინომაში, რომელთაც აჩვენებს, რომ  $\beta$ -კატენინის ბირთვში დაგროვება წარმოადგენს ენდომეტრიული ადენოკარცინომის დამახასიათებელ ნიშანს. ასევე ნაჩვენებია ძლიერი ბირთვული პოზიტიურობა  $\beta$ -კატენინზე ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიაში, განსხვავებით ენდომეტრიუმისგან [31].

E-კადჰერინი ტრანსმემბრანული ეპითელური ადჰეზიის ცილაა. იგი შეიცავს ციტოპლაზმურ დომენს, რომელიც ერთმანეთთან აკავშირებს ციტოჩონჩხის აქტინის მოლეკულებს ციტოპლაზმურ პროტეინებთან კომპლექსის შექმნის გზით [32]. რამდენიმე ინ ვიტრო კვლევით ნაჩვენებია E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პროცესში და ასევე E-კადჰერინის და  $\beta$ -კატენინის პათოლოგიური ექსპრესია აღწერილია ინვაზიის და მეტასტაზირების უნარის მქონე ეპითელურ უჯრედებში [32]. ასევე ნაჩვენებია E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება ენდომეტრიულ კარცინომაში, შედარებით ატიპურ ჰიპერპლაზიებთან ასევე ერთი კვლევით ნაჩვენებია საპირისპირო შედეგები [33]. ამიტომ ეს მარკერიც საჭიროებს დამატებით შესწავლას.

უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილი, იგივე აპოპტოზი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ენდომეტრიუმში, ციკლური ცვლილებების დროს, კერძოდ ენდომეტრიუმის ჩამოშლის და აღდგენის პროცესში მენსტრუაციის დროს. Bcl-2 გენი წარმოადგენს პროტოონკოგენების ნაწილს, რომლებიც ხელს უწყობენ უჯრედის სიცოცხლის გახანგრძლივებას აპოპტოზური პროცესის ნეგატიური რეგულაციის გზით. ამის საპირისპიროდ Bcl-2-თან ასოცირებული X ცილა (BAX) წარმოადგენს აპოპტოზის მაპროვოცირებელ ფაქტორს ცილების იგივე ოჯახიდან. სავარაუდოდ Bcl-2 და BAX ქმნის ჰეტეროდიმერულ კომპლექსს ინ ვივო და უჯრედებში მათი დონის შეფარდება წარმოადგენს აპოპტოზის მარეგულირებელ მნიშვნელოვან ფაქტორს, კერძოდ შეფარდების მაღალი მაჩვენებელი ხელს უწყობს აპოპტოზისადმი რეზისტენტობის განვითარებას [34]. BAX ცილის ექსპრესია ხდება მენსტრუალური ციკლის განმავლობაში, მაგრამ Bcl-2 სავარაუდოდ რეგულირდება ესტროგენით და მისი რაოდენობა იმატებს პროლიფერაციულ ფაზაში, სანამ მიაღწევს პლატოს სეკრეტორულ და მენსტრუალურ ფაზებში [35]. მრავალი ავტორის მიერ შესწავლილი იქნა Bcl-2 და BAX ცილების ექსპრესია ჰიპერპლაზიურ ენდომეტრიუმსა და ენდომეტრიულ ადენოკარცინომაში. ჩვენს მიერ მოძიებული რამოდენიმე კვლევის მონაცემებით Bcl-2 ხასიათდება ექსპრესიის შემცირებით ჰიპერპლაზიებსა და ენდომეტრიულ კარცინომაში (ყველაზე დაბალი ექსპრესია), ნორმალურ ენდომეტრიუმთან შედარებით (ყველაზე მაღალი ექსპრესია). ამას გარდა, ბოგიერთი კვლევით ნაჩვენებია Bcl-2-ის უფრო მაღალი ექსპრესია არა-ატიპურ ჰიპერპლაზიებში, შედარებით ატიპურ ჰიპერპლაზიებთან [36]. BAX მარკერის შემთხვევაში მონაცემები ურთიერთწინააღმდეგობრივია.

საერთო ჯამში, როგორც მიმდინარე მიმოხილვიდან იკვეთება, არსებობს მრავალი სხვადასხვა კანდიდატი მარკერი, რომლებიც შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების პროგრესიის განმსაზღვრელ პროგნოზულ მარკერად. ეს მარკერებია სასქესო სტეროიდული ჰორმონების

რეცეპტორები, უჯრედის დაზიანებაზე პასუხსა და აპოპტოზში მონაწილე ცილები, ასევე ეპითელიურ მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მარკერები. თუმცა სადღეისოდ, მონაცემები აღნიშნული მარკერების შესახებ საკმაოდ მწირია და საჭიროებს დამატებით კვლევებს ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის პროგრესიასა და პროგნოზის განსაზღვრასთან მიმართებაში.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. R. L. Siegel and K. D. Miller, "Cancer Statistics , 2020," vol. 70, no. 1, pp. 7–30, 2020.
2. A. Raffone *et al.*, "Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 299, no. 5, pp. 1233–1242, May 2019.
3. M. H. Vetter *et al.*, "Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 222, no. 1, pp. 60.e1-60.e7, Jan. 2020.
4. S. E. Kane and J. L. Hecht, "Endometrial intraepithelial neoplasia terminology in practice: 4-year experience at a single institution.," *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.*, vol. 31, no. 2, pp. 160–165, Mar. 2012.
5. M. A. Clarke *et al.*, "Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 223, no. 4, pp. 549.e1-549.e13, Oct. 2020.
6. K. Sobczuk and A. Sobczuk, "New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications," *Prz. Menopauzalny*, vol. 16, no. 3, pp. 107–111, 2017.
7. K. Sobczuk and A. Sobczuk, "New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications," *Prz. menopauzalny = Menopause Rev.*, vol. 16, no. 3, pp. 107–111, Sep. 2017.
8. A. Travaglino *et al.*, "Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer : WHO versus EIN criteria," pp. 676–687, 2019.
9. M. Karlikova, O. Topolcan, O. T. J. Wolfe, V. Barak, and T. Zima, "Optimal Use of Biomarkers in Oncology.," *BioMed research international*, vol. 2015. p. 423159, 2015.
10. N. Fuentes and P. Silveyra, "Estrogen receptor signaling mechanisms.," *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, vol. 116, pp. 135–170, 2019.
11. S. L. Young, "Oestrogen and progesterone action on endometrium : a translational approach to understanding endometrial receptivity," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 27, no. 5, pp. 497–505, 2013.
12. A. C. Rodriguez, Z. Blanchard, K. A. Maurer, and J. Gertz, "Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions," *Horm. Cancer*, vol. 10, no. 2, pp. 51–63, 2019.
13. K. Hu, G. Zhong, and F. He, "Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma.," *Int. J. Gynecol. cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.*, vol. 15, no. 3, pp. 537–541, 2005.
14. Swasti, "Estrogen and Progesterone Receptors in Endometrial Cancer: Where Are We Today?," *Gynecol. Obstet.*, vol. 8, no. 2, pp. 9–10, 2018.
15. S. L. Grimm, S. M. Hartig, and D. P. Edwards, "Progesterone Receptor Signaling Mechanisms.," *J. Mol. Biol.*, vol. 428, no. 19, pp. 3831–3849, Sep. 2016.
16. M. Shah, S. R. Jain, G. Oprea, and S. Shafi, "Prognostic significance of hormone receptor (ER/PR) status in endometrial carcinoma in black women: Implications with lymph node metastasis.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 38, no. 15\_suppl, pp. e18099–e18099, May 2020.
17. V. Chandra, J. J. Kim, D. M. Benbrook, A. Dwivedi, and R. Rai, "Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia," *J. Gynecol. Oncol.*, vol. 27, no. 1, pp. e8–e8, Jan. 2016.

18. R. Mizuno, K. Kawada, and Y. Sakai, "Prostaglandin E2/EP Signaling in the Tumor Microenvironment of Colorectal Cancer.," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 24, Dec. 2019.
19. C. C. Faloppa *et al.*, "NF- $\kappa$ B and COX-2 expression in nonmalignant endometrial lesions and cancer.," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 141, no. 2, pp. 196–203, Feb. 2014.
20. P. A. Sanderson, H. O. D. Critchley, A. R. W. Williams, M. J. Arends, and P. T. K. Saunders, "New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 23, no. 2, pp. 232–254, Mar. 2017.
21. C.-Y. Chen, J. Chen, L. He, and B. L. Stiles, "PTEN: Tumor Suppressor and Metabolic Regulator.," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 9, p. 338, 2018.
22. A. Raffone *et al.*, "Loss of PTEN expression as diagnostic marker of endometrial precancer : A systematic review and meta - analysis," no. July 2018, pp. 275–286, 2019.
23. G. L. Mutter, M. C. Lin, J. T. Fitzgerald, J. B. Kum, and C. Eng, "Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 6, pp. 2334–2338, Jun. 2000.
24. Y. Xiong, Y. Y. Xiong, and Y. F. Zhou, "Expression and significance of beta-catenin, Glut-1 and PTEN in proliferative endometrium, endometrial intraepithelial neoplasia and endometrioid adenocarcinoma.," *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, vol. 31, no. 2, pp. 160–164, 2010.
25. T. Cirpan, M. C. Terek, L. Mgoyi, O. Zekioglu, O. Iscan, and A. Ozsaran, "Immunohistochemical evaluation of PTEN protein in patients with endometrial intraepithelial neoplasia compared to endometrial adenocarcinoma and proliferative phase endometrium.," *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, vol. 27, no. 4, pp. 389–392, 2006.
26. A. Travaglino *et al.*, "PTEN immunohistochemistry in endometrial hyperplasia: which are the optimal criteria for the diagnosis of precancer?," *APMIS*, vol. 127, no. 4, pp. 161–169, Apr. 2019.
27. F. Mantovani, L. Collavin, and G. Del Sal, "Mutant p53 as a guardian of the cancer cell," *Cell Death Differ.*, vol. 26, no. 2, pp. 199–212, 2019.
28. A. Yemelyanova *et al.*, "Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: An immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis," *Mod. Pathol.*, 2011.
29. L. A. van Werkhoven, J. A. van der Zande, M. Z. Dorman, K. Schelfout, P. C. Ewing-Graham, and H. C. van Doorn, "P53 Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) in minimally invasive endometrial biopsies, preliminary results of a prospective observational study," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 29, no. Suppl 4, p. A87 LP-A89, Nov. 2019.
30. Y. Jung and J. Park, "Wnt signaling in cancer : therapeutic targeting of Wnt signaling beyond  $\beta$  -catenin and the destruction complex," *Exp. Mol. Med.*, pp. 183–191, 2020.
31. A. Travaglino *et al.*, "Immunohistochemical Nuclear Expression of  $\beta$ -Catenin as a Surrogate of CTNNB1 Exon 3 Mutation in Endometrial Cancer," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 151, no. 5, pp. 529–538, Apr. 2019.
32. T.-Y. Na, L. Schecterson, A. M. Mendonsa, and B. M. Gumbiner, "The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 117, no. 11, pp. 5931–5937, Mar. 2020.
33. I. González-Rodilla *et al.*, "The E-Cadherin expression vs. tumor cell proliferation paradox in endometrial cancer.," *Anticancer Res.*, vol. 33, no. 11, pp. 5091–5095, Nov. 2013.
34. J. Kale, E. J. Osterlund, and D. W. Andrews, "BCL-2 family proteins : changing partners in the dance towards death," *Nat. Publ. Gr.*, vol. 25, no. 1, pp. 65–80, 2017.
35. S. O. Hong *et al.*, "BCL-2 and BAX Expression in Normal Human Endometrium.," *Clin Exp Reprod Med*, vol. 27, no. 3, pp. 245–251, Sep. 2000.
36. M. Laban, E. A.-S. Ibrahim, W. Agur, and A. M. B. Elddin Ahmed, "Bcl-2 may play a role in the progression of endometrial hyperplasia and early carcinogenesis, but not linked to further tumorigenesis(☆).," *J. Microsc. Ultrastruct.*, vol. 3, no. 1, pp. 19–24, 2015.



*ТАМАР ГОДУАДЗЕ, ГЕОРГИЙ ТЕВДОРАШВИЛИ, ГЕОРГИЙ БУРКАДЗЕ*  
**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ  
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ЭНДОМЕТРИЯ (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

**РЕЗЮМЕ**

Эндометриодная карцинома это самая частая, злокачественная гинекологическая опухоль, которая в большинстве случаях развивается вследствие злокачественной прогрессии интраэпителиальной неоплазии эндометрия. На сегодняшний день не существуют маркеры, с помощью которых будет возможно предварительно оценить риск злокачественной прогрессии интраэпителиальных неоплазий эндометрия и этот вопрос уже давно изучается. Разные исследования показывают, что маркерами злокачественной прогрессии интраэпителиальных неоплазий эндометрия, можно использовать рецепторы половых гормонов, белки, отвечающие на повреждение ДНК и участвующие в апоптозе, маркеры эпителиально-мезенхимальной трансформации. Большинство опубликованных исследований про данные маркеры содержат противоречивые данные, что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований. В данном обзоре подведены итоги исследований, имеющихся на сегодняшний день, про прогностическую роль данных маркеров в прогрессии интраэпителиальных неоплазий эндометрия.

*თამარ გოდუაძე, გიორგი თევდორაშვილი, გიორგი ბურკაძე*  
**ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიების მოლეკულური მახასიათებლები და  
პროგნოზული მარკერები (კრიტიკული მიმოხილვა)**  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

**რეზიუმე**

ენდომეტრიული კარცინომა წარმოადგენს ყველაზე ხშირ ავთვისებიან გინეკოლოგიურ სიმსივნეს, რომელიც შემთხვევათა დიდ ნაწილში ვითარდება ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის ავთვისებიანი პროგრესიის შედეგად. სადღეისოდ არ არსებობს პროგნოზული მარკერები, რომელთა საშუალებითაც წინასწარ იქნება შესაძლებელი ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის ავთვისებიანი პროგრესიის რისკის შეფასება და აღნიშნული წარმოადგენს დიდი ხნის კვლევის საგანს. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ენდომეტრიული ინტრაეპითელიური ნეოპლაზიის პროგრესიის მარკერებად შესაძლებელია გამოყენებული იქნას სასქესო ჰორმონების რეცეპტორების, დნმ-ის დაზიანებაზე მოპასუხე და აპოპტოზში მონაწილე ცილები და ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მარკერები. თუმცა, აღნიშნული მარკერების შესახებ გამოქვეყნებული კვლევების უმეტესობა შეიცავს ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემებს. რაც მიუთითებს, რომ საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება. წინამდებარე მიმოხილვაში შეჯამებულია დღესდღეობით არსებული კვლევები აღნიშნული მარკერების პროგნოზული როლის შესახებ ენდომეტრიუმის ინტრაეპითელიურ ნეოპლაზიაში.

