

ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანი გარსის ანთებითი ცვლილებებისა და ჰორმონული ექსპრესიის თავისებურებების პრობლემური საკითხები დისპლაზია-კარცინომის განვითარებაში

თამა ყველიაშვილი¹, გიორგი დიდავა², შოთა კეპულაძე³, გიორგიბურკაძე;

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

ნაღვლის ბუშტის კარცინომა წარმოადგენს ბილიარული ტრაქტის ყველაზე ხშირ სიმსივნეს. იგი შედარებით იშვიათად გვხვდება დასავლეთის ქვეყნებში. თუმცა, ფართოდაა გავრცელებული დედამიწის სხვადასხვა რეგიონებში, განსაკუთრებით კი განვითარებად ქვეყნებში. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის მკურნალობის ყველაზე ეფექტური მეთოდია რადიკალური ქოლექციტექტომია. თუმცა, სამწუხაროდ პაციენტთა მხოლოდ 10-30% ექვემდებარება აღნიშნულ მკურნალობის მეთოდს, შემთხვევათა 70-90%-ის შორსწასულ სტადიაზე დიაგნოსტიკის გამო. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარება დაკავშირებულია სხვადასხვა გარემო და გენეტიკურ ფაქტორებთან. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარება ასოცირდება ქრონიკული ანთების არსებობასთან და/ან სპეციფიკური ქიმიური ნივთიერებების, მძიმე მეტალების და საკვები ფაქტორების ზემოქმედებასთან. ზუსტი მექანიზმი, თუ როგორ ხდება ქოლელითიაზის ფონზე ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარება, ჯერ-ჯერობით ბოლომდე ნათელი არაა. ნაღვლის ბუშტის ანთებითი დაზიანებების დროს, ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმის პროლიფერაციული ინდექსის ცვლილებები ჯერ-ჯერობით შესწავლილი არაა. გარდა პროლიფერაციული მარკერებისა, ასევე ნაჩვენებია, რომ მრავალი სიმსივნის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედის აპოპტოზური აქტივობის შემცირება. თუმცა ნაღვლის ბუშტის კარცინომების აპოპტოზური აქტივობის შესახებ ლიტერატურული მონაცემები არასრული და ურთიერთწინააღმდეგობრივია.

საკვანძო სიტყვები: ნაღვლის ბუშტის კარცინომა ჰორმონული რეცეპტორები; პროლიფერაციულ-აპოპტოზური მარკერები;

ნაღვლის ბუშტის კარცინომა წარმოადგენს ბილიარული ტრაქტის ყველაზე ხშირ სიმსივნეს. იგი შედარებით იშვიათად გვხვდება დასავლეთის ქვეყნებში. თუმცა, ფართოდაა გავრცელებული დედამიწის სხვადასხვა რეგიონებში, განსაკუთრებით კი განვითარებად ქვეყნებში. მსოფლიოს მასშტაბით 100 000 მოსახლეზე ნაღვლის ბუშტის კარცინომის ინციდენტობა შეადგენს 2,3%-ს, ხოლო საქართველოს მასშტაბით კი 1,3%-ს. ნაღვლის ბუშტის კარცინომა დასაწყის ეტაპზე უსიმპტომოდ მიმდინარეობს რაც ართულებს მის გამოვლენას და მკურნალობას[1].

ნაღვლის ბუშტის კარცინომის მკურნალობის ყველაზე ეფექტური მეთოდია რადიკალური ქოლესისტექტომია. თუმცა, სამწუხაროდ პაციენტთა მხოლოდ 10-30% ექვემდებარება აღნიშნულ მკურნალობის მეთოდს, შემთხვევათა 70-90%-ის შორსწასულ სტადიაზე დიაგნოსტიკის გამო. აღნიშნული შემთხვევები ძირითადად ექვემდებარებიან არაქირურგიული მკურნალობის მეთოდებს[2][3]. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის არაქირურგიული მკურნალობის მეთოდებიდან ყველაზე ხშირად გამოიყენება ქიმიოთერაპია და სხივური თერაპია[4][5]. თუმცა, აღნიშნული მკურნალობის მეთოდები არაოპტიმალურია, რადგან იგი დაკავშირებულია სისტემურ ტოქსიურობასთან, სამკურნალო აგენტის არასაკმარის მოქმედებასთან და მკურნალობისადმი რეზისტენტობის განვითარებასთან[6]. აქედან გამომდინარე, დღეს-დღეობით მრავალი კვლევა მიმდინარეობს, რომელიც მიზნად ისახავს ნაღვლის ბუშტის კარცინომის ახალი მკურნალობის მეთოდების გამოვლენას. რის გამოც, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პათოგენეზის შესწავლას და მისი პროგრესის პოტენციური ბიომარკერების გამოვლენას.

ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარება დაკავშირებულია სხვადასხვა გარემო და გენეტიკურ ფაქტორებთან. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარება ასოცირდება ქრონიკული ანთების არსებობასთან და/ან სპეციფიკური ქიმიური ნივთიერებების, მძიმე მეტალების და საკვები ფაქტორების ზემოქმედებასთან. ასევე ნაჩვენებია, რომ ნაღვლის ბუშტის კარცინომა განსაკუთრებით მაღალი სიხშირით გვხვდება ქალებში, ძირითადად განვითარებად ქვეყნებში, რაც მიუთითებს, რომ გარკვეული გეოგრაფიული ფაქტორები, ასევე ჰორმონული ფაქტორები და ქოლესტერინი გავლენას ახდენს ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარებაზე. გარკვეულწილად, ესტროგენი იწვევს ნაღვლის ქოლესტეროლით გაჯერებას და შესაბამისად მონაწილეობს ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პათოგენეზში[7]. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების მთავარ რისკ ფაქტორს წარმოადგენს ნაღველკენჭოვანი დაავადება, რომელიც თავის მხრივ იწვევს ქრონიკული ანთებითი პროცესის განვითარებას[8]. ქრონიკული ანთებითი პროცესი კი განპირობებულია უჯრედთა სიკვდილისა და ეპითელიუმის რეპარაციის უწყვეტი ციკლით[9]. ნაღველკენჭოვან დაავადებასა და ნაღვლის ბუშტის კარცინომას შორის კავშირი დადგენილია მრავალი კოჰორტული კვლევიტით[10]. კერძოდ ნაჩვენებია, რომ ნაღველკენჭოვანი დაავადების მქონე პაციენტები ხასიათდებიან ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების 21%-დან 57%-მდე უფრო მაღალი სიხშირით, ვიდრე ნაღველკენჭოვანი დაავადების არმქონე პირები. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის სხვა რისკ ფაქტორები, როგორებიცაა ასაკი, მდედრობითი სქესი, შვილოსნობის სტატუსი და

ეთნიკურობა ასევე წარმოადგენს ფაქტორებს, რომლებიც ხელს უწყობენ ნაღველკენჭოვანი დაავადების განვითარებას[11].

გენომის სექვენირების ტექნოლოგიით გამოვლენილია გენეტიკური აბერაციები, რომლებიც პოტენციურ სამიზენს წარმოადგენენ ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების პროცესში. კერძოდ, უფრო და უფრო მნიშვნელოვანი ხდება იმუნომოდულატორული თერაპიული მიდგომა, რომელიც მიზნად ისახავს უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილის პროტეინსა (PD-1) და პროგრამირებული სიკვდილის ლიგანდს (PD-L1) შორის ურთიერთქმედების გამოვლენას. PD-L1-აბერანტული ექსპრესია საშუალებას აძლევს სიმსივნურ უჯრედებს, რომ თავი დააღწიონ მასპინძლის იმუნურ სისტემას და გააგრძელონ პროლიფერაცია. შესაბამისად, PD-L1-ის გაზრდილ ექსპრესიას უარყოფითი გავლენა აქვს ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პროგნოზულ გამოსავალზე [12].

ნაღვლის ბუშტში არჩევენ ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ორ ძირითად გზას: 1) მეტაპლაზია-დისპლაზია-კარცინომა თანმიმდევრობას და 2) ადენომა-კარცინომა თანმიმდევრობას. ნაღველკენჭოვან დაავადებასთან დაკავშირებული კარცინოგენეზი ძირითადად ვითარდება პირველი გზით.

ეპითელიუმის მეტაპლაზია განისაზღვრება როგორც ერთი ტიპის დიფერენცირებული უჯრედის/ქსოვილის მეორე ტიპით ჩანაცვლება. იგი ხშირად აღინიშნება ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმში, ნაღველკენჭოვანი დაავადებების დროს და ასოცირდება ქსოვილის დაზიანებასა და ანთების განვითარებასთან. გარდა ამისა, მეტაპლაზიისა და ანთების ხარისხი იზრდება ნაღვლის კენჭების ზომის პროპორციულად[13]. თუმცა, ზუსტი მექანიზმი, თუ როგორ ხდება ქოლელითიაზის ფონზე ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარება, ჯერ-ჯერობით ბოლომდე ნათელი არაა. ნაჩვენებია, რომ ქოლელითიაზის მქონე პაციენტების 83%-ში ვითარდება ეპითელიუმის ჰიპერპლაზია, 13,5%-ში ატიპური ჰიპერპლაზია და 3,5%-ში კარცინომა in situ[11].

დღესდღეობით ნაღვლის ბუშტის კარცინომა უფრო ხშირად დიაგნოსტირდება, რაც სავარაუდოდ განპირობებულია ლაპარასკოპიული ქოლეცისტექტომიის ფართო გამოყენებასთან. სწორი დიაგნოზის დასმისა და დიფერენციალური დიაგნოსტიკისთვის აუცილებელია ბილიარული ტრაქტის ნეოპლაზიების მორფოლოგიური მახასიათებლების გაგება. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პათოგენეზი მეტაპლაზიიდან დისპლაზიამდე და შემდეგ კარცინომამდე სიმსივნის პროგრესიის შედეგია [14].

გასული ათწლეულის განმავლობაში მნიშვნელოვნად განვითარდა ნაღვლის ბუშტისა და სანაღვლე გზების სიმსივნური დაზიანების პრეკურსორების კლასიფიკაცია. შესწავლილილია ორი ძირითადი ტიპი: არასიმსივნური (“ბრტყელი”) დისპლაზია, რომელიც ასევე მოიხსენიება, როგორც ბილიარული ინტრაეპითელიური ნეოპლაზია და პოლიპოიდურ-პაპილური პრეინვაზიური ნეოპლაზიები (სიმსივნური ინტრაეპითელიური ნეოპლაზია). არასიმსივნური დისპლაზია ძირითადად გხვდება დაბალი ხარისხით. მაღალი ხარისხის დისპლაზია, ანუ კარცინომა In situ, მარტივად ექვემდებარება მკურნალობას, იშვიათად

ახასიათებს რეციდივი და მეტასტაზების წარმოქმნა. პოლიპოიდურ-ჰაპილარული ნეოპლაზიები იყოფიან ინვაზიურ და არაინვაზიურ ჯგუფებად. არაინვაზიური ნეოპლაზიები ძირითადად განკურნებადია, იშვიათად ახასიათებს რეციდივი და მეტასტაზების წარმოქმნა. ინვაზიური ნეოპლაზიებისგან წარმოქმნილ კარცინომას კი ახასიათებს ნაკლებად აგრესიული ქცევა, ვიდრე ჩვეულებრივ ინვაზიურ კარცინომას [15].

მეტაპლაზია, როგორც წესი, დაკავშირებულია ანთეზასა და ქრონიკულ დაზიანებასთან. სანადვლე გზებში გვხვდება მეტაპლაზიის ორი ძირითადი ტიპი: გასტრული და ინტენსტივული. გასტრული მეტაპლაზია ყველაზე გავრცელებული ტიპია და გვხვდება ქოლეცისტიტისა და ქოლელითიაზის გამო რეზეცირებული ნადვლის ბუშტის თითქმის 50%-ში. ინტენსტივული მეტაპლაზია გვხვდება შემთხვევათა 30%-ში და მისი ინციდენტობა იზრდება ასაკის მატებასა და ნადველ-კენჭოვანი დაავადების ხანგრძლივობასთან ერთად. მორფოლოგიურად მეტაპლაზიური უჯრედები ავლენს ფსევდოსტრატიფიკაციასა და ზომიერ ბირთვულ ატიპიას. გარდა ამისა, შესაძლოა, ბილიარულ ტრაქტში გამოვლინდეს ბრტყელუჯრედოვანი მეტაპლაზია, რაც შემდგომში იწვევს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარებას.

ბილიარული ტრაქტის დისპლაზია მიიჩნევა, როგორც პრეინვაზიური მდგომარეობა და აღინიშნება ინვაზიური კარცინომის მქონე პაციენტების 40-60%-ში, სკლეროზული ქოლანგიტის მქონე პაციენტების 30%-ში და ინციდენტურად ქოლეცისტექტომიის ნიმუშების 1-3.5%-ში. დისპლაზია მაკროსკოპულად ვლინდება გრანულური შესახედაობითა და კედლის გასქელებით, ხოლო მიკროსკოპულად ახასიათებს კუბური, ან ცილინდრული ეპითელიუმის ატიპური პროლიფერაცია, პოლარობის დაკარგვა და ფსევდოსტრატიფიკაცია. ნადვლის ბუშტის დისპლაზია იყოფა ორ კატეგორიად: დაბალი და მაღალი ხარისხის დისპლაზია. მაღალი ხარისხის დისპლაზია ხასიათდება ბირთვის ჰიპერქრომიით, მიტოზებითა და უჯრედთა პოლარობის დაკარგვით, რითაც ჰისტოლოგიურად ემსგავსება კარცინომა in situ-ს [14].

ნადვლის ბუშტის ინვაზიური კარცინომის 80%-ზე მეტი ვითარდება კარცინომა In situ-სა და დისპლაზიის კერებში. ნადვლის ბუშტის ადენომების დაბალი ინციდენტობა (ქოლეცისტექტომიების 0.14%) და მიმდებარე ლორწოვან გარსში ადენომატოზური ცვლილებების მქონე უბნების არსებობა კარცინომების 3%-ზე ნაკლებში, მიუთითებს ამ კანცეროგენული გზის შეზღუდულ მნიშვნელობაზე. ეპითელიური დისპლაზია, რომელიც არ არის დაკავშირებული ნადვლის ბუშტის კარცინომასთან, აღინიშნება სიმპტომური ლითიაზის გამო ჩატარებული ქოლეცისტექტომიების 1%-ში. მეტაპლაზია, დისპლაზია და კარცინომა In situ სიმსივნის მიმდებარე ლორწოვანში გვხვდება შემდეგი თანაფარდობით 66%, 81.3%, 69%. დასკვნის სახით შესაძლოა ითქვას, რომ მორფოლოგიური თვალსაზრისით, ნადვლის ბუშტის კარცინომის პათოგენეზის ყველაზე სარწმუნო გზაა დაზიანების პროგრესია დისპლაზიიდან კარცინომამდე [16].

კლინიკურ მონაცემებთან ჰისტოლოგიური კავშირის დასადგენად ჩატარდა კვლევა და შეფასდა 1689 პაციენტის ნაღვლის ბუშტი, რომელთაც ჩატარდათ ლაპარასკოპიული ქოლეცისტექტომია ქოლეცისტოლითიაზის გამო. შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ანთებითი დაზიანება უფრო ხშირი იყო მამაკაცებში, ხოლო დისპლაზია და სიმსივნე აღმოჩენილ იქნა მხოლოდ მდედრობითი სქესის პაციენტებში. ქოლესტეროზის, ადენომიომატოზისა და განგრენის სიხშირე უფრო მაღალი აღმოჩნდა ხანდაზმულ პაციენტებში. საშუალო ასაკის პაციენტებში დაფიქსირდა პილორული მეტაპლაზიის, ინტენსიური მეტაპლაზიის, დისპლაზიისა და შემდეგ სიმსივნის პროგრესული ზრდა. ნაღვლის ბუშტის ჰისტოლოგიური ცვლილებები ასევე დაფიქსირდა უსიმპტომო პაციენტებშიც. ამ კვლევის შედეგებით სავარაუდოა, რომ არსებობდეს კავშირი ნაღვლის ბუშტის ჰისტოლოგიურ ცვლილებებსა და სიმსივნის განვითარებას შორის [17].

არაერთმა კვლევამ გამოავლინა მოლეკულური და გენეტიკური დეფექტების როლი ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარებაში. ჩვეულებრივ, კანცეროგენები გამოწვეულია გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებებით, რაც განაპირობებს ონკოგენების აქტივაციასა და სიმსივნის სუპრესორი გენების ინაქტივაციას. სიმსივნის სუპრესორი გენი მოქმედებს, როგორც უჯრედული ციკლის გამშვები მექანიზმი და შესაბამისად, შეუძლია გამოიწვიოს ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია [18].

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ანთებითი პროცესის შედეგად შესაძლებელია მოხდეს სიმსივნის სუპრესორი გენის, *TP53*-ის ცვლილებები, რაც სავარაუდოდ განპირობებულია უჯრედთა გაძლიერებული სიკვდილითა და ახალი ურჯედების წარმოქმნით ასევე ოქსიდაციური სტრესით, თუმცა *TP53*-ის ცვლილებების ზუსტი მექანიზმი ანთების დროს უცნობია. ასევე ნაჩვენებია, რომ სხვა მრავალი სიმსივნის მსგავსად, ნაღვლის ბუშტის კარცინომის დამახასიათებელი ძირითადი მოლეკულური ცვლილებაა *TP53*-ის ინაქტივაცია, დელეციის ან სხვა სახის მუტაციების გზით. *TP53*-ის მუტაცია ასევე აღინიშნება ქრონიკული ქოლეცისტიტის დროს, ნაღვლის ბუშტის ჰისტოლოგიურად ნორმალური შესახედაობის ეპითელიუმშიც და მისი სიხშირე მნიშვნელოვნად იზრდება დისპლაზიის და კარცინომის დროს [19]. ნაღვლის ბუშტისა და ექსტრაჰეპატური სანაღვლე გზების კარცინომის უმეტესი ნაწილი იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით აექსპრესიებს *TP53*-ს, თუმცა ექსპრესიის ხარისხის სხვადასხვაობა მიუთითებს მათ განსხვავებულ ეტიოლოგიასა და პათოგენეზურ მექანიზმზე [20].

გარდა ამისა, არსებობს კვლევები იმის შესახებ, რომ **ონკოგენი ბეტა-კატენინი** მონაწილეობს ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პათოგენეზში. ბეტა-კატენინი წარმოადგენს უჯრედის ადჰეზიური სისტემის ძირითად რეგულატორს. მისი ბირთვული ექსპრესია მნიშვნელოვნად მაღალია ნაღვლის ბუშტის კარცინომის შემთხვევაში და კორელაციაშია სიმსივნის ხარისხსა და ინვაზიის სიღრმესთან [21].

სხვადასხვა კვლევებით ასევე ნაჩვენებია *Ki67*-ის გაზრდილი ექსპრესიის ასოციაცია ნაღვლის ბუშტის კარცინომასთან. *Ki67* წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციულ მარკერს,

რომელიც ექსპრესირებს უჯრედის ციკლის ყველა ფაზაში G0 ფაზის გარდა. მთელი რიგი კვლევები მიუთითებს, რომ აღნიშნული მარკერის ექსპრესია მნიშვნელოვნად არის მომატებული სხვადასხვა ორგანოთა სიმსივნეებში და ძირითადად შეჭიდულია სიმსივნის ავთვისებიანობის პოტენციალთან [22]. Ojha და კოლეგების მიერ შესწავლილი იქნა Ki67-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია ნაღვლის ბუშტის კარცინომებში. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ Ki67-ზე პოზიტიურობა აღინიშნება ნაღვლის ბუშტის კარცინომების 88,64%-ში და მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება დაზიანების ავთვისებიანობის ხარისხის ზრდასთან ერთად. რაც შეეხება ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პრეკურსორ დაზიანებას, როგორცაა ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმის დისპლაზია. Halder და კოლეგების მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ Ki67-ის ექსპრესია ასევე იმატებს დისპლაზიურ დაზიანებებში, ნაღვლის ბუშტის ნორმალურ ეპითელიუმთან შედარებით და მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება სიმსივნურ დაზიანებებში [23]. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობის მომატება დისპლაზიის ადრეულ ეტაპზე, შესაძლებელია წარმოადგენდეს დისპლაზიის კარცინომად პროგრესიის რისკ ფაქტორს. თუმცა, ამ მოსაზრების დასამტკიცებლად საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება. ნაღვლის ბუშტის ანთებითი დაზიანებების დროს, ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმის პროლიფერაციული ინდექსის ცვლილებები ჯერ-ჯერობით შესწავლილი არაა.

გარდა პროლიფერაციული მარკერებისა, ასევე ნაჩვენებია, რომ მრავალი სიმსივნის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედის აპოპტოზური აქტივობის შემცირება. თუმცა ნაღვლის ბუშტის კარცინომების აპოპტოზური აქტივობის შესახებ ლიტერატურული მონაცემები არასრული და ურთიერთწინააღმდეგობრივია. მაგალითად, ერთ-ერთი კვლევის მონაცემებით, ნაღვლის ბუშტის კარცინომების მხოლოდ 8%-ში ვლინდება აპოპტოზური ცილის, Bcl2-ის ექსპრესია, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ნაღვლის ბუშტის კარცინომების დიდ ნაწილში ადგილი აქვს აპოპტოზური აქტივობის დაკარგვას. მაშინ როდესაც, სხვა კვლევების მონაცემებით კი Bcl2-ის ექსპრესია ვლინდება ნაღვლის ბუშტის კარცინომების 34%-ში [24]. რაც შეეხება ნაღვლის ბუშტის ქრონიკულ ანთებას და დისპლაზიას მონაცემები Bcl2-ის ექსპრესიის შესახებ ცნობილი არაა.

კარცინომებრიონული ანტიგენი (CEA) წარმოადგენს ერთმანეთთან დაკავშირებული გლიკოპროტეინების ერთობლიობას, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედების ადჰეზიაში. ჩვეულებრივ წარმოიქმნება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ქსოვილებში ნაყოფის განვითარების დროს და მისი წარმოქმნა წყდება დაბადებამდე. CEA არის კოლორექტული კარცინომის ძირითადი მარკერი, თუმცა, არსებობს რამდენიმე კვლევა მისი ნაღვლის ბუშტის კარცინომაში ექსპრესიის შესახებ. ნაღვლის ბუშტის კეთილთვისებიანი პათოლოგიების დროს CEA-ს ექსპრესია არ აღინიშნება, ან გვხვდება აპიკალურად, ხოლო პირველადი კარცინომების უმეტესობაში ფოკალურად ან დიფუზურად [25].

სავარაუდოა, რომ არსებობს კავშირი ნაღვლის ბუშტის კარცინომის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მარკერების ექსპრესიისა და საშუალო გადარჩენის მაჩვენებელს შორის. კვლევებით დადასტურებულია, რომ P53 და CEA მარკერების მაღალი ხარისხის

ექსპრესია დაკავშირებულია ცუდ კლინიკურ გამოსავალთან. ასევე სავარაუდოა, რომ ამ მარკერების ექსპრესიის ეტაპობრივი ზრდა, შესაძლოა, ასახავდეს დაავადების პროგრესირებას In situ-დან ინვაზიურ მდგომარეობამდე. თუმცა, კვლევების სიმწირის გამო დღესდღეობით მათი გამოყენება დამოუკიდებელ პროგნოზულ მარკერად არ ხდება.

ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიული ცვლილებები დაკავშირებულია ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პროგრესირებასა და მეტასტაზების წარმოქმნასთან. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის შემთხვევაში დაფიქსირდა ICAM-1, CEA და CD44v6 მარკერების გაზრდილი ექსპრესია CD99-ის დაქვეითებულ ექსპრესიასთან ერთად. ადენომის შემთხვევაში კი CD44v6 და CD56 მარკერების აბერანტული და E-კადჰერინის დაქვეითებული ექსპრესია. ნაღვლის ბუშტის დაბალი ხარისხის დისპლაზიისთვის დამახასიათებელია ალფა, ბეტა და გამა კატენინების დაქვეითებული ექსპრესია, თუმცა, ამ ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესია არ იცვლება მეტასტაზის დროს. ასევე მნიშვნელოვანია, რომ ICAM-1, CD99, CD56 და E-კადჰერინის ექსპრესია კორელაციაშია კლინიკურ სტადიასა და ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების წარმოქმნასთან [26].

არსებობს მოსაზრება, რომ **სასქესო ჰორმონები** და კერძოდ ესტროგენი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარებაში. ეს მოსაზრება მომდინარეობს იმ ფაქტიდან, რომ ნაღვლის ბუშტის კარცინომა გაცილებით უფრო ხშირია ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით. Saranga და კოლეგების მონაცემებით, ნაჩვენებია, რომ ნაღვლის ბუშტის დისპლაზიურ პროცესებსა და პირველი სტადიის ნაღვლის ბუშტის კარცინომაში აღინიშნება ესტროგენის რეცეპტორის (ER) გაცილებით უფრო მაღალი ექსპრესია ვიდრე IV სტადიის კარცინომებში და ER-ის ექსპრესიის დაკარგვა ძირითადად კორელაციაშია დაზიანების პროგრესიის ხარისხთან [27]. თუმცა, ეს მონაცემები მეტი დაზუსტებისათვის საჭიროებს შემდგომ დამატებით კვლევას. რაც შეეხება მამაკაცის სასქესო ჰორმონებს, მათი როლი ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პათოგენეზში უცნობია.

არსებობს მოსაზრება, რომ ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პროგრესირებასა და მეტასტაზირებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს **ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია (EMT)**[28]. ის წარმოადგენს რთულ ბიოლოგიურ პროცესს, რომლის დროსაც ეპითელური უჯრედები იძენენ მეზენქიმური უჯრედების მახასიათებლებს, რაც გულისხმობს გაძლიერებულ მიგრაციულ შესაძლებლობებს, ინვაზიურობას, აპოპტოზის მიმართ გაზრდილ წინააღმდეგობასა და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების გაზრდილ პროდუქციას. შესაბამისად, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის დროს სიმსივნური უჯრედები ხდება უფრო მეტად აგრესიული და გააჩნიათ მიმდებარე ქსოვილებში მიგრაციის უნარი. ეს პროცესი მოიცავს მრავალ საფეხურს, როგორებიცაა ტრანსკრიფციის ფაქტორების გააქტიურება, უჯრედის ზედაპირზე სპეციფიკური ცილების ექსპრესია, ციტოქრომჩხის ცილების რეორგანიზაცია და ექსპრესია, უჯრედგარე მატრიქსის დამშლელი ფერმენტების წარმოება და სპეციფიკური მიკრო-რნმ-ების ექსპრესიის ცვლილებები. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის ნიშნები როგორც ინ ვიტრო, ისე ინ ვივო არის: თითისტარისებური ფორმის უჯრედების წარმოქმნა, რომლებიც ემსგავსებიან

ფიბრობლასტებს; მეზენქიმური მარკერებისა და ექსტრაცელულური მატრიქსის კომპონენტების ჭარბი ექსპრესია და სპეციფიკური ეპითელური ზედაპირული მარკერების და ციტოჩონჩხის კომპონენტების ექსპრესიის შემცირება. გარდა ამისა ამ დროს ხდება სპეციფიკური ბირთვული ტრანსკრიპციის ფაქტორების ჭარბი ექსპრესიაც [29].

მიუხედავად იმისა, რომ ეპითელ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის შედეგი არის მეზენქიმური ტიპის მოძრავი უჯრედების წარმოქმნა, მისი ინდუქციისა და პროგრესირების მექანიზმები განსხვავდება. იმპლანტაციასთან, ემბრიოგენეზთან და ორგანოთა განვითარებასთან დაკავშირებული ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია (ტიპი 1) განპირობებულია ქსოვილების რეგენერაციის ევოლუციური საჭიროებით, რათა მოხდეს სწორი მორფოგენეზი და ფუნქციური ორგანიზმის წარმოქმნა. ამ ტიპის ტრანსფორმაცია შექცევადია და არ არის დაკავშირებული ანთებასთან, ფიბროზთან და სისტემურ გავრცელებასთან. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მეორე ტიპი ასოცირდება ქსოვილების რეგენერაციასა და ფიბროზთან და დამოკიდებულია ანთების გამომწვევ დაზიანებაზე. შესაბამისად ამ ტიპის ტრანსფორმაცია გრძელდება მანამ, სანამ დამაზიანებელი აგენტის გავლენა არ მოიხსნება. მეორე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციისას წარმოიქმნება მეზენქიმური უჯრედები, განსაკუთრებით მიოფიბრობლასტები, რომლებიც წარმოქმნიან უჯრედგარე მატრიქსის კოლაგენით მდიდარ კომპონენტების გადაჭარბებულ რაოდენობას. მესამე ტიპის ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია საფუძვლად უდევს სიმსივნის ზრდისა და პროგრესირების პროცესს. ამ ტიპის ტრანსფორმაციას საფუძვლად უდევს სიმსივნური უჯრედების მიერ შექმნილი გენომური ცვლილებები [30]

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციით ინდუცირებული ტრანსკრიფციის ფაქტორების (EMT-TFs) დისრეგულაცია დაკავშირებულია ნაღვლის ბუშტის კარცინომის კლინიკოპათოლოგიასთან და პროგნოზთან [28]. ამიტომაც, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია შესაძლოა იყოს მნიშვნელოვანი მოვლენა პროგრესირების, მეტასტაზების წარმოქმნისა და კლინიკური გამოსავლის პროგნოზისთვის.

რაც შეეხება ნაღვლის ბუშტის კარცინომის დიაგნოსტიკას, ოქროს სტანდარტად ითვლება ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა. ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით, შესაძლებელია ნაღვლის ბუშტის კედლის სისქის შეფასება, რაც შესაძლოა წარმოადგენდეს ასევე ერთ-ერთ დიაგნოსტიკურად მნიშვნელოვან ტესტს ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების პროგნოზის განსაზღვრისათვის. ნაღვლის ბუშტის სიმსივნეების ჰისტოპათოლოგიურად ხასიათდება მაღალი ჰეტეროგენულობით და მისი პროგნოზის განსაზღვრა რთულია. ამიტომ, როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული საჭიროა ახალი ბიომარკერების გამოვლენა, რომლებიც მოგვცემენ ამ დაზიანების პროგნოზის განსაზღვრისა და თერაპიული მიდგომების შემუშავების საშუალებას. ბოლო წლებში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება **სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების შესწავლას**, სხვადასხვა სიმსივნეებში, რადგან სიმსივნეები მაღალი ლიმფოციტური ინფილტრაციით წარმოადგენენ იმუნოთერაპიის კანდიდატებს. ამ მიმართულებით მხოლოდ მცირე მონაცემები არსებობს ნაღვლის ბუშტის კარცინომებში. თუმცა, ზოგიერთი კვლევით ნაჩვენებია, რომ ჭარბი

ლიმფოციტური ინფილტრაციის შემთხვევაში ნაღვლის ბუშტის კარცინომები ხასიათდებიან დადებითი პროგნოზით.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ნაღვლის ბუშტის სიმსივნე სანაღვლე გზების ყველაზე გავრცელებული და აგრესიული სიმსივნეა. პოტენციურ სამკურნალო მიდგომად ითვლება სრული ქირურგიული რეზექცია ადრეულ ეტაპებზე. შარდის ბუშტის კარცინომის შემთხვევების უმრავლესობა დიაგნოსტირებულია პროგრესულ სტადიაზე, შესაბამისად, ტრადიციულ რადიოთერაპიასა და ქიმოთერაპიაზე რეაგირება უკიდურესად შეზღუდულია, რაც მნიშვნელოვან ნეგატიურ გავლენას ახდენს საერთო გადარჩენის მაჩვენებელზე [31].

თარგეტული თერაპიის ეფექტურობა ფართოდ იქნა გამოკვლეული მრავალი სიმსივნის შემთხვევაში. ამ დროს ხდება იმ სამიზნე მოლეკულების ბლოკირება, რომლებიც მჭიდროდ არიან დაკავშირებული სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციასთან, დიფერენციაციასთან, მიგრაციასთან, სისხძარღვთა ანგიოგენეზთან და ანტისიმსივნურ უჯრედულ პასუხთან. თარგეტული თერაპიის მედიკამენტები შედგება მცირე ზომის მოლეკულებისგან და იმუნიზირებული ანტისხეულებისგან. მცირე ზომის მოლეკულები ადვილად გადაიტანება უჯრედებში სპეციფიკური ცილებისა და ენზიმების ინაქტივაციისთვის, რაც აფერხებს სიმსივნური უჯრედების ზრდას, ხოლო თერაპიული ანტისხეულები უკავშირდებიან უჯრედის მემბრანის რეცეპტორებს, რათა დაარეგულირონ უჯრედის პროლიფერაცია, ან აპოპტოზი. ზოგიერთი მედიკამენტი შეიქმნა უჯრედგარე მოლეკულებზე ზემოქმედებისთვის, რომლებიც განაპირობებენ ანგიოგენეზს, ან იმუნურ პასუხს, რაც იწვევს სიმსივნის პროგრესირების, ანგიოგენეზისა და მეტასტაზების წარმოქმნის ინჰიბირებას [32].

ბოლო დროინდელმა პროგრესმა ნაღვლის ბუშტის კარცინომის მოლეკულური ალტერაციების გაგებაში, საფუძველი ჩაუყარა მკურნალობის უფრო ეფექტური მეთოდების შემუშავებას. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების პოტენციური სამიზნეებია Hedgehog, PI3K/AKT/mTOR, Notch, ErbB, MAPK სასიგნალო გზები და ანგიოგენეზი. დღესდღეობით, ამ საფეხურებზე მოქმედი მკურნალობის მეთოდები შესწავლის საგანია [31].

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] R. L. Siegel and K. D. Miller, “Cancer Statistics , 2020,” vol. 70, pp. 7–30, 2020.
- [2] F. Graur, E. Mois, S. Margarit, C. Hagi, and al Hajjar, “Gallbladder carcinoma. Surgical management of gallbladder carcinoma. An analysis of 37 cases,” vol. 89, pp. 501–506.
- [3] S. E. Lee et al, “Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer.,” *J. Korean Med. Sci*, vol. 29, pp. 1333–1340, Oct. 2014.

- [4] v. Ostwal et al, "Treatment of advanced Gall bladder cancer in the real world-can continuation chemotherapy improve outcomes?," *J. Gastrointest. Oncol*, vol. 8, pp. 368–376, Apr. 2017.
- [5] V. Dilalla, G. Chaput, T. Williams, and K. Sultanem, "Radiotherapy side effects: integrating a survivorship clinical lens to better serve patients.," *Curr. Oncol.*, vol. 27, pp. 107–112, Apr. 2020.
- [6] K. Nurgali, R. T. Jagoe, and R. Abalo, "Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae?," *Front Pharmacol*, vol. 9, p. 245, 2018.
- [7] A. Sharma, K. L. Sharma, A. Gupta, A. Yadav, and A. Kumar, "Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update.," *World J. Gastroenterol*, vol. 23, pp. 3978–3998, 2017.
- [8] S. Ryu, Y. Chang, K. E. Yun, H.-S. Jung, J. H. Shin, and H. Shin, "Gallstones and the Risk of Gallbladder Cancer Mortality: A Cohort Study.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 111, pp. 1476–1487, Oct. 2016.
- [9] J. A. Espinoza et al., "The inflammatory inception of gallbladder cancer.," *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1865, pp. 245–254, Apr. 2016.
- [10] C. H. C. Pilgrim, R. T. Groeschl, K. K. Christians, and T. C. Gamblin, "Modern perspectives on factors predisposing to the development of gallbladder cancer.," *HPB (Oxford)*, vol. 15, pp. 839–844, Nov. 2013.
- [11] R. Hundal and E. A. Shaffer, "Gallbladder cancer: epidemiology and outcome.," *Clin. Epidemiol.*, vol. 6, pp. 99–109, 2014.
- [12] J. H. Kim *et al.*, "Programmed death-ligand 1 expression and its correlation with clinicopathological parameters in gallbladder cancer," *J Pathol Transl Med*, vol. 54, no. 2, pp. 154–164, 2020, doi: 10.4132/jptm.2019.11.13.
- [13] S. K. Mathur et al., "Correlation of gallstone characteristics with mucosal changes in gall bladder.," *Trop. Gastroenterol.*, vol. 33, pp. 39–44, 2012.
- [14] N. Katabi, "Neoplasia of Gallbladder and Biliary Epithelium."
- [15] Y. Xue, B. Quigley, G. Akkas, and V. Adsay, "Neoplastic precursors (dysplasia, intraepithelial neoplasia) of the gallbladder and biliary tract: Terminology, classification, pathologic diagnosis, and clinical significance," *Diagnostic Histopathology*, vol. 21, no. 8. Elsevier Ltd, pp. 323–331, Aug. 01, 2015. doi: 10.1016/j.mpdhp.2015.06.023.

- [16] I. Roa, X. de Aretxabala, J. C. Araya, and J. Roa, "Preneoplastic lesions in gallbladder cancer," in *Journal of Surgical Oncology*, Jun. 2006, vol. 93, no. 8, pp. 615–623. doi: 10.1002/jso.20527.
- [17] A. L. A. Meirelles-Costa, C. J. C. Bresciani, R. O. Perez, B. H. Bresciani, S. A. C. Siqueira, and I. Cecconello, "Are histological alterations observed in the gallbladder precancerous lesions?," *Clinics*, vol. 65, no. 2, pp. 143–150, 2010, doi: 10.1590/S1807-59322010000200005.
- [18] R. Dixit, V. K. Shukla, and M. Pandey, "World Journal of Pathology Molecular alterations in gallbladder cancer," 2012. [Online]. Available: www.npplweb.com/wjp/fulltext/1/7
- [19] H. Nakamura et al., "Genomic spectra of biliary tract cancer.," *Nat. Genet.*, vol. 127, pp. 175–186, Jun. 2015.
- [20] M. Teh, A. Wee, M. R. C. Path, and G. C. Raju, "An Immunohistochemical Study of p53 Protein in Gallbladder and Extrahepatic Bile Duct/Ampullary Carcinomas."
- [21] M. Ghosh, P. Sakhuja, S. Singh, and A. Agarwal, "P53 and beta-catenin expression in gallbladder tissues and correlation with tumor progression in gallbladder cancer," *Saudi Journal of Gastroenterology*, vol. 19, no. 1, pp. 34–39, Jan. 2013, doi: 10.4103/1319-3767.105922.
- [22] X. Sun and P. D. Kaufman, "Ki-67: more than a proliferation marker," *Chromosoma*, vol. 127, Jun. 2018.
- [23] S. Halder, S. Kundu, J. Chakraborty, and S. Chakrabarti, "Significance of HER2 and Ki-67 in Preneoplastic Lesions and Carcinoma of Gallbladder.," vol. 50, pp. 848–854, Dec. 2019.
- [24] Y. Shen et al., "Liensinine induces gallbladder cancer apoptosis and G2/M arrest by inhibiting ZFX-induced PI3K/AKT pathway.," *Acta Biochim.*, vol. 51, pp. 607–614, Jun. 2019.
- [25] S. K. Mondal, D. Bhattacharjee, P. K. Mandal, and S. Biswas, "Histopathological study of gallbladder carcinoma and its mimics with role of carcinoembryonic antigen immunomarker in resolving diagnostic difficulties," *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, vol. 38, no. 4, pp. 411–415, Oct. 2017, doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_230_15.
- [26] Y.-L. Choi *et al.*, "An Immunohistochemical Study of the Expression of Adhesion Molecules in Gallbladder Lesions," 2004. [Online]. Available: <http://www.jhc.org>
- [27] R. Saranga Bharathi et al., "Female sex hormone receptors in gallbladder cancer.," vol. 46, pp. 143–148, Jun. 2015.
- [28] Sunwang Xu, Ming Zhan, and Jian Wang, "Epithelial-to-mesenchymal transition in gallbladder cancer: from clinical evidence to cellular regulatory networks," Nov. 2017.
- [29] A. Dongre and R. A. Weinberg, "New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, vol. 20, pp. 69–84, 2019.

- [30] R. Kalluri and R. A. Weinberg, "The basics of epithelial-mesenchymal transition," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 119, no. 6. pp. 1420–1428, Jun. 01, 2009. doi: 10.1172/JCI39104.
- [31] C. Bizama *et al.*, "Targeting specific molecular pathways holds promise for advanced gallbladder cancer therapy," *Cancer Treatment Reviews*, vol. 41, no. 3. W.B. Saunders Ltd, pp. 222–234, Mar. 01, 2015. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.01.003.
- [32] X. Song, Y. Hu, Y. Li, R. Shao, F. Liu, and Y. Liu, "Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 5, no. 1. Springer Nature, Dec. 01, 2020. doi: 10.1038/s41392-020-00324-2.

Problematic issues of the mucous membrane inflammatory changes of the gallbladder and the features of hormonal expression in the development of dysplasia-carcinoma consequence

T. Kveliashvili; G. Didava Sh. Kepuladze; G. Burkadze;
Tbilisi State Medical University

Abstract

Gallbladder carcinoma is the most common tumour of the biliary tract. It is relatively rare in Western countries. However, it is widespread in different regions of the world, especially in developing countries. The most effective treatment method for gallbladder carcinoma is radical cholecystectomy. However, unfortunately, only 10-30% of patients are subject to this treatment method, since 70-90% of cases are diagnosed at an advanced stage. The development of gallbladder carcinoma is associated with various environmental and genetic factors, also the presence of chronic inflammation and/or exposure to specific chemicals, heavy metals, and nutritional factors. The exact mechanism of how gallbladder carcinoma develops in the background of cholelithiasis is still not completely clear. During inflammatory lesions of the gallbladder, changes in the proliferation index of the gallbladder epithelium have not been studied yet. In addition to proliferative markers, it has also been shown that the reduction of cell apoptotic activity plays an important role in the pathogenesis of many tumours. However, literature data on the apoptotic activity of gallbladder carcinomas are incomplete and contradictory.

Keywords: gallbladder carcinoma hormone receptors; proliferative-apoptotic markers;