

კუჭის კიბოსა და კიბოსწინარე პროცესების ფენოტიპური თავისებურებებისა და პროგრესიის მახასიათებლების პრობლემური საკითხები

ბექა დანგაძე, გიორგი დიდავა, ანანო ბაწელაშვილი, გიორგი ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

კრიტიკული მიმოხილვა

კუჭის კარცინომა მეოთხე ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნეა და მსოფლიოში სიმსივნით გარდაცვალების მეორე მიზეზს წარმოადგენს. კუჭის კიბოს გამო მსოფლიოში უამრავი ადამიანი იღუპება, ამიტომაც მისი ინიციაციის და განვითარების შესწავლა ფრიად მნიშველოვანია. კუჭის კიბოს დიაგნოსტიკა პირდაპირ კავშირშია დროულ ენდოსკოპიურ კვლევასთან, თუმცა, საგულისხმოა ისიც, რომ შემთხვევების უმეტესობა უკვე გვიან სტადიაშია ადრეული სიმპტომების სიმწირის გამო. კუჭის კიბო ჰეტეროგენული დაავადებაა და წარმოდგენილია სხვადასხვა ფენოტიპით, გენოტიპით, კლინიკური მიმდინარების კომპლექსურობით და მკურნალობისადმი დაბალი მგრძობელობით. კუჭის კიბოს ჰეტეროგენულობა განპირობებულია მრავალი ფაქტორით, რაც გულისხმობს: გენეტიკურ, გარემო და სხვადასხვა ინფექციურ აგენტებს. კუჭის კიბოს უმეტესი შემთხვევა დაკავშირებულია *Helicobacter pylori* - სთან. ეტიოლოგიური, ეპიდემიოლოგიური და სხვადასხვა რისკ-ფაქტორების გაგება აუცილებელია კუჭის კიბოს დროული დიაგნოსტიკისთვის და შემდგომი მიზნობრივი მკურნალობისთვის. სასიგნალო გზების ფუნქციის გაანალიზება მნიშვნელოვანი პერსონალიზირებული მედიცინის შექმნისთვის, ვინაიდან კუჭის კიბო საკმაოდ ჰეტეროგენული გენოტიპით და ფენოტიპით ხასიათდება, ამიტომაც აუცილებელია ჩატარდეს უფრო მეტი კვლევა, რაც მოიცავს შემთხვევების მოლეკულურ-გენეტიკურ ანალიზს, ვინაიდან ეს დაეხმარება პირველ რიგში დაზიანების საწყის ეტაპზე აღმოჩენაში, შემდგომში კი ინდივიდუალური შემთხვევების უკეთ მართვაში და პაციენტის სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებაში.

საკვანძო სიტყვები: კუჭის კიბო; *Helicobacter Pylori*; პროგრესია; სიმსივნის ჰეტეროგენულობა;

კუჭის კარცინომა მეოთხე ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნეა და მსოფლიოში სიმსივნით გარდაცვალების მეორე მიზეზს წარმოადგენს, ამიტომაც მისი ინიციაციისა და განვითარების შესწავლა ფრიად მნიშველოვანია. ჩინეთში კუჭის კარცინომა ავთვისებიანი სიმსივნეებს შორის მესამე ადგილს იკავებს დაახლოებით 380 000 ახალი შემთხვევით

ყოველწლიურად. სიკვდილიანობის მაჩვენებელი დაახლოებით 26,3 ყოველ 100 000 პაციენტზე, რაც ერთ-ერთ ყველაზე მაღალ ნიშნულს წარმოადგენს. [1]

2022 წლის მონაცემებით კუჭის კარცინომა მსოფლიოს მასშტაბით ყველაზე ხშირად დიაგნოსტირებად სიმსივნეებს (19 976 499) შორის მეხუთე ადგილს იკავებს, რაც 4.8%-ს (968 784) შეადგენს.[2]

კუჭის კიბოთი ავადობის მაჩვენებელი იზრდება 50-80 წლის ასაკის პაციენტებში, რაც შეეხება 50 წლის ქვემოთ პაციენტებში აღნიშნული სიმსივნე იშვიათია. 2020 წლის მონაცემებით 1.1 მილიონი აღწერილი კუჭის კიბოს შემთხვევებიდან 720 000 დაფიქსირდა მამაკაცებში, ხოლო 370 000 - ქალებში, რაც დაახლოებით ორჯერ უფრო მეტია. [3]

2020 წლის მონაცემებით საქართველოში რეგისტრირებულია ყველა ლოკალიზაციის კიბოს 9 435 შემთხვევა. მათ შორის კუჭის კიბოს 313 ახალი შემთხვევა. აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ ახლად რეგისტრირებული შემთხვევების უმეტესი ნაწილი 68% მოსახლეობის ყველაზე შრომისუნარიან ასაკში (30-70) გვხვდება[4].

კუჭის კიბოს დიაგნოსტირება პირდაპირ კავშირშია დროულ ენდოსკოპიურ კვლევასთან, თუმცა, საგულისხმოა ისიც, რომ შემთხვევების უმეტესობა უკვე გვიან სტადიაშია ადრეული სიმპტომების სიმწირის გამო. კუჭის კიბოს გამოსავალი საკმაოდ არაკეთილსაიმედოა, 5 წლიანი სიცოცხლისუნარიანობის გათვალისწინებით ეს მაჩვენებელი 20%-ს შეადგენს. [5]

კუჭის კარცინომების 90%-ზე მეტს ადენოკარცინომა შეადგენს. კუჭის კიბო ჰეტეროგენული დაავადებაა და წარმოდგენილია სხვადასხვა ფენოტიპით, გენოტიპით, კლინიკური მიმდინარეობის კომპლექსურობითა და მკურნალობისადმი დაბალი მგრძობელობით. [6]

კუჭის კარცინომის კლასიფიკაცია ეფუძნება ჰისტოლოგიურ მახასიათებლებს, გენოტიპირებასა და მოლეკულურ ფენოტიპირებას, რაც საშუალებას იძლევა აღნიშნული დაავადების დიაგნოსტირებისა და მიმდინარეობის უკეთ განსაზღვრას. ჰისტოლოგიურად კუჭის კარცინომა ჰეტეროგენულია, როგორც არქიტექტურულ, ასევე, ციტოლოგიურ დონეზე ხშირად სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ელემენტების თანაარსებობით. [7] კლასიფიკაცია ძირითადად ლოურენის სისტემაზე (Louren Classification) იყო დაფუძნებული, სადაც კუჭის კიბოს ორი ძირითადი სახეობა გვხვდება, რაც დამოკიდებულია კლინიკურ და ეპიდემიოლოგიურ მახასიათებლებზე: ინტენსტინური (54%) და დიფუზური(32%), ასევე, შემთხვევათა 15%-ში გვხვდება შერეული ვარიანტიც. მაღალ დიფერენცირებული ინტენსტინური ტიპის კუჭის კარცინომა გვხვდება მამაკაცებში, ასაკიან პირებში. ამ შემთხვევაში წარმოიქმნება ჯირკვლის მაგვარი სტრუქტურა, რომელსაც ხშირი დაწყლულებისადმი აქვს მიდრეკილება, თუმცა, დაბალ დიფერენცირებული დიფუზური ტიპის კიბო უფრო ხშირია ქალებში, ახალგაზრდა პირებში და ახასიათებს კუჭის კედლის გასქელება და ინფილტრაცია. აქვე აღსანიშნავია, რომ შერეული ტიპის კარცინომებიც, რომლებსაც ორივე მათგანისთვის დამახასიათებელი თვისებები აქვს. კუჭის ინვაზიური კარცინომის განვითარება საკმაოდ ხანგრძლივი პროცესია, რაც გულისხმობს თანმიმდევრულ ჰისტოპათოლოგიურ ცვლილებებს კუჭის ლორწოვანში. თავდაპირველად ატროფიული გასტრიტის სურათით, შემდგომში კი მეტაპლაზია, დისპლაზია და ბოლოს კარცინომის განვითარებით. [8]

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მიერ მოწოდებული კუჭის კარცინომის კლასიფიკაციაში გამოყოფილია ოთხი ვარიანტი: ტუბულარული, პაპილური, მუცინური და სხვა დაბალდიფერენცირებული ვარიანტები. ეს კლასიფიკაცია დაფუძნებულია კუჭის სიმსივნის პრედომინანტურ ჰისტოლოგიურ სურათზე, რომელიც ხშირად თანაარსებობს სხვა ნაკლებად დომინანტურ ჰისტოლოგიური სურათის ელემენტებთან ერთად. [9]

მრავალი კვლევის შედეგი მიუთითებს იმაზე, რომ კუჭის კიბოს შემთხვევაში მისი მხოლოდ ჰისტომორფოლოგიური შესწავლა არ არის საკმარისი საბოლოო დიაგნოზის დასადგენად. საჭიროა როგორც ჰისტომორფოლოგიური, ასევე, იმუნოჰისტოქიმიური და/ან მოლეკულურ-გენეტიკური მონაცემების შეჯამება და უკვე შემდგომში მათი გათვალისწინება.

კუჭის კიბოს ჰეტეროგენულობა განპირობებულია მრავალი ფაქტორით, რაც გულისხმობს: გენეტიკურ, გარემო და სხვადასხვა ინფექციურ აგენტებს. კუჭის კიბოს უმეტესი შემთხვევა დაკავშირებულია *Helicobacter pylori* - სთან. ეტიოლოგიური, ეპიდემიოლოგიური და სხვადასხვა რისკ-ფაქტორების გაგება აუცილებელია კუჭის კიბოს დროული დიაგნოსტიკისთვის და შემდგომი მიზნობრივი მკურნალობისთვის. ერთის მხრივ, საკმაოდ განვითარდა აღნიშნული თემის ის მხარე, სადაც განხილულია *Helicobacter pylori*-ის მექანიზმები თუ როგორ ცვლის იგი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მიკრობიოლოგიურ, იმუნურ, ჰისტოლოგიურ თუ ფიზიოლოგიურ სურათს, თუმცა, მეორე მხრივ, საკმაოდ მწირია ინფორმაცია იმ მოლეკულური ბიომარკერების შესახებ, რომლებიც გვეხმარება კუჭის კიბოს ინიციაციისა და პროგრესიის პროცესების უკეთ გაგებაში. [3]

Helicobacter pylori გრამ-უარყოფითი პათოგენური ბაქტერიაა და მისით ინფიცირება იწვევს ლორწოვან გარსში ანთებითი პროცესების განვითარებას და შემდგომში წყლულის ფორმირებას. ბაქტერიის კუჭის კიბოსთან კავშირი არაერთი კვლევის საფუძველზე დგინდება, *H.pylori*-ით დაინფიცირებულია დაახლოებით მსოფლიო მოსახლეობის ნახევარი, რაც სხვადასხვა საჭმლის მომწოდებელი ტრაქტის პრობლემებით გამოიხატება. დაინფიცირებული ადამიანების დაახლოებით 20%-ში ასაკის მატებასთან ერთად აღინიშნება პრენეოპლაზიური ცვლილებები, ხოლო მათ 2%-ში ვითარდება კუჭის კიბო. [10]

Helicobacter pylori-ის როლი კუჭის კარცინოგენეზში ერთ-ერთი უმთავრესია. მის მიერ ადრეულ პერიოდში გამოწვეული ატროფიული გასტრიტის კერები განიცდიან ინტესტინურ მეტაპლაზიას/დისპლაზიას შემდგომში უკვე კუჭის კიბოდ ტრანსფორმაციას. ამ პროცესში ყველაზე მთავარია ბაქტერიული ვირულენტობის ფაქტორები, რომლებიც არეგულირებენ კარცინოგენეზის ინიცირებაზე პასუხისმგებელ იმუნური სისტემის კომპონენტებს. ყველაზე მნიშვნელოვანი ვირულენტური ფაქტორებია: CagA; CagPAI და VacA. [11]

გარდა ზემოთ აღნიშნული ბაქტერიული ვირულენტური ფაქტორებისა კარცინოგენეზის პროცესში, ასევე, ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია მასპინძლის გენეტიკურ განწყობასა და გარემო ფაქტორებს. ანთების გამომწვევი მედიატორი IL-1 გენის კლასტერის პოლიმორფიზმი ნათლად არის დაკავშირებული ინტენსიურ ანთებით რეაქციასთან და კიბოს განვითარების მაღალ რისკთან. კვლევებმა აჩვენა, რომ პირებს, რომელთაც აღინიშნებოდათ IL-1B-31°C ან 511°C და IL-1RN*2/*2 გენოტიპები, *H.pylori* ინფექციით განპირობებული ატროფიული გასტრიტის, კუჭის კიბო და ჰიპოქლორჰიდრიის განვითარების მაღალი რისკი.

კუჭის კიბოს განვითარების რისკი ასეთ პირებში 2-3-ჯერ მაღალია „არა-ანთებით გენოტიპებში“.

მრავალი კვლევის შედეგმა ცხადყო *H.pylori*-ის გავლენა კუჭის კარცინოგენეზში, რასაც ხელს უწყობს მრავალი ფაქტორი, როგორც თავად ბაქტერიის მხრიდან, ასევე, პაციენტის მხრიდანაც. ამ კომპლექსური მექანიზმების გაანალიზება საკმაოდ მნიშვნელოვან საკითხს წარმოადგენს და გვეხმარება დროული ინტერვენციისთვის, რათა უკვე შემდგომში თავიდან ავირიდოთ კუჭის კიბოს განვითარება.

მეტასტაზური პროცესი მიჩნეულია, როგორც ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ნაწილი სიმსივნის ავთვისებიანობისა. მეტასტაზირების დასაწყისად მიჩნეულია პროცესი, სადაც უჯრედები კარგავენ გარშემო მყოფ უჯრედებთან და უჯრედგარე მატრიქსთან კავშირს, იძენენ გადაადგილებისა და ინვაზირების თვისებებს. ასეთი მორფო-ფუნქციური ცვლილებები მოსალოდნელია ეპითელურ სიმსივნეებში, რაც ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციადაა ცნობილი [12].

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია (EMT) ხასიათდება ფუნდამენტური პროცესებით, რომელიც აუცილებელია ორგანიზმში მრავალი პროცესის წარმართვისთვის, თუმცა, მისი უმიზეზოდ აქტივაცია მთავარ როლს თამაშობს მრავალი სიმსივნის გენეზის, ინვაზიისა და მეტასტაზირების პროცესებში. თანდმიმდევრული და სისტემური კვლევა ეპითელურ-მეზენქიმური გარდაქმნის როლის კუჭის კიბოს შემთხვევაში ნათელს მოფენს მისი წარმოშობის, განვითარების პროცესებს და დაგვეხმარება ადრეული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევაში. EMT რეგულაცია გულისხმობს სასიგნალო გზებისა და კომპლექსურ მოლეკულურ მექანიზმებს, რაც შეიძლება გულისხმობდეს: ტრანსკრიპციის რეგულაციას, ეპიგენეტიკურ მოდიფიკაციებს, სიმსივნურ ღეროვან უჯრედებს, სხვადასხვა ზრდის ფაქტორებსა და microRNA-ის მოლეკულებს.

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის როლი მნიშვნელოვანია არა მარტო კუჭის კიბოს განვითარების, არამედ მისი პროგრესიისა და შემდგომი მკურნალობისადმი რეზისტენტობის გამოც. აღნიშნული პროცესის უნიკალურობა მდგომარეობს იმაში, რომ ახლად წარმოქმნილი უჯრედები იძენენ როგორც მეზენქიმურ, ასევე, ღეროვანი უჯრედების უნიკალურ ფენოტიპს. ეს უჯრედები უკონტროლო პროლიფერაციისა და თვითგანახლებადი უნარის მქონე უჯრედებია, რომლებსაც შეუძლიათ დიფერენცირება სხვადასხვა ჰეტეროგენულ სიმსივნეებად. ბევრი კვლევა ჩატარებული კუჭის სიმსივნეებში კიბოს ღეროვანი უჯრედების (CSC) აღმოსაჩენად. მათ შორის დასტურდება CSC-ის არსებობა CD44 დადებით პაციენტებში, მოგვიანებით ჩატარებულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ CD44 დაკავშირებულია EMT-ის აქტივატორ სხვადასხვა ტრანსკრიფციის ფაქტორებთან.

როგორც ცნობილია კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედები ერთმანეთთან მჭიდროდ არიან განლაგებული, აღნიშნული კავშირების მარეგულირებელია E-cadherin, რომელიც კოდირდება CDH1 გენით. როდესაც პათოლოგიური EMT აქტიურდება E-cadherin იცვლება N-cadherin-ით, რაც ნორმაში მეზენქიმურ უჯრედებში გვხვდება, იცვლება არამარტო უჯრედების პოლარობა, არამედ მათი მორფოლოგია: გარდაიქმებიან წვეტიან უჯრედებად და იძენენ მობილობისა და ინვაზიის თვისებებს. მიუხედავად იმისა, რომ დღეისათვის ჩვენთვის ცნობილია ეპითელურ-

მეზენქიმური ტრანსფორმაციით გაშუალებული კუჭის სიმსივნის მარკერები, ჯერ კიდევ გადაულახავ ბარიერად ითვლება მის მიერ ისეთ გენების ჯგუფებზე მოქმედება, რომლებიც მკურნალობის ტაქტიკებს თითქმის გამოუსედაგარს ხდის.

EMT-ის რეგულაციაში ძირითადად რამდენიმე ტრანსკრიფციის ფაქტორი მონაწილეობს, მათ შორისაა: Snail, Twist და ZEB-1. ისინი E-cadherin -ის ექსპრესიას თრგუნავენ და სხვადასხვა კუჭის კიბოს შემთხვევაში გვხვდებიან. კვლევების თანახმად ჩანს, რომ Snail2 და ZEB-1 ეფექტი ინტენსიური კუჭის კიბოს შემთხვევაში იზრდება, ხოლო Snail1 და Snail2 გვხვდება დიფუზური კუჭის სიმსივნეების დროს.

როგორც უკვე ავლინებთ, აღწერილი მოლეკულური მარკერების ბუნების შესწავლა ერთ-ერთი უმთავრესი ფაქტორია კუჭის კიბოს სამართავად. მიუხედავად ჩატარებული კვლევებისა, ჯერ კიდევ ამოუცნობია განვითარების მექანიზმები, [12] ამიტომაც მკურნალობის ტაქტიკის დასაგეგმად აუცილებელია რომ გათვალისწინებული იყოს პაციენტის ინდივიდუალური შემთხვევა, განისაზღვროს მოლეკულური მახასიათებლები და უკვე შემდგომ დაიგეგმოს მკურნალობა. [13]

კუჭის კიბოს უმეტესი შემთხვევა სპორადული ხასიათისაა, თუმცა მათი საერთო რაოდენობის ძალზედ მცირე ნაწილი, რაც 1%-ზე დაბალია წარმოადგენს თანდაყოლილი სიმსივნის შემთხვევებს. თანდაყოლილი დიფუზური კუჭის კარცინომა საკმაოდ იშვიათია, ხასიათდება ადრეულ ასაკში გამოვლენით, წარმოადგენს აუტოსომურ-დომინანტური დამემკვიდრების ვარიანტს, რაც გულისხმობს გენეტიკურ ცვლილებებს E-კადჰერინისა (CDH1) და β-კატენინის (CTNNA1) გენის მუტაციებს. იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღინიშნებათ თანდაყოლილი მუტაცია, ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება კუჭის კიბოს განვითარების რისკიც. 20 წლის პირებში აღნიშნული რისკი 1%-ს წარმოადგენს, 30 წლისთვის - 4%-ს, 50 წლისთვის კი მამაკაცებისთვის 20%-ს, ხოლო ქალებისთვის - 45%-ს. სხვადასხვა ლაბორატორიულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ თანდაყოლილი დიფუზური კუჭის კარცინომის შემთხვევაში 5 წლიანი გადარჩენის პერიოდი მხოლოდ 4%-ში იყო, ხოლო სპორადულის შემთხვევაში ეს მაჩვენებელი 13%-ს წარმოადგენს. E-კადჰერინის როლი, როგორც უკვე ავლინებთ მნიშვნელოვანია სიმსივნის პროგრესიის, განსაზღვრავს მის ინვაზიურობისა და მეტასტაზირების უნარს, ამიტომაც აუცილებელია, რომ მისი ციტოპლაზმური დომენი ყოველთვის დაკავშირებული იყოს β-კატენინთან, რაც ხელს შეუშლის Wnt სასიგნალო გზის გააქტიურებასა და ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის ინიციაციას.

კუჭის კიბოს განვითარებაში ერთ-ერთ მთავარ როლს ასრულებენ უჯრედშიდა სასიგნალო გზები, რომელთა შორის აღსანიშნავია RAS/RAF/MARK და PI3KA/AKT/mTOR. სასიგნალო გზების უმთავრეს მიზანს წარმოადგენს უჯრედის ზრდის, პროლიფერაციის, დიფერენციაციისა და შემდგომში უკვე პროგრამირებული სიკვდილის კონტროლი. მუტაციები აღნიშნულ გენებში იწვევენ სიგნალის მუდმივ გადაცემას, რასაც უკვე მოყვება უჯრედების უკონტროლო ზრდა. KRAS მუტაციები კუჭის კიბოს 6.5%-ში გვხვდება, ხოლო PI3KA 25%-ში. ძირითადად KRAS მუტაციები გვხვდება ინტესტიური ტიპის სიმსივნეებში, ხოლო NRAS მუტაციები ძირითადად დიფუზური ტიპის კუჭის კარცინომების დროს ისახება. არსებობს კვლევები, სადაც გამოყენებული იქნა სასიგნალო გზების გენების ნაკრებების

ანალიზი, სადაც დადგინდა, რომ MARK/ERK გენების მახასიათებლები ინტესტინური ტიპის კუჭის კარცინომებში იყო მაღალი, ასევე EGFR, HER2, KRAS და MET-ის მაჩვენებლები აღწევდა მაღალ ნიშნულს კუჭის კიბოთი დაავადებულ 5 პაციენტიდან 2-ში. [14]

როდესაც ვსაუბრობთ კუჭის სიმსივნეზე არ შეიძლება არ აღინიშნოს HER2-ის უჯრედშიდა სასიგნალო გზა. აღნიშნული გენი ცნობილია როგორც erbB2, neu, p185 წარმოადგენს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGFR) ოჯახის წევრს. მისი ექსპრესიის ზრდა კრიტიკულ როლს თამაშობს კუჭის სიმსივნის განვითარებასა და პროგრესიაში. იგი ერთ-ერთ მნიშვნელოვან თერაპიულ სამიზნეს წარმოადგენს კუჭის კიბოს შემთხვევაში. აღნიშნული გენი დადებითია შემთხვევათა 4.4%-დან 53,4%-მდე, რაც სიმსივნის მეტად აგრესიულობაზე და მეტასტაზირებისადმი მიდრეკილებაზე მიგვანიშნებს.

სასიგნალო გზების ფუნქციის გაანალიზება მნიშვნელოვანი პერსონალიზირებული მედიცინის შექმნისთვის, ვინაიდან კუჭის კიბო საკმაოდ ჰეტეროგენული გენოტიპით და ფენოტიპით ხასიათდება, ამიტომაც აუცილებელია ჩატარდეს უფრო მეტი კვლევა, რაც მოიცავს შემთხვევების მოლეკულურ-გენეტიკურ ანალიზს, ვინაიდან ეს დაეხმარება პირველ რიგში დაზიანების საწყის ეტაპზე აღმოჩენაში, შემდგომში კი ინდივიდუალური შემთხვევების უკეთ მართვაში და პაციენტის სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებაში.[15]

კუჭის კიბოს დიაგნოსტიკაში ერთ-ერთი მთავარი როლი უჭირავს მოლეკულური ბიომარკერების გამოვლენას, რომლებიც ორგანიზმში უჯრედების პროლიფერაციას, ზრდას, გაყოფას, დიფერენციაციისა და სხვადასხვა პროცესების მაკონტროლირებელი როლის მქონე პროტეინებს წარმოადგენენ.

სიმსივნისეს ყველაზე მეტად ახასიათებს მუდმივი პროლიფერაცია და აპოპტოზის მიმართ რეზისტენტობის ქონა, რაც ხელს უწყობს მუტაციებით „სავსე“ უჯრედების დაგროვებას და შესაბამისად - სიმსივნის წარმოქმნას. ქსოვილების დინამიკის კონტროლისთვის აღსანიშნავია ორი bcl-2 და p53 გენი. Bcl-2 გენის პროდუქტი ცნობილია, როგორც სიმსივნის სიკვდილის დამორგუნველი გენი, სწორედ მისი ექსპრესიის დარღვევის გამო არიდებენ თავს უჯრედები p53-ით გაშუალებულ აპოპტოზს. რაც შეეხება, p53 - სიმსივნის სუპრესორ გენს - მთავარ როლს ასრულებს უჯრედის ციკლის რეგულაციაში, დნმ-ის აღდგენასა და სინთეზში, ასევე, უჯრედის დაპროგრამებულ სიკვდილში. ასეთი ფუნქციების მქონე გენების მუტაციები იწვევს პროცესების არევას და უჯრედების უკონტროლო ზრდას, რაც ხშირად გვხვდება მრავალი სიმსივნის, მათ შორის კუჭის კიბოს შემთხვევაშიც [16].

კუჭის სიმსივნის პროგნოზულ და შემდგომი მკურნალობის დაგეგმისთვის მნიშვნელოვანია Ki-67 -ის განსაზღვრა. Ki-67, როგორც პროლიფერაციის ბიომარკერი, საკმაოდ დიდ ყურადღებას იპყრობს, რადგან მისი მაჩვენებელი საკმაოდ მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს სიმსივნის გამოსავლის დასადგენად. Ki-67 მგრძნობიარეა უჯრედის ციკლის ფაზების მიმართ, გვხვდება G1, G2 და S ფაზებში, თუმცა არა G0 ფაზაში. სხვადასხვა დროს ჩატარებული კვლევების თანახმად, Ki-67-ის მაჩვენებელი, იყო ეს მაღალი, თუ დაბალი, ზოგიერთ შემთხვევაში დაკავშირებული იყო დადებით პროგნოზთან, ზოგიერთ შემთხვევაში არც თუ ისე სახარბიელო გამოსავალთან, ხოლო გარკვეულ ნაწილში საერთოდ არ იყო კავშირში სიმსივნის პროგრესსა თუ მკურნალობასთან თავსებადობასთან. ჩატარებული

კვლევის თანახმად, სადაც აღებული იყო პირველადი კუჭის კიბოს ნიმუშები, ყოველგვარი მეტასტაზირების გარეშე, აჩვენა Ki-67 LI <25% 12,4%-ში, Ki-67 LI 25-50% 25.9%-ში, Ki-67 LI 50-75% 35,1%-ში, Ki-67 LI 75%> 26,7%-ში. ისეთ პაციენტებში, სადაც Ki-67 LI მაღალი პროლიფერაციული აქტივობით იყო წარმოდგენილი, სიმსივნე შედარებით აგრესიული ფორმითა და სიმსივნის ჰეტეროგენურობით იყო წარმოდგენილი თუმცა მკურნალობის კარგი შედეგი იქნა მიღებული ვინაიდან მოხდა სიმსივნის ადრეული დეტექცია. [17]

ზემოთ აღწერილი კვლევის თანახმად, Ki-67 LI დაბალი მაჩვენებელი შედარებით სავალალო შედეგთან არის ასოცირებული. Ki-67 გამოიყენება როგორც პროლიფერაციის მარკერი და წარმოადგენს ერთ-ერთ გასაღებს ქიმიოთერაპიისადმი მგრძობელობის განსაზღვრისთვის, თუმცა, ამ მარკერთან დაკავშირებით საკმაოდ ბევრი კითხვა ჩნდება თუ გავითვალისწინებთ სხვა კვლევებსაც და მათ შედეგებს, რაც საპირისპიროს წარმოადგენს.

ამ ყველაფრის გათვალისწინებით, ჩვენ შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ კუჭის კიბო საკმაოდ კომპლექსურია და აუცილებელია კვლევების გაგრძელება, რათა დადგინდეს სხვა პროგნოზური ღირებულების ბიომარკერები, რაც უფრო გაამარტივებს კუჭის კიბოს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის პროცესებს.

კუჭის ეპითელიუმი შეიძლება დაზიანდეს სხვადასხვა, როგორც გარემო, ასევე, ენდოგენური ფაქტორის მოქმედებით, რის ჰომეოსტაზშიც კუჭის ღეროვანი უჯრედები მონაწილეობენ. ასეთი მიზეზები შეიძლება იყოს ზემოთ აღწერილი *Helicobacter pylori*, ალკოჰოლი, გარკვეული საკვები, თამბაქო და სხვა. აღნიშნული ფაქტორების იწვევენ კუჭის ლორწოვანის მეტაპლაზიას, რომელიც შეიძლება იყოს ინტესტინური (IM) და ე.წ. SPEM ტიპის. ორივე სახის მეტაპლაზია დაკავშირებულია ეპითელიუმში მიმდინარე ცვლილებებთან, რაც, თავის მხრივ, გამომდინარეობს TTF2 და CDX2 მარკერების მოქმედებით. IM და SPEM-ის დროს გვხვდება მრავლობითი მუტაციები, რაც თავდაპირველად ვლინდება როგორც ქრონიკული გასტრიტი, ანემია, ვიტამინების დეფიციტი, კუჭის წყლული, ეროზიები და სისხლდენა, ხოლო შემდგომში უკვე ადენოკარცინომის განვითარებით.

ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2 ცნობილი როგორც: HER2; Cerbb-2 და ERBB2. მისი ექსპრესიის ზრდა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კუჭის სიმსივნის ფორმირებაში და მის პროგნოზში. არსებულ ლიტერატურაზე და სხვადასხვა კვლევებზე დაყრდნობით HER2 ექსპრესიის ზრდა საკმაოდ იკვეთება კუჭის სიმსივნეების მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევისთვის, განსაკუთრებით კი მას შემდეგ, რაც მოწოდებული იქნა ტრასტუზუმაბი, როგორც სამკურნალო პრეპარატი კუჭის სიმსივნეების მძიმე შემთხვევების მკურნალობის ვარიანტი. აღნიშნული მარკერის ექსპრესიის ზრდა კუჭისა და გასტროეზოფაგური სიმსივნეების 4.4%-დან 53,4%-მდე მერყეობს, საშუალოდ კი 17,9%-ს უდრის. მისი პროგნოზური ღირებულებების შესასწავლად განხილული იქნა 50-მდე პუბლიკაცია მთლიანად კი 12749 პაციენტის შემთხვევა, სადაც უმეტესობა 71% კვლევებისა აღნიშნავს, რომ მარკერის პოზიტიურობა ასოცირებულია შედარებით მძიმე გამოსავალთან და სიმსივნის პროგრესიის კლინიკოპათოლოგიურ მახასიათებლებთან, როგორცაა: სეროზული ინვაზია, მეტასტაზირება და ა.შ. ამ შედეგების გათვალისწინებით HER2 არის ნეგატიური პროგნოზური ფაქტორი, რაც მიგვანიშნებს იმაზე, რომ მისი ექსპრესიის ზრდა/ამპლიფიკაცია

არის მოლეკულური ანომალია, რაც შესაძლოა უკავშირდებოდეს კუჭის სიმსივნის განვითარებას. [18]

დასკვნის სახით, ჩვენ შეგვიძლია ვივარაუდოდ, რომ მიუხედავად HER2-ის ამპლიფიკაციის დადგენის როლისა პაციენტების მკურნალობის გაუმჯობესებისთვის ძირითად როლი მაინც იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით განსაღვრავს ენიჭება, რაზეც თავის მხრივ მრავალი პრე-ანალიტიკური, ანალიტიკური თუ პოსტ-ანალიტიკური ფაქტორი ახდენს გავლენას. ამიტომაც კუჭის კიბოს დიაგნოსტიკა მოითხოვს უნიკალურ სისტემას, მაგრამ პირველ რიგში სწორ ინტერპრეტაციას.

კუჭის კარცინომა, როგორც უკვე მრავალჯერ აღვნიშნეთ, წარმოადგენს საკმაოდ კომპლექსურ დაზიანებას, რაც გულისხმობს მის ფენოტიპურ და გენოტიპურ მრავალფეროვნებას. მიუხედავად ჩატარებული კვლევებისა და მიღწევებისა, ჯერ კიდევ ბევრი რამ რჩება შესასწავლი მისი ქცევის გასაგებად, რათა უკეთ დადგინდეს თუ რა კონკრეტული ნაბიჯები უნდა გადაიდგას თითოეული შემთხვევის უკეთ მენეჯმენტისათვის. აუცილებელია დროული დიაგნოსტიკისთვის საჭირო პროცედურების დანერგვა ჩვენს ყოველდღიურობაში, შემდგომში კი ჰისტომორფოლოგიურ, იმუნოჰისტოქიმიურ და/ან მოლეკულურ-გენეტიკური მონაცემების გათვალისწინებით დაზიანების სწორი დიაგნოსტიკა და მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევა.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Z. Peng, C.-X. Wang, E.-H. Fang, G.-B. Wang, and Q. Tong, 'Role of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression.', *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 18, pp. 5403–10, May 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5403.
- [2] 'https://gco.iarc.who.int/en'.
- [3] C. D. Iwu and C. J. Iwu-Jaja, 'Gastric Cancer Epidemiology: Current Trend and Future Direction', *Hygiene*, vol. 3, no. 3, pp. 256–268, Jul. 2023, doi: 10.3390/hygiene3030019.
- [4] 'https://www.ncdc.ge/#/pages/file/3d9d1b31-4198-4127-90bb-41db1b80aa63'.
- [5] P. Correa, 'Gastric cancer: overview.', *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 42, no. 2, pp. 211–7, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.
- [6] 'https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachcarcinomageneral.html'.
- [7] O. I. Crețu, A. E. Stepan, C. E. Simionescu, D. Marinescu, and M. D. Stepan, 'Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas.', *Curr Health Sci J*, vol. 48, no. 3, pp. 284–291, 2022, doi: 10.12865/CHSJ.48.03.06.
- [8] E. C. Smyth et al., 'Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.', *Ann Oncol*, vol. 27, no. suppl 5, pp. v38–v49, Sep. 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw350.
- [9] J. Machlowska, J. Baj, M. Sitarz, R. Maciejewski, and R. Sitarz, 'Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies', *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 11, p. 4012, Jun. 2020, doi: 10.3390/ijms21114012.

- [10] Muzaheed, 'Helicobacter pylori Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors', 2020, Hindawi Limited. doi: 10.1155/2020/3018326.
- [11] H. J. Ahn and D. S. Lee, 'Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis', *World J Gastrointest Oncol*, vol. 7, no. 12, pp. 455–465, Dec. 2015, doi: 10.4251/wjgo.v7.i12.455.
- [12] F. Armando, F. Mazzola, L. Ferrari, and A. Corradi, 'An Overview of Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Mesenchymal-to-Epithelial Transition in Canine Tumors: How Far Have We Come?', Jan. 01, 2023, MDPI. doi: 10.3390/vetsci10010019.
- [13] Z. Peng, C.-X. Wang, E.-H. Fang, G.-B. Wang, and Q. Tong, 'Role of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression.', *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 18, pp. 5403–10, May 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5403.
- [14] M. K. Joo, 'Aberrant expression of epithelial-mesenchymal transition markers in early gastric cancer: Clinical application', Sep. 01, 2019, Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy. doi: 10.5946/ce.2019.139.
- [15] N.-Y. Chia and P. Tan, 'Molecular classification of gastric cancer.', *Ann Oncol*, vol. 27, no. 5, pp. 763–9, May 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw040.
- [16] Z.-N. Lei et al., 'Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer', *Signal Transduct Target Ther*, vol. 7, no. 1, p. 358, Oct. 2022, doi: 10.1038/s41392-022-01190-w.
- [17] S. H. Seo et al., 'Ki-67 labeling index as a prognostic marker in advanced stomach cancer', *Ann Surg Treat Res*, vol. 96, no. 1, pp. 27–33, Jan. 2019, doi: 10.4174/astr.2019.96.1.27.
- [18] L. F. Abrahao-Machado and C. Scapulatempo-Neto, 'HER2 testing in gastric cancer: An update.', *World J Gastroenterol*, vol. 22, no. 19, pp. 4619–25, May 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4619.

Problematic issues of phenotypic characteristics and progression characteristics of gastric cancer and precancerous processes

Beka Dangadze, Giorgi Didava, Anano Batselashvili, Giorgi Burkadze

Tbilisi State Medical University

A critical review

Gastric carcinoma is the fourth most common malignancy and the second leading cause of cancer death worldwide. Stomach cancer kills many people in the world, so studying its initiation and development is very important. Diagnosing gastric cancer is directly related to timely endoscopic research. However, it is also important that most cases are already in the late stage due to the scarcity of early symptoms. Gastric cancer is a heterogeneous disease and is represented by different phenotypes, genotypes, complexity of the clinical course and low sensitivity to treatment. The heterogeneity of gastric cancer is due to many factors, which include genetic, environmental and various infectious agents. Most cases of stomach cancer are associated with *Helicobacter pylori*. Understanding the etiologic, epidemiologic, and various risk factors is essential for the timely diagnosis of gastric cancer and subsequent targeted

treatment. Analysing the function of signalling pathways is important for developing personalised medicine. Since a rather heterogeneous genotype and phenotype characterise gastric cancer, it is, therefore, necessary to conduct more studies that include molecular-genetic analysis of cases, as this will help to detect the lesion at an early stage and subsequently manage individual cases better. And improving the patient's quality of life.

Keywords: stomach cancer; Helicobacter pylori; progress; tumor heterogeneity;

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია

ბეკა დანგაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი;

Beka Dangadze – PhD Student at Tbilisi State Medical University;

გიორგი დიდავა - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი,

George Didava – Associate Professor at Tbilisi State Medical University;

E-mail: giorgi.didava10@gmail.com

ანანო ბაწელაშვილი - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი;

Anano Batselashvili – Resident in Clinical and Anatomical Pathology at Tbilisi State Medical University

E-mail: anano.batsilashvili@gmail.com

Phone Number: +995599527116

გიორგი ბურკაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

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

E-mail: burkadze@yahoo.com g.burkadze@tsmu.edu