



**კოლორექტული დისპლაზიური პოლიპებისა და ადენოკარცინომების
ჰეტეროგენულობა: სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტებისა და
სიმსივნური მიკროკლასტერების ურთიერთკავშირი, პროგრესიისა და
პროგნოზის თავისებურებები
(ლიტერატურის კრიტიკული მიმოხილვა)**

ირინა ელიავა¹; რემა ღვამიჩავა²; გიორგი ბურკაძე³; შოთა კეპულაძე⁴

¹სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; კლინიკური ონკოლოგი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ონკოლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის პროფესორი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის პათოლოგანატომი; მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი;

აბსტრაქტი

კოლორექტული კიბო წარმოადგენს მსოფლიოში ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ და კლინიკურად მნიშვნელოვან ავთვისებიან ნეოპლაზიას, რომლის განვითარება მჭიდროდ არის დაკავშირებული ადენომა-კარცინომის თანმიმდევრობასთან, გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებთან, ასევე სიმსივნის მიკროგარემოს თავისებურებებთან. თანამედროვე კვლევები განსაკუთრებულ ყურადღებას ამახვილებს კოლორექტული დისპლაზიური პოლიპებისა და ადენოკარცინომების ჰეტეროგენულობაზე, რომელიც მოიცავს ჰისტოლოგიურ, მოლეკულურ, იმუნოლოგიურ და კლინიკურ მრავალფეროვნებას. აღნიშნული ჰეტეროგენულობა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სიმსივნის პროგრესირებაზე, ინვაზიურობაზე, მეტასტაზურ პოტენციალსა და პაციენტის ზოგად პროგნოზზე.

წინამდებარე ლიტერატურის კრიტიკული მიმოხილვა აერთიანებს თანამედროვე მონაცემებს კოლორექტული პოლიპებისა და ადენოკარცინომების პათოგენეზის, კლასიფიკაციის, მოლეკულური მახასიათებლებისა და პროგნოზული ბიომარკერების შესახებ. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების (TILs) და სიმსივნური მიკროკლასტერების (Tumor Buds) ურთიერთქმედებას, როგორც სიმსივნის აგრესიულობის, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციისა და იმუნური ზედამხედველობიდან თავის აცილების მნიშვნელოვან ინდიკატორებს. განხილულია ისეთი მოლეკულური მარკერები და გზები, როგორცაა

APC, KRAS, TP53, BRAF, MSI, CIMP, E-cadherin, β -catenin, Ki-67, Bcl-2, VEGF და CD163, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ კოლორექტული კარცინოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე.

ნაშრომში ასევე შეფასებულია TNM კლასიფიკაციის, კონსენსუსის მოლეკულური ქვეტიპების (CMS) და იმუნოსკორის ინტეგრაციის მნიშვნელობა პერსონალიზებული მედიცინის კონტექსტში. თანამედროვე კვლევების მიხედვით, TIL-ებისა და სიმსივნური „ბადების“ შეფასება შესაძლოა გამოყენებულ იქნას როგორც მნიშვნელოვანი პროგნოზული და პრედიქტიული მარკერი, რაც ხელს შეუწყობს პაციენტთა რისკის-სტრატეფიკაციასა და ინდივიდუალური თერაპიული მიდგომების განსაზღვრას.

საკვანძო სიტყვები: კოლორექტული კიბო, დისპლაზიური პოლიპები, ადენოკარცინომა, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები, Tumor Buds, ჰეტეროგენულობა, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, ბიომარკერები, პროგნოზი, იმუნოსკორი;

კოლორექტური კიბო (კოლორექტული კარცინომა) წარმოადგენს მსოფლიოს მასშტაბით ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან გამოწვევას, ყოველწლიურად დიაგნოსტირდება დაახლოებით 1,9 მილიონი ახალი შემთხვევა, რომელთაგანაც 935,000 შემთხვევას ლეტალური გამოსავალი მოსდევს[1]. სწორედ ამგვარი სტატისტიკური მონაცემები კოლორექტულ კიბოს მთელი მსოფლიოს მასშტაბით სიხშირით მესამე დიაგნოსტირებულ კიბოდ, ხოლო კიბოს სიკვდილიანობის მეორე მიზეზად აქცევს. კოლორექტული კიბოთი გამოწვეული სამედიცინო ტვირთი ჯანდაცვის სისტემაზე განსაკუთრებით მაღალია განვითარებულ ქვეყნებში, მაგრამ სიხშირის საგანგაშო ზრდა ასევე შეინიშნება განვითარებად რეგიონებშიც. ეს ტენდენცია განპირობებულია კვების, ფიზიკური აქტივობისა და ცხოვრების სტილის სხვა ფაქტორების ცვლილებებთან, რომლებიც ხელს უწყობენ ზოგადად კოლორექტური ნეოპლაზიების განვითარებას. [2] კოლორექტური კარცინომის პათოგენეზი, როგორც წესი, მიჰყვება კარგად შესწავლილ ადენომა-კარცინომის თანმიმდევრობას, სადაც კეთილთვისებიანი ადენომატოზური პოლიპები განიცდიან გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებების სერიას, რაც საბოლოოდ იწვევს ავთვისებიან ტრანსფორმაციას. ამ პროგრესირებაზე, პოლიპიდან ინვაზიურ კიბომდე, გავლენას ახდენს მრავალი ფაქტორი, მათ შორის გენეტიკური მიდრეკილება (როგორცაა APC, KRAS და TP53 მუტაციები), გარემო ზემოქმედება და სიმსივნესა და მის მიმდებარე მიკროგარემოს კომპლექსური ურთიერთქმედება. [3], [4] კოლორექტული პოლიპები, განსაკუთრებით მაღალი ხარისხის დისპლაზიის მქონე პოლიპები, განიხილება ადენოკარცინომის წინამორბედ მდგომარეობად. ამ პოლიპების იდენტიფიკაცია და მოცილება სკრინინგული კოლონოსკოპიის დროს არის ძირითადი სტრატეგია კოლორექტული კარცინომების განვითარების პრევენციაში. თუმცა, ყველა პოლიპს არ გააჩნია კიბოს პროგრესირების თანაბარი რისკი. ამ პოლიპებში ჰეტეროგენულობა, როგორც ჰისტოლოგიური მახასიათებლების, ასევე მოლეკულური

პროფილების თვალსაზრისით, გადამწყვეტ როლს თამაშობს მათი ავთვისებიანი პოტენციალის განსაზღვრაში. უფრო მეტიც, კავშირი სიმსივნის მიკროგარემოს იმუნურ ლანდშაფტს შორის, რომელსაც ახასიათებს სიმსივნური ინფილტრატი ლიმფოციტებით და სიმსივნის მიკროკლასტერებით, სულ უფრო მეტად აღიარებულია, როგორც სიმსივნის პროგრესირებასა და პაციენტის პროგნოზზე მოქმედ კრიტიკულ ფაქტორად, რადგან ამ იმუნურ კომპონენტებს შეუძლიათ განაპირობონ სიმსივნის ქცევის შეცვლა და ასევე თერაპიაზე განსხვავებული რეაგირება.[2]

კოლორექტური კარცინომის ერთ-ერთი ყველაზე რთული ასპექტია მისი ჰეტეროგენულობა, რომელიც ვლინდება მრავალ დონეზე - ჰისტოლოგიურ, მოლეკულურ და კლინიკურ დონეზე. ჰისტოლოგიური ჰეტეროგენულობა ეხება ქსოვილის არქიტექტურისა და უჯრედული მორფოლოგიის მრავალფეროვნებას. მოლეკულური ჰეტეროგენულობა მოიცავს გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ვარიაციებს, რომლებიც განაპირობებს სიმსივნის ქცევას, მათ შორის განსხვავებებს გენის ექსპრესიაში, მუტაციებსა და სასიგნალო გზებში. კლინიკურად, ეს ჰეტეროგენულობა ვლინდება დაავადების გამოვლენისას, მკურნალობაზე პასუხის და საერთო პროგნოზის ცვალებადობით.

კოლორექტული კარცინომის ჰეტეროგენულობის გაგება აუცილებელია რამდენიმე მიზეზის გამო. პირველ რიგში, მას აქვს მნიშვნელოვანი გავლენა დაავადების პროგრესირებაზე. მკვეთრად გამოხატული ჰეტეროგენულობის მქონე სიმსივნეები უფრო აგრესიულია, მეტასტაზებისა და თერაპიისადმი წინააღმდეგობის მაღალი ალბათობით. მეორეც, ჰეტეროგენულობა ართულებს ეფექტური მკურნალობის სტრატეგიების შემუშავებას, რადგან თერაპია, რომელიც მიზნად ისახავს სპეციფიკურ მოლეკულურ გზებს, შეიძლება ნაკლებად ეფექტური იყოს სხვადასხვა გენეტიკური დატვირთვის მქონე სიმსივნეებში და ბოლოს, ამ ჰეტეროგენულობის გამოვლენა და დახასიათება გადამწყვეტია პერსონალიზებული მედიცინის წინსვლისთვის, სადაც მკურნალობა მორგებულია თითოეული პაციენტის სიმსივნის სპეციფიკურ მახასიათებლებზე.[5]

ბოლო წლებში გაიზარდა ინტერესი სიმსივნის მიკროგარემოს როლის შესახებ კიბოს პროგრესირებაში. სიმსივნის მიკროგარემო შედგება სხვადასხვა არასიმსივნური უჯრედებისგან, მათ შორის იმუნური უჯრედებისგან, ფიბრობლასტებისა და ენდოთელური უჯრედებისგან, რომლებიც ურთიერთქმედებენ კიბოს უჯრედებთან და გავლენას ახდენენ მათ ქცევაზე. სიმსივნის მიკროგარემოს კომპონენტებს შორის სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები (TIL) და სიმსივნის მიკროკლასტერები, ცნობილია როგორც სიმსივნური „ზადები“, იბყრობს განსაკუთრებულ ყურადღებას კოლორექტული კარცინომის პროგრესირებაში.[6], [7]

სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები (TIL) არის იმუნური უჯრედების პოპულაცია, რომლებიც ვრცელდებიან სიმსივნეში და ითვლება, რომ ასახავს მასპინძლის იმუნურ პასუხს კიბოს მიმართ. TIL-ის მაღალი დონე ზოგადად ასოცირდება უკეთეს პროგნოზთან, რადგან ისინი მიუთითებენ ძლიერ იმუნურ რეაქციაზე სიმსივნის წინააღმდეგ. თუმცა, ურთიერთობა TIL-სა და კოლორექტულ კარცინომას შორის

კომპლექსურია, რადგან ზოგიერთმა სიმსივნემ შესაძლოა თავი აარიდოს იმუნურ ზედამხედველობას TIL-ის არსებობის მიუხედავად. იმ ფაქტორების გაგება, რომლებიც გავლენას ახდენენ TIL-ის აქტივობასა და ეფექტურობაზე კოლორექტულ კარცინომაში გადამწყვეტია იმუნოთერაპიული მიდგომების შემუშავებისთვის. [7], [8]

სიმსივნის „ბადები“ (Tumor Buds/TB), თავის მხრივ, არის დედიფერენცირებული კიბოს უჯრედების მცირე კლასტერი, რომელიც მდებარეობს სიმსივნის ინვაზიურ ფრონტზე. ითვლება, რომ ეს უჯრედები მონაწილეობენ ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის პროცესში (EMT), რომელიც არის კრიტიკულად მნიშვნელოვანი საფეხური კიბოს ინვაზირებასა და მეტასტაზების დროს. სიმსივნის „ბადების“ მაღალი მაჩვენებელი ასოცირდება მეტასტაზების უფრო მაღალ რისკთან და ზოგადად ცუდ პროგნოზთან, რაც მას ღირებულ პროგნოზულ მარკერად აქცევს კოლორექტულ კარცინომაში. TIL-სა და სიმსივნურ „ბადებს“ შორის ურთიერთქმედება განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს, რადგან მას შეუძლია წარმოაჩინოს იმუნური სისტემის მექანიზმები და სიმსივნის პროგრესირება. [9]

ურთიერთობა TIL-სა და სიმსივნის „ბადებს“ შორის წარმოადგენს კოლორექტული კარცინომების ჰეტეროგენურობის გადამწყვეტ ასპექტს, რომელსაც აქვს მნიშვნელოვანი გავლენა პაციენტის შედეგებზე. ამ ურთიერთქმედების შესწავლით, მკვლევარები იმედოვნებენ, რომ გამოავლენენ ახალ ბიომარკერებს პროგნოზისთვის და პოტენციური თერაპიული მიზნებისთვის, რომლებსაც შეუძლიათ გააუმჯობესონ კოლორექტული კარცინომის კლინიკური მენეჯმენტი.

კოლორექტური პოლიპები არის პათოლოგიური წარმონაქმნები, რომლებიც წარმოიქმნება მსხვილი ნაწლავისა და სწორი ნაწლავის ლორწოვანი გარსიდან. ისინი ჩვეულებრივ გამოვლენდება რუტინული კოლონოსკოპიის დროს და განსხვავდება მათი პოტენციალის მიხედვით, პროგრესირდეს კოლორექტური კიბოში (კოლორექტულ კარცინომა). პოლიპები კლასიფიცირდება მათი ჰისტოლოგიური მახასიათებლების მიხედვით, ძირითადი ტიპებია ჰიპერპლასტიური პოლიპები, ადენომატოზური პოლიპები და დაკბილული პოლიპები. მათ შორის განსაკუთრებით საინტერესოა ადენომატოზური და დაკბილული პოლიპები ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პოტენციალის გამო. [10]

კოლორექტური პოლიპების კლასიფიკაცია:

კოლორექტური პოლიპები, როგორც წესი, იყოფა სამ ძირითად ტიპად მათი ჰისტოლოგიის მიხედვით:

- 1. ჰიპერპლასტიკური პოლიპები:** ეს არის, როგორც წესი, პატარა, კეთილთვისებიანი პოლიპები, რომლებიც ზოგადად კიბოს პროგრესირების დაბალი რისკის მქონე ნეოპლაზიად მიიჩნევა. ის ყველაზე ხშირად გვხვდება დისტალურ მსხვილ ნაწლავში და სწორ ნაწლავში.
- 2. ადენომატოზური პოლიპები (ადენომა):** ეს პოლიპები განიხილება კიბოსწინარე და კლასიფიცირდება სამ ქვეტიპად: ტუბულოზური/მილაკოვანი, ვილოზური/ხაოიანი და ტუბულო-ვილოზური ადენომა. ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის რისკი იზრდება

პოლიპის ზომით, ვილოზური ნიშნების არსებობით და დისპლაზიის ხარისხის შესაბამისად.

3. დაკბილული პოლიპები: ამ კატეგორიაში შედის ჰიპერპლასტიკური პოლიპები, მჯდომარე დაკბილული ადენომა/პოლიპები (SSA/Ps) და ტრადიციული დაკბილული ადენომა (TSAs). დაკბილულმა პოლიპებმა ყურადღება მიიპყრეს კოლორექტური კარცინოგენეზის სპეციფიკურ გზასთან ასოცირების გამო, რომელიც ცნობილია როგორც დაკბილული გზა, რომელიც ხასიათდება მკაფიო მოლეკულური ცვლილებებით, მათ შორის BRAF მუტაციებით და CpG კუნძულის მეთილატორის ფენოტიპით (CIMP).

კოლორექტური პოლიპების გავრცელება იზრდება ასაკის მატებასთან ერთად, 50 წელზე უფროსი ასაკის პირთა დაახლოებით 30%-50%-ს აქვს მინიმუმ ერთი პოლიპი. პოლიპების განვითარების რისკის ფაქტორები მოიცავს კოლორექტური კიბოს ოჯახურ ანამნეზს, ზოგიერთ მემკვიდრეობით სინდრომს (როგორცაა ოჯახური ადენომატოზური პოლიპოზი და ლინჩის სინდრომი), წითელი ხორცის აქტიური მოხმარება და ხელოვნურად პროცესირებული საკვებით მდიდარი დიეტა, სიმსუქნე, თამბაქოს მოწევა და ალკოჰოლის მოხმარება.

დაბალი ხარისხის დისპლასტიკური პოლიპები (Low Dysplastic Polyps) ხასიათდება ზომიერად გამოხატული უჯრედული და არქიტექტურული ატიპიით. მიუხედავად იმისა, რომ ისინი ზოგადად განიხილება, როგორც კოლორექტული კიბოს პროგრესირების დაბალი რისკი, ისინი შეიძლება იყოს ადრეული ინდიკატორი პაციენტის მიდრეკილების შესახებ უფრო აგრესიული დაზიანებების განვითარებისადმი.

ჰისტოლოგიური მახასიათებლები: დაბალი დისპლასტიკური პოლიპები, როგორც წესი, ავლენენ ზომიერ დისპლაზიას, უმნიშვნელო ბირთვული პოლიმორფიზმით, ჰიპერქრომაზიით და უპირატესად ჯირკვლის არქიტექტურის შენარჩუნებით. ეს პოლიპები ყველაზე ხშირად მილაკოვანი ადენომაა, რომელსაც ახასიათებს მილაკოვანი ჯირკვლის სტრუქტურა. მიუხედავად მათი დაბალი ავთვისებიანი პოტენციალისა, დაბალი დისპლასტიკური პოლიპების არსებობა საჭიროებს განსაკუთრებულ მონიტორინგს დამატებითი, პოტენციურად უფრო მეტად დისპლასტიკური პოლიპების განვითარების რისკის გამო.

დაბალი ხარისხის დისპლასტიკური პოლიპების მოლეკულური ანალიზი ხშირად ავლენს ადრეულ გენეტიკურ ცვლილებებს, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს კოლორექტალურ კარცინოგენეზს. გავრცელებული მუტაციები მოიცავს APC გენში არსებულ მუტაციებს, რომლებიც გადამწყვეტ როლს თამაშობს უჯრედების ზრდისა და ადჰეზიის რეგულირებაში. ეს ადრეული მუტაციები ქმნის დამატებით გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებების საფუძველს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს პროგრესირება კეთილთვისებიანი პოლიპიდან ავთვისებიან სიმსივნემდე.

დაბალი დისპლასტიკური პოლიპების გამოვლენა მნიშვნელოვანია კოლორექტური კიბოს სკრინინგისა და პროფილაქტიკისთვის. ამ პოლიპების მქონე პაციენტებს ჩვეულებრივ ურჩევენ გაიარონ რეგულარული ზედამხედველობის კოლონოსკოპია

ახალი პოლიპების გამოსავლენად ან არსებული პოლიპების დისპლაზიის უფრო მაღალ ხარისხებამდე პროგრესირების მონიტორინგისთვის.

მაღალი ხარისხის დისპლასტიკური პოლიპები ხასიათდება უფრო გამოხატული უჯრედული ატიპიით და არქიტექტურული დამახინჯებით, რაც მიუთითებს კოლორექტური კიბოს პროგრესირების მაღალ რისკზე. ეს პოლიპები ხშირად განიხილება ადენომა-კარცინომის თანმიმდევრობის მოწინავე სტადიებად.[11], [12]

მაღალი დისპლასტიკური პოლიპები (**High Dysplastic Polyps**) ავლენენ გამოხატულ ბირთვულ ატიპიას, მათ შორის გაზრდილი ბირთვ-ციტოპლაზმური თანაფარდობა, გამოკვეთილი ბირთვული პოლარობის დაკარგვა. ამ პოლიპების არქიტექტურული თავისებურებები შეიძლება მოიცავდეს ჯირკვლების სიუხვეს, კრიბრიფორმულ შენების უბნებს და ინტრალუმინალური ნეკროზის არსებობას. მაღალი ხარისხის დისპლაზია ხშირად შეიმჩნევა უფრო დიდ ადენომებში, განსაკუთრებით მათში, რომლებსაც აქვთ ვილოზური ნიშნები.

მაღალი დისპლასტიკური პოლიპები გამოირჩევა გენეტიკური მუტაციებისა და ეპიგენეტიკური ცვლილებების უფრო მაღალი სიხშირით, ვიდრე მათი დაბალი დისპლასტიკური ვარიანტები. ძირითადი მუტაციები ხშირად მოიცავს KRAS და TP53 გენებს, რომლებიც დაკავშირებულია უჯრედების გაზრდილ პროლიფერაციასთან და აპოპტოზისადმი რეზისტენტობასთან. გარდა ამისა, ამ პოლიპებმა შეიძლება აჩვენონ ცვლილებები Wnt სასიგნალო გზის მახასიათებლებში, რაც გადამწყვეტია უჯრედული ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად და უჯრედული პროცესების შემდგომი გადაწყვეტილების კონტროლისთვის.

კლინიკური გამოვლინება მაღალი დისპლასტიკური პოლიპების არსებობა კოლორექტური კიბოს განვითარების გაზრდილი რისკის მაჩვენებელია. როგორც ასეთი, ამ პოლიპების მქონე პაციენტებს ესაჭიროებათ უფრო აქტიური მეთვალყურეობა და ზოგიერთ შემთხვევაში, ქირურგიული ჩარევა. მაღალი დისპლასტიკური პოლიპების მართვა ხშირად მოიცავს პოლიპექტომიას, რასაც მოჰყვება აქტიური კლინიკური დაკვირვება სრული მოცილების უზრუნველსაყოფად და რეციდივის მონიტორინგის მიზნით.

პროგრესირება დაბალიდან მაღალი ხარისხის დისპლაზიამდე: წარმოადგენს კრიტიკულ საფეხურს ადენომა-კარცინომის თანმიმდევრობაში. იმ ფაქტორების გაგება, რომლებიც ამ პროგრესირებას განაპირობებს, აუცილებელია კოლორექტური კიბოს განვითარების პრევენციის სტრატეგიების შემუშავებისთვის.

დაბალი ხარისხის დისპლაზიიდან მაღალზე გადასვლა აღინიშნება გენეტიკური მუტაციებისა და ეპიგენეტიკური ცვლილებების დაგროვებით, რაც არღვევს ნორმალურ უჯრედულ პროცესებს. ამ პროგრესირებაში ჩართული ძირითადი გზები მოიცავს Wnt სასიგნალო გზას, MAPK/ERK გზას და TP53 სიმსივნის სუპრესორული გზას. დისპლაზიის მატებასთან ერთად, ხდება გენომური არასტაბილურობის შესაბამისი ზრდა, რაც იწვევს დამატებითი მუტაციების მიღებას, რომლებიც განაპირობებენ სიმსივნის წარმოქმნას. [13], [14]

ქრონიკული ანთება ჩართულია, როგორც ძირითადი ფაქტორი კოლორექტური პოლიპების პროგრესირებაში. ქრონიკული ანთების დროს წარმოქმნილმა ანთებითმა ციტოკინებმა და რეაქტიულმა ჟანგბადის თავისუფალმა რადიკალებმა შეიძლება გამოიწვიოს დნმ-ის დაზიანება და ხელი შეუწყოს ონკოგენური მუტაციების შექმნას. ანთების როლი განსაკუთრებით აქტუალურია ნაწლავის ანთებითი დაავადების (IBD) მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ დისპლაზიური პოლიპებისა და კოლორექტური კიბოს განვითარების გაზრდილი რისკი.

დაკბილული პოლიპები და დაკბილული გზა: დაკბილული პოლიპები წარმოადგენს კოლორექტური პოლიპების ცალკეულ კატეგორიას, რომლებიც მიჰყვებიან კოლორექტური კარცინოგენეზის ალტერნატიულ გზას, რომელიც ცნობილია როგორც დაკბილული გზა (Serrated Pathway). ამ გზას ახასიათებს უნიკალური მოლეკულური ცვლილებები, მათ შორის BRAF გენის მუტაციები და ფართოდ გავრცელებული დნმ-ის მეთილაცია (CIMP). [15]

ჰისტოლოგიური ჰეტეროგენულობა კოლორექტალურ პოლიპებში ასახავს უჯრედული და არქიტექტურული მახასიათებლების მრავალფეროვნებას, რომლებიც შეინიშნება სხვადასხვა ტიპის პოლიპებში. ეს ჰეტეროგენულობა არა მხოლოდ პოლიპის ბიოლოგიის დამახასიათებელი ნიშანია, არამედ მნიშვნელოვანი გავლენა აქვს კლინიკურ მენეჯმენტზე.

კოლორექტურ პოლიპებს შეუძლიათ აჩვენონ არქიტექტურული ნიმუშების ფართო სპექტრი, მარტივი ტუბულარული სტრუქტურებიდან დაწყებული რთული ვილოზური წარმონაქმნებით დამთავრებული. არქიტექტურული სირთულე ხშირად დაკავშირებულია დისპლაზიის ხარისხთან, უფრო კომპლექსური შენების ნიმუშები ასოცირდება უფრო მაღალ ავთვისებიან პოტენციალთან. ამ არქიტექტურული ვარიაციების გაგება გადამწყვეტია ზუსტი ჰისტოლოგიური დიაგნოზისა და რისკის შეფასებისთვის.

პოლიპების უჯრედული შემადგენლობა მათი ჰისტოლოგიური ჰეტეროგენურობის კიდევ ერთი ასპექტია. პოლიპები შეიძლება შეიცავდეს ეპითელიური უჯრედების, ფიალისებური უჯრედებისა და ენდოკრინული უჯრედების ნაზავს, მათი ფარდობითი პროპორციების ცვალებადობით. გარდა ამისა, ეპითელიური უჯრედებისა და მიმდებარე სტრომული კომპონენტების, მათ შორის ფიბრობლასტების, იმუნური უჯრედებისა და უჯრედგარე მატრიქსის შორის ურთიერთქმედება გადამწყვეტ როლს თამაშობს პოლიპების ზრდასა და პროგრესირებაში.

კოლორექტური პოლიპების მოლეკულური ჰეტეროგენულობა აისახება მრავალფეროვან გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებში, რომლებიც განაპირობებს მათ განვითარებას და პროგრესირებას. ამ მოლეკულური მრავალფეროვნების გააზრება აუცილებელია ადრეული გამოვლენისა და დამინებითი თერაპიის პოტენციური ბიომარკერების იდენტიფიცირებისთვის.

კოლორექტური პოლიპები ავლენენ **გენეტიკური მუტაციების სპექტრს**, რაც ხელს უწყობს მათ განვითარებას. APC გენი ხშირად მუტაციას განიცდის ადენომატოზურ

პოლიპებში, რაც იწვევს Wnt სასიგნალო გზის დისრეგულაციას. დაკბილულ პოლიპებში BRAF მუტაციები სიმსივნური გენეზის საერთო მამოძრავებელია. მრავალჯერადი მუტაციების არსებობა ერთ პოლიპში შეიძლება ხელი შეუწყოს მის ჰეტეროგენულობას და გავლენა მოახდინოს მის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის პოტენციალზე.[16], [17]

ეპიგენეტიკური ცვლილებები, როგორცაა დნმ-ის მეთილაცია და ჰისტონის მოდიფიკაციები, ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს კოლორექტური პოლიპების განვითარებაში. CpG კუნძულის მეთილაციის ფენოტიპი (CIMP) განსაკუთრებით აქტუალურია დაკბილულ პოლიპებში, სადაც ის იწვევს სიმსივნის სუპრესორული გენების დათრგუნვას. ეს ეპიგენეტიკური ცვლილებები კიდევ ერთ სირთულის ფენას მატებს კოლორექტური პოლიპების მოლეკულურ ლანდშაფტს.

კოლორექტური პოლიპების თანამედროვე მკურნალობა ფოკუსირებულია ქიმიოპრევენციული აგენტების გამოყენებაზე, როგორცაა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები (არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები) და შერჩევითი COX-2 ინჰიბიტორები, რათა შემცირდეს პოლიპების წარმოქმნისა და პროგრესირების რისკი. გარდა ამისა, პოლიპების განვითარებაში ჩართული მოლეკულური გზების კვლევამ შეიძლება გამოიწვიოს ახალი თერაპიული მიზნების იდენტიფიცირება კოლორექტური კიბოს პროფილაქტიკისთვის.

კოლორექტური ადენოკარცინომა არის კოლორექტური კიბოს ყველაზე გავრცელებული ტიპი, რომელიც შეადგენს ყველა შემთხვევის დაახლოებით 90-95%-ს. ის წარმოიქმნება მსხვილი ნაწლავისა და სწორი ნაწლავის ეპითელიური უჯრედებიდან, როგორც წესი, მიჰყვება ადენომა-კარცინომას თანმიმდევრობას, თუმცა ჩართულია სხვა გზები, როგორცაა დაკბილული გზა. ადენოკარცინომის განვითარება არის მრავალსაფეხურიანი პროცესი, რომელიც მოიცავს გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებების დაგროვებას, რაც იწვევს ნორმალური ეპითელიური უჯრედების ავთვისებიანად გარდაქმნას. [18]

კოლორექტური ადენოკარცინომა ავლენს მნიშვნელოვან ჰისტოლოგიურ ჰეტეროგენურობას, რომელიც შეიძლება ფართოდ დაიყოს სხვადასხვა ქვეტიპებად მორფოლოგიური მახასიათებლების მიხედვით. ამ ქვეტიპებს აქვთ განსხვავებული კლინიკური ქცევა და პროგნოზული შედეგები.

ჩვეულებრივი ადენოკარცინომა (Conventional Adenocarcinoma) არის ყველაზე გავრცელებული ჰისტოლოგიური ქვეტიპი და ხასიათდება ჯირკვლოვანი სტრუქტურებით, რომლებიც წააგავს მსხვილი ნაწლავის ნორმალურ ეპითელიუმს, მაგრამ დიფერენციაციის სხვადასხვა ხარისხით. დიფერენცირების ხარისხი (კარგად, ზომიერად ან ცუდად დიფერენცირებული) არის ძირითადი პროგნოზული ფაქტორი, ცუდად დიფერენცირებული სიმსივნეები, დაკავშირებულია ცუდ პროგნოზთან.

მუცინური ადენოკარცინომა შეადგენს კოლორექტური ადენოკარცინომების 10-15%-ს და განისაზღვრება უჯრედგარე მუცინის არსებობით, რომელიც შეადგენს სიმსივნის მოცულობის 50%-ზე მეტს. ეს სიმსივნეები უფრო აგრესიულია და დაკავშირებულია ლიმფური კვანძების მეტასტაზების უფრო მაღალი სიხშირით და ზოგადად სიმსივნის

უფრო ცუდი პროგნოზით, ჩვეულებრივ ადენოკარცინომასთან შედარებით. მუცინური ადენოკარცინომა ხშირად ავლენს მუტაციებს KRAS გენში და უფრო ხშირად ასოცირდება მიკროსატელიტურ არასტაბილურობასთან (MSI).

ბეჭდისებურ-უჯრედოვან კარცინომა არის კოლორექტური ადენოკარცინომის იშვიათი და უაღრესად აგრესიული ქვეტიპი, რომელიც ხასიათდება ბეჭდისებური უჯრედების არსებობით, რომლებიც შეიცავს ინტრაციტოპლაზმურ მუცინს, რომელიც ანაცვლებს ბირთვს პერიფერიაზე. ეს ქვეტიპი ხშირად დიაგნოზირებულია შორს წასულ სტადიაზე (pT3-pT4) და ასოცირდება ცუდ პროგნოზთან ადრეული გავრცელებისადმი მიდრეკილების და ჩვეულებრივი თერაპიისადმი რეზისტენტობის გამო.

მედულური კარცინომა არის კიდევ ერთი იშვიათი ქვეტიპი, რომელიც ხშირად ასოცირდება მიკროსატელიტურ არასტაბილურობასთან (MSI). მას ახასიათებს ცუდად დიფერენცირებული უჯრედები მინიმალური ჯირკვლის ფორმირებით და გამოკვეთილი ლიმფოციტური ინფილტრატით. მიუხედავად მისი ცუდი დიფერენციაციისა, მედულური კარცინომა ასოცირდება შედარებით ხელსაყრელ პროგნოზთან, შესაძლოა სიმსივნის მიერ გამოწვეული ძლიერი იმუნური პასუხის გამო. კოლორექტური ადენოკარცინომის მოლეკულური ლანდშაფტი ძალზე ჰეტეროგენულია, მრავალრიცხოვანი გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებებით, რომლებიც ხელს უწყობენ მის პათოგენეზს. ეს მოლეკულური მრავალფეროვნება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს კოლორექტულ კარცინომ-ის დიაგნოზზე, მკურნალობასა და პროგნოზზე.

TNM სტადიის სისტემა არის ყველაზე ფართოდ გამოყენებული მეთოდი კიბოს გავრცელების მასშტაბის კლასიფიკაციისთვის. თუმცა, მოლეკულური მარკერების ინტეგრაცია TNM სტადიასთან შეიძლება უზრუნველყოს სიმსივნის ქცევისა და პაციენტის პროგნოზის უფრო ყოვლისმომცველი შეფასება.

TNM სისტემა კიბოს კლასიფიცირებს სამი პარამეტრის მიხედვით: T (სიმსივნე): პირველადი სიმსივნის ზომა; N (კვანძები): რეგიონალური ლიმფური კვანძების ჩართულობის არსებობა და ხარისხი; M (მეტასტაზები): შორეული მეტასტაზების არსებობა.

TNM სტადიის შერწყმა მოლეკულურ მარკერებთან, როგორცაა MSI, KRAS/BRAF მუტაციები და CD163 ექსპრესია, შეუძლია გააუმჯობესოს პროგნოზის სიზუსტე და მიმართოს მკურნალობის ახალ გადაწყვეტილებებს. მაგალითად, II სტადიის კოლორექტული კარცინომის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ მაღალი რისკის მოლეკულური მახასიათებლები, როგორცაა BRAF მუტაციები ან დაბალი MSI, შეიძლება ისარგებლონ დამხმარე ქიმიოთერაპიით, მიუხედავად იმისა, რომ მხოლოდ TNM სტადია შეიძლება სხვაგვარად მიუთითებდეს.[19]

სიმსივნური „ბადები” (Tumor Buds) არის დედიფერენცირებული კიბოს უჯრედების მცირე კლასტერი, რომელიც განლაგებულია სიმსივნის ინვაზიურ ფრონტზე. ითვლება, რომ ეს უჯრედები მონაწილეობენ ეპითელიურ-მეზენქიმული გადასვლის პროცესში (EMT), რაც ხელს უწყობს სიმსივნის შეჭრას და მეტასტაზებს.

მორფოლოგია: სიმსივნური „ბადები“, როგორც წესი, მცირეა, შედგება ხუთზე ნაკლები უჯრედისაგან და ხასიათდება ეპითელური მარკერების დაკარგვით, როგორცაა E-კადჰერინი და მეზენქიმული ნიშნების შემქნით, როგორცაა ვიმენტინის ექსპრესია.[20] პროგნოზული ღირებულება: სიმსივნის მაღალი „ბადებ“ არის აგრესიული სიმსივნური ქცევის მარკერი და ასოცირდება უფრო ცუდ შედეგებთან, მათ შორის მეტასტაზების უფრო მაღალ მაჩვენებლებთან და გადარჩენის შემცირებასთან. სიმსივნის „ბადები“ სულ უფრო და უფრო აღიარებულია, როგორც ძირითადი პროგნოზული ფაქტორი კოლორექტულ კარცინომაში.

სიმსივნური „ბადები“ ხშირად განლაგებულია იმუნური უჯრედების დაბალი ინფილტრაციის მქონე ადგილებში, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ ამ უჯრედებს შეიძლება ჰქონდეთ შემუშავებული მექანიზმები იმუნური მეთვალყურეობის თავიდან ასაცილებლად. შესაძლო მექანიზმები მოიცავს:

MHC I კლასის დაქვეითება: სიმსივნურმა „ბადებმა“ შეიძლება შეამცირონ MHC I კლასის მოლეკულები, რაც მათ ნაკლებად ხილულს გახდის CD8+ T უჯრედებისთვის.

იმუნური გამშვები პუნქტების ექსპრესია: სიმსივნის „ბადებმა“ შეიძლება დააექსპრესირონ იმუნური გამშვები პუნქტის მოლეკულები, როგორცაა PD-L1, რომელსაც შეუძლია დათრგუნოს T უჯრედების აქტივობა და ხელი შეუწყოს იმუნურ გაქცევას.

TIL-სა და სიმსივნურ „ბადებ“ს შორის ურთიერთქმედება კვლევის კრიტიკული სფეროა, რადგან მას შეუძლია წარმოაჩინოს სიმსივნის პროგრესირების მექანიზმები და იმუნური აცილება.

იმუნური გამორიცხვის ფენოტიპი (**Immune-Exclusion Phenotype**): სიმსივნეები მაღალი სიმსივნის „ბადებ“ით ხშირად ავლენენ იმუნური გამორიცხვის ფენოტიპს, სადაც იმუნური უჯრედები გამორიცხულია სიმსივნის ინვაზიური ფრონტიდან. ითვლება, რომ ეს გამორიცხვა ხელს უწყობს ამ სიმსივნეების აგრესიულობას.

თერაპიული მიზნობრივი პოტენციალი: იმ მექანიზმების გაგებამ, რომლითაც სიმსივნის „ბადები“ თავს არიდებენ იმუნურ მეთვალყურეობას, შეიძლება გამოიწვიოს თერაპიის განვითარება, რომელიც აძლიერებს იმუნურ პასუხს ამ უჯრედების მიმართ. მაგალითად, სტრატეგიებმა, რომლებიც ბლოკავს იმუნურ საკონტროლო პუნქტებს ან აპროგრამებს Tregs-ს, შეიძლება პოტენციურად გააუმჯობესოს იმუნოთერაპიის ეფექტურობა პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ სიმსივნის მაღალი „ბადები“.

EMT ხასიათდება ეპითელური მარკერების დაკარგვით, როგორცაა E-კადჰერინი, და მეზენქიმული მარკერების მომატებით, როგორც არის ვიმენტინი, N-კადჰერინი და ფიბრონექტინი. ეს ცვლილებები რეგულირდება ტრანსკრიფციის ფაქტორებით, როგორცაა Snail, Slug და Twist.[21], [22]

E-cadherin: E-cadherin-ის დაკარგვა EMT-ის დამახასიათებელი ნიშანია და ხშირად აღინიშნება სიმსივნის „ბადებში“. შემცირებული E-კადჰერინის ექსპრესია ასოცირდება გაზრდილ ინვაზიურობასთან და მეტასტაზურ პოტენციალთან.

ვიმენტინი: ვიმენტინი არის მეზენქიმური მარკერი, რომელიც ხშირად რეგულირდება სიმსივნის „ბადებში“. ვიმენტინის მაღალი ექსპრესია დაკავშირებულია ცუდ პროგნოზთან და მეტასტაზების გაზრდილ რისკთან.

ორივე EMT და სიმსივნის „ბადები“ დამოუკიდებლად ასოცირდება ცუდ პროგნოზთან კოლორექტულ კარცინომაში. ერთად ყოფნისას ისინი მიუთითებენ უაღრესად აგრესიულ სიმსივნის ფენოტიპზე მეტასტაზების მაღალი ალბათობით. EMT მარკერების და სიმსივნური „ბადებ“ის შეფასებამ შეიძლება მოგვაწოდოს ღირებული პროგნოზული ინფორმაცია და დაეხმაროს მკურნალობის გადაწყვეტილების მიღებას.[65], [66]

TIL-ების როლი იმუნოთერაპიაზე პასუხის პროგნოზირებაში არის კვლევის სწრაფად განვითარებადი სფერო. იმუნოთერაპია, განსაკუთრებით იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორები, პერსპექტიულია კოლორექტულ კარცინომის მკურნალობაში, განსაკუთრებით პაციენტებში რომელთაც აქვთ მაღალი მიკროსატელიტური არასტაბილურობა (MSI-H).

MSI-H სიმსივნეები და TIL-ები: MSI-H სიმსივნეებს, როგორც წესი, აქვთ მაღალი მუტაციური დატვირთვა, რაც იწვევს ნეოანტიგენების წარმოქმნას, რომელთა ამოცნობა შესაძლებელია TIL-ებით. ამიტომაც MSI-H სიმსივნეები უფრო მეტად რეაგირებს იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორებზე, როგორცაა პემბროლიზუმები და ნივოლუმები.

PD-L1 ექსპრესია და TIL-ები: PD-L1 ექსპრესიას სიმსივნეებში შეუძლია დათრგუნოს TIL აქტივობა T უჯრედებზე PD-1 რეცეპტორის ჩართვით. იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორებთან ამ ურთიერთქმედების ბლოკირებამ შეიძლება აღადგინოს TIL ფუნქცია და გააძლიეროს სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხი.

შესწავლილია რამდენიმე სტრატეგია TIL-ების აქტივობის გასაძლიერებლად კოლორექტულ კარცინომაში:

ადაპტური უჯრედების ტრანსფერი (ACT): ეს მიდგომა გულისხმობს TIL-ების გამოყოფას სიმსივნედან, ექსკლუზიურად გაფართოებას და შემდეგ პაციენტში ხელახლა შეყვანას. ACT-მა აჩვენა პოტენციური სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნური პასუხის გაძლიერებაში ზოგიერთ კიბოს, მათ შორის კოლორექტულ კარცინომაში.[23], [24]

კომბინირებული თერაპია: იმუნური გამშვები პუნქტის ინჰიბიტორების კომბინირება სხვა თერაპიებთან, როგორცაა რადიაციული ან მიზანმიმართული თერაპია, შეუძლია პოტენციურად გააძლიეროს TIL ინფილტრაცია და აქტივობა, რაც გამოიწვევს მკურნალობის გაუმჯობესებულ შედეგებს.

სიმსივნური „ბადების“ მაღალი ზრდა არის აგრესიული სიმსივნის ქცევის ძლიერი მაჩვენებელი და შეიძლება მოითხოვოს უფრო აგრესიული მკურნალობა, მათ შორის დამხმარე ქიმიოთერაპიის გამოყენება. შეფასება შეიძლება დაეხმაროს ადრეული სტადიის კოლორექტულ კარცინომის მქონე პაციენტების იდენტიფიცირებას, რომლებსაც აქვთ რეციდივის მაღალი რისკი და შეიძლება ისარგებლონ დამატებითი თერაპიით.

TIL-ების და სიმსივნური „ბადების“ შესწავლა კოლორექტულ კარცინომაში არის აქტიური კვლევის სფერო, მომავალი გამოკვლევისთვის რამდენიმე პერსპექტიული მიმართულებით:

იმუნური აცილების მექანიზმების გაგება: საჭიროა შემდგომი კვლევა იმ მექანიზმების გასარკვევად, რომლითაც სიმსივნის „ბადები“ თავს არიდებენ იმუნურ მეტაბოლურეობას და როგორ შეიძლება ამ პროცესების თერაპიული დამიზნება.[25]

კლინიკურ პრაქტიკაში ინტეგრაცია: საჭიროა მუდმივი ძალისხმევა კლინიკურ პრაქტიკაში TIL-ების და სიმსივნური „ბადების“ შეფასების სტანდარტიზებისთვის, იმის უზრუნველსაყოფად, რომ ეს მარკერები თანმიმდევრულად და ზუსტად გამოყენებულ იქნას მკურნალობის გადაწყვეტილებების წარმართვისთვის.

პროლიფერაცია და აპოპტოზი არის ფუნდამენტური პროცესები, რომლებიც არეგულირებენ ქსოვილების ჰომეოსტაზს. ნორმალურ ქსოვილებში ბალანსი უჯრედების გამრავლებასა და უჯრედის სიკვდილს შორის ინარჩუნებს ქსოვილის მთლიანობას. თუმცა კიბოს დროს ეს ბალანსი ირღვევა, რაც იწვევს უჯრედების უკონტროლო ზრდას და სიმსივნის განვითარებას.

უჯრედების პროლიფერაცია განპირობებულია უჯრედული ციკლით, მჭიდროდ რეგულირებული საფეხურების სერია, რომელიც აკონტროლებს უჯრედების გაყოფას. უჯრედული ციკლის ძირითადი რეგულატორები მოიცავს ციკლინებს, ციკლინდამოკიდებულ კინაზებს (CDK) და მათ ინჰიბიტორებს. კიბოს დროს უჯრედული ციკლის დისრეგულაცია იწვევს უკონტროლო პროლიფერაციას, რაც ხელს უწყობს სიმსივნის ზრდას. [26]

კოლორექტალური კიბოს პროგნოზზე გავლენას ახდენს კლინიკური, პათოლოგიური და მოლეკულური ფაქტორების კომპლექსური ურთიერთქმედება. ტრადიციული პროგნოზული ფაქტორები მოიცავს სიმსივნის სტადიას, ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის ხარისხს და ლიმფური კვანძების ჩართულობას, რაც განისაზღვრება TNM კლასიფიკაციის სისტემით. თუმცა, მოლეკულური მარკერების, ჰისტოლოგიური მახასიათებლებისა და იმუნური პროფილების ინტეგრაცია პროგნოზულ მოდელებში სულ უფრო მნიშვნელოვანი ხდება.

კოლორექტულ კარცინომის ჰისტოლოგიურ ქვეტიპს შეუძლია მნიშვნელოვნად იმოქმედოს პროგნოზზე: ჩვეულებრივი ტიპის ადენოკარცინომა - ზოგადად აქვს ცვლადი პროგნოზი დამოკიდებულია დიფერენცირების ხარისხზე; მუცინური ადენოკარცინომა - როგორც წესი, ასოცირდება უფრო ცუდ პროგნოზთან მისი აგრესიული ხასიათისა და დიაგნოზის შორს წასული სტადიისადმი მიდრეკილების გამო; ბეჭდისებურ უჯრედოვანი კარცინომა - აქვს ყველაზე ცუდი პროგნოზი კოლორექტულ კარცინომის ქვეტიპებს შორის, მეტასტაზების მაღალი სიხშირით და რეზისტენტობით ჩვეულებრივი თერაპიის მიმართ. მედულარული კარცინომა - ცუდი დიფერენციაციის მიუხედავად, ხშირად აქვს შედარებით ხელსაყრელი პროგნოზი, პოტენციურად დაკავშირებული ძლიერი იმუნური პასუხის გამო.[27]

TNM სტადიის შერწყმა მოლეკულურ მარკერებთან (მაგ., MSI სტატუსი, KRAS/BRAF მუტაციები, იმუნოსკორი) საშუალებას გვაძლევს შევექმნათ რისკის სტრატეგიკაციის მოდელები, რომლებსაც შეუძლიათ უფრო ზუსტად განსაზღვრონ შედეგები და წარმართონ მკურნალობის გადაწყვეტილებები. მაგალითად, პაციენტებს II სტადიის კოლორექტულ კარცინომით, მაგრამ მაღალი რისკის მოლეკულური მახასიათებლებით (მაგ., MSI-Low, BRAF მუტაცია) შეუძლიათ ისარგებლონ დამხმარე ქიმიოთერაპიით, მიუხედავად იმისა, რომ ტრადიციული TNM სტადია შეიძლება არ მიუთითებდეს ამის საჭიროებაზე.

ამ მარკერების კლინიკურ პრაქტიკაში ინტეგრირებით, ონკოლოგებს შეუძლიათ მკურნალობის სტრატეგიების მორგება თითოეული პაციენტის სიმსივნის სპეციფიკურ ბიოლოგიურ მახასიათებლებზე. ეს პერსონალიზებული მიდგომა მიზნად ისახავს თერაპიული ეფექტურობის ოპტიმიზაციას, ხოლო მკურნალობასთან დაკავშირებული არასაჭირო ტოქსიკურობის მინიმუმამდე შემცირებას.

ახალი ბიომარკერების იდენტიფიკაცია გრძელდება კოლორექტულ კარცინომის პროგნოზის სფეროს წინსვლაში. განვითარებადი ბიომარკერები, როგორცაა სიმსივნის მიკროგარემოსთან დაკავშირებული, მეტაბოლური რეპროგრამირება და ახალი აპოპტოზური გზები, გვპირდება პროგნოზული მოდელების შემდგომ დახვეწას.

სიმსივნური სტრომის შემადგენლობა და აქტივობა, მათ შორის კიბოსთან ასოცირებული ფიბრობლასტების (CAFs) და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტების არსებობა, სულ უფრო მეტად აღიარებულია, როგორც მნიშვნელოვანი ფაქტორები კოლორექტულ კარცინომის პროგრესირებასა და პროგნოზში.

ბიომარკერები, რომლებიც დაკავშირებულია იმუნურ საკონტროლო პუნქტთან (მაგ., PD-L1 ექსპრესია, CTLA-4) გამოკვლეულია მათი პროგნოზული მნიშვნელობისა და იმუნოთერაპიის გადაწყვეტილების წარმართვის პოტენციალის გამო.

ლაქტატდეჰიდროგენაზა (LDH): კოლორექტულ კარცინომაში LDH-ის მომატებული დონე ასოცირდება სიმსივნის გლიკოლიზის მომატებასთან (ვარბურგის ეფექტი) და ცუდ პროგნოზთან. LDH და სხვა მეტაბოლური მარკერები შეიძლება იყოს სიმსივნის აგრესიულობის ინდიკატორი და მეტაბოლური თერაპიის პოტენციური სამიზნე.

TRAIL რეცეპტორები: სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორთან დაკავშირებული აპოპტოზის გამომწვევი ლიგანდის (TRAIL) რეცეპტორები ჩართული არის გარე აპოპტოზურ გზაზე. TRAIL რეცეპტორების და მათი ლიგანდების ექსპრესიის დონეები შესწავლილია მათი პოტენციური პროგნოზული მნიშვნელობისა და როგორც თერაპიული მიზნებისათვის.[28]

ამ მრავალფეროვანი პროგნოზული მარკერების ინტეგრაცია კლინიკურ პრაქტიკაში მიმდინარეობს, კვლევებით ფოკუსირებულია ძლიერი და სარწმუნო, კლინიკურად გამოსაყენებელი მოდელების შემუშავებაზე, რომლებიც აერთიანებს ტრადიციულ გაგებას მოლეკულურ და ჰისტოლოგიურ შეხედულებებთან.

როგორც მტკიცებულება გროვდება, ეს მარკერები სავარაუდოდ ჩართული იქნება კოლორექტულ კარცინომის მართვის კლინიკურ გაიდლაინებში, რაც ხელს უწყობს კლინიკურ პრაქტიკაში მათი გამოყენების სტანდარტიზაციას.

კოლორექტული კიბოს პროგნოზი სულ უფრო რთული ხდება, რადგან ფორმირდება მრავალი ფაქტორით, მათ შორის ჰისტოლოგიური ქვეტიპებით, მოლეკულური მარკერებით, იმუნური პროფილებით და პროლიფერაციული და აპოპტოზური დინამიკით. ამ მრავალფეროვანი მარკერების ტრადიციულ კლინიკურ სტადიებთან ინტეგრირებით, ჩვენ შეგვიძლია მივაღწიოთ კოლორექტულ კარცინომის პროგნოზის უფრო სიღრმისეულ გაგებას, რაც საშუალებას იძლევა უფრო პერსონალიზებული და ეფექტური მკურნალობის სტრატეგიების შემუშავებაში. [29]

კოლორექტული კიბო კვლავ რჩება ჯანმრთელობის მთავარ გამოწვევად, მაგრამ მისი ბიოლოგიური სირთულის გაგებაში მიღწეული წინსვლა გვთავაზობს უფრო ეფექტური მართვის სტრატეგიების შესაძლებლობებს. კლინიკურ პრაქტიკაში ჰისტოლოგიური, მოლეკულური და იმუნური მიკროგარემოს მახასიათებლების ინტეგრირებით, ჩვენ შეგვიძლია მივუახლოვდეთ მომავალს, სადაც კოლორექტულ კარცინომის მკურნალობა ზუსტად იქნება მორგებული თითოეული პაციენტის სიმსივნის ინდივიდუალურ მახასიათებლებზე. კვლევების წინსვლასთან ერთად, ახალი ბიომარკერების აღმოჩენის, პროგნოზული მოდელების დახვეწისა და მიზანმიმართული თერაპიის შემუშავების მუდმივი მცდელობა გადამწყვეტი იქნება კოლორექტულ კარცინომის პაციენტების გადარჩენისა და ცხოვრების ხარისხის გასაუმჯობესებლად.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Y. Chen *et al.*, “A Novel Immune Marker Model Predicts Oncological Outcomes of Patients with Colorectal Cancer,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, no. 3, pp. 826–832, Mar. 2016, doi: 10.1245/S10434-015-4889-1.
- [2] V. Deschoolmeester, M. Baay, F. Lardon, P. Pauwel, and M. Peeters, “Immune cells in colorectal cancer: Prognostic relevance and role of MSI,” *Cancer Microenvironment*, vol. 4, no. 3, pp. 377–392, Dec. 2011, doi: 10.1007/S12307-011-0068-5.
- [3] F. Pagès *et al.*, “International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study,” *The Lancet*, vol. 391, no. 10135, pp. 2128–2139, May 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
- [4] H. H. Yoon, J. M. Orrock, N. R. Foster, D. J. Sargent, T. C. Smyrk, and F. A. Sinicrope, “Prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in relation to CD8+ T lymphocyte density in human colon carcinomas,” *PLoS One*, vol. 7, no. 8, Aug. 2012, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0042274.

- [5] J. W. Huh, J. H. Lee, and H. R. Kim, "Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer," *Archives of Surgery*, vol. 147, no. 4, pp. 366–371, Apr. 2012, doi: 10.1001/ARCHSURG.2012.35.
- [6] C. H. Richards, C. S. D. Roxburgh, A. G. Powell, A. K. Foulis, P. G. Horgan, and D. C. McMillan, "The clinical utility of the local inflammatory response in colorectal cancer," *Eur. J. Cancer*, vol. 50, no. 2, pp. 309–319, Jan. 2014, doi: 10.1016/J.EJCA.2013.09.008.
- [7] K. Nosho *et al.*, "Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: Cohort study and literature review," *Journal of Pathology*, vol. 222, no. 4, pp. 350–366, Dec. 2010, doi: 10.1002/PATH.2774.
- [8] V. Deschoolmeester *et al.*, "Tumor infiltrating lymphocytes: An intriguing player in the survival of colorectal cancer patients," *BMC Immunol.*, vol. 11, Apr. 2010, doi: 10.1186/1471-2172-11-19.
- [9] P. Salama *et al.*, "Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 2, pp. 186–192, Jan. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.18.7229.
- [10] "The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC." Accessed: May 28, 2026. [Online]. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7042281/>
- [11] C. S. Grasso *et al.*, "Genetic mechanisms of immune evasion in colorectal cancer," *Cancer Discov.*, vol. 8, no. 6, pp. 730–749, Jun. 2018, doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1327.
- [12] J. F. Gao, G. Arbman, T. I. Wadhra, H. Zhang, and X. F. Sun, "Relationships of tumor inflammatory infiltration and necrosis with microsatellite instability in colorectal cancers," *World J. Gastroenterol.*, vol. 11, no. 14, pp. 2179–2183, Apr. 2005, doi: 10.3748/WJG.V11.I14.2179.
- [13] G. E. Idos, J. Kwok, N. Bonthala, L. Kysh, S. B. Gruber, and C. Qu, "The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 3360, Feb. 2020, doi: 10.1038/S41598-020-60255-4.
- [14] T. Saito *et al.*, "Two FOXP3 + CD4 + T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers," *Nat. Med.*, vol. 22, no. 6, pp. 679–684, Jun. 2016, doi: 10.1038/NM.4086.
- [15] F. Cianchi *et al.*, "Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: Recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined," *World J. Surg.*, vol. 26, no. 3, pp. 384–389, Mar. 2002, doi: 10.1007/S00268-001-0236-8.

- [16] M. Guidoboni *et al.*, “Microsatellite instability and high content of activated cytotoxic lymphocytes identify colon cancer patients with a favorable prognosis,” *American Journal of Pathology*, vol. 159, no. 1, pp. 297–304, 2001, doi: 10.1016/S0002-9440(10)61695-1.
- [17] T. Chiba *et al.*, “Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: Possible association with suppression of micrometastasis,” *Br. J. Cancer*, vol. 91, no. 9, pp. 1711–1717, Nov. 2004, doi: 10.1038/SJ.BJC.6602201.
- [18] A. Ling, S. Edin, M. L. Wikberg, Å. Öberg, and R. Palmqvist, “The intratumoural subsite and relation of CD8+ and FOXP3 + T lymphocytes in colorectal cancer provide important prognostic clues,” *Br. J. Cancer*, vol. 110, no. 10, pp. 2551–2559, May 2014, doi: 10.1038/BJC.2014.161.
- [19] F. Prall *et al.*, “Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability,” *Hum. Pathol.*, vol. 35, no. 7, pp. 808–816, Jul. 2004, doi: 10.1016/J.HUMPATH.2004.01.022.
- [20] L. S. Rozek *et al.*, “Tumor-Infiltrating lymphocytes, Crohn’s-like lymphoid reaction, and survival from colorectal cancer,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 108, no. 8, Aug. 2016, doi: 10.1093/JNCI/DJW027.
- [21] A. Buckowitz *et al.*, “Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases,” *Br. J. Cancer*, vol. 92, no. 9, pp. 1746–1753, May 2005, doi: 10.1038/SJ.BJC.6602534.
- [22] J. Galon, H. K. Angell, D. Bedognetti, and F. M. Marincola, “The Continuum of Cancer Immunosurveillance: Prognostic, Predictive, and Mechanistic Signatures,” *Immunity*, vol. 39, no. 1, pp. 11–26, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2013.07.008.
- [23] D. F. Hayes *et al.*, “Tumor marker utility grading system: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 88, no. 20, pp. 1456–1466, Oct. 1996, doi: 10.1093/JNCI/88.20.1456.
- [24] M. S. Reimers *et al.*, “Prognostic value of HLA class I, HLA-E, HLA-G and Tregs in rectal cancer: A retrospective cohort study,” *BMC Cancer*, vol. 14, no. 1, Jul. 2014, doi: 10.1186/1471-2407-14-486.
- [25] K. Klintrup *et al.*, “Inflammation and prognosis in colorectal cancer,” *Eur. J. Cancer*, vol. 41, no. 17, pp. 2645–2654, Nov. 2005, doi: 10.1016/J.EJCA.2005.07.017.
- [26] A. G. Menon *et al.*, “Immune system and prognosis in colorectal cancer: A detailed immunohistochemical analysis,” *Laboratory Investigation*, vol. 84, no. 4, pp. 493–501, 2004, doi: 10.1038/LABINVEST.3700055.

- [27] K. Mori *et al.*, “Systemic Analysis of Predictive Biomarkers for Recurrence in Colorectal Cancer Patients Treated with Curative Surgery,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 60, no. 8, pp. 2477–2487, Aug. 2015, doi: 10.1007/S10620-015-3648-2.
- [28] L. Wang, Z. W. Zhai, D. B. Ji, Z. W. Li, and J. Gu, “Prognostic value of CD45RO(+) tumor-infiltrating lymphocytes for locally advanced rectal cancer following 30 Gy/10f neoadjuvant radiotherapy,” *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 30, no. 6, pp. 753–760, Jun. 2015, doi: 10.1007/S00384-015-2226-6.
- [29] D. A. Lieberman, D. K. Rex, S. J. Winawer, F. M. Giardiello, D. A. Johnson, and T. R. Levin, “Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the us multi-society task force on colorectal cancer,” *Gastroenterology*, vol. 143, no. 3, pp. 844–857, 2012, doi: 10.1053/J.GASTRO.2012.06.001.

Heterogeneity of Colorectal Dysplastic Polyps and Adenocarcinomas: The Relationship Between Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Tumor Buds, Features of Progression and Prognosis

Abstract:

Colorectal cancer remains one of the most common and clinically significant malignancies worldwide, characterized by complex molecular, histopathological, and immunological mechanisms underlying tumor initiation and progression. The adenoma-carcinoma sequence, accompanied by progressive genetic and epigenetic alterations, represents the principal pathway of colorectal carcinogenesis. Increasing evidence highlights the substantial heterogeneity of colorectal dysplastic polyps and adenocarcinomas, which significantly influences tumor behavior, metastatic potential, therapeutic response, and patient prognosis.

This critical literature review summarizes contemporary data regarding the pathogenesis, classification, molecular characteristics, and prognostic biomarkers of colorectal dysplastic polyps and adenocarcinomas. Particular emphasis is placed on the interaction between tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and tumor buds, which are increasingly recognized as key indicators of epithelial-mesenchymal transition, immune evasion, invasive potential, and tumor aggressiveness. The review discusses major molecular pathways and biomarkers involved in colorectal tumorigenesis, including APC, KRAS, TP53, BRAF, microsatellite instability (MSI), CpG island methylator phenotype (CIMP), E-cadherin, β -catenin, Ki-67, Bcl-2, VEGF, and CD163.

Furthermore, the manuscript evaluates the clinical significance of integrating TNM staging, Consensus Molecular Subtypes (CMS), and immunoscore systems into modern personalized oncology approaches. Current evidence suggests that assessment of TILs and tumor budding may

serve as valuable prognostic and predictive biomarkers, contributing to improved risk stratification and individualized therapeutic decision-making in colorectal cancer patients.

Keywords:

Colorectal cancer, dysplastic polyps, adenocarcinoma, Tumor-infiltrating lymphocytes, Tumor buds, heterogeneity, epithelial-mesenchymal transition, biomarkers, prognosis, immunoscore

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:

ირინა ელიავა - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; კლინიკური ონკოლოგი;

Irina Eliava - PhD student at Tbilisi State Medical University; Clinical Oncologist;

E-mail: irina.eliava87@gmail.com

რემა ღვამიჩავა - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ონკოლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი;

Rema Ghvamichava - Professor at the Department of Oncology, Tbilisi State Medical University;

E-mail: r.gvamichava@tsmu.edu

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

Phone Number: 599578833

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

შოთა კეპულაძე - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Shota Kepuladze - Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi

State Medical University; Doctor of Pathology;

E-mail: Shota.kepuladze@gmail.com sh.kepuladze@tsmu.edu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>