



იმუნოფენოტიპური ცვლილებები კუჭის კანცეროგენეზის დროს: CDX2, SOX2, Ki67 და p53-ის ექსპრესიის ნიმუშები კუჭის კიბოსწინარე დაზიანებებსა და ადენოკარცინომაში

ბექა დანგაძე¹; გიორგი დიდავა²; გიორგი ბურკაძე³; შოთა კეპულაძე⁴;

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ექიმი; ზოგადი ქირურგი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი; პათოლოგანატომი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

კუჭის კანცეროგენეზი არის მრავალსაფეხურიანი პროცესი, რომელიც ხასიათდება პროგრესირებადი მორფოლოგიური და მოლეკულური ცვლილებებით, რომლებიც კუჭის ქრონიკული დაზიანებიდან ინვაზიურ ადენოკარცინომამდე პროგრესირებს. დაზიანების პროგრესირებასთან დაკავშირებული ბიომარკერების იდენტიფიცირებამ შეიძლება გააუმჯობესოს რისკის სტრატეფიკაცია და ადრეული დიაგნოზი.

კვლევის მიზანს შეადგენდა CDX2, SOX2, Ki67 და p53-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის ნიმუშების შესწავლა კუჭის კანცეროგენეზის სპექტრში და მათი კავშირის შეფასება დაავადების პროგრესირებასთან.

კვლევის ფარგლებში ჩატარდა რეტროსპექტული-კოჰორტული კვლევა 68 ფორმალინით ფიქსირებულ პარაფინში ჩაყალიბებულ კუჭის ქსოვილოვან ნიმუშზე, მათ შორის ნორმალური კუჭის ლორწოვანი გარსის, ქრონიკული ატროფიული გასტრიტის, ენტერული სრული მეტაპლაზიის, ენტერული არასრული მეტაპლაზიის, დაბალი ხარისხის დისპლაზიის, მაღალი ხარისხის დისპლაზიის, ნაწლავის ტიპის კუჭის ადენოკარცინომის და დიფუზური ტიპის კუჭის ადენოკარცინომის ნიმუშებზე. ჩატარდა CDX2, SOX2, Ki67 და p53-ის იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვა. ექსპრესიის ნიმუშები შეფასდა და კორელაციაში შეფასდა დაზიანების სიმძიმესთან.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ CDX2-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად გაიზარდა კუჭის ნორმალური ლორწოვანი გარსიდან ნაწლავის მეტაპლაზიასა და დისპლაზიაზე

გადასვლის დროს, რაც ასახავს ნაწლავურ პროგრესულ დიფერენციაციას. SOX2-ის ექსპრესიამ კი პირიქით აჩვენა თანდათანობითი შემცირება, რაც მიუთითებს კუჭის ეპითელიური ფენოტიპის დაკარგვაზე. Ki67-ის პროლიფერაციული აქტივობა პროგრესულად გაიზარდა არასიმსივნური დაზიანებებიდან ინვაზიურ კარცინომებამდე. p53-ის ექსპრესიის აბერანტული ექსპრესიის ნიმუშები უპირატესად დაფიქსირდა დისპლაზიურ დაზიანებებსა და ადენოკარცინომებში. არასრულმა ნაწლავის მეტაპლაზიამ აჩვენა იმუნოფენოტიპური მახასიათებლები, რომლებიც შუალედურია ნაწლავის სრულ მეტაპლაზიასა და დისპლაზიას შორის, რაც ადასტურებს მის ავთვისებიან პოტენციალს.

კუჭის კანცეროგენეზს თან ახლავს ეპითელიური დიფერენციაციის, პროლიფერაციული აქტივობის და p53 სტატუსის პროგრესული ცვლილებები. CDX2, SOX2, Ki67 და p53-ის კომბინირებული შეფასება შეიძლება მოგვაწოდოს ღირებული ინფორმაცია კუჭის წინამორბედი დაზიანებების შესაფასებლად და კუჭის ადენოკარცინომაში პროგრესირების გაზრდილი რისკის მქონე დაზიანებების იდენტიფიცირებისთვის.

საკვანძო სიტყვები: კუჭის კიბო; ნაწლავის მეტაპლაზია; დისპლაზია; CDX2; SOX2; Ki67; p53; კუჭის კანცეროგენეზი; იმუნოჰისტოქიმია.

შესავალი

კუჭის კიბო მსოფლიოში კიბოსთან დაკავშირებული ავადობისა და სიკვდილიანობის ერთ-ერთ წამყვან მიზეზად რჩება და დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მნიშვნელოვანი პროგრესის მიუხედავად, კვლავ მნიშვნელოვან ტვირთს წარმოადგენს ჯანდაცვის სისტემებისთვის. [1] ბოლოდროინდელი გლობალური კიბოს სტატისტიკის მიხედვით, კუჭის კიბო პასუხისმგებელია კიბოსთან დაკავშირებული სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან ნაწილზე, განსაკუთრებით აღმოსავლეთ აზიაში, აღმოსავლეთ ევროპასა და განვითარებად ქვეყნებში.[2] მიუხედავად იმისა, რომ საკვების შენახვის, სანიტარული ნორმების და *Helicobacter pylori*-ის აღმოფხვრის პროგრამების გაუმჯობესების გამო, ზოგიერთ რეგიონში საერთო შემთხვევები შემცირდა, კუჭის კიბო საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება, რადგან ის ხშირად დიაგნოზირებულია გვიან სტადიებზე და ასოცირდება ხანგრძლივ გადარჩენადობის დაბალ დონესთან.[3]

კუჭის ავთვისებიანი სიმსივნეების უმეტესობა ადენოკარცინომებია, რომლებიც წარმოიქმნება კუჭის ეპითელიუმიდან მრავალსაფეხურიანი პროცესით, რომელიც მოიცავს პროგრესულ მორფოლოგიურ, მოლეკულურ და ფენოტიპურ ცვლილებებს.[4] კუჭის კანცეროგენეზის ყველაზე ფართოდ მიღებული მოდელია კორეას კასკადი, რომელიც აღწერს მოვლენების თანმიმდევრობას, რომელიც იწყება ქრონიკული გასტრიტით და პროგრესირებს ლორწოვანი გარსის ატროფიით, ნაწლავის მეტაპლაზიით, დისპლაზიით და საბოლოოდ ინვაზიური ადენოკარცინომით.[5] ეს

მოდელი ხაზს უსვამს კუჭის კიბოს განვითარებაში წინამორბედი დაზიანებების მნიშვნელობას და იძლევა ჩარჩოს ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ბიოლოგიური მექანიზმების გასაგებად. მიუხედავად ამისა, წინამორბედი დაზიანებების მქონე ყველა პაციენტს არ უვითარდება კარცინომა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ დამატებითი მოლეკულური და უჯრედული ფაქტორები გავლენას ახდენენ დაავადების პროგრესირებაზე.

ქრონიკული ანთება ცენტრალურ როლს ასრულებს კუჭის კანცეროგენეზის დაწყებაში. *Helicobacter pylori* ინფექცია აღიარებულია, როგორც ყველაზე მნიშვნელოვანი გარემო რისკ-ფაქტორი და მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ კლასიფიცირებულია, როგორც I ჯგუფის კანცეროგენი.[6] მუდმივი ინფექცია იწვევს ქრონიკულ ანთებით რეაქციებს კუჭის ლორწოვან გარსში, რაც იწვევს ეპითელიურ დაზიანებას, ჯირკვლების დაკარგვას და ლორწოვანი გარსის პროგრესულ რემოდელირებას. დროთა განმავლობაში, ამ პროცესმა შეიძლება გამოიწვიოს ატროფიული გასტრიტის და შემდგომი ნაწლავის მეტაპლაზიის განვითარება. [7] *H. pylori* ინფექციის გარდა, კუჭის კიბოს განვითარებაში ასევე მონაწილეობს აუტოიმუნური გასტრიტი, დიეტური ფაქტორები, მოწევა, გენეტიკური მიდრეკილება და გარემო ფაქტორების ზემოქმედება.

წინამორბედ დაზიანებებს შორის, ნაწლავის მეტაპლაზია განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ადგილს იკავებს, რადგან ის წარმოადგენს კრიტიკულ გარდამავალ ეტაპს ქრონიკულ ანთებით დაზიანებასა და ნეოპლაზიურ ტრანსფორმაციას შორის. ნაწლავის მეტაპლაზია ხასიათდება ნორმალური კუჭის ეპითელიუმის ნაწლავის ტიპის ეპითელიური უჯრედებით ჩანაცვლებით და ზოგადად კლასიფიცირდება სრულ და არასრულ ქვეტიპებად. ნაწლავის სრული მეტაპლაზია წვრილი ნაწლავის ეპითელიუმს წააგავს და შეიცავს შთამნთქმელ ენტეროციტებს, ფიალისებურ უჯრედებსა და ალაგ პანეტის უჯრედებს. ამის საპირისპიროდ, ნაწლავის არასრული მეტაპლაზია ავლენს შერეულ კუჭ-ნაწლავის ფენოტიპს და არ გააჩნია წვრილი ნაწლავის სრულად დიფერენცირებული მახასიათებლები. მრავალრიცხოვანი კვლევები ვარაუდობენ, რომ ნაწლავის არასრული მეტაპლაზია დაკავშირებულია დისპლაზიისა და კარცინომის პროგრესირების უფრო დიდ რისკთან, ვიდრე ნაწლავის სრული მეტაპლაზია, რაც ხაზს უსვამს ამ ქვეტიპების გამორჩევის მნიშვნელობას რუტინულ დიაგნოსტიკურ პრაქტიკაში.[8]

დისპლაზია წარმოადგენს ნეოპლაზიური ტრანსფორმაციის უფრო მოწინავე ეტაპს და ხასიათდება კუჭის ეპითელიუმის არქიტექტურული დისორგანიზებით და ციტოლოგიური ატიპიით. ჰისტოლოგიურად, დისპლაზია კლასიფიცირდება როგორც დაბალი ხარისხის ან მაღალი ხარისხის, მორფოლოგიური ანომალიების სიმძიმის მიხედვით. მაღალი ხარისხის დისპლაზია ითვლება ინვაზიური ადენოკარცინომის პირდაპირ წინამორბედად და ხშირად ავლენს მოლეკულურ ცვლილებებს, რომლებიც მსგავსია ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს დაფიქსირებულისა. შესაბამისად, ბიომარკერების იდენტიფიცირება, რომლებსაც შეუძლიათ განასხვავონ გაზრდილი ავთვისებიანი პოტენციალის მქონე დაზიანებები, თანამედროვე კუჭ-ნაწლავის პათოლოგიაში კვლევის მნიშვნელოვან სფეროდ იქცა.[9]

CDX2 არის ჰომეობოქსის ტრანსკრიფციის ფაქტორი, რომელიც ფუნდამენტურ როლს ასრულებს ნაწლავის ეპითელიუმის განვითარებასა და შენარჩუნებაში.[10,11] ნორმალურ პირობებში, CDX2 არ არის გამოხატული კუჭის ეპითელიუმში; თუმცა, ის აქტიურდება ნაწლავის მეტაპლაზიის დროს და ხშირად ვლინდება კუჭის ნეოპლაზმებში, რომლებიც ავლენენ ნაწლავის დიფერენციაციას. ამიტომ, CDX2-ის ექსპრესიის მომატება კუჭის ლორწოვან გარსში ინსტინენტალიზაციის ნიშან-თვისებად ითვლება.

ამის საპირისპიროდ, SOX2 არის ტრანსკრიფციის ფაქტორი, რომელიც მონაწილეობს კუჭის ეპითელიუმის დიფერენციაციისა და ღეროვანი უჯრედების ფუნქციის შენარჩუნებაში. SOX2-ის ძლიერი ექსპრესია, როგორც წესი, შეინიშნება ნორმალურ კუჭის ლორწოვან გარსში, მაშინ როდესაც შემცირებული ექსპრესია

ასოცირდება ნაწლავის მეტაპლაზიასთან, დისპლაზიასთან და კუჭის კარცინომასთან. [12] CDX2-სა და SOX2-ს შორის ორმხრივი ურთიერთობა ასახავს კუჭის ეპითელიური იდენტობის თანდათანობით ჩანაცვლებას ნაწლავის დიფერენციაციის პროგრამებით კუჭის კანცეროგენეზის პროგრესირების დროს. ამ მარკერების ერთდროულმა შეფასებამ შეიძლება მოგვაწოდოს ღირებული ინფორმაცია წინამორბედი დაზიანებების ფენოტიპური ევოლუციის შესახებ.

მიუხედავად იმისა, რომ კუჭის პათოლოგიაში ინდივიდუალური ბიომარკერები მრავალრიცხოვანმა კვლევებმა შეისწავლა, დიფერენციაციასთან დაკავშირებული მარკერების, პროლიფერაციული აქტივობის და p53 სტატუსის ყოვლისმომცველი შეფასება კუჭის კანცეროგენეზის მთელ სპექტრში შედარებით შეზღუდული რჩება. გარდა ამისა, სრულ და არასრულ ნაწლავის მეტაპლაზიას შორის ბიოლოგიური განსხვავებები და მათი კავშირი დისპლაზიურ ტრანსფორმაციასთან კვლავ მიმდინარე კვლევის საგანია. ამ პროცესების უკეთ გაგებამ შეიძლება გააუმჯობესოს რისკის სტრატეგიკაცია, ხელი შეუწყოს მაღალი რისკის მქონე დაზიანებების იდენტიფიცირებას და ხელი შეუწყოს უფრო ეფექტურ მეთვალყურეობის სტრატეგიებს.

მასალა და მეთოდები

ეს რეტროსპექტული დაკვირვებითი კოჰორტული კვლევა ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიის დეპარტამენტში. 2019-2022 წლებში დაარქივებული ფორმალინით ფიქსირებული, პარაფინში ჩაყალიბებული (FFPE) კუჭის ქსოვილის ნიმუშები ამოღებული იქნა ინსტიტუციური პათოლოგიის მონაცემთა ბაზიდან. კვლევის კოჰორტაში შედიოდა 68 კუჭის ნიმუში, რომლებიც წარმოადგენდნენ კუჭის კანცეროგენეზის მთელ სპექტრს, მათ შორის კუჭის ნორმალურ ლორწოვან გარსს, ქრონიკულ ატროფიულ გასტრიტს, ნაწლავის სრულ მეტაპლაზიას, ნაწლავის არასრულ მეტაპლაზიას, დაბალი ხარისხის დისპლაზიას, მაღალი ხარისხის დისპლაზიას, ნაწლავის ტიპის კუჭის ადენოკარცინომას და დიფუზური ტიპის კუჭის

ადენოკარცინომას. ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზები დაისვა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) საჭმლის მომნელებელი სისტემის სიმსივნეების მოქმედი კლასიფიკაციის შესაბამისად, გამოცდილი პათოლოგების მიერ დამოუკიდებელი განხილვის შემდეგ. შემთხვევები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ქსოვილის ფართო აუტოლიზი, მძიმე ფიქსაციის არტეფაქტები, კაუტერიზაციასთან დაკავშირებული არტეფაქტები ან გაურკვეველი დიაგნოზი, გამოირიცხა შემდგომი ანალიზიდან.

კლინიკოპათოლოგიური ინფორმაცია მიღებული იქნა ელექტრონული სამედიცინო ჩანაწერებიდან. შეგროვებული ცვლადები მოიცავდა პაციენტის ასაკს, სქესს, *Helicobacter pylori*-ს სტატუსს, ნიმუშის ტიპს, დაზიანების ანატომიურ მდებარეობას, კუჭის წინა პათოლოგიას, ჰისტოლოგიურ ქვეტიპს, ლორენის კლასიფიკაციას, სიმსივნის ხარისხს, პათოლოგიურ სტადიას, ლიმფოვასკულარულ ინვაზიას, პერინერვულ ინვაზიას, კვანძების ჩართულობას, რეციდივის სტატუსს, პროგრესირების სტატუსს და დაკვირვების ხანგრძლივობას, თუ ეს შესაძლებელი იყო. არასიმსივნური და წინამორბედი დაზიანებებისთვის დაფიქსირდა დამატებითი ჰისტოლოგიური პარამეტრები, როგორცაა ატროფია, ანთება, ნაწლავის მეტაპლაზიის ქვეტიპი და დისპლაზიის ხარისხი.

ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილი ყველა მონაკვეთი ხელახლა შეფასდა იმუნოჰისტოქიმიურ ანალიზამდე. ნაწლავის მეტაპლაზია კლასიფიცირებული იყო, როგორც სრული ან არასრული დადგენილი მორფოლოგიური კრიტერიუმების მიხედვით.

იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი ჩატარდა 4 μm სისქის FFPE ანათლებზე CDX2, SOX2, Ki67 და p53-ის საწინააღმდეგო ანტისხეულების გამოყენებით. დეპარაფინიზაციისა და რეჰიდრატაციის შემდეგ, ანტიგენის მოძიება განხორციელდა თერმულად ინდუცირებული ეპიტოპის მოძიების პროტოკოლების გამოყენებით. ენდოგენური პეროქსიდაზას აქტივობა პირველადი ანტისხეულებით ინკუბაციამდე დაიბლოკა. ვიზუალიზაცია მიღწეული იქნა პოლიმერზე დაფუძნებული დეტექციის სისტემისა და 3,3'-დიაამინობენზიდინის (DAB) ქრომოგენის გამოყენებით. ანათლები შემდგომში შეღებილი იქნა ჰემატოქსილინით. ანალიზის სანდოობის უზრუნველსაყოფად, თითოეულ შეღებვის ცდაში ჩართული იყო შესაბამისი დადებითი და უარყოფითი კონტროლი.

იმუნოჰისტოქიმიური შეფასება დამოუკიდებლად ჩატარდა ორი პათოლოგის მიერ, რომლებიც არ იყვნენ ინფორმირებულნი კლინიკურ-პათოლოგიურ მონაცემებზე. CDX2 და SOX2 ექსპრესია შეფასდა, როგორც ბირთვული შეღებვა ეპითელიურ და ნეოპლაზიურ უჯრედებში. ორივე მარკერი შეფასდა შეღებვის ინტენსივობისა და დადებითი უჯრედების პროცენტული მაჩვენებლის მიხედვით. შეღებვის ინტენსივობა კატეგორიზებული იყო როგორც სუსტი, საშუალო ან ძლიერი, ხოლო H-ქულა გამოითვალა შეღებვის ინტენსივობის დადებითად შეღებილი უჯრედების პროცენტულ მაჩვენებელზე გამრავლებით, საბოლოო ქულის 0-დან 300-მდე დიაპაზონში გენერირებით. Ki67 ექსპრესია შეფასდა, როგორც დადებითად შეღებილი ბირთვების

პროცენტული მაჩვენებელი მაღალი სიმძლავრის ველებში მინიმუმ 500 წარმომადგენლობით ეპითელურ ან სიმსივნურ უჯრედს შორის და გამოიხატა პროლიფერაციის ინდექსით. p53 იმუნორეაქტიულობა ინტერპრეტირებული იქნა დადგენილი კრიტერიუმების მიხედვით და კატეგორიზებული იქნა, როგორც ველური ტიპის, ზედმეტად გამოხატული ან ნულოვანი ნიმუშის ექსპრესია.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა IBM SPSS Statistics პროგრამული უზრუნველყოფის 29.0 ვერსიის გამოყენებით (IBM Corporation, არმონკი, ნიუ-იორკი, აშშ).

კვლევა ჩატარდა ჰელსინკის დეკლარაციის ეთიკური პრინციპების შესაბამისად და დამტკიცებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომიტეტის მიერ. ყველა ნიმუში მიღებული იყო რუტინული დიაგნოსტიკური მიზნებისთვის გამოყენებული საარქივო მასალიდან.

კვლევის მთელი პერიოდის განმავლობაში დაცული იყო ანონიმურობა და კონფიდენციალურობა, ხოლო მონაცემთა ანალიზამდე ყველა პირადი იდენტიფიკატორი ამოღებული იყო.

შედეგები

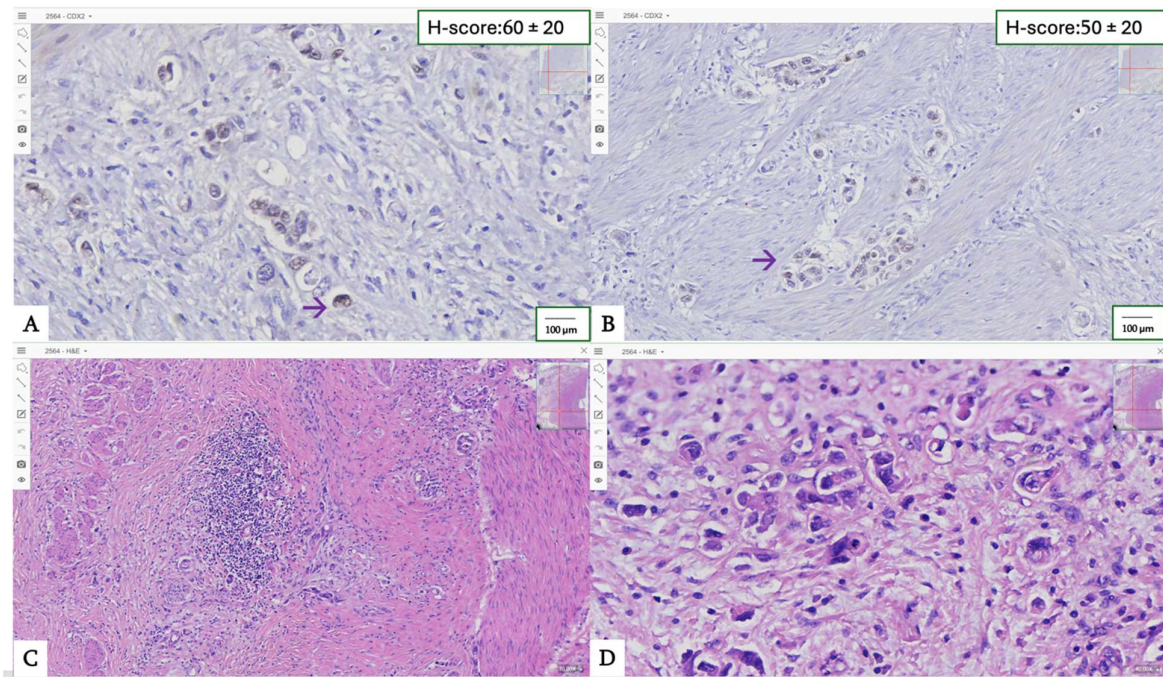
აღნიშნულ კვლევაში სულ ჩართული იყო 68 კუჭის ქსოვილოვანი ნიმუში. კოჰორტაში შედიოდა კუჭის ნორმალური ლორწოვანი გარსი (n=5), ქრონიკული ატროფიული გასტრიტი (n=5), ნაწლავის სრული მეტაპლაზია (n=15), ნაწლავის არასრული მეტაპლაზია (n=15), დაბალი ხარისხის დისპლაზია (n=8), მაღალი ხარისხის დისპლაზია (n=8), ინტესტინური ტიპის კუჭის ადენოკარცინომა (n=6) და დიფუზური ტიპის კუჭის ადენოკარცინომა (n=6).

პაციენტების ასაკი მერყეობდა 38-დან 68 წლამდე. პროგრესირებადი ჰისტოპათოლოგიური დაზიანება დაკავშირებული იყო *Helicobacter pylori* ინფექციის, დისპლაზიური ტრანსფორმაციისა და ინვაზიური ნეოპლაზიური დაზიანებების სიხშირის ზრდასთან (ცხრილი 1).

მაჩვენებელი	ნორმალური ლორწოვანი	ატროფიული გასტრიტი	სრული IM	არასრული IM	LG D	HG D	ნაწლავური ადენოკარცინომა	დიფუზური ადენოკარცინომა
შემთხვევების რაოდენობა (n)	5	5	15	15	8	8	6	6
საშუალო ასაკი (წელი)	45	55	43	38	52	48	68	44
მამაკაცი (%)	0	55	45	55	30	60	70	10
<i>H. pylori</i> პოზიტიურობა (%)	0	0	50	0	0	60	55	0
რეციდივი (%)	0	0	0	0	0	70	70	90

ცხრილი 19. კვლევაში ჩართული კუჭის ლორწოვანი გარსის ნორმალური, პრეკანცერული და სიმსივნური დაზიანებების კლინიკურ-პათოლოგიური მახასიათებლები.

CDX2 ექსპრესიის შეფასებამ აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები კვლევის ჯგუფებს შორის (კრუსკალ-უოლისის ტესტი, $p < 0.001$). ნორმალურ კუჭის ლორწოვან გარსსა და ქრონიკულ ატროფიულ გასტრიტს აღენიშნებოდა CDX2 იმუნორეაქტიულობის მინიმალური, ხოლო ნაწლავის მეტაპლაზიურ დაზიანებებს აღენიშნებოდათ ექსპრესიის მნიშვნელოვანი ზრდა. ყველაზე მაღალი CDX2 H-ქულები დაფიქსირდა ნაწლავის არასრული მეტაპლაზიის და დაბალი ხარისხის დისპლაზიის დროს. მიუხედავად იმისა, რომ მაღალი ხარისხის დისპლაზია ინარჩუნებდა ზომიერ ექსპრესიის დონეს, ნაწილობრივი შემცირება დაფიქსირდა ინვაზიური ადენოკარცინომების დროს, განსაკუთრებით დიფუზური ტიპის სიმსივნეების დროს. პოსტ-ჰოკ ანალიზმა აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავებები არასიმსივნურ დაზიანებებსა და ნაწლავის მეტაპლაზიურ დაზიანებებს შორის ($p < 0.01$), ასევე ნაწლავის მეტაპლაზიასა და დიფუზური ტიპის ადენოკარცინომას შორის ($p < 0.05$).



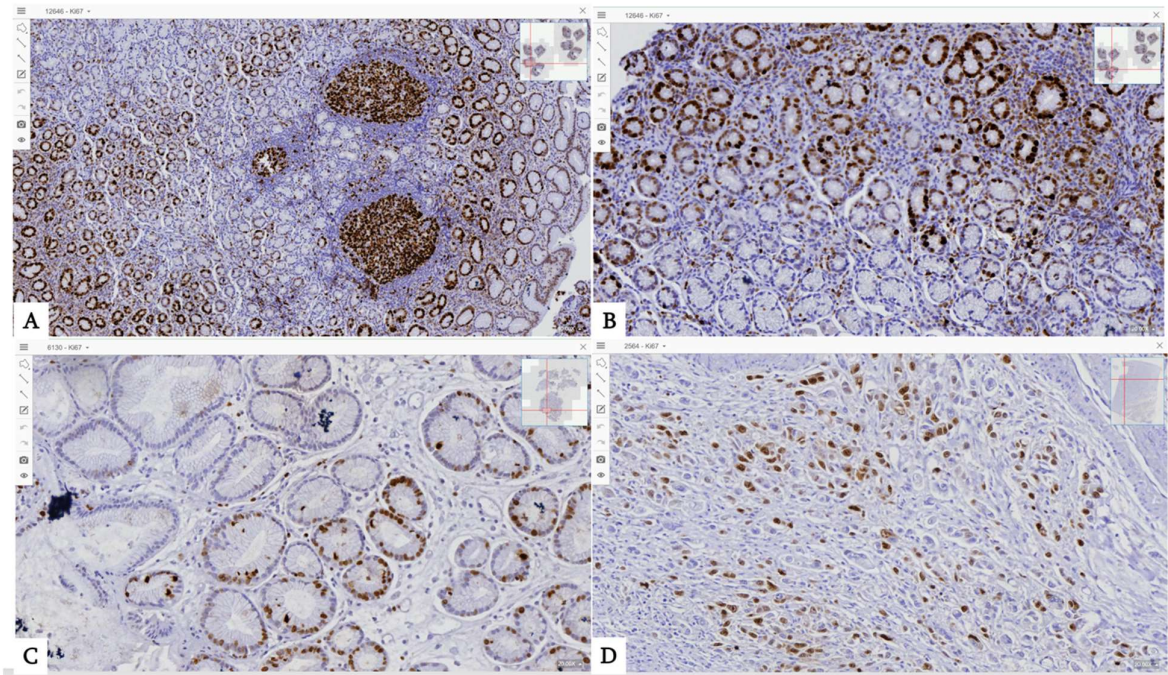
სურათი 10. დაბალდიფერენცირებული დიფუზური ტიპის კუჭის ადენოკარცინომა. (A, B) CDX2-ის იმუნოჰისტოქიმიური შედეგა ავლენს სუსტიდან ზომიერამდე ბირთვულ ექსპრესიას სიმსივნური უჯრედების ნაწილში (H-score: 60 ± 20 და 50 ± 20). (C) H&E შედეგა ასახავს დიფუზურ ინფილტრაციულ ზრდას დესმოპლაზიური სტრომის ფონზე ასევე სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების პროცენტული შემცველობა 40%. (D) მაღალი გადიდების H&E გამოსახულება, რომელიც წარმოაჩენს არაკოჰეზიურ, ატიპიურ სიმსივნურ უჯრედებს, რაც დამახასიათებელია დიფუზური ტიპის დაბალდიფერენცირებული ადენოკარცინომისთვის. მასშტაბი: 100 μ m.

SOX2 ექსპრესიამ აჩვენა ინვერსიული ტენდენცია და მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა კუჭის კანცეროგენეზის სპექტრში (კრუსკალ-ვალის ტესტი, $p < 0.001$). SOX2-ის ძლიერი ბირთვული ექსპრესია დამახასიათებელი იყო ნორმალური კუჭის ლორწოვანი გარსისა და ქრონიკული ატროფიული გასტრიტის დროს. პროგრესირებადი შემცირება დაფიქსირდა ნაწლავის სრული მეტაპლაზიის, ნაწლავის არასრული მეტაპლაზიის და დისპლაზიური დაზიანებების დროს. ყველაზე დაბალი SOX2 H-ქულები დაფიქსირდა მაღალი ხარისხის დისპლაზიასა და ინვაზიურ ადენოკარცინომაში (ცხრილი 2). სპირმანის კორელაციის ანალიზმა აჩვენა მნიშვნელოვანი ინვერსიული კავშირი დაზიანების სიმძიმესა და SOX2 ექსპრესიას შორის ($\rho = -0.72$, $p < 0.001$), რაც მიუთითებს კუჭის შტოს თანდათანობით დაკარგვაზე ნეოპლაზიური პროგრესირების დროს.

ჯგუფი	CDX2 H-score	SOX2 H-score	Ki67 (%)
ნორმალური ლორწოვანი	5	240	2
ატროფიული გასტრიტი	0	120	1
სრული ნაწლავური მეტაპლაზია	120	110	25
არასრული ნაწლავური მეტაპლაზია	90	240	15
დაბალი ხარისხის დისპლაზია	0	240	5
მაღალი ხარისხის დისპლაზია	40	50	10
ნაწლავური ადენოკარცინომა	70	40	60
დიფუზური ადენოკარცინომა	60	30	80

ცხრილი 20. CDX2, SOX2 და Ki67 იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის ცვლილებები კუჭის კარცინოგენეზის სხვადასხვა ეტაპზე.

Ki67-ის გამოყენებით პროლიფერაციული აქტივობის შეფასებამ პროგრესირების თანმიმდევრობით სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა გამოავლინა (კრუსკალ-ვალის ტესტი, $p < 0.001$). ყველაზე დაბალი პროლიფერაციული ინდექსები გამოვლინდა ნორმალური კუჭის ლორწოვანი გარსის და ქრონიკული ატროფიული გასტრიტის დროს. ნაწლავის მეტაპლაზიამ აჩვენა Ki67-ის ზომიერი მნიშვნელობები, ხოლო დისპლაზიურმა დაზიანებებმა მნიშვნელოვნად მაღალი პროლიფერაციული აქტივობა. მაღალი ხარისხის დისპლაზიამ და ინვაზიურმა ადენოკარცინომებმა აჩვენეს Ki67 მარკირების ყველაზე მაღალი ინდექსები. კორელაციის ანალიზმა დაადასტურა ძლიერი დადებითი კავშირი დაზიანების სიმძიმესა და Ki67 ექსპრესიას შორის ($\rho = 0.78$, $p < 0.001$).



სურათი 11. Ki67-ის იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია კუჭის პრეკანცერულ და სიმსივნურ დაზიანებებში. (A, B) მაღალი ხარისხის დისპლაზია (HGD), ეპითელიუმის ფართო მასშტაბით გამოხატული ბირთვული Ki67-პოზიტიური უჯრედებით. (C) ნაწლავური მეტაპლაზიის ფონზე განვითარებული დაბალი ხარისხის დისპლაზია (LGD), Ki67-ის შედარებით შეზღუდული ექსპრესიით. (D) კუჭის ადენოკარცინომა, რომელიც ავლენს ჭარბ პროლიფერაციულ აქტივობას და მრავლობით Ki67-პოზიტიურ სიმსივნურ უჯრედებს.

p53-ის ექსპრესიის ანალიზმა აჩვენა აბერანტული ექსპრესიის ნიმუშების პროგრესული დაგროვება კუჭის კანცეროგენეზის დროს (χ^2 ტესტი, $p < 0.001$). ველური ტიპის შედეგა ჭარბობდა ნორმალურ კუჭის ლორწოვან გარსში, ქრონიკულ ატროფიულ გასტრიტსა და ნაწლავის სრული მეტაპლაზიის უმეტეს შემთხვევებში. ნულოვანი ნიმუშის და ზედმეტად/ჰიპერ ექსპრესირებული შედეგა სულ უფრო ხშირი გახდა არასრული ნაწლავის მეტაპლაზიისა და დისპლაზიური დაზიანებების დროს. მაღალი ხარისხის დისპლაზია პრეკურსორულ დაზიანებებს შორის აბერანტული p53 ექსპრესიის ყველაზე მაღალი გავრცელების მქონე იყო, ხოლო ინვაზიურ ადენოკარცინომებში უპირატესად ჭარბექსპრესიის ტიპის ნიმუშები იყო. აბერანტული p53 შედეგის სიხშირე მნიშვნელოვნად იზრდებოდა დაზიანების სიმძიმის მატებასთან ერთად ($p < 0.001$). სრული და არასრული ნაწლავის მეტაპლაზიის შედარებამ მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური განსხვავებები გამოავლინა. არასრული ნაწლავის მეტაპლაზია ავლენდა მნიშვნელოვნად მაღალ CDX2 ექსპრესიას და დაბალ SOX2 ექსპრესიას, ვიდრე სრული ნაწლავის მეტაპლაზია ($p < 0.05$ ორივე შედარებისთვის). გარდა ამისა, არასრული ნაწლავის მეტაპლაზია ავლენდა უფრო მაღალ Ki67 პროლიფერაციულ ინდექსებს და

აბერანტული p53 შედეგების ნიმუშების უფრო დიდ სიხშირეს (ცხრილი 3). ეს მონაცემები ადასტურებს იმ კონცეფციას, რომ არასრული ნაწლავის მეტაპლაზია წარმოადგენს ბიოლოგიურად ნაკლებად სტაბილურ წინამორბედ დაზიანებას უფრო დიდი ნეოპლაზიური პოტენციალით.

პარამეტრი	სრული IM	არასრული IM	p
CDX2 H-score	120	90	<0.05
SOX2 H-score	110	240	<0.05
Ki67 (%)	25	15	<0.05
p53 აბერაცია (%)	40	20	<0.05

ცხრილი 21. ნაწლავური მეტაპლაზიის ქვეტიპების შედარებითი ანალიზი;

დაბალი ხარისხის და მაღალი ხარისხის დისპლაზია ასევე მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა მათი იმუნოფენოტიპური პროფილებით. მაღალი ხარისხის დისპლაზია ავლენდა SOX2 ექსპრესიის დაბალ დონეს, Ki67 პროლიფერაციულ აქტივობას და p53 პათოლოგიური ნიმუშების მნიშვნელოვნად მაღალ გავრცელებას დაბალი ხარისხის დისპლაზიასთან შედარებით (ყველა $p < 0.05$). მიუხედავად იმისა, რომ CDX2 ექსპრესია ორივე ჯგუფში კვლავ შესამჩნევი დარჩა, მაღალი ხარისხის დისპლაზია ავლენდა შედეგების ინტენსივობისა და განაწილების უფრო მეტ ჰეტეროგენულობას, რაც მიუთითებს მოლეკულური არასტაბილურობის ზრდაზე ინვაზიური კარცინომისკენ პროგრესირების დროს.

ინვაზიური კარცინომების შედარებამ გამოავლინა განსხვავებული ფენოტიპური მახასიათებლები ნაწლავის ტიპისა და დიფუზური ტიპის სიმსივნეებს შორის. ნაწლავის ტიპის ადენოკარცინომებმა შეინარჩუნეს CDX2-ის ზომიერი ექსპრესია და ნაწლავის დიფერენციაციის ნაწილობრივი შენარჩუნება, მაშინ როდესაც დიფუზური ტიპის ადენოკარცინომებმა აჩვენეს როგორც CDX2-ის, ასევე SOX2-ის მნიშვნელოვანი დაკარგვა. დიფუზური ტიპის კარცინომა დამატებით ასოცირდებოდა უფრო მაღალ ჰისტოლოგიურ ხარისხთან, უფრო ღრმა ინვაზიასთან, ლიმფური კვანძების გაზრდილ ჩართულობასთან და ნაკლებად ხელსაყრელ კლინიკურ შედეგებთან. ამ განსხვავებებმა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მნიშვნელობა მიაღწია რამდენიმე კლინიკურ-პათოლოგიური პარამეტრისთვის ($p < 0.05$).

საერთო ჯამში, CDX2, SOX2, Ki67 და p53-ის კომბინირებულმა შეფასებამ აჩვენა ძალიან მნიშვნელოვანი ეტაპობრივი იმუნოფენოტიპური გადასვლა ნორმალური კუჭის ლორწოვანი გარსიდან ნაწლავის მეტაპლაზიისა და დისპლაზიის გავლით ინვაზიურ ადენოკარცინომამდე. ნაწლავის დიფერენციაციის ზრდა, SOX2 მარკერის პროგრესული დაკარგვა, გაძლიერებული პროლიფერაციული აქტივობა და p53 ჰიპერექსპრესია გამოვლინდა, როგორც კუჭის კანცეროგენუზის თანმხლები ძირითადი მოლეკულური

მოვლენები. ყველაზე გამოხატული ცვლილებები დაფიქსირდა არასრული ნაწლავის მეტაპლაზიისა და მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს, რაც ამ დაზიანებებს წარმოაჩენს, როგორც კრიტიკულ გარდამავალ ეტაპებს მომატებული ავთვისებიანი პოტენციალით.

შედეგების ანალიზი/განსჯა

კუჭის კანცეროგენეზი მრავალსაფეხურიანი პროცესია, რომელიც ხასიათდება პროგრესული მორფოლოგიური და მოლეკულური ცვლილებებით, რომლებიც ნორმალურ კუჭის ლორწოვან გარსს ინვაზიურ ადენოკარცინომად გარდაქმნიან. ამ კვლევაში CDX2, SOX2, Ki67 და p53 ექსპრესიის ანალიზმა აჩვენა კუჭის დაზიანებების სპექტრში განსხვავებული იმუნოფენოტიპური ცვლილებები, რაც ადასტურებს მათ პოტენციურ გამოყენებას პროგრესირების ბიომარკერებად.

ერთ-ერთი ყველაზე აღსანიშნავი შედეგი იყო სპეციფიკური ტრანსკრიფციის ფაქტორების პროგრესული ცვლილება. CDX2 ექსპრესია მნიშვნელოვნად გაიზარდა ნაწლავის მეტაპლაზიის დროს და კვლავ შესამჩნევი დარჩა დისპლაზიურ დაზიანებებში, რაც ადასტურებს მის ცენტრალურ როლს ნაწლავის დიფერენციაციაში. ეს აღმოჩენები შეესაბამება წინა კვლევებს, რომლებიც აჩვენებს, რომ CDX2 არის ნაწლავის ეპითელიუმის განვითარების მთავარი რეგულატორი და ხშირად მატულობს კუჭის ნაწლავის მეტაპლაზიის დროს.[10,12,13] არასრული ნაწლავის მეტაპლაზიის და დისპლაზიური დაზიანებების დროს დაფიქსირებული ყველაზე მაღალი ექსპრესია ადასტურებს იმ კონცეფციას, რომ ნაწლავის დიფერენციაციის პროგრამების გააქტიურება კუჭის კანცეროგენეზის მნიშვნელოვანი ადრეული მოვლენაა.

ამის საპირისპიროდ, SOX2 ექსპრესიამ აჩვენა პროგრესული შემცირება დაზიანების ჰისტოლოგიური პროგრესირებისას. SOX2-ის ძლიერი ექსპრესია ნორმალურ კუჭის ლორწოვან გარსსა და ატროფიულ გასტრიტში, რასაც მოჰყვება მეტაპლაზიური, დისპლაზიური და ავთვისებიანი დაზიანებების თანდათანობითი შემცირება, მიუთითებს კუჭის ნორმალური ეპითელიური იდენტობის დაკარგვაზე ნეოპლაზიური ტრანსფორმაციის დროს. მსგავსი დაკვირვებები დაფიქსირდა წინა კვლევებში, სადაც SOX2-ის შემცირებული ექსპრესია დაკავშირებული იყო დედიფერენციაციასთან და არახელსაყრელ ბიოლოგიურ ქცევასთან. ამ კვლევაში დაფიქსირებული CDX2-სა და SOX2-ს შორის უკუპროპორციული დამოკიდებულება ასახავს კუჭიდან ნაწლავურ ფენოტიპებზე გადასვლას კანცეროგენეზის დროს.[11,14–16]

Ki67-ის ექსპრესიამ აჩვენა პროგრესული ზრდა არასიმსივნური დაზიანებებიდან ინვაზიურ კარცინომამდე, რაც მიუთითებს პროლიფერაციული აქტივობის ზრდაზე დაავადების პროგრესირების განმავლობაში. მიუხედავად იმისა, რომ ნორმალურმა ლორწოვანმა გარსმა და ატროფიულმა გასტრიტმა აჩვენა დაბალი პროლიფერაციული ინდექსები, დისპლაზიურმა დაზიანებებმა და ადენოკარცინომის შემთხვევებმა აჩვენეს მნიშვნელოვნად მაღალი Ki67 ექსპრესია. ეს დასკვნები შეესაბამება Ki67-ის დადგენილ

როლს, როგორც უჯრედული პროლიფერაციის მარკერის და ადასტურებს მის სარგებლიანობას გაზრდილი ბიოლოგიური აქტივობისა და ავთვისებიანი პოტენციალის მქონე დაზიანებების იდენტიფიცირებაში.[14,17,18]

p53 ექსპრესიის ნიმუშების ანალიზმა გამოავლინა აბერანტული შედეგების მზარდი სიხშირე მაღალი ხარისხის დაზიანებებში. ველური ტიპის ექსპრესია ჭარბობდა არასიმსივნურ და ადრეულ წინამორბედ დაზიანებებში, მაშინ როდესაც ნულოვან და ზედმეტად/ჰიპერ ექსპრესია სულ უფრო ხშირი გახდა დისპლაზიისა და ადენოკარცინომის დროს. ეს დასკვნები შეესაბამება კუჭის კანცეროგენეზის თანამედროვე მოდელებს, რომლებიც TP53 ცვლილებებს ინვაზიური ავთვისებიანი სიმსივნისკენ პროგრესირებისას მნიშვნელოვან მოვლენებად აღიარებენ. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის დროს p53 ექსპრესიის პათოლოგიური პრევალენტობა კიდევ უფრო ადასტურებს მის როლს, როგორც შორსწასული ნეოპლაზიური ტრანსფორმაციის მარკერის.[19,20]

ამ კვლევის მნიშვნელოვანი დაკვირვება იყო სრული და არასრული ნაწლავის მეტაპლაზიის განსხვავება. არასრულმა ნაწლავის მეტაპლაზიამ აჩვენა იმუნოფენოტიპური მახასიათებლები, რომლებიც ზოგადად უფრო ახლოს იყო დისპლაზიურ დაზიანებებთან, მათ შორის ნაწლავის უფრო ძლიერი დიფერენციაცია და გაზრდილი ბიოლოგიური არასტაბილურობის მტკიცებულება. ეს დასკვნები ადასტურებს არსებული კვლევების შედეგებისანგარიშებს, რომლებიც ვარაუდობენ, რომ არასრული ნაწლავის მეტაპლაზია პროგრესირების უფრო დიდ რისკს შეიცავს, ვიდრე სრული ნაწლავის მეტაპლაზია და შეიძლება წარმოადგენდეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვან სამიზნეს მეთვალყურეობის პროგრამებისთვის.[8,21]

ამ კვლევას აქვს რამდენიმე შეზღუდვა. რეტროსპექტულმა დიზაინმა და ზოგიერთ დიაგნოსტიკურ კატეგორიაში შემთხვევების შედარებით შეზღუდულმა რაოდენობამ შესაძლოა გავლენა მოახდინა ანალიზების სტატისტიკურ სიმძლავრეზე. გარდა ამისა, მოლეკულური ტესტირება არ ჩატარებულა, რაც ხელს უშლიდა იმუნოჰისტოქიმიურ მონაცემებსა და სპეციფიკურ გენეტიკურ დარღვევებს შორის პირდაპირ კორელაციას. მიუხედავად ამისა, კუჭის კანცეროგენეზის მთელი სპექტრის მოცული დაზიანებების ჩართვამ შესაძლებელი გახადა პროგრესირებასთან დაკავშირებული ფენოტიპური ცვლილებების ყოვლისმომცველი შეფასება.

დასკვნა

ჩვენი კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ კუჭის კანცეროგენეზს თან ახლავს პროგრესირებადი იმუნოფენოტიპური ცვლილებები, რომლებიც მოიცავს ეპითელურ დიფერენციაციას, პროლიფერაციულ აქტივობას და მოლეკულურ სტაბილურობას. CDX2 ექსპრესია გაიზარდა ნაწლავის მეტაპლაზიისა და დისპლაზიის განვითარების დროს, რაც ასახავს ნაწლავის დიფერენციაციის გზების გააქტიურებას, მაშინ როდესაც SOX2 ექსპრესია პროგრესულად შემცირდა, რაც მიუთითებს კუჭის ნორმალური ეპითელური

ფენოტიპის დაკარგვაზე. ამავდროულად, Ki67 პროლიფერაციული აქტივობა გაიზარდა და p53 ექსპრესიის აბერანტული ნიმუშები უფრო ხშირი გახდა დაზიანების სიმძიმის ზრდასთან ერთად.

წინამორბედ დაზიანებებს შორის, კუჭის არასრულმა ნაწლავურმა მეტაპლაზიამ და მაღალი ხარისხის დისპლაზიამ აჩვენა ყველაზე გამოხატული პროგრესირებასთან დაკავშირებული ცვლილებები, რაც ადასტურებს მათ როლს, როგორც ბიოლოგიურად არასტაბილურ დაზიანებების გაზრდილი ავთვისებიანი პოტენციალით. გარდა ამისა, ინვაზიურმა ადენოკარცინომებმა აჩვენა ნორმალური დიფერენციაციის პროგრამების მნიშვნელოვანი დარღვევა, რასაც თან ახლავს პროლიფერაციული აქტივობის მომატება და p53 ანომალიების დაგროვება.

CDX2, SOX2, Ki67 და p53-ის კომბინირებული შეფასება უზრუნველყოფს პრაქტიკულ იმუნოჰისტოქიმიურ მიდგომას კუჭის კიბოსწინარე დაზიანებების შესაფასებლად, პროგრესირების გაზრდილ რისკთან დაკავშირებული დაზიანებების იდენტიფიცირებისთვის. ეს დასკვნები ხელს უწყობს კუჭის კანცეროგენეზის საფუძვლად არსებული ფენოტიპური მოვლენების უკეთ გაგებას და შესაძლოა, ხელი შეუწყოს კუჭის წინამორბედი დაზიანებების მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკური სტრატეგიკაციისა და მეთვალყურეობის გაუმჯობესებას.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Bekaii-Saab T, El-Rayes B. Identifying and targeting cancer stem cells in the treatment of gastric cancer. *Cancer* 2017;123:1303–12. <https://doi.org/10.1002/cncr.30538>.
- [2] Yasufuku I, Tsuchiya H, Fujibayashi S, Okumura N, Sengoku Y, Fukada M, et al. Oligometastasis of Gastric Cancer: A Review. *Cancers (Basel)* 2024;16. <https://doi.org/10.3390/CANCERS16030673>.
- [3] Hu HH, Wang SQ, Zhao H, Chen ZS, Shi X, Chen XB. HER2+ advanced gastric cancer: Current state and opportunities (Review). *Int J Oncol* 2024;64. <https://doi.org/10.3892/IJO.2024.5624>.
- [4] Acs M, Piso P, Glockzin G. Peritoneal Metastatic Gastric Cancer: Local Treatment Options and Recommendations. *Current Oncology* 2024;31:1445–59. <https://doi.org/10.3390/CURRONCOL31030109>.
- [5] Prognosis and Treatment of Gastric Cancer: A 2024 Update - PMC n.d. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11083929/> (accessed June 10, 2026).
- [6] Malfertheiner P, Schulz C, Hunt RH. Helicobacter pylori Infection: A 40-Year Journey through Shifting the Paradigm to Transforming the Management 2024;42:299–308. <https://doi.org/10.1159/000538079>.

- [7] Afkhamipour M, Kaviani F, Dalali S, Piri-Gharaghie T, Doosti A. Potential Gastric Cancer Immunotherapy: Stimulating the Immune System with Helicobacter pylori pIRES2-DsRed-Express-ureF DNA Vaccines. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2024;72. <https://doi.org/10.2478/AITE-2024-0004>.
- [8] Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. Gastroenterology 2010;138:2207–10, 2210.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.023>.
- [9] Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. Nat Rev Cancer 2017;17:594–604. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.68>.
- [10] Barros R, Pereira D, Callé C, Camilo V, Cunha AI, David L, et al. Dynamics of SOX2 and CDX2 Expression in Barrett’s Mucosa. Dis Markers 2016;2016:1532791. <https://doi.org/10.1155/2016/1532791>.
- [11] Barros R, Pereira D, Callé C, Camilo V, Cunha AI, David L, et al. Dynamics of SOX2 and CDX2 Expression in Barrett’s Mucosa. Dis Markers 2016;2016:1532791. <https://doi.org/10.1155/2016/1532791>.
- [12] Karamchandani DM, Lehman HL, Ohanessian SE, Massé J, Welsh PA, Odze RD, et al. Increasing diagnostic accuracy to grade dysplasia in Barrett’s esophagus using an immunohistochemical panel for CDX2, p120ctn, c-Myc and Jagged1. Diagn Pathol 2016;11. <https://doi.org/10.1186/S13000-016-0473-7>.
- [13] Fang Y, Li W, Chen X. P63 Deficiency and CDX2 Overexpression Lead to Barrett’s-Like Metaplasia in Mouse Esophageal Epithelium. Dig Dis Sci 2021;66:4263–73. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06756-8>.
- [14] Meshveliani P, Didava G, Tomadze G, Kepuladze S, Burkadze G. Immunohistochemical Analysis of SOX2, Ki67, and p53 Expression in the Progression of Barrett’s Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. ქართველი მეცნიერები 2025;7:437–50. <https://doi.org/10.52340/gc.2025.07.01.40>.
- [15] Wen Y, Hou Y, Huang Z, Cai J, Wang Z. SOX2 is required to maintain cancer stem cells in ovarian cancer. Cancer Sci 2017;108:719–31. <https://doi.org/10.1111/cas.13186>.
- [16] Weina K, Utikal J. SOX2 and cancer: current research and its implications in the clinic. Clin Transl Med 2014;3. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-3-19>.

- [17] Tavdgiridze N, Tevdorashvili G, Kepuladze S, Burkadze G. Ki67, CD44, and FOXP3 as Prognostic Markers in Ovarian Immature Teratomas: Implications for Tumor Aggressiveness and Metastasis. *ქართველი მეცნიერები* 2025;7:344–58. <https://doi.org/10.52340/gS.2025.07.01.30>.
- [18] Böger C, Behrens H-M, Röcken C. Ki67--An unsuitable marker of gastric cancer prognosis unmasks intratumoral heterogeneity. *J Surg Oncol* 2016;113:46–54. <https://doi.org/10.1002/jso.24104>.
- [19] M Fischer MQLSKE. The p53-p21-DREAM-CDE/CHR pathway regulates G2/M cell cycle genes. *Nucleic Acids Res* 2016;44:164–74.
- [20] Blagih J, Buck MD, Vousden KH. p53, cancer and the immune response. *J Cell Sci* 2020;133. <https://doi.org/10.1242/JCS.237453>.
- [21] Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, Triadafilopoulos G, Geboes K, Casson AG, et al. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *American Journal of Pathology* 1999;154:965–73. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65346-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65346-1).

Immunophenotypic changes during gastric carcinogenesis: Expression patterns of CDX2, SOX2, Ki67, and p53 in gastric precancerous lesions and adenocarcinoma

Beka Dangadze¹; Shota Kepuladze²; George Didava³; George Burkadze⁴

¹PhD Student at Tbilisi State Medical University; ²Associate Professor at Tbilisi State Medical University, Molecular Pathology Department, MD, Clinical Pathologist; ³Associate Professor at Tbilisi State Medical University, Pathology Department. ⁴Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular Pathology;

Abstract

Gastric carcinogenesis is a multistep process characterized by progressive morphological and molecular changes that progress from chronic gastric injury to invasive adenocarcinoma. Identification of biomarkers associated with lesion progression may improve risk stratification and early diagnosis.

The aim of the study was to examine the immunohistochemical expression patterns of CDX2, SOX2, Ki67, and p53 across the spectrum of gastric carcinogenesis and to assess their association with disease progression.

A retrospective cohort study was conducted on 68 formalin-fixed, paraffin-embedded gastric tissue specimens, including normal gastric mucosa, chronic atrophic gastritis, enteric metaplasia complete, enteric metaplasia incomplete, low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, intestinal-type gastric adenocarcinoma, and diffuse-type gastric adenocarcinoma. Immunohistochemical staining for CDX2, SOX2, Ki67, and p53 was performed. Expression patterns were evaluated and correlated with lesion severity. The results of the study showed that CDX2 expression significantly increased during the transition from normal gastric mucosa to intestinal metaplasia and dysplasia, reflecting progressive intestinal differentiation. SOX2 expression, on the other hand, showed a gradual decrease, indicating a loss of the gastric epithelial phenotype. Ki67 proliferative activity progressively increased from non-neoplastic lesions to invasive carcinomas. Aberrant expression patterns of p53 expression were predominantly observed in dysplastic lesions and adenocarcinomas. Incomplete intestinal metaplasia showed immunophenotypic features intermediate between complete intestinal metaplasia and dysplasia, confirming its malignant potential. Gastric carcinogenesis is accompanied by progressive changes in epithelial differentiation, proliferative activity, and p53 status. Combined assessment of CDX2, SOX2, Ki67, and p53 may provide valuable information for evaluating gastric precursor lesions and identifying lesions at increased risk of progression to gastric adenocarcinoma.

Keywords: Gastric cancer; Intestinal metaplasia; Dysplasia; CDX2; SOX2; Ki67; p53; Gastric carcinogenesis; Immunohistochemistry.

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია

ბექა დანგაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი;
ექიმი; ზოგადი ქირურგი;
Beka Dangadze – PhD Student at Tbilisi State Medical University; MD; General Surgeon;
bbdangadze@gmail.com

გიორგი დიდავა - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური
ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი,
George Didava – Associate Professor at Tbilisi State Medical University, Pathology Department;
E-mail: giorgi.didava10@gmail.com
Phone Number: +995593321564

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 - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური
პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;
Shota Kepuladze – Associate Professor at Tbilisi State Medical University, Molecular Pathology
Department, MD, Clinical Pathologist;
E-mail: shota.kepuladze@gmail.com Sh.kepuladze@tsmu.edu
Phone Number: +995 598297600
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>