

პაატა მეშველიანი, გიორგი დიდავა, გია თომადე, გიორგი ბურკაძე
კრიტიკული მიმოხილვა: ბარეტის ეზოფაგუსი მეტაპლაზია - დისპლაზია - მალიგნიზაციის
ეტაპების ფენოტიპური მახასიათებლები და პროგრესიის მარკერები
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

PAATA MESHVELIANI, GIORGI DIDAVA, GIA TOMADZE, GEORGE BURKADZE
CRITICAL REVIEW: BARRETS OESOPHAGUS – METAPLASIA – DYSPLASIA – MALIGNANT
TRANSFORMAYION PHENOTYPICAL CHARACTERISTICS AND PROGRESSION MARKERS
Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Oesophageal adenocarcinoma represents the 6th common cause of cancer related deaths. Frequently oesophageal adenocarcinomas are developed from Barret's oesophagus, which represents the metaplastic lesion of the lower third of the oesophagus, when squamous epithelium is replaced by glandular epithelium. It has been shown, that Barret's metaplasia bears the risk of progression into dysplasia and later into malignant disease. However, this risk is different in different patients. Nowadays, there are many ongoing studies investigating the molecular markers of the progression of Barret's oesophagus, which on the other hand represents an important information for the proper clinical management of this lesion. We discuss the potential markers of Barret's oesophagus progression and related problematic issues in presented critical review.

Keywords: Barret's oesophagus, metaplasia, dysplasia, malignant transformation

საყლაპავის კარცინომა წარმოადგენს სიხშირით მერვე ავთვისებიან დაავადებას და სიმსივნესთან ასოცირებული სიკვდილიანობის სიხშირით მეექვსე მიზეზს მსოფლიო მასშტაბით [1]. აშშ-ს მონაცემებით საყლაპავის კარცინომების უმეტესობას შეადგენს ადენოკარცინომები. საყლაპავის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომების ინციდენტობა ყოველწლიურად მცირდება, ხოლო ადენოკარცინომების რაოდენობა კი ბოლო სამი-ოთხი დეკადის განმავლობაში არ შეცვლილა [2]. ამას გარდა აღსანიშნავია, მსოფლიოს კიბოს რეგისტრის ოფიციალური მონაცემებით, საყლაპავის ადენოკარცინომების ინციდენტობა აშშ-ში შეადგენს 2,8-ს ყოველ 100000 მოსახლეზე, ხოლო საქართველოს მონაცემებით 0,93-ს [3]. თუმცა შესაძლებელია ოფიციალური სტატისტიკა ზუსტად არ ასახავდეს აღნიშნული დაზიანებების გავრცელებას, რადგან საყლაპავის ადენოკარცინომების უმეტესობა ჰისტოპათოლოგიურად არ განირჩევა კუჭის ადენოკარცინომებისგან და მათი ზუსტი დიაგნოსტიკა გართულებულია. ოფიციალურ სტატისტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით ასევე შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნული პრობლემა უფრო მეტადაა გამოხატული განვითარებად ქვეყნებში, მათ შორის საქართველოშიც, განვითარებულ ქვეყნებთან შედარებით.

საყლაპავის ადენოკარცინომის ყველაზე მნიშვნელოვანი პრეკურსორია ბარეტის ეზოფაგუსი [4]. ბარეტის ეზოფაგუსი წარმოადგენს მეტაპლაზიურ პროცესს, როდესაც დისტალურ საყლაპავის მილში ბრტყელუჯრედოვანი ლორწოვანის ჩანაცვლება ხდება ნაწლავის ტიპის ლორწოვანით [4].

ბარეტის ეზოფაგუსის და ადრეული ეტაპის ადენოკარცინომის ბიომარკერებია MUC2, CDX-2, Das-1, SOX-9, ვილინი და ჰეპარ-1 [5]. MUC2 მონოდებელია, როგორც ფილისებურუჯრედოვანი მეტაპლაზიის მაღალსპეციფიკური მარკერი ბარეტის ეზოფაგიტში [6]. CDX-2, რომელიც ნაწლავისებური დიფერენციაციის მარკერია, ასევე წარმოადგენს ბარეტის ეზოფაგუსის პოტენციურ რეგულატორულ ცილას. მისი ექსპრესია იზრდება ნაწლავისებური მეტაპლაზიის განვითარების პროცესში და შემდეგ მცირდება დისპლაზიის და კარცინომის განვითარების პროცესში [6]. MUC2, CDX-2, Das-1, ვილინი და ჰეპარ-1 ითვლება ნაწლავისებური მეტაპლაზიის ბიომარკერებად, თუმცა სადღეისოდ დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა და ამ მარკერების გამოყენება რეკომენდებული არ არის [7]. მრავალი კვლევა ჩატარებული ბარეტის ეზოფაგიტთან ასოცირებული დისპლაზიის პოტენციური დამატებითი ბიომარკერების შესასწავლად და ყველაზე სარწმუნო მარკერად ითვლება p53 [8]. სადღეისოდ ისევ მიმდინარეობს კვლევები ბარეტის ეზოფაგუსის მოლეკულური ფენოტიპის და ბიომარკერების შესასწავლად. ბარეტის ეზოფაგუსის პოტენციური ბიომარკერები შესაძლებელია დაიყოს 4 ჯგუფად: (1)

დიაგნოსტიკური ბიომარკერები, (2) დაზიანების პროგრესიის ბიომარკერები, (3) პრედიქტული ბიომარკერები და (4) პროგნოზული ბიომარკერები. ბიომარკერების ყველა კატეგორიაში განიხილება როგორც ფენოტიპური ისე მოლეკულური და გენეტიკური ცვლილებები [9]. თუმცა, კლინიკურ პრაქტიკაში ყოველთვის მოსახერხებელი არ არის ფართომასშტაბიანი მოლეკულური და გენეტიკური ანალიზის წარმოება ინდივიდუალური პაციენტის პროფილის განსაზღვრის მიზნით. შესაბამისად, სადღეისოდ დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ბარეტის ემოფაგოციის ფენოტიპური ბიომარკერების იმუნოჰისტოქიმიურ გამოკვლევას, რომელიც ჰისტოპათოლოგიურ გამოკვლევასთან ერთად წარმოადგენს დაზიანების პროფილის განსაზღვრის ე.წ. ოქროს სტანდარტს.

ბარეტის ემოფაგოციის ფართოდ გავრცელებული პათოგენური თეორიაა საყლაპავის ეპითელიუმის დაზიანება ქრონიკული გასტროეზოფაგური რეფლუქსით, თუმცა ის თუ როგორ ხდება ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ცილინდრული ეპითელიუმით ჩანაცვლება ბოლომდე ცნობილი არაა [10]. არსებობს ბარეტის ემოფაგოციის განვითარების პოტენციური მექანიზმები, როგორებიცაა ტრანსდიფერენციაციაცია [11] და ტრანსკომიტენტი [12].

ტრანსდიფერენციაცია, წარმოადგენს ბარეტის ემოფაგოციის პოტენციურ პათოგენურ მექანიზმს, რომლის მიხედვითაც საყლაპავის სრულად დიფერენცირებული ეპითელიური უჯრედები იცვლება ასევე სრულად დიფერენცირებული ცილინდრული უჯრედებით ან პირდაპირ (უჯრედული გაყოფის გარეშე) ან არაპირდაპირ (უჯრედული გაყოფით) [11]. მიუხედავად იმისა, რომ დიფერენცირებული უჯრედები ადრე ითვლებოდა უცვლელად, სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ შესაძლებელია მათი რეპროგრამირება იმგვარად, რომ დიფერენცირებული უჯრედებიც იძენენ პროგენიტორი უჯრედების მახასიათებლებს [13]. მრავალი ტიპის დიფერენცირებულ უჯრედს გააჩნია დედიფერენცირების და პროგენიტორი უჯრედების მახასიათებლების შეძენის პოტენციალი. საყლაპავში ტრანსდიფერენციაცია ხდება ორ ეტაპად, რომელიც ინდუცირებულია გასტროეზოფაგური რეფლუქსის მიერ. კერძოდ ფიქრობენ, რომ დიფერენცირებული ბრტყელი ეპითელიუმის უჯრედების მიერ ხდება პროგენიტორის მსგავსი ფენოტიპის შექმნა, სანამ მოხდება მათი შეცვლა ცილინდრული ფენოტიპით [14]. თავის კუჭის ფუნდუსში, რომელიც დაზიანებულია ჰელიკობაქტერ პილორით, ან წამლებით, რომლებიც ტოქსიკურია პარიეტული უჯრედების მიმართ, ნაჩვენებია, რომ პარიეტული უჯრედების სიკვდილი ასოცირდება მთავარი უჯრედების ტრანს-დიფერენციაციასთან პროლიფერაციულ უჯრედებად, რომლებიც აქვსპრესირებენ ტრეფოილის ფაქტორ 2-ს (TFF2) [15]. თავგებში მწვავე დაზიანებით ვლინდება სპაზმოლიტიკური პოლიპეპტის მაქსპრესირებელი მეტაპლაზია. ამ დროს დიფერენცირებული მთავარი უჯრედები განიცდიან დედიფერენციაციას და თავიდან შედიან უჯრედულ ციკლში. ეს არის სამ ეტაპიანი პროცესი, რომლის დროსაც უჯრედებში ხდება MTORC1 სასიგნალო გზის გათიშვა და აუტოფაგოციის პროცესის ჩართვა [16], რაც ხელს უწყობს უჯრედული მასალის რეციკლირებას, ახალი სტრუქტურების სინთეზს და მეტაპლაზიასთან ასოცირებული გენების ექსპრესიის ჩართვას, როგორებიცაა SOX9 და TFF2, რის შემდეგაც ისევ თავიდან ხდება MTORC1 სასიგნალო გზის აქტივაცია და უჯრედული ციკლის თავიდან დაწყება [17]. Mills და კოლეგების მიერ შემოღებული იქნა ტერმინი პალიგენობი (ბერძნულად ნიშნავს რეგენერაციულ მდგომარეობაში დაბრუნებას), რომელიც დამახასიათებელია მრავალი უჯრედის ტიპისათვის [17]. სავარაუდოა, რომ პალიგენობი ასევე საფუძვლად უდევს საყლაპავის ბრტყელი ეპითელიუმის უჯრედების ტრანსდიფერენციაციას ბარეტის ემოფაგოციის მეტაპლაზიურ უჯრედებად. გასტროეზოფაგური რეფლუქსით გამოწვეული დაზიანების პირობებში, დაზიანებისა და ანთების ქრონიკულ პირობებში უჯრედები განიცდიან პალიგენობური დედიფერენციაციისა და რედიფერენციაციის მრავალ ციკლს და პროგრესულად იძენენ მუტაციებს რეპლიკაციური სტრესის გამო [18]. ეს მუტაციები შესაძლებელია შენარჩუნდეს რედიფერენცირებულ უჯრედებშიც. როდესაც მუტაციის შემცველი უჯრედები შედიან უჯრედულ ციკლში, დაზიანების პირობებში, შესაძლებელია მათში შემდგომი მუტაციების დაგროვება, რაც საბოლოოდ ბლოკავს რედიფერენციაციის პროცესს და განაპირობებს უჯრედების კლონურ ექსპანსიას და კარცინოგენების პროცესის დაწყებას, რასაც ეწოდება კანცეროგენების ციკლური დარტყმის მოდელი [18]. თუ მეტაპლაზიური ქსოვილის განვითარება ხდება ტრანსდიფერენციაციის შედეგად, მაშინ შესაძლებელია მრავლობითი ციკლური დარტყმის პროცესის განვითარება, რაც ზრდის ამ უჯრედების პოტენციური ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ალბათობას [18].

ტრანსკომიტმენტი წარმოადგენს პროცესს, რომლის დროსაც ხდება მოუმწიფებელი პროგენიტორი უჯრედების პროლიფერაცია და დიფერენციაცია სხვადასხვა უჯრედის ტიპებად [12]. ამ დროს ხდება პროგენიტორი უჯრედების რეპროგრამირება და მათი ნორმალური დიფერენციაციის პროცესი შეცვლილია. ტრანსკომიტმენტი ემსგავსება ტრანსდიფერენციაციის მოგვიანებით ეტაპებს პალიგენების პროცესით. თუმცა ტრანსდიფერენციაციისგან განსხვავებით ტრანსკომიტმენტი იწყება მოუმწიფებელი პროგენიტორი უჯრედებისგან, რომლებიც განიცდიან პათოლოგიურ დიფერენციაციას, სავარაუდოდ პათოლოგიურად შეცვლილი გარემოს გამო, როგორცაა მაგალითად გასტროეზოფაგური რეფლუქსი [12]. ცნობილი არ არის, თუ რომელი პროგენიტორი უჯრედებიდან ხდება ბარეტის ეზოგაფუსის განვითარება, მაგრამ არსებობს ოთხი კატეგორიის უჯრედი, როგორც შესაძლო კანდიდატები. ესენია საყლაპავში მდებარე პროგენიტორი უჯრედები, კერძოდ ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ბაზალური უჯრედები ან საყლაპავის სუბმუკოზური ჯირკვლების და მათი სადინრების უჯრედები; კუჭის პროქსიმალური ნაწილის (კარდიის) უჯრედები, რომლებიც მიგრირებენ საყლაპავში, რათა მოახდინონ რეფლუქსით დაზიანებული ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის რეპარაცია [12]; უჯრედების სპეციალიზებული პოპულაცია ეზოგაფო-გასტრულ შეერთებაში, რომლებიც ასევე მიგრირებენ საყლაპავში რათა მოახდინონ რეფლუქსით დაზიანებული ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ჩანაცვლება და ძვლის ტვინის პროგენიტორი უჯრედები რომელთა ტრანსპორტიც ხდება სისხლის საშუალებით საყლაპავში, რათა მათ მიერ მოხდეს რეფლუქსით დაზიანებული ბრტყელი ეპითელიუმის უჯრედების ჩანაცვლება [12]. რადგან ნაწლავის ტიპის უჯრედები, რომლებიც დამახასიათებელია ბარეტის მეტაპლაზიისათვის ჩვეულებრივ არ ვლინდება საყლაპავში, კუჭში ან ძვლის ტვინში, ამიტომ საჭიროა რეპროგრამირება ნებისმიერი ამ კანდიდატი უჯრედიდან ბარეტის მეტაპლაზიის განვითარებისათვის [12]. ფიქრობენ, რომ გასტროეზოფაგური რეფლუქსი წარმოადგენს ძირითად ფაქტორს, რომელიც საჭიროა ამ პროგენიტორი უჯრედების ტრანსკომიტმენტისათვის. მნიშვნელოვანია აღვნიშნოთ, რომ შესაძლებელია ტრანსკომიტმენტის პროცესში მონაწილეობდეს აღნიშნული უჯრედების ერთ ტიპზე მეტი, როგორც ბარეტის ეზოგაფუსის პროგენიტორი უჯრედი. უფრო მეტიც, ნებისმიერმა ამ პროგენიტორმა უჯრედმა შესაძლოა დასაბამი მისცეს ბარეტის ეზოგაფუსის რეციდივის განვითარებას დაზიანების ენდოსკოპიური ფრადიკაციიდან თვეების და წლების შემდეგაც კი [12].

ფიქრობენ, რომ საყლაპავის ადენოკარცინომების უმეტესობა ვითარდება ბარეტის ეზოგაფიტთან ასოცირებული დისპლაზიისგან [19]. ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, ბარეტის ეზოგაფიტთან ასოცირებული ადენოკარცინომის ინციდენტობა ცვალებადია და დამოკიდებულია კვლევის მახასიათებლებზე. მაგალითად, ფართომასშტაბიან კვლევებში აღწერილია სიმსივნის განვითარების უფრო დაბალი რისკი, შედარებით მცირემასშტაბიან კვლევებთან. კვლევები, რომლებიც ჩატარებულია უფრო მეტად მამაკაცებზე აჩვენებს სიმსივნური დაავადების მნიშვნელოვნად მაღალ ინციდენტობას, რადგან ბარეტის ეზოგაფუსის დისპლაზიად და შემდგომ ავთვისებიან სიმსივნედ პროგრესიის მაჩვენებელი ორჯერ უფრო მაღალია მამაკაცებში, ქალებთან შედარებით [20]. Yousef და კოლეგების მიერ გამოქვეყნებული იქნა სისტემური მიმოხილვა და 47 კვლევის მეტა ანალიზი, რომლის მიხედვითაც სიმსივნის საშუალო ინციდენტობა ბარეტის ეზოგაფუსის დროს შეადგენდა 6.1-ს ყოველ 1000 კაცზე წელიწადში (0.6% წელიწადში). თუმცა ამ კვლევამ ასევე აჩვენა მნიშვნელოვანი სხვაობა სხვადასხვა კვლევებს შორის. იგივე ავტორების მიერ გამოვლენილი იქნა შედარებითი დაბალი ინციდენტობა იმ კვლევებში, რომლებშიც გამოიყენებოდა იყო ადრეული კიბოს შემთხვევები (29 კვლევა 47-დან) და საბოლოო ინციდენტობა შეადგენდა 5.3-ს 1000 კაცზე წელიწადში (0.5% წელიწადში), მაგრამ ასევე აქაც აღინიშნებოდა მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობა კვლევებს შორის [21]. მსგავსი შედეგები იქნა ნანახი Sikkema და კოლეგების კვლევაში, რომელთაც ჩაატარეს სისტემური მიმოხილვა და მეტა ანალიზი 50 კვლევაზე, რომელიც საერთო ჯამში მოიცავდა 14 109 პაციენტს. მათ მიერ აღწერილი იყო კარცინომის ინციდენტობა 6.3 1000 კაცზე წელიწადში, ასევე მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობით კვლევებს შორის. როდესაც კვლევაში მოხდა მხოლოდ იმ შემთხვევების გათვალისწინება, სადაც ბარეტის ეზოგაფუსის მხოლოდ კარგად განსაზღვრული კრიტერიუმები იყო დასახელებული, ინციდენტობა შემცირდა 5.0-ზე 1000 კაცზე წელიწადში [22]. Alcedo და კოლეგების მიერ ასევე აღწერილი იქნა მსგავსი ინციდენტობა, 4.8 1000 კაცზე წელიწადში (0.5% წელიწადში). მათი კვლევა მოიცავდა 386 პაციენტს. ამ ავტორების მიერ ასევე აღწერილი იქნა

ადენოკარცინომის განვითარების უფრო მაღალი რისკი ბარეტის ეზოგაფუსის გრძელი სეგმენტის (>3სმ-ზე) შემთხვევებში, შედარებით ბარეტის ეზოგაფუსის მოკლე სეგმენტის (<3სმ-ზე) პაციენტებთან, რომელიც შეადგენდა 0.57%-ს და 0.26%-ს წელიწადში შესაბამისად [23]. ზემოთაღნიშნული კვლევებიდან გამომდინარე, როგორც ჩანს, 0.5% წელიწადში წარმოადგენს ბარეტის ეზოგაფუსიდან განვითარებული კარცინომის სარწმუნო მაჩვენებელს დისპლაზიის არმქონე პაციენტებში [23].

მაღალი ხარისხის დისპლაზიის მქონე პაციენტები იმყოფებიან კარცინომის განვითარების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ. ზოგიერთ კვლევებში, ეს რისკი შეფასებულია როგორც 60%-დან 90%-მდე. ერთ-ერთი მეტა ანალიზის შედეგებით საყლაპავის ადენოკარცინომის განვითარების მაჩვენებელი მაღალი დისპლაზიის მქონე პაციენტებში ცვალებადობდა 55.7-დან 1000 კაცზე წელიწადში (5.6% წელიწადში) 65.8-მდე 1000 კაცზე წელიწადში (6.6% წელიწადში) [24].

დაბალი ხარისხის დისპლაზიის შემთხვევაში ადენოკარცინომის განვითარების რისკი შედარებით დაბალია, თუმცა ამ დროს აღინიშნება სტატისტიკურად სარწმუნო პროგრესიის რისკი მაღალი ხარისხის დისპლაზიად ან კარცინომად, რომელიც შეადგენს 20%-დან 28%-მდე 5 წელიწადში [24].

ზემოთაღნიშნული ლიტერატურული მონაცემები მიუთითებს, რომ ცალკეული პაციენტები ხასიათდებიან ბარეტის ეზოფაგიტის დისპლაზიად და შემდგომში კარცინომად პროგრესიის განსხვავებული რისკით. შესაბამისად კლინიკურ პრაქტიკაში მაღალი მნიშვნელობა ენიჭება ინდივიდუალურ პაციენტში არსებული დაზიანების პროგრესიის რისკის სწორ შეფასებას, რაც თავის მხრივ გააადვილებს მკურნალობისა და კლინიკური მენეჯმენტის სწორი მეთოდების შემუშავებას.

სოლიდურ სიმსივნეებსა და სიმსივნისწინარე დაზიანებებში, ხშირად აღინიშნება უჯრედის ძირითადი სასიგნალო გზების ცვლილებები, რაც ხშირ შემთხვევაში გამოწვეულია სასიგნალო გზაში მონაწილე სხვადასხვა კომპონენტების გენეტიკური მუტაციებით, ეპიგენეტიკური რეგულაციის მოშლით, და/ან სხვადასხვა პათოლოგიური უჯრედული ცვლილებებით, რაც საბოლოოდ იმუნოპოსტოქიმიურ დონეზე ვლინდება, როგორც შესაბამისი ცილის ექსპრესიის დონის სრული ან ნაწილობრივი დაკარგვა, ჭარბი და/ან აბერანტული ექსპრესია [25]. კარცინოგენეზის პროცესში, უჯრედის სასიგნალო გზების ცვლილებებიდან, ყველაზე ხშირია და განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება პროლიფერაციული და აპოპტოზური სასიგნალო გზების რეგულაციის მოშლას [26]. ხშირია ამ ორ სასიგნალო გზას შორის უჯრედული ბალანსის დარღვევაც, რაც შესაძლებელია გამოიხატებოდეს უჯრედების პროლიფერაციული უნარის გაძლიერებით და აპოპტოზის უნარის დაკავშირებით. უჯრედის, როგორც პროლიფერაციული, ისე აპოპტოზური გზების სწორ რეგულაციაში ცენტრალური როლი ენიჭება p53 ცილას, რომლის მუტაციებიც ხშირად ვლინდება სხვადასხვა სახის სიმსივნეებსა და სიმსივნისწინარე დაზიანებებში [27].

Janmaat და კოლეგების მიერ ჩატარებული იქნა მეტა ანალიზი, რომელიც მოიცავდა 1905 პაციენტს და რომელშიც შესწავლილი იყო p53-ის ექსპრესია ბარეტის ეზოფაგიტში. საერთო ჯამში p53-ის აბერანტული ექსპრესია ასოცირდებოდა ნეოპლაზიური პროგრესიის 7.04%-იან რისკთან. აბერანტული p53-ი გამოვლინდა როგორც არადისპლაზიურ ბარეტის ეზოფაგიტში, ისე დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში და იგი სარწმუნოდ ასოცირდებოდა მაღალი ხარისხის დისპლაზიის და საყლაპავის ადენოკარცინომის განვითარების რისკთან [28].

Bcl2 წარმოადგენს აპოპტოზის მარეგულირებელი ცილების ოჯახს, რომელთა ექსპრესიის ცვლილებები სხვა სიმსივნურ და სიმსივნისწინარე დაზიანებებთან ერთად ასევე გამოვლენილია ბარეტის მეტაპლაზია-დისპლაზია-კარცინომის შემთხვევებშიც [29]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ბარეტის ეზოფაგიტიდან განვითარებულ დისპლაზიურ დაზიანებებში Bcl2-ის ექსპრესია მეტაპლაზიასთან შედარებით რამდენადმე შემცირებულია, ხოლო ადენოკარცინომებში კი აღინიშნება მისი ექსპრესიის მკვეთრი შემცირება. თუმცა, აღნიშნული მონაცემები საჭიროებს დამატებით კვლევას [30].

ამჟამად Ki67 წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციის ყველაზე კარგად შესწავლილ მარკერს. Ki67-ის მომატებული ექსპრესია აღინიშნება სხვადასხვა ტიპის კარცინომებში, საყლაპავის კარცინომის ჩათვლით. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია განსხვავება Ki67-ის განაწილებაში დაბალი ხარისხის დისპლაზიასა და მაღალი ხარისხის დისპლაზიას შორის [31]. კოლეგების მიერ გამოკვლეული იქნა Ki67-ის მონიშნის ინდექსი 25 ეზოფაგექტომიურ მასალაში ბარეტის ეზოფაფუსის სხვადასხვა უბნებში [32]. ბარეტის ეზოფაფუსის უბნებში დისპლაზიის გარეშე Ki67-ზე

საშუალო პოზიტიურობა შეადგენდა 45%-ს, დაბალი ხარისხის დისპლაზიის უბნებში Ki67-ის საშუალო პოზიტიურობა შეადგენდა 46%-ს, ხოლო მაღალი ხარისხის დისპლაზიის უბნებში Ki67-ზე საშუალო პოზიტიურობა აღწევდა 55%-ს [32]. მიუხედავად მცირე განსხვავებებისა აღინიშნებოდა სტატისტიკურად სარწმუნო ხაზობრივი კორელაცია დაზიანების პროგრესიასა და Ki67-ის მონიშვნის ინდექსს შორის. მოპროლიფერაციე უბნის ზომა ასევე მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი დაზიანების პროგრესიის კვალდაკვალ. Lauwers და კოლეგების კვლევაში, რომელშიც შესწავლილი იყო Ki67-ის ექსპრესია 20 ეზოთაგექტომიურ მასალაში აღწერილი იქნა Ki67-ზე საშუალო პოზიტიურობა 10% დისპლაზიის არმქონე ბარეტის ეზოგაფუსის უბნებში, 20% დაბალი ხარისხის დისპლაზიის უბნებში და 50% მაღალი ხარისხის დისპლაზიის უბნებში. Hong და კოლეგების მიერ ასევე შესწავლილი იყო Ki67-ის მონიშვნის ინდექსი ბარეტის ეზოგაფუსის მქონე პაციენტებში და კუჭის ლორწოვანში (როგორც საკონტროლო ქსოვილი). კუჭის ლორწოვანში Ki67 მონიშვნის საშუალო ინდექსი აღწევდა 13%-ს. ბარეტის ეზოგაფუსის უბნებში დისპლაზიის გარეშე 33%-ს, 40%-ს დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში და 33%-ს მაღალი ხარისხის დისპლაზიაში. ეს კვლევა მოიცავდა საყლაპავის ადენოკარცინომის მხოლოდ ხუთ შემთხვევას, რომლებშიც Ki67-ის მონიშვნის საშუალო ინდექსი აღწევდა 38%-ს [32].

უჯრედის მიტოზური აქტივობის შესწავლისათვის გამოიყენება ფოსფორილირებული ჰისტონ-H3-ის გამოვლენა [33]. Ki67 ავლენს უჯრედებს უჯრედის ციკლის G1, S, G2 და M ფაზებში, მაშინ როდესაც ფოსფორილირებული ჰისტონ-H3 ვლინდება მხოლოდ M ფაზაში და შესაბამისად წარმოადგენს უჯრედის გაყოფის უფრო სპეციფიკურ მარკერს [33]. ერთ-ერთი კვლევის მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ფოსფორილირებული ჰისტონ-H3 უფრო მაღალი სიხშირით ვლინდება დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში, შედარებით არადისპლაზიურ ბარეტის ეზოგაფიტთან, ისევე როგორც იგი კიდევ უფრო მაღალი სიხშირით ვლინდება მაღალი ხარისხის დისპლაზიასა და კარცინომაში. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ფოსფორილირებული ჰისტონ-H3-ის გამოვლენა შესაძლებელია წარმოადგენდეს დამატებით მნიშვნელოვან მარკერს ბარეტის ეზოგაფუსის ავთვისებიანი პროგრესიის რისკის შესწავლისათვის [34]. CDX2 მონაწილეობს საყლაპავის ნორმალური ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ტრანსდიფერენციაციის პროცესში ცილინდრულ ეპითელიუმად. ნაჩვენებია, რომ მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად კლებულობს საყლაპავის დისპლაზიურ დაზიანებებსა და საყლაპავის ადენოკარცინომაში [35]. Karamchadani და კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით CDX2-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად მცირდება არადისპლაზიური ბარეტის ეზოგაფუსიდან საყლაპავის ადენოკარცინომამდე პროგრესიის პროცესში. CDX2-ზე ბირთვული შეღებვა გამომვლინდა ჯირკვლოვანი უჯრედების უმეტესობაში არადისპლაზიურ ბარეტის ეზოგაფიტსა და დაბალი ხარისხის დისპლაზიაში. იმ უჯრედების პროცენტული რაოდენობა რომლებიც პოზიტიური იყო CDX2-ზე მნიშვნელოვნად შემცირდა მაღალი ხარისხის დისპლაზიასა და საყლაპავის ადენოკარცინომის შემთხვევებში [36].

Her2 აკოდირებს ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 2-ს, რომელიც წარმოადგენს საყლაპავის ადენოკარცინომის ერთ-ერთ ვალიდურ თერაპიულ ბიომარკერს [37]. სადღეისოდ ტრასტრუმუმაბი ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში გამოიყენება სტანდარტულ პირველი რიგის მკურნალობად Her2 პოზიტიურ საყლაპავის ადენოკარცინომაში. თუმცა საყლაპავის ადრეული სტადიის ადენოკარცინომაში Her2-ის მნიშვნელობა შესწავლილი არ არის. მაღალი ხარისხის დისპლაზიასა და საყლაპავის ადენოკარცინომაში ასევე ნანახია Her2-ის ექსპრესია (2+ და 3+) შემთხვევათა 28% და 24%-ში შესაბამისად [37].

ზემოთმოყვანილი ლიტერატურული მონაცემები მიუთითებს, რომ ბარეტის ეზოგაფიტიდან დისპლაზიის და შემდგომ კარცინომის განვითარების პროცესში ჩართულია უჯრედის მრავალი სხვადასხვა სასიგნალო გზა. თუმცა, კვლევათა უმეტესობაში ძირითადად შესწავლილია ცალკეული სასიგნალო გზების თითოეული მარკერები, რაც მნიშვნელოვნად ართულებს მონაცემთა სისტემურ ანალიზს. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია, რომ ბარეტის ეზოგაფიტი-მეტაპლაზია-დისპლაზია-მალიგნიზაციის ეტაპებში ჩატარდეს პროლიფერაციული, აპოპტოზური, ზრდის ფაქტორების რეცეპტორების და სხვა პოტენციური მოლეკულური მარკერების კომპლექსური ანალიზი, რაც ხელს შეუწყობს აღნიშნულ დაზიანებათა პროგრესიისათვის დამახასიათებელი მოლეკულური ფენოტიპის განსაზღვრას და პაციენტთა სწორი კლინიკური მენეჯმენტის შემუშავებას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. R. L. Siegel and K. D. Miller, "Cancer Statistics , 2020," vol. 70, no. 1, pp. 7–30, 2020.
2. R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2019.," CA. Cancer J. Clin., vol. 69, no. 1, pp. 7–34, Jan. 2019.
3. H. Sung et al., "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.," CA. Cancer J. Clin., Feb. 2021.
4. Y. Peters et al., "Barrett oesophagus.," Nat. Rev. Dis. Prim., vol. 5, no. 1, p. 35, May 2019.
5. Y. M. Fouad, I. Mostafa, R. Yehia, and H. El-Khayat, "Biomarkers of Barrett's esophagus," World J. Gastrointest. Pathophysiol., vol. 5, no. 4, pp. 450–456, Nov. 2014.
6. I. Ç. Türkmen, N. Başsüllü, S. Uraz, M. A. Yerdel, R. Memişoğlu, and G. Bülbül Doğuşoy, "CDX2, COX2 and MUC2 expressions in Barrett's esophagus: can they be useful in determination of the dysplasia?," Turk Patoloji Derg., vol. 28, no. 3, pp. 251–258, 2012.
7. L. Zhang et al., "Barrett's Esophagus and Intestinal Metaplasia,"Frontiers in Oncology, vol. 11. p. 2325, 2021.
8. M. Krothapalli et al., "Evaluation of p53 protein expression in Barrett esophagus," Indian J. Pathol. Microbiol., vol. 61, no. 2, pp. 170–175, Apr. 2018.
9. V. J. A. Konda and R. F. Souza, "Biomarkers of Barrett's Esophagus: From the Laboratory to Clinical Practice," Dig. Dis. Sci., vol. 63, no. 8, pp. 2070–2080, Aug. 2018.
10. J. Que, K. S. Garman, R. F. Souza, and S. J. Spechler, "Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus," Gastroenterology, vol. 157, no. 2, pp. 349–364.e1, 2019.
11. M. E. Vega et al., "Inhibition of Notch signaling enhances transdifferentiation of the esophageal squamous epithelium towards a Barrett's-like metaplasia via KLF4.," Cell Cycle, vol. 13, no. 24, pp. 3857–3866, 2014.
12. D. H. Wang and R. F. Souza, "Transcommitment: Paving the Way to Barrett's Metaplasia.," Adv. Exp. Med. Biol., vol. 908, pp. 183–212, 2016.
13. W. Kranc et al., "The origin, in vitro differentiation, and stemness specificity of progenitor cells.," J. Biol. Regul. Homeost. Agents, vol. 31, no. 2, pp. 365–369, 2017.
14. W. Zhang and D. H. Wang, "Origins of Metaplasia in Barrett's Esophagus: Is this an Esophageal Stem or Progenitor Cell Disease?," Dig. Dis. Sci., vol. 63, no. 8, pp. 2005–2012, Aug. 2018.
15. J. J. Farrell et al., "TFF2/SP-deficient mice show decreased gastric proliferation, increased acid secretion, and increased susceptibility to NSAID injury," J. Clin. Invest., vol. 109, no. 2, pp. 193–204, Jan. 2002.
16. K. Li et al., "mTOR signaling regulates gastric epithelial progenitor homeostasis and gastric tumorigenesis via MEK1-ERKs and BMP-Smad1 pathways || mTOR signaling regulates gastric epithelial progenitor homeostasis and gastric tumorigenesis via MEK1-ERKs and BMP-Smad," 2021.
17. S. G. Willet et al., "Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenosis," EMBO J., vol. 37, no. 7, p. e98311, Apr. 2018.
18. Y. Yamamoto et al., "Mutational spectrum of Barrett's stem cells suggests paths to initiation of a precancerous lesion," Nat. Commun., vol. 7, p. 10380, Jan. 2016.
19. N. Schoofs, R. Bisschops, and H. Prenen, "Progression of Barrett's esophagus toward esophageal adenocarcinoma: an overview," Ann. Gastroenterol., vol. 30, no. 1, pp. 1–6, 2017.
20. A. P. Thrift, "Global burden and epidemiology of Barrett oesophagus and oesophageal cancer," Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., vol. 18, no. 6, pp. 432–443, 2021.
21. F. Yousef, C. Cardwell, M. M. Cantwell, K. Galway, B. T. Johnston, and L. Murray, "The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis.," Am. J. Epidemiol., vol. 168, no. 3, pp. 237–249, Aug. 2008.
22. M. Sikkema, P. J. F. de Jonge, E. W. Steyerberg, and E. J. Kuipers, "Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis.," Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc., vol. 8, no. 3, pp. 235–44; quiz e32, Mar. 2010.
23. J. Alcedo et al., "Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance," Dis. Esophagus, vol. 22, no. 3, pp. 239–248, May 2009.
24. D. Pereira and P. Chaves, "Low risk of adenocarcinoma and high-grade dysplasia in patients with non-dysplastic Barrett's esophagus : Results from a cohort from a country with low esophageal adenocarcinoma incidence," 2016.
25. R. L. Juliano, "Addressing cancer signal transduction pathways with antisense and siRNA oligonucleotides," NAR Cancer, vol. 2, no. 3, Sep. 2020.
26. J. A. Perez-fidalgo, "Cell proliferation inhibitors and apoptosis promoters,"EJC Suppl.,vol.15,pp.73–76, 2020.

27. G. Zhu et al., "Mutant p53 in Cancer Progression and Targeted Therapies," *Frontiers in Oncology*, vol. 10, p. 2418, 2020.
28. V. T. Janmaat, S. H. van Olphen, K. E. Biermann, L. H. J. Looijenga, M. B. Bruno, and M. C. W. Spaander, "Use of immunohistochemical biomarkers as independent predictor of neoplastic progression in Barrett's oesophagus surveillance: A systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, vol. 12, no. 10, p. e0186305, 2017.
29. A. Frenzel, F. Grespi, W. Chmielewski, and A. Villunger, "Bcl2 family proteins in carcinogenesis and the treatment of cancer," *Apoptosis*, vol. 14, no. 4, pp. 584–596, Apr. 2009.
30. A. A. Raouf, D. A. Evoy, E. Carton, E. Mulligan, M. M. Griffin, and J. V Reynolds, "Loss of Bcl-2 expression in Barrett's dysplasia and adenocarcinoma is associated with tumor progression and worse survival but not with response to neoadjuvant chemoradiation.," *Dis. esophagus Off. J. Int. Soc. Dis. Esophagus*, vol. 16, no. 1, pp. 17–23, 2003.
31. L. T. Li, G. Jiang, Q. Chen, and J. N. Zheng, "Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review).," *Mol. Med. Rep.*, vol. 11, no. 3, pp. 1566–1572, Mar. 2015.
32. B. S. Volkweis, R. R. Gurski, L. Meurer, G. G. Pretto, G. da S. Mazzini, and M. I. Edelweiss, "Ki-67 Antigen Overexpression Is Associated with the Metaplasia-Adenocarcinoma Sequence in Barrett's Esophagus," *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2012, p. 639748, 2012.
33. J.-Y. Kim et al., "The value of phosphohistone H3 as a proliferation marker for evaluating invasive breast cancers: A comparative study with Ki67," *Oncotarget*, vol. 8, no. 39, pp. 65064–65076, May 2017.
34. S. Nakashima, A. Shiozaki, D. Ichikawa, and S. Komatsu, "Anti-phosphohistone H3 as an Independent Prognostic Factor in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma," vol. 468, pp. 461–467, 2013.
35. R. W. Phillips, H. F. J. Frierson, and C. A. Moskaluk, "Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus.," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 27, no. 11, pp. 1442–1447, Nov. 2003.
36. D. M. Karamchandani et al., "Increasing diagnostic accuracy to grade dysplasia in Barrett's esophagus using an immunohistochemical panel for CDX2," *Diagn. Pathol.*, pp. 1–13, 2016.
37. A. Creemers et al., "The dynamics of HER2 status in esophageal adenocarcinoma," *Oncotarget*, vol. 9, no. 42, pp. 26787–26799, Jun. 2018.

ПААТА МЕШВЕЛИАНИ, ГЕОРГИЙ ДИДАВА, ГИА ТОМАДЗЕ, ГЕОРГИЙ БУРКАДЗЕ
**КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР: ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И МАРКЕРЫ
 ПРОГРЕССИИ ЭТАПОВ МЕТАПЛАЗИИ - ДИСПЛАЗИИ - МАЛИГНИЗАЦИИ ПИЩЕВОДА
 БАРРЕТТА**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет

РЕЗЮМЕ

Аденокарциномы пищевода по частоте смертности, ассоциированной со злокачественными опухолями, занимают 6-ое место. Аденокарциномы пищевода часто развиваются из Пищевода Барретта, который в свою очередь представляет повреждение нижней трети пищевода, во время которого происходит замещение плоского многослойного эпителия железистым эпителием. Известный факт, что метапластическое повреждение Пищевода Барретта имеет риск прогрессии в дисплазию с последующей малигнизацией в злокачественную опухоль. Но этот риск различается у разных пациентов. На сегодняшний день ведутся исследования для выявления молекулярных маркеров прогрессии Пищевода Барретта, что в свою очередь очень важно для разработки индивидуальных клинических подходов для пациентов. В данной статье обсуждаются потенциальные фенотипические маркеры прогрессии Пищевода Барретта и проблемные вопросы исследований, ведущихся в данной области.

პაატა მेशველიანი, გიორგი დიდავა, გია თომაძე, გიორგი ბურკაძე
**კრიტიკული მიმოხილვა: ბარეტის ეზოფაგუსი მეტაპლაზია - დისპლაზია - მალიგნიზაციის
 ეტაპების ფენოტიპური მახასიათებლები და პროგრესიის მარკერები**
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

საყლაპავის ადენოკარცინომები წარმოადგენს ავთვისებიან სიმსივნეებთან ასოცირებული სიკვდილიანობის სიხშირით მე-6 მიზეზს. საყლაპავის ადენოკარცინომები ხშირ შემთხვევაში

ვითარდება ბარეტის ეზოთაგუსიდან, რომელიც თავის მხრივ წარმოადგენს საყლაპავის ქვედა მესამედის მეტაპლაზიურ დაზიანებას, რომლის დროსაც ბრტყელუჯრედოვანი ეპითელიუმის ჩანაცვლება ხდება ჯირკვლოვანი ეპითელიუმით. ცნობილია, რომ ბარეტის ეზოთაგუსის დროს არსებულ მეტაპლაზიურ დაზიანებას გააჩნია დისპლაზიად და შემდგომში ავთვისებიან სიმსივნედ პროგრესიის რისკი. თუმცა აღნიშნული რისკი სხვადასხვა პაციენტში განსხვავებულია. სადღეისოდ მიმდინარეობს კვლევები ბარეტის ეზოთაგუსის პროგრესიის განმსაზღვრელი მოლეკულური მარკერების გამოვლენისაკენ, რაც თავის მხრივ მნიშვნელოვანია ცალკეულ პაციენტთა მიმართ ინდივიდუალური კლინიკური მიდგომის შემუშავებისათვის. წარმოდგენილ სტატიაში განხილულია ბარეტის ეზოთაგუსის პროგრესიის პოტენციური ფენოტიპური მარკერები და პრობლემური საკითხები აღნიშნული მიმართულებით მიმდინარე კვლევებში.

