

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
მედიცინის ფაკულტეტი

სადოქტორო პროგრამა: „ კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

ხათუნა ხაჭაპურიძე

**საკვერცხის კიბოს მკურნალობის ოპტიმიზაციისათვის: სიმსივნის
მიკროსკოპული ავთვისებიანობისა და მაინფილტრირებული T-
ლიმფოციტების კომპლექსური ანალიზი ციტორედუქციული
ოპერაციების დროს.**

დოქტორის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:
დimitრი კორძაია - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
მაია მჭედლიშვილი - მედიცინის დოქტორი

თბილისი
2020 წელი

აბსტრაქტი

გინეკოლოგიურ ნეოპლაზიებს შორის საკვერცხის კიბო ცუდი პროგნოზითა და სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებლით ხასიათდება. ის მსოფლიოში გავრცელების სიხშირით მეშვიდე, ხოლო სიკვდილის მიზეზთა შორის მერვე ადგილს იკავებს.

სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი განპირობებულია ეფექტური სკრინინგ მეთოდების არ არსებობით და დაავადების დუნე მიმდინარეობით. საკვერცხის კიბოს დიაგნოზი, შემთხვევათა დაახლოებით 70-80%-ში, დაავადების გავრცელებულ (III ან IV) სტადიაზე დგინდება, რეკურენსი 75%-ში ვითარდება, ხოლო ხუთწლიანი დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი პაციენტების მხოლოდ 35%-ში აღინიშნება.

დღეისათვის, საკვერცხის კიბოს მკურნალობაში (ძირითადად III-IV სტადია) წამყვან პოზიციას სიმსივნის სრული ციტორედუქცია - „debulking“ ქირურგია იკავებს.

ქირურგიული მკურნალობის პარალელურად მიმდინარეობს საკვერცხის კიბოს გენეტიკური რისკ-ფაქტორებისა და ონკოგენზის მოლეკულური საფუძვლების დადგენა, რასაც დიდი როლი ენიჭება მკურნალობის შედეგისა და პროგნოზის ძირეული გაუმჯობესებისათვის. ცნობილია, რომ საკვერცხის კარცინომების პროგნოზს, ჰისტოლოგიურ ტიპებთან ერთად, მნიშვნელოვანწილად განაპირობებს კიბოს მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი. ასევე, უკანასკნელი წლების მონაცემებით, საკვერცხის კიბოს კლინიკური გამოსავალი და პროგნოზი მჭიდრო კორელაციაშია სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების (Tumor Infiltrating Lymphocytes – TILs) არსებობასთან სიმსივნის მიკრო-გარემოში.

ნაშრომში განხილულია საკვერცხის კიბოს 64 შემთხვევა (პაციენტებზე დაკვირვება ხდებოდა 2016-2019 წლებში). პაციენტებს უტარდებოდათ ციტორედუქციული ოპერაციები. სეროზული კარცინომების შემთხვევაში სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის განსაზღვრის მიზნით გამოყენებული იყო როგორც Shimizu/Silverberg-ის, ასევე „two tier“ სისტემა; Shimizu/Silverberg სისტემის გამოყენების შემთხვევაში დიფერენციაციის ხარისხის დაზუსტება კი ხდებოდა ონკოპროტეინ p53 ექსპრესიის შეფასებით.

იმუნოჰისტოქიმიური მარკერებით - CD2, CD3, CD4, CD8 - მონიშნული TILs პროცენტული განაწილების შეფასება ხდებოდა როგორც საკვერცხის სიმსივნის პარენქიმაში, ასევე სიმსივნური ქსოვილის სტრომაში. ექსპრესიის რაოდენობრივი შეფასება ხორციელდებოდა კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

სეროზული კარცინომების მაღალდიფერენცირებულ ფორმებში TILs კიბოს პარენქიმაში არ აღინიშნება ან უმნიშვნელო რაოდენობით ვლინდება; სტრომაში კი მათი შემცველობა 0.8-6.2 %-ს შეადგენს.

სეროზული კარცინომების დაბალდიფერენცირებულ ფორმებში, პარენქიმაში TILs პროცენტული შემცველობა მერყეობს 36,4-37,5% -ის ფარგლებში, ხოლო, სტრომულ კომპონენტში 9,5-12,4%-ის ფარგლებში.

TILs-ის ინფილტრაციის ხარისხი (შემცველობა) საკვერცხის ენდომეტრიოიდული, მუცინური და ნათელუჯრედული კარცინომების როგორც პარენქიმაში, ისე სტრომაში არ აღემატება 1 %-ს.

საკვერცხის ენდომეტრიოიდულ კარცინომებში CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T-ლიმფოციტების ექსპრესია არ განსხვავდება სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის მიხედვით. აღნიშნული გვაფიქრებინებს, რომ ინდოლენტურად მიმდინარე საკვერცხის კიბოს ფორმების შემთხვევაში TILs როლი მინიმალურია. ნათელუჯრედული და მუცინური კარცინომების შემთხვევაში მხოლოდ სიმსივნის სტრომაში ვლინდება ერთეული CD3⁺, CD4⁺ და CD8⁺ T-უჯრედები. სიმსივნის პარენქიმაში კი TILs არ ვლინდება.

ჩვენი კვლევის შედეგები ამყარებს არსებულ ჰიპოთეზას, რომ საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული და მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომების კარცინოგენეზი განსხვავებულია. დაბალი ავთვისებიანობის (low-grade) ფორმებს ყოველთვის წინ უძღვის სეროზული ცისტადენომა და/ან სეროზული ცისტადენოფიბრომა, რომლებიც ტრანსფორმირდება მოსაზღვრე ავთვისებიან სეროზულ კარცინომებად და შემდეგ low-grade ინვაზიურ კარცინომად. მაღალი ავთვისებიანობის (high-grade) სეროზული კარცინომები არ წარმოიქმნება low-grade ინვაზიურ კარცინომებისაგან და de novo განვითარების შედეგია.

საკვერცხის დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებში ონკოპროტეინ p53 ჩართვა ინტენსიური იყო მაღალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებთან შედარებით. აღნიშნულის გამო, p53 შეიძლება რეკომენდებულ იქნას დამატებით მოლეკულურ-ბიოლოგიურ მარკერად სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის დაზუსტებისათვის იმ შემთხვევებში, როდესაც Shimizu/Silverberg სისტემის მიხედვით დგინდება სიმსივნის ზომიერად დიფერენცირებული ფორმა.

Abstract

Ovarian cancer has a poor prognosis and high mortality among gynecological neoplasms. It ranks 7th in cancer prevalence and 8th leading cause of death in the world.

The high mortality rate is due to the lack of effective screening methods and the slow course of the disease. About 70-80% of ovarian cancers are diagnosed in advanced stages (III or IV) of the disease, and the relapse rate is 75%, while the five-year disease-free survival is observed in only 35% patients.

Today, the complete cytoreduction of the tumor - debulking surgery - is considered to be the best choice in the treatment of ovarian cancer (mainly stage III-IV).

Establishing genetic risk factors for ovarian cancer and the molecular basis of oncogenesis simultaneously with surgical treatment plays an important role in significantly improving treatment outcomes and prognosis.

It is known that the degree of microscopic malignancy of cancer together with histological types largely determines the prognosis of ovarian carcinoma. In addition, according to recent data, the clinical outcome and prognosis of ovarian cancer are closely correlated with the presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in the tumor microenvironment.

The paper discusses 64 cases of ovarian cancer observed in 2016-2019. Patients underwent cytoreductive surgeries. In the case of serous carcinomas, both the Shimizu/Silverberg and "two-tier" systems were used to determine the degree of tumor differentiation; When using Shimizu/Silverberg system, the degree of differentiation was additionally specified by estimating of the oncoprotein p53 expression.

The percentage of TILs labeled with immunohistochemical markers - CD2, CD3, CD4, CD8 - were assessed both in the parenchyma of the ovarian tumor and in the stroma of the tumor tissue. Quantitative assessment of expression was performed by the computer program ImageJ.

In highly differentiated forms of serous carcinomas, TILs are not observed or present in negligible quantities in the parenchyma of the cancer; in stroma, their content is 0.8-6.2%.

In poorly differentiated forms of serous carcinomas, the percentage of TILs in the parenchyma ranges from 36.4 to 37.5%, while in the stromal component it ranges from 9.5 to 12.4%.

The degree of TILs infiltration in ovarian endometrioid, mucinous and clear cell carcinomas in both parenchyma and stroma does not exceed 1%.

The expression of CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T-lymphocytes in ovarian endometrioid carcinomas does not differ according to the degree of tumor differentiation. This suggests that the role of TILs is minimal in the case of indolently ongoing ovarian cancer. In the case of clear cell and mucinous carcinomas, only CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ T-cells are detected in the tumor stroma while in the tumor parenchyma TILs are absent at all.

The results of our study support the existing hypothesis that the carcinogenesis of poorly differentiated and highly differentiated serous carcinomas of the ovary is different. Low-grade forms are always preceded by serous cystadenoma and/or serous cystadenofibroma, which transform into borderline malignant serous carcinomas and then into low-grade invasive carcinoma. High-grade serous carcinomas do not arise from low-grade invasive carcinomas and are the result of de novo development.

The involvement of oncoprotein p53 in high-grade serous carcinomas of the ovary is more intense compared to the low-grade serous carcinomas. Therefore, p53 may be used as an additional molecular-biological marker for specifying the grade of microscopic malignancy of the tumor in the cases, when the moderate differentiation is established by Shimizu/Silverberg system.

სარჩევი

I. შესავალი.....	1
II. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	6
1. საკვერცხის კიბოს გავრცელება მსოფლიოში.....	6
2. საკვერცხის კიბოს სტადიის განსაზღვრა.....	7
3. საკვერცხის კიბოს ქირურგიული მკურნალობა.....	8
4. პირველადი ციტორედუქცია.....	9
5. შუალედური ციტორედუქცია.....	13
6. მეორადი ციტორედუქცია.....	16
7. მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის მნიშვნელობა საკვერცხის კიბოს დროს	20
8. სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების (TILs) გავლენა საკვერცხის კიბოს პროგნოზსა და გამოსავალზე	29
III. მასალა და მეთოდები.....	37
1. ლიტერატურის მიმოხილვის მეთოდიკა.....	37
2. კვლევაში მონაწილე კონტინგენტი.....	37
3. მორფოლოგიური კვლევის მეთოდები.....	48
4. სტატისტიკური მეთოდები.....	49
IV. კვლევის შედეგები და განსჯა.....	51
1. კლინიკური მასალის ანალიზი.....	51
2. საკვერცხის სიმსივნეების მორფოლოგიური ფორმების განხილვა.....	64
3. სეროზული კარცინომის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი, ონკოპროტეინი p53 და კარცინოგენზის „დუალისტური“ კონცეფცია...71	
4. სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტები საკვერცხის კიბოს სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ტიპში.....	82
5. Papillary thyroid carcinoma in Struma Ovarii	92
6. სტატისტიკური ანალიზი	99

V. დასკვნები და რეკომენდაციები.....	110
VI. ბიბლიოგრაფია.....	112
VII. დანართები.....	140
VIII. დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი	143

ცხრილების და გრაფიკების ჩამონათვალი

1. პაციენტების განაწილება ასაკის, კლინიკური დიაგნოზის (პირველადი მრავლობითი სიმსივნე), ოპერაციის მასშტაბის, დაავადების სტადიისა და მიკროსკოპული ავთვისებიანობის, ასევე სიმსივნის ლოკალიზაციისა და ჰისტოტიპის მიხედვით - ცხრილი N1.
2. საკვლევი კონტინგენტის დახასიათება ოპერაციის გამოსავლის ინდიკატორების მიხედვით-ცხრილი N2.
3. სიმსივნეების ჰისტოლოგიური ტიპები და მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი-ცხრილი N3.
4. ჩატარებული პირველადი ოპერაციები-ცხრილი N4.
5. შუალედური ციტორედუქციული ოპერაციები-ცხრილი N5.
6. მეორადი ციტორედუქციული ოპერაციები-ცხრილი N6.
7. სეროზული კარცინომების მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასება Shimizu/Silverberg მიერ მოწოდებული უნივერსალური სისტემით -ცხრილი N7.
8. მიკროსკოპული ავთვისებიანობის შეფასების „two tier“ სისტემა -ცხრილი N8.
9. საკვერცხის დაბალი და მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების განვითარების განსხვავებული ჰისტოგენეზის სქემა-დიაგრამა N1.
10. ასაკის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავალზე მოქმედი ფაქტორების მიხედვით-ცხრილი N9.
11. კოქსის მოდელით ჩატარებული შედარებითი ანალიზის შედეგები 1-ლი და მე-2 ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 - < 60წ.; ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.-ცხრილი N10.
12. კოქსის მოდელით ჩატარებული შედარებითი ანალიზის შედეგები ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.; ჯგუფი 3 – > 65 წ.-ცხრილი N11.
13. მორფოლოგიური ტიპისა და ლიმფოციტების ინფილტრაციის ხარისხის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავალზე მოქმედი ფაქტორების მიხედვით-ცხრილი N12.

14. კაპლან-მეიერის მრუდებით მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1– High-grade სეროზული კარცინომა (HGSOc); ჯგუფი 2 – სხვა მორფოლოგიური ტიპის საკვერცხის კიბო (OOC)- ცხრილი N13.
15. მკურნალობის მეთოდის რიგითობის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავლის ინდიკატორების მიხედვით-ცხრილი N14.
16. კაპლან-მეიერის მრუდებით მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1– ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია; ჯგუფი 2 – პირველადი ქირურგია-ცხრილი N15.
17. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მეიერის მრუდები ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 - < 60წ.; ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.-დიაგრამა N2.
18. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მეიერის მრუდები ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1– 60-65 წწ.; ჯგუფი 2 – > 65 წ.-დიაგრამა N3.
19. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მეიერის მრუდები შემდეგი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1–High-grade სეროზული კარცინომა (HGSOc); ჯგუფი 2 – სხვა მორფოლოგიური ტიპის საკვერცხის კიბო (OOC)- დიაგრამა N4.
20. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მეიერის მრუდები შემდეგი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1–ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია; ჯგუფი 2 – პირველადი ქირურგია-დიაგრამა N5.
- 21.ინფორმირებული თანხმობის ფორმა-დანართი N1.

აბრევიატურის ჩამონათვალი

NCDC (National Center for Disease Control and Public Health)- დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი

EOC (Epithelial ovarian cancer) - ეპითელური საკვერცხის კიბო

FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) - მეანობისა და გინეკოლოგიის საერთაშორისო ფედერაცია

Debulking - ციტორედუქცია

PDS (Primary debulking surgery) - პირველადი ციტორედუქცია

IDS(Interval debulking surgery) - შუალედური ციტორედუქცია

SDS (Secondary debulking surgery)- მეორადი ციტორედუქცია

HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) - ჰიპერთერმიის ფონზე ინტრაპერიტონეალური ქიმიოთერაპია

PFS (Progression-free survival)- დაავადების პროგრესირებისგან თავისუფალი პერიოდი
OS (overall survival)-საერთო გადარჩენა

GOG (Gynecologic Oncology Group)-გინეკოლოგიურ ონკოლოგიური ჯგუფი

ASA(American Society of Anesthesiologists)-ანესთეზიოლოგთა ამერიკული საზოგადოება

RT (Residual Tumor) - ნარჩენი სიმსივნე

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) - ევროპის ორგანიზაცია კიბოს კვლევისა და მკურნალობისთვის

NACT (Neoadjuvant chemotherapy) - ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია

CT (Computer Tomography) - კომპიუტერული ტომოგრაფია

CA-125 - კიბოს ანტიგენი-125

VEGF (vascular-endothelial growth factor)- ვასკულურ-ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) - ევროპის ონკოგინეკოლოგთა საზოგადოება

TILs (Tumor infiltrating lymphocytes) - სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები

HGSOC - საკვერცხის მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა

ENOC - საკვერცხის ენდომეტრიოიდული კარცინომა

MOC - საკვერცხის მუცინური კარცინომა

CCOC- საკვერცხის ნათელუჯრედული კარცინომა

LGSOC - საკვერცხის დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა

POC -პირველადი საკვერცხის კიბო

ROC-მორეციდივე საკვერცხის კიბო

WHO (World Health Organization) - ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია

Border-line tumor - ავთვისებიანობის დაბალი პოტენციალის მქონე სიმსივნე

Grade - სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი

NCCN - National Comprehensive Cancer Network - ეროვნული საყოველთაო კიბოს ქსელი

MTS (Metastasis)-მეტასტაზი

IHC (Immunohistochemistry) - იმუნოჰისტოქიმია

Ki67-სიმსივნის პროლოფერაციის მარკერი

Fas/Fas ligand- FasL (molecules involved in the regulation of cell death) - უჯრედების სიკვდილის რეგულირებაში მონაწილე მოლეკულები

NLR- neutrophil/lymphocyte ratio - ნეიტროფილ/ლიმფოციტების თანაფარდობა

I. შესავალი

ნაშრომის აქტუალურობა

საკვერცხის კიბო მსოფლიოში გავრცელების სიხშირით მეშვიდე, ხოლო სიკვდილის მიზეზთა შორის მერვე ადგილს იკავებს. ყოველწლიურად ვლინდება საკვერცხის კიბოს დაახლოებით 239 000 ახალი შემთხვევა და მისით გამოწვეული 152 000 სიკვდილი (Aletti et al. 2011; Reid, Permuth, and Sellers 2017; L. Zheng et al. 2020; Ferlay et al. 2013).

აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ახალი მეთოდების დანერგვისა, 5-წლიანი გადარჩენა გასული საუკუნის 70-იან წლებთან შედარებით, 2000 წლისთვის მხოლოდ 10-12% -ით გაიზარდა (B. L. L. Seagle et al. 2017; Chen et al. 2016; Krzystyniak et al. 2016; J. D. Wright et al. 2015; da Costa et al. 2015).

ასეთი მაღალი სიკვდილობა აიხსნება იმით, რომ არ არსებობს ეფექტური სკრინინგ მეთოდი და საკვერცხის კიბოს შემთხვევათა დაახლოებით 70-დან-80%-მდე დიაგნოზი დგინდება დაავადების III ან IV სტადიაზე (da Costa et al. 2015).

საკვერცხის კიბოს ეტიო-პათოგენეზი ბოლომდე არ არის დაზუსტებული (Spiliotis et al. 2015). საკვერცხეში კიბოსწინარე მდგომარეობების შესახებ ცოდნა ბუნდოვანია, კარგად არ არის გამოკვლეული საკვერცხის ინვაზიური კარცინომების კარცინოგენეზი. რაც აფერხებს საკვერცხის კიბოს სკრინინგს და დაავადება ვლინდება შორსწასულ კლინიკურ სტადიებზე.

უკანასკნელი წლების განმავლობაში საკვერცხის კიბოს მკურნალობის გაუმჯობესებისაკენ მიმართულ კვლევებში ორი ძირითადი ხაზი გამოირჩევა:

1. ქირურგიული მკურნალობის ჩვენებების და ტექნიკის დახვეწა, ერთი მხრივ, და მისი ოპტიმალური ადგილის განსაზღვრა მკურნალობის ალგორითმში, მეორე მხრივ.
2. საკვერცხის კიბოს მოლეკულურ-ბიოლოგიური თავისებურებების შემდგომი გამოკვლევა და მათზე დაფუძნებული მიზნობრივი თერაპიის ახალი მეთოდების განვითარება;

დღეისათვის ქირურგიული მკურნალობის ერთ-ერთ ყველაზე აღიარებულ მეთოდად მიიჩნევა სიმსივნის სრული ციტორედუქცია - „debulking” ქირურგია. ის მოიცავს ოპერაციის სამ ტიპს:

- პირველადი ციტორედუქცია - მაკროსკოპული სიმსივნის სრული ლიკვიდაცია, რაც, შესაძლოა მოიცავდეს მუცლის ღრუს ყველა იმ ორგანოებზე ჩარევას, სადაც აღინიშნება სიმსივნური პროცესის გავრცელება;
- შუალედური ციტორედუქცია - ოპერაცია ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის დადებითი შედეგის ფონზე;
- მეორადი ციტორედუქცია - ოპერაცია რეციდიული კიბოს შემთხვევაში (Mueller et al. 2016; Gadducci et al. 2017; Onda et al. 2016).

საკვერცხის კიბოს მოლეკულურ-ბიოლოგიური ასპექტების გამოკვლევას, მისი მოლეკულური ტიპებისა და ეტიოლოგიის იდენტიფიკაციას, გენეტიკური რისკ-ფაქტორების და ონკოგენების მოლეკულური საფუძვლების დადგენას (მათ შორის ქიმიოთერაპიაზე პასუხის განსხვავებული უჯრედული მექანიზმების გამოკვლევას) დღეისათვის დიდი როლი ენიჭება, რადგანაც ითვლება, რომ ამ ტიპის კვლევების შედეგებს შეუძლია მკურნალობის შედეგების და პროგნოზის ძირეული გაუმჯობესება (Krzystyniak et al. 2016; Ziebarth, Landen, and Alvarez 2012; Hollis and Gourley 2016). ამასთანავე, იქიდან გამომდინარე, რომ საკვერცხის კიბო ძალზე ჰეტეროგენული დაავადებაა და თითოეული სიმსივნე მნიშვნელოვნად შეიძლება განსხვავდებოდეს, მკვლევარები აწყდებიან თითოეული შემთხვევის კლასიფიცირების (რომელ ქვეჯგუფს მიაკუთვნონ) პრობლემას. როდესაც ხერხდება სიმსივნის ყოველი ცალკეული შემთხვევების კატეგორიზაცია, მნიშვნელოვანი ბაზისი ექმნება ეფექტური მიზნობრივი თერაპიის შემუშავებას (Krzystyniak et al. 2016; Hollis and Gourley 2016; Coburn et al. 2017; Wentzensen et al. 2016).

უკანასკნელ წლებში საკვერცხის კიბოს მოლეკულური ბიოლოგიის შესასწავლად მიმდინარე კვლევები ადასტურებს ისეთი ტექნოლოგიების განვითარებას და კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვას, როგორცაა გენომის შედარებითი ჰიბრიდიზაცია, გენთა ექსპრესიის პროფილირება (Krzystyniak et al. 2016; Farley et al. 2009) და ახალ თაობათა სექვენირება (Cancer Genome Atlas Research

Network 2011). საკვერცხის კიბოს გენეზთან და პროგრესირებასთან ასოცირებული განსხვავებული უჯრედული მექანიზმების გამოკვლევის შედეგები წარმოადგენს მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავების საფუძველს (Krzystyniak et al. 2016; Ziebarth, Landen, and Alvarez 2012).

სამწუხაროდ, მხოლოდ ერთეული კვლევებია მიძღვნილი იმის დადგენისადმი, ხომ არ არის საკვერცხეების სიმსივნეების სხვადასხვა მორფოლოგიური ფორმები შეუღლებული რომელიმე კეთილთვისებიან სიმსივნურ პროცესთან, რომელიც შესაძლოა განხილულ იქნას როგორც კიბოსწინარე პათოლოგია (Ho et al. 2004; Singer et al. 2002; Staebler et al. 2002; Tsai, Zarzoso, and Daud 2014).

ამ მხრივ საყურადღებოა თეორია, რომლის თანახმადაც საკვერცხის ეპითელიური მალიგნური სიმსივნეების განვითარება ხდება საკვერცხის ზედაპირული ეპითელიუმიდან ან ფალოპის მილის დისტალური ნაწილის უჯრედებიდან. სწორედ აღნიშნული ეპითელიუმის მეტაპლაზია და შემდგომ მალიგნიზაცია წარმოადგენს სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნეების (სეროზული, მუცინური) ჩამოყალიბების საფუძველს (Spiliotis et al. 2015; Puls et al. 1992; Powell, Puls, and van Nagell Jr 1992; Dubeau 1999). აღსანიშნავია ასევე საკვერცხის კარცინოგენეზის ის ჰიპოთეზაც, რომლის თანახმად, საკვერცხის კიბოს განვითარებას განაპირობებს „მეორადი მიულერის სისტემა“: საკვერცხის ჰილუსებში ლოკალიზებული მიულერის პროქსიმალური სადინარების ემბრიონული „რემნანტები“ წარმოადგენს საკვერცხის ყველა ტიპის კარცინომების განვითარების საწყისს (Lauchlan 1972; Partridge et al. 2009).

ცნობილია, რომ საკვერცხის კარცინომების პროგნოზს, ჰისტოლოგიურ ტიპებთან ერთად, მნიშვნელოვანწილად განაპირობებს კიბოს დიფერენციაციის ხარისხი, თუმცა ლიტერატურაში არსებობს სხვადასხვა მონაცემები სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის შეფასების თაობაზე. რიგ შემთხვევებში სიმსივნის სიმწიფის ხარისხი სრულად ვერ ასახავს სიმსივნის ბიოლოგიურ არსს (Silverberg 2000; McCluggage 2011). ეს მიუთითებს სიმსივნის კარცინოგენეზის და სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხის ერთმანეთთან კავშირის გაღრმავებული კვლევის აუცილებლობას. ასევე, ფრიად აქტუალურია საკვერცხეების სიმსივნური

ქსოვილის სერიული მორფოლოგიური და კომპლექსური იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა იმ თვალსაზრისით, რომ, ერთი მხრივ, დადგინდეს საკვერცხეების სიმსივნეების სხვადასხვა მორფოლოგიური ფორმების სავარაუდო კავშირი (შეუღლება) რომელიმე კეთილთვისებიან სიმსივნურ პროცესთან, ხოლო მეორე მხრივ, გაანალიზდეს საკვერცხის ეპითელიური სიმსივნეების დიფერენციაციის ხარისხის პროგნოზული ღირებულება (Dehari et al. 2007; Malpica et al. 2004; Parker et al. 2004).

ბოლო დროინდელ კვლევებში დიდი აქცენტი კეთდება სიმსივნის მაინფილტრირებელ T-ლიმფოციტების (TILs) ბიოლოგიურ როლზე. სახელდობრ მელანომებში, ფილტვის კიბოს არაწვრილუჯრედულ კარცინომებში, ძუძუს კიბოს „სამმაგად ნეგატიურ“ ფორმებში, პროსტატის, თირკმლის, საყლაპავისა და კოლორექტალური კარცინომების შემთხვევებში აქტიურად სწავლობენ სიმსივნის მაინფილტრირებელ T-ლიმფოციტებს და მიღებულ შედეგებს იყენებენ იმუნოთერაპიის კურსის შესარჩევად (Schumacher et al. 2001; Marrogi et al. 1997; Vesalainen et al. 1994; Halpern and Schuchter 1997; Naito et al. 1998; Nakano et al. 2001; Fridman et al. 2012; Pages et al. 2010).

აღნიშნულის გათვალისწინებით, განხორციელებულია მცდელობები TILs -ის პროგნოზული ღირებულება განისაზღვროს და შეფასდეს საკვერცხის კიბოს დროს(Santoiemma and Powell Jr 2015). ნაჩვენები იქნა TILs გარკვეული პროგნოზული მნიშვნელობა საკვერცხის სეროზულ კარცინომებში (Goode et al. 2017).

ამასთანავე, გასათვალისწინებელია, რომ TILs განსხვავებულად არის წარმოდგენილი საკვერცხის კიბოს სხვადასხვა ჰისტოტიპში. კერძოდ, ისინი გვხვდება მაღალი ავთვისებიანობის საკვერცხის სეროზული კარცინომის შემთხვევათა 83%-ში, დაბალი ავთვისებიანობის საკვერცხის სეროზული კარცინომის შემთხვევათა 73%-ში, ენდომეტრიოიდული საკვერცხის კარცინომის შემთხვევათა 72%-ში, ხოლო ნათელუჯრედული საკვერცხის კარცინომების და მუცინური კარცინომების შემთხვევათა 52%-ში და 51%-ში, შესაბამისად. მოსაზღვრე ტიპის სიმსივნეების უმეტესობამ აჩვენა CD8⁺ TILs-ის არსებობა (სეროზულ სიმსივნეების 84%-ში, ხოლო მუცინურ სიმსივნეების 70%-ში) (Goode et al. 2017).

ბოლო წლებში მოპოვებული მზარდი მტკიცებულებები მიანიშნებს, რომ საკვერცხის კიბო არის იმუნოგენური დაავადება, რომლის ამოცნობაც შეუძლია პაციენტის იმუნურ სისტემას (Santoiemma and Powell Jr 2015; L. Zhang et al. 2003) და რომ მასპინძლის იმუნურ სისტემასა და კიბოს უჯრედებს შორის ურთიერთქმედება განსაზღვრავს სიმსივნის პროგრესირების ხარისხს (H. Zhang et al. 2017; Yu et al. 2017).

სიმსივნურ ქსოვილში, ასევე, საკვერცხის სიმსივნის მიკრო-გარემოში, TILs-ის არსებობა ან არარსებობა კორელაციაშია საკვერცხის კიბოს კლინიკურ გამოსავალთან „debulking“ ქირურგიისა და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შემდეგ (Santoiemma and Powell Jr 2015). გამოთქმულია მოსაზრება, რომ სიმსივნის მაინფილტრირებელი CD4⁺, CD8⁺, ასევე CD3⁺ T- უჯრედების არსებობა საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში წარმოადგენს გამოკვეთილ პროგნოზულ მაჩვენებელს და კორელაციაშია გაუმჯობესებულ კლინიკურ შედეგებთან (Gooden et al. 2011). თუმცა, მკვლევართა ნაწილი მიუთითებს ამ ლიმფოციტების პროგნოზული მნიშვნელობის საიმედოობის შემდგომი კვლევის აუცილებლობას (Gao et al. 2007; Nosho et al. 2010; Sorbye et al. 2011).

არსებობს მონაცემები, რომ სიმსივნური უჯრედის წარმოქმნისთანავე ორგანიზმში ხდება იმუნური სისტემის მობილიზაცია. პირველ რიგში CD8⁺ ციტოტოქსიური ლიმფოციტები ერთვება სიმსივნურ უჯრედებთან ბრძოლაში „ცდილობს“ ისინი გადაიყვანოს აპოპტოზის ფაზაში. შემდგომ ეტაპზე პროცესში ერთვება CD4 „ჰელფერი“ T- უჯრედები (Pardoll 2012). ადგილობრივი იმუნური სისტემის ჩართულობას დიდი მნიშვნელობა აქვს სიმსივნის პროგრესის შეჩერებისთვის. ამ მონაცემებს ეფუძნება იმუნოთერაპია, რომელსაც წარმატებით იყენებენ მელანომებისა და ფილტვის კიბოს არაწვრილუჯრედული კარცინომების სამკურნალოდ (Tsai, Zarzoso, and Daud 2014; Y.-W. Zheng et al. 2013). საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში ეს საკითხი ჯერ კიდევ კვლევის საგანია. არადა, მის გარკვევას დიდი სამეცნიერო და პრაქტიკული მნიშვნელობა ექნებოდა საკვერცხის კიბოს მკურნალობაში.

კვლევის ჰიპოთეზა:

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, ვვარაუდობთ, რომ „debulking“ ქირურგიით მიღებული საკვერცხის კიბოს ნიმუშების კომპლექსურმა მორფოლოგიურმა და იმუნოჰისტოქიმიურმა გამოკვლევამ, იმუნურ პროცესებში (იმუნურ პასუხში) ჩართულ T-ლიმფოციტურ პოპულაციაზე აქცენტით, შეიძლება ხელი შეუწყოს საკვერცხის კიბოს ჰისტოგენეზისა და მასში იმუნური რეაქციების ახლებურ გააზრებას, რაც თავის მხრივ, შეიძლება იქცეს საკვერცხის კიბოს თერაპიის ახალი მიმართულების განვითარების საფუძვლად.

კვლევის მიზანი:

ციტორედუქციული ოპერაციების შედეგად ამოკვეთილ საკვერცხის სიმსივნურ ქსოვილში მაინფილტრირებული T-ლიმფოციტების და მისი ქვეტიპების აკუმულაციის ასოციაციის გამოკვლევა სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპებთან, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის და კლინიკური სტადიის გათვალისწინებით.

II. ლიტერატურის მიმოხილვა

1. საკვერცხის კიბოს გავრცელება მსოფლიოში

საკვერცხის კიბო ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული სიმსივნეა. მსოფლიოში ის გავრცელების სიხშირით მეშვიდე, ხოლო სიკვდილის მიზეზთა შორის მერვე ადგილს იკავებს (Aletti et al. 2011; Reid, Permuth, and Sellers 2017; L. Zheng et al. 2020).

საკვერცხის კიბო ცუდი პროგნოზითა და სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებლით გამოირჩევა (Krzystyniak et al. 2016; Torre et al. 2015; Sant et al. 2015). გინეკოლოგიურ ნეოპლაზიებს შორის ის ლეტალობით პირველ ადგილზეა (R. L. Siegel and Miller 2017).

აშშ-ში ყოველწლიურად დაახლოებით 22000 ქალს ესმება საკვერცხის კიბოს დიაგნოზი, ხოლო დაახლოებით 14000 კვდება ამ დაავადებით (B. L. L. Seagle et al. 2017; Mueller et al. 2016; Narasimhulu, Khoury-Collado, and Chi 2015; R. L. Siegel and Miller 2017; R. Siegel and Jemal 2015).

საკვერცხის კიბოს სიხშირე მაღალია ევროპაში, სადაც მისი სიხშირის მაჩვენებელი მერყეობს 6-დან (ცენტრალური ევროპის ქვეყნებში) 11,4-მდე (აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში) – 100 000 მოსახლეზე. ასეთი განსხვავების ერთ-

ერთ მიზეზად მიჩნეულია ევროპის ქვეყნების ნაწილში კონტრაცეპტივებისა და მენოპაუზური ჰორმონული თერაპიის ფართოდ გამოყენება (La Vecchia 2017; Coburn et al. 2017).

ჩინეთში, საკვერცხის კიბოს სიხშირის მაჩვენებელი შედარებით დაბალია (100 000 მოსახლეზე შეადგენს 4,1-ს), თუმცა, ქვეყნის მოსახლეობის სიმრავლის გამო, ყოველწლიურად ახალი შემთხვევების რიცხვი 52 100-ს, ხოლო ლეტალობა 22 500 -ს აღწევს (2015 წლის მონაცემები) (Chen et al. 2016; Krzystyniak et al. 2016).

აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ახალი მეთოდების დანერგვისა, მსოფლიოში 5-წლიანი გადარჩენა 2000 წლისთვის მხოლოდ 10-12% -ით გაიზარდა გასული საუკუნის 70-იან წლებთან შედარებით (B. L. L. Seagle et al. 2017; Chen et al. 2016; J. D. Wright et al. 2015; da Costa et al. 2015).

ასეთი მაღალი სიკვდილობის მაჩვენებელი გამოწვეულია იმით, რომ არ არსებობს ეფექტური სკრინინგ მეთოდი, დაავადებას აქვს დუნე მიმდინარეობა, რის გამოც, პაციენტი, როგორც წესი, აგვიანებს ექიმთან მიმართვას (B. L. L. Seagle et al. 2017; Singh, Guetzko, and Resnick 2016). საკვერცხის კიბოს დიაგნოზი შემთხვევათა დაახლოებით 70-80%-ში დაავადების გავრცელებულ (III ან IV სტადიაზე) დგინდება. დიაგნოსტიკის მომენტისათვის ავადმყოფთა საშუალო ასაკი შეადგენს 63 წელს (Romanidis et al. 2014; Armstrong et al. 2006).

დაავადების რეკურენსი 75%-ია, ხოლო ხუთწლიანი დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი აღინიშნება პაციენტების 35%-ში; დაავადების ადრეულ სტადიაზე მკურნალობისას კი, ანალოგიური მაჩვენებელი 70-90%-ს შეადგენს (da Costa et al. 2015; Romanidis et al. 2014; Rutten et al. 2015; Armstrong et al. 2006; Suidan et al. 2014).

2.საკვერცხის კიბოს სტადიის განსაზღვრა

საკვერცხის კიბოს მართვის სტანდარტი დამოკიდებულია დაავადების სტადიის სწორად განსაზღვრაზე. საკვერცხის კიბოს დიაგნოსტიკა ოპერაციამდე ეფუძნება კლინიკურ-ლაბორატორიულ მონაცემებს, ხოლო საბოლოო დიაგნოსტიკა და სტადიის განსაზღვრა ხდება ქირურგიული ოპერაციის დროს მიღებული მონაცემებისა და ოპერაციის შემდგომი ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგების

გათვალისწინებით (Prat and FIGO Committee on Gynecologic Oncology 2015; Javadi et al. 2016).

დღეისათვის, საკვერცხის კიბოს სტადიის განსაზღვრისათვის საერთაშორისო აღიარება მოიპოვა FIGO-ს (მეანობისა და გინეკოლოგიის საერთაშორისო ფედერაცია) მიერ მოწოდებულმა კლასიფიკაციამ. მას ეფუძნება არა მხოლოდ დაავადების მართვა, არამედ, პროგნოზის განსაზღვრაც (Javadi et al. 2016; Morgan et al. 2016; Mutch and Prat 2014).

3. საკვერცხის კიბოს ქირურგიული მკურნალობა

საკვერცხის კიბოს გამო ჩატარებული ოპერაციები ხშირად მოიცავს ტოტალურ ჰისტერექტომიას, ორმხრივ სალპინგოოფორექტომიასა და ომენტექტომიას. ამასთანავე, მუცლის ღრუს ორგანოებისა და პერიტონეუმის დეტალურ დათვალიერებას, პერიტონეუმის ამონარეცხის გამოკვლევას, თეძოს და პარააორტულ ლიმფადენექტომიას (Anna Fagotti et al. 2012; Eoh et al. 2017).

საკვერცხის კიბო მეტასტაზებს იძლევა მცირე მენჯის ღრუსა და მუცლის ღრუს ლიმფურ კვანძებში, ასევე, დისემინაცია ხდება მცირე მენჯის ღრუს ორგანოებში, ბადექონზე, დიაფრაგმაზე (უფრო ხშირად მარჯვენა ნახევარზე) და გასტროინტერსტინული ტრაქტის ორგანოებზე (Suidan et al. 2014).

დღესდღეობით, ერთ-ერთ ყველაზე აღიარებულ ქირურგიულ მეთოდად მოწოდებულია სიმსივნის სრული ციტორედუქცია - „debulking” ქირურგია; ის მოიცავს ოპერაციის სამ ტიპს: ა) პირველადი ციტორედუქცია (PDS) - მაკროსკოპული სიმსივნის სრული ლიკვიდაციას, რაც, შესაძლოა მოიცავდეს მუცლის ღრუს ყველა იმ ორგანოებზე ჩარევას, სადაც აღინიშნება სიმსივნური პროცესის გავრცელება; პირველადი ციტორედუქცია ტარდება ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ჩატარებამდე; ბ) შუალედური ციტორედუქცია (IDS) - ტარდება ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის დადებითი შედეგის ფონზე; გ) მეორადი ციტორედუქცია (SDS) - განმეორებითი ოპერაცია - ტარდება დაავადების რეციდივის შემთხვევაში (Mueller et al. 2016; Gadducci et al. 2017; Onda et al. 2016).

4. პირველადი ციტორედუქცია

პირველადი რადიკალური ქირურგია შემდგომი პლატინა-ტაქსანის ქიმიოთერაპიით საკვერცხის გავრცელებული კიბოს მკურნალობის საუკეთესო სტანდარტად არის მიჩნეული (Gadducci et al. 2017; Petrillo et al. 2013).

სიმსივნის სრული ციტორედუქციის განხორციელება მოწოდებულია ძირითადად დაავადების შორსწასულ შემთხვევაში, თუ არ აღინიშნება წვრილი ნაწლავის კარცინომატოზი (I. Vergote et al. 2010).

„Debulking“ ქირურგია გულისხმობს მაკროსკოპული სიმსივნის სრულ ლიკვიდაციას, ამდენად, ის ხშირად მოიცავს მუცლის ღრუს რამოდენიმე ორგანოზე ჩარევას, რათა მიღწეულ იქნას ოპტიმალური ციტორედუქცია. საჭირო ხდება იმ ორგანოების ამოკვეთა, სადაც აღმოჩენილია დისემინაცია (მაგალითად, სპლენექტომია, პერიტონეუმის რეზექცია, დიაფრაგმის რეზექცია („სტრიპინგი“), ღვიძლის რეზექცია, პანკრესის რეზექცია, ნაწლავების რეზექცია (განსაკუთრებით რექტოსიგმოიდურის, რაც საჭირო ხდება საკვერცხის გავრცელებული კიბოს შემთხვევათა 30-50%-ში), ქოლეცისტექტომია, აპენდექტომია, ომენტექტომია, სალპინგოლოფორექტომია, ჰისტერექტომია (Romanidis et al. 2014; Zapardiel and Morrow 2011; Peiretti et al. 2012; Zapardiel et al. 2012; Bartl et al. 2018).

„Debulking“ ქირურგიით უკეთესი შედეგი მიიღწევა როგორც სუსტად ვასკულარიზებული სიმსივნეების (ასეთ სიმსივნეებში ქიმიოთერაპიული აგენტების შეღწევადობა ნაკლებია), ასევე, ქიმიორეზისტენტული სიმსივნეების (რომლებიც ასევე სუსტად ექვემდებარება ქიმიოთერაპიულ მკურნალობას) მკურნალობაში (Narasimhulu, Khoury-Collado, and Chi 2015).

მიჩნეულია, რომ „debulking“ ქირურგიასთან ასოცირებული გართულებები არ ზრდის სიკვდილიანობას (Narasimhulu, Khoury-Collado, and Chi 2015; Chiva et al. 2016). წვრილი ნაწლავის კარცინომატოზის შემთხვევაში (IIIB-IVst), როდესაც ციტორედუქცია შეუძლებელია, პაციენტს ენიშნება პლატინა-ტაქსანზე დაფუძნებული ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, რომელსაც შემდგომ მოსდევს შუალედური „debulking“ ქირურგია და ადიუვანტური ქიმიოთერაპია (Romanidis et al. 2014; Bogani et al. 2017; Stoeckle et al. 2014; A. A. Wright et al. 2016).

პირველადი ციტორედუქციის მასშტაბი დამოკიდებულია დაავადების გავრცელებაზე, ასევე ქირურგის და სამედიცინო ცენტრის გამოცდილებაზე, პაციენტის საერთო მდგომარეობაზე, თანმხლებ დაავადებებზე (Narasimhulu, Khoury-Collado, and Chi 2015; da Costa et al. 2015; Nagai et al. 2015; Vatansever et al. 2016).

ციტორედუქციის ჩატარებას ლაპარასკოპიული მეთოდით უკანასკნელ პერიოდში სულ უფრო მეტი მომხრე ჰყავს. მიჩნეულია, რომ ამ ტექნიკის გამოყენების ჩვენების დაზუსტების და კარგად ათვისების პირობებში, სუბოპტიმალური ჩარევების რიცხვი მცირდება და განმეორებითი (ექაპობრივი) ლაპარასკოპიების საჭიროება კლებულობს. Vizzielli G-ის და თანაავტორთა მონაცემებით, ამჟამად, მათი სიხშირე 10%-ს არ აღემატება (Vizzielli et al. 2016).

მართალია, ლაპარასკოპიული ოპერაცია, ლაპარატომიულთან შედარებით, უფრო ხანგრძლივია, მაგრამ მეტად დამზოგველია, ამასთანავე, შეიცავს შეხორცებების განვითარების ნაკლებ რისკს, სტაციონარში ნაკლები დროის გატარებისა და უფრო სწრაფი გამოჯანმრთელების პერსპექტივას. ლაპარატომიის მომხრეები ხშირად აპელირებენ საკვერცხის ცისტის რუპტურის მაღალ რისკზე, აგრეთვე სიმსივნის დისემინაციის საშიშროებაზე ლაპარასკოპიული ჭრილობის მიდამოში. ლაპარასკოპიის მომხრეები მიუთითებენ, რომ ცისტის რუპტურის სიხშირე (მეთოდის კარგად ათვისების პირობებში) მინიმალურია, ხოლო, ლაპარასკოპის პორტის ჩადგმის ადგილებში „ლაპარასკოპიული ჩანთის“ გამოყენება წარმატებით ახდენს სიმსივნის დისემინაციის პრევენციას. ამასთანავე, ლაპარასკოპიის უპირატესობა უდავოა ახალგაზრდა ასაკის ქალებში შვილოსნობის პოტენციალის შენარჩუნების თვალსაზრისით (შეხორცებების ნაკლებად განვითარების გამო) (Colomer, Jiménez, and Bover Barceló 2008).

სიმსივნის სრული ციტორედუქცია პირველადი რადიკალური ქირურგიის დროს ყველაზე მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორია საკვერცხის გავრცელებული კიბოს შემთხვევაში (Romanidis et al. 2014; Rutten et al. 2015; Elattar et al. 2011). ამასთანავე, სიცოცხლის ხანგრძლივობა უკუკავშირშია ქირურგიის შემდგომ რეზიდუალურ დაავადებასთან. ქირურგიული ჩარევის შემდგომ დარჩენილი (რეზიდუალური) სიმსივნის ქიმიოსენსიტიურობა (პლატინა-ტაქსანით მკურნალობის მიმართ) არის სიცოცხლის ხანგრძლივობის განმსაზღვრელი

ძირითადი ფაქტორი (Mueller et al. 2016; Narasimhulu, Khoury-Collado, and Chi 2015; Colomer, Jiménez, and Bover Barceló 2008; Spiliotis et al. 2015; Bristow and Chi 2006).

ზოგი ავტორი მიიჩნევს, რომ FIGO-ს კლასიფიკაციით III C სტადიის საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებში, პირველადი ციტორედუქციის დროს, როდესაც რეზიდუალური სიმსივნური ქსოვილი მაკროსკოპულად არ აღინიშნება, მიზანშეწონილია დამატებით სისტემური ლიმფადენექტომიის განხორციელება, რაც ზრდის თერაპიულ ეფექტს. 189 პაციენტის რეტროსპექტული ანალიზის საფუძველზე, ნაჩვენებია იქნა, რომ პაციენტებს, რომელთაც ჩაუტარდათ სისტემური ლიმფადენექტომია მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდათ როგორც PFS (დაავადების პროგრესირებისგან თავისუფალი პერიოდი) (22 თვე ნაცვლად 9 თვის), ისე OS (საერთო გადარჩენადობა) (66 თვე ნაცვლად 40 თვის). ამდენად, გამოთქმულია მოსაზრება, რომ რეზიდუალურ სიმსივნესთან და ციტორედუქციის რადიკალობასთან ერთად, ლიმფადენექტომიის განხორციელება წარმოადგენს მნიშვნელოვან, საერთო გადარჩენადობის გაუმჯობესების დამატებით პრედიქტორს (Chang, Bristow, and Ryu 2012).

თუმცა უახლესი რანდომიზებული კვლევის LION trial-ის (Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms) მონაცემებით, სადაც შედარებული იყო პაციენტთა ორი ჯგუფი ლიმფადენექტომიის გარეშე და სისტემური ლიმფადენექტომიით, OS პირველ ჯგუფში 69,2 თვეს შეადგენდა, ხოლო მეორეში 65.5 თვეს, რაც ახსნილი იქნა სისტემური ლიმფადენექტომიით გამოწვეული პოსტოპერაციული გართულებებით. ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ PFS ორივე ჯგუფში თანაბარი იყო და 25,5 თვეს შეადგენდა (Harter et al. 2019).

ციტორედუქციის ოპტიმალურობის თუ სუბოპტიმალურობის განსაზღვრა ოპერაციის მსვლელობისას ძნელია, რადგანაც არ არსებობს კონსესუსი ამ დეფინიციების თაობაზე. სხვადასხვა კვლევებში შემოთავაზებულია სხვადასხვა განსაზღვრება, რომელთა შედარებაც რთულია (Zapardiel and Morrow 2011). კვლევები აჩვენებს, რომ ციტორედუქციის ოპტიმალურობა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული სიმსივნური პროცესის გავრცელებაზე: ის სტატისტიკურად განსხვავებულია მაკროსკოპულად სიმსივნის არარსებობისას, 1 სმ-მდე ზომისა და 1 სმ-ზე მეტი

ზომის სიმსივნეების შემთხვევაში (Zapardiel and Morrow 2011; Altman et al. 2012; Ataseven et al. 2016).

სხვადასხვა წყაროების მონაცემებით, 1 სმ-მდე ზომის რეზიდუალური სიმსივნის მქონე პაციენტებში აღინიშნება გადარჩენადობის მაღალი მაჩვენებელი (I. Vergote et al. 2010; Ataseven et al. 2016; Rose et al. 2004).

პაციენტების სხვადასხვა ჯგუფების GOG - (გინეკოლოგიურ ონკოლოგიური ჯგუფი) კვლევებმა გამოავლინა, რომ R0 რეზექციის შემთხვევაში, საშუალოდ, სიცოცხლის ხანგრძლივობის მაჩვენებელი 1 სმ-მდე რეზიდუალური სიმსივნის მქონე პაციენტებში უფრო მაღალია (64 თვე) ვიდრე 1 სმ-ზე მეტი ზომის სიმსივნის მქონე პაციენტებში (29 თვე) (Nick et al. 2015).

ევროპაში ჩატარებულმა პროსპექტულმა რანდომიზებულმა კვლევებმა გამოავლინა მკურნალობის უკეთესი შედეგები პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ სრული ციტორედუქცია (99 თვე R0 რეზექციით) იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც აღნიშნებოდათ 1 სმ-ზე მეტი ზომის სიმსივნე (36,2 თვე) (Nick et al. 2015; Muraji et al. 2013). ასეთ პაციენტებს აქვთ ხანმოკლე დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი (Ataseven et al. 2016; Horowitz et al. 2015).

კვლევებმა აჩვენა, რომ აგრესიული ქირურგიული ჩარევა შეიძლება გამართლებული იყოს, თუ არის R0 სტატუსის მიღწევის შანსი. თუმცა, ამ შემთხვევაშიც კი, პირველადი დაავადების სიმძიმე რჩება მნიშვნელოვან პროგნოზულ მაჩვენებლად (Horowitz et al. 2015).

საკვერცხის გავრცელებული კიბოს ზოგიერთ შემთხვევაში, მიუხედავად იმისა, რომ პაციენტს ჩაუტარდა „debulking“ ქირურგია, სრული ციტორედუქციის მიღწევა ვერ ხერხდება, რაც იწვევს დაავადების პროგრესირებას. აშშ-ში ჩატარებულმა მეტაანალიზმა დაადასტურა, რომ ოპტიმალური ციტორედუქცია ხდება შემთხვევათა 42%-ში (Nick et al. 2015).

ზოგიერთი კოჰორტული კვლევა მიუთითებს საკვერცხის შორსწასული კიბოს შემთხვევაში პირველადი „debulking“ ქირურგიის შემდგომი გართულებების პროგნოზირების მოდელის დასახვეწად - ასაკის, დაავადების სტადიის, ASA-ს (ანესთეზიოლოგთა ამერიკული საზოგადოება)

ქულების, პროპერაციული ალბუმინის, ქირურგიული ჩარევის სირთულის კომპლექსური ანალიზის მნიშვნელობაზე. მსგავსი მიდგომები გათვალისწინებულ უნდა იქნას პროპერაციულ პერიოდში პაციენტზე-ორიენტირებული გადაწყვეტილების მიღებისათვის (Kumar et al. 2016).

5. შუალედური ციტორედუქცია

პაციენტები არარეზექტაბელური საკვერცხის კიბოთი არიან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის (NACT) კანდიდატები. პირველადი ციტორედუქციული ოპერაციის ჩატარება ვერ ხერხდება პაციენტთა დაახლოებით 30% -ში. ამ ჯგუფს შეადგენენ ქალები, რომლებშიც რაიმე მიზეზით თავიდანვე გამოირიცხა ქირურგიული ჩარევა, ან რომელთა სიმსივნის მაკროსკოპული ზომა აღემატება 1 სმ-ს ($RT > 1$ სმ) (Heitz et al. 2016).

უახლესი კვლევებით, საკვერცხის კიბოს IV სტადიის მქონე პაციენტების უმეტესობას უტარდება ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, მაშინ როდესაც დაავადების IIIC სტადიის შემთხვევაში, განსაკუთრებული სიფრთხილით შესაძლებელია შეირჩეს პაციენტები პირველადი ციტორედუქციისთვის (Copur et al. 2017; I. B. Vergote, Van Nieuwenhuysen, and Vanderstichele 2016).

ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის მიზანია მდგომარეობის გაუმჯობესება და სიმსივნის მაქსიმალურად გადაყვანა რეზექტაბელურ ფორმაში (Gadducci et al. 2017; Bogani et al. 2017; Bian et al. 2016; Oza et al. 2015; Hou et al. 2007).

ოპერაციამდელი ქიმიოთერაპიის ძირითადი ნაკლია ფიბროზული ქსოვილის განვითარება, რომელიც ართულებს შემდგომ ქირურგიულ ჩარევას (I. Vergote et al. 2010).

ზოგიერთი კვლევით, პირველადი და შუალედური ციტორედუქციის შემთხვევაში, გადარჩენადობა და სიცოცხლის ხარისხი იდენტურია (Greimel et al. 2013). ამასვე ადასტურებს EORTC -ის (ევროპის ორგანიზაცია კიბოს კვლევისა და მკურნალობისთვის) მიერ ჩატარებული ორი რანდომიზებული პროსპექტული კვლევა, რომლებიც აჩვენებს, რომ პირველადი ციტორედუქციული ქირურგიითა და ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიით ნამკურნალები პაციენტების სიცოცხლის საშუალო მაჩვენებლებს შორის არ არის მნიშვნელოვანი სხვაობა (გადარჩენა შეადგენს, შესაბამისად, 29 და 30 თვეს) (Nick et al. 2015; Bian et al. 2016). ნაჩვენებია,

რომ რეანიმაციულ განყოფილებაში გადაყვანას უფრო ხშირად საჭიროებდნენ ის პაციენტები, რომელთაც ჩაუტარდათ PDS , ვიდრე პაციენტები, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ IDS. ამასთანავე, აღსანიშნავია, რომ რეანიმაციულ განყოფილებაში ორივე ჯგუფის პაციენტების მიღების ინდიკატორები, კლინიკური სიმძიმის მაჩვენებლები და განყოფილებაში დაყოვნების დრო მსგავსი იყო (Pepin et al. 2017).

გადაწყვეტილების მიღება იმის თაობაზე, რომ საკვერცხის კიბოს III C ან IV სტადიის მქონე პაციენტისთვის რა იქნება უმჯობესი, PDS თუ IDS უნდა მოხდეს თითოეულ შემთხვევაში ინდივიდუალურად - პაციენტის მდგომარეობის, ქირურგის გამოცდილების, დიაგნოსტიკური გამოკვლევების (CT, ონკომარკერის დონე) და ლაპარასკოპიის მონაცემთა გათვალისწინებით (Rutten et al. 2015; Nick et al. 2015; Gómez-Hidalgo et al. 2015; Rauh-Hain et al. 2012; B.-L. L. Seagle et al. 2017; Tangjitgamol et al. 2009).

ასე, მაგალითად, ახალგაზრდა ასაკი და მარკერ CA-125-ის ნორმალიზაცია შუალედურ ციტორედუქციამდე ასოცირდება გადარჩენადობის უკეთეს მაჩვენებელთან NACT-ის ჩატარების ფონზე. არსებობს დაკვირვება, რომელიც მიუთითებს, რომ CA-125-ის დაბალი დონე (≤ 25.8 მგ/დლ) და ასციტის არარსებობა წარმოადგენს შუალედური ქირურგიის ჩვენების და მისი განხორციელების დროის განსაზღვრის სასარგებლო კრიტერიუმს (Morimoto et al. 2016).

ნაჩვენებია, რომ პაციენტებს მაღალი პროლიფერაციის ინდექსით (Ki67+), პირველადი ციტორედუქციის შემდეგ, მიზანშეწონილია არ ჩაუტარდეთ პირველი ხაზის პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპია, რაც ნაკლებეფექტურია. არამედ, დაენიშნოთ ალტერნატიული მედიკამენტებით მკურნალობა, მაგალითად, ანგიოგენეზის ინჰიბიტორებით, რომლებიც ამცირებს სიმსივნის ჰემატოგენურ გავრცელებას (L. Zhang et al. 2003; E. Sato et al. 2005).

Cochrane-ის სისტემური მიმოხილვის შედეგად ვერ დასტურდება შორსწასული საკვერცხის კიბოს მქონე ქალებში გადარჩენის მაჩვენებლის გაუმჯობესება შუალედური ციტორედუქციით (ტრადიციულ მკურნალობასთან შედარებით). შუალედური ციტორედუქცია სარგებლის მომტანი აღმოჩნდა მხოლოდ იმ

პაციენტებში, რომელთაც პირველადი ქირურგიული ოპერაცია არ ჩატარებიათ ამ სფეროში დახელოვნებული ქირურგების მიერ (Tangjitgamol et al. 2009).

ცალკეული კლინიკების გამოცდილებით, იმ პაციენტებში, რომელთაც ვერ უტარდებათ პირველადი ციტორედუქცია, დაავადების კონტროლი შესაძლებელია მიიღწეს მხოლოდ ქიმიოთერაპიის (კარბოპლატინი და პაკლიტაქსელი) გამოყენებით (Marchetti et al. 2017).

ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის 3-6 ციკლის შემდგომ, ქიმიოთერაპიის ყოველი დამატებითი კურსი იწვევს გადარჩენადობის საშუალო მაჩვენებლის (რაც საშუალოდ შეადგენს 40 თვეს) შემცირებას. ამდენად, ქირურგიული ჩარევა უნდა ჩატარდეს რაც შეიძლება ადრე (Bristow and Chi 2006).

ზოგიერთი მკვლევარი რეკომენდაციას უწევს ქიმიოთერაპიის სამი კურსის ჩატარებას, შემდეგ ქირურგიულ მკურნალობას და შემდგომ კვლავ ქიმიოთერაპიის სამ კურსს (S. Sato and Itamochi 2014).

ზოგი ავტორი მიიჩნევს, რომ განსაკუთრებით მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში, შუალედური ციტორედუქციის დროს, შესაძლებელია ლიმფადენექტომიის უგულვებელყოფა (Anna Fagotti et al. 2012).

ყოველივე ზემოთ თქმული ადასტურებს, ერთი მხრივ, ქირურგთა დახელოვნების, ხოლო, მეორე მხრივ, თითოეულ შემთხვევაში დაავადების თავისებურების გათვალისწინებით, მკურნალობის ინდივიდუალურად შერჩევის აუცილებლობას.

საბოლოოდ შეიძლება ითქვას, რომ პაციენტებისთვის, სადაც პირველადი ციტორედუქცია არ იქნება ოპტიმალური, მიზანშეწონილია ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ჩატარება, მით უფრო, რომ შედეგები პრაქტიკულად იდენტურია და ხდება დაავადების გართულებების შემცირება (I. Vergote et al. 2010; Stoeckle et al. 2014).

II ფაზის კლინიკური კვლევებით დადასტურებულია, რომ ჰიპერთერმიის ფონზე ინტრაპერიტონეალური ქიმიოთერაპია (HIPEC) , საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებში, უფრო ეფექტურია შუალედური ციტორედუქციული ოპერაციის დროს, ვიდრე პირველადი ციტორედუქციის შემთხვევაში (Tsubamoto et al. 2013),

განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, თუ შუალედური ქირურგიული ოპერაციის დროს მიღწეულ იქნება სრული ციტორედუქცია (Mueller et al. 2016).

HIPEC ზრდის გადარჩენის მაჩვენებელს იმ პაციენტებში, რომლებსაც არ აღენიშნებათ რეზიდუალური დაავადება პირველადი "debulking" ქირურგიის შემდგომ (Robinson and Cantillo 2014; Rosen et al. 2014). HIPEC-ის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ პერიტონეუმი, რომელიც წარმოადგენს საკვერცხის კიბოს გავრცელების ძირითად მიდამოს, მაქსიმალურად მაღალი კონცენტრაციით იღებს ქიმიოთერაპიულ პრეპარატს, რაც მკვეთრად ზრდის სიმსივნეში წამლის შეღწევადობას პრეპარატის სისტემური ეფექტის ზრდის გარეშე (Armstrong et al. 2006). მულტიცენტრული კვლევების შედეგების თანახმად, HIPEC 21%-ით ამცირებს დაავადების პროგრესირების რისკს, ხოლო 23%-ით - სიკვდილობას (Roviello et al. 2015).

6. მეორადი ციტორედუქცია

საკვერცხის კიბოთი დაავადებულთა 75%-ს აღენიშნება რეკურენსი. სიცოცხლის ხანგრძლივობა საკვერცხის რეკურენტული კიბოს დროს მერყეობს 12-დან 18-თვემდე (A. Fagotti et al. 2010). ის დამოკიდებულია დაავადების თავისებურებებზე და არა ციტორედუქციის სისრულეზე. მიჩნეულია, რომ სრული ციტორედუქცია ამცირებს რეკურენსის სიხშირეს, მაგრამ არ ზემოქმედებს რეკურენსის დროზე (Paik et al. 2016).

რეკურენსის დროის მიხედვით გამოყოფენ პლატინით ქიმიოთერაპიისადმი განსხვავებული მგრძობელობის საკვერცხის კიბოს ოთხ ტიპს: 1. კიბო პროგრესირებს პლატინით ქიმიოთერაპიის პერიოდში (პლატინუმ-რეფრაქტერული პაციენტები); 2. კიბო პროგრესირებს მკურნალობის შემდეგ, პირველი ექვსი თვის განმავლობაში (პლატინუმ-რეზისტენტული პაციენტები); 3. კიბო პროგრესირებს მკურნალობიდან 6-12 თვის განმავლობაში (პლატინაზე საშუალო მგრძობელობის მქონე პაციენტები); 4. კიბო პროგრესირებს მკურნალობიდან 12 თვის შემდეგ (პლატინუმ-სენსიტიური პაციენტები) (Paik et al. 2016; Stuart et al. 2011).

ასევე, საერთო გადარჩენის პროგნოზი, პლატინის მიმართ სენსიტიურობის გარდა, დამოკიდებულია რეციდიული სიმსივნის ლოკალიზაციაზე და ტიპზე (Paik et al. 2016; Stuart et al. 2011).

დაავადების რეციდივის მქონე პაციენტებში მეორადი ციტორედუქციის განხორციელება ეფექტურია გადარჩენადობის თვალსაზრისით. რეტროსპექტული კვლევის მონაცემებით, მეორადი ციტორედუქციის შემდგომ გადარჩენადობასთან ასოცირებული ძირითადი ფაქტორებია: რეციდივის ინტერვალი 18 თვე და მეტი და მეორადი ოპერაცია სრული ციტორედუქციით; ასევე მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორებია კარცინომატოზის ერთი ან ორი უბნის და რეზიდუალური სიმსივნის არსებობა (Salani et al. 2007; Hauspy and Covens 2007; Chi et al. 2006).

ამასთანავე, გადარჩენადობა ნაკლებად არის დამოკიდებული ასაკზე, გენეტიკურ ანამნეზზე, სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხზე (Salani et al. 2007; Hauspy and Covens 2007; Sehouli et al. 2010).

პაციენტებში, რომელთაც კიბოს ანტიგენის (CA-125) მაჩვენებელი 56 ერთეული და მეტი აქვთ, სიკვდილიანობა ორჯერ მაღალია, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთა CA-125 მარკერის მაჩვენებელი ნაკლებია 56-ზე. მსჯელობის საგნად რჩება კიდევ ერთი ფაქტორის - რეციდივის ლოკალიზაციის - პროგნოზული მნიშვნელობა (Salani et al. 2007). FIGO-ს სტადიები (გარდა I სტადიისა) არ არის მიჩნეული პროგნოზულ ფაქტორად (Rizzuto et al. 2015; Sehouli et al. 2010). ზოგი კვლევის მიხედვით, არც ასციტი წარმოადგენს პროგნოზულ ფაქტორს, თუმცა აღწერილია მნიშვნელოვანი განსხვავება იმ პაციენტების გადარჩენადობებს შორის, რომლებსაც არ აღენიშნებათ ასციტი, აქვთ ასციტი 500 მლ-მდე, ან ასციტი 500 მლ-ზე მეტი (Salani et al. 2007; Hauspy and Covens 2007; Sehouli et al. 2010).

რეციდიული საკვერცხის კიბოს დროს ოპერაციული ჩარევის მიზანი უნდა იყოს მაკროსკოპული სიმსივნის სრული ამოკვეთა (Bristow, Puri, and Chi 2009).

ავტორთა ერთი ჯგუფის მონაცემებით, მეორადი ციტორედუქციის დროს პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა და ასციტის არსებობა/არარსებობა წარმოადგენს ორ მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს. კვლევამ აჩვენა, რომ რაც უფრო რადიკალურადაა ჩატარებული მეორადი ციტორედუქცია, მით მაღალია გადარჩენადობის მაჩვენებელი, მაშინაც კი, როდესაც განმეორებით ხორციელდება მენჯის ლიმფური კვანძების დისექცია (Kato et al. 2016). ამასთანავე, გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ზემოთ ხსენებული ფაქტორები საჭიროებს დამატებით შესწავლას კლინიკურ პრაქტიკაში მათ ფართოდ დანერგვამდე (van de Laar et al. 2015).

Chi-სა და თანაავტორების მიერ მოწოდებული რეკომენდაციების თანახმად, პლატინასენსიტიური საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღნიშნებათ რეციდივი, შესაძლებელია ჩატარდეს მეორადი ციტორედუქცია. ამასთანავე, მნიშვნელოვანია, რომ ნარჩენი სიმსივნე 0,5 სმ-ზე მეტი არ იყოს (Chi et al. 2006). ოპერაბელური პაციენტების შესარჩევ კრიტერიუმებს წარმოადგენს: 1. მხოლოდ ერთი რეციდივი და 6 თვე დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი (ასეთი პაციენტებისათვის მეორადი ციტორედუქცია საუკეთესო შეთავაზებაა); 2. რეციდივი რამოდენიმე უბანში, მაგრამ არა კარცინომატოზი, და 12 თვე დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი (ასეთი პაციენტებისათვის ასევე შესაძლებელია, შეთავაზებული იქნას მეორადი ციტორედუქცია); 3. კარცინომატოზი და მინიმუმ 30 თვე დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი (ასეთ პაციენტებში მეორადი ციტორედუქცია ასევე შედეგიანია) (Chi et al. 2006).

აღნიშნული ავტორების რეკომენდაციით, მეორადი ციტორედუქციის შეთავაზება არაეფექტურია პაციენტებში კარცინომატოზით, რომელთა დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი 6-დან 12 თვემდეა. რეციდივის რამდენიმე უბნის და დაავადებისგან თავისუფალი 6-დან 12 თვემდე ინტერვალის არსებობისას, აგრეთვე, კარცინომატოზის და დაავადებისგან თავისუფალი 13-დან 30 თვემდე პერიოდის არსებობისას, პაციენტებისათვის მეორადი ციტორედუქციის შეთავაზების საკითხი თითოეულ შემთხვევაში ინდივიდუალურად უნდა გადაწყდეს - ყველა ფაქტორის, ასევე პაციენტის ასაკის, ზოგადი მდგომარეობისა და პიროვნული არჩევანის გათვალისწინებით (Chi et al. 2006).

მეორე ხაზის ქიმიოთერაპიის ეფექტიანობა რეციდივის მქონე პლატინამგრძნობიარე პაციენტებში 30%-ს და მეტს შეადგენს, ხოლო პლატინარეზისტენტულ პაციენტებში 10%-დან-25%-მდე მერყეობს (Vargas-Hernández et al. 2014). საკვერცხის კიბოს ცუდ პროგნოზთან ასოცირებული სიმსივნის ანგიოგენეზის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მედიატორის - ვასკულურ-ენდოთელური ზრდის ფაქტორის - VEGF-ს რეცეპტორის საწინააღმდეგო მონოკლონური ანტისხეულის ბევაციზუმაბის გამოყენება იძლევა კარგ ეფექტს რეკურენტული საკვერცხის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში. ის საგრძნობლად

ზრდის დაავადების პროგრესირებისგან თავისუფალ პერიოდს, განსაკუთრებით, ცუდი პროგნოზის მქონე პაციენტებში (Oza et al. 2015).

რეციდივის მქონე პაციენტებში გაცილებით მაღალია პროცესის გავრცელება კუჭისა და წვრილი ნაწლავის სეროზულ გარსზე, ასევე მეზენტერიუმში (Sehouli et al. 2010).

2019 წელს გამოქვეყნდა საერთაშორისო კვლევის - GOG 2013 -ის (III ფაზის რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა, რომელიც მიზნად ისახავს კარბოპლათინის და პაკლიტაქსელის როგორც დამოუკიდებლად, ასევე ბევაციზუმბთან კომბინაციაში, ასევე, ბევაციზუმბის შემდგომ, მეორად ციტორედუქციასთან ერთად გამოყენების ეფექტურობის გამოვლენას - პლატინასენსიტიურ საკვერცხის რეციდიულ, პერიტონეუმის პირველადი და ფალოპის მილის კიბოს დროს) შედეგები. კვლევაში მონაწილეობდა 485 პაციენტი. აქედან 240 პაციენტს ჩაუტარდა მეორადი ციტორედუქცია ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით, 67%-ში მიღწეულ იქნა ოპტიმალური ციტორედუქცია. ხოლო 245 პაციენტთან ჩატარდა მხოლოდ ქიმიოთერაპია. ორივე ჯგუფში ჩატარდა პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპია, მკურნალობაში ბევაციზუმბის შემდგომი ჩართვით. OS პირველ ჯგუფში 50,6 თვე, ხოლო მეორეში-64,7 თვე იყო. PFS შესაბამისად 18,9 და 16,2 თვე. პოსტოპერაციული ავადობა 30 დღის განმავლობაში 9%-ს შეადგენდა, ხოლო გართულებების შედეგად პაციენტთა 1% გარდაიცვალა. ასევე პოსტოპერაციულ პაციენტებში მნიშვნელოვნად შემცირდა სიცოცხლის ხარისხი. ამ კვლევით მეორადმა ციტორედუქციამ ქიმიოთერაპიასთან შედარებით, რომელშიც მონაწილეობდნენ რეკურენტული საკვერცხის კიბოს მქონე პლატინამგრძნობიარე პაციენტები, არ გამოავლინა განსაკუთრებული შედეგი საერთო გადარჩენასთან მიმართებაში (Coleman et al. 2019).

ასევე, 2020 წელს დასრულდა DESKOP III AGO-OVAR -ის (რანდომიზებული კვლევა, რომელიც აფასებს ციტორედუქციული ქირურგიის ეფექტურობას საკვერცხის პლატინამგრძნობიარე რეციდიული კიბოს მქონე პაციენტებში) კვლევა, რომლის თანახმადაც, ოპტიმალური ციტორედუქცია რეციდიული კიბოს შემთხვევაში უკეთეს გამოსავალთან არის ასოცირებული, ვიდრე ოპერაციის არ ჩატარება ან სუბოპტიმალური ციტორედუქცია (Schwameis et al. 2020).

ყოველივე ზემოთ მოხსენებული ადასტურებს, რომ განსხვავებულ მოსაზრებებს შორის კონსენსუსის ჩამოყალიბებისათვის კვლავ საჭიროა ახალი კვლევების ჩატარება.

7. მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის მნიშვნელობა საკვერცხის კიბოს დროს

საკვერცხის კიბო მოიცავს ჰისტოლოგიურად განსხვავებულ რამდენიმე სიმსივნურ ჯგუფს, ფართოდ განსხვავებული პროგნოზით. განსხვავება განპირობებულია სიმსივნის ჰისტოგენეზით. ეპითელიური გენეზის სიმსივნეები შეადგენს საკვერცხის კარცინომების 95%-ს. ეს ჯგუფი მოიცავს საკვერცხის მაღალი ავთვისებიანობის სეროზულ (HGSOC) (70%), ენდომეტრიოიდულ (ENOC) (10%), ნათელუჯრედოვან (CCOC) (10%), მუცინურ (MOC) (3%) და დაბალი ავთვისებიანობის სეროზულ (LGSOC) (<5%) კარცინომებს. ცალკეა გამოყოფილი გარდამავალუჯრედული ფორმები, სტრომული სიმსივნეები, გერმინოგენული და ყვითრის პარკიდან განვითარებული სიმსივნეები. ყველა მათგანს გააჩნია განსხვავებული ეპიდემიოლოგია, გენეტიკური რისკ-ფაქტორები, კიბოსწინარე დაავადებები, გავრცელების თავისებურებები, ასევე, მოლეკულური ცვლილებები ონკოგენეზის პროცესში, სენსიტიურობა ქიმიოთერაპიის მიმართ და, შესაბამისად, განსხვავებული პროგნოზი (Coburn et al. 2017; Romanidis et al. 2014; Ziebarth, Landen, and Alvarez 2012; Gilks and Prat 2009; Galic, Coleman, and Herzog 2013).

CONCORD-ის კვლევის მიხედვით, რომელიც მოიცავდა 1995-2009 წლებში 51 ქვეყანაში მცხოვრებ 681.759 ქალს, აღინიშნა საკვერცხის კიბოს ყველა ჰისტოლოგიური ტიპის მეტ-ნაკლებად სტანდარტული თანაფარდობით გავრცელება მთელს მსოფლიოში (Matz et al. 2017). დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა (HGSOC), რომელიც ყველაზე გავრცელებული ქვეტიპია ხასიათდება ცუდი პროგნოზით, რეციდივის და TP53 მუტაციების ყველაზე მაღალი მაჩვენებლით (Tocci et al. 2019). აღნიშნულის გამო, ლიტერატურაში სულ უფრო მეტი ყურადღება ეთმობა საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის ეტიოლოგიის, მოლეკულურ-გენეტიკური საფუძვლების გამოკვლევას და დაავადების მკურნალობის ახალი სტრატეგიების შემუშავებას (Lisio et al. 2019).

1982 - 1986 წლებში გამოქვეყნებული იყო 8000-ზე მეტი ნაშრომი, რომლებიც ასახავდა კორელაციას საკვერცხის კარცინომის ჰისტოტიპსა და დაავადების პროგნოზულ ფაქტორებს შორის. ამ კვლევებით გამოიკვეთა, რომ მუცინური და ენდომეტრიოიდული კარცინომა უკეთესი პროგნოზით გამოირჩევა, ვიდრე სეროზული კარცინომა, რომელიც ხასიათდება განსაკუთრებით აგრესიული მიმდინარეობით. ნათელუჯრედულ კარცინომას, ანუ როგორც მას ხშირად უწოდებენ - მეზონეფროიდულ კარცინომას მიაკუთვნებენ სხვადასხვა კარცინომების ჰისტოპათოლოგიურ ტიპს, იმის მიხედვით, თუ რისგან არის წარმოშობილი: ენდომეტრიოიდული კარცინომის დაბალდიფერენცირებული ფორმისაგან თუ სეროზული კარცინომისგან. ამასთანავე, მულტივარიაციული ანალიზით დადასტურდა, რომ სიმსივნის ჰისტოტიპი და სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი ნაკლები პროგნოზული მნიშვნელობის იყო, ვიდრე სიმსივნის კლინიკურ-პათოლოგიური სტადირება (Silverberg 2000).

არსებობს სხვა მოსაზრებებიც, რომლის თანახმადაც, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი გადარჩენადობის უკეთესი პროგნოზული მარკერია, ვიდრე საკვერცხის კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური ტიპი, რომელიც, თავის მხრივ, უკეთ ახდენს ქიმიოთერაპიის შედეგის პროგნოზირებას. ამდენად, საკვერცხის კარცინომის ქირურგიული მკურნალობისას თანაბარი ყურადღება უნდა მიექცეს როგორც სიმსივნის ჰისტოპათოლოგიურ ტიპს, ასევე მისი დიფერენციაციის ხარისხს. Shaw-ს და კოლეგების კვლევებით გადარჩენადობის პრედიქტორად მიჩნეული იყო სიმსივნის სტადია, მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი, ასაკი და სიმსივნის მოლეკულურ-ბიოლოგიური მახასიათებლები (Shaw et al. 1999).

Silverberg-ის მიერ მოწოდებული დიფერენცირების ხარისხის სისტემა ეფუძნება სარძევე ჯირკვლის კიბოს ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასების ნოტინჰემის სისტემას და მოდელირებულია საკვერცხის ყველა ინვაზიური კარცინომის შემთხვევებისათვის. ამ სისტემის გამოყენებით წარმატებით ფასდება საკვერცხის კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური ტიპი და ამასთანავე, ეფექტურია ქიმიოთერაპიისადმი სიმსივნის სენსიტიურობის სავარაუდო განსაზღვრისათვის, თუმცა, ნაკლებად ღირებულია გადარჩენადობის საპროგნოზოდ (Silverberg 2000).

WHO მიერ აღიარებულია საკვერცხის კარცინომის ჰისტოპათოლოგიური კლასიფიკაცია, რომელიც განახლდა 2014 წელს (Kurman et al. 2014) შემდეგ, კი 2020 წელს (WHO Classification of Tumours Editorial Board 2020) და მას აქვს პროგნოზული მნიშვნელობა.

ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობა დამოკიდებულია როგორც დიფერენციაციის ხარისხზე, ასევე სიმსივნის ჰისტოტიპზე. ასე, მაგალითად, მიჩნეულია, რომ ავთვისებიანობის დაბალი პოტენციალის მქონე (border-line) სიმსივნეებს აქვთ უკეთესი გამოსავალი და ისინი ფასდება როგორც Grade 1. მაგრამ, სამწუხაროდ, ნაშრომთა უმრავლესობაში მითითებული არ არის გამოყენებული ავთვისებიანობის ხარისხის ნომენკლატურა: ზოგი დასკვნა ეფუძნება სიმსივნის არქიტექტონიკას, ზოგი ციტოლოგიურ (ბირთვულ/ციტოპლაზმურ) მონაცემებს, ზოგი ორივეს ერთად, ან კიდევ, საერთოდ დაუზუსტებელია. სხვადასხვა ავტორის მიერ მიიჩნევა, რომ ჰისტოლოგიურად მოსაზღვრე მალიგნური პორენციალის „borderline” სიმსივნეებსა და Grade 1-ს შორის უნდა დაისვას ტოლობის ნიშანი (Silverberg 2000).

აღსანიშნავია, რომ XX საუკუნის ბოლო დეკადაში სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი, სხვადასხვა ცენტრში, სხვადასხვა პათოლოგანატომის მიერ განსხვავებულად ისაზღვრებოდა, რაც ხშირად, განსხვავებული მკურნალობის და, შესაბამისად, განსხვავებული შედეგების მიზეზი ხდებოდა. Silverberg-ის ნაშრომში გაანალიზებულია სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრა პათოლოგანატომთა კონსილიუმის მიერ (საკითხის მულტიცენტრული მიდგომა), რაც მეტად სარწმუნოა და გამორიცხავს პროცესის სუბიექტურ შეფასებას (Silverberg 2000). ამასთანავე, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხს ბევრად ნაკლებ მნიშვნელობას ანიჭებდნენ, ვიდრე ჰისტოპათოლოგიურ, იმუნოჰისტოქიმიურ, მორფომეტრიულ, გამდინარე (ფლოუმეტრიულ) და მიკროსკოპულ ციტომეტრიულ, ასევე მოლეკულურ კვლევებს. შემდგომმა კვლევებმა ცხადჰყო, რომ დიფერენცირების ხარისხი მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორია საკვერცხის კარცინომების შემთხვევებში (Anttila et al. 1999; Bertelsen, Hølund, and Andersen 1993; Brugghe et al. 1998; Carey et al.

1993; Eltabbakh et al. 1997; Gadducci et al. 1997; Geppert and Smyczek-Gargya 1995; Mayr and Diebold 2000; Shimizu, Kamoi, Amada, Hasumi, et al. 1998; Shimizu, Kamoi, Amada, Akiyama, et al. 1998; Vacher-Lavenu et al. 1993; Wen et al. 1999; Lachance et al. 2008; Yemelyanova et al. 2011; Jayson et al. 2014).

ამჟამად, საკვერცხის კარცინომების ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასებისთვის მთელ მსოფლიოში გამოიყენება გინეკოლოგიისა და მეანობის საერთაშორისო ფედერაციის (FIGO) (Prat and FIGO Committee on Gynecologic Oncology 2015) და ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მიერ მოწოდებული კლასიფიკაციები (WHO Classification of Tumours Editorial Board 2020).

90-იან წლებში FIGO-ს კლასიფიკაცია ემყარებოდა სიმსივნური ქსოვილის არქიტექტონიკურ მახასიათებლებს (ავთვისებიანობის ხარისხი დამოკიდებულია ჯირკვლოვანი ან პაპილარული სტრუქტურების თანაფარდობაზე და ცალკეული სიმსივნის შიგნით ქსოვილის სოლიდური ზრდაზე). ამ სისტემის მიხედვით Grade 1 ენიჭება სიმსივნეს, რომელშიც სოლიდური კომპონენტი 5%-ზე ნაკლებია, Grade 2 წარმოდგენილია 5%- დან 50% -მდე სოლიდური კომპონენტით, ხოლო Grade 3-ის შემთხვევაში სოლიდური კომპონენტი 50%-ზე მეტია. ამ კლასიფიკაციაში ყურადღება არ ექცეოდა სიმსივნური უჯრედების ციტოლოგიურ მახასიათებლებს, და მიტოზის ინდექსს (de Gynecologie et Obstetrique (FIGO) 1971).

WHO-ს კლასიფიკაციით კი შეფასება ეფუძნებოდა ჰისტოპათოლოგის მიერ სიმსივნის როგორც არქიტექტონიკურ, ისე ციტოლოგიური მახასიათებლების აღწერას, რაც არ იყო განმტკიცებული რაოდენობრივი კვლევის მეთოდებით და ემყარებოდა პირად გამოცდილებას (Serov 1973).

Brugghe და თანაავტორები ამ ტიპის შეფასების სისტემას „ინტუიციურს“ უწოდებდნენ (Brugghe et al. 1995).

მიუხედავად იმისა, რომ FIGO-ს და WHO-ს ჰქონდათ სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის განმსაზღვრელი განსხვავებული სისტემები, არც ერთი ახდენდა საკვერცხის კიბოს სტადიის განსაზღვრას (de Gynecologie et Obstetrique (FIGO) 1971; Serov 1973).

სტადიის განსაზღვრის სისტემა, რომელიც ყველაზე ხშირად გამოიყენებოდა შეერთებულ შტატებში, მოწოდებული იყო გინეკოლოგიური ონკოლოგიური ჯგუფის (GOG) მიერ (Benda and Zaino 1994).

ამ სისტემაში სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი დამოკიდებულია სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპზე. მაგალითად, ენდომეტრიოიდული კარცინომისთვის გამოიყენება FIGO-ის ეკვივალენტური სისტემა, რომელიც ენდომეტრიუმის ენდომეტრიოიდული კარცინომის შეფასებისათვის GOG-ის მიერ მოწოდებული სისტემის იდენტურია.

აღსანიშნავია, რომ საკვერცხის გარდამავალუჯრედული კარცინომის ავთვისებიანობის ხარისხი ფასდება ისევე, როგორც შარდის ბუშტის გარდამავალუჯრედული კარცინომის ავთვისებიანობის ხარისხი, ხოლო ნათელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასება საერთოდ არ ხდება, რადგან, ცნობლია, რომ ნათელუჯრედულ კარცინომაში სიმსივნური უჯრედები შეიცავს დიდი რაოდენობით გლიკოგენს, ხოლო გლიკოგენით მდიდარი უჯრედები ხასიათდება აგრესიული ბიოლოგიით, მეტასტაზირების მაღალი რისკით. მიჩნეულია, რომ ნათელუჯრედული კარცინომები ეს არის სპეციფიკური ტიპის სიმსივნე, რომელიც არ საჭიროებს ჰისტოპათოლოგის მიერ მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრას, რადგან ის ისედაც გამოირჩევა მაღალი მალიგნური პოტენციალით და შეესაბამება Grade 3 -ს.

ამრიგად, სიმსივნისთვის მინიჭებული ავთვისებიანობის ხარისხი დამოკიდებულია პათოლოგანატომის გამოცდილებაზე, რომელიც ხელმძღვანელობს სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპით (Mackay et al. 2010; J. P. Baak et al. 1986; Stalsberg et al. 1988; McCluggage 2011).

გარდა ამისა, GOG არ აკონკრეტებს ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრის რომელი სისტემა უნდა იქნეს გამოყენებული ენდომეტრიოიდული, მუცინური, ნათელუჯრედული, სეროზული ან გარდამავალუჯრედოვანი კარცინომების შემთხვევაში.

ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრის ამ სამ პოპულარულ სისტემასთან დაკავშირებული გაურკვევლობებისა და ნაკლოვანებების გამო, იყო მრავალი

მცდელობა, რათა შეექმნათ შეფასების ახალი, ერთიანი სისტემა. 1986 წელს ბააკმა და კოლეგებმა (J. P. Baak et al. 1986) შემოგვთავაზეს შეფასების მეთოდი მიტოზური აქტივობის ინდექსის საფუძველზე, ეპითელიუმის მოცულობის პროცენტული მაჩვენებლის გათვალისწინებით, რაც ეფუძნება წერტილების დათვლის მეთოდს. მომდევნო წელს იმავე ბააკის მიერ (J. P. A. Baak et al. 1987) შემოთავაზებულ იქნა საკვერცხის კიბოს ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასების წესი, რომელიც ემყარება სამ საფეხურს: 1) აქვს თუ არა სიმსივნეს სტრომული ინვაზია; თუ არ არის სტრომული ინვაზია, სიმსივნეს ეწოდება მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე (გაურკვეველი მალიგნურ პოტენციალით ან დაბალი მალიგნური პოტენციალით (border-line). „Borderline“ სიმსივნეები (სეროზული, ენდომეტრიოიდული ან მუცინური) არ საჭიროებს მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის მინიჭებას, ამიტომ, ამ დროს არ არის საჭიროება შეფასდეს სიმსივნის მიტოზური ინდექსი ან ბირთვული პლეომორფიზმი. 2) თუ პირველ საფეხურზე დადგინდა ინვაზიური კარცინომის არსებობა, მას უნდა მიენიჭოს მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი. სიმსივნე ითვლება მაღალდიფერენცირებულად, თუ ოკულარის 40× გადიდების ერთი მიკროსკოპული ველი წარმოდგენილია მკვეთრად პლეომორფული სიმსივნური უჯრედების სოლიდური პროლიფერატით. 3) გამოიყენება იმ ინვაზიური კარცინომების შესაფასებლად, რომლებიც მე-2 ეტაპზე არ ჩაითვალა მაღალდიფერენცირებულად, ანუ სიმსივნური უჯრედების ციტოარქიტექტონიკა არ გამოირჩევა მკვეთრი პლეომორფიზმით და მაღალი მიტოზური აქტივობით. ასევე, სიმსივნეში აღინიშნება სოლიდური და კრიბრიფორმული უბნების მონაცვლეობა. ასეთი სიმსივნეები ფასდება, როგორც ზომიერად დიფერენცირებული ფორმები.

თუ სიმსივნე არ არის „დაბალ-“, ან „ზომიერად დიფერენცირებული“ (მე -2 და მე -3 საფეხურების მიხედვით) და ინვაზიურია (1-ელი საფეხურის მიხედვით), მაშინ იგი მაღალდიფერენცირებულ კარცინომად ითვლება. ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასების ამ სისტემამ ვერ ჰპოვა ფართო აღიარება შემდგომ ლიტერატურაში, თუმცა, აღმოჩნდა, რომ ეს არის გაცილებით მარტივი და პროგნოზულად მნიშვნელოვანი კლასიფიკაცია „ინტუიციურ“ და FIGO-ის კლასიფიკაციებთან შედარებით, როგორც ეს დადგინდა 9 წლის მანძილზე მოპოვებული მასალის

ანალიზით (Brugghe et al. 1995). ამავე გამოკვლევით ისიც დადგინდა, რომ ჰისტოლოგიური ტიპის შეფასება, თუმცა კი მარტივია, მაგრამ მას პროგნოზული მნიშვნელობა არ აღმოაჩნდა FIGO-ის კლასიფიკაციით განსაზღვრული კიბოს I სტადიის მქონე პაციენტების 61% -ში.

ჰისტოპათოლოგიური ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასების კიდევ ერთი სისტემა, რომელიც შეიქმნა არსებული სისტემების ხარვეზების შესავსებად, მოწოდებული იყო Bichel-ის და Jakobsen-ის მიერ (Bichel and Jakobsen 1989). ამ სისტემით ფასდება რვა განსხვავებული პარამეტრი და თითოეულს ენიჭება 1-დან 3 ქულამდე. ესენია: 1) სიმსივნის სტრუქტურა (კისტოზური ან პაპილური სტრუქტურების თანაფარდობა სოლიდურ კომპონენტში); 2) ბირთვული პოლიმორფიზმი (სიმსივნური უჯრედის ზომა, ფორმა, ბირთვის ქრომატინის ტექსტურა); 3) ბირთვაკების თავისებურებები (რაოდენობა, ზომის და ფორმის ცვალებადობა); 4) ბირთვულ-ციტოპლაზმური თანაფარდობა; 5) მიტოზური ფიგურების რაოდენობა 10 მხედველობის ველში, (MFs / 10 HPFs); 6) ინვაზიის სიღრმე (კარგად გამოხატულია ან სიმსივნესა და მიმდებარე სტრომას შორის საზღვარი ინფილტრირებულია); 7) სიმსივნის კაფსულის პენეტრაცია; და 8) ვასკულური ინვაზია. თითოეულ ამ შეფასებულ პარამეტრს ეძლევა 1-დან 3 ქულამდე, ხოლო ჰისტოლოგიური დიფერენციაციის ხარისხი განისაზღვრება, როგორც რვა პარამეტრის მნიშვნელობების საშუალო მაჩვენებელი, რომელიც ასევე 1-დან 3-მდე მერყეობს. ისევე, როგორც Baak -ის და თანაავტორების მიერ მოწოდებულმა სისტემამ (J. P. A. Baak et al. 1987), ამ სისტემამაც ვერ ჰპოვა ფართო აღიარება. მეტიც, ის შეზღუდულად გამოიყენება იმ ინსტიტუციებშიც კი, სადაც შემუშავდა.

შეფასების თითქმის ყველა სისტემის გამოკვლევამ აჩვენა ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრული კორელაცია პროგნოზთან, თუნდაც, უნივარიაციულ დონეზე, რაც იმას მიანიშნებს, რომ პათოლოგანატომებს, რომლებიც იყენებენ ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასების სხვადასხვა მეთოდს, შეუძლიათ საკვერცხეების კარცინომების კლასიფიცირება ერთსა და იმავე პროგნოზულ ჯგუფში. ეს ადვილად ხორციელდება შედარებით მარტივად დიაგნოსტირებადი Grade-ის - 1, 2, და 3 (ან 4) - არსებობისას. თუმცა, როდესაც ავთვისებიანობის

ხარისხის განსაზღვრა გართულებულია, პათოლოგანატომები ვერ თანხმდებიან მოსაზღვრე სიმსივნეების დიფერენცირების ხარისხზე. ასეთ დროს ვერ ხდება ცალკეული პაციენტის სათანადო მართვა, გამომდინარე იქედან, რომ მკურნალობა იგეგმება ავთვისებიანობის ხარისხის გათვალისწინებით (Scully, Young, and Clement 1998).

საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში უფრო ხშირად გვხვდება სიმსივნური ზრდის სამი ტიპი (განსხვავებით სხვა სიმსივნეებისაგან, სადაც ხშირად გამოყოფენ ორ ტიპს): ჯირკვლოვანი, პაპილური და სოლიდური. დადასტურდა, რომ საკვერცხის კარცინომა, რომელშიც სჭარბობს ჯირკვლოვანი მორფოლოგია, ნაკლები აგრესიულობით და უფრო კეთილსაიმედო პროგნოზით ხასიათდება (ენდომეტრიოიდული და მუცინური კარცინომები); სოლიდური კომპონენტის სიჭარბე კი ასოცირებულია დიფერენციაციის დაბალ ხარისხთან და სიმსივნის აგრესიულობასთან. შესაბამისად, მიზანშეწონილად იქნა მიჩნეული ძირითადად ჯირკვლოვანი კომპონენტის -1 ქულით, პაპილარული კომპონენტის - 2 ქულით, ხოლო სოლიდური კომპონენტის - 3 ქულით შეფასება (Silverberg 2000). თუმცა, აქ საერთოდ არ არის ნახსენები კრიბრიფორმული სტრუქტურები, რომელიც ხშირად გვხვდება საკვერცხის სიმსივნეში. ეს წარმოადგენს ამ სისტემის „Grey zone” და საჭიროებს შემდგომ დახვეწვას.

საკვერცხის კარცინომების შემთხვევაში დაავადების I-II სტადიაზე პროგნოზულად მნიშვნელოვანია ასაკი, ოპერაციის მასშტაბი, სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპი, დიფერენციაციის ხარისხი FIGO -ის კლასიფიკაციით. III-IV სტადიაზე თანაბრად მნიშვნელოვანია სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი, ოპერაციის მასშტაბი, ნარჩენი სიმსივნის ზომა, პირველი ოპერაციის შემდეგ ქიმიოთერაპიის მიმართ სენსიტიურობა და ჰისტოლოგიური ტიპის განსაზღვრა (Silverberg 2000).

ენდომეტრიოიდული და მუცინური კარცინომა ფასდება დიფერენცირების ხარისხის სამსაფეხურიანი სისტემის საშუალებით. ამასთანავე, როგორც ზემოთ განვიხილეთ ავთვისებიანობის ხარისხის განსაზღვრას არ ექვემდებარება ნათელუჯრედული კარცინომა და მოსაზღვრე ტიპის სიმსივნეები.

უმწიფარი ტერატომების და სეროზული კარცინომების შესაფასებლად კი გამოიყენება შეფასების ორსაფეხურიანი სისტემა (Movahedi-Lankarani et al. 2017).

მაღალდიფერენცირებულ და დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებს შორის განსხვავების კრიტერიუმები, ძირითადად, ბირთვულ ცვალებადობას ემყარება (ბირთვების ზომები განსხვავდება 3-ჯერ მეტად). იმ შემთხვევებში, როდესაც ზემოაღნიშნული კარცინომების განსხვავება რთულია, შეიძლება გამოყენებულ იქნას იმუნოჰისტოქიმიური მარკერები, კერძოდ, p16 და p53, ასევე, მიტოზური აქტივობის განსაზღვრა (10 მაღალი გადიდების მხედველობის ველში მიტოზების რაოდენობა $>$ 12-ზე). უმწიფარი ტერატომების მხოლოდ გერმინოგენული სიმსივნეები წარმოადგენს იმ ავთვისებიან სიმსივნეებს, რომლებიც ფასდება დიფერენცირების ხარისხით. ისინი კლასიკურად კლასიფიცირდება უმწიფარი/ემბრიონალური ელემენტების რაოდენობის საფუძველზე (თითქმის ყოველთვის ნეიროექტოდერმულ ქსოვილში) (Ulbricht 2005).

ტექსასის უნივერსიტეტის პათოლოგიის განყოფილებისა და M. D. Anderson-ის კიბოს ცენტრის მონაცემებზე დაყრდნობით, საკვერცხის სეროზული კარცინომების შესაფასებლად გამოყენებულ იყო ორსაფეხურიანი სისტემა, რომლის პირველი საფეხურიც დაფუძნებულია ბირთვული ატიპიის შეფასებაზე, ხოლო მეორე მიტოზურ აქტივობაზე. შედარებულ იქნა საკვერცხის მაღალდიფერენცირებული სეროზული და დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის 50-50 შემთხვევა, რომელზეც დაკვირვება გრძელდებოდა 28 წლის განმავლობაში (Malpica et al. 2004).

კვლევაში ჩართული მაღალდიფერენცირებული საკვერცხის სეროზული კარცინომები ხასიათდებოდა მსუბუქი ან ზომიერი (საშუალო) ბირთვული ატიპიით. მათი მიტოზური აქტივობა 12-მდე აღწევდა 10 მაღალი გადიდების ველში (HPFs); დაბალდიფერენცირებულ საკვერცხის სეროზულ კარცინომებში აღინიშნა გამოხატული ბირთვული ატიპია, ხოლო მიტოზური აქტივობა, როგორც მეორადი მახასიათებელი, აღემატებოდა 12-ს 10 მაღალი გადიდების ველში (HPFs).

მულტივარიაციული ანალიზით, რომელიც ეფუძნება რეზიდუალურ სიმსივნესა და სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხს, M. D. Anderson-ის კიბოს ცენტრის საკვერცხის სეროზული კარცინომის ორსაფეხურიანი შეფასების სისტემა აღმოჩნდა მნიშვნელოვანი დამოუკიდებელი პროგნოზული ფაქტორი (შესაბამისად, $P = 0.003$ და 0.04). ამ კვლევის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი დასკვნაა საკვერცხის დაბალი დიფერენციაციის სეროზული კარცინომების ასოცირება მაღალი დიფერენციაციის სეროზულ ნეოპლაზიებთან (შემთხვევების 60%). ასევე საინტერესოა, რომ დაბალი ავთვისებიანობის პოტენციალის მქონე ნეოპლაზიების უმეტესობაში (93%) აღინიშნა მიკროპაპილური/დაცხრილული სტრუქტურები. ეს თავისებურება სხვა ავტორების მიერაც არის აღწერილი მაშინ, როდესაც საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომების დროს იგივე დასტურდება მხოლოდ 2% -ში (Scully, Young, and Clement 1998).

ეს აღმოჩენა შეიძლება პათოგენეზურად მნიშვნელოვანი იყოს სხვადასხვა დიფერენციაციის საკვერცხის სეროზული კარცინომებისთვის. აქ წარმოდგენილია კარგი კორელაცია ორსაფეხურიანი შეფასების სისტემას და Shimizu / Silverberg-ის და FIGO-ის შეფასების სისტემებს შორის. ორსაფეხურიანი შეფასების სისტემა დაფუძნებულია განსაზღვრულ კრიტერიუმებზე, რომელთა შესრულებაც მარტივია, რადგან ის მოიცავს მხოლოდ ორ დიაგნოსტიკურ კატეგორიას და პროდუქტიულია საკვერცხის სეროზული კარცინომის შეფასებისას. ამასთანავე, ამ დებულების საბოლოო ვალიდურობა ჯერ კიდევ საჭიროებს დამატებით კვლევებს (Malpica et al. 2004).

8. სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების (TILs) გავლენა საკვერცხის კიბოს პროგნოზსა და გამოსავალზე

დღემდე არ არსებობს საკვერცხის კიბოს ზუსტი პროგნოზული ბიომარკერები. ამასთანავე, მზარდი მტკიცებულებები მიანიშნებს, რომ საკვერცხის კიბო არის იმუნოგენური დაავადება, რომლის ამოცნობაც შეუძლია პაციენტის (მასპინძლის) იმუნურ სისტემას (L. Zhang et al. 2003). მასპინძლის იმუნურ სისტემასა და კიბოს უჯრედებს შორის ურთიერთქმედებას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს სიმსივნის პროგრესირებისთვის. ახალმა მტკიცებულებებმა აჩვენა, რომ ავადმყოფის იმუნიტეტი მნიშვნელოვნად ახდენს გავლენას კიბოს პროგნოზზე. ამასთანავე,

საჭიროა შეფასდეს როგორც სისტემური ანთებითი პასუხი, ისე სიმსივნის ინფილტრაცია იმუნური უჯრედებით (H. Zhang et al. 2017; Yu et al. 2017).

სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების არსებობა დაკავშირებულია კლინიკურ შედეგთან ვერტიკალური-ზრდის ფაზის მელანომის, ძუძუს, პროსტატის, თირკმლის, საყლაპავისა და კოლორექტალური კარცინომების შემთხვევებში (Schumacher et al. 2001; Marrogi et al. 1997; Vesalainen et al. 1994; Halpern and Schuchter 1997; Naito et al. 1998; Nakano et al. 2001; Fridman et al. 2012; Pages et al. 2010).

ნეიტროფილ/ლიმფოციტების თანაფარდობა (NLR) პერიფერიულ სისხლში ან სიმსივნეში ცნობილია, როგორც სისტემური ანთების საიმედო საზომი და აქვს პროგნოზული მნიშვნელობა მრავალი სახის კიბოს დიაგნოსტიკისათვის, მათ შორის, პანკრეასის, კოლორექტალური და საკვერცხეების კიბოს შემთხვევებში. NLR- ის მომატება ასოცირდება დაავადების ცუდ პროგნოზთან (Templeton et al. 2014).

ბოლო წლებში ბევრი გამოკვლევა მიემდვნა საკვერცხის კიბოს დროს სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების (TILs) გამოვლენასა და დახასიათებას (Santoiemma and Powell Jr 2015). TILs არის სისხლის თეთრი უჯრედები, რომელიც მოიცავს T-უჯრედებს, B-უჯრედებს, მაკროფაგებს ან ბუნებრივ კილერებს, რომლებიც ლოკალიზებულია სიმსივნის პარენქიმასა და სტრომაში. ეს უჯრედები ცნობს სიმსივნურ უჯრედებს და იძლევა იმუნურ პასუხს. საკვერცხის კიბოს დროს TILs -ის და გადარჩენადობის კორელაციის პირველი კვლევა განხორციელდა 1991 წელს (Ding and Mei-jiao 1991). შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, რომ საკვერცხის კიბოს პროგნოზი დამოკიდებულია როგორც TILs- ზე, ასევე პირველად ციტორედუქციაზე (L. Zhang et al. 2003; Tomšová et al. 2008; Han et al. 2008; Clarke et al. 2009; Hwang et al. 2012).

ნაჩვენები იქნა, რომ CD8+ TILs-ის რაოდენობა გავლენას ახდენს პროგნოზზე და აქვს როგორც ბიოლოგიური, ასევე კლინიკური მნიშვნელობა (Hamanishi et al. 2015; Brahmer et al. 2012). CD8+ T-უჯრედების სტიმულირება ხდება მთავარი ჰისტოშეთავსების კომპლექსის I კლასის მოლეკულებთან დაკავშირებული ენდოგენური ცილების დეგრადაციის შედეგად მიღებული პეპტიდებით (Blum, Wearsch, and Cresswell 2013). CD8+ T-უჯრედები სიმსივნურ უჯრედებს

ანადგურებს, რის შემდეგაც გამოიყოფა ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები. ამდენად, CD8+ TILs არსებობს საკვერცხის კიბოში კარგ პროგნოზზე მიუთითებს (Hamanishi et al. 2015; Han et al. 2008; Clarke et al. 2009; Hwang et al. 2012; Callahan et al. 2008; Preston et al. 2013).

სხვა კვლევების საფუძველზე გამოითქვა მოსაზრება, რომ არა მხოლოდ CD8+ TILs-ის, არამედ, სიმსივნის მაინფილტრირებელი CD4+ და CD3+ T-უჯრედების არსებობაც, ასევე წარმოადგენს საკვერცხის კიბოს გამოკვეთილ პროგნოზულ მაჩვენებელს და კორელაციაშია გაუმჯობესებულ კლინიკურ შედეგებთან (L. Zhang et al. 2003; Gooden et al. 2011). თუმცა, ზოგიერთი მკვლევარი მიუთითებს ამ ლიმფოციტების პროგნოზული მნიშვნელობის საიმედოობის შემდგომი კვლევის აუცილებლობას (Gao et al. 2007; Noshio et al. 2010; Sorbye et al. 2011).

PubMed-ის, ISI Web of Science-ის და Medline-ის ბაზების საფუძველზე განხორციელდა კომპლექსური კვლევა საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში TILs-ის პროგნოზული მნიშვნელობის შესახებ. მეტა-ანალიზისათვის საერთო ჯამში შერჩეული იქნა 21 კვლევა, რომელიც მოიცავდა 2903 საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტს. საერთო ანალიზით დადგინდა, რომ ინტრაეპითელურ TILs-ს გააჩნია პროგნოზული მნიშვნელობა საკვერცხის კიბოსთან მიმართებაში, მაგრამ ის დამოკიდებულია TILs-ის ქვეტიპების თანაფარდობაზე და არა ერთი კონკრეტული ქვეტიპის არსებობაზე (Santoiemma and Powell Jr 2015). დღეისათვის, TILs-ის ყველა ქვეტიპს შორის CD8+ T-უჯრედები მიიჩნევა ყველაზე მნიშვნელოვან კომპონენტად, რომელსაც აქვს სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება (E. Sato et al. 2005; Ninke Leffers et al. 2009; Hamanishi et al. 2007; Milne et al. 2009). CD8+ T-უჯრედები ახორციელებს სიმსივნის „გაწმენდას“ რამდენიმე მექანიზმით: ა) მათ შეუძლიათ ამოიციონ სიმსივნის ზედაპირზე განლაგებული სპეციფიკური ანტიგენი და გამოათავისუფლონ ციტოტოქსიკური მოლეკულური granzyme B და perforin 1, რომლებიც გადადიან სიმსივნურ უჯრედებში და იწვევენ სიმსივნის აპოპტოზს - სიმსივნური უჯრედები გადაჰყავთ „დაპროგრამებული კვდომის“ ფაზაში; ბ) CD8+ T-უჯრედებს შეუძლია გამოიწვიოს კიბოს უჯრედების სიკვდილი Fas/Fas ligand-ის (უჯრედების სიკვდილის რეგულირებაში მონაწილე მოლეკულები) მეშვეობით; გ) CD8+ T-უჯრედების მიერ გამოათავისუფლებულ ციტოკინებს, მაგალითად, IFN γ -ს და

TNF α -ს, შეიძლება ჰქონდეთ სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება - კიბოს უჯრედების „დაბერების“ (senescence) ინდუქციით. მიჩნეულია, რომ სიმსივნის მაინფილტრირებელი CD8+ T-უჯრედების არსებობა უკავშირდება გაუმჯობესებულ გადარჩენადობას თითქმის სოლიდური სიმსივნის ყველა ტიპში (Wang et al. 2018).

ინტრასიმსივნური T-უჯრედების არსებობა ან არარსებობა, ასევე TILs-ის არსებობა საკვერცხის სიმსივნის მიკრო-გარემოში მჭიდრო კორელაციაშია საკვერცხის კიბოს საიმედო პროგნოზთან „debulking“ ქირურგიისა და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შემდეგ (L. Zhang et al. 2003; Santoiemma and Powell Jr 2015).

არსებობს მონაცემები საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტთა 50%-ში სიმსივნე-სპეციფიკური T-უჯრედების სისხლში ცირკულაციის თაობაზე (Schlienger et al. 2003). ასევე არსებობს მტკიცებულება, რომ მოცირკულირე სიმსივნესპეციფიკური T-უჯრედები შეიძლება გარდაიქმნას სიმსივნის მაინფილტრირებელ T-უჯრედებად პაციენტთა დაახლოებით 50 %-ში (Freedman and Platsoucas 1996; Nelson 2008).

Zhang-მა და თანაავტორებმა (L. Zhang et al. 2003) ჩაატარეს შორსწასული საკვერცხის კიბოს 186 ნიმუშის გამოკვლევა ქსოვილის გაყინულ ანათლებზე და დაადგინეს, რომ ინტრასიმსივნური CD3+ TILs მიაწინებებს გადარჩენადობის მაჩვენებლის გაუმჯობესებას. აღნიშნულისაგან განსხვავებით, Sato და თანაავტორები (E. Sato et al. 2005) მიიჩნევენ, რომ ინტრასიმსივნური CD8+ TILs წარმოადგენს ერთადერთ ქვეტიპს, რომელიც ასოცირდება საკვერცხის კიბოს საიმედო პროგნოზთან. კვლევების შედეგებში აღნიშნული და მსგავსი განსხვავებები გვაფიქრებინებს, რომ TILs-ის პროგნოზული მნიშვნელობა საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში ჯერ კიდევ დასაზუსტებელია (Li et al. 2017). ამ მიზნით ჩატარებულმა ლიტერატურის მეტა-ანალიზებმა აჩვენა, რომ მხოლოდ CD3+, CD8+ ან CD103+ TILs მაღალი კონცენტრაცია წარმოადგენს გადარჩენადობის მაჩვენებლის გაუმჯობესების ინდიკატორს, მაშინ, როდესაც, მხოლოდ FoxP3+ TILs, და/ან CD8+/FoxP3+ და CD8+/CD4+ TILs თანაფარდობები არ ავლენს კავშირს პროგნოზთან (Hwang et al. 2012). ზოგმა კვლევამ აჩვენა, რომ საკვერცხის კიბოს პროგნოზის განსაზღვრისათვის მნიშვნელოვანია TILs-ის ტოპიკა სიმსივნის ქსოვილში (E. Sato et al. 2005; Han et al. 2008). ნაჩვენები იქნა, რომ საკვერცხის კიბოს დადებით პროგნოზთან კორელაციაშია მხოლოდ სტრომული TILs, რაც ადასტურებს სიმსივნის მიკრო-გარემოში TILs-ის

მდებარეობის შეფასების მნიშვნელობას. არაერთი მცდელობა განხორციელდა იმ მექანიზმების ახსნისათვის, რომელიც საკვერცხის კიბოს შემთხვევაში ხელს უწყობს TILs-ის ინფილტრაციის ხარისხის და ლოკალიზაციის განსაზღვრას. Callahan-მა და თანაავტორებმა (Callahan et al. 2008) უჩვენეს, რომ HLA-DMB სიმსივნური უჯრედების ექსპრესია დაკავშირებულია CD8+ TIL-ის მომატებასთან. ანალოგიურად, CD8+ TIL-ის დაბალი შემცველობის 25 ტიპის სიმსივნისა და მაღალი შემცველობის 24 ტიპის სიმსივნის გენური ექსპრესიის პროფილის შედარებით, Leffers -მა და სხვებმა (N Leffers et al. 2010) მოახდინეს სხვადასხვაგვარად გამოხატული 320 გენის იდენტიფიცირება, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს ან შეაფერხოს ლიმფოციტების სტიმულირება საკვერცხის სეროზულ კარცინომაში. ამასთანავე, Webb-მა და თანაავტორებმა (Webb et al. 2014), რომლებმაც განახორციელეს საკვერცხის კიბოს 497 ნიმუშის ანალიზი, აღმოაჩინეს, რომ CD103+ TILs უპირატესად ლოკალიზებულია სიმსივნეების ეპითელიურ უბნებში. ამ აღმოჩენების მიუხედავად, ის მექანიზმები, რომლებიც განსაზღვრავს TILs-ის სიმსივნური ინფილტრაციის ინტენსივობასა და ლოკალიზაციას, ჯერჯერობით, უმეტესწილად, კვლავ ბუნდოვანია.

რეაქტიული T-უჯრედები და სიმსივნის სპეციფიკური ანტისხეულები შეიძლება გამოვლენილ იქნას პერიფერიულ სისხლში, საკვერცხის კიბოს ქსოვილებში და ასციტურ სითხეში (Schlienger et al. 2003; Musrap and Diamandis 2012; Zsiros et al. 2014; Santin et al. 2000). ამასთანავე, აღმოჩნდა, რომ რეაქტიული CD8+ T-უჯრედების არსებობის მიუხედავად, შეიძლება სიმსივნემ მაინც განიცადოს პროგრესირება: კიბოს უჯრედებს შეუძლია შექმნას იმუნოსუპრესიული მიკრო-გარემო მაინჰიბირებელი ციტოკინების გამოთავისუფლების, მაინჰიბირებელი მოლეკულების ექსპრესიის და ასევე, იმუნოსუპრესორული უჯრედების ჩართვით CD8+ T-უჯრედების სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობის შესაკავებლად („დაღმავალი რეგულაცია“) (Zou 2005).

Interferon- γ და interleukin-2, რომლებსაც T-უჯრედები გამოთავისუფლებს ანტიგენების გააქტიურებით (Gambotto, Cicinnati, and Robbins 2000), ვერ იდენტიფიცირდება იმ სიმსივნეების უმეტესობაში, რომელიც არ შეიცავს T-უჯრედების კუნძულებს, მაგრამ ადვილად ვლინდება იმ სიმსივნეებში, რომლებშიც

T-უჯრედები ვლინდება ჯგუფების სახით. არაერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ მიუხედავად სხვადასხვა მექანიზმებისა, რითაც სიმსივნეს „შეუძლია თავი დააღწიოს“ იმუნურ ზედამხედველობას (Woo et al. 2001; Loercher et al. 1999; Rabinowich et al. 1998; Nakashima, Sonoda, and Watanabe 1999), დადასტურებულია, რომ ზოგიერთ პაციენტში იმუნური მექანიზმები აქტიურად „უტევს“ საკვერცხის კიბოს (Santin et al. 2000; 2001; Negus et al. 1997; Hayashi et al. 1999; Wick et al. 2014; Abiko et al. 2015; Novellino, Castelli, and Parmiani 2005; Dadmarz et al. 1996).

CD8+ TILs-ის დიქტომიური კლასიფიკაცია, რომელიც მიუთითებდა CD8+ T-უჯრედების ჩართვას ან არჩართვას სიმსივნის სტრომაში, არ აღმოჩნდა ჰისტოტიპსპეციფიკური გადარჩენადობასთან ასოციაციის შესაფასებლად. ამასთანავე, დადასტურდა, რომ CD8+ TILs განსხვავებულად არის წარმოდგენილი საკვერცხის კარცინომების სხვადასხვა ჰისტოტიპში, კერძოდ, ის აღინიშნება საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის შემთხვევათა 83%-ში, მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის შემთხვევათა 73%-ში, ენდომეტრიოიდული კარცინომის შემთხვევათა 72%-ში, ხოლო ნათელუჯრედული და მუცინური კარცინომების შემთხვევათა 52% და 51%-ში, შესაბამისად. მოსაზღვრე ტიპის სიმსივნეების უმეტესობამ ასევე აჩვენა CD8+ TIL-ის არსებობა (სეროზულ სიმსივნეების 84%-ში, ხოლო მუცინურ სიმსივნეების 70%-ში) (Goode et al. 2017).

ამრიგად, ნაჩვენებია იქნა, რომ ციტოტოქსიკური CD8+ TILs მონაწილეობს საკვერცხის კიბოს იმუნურ კონტროლში; მაგრამ მწირია ინფორმაცია იმის შესახებ, თუ რა პროგნოზული ღირებულება შეიძლება ჰქონდეს მათ სიმსივნის სხვადასხვა ჰისტოტიპის შემთხვევაში.

გადარჩენადობის მულტიცენტრულ, ობსერვაციულ, პროსპექტულ კოჰორტულ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა საკვერცხის მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის (HGSO) მქონე 3196 პაციენტი, იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგად გამოვლინდა სიმსივნურ ქსოვილში CD8+ TILs-ის არსებობა. პაციენტები დაჯგუფდნენ მიკროსკოპის მაღალი გადიდების ველში (X40) CD8+ TILs-ების რაოდენობის საფუძველზე შემდეგ კატეგორიებად: „უარყოფითი“ (არცერთი), „დაბალი“ (1-2), „ზომიერი“ (3-19) და „მაღალი“ (>20). საშუალო გადარჩენადობა - 2.8

წელი - აღნიშნა პაციენტებში, რომელთაც არ ჰქონდათ CD8+ TILs; 3.0-, 3.8- და 5.1-წლიანი გადარჩენა აღნიშნა პაციენტებში, რომელთაც შესაბამისად ჰქონდათ CD8+ TILs-ის „დაბალი“, „ზომიერი“ და „მაღალი“ დონე. ამდენად, დადგინდა, რომ CD8+ TILs-ით ინფილტრაციის მაღალი ხარისხი ასოცირებული იყო გაზრდილ საერთო გადარჩენადობასთან; ქალებს, მხედველობის ველში 20 და მეტი CD8+ TILs-ის შემცველობით, სიკვდილობის რისკი უმცირდებოდათ 43%-ით, იმ ქალებთან შედარებით, რომელთაც არ აღნიშნებოდათ CD8+ TILs. შედეგები იდენტური იყო ნარჩენი სიმსივნეების შემთხვევებშიც. გადარჩენადობის მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა ასევე საკვერცხის ენდომეტრიოიდული და მუცინური კარცინომების შემთხვევებშიც. HGSOE-ის შემთხვევაში CD8+ TILs კარგი გამოსავლის მაჩვენებელი იყო, როგორც სტანდარტული მკურნალობის (ციტორედუქციის) შემდეგ ნარჩენი სიმსივნის, ასევე BRCA1 პათოგენური მუტაციის დროს. ამასთანავე, CD8+ TILs-მა არ წარმოადგინა პროგნოზული მარკერი BRCA2 მუტაციის მქონე პირებში. კვლევამ აჩვენა იმუნური ინფილტრაციის სპეციფიკურობა სიმსივნის ჰისტოტიპთან მიმართებაში, ასევე კავშირი CD8+ TILs-სა და HGSOE-ით დაავადებულთა გადარჩენადობას შორის (Goode et al. 2017). ENOC-ის შემთხვევაშიც CD8+ TILs-ის მაღალი შემცველობა ასოცირებული იყო გადარჩენადობის გახანგრძლივებასთან. აღსანიშნავია, რომ ENOC-ის შემთხვევები, რომლის დროსაც ჰისტოლოგიურ პრეპარატებზეც დიდი გადიდების ველში აღნიშნება CD8+ TILs-ის ზომიერი რაოდენობა (3-19), ხასიათდებოდა გადარჩენადობის მეტი დროით, ENOC-ის მქონე იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთაც არ აღნიშნებოდათ CD8+ TILs (Rambau et al. 2016).

TILs მაღალი დონე გამოვლინდა MOC-ის და LGSOE-ის შემთხვევაშიც, თუმცა ამ ჰისტოტიპის იშვიათობის გამო, ეს მონაცემები შემდგომ დაზუსტებას საჭიროებს, განსაკუთრებით LGSOE-ის შემთხვევაში.

CD8+ TILs-სა და გადარჩენადობის დროს შორის ურთიერთკავშირი არ გამოვლინდა საკვერცხის ნათელუჯრედული კარცინომისა და დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის შემთხვევაში. ამდენად, შესაძლებელია, რომ CD8+ TILs-ის პროგნოზული აქტუალურობა სეროზული

კარცინომების შემთხვევებში მხოლოდ HGSOc-ით შემოიფარგლოს (Goode et al. 2017).

საკვერცხის კიბოს ჰისტოტიპის შემდგომი კლასიფიკაცია იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით, შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც უმნიშვნელოვანესი ნაბიჯი საკვერცხის კიბოს კლასიფიკაციის გასაუმჯობესებლად (McMeekin et al. 2016).

„ნეო-ანტიგენების“ მაღალი მაჩვენებლის მქონე პაციენტებში იმუნური მექანიზმის ბლოკირების უფრო მაღალი მაჩვენებლები აღინიშნება (Rizvi et al. 2015; McGranahan et al. 2016), რაც მიუთითებს, რომ გაზრდილი „ნეო-ანტიგენები“ ზრდის ალბათობას იმისა, რომ T-ლიმფოციტებმა აღიქვას სიმსივნე, როგორც „უცხო“ და გამოიმუშავოს იმუნური პასუხი. ასევე გამოვლინდა, რომ HGSOc სიმსივნეებს BRCA1-ის მუტაციით აქვს უფრო მაღალი ნეო-ანტიგენური რიცხვი არამუტაციურ სიმსივნეებთან შედარებით (Strickland et al. 2016). კვლევამ გამოავლინა, რომ HGSOc-ით დაავადებულ პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ BRCA1 მუტაცია, CD8+ TILs-ის დონე უფრო მაღალი იყო, ვიდრე პაციენტებში BRCA2 მუტაციით, ან საერთოდ მუტაციის გარეშე. მიუხედავად იმისა, რომ ნეო-ანტიგენურმა დატვირთვამ შეიძლება ახსნას CD8+ TILs-ის მაღალი დონე BRCA1 მუტაციურ სიმსივნეებში და მათი კავშირი უკეთეს პროგნოზთან, იგი ვერ ხსნის BRCA2 მუტაციით გამოწვეული სიმსივნეების უკეთეს პროგნოზს (Bolton et al. 2012; Sun et al. 2014).

გამოთქმულია ვარაუდი სიმსივნის ვასკულარიზაციის თავისებურებებსა და TILs-ის აქტივობას შორის კორელაციის არსებობის თაობაზე. შესწავლილ იქნა პირველადი (POC) და მორეციდივე (ROC) HGSOc-ით დაავადებულ 222 წყვილში ანგიოგენეზთან დაკავშირებული ბიომარკერების (CD31, MVD და VEGF-A) იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესია (Matulonis et al. 2016). აღმოჩნდა, რომ CD31+ სისხლძარღვების მაღალი კონცენტრაცია ხელს უწყობს ეფექტორული TILs-ის პროცესში ჩართვას (Ruscito et al. 2018).

III. მასალა და მეთოდები

1. ლიტერატურის მიმოხილვის მეთოდოლოგია

საკვერცხის კიბოს მკურნალობის საუკეთესოდ მიჩნეული ალგორითმების განსაზღვრისათვის ჩვენს მიერ მოძიებულ იქნა Pub Med-ის ბაზაში 2005-დან 2019 წლის ჩათვლით ინდექსირებული სტატიები, რომელთა სათაურებშიც ფიგურირებდა სიტყვები (key words) „debulking surgery“, „Epithelial ovarian cancer“, „cytoreduction“, „grading system“, „tumor-infiltrating T-lymphocytes“. ამის შემდეგ, Web of Science-ის Clarivate Analytics-ის ბაზის გამოყენებით ვპოულობდით ამ სტატიათა ჟურნალების IF-ს (თუ ის ჰქონდა ჟურნალს). შემდგომ SJR (Scimago Journal & Country Rank) ბაზაში ვეძებდით ამავე ჟურნალების H ინდექსს და Q კატეგორიას (თუ ეს ჟურნალები ინდექსირებული იყო Scopus-ში). წინამდებარე მიმოხილვა ეფუძნება იმ ჟურნალებში გამოქვეყნებულ სტატიებს, რომელთაც Clarivate Analytics-ის ბაზაში აღენიშნება 1 და მეტი IF, ხოლო SJR ბაზაში აღენიშნება H ინდექსი არანაკლებ 50-სა და ამავე დროს, მიკუთვნებული აქვს Q1 ან Q2 კატეგორია. დამატებით ვიყენებდით იმ სტატიებსაც, რომელთა გაანალიზების მიზანშეწონილობაც განისაზღვრა ზემოაღნიშნული პრინციპით შერჩეული სტატიების დამუშავების შემდეგ. ამასთანავე, აუცილებელ პირობას წარმოადგენდა, რომ იმ ჟურნალებსაც, სადაც გამოქვეყნებული იყო ეს „დამატებითი“ სტატიები, უნდა ჰქონოდათ ჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთი მაინც: $IF \geq 1$ -ზე, H ინდექსი ≥ 50 -ზე და/ან Q1 ან Q2 კატეგორია.

აღმოჩნდა რომ ამ მოთხოვნებს პასუხობდა 84 ჟურნალში გამოქვეყნებული 237 სტატია.

2. კვლევაში მონაწილე კონტინგენტი

წარმოდგენილ კვლევაში მონაწილეობდა საკვერცხის კიბოთი დაავადებული 64 პაციენტი, რომელთაც 2016 წლის იანვრიდან 2019 წლის დეკემბრის ჩათვლით პერიოდში მკურნალობა უტარდებოდათ 3 კლინიკაში - “New Vision University Hospital“, “პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა“ და “კარაპს მედლაინი“. სამივე კლინიკაში საკვერცხის კიბოს მართვა ხდებოდა ევროპის ონკოგინეკოლოგთა საზოგადოების (ESGO) და კიბოს საყოველთაო ეროვნული ქსელის (NCCN)

გაიდლაინების შესაბამისად. პაციენტების შედარებით მცირე რაოდენობა უკავშირდება “debulking“ ქირურგიის ახლად დანერგვას საქართველოში.

აღსანიშნავია, რომ საკვერცხის კიბოს შორსწასულ შემთხვევებში მკურნალობა მეტწილად იწყებოდა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიით და შემდგომი ქირურგიული მკურნალობა უხშირესად მოიცავდა ტოტალურ ჰისტერექტომიას და ომენტექტომიას. 2016 წლიდან ჩვენს მიერ დაწყებულ იქნა საკვერცხის კიბოს ოქროს სტანდარტად აღიარებული მკურნალობა - ციტორედუქციული (“debulking”) ქირურგია შემდგომი პლატინა-ტაქსანზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიით. პაციენტების შეფასება ხდებოდა ანამნეზურ და კლინიკურ-ინსტრუმენტულ კვლევებზე დაყრდნობით, ასაკისა და თანმხლები დაავადებების გათვალისწინებით.

პაციენტების კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა

საკვერცხის კიბოს დიაგნოზი, ზრდასრული ასაკი, ჩატარებული მკურნალობა შემდეგი სქემით- ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, ან “debulking“ ქირურგია ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით (პირველადი ციტორედუქცია) ან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია შემდგომი “debulking“ ქირურგიით და ადიუვანტური ქიმიოთერაპიით (შუალედური ციტორედუქცია) ან მეორადი ციტორედუქცია რეციდიული სიმსივნეების შემთხვევაში.

პაციენტების კვლევიდან ამორთვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა

პაციენტის ასაკი 80 წლის ზემოთ, მკვეთრი ჰიპოალბუმინემია და ჰიპოპროტეინემია, ღვიძლის ფერმენტების მკვეთრი მატება, რადიოლოგიურად დადასტურებული შორეული მეტასტაზების არსებობა.

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტს ხელი ჰქონდა მოწერილი ინფორმირებული თანხმობის ფორმაზე, რომელიც დამტკიცებული იყო კლინიკის ეთიკური კომისიის მიერ 08.01.2016 წელს. (ინფორმირებული თანხმობის ფორმა თან ერთვის, დანართი N1).

პაციენტების განაწილება ასაკის, კლინიკური დიაგნოზის, ოპერაციის მასშტაბის, დაავადების სტადიისა და მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის, ასევე სიმსივნის ლოკალიზაციისა და ჰისტოტიპის მიხედვით წარმოდგენილია N1 ცხრილში .

ცხრილი N 1. პაციენტების განაწილება ასაკის, კლინიკური დიაგნოზის (პირველადი მრავლობითი სიმსივნე), ოპერაციის მასშტაბის, დაავადების სტადიისა და მიკროსკოპული ავთვისებიანობის, ასევე სიმსივნის ლოკალიზაციისა და ჰისტოტიპის მიხედვით.

N	პაციენტის ინიციალები	ასაკი	რეგიონი	ოპერაციის წელი *	კლინიკური დიაგნოზი	ჩატარებული მკურნალობა	მორფოლოგია	სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი (G)	pTNM
1	მ.ბ.	46	გორი	2016-2019	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია. ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია. 2019 წელი- თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G3	ypT3bN1M0
2	ხ. მ.	63	ბორჯომი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ენდომეტრიოიდული კარცინომა.	G3	pT3cN0M0
3	ჩ. ჭ.	31	თბილისი	2016-2019	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, აპენდექტომია, პერიტონექტომია. 2019 წელი-რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G2	pT3cN0M0
4	ა. ა.	70	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ლაპარატომია+ ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G3	ypT3cN1bM0

5	ჰ. ბ.	72	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ლაპარატომია+ ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G3	ypT3bN1bM0
6	ქ. მ.	57	კახეთი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარჯვენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ენდომეტრიოიდული კარცინომა.	G2	pT2aN1aM0
7	შ. ნ.	77	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr, საშვილოსნოს ტანის Cr.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.	1.)სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, Grade 2. 2.)სიმსივნის ლოკალიზაცია: საშილოსნოს ტანი,სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, Grade 1.	G2 G1	1) pT3NxM0 2) pT1aNxM0
8	ა. ვ.	60	თბილისი	2016-2017	საკვერცხის Cr	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია პერიტონექტომია, დიაფრაგმის რეზექცია, ღვიძლის ატიპური რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ღვიძლის ქსოვილში და რეციდიული სიმსივნის კონგლომერატში სეროზული კარცინომის მეტასტაზი. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G2	pT4aN0M1
9	ხ. ნ.	55	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.	1.)სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: მუცინური კარცინომა, Grade 2. 2.)სიმსივნის ლოკალიზაცია: მსხვილი ნაწლავი. სიმსივნის ტიპი: მუცინური კარცინომა, Grade 3	G2 G3	1) pT3cN0M0 2) pT4aN2bM0
10	ბ. ც.	62	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: სუსტად გამოხატული.	G3	ypT3cNxM0
11	თ. ი.	51	კახეთი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია,სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია, აპენდექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ნათელუჯრედული კარცინომა.	G3	pT3cN1bM0

12	ბ. მ.	50	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	1.)სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, G3. 2.)სიმსივნის ლოკალიზაცია: საშვილოსნოს ყელი, სიმსივნის ტიპი: ენდოცერვიკალური კარცინომა, G2	G3 G2	1) pT3bN1aM0 2) pT1bN1M0
13	ბ. თ.	55	მარნეული	2016-2017	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, დიდი ბადექონის რეზექცია. ადიუვანტური ქიმიოთერაპია. რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, სპლენექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: სუსტად გამოხატული.	G3	ypT3bN0M1
14	ბ. ნ.	52	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, აპენდექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ნათელუჯრედული კარცინომა.	G3	pT1c2NxM0
15	ბ. გ.	63	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ნათელუჯრედული კარცინომა.	G3	pT3cNxM0
16	პ. გ.	68	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, აპენდექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G3	ypT3cNxM0
17	პ. დ.	65	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ნათელუჯრედული კარცინომა.	G3	pT3cNxM0
18	პ. მ.	59	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარჯვენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ენდომეტრიოიდული კარცინომა.	G2	pT1c2NxM0
19	კ. კ.	56	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3bNxM0
20	პ. ი.	47	სამეგრელო	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: მუცინური კარცინომა.	G3	pT3cN1aM0

21	ს. ბ.	64	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, აპენდექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა. ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G3	ypT3aNxM0
22	ბ.ბ	50	თბილისი	2016	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია. ტოტალური თირეოიდექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარჯვენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: მალიგნური Struma Ovarii.	-	
23	ჯ. გ.	72	თბილისი	2017	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა. ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G3	ypT3B N1B M0
24	ს. ა	53	თბილისი	2017	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: მუცინური კარცინომა.	G3	pT3cN1M0
25	კ. ე.	65	თბილისი	2017	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, პარააორტული და თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია. პერიტონექტომია, სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3cN1aM0
26	ვ. ბ.	67	თბილისი	2017	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარცხენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: მკვეთრად გამოხატული.	G3	ypT1aN0M0
27	გ. კ.	64	თბილისი	2016-2018	საკვერცხის Cr	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G2	pT3cN1bM0
28	დ. თ.	60	სენაკი	2017	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია.	პირველადი პერიტონეალური სიმსივნე.	G2	pT3cN0M0
29	ე. ვ.	65	თბილისი	2017	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: low grade სეროზული კარცინომა.	G1	pT2aN0M0

30	ჟ. ნ.	73	თბილისი	2017	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, ქოლეცი სტექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: low grade სეროზული კარცინომა.	G1	pT3cN0M1
31	ბ. მ.	68	თიანთი	2017	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, აპენდექტომია, სიგმოიდური ნაწლავის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: მუცინური კარცინომა.	G3	pT3cN1bM0
32	მ. ც. მ.	70	თბილისი	2017	საკვერცხის Cr, საშვილოსნოს ყელის Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: 1) ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, Grade 3. 2) სიმსივნის ლოკალიზაცია: ცერვიკალური არხი. სიმსივნის ტიპი: მუცინური კარცინომა, Grade 2	G3 G2	1) pT3cN0M0 2) pT1a2NxM0
33	ბ. ტ.	57	თბილისი	2017-2019	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია. 2019 წელი-საზარდულის ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3cN1aM1
34	კ. ქ.	47	თბილისი	2017	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია. მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, ღვიძლის ატიპიური რეზექცია, დიაფრაგმის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: მუცინური კარცინომა.	G3	pT3bN1bM1
35	კ. ხ.	48	თბილისი	2018	საკვერცხის Cr, საშვილოსნოს ყელის Cr	ლაპარატომია+ ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი ნაწლავისა და შარდსაწვეთის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: 1) ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: მუცინური კარცინომა; G 2. 2) საშვილოსნოს ყელი-ენდოცერვიკალური ტიპის მუცინური კარცინომა; G 1 ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G2 G1	1) ypT3c N1bM0 2) ypT2b Nx M0

36	ა. ს.	47	აფხაზეთი	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3CN0M0
37	თ. მ.	42	ახალციხე	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, სიგმოიდური ნაწლავის რეზექცია, სპლენექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3c N0 M1
38	ბ. დ.	55	თბილისი	2018	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ადნექსექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა. ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამობატული.	G3	ypT1a N0 M0
39	ვ. თ.	44	გორი	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, აპენდექტომია, სპლენექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარჯვენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ენდომეტრიოიდული კარცინომა.	G2	pT3c N1a M1b
40	ქ. დ.	64	თბილისი	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.	პირველადი პერიტონეალური სიმსივნე, სეროზული კარცინომა.	G3	pT3B N0 M0
41	ნ. ნ.	39	თბილისი	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს, პარაორტული, საზარდულის ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, სპლენექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ენდომეტრიოიდული კარცინომა.	G3	pT3CN1bM1
42	ა. ბ.	61	თბილისი	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია, პანკრეასის კუდის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარცხენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ნათელუჯრედოვანი კარცინომა.	G3	pT3CN0M1
43	ვ. დ.	60	თიანეთი	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია, სიგმოსტომა, აპენდექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3 N1aM0

44	ა. ი.	46	ქვემო ქართლი	2018-2019	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია. 2019 წელი - რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა დასწვრივი კოლინჯის და ბრმა ნაწლავის მიდამოდან.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ენდომეტრიოიდული კარცინომა .	G3	pT3bN0M1
45	ქ. მ.	64	სენაკი	2018	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, სპლენექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა . ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი სუსტად გამოხატული.	G3	ypT3N1bM1b
46	ბ. ნ	22	თბილისი	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარცხენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: low grade სეროზული კარცინომა.	G1	pT1aNxM0
47	მ. ი.	68	თბილისი	2018	საკვერცხის Cr	დიაგნოსტიკური ბიოფსია+ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია.	სეროზული კარცინომა	G3	pT3N1bM1
48	ბ. დ.	65	თბილისი	2018	საკვერცხის Cr	დიაგნოსტიკური ბიოფსია+ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია.	სეროზული კარცინომა	G3	pT3N1bM1
49	ტ. ა.	66	ცხინვალი	2018-2019	საკვერცხის Cr, მარცხენა ს/ჯ Cr, სხივური და ქიმიოთერაპიის შემდგომ მართვით	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია. 2019 წელი - რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, სპლენექტომია, აპენდექტომია.	1) სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, G3. ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული. 2) სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარცხენა სარძევე ჯირკვალი. სიმსივნის ტიპი: სადინროვანი კარცინომა, G2.	G3, G2	1) ypT3cN1aM0 2) pT2a1N0M0

50	კ. ტ.	59	თბილისი	2016-2018	საკვერცხის Cr	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, თემოს მარცხენა ლიმფური კვანძების დისექცია, მარცხენა შარდსაწვეთს რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარცხენა საკვერცე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3aN1M1
51	კ. მ.	40	რუსთავი	2018	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ნათელუჯრედოვანი კარცინომა . ქიმიოთერაპიის შემდგომი პათომორფოზი: სუსტად გამოხატული.	G3	ypT3cN1bM1
52	კ. ნ.	68	ქუთაისი	2018	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, სპლენექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა .	G3	pT3cN1aM1
53	კ. დ.	65	თბილისი	2016-2018	საკვერცხის Cr	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, ცისტექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა .	G2	pT4aN1aM1
54	დ. ა.	63	თბილისი	2019	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია. ტოტალური ჰისტერექტომია , ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, მარჯვენამხრივი ჰემიკოლექტომია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია, სპლენექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G3	ypT3cN1bM1
55	ნ. ნ.	76	თბილისი	2019	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია. ტოტალური ჰისტერექტომია , ომენტექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: სრულად გამოხატული.	G2	ypT2cNxM0

56	ბ. ნ.	70	თბილისი	2019	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტიკომია, სპლენექტიკომია, ურეთეროლითოტიკომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3cN0M1
57	შ. ე.	78	თბილისი	2019	საკვერცხი ს Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT2bNxM0
58	მ. მ.	50	ჭიათურა	2019	საკვერცხის Cr, საშვილოსნოს ტანის Cr.	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, პერიტონექტიკომია.	1) სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: ენდომეტრიოიდული კარცინომა, G 2. 2) სიმსივნის ლოკალიზაცია: საშვილოსნოს ტანი. სიმსივნის ტიპი: ენდომეტრიოიდული კარცინომა, G1	G2 G1	1) pT3cNxM0 2) pT1aNxM0
59	თ. ბ.	60	საჩხერე	2019	საკვერცხის Cr	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, პერიტონექტიკომია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა. ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი: ზომიერად გამოხატული.	G3	ypT3cNxM0
60	ბ. მ.	70	თბილისი	2019	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტიკომია, სიგმოიდური ნაწლავის რეზექცია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3cN1aM1
61	ბ. ე.	66	თბილისი	2019	საკვერცხის Cr, საშვილოსნოს ტანის Cr.	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტიკომია, აპენდექტიკომია.	1) სიმსივნის ლოკალიზაცია: პერიტონეუმის პირველადი სეროზული კარცინომა, G 3 2) სიმსივნის ლოკალიზაცია: საშვილოსნოს ტანი სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, G3.	G3 G3	1) pT3cN0M0 2) pT1aN0M0
62	შ. ი.	57	რუსთავი	2019	საკვერცხის Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია, პერიტონექტიკომია, აპენდექტიკომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა.	G3	pT3cNx M0
63	მ. ე.	59	კახეთი	2019	საკვერცხი ს Cr	ტოტალური ჰისტერეტიკომია, ომენტეტიკომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარჯვენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: low grade სერო-მუცინური კარცინომა	G1	pT1aNxM0

64	დ. ც	24	თბილისი	2019	საკვერცხი ს Cr	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია.	სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარჯვენა საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: low grade სეროზული კარცინომა	G1	pT1aNxM0
----	---------	----	---------	------	-------------------	---	--	----	----------

* ორი რიცხვიდან პირველი აღნიშნავს პირველი ოპერაციის, ხოლო მეორე - განმეორებითი ოპერაციის წელს.

3. მორფოლოგიური კვლევის მეთოდები

საკვერცხის კიბოს გამო ჩატარებული 64 ოპერაციის შედეგად მიღებული მასალის გამოკვლევა ხდებოდა მიმოხილვითი ჰისტოლოგიური (ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილ პრეპარატებზე) და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდებით.

სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების შესწავლა ხორციელდებოდა იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით. გამოყენებული იყო „novocastra” ანტისხეულები: CD2, CD3, CD4, CD8.

ანტიგენ-ანტისხეულის კავშირის ვიზუალიზაციისათვის გამოყენებულია პოლიმერული მეთოდი. კერძოდ, Leica Biosystems-ის Novolink Polymer Detection სისტემა.

პეროქსიდაზას აღმოჩენა ხდებოდა სუბსტრატ-ქრომოგენით (DAB+). ბირთვების დაღებვა ხდებოდა ჰემატოქსილინით.

CD2 წარმოადგენს ადრეული T-უჯრედების მარკერს და ის მონიშნავს ყველა ბლასტურ T უჯრედს, რომლებიც შემდგომ განიცდის დიფერენცირებას T-უჯრედების „მომწიფებულ“ ფორმებად. CD3 – არის იმუნოგლობულინის ქვეკლასიდან (11q23) ის მონიშნავს პან-T-უჯრედებს; CD4 მარკერით მონიშნება ჰელფერი T-უჯრედები, (12p13.31). CD8-არის იმუნოგლობულინის ქვეკლასიდან (2p12). ის მონიშნავს ციტოტოქსიურ T-უჯრედებს (სუპრესორებს), რომელთაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ანტისიმსივნური იმუნური პასუხის განვითარებაში.

საკვლევ მასალას წარმოადგენდა 10% ბუფარულ ფორმალინში 6-12 საათის განმავლობაში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული სიმსივნური ქსოვილი. ფიქსაციის აღნიშნული დრო იდეალურია, რათა ქსოვილში შენარჩუნდეს ანტიგენი და არ მოხდეს ცრუ უარყოფითი შედეგების მიღება. პარაფინის ბლოკები იჭრებოდა 2-3 მკმ სისქის ანათლებად და თავსდებოდა ადჰეზიურ მინებზე იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის ჩასატარებლად. IHC ანალიზი უნიკალურია,

რადგან ჰისტოარქიტექტონიკის შენარჩუნების პირობებში ხდება TILs შეფასება. (აღსანიშნავია, რომ ქსოვილის მიკროარეების მეთოდის [tissue microarrays (TMAs)] გამოყენება არ არის რეკომენდირებული, რადგან ამ დროს სრულად ვერ ხდება T-ლიმფოციტების ზუსტი შეფასება) (Silverberg 2000).

ჩვენს მიერ TILs შეფასება ხდებოდა იმავე მეთოდით, რომელიც მოწოდებულ იქნა ძუძუს კიბოსათვის. ლიმფოციტები ითვლებოდა პროცენტულად. ცალკე ფასდებოდა უშუალოდ სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტები (TILs). TILs შეფასება ხორციელდებოდა 400 X გადიდებაზე (ოკ-10, X ობ- 40), სინათლის მიკროსკოპით - Leica DM 750. მიღებული შედეგების შეჯერება ხდებოდა ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილ ჰისტოლოგიურ პრეპარატებთან.

CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ ლიმფოციტების პროცენტული გამოთვლა ხდებოდა ImageJ პროგრამით. თითოეული პრეპარატიდან ირჩეოდა ოთხი განსხვავებული უბანი, რომელსაც პროგრამა ამუშავებდა კომპიუტერულად. მიღებული შედეგების გაანალიზება ხდებოდა ორი მორფოლოგის მიერ დამოუკიდებლად. განსხვავებული ინტერპრეტაციის შემთხვევაში ხდებოდა ერთობლივი განხილვა - კონსენსუსის მიღწევამდე.

სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების ინტენსიური ექსპრესიის შეფასება ხდებოდა საკვერცხის სიმსივნის როგორც პარენქიმაში, ისე სტრომაში.

4. სტატისტიკური ანალიზის მეთოდები

საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტების გადარჩენადობა შესწავლილ იქნა კაპლან-მეიერის მრუდების გამოყენებით და კოქსის რისკის ფარდობის (Hazard Ratio - HR) გამოთვლებით. რაოდენობრივი პარამეტრები წარმოდგენილია შემდეგი სახით - საშუალო±სტანდარტული გადახრა;

ჯგუფებს შორის ასეთი მონაცემების შედარებითი ანალიზი ჩატარდა სტიუდენტის t-ტესტის საშუალებით; თვისობრივი პარამეტრები სტატისტიკურად გაანალიზდა χ^2 -ტესტის გამოყენებით. კორელაციური კავშირები შესწავლილ იქნა პირსონის კოეფიციენტის (r) გამოყენებით.

ქირურგიულ ჩარევაზე ზეგავლენის მქონე ფაქტორების მრავლობითი რეგრესიული ანალიზი ჩატარდა ლოგარითმული რეგრესიის მეთოდით. ამ მეთოდით, ბიჯობრივად, პირველი გამოირიცხებოდა ყველაზე არასარწმუნო ფაქტორი, ხოლო ბოლოს, როდესაც ფაქტორთა ერთობლიობაში ყველა ფაქტორი ავლენდა სარწმუნო კორელაციას, მეთოდი ამთავრებდა ანალიზს.

შედეგების სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა სტატისტიკური კვლევის პროგრამით IBM SPSS Statistics V22.0. განსხვავების სარწმუნოების კრიტერიუმად (ნულოვანი ჰიპოთეზის უარსაყოფად) გამოყენებულ იქნა $p < 0.05$.

საკვლევი კონტინგენტის დახასიათება ოპერაციის გამოსავლის ინდიკატორების მიხედვით მოყვანილია ცხრილში N2.

ცხრილი N2. საკვლევი კონტინგენტის დახასიათება ოპერაციის გამოსავლის ინდიკატორების მიხედვით.

n=	64	
ასაკი	59,14 ± 9,60	
	n=	%
ჩატარებული მკურნალობა:		
ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპია / ოპერაცია	19	29,7%
ოპერაცია / ადიუვანტური ქიმიოთერაპია	45	70,3%
მორფოლოგიური ტიპი:		
High-grade სეროზული კარცინომა- HGSOC	40	60,9%
Low-grade სეროზული კარცინომა- LGSOC	5	7,8%
მუცინური კარცინომა - MOC	6	9,4%
ენდომეტრიოიდული კარცინომა - ENOC	6	10,9%
ნათელუჯრედოვანი კარცინომა - CCOC	6	9,4%
სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი:		
G1	5	9,4%
G2	13	20,3%
G3	45	70,3%
სტადირება:		
1	7	12,5%
2	4	7,8%
3	50	76,6%
4	2	3,1%
ლეტალური გამოსავალი 3 წლის განმავლობაში:		
გარდაცვლილი	13	20,3%
ცოცხალი	51	79,7%
ლიმფოციტების ინფილტრაცია:		
დაბალი	24	39,1%
მაღალი	40	60,9%

მეტასტაზები, ინვაზია მიმდებარე ორგანოებში:		
მეტასტაზები	20	31,3%
ინვაზია მიმდებარე ორგანოებში	19	29,7%
მეტასტაზებისა და ინვაზიის გარეშე	25	39,1%
რეციდივის გამო ჩატარებული ოპერაციები:		
კი	10	15,6%

IV. კვლევის შედეგები და განსჯა

1. კლინიკური მასალის ანალიზი

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტთა ასაკი იცვლებოდა 22 წლიდან - 77 წლამდე (საშუალო ასაკი შეადგენდა 58,28 წელს).

აღნიშნული 64 პაციენტიდან 7-ს დაესვა პირველადი მრავლობითი სიმსივნის დიაგნოზი. აქედან 3 პაციენტს - საშვილოსნოს ტანის (სეროზული კარცინომა Gr-2, სეროზული კარცინომა Gr-3, ენდომეტრიოიდული კარცინომა Gr-1), 2 პაციენტს საშვილოსნოს ყელის (ენდოცერვიკალური ტიპის მუცინური კარცინომა Gr-2, ენდოცერვიკალური ტიპის მუცინური კარცინომა Gr-1), 1 პაციენტს - სარძევე ჯირკვლის სადინროვანი კარცინომა Gr-2 , 1 პაციენტს - მსხვილი ნაწლავის მუცინური კარცინომა Gr-3. კიდევ 1-პაციენტს დაესვა უიშვიათესი დიაგნოზი - malignant Struma Ovarii (papillary thyroid carcinoma in Struma Ovarii).

64 პაციენტიდან 41-ს მკურნალობის პირველ ეტაპზე ჩაუტარდა ოპერაცია შემდგომი ადიუვანტური პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიით, 19-ს ჩაუტარდა ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპია (ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი სუსტად იყო გამოხატული 6, ზომიერად - 11 , სრულად კი - 2 შემთხვევაში); 64-დან 10 პაციენტს ჩაუტარდა მეორადი ციტორედუქცია (1 პაციენტს 4 წლის შემდეგ, 1-ს 3 წლის შემდეგ, 4-ს 2 წლის შემდეგ და 4-ს 1 წლის შემდეგ). ხოლო პაციენტს მალიგნური Struma Ovarii -ის დიაგნოზით ჩაუტარდა ტოტალური ჰისტერექტომია, ორმხრივი ადნექსექტომია, ომენტექტომია, ტოტალური თირეოიდექტომია, შემდგომი რადიოაქტიური იოდით მკურნალობით.

ოპერაციები კეთდებოდა მაქსიმალური რადიკალობით. 38 პაციენტს ტოტალურ ჰისტერექტომიასთან და ომენტექტომიასთან ერთად ჩაუტარდა პერიტონექტომია,

39-ს - თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, 2-ს - თემოს და 1-ს - პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია. 6 პაციენტს ჩაუტარდა აპენდექტომია, 1-ს - სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია+აპენდექტომია, 2-ს- სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია, 4-ს - მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, 1-ს - წვრილი ნაწლავის რეზექცია + შარდსაწვეთის რეზექცია, 1-ს წვრილი ნაწლავის რეზექცია, 1-ს - წვრილი ნაწლავის რეზექცია + მსხვილი ნაწლავის რეზექცია + სპლენექტომია, 1-ს - წვრილი ნაწლავის რეზექცია, 1-ს - წვრილი ნაწლავის რეზექცია + მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, 1-ს წვრილი ნაწლავის რეზექცია + მსხვილი ნაწლავის რეზექცია + ცისტექტომია, 1-ს - მარჯვენამხრივი ჰემიკოლექტომია + წვრილი ნაწლავის რეზექცია + სპლენექტომია, 1-ს - სპლენექტომია + ურეთეროლითოტომია, 1-ს - ღვიძლის ატიპიური რეზექცია + დიაფრაგმის რეზექცია, 2-ს - სპლენექტომია, 1-ს - მსხვილი ნაწლავის რეზექცია + ქოლეცისტექტომია, 1-ს - მსხვილი ნაწლავის რეზექცია + აპენდექტომია, 1-ს - მსხვილი ნაწლავის რეზექცია + სპლენექტომია, 1-ს - მსხვილი ნაწლავის რეზექცია + ღვიძლის ატიპიური რეზექცია + დიაფრაგმის რეზექცია, 2-ს - აპენდექტომია + სპლენექტომია, 1-ს - სპლენექტომია + საზარდულის ლიმფოდისექცია, 1-ს -სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია +პანკრეასის კუდის რეზექცია, 1-ს სწორი ნაწლავის წინა რეზექცია, სიგმოსტომია + აპენდექტომია, 1-ს - შარდსაწვეთის რეზექცია.

64 პაციენტიდან 3-ს ჰქონდა პირველადი პერიტონეალური სიმსივნე, 42 პაციენტს ჰქონდა სეროზული კარცინომა, აქედან 30 იყო დაბალდიფერენცირებული ფორმის, 7 - საშუალო დიფერენცირების, ხოლო 5-მაღალი დიფერენცირების. 4 პაციენტს ჰქონდა ენდომეტრიოიდული კარცინომა G2, 2 პაციენტს ენდომეტრიოიდული კარცინომა G3, 6 პაციენტს ნათელუჯრედული კარცინომა G3, 2 პაციენტს - მუცინური კარცინომა G2, 4 პაციენტს - მუცინური კარცინომა G 3. შესაბამისად, კვლევაში ჩართული იქნა 5 პაციენტი მაღალდიფერენცირებული საკვერცხის სეროზული კარცინომით, 13 - საშუალოდ დიფერენცირებული სიმსივნეებით, 42 - დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეებით და 1-პაციენტი მალიგნური Struma Ovarii -ის (papillary thyroid carcinoma in Struma Ovarii) დიაგნოზით.

სიმსივნის ლოკალიზაციის მიხედვით 64 პაციენტიდან 3-ს დაესვა პირველადი პერიტონეალური სიმსივნის დიაგნოზი. 8 შემთხვევაში სიმსივნე მოიცავდა ერთ

საკვერცხეს, ხოლო 53 შემთხვევაში - ორივე საკვერცხეს. 7 შემთხვევაში გამოვლინდა I სტადია, 4 შემთხვევაში - II, 2 შემთხვევაში - IV, ხოლო დანარჩენ 50 შემთხვევაში აღინიშნა დაავადების III სტადია.

2020 წლის მონაცემით 64-დან გარდაცვლილია სულ 13 პაციენტი. აქედან:

10 პაციენტი ოპერაციიდან 2-დან - 3 წლამდე პერიოდში გარდაიცვალა (მათ შორის 7-ს ჩატარებული ჰქონდა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია):

1. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3, pT3cN0M0. ოპერაცია-ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია.

2. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3, ypT3bN1bM0. ოპერაცია/მკურნალობა - ლაპარატომია+ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.

3. სიმსივნის ლოკალიზაცია: რეციდიული სიმსივნის კონგლომერატში და ღვიძლის ქსოვილში სეროზული კარცინომის მეტასტაზი. სიმსივნის ტიპი: სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G2, pT4aN0M1. ოპერაცია - რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, დიაფრაგმის რეზექცია, ღვიძლის ატიპიური რეზექცია.

4. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3. ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი სუსტად გამოხატული. ypT3cNxM0, ოპერაცია/მკურნალობა - ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.

5. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3. მეორე სიმსივნის ლოკალიზაცია: საშვილოსნოს ყელი. სიმსივნის ტიპი - ენდოცერვიკალური მუცინური კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G2, pT3bN1aM0.

ოპერაცია - ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია.

6. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3. ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი სუსტად გამოხატული. ypT3bN0M0. ოპერაცია/მკურნალობა - ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, დიდი ბადექონის რეზექცია, ადიუვანტური ქიმიოთერაპია, რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია, სპლენექტომია.

7. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3, ypT3bN1bM0. ოპერაცია/მკურნალობა-ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.

8. სიმსივნის ლოკალიზაცია: მარცხენა საკვერცხე, სიმსივნის ტიპი - სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3. ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი მკვეთრად გამოხატული, ypT1aN0M0. ოპერაცია/მკურნალობა - ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტიმია, პარაორტული და თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.

9. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - სეროზული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3, pT3cN1bM0. ოპერაცია - ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, პარაორტული და თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, აპენდექტომია, სიგმოიდური ნაწლავის რეზექცია.

10. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - მუცინური კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G2, ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი ზომიერად გამოხატული, ypT3cN1bM0. მეორე სიმსივნის ლოკალიზაცია: საშვილოსნოს ყელი, ენდოცერვიკალური ტიპის მუცინური კარცინომა-G1, ypT2bN0M0. ოპერაცია/მკურნალობა -დიაგნოსტიკური ბიოფსია, ნეoadიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია,

თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი ნაწლავის და შარდსაწვეთის რეზექცია.

2 პაციენტი გარდაიცვალა 1 წლამდე პერიოდში, დაავადების პროგრესირების გამო:

1. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - მუცინური კარცინომა G2, pT3cN1aM0. მეორე სიმსივნის ლოკალიზაცია: მსხვილი ნაწლავი. სიმსივნის ტიპი - მუცინური კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3, pT4aN2bM0. ოპერაცია/მკურნალობა - ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.

2. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - სეროზული კარცინომა. სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3, pT3cN1aM0. ოპერაცია - ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, თემოსა და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, სპლენექტომია.

1 პაციენტი გარდაიცვალა პოსტოპერაციულ პერიოდში თრომბოემბოლიით. სიმსივნის ლოკალიზაცია: ორივე საკვერცხე. სიმსივნის ტიპი - ენდომეტრიოიდული კარცინომა, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი-G3, pT3cN1bM0. ოპერაცია - ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, თემოს, პარაორტული და საზარდულის ლიმფური კვანძების დისექცია, სპლენექტომია.

2020 წლის მონაცემით 42 პაციენტი ცოცხალია; 9 პაციენტის შესახებ ინფორმაცია არ არსებობს.

წარმოდგენილი კლინიკური მასალის შედარება ლიტერატურულ მონაცემებთან მიუთითებს, რომ ჩვენს მიერ - “New Vision University Hospital”-ში, “პირველ საუნივერსიტეტო კლინიკა”-სა და კლინიკა “კარაპს მედლაინ”-ში ჩატარებული მკურნალობა, როგორც მეთოდური, ისე შედეგების თვალსაზრისით პრაქტიკულად იდენტურია იმ მონაცემებისა, რომელსაც აქვეყნებენ მსოფლიოს წამყვანი კლინიკები.

ლიტერატურის მონაცემების თანახმად, გინეკოლოგიურ ნეოპლაზიებს შორის საკვერცხის კიბო ცუდი პროგნოზითა და სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებლით ხასიათდება. სკრინინგ მეთოდების არ არსებობა და დაავადების დუნე

მიმდინარეობა ხშირად ხდება პაციენტის მომართვის დაგვიანების მიზეზი, რაც ზრდის სიკვდილობის მაჩვენებელს (Seagle et al. 2017; Singh, Guetzko, and Resnick 2016). დიაგნოზი პაციენტთა 70-დან-80%-მდე დაავადების გავრცელებულ სტადიაზე ისმება. დაავადების რეკურენსი 75%-ია, ხოლო ხუთწლიანი დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი მხოლოდ 35%-ს აღწევს (Armstrong et al. 2006; Rutten et al. 2015; Suidan et al. 2014).

ჩვენი კვლევის მონაცემებით მიღებული შედეგები პრაქტიკულად იდენტურია მსოფლიოში არსებული მონაცემებისა. კვლევაში მონაწილე 64 პაციენტიდან 81%-ში აღინიშნებოდა დაავადების III - IV სტადია . ამასთანავე, რეკურენსი აღინიშნა მხოლოდ 10 შემთხვევაში, რის გამოც ჩატარებულ იქნა მეორადი ციტორედუქცია (1 პაციენტს 4 წლის შემდეგ, 1-ს - 3 წლის შემდეგ, 4-ს - 2 წლის შემდეგ და 4-ს - 1 წლის შემდეგ). ამდენად, დაავადებისგან თავისუფალი 3-წლიანი პერიოდი აღინიშნა 2 შემთხვევაში, რაც შეადგენს 25.3 %-ს.

საკვერცხის კიბოს დიაგნოსტიკა ოპერაციამდე ეფუძნება კლინიკურ-ლაბორატორიულ მონაცემებს, ხოლო საბოლოო დიაგნოსტიკა და სტადიის განსაზღვრა ხდება ოპერაციული მასალის ჰისტოლოგიურ მონაცემებზე დაყრდნობით (Prat and FIGO Committee on Gynecologic Oncology 2015; Javadi et al. 2016).

არსებობს საკვერცხის კიბოს ხუთი მთავარი ჰისტოლოგიური ტიპი: მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა (გვხვდება 70%-ში), ენდომეტრიოიდული (10%), ნათელუჯრედოვანი (10%), მუცინოზური (3%) და დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა(<5%). ასევე, ამ ჯგუფს განეკუთვნება გარდამავალუჯრედული ფორმები, სტრომული, გერმინოგენული და ყვითრის პარკიდან განვითარებული სიმსივნეები. თითოეული განსხვავდება ეპიდემიოლოგიით, გენეტიკური რისკ-ფაქტორებით, კიბოსწინარე დაავადებებით, გავრცელების თავისებურებით, დამახასიათებელი მოლეკულური ცვლილებებით ონკოგენეზის პროცესში, მგრძნობელობით ქიმიოთერაპიის მიმართ და პროგნოზით (Coburn et al. 2017; Ziebarth, Landen, and Alvarez 2012; Gilks and Prat 2009; Galic, Coleman, and Herzog 2013).

განხილული 64 შემთხვევიდან 42 წარმოადგენდა სეროზულ კარცინომას, 6 - ენდომეტრიოიდულ კარცინომას, 6 - ნათელუჯრედულ კარცინომას, 6 - მუცინურ კარცინომას. 3-პაციენტთან დაისვა პირველადი პერიტონეალური სიმსივნის, ხოლო 1-პაციენტთან მალიგნური Struma Ovarii-ის დიაგნოზი. აღნიშნული მონაცემები წარმოდგენილია N3 ცხრილის სახით, სადაც სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპთან ერთად ნაჩვენებია მათი მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხიც.

ცხრილი N3. სიმსივნეების ჰისტოლოგიური ტიპები და მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი.

სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპი	მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი	პაციენტების რაოდენობა
სეროზული კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	30
სეროზული კარცინომა	მაღალდიფერენცირებული	5
სეროზული კარცინომა	ზომიერად დიფერენცირებული	7
ენდომეტრიოიდული კარცინომა	ზომიერად დიფერენცირებული	4
ენდომეტრიოიდული კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	2
პირველადი პერიტონეალური სეროზული კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	3
მუცინური კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	4
მუცინური კარცინომა	ზომიერად დიფერენცირებული	2
ნათელუჯრედული კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	6
მალიგნური Struma Ovarii	-	1

ჩვენს მასალაზე საკვერცხის კიბოს და საკვერცხის „სხვა“ არაეპითელიური სიმსივნის შეფარდება შეადგენს (98% vs 2%). ამასთანავე, ისევე, როგორც მთელს მსოფლიოში, ჩვენთანაც სიმსივნეების სხვა ჰისტოტიპებს სჭარბობს სეროზული კარცინომები: მათი რაოდენობა შეადგენს 66%-ს.

ლიტერატურული მონაცემებით დაავადების დიაგნოსტიკის მომენტისათვის ავადმყოფთა საშუალო ასაკი შეადგენს 63 წელს (Romanidis et al. 2014; Armstrong et al. 2006). ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტთა ასაკი იცვლება 22 წლიდან - 77 წლამდე (საშუალო ასაკი შეადგენდა 58,28 წელს).

ყოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მიუხედავად გამოკვლეულ პაციენტთა მცირე რაოდენობისა, ჩვენი მასალა მრავალი

პარამეტრით შეესაბამება საერთაშორისო მონაცემებს და ამდენად, რელევანტურია განსჯისათვის.

დღესდღეობით პირველადი ციტორედუქცია - „debulking“ ქირურგია - შემდგომი პლატინა-ტაქსანზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიით საკვერცხის გავრცელებული კიბოს მკურნალობის საუკეთესო სტანდარტად არის მიჩნეული (Gadducci et al. 2017; Petrillo et al. 2013).

„Debulking“ ქირურგიის არსია მაკროსკოპული სიმსივნის სრული ლიკვიდაცია, რაც ხშირად მოიცავს მუცლის ღრუს რამოდენიმე ორგანოზე ჩარევას (Romanidis et al. 2014; Zapardiel and Morrow 2011; Peiretti et al. 2012; Zapardiel et al. 2012; Bartl et al. 2018). იმის გამო, რომ საკვერცხის კიბო მეტასტაზებს იძლევა მცირე მენჯის ღრუსა და მუცლის ღრუს ლიმფურ კვანძებში, ციტორედუქციული ოპერაციები ხშირად მოიცავს თემოს და პარააორტულ ლიმფადენეექტომიას (Anna Fagotti et al. 2012; Eoh et al. 2017).

აღსანიშნავია, რომ „debulking“ ქირურგია ასევე აუმჯობესებს როგორც სუსტად ვასკულარიზებული სიმსივნეების (ასეთ სიმსივნეებში ქიმიოთერაპიული აგენტების შეღწევადობა ნაკლებია), ასევე, ქიმიორეზისტენტული სიმსივნეების (რომლებიც ასევე სუსტად ექვემდებარება ქიმიოთერაპიულ მკურნალობას) მკურნალობის შედეგებს (Narasimhulu, Khoury-Collado, and Chi 2015). ამასთანავე, მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ „debulking“ ქირურგიასთან ასოცირებული გართულებები არ ზრდის სიკვდილიანობას (Narasimhulu, Khoury-Collado, and Chi 2015; Chiva et al. 2016).

ჩვენი კვლევის 64 პაციენტიდან 41 - ს ჩაუტარდა პირველადი ოპერაციული მკურნალობა შემდგომი ადიუვანტური, პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიით, ოპერაციები კეთდებოდა მაქსიმალური რადიკალურობით. ოპერაციების მასშტაბები წარმოდგენილია N 4 ცხრილში:

ცხრილი N4. ჩატარებული პირველადი ოპერაციები.

N	საბაზისო ჩარევა	რადიკალიზმის მასშტაბის მაჩვენებელი	
		ლიმფოდისექციები	ჩარევები სხვა ორგანოებზე
1.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია	-
2.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	აპენდექტომია, პერიტონექტომია.

წარმოდგენილი ცხრილის ანალიზი ადასტურებს, რომ ჩვენს მიერ ჩატარებული ოპერაციების მასშტაბი არ ჩამოუვარდება მსოფლიოს წამყვან კლინიკებში ჩატარებული ანალოგიური ოპერაციების მასშტაბებს.

პირველადი ციტორედუქცია ვერ ტარდება პაციენტთა დაახლოებით 30%-ში. ამ ჯგუფს შეადგენენ ქალები, რომლებშიც თავიდანვე გამოირიცხა ქირურგიული ჩარევა, ან რომელთა სიმსივნის ზომაც მეტია 1 სმ-ზე. ასეთ შემთხვევებში, პაციენტებს არარეზექტაბელური სიმსივნით უტარდებათ ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია (Heitz et al. 2016), რაც მიზნად ისახავს მდგომარეობის გაუმჯობესებას და სიმსივნის მაქსიმალურად გადაყვანას რეზექტაბელურ ფორმაში (Gadducci et al. 2017; Bogani et al. 2017; Bian et al. 2016; Oza et al. 2015; Hou et al. 2007).

ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიით მკურნალობის მაჩვენებელმა საგრძნობლად იმატა ბოლო ათწლეულში, განსაკუთრებით IV სტადიის საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებში (Leiserowitz et al. 2017).

ჩვენს კვლევაში მონაწილე 64 პაციენტიდან 19-ს ჩაუტარდა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, მათგან 11 შემთხვევაში ზომიერად, 6 შემთხვევაში - სუსტად, 2 -ში კი სრულად იყო გამოხატული ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი. 19-დან 17 პაციენტს ჩაუტარდა შემდგომი შუალედური “debulking” ქირურგია. ოპერაციების მასშტაბები წარმოდგენილია N 5 ცხრილში:

ცხრილი N5. შუალედური ციტორედუქციული ოპერაციები.

N	საბაზისო ჩარევა	რადიკალიზმის მასშტაბის მაჩვენებელი	
		ლიმფოდისექციები	ჩარევები სხვა ორგანოებზე
1	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	-
2	ლაპარატომია + ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.
3.	ლაპარატომია + ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია
4.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია,	-	პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია

	ომენტექტომია		
--	--------------	--	--

საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტების 75%-ს აღნიშნება დაავადების რეკურენსი, მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა კი მერყეობს 12-დან 18-თვემდე (A. Fagotti et al. 2010).

ამ პერიოდის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია დაავადების თავისებურებებზე და არ არის დამოკიდებული ციტორედუქციის სისრულეზე. სრული ციტორედუქცია ამცირებს რეკურენსის სიხშირეს, მაგრამ არ ზემოქმედებს რეკურენსის განვითარების დროზე (Paik et al. 2016).

რეკურენსის დროის მიხედვით გამოყოფენ პლატინამგრძნობიარე საკვერცხის კიბოს ოთხ ტიპს: 1. კიბო პროგრესირებს პლატინით ქიმიოთერაპიის პერიოდში (პლატინა-რეფრაქტერული პაციენტები); 2. კიბო პროგრესირებს მკურნალობის შემდეგ, პირველი ექვსი თვის განმავლობაში (პლატინა-რეზისტენტული პაციენტები); 3. კიბო პროგრესირებს მკურნალობიდან 6-12 თვის განმავლობაში (პლატინაზე საშუალო მგრძნობელობის მქონე პაციენტები); 4. კიბო პროგრესირებს მკურნალობიდან 12 თვის შემდეგ (პლატინა-სენსიტიური პაციენტები) (Paik et al. 2016; Stuart et al. 2011).

გარდა პლატინის მიმართ სენსიტიურობისა, საერთო გადარჩენადობის პროგნოზი, ასევე დამოკიდებულია რეციდიული სიმსივნის ლოკალიზაციაზე და ტიპზე (Paik et al. 2016; Stuart et al. 2011). ამიტომ მიმართავენ მეორად ციტორედუქციას, რომელიც ეფექტურია გადარჩენადობის თვალსაზრისით. რეტროსპექტული კვლევის მონაცემებით, მეორადი ციტორედუქციის შემდგომ გადარჩენადობასთან ასოცირებული ძირითადი ფაქტორებია: რეციდივის ინტერვალი 18 თვე და მეტი და განმეორებითი ოპერაცია სრული ციტორედუქციით; ასევე პროგნოზული მნიშვნელობისაა კარცინომატოზის ერთი ან ორი უბნის გამოვლინება და რეზიდუალური სიმსივნის არსებობა (Salani et al. 2007; Hauspy and Covens 2007; Chi et al. 2006; Schwameis et al. 2020).

რეციდიული საკვერცხის კიბოს დროს ოპერაციული ჩარევის მიზანი უნდა იყოს მაკროსკოპული სიმსივნის სრული ამოკვეთა (Bristow, Puri, and Chi 2009; Schwameis et al. 2020).

ჩვენი 64-პაციენტიდან 10-ს აღნიშნა დაავადების რეკურენსი (1 პაციენტს 4 წლის შემდეგ, 1-ს - 3 წლის შემდეგ, 4-ს - 2 წლის შემდეგ და 4-ს - 1 წლის შემდეგ), რის გამოც საჭირო გახდა მეორადი ციტორედუქციის ჩატარება. მეორადი ციტორედუქციის მასშტაბები წარმოდგენილია N 6 ცხრილში:

ცხრილი N6. მეორადი ციტორედუქციული ოპერაციები.

N	ოპერაციის მასშტაბი
1.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია.
2.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა.
3.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, დიაფრაგმის რეზექცია, ლვიძლის ატიპიური რეზექცია.
4.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია, სპლენექტომია.
5.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.
6.	საზარდულის ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია.
7.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა დასწვრივი კოლინჯის და ბრმა ნაწლავის მიდამოდან.
8.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, სპლენექტომია, აპენდექტომია.
9.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, თემოს მარცხენამხრივი ლიმფური კვანძების დისექცია, მარცხენა შარდსაწვეთს რეზექცია.
10.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, ცისტექტომია.

აღნიშნული 10 პაციენტიდან 6 ცოცხალია 2020 წლის მონაცემით.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, „სხვა“ არაეპითელური სიმსივნეები ჩვენს მასალაზე წარმოდგენილი იყო ერთი შემთხვევით (2%).

2. საკვერცხის სიმსივნეების მორფოლოგიური ფორმების განხილვა

საკვერცხის სიმსივნეების ჰისტოლოგიური კლასიფიკაცია ემყარება სიმსივნური უჯრედების ჰისტოგენეზს და იყოფა სამ ძირითად ჯგუფად: ეპითელური სიმსივნეები, სტრომული სიმსივნეები, საკვერცხის გერმინოგენული სიმსივნეები. ეპითელური დიფერენციაციის სიმსივნეები, ანუ კარცინომები და ადენომები, თავის მხრივ, აერთიანებს შემდეგ ქვეჯგუფებს:

- **სეროზული სიმსივნეები.** მასში გაერთიანებულია სეროზული ცისტადენომა, მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნეები (გაურკვეველი მალიგნური პოტენციალის სიმსივნე) და სეროზული ინვაზიური კარცინომები;
- **მუცინური სიმსივნეები.** მასში გაერთიანებულია (ენდოცერვიკალური კარცინომის მსგავსი და ინტენსტივული კარცინომის მსგავსი ფორმები): მუცინური ცისტადენომა, მუცინური მოსაზღვრე მალიგნური პოტენციალის სიმსივნე, ფსევდომიქსომა, პერიტონეუმისა და მუცინური კარცინომა.
- **ენდომეტრიოიდული სიმსივნეები.** მასში გაერთიანებულია: ენდომეტრიოიდული ცისტადენომა, მოსაზღვრე მალიგნური პოტენციალის ენდომეტრიოიდული სიმსივნე და ენდომეტრიოიდული კარცინომა.
- **ნათელუჯრედული სიმსივნეები.** მასში გაერთიანებულია: კეთილთვისებიანი, მოსაზღვრე ავთვისებიანობის და ინვაზიური ნათელუჯრედული კარცინომები.
- **გარდამავალუჯრედული კარცინომები.** მასში გაერთიანებულია: ბრენერის სიმსივნე, მოსაზღვრე მალიგნური პოტენციალის ბრენერის სიმსივნე, მალიგნური ბრენერის სიმსივნე და არასპეციფიური ტიპის გარდამავალუჯრედული კარცინომა.
- **ეპითელურ-სტრომული სიმსივნეები (შერეული სიმსივნეები).** მასში გაერთიანებულია: ადენოსარკომა და კარცინოსარკომა, სასქესო ჭიმოდან განვითარებული სტრომული სიმსივნეები (რომლებიც, თავის მხრივ, მოიცავს სიმსივნეების შემდეგ ძირითად ჯგუფებს: ფიბრომა, თეკომა, ფიბრო-თეკომა და გრანულოზა).
- **გრანულოზური უჯრედებიდან განვითარებული სიმსივნეები.** მასში გაერთიანებულია: მოზრდილ და ახალგაზრდა ქალების გრანულოზურ უჯრედული სიმსივნეები, სერტოლის უჯრედებიდან განვითარებული: სერტოლ-ლეიდიგის სიმსივნეები, ანულური ტუბულებიდან განვითარებული სიმსივნეები: გონადობლასტომა და სტეროიდული (ლიპოიდური) უჯრედებიდან განვითარებული სიმსივნეები. გერმინოგენული უჯრედებიდან განვითარებული სიმსივნეები: ტერატომები (მწიფე და უმწიფარი), დისგერმინომები და ყვითლის

პარკიდან განვითარებული სიმსივნეები (Coburn et al. 2017; Gilks and Prat 2009; Despierre et al. 2010; Kaku et al. 2003).

ჩვენი კვლევა ემყარება საკვერცხის ეპითელიური ინვაზიური სიმსივნეების - კარცინომების 64 შემთხვევის სერიულ მორფოლოგიურ და იმუნოჰისტოქიმიურ ანალიზს. ცნობილია, რომ ინვაზიური კიბოს დიდ პროცენტს სეროზული კარცინომა შეადგენს, რომელიც განეკუთვნება განსაკუთრებულად ავთვისებიან ფორმას (Wentzensen et al. 2016; Matulonis et al. 2016). ჩვენს მასალაში ამ ფორმამ შემთხვევების 66% შეადგინა. ლიტერატურის მონაცემებით, საკვერცხის სეროზული კარცინომა შემთხვევათა 65%-ში ბილატერალურია (Boger-Megiddo and Weiss 2005; Hatano et al. 2019). ჩვენს მასალაზე ბილატერალური ფორმა 83%-ში დადგინდა.

საკვერცხის კიბოს ოპერაციული მასალის ჰისტოლოგიური კვლევით დასტურდება, რომ სეროზული კარცინომები აგებულია ატიპიური, პოლიმორფული უჯრედების დატოტვილი და მოანასტომოზე პაპილური განშტოებებით, ასევე სოლიდური და ადენოიდური სტრუქტურებით. პაპილებს აქვს ფიბროვასკულური ღერძი, ადენოიდურ სტრუქტურებში ატიპიური უჯრედები ხასიათდება გამომხატული პლეომორფიზმით. გამოკვეთილია ბირთვული ჰიპერქრომაზია. ბირთვებს აქვთ კუთხოვანი, არასწორი კონტურები, ნაწილ მათგანში ვიზუალიზდება კარგად გამომხატული ბირთვაკები. უხვია მიტოზის ფიგურები. სეროზული კარცინომისთვის დამახასიათებელია მიკროპაპილური სტრუქტურების ფორმირება (სურათი N1). სიმსივნის ემბოლები ვიზუალიზდება სისხლის მილების სანათურში. რიგ შემთხვევებში ვლინდება ჰსამოზური სხეულაკები, რომლებიც კარცინომული უჯრედების ცხოველქმედების შედეგია და დისტროფიული კალციფიცირების ერთგვაროვან ფორმას წარმოადგენს (სურათი N2 და N3). ჩვენს მასალაში ჰსამოზური სხეულაკების არსებობა აღინიშნა 8%-ში, სარწმუნო განსხვავება ჰსამოზური სხეულაკების არსებობასა და სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხს შორის არ იქნა ნანახი. ასევე არ აღმოჩნდა ჰსამოზური სხეულაკები ენდომეტრიოიდულ, მუცინურ და ნათელუჯრედულ კარცინომებში .

20 პაციენტს (31%) აღენიშნებოდა კარცინომის მეტასტაზები სხვა ორგანოებში, მათ შორის ელენტაში, ღვიძლში, პანკრეასის კუდში. ე.წ. შორეული მეტასტაზები იმეორებდნენ ძირითადი სიმსივნის ჰისტოსტრუქტურას. გვხვდებოდა ნეკროზის

კერები და ერთეული ჰსამოზური სხეულაკი. ამასთანავე, საინტერესოა აღინიშნოს, რომ ჰსამოზური სხეულაკების სიჭარბე აღინიშნება ბადექონში არსებულ მეტასტაზურ ქსოვილში, ასევე პერიტონუმის ფურცელზე არსებულ მეტასტაზებში, მაშინ, როცა საკვერცხის სიმსივნურ ქსოვილში ჰსამოზური სხეულაკები მწირად არის წარმოდგენილი.

პირველადი პერიტონეალური სეროზული კარცინომები შეადგენს ჩვენი საკვლევი მასალის 5%-ს. მათი ჰისტოსტრუქტურა თითქმის არ განსხვავდება საკვერცხის სეროზული კარცინომების ჰისტოლოგიური სურათისგან. სახეზეა პლეომორფული სიმსივნური უჯრედებით აგებული ადენოიდური და პაპილური სტრუქტურების მონაცვლეობა. მოანასტომოზე პაპილებს შორის ვლინდება ნეკროზის კერები, გვხვდება ჰსამოზური სხეულაკებიც (სურათი N 4).

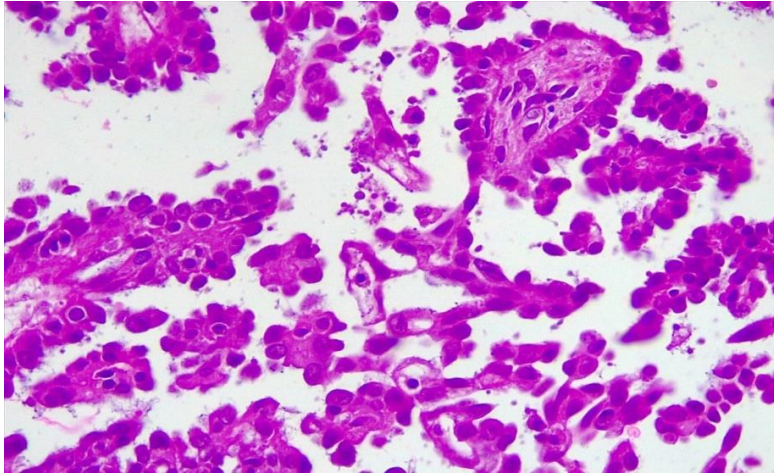
ენდომეტრიოიდული კარცინომები სეროზულ კარცინომებთან შედარებით წარმოადგენს ინდოლენტურ სიმსივნეებს. ის ასოცირებულია ენდომეტრიოზთან და ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიასთან (Pearce et al. 2012). აღნიშნული პათოლოგიების გამო, პაციენტი შედარებით უფრო ადრეულ ეტაპზე მიმართავს ექიმს, რის გამოც აღნიშნული სიმსივნის დადგენა ხდება უფრო ადრეულ სტადიაზე. ენდომეტრიოიდული კარცინომების ჰისტოსტრუქტურა საშვილოსნოს ტანის ენდომეტრიოიდული კარცინომების მსგავსია, სახელდობრ: სტრომის დესმოპლაზიის ფონზე ვიზუალიზდება კომპლექსურად განლაგებული ჯირკვლოვანი სტრუქტურები, კრიბრიფორმული და ზოგჯერ გლანდულური და პაპილური სტრუქტურების მონაცვლეობით (სურათი N5). სიმსივნური უჯრედების ციტოარქიტექტონიკა მნიშვნელოვნად განსხვავდება სეროზული კარცინომის უჯრედებისგან. მათ უფრო წაგრძელებული ფორმა აქვთ, აღინიშნება სტრატიფიკაცია. საინტერესოა, რომ ენდომეტრიოიდული კარცინომის არცერთ შემთხვევაში და არც მის შორეულ მეტასტაზში არ იქნა ნანახი ჰსამოზური სხეულაკები. ენდომეტრიულ კარცინომებში ვიზუალიზდება ე.წ ბრტყელუჯრედული მორულები, რომლებიც წარმოადგენს ბრტყელუჯრედული მეტაპლაზიის შედეგს. თუ ჰსამოზური სხეულაკები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც სეროზული კარცინომის ერთ-ერთი დამახასიათებელი მორფოლოგიური

ნიშანი, ბრტყელუჯრედული მეტაპლაზია შეიძლება ჩაითვალოს ენდომეტრიოიდული კარცინომის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მახასიათებლად.

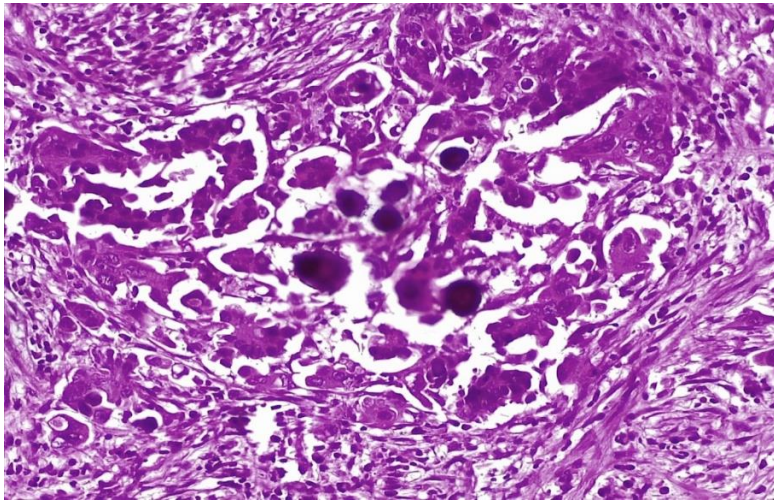
ენდომეტრიოიდული კარცინომების ყველა შემთხვევა ასოცირებული იყო საშვილოსნოს ტანის ენდომეტრიოზის I ან II ხარისხთან. ასევე ენდომეტრიოიდული კარცინომების ყველა შემთხვევაში დადგინდა, ენდომეტრიუმის მარტივი ჰიპერპლაზია, ატიპიის გარეშე. დაბალდიფერენცირებული ენდომეტრიოიდული კარცინომების 2 -შემთხვევაში ნანახი იქნა სიმსივნის ლიმფანგიონეოზია.

საკვერცხის ავთვისებიან სიმსივნეებს შორის მუცინური სიმსივნე შედარებით იშვიათია. ცნობილია, რომ მუცინური კარცინომა ვითარდება სეროზული ცისტადენომებისა და მოსაზღვრე მალიგნური პოტენციალის სიმსივნისგან. ჰისტოლოგიურად, მუცინური კარცინომები ხასიათდება ფიბრო-ვასკულური ტიხრებით, რომელთა შორისაც ვიზუალიზდება მუცინურ „ტბებში“ შეწონილი სიმსივნური უჯრედები, რომელთა ციტოპლაზმაშიც ასევე ვლინდება მუცინის დაგროვება. ჩვენს მასალაში მუცინური კარცინომები წარმოადგენს შემთხვევათა 5.4%-ს; ფსევდოზური სხეულაკები და ბრტყელუჯრედული მეტაპლაზიის უბნები ნანახი არ იქნა (სურათი N6).

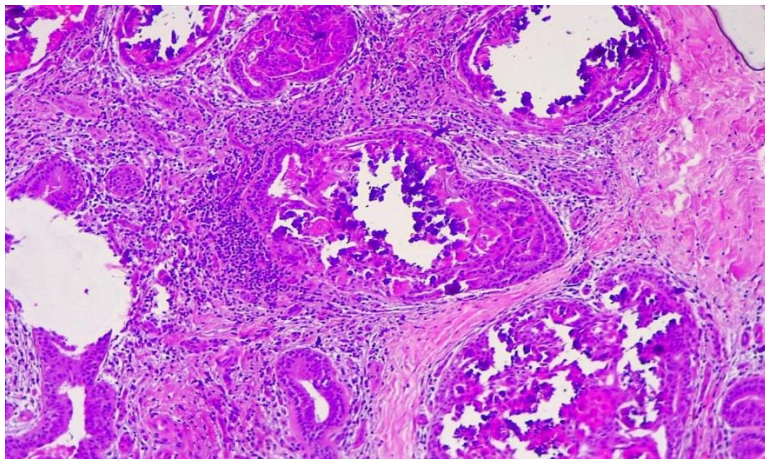
ნათელუჯრედული კარცინომების ჰისტოგენეზის შესახებ დღეისათვის მრავალი ურთიერთგამომრიცხავი ჰიპოთეზა არსებობს, ზოგიერთი ავტორის აზრით, რადგან ნათელუჯრედული კარცინომების 70% ასოცირებულია ენდომეტრიოზთან, ის, შესაძლოა, წარმოადგენდეს დაბალდიფერენცირებული ენდომეტრიოიდული კარცინომის ფორმას (Ogawa et al. 2000). ნათელუჯრედული კარცინომა ჰისტოლოგიურად ხასიათდება სოლიდური ზრდით, ფოკალურად ნეკროზის კერების თანაარსებობით. სიმსივნური უჯრედები დიდი ზომისაა, მათ აქვთ „ცარიელი“ ნათელი ციტოპლაზმა და ჰიპერქრომული ბირთვები, რომელთა ნაწილშიც აღინიშნება კარგად გამოკვეთილი ბირთვაკები (სურათი N 7).



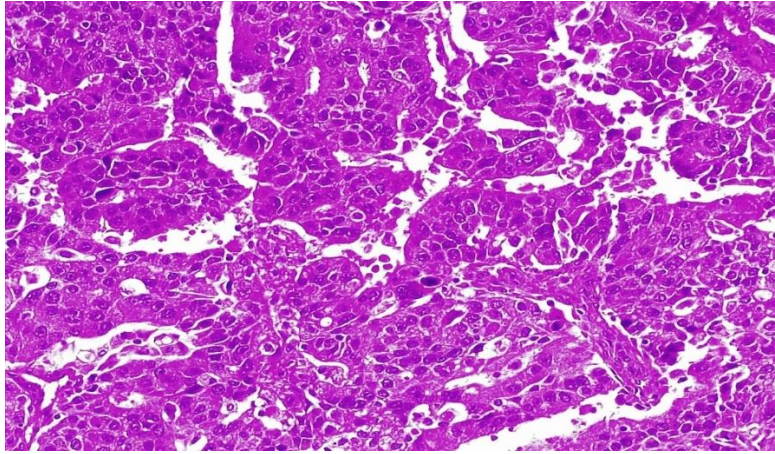
სურათი N1. საკვერცხის სეროზული კარცინომა. მიკროპაპილური სტრუქტურები. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 40.



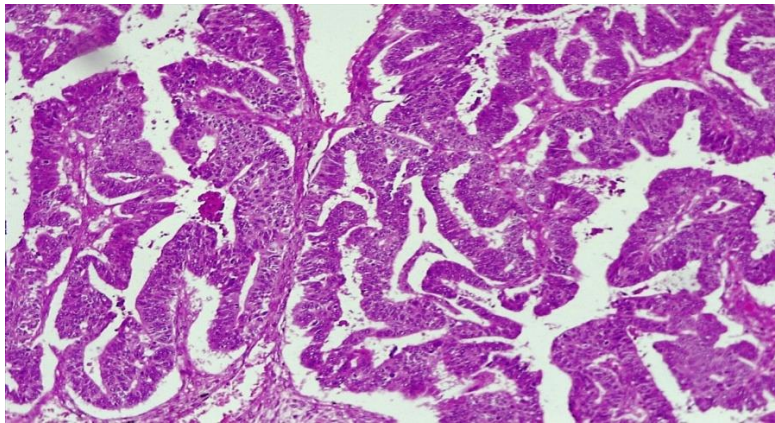
სურათი N2. საკვერცხის სეროზული კარცინომა. პსამოზური სხეულაკები სურათის ცენტრში. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 40.



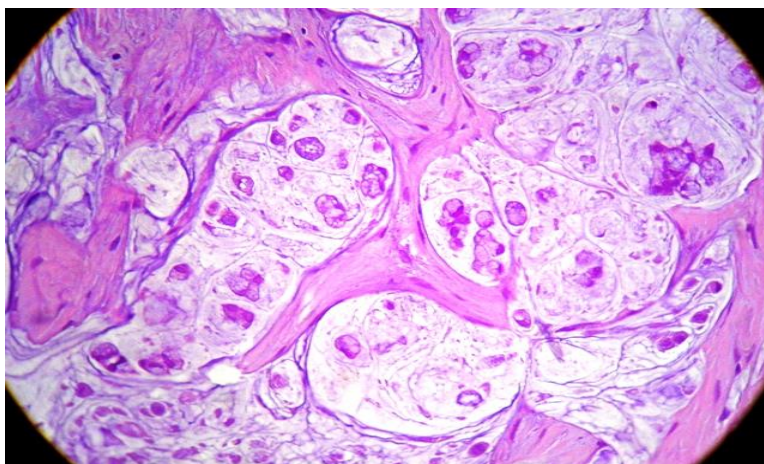
სურათი N3. საკვერცხის სეროზული კარცინომა. პსამოზური სხეულაკები. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 20.



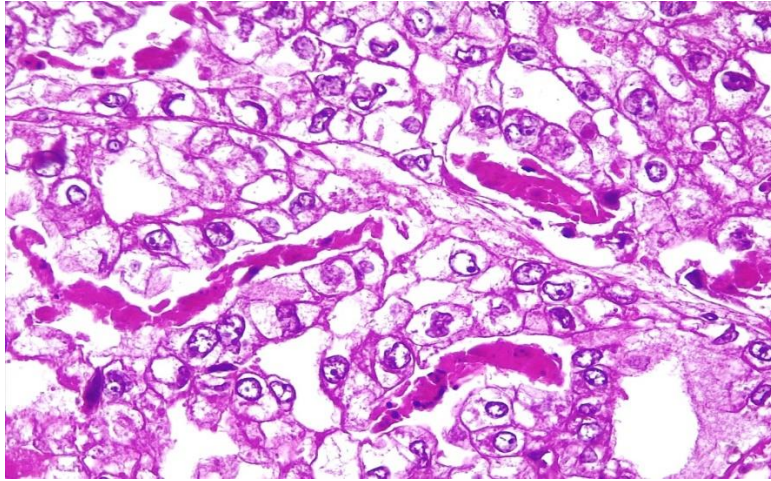
სურათი N4. პერიტონეუმის პირველადი სეროზული კარცინომა. წარმოდგენილია დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის ტიპის უჯრედებით (სიმსივნე ხასიათდება სოლიდური ზრდით). შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 20.



სურათი N5. საკვერცხის ენდომეტრიოიდული კარცინომა. დესმოპლაზიურ სტრომაში აღინიშნება არასწორი კონტურების ჯირკვლები ატიპური ეპითელიუმით, პაპილური და გლანდულური სტრუქტურებით. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ.20.



სურათი N6. საკვერცხის მუცინური კარცინომა. სიმსივნე დატიხრულია ფიბროზული ჭიმებით, რომელთა შორის გვხვდება მუცინის „ტბებში“ შეწონილი უჯრედები. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 40.



სურათი N 7. ნათელუჯრედული კარცინომა. სიმსივნე აგებულია დიდი ზომის, ნათელი ციტოპლაზმის შემცველი სიმსივნური უჯრედების სოლიდური პროლიფერატით. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 40.

3. სეროზული კარცინომის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი, ონკოპროტეინი p53 და კარცინოგენეზის „დუალისტური“ კონცეფცია

საკვერცხის კიბოს ერთ-ერთ პროგნოზულ კრიტერიუმს წარმოადგენს სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი, რომელიც დგინდება სიმსივნური ქსოვილის მიკროსკოპული გამოკვლევით და სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ფორმასთან ერთად არის კიბოს მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური მახასიათებელი, რომელიც განაპირობებს მკურნალობის ტაქტიკას.

ჩვენი მიკროსკოპული გამოკვლევებისას, გარდა საკვერცხის კიბოს ჰისტოლოგიური ტიპის დადგენისა, სიმსივნეს ვანიჭებდით დიფერენციაციის ხარისხს. როგორც ადრე აღვნიშნეთ, სეროზული კარცინომის დიაგნოზი დადგენილ იქნა 42 შემთხვევაში. მათ შორის 30 პაციენტს აღვნიშნებოდა დაბალდიფერენცირებული ფორმა (71%), 5-ს - მაღალდიფერენცირებული (12%), ხოლო 7-ს - ზომიერად დიფერენცირებული (17%). სეროზული კარცინომების დიფერენციაციის ხარისხის განსაზღვრას ვახდენდით Shimizu/Silverberg-ის ე.წ სამსაფეხუროვანი სისტემით (ცხრილი N7). ამასთანავე, კლინიკურ-პათოლოგიურმა კვლევებმა, რომლებიც ეფუძნებოდა მრავალრიცხოვანი მასალის რეტროსპექტულ ანალიზს, აჩვენა, რომ სეროზული კარცინომების მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასება, კლინიკური მონაცემების გათვალისწინებით, უმჯობესია განხორციელდეს ორსაფეხუროვანი - „two tier“ - სისტემით და სიმსივნეს მიენიჭოს მაღალი ან დაბალი დიფერენციაციის ხარისხი (Ayhan et al. 2009; Roth 2007). ამ

უკანასკნელმა მიდგომამ განსაკუთრებული აღიარება ჰპოვა კლინიკურ პრაქტიკაში. აღნიშნულის გათვალისწინებით, ჩვენ მოვახდინეთ ზემოთ დასახელებული 42 შემთხვევის ხელახალი შეფასება ორსაფეხუროვანი - „two tier“ - სისტემით (ცხრილი N8). შედეგად, 37 (88%) შემთხვევაში დადგინდა დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა, ხოლო 5 (12%) შემთხვევაში მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა.

ცხრილი N7. სეროზული კარცინომების მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასება Shimizu/Silverberg მიერ მოწოდებული უნივერსალური სისტემით.

ქულა	ჰისტოარქიტექტონიკა	ბირთვული პლეომორფიზმი	მიტოზის ფიგურები 10 მხედველობის ველში (10/HPF)
1	ჯირკვლოვანი	მსუბუქი- უნიფორმული ბირთვები; ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი ვარიებს $\leq 2:1$. ქრომატინის გადანაწილება არ არის დარღვეული, არ არის ნუკლეოლები	0 – 9
2	პაპილური	საშუალო- ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი ვარიებს 2:1-ს და 4:1-ს შორის. ბირთვები ამოიცნობა, თუმცა მათი ზომა მცირეა, არ გვხვდება დიდი ზომის „მახინჯი“ უჯრედები. ქრომატინი არაერთგვაროვანია	10 – 24
3	სოლიდური	მკვეთრი- ბირთვები დიდი ზომისაა, ბირთვ-ციტოპლაზმური ინდექსი $> 4:1$. გამოკვეთილია ქრომატინის არათანაბარი გადანაწილება, მოჩანს მაკრონუკლეოზი, ნუკლეოლები ეოზინოფილურებია	>25

მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა (Grade 1) - ფასდება 3,4 ან 5 ქულით ზომიერად დიფერენცირებული სეროზული კარცინომა (Grade 2) - ფასდება 6-7 ქულით დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა (Grade 3) - ფასდება 8-9 ქულით

ამრიგად, ჩვენს მიერ Shimizu/Silverberg სისტემის მიხედვით გამოკვლეული 42 საკვერცხის ინვაზიური კარცინომიდან 30 შემთხვევაში დადგინდა სეროზული კარცინომის დაბალდიფერენცირებული-G3, 7 შემთხვევაში ზომიერად დიფერენცირებული -G2, ხოლო 5 შემთხვევაში მაღალდიფერენცირებული -G1 ვარიანტი.

ცხრილი N8. მიკროსკოპული ავთვისებიანობის შეფასების „two tier“ სისტემა.

სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი - GRADE	სიმსივნური უჯრედების ბირთვული ნიშნები	მიტოზის ფიგურები 10 მხედველობის ველში (10/HPF)
დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული	სუსტი და ზომიერი ბირთვული ატიპია, თითქმის შეუმჩნეველი ბირთვაკები	<12

კარცინომა		
მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა	მკვეთრი ბირთვული ატიპია, პლეომორფიზმი $\geq 3:1$; ქრომატინის არათანაბარი განაწილება, მაკრონუკლეოლები	≥ 12

„Two tier“ სისტემის მიხედვით 37 შემთხვევაში დადგინდა მაღალი ავთვისებიანობის და 5 შემთხვევაში დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული ინვაზიური კარცინომა.

როგორც ცნობილია, ზოგადად კარცინომული ქსოვილი ჰისტოლოგიური მრავალფეროვნებით გამოირჩევა, სადაც სხვადასხვა ჰისტოსტრუქტურისა და დიფერენციაციის უბნები ენაცვლება ერთმანეთს. ასეთ ვითარებაში უთუოდ აღსანიშნავია, რომ ჩვენს მიერ ოპერაციული მასალის ჰისტოლოგიური კვლევისას, მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის არცერთ შემთხვევაში იქნა ნანახი მოსაზღვრე მალიგნური პოტენციალის და/ან დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის უბნების თანაარსებობა. აღნიშნული შედეგი ადასტურებს, რომ საკვერცხის მაღალი ავთვისებიანობის მქონე სიმსივნეებისა და დაბალი მალიგნური პოტენციალის სიმსივნეების ჰისტოგენეზი არის განსხვავებული. არ ხდება low grade მალიგნური ფორმების ტრანსფორმირება high grade მალიგნურ ფორმებად.

აქედან, გამომდინარე, თუ საკვერცხის სეროზული კარცინომის განვითარების ორი ურთიერთდამოუკიდებელი გზა არსებობს, უნდა მივიჩნიოთ, რომ საკვერცხის სეროზული კარცინომების მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასების ორსაფეხუროვანი სისტემა უფრო ზუსტად ასახავს სიმსივნის ბიოლოგიას და მისი განვითარების მექანიზმს. მით უფრო, ზოგიერთ შემთხვევაში სამსაფეხუროვანი სისტემით შეფასებული საშუალო ავთვისებიანობის ხარისხის მინიჭება (Grade2) რამდენადმე ართულებს კლინიკურ მიდგომას და მკურნალობის სტრატეგიის ცალსახა დაგეგმვას.

სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის დაზუსტება ჩვენს მიერ ხდებოდა კვლევის იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდის გამოყენებით. ჩვენ ვაანალიზებდით ონკოპროტეინ p53 ექსპრესიას სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის მიხედვით (გამოყენებულ იქნა Novocastra-ს მიერ წარმოებული p53 მონოკლონური ანტისხეულები). p53 წარმოადგენს ონკო-სუპრესორი გენის პროდუქტს და უზრუნველყოფს უჯრედების დაყოფამდე დაზიანებული დნმ-ის „შეკეთებას“ და/ან

აქტივებს BAX გენებს, რომელსაც უჯრედი გადაყავს აპოპტოზის ფაზაში და ამით ეწინააღმდეგება დაზიანებული (არანორმალური) დნმ-ის მქონე უჯრედების უკონტროლო გამრავლებას - სიმსივნურ ზრდას.

ონკოპროტეინი p53 არის მუტირებული სუპრესორი გენის პროდუქტი, რომელიც გროვდება სიმსივნური უჯრედების უმეტესობაში. ის ასევე წარმოადგენს სიმსივნის ანაპლაზიის მოლეკულურ მახასიათებელს (Ozaki and Nakagawara 2010).

იმ 30 შემთხვევაში, როდესაც Shimizu/Silverberg მიერ მოწოდებული „უნივერსალური“ სისტემით დასმული იყო დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის დიაგნოზი, მარკერის ექსპრესია შეადგენდა 90%-ს (სურათი N8); ონკოპროტეინ p53 ბირთვული ექსპრესია მკვეთრია, გარდა ამისა, ის საშუალებას გვაძლევს გამოიკვეთოს არასწორი ბირთვული კონტურები, რაც დაბალდიფერენცირებული კარცინომების ერთ-ერთი მახასიათებელია.

7 შემთხვევაში, რომლებიც Shimizu/Silverberg მიერ მოწოდებული მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის სქემის მიხედვით კლასიფიცირებული იყო ზომიერად დიფერენცირებულ ფორმებად, მარკერის ექსპრესიის პროცენტი ვარირებდა 49.2-58.0%-ის ფარგლებში, ხოლო p53 ჩართვის სიმკვეთრე - საშუალოდან - მკვეთრ ექსპრესიამდე (სურათი N 9) .

რაც შეეხება, მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის (G1) 5 შემთხვევას, კარცინომულ უჯრედებში ონკოპროტეინ p53 ექსპრესიის ინტენსიობა იყო სუსტიდან საშუალომდე. მათი ჩართვა კი შეადგენდა 22.9 - 41.2% -ს (სურათი N 10).

ჩვენ ვცადეთ დეტალურად გაგვეანალიზებინა სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი და შეგვეფასებინა ის სიმსივნური უჯრედების კარცინოგენეზის ქრილში. ერთ-ერთი ჰიპოთეზის - „დუალისტური კონცეფციის“ - მიხედვით, დაბალი და მაღალი ავთვისებიანობის მქონე სეროზული კარცინომების განვითარება განპირობებულია სხვადასხვა მექანიზმით (Malpica et al. 2004).

ამ მოსაზრებას მხარს უჭერს კვლევები, სადაც დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კიბოს მრავალჯერადი რეციდივის შემთხვევაში სიმსივნურ ქსოვილში მორფოლოგიურად იშვიათია დიფერენციაციის ხარისხის ცვლილება (პროგრესირება მაღალდიფერენცირებული ფორმებიდან დაბალდიფერენცირებულ

ფორმებად) (Malpica et al. 2004). თუმცა, სხვა კვლევის მონაცემებით, ნაჩვენები იყო, რომ სწორედ მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების პროგრესირების ფონზე ხდება ჯერ მაღალდიფერენცირებული ინვაზიური სეროზული კარცინომის განვითარება და სწორედ ამ უკანასკნელის პროგრესირების შემთხვევაში ყალიბდება დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომები (Silva et al. 1997; Parker et al. 2004).

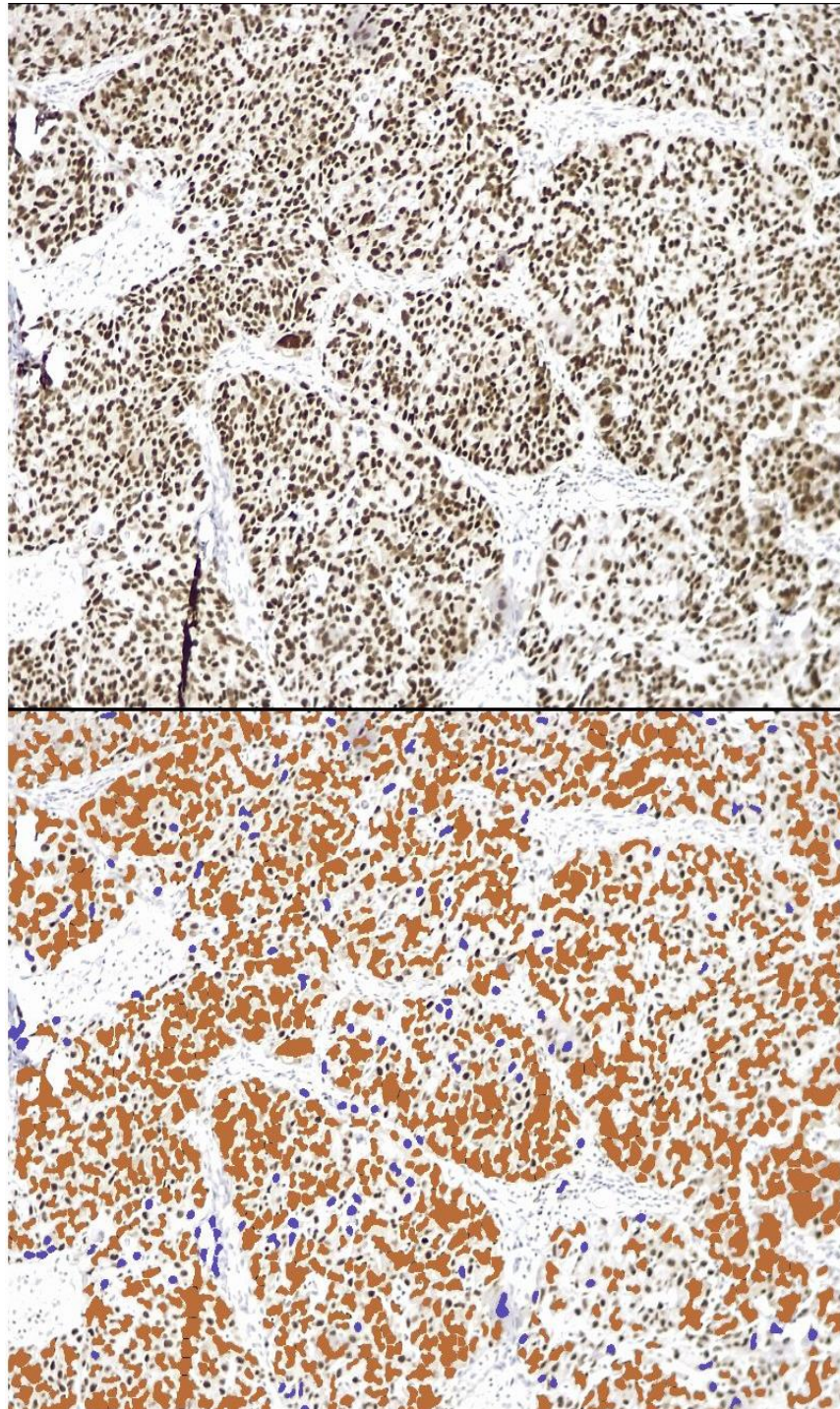
აღსანიშნავია, რომ კარცინომების ზოგიერთ შემთხვევაში, სიმსივნურ ქსოვილში აღინიშნება, როგორც მაღალდიფერენცირებული, ისე დაბალდიფერენცირებული სტრუქტურები. ეს უკანასკნელი ეწინააღმდეგება თეორიას, რომლის მიხედვითაც სხვადასხვა დიფერენცირების სეროზული კარცინომების ჰისტოგენეზი განსხვავებულია (Dehari et al. 2007).

აღნიშნული ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემების გათვალისწინებით, ჩვენ კვლევაში გავანალიზეთ თუ რამდენად განსხვავებული შეიძლება იყოს მაღალდიფერენცირებული სეროზული და დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომების განვითარების მექანიზმი.

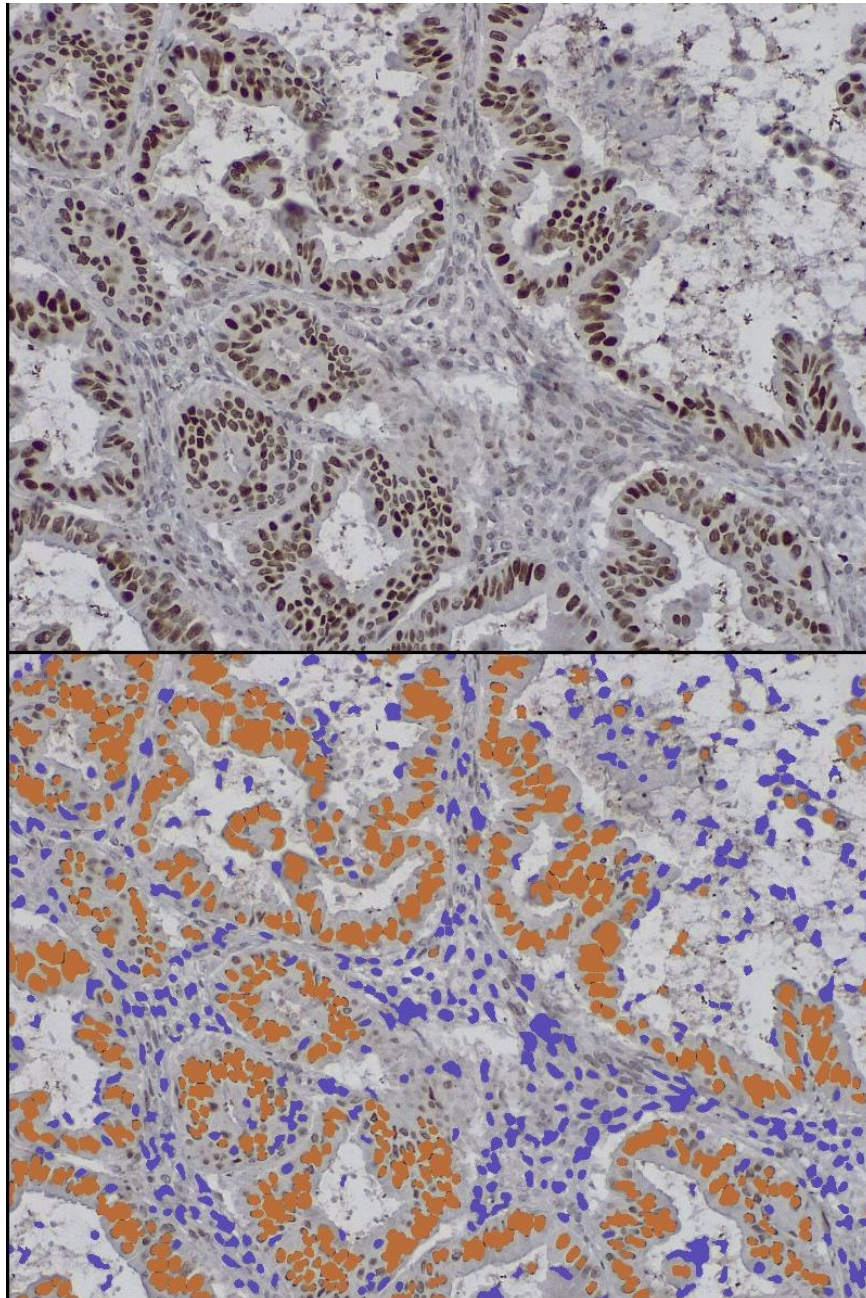
ჩვენი მასალის სერიული მორფოლოგიური გამოკვლევით დადგინდა, რომ მაღალი ავთვისებიანობის (დაბალდიფერენცირებული) სეროზული კარცინომების არცერთი შემთხვევა იყო შეუღლებული მაღალდიფერენცირებულ კარცინომულ სტრუქტურებთან. ვერცერთ შემთხვევაში გამოვლინდა მოსაზღვრე მალიგნური სიმსივნის ჰისტოსტრუქტურის თანაარსებობა მაღალი ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომასთან. ეს გვამლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ ჩვენი მასალის ანალიზი მხარს უჭერს თეორიას დაბალი და მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების განსხვავებული ჰისტოგენეზის თაობაზე. აღნიშნულიდან გამომდინარე, მივიჩნევთ, რომ low-grade და high-grade სეროზული კარცინომების განვითარების გზები სხვადასხვაა (იხ. დიაგრამა N1).

დაბალი მალიგნური პოტენციალის სეროზული კარცინომები შედარებით უკეთეს პროგნოზთან არის ასოცირებული, მათ აქვთ ინდოლენტური მიმდინარეობა. ხშირ შემთხვევაში მორფოლოგიურად ვხვდებით სამივე პროცესს ერთდროულად: კეთილთვისებიანს, მოსაზღვრე მალიგნური პოტენციალის სეროზულ სიმსივნეს და მაღალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომას.

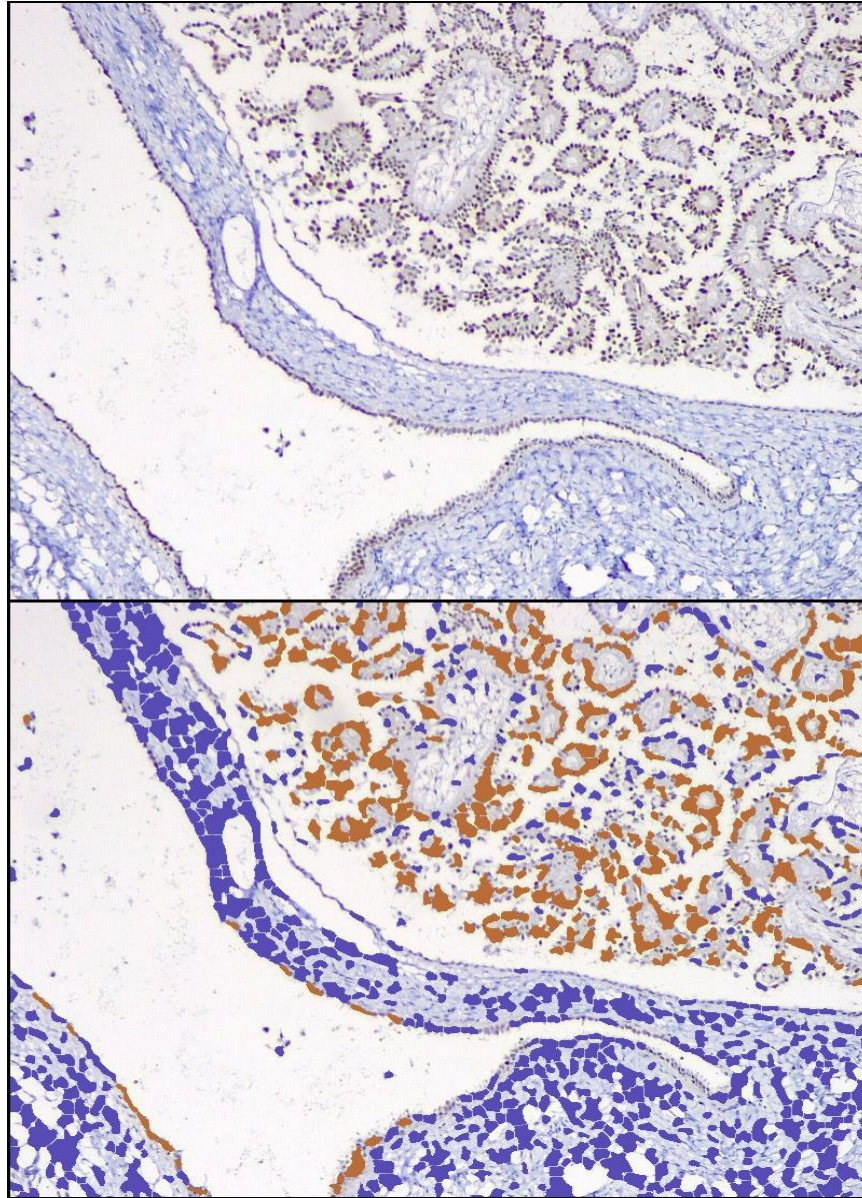
ჩვენი მასალის მიხედვით დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომები უპირატესად შეუღლებულია სეროზულ ცისტადენომასთან და ცისტადენოფიბრომასთან, ასევე დაბალი ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში თითქმის ყოველთვის აღინიშნება მოსაზღვრე მალიგნური სიმსივნის ფოკუსები (სურათი N11 და N12).



სურათი N8. დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა სოლიდური ზრდით. ონკოპროტეინ p53-ის ბირთვული ექსპრესია მკვეთრია და შეადგენს 90 %-ს ; იმუნოჰისტოქიმი (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. მარჯერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

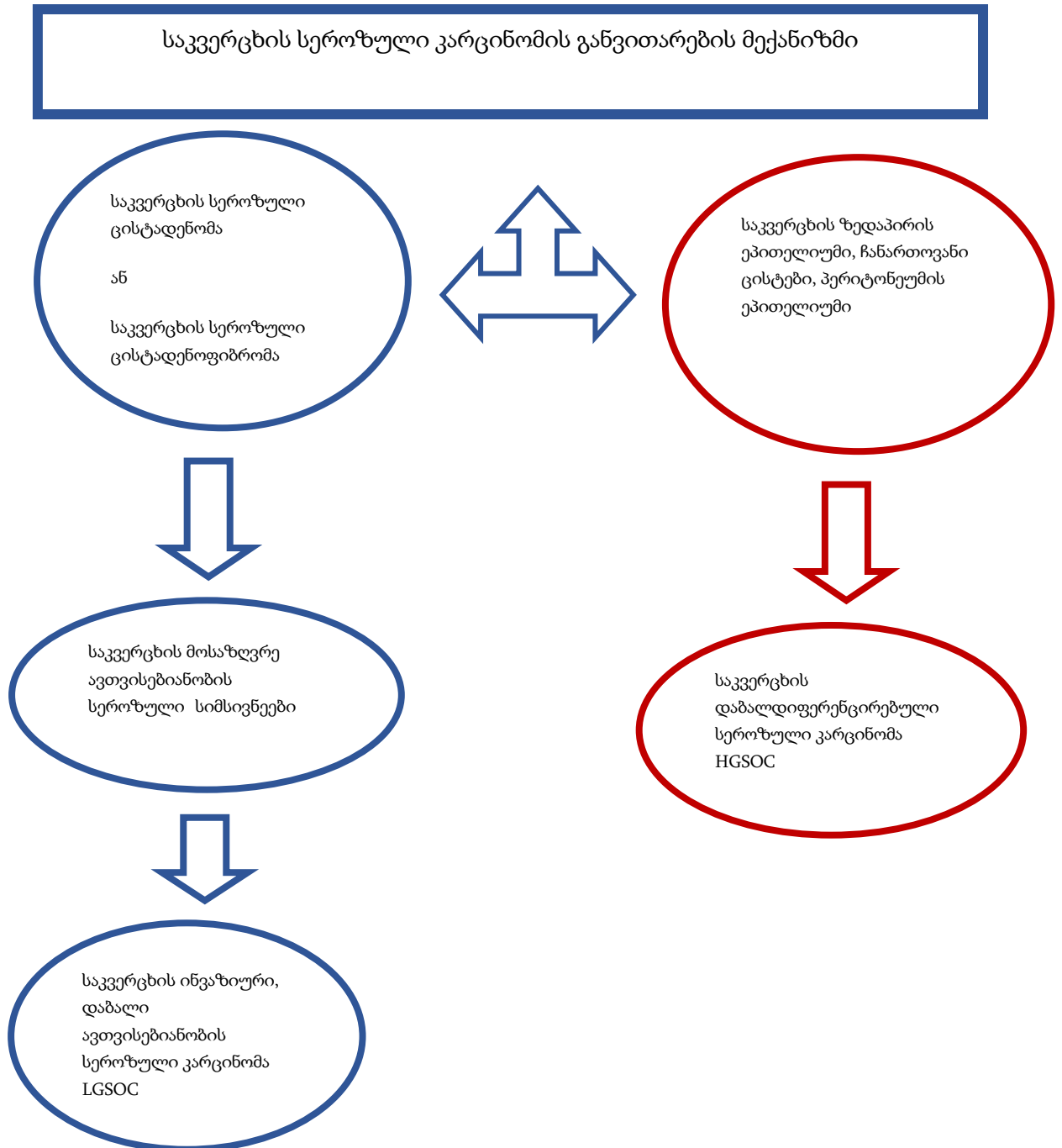


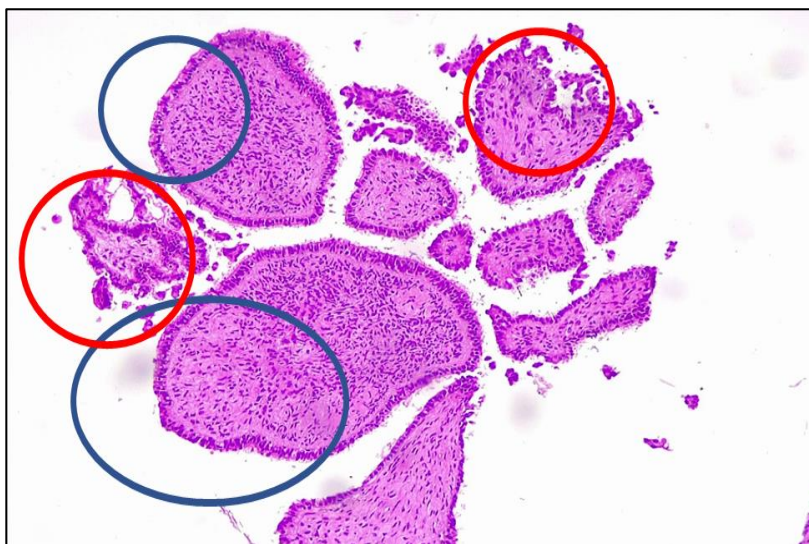
სურათი N9. საკვერცხის სეროზული კარცინომა (დაბალდიფერენცირებული ფორმა - „two tier“ სისტემით. ზომიერად დიფერენცირებული ფორმა - Grade2, 7 ქულა - Shimizu/Silverberg-ის უნივერსალური სისტემით). იმუნოჰისტოქიმი (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. მარჯერის ექსპრესია შეადგენს 49.2-58.0%-ს, შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



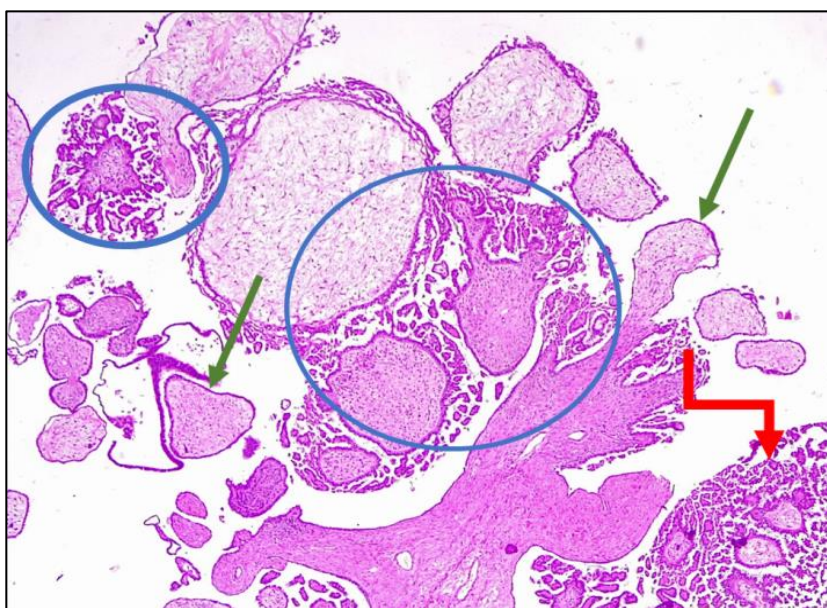
სურათი N10. საკვერცხის სეროზული კარცინომა. მაღალი დიფერენციაციის ფორმა შეუღლებულია სეროზულ ცისტადენოფიბრომასთან. ქსოვილში ერთდროულად მოჩანს ავთვისებიანი (სურათის მარჯვენა ზედა კუთხეში) და კეთილთვისებიანი უბნები. იმუნოჰისტოქიმია (ონკოპროტეინ p53, Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. მარკერის ექსპრესია შეადგენს 22.9-41.2%-ს, შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

დიაგრამა N1. საკვერცხის დაბალი და მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების განვითარების განსხვავებული ჰისტოგენეზის სქემა.





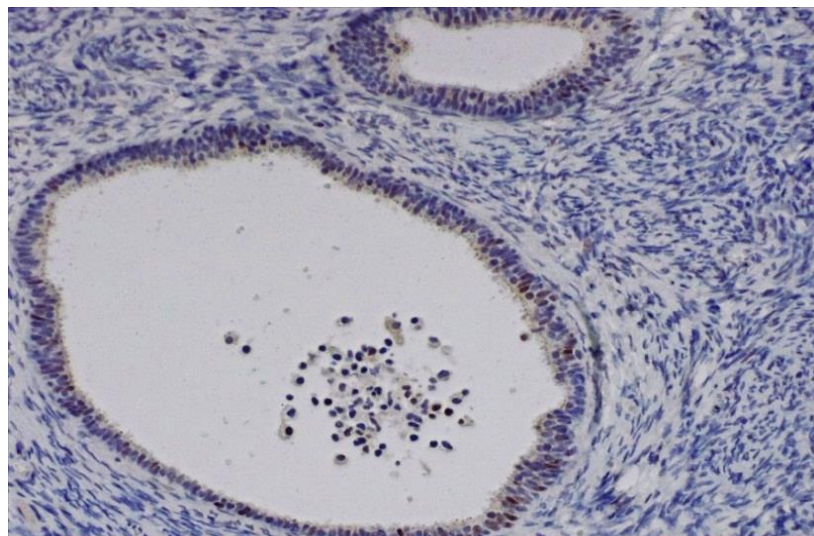
სურათი N11. საკვერცხის დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა. წითელი რგოლით მონიშნულია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნური ქსოვილი, რომელიც განვითარებულია ცისტადენოფიბრომის ფონზე. ლურჯი რგოლით მონიშნულია ცისტადენოფიბრომა. აღნიშნული სტრუქტურა ასახავს სიმსივნის ეტაპობრივ განვითარებას. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 10.



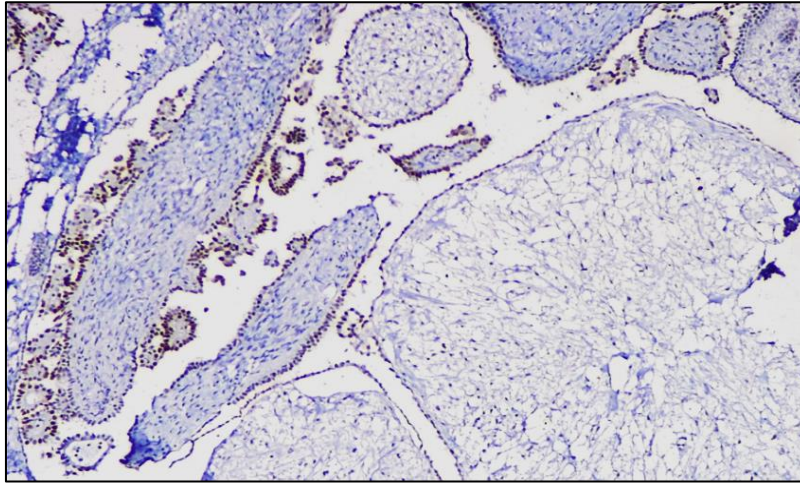
სურათი N 12. საკვერცხის დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა განვითარებულია სამი სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის - სეროზული ცისტადენოფიბრომის (აღნიშნულია მწვანე ისრით), მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნის (borderline tumor) (მოსაზღვრულია ლურჯი რგოლით) და low grade სეროზული კარცინომის (აღნიშნულია წითელი ისრით) ფონზე. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 10.

როგორც აღვნიშნეთ, დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული ინვაზიური კარცინომები ჩვენ საკვლევ მასალაში უპირატესად შეუღლებული იყო ცისტადენომებთან და მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნურ პროცესებთან. იმუნოჰისტოქიმიურად ონკოპროტეინ p53 ჩართვის სიმკვეთრე სუსტი და/ან

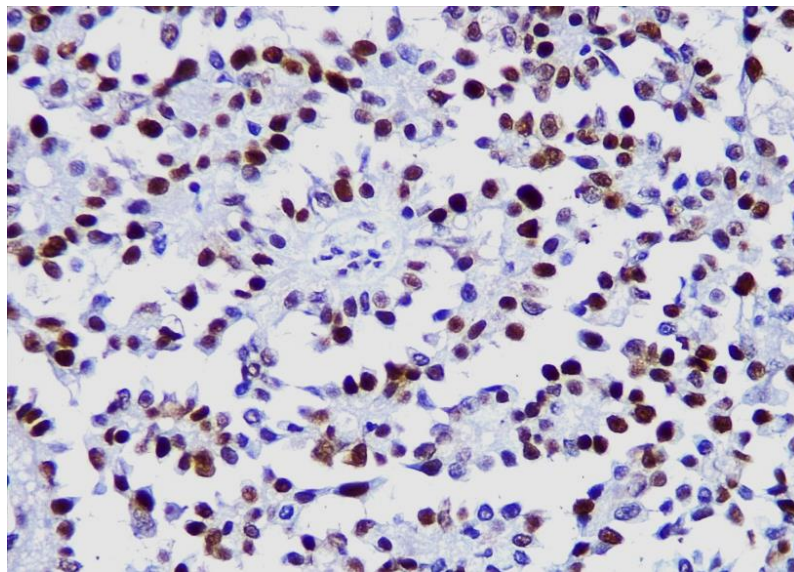
ზომიერია მაღალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომაში, მაშინ, როცა სუსტად დადებითია სეროზულ ცისტადენომაში; ცისტადენოფიბრომაში მარკერის ჩართვის ინტენსიობა და პროცენტული გადანაწილება მატულობს. აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში რუტინული მორფოლოგიური გამოკვლევით რთულია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნისგან საკვერცხის ისეთი კეთილთვისებიანი პროცესების დიფერენცირება, როგორებიცაა სეროზული ცისტადენომა ან სეროზული ცისტადენოფიბრომა, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ანათალი ტანგენციურია. ამიტომ, ვფიქრობთ, მნიშვნელოვანი იქნება ონკოპროტეინ p53-ის გამოყენებით დამატებითი იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით მოხდეს ამ ორი, ბიოლოგიური არსით განსხვავებული პროცესის ერთი მეორისგან გამიჯვნა მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნის სტრუქტურებში (სურათები N13, N14 და N15).



სურათი N13. „ჩანართოვანი ცისტები“ საკვერცხის ქსოვილში. იმუნოჰისტოქიმიკა (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). მარკერის ექსპრესია გამოვლენილია სუსტად, ერთეულ უჯრედში. ოკ.10Xობ.20.



სურათი N14. საკვერცხის ქსოვილი. ორი პათოლოგიური პროცესი ერთდროულად - კეთილთვისებიანი და მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე. იმუნოჰისტოქიმია (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). მარჯერის სუსტი და ზომიერი ექსპრესია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეში (მარცხენა ზედა კუთხე); ერთეულ უჯრედებში სუსტად დადებითი ჩართვა სეროზულ ცისტადენოფიბრომის სტრუქტურებში (მარჯვენა ქვედა კუთხე). ოკ.10 X ობ.20.



სურათი N15. საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე, მიკროპაპილური სტრუქტურები. იმუნოჰისტოქიმია (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). მარჯერის ზომიერი, ერთეულ ბირთვებში კი მკვეთრი ექსპრესია ოკ.10 X ობ.20.

4. სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტები საკვერცხის კიბოს სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ტიპში

James P. Allison-მა და Tasuku Honjo-მ (2010-2012 წლებში) ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად გაანალიზეს და გამოკვეთეს ადგილობრივი იმუნური სისტემის როლი სიმსივნური პროცესების დროს, რითაც ჩაუყარეს საფუძველი სიმსივნეების მკურნალობისადმი ახალ მიდგომას - იმუნოთერაპიას. ამ აღმოჩენისთვის 2018 წელს

მათ მიიღეს ნობელის პრემია ფიზიოლოგიისა და მედიცინის დარგში. იმუნოთერაპია გულისხმობს კიბოს საწინააღმდეგო ადგილობრივი იმუნური სისტემის გააქტივებას, რაც მნიშვნელოვნად აფერხებს სიმსივნის პროგრესირებას. უკვე დადგენილია, რომ იმუნოთერაპია წამყვანი მეთოდია მელანომების, ფილტვისა და ძუძუს კიბოს ზოგიერთი ფორმის მკურნალობაში (Ernst and Anderson 2015; Spellman and Tang 2016; Wang et al. 2016; Le Rhun, Taillibert, and Chamberlain 2017).

სიმსივნის საწინააღმდეგო ადგილობრივ იმუნურ პასუხში მონაწილეობს სისხლის თეთრი უჯრედები, რომელიც მოიცავს T- და B-ლიმფოციტებს და მაკროფაგებს, რომლებიც ლოკალიზებულია სიმსივნის პარენქიმაში და სტრომაში. ეს უჯრედები ამოიცნობს მუტირებული გენომის მქონე უჯრედებს და იწყება სიმსივნური უჯრედების განადგურებისაკენ მიმართული ადგილობრივი იმუნური რეაქცია (Ding and Mei-jiao 1991; Blum, Wearsch, and Cresswell 2013). ამ მექანიზმში უმნიშვნელოვანესი როლი განეკუთვნება სიმსივნის მაინფილტრირებელ T-ლიმფოციტებს (TILs). უკანასკნელ წლებში TILs იკვლევენ სხვადასხვა ლოკალიზაციისა და ჰისტოლოგიური ფორმის სიმსივნეებში (Zhang et al. 2017; Yu et al. 2017; Santoiemma and Powell Jr 2015; Schumacher et al. 2001; Marrogi et al. 1997; Vesalainen et al. 1994; Halpern and Schuchter 1997; Naito et al. 1998; Nakano et al. 2001; Fridman et al. 2012; Pages et al. 2010). მათი შესწავლა დაწყებულია საკვრცხის სიმსივნეებშიც. ამასთანავე, მათი პროგნოზული და პრედიქტორული ღირებულება ბოლომდე არ არის გარკვეული. განსაკუთრებით მწირია მონაცემები მათი მნიშვნელობის შესახებ საკვრცხის სხვადასხვა მორფოლოგიური ფორმის სიმსივნეების დროს (Yu et al. 2017; Santoiemma and Powell Jr 2015).

ჩვენს მიერ სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების შესწავლა ხორციელდებოდა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით, ხოლო შედეგების შეფასება ხდებოდა მათი პროცენტული შემცველობის განსაზღვრით კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

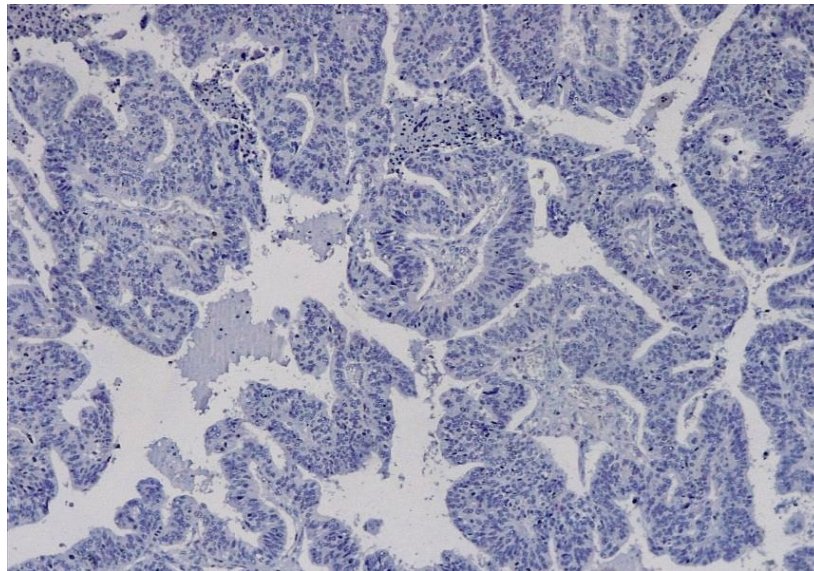
იმუნოჰისტოქიმიურმა გამოკვლევამ საშუალება მოგვცა სიმსივნის ჰისტოაქტიურობის შენარჩუნების პირობებში გამოგვევლინა და გაგვეანალიზებინა CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T-ლიმფოციტების ექსპრესიის თავისებურებები საკვრცხის კიბოს ძირითად ქსოვილში, ასევე ბადექონში,

პერიტონეუმში და სხვა ორგანოებში (ნაწლავი, ელენთა, ღვიძლი, პანკრეასი) განვითარებულ მეტასტაზებში.

ცნობილია, რომ CD3 (OKT3) წარმოადგენს პან-T-უჯრედულ მარკერს, რომელიც მონიშნავს T-უჯრედების ყველა ქვეტიპს („ჰელპერებს“, „სუპრესორებს“ და „კილერებს“). ის განეკუთვნება იმუნოგლობულინების ქვეკლასს - 11q23. CD4-ით მონიშნება „ჰელპერი“ T-ლიმფოციტები. CD8 მონიშნავს ციტოტოქსიკურ „სუპრესორ“ T-უჯრედებს. CD2 –ექსპრესირდება ყველა უმწიფარ T-ლიმფოციტში, რომლებიც შემდგომში განიცდის დიფერენცირებას T-უჯრედების მომწიფებულ ფორმებად.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჩვენი მასალა მოიცავდა ენდომეტრიოიდული კარცინომის 6 (9.3%) შემთხვევას , რომლებიც განვითარებული იყო საკვერცხის ენდომეტრიოზის ფონზე. ამ დროს სიმსივნის მაინფილტრირებელი Tუჯრედები (CD2+, CD3+, CD4+, CD8+) კიბოს პარენქიმაში თითქმის არ გვხვდება (სურათი N16). ამასთანავე, სტრომაში CD3 ექსპრესიას ავლენს ლიმფოციტური რიგის უჯრედების 1%-ზე ნაკლები(სურათი N17). CD4+ და CD8+ T-ლიმფოციტები თანაბარი რაოდენობით არის წარმოდგენილი (0,9% და 1%), CD2 -ის ექსპრესია კი არ ვლინდება.

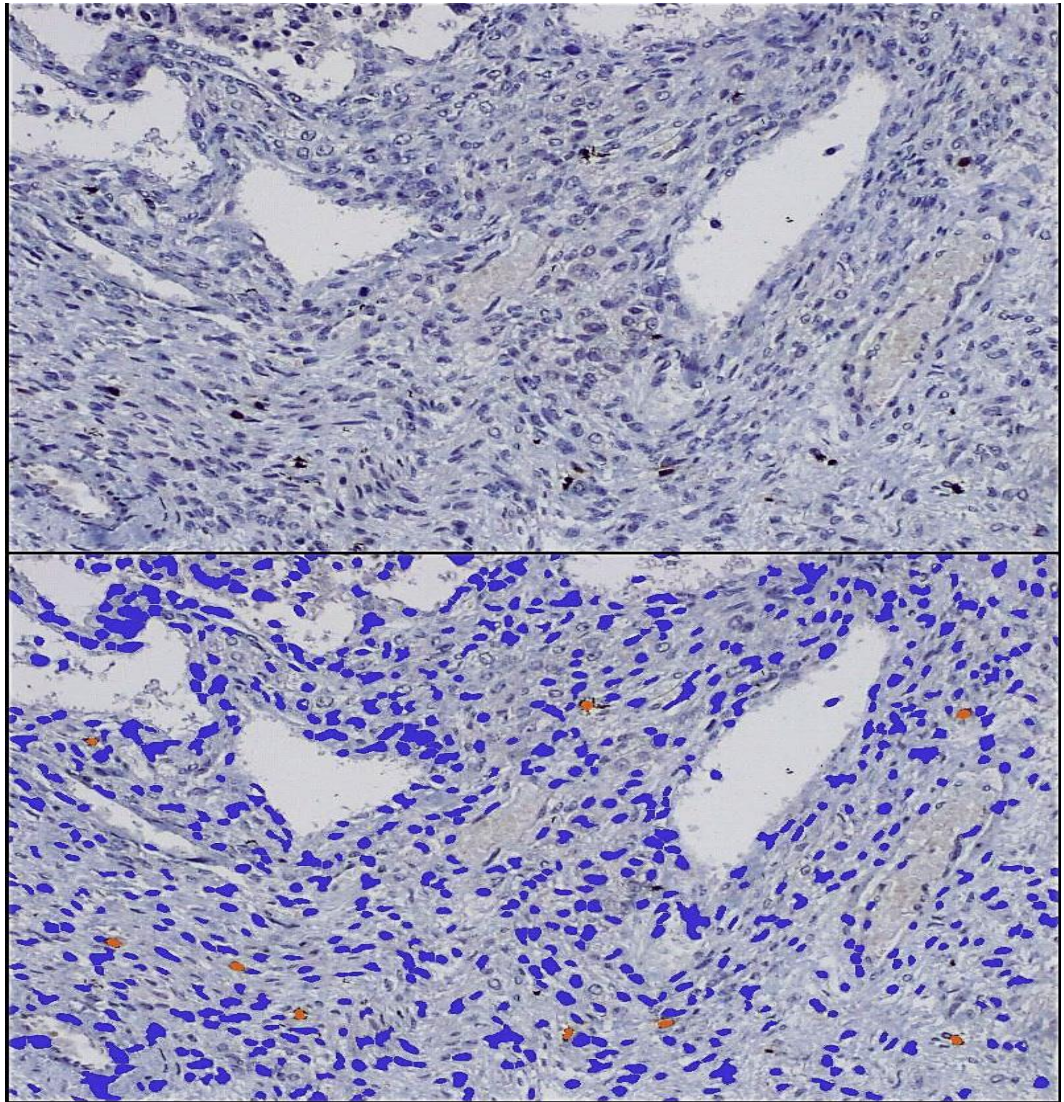
საკვერცხის ენდომეტრიოიდულ კარცინომებში CD2, CD3, CD4, CD8 მარკერების ექსპრესია არ განსხვავდებოდა სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის მიხედვით. ასევე ვერ ვნახეთ სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა საკვერცხის ბილატერალურ ენდომეტრიოიდულ კარცინომებსა და უნილატერალურს შორის. აღნიშნული გვაფიქრებინებს, რომ ინდოლენტურად მიმდინარე საკვერცხის კიბოს ფორმების შემთხვევაში, სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების ანტისიმსივნური როლი მინიმალურია. შესაძლებელია, ვივარაუდოთ, რომ დუნედ მიმდინარე სიმსივნეების დროს „იფიტება“ ადგილობრივი იმუნიტეტი.



სურათი N 16. საკვერცხის ზომიერი დიფერენციაციის ენდომეტრიოიდული კარცინომის პარენქიმა. იმუნოჰისტოქიმია (CD3, Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.40 .

უკანასკნელ წლებში გამოჩნდა მონაცემები, სადაც T-ლიმფოციტურ ინფილტრაციას დიდი პროგნოზული როლი ენიჭება საკვერცხის სეროზული კარცინომების შემთხვევაში. ჩვენს კვლევაში შესწავლილია საკვერცხის სეროზული კარცინომის 42 შემთხვევა; აქედან 5 (12%) იყო მაღალდიფერენცირებული, ხოლო 37 (88%) დაბალდიფერენცირებული. CD2, CD3, CD4 და CD8 მარკერების ექსპრესია გამოკვლეულია როგორც ძირითად სიმსივნეებში, ისე მეტასტაზურად დაზიანებულ უბნებში. მაღალდიფერენცირებულ კარცინომებში, სიმსივნის უჯრედების პარენქიმაში T-უჯრედული ინფილტრაცია თითქმის არ გვხვდება, ხოლო სტრომაში აღინიშნება T-უჯრედების ჩართვის დაბალი მაჩვენებელი - 0.8-6.2% -ის ფარგლებში (სურათი N18).

მაღალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებში CD2, CD4 და CD8 მარკერების ექსპრესია სიმსივნის სტრომულ კომპონენტში თანაბარი იყო.



სურათი N17. საკვერცხის ზომიერად დიფერენცირებული ენდომეტრიოიდული კარცინომის სტრომა. ექსპრესია ვლინდება ლიმფოციტური რიგის უჯრედების 0,9%-ში. იმუნოჰისტოქიმია (CD3. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.40. მარჯერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომებისაგან განსხვავებით, სადაც სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტები კიბოს პარენქიმაში უმნიშვნელოდ ან საერთოდ არ იქნა გამოვლენილი, დაბალდიფერენცირებულ კარცინომებში მათი პროცენტული შემცველობა მერყეობს 36,4%-37,5%-ის ფარგლებში (სურათები N19, N20).

აღსანიშნავია, რომ დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომაში CD4⁺ და CD8⁺ ლიმფოციტების შემცველობებს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა. მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების სტრომულ კომპონენტში

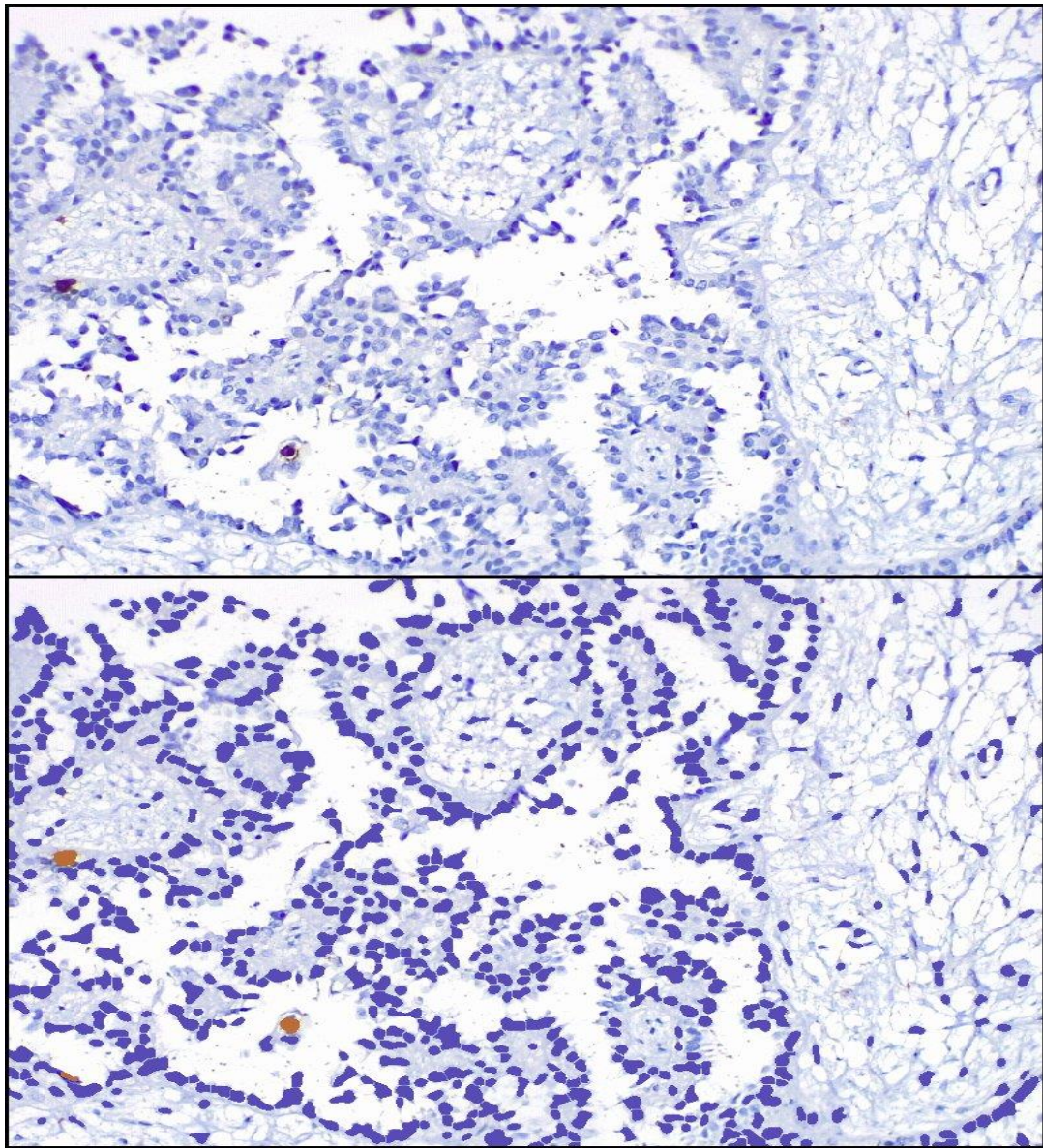
ლიმფოციტური ინფილტრაცია სიმსივნის პარენქიმასთან შედარებით მწირად არის წარმოდგენილი და მისი პროცენტული შემცველობა მერყეობს 9,5%-დან -12,4%-მდე (სურათი N21).

აღსანიშნავია, რომ სეროზული კარცინომის მეტასტაზებში TILs-ის ჩართულობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ძირითად სიმსივნურ ქსოვილში არსებული TILs-ის ინფილტრატების რაოდენობრივ-ხარისხობრივი გადანაწილებისაგან. ამასთანავე, CD4 და CD8 მარკერების ექსპრესიის პროცენტული თანაფარდობა მეტ-ნაკლებად თანაბარია.

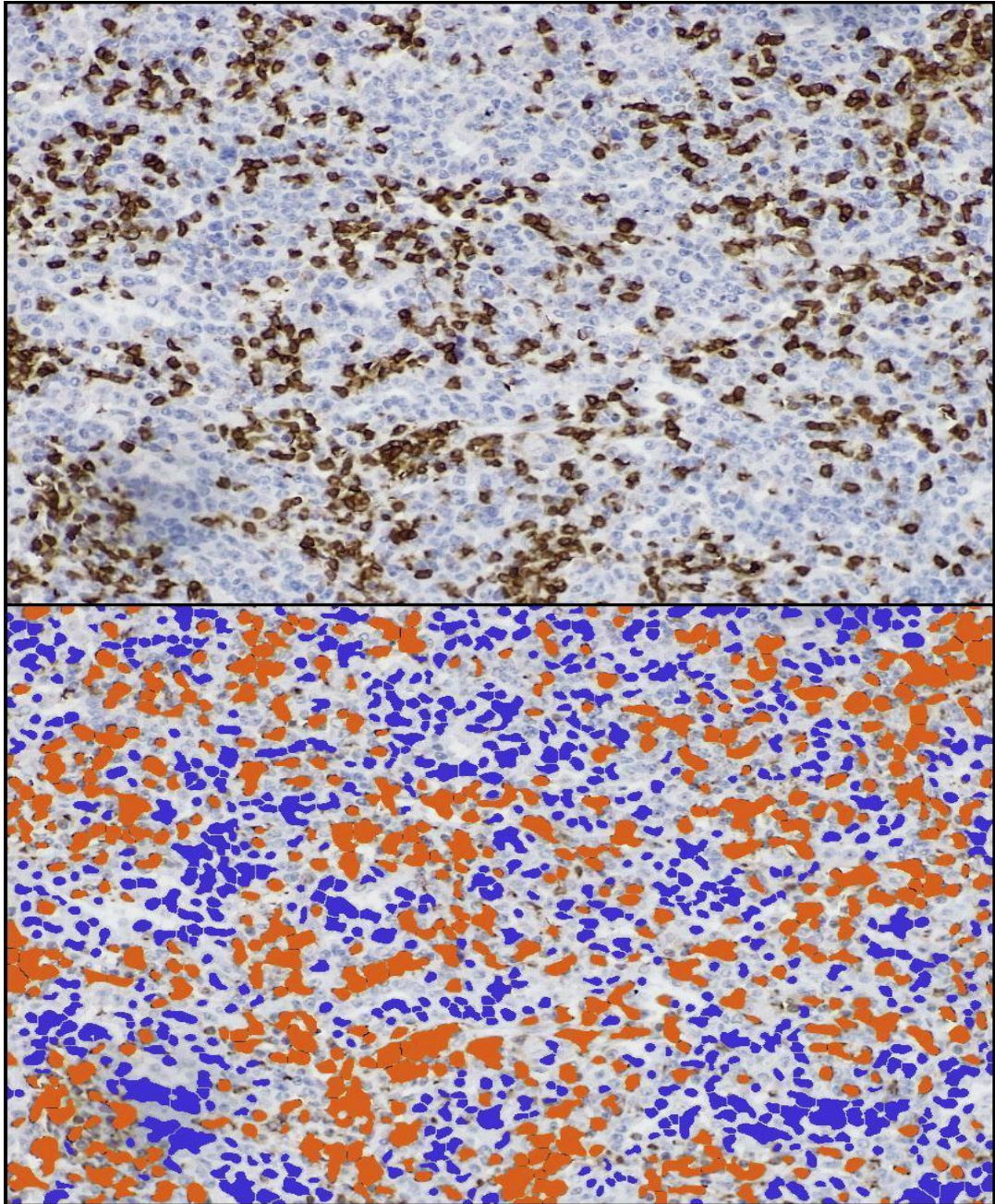
საინტერესოა, რომ ნათელუჯრედული და მუცინური კარცინომების შემთხვევაში მხოლოდ სიმსივნის სტრომაშია გამოვლენილი ერთეული CD3⁺, CD4⁺ და CD8⁺ უჯრედები. სიმსივნის პარენქიმაში TILs არ იქნა ნანახი (სურათი N22).

ამრიგად, სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების რაოდენობრივ-ხარისხობრივი მაჩვენებელი საკვერცხის ენდომეტრიოიდული, მუცინური და ნათელუჯრედული კარცინომების პარენქიმაში და სტრომაში არ აღემატება 1% .

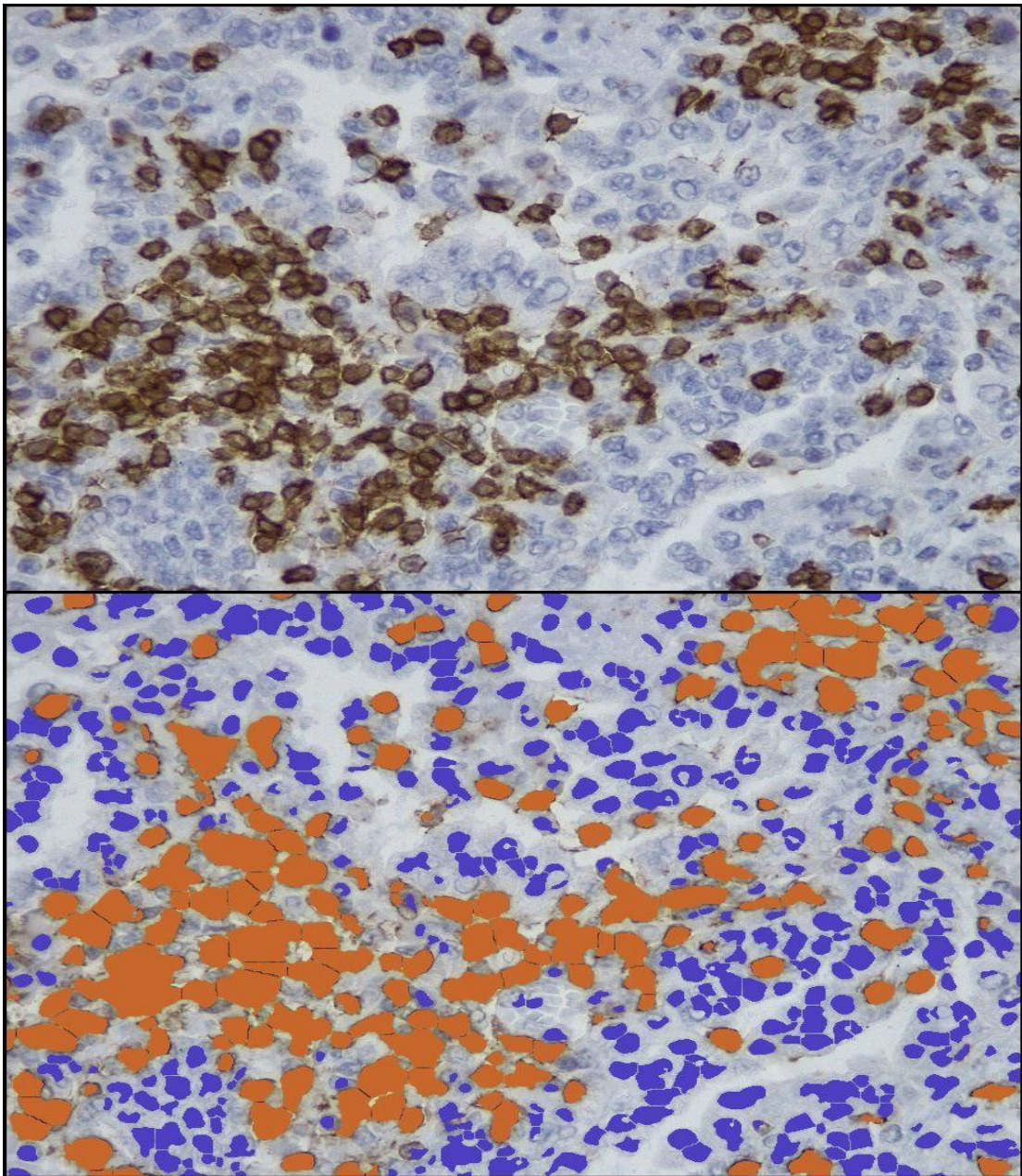
თუ გავითვალისწინებთ საკვერცხის სეროზული კარცინომის კარცინოგენეზის დუალისტურ თეორიას, რომლის თანახმადაც დაბალი ავთვისებიანობისა და მაღალი ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომას აქვს განსხვავებული ჰისტოგენეზი, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ორგანიზმის ადგილობრივი იმუნური პასუხი უფრო ძლიერია დაბალდიფერენცირებულ ფორმებში, რომლებიც de novo ვითარდება და ძლიერი გენეტიკური დაზიანებები უდევს საფუძვლად.



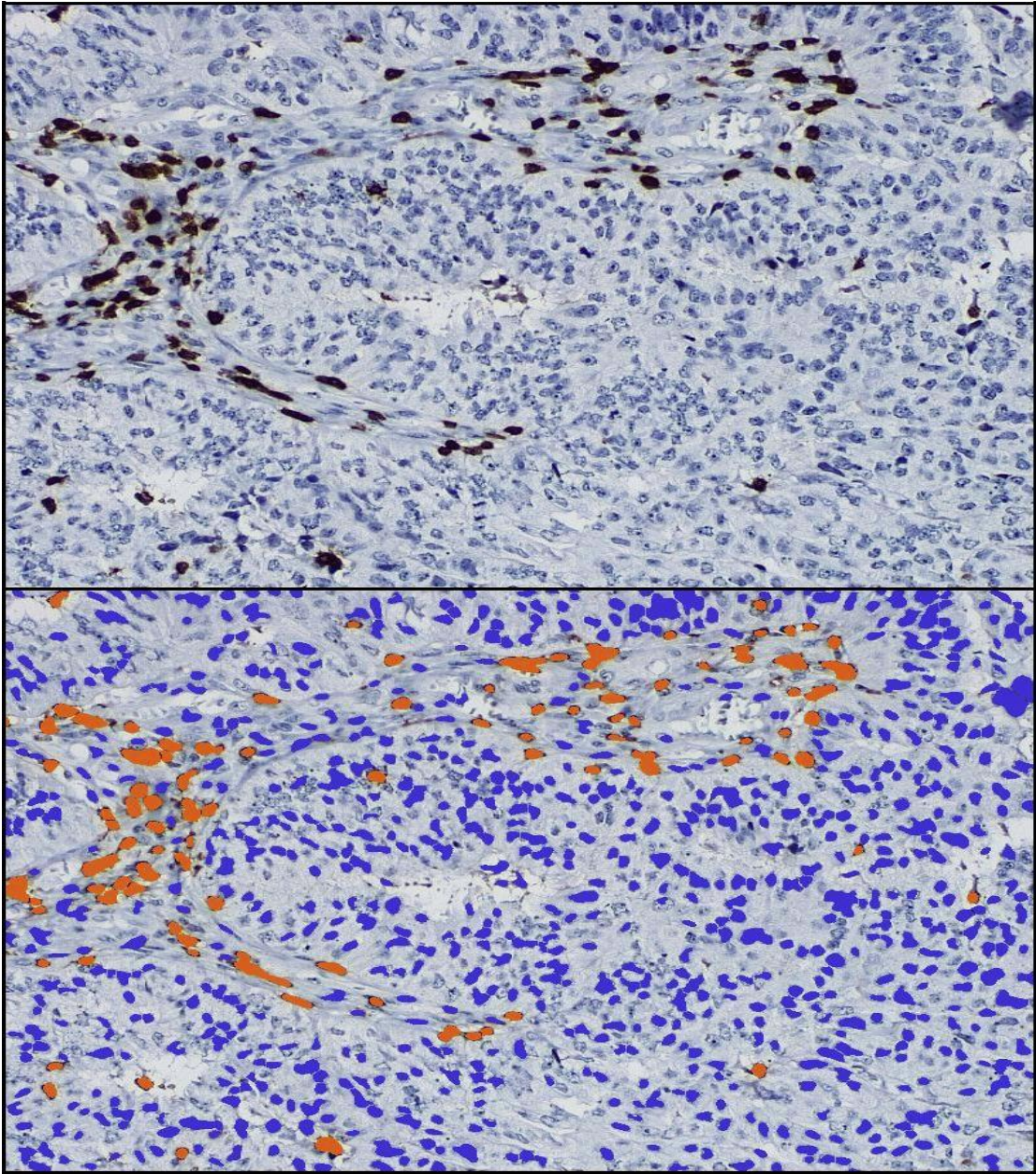
სურათი N18. საკვერცხის მალაღიფერენცირებული სეროზული კარცინომა. იმუნოჰისტოქიმია (CD8, Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. ნუკლეარული არე - 0,8%. მარკერის ექსპრესია შეფასებულია აუტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



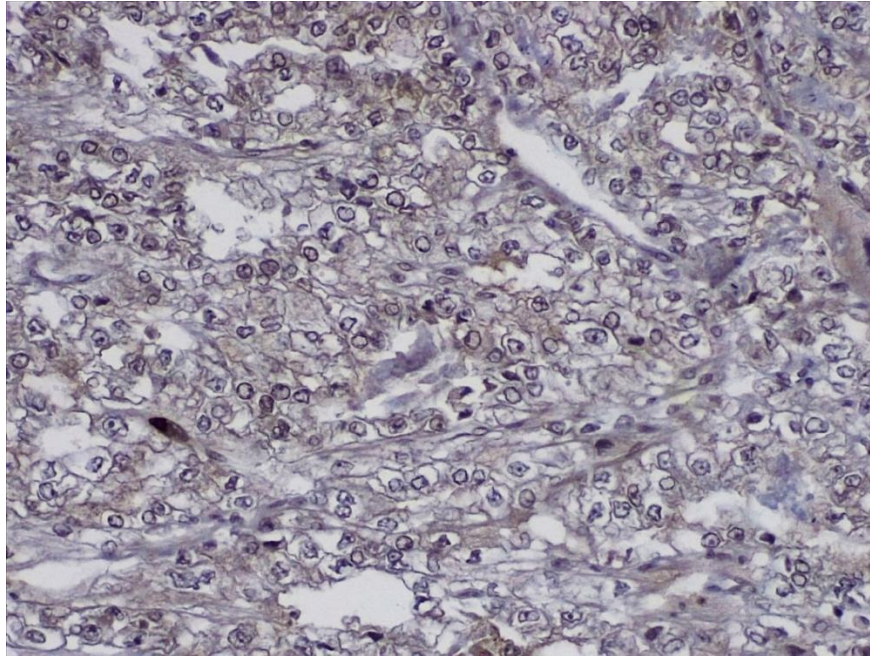
სურათი N19. საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის პარენქიმა. იმუნოჰისტოქიმია (CD8. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. მარკერის ექსპრესია შეფასებულია ალტომსტიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



სურათი N20. საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის პარენქიმა. იმუნოჰისტოქიმია (CD4. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.40. მარკერის ექსპრესიას შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



სურათი N21. საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის სტრომული კომპონენტი. იმუნოჰისტოქიმია (CD8. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.40. მარკერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



სურათი N22. საკვერცხის ნათელუჯრედოვანი კარცინომის სტრომული კომპონენტი. იმუნოჰისტოქიმია (CD8. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ოზ.40. მარკერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

5.Papillary thyroid carcinoma in Struma Ovarii

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, „სხვა“ არაეპითელიური სიმსივნეები ჩვენს მასალაზე წარმოდგენილი იყო ერთი შემთხვევით, როდესაც დასმული იქნა მალიგნური „Struma Ovarii“-ის დიაგნოზი. Struma Ovarii იშვიათი ჰისტოლოგიური დიაგნოზია, რომელიც წარმოადგენს მწიფე, მონოდერმული ტერატომის ფორმას, რომელშიც ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილს უჭირავს სტრუქტურის 50%-ზე მეტი (Willemse et al. 1987).

აღნიშნული სიმსივნე პირველად 1889 წელს აღწერა რ. ბოეტლინმა. დადგენილია, რომ Struma Ovarii გვხვდება საკვერცხის სიმსივნეების ყველა შემთხვევის 1%-ში და დერმოიდული სიმსივნეების 2,7%-ში (Kim et al. 2002). ჩვეულებრივ, იგი გვხვდება შუახნის ასაკში, თუმცა, Struma Ovarii-ის განვითარება, უფრო ხშირად აღწერილია 22 წლიდან - 70 წლამდე ასაკის ქალებში. პაციენტები მიმართავენ ქირურგს ან გინეკოლოგს მუცლის ტკივილით, შებერილობითა და მენსტრუაციული ციკლის დარღვევით. რადიოლოგიური კვლევით ხდება საკვერცხის სიმსივნური წარმონაქმნის დიაგნოსტიკა (Roth, Miller III, and Talerman 2008; Lara et al. 2016).

ვინაიდან Struma Ovarii გვხვდება შედარებით უფროს ასაკში, რეკომენდებული მკურნალობა გულისხმობს ჰისტერექტომიას და ორმხრივ სალპინგო-ოოფორექტომიას. თუმცა, საკვერცხეში დამატებით სხვა პათოლოგიის არ არსებობისას, ახალგაზრდა პაციენტებში ფერტილობის შენარჩუნების მიზნით, შესაძლებელია ცალმხრივი ოვარექტომიის ჩატარებაც (Selvaggi et al. 2012).

Struma Ovarii უმეტესად კეთილთვისებიანია. მისი ავთვისებიანი ტრანსფორმაცია გვხვდება შემთხვევათა მხოლოდ 5%-ში. Struma Ovarii-ის ყველაზე გავრცელებულ მალიგნურ ფორმას წარმოადგენს პაპილური და ფოლიკულური კარცინომები (Rosenblum et al. 1989; Middelbeek et al. 2017).

ამ ტიპის სიმსივნეები პროგნოზულად კეთილსაიმედოა, იშვიათად იძლევა შორეულ მეტასტაზებს. აბდომინური მეტასტაზები ვითარდება შემთხვევათა თითქმის 23%-ში - პერიტონეუმის, ფალოპიუსის მილების, კონტრალატერალური საკვერცხის, დიდი ბადეჯონის, მენჯისა და პარააორტულ ლიმფურ კვანძებში (Selvaggi et al. 2012; Yoo et al. 2008).

პაციენტებს ავთვისებიანი Struma Ovarii-ს დიაგნოზით აღენიშნებათ გადარჩენადობის მაღალი მაჩვენებელი, რაც პირველ ათ წელიწადში შეადგენს 90%-ს, ხოლო 25 წელიწადში - 79%-ს (Goffredo et al. 2015; Robboy et al. 2009).

პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება ეუთირეოზი და ფარისებრი ჯირკვლის მხრივ სიმპტომების არარსებობა. თირეოტოქსიკოზი და მასთან დაკავშირებული სიმპტომები პაციენტთა მხოლოდ 5-15%-ში გვხვდება (Zhu et al. 2015; Alvarez et al. 2011).

თავად Struma Ovarii, დამოუკიდებლად, იშვიათად წარმოქმნის იმ რაოდენობით ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონს, რომელიც გამოიწვევს ჰიპერთირეოზს, თუმცა იშვიათ შემთხვევებში შეიძლება მოხდეს მისი „გააგრესიულება“ და ჰიპერთირეოზის განვითარება. განვითარების მექანიზმი Struma Ovarii-ის შემთხვევაში ზუსტად არ არის დადგენილი. ნავარაუდებია, ფარისებრმასტიმულირებელი ჰორმონის ზეგავლენით სიმსივნური უჯრედების მიერ გამოყოფილი ავტონომიური ჰორმონის მონაწილეობა ამ პროცესში (Mimura et al. 2001).

ავთვისებიანი ფორმების შემთხვევებში დაავადების შემდგომი მენეჯმენტი გრძელდება ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის ანალოგიურად. ამასთანავე, მნიშვნელოვანია ფარისებრი ჯირკვლის შეფასება - მისი ნორმალური მდგომარეობის, პირველადი ან მეორადი სიმსივნის, ასევე მეტასტაზების განვითარების დიფერენცირებისათვის.

მიუხედავად იმისა, რომ გაიდლაინები არ მიუთითებს პროფილაქტიკური თირეოიდექტომიის ჩატარების აუცილებლობას კეთილთვისებიანი Struma Ovarii-ის დიაგნოსტიკის შემდეგ, ავტორთა ნაწილი რეკომენდაციას უწევს თირეოიდექტომიას, ხოლო, მალიგნური ფორმის დადასტურების შემთხვევაში - იოდით რადიოაბლაციას, რის შემდეგაც თირეოგლობულინის მონიტორინგით შესაძლებელია მეტასტაზირების, რეზიდუალური ქსოვილის და/ან რეციდივის განსაზღვრა (Selvaggi et al. 2012; Rosenblum et al. 1989).

ჩვენი შემთხვევა იმდენად საინტერესო აღმოჩნდა, რომ მას მთლიანად მოვიტანთ:

50 წლის ქალმა 2016 წლის თებერვალში მომართა ონკოგინეკოლოგიურ განყოფილებას ჰიპოგასტრიუმის არეში ტკივილის და დისკომფორტის, აგრეთვე მუცლის ზომაში უმნიშვნელოდ მატების ჩივილებით. მცირე მენჯის ღრუს მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიული გამოკვლევით აღმოჩენილ იქნა მარჯვენა საკვერცხის საპროექციო მიდამოში უსწორმასწორო, მკრთალკონტურებიანი, არაჰომოგენური, 8,5X8,0 სმ ზომის წარმონაქმნი, რომლის სტრუქტურაშიც დიფერენცირდებოდა სითხოვანი და ქსოვილოვანი კომპონენტები. ასეთივე სიმკვრივის 3,5X3,0 სმ-მდე ზომის წარმონაქმნი გამოვლინდა მარცხენა საკვერცხის პროექციაზე. მცირე მენჯის ღრუში აღინიშნა მცირე რაოდენობით სითხე. კლინიკური და ლაბორატორიული კვლევებით სხვა პათოლოგია არ იქნა დადგენილი. ეჭვი იქნა მიტანილი საკვერცხის სიმსივნეზე, რის გამოც პაციენტს ჩაუტარდა ტოტალური ჰისტერექტომია, ორმხრივი ადნექსექტომია, ომენტექტომია.

ოპერაციული მასალის ჰისტომორფოლოგიური კვლევით დაისვა დიაგნოზი: მარჯვენა საკვერცხის struma ovarii სომატური ტიპის ათვისებიანი კომპონენტით - პაპილური კარცინომა; მარცხენა საკვერცხის მწიფე ტერატომა - დერმოიდული ცისტა.

პაციენტი გაიგზავნა თავისა და კისრის ონკოქირურგიულ განყოფილებაში. ფარისებრი ჯირკვლის დამატებით გამოკვლევების საფუძველზე პაციენტს 2016 წლის აპრილში ჩაუტარდა ტოტალური თირეოიდექტომია. ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევით დაისვა ფარისებრი ჯირკვლის მრავალკვანძოვანი ჰიპერპლაზიის დიაგნოზი.

ოპერაციის შემდგომ პაციენტს ჩაუტარდა რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა შემდეგი სქემით: 100mCi, ექვსი თვის შემდგომ - 10mCi. პაციენტი იმყოფებოდა ამბულატორიული მეთვალყურეობის ქვეშ ენდოკრინოლოგთან.

მაკროსკოპულად, მარჯვენა საკვერცხე ზომიში გადიდებული იყო. ზედაპირი - სადა, გლუვი. საკვერცხის კაფსულის მთლიანობა არ იყო დარღვეული. განაკვეთზე აღინიშნებოდა მოყავისფრო-მუქი წითელი შეფერილობის ქსოვილი, ფარისებრი ჯირკვლის მსგავსი მაკროსკოპიული სურათით. აღებული იქნა ქსოვილის მრავლობითი ნიმუში მიკროსკოპული გამოკვლევისთვის.

მარცხენა საკვერცხის განაკვეთზე აღინიშნებოდა ცისტური დეგენერაცია; ცისტის სანათურში აღმოჩნდა ამორფული ცხიმოვანი მასები და თმები. მაკროსკოპულად სტრუქტურა შეესაბამებოდა დერმოიდულ ცისტას.

საშვილოსნოს ტანის და ყელის, ფალოპის მილების, ასევე დიდი ბადექონის მაკროსკოპული გამოკვლევით პათოლოგიური ცვლილებები არ იქნა ნანახი.

რუტინული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევით (ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილ ანათლებზე) დადასტურდა, რომ საშვილოსნოს ყელი, სხეული, ორივე ფალოპის მილი და ბადექონი პათოლოგიური ცვლილების გარეშეა. მარცხენა საკვერცხეში დადასტურდა მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმით ამოფენილი ცისტის არსებობა, ატიპიის გარეშე. ეპითელიუმის პლასტში კერატინოციტების მომწიფება შენარჩუნებული იყო. აღინიშნებოდა თმის ფოლიკულები. მარჯვენა საკვერცხეში აღინიშნა ურთიერთმონაცვლე მიკრო-, მაკრო- და ნორმოფოლიკულური სტრუქტურები, რომლებიც ამოფენილი იყო მონომორფული თირეოციტებით, ატიპიის გარეშე. ყურადღებას იქცევდა ეოზინოფილური, ალაგ გაჯირჯვებული კოლოიდი, რომელიც ავსებდა ფოლიკულებს. ფოკალურად აღინიშნებოდა კოლოიდის „გადაღვრა“ ინტერფოლიკულურ სივრცეებში, რომლებიც უპირატესად წარმოდგენილი იყო მწირი ფიბროვასკულური სტრომით. გამოვლინდა

სტრომის ინფილტრაცია ლიმფოციტებით, რომლებიც წარმოქმნიდა ლიმფოიდურ ფოლიკულებს. ფოლიკულის გერმინოგენულ ცენტრში აღინიშნებოდა იმუნობლასტების ტიპის უჯრედები. ასევე ნანახი იქნა კაპილარული ტიპის სისხლის მილები. მანტიის ზონა ცუდად განირჩეოდა. აღინიშნებოდა მარგინალური ზონის ჰიპერპლაზია. ყურადღებას იქცევდა 2.0 სმ-მდე ზომის კვანძოვანი სტრუქტურის უბანი ფოლიკულური და პაპილური სტრუქტურების მონაცვლეობით. ფოლიკულები და პაპილები ამოფენილი იყო შედარებით დიდი ზომის თირეოციტებით. გვხვდებოდა უჯრედთა ზედღება. უჯრედებს ჰქონდათ „ოპტიკურად ნათელი“ ბირთვები ჩანაჭდევებით და ჩანართებით. აღნიშნული ციტოლოგიური ტრიადა შეესაბამება პაპილურ კარცინომას (სურათი N 23).

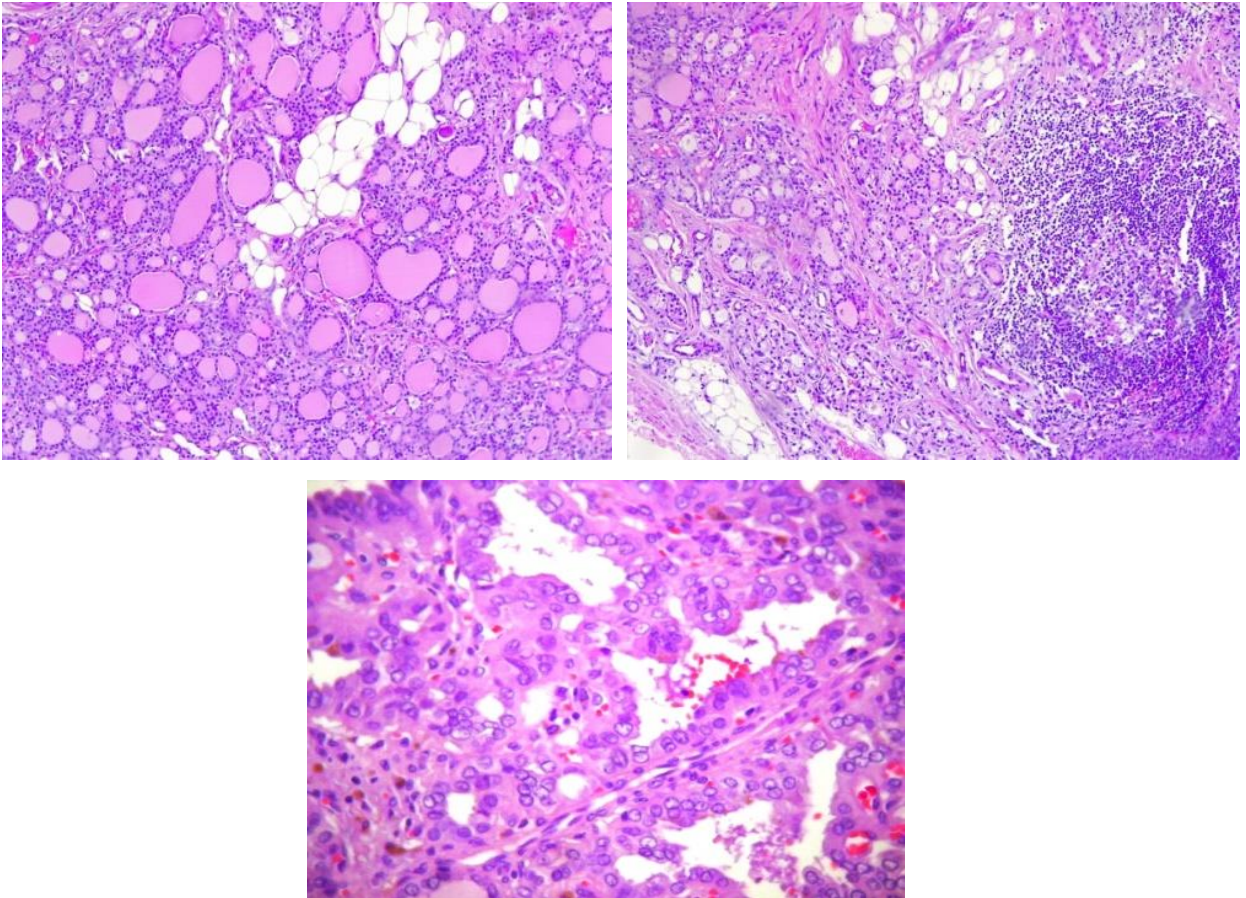
ვინაიდან საკვერცხეში გამოვლინდა ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილი, ჩავატარეთ იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევა აღმოჩენილი სტრუქტურის ორგანოსპეციფიურობის დასაზუსტებლად.

იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევისას ანტიგენის აღდგენა და დეპარაფინიზაცია მოხდა PT link-ით. ვიზუალიზაციის სისტემისთვის გამოყენებულ იქნა - Invision+, მეორად ანტისხეულად DAB+; დაღება მოხდა ჰემატოქსილინით. გამოკველულ იქნა ანტისხეულები Thyreoglobini და ფარისებრ ტრანსკრიპციული ფაქტორი (TTF1) ასევე Ki67, (MiB1) და HBME1 იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების ექსპრესია (სურათი N 24).

მაკროსკოპულად ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილი ზედაპირზე იყო უსწორმასწორო, განაკვეთზე მრავალკვანძოვანი სტრუქტურები ენაცვლებოდა ერთმანეთს. ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილი ჩაჭრილ იქნა ყოველი 5 მმ-ის დაშორებით. მაკროსკოპულად სიმსივნეზე საექვო უბანი ვერ ინახა.

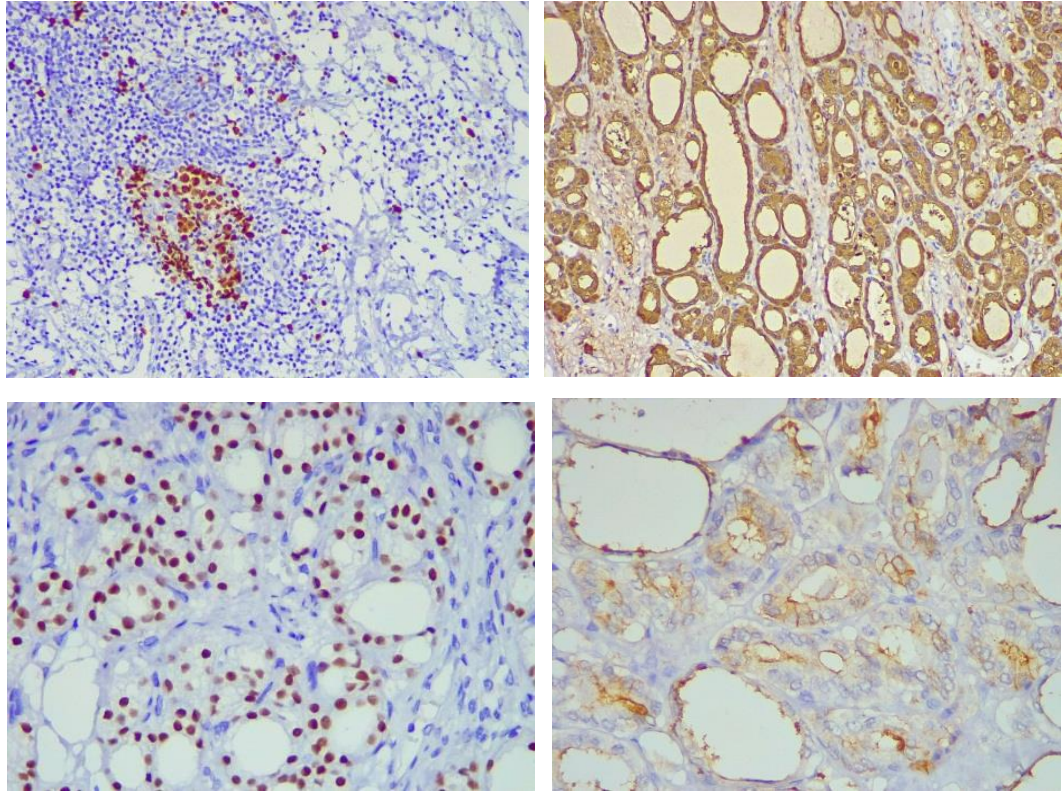
პრეპარატის ჰისტომორფოლოგიური კვლევით ვიზუალიზდა მაკრო- და ნორმოფოლიკულების შემცველი ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერპლაზიური ქსოვილი. ფოლიკულები ამოფენილი იყო მონომორფული ფოლიკულოციტებით, ატიპიის გარეშე. ფოლიკულების სანათურში გვხვდებოდა ეოზინოფილური კოლოიდი. აღინიშნებოდა „სანდერსენის ბალიშები“. ჰიპერპლაზიური პარენქიმა კონცენტრულად იყო შემოსაზღვრული ფიბროზული სტრომით, რაც წარმოქმნიდა

კვანძოვან სტრუქტურებს (სურათი N25). დაისვა ფარისებრი ჯირკვლის მრავალკვანძოვანი ჰიპერპლაზიის დიაგნოზი.

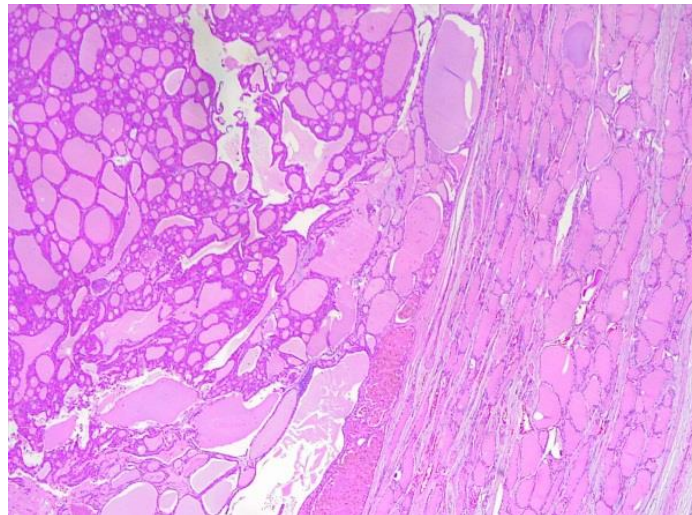


სურათი N23. ა,ბ,გ.მარცხენა საკვერცხე: ა, ბ) ნორმო- და მიკროფოლიკულები, მონომორფული ფოლიკულოციტები ატიპიის გარეშე. ეოზინოფილური კოლოიდი.ბ) ჰიპერპლაზიური ლიმფოციტური ფოლიკული. გ) Struma Ovarii - პაპილური კარცინომის სტრუქტურა. H&E. ა - ოკ.10 X ობ.20; ბ-ოკ.10 X ობ.10; გ - ოკ.10 X ობ.40.

აღწერილი შემთხვევა საინტერესოა, როგორც ონკოგინეკოლოგების, თავისა და კისრის ონკოქირურგების, ასევე ენდოკრინოლოგებისთვისაც. Struma ovarii-ში პაპილური კარცინომის ჰისტოსტრუქტურის გამოვლენამ განაპირობა პაციენტის მკურნალობა რადიოაქტიური იოდით, რამაც მინიმალურამდე შეამცირა მეტასტაზირების განვითარების ალბათობა; ასევე, ჰისტოპათოლოგიურმა დიაგნოზმა განაპირობა ფარისებრი ჯირკვლის მიზანმიმართული გამოკვლევა და მრავალკვანძოვანი ჰიპერპლაზიის დიაგნოზის დადგენა, შემდგომი ტოტალური თირეოიდექტომიით.



სურათი N24. ა,ბ,გ,დ. ა)თირეოგლობულინი. ციტოპლაზმური ექსპრესია (მარკერმა მონიშნა თირეოციტები. განზავება 1: 100. DAKO); ბ)TTF1 ექსპრესირებულია თიროციტების ბირთვებში (Monoclonal Antibody, განზავება 1: 150. DAKO); გ) ki67(MiB1) ექსპრესირებულია ლიმფოციტური ფოლიკულის გერმინოგენულ შრეში (განზავება 1: 100. DAKO); დ) HBME 1 სუსტი მემბრანული ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედებში (განზავება 1: 50. DAKO); ა,გ - ოკ.10 X ობ.20; ბ,დ - ოკ.10 X ობ.40.



სურათი N25. ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის ჰიპერპლაზია. მიკრო-, მაკრო- და ნორმოფოლიკულური სტრუქტურები. მწირი სტრომა კონცენტრულად შემოსაზღვრავს ჰიპერპლაზიურ პარენქიმას და წარმოქმნის კვანძოვან სტრუქტურებს. არანეოპლაზიური ფოლიკულები ამოფენილი მონომორფული ფოლიკულოციტებით, ატიპიის გარეშე. H&E, გადიდება: ოკ. 10 X ობ. 10.

6. სტატისტიკური ანალიზი

პაციენტის ასაკის ზეგავლენა ოპერაციის გამოსავალზე და მის სხვა ინდიკატორებზე

საკვლევი კონტინგენტი პირობითად დაიყო 3 ჯგუფად. 1-ელ ჯგუფში გაერთიანდა 28 პაციენტი, რომელთა ასაკი არ აღემატებოდა 60 წ.-ს; მე-2 ჯგუფში - 18 პაციენტი, რომელთა ასაკი ვარირებდა 60-65 წ. ინტერვალში; მე-3 ჯგუფში - ასევე 18 პაციენტი, რომელთა ასაკი აღემატებოდა 65 წელს. ჯგუფების მიხედვით საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური ტიპების, მკურნალობის ტაქტიკის, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის, სტადიის, ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხის, მეტასტაზების, მეზობელ ორგანოებში ინვაზიის შემთხვევების და რეციდივის გამო განმეორებითი ოპერაციების განაწილება მოყვანილია ცხრილში N9.

ცხრილი N9. ასაკის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავალზე მოქმედი ფაქტორების მიხედვით.

ასაკობრივი ჯგუფი		< 60 წ.		60-65 წ.		> 65 წ.		
n=		28		18		18		
ასაკი		საშუალო ± SD		საშუალო ± SD		საშუალო ± SD		
		49,14 ± 8,42		62,94 ± 1,95		70,89 ± 3,89		
		n=	%	n=	%	n=	%	
ჩატარებული მკურნალობა:	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია / ოპერაცია	5	17,9%	6	33,3%	8	44,4%	
	ოპერაცია / ადიუვანტური ქიმიოთერაპია	23	82,1%	12	66,7%	10	55,6%	
Chi2 = 3.8698 (p = 0.1444, NS)								
მორფოლოგიური ტიპი:	High-grade სეროზული კარცინომა HGSOc	11	39,3%	13	72,2%	16	83,3%	
	Low-grade სეროზული კარცინომა LGSOc	2	7,1%	1	5,6%	2	11,1%	
	მუცინური კარცინომა - MOC	5	17,9%	0	0,0%	1	5,6%	
	ენდომეტრიოიდული კარცინომა - ENOC	5	21,4%	1	5,6%	0	0,0%	
	ნათელუჯრედოვანი კარცინომა - CCOC	3	10,7%	3	16,7%	0	0,0%	
Chi2 = 7.0054 (p = 0.0301)								
ავთვისებიანობის ხარისხი:		G1	2	10,7%	1	5,6%	2	11,1%
		G2	7	25,0%	4	22,2%	2	11,1%
		G3	18	64,3%	13	72,2%	14	77,8%
Chi2 = 1.7737 (p = 0.7773, NS)								
სტადირება:		1	6	21,4%	0	0,0%	1	11,1%

		2	2	7,1%	1	5,6%	1	11,1%
		3	20	71,4%	16	83,3%	14	77,8%
		4	0	0,0%	2	11,1%	0	0,0%
Chi2 = 3.718 (p = 0.7148, NS)								
ლეტალობა:	გარდაცვლილი	3	10,7%	7	38,9%	3	16,7%	
	ცოცხალი	25	89,3%	11	61,1%	15	83,3%	
Chi2 = 5.579 (p = 0.0614, NS)								
ლიმფოციტების ინფილტრაცია:	დაბალი	16	60,7%	5	27,8%	3	16,7%	
	მაღალი	11	39,3%	14	72,2%	15	83,3%	
Chi2 = 10.2702 (p = 0.0059)								
მეტასტაზები და ინვაზია:	მეტასტაზები	10	35,7%	6	33,3%	4	22,2%	
	ინვაზია მიმდებარე ორგანოებში	6	21,4%	5	27,8%	8	44,4%	
	მეტასტაზების და ინვაზიის გარეშე	12	42,9%	7	38,9%	6	33,3%	
Chi2 = 2.9134 (p = 0.5724, NS)								
რეციდივის გამო ჩატარებული ოპერაციები:		5	17,9%	4	22,2%	1	5,6%	
Chi2 = 2.0844 (p = 0.3527, NS)								

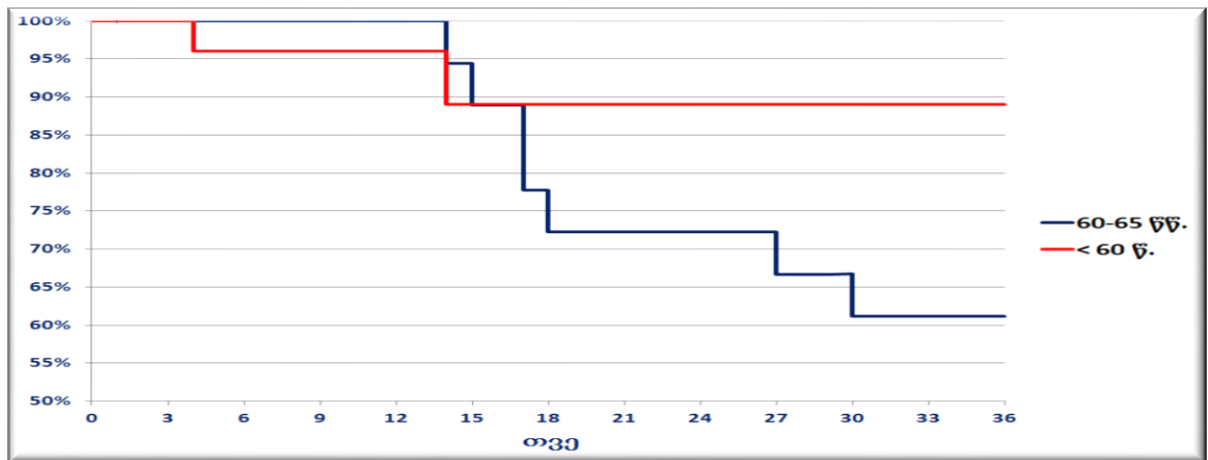
როგორც წარმოდგენილი ცხრილიდან ჩანს, high-grade სეროზული კარცინომის მორფოლოგიური ტიპი სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით ვლინდება უფროს ასაკობრივ ჯგუფებში - 60 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტების ჯგუფთან შედარებით (ჯგუფი 2 – 72.2% და ჯგუფი 3 – 83.3% vs. ჯგუფი 1 – 39.3%). განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა - Chi2 = 7.0054, p = 0.0301.

იგივე შეიძლება ითქვას ლიმფოციტების მაღალ ინფილტრაციაზეც - იგი სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით ვლინდება უფროს ასაკობრივ ჯგუფებში - 60 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტების ჯგუფთან შედარებით (ჯგუფი 2 – 72.2% და ჯგუფი 3 – 83.3% vs. ჯგუფი 1 – 39.3%). განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა - Chi2 = 10.2702, p = 0.0059.

სხვა ფაქტორებს შორის განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ ვლინდება.

გადარჩენის ანალიზით შექმნილი კაპლან-მაიერის მრუდები 1-ლი და მე-2 ჯგუფებისთვის მოყვანილია დიაგრამაზე N2. კოქსის მოდელით გამოთვლილი ლეტალური შედეგის დადგომის საფრთხეთა ფარდობის მაჩვენებელი 95%-იანი სანდოობის ინტერვალებით მოყვანილია ცხრილში N10.

დიაგრამა N2. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მაიერის მრუდები ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 - < 60 წ.; ჯგუფი 2 – 60-65 წ.



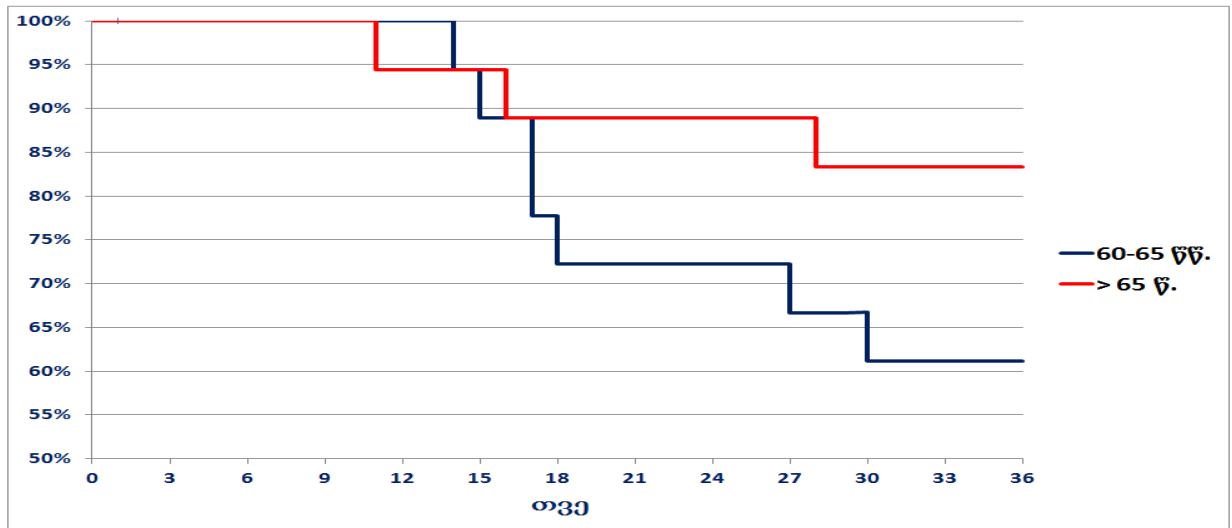
როგორც N10 ცხრილიდან ჩანს, 60-65 წწ. ასაკის პაციენტებში 3-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 49,1%-ით დაბალია 60 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებთან შედარებით, ანუ ლეტალური შედეგის დადგომის ალბათობა 60-65 წწ. ასაკის პაციენტებში ოპერაციიდან 3 წლის განმავლობაში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია 60 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებთან შედარებით.

გადარჩენის ანალიზით შექმნილი კაპლან-მაიერის მრუდები მე-2 და მე-3 ჯგუფებისთვის მოყვანილია დიაგრამაზე N3. კოქსის მოდელით გამოთვლილი ლეტალური შედეგის დადგომის საფრთხეთა ფარდობის მაჩვენებელი 95%-იანი სანდოობის ინტერვალებით მოყვანილია ცხრილში N11.

ცხრილი N10. კოქსის მოდელით ჩატარებული შედარებითი ანალიზის შედეგები 1-ლი და მე-2 ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 - < 60წ.; ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.

გადარჩენის მაჩვენებელი ოპერაციიდან 3 წლის შემდეგ	
ჯგუფი 1 - <60 წ.	89.9%
ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.	61.1%
კოქსის საფრთხეთა ფარდობა (Hazard Ratio – HR)	1.9651
HR-ის 95% სანდოობის ინტერვალები (Confidense intervals – 95%CI)	[1.410 , 2.738]
Chi2-ტესტის მაჩვენებელი	18.1094
P-value	0.00002

დიაგრამა N3.გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მაიერის მრუდები ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – 60-65 წწ.; ჯგუფი 2 – > 65 წ.



როგორც N11 ცხრილიდან ჩანს, 60-65 წწ. ასაკის პაციენტებში 3-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 57,1%-ით დაბალია 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებთან შედარებით, ანუ ლეტალური შედეგის დადგომის ალბათობა 60-65 წწ. ასაკის პაციენტებში ოპერაციიდან 3 წლის განმავლობაში 57,1%-ით მაღალია 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებთან შედარებით.

ცხრილი N11. კოქსის მოდელით ჩატარებული შედარებითი ანალიზის შედეგები ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.; ჯგუფი 3 – > 65 წ.

გადარჩენის მაჩვენებელი ოპერაციიდან 3 წლის შემდეგ	
ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.	61.1%
ჯგუფი 3 – > 65 წწ.	83.3%
კოქსის საფრთხეთა ფარდობა (Hazard Ratio – HR)	2.329
HR-ის 95% სანდოობის ინტერვალები (Confidence intervals – 95%CI)	[1.626, 3.336]
Chi2-ტესტის მაჩვენებელი	20.470985
P-value	0.000006

საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური ტიპისა და ლიმფოციტური

ინფილტრაციის ხარისხის გავლენა მკურნალობის გამოსავალზე

საკვლევი კონტინგენტი დაიყო 2 ჯგუფად. 1-ელ ჯგუფში გაერთიანდა 40 პაციენტი, რომელთაც მორფოლოგიურად დაუდასტურდათ high-grade სეროზული კარცინომა; მე-2 ჯგუფში კი - 24 პაციენტი, რომელთა საკვერცხის სიმსივნე მორფოლოგიური ტიპირებით არ წარმოადგენდა high-grade სეროზული კარცინომას.

აღნიშნული ჯგუფების მიხედვით საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური ტიპების, მკურნალობის ტაქტიკის, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის, სტადიის ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხის, მეტასტაზების, მეზობელ ორგანოებში ინვაზიის შემთხვევების და რეციდივის გამო განმეორებითი ოპერაციების განაწილება მოყვანილია N12 ცხრილში.

როგორც N12 ცხრილიდან ჩანს, high-grade სეროზული კარცინომის მორფოლოგიური ტიპის მქონე პაციენტების ჯგუფში ასაკის საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ მაღალია სხვა ტიპის საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტების ჯგუფის ასაკის საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით (62.28 ± 9.64 წ. vs. 54.24 ± 14.48 წ.).

ცხრილი N12. მორფოლოგიური ტიპისა და ლიმფოციტების ინფილტრაციის ხარისხის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავალზე მოქმედი ფაქტორების მიხედვით.

ასაკობრივი ჯგუფი		ჯგუფი 1		ჯგუფი 2	
n=		40		24	
ასაკი		საშუალო \pm SD $62,16 \pm 9,51$		საშუალო \pm SD $57,87 \pm 11,59$	
		n=	%	n=	%
მორფო- ლოგი- ური ტიპი:	High -grade სეროზული კარცინომა HGSOC	17	89,5%	23	48,9%
	Low -grade სეროზული კარცინომა LGSOC	0	0,0%	5	11,1%
	მუცინური კარცინომა - MOC	1	5,3%	5	11,1%
	ენდომეტრიოიდული კარცინომა - ENOC	0	0,0%	6	15,6%
	ნათელუჯრედოვანი კარცინომა - CCOC	1	5,3%	5	11,1%
		Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)			
ავთვისებიანობის ხარისხი:	G1	0	0,0%	5	13,3%
	G2	2	10,5%	11	24,4%
	G3	17	89,5%	28	62,2%
		Chi2 = 19.2062 (p = 0.0001)			
სტადირება:	1	2	10,5%	5	13,3%
	2	1	5,3%	3	9,0%
	3	16	84,2%	34	73,3%
	4	0	0,0%	2	4,4%
		Chi2 = 0.342 (p = 0.5589, NS)			
ლეტალობა:	გარდაცვლილი	7	36,8%	6	13,3%

	ცოცხალი	12	63,2%	39	86,7%
		Chi2 = 4.561 (p = 0.0327)			
ლიმფოციტების ინფილტრაცია:	დაბალი	2	10,5%	22	48,9%
	მაღალი	17	89,5%	23	51,1%
		Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)			
მეტასტაზები და ინვაზია:	მეტასტაზები	6	31,6%	14	31,1%
	ინვაზია მიმდებარე ორგანოებში	6	42,1%	11	24,4%
	მეტასტაზები / ინვაზიის გარეშე	5	26,3%	20	44,4%
		Chi2 = 1.8445 (p = 0.17444, NS)			
რეციდივის გამო ჩატარებული ოპერაციები:		4	21,1%	6	13,3%
		Chi2 = 0.6038 (p = 0.4371, NS)			

როგორც N12 ცხრილიდან ჩანს, 1-ლი ჯგუფის პაციენტების ასაკის საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ არ განსხვავდება მე-2 ჯგუფის პაციენტების ასაკის საშუალო მაჩვენებლისგან.

High-grade სეროზული კარცინომის მორფოლოგიური ტიპი სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით ვლინდება 1-ლ ჯგუფში მე-2 ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით (ჯგუფი 1 – 89.5% vs. ჯგუფი 1 – 48.9%). განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა - Chi2 = 9.2442, p = 0.0058. ასევე სარწმუნო ხასიათს ატარებს ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით პაციენტების განაწილებათა განსხვავება ჯგუფებს შორის (Chi2 = 19.2062, p = 0.0001).

1-ლ ჯგუფში ასევე სარწმუნოდ ხშირად გვხვდება ლიმფოციტების მაღალი ინფილტრაციის დონე მე-2 ჯგუფთან შედარებით (Chi2 = 9.2442, p = 0.0058).

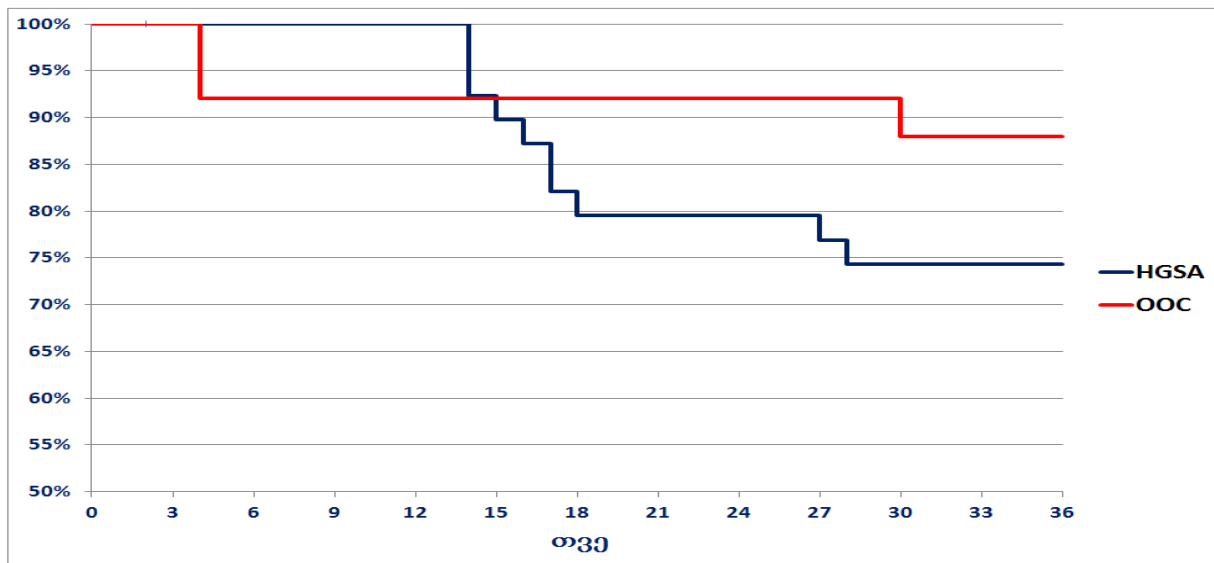
სხვა ინდიკატორებს შორის განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ ვლინდება.

გადარჩენის ანალიზით შექმნილი კაპლან-მაიერის მრუდები მე-2 და მე-3 ჯგუფებისთვის მოყვანილია N4 დიაგრამაზე. კოქსის მოდელით გამოთვლილი ლეტალური შედეგის დადგომის საფრთხეთა ფარდობის მაჩვენებელი 95%-იანი სანდოობის ინტერვალებით მოყვანილია N13 ცხრილში.

High-grade სეროზული კარცინომების მქონე პაციენტებში 3-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 41,5%-ით დაბალია სხვა მორფოლოგიური ტიპის საკვერცხის კიბოს

მქონე პაციენტებთან შედარებით, ანუ ლეტალური შედეგის დადგომის ალბათობა high-grade სეროზული კარცინომის მქონე პაციენტებში ოპერაციიდან 3 წლის განმავლობაში 41,5%-ით მაღალია სხვა მორფოლოგიური ტიპის საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებთან შედარებით.

დიაგრამა N4. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მაიერის მრუდები შემდეგი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – High-grade სეროზული კარცინომა (HGSOC); ჯგუფი 2 – სხვა მორფოლოგიური ტიპის საკვერცხის კიბო (OOC).



ცხრილი N13. კაპლან-მაიერის მრუდებით მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – High-grade სეროზული კარცინომა (HGSOC); ჯგუფი 2 – სხვა მორფოლოგიური ტიპის საკვერცხის კიბო (OOC).

გადარჩენის მაჩვენებელი ოპერაციიდან 3 წლის შემდეგ	
ჯგუფი 1 – HGSOC	74.4%
ჯგუფი 2 – OOC	88.0%
კოქსის საფრთხეთა ფარდობა (Hazard Ratio – HR)	1.710
HR-ის 95% სანდობის ინტერვალები (Confidence intervals – 95%CI)	[1.277, 2.290]
Chi2-ტესტის მაჩვენებელი	11.401
P-value	0.0007

მკურნალობის ტაქტიკის გავლენა საკვერცხის კიბოს გამოსავალზე

საკვლევი კონტინგენტი დაყოფილია 2 ჯგუფად. 1-ელ ჯგუფში გაერთიანდა 19 პაციენტი, რომელთაც ქირურგიულ ჩარევამდე ჩაუტარდათ ქიმიოთერაპია; მე-2 ჯგუფში კი - 45 პაციენტი, რომელთაც ქიმიოთერაპია დაენიშნათ ოპერაციის შემდგომ. აღნიშნული ჯგუფების მიხედვით საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური

ტიპების, მკურნალობის ტაქტიკის, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის, სტადიის, ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხის, მეტასტაზების, მეზობელ ორგანოებში ინვაზიის შემთხვევების და რეციდივის გამო განმეორებითი ოპერაციების განაწილება მოყვანილია ცხრილში N14.

ცხრილი N14. მკურნალობის მეთოდის რიგითობის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავლის ინდიკატორების მიხედვით.

საკვლევი ჯგუფები		ჯგუფი 1		ჯგუფი 2	
N		19		45	
ასაკი		საშუალო ± SD 62,28 ± 9,64		საშუალო ± SD 54,24 ± 14,48	
		p = 0.0097			
		n=	%	n=	%
ჩატარებული მკურნალობა:	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია / ოპერაცია	17	43,6%	2	8,0%
	ოპერაცია / ადიუვანტური ქიმიოთერაპია	22	56,4%	23	92,0%
		Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)			
ავთვისებიანობის ხარისხი:	G1	0	0,0%	5	22,0%
	G2	7	17,9%	6	26,0%
	G3	32	82,1%	13	52,0%
		Chi2 = 6.5909 (p = 0.0103)			
სტადირება:	1	1	4,1%	6	24,0%
	2	2	5,1%	2	8,0%
	3	33	85,7%	17	68,0%
	4	2	5,1%	0	0,0%
		Chi2 = 4.7137 (p = 0.1940, NS)			
ლექალობა:	გარდაცვლილი	3	10,7%	7	38,9%
	ცოცხალი	25	89,3%	11	61,1%
		Chi2 = 1.7513 (p = 0.1857, NS)			
ლიმფოციტური ინფილტრაცია:	დაბალი	0	0,0%	24	100,0%
	მაღალი	40	100,0%	0	0,0%
მეტასტაზები და ინვაზია:	მეტასტაზები	15	38,5%	5	20,0%
	ინვაზია მიმდებარე ორგანოებში	13	33,3%	6	24,0%
	მეტასტაზები ინვაზიის გარეშე	11	28,2%	14	56,0%

					%
		Chi2 = 4.9444 (p = 0.0262)			
რეციდივის გამო ჩატარებული ოპერაციები:	9	23,1%	1		4,0%
		Chi2 = 4.2054 (p = 0.0403)			

ასევე სარწმუნოა პაციენტთა სხვადასხვა ჯგუფში განაწილება ქიმიოთერაპიის ინიცირების ეტაპის (ქირურგიულ ჩარევამდე თუ ქირურგიული ჩარევის შემდეგ) მიხედვით (Chi2 = 9.2442; p = 0.0058) და სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით (Chi2 = 6.5909; p = 0.0103). მეტასტაზებისა და მიმდებარე ორგანოებში ინვაზიის შემთხვევათა სიხშირე სარწმუნოდ მაღალია high-grade სეროზული კარცინომის მორფოლოგიური ტიპის მქონე პაციენტების ჯგუფში სხვა ტიპის საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტების ჯგუფთან შედარებით (Chi2 = 4.4944; p = 0.0262). ამ ჯგუფში ასევე სარწმუნოდ მაღალია რეციდივის გამო ჩატარებული განმეორებითი ოპერაციების რაოდენობაც (Chi2 = 4.2054, p = 0.0403). სხვა ინდიკატორებს შორის განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ ვლინდება.

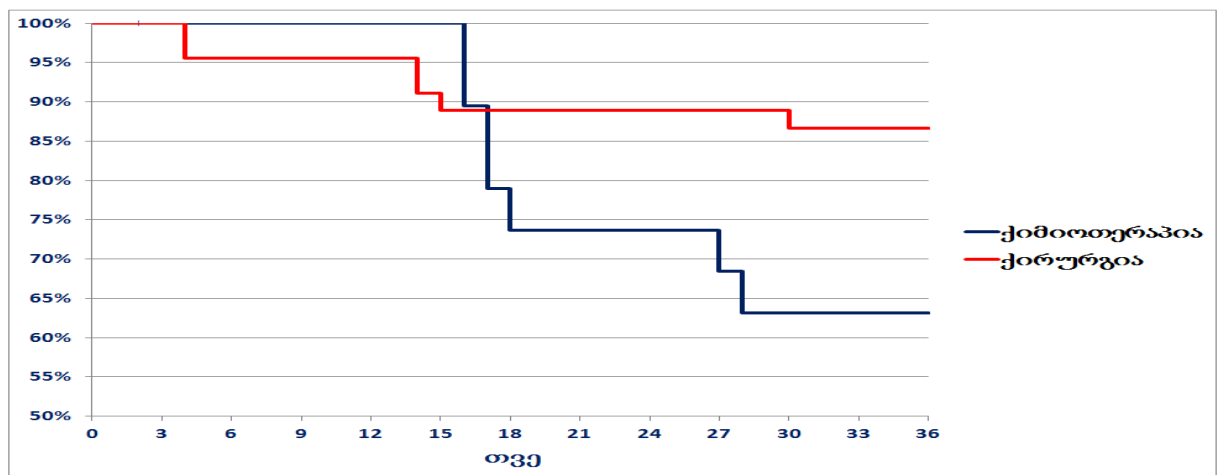
გადარჩენის ანალიზის შედეგები მოყვანილია N5 დიაგრამაზე (კაპლან-მაიერის მრუდები) და N15 ცხრილში (გადარჩენის მაჩვენებლები და აღნიშნულ ჯგუფებს შორის კოქსის მოდელით გამოთვლილი საფრთხეთა ფარდობა HR).

პაციენტებში, რომელთაც ჯერ ჩაუტარდათ ქიმიოთერაპია, ხოლო შემდეგ ქირურგიული ჩარევა, 3-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 51,6%-ით დაბალია იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთათვისაც პირველადი მკურნალობის მეთოდად შერჩეულ იქნა ოპერაციული მკურნალობა; ანუ ლეტალური შედეგის დადგომის ალბათობა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ჯგუფის პაციენტებში ოპერაციიდან 3 წლის განმავლობაში 51,6%-ით მაღალია პირველადი ქირურგიის ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით.

ცხრილი N15. კაპლან-მაიერის მრუდებით მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია; ჯგუფი 2 – პირველადი ქირურგია.

გადარჩენის მაჩვენებელი ოპერაციიდან 3 წლის შემდეგ	
ჯგუფი 1 – ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია	63.2%
ჯგუფი 2 – პირველადი ქირურგია	86.7%
კოქსის საფრთხეთა ფარდობა (Hazard Ratio – HR)	2.064
HR-ის 95% სანდოობის ინტერვალები (Confidense intervals – 95%CI)	[1.492, 2.854]
Chi2-ტესტის მაჩვენებელი	25.206
P-value	0.0001

დიაგრამა N5. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მაიერის მრუდები შემდეგი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია; ჯგუფი 2 – პირველადი ქირურგია.



მრავლობითი რეგრესიული ანალიზი

მრავლობითი რეგრესიული ანალიზი ჩატარდა საკვერცხეების სიმსივნის ოპერაციული მკურნალობის ეფექტურობაზე (ლექტალური გამოსავალზე) გავლენის მქონე შემდეგი რისკ-ფაქტორებისთვის (ცვლადებისათვის):

1. პაციენტის ასაკი - რაოდენობრივი ცვლადი აღინიშნა X1-ით;
2. მორფოლოგიური ტიპი - დიქტომური ცვლადი (HGSOc/სხვა) აღინიშნა X2-ით;
3. ლიმფოციტური ინფილტრაცია - დიქტომური ცვლადი (დაბალი/მაღალი) აღინიშნა X3-ით;
4. ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია - დიქტომური ცვლადი აღინიშნა X4-ით;
5. სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი - თვისობრივი ცვლადი აღინიშნა X5-ით;

6. სტადირება - თვისობრივი ცვლადი აღინიშნა X6-ით;
7. რეციდივის გამო ჩატარებული ოპერაციის არსებობა - დიქტომური ცვლადი (ოპერაცია, ადიუვანტური ქიმიოთერაპია /ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია , ოპერაცია) აღინიშნა X7-ით;
8. მეტასტაზების არსებობა - დიქტომური ცვლადი აღინიშნა X8-ით;
9. მიმდებარე ორგანოებში ინვაზიის არსებობა - დიქტომური ცვლადი აღინიშნა X9-ით;

დასაწყისში ყველა ეს ფაქტორი გაერთიანდა და შესწავლილ იქნა კორელაციური კავშირი ლეტალური გამოსავლის არსებობასთან. მოდელიდან პირველად გამოირიცხებოდა ყველაზე არასარწმუნო რისკ-ფაქტორი.

შედეგად დადგინდა, რომ ამ რისკ-ფაქტორთა ერთობლიობიდან გამოირიცხა - მორფოლოგიური ტიპი, ლიმფოციტური ინფილტრაცია, სტადირება, რეციდივის გამო ჩატარებული ოპერაციის არსებობა, მეტასტაზებისა და მიმდებარე ორგანოებში ინვაზიის არსებობა. სარწმუნო რისკ-ფაქტორებად კი დაფიქსირდნენ - ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია და სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხი. β -კოეფიციენტების მნიშვნელობები აღმოჩნდა შემდეგი:

$$\beta = 0.0904 \quad (p = 0.0451)$$

$$\beta_5 = 0.1968 \quad (p = 0.0295)$$

$$\beta_7 = 0.2258 \quad (p = 0.0295)$$

ლოგარითმული რეგრესიის შედეგად მიღებულ ფუნქციას ჰქონდა შემდეგი სახე:

$$\ln(Y) = 0.0904 + 0.1968 \cdot \ln(X_5) + 0.2258 \cdot \ln(X_7)$$

$$Y = 0.9136 \cdot X_5^{0.1968} \cdot X_7^{0.2258}$$

$$\text{პირსონის კორელაციის კოეფიციენტი } r = 0.3758 \quad (p=0.009)$$

მიღებული შედეგების საფუძველზე შესაძლებელია დავასკვნათ, საკვრცხის კარცინომის ოპერაციული მკურნალობის ეფექტურობაზე (ლეტალურ გამოსავალზე) გავლენის მქონე რისკ-ფაქტორების ერთობლიობიდან სარწმუნო რისკ-ფაქტორებად გვევლინებიან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია და სიმსივნის დიფერენციაციის დაბალი ხარისხი.

V. დასკვნები და რეკომენდაციები

დასკვნები

1. პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ხოლო შემდეგ ქირურგიული ჩარევა, 3-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 51,6%-ით დაბალია იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთათვისაც პირველადი მკურნალობის მეთოდად შერჩეულ იქნა პირველადი ციტორედუქცია;
2. საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული და მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომების კარცინოგენეზი განსხვავებულია. Low-grade ფორმებს ყოველთვის წინ უძღვის სეროზული ცისტადენომა და /ან სეროზული ცისტადენოფიბრომა, რომელიც პროგრესირებს მოსაზღვრე ავთვისებიან სეროზულ კარცინომად და შემდეგ low-grade ინვაზიურ კარცინომად.
3. High-grade სეროზული კარცინომები არ წარმოიქმნება low-grade ინვაზიური კარცინომების პროგრესირებისგან და de novo განვითარების შედეგია. მათი განვითარების შემთხვევაში ორგანიზმის ადგილობრივი იმუნური პასუხი უფრო ძლიერია.
4. საკვერცხის დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებში ონკოპროტეინ p53 ჩართვა ინტენსიურია მაღალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებთან შედარებით. მისი გამოყენება მიზანშეწონილია სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის დასაზუსტებლად იმ შემთხვევებში, როდესაც „Shimizu/Silverberg“ სისტემის მიხედვით დგინდება ზომიერად დიფერენცირებული ფორმა.
5. საკვერცხის კარცინომის ოპერაციული მკურნალობის ეფექტურობაზე (ლეტალურ გამოსავალზე) გავლენის მქონე რისკ-ფაქტორების ერთობლიობიდან სარწმუნო რისკ-ფაქტორებად გვევლინებიან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია და სიმსივნის დიფერენციაციის დაბალი ხარისხი.

რეკომენდაციები

1. 3-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 51,6%-ით დაბალია ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიით ნამკურნალევ პაციენტებში პირველად ციტორედუქციასთან შედარებით, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს პირველადი ციტორედუქციის უპირატესობის მნიშვნელობას საკვერცხის კიბოს მკურნალობაში.
2. საკვერცხის სეროზული კარცინომების მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასება “two tier“ სისტემის გამოყენებით უფრო მოსახერხებელია კლინიკურ პრაქტიკაში. ასევე, ვინაიდან დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებში ონკოპროტეინ p53 ჩართვა ინტენსიურია მაღალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებთან შედარებით, მისი გამოყენება მიზანშეწონილია სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის დასაზუსტებლად იმ შემთხვევებში, როდესაც „Shimizu/Silverberg“ სისტემის მიხედვით დგინდება ზომიერად დიფერენცირებული ფორმა.

VI. ბიბლიოგრაფია

- Abiko, K, N Matsumura, J Hamanishi, N Horikawa, R Murakami, K Yamaguchi, Y Yoshioka, T Baba, I Konishi, and M Mandai. 2015. "IFN- γ from Lymphocytes Induces PD-L1 Expression and Promotes Progression of Ovarian Cancer." *British Journal of Cancer* 112(9): 1501–9.
- Aletti, Giovanni D., Eric L. Eisenhauer, Antonio Santillan, Allison Axtell, Giacomo Aletti, Christine Holschneider, Dennis S. Chi, Robert E. Bristow, and William A. Cliby. 2011. "Identification of Patient Groups at Highest Risk from Traditional Approach to Ovarian Cancer Treatment." *Gynecologic Oncology* 120(1): 23–28.
- Altman, Alon D., Gregg Nelson, Pamela Chu, Jill Nation, and Prafull Ghatage. 2012. "Optimal Debulking Targets in Women With Advanced Stage Ovarian Cancer: A Retrospective Study of Immediate Versus Interval Debulking Surgery." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 34(6): 558–66.
- Alvarez, Daniel M, Victor Lee, Shweta Bhatt, and Vikram S Dogra. 2011. "Struma Ovarii with Papillary Thyroid Carcinoma." *Journal of Clinical Imaging Science* 1.
- Anttila, Maarit A, Hongxiu Ji, Matti T Juhola, Seppo V Saarikoski, and Kari J Syrjänen. 1999. "The Prognostic Significance of P53 Expression Quantitated by Computerized Image Analysis in Epithelial Ovarian Cancer." *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 18(1): 42–51.
- Armstrong, Deborah K, Brian Bundy, Lari Wenzel, Helen Q Huang, Rebecca Baergen, Shashikant Lele, Larry J Copeland, Joan L Walker, and Robert A Burger. 2006. "Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer." *New England Journal of Medicine* 354(1): 34–43.
- Ataseven, Beyhan, Christoph Grimm, Philipp Harter, Florian Heitz, Alexander Traut, Sonia Prader, and Andreas du Bois. 2016. "Prognostic Impact of Debulking Surgery and Residual Tumor in Patients with Epithelial Ovarian Cancer FIGO Stage IV." *Gynecologic Oncology* 140(2): 215–20.
- Ayhan, Ayse, Robert J Kurman, Russell Vang, Sanjay Logani, Jeffrey D Seidman, and Ie-Ming Shih. 2009. "Defining the Cut-Point between Low-and High-Grade Ovarian Serous Carcinomas: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Analysis." *The American Journal of Surgical*

Pathology 33(8): 1220.

- Baak, J P A, K K Chan, J G Stolk, and P Kenemans. 1987. "Prognostic Factors in Borderline and Invasive Ovarian Tumours of the Common Epithelial Type." *Pathology-Research and Practice* 182(6): 755–74.
- Baak, J P, F A Langley, A Talerma, and J F Delemarre. 1986. "Interpathologist and Intrapathologist Disagreement in Ovarian Tumor Grading and Typing." *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* 8(4): 354–57.
- Bartl, Thomas, Richard Schwameis, Anton Stift, Thomas Bachleitner-Hofmann, Alexander Reinthaller, Christoph Grimm, and Stephan Polterauer. 2018. "Predictive and Prognostic Implication of Bowel Resections during Primary Cytoreductive Surgery in Advanced Epithelial Ovarian Cancer." *International Journal of Gynecologic Cancer* 28(9).
- Benda, J A, and R Zaino. 1994. "GOG Pathology Manual." *Buffalo, NY: Gynecologic Oncology Group* 189.
- Bertelsen, K, B Hølund, and E Andersen. 1993. "Reproducibility and Prognostic Value of Histologic Type and Grade in Early Epithelial Ovarian Cancer." *International Journal of Gynecologic Cancer* 3(2).
- Bian, Ce, Kui Yao, Li Li, Tao Yi, and Xia Zhao. 2016. "Primary Debulking Surgery vs. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery for Patients with Advanced Ovarian Cancer." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 293(1): 163–68.
- Bichel, P, and A Jakobsen. 1989. "A New Histologic Grading Index in Ovarian Carcinoma." *International Journal of Gynecological Pathology* 8(2): 147–55.
- Blum, Janice S, Pamela A Wearsch, and Peter Cresswell. 2013. "Pathways of Antigen Processing." *Annual Review of Immunology* 31: 443–73.
- Bogani, Giorgio, Laura Matteucci, Stefano Tamberi, Valentina Arcangeli, Antonino Ditto, Giuseppa Maltese, Mauro Signorelli, et al. 2017. "The Impact of Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival of Patients Undergoing Interval Debulking Surgery for Stage IIIC–IV Unresectable Ovarian Cancer: Results From a Multi-Institutional Study." *International Journal of Gynecologic Cancer* 27(9): 1856–62.

- Boger-Megiddo, Inbal, and Noel S Weiss. 2005. "Histologic Subtypes and Laterality of Primary Epithelial Ovarian Tumors." *Gynecologic Oncology* 97(1): 80–83.
- Bolton, Kelly L, Georgia Chenevix-Trench, Cindy Goh, Siegal Sadetzki, Susan J Ramus, Beth Y Karlan, Diether Lambrechts, et al. 2012. "Association between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in Women with Invasive Epithelial Ovarian Cancer." *Jama* 307(4): 382–89.
- Brahmer, Julie R, Scott S Tykodi, Laura Q M Chow, Wen-Jen Hwu, Suzanne L Topalian, Patrick Hwu, Charles G Drake, et al. 2012. "Safety and Activity of Anti--PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer." *New England Journal of Medicine* 366(26): 2455–65.
- Bristow, Robert E., and Dennis S. Chi. 2006. "Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy and Interval Surgical Cytoreduction for Advanced Ovarian Cancer: A Meta-Analysis." *Gynecologic Oncology* 103(3): 1070–76.
- Bristow, Robert E., Isha Puri, and Dennis S. Chi. 2009. "Cytoreductive Surgery for Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis." *Gynecologic Oncology* 112(1): 265–74.
- Brugghe, J, J P A Baak, E Wiltshaw, M Brinkhuis, G A Meijer, and C Fisher. 1998. "Quantitative Prognostic Features in FIGO I Ovarian Cancer Patients without Postoperative Treatment." *Gynecologic Oncology* 68(1): 47–53.
- Brugghe, J, J P A Baak, E Wiltshaw, and C Fisher. 1995. "Further Evaluation of Reproducibility and Prognostic Value of Histologic Typing and Grading in FIGO Stage I Ovarian Cancer Patients without Systemic Locoregional Adjuvant Treatment." *International Journal of Gynecologic Cancer* 5(4).
- Callahan, Michael J, Zoltan Nagymanyoki, Tomas Bonome, Michael E Johnson, Babak Litkouhi, Elizabeth H Sullivan, Michelle S Hirsch, et al. 2008. "Increased HLA-DMB Expression in the Tumor Epithelium Is Associated with Increased CTL Infiltration and Improved Prognosis in Advanced-Stage Serous Ovarian Cancer." *Clinical Cancer Research* 14(23): 7667–73.
- Cancer Genome Atlas Research Network. 2011. "Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma." *Nature* 474(7353): 609.
- Carey, M S, A J Dembo, J E Simm, A W Fyles, T Treger, and R S Bush. 1993. "Testing the Validity of a Prognostic Classification in Patients with Surgically Optimal Ovarian Carcinoma: A 15-Year Review." *International Journal of Gynecologic Cancer* 3(1): 24–35.

- Chang, Suk-Joon, Robert E. Bristow, and Hee-Sug Ryu. 2012. "Prognostic Significance of Systematic Lymphadenectomy as Part of Primary Debulking Surgery in Patients with Advanced Ovarian Cancer." *Gynecologic Oncology* 126(3): 381–86.
- Chen, Wanqing, Rongshou Zheng, Peter D. Baade, Siwei Zhang, Hongmei Zeng, Freddie Bray, Ahmedin Jemal, Xue Qin Yu, and Jie He. 2016. "Cancer Statistics in China, 2015." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 66(2): 115–32.
- Chi, Dennis S, Kristina McCaughty, John P Diaz, Jae Huh, Sarah Schwabenbauer, Amanda J Hummer, Ennapadam S Venkatraman, et al. 2006. "Guidelines and Selection Criteria for Secondary Cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent, Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma." *Cancer* 106(9): 1933–39.
- Chiva, Luis, Fernando Lapuente, Teresa Castellanos, Sonsoles Alonso, and Antonio Gonzalez-Martin. 2016. "What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer?" *Annals of Surgical Oncology* 23(5): 1666–73.
- Clarke, Blaise, Anna V Tinker, Cheng-Han Lee, Subbaya Subramanian, Matt Van De Rijn, Dmitry Turbin, Steve Kalloger, et al. 2009. "Intraepithelial T Cells and Prognosis in Ovarian Carcinoma: Novel Associations with Stage, Tumor Type, and BRCA1 Loss." *Modern Pathology* 22(3): 393–402.
- Coburn, S. B., F. Bray, M. E. Sherman, and B. Trabert. 2017. "International Patterns and Trends in Ovarian Cancer Incidence, Overall and by Histologic Subtype." *International Journal of Cancer* 140(11): 2451–60.
- Coleman, Robert L, Nick M Spirtos, Danielle Enserro, Thomas J Herzog, Paul Sabbatini, Deborah K Armstrong, Jae-Weon Kim, et al. 2019. "Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer." *New England Journal of Medicine* 381(20): 1929–39.
- Colomer, Anna Torrent, Angel Martín Jiménez, and M. Isabel Bover Barceló. 2008. "Laparoscopic Treatment and Staging of Early Ovarian Cancer." *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 15(4): 414–19.
- Copur, Mehmet Sitki, Dron Gauchan, Ryan Ramaekers, David Crockett, and Douglas Clark. 2017. "Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery for Stage IIIC Ovarian Cancer."

Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology
35(7): 802–3.

Costa, Alexandre A.B.A. da, Camila V. Valadares, Glauco Baiocchi, Henrique Mantoan, Augusto Saito, Solange Sanches, Andréia P. Guimarães, and Maria Isabel W. Achatz. 2015. “Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery and the Risk of Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer.” *Annals of Surgical Oncology* 22(3): 971–78.

Dadmarz, Roya D, Aida Ordoubadi, Arnold Mixon, Carolyn O Thompson, Kathleen C Barracchini, Yasmine M Hijazi, Michael A Steller, Steven A Rosenberg, and Douglas J Schwartzentruber. 1996. “Tumor-Infiltrating Lymphocytes from Human Ovarian Cancer Patients Recognize Autologous Tumor in an MHC Class II-Restricted Fashion.” *The Cancer Journal from Scientific American* 2(5): 263–72.

Dehari, Reiko, Robert J Kurman, Sanjay Logani, and Ie-Ming Shih. 2007. “The Development of High-Grade Serous Carcinoma from Atypical Proliferative (Borderline) Serous Tumors and Low-Grade Micropapillary Serous Carcinoma: A Morphologic and Molecular Genetic Analysis.” *The American Journal of Surgical Pathology* 31(7): 1007–12.

Despierre, Evelyn, Diether Lambrechts, Patrick Neven, Frédéric Amant, Sandrijne Lambrechts, and Ignace Vergote. 2010. “The Molecular Genetic Basis of Ovarian Cancer and Its Roadmap towards a Better Treatment.” *Gynecologic Oncology* 117(2): 358–65.

Ding, Ma, and Gu Mei-jiao. 1991. “Immune Effect of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Its Relation to the Survival Rate of Patients with Ovarian Malignancies.” *Journal of Tongji Medical University* 11(4): 235–39.

Dubeau, Louis. 1999. “The Cell of Origin of Ovarian Epithelial Tumors and the Ovarian Surface Epithelium Dogma: Does the Emperor Have No Clothes?” *Gynecologic Oncology* 72(3): 437–42.

Elattar, Ahmed, Andrew Bryant, Brett A Winter-Roach, Mohamed Hatem, and Raj Naik. 2011. “Optimal Primary Surgical Treatment for Advanced Epithelial Ovarian Cancer.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 8 (August): CD007565.

Eltabbakh, Gamal H, Jerome L Belinson, Alexander W Kennedy, Charles V Biscotti, Graham Casey, Raymond R Tubbs, and Leslie E Blumenson. 1997. “P53 Overexpression Is Not an Independent

- Prognostic Factor for Patients with Primary Ovarian Epithelial Cancer.” *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 80(5): 892–98.
- Eoh, Kyung Jin, Jung-Yun Lee, Jung Won Yoon, Eun Ji Nam, Sunghoon Kim, Sang-Wun Kim, and Young Tae Kim. 2017. “Role of Systematic Lymphadenectomy as Part of Primary Debulking Surgery for Optimally Cytoreduced Advanced Ovarian Cancer: Reappraisal in the Era of Radical Surgery.” *Oncotarget* 8(23): 37807–16.
- Ernst, Brenda, and Karen S Anderson. 2015. “Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer.” *Current Oncology Reports* 17(2): 5.
- Fagotti, A., F. Fanfani, G. Vizzielli, V. Gallotta, A. Ercoli, A. Paglia, B. Costantini, M. Vigliotta, G. Scambia, and G. Ferrandina. 2010. “Should Laparoscopy Be Included in the Work-up of Advanced Ovarian Cancer Patients Attempting Interval Debulking Surgery?” *Gynecologic Oncology* 116(1): 72–77.
- Fagotti, Anna, Pierandrea De Iaco, Francesco Fanfani, Giuseppe Vizzielli, Federica Perelli, Federica Pozzati, Anna Myriam Perrone, Luigi Carlo Turco, and Giovanni Scambia. 2012. “Systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer Patients at the Time of Interval Debulking Surgery: A Double-Institution Case–Control Study.” *Annals of Surgical Oncology* 19(11): 3522–27.
- Farley, John, Sartoru Fuchiuj, Kathleen M. Darcy, Chunqiao Tian, William J. Hoskins, William P. McGuire, Parviz Hanjani, et al. 2009. “Associations between ERBB2 Amplification and Progression-Free Survival and Overall Survival in Advanced Stage, Suboptimally-Resected Epithelial Ovarian Cancers: A Gynecologic Oncology Group Study.” *Gynecologic Oncology* 113(3): 341–47.
- Ferlay, J, I Soerjomataram, M Ervik, R Dikshit, S Eser, C Mathers, M Rebelo, D M Parkin, D Forman, and F Bray. 2013. “Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 (Internet). Lyon, France: Int Agency Res Cancer.”
- Freedman, Ralph S, and Chris D Platsoucas. 1996. “Immunotherapy for Peritoneal Ovarian Carcinoma Metastasis Using Ex Vivo Expanded Tumor Infiltrating Lymphocytes.” In *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*, 115–46. Springer.
- Fridman, Wolf Herman, Franck Pagès, Catherine Sautès-Fridman, and Jérôme Galon. 2012. “The

Immune Contexture in Human Tumours: Impact on Clinical Outcome.” *Nature Reviews Cancer* 12(4): 298–306.

Gadducci, Angiolo, Stefania Cosio, Valentina Zizioli, Sara Notaro, Roberta Tana, Andrea Panattoni, and Enrico Sartori. 2017. “Patterns of Recurrence and Clinical Outcome of Patients with Stage IIIC to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response after Primary Debulking Surgery plus Chemotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery: An Ita.” *International Journal of Gynecologic Cancer* 27(1).

Gadducci, Angiolo, E Sartori, T Maggino, P Zola, F Landoni, A Fanucchi, C Stegher, C Alessi, F Buttitta, and T Bergamin E. 1997. “Analysis of Failures in Patients with Stage I Ovarian Cancer: An Italian Multicenter Study.” *International Journal of Gynecological Cancer* 7(6): 445–50.

Galic, Vijaya, Robert L Coleman, and Thomas J Herzog. 2013. “Unmet Needs in Ovarian Cancer: Dividing Histologic Subtypes to Exploit Novel Targets and Pathways.” *Current Cancer Drug Targets* 13(6): 698–707.

Gambotto, Andrea, Vito Cicinnati, and Paul D Robbins. 2000. “Genetic Approaches for Biologic Therapy of Cancer.” *Drugs Today (Barc)* 36: 25–39.

Gao, Qiang, Shuang-Jian Qiu, Jia Fan, Jian Zhou, Xiao-Ying Wang, Yong-Sheng Xiao, Yang Xu, Yi-Wei Li, and Zhao-You Tang. 2007. “Intratumoral Balance of Regulatory and Cytotoxic T Cells Is Associated with Prognosis of Hepatocellular Carcinoma after Resection.” *Journal of Clinical Oncology* 25(18): 2586–93.

Geppert, M, and B Smyczek-Gargya. 1995. “Morphologic Criteria for the Prognosis of Serous Cystadenocarcinoma of the Ovary.” *Gynecologic and Obstetric Investigation* 39(2): 136–40.

Gilks, C. Blake, and Jaime Prat. 2009. “Ovarian Carcinoma Pathology and Genetics: Recent Advances.” *Human Pathology* 40(9): 1213–23.

Goffredo, Paolo, Anna Mary Sawka, John Pura, Mohamed Abdelgadir Adam, Sanziana Alina Roman, and Julie Ann Sosa. 2015. “Malignant Struma Ovarii: A Population-Level Analysis of a Large Series of 68 Patients.” *Thyroid* 25(2): 211–15.

Gómez-Hidalgo, Natalia Rodriguez, Bertha Alejandra Martinez-Cannon, Alpa M. Nick, Karen H. Lu, Anil K. Sood, Robert L. Coleman, and Pedro T. Ramirez. 2015. “Predictors of Optimal Cytoreduction in Patients with Newly Diagnosed Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer:

- Time to Incorporate Laparoscopic Assessment into the Standard of Care.” *Gynecologic Oncology* 137(3): 553–58.
- Goode, Ellen L, Matthew S Block, Kimberly R Kalli, Robert A Vierkant, Wenqian Chen, Zachary C Fogarty, Aleksandra Gentry-Maharaj, et al. 2017. “Dose-Response Association of CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Survival Time in High-Grade Serous Ovarian Cancer.” *JAMA Oncology* 3(12): e173290--e173290.
- Gooden, Marloes J M, Geertruida H de Bock, Ninke Leffers, Toos Daemen, and Hans W Nijman. 2011. “The Prognostic Influence of Tumour-Infiltrating Lymphocytes in Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis.” *British Journal of Cancer* 105(1): 93–103.
- Greimel, Elfriede, Gunnar B. Kristensen, Maria E.L. van der Burg, Pluvio Coronado, Gordon Rustin, Angel Sanchez del Rio, Nicholas S. Reed, Randi R. Nordal, Corneel Coens, and Ignace Vergote. 2013. “Quality of Life of Advanced Ovarian Cancer Patients in the Randomized Phase III Study Comparing Primary Debulking Surgery versus Neo-Adjuvant Chemotherapy.” *Gynecologic Oncology* 131(2): 437–44.
- Gynecologie et Obstetrique (FIGO), Federation Internationale de. 1971. “Classification and Staging of Malignant Tumors in the Female Pelvis.” *Acta Obstet Gynecol Scand* 50: 1–7.
- Halpern, Allan C, and Lynn M Schuchter. 1997. “Prognostic Models in Melanoma.” In *Seminars in Oncology*, 24:S2--7.
- Hamanishi, Junzo, Masaki Mandai, Takafumi Ikeda, Manabu Minami, Atsushi Kawaguchi, Toshinori Murayama, Masashi Kanai, et al. 2015. “Safety and Antitumor Activity of Anti--PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer.” *Journal of Clinical Oncology* 33(34): 4015–22.
- Hamanishi, Junzo, Masaki Mandai, Masashi Iwasaki, Taku Okazaki, Yoshimasa Tanaka, Ken Yamaguchi, Toshihiro Higuchi, et al. 2007. “Programmed Cell Death 1 Ligand 1 and Tumor-Infiltrating CD8+ T Lymphocytes Are Prognostic Factors of Human Ovarian Cancer.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(9): 3360–65.
- Han, Liz Y, Mavis S Fletcher, Diana L Urbauer, Peter Mueller, Charles N Landen, Aparna A Kamat, Yvonne G Lin, et al. 2008. “HLA Class I Antigen Processing Machinery Component Expression and Intratumoral T-Cell Infiltrate as Independent Prognostic Markers in Ovarian Carcinoma.”

Clinical Cancer Research 14(11): 3372–79.

Harter, Philipp, Jalid Sehouli, Domenica Lorusso, Alexander Reuss, Ignace Vergote, Christian Marth, Jae-Weon Kim, et al. 2019. “A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms.” *New England Journal of Medicine* 380(9): 822–32.

Hatano, Yuichiro, Kayoko Hatano, Maho Tamada, Ken-ichirou Morishige, Hiroyuki Tomita, Hiroyuki Yanai, and Akira Hara. 2019. “A Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma.” *Advances in Anatomic Pathology* 26(5): 329.

Hauspy, Jan, and Allan Covens. 2007. “Cytoreductive Surgery for Recurrent Ovarian Cancer.” *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 19(1): 15–21.

Hayashi, Kazuhiko, Kyoko Yonamine, Kayo Masuko-Hongo, Tomohiro Iida, Kazuhiko Yamamoto, Kusuki Nishioka, and Tomohiro Kato. 1999. “Clonal Expansion of T Cells That Are Specific for Autologous Ovarian Tumor among Tumor-Infiltrating T Cells in Humans¹.” *Gynecologic Oncology* 74(1): 86–92.

Heitz, Florian, Philipp Harter, Piero F. Alesina, Martin K. Walz, Dietmar Lorenz, Harald Groeben, Sebastian Heikau, et al. 2016. “Pattern of and Reason for Postoperative Residual Disease in Patients with Advanced Ovarian Cancer Following Upfront Radical Debulking Surgery.” *Gynecologic Oncology* 141(2): 264–70.

Ho, Chung-Liang, Robert J Kurman, Reiko Dehari, Tian-Li Wang, and Ie-Ming Shih. 2004. “Mutations of BRAF and KRAS Precede the Development of Ovarian Serous Borderline Tumors.” *Cancer Research* 64(19): 6915–18.

Hollis, Robert L, and Charlie Gourley. 2016. “Genetic and Molecular Changes in Ovarian Cancer.” *Cancer Biology & Medicine* 13(2): 236.

Horowitz, Neil S, Austin Miller, Bunja Rungruang, Scott D Richard, Noah Rodriguez, Michael A Bookman, Chad A Hamilton, Thomas C Krivak, and G Larry Maxwell. 2015. “Does Aggressive Surgery Improve Outcomes? Interaction between Preoperative Disease Burden and Complex Surgery in Patients with Advanced-Stage Ovarian Cancer: An Analysis of GOG 182.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(8): 937–43.

Hou, June Y, Michael G Kelly, Herbert Yu, Jessica N McAlpine, Masoud Azodi, Thomas J

- Rutherford, and Peter E Schwartz. 2007. "Neoadjuvant Chemotherapy Lessens Surgical Morbidity in Advanced Ovarian Cancer and Leads to Improved Survival in Stage IV Disease." *Gynecologic Oncology* 105(1): 211–17.
- Hwang, Wei-Ting, Sarah F Adams, Emin Tahirovic, Ian S Hagemann, and George Coukos. 2012. "Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating T Cells in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis." *Gynecologic Oncology* 124(2): 192–98.
- Javadi, Sanaz, Dhakshina M. Ganeshan, Aliya Qayyum, Revathy B. Iyer, and Priya Bhosale. 2016. "Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging." *American Journal of Roentgenology* 206(6): 1351–60.
- Jayson, Gordon C, Elise C Kohn, Henry C Kitchener, and Jonathan A Ledermann. 2014. "Ovarian Cancer." *The Lancet* 384(9951): 1376–88.
- Kaku, Tsunehisa, Shinji Ogawa, Yoshiaki Kawano, Yoshihiro Ohishi, Hiroaki Kobayashi, Toshio Hirakawa, and Hitoo Nakano. 2003. "Histological Classification of Ovarian Cancer." *Medical Electron Microscopy* 36(1): 9–17.
- Kato, Kazuyoshi, Hidetaka Nomura, Minoru Nagashima, and Nobuhiro Takeshima. 2016. "Secondary Debulking Surgery for Isolated Pelvic Nodal Recurrence Requiring External Iliac Vein Excision and Reconstruction in a Patient with Ovarian Cancer." *Gynecologic Oncology* 143(3): 684–85.
- Kim, Su-Jung, Katherine Pak, Ha-Jung Lim, Kyung-Ho Yun, Seok-Ju Seong, Tae-Jin Kim, Kyung-Taek Lim, et al. 2002. "Clinical Diversity of Struma Ovarii." *Obstetrics & Gynecology Science* 45(5): 748–52.
- Krzystyniak, J., L. Ceppi, D. S. Dizon, and M. J. Birrer. 2016. "Epithelial Ovarian Cancer: The Molecular Genetics of Epithelial Ovarian Cancer." *Annals of Oncology* 27: i4–10.
- Kumar, Amanika, Jo Marie Janco, Andrea Mariani, Jamie N. Bakkum-Gamez, Carrie L. Langstraat, Amy L. Weaver, Michaela E. McGree, and William A. Cliby. 2016. "Risk-Prediction Model of Severe Postoperative Complications after Primary Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer." *Gynecologic Oncology* 140(1): 15–21.
- Kurman, Robert J, M L Carcangiu, Maria Luisa Carcangiu, and C Simon Herrington. 2014. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. Vol. 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

- Laar, Rafli van de, Leon F A G Massuger, Toon Van Gorp, Joanna IntHout, Petra L M Zusterzeel, and Roy F P M Kruitwagen. 2015. "External Validation of Two Prediction Models of Complete Secondary Cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer." *Gynecologic Oncology* 137(2): 210–15.
- Lachance, Jason A, Jamie Shutter, Kristen A Atkins, Mark H Stoler, Laurel W Rice, and Amir A Jazaeri. 2008. "Utilization of a Uniform Grading System for Interpreting Serous Ovarian Cancer." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199(2): 189--e1.
- Lara, Carolina, Dalia Cuenca, Latife Salame, Rafael Padilla-Longoria, and Moisés Mercado. 2016. "A Hormonally Active Malignant Struma Ovarii." *Case Reports in Oncological Medicine* 2016.
- Lauchlan, Stuart C. 1972. "The Secondary Müllerian System." *Obstetrical & Gynecological Survey* 27(3): 133–46.
- Leffers, N, R S N Fehrmann, M J M Gooden, U R J Schulze, K A Ten Hoor, H Hollema, H M Boezen, et al. 2010. "Identification of Genes and Pathways Associated with Cytotoxic T Lymphocyte Infiltration of Serous Ovarian Cancer." *British Journal of Cancer* 103(5): 685–92.
- Leffers, Ninke, Marloes J M Gooden, Renske A de Jong, Baukje-Nynke Hoogeboom, A Klaske, Harry Hollema, H Marieke Boezen, Ate G J van der Zee, Toos Daemen, and Hans W Nijman. 2009. "Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating T-Lymphocytes in Primary and Metastatic Lesions of Advanced Stage Ovarian Cancer." *Cancer Immunology, Immunotherapy* 58(3): 449.
- Leiserowitz, Gary S., Jeff F. Lin, Ana I. Tergas, William A. Cliby, and Robert E. Bristow. 2017. "Factors Predicting Use of Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Primary Debulking Surgery in Advanced Stage Ovarian Cancer—A National Cancer Database Study." *International Journal of Gynecologic Cancer* 27(4): 675–83.
- Li, Jun, Jieyu Wang, Ruifang Chen, Yang Bai, and Xin Lu. 2017. "The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating T Lymphocytes in Ovarian Cancer." *Oncotarget* 8(9): 15621.
- Lisio, Michael-Antony, Lili Fu, Alicia Goyeneche, Zu-hua Gao, and Carlos Telleria. 2019. "High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints." *International Journal of Molecular Sciences* 20(4): 952.
- Loercher, Amy E, Micheal A Nash, John J Kavanagh, Chris D Platsoucas, and Ralph S Freedman. 1999. "Identification of an IL-10-Producing HLA-DR-Negative Monocyte Subset in the

- Malignant Ascites of Patients with Ovarian Carcinoma That Inhibits Cytokine Protein Expression and Proliferation of Autologous T Cells.” *The Journal of Immunology* 163(11): 6251–60.
- Mackay, Helen J, Mark F Brady, Amit M Oza, Alexander Reuss, Eric Pujade-Lauraine, Ann M Swart, Nadeem Siddiqui, et al. 2010. “Prognostic Relevance of Uncommon Ovarian Histology in Women with Stage III/IV Epithelial Ovarian Cancer.” *International Journal of Gynecologic Cancer* 20(6).
- Malpica, Anais, Michael T Deavers, Karen Lu, Diane C Bodurka, Edward N Atkinson, David M Gershenson, and Elvio G Silva. 2004. “Grading Ovarian Serous Carcinoma Using a Two-Tier System.” *The American Journal of Surgical Pathology* 28(4): 496–504.
- Marchetti, Claudia, Rebecca Kristeleit, Mary McCormack, Tim Mould, Adeola Olaitan, Martin Widschwendter, Nicola MacDonald, and Jonathan A Ledermann. 2017. “Outcome of Patients with Advanced Ovarian Cancer Who Do Not Undergo Debulking Surgery: A Single Institution Retrospective Review.” *Gynecologic Oncology* 144(1): 57–60.
- Marrogi, Aizen J, Anupama Munshi, Athir J Merogi, Yvonne Ohadike, Ahmed El-Habashi, Olga L Marrogi, and Scott M Freeman. 1997. “Study of Tumor Infiltrating Lymphocytes and Transforming Growth Factor- $\beta\beta\beta$ as Prognostic Factors in Breast Carcinoma.” *International Journal of Cancer* 74(5): 492–501.
- Matulonis, Ursula A, Anil K Sood, Lesley Fallowfield, Brooke E Howitt, Jalid Sehouli, and Beth Y Karlan. 2016. “Ovarian Cancer.” *Nature Reviews Disease Primers* 2(1): 1–22.
- Matz, Melissa, Michel P Coleman, Milena Sant, Maria Dolores Chirlaque, Otto Visser, Martin Gore, Claudia Allemani, et al. 2017. “The Histology of Ovarian Cancer: Worldwide Distribution and Implications for International Survival Comparisons (CONCORD-2).” *Gynecologic Oncology* 144(2): 405–13.
- Mayr, Doris, and Joachim Diebold. 2000. “Grading of Ovarian Carcinomas.” *International Journal of Gynecological Pathology* 19(4): 348–53.
- McCluggage, W Glenn. 2011. “Morphological Subtypes of Ovarian Carcinoma: A Review with Emphasis on New Developments and Pathogenesis.” *Pathology* 43(5): 420–32.
- McGranahan, Nicholas, Andrew J S Furness, Rachel Rosenthal, Sofie Ramskov, Rikke Lyngaa, Sunil

- Kumar Saini, Mariam Jamal-Hanjani, et al. 2016. "Clonal Neoantigens Elicit T Cell Immunoreactivity and Sensitivity to Immune Checkpoint Blockade." *Science* 351(6280): 1463–69.
- McMeekin, D Scott, David L Tritchler, David E Cohn, David G Mutch, Heather A Lankes, Melissa A Geller, Matthew A Powell, et al. 2016. "Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study." *Journal of Clinical Oncology* 34(25): 3062.
- Middelbeek, Roeland J W, Brian T O'Neill, Michiya Nishino, and Johanna A Pallotta. 2017. "Concurrent Intrathyroidal Thyroid Cancer and Thyroid Cancer in Struma Ovarii: A Case Report and Literature Review." *Journal of the Endocrine Society* 1(5): 396–400.
- Milne, Katy, Martin Köbel, Steven E Kalloger, Rebecca O Barnes, Dongxia Gao, C Blake Gilks, Peter H Watson, and Brad H Nelson. 2009. "Systematic Analysis of Immune Infiltrates in High-Grade Serous Ovarian Cancer Reveals CD20, FoxP3 and TIA-1 as Positive Prognostic Factors." *PloS One* 4(7): e6412.
- Mimura, Yukari, Masayuki Kishida, Hisashi Masuyama, Naoko Suwaki, Junichi Kodama, Fumio Otsuka, Hideo Kataoka, et al. 2001. "Coexistence of Graves' Disease and Struma Ovarii: Case Report and Literature Review." *Endocrine Journal* 48(2): 255–60.
- Morgan, Robert J, Deborah K Armstrong, Ronald D Alvarez, Jamie N Bakkum-Gamez, Kian Behbakht, Lee-May Chen, Larry Copeland, et al. 2016. "Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 14(9): 1134–63.
- Morimoto, Akemi, Shoji Nagao, Ai Kogiku, Kasumi Yamamoto, Maiko Miwa, Senn Wakahashi, Kotaro Ichida, Tamotsu Sudo, Satoshi Yamaguchi, and Kiyoshi Fujiwara. 2016. "A Preoperative Low Cancer Antigen 125 Level (≤ 25.8 Mg/Dl) Is a Useful Criterion to Determine the Optimal Timing of Interval Debulking Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 46(6): 517–21.
- Movahedi-Lankarani, S, U Krishnamurti, D A Bell, and others. 2017. "Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Tumors of the Ovary, Fallopian Tube or Peritoneum." *College of American Pathologists*.

- Mueller, Jennifer J., Qin C. Zhou, Alexia Iasonos, Roisin E. O’Cearbhaill, Farah A. Alvi, Amr El Haraki, Ane Gerda Zahl Eriksson, et al. 2016. “Neoadjuvant Chemotherapy and Primary Debulking Surgery Utilization for Advanced-Stage Ovarian Cancer at a Comprehensive Cancer Center.” *Gynecologic Oncology*.
- Muraji, Miho, Tamotsu Sudo, Shin-ichi Iwasaki, Sayaka Ueno, Senn Wakahashi, Satoshi Yamaguchi, Kiyoshi Fujiwara, and Ryuichiro Nishimura. 2013. “Histopathology Predicts Clinical Outcome in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Debulking Surgery.” *Gynecologic Oncology* 131(3): 531–34.
- Musrap, Natasha, and Eleftherios P Diamandis. 2012. “Revisiting the Complexity of the Ovarian Cancer Microenvironment—Clinical Implications for Treatment Strategies.” *Molecular Cancer Research* 10(10): 1254–64.
- Mutch, David G., and Jaime Prat. 2014. “2014 FIGO Staging for Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal Cancer.” *Gynecologic Oncology* 133(3): 401–4.
- Nagai, Takeshi, Hisashi Oshiro, Yasukazu Sagawa, Kentaro Sakamaki, Fumitoshi Terauchi, and Toshitaka Nagao. 2015. “Pathological Characterization of Ovarian Cancer Patients Who Underwent Debulking Surgery in Combination With Diaphragmatic Surgery: A Cross-Sectional Study.” *Medicine* 94(50): e2296.
- Naito, Yoshitaka, Kazuya Saito, Kenichi Shiiba, Akio Ohuchi, Katsunori Saigenji, Hiroshi Nagura, and Haruo Ohtani. 1998. “CD8+ T Cells Infiltrated within Cancer Cell Nests as a Prognostic Factor in Human Colorectal Cancer.” *Cancer Research* 58(16): 3491–94.
- Nakano, Osamu, Makoto Sato, Yoshitaka Naito, Kenichi Suzuki, Seiichi Orikasa, Masataka Aizawa, Yasuyoshi Suzuki, Ichirou Shintaku, Hiroshi Nagura, and Haruo Ohtani. 2001. “Proliferative Activity of Intratumoral CD8+ T-Lymphocytes as a Prognostic Factor in Human Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Demonstration of Antitumor Immunity.” *Cancer Research* 61(13): 5132–36.
- Nakashima, Manabu, Kenzo Sonoda, and Takeshi Watanabe. 1999. “Inhibition of Cell Growth and Induction of Apoptotic Cell Death by the Human Tumor-Associated Antigen RCAS1.” *Nature Medicine* 5(8): 938–42.
- Narasimhulu, Deepa Maheswari, Fady Khoury-Collado, and Dennis S. Chi. 2015. “Radical Surgery in

- Ovarian Cancer.” *Current Oncology Reports* 17(4): 16.
- Negus, R P, G W Stamp, Joanna Hadley, and Frances R Balkwill. 1997. “Quantitative Assessment of the Leukocyte Infiltrate in Ovarian Cancer and Its Relationship to the Expression of CC Chemokines.” *The American Journal of Pathology* 150(5): 1723.
- Nelson, Brad H. 2008. “The Impact of T-Cell Immunity on Ovarian Cancer Outcomes.” *Immunological Reviews* 222(1): 101–16.
- Nick, Alpa M., Robert L. Coleman, Pedro T. Ramirez, and Anil K. Sood. 2015. “A Framework for a Personalized Surgical Approach to Ovarian Cancer.” *Nature Reviews Clinical Oncology* 12(4): 239–45.
- Nosho, Katsuhiko, Yoshifumi Baba, Noriko Tanaka, Kaori Shima, Marika Hayashi, Jeffrey A Meyerhardt, Edward Giovannucci, Glenn Dranoff, Charles S Fuchs, and Shuji Ogino. 2010. “Tumour-Infiltrating T-Cell Subsets, Molecular Changes in Colorectal Cancer, and Prognosis: Cohort Study and Literature Review.” *The Journal of Pathology* 222(4): 350–66.
- Novellino, Luisa, Chiara Castelli, and Giorgio Parmiani. 2005. “A Listing of Human Tumor Antigens Recognized by T Cells: March 2004 Update.” *Cancer Immunology, Immunotherapy* 54(3): 187–207.
- Ogawa, Shinji, Tsunehisa Kaku, Satoshi Amada, Hiroaki Kobayashi, Toshio Hirakawa, Kazuya Ariyoshi, Toshiharu Kamura, and Hitoo Nakano. 2000. “Ovarian Endometriosis Associated with Ovarian Carcinoma: A Clinicopathological and Immunohistochemical Study.” *Gynecologic Oncology* 77(2): 298–304.
- Onda, Takashi, Toyomi Satoh, Toshiaki Saito, Takahiro Kasamatsu, Toru Nakanishi, Kenichi Nakamura, Masashi Wakabayashi, et al. 2016. “Comparison of Treatment Invasiveness between Upfront Debulking Surgery versus Interval Debulking Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy for Stage III/IV Ovarian, Tubal, and Peritoneal Cancers in a Phase III Randomised Trial: Japan Clinical Oncology Gr.” *European Journal of Cancer* 64: 22–31.
- Oza, Amit M, Adrian D Cook, Jacobus Pfisterer, Andrew Embleton, Jonathan A Ledermann, Eric Pujade-Lauraine, Gunnar Kristensen, et al. 2015. “Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Women with Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ICON7): Overall Survival Results of a Phase 3 Randomised Trial.” *The Lancet Oncology* 16(8): 928–36.

- Ozaki, Toshinori, and Akira Nakagawara. 2010. "P53: The Attractive Tumor Suppressor in the Cancer Research Field." *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011.
- Pages, F, J Galon, M C Dieu-Nosjean, E Tartour, C Sautes-Fridman, and W H Fridman. 2010. "Immune Infiltration in Human Tumors: A Prognostic Factor That Should Not Be Ignored." *Oncogene* 29(8): 1093–1102.
- Paik, E Sun, Yoo-Young Lee, Minhee Shim, Hyun Jin Choi, Tae-Joong Kim, Chel Hun Choi, Jeong-Won Lee, Byoung-Gie Kim, and Duk-Soo Bae. 2016. "Timing and Patterns of Recurrence in Epithelial Ovarian Cancer Patients with No Gross Residual Disease after Primary Debulking Surgery." *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 56(6): 639–47.
- Pardoll, Drew M. 2012. "The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy." *Nature Reviews Cancer* 12(4): 252–64.
- Parker, Robin L, Philip B Clement, David J Chercover, Thangaraja Sornarajah, and C Blake Gilks. 2004. "Early Recurrence of Ovarian Serous Borderline Tumor as High-Grade Carcinoma: A Report of Two Cases." *International Journal of Gynecological Pathology* 23(3): 265–72.
- Partridge, Edward, Robert T Greenlee, Jian-Lun Xu, Aimee R Kreimer, Craig Williams, Tom Riley, Douglas J Reding, et al. 2009. "Results from Four Rounds of Ovarian Cancer Screening in a Randomized Trial." *Obstetrics and Gynecology* 113(4): 775.
- Pearce, Celeste Leigh, Claire Templeman, Mary Anne Rossing, Alice Lee, Aimee M Near, Penelope M Webb, Christina M Nagle, et al. 2012. "Association between Endometriosis and Risk of Histological Subtypes of Ovarian Cancer: A Pooled Analysis of Case--Control Studies." *The Lancet Oncology* 13(4): 385–94.
- Peiretti, Michele, Robert E Bristow, Ignacio Zapardiel, Melissa Gerardi, Vanna Zanagnolo, Roberto Biffi, Fabio Landoni, Luca Bocciolone, Giovanni Damiano Aletti, and Angelo Maggioni. 2012. "Rectosigmoid Resection at the Time of Primary Cytoreduction for Advanced Ovarian Cancer. A Multi-Center Analysis of Surgical and Oncological Outcomes." *Gynecologic Oncology* 126(2): 220–23.
- Pepin, Kristen, Amy Bregar, Michelle Davis, Alexander Melamed, Emily Hinchcliff, Allison Gockley, Neil Horowitz, and Marcela G. del Carmen. 2017. "Intensive Care Admissions among Ovarian Cancer Patients Treated with Primary Debulking Surgery and Neoadjuvant Chemotherapy-

- Interval Debulking Surgery.” *Gynecologic Oncology* 147(3): 612–16.
- Petrillo, M., G. Ferrandina, A. Fagotti, G. Vizzielli, P. A. Margariti, Anchora L. Pedone, C. Nero, F. Fanfani, and Giovanni Scambia. 2013. “Timing and Pattern of Recurrence in Ovarian Cancer Patients with High Tumor Dissemination Treated with Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy.” *Annals of Surgical Oncology* 20(12): 3955–60.
- Powell, Deborah E, Larry Puls, and John van Nagell Jr. 1992. “Current Concepts in Epithelial Ovarian Tumors: Does Benign to Malignant Transformation Occur?” *Human Pathology* 23(8): 846–47.
- Prat, Jaime, and FIGO Committee on Gynecologic Oncology. 2015. “FIGO’s Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication.” *Journal of Gynecologic Oncology* 26(2): 87–89.
- Preston, Claudia C, Matthew J Maurer, Ann L Oberg, Daniel W Visscher, Kimberly R Kalli, Lynn C Hartmann, Ellen L Goode, and Keith L Knutson. 2013. “The Ratios of CD8+ T Cells to CD4+ CD25+ FOXP3+ and FOXP3-T Cells Correlate with Poor Clinical Outcome in Human Serous Ovarian Cancer.” *PloS One* 8(11): e80063.
- Puls, Larry E, Deborah E Powell, Paul D DePriest, Holly H Gallion, James E Hunter, Richard J Kryscio, and J R van Nagell Jr. 1992. “Transition from Benign to Malignant Epithelium in Mucinous and Serous Ovarian Cystadenocarcinoma.” *Gynecologic Oncology* 47(1): 53–57.
- Rabinowich, Hannah, Torsten E Reichert, Yoshiro Kashii, Brian R Gastman, Maria C Bell, Theresa L Whiteside, and others. 1998. “Lymphocyte Apoptosis Induced by Fas Ligand-Expressing Ovarian Carcinoma Cells. Implications for Altered Expression of T Cell Receptor in Tumor-Associated Lymphocytes.” *The Journal of Clinical Investigation* 101(11): 2579–88.
- Rambau, Peter F, Máire A Duggan, Prafull Ghatage, Khadija Warfa, Helen Steed, Renee Perrier, Linda E Kelemen, and Martin Köbel. 2016. “Significant Frequency of MSH2/MSH6 Abnormality in Ovarian Endometrioid Carcinoma Supports Histotype-Specific Lynch Syndrome Screening in Ovarian Carcinomas.” *Histopathology* 69(2): 288–97.
- Rauh-Hain, J. Alejandro, Noah Rodriguez, Whitfield B. Growdon, A. K. Goodman, David M. Boruta, Neil S. Horowitz, Marcela G. del Carmen, and John O. Schorge. 2012. “Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IV Ovarian Cancer.” *Annals of Surgical*

Oncology 19(3): 959–65.

Reid, Brett M., Jennifer B. Permuth, and Thomas A. Sellers. 2017. “Epidemiology of Ovarian Cancer: A Review.” *Cancer Biology and Medicine* 14(1): 9.

Rhun, Emilie Le, Sophie Taillibert, and Marc C Chamberlain. 2017. “Neoplastic Meningitis Due to Lung, Breast, and Melanoma Metastases.” *Cancer Control* 24(1): 22–32.

Rizvi, Naiyer A, Matthew D Hellmann, Alexandra Snyder, Pia Kvistborg, Vladimir Makarov, Jonathan J Havel, William Lee, et al. 2015. “Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in Non--Small Cell Lung Cancer.” *Science* 348(6230): 124–28.

Rizzuto, Ivana, Chara Stavraka, Jayanta Chatterjee, Jane Borley, Thomas Glass Hopkins, Hani Gabra, Sadaf Ghaem-Maghami, Les Huson, and Sarah P Blagden. 2015. “Risk of Ovarian Cancer Relapse Score: A Prognostic Algorithm to Predict Relapse Following Treatment for Advanced Ovarian Cancer.” *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* 25(3): 416–22.

Robboy, Stanley J, Ruthy Shaco-Levy, Ruth Y Peng, Matthew J Snyder, John Donahue, Rex C Bentley, Sarah Bean, Hannah R Krigman, Lawrence M Roth, and Robert H Young. 2009. “Malignant Struma Ovarii: An Analysis of 88 Cases, Including 27 with Extraovarian Spread.” *International Journal of Gynecological Pathology* 28(5): 405–22.

Robinson, William, and Evelyn Cantillo. 2014. “Debulking Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy Are Associated With Decreased Morbidity in Women Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer.” *International Journal of Gynecologic Cancer* 24(1): 43–47.

Romanidis, Konstantinos, Eleni-Aikaterini Nagorni, Evgenia Halkia, and Michael Pitiakoudis. 2014. “The Role of Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer: The General Surgeon’s Perspective.” *Journal of B.U.ON. : Official Journal of the Balkan Union of Oncology* 19(3): 598–604.

Rose, Peter G, Stacy Nerenstone, Mark F Brady, Daniel Clarke-Pearson, George Olt, Stephen C Rubin, David H Moore, James M Small, and Gynecologic Oncology Group. 2004. “Secondary Surgical Cytoreduction for Advanced Ovarian Carcinoma.” *The New England Journal of Medicine* 351(24): 2489–97.

Rosen, Barry, Stephane Laframboise, Sarah Ferguson, Jason Dodge, Marcus Bernardini, Joan Murphy,

- Yakir Segev, Ping Sun, and Steven A. Narod. 2014. "The Impacts of Neoadjuvant Chemotherapy and of Debulking Surgery on Survival from Advanced Ovarian Cancer." *Gynecologic Oncology* 134(3): 462–67.
- Rosenblum, Norman G, Virginia A LiVolsi, Pamela R Edmonds, and John J Mikuta. 1989. "Malignant Struma Ovarii." *Gynecologic Oncology* 32(2): 224–27.
- Roth, Lawrence M. 2007. "Two-Tier Grading System for Ovarian Epithelial Cancer: Has Its Time Arrived?" *The American Journal of Surgical Pathology* 31(8): 1285–87.
- Roth, Lawrence M, Alexander W Miller III, and Aleksander Talerman. 2008. "Typical Thyroid-Type Carcinoma Arising in Struma Ovarii: A Report of 4 Cases and Review of the Literature." *International Journal of Gynecological Pathology* 27(4): 496–506.
- Roviello, Franco, Giandomenico Roviello, Roberto Petrioli, and Daniele Marrelli. 2015. "Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Ovarian Cancer: A Brief Overview of Recent Results." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 95(3): 297–305.
- Ruscito, Ilary, Dan Cacsire Castillo-Tong, Ignace Vergote, Iulia Ignat, Mandy Stanske, Adriaan Vanderstichele, Jacek Glajzer, et al. 2018. "Characterisation of Tumour Microvessel Density during Progression of High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinico-Pathological Impact (an OCTIPS Consortium Study)." *British Journal of Cancer* 119(3): 330–38.
- Rutten, Marianne Jetske, Roelien Van De Vrie, Annemarie Bruining, Anje M Spijkerboer, Ben Willem Mol, Gemma Georgette Kenter, and Marrije Renate Buist. 2015. "Predicting Surgical Outcome in Patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage III or IV Ovarian Cancer Using Computed Tomography: A Systematic Review of Prediction Models." *International Journal of Gynecologic Cancer* 25(3).
- Salani, Ritu, Antonio Santillan, Marianna L Zahurak, Robert L Giuntoli, Ginger J Gardner, Deborah K Armstrong, and Robert E Bristow. 2007. "Secondary Cytoreductive Surgery for Localized, Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of Prognostic Factors and Survival Outcome." *Cancer* 109(4): 685–91.
- Sant, Milena, Maria Dolores Chirlaque Lopez, Roberto Agresti, Maria José Sánchez Pérez, Bernd Holleczeck, Magdalena Bielska-Lasota, Nadya Dimitrova, et al. 2015. "Survival of Women with Cancers of Breast and Genital Organs in Europe 1999–2007: Results of the EURO CARE-5

- Study.” *European Journal of Cancer* 51(15): 2191–2205.
- Santin, Alessandro D, P L Hermonat, A Ravaggi, S Bellone, J J Roman, C V Smith, S Pecorelli, A Radomska-Pandya, M J Cannon, and G P Parham. 2001. “Phenotypic and Functional Analysis of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Compared with Tumor-Associated Lymphocytes from Ascitic Fluid and Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Advanced Ovarian Cancer.” *Gynecologic and Obstetric Investigation* 51(4): 254–61.
- Santin, Alessandro D, Paul L Hermonat, Antonella Ravaggi, Stefania Bellone, Sergio Pecorelli, Martin J Cannon, and Groesbeck P Parham. 2000. “In Vitro Induction of Tumor-Specific Human Lymphocyte Antigen Class I--Restricted CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes by Ovarian Tumor Antigen--Pulsed Autologous Dendritic Cells from Patients with Advanced Ovarian Cancer.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 183(3): 601–9.
- Santoiemma, Phillip P, and Daniel J Powell Jr. 2015. “Tumor Infiltrating Lymphocytes in Ovarian Cancer.” *Cancer Biology & Therapy* 16(6): 807–20.
- Sato, Eiichi, Sara H Olson, Jiyoung Ahn, Brian Bundy, Hiroyoshi Nishikawa, Feng Qian, Achim A Jungbluth, et al. 2005. “Intraepithelial CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and a High CD8+/Regulatory T Cell Ratio Are Associated with Favorable Prognosis in Ovarian Cancer.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102(51): 18538–43.
- Sato, Seiya, and Hiroaki Itamochi. 2014. “Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: Latest Results and Place in Therapy.” *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 6(6): 293–304.
- Schlienger, Katia, Christina S Chu, Edward Y Woo, Patricia M Rivers, Alanna J Toll, Brian Hudson, Marcela V Maus, et al. 2003. “TRANCE-and CD40 Ligand-Matured Dendritic Cells Reveal MHC Class I-Restricted T Cells Specific for Autologous Tumor in Late-Stage Ovarian Cancer Patients.” *Clinical Cancer Research* 9(4): 1517–27.
- Schumacher, Karin, Wolfgang Haensch, Claudia Röefzaad, and Peter M Schlag. 2001. “Prognostic Significance of Activated CD8+ T Cell Infiltrations within Esophageal Carcinomas.” *Cancer Research* 61(10): 3932–36.
- Schwameis, Richard, Valentina Paspalj, Marlene Kranawetter, and Stephan Polterauer. 2020. “Ovarian Cancer Surgery.” *Memo-Magazine of European Medical Oncology* 13(2): 193–97.

- Scully, Robert Edward, Robert Henry Young, and Philip B Clement. 1998. "Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament." In *Atlas of Tumor Pathology*. Third Series, Fascicle 23. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology.
- Seagle, Brandon-Luke L, Stephen Graves, Anna E Strohl, and Shohreh Shahabi. 2017. "Survival after Primary Debulking Surgery Compared with Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: A National Cancer Database Study." *International Journal of Gynecologic Cancer* 27(8).
- Seagle, Brandon Luke L., Sharlay K. Butler, Anna E. Strohl, Wilberto Nieves-Neira, and Shohreh Shahabi. 2017. "Chemotherapy Delay after Primary Debulking Surgery for Ovarian Cancer." *Gynecologic Oncology* 144(2): 260–65.
- Sehouli, Jalid, R Richter, Elena Ioana Braicu, Kai J Bühling, Marcus Bahra, Peter Neuhaus, Werner Lichtenegger, and Christina Fotopoulou. 2010. "Role of Secondary Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer Relapse: Who Will Benefit? A Systematic Analysis of 240 Consecutive Patients." *Journal of Surgical Oncology* 102(6): 656–62.
- Selvaggi, Federico, Domenico Risio, Mathew Waku, Daniela Simo, Domenico Angelucci, Alberto D'Aulerio, Roberto Cotellese, and Paolo Innocenti. 2012. "Struma Ovarii with Follicular Thyroid-Type Carcinoma and Neuroendocrine Component: Case Report." *World Journal of Surgical Oncology* 10(1): 1–5.
- Serov, S F. 1973. "Histologic Typing of Ovarian Tumors in International Histological Classification of Tumors." *Geneva: World Health Organization* 9: 37–42.
- Shaw, P A, J M Slingerland, A Sugimoto, and A L Covens. 1999. "Prognostic Implications of the Cell Cycle Inhibitor P27Kip1 in Ovarian Cancer." *Laboratory Investigation* 79(1): 124A.
- Shimizu, Yoshio, Seiryu Kamoi, Satoshi Amada, Futoshi Akiyama, and Steven G Silverberg. 1998. "Toward the Development of a Universal Grading System for Ovarian Epithelial Carcinoma: Testing of a Proposed System in a Series of 461 Patients with Uniform Treatment and Follow-Up." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 82(5): 893–901.
- Shimizu, Yoshio, Seiryu Kamoi, Satoshi Amada, Katsuhiko Hasumi, Futoshi Akiyama, and Steven G Silverberg. 1998. "Toward the Development of a Universal Grading System for Ovarian

- Epithelial Carcinoma: I. Prognostic Significance of Histopathologic Features—Problems Involved in the Architectural Grading System.” *Gynecologic Oncology* 70(1): 2–12.
- Siegel, Rebecca, and Ahmedin Jemal. 2015. “Cancer Facts & Figures 2015.” *American Cancer Society Cancer Facts & Figures*.
- Siegel, Rebecca L, and Kimberly D Miller. 2017. “Jemal ACancer Statistics, 2017.” *Ca Cancer J Clin* 67(1): 7–30.
- Silva, Elvio G, Carmen S Tornos, Anais Malpica, and David M Gershenson. 1997. “Ovarian Serous Neoplasms of Low Malignant Potential Associated with Focal Areas of Serous Carcinoma.” *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 10(7): 663–67.
- Silverberg, Steven G. 2000. “Histopathologic Grading of Ovarian Carcinoma: A Review and Proposal.” *International Journal of Gynecological Pathology* 19(1): 7–15.
- Singer, Gad, Robert J Kurman, Hsueh-Wei Chang, Sarah K R Cho, and Ie-Ming Shih. 2002. “Diverse Tumorigenic Pathways in Ovarian Serous Carcinoma.” *The American Journal of Pathology* 160(4): 1223–28.
- Singh, Sareena, Megan Guetzko, and Kimberly Resnick. 2016. “Preoperative Predictors of Delay in Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Primary Debulking Surgery for Ovarian Cancer.” *Gynecologic Oncology* 143(2): 241–45.
- Sorbye, Sveinung W, Thomas Kilvaer, Andrej Valkov, Tom Donnem, Eivind Smeland, Khalid Al-Shibli, Roy M Bremnes, and Lill-Tove Busund. 2011. “Prognostic Impact of Lymphocytes in Soft Tissue Sarcomas.” *PLoS One* 6(1): e14611.
- Spellman, Alison, and Shou-Ching Tang. 2016. “Immunotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future.” *Cancer and Metastasis Reviews* 35(4): 525–46.
- Spiliotis, J., E. Halkia, E. Lianos, N. Kalantzi, A. Grivas, E. Efstathiou, and S. Giassas. 2015. “Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study.” *Annals of Surgical Oncology* 22(5): 1570–75.
- Staebler, Annette, Kerstin Heselmeyer-Haddad, Karen Bell, Maureen Riopel, Elizabeth Perlman, Thomas Ried, and Robert J Kurman. 2002. “Micropapillary Serous Carcinoma of the Ovary Has

Distinct Patterns of Chromosomal Imbalances by Comparative Genomic Hybridization Compared with Atypical Proliferative Serous Tumors and Serous Carcinomas.” *Human Pathology* 33(1): 47–59.

Stalsberg, Helge, Vera Abeler, G Peter Blom, Leif Bostad, Elsa Skarland, and Gunnar Westgaard. 1988. “Observer Variation in Histologic Classification of Malignant and Borderline Ovarian Tumors.” *Human Pathology* 19(9): 1030–35.

Stoeckle, Eberhard, Lionnel Bourdarias, Frédéric Guyon, Sabrina Croce, Véronique Brouste, Laurence Thomas, and Anne Floquet. 2014. “Progress in Survival Outcomes in Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated by Neo-Adjuvant Platinum/Taxane-Based Chemotherapy and Late Interval Debulking Surgery.” *Annals of Surgical Oncology* 21(2): 629–36.

Strickland, Kyle C, Brooke E Howitt, Sachet A Shukla, Scott Rodig, Lauren L Ritterhouse, Joyce F Liu, Judy E Garber, et al. 2016. “Association and Prognostic Significance of BRCA1/2-Mutation Status with Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Expression of PD-1/PD-L1 in High Grade Serous Ovarian Cancer.” *Oncotarget* 7(12): 13587.

Stuart, Gavin C E, Henry Kitchener, Monica Bacon, Christian Marth, Tate Thigpen, and Edward Trimble. 2011. “2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer.” *Int J Gynecol Cancer* 21(4): 750–55.

Suidan, Rudy S., Pedro T. Ramirez, Debra M. Sarasohn, Jerrold B. Teitcher, Svetlana Mironov, Revathy B. Iyer, Qin Zhou, et al. 2014. “A Multicenter Prospective Trial Evaluating the Ability of Preoperative Computed Tomography Scan and Serum CA-125 to Predict Suboptimal Cytoreduction at Primary Debulking Surgery for Advanced Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer.” *Gynecologic Oncology* 134(3): 455–61.

Sun, Chaoyang, Na Li, Dong Ding, Danhui Weng, Li Meng, Gang Chen, and Ding Ma. 2014. “The Role of BRCA Status on the Prognosis of Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review of the Literature with a Meta-Analysis.” *PloS One* 9(5): e95285.

Tangjitgamol, Siriwan, Sumonmal Manusirivithaya, Malinee Laopaiboon, and Pisake Lumbiganon. 2009. “Interval Debulking Surgery for Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Cochrane Systematic Review.” *Gynecologic Oncology* 112(1): 257–64.

Templeton, Arnoud J, Mairéad G McNamara, Boštjan Šeruga, Francisco E Vera-Badillo, Priya Aneja,

- Alberto Ocaña, Raya Leibowitz-Amit, et al. 2014. "Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 106(6).
- Tocci, Piera, Roberta Cianfrocca, Valeriana Di Castro, Laura Rosanò, Andrea Sacconi, Sara Donzelli, Silvia Bonfiglio, et al. 2019. "β-Arrestin1/YAP/Mutant P53 Complexes Orchestrate the Endothelin A Receptor Signaling in High-Grade Serous Ovarian Cancer." *Nature Communications* 10(1): 1–15.
- Tomšová, Markéta, Bohuslav Melichar, Iva Sedláková, and Ivo Šteiner. 2008. "Prognostic Significance of CD3+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Ovarian Carcinoma." *Gynecologic Oncology* 108(2): 415–20.
- Torre, Lindsey A, Freddie Bray, Rebecca L Siegel, Jacques Ferlay, Joannie Lortet-Tieulent, and Ahmedin Jemal. 2015. "Global Cancer Statistics, 2012." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 65(2): 87–108.
- Tsai, Katy K, Inés Zarzoso, and Adil I Daud. 2014. "PD-1 and PD-L1 Antibodies for Melanoma." *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 10(11): 3111–16.
- Tsubamoto, Hiroshi, Yoshio Itani, Kimihiko Ito, Riichiro Kanazawa, Shinji Toyoda, and Satoshi Takeuchi. 2013. "Phase II Study of Interval Debulking Surgery Followed by Intraperitoneal Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer: A Kansai Clinical Oncology Group Study (KCOG9812)." *Gynecologic Oncology* 128(1): 22–27.
- Ulbright, Thomas M. 2005. "Germ Cell Tumors of the Gonads: A Selective Review Emphasizing Problems in Differential Diagnosis, Newly Appreciated, and Controversial Issues." *Modern Pathology* 18(2): S61–79.
- Vacher-Lavenu, M C, A Le Tourneau, P Duvillard, N Godefroy, and M C Pinel. 1993. "Pathological Classification and Grading of Primary Ovarian Carcinoma: Experience of the ARTAC Ovarian Study Group." *Bulletin Du Cancer* 80(2): 135–41.
- Vargas-Hernández, Victor Manuel, Mario Adan Moreno-Eutimio, Gustavo Acosta-Altamirano, and Victor Manuel Vargas-Aguilar. 2014. "Management of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer." *Gland Surgery* 3(3): 198.
- Vatanserver, Dogan, Ali Emre Atici, Hamdullah Sozen, and Onder Sakin. 2016. "Diaphragmatic

- Resection Preserving and Repairing Pericardium, Splenectomy and Distal Pancreatectomy for Interval Debulking Surgery of Ovarian Cancer.” *Gynecologic Oncology* 142(1): 206–7.
- Vecchia, Carlo La. 2017. “Ovarian Cancer: Epidemiology and Risk Factors.” *European Journal of Cancer Prevention* 26(1): 55–62.
- Vergote, Ignace B., Els Van Nieuwenhuysen, and Adriaan Vanderstichele. 2016. “How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma.” *Journal of Clinical Oncology* 34(32): 3827–28.
- Vergote, Ignace, Claes G Tropé, Frédéric Amant, Gunnar B Kristensen, Tom Ehlen, Nick Johnson, René H M Verheijen, et al. 2010. “Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer.” *The New England Journal of Medicine* 363(10): 943–53.
- Vesalainen, S, P Lipponen, M Talja, and K Syrjänen. 1994. “Histological Grade, Perineural Infiltration, Tumour-Infiltrating Lymphocytes and Apoptosis as Determinants of Long-Term Prognosis in Prostatic Adenocarcinoma.” *European Journal of Cancer* 30(12): 1797–1803.
- Vizzielli, G., B. Costantini, L. Tortorella, I. Pitruzzella, V. Gallotta, F. Fanfani, S. Gueli Alletti, et al. 2016. “A Laparoscopic Risk-Adjusted Model to Predict Major Complications after Primary Debulking Surgery in Ovarian Cancer: A Single-Institution Assessment.” *Gynecologic Oncology* 142(1): 19–24.
- Wang, Weimin, Michael Green, J. Rebecca Liu, Theodore S Lawrence, and Weiping Zou. 2018. “CD8+ T Cells in Immunotherapy, Radiotherapy, and Chemotherapy.” In *Oncoimmunology*, 23–39. Cham: Springer International Publishing.
- Wang, Xin, Feifei Teng, Li Kong, and Jinming Yu. 2016. “PD-L1 Expression in Human Cancers and Its Association with Clinical Outcomes.” *OncoTargets and Therapy* 9: 5023.
- Webb, John R, Katy Milne, Peter Watson, Ronald J DeLeeuw, and Brad H Nelson. 2014. “Tumor-Infiltrating Lymphocytes Expressing the Tissue Resident Memory Marker CD103 Are Associated with Increased Survival in High-Grade Serous Ovarian Cancer.” *Clinical Cancer Research* 20(2): 434–44.
- Wen, Wen-Hsiang, Angela Reles, Ingo B Runnebaum, Jane Sullivan-Halley, Leslie Bernstein, Lovell A Jones, Juan C Felix, Rolf Kreienberg, Adel El-Naggar, and Michael F Press. 1999. “P53 Mutations and Expression in Ovarian Cancers: Correlation with Overall Survival.” *International*

Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists 18(1): 29–41.

Wentzensen, Nicolas, Elizabeth M Poole, Britton Trabert, Emily White, Alan A Arslan, Alpa V Patel, V Wendy Setiawan, et al. 2016. “Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34(24): 2888–98.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. 2020. *WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours*. 5th ed. Vol. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Wick, Darin A, John R Webb, Julie S Nielsen, Spencer D Martin, David R Kroeger, Katy Milne, Mauro Castellarin, et al. 2014. “Surveillance of the Tumor Mutanome by T Cells during Progression from Primary to Recurrent Ovarian Cancer.” *Clinical Cancer Research* 20(5): 1125–34.

Willemse, P H B, J W Oosterhuis, J G Aalders, D A Piers, D Th Sleijfer, A Vermey, and H Doorenbos. 1987. “Malignant Struma Ovarii Treated by Ovariectomy, Thyroidectomy, and 131I Administration.” *Cancer* 60(2): 178–82.

Woo, Edward Y, Christina S Chu, Theresa J Goletz, Katia Schlienger, Heidi Yeh, George Coukos, Stephen C Rubin, Larry R Kaiser, and Carl H June. 2001. “Regulatory CD4+ CD25+ T Cells in Tumors from Patients with Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Late-Stage Ovarian Cancer.” *Cancer Research* 61(12): 4766–72.

Wright, Alexi A, Kari Bohlke, Deborah K Armstrong, Michael A Bookman, William A Cliby, Robert L Coleman, Don S Dizon, et al. 2016. “Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.” *Gynecologic Oncology* 143(1): 3–15.

Wright, Jason D., Ling Chen, Ana I. Tergas, Sonali Patankar, William M. Burke, June Y. Hou, Alfred I. Neugut, Cande V. Ananth, and Dawn L. Hershman. 2015. “Trends in Relative Survival for Ovarian Cancer from 1975 to 2011.” *Obstetrics and Gynecology* 125(6): 1345–52.

Yemelyanova, Anna, Russell Vang, Malti Kshirsagar, Dan Lu, Morgan A Marks, Ie Ming Shih, and Robert J Kurman. 2011. “Immunohistochemical Staining Patterns of P53 Can Serve as a Surrogate Marker for TP53 Mutations in Ovarian Carcinoma: An Immunohistochemical and

- Nucleotide Sequencing Analysis." *Modern Pathology* 24(9): 1248–53.
- Yoo, Seung-Chul, Ki-Hong Chang, Mi-Ok Lyu, Suk-Joon Chang, Hee-Sug Ryu, and Haeng-Soo Kim. 2008. "Clinical Characteristics of Struma Ovarii." *Journal of Gynecologic Oncology* 19(2): 135–38.
- Yu, Shu-Lin, Li-Tao Xu, Qi Qi, Ya-Wen Geng, Hao Chen, Zhi-Qiang Meng, Peng Wang, and Zhen Chen. 2017. "Serum Lactate Dehydrogenase Predicts Prognosis and Correlates with Systemic Inflammatory Response in Patients with Advanced Pancreatic Cancer after Gemcitabine-Based Chemotherapy." *Scientific Reports* 7(1): 1–9.
- Zapardiel, Ignacio, and C Paul Morrow. 2011. "New Terminology for Cytoreduction in Advanced Ovarian Cancer." *The Lancet Oncology* 12(3): 214.
- Zapardiel, Ignacio, Michele Peiretti, Vanna Zanagnolo, Roberto Biffi, Luca Bocciolone, Fabio Landoni, Giovanni Aletti, Nicoletta Colombo, and Angelo Maggioni. 2012. "Splenectomy as Part of Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer: A Retrospective Cohort Study." *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* 22(6): 968–73.
- Zhang, Hongwei, Jiaqi Lu, Yingying Lu, Jiayi Zhou, Zehua Wang, Haiou Liu, and Congjian Xu. 2017. "Prognostic Significance and Predictors of the System Inflammation Score in Ovarian Clear Cell Carcinoma." *PloS One* 12(5): e0177520.
- Zhang, Lin, Jose R Conejo-Garcia, Dionyssios Katsaros, Phyllis A Gimotty, Marco Massobrio, Giorgia Regnani, Antonis Makrigiannakis, et al. 2003. "Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer." *New England Journal of Medicine* 348(3): 203–13.
- Zheng, Limei, Chunyan Cui, Oumin Shi, Xiaoqin Lu, Yuan kun Li, Wei Wang, Yong Li, and Qi Wang. 2020. "Incidence and Mortality of Ovarian Cancer at the Global, Regional, and National Levels, 1990–2017." *Gynecologic Oncology* 159(1): 239–47.
- Zheng, Ya-Wen, Run-Mei Li, Xin-Wei Zhang, and Xiu-Bao Ren. 2013. "Current Adoptive Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer and Potential Influence of Therapy Outcome." *Cancer Investigation* 31(3): 197–205.
- Zhu, Yi, Chang Wang, Guo-Nan Zhang, Yu Shi, Shi-Qiang Xu, Shi-Jun Jia, and Rong He. 2015. "Papillary Thyroid Cancer Located in Malignant Struma Ovarii with Omentum Metastasis: A

Case Report and Review of the Literature.” *World Journal of Surgical Oncology* 14(1): 1–4.

Ziebarth, Angela J, Charles N Landen, and Ronald D Alvarez. 2012. “Molecular/Genetic Therapies in Ovarian Cancer: Future Opportunities and Challenges.” *Clinical Obstetrics and Gynecology* 55(1): 156–72.

Zou, Weiping. 2005. “Immunosuppressive Networks in the Tumour Environment and Their Therapeutic Relevance.” *Nature Reviews Cancer* 5(4): 263–74.

Zsiros, Emese, Janos Tanyi, Klara Balint, and Lana E Kandalaft. 2014. “Immunotherapy for Ovarian Cancer: Recent Advances and Perspectives.” *Current Opinion in Oncology* 26(5): 492–500.

VII. დანართები

დანართი N1. ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

პაციენტ (გვარი, სახელი) ოპერაციული მასალის სამეცნიერო კვლევისათვის გამოყენებაზე თანხმობის დადასტურება.

სამეცნიერო კვლევის დასახელება - „საკვერცხის მალიგნური სიმსივნეების საპროგნოზო მოლეკულურ-ბიოლოგიური მახასიათებლები“.

ორგანიზაციის დასახელება, რომელშიც მიმდინარეობს კვლევა:

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი (მედიცინის ფაკულტეტი)

ორგანიზაციის მისამართი: თბილისი 0159 ბელიაშვილის ქუჩა N78

თანხმობა მორფოლოგიური ლაბორატორიების არქივიდან ოპერაციული

მასალის

პარაფინის ბლოკების მიღებაზე.

გთხოვთ ხელმოწერით დაადასტუროთ თქვენი თანხმობა ზემოდასახელებულ კვლევაში თქვენი ბიოლოგიური (ოპერაციული) მასალის გამოყენებაზე.

თქვენი თანხმობა უნდა ეფუძნებოდეს თქვენს ინფორმირებულ გადაწყვეტილებას.

ამასთანავე, აღნიშნული თანხმობის მოცემა სრულიად ნებაყოფლობითია.

რატომ ხდება ამ ნიმუშების აღება?

კლინიკურ არქივში არსებულ ნიმუშებს შეუძლია დახმარება გაუწიოს მკვლევარებს საკვერცხის კიბოს არსის, მისი განვითარების მექანიზმის უკეთ შეცნებაში და, შესაბამისად, პაციენტებისათვის მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდის უკეთ შერჩევაში.

ამ კვლევის შედეგები დაეფუძნება ყველა იმ პაციენტის ბიოლოგიური მასალის გამოკვლევით მიღებულ ინფორმაციას, რომელთაც განაცხადეს თანხმობა ამ ნიმუშების კვლევისათვის გამოყენებაზე.

რა მოხდება ჩემს მიერ ნიმუშის მიღებაზე თანხმობის მოცემის შემთხვევაში?

თქვენი ბიოლოგიური (ოპერაციული) მასალის პარაფინის ბლოკებიდან აღებული იქნება ანათლები დამატებითი ჰისტოლოგიური და მოლეკულური გამოკვლევებისათვის. აღნიშნული კვლევის საფუძველზე შესაძლოა დადგინდეს ახალი მონაცემები, რომლებსაც, შესაძლოა, ჰქონდეს მნიშვნელობა დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ახალი და ეფექტური მეთოდების შემუშავებისათვის. კერძოდ, თქვენი ოპერაციული მასალის გამოკვლევა დაგვეხმარება იმის გარკვევაში, სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების და მისი ქვეტიპების აკუმულაცია სიმსივნურ ქსოვილში ასოცირებულია თუ არა სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპებთან და იცვლება თუ არა მათი დონე სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის და კლინიკური სტადიის მიხედვით.

ნიმუშები არ იქნება გამოყენებული ადამიანის კლონირებასთან დაკავშირებულ კვლევებში.

როგორ იქნება დაცული ჩემი კონფიდენციალობა?

თქვენი ჯანმრთელობის შესახებ ინფორმაციის კონფიდენციალობის დაცვის მიზნით, კლინიკურ არქივში შენახული ნიმუშები და მათი თანმხლები დოკუმენტები (ფორმები, ჩანაწერები) აღნიშნული იქნება მხოლოდ პაციენტის საიდენტიფიკაციო ნომრით; არ იქნება მითითებული სახელი, ან პერსონალის იდენტიფიცირების სხვა ნებისმიერი ინფორმაცია.

ხელმოწერა

მე ნებაყოფლობით ვაცხადებ თანხმობას ზემოდასახელებულ კვლევაში ჩემი ბიოლოგიური (ოპერაციული) მასალის გამოყენებაზე.

პაციენტის სახელი და გვარი

საჭიროების შემთხვევაში - პაციენტის კანონიერად უფლებამოსილი წარმომადგენლის სახელი და გვარი

რა კავშირში იმყოფება პაციენტთან

პაციენტის ხელმოწერა ან პაციენტის კანონიერად უფლებამოსილი წარმომადგენლის ხელმოწერა

თარიღი

მე, ქვემოთ ხელის მომწერმა, სრულად განვუმარტე წინამდებარე ინფორმირებული თანხმობა ზემოთ მითითებულ პაციენტს და/ან პაციენტის კანონიერად უფლებამოსილ წარმომადგენელს.

ინფორმირებული თანხმობის განხილვის მწარმოებელი პირის

სახელი და გვარი

ინფორმირებული თანხმობის განხილვის მწარმოებელი პირის

ხელმოწერა

თარიღი

VIII. დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი

1. On the topic of surgical debulking of epithelial ovarian cancer. Georgian medical news. 2019 Jun(291):102-11.
2. Papillary thyroid carcinoma in Struma Ovarii. Gynecological Endocrinology. 2020 Feb 10:1-4.
3. Tumor-infiltrating lymphocytes influence on prognosis and outcome of ovarian cancer. Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal. 2020 Apr 29;5(1):36-9.
4. To optimize the treatment of ovarian cancer: the complex analysis of the results of cytoreductive surgery, microscopic malignancy and T-lymphocytic infiltration of the tumor (Georgian medical news – in press).