



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა

„კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

რუსუდან დევაძე

**საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების იმუნური
მიკროგარემოს ფენოტიპური თავისებურებანი და მისი როლი
სიმსივნის პროგრესიაში**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

თემის სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

მაია მჭედლიშვილი,

აღ. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტის მთავარი

მეცნიერ-თანამშრომელი, თსუ, მედიცინის დოქტორი

გიორგი ბურკაძე,

თსუ, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი

სამეცნიერო კონსულტანტი - არსენ გვენეტაძე, თბილისის სახელმწიფო

უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის

მეანობა-გინეკოლოგიის კათედრის ასოცირებული პროფესორი

თბილისი, 2024

აბსტრაქტი

აქტუალურობა: საკვერცხის კარცინომების დაახლოებით 90%-ს შეადგენს ეპითელური სიმსივნეები, რომელიც წარმოადგენს ნეოპლაზიური დაზიანებათა ჰეტეროგენულ ჯგუფს. 2020 წლისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით დაფიქსირდა საკვერცხის სიმსივნეების 313 959 შემთხვევა და 207 252 სიკვდილიანობა, რაც შეადგენს ქალებში დაფიქსირებული სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 3,4%-ს და სიმსივნით ლეტალობის 4,7%-ს. საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 30% ფიქსირდება ევროპულ ქვეყნებში, ხოლო ლეტალობის მაჩვენებელი ყველაზე მაღალია აზიურ ქვეყნებში. რაც შეეხება საქართველოს, 2020 წლის მონაცემებით, საკვერცხის სიმსივნეები ყველა სიმსივნეებს შორის გავრცელებით მე-5 ადგილზეა და მისი ინციდენტობა შეადგენს 10,9-ს 100 000 მოსახლეზე. საკვერცხის სიმსივნეებიდან ყველაზე გავრცელებულია საკვერცხის სეროზული კარცინომა.

მასალა და მეთოდები: ჩვენი კვლევა წარმოადგენს კოჰორტულ რეტროგრადულ ანალიზს, რისთვისაც გამოყენებული იყო საარქივო მასალა არაპერსონიფიცირებული პარაფინის ბლოკები. ნიმუშები შემთხვევითად იქნა შერჩეული თითოეული დიაგნოზისთვის თანაბარი რაოდენობით. კვლევაში ჩართული იყო სულ 105 შემთხვევა, რომლებიც გადანაწილდა ამოცანების შესამაბის საკვლევ ჯგუფებად:

- საკვერცხის სეროზული ცისტადენომა ($n = 15$);
- საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე ($n = 15$);
- საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა ($n = 15$);
- საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა ($n = 15$);
- საკვერცხის მუცინური ცისტადენომა ($n = 15$);
- საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნე ($n = 15$);
- საკვერცხის მუცინური კარცინომა ($n = 15$);

ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათლები შეფასებული იქნა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ; განხორციელებული იქნა იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა Leica Autostainer Bond-Max, მონოკლონური მზა

ანტისხეულების CD68 (514H12), CD163 (10D6), CD3 (clone: LN10) და CD4 (clone: 4B12), CD8 (clone: 4B11)(მწარმოებელი Novocastra) საშუალებით. ვიზუალიზაცია განხორციელდა Bond polymer refine detection system-ის გამოვლინდა სიმსივნური უჯრედების საშუალო ჯამური რაოდენობა და მაკროფაგების საშუალო საერთო რაოდენობა.

გამოთვლილ იქნა სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების თანაფარდობა.

M1/M2 თანაფარდობა გამოთვლილ იქნა შემდეგნაირად CD68-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობას (მაკროფაგების მთლიანი რაოდენობა) გამოაკლდა CD163-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა (M2 მაკროფაგების რაოდენობა) და გაიყო CD163-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობაზე. მეშვეობით. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაციის შემდგომ იმუნო-კომპეტენტური უჯრედების CD3, CD4, CD8 პროცენტული ექსპრესიის ხარისხის საფუძველზე გამოვლინდა ყველა ჯგუფში შესაბამისი ქვეჯგუფები: მარკერების ექსპრესიის დაბალი ხარისხი (0-2%); ზომიერი ხარისხი -(3-8%); მაღალი ხარისხი - (9>); ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების რაოდენობრივი მონაცემები დამუშავდა შესაბამისი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით: კორელაცია განისაზღვრა Spearman rank test-ის მიხედვით, ხოლო შედარებითი ანალიზისთვის ჯგუფებს შორის გამოყენებული იქნა Mann-Whitney და Kruskal-Wallis ტესტი.

მგრძნობელობა და სპეციფიურობა შეფასდა 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალით. P რიცხვი <0.05 განხილულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ყველა სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა SPSS statistical software V20.0-ის საშუალებით.

კვლევის შედეგები: იმუნოჰისტოქიმიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ CD68 პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა პროგრესულად მატულობს სეროზული ცისტადენომიდან მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში. როგორც ჩანს, ეპითელურ/მაკროფაგული ინდექსი ყველაზე მეტია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეში, როგორც სეროზული, ისე მუცინური სიმსივნეების დროს. სიმსივნის პროგრესიასთან ერთად მისი რაოდენობა იკლებს. CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია პროგრესულად იმატებს მაღალი ავთვისებიანობის ხარისხის სეროზულ კარცინომაში. CD8-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია ვლინდება მაღალი

ავთვისებიანობის კარცინომებში და ყველაზე მაღალია სეროზულ კარცინომაში. ანალოგიური დინამიკა ვლინდება CD163 პოზიტიური უჯრედების შემთხვევაშიც.

დასკვნები: მაკროფაგების ცვლილებები მჭიდრო კორელაციაშია საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიასა და ავთვისებიანობის ხარისხთან. CD68 პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობა შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიის დამატებითი მარკერი, როგორც სეროზული სიმსივნეებში, ისე მუცინურ სიმსივნეებში. სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების თანაფარდობა, ე.წ. ეპითელურ-მაკროფაგული ინდექსი შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიისა და პროგნოზის მარკერად. CD8 პოზიტიური უჯრედების ექსპრესია, ისევე როგორც CD4/CD8 შეფარდების ინდექსი, პირდაპირ კავშირშია სიმსივნის პროგრესიასთან და შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს როგორც დამატებითი დიაგნოსტიკური მარკერი.

CD4/CD8 ინდექსი შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს, როგორც იმუნოთერაპიისადმი შესაძლო სენსიტიური მარკერი.

Abstract

Problem statement

Epithelial carcinoma constitutes approximately 90% of ovarian carcinoma as a whole which is a heterogenous group of neoplasm. 313 959 cases of ovarian tumor and 207 252 fatal. Cases was recorded worldwide by 2020, which amounts to 3,4%- of overall tumors in women and 4,7% of tumor fatality. At about 30% of the ovarian tumors are observed in European countries, whereas the fatality rate peaks in Asian countries. As for Georgia, in accordance with the data as of 2020, ovarian tumor ranks in the fifth place on the list of the tumors of both genders with regards to its spread and its incidence amounts to 10,9 100 000 per capita.

Research design

Cohort retrograde study has been conducted, for which the archive material of the Laboratory of Teaching, Scientific and Diagnostic in pathology of Tbilisi State Medical University, non-personified paraffin blocks have been utilized. The patients have been diagnosed in the same unit over the course of 2018 to 2023. The samples were randomly selected for every single diagnosis in equal amount. The study involved 105 cases as a whole, accordingly split into the following subtypes:

1. Ovarian serous cystadenoma (control group) (n=15).
2. Ovarian serous borderline tumors (n=15);
3. Low- grade ovarian serous carcinoma (n=15);
4. High- grade ovarian serous carcinoma (n=15);
5. Ovarian mucinous cystadenoma (control group) (n=15);
6. Ovarian mucinous borderline tumors (n=15);
7. Ovarian mucinous carcinoma (n=15);

Hematoxylin-Eosin stained sections have been assessed by two independent pathologist anatomist (G.B. and Sh.K). Immunohistochemical study has been conducted using Leica Autostainer Bond-Max, Monoclonal ready-made antibodies CD68 (514H12), CD163 (10D6), CD3 (clone: LN10) and CD4 (clone: 4B12), CD8 (clone: 4B11)(manufacturer: Novocastra. Visualization has been performed by means of Bond polymer refine detection system. IHC painted samples have been tested using QuPath system. Initially, 20 significant regions of interests (ROI) have been taken from each samples on 400x using Leica MC170 HD camera.

Watershed nucleus detection have been used to verify the total amount of cells. Positive cells have been counted to identify the total amount of CD68 and CD163 positive macrophages. Automated computations will be reviewed and adjusted by the pathologist anatomist.

Having interpreted the immunohistochemical study results, relevant subtypes have been detected in every group based on percentage expression of immunocompetent cells, the percentage distribution of the expression grade of markers in CD3, CD4, CD8 subtypes took place as follows:

- Marker expression in low grade (0-2%);
- Mean grade -(3-8%);
- High grade - (9>);

Amount of positive and whole tumor cells have been revealed and correlation of tumor cells and macrophage has been computed. M1/M2 correlation has been computed as follows: Number of CD68-positive cells (total amount of macrophage) was deducted by CD163, positive cells (number of M2 macrophage) was divided into the number of CD163 positive cells.

Quantitative data of histopathologic and immunohistochemical study results have been processed using relevant static methods: correlation has been specified in accordance to Spearman rank test, whereas, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests have been used for comparative analysis among the groups. Sensitivity and specificity have been assessed by 95% credibility interval. P digit <0.05 has been reviewed statically reliable. SPSS statistical software V20.0 have been used for all types of statical process.

Results: The number of CD68 macrophages progressively increases in case of serous cystadenoma, high-grade serous carcinoma as well as mucinous cystadenoma in case of mucinous carcinoma. It was detected, that CD3 expression was observed in almost every case, only the grade of expression varies. CD4 and CD8 lymphocyte expression peculiarities vary in accordance with the grade of expression as well, namely no high expression of CD4 positive cells are observed in any research group, whereas average grade of expression refers to diminishing the number of CD4 positive cells along with progression of a tumor. High expression of CD8 positive cells shows, that its quantitative change increases in concordance with the malignancy grade of a tumor. Similar dynamics is revealed by the details of average

grade of CD8 positive cells expression. It is noteworthy, that same dynamic is typical to CD4/CD8 the correlation index.

Conclusions

Changes of macrophages are closely correlated with the progression of ovarian epithelial tumor and grade of malignancy. the number of CD68 positive Macrophages may be applied as the supplementary marker for the progression of ovarian epithelial tumors in serious and mucinous tumors as well. Correlation of tumor cells and macrophages so called epithelial-macrophage index may be applied as the marker of ovarian epithelial tumor progression and prognoses. expression of CD8 positive cells, as well as CD4/CD8 correlation index are directly related to the tumor progression and may be used as supplementary diagnostic marker. CD4/CD8 index may be used as immunotherapy sensitive group marker.

სარჩევი

აბსტრაქტი	I
Abstract	IV
სარჩევი	VII
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი	VIII
აბრევიატურების ჩამონათვალი	X
1. შესავალი	1
2. ლიტერატურის მიმოხილვა	6
3. კვლევის მეთოდოლოგია	18
4. კვლევის შედეგები და ანალიზი	20
4.1. კვლევის შედეგები	20
4.2. მიღებული შედეგების ანალიზი	36
5. დასკვნები	45
6. პრაქტიკული რეკომენდაციები	46
7. ბიბლიოგრაფია	47
8. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	53

ცხრილების, დიაგრამების და ილუსტრაციების ნუსხა

ცხრილი 1. სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო და მაკროფაგების საერთო საშუალო რაოდენობა. გვ.21.

ცხრილი 2. სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების შეფარდების ინდექსი. გვ.25.

ცხრილი 3. CD3, CD4, CD8-ის ქვეჯგუფებში მარკერების ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით შემთხვევების პროცენტული განაწილება. გვ.34.

ცხრილი 4. CD4 და CD8 ლიმფოციტების საშუალო პროცენტული მონაცემების შეფარდება. გვ.35.

დიაგრამა 1. სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო რაოდენობა, CD68+ და CD163+ მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს. გვ.37.

დიაგრამა 2. სიმსივნური უჯრედები/მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა და M1/M2 მაკროფაგების შეფარდება სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს. გვ.38.

დიაგრამა 3. CD3-ის ექსპრესია სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს. გვ.40.

დიაგრამა 4. CD4-ის ექსპრესია სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს. გვ.41.

დიაგრამა 5. CD8-ის ექსპრესია სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს. გვ.42.

დიაგრამა 6. CD4/CD8-ის თანაფარდობა სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს. გვ. 44.

სურათი 1. საკვერცხის სეროზული ცისტადენომა, H&E, x200. გვ.20.

სურათი 2. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული ცისტადენომა, H&E, x200. გვ.21.

სურათი 3. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა, H&E, x200. გვ. 22.

სურათი 4. საკვერცხის მუცინური ცისტადენომა, H&E, x200. გვ.22.

სურათი 5. საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნე, H&E, x200. გვ.23.

- სურათი 6. საკვერცხის მუცინური კარცინომა, H&E, x200. გვ.23.
- სურათი 7. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, IHC CD68, x200. გვ.24.
- სურათი 8. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, IHC CD163, x200. გვ.25.
- სურათი 9. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD68, x200. გვ.26.
- სურათი 10. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD163, x200. გვ.26.
- სურათი 11. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD68, x200. გვ.27.
- სურათი 12. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD163, x200. გვ.27.
- სურათი 13. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნე, IHC CD68, x200. გვ.28.
- სურათი 14. საკვერცხის მუცინური ადენოკარცინომა, IHC CD68, x200. გვ.28.
- სურათი 15. საკვერცხის მუცინური ადენოკარცინომა, IHC CD163, x200. გვ.29.
- სურათი 16. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, IHC CD4, x200. გვ.30.
- სურათი 17. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, IHC CD8, x200. გვ.31.
- სურათი 18. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD4, x200. გვ.32.
- სურათი 19. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD3, x200. გვ.33.

გამოყენებული აბრევიატურები

LGSOC - დაბალი ხარისხის საკვერცხის სეროზული კარცინომა

HGSOC - მაღალი ხარისხის საკვერცხის სეროზული კარცინომა

WHO - ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია

FIGO - მეანობა-გინეკოლოგიის საერთაშორისო ფედერაცია

TAMs - სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები

M - მაკროფაგი

T - ლიმფოციტი

CTL - ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტი

CD3 – დიფერენციაციის კლასტერი 3

CD4 – დიფერენციაციის კლასტერი 4

CD8 – დიფერენციაციის კლასტერი 8

CD68 – დიფერენციაციის კლასტერი 68

CD163 – დიფერენციაციის კლასტერი 163

TILs - სიმსივნეში წარმოდგენილი ლიმფოციტები

sTILs - სტრომაში წარმოდგენილი ლიმფოციტები

H&E - ჰემატოქსილინ-ეოზინის მეთოდით შეღებვა

IHC - იმუნოჰისტოქიმია

HPF - მაღალი სიმძლავრის ველი

IFN- γ - ინტერფერონგამა

GM-CSF - გრანულოციტ-მაკროფაგ კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორით

IL-1 - ინტერლეიკინ-1

TNF α - სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი ალფა

CXCL12 - ქემოკინის ლიგანდი 12

CCL3 - ქემოკინის ლიგანდი 3

CTLA-4 - ციტოტოქსიურ T ლიმფოციტებთან ასოცირებული ცილა-4

PD-1 - დაპროგრამებული უჯრედის სიკვდილის ცილა1

ARG1 - არგინაზა1

TCR – T უჯრედების რეცეპტორები

VEGF-A - სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი-A

uPA - უროკინაზას ტიპის პლაზმენოგენის აქტივატორი
TIE2 - თიროზინკინაზას რეცეპტორი
Th17 – T ჰელპერ 17
TFH – T ფოლიკულური ჰელპერი
B-TILs - სიმსივნის მაინფილტრირებული B ლიმფოციტები
TREG - მარეგულირებელი T უჯრედები
TGFβ - ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორი β
NK - ბუნებრივი მკვლელი
FoxP3 - იმუნური უჯრედების მარკერი
FR - ფილატის რეცეპტორი
IDO - ინდოლამინი 2,3 დიოქსიგენაზა
ATP - ადენოზინ ტრიფოსფატაზა
CTLA-4 - ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების ანტიგენი 4
LAG3 - ლიმფოციტების აქტივაციის გენი 3
TLR - Toll-ის მსგავსი რეცეპტორი
GITR - გლუკოკორტიკოიდით გამოწვეული TNF რეცეპტორი

1. შესავალი

საკვერცხის სიმსივნეების დაახლოებით 90%-ს შეადგენს ეპითელური ჰისტოგენეზის კარცინომები, რომელიც წარმოადგენს ნეოპლაზიურ დაზიანებათა ჰეტეროგენულ ჯგუფს. 2020 წლისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით დაფიქსირდა საკვერცხის სიმსივნეების 313 959 შემთხვევა და 207 252 სიკვდილიანობა, რაც შეადგენს ქალებში დაფიქსირებული სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 3,4%-ს და სიმსივნით სიკვდილიანობის 4,7%-ს (Torre et al., 2018). საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 30% ფიქსირდება ევროპულ ქვეყნებში, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ყველაზე მაღალია აზიურ ქვეყნებში. რაც შეეხება საქართველოს, 2020 წლის მონაცემებით, საკვერცხის სიმსივნეები ყველა სიმსივნებს შორის გავრცელებით მე-5 ადგილზეა და მისი ინციდენტობა შეადგენს 10,9-ს 100 000 მოსახლეზე. საკვერცხის სეროზული კარცინომები იყოფა: დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის (ტიპი I) და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის (ტიპი II) ქვეტიპებად (LGSOC და HGSOC).

საკვერცხის კიბო წარმოადგენს გინეკოლოგიური სიმსივნეებით განპირობებული სიკვდილიანობის მთავარ მიზეზს მთელ მსოფლიოში (Cortez et al., 2018). საქართველოში საკვერცხის კიბო გავრცელების მიხედვით მეოთხე ადგილს, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებლის მიხედვით მესამე ადგილს იკავებს (Bray et al., 2018). ადრეული სკრინინგული მეთოდების არარსებობისა და უსიმპტომო კლინიკური მიმდინარეობის გამო, საკვერცხის კიბოს უმეტესობა დიაგნოსტირებულია შორს წასულ სტადიაზე, როდესაც დაავადების პროგნოზი უკვე ცუდია (Chandra et al., 2019). ჰისტოლოგიური წარმოშობის მიხედვით საკვერცხის სიმსივნეები იყოფა ეპითელურ, ჩანასახოვან და სტრომულ სიმსივნეებად. საკვერცხის ავთვისებიანი პირველადი სიმსივნეების თითქმის 90% ეპითელური წარმოშობისაა (Höhn et al., 2021). ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) კლასიფიკაციის მიხედვით, საკვერცხის სიმსივნეები კლასიფიცირდება შემდეგ ტიპებად: სეროზული, მუცინური, ენდომეტრიული, ნა-თელ უჯრედოვანი, გარდამავალ უჯრედოვანი, შერეული ეპითელური, არადი-ფერენცირებული და არაკლასიფიცირებული. ამ ტიპებიდან ყველაზე გავრცელებულია საკვერცხის სეროზული კარცინომა (Brett M. et al., 2017; HUNN & RODRIGUEZ, 2012). FIGO კლასიფიკაციის მიხედვით საკვერცხის სეროზული კარცინომა კლასიფიცირდება როგორც დაბალი და მაღალი ხარისხის

(Prat, 2014), რასაც აქვს მნიშვნელოვანი პროგნოზული ღირებულება (Gomes Ferreira et al., 2018). გარდა ამისა, საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების ქვეჯგუფი კლასიფიცირდება, როგორც მოსაზღვრე (border-line), რომელსაც ახასიათებს როგორც კეთილთვისებიანი სეროზული ცისტადენომების, ასევე ავთვისებიანი სეროზული კარცინომების ჰისტოლოგიური ნიშნები (Hauptmann et al., 2017), ამიტომ მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეები წარმოადგენს უპროგნოზო სიმსივნეებს, რომელთაც განსხვავებული კლინიკური მენეჯმენტი აქვს.

საკვერცხის კარცინომების მიკროგარემო, ძირითადად, წარმოდგენილია მაკროფაგებით, დენდრიტული უჯრედებით, ნეიტროფილებითა და ლიმფოციტებით (Anderson & Simon, 2020). მაკროფაგები შეიძლება დაკავშირებული იყოს საკვერცხის კიბოს განვითარებასა და პროგრესირებასთან (Zhou et al., 2020). ისინი ცნობილია, როგორც სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები (TAMs) (Zhou et al., 2020). TAMs, ძირითადად, წარმოდგენილია ორი ფუნქციური ქვეტიპით - M1 და M2, რომლებიც განიხილება, შესაბამისად, იმუნოაქტივატორებად და იმუნოსუპრესორებად (Gupta et al., 2018). M1 და M2 მაკროფაგები მიკროსკოპულად არ განირჩევა სტანდარტულ, ჰემატოქსილინითა და ეოზინით შეღებილ სადიაგნოსტიკო ნიმუშებში. თუმცა, მათი ფენოტიპური განსხვავებისა და უჯრედის ზედაპირზე სხვადასხვა მარკერების ექსპრესიის გამო, M1 და M2 მაკროფაგები შეიძლება განვასხვავოთ იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევით, რომლისთვისაც გამოიყენება ფართოდ გავრცელებული მარკერები, როგორიცაა CD68 ორივე ტიპის მაკროფაგისთვის და CD163 M2 მაკროფაგებისთვის (Barros et al., 2013) ნაჩვენებია, რომ M2 მაკროფაგები ყველაზე ხშირია საკვერცხის კარცინომაში. ზოგიერთი კვლევა ასევე აღნიშნავს M2 მაკროფაგების კავშირს სიმსივნის ინვაზიასთან, ანგიოგენეზთან, მეტასტაზების წარმოქმნასა და ადრეულ რეციდივთან (Yin et al., 2016). თუმცა, M2 მაკროფაგების დეტალური განაწილება საკვერცხის სხვადასხვა ხარისხის სეროზულ კარცინომებში, სეროზულ ცისტადენომებსა და მოსაზღვრე სიმსივნეებში, კარგად შესწავლილი არ არის, და ჯერ კიდევ მრავალი მეცნიერის კვლევის საგანს წარმოადგენს. ჩვენი კვლევა მიზნად ისახავს M2 მაკროფაგების განაწილების დახასიათებას საკვერცხის სეროზულ ცისტადენომებში, მოსაზღვრე სეროზულ სიმსივნეებში, მაღალი და დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში.

იმუნო-ონკოლოგიური ბიომარკერების საერთაშორისო სამუშაო ჯგუფმა (The

International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group) 2017 წელს განსაზღვრა „ინტრაეპითელიური“ (iTILs), როგორც უშუალოდ სიმსივნეში წარმოდგენილი ლიმფოციტები TIL-ები და „სტრომული“ (sTILs), როგორც TILs, რომელიც იმყოფება ეპითელიური შრის ქვემოთ 1 მმ-ით. ანთებითი ინფილტრატის შესაფასებლად, sTIL-ები და iTIL-ები გამოიხატება პროცენტულად ან მედიანით (Santos et al., 2020; Wouters et al., 2016).

გარკვეული კვლევების თანახმად მოწოდებულია რეკომენდაცია თუ როგორ უნდა შეფასდეს სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობა. უნდა დათვალიერდეს 3-10 მხედველობის ველი პრეპარატის x200 ან x400 მაღალი გადიდების ველში (HPF). TIL-ების შეფასება სხვადასხვა ორგანოთა სისტემის სიმსივნეებში გარკვეულ კვლევებში წარმოებს როგორც H&E-ით ასევე IHC-ით სხვადასხვა ანტისხეულების გამოყენებით (Chung et al., 2017).

კვლევებში არ არსებობს უნივერსალური მიდგომა და რეკომენდაცია, შესაბამისად ზოგიერთ კვლევაში ვხვდებით ოთხი ხარისხით ინფილტრაციის შეფასების მოდელს (დაბალი: 1–2, საშუალო 3–19 და მაღალი ≥ 20) მაშინ როცა სხვა ავტორების მიხედვით, თუ TIL-ები > 5 ან 10 HPF-ზე, განისაზღვრებოდა, როგორც დადებითი iTIL-ები და გამოიყოფოდა მხოლოდ დადებითი და უარყოფითი შემთხვევები.

საკვერცხის კიბო არის ჰეტეროგენული დაავადება სიმსივნის მაინფილტრირებელ ლიმფოციტებთან TIL-ებთან მიმართებით. ჰისტოლოგიური ქვეტიპების თვალსაზრისით, კვლევების უმეტესობა მოიცავს მხოლოდ საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებს, სხვა ჰისტოლოგიურ ტიპებთან მიმართებით კვლევები მწირია.

მეცნიერული სიახლე: დადგენილია, რომ მაკროფაგების ცვლილებები მჭიდრო კორელაციაში საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიასა და ავთვისებიანობის ხარისხთან.

- გამოვლენილია, რომ CD68 მაკროფაგების რაოდენობა პროგრესულად მატულობს სეროზული ცისტადენომა - მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში, ისევე როგორც მუცინური ცისტადენომა - მუცინური კარცინომის შემთხვევაში. შესაბამისად CD68 პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობა შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიის დამატებითი მარკერი, როგორც სეროზულ სიმსივნეებში, ისე მუცინურ სიმსივნეებში.

- სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების თანაფარდობა, ე.წ. ეპითელურ-მაკროფაგული ინდექსი შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიისა და პროგნოზის მარკერად.

- გამოვლენილია, რომ CD3-ის ექსპრესია აღინიშნება თითქმის ყველა შემთხვევაში, განსხვავებულია მხოლოდ ექსპრესიის ხარისხი. ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით განსხვავებულია ასევე CD4 და CD8 ლიმფოციტების ექსპრესიის თავისებურებები, კერძოდ CD4 პოზიტიური უჯრედების მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება არც ერთ საკვლევე ჯგუფში, ხოლო საშუალო ხარისხის ექსპრესია უჩვენებს CD4 პოზიტიური უჯრედების რაოდენობის შემცირებას სიმსივნის პროგრესიასთან ერთად. CD8 პოზიტიური უჯრედების მაღალი ხარისხის ექსპრესია უჩვენებს, რომ მისი რაოდენობრივი ცვლილება იზრდება სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის პარალელურად. ანალოგიურ დინამიკას უჩვენებს CD8 პოზიტიური უჯრედების საშუალო ხარისხის ექსპრესიის მონაცემები. მნიშვნელოვანია, რომ CD4/CD8 შეფარდების ინდექსიც ანალოგიური დინამიკით ხასიათდება.

- დადგენილია, რომ CD8 პოზიტიური უჯრედების ექსპრესია, ისევე როგორც CD4/CD8 შეფარდების ინდექსი, პირდაპირ კავშირშია სიმსივნის პროგრესიასთან და შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს როგორც დამატებითი დიაგნოსტიკური მარკერი.

კვლევის მიზანი: კვლევის მიზანს წარმოადგენს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების იმუნური მიკროგარემოს ფენოტიპური თავისებურებებისა და მათი როლის შესწავლა სიმსივნის პროგრესიის პროცესში.

ამოცანები: საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებსა და სიმსივნისწინარე მდგომარეობებში იმუნური მიკროგარემოს ფენოტიპური თავისებურებების - M1, M2 ტიპის მაკროფაგების, T უჯრედების (CD3 პოზიტიური, CD4 პოზიტიური, CD8 პოზიტიური) შესწავლა შემდგომ ნოზოლოგიებში

- ◆ საკვერცხის სეროზული ცისტადენომა
- ◆ საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე
- ◆ საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა
- ◆ საკვერცხის მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის კარცინომა
- ◆ საკვერცხის მუცინური ცისტადენომა
- ◆ საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნე
- ◆ საკვერცხის მუცინური კარცინომა

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

საკვერცხის კარცინომების დაახლოებით 90%-ს შეადგენს ეპითელიური კარცინომები, რომელიც წარმოადგენს ნეოპლაზიურ დაზიანებათა ჰეტეროგენულ ჯგუფს. 2020 წლისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით დაფიქსირდა საკვერცხის სიმსივნეების 313 959 შემთხვევა და 207 252 სიკვდილიანობა, რაც შეადგენს ქალებში დაფიქსირებული სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 3,4%-ს და სიმსივნით სიკვდილიანობის 4,7%-ს (Torre et al., 2018). საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 30% ფიქსირდება ევროპულ ქვეყნებში, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ყველაზე მაღალია აზიურ ქვეყნებში. რაც შეეხება საქართველოს, 2020 წლის მონაცემებით, საკვერცხის სიმსივნეები ყველა სიმსივნეებს შორის გავრცელებით მე-5 ადგილზეა და მისი ინციდენტობა შეადგენს 10,9-ს 100 000 მოსახლეზე. საკვერცხის სეროზული კარცინომები იყოფა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის (ტიპი I) და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის (ტიპი II) ქვეტიპებად (Low-grade serous ovarian carcinoma-LGSOC და High-grade serous ovarian carcinoma-HGSOC).

სიმსივნეები ხასიათდება სხვადასხვა რაოდენობით ლიმფოციტური ინფილტრატის არსებობით, რომელიც ვლინდება სიმსივნის სხვადასხვა უბნებში და ამ ლიმფოციტურ ინფილტრატებს გააჩნიათ არამარტო პროგნოზული, არამედ პრედიქტული ღირებულება. საკვერცხის კარცინომებში ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა ასოცირდება ზოგ შემთხვევაში კარგ, ზოგ შემთხვევაში ცუდ პროგნოზთან. სიმსივნის იმუნური მიკროგარემოს შემადგენლობა წარმოადგენს აქტიური შესწავლის საგანს საკვერცხის კარცინომებში მათი როგორც პოტენციური პროგნოზული, ისე პრედიქტული ღირებულების გამო. თუმცა, ამასთანავე არსებული ლიტერატურული მონაცემები ურთიერთწინააღმდეგობრივია, რაც თავისთავად მიუთითებს დამატებითი კვლევების ჩატარების საჭიროებაზე. გარდა ამისა, ხშირ შემთხვევაში დეტალურად მითითებული არ არის თუ საკვერცხის კარცინომის რომელი ჰისტოპათოლოგიური ქვეტიპი იქნა შესწავლილი და ხშირ შემთხვევაში საკვერცხის კარცინომების სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპები გაერთიანებულია. აღნიშნული რამდენადმე ხსნის ამ დრომდე ჩატარებულ კვლევებში ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგების არსებობას. შესაბამისად მნიშვნელოვანია საკვერცხის კარცინომების იმუნური მიკროგარემოს შესწავლა განხორციელდეს განცალკევებულად სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებში.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ, მოწოდებულია საკვერცხის

კარცინომების ბიოლოგიური ქცევის სამსაფეხურიანი შეფასების სისტემა. კერძოდ, კეთილთვისებიანი, მოსაზღვრე ავთვისებიანობის და ავთვისებიანი კარცინომები. შეფასების ასეთი სისტემა სავარაუდოდ მოწოდებულია ძირითადად კლინიკური პროგნოზის განსაზღვრისათვის. თუმცა, სხვადასხვა კვლევები აჩვენებს, რომ აღნიშნული ჯგუფები თავის მხრივ წარმოადგენს ნეოპლაზიური დაზიანებების ჰეტეროგენულ ჯგუფს და საჭიროა, მათი ჰისტოპათოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური და მოლეკულური მახასიათებლების უფრო დეტალური შესწავლა, მათი ბიოლოგიური და კლინიკური ქცევის უკეთესი განსაზღვრის მიზნით (Meinhold-Heerlein et al., 2016). მაკროფაგები წარმოადგენს სიმსივნის იმუნური მოკროგარემოს შემადგენელ ერთ-ერთ ძირითად კომპონენტს. სიმსივნურ დაზიანებებში მყოფ მაკროფაგებს უწოდებენ სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგებს (Tumor Associated Macrophages - TAMs). სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები შესაძლებელია წარმოადგენილი იყოს ორი ძირითადი ფენოტიპით, როგორებიცაა სიმსივნის საწინააღმდეგო M1 მაკროფაგები და პრო სიმსივნური M2 მაკროფაგები. ინტერფერონგამას (IFN- γ) და გრანულოციტ-მაკროფაგ კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორით (GM-CSF) სტიმულირებისას, მონოციტები დიფერენცირდება M1 მაკროფაგებად, რომლებსაც შეუძლიათ IL-1, IL-12, TNF α და CXCL12-ის სეკრეცია. M1 მაკროფაგებს ახასიათებთ ციტოტოქსიკურობა, აქვთ სიმსივნური პროცესის ჩახშობისა და იმუნური სტიმულაციის ფუნქციები (Liu et al., 2021).

რიგი სხვა ციტოკინებით სტიმულირებისას, როგორებიცაა მაგალითად IL-4, IL-10 და IL13, მონოციტები დიფერენცირდება M2 მაკროფაგებად. სიმსივნის განვითარების იმუნური გასხლტომის სტადიაზე, სიმსივნის მიკროგარემოში აღინიშნება სიმსივნური უჯრედების მიერ მრავალი იმუნოსუპრესიული ზრდის ფაქტორის და ციტოკინის გამოყოფა, როგორებიცაა, მაგალითად, IL-4 და IL-13. ამ დროს, იმუნოსუპრესიული ციტოკინების წყალობით ასევე ადგილი აქვს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების M2 ქვეტიპად დიფერენციაციას, რომლებიც თავის მხრივ ხელს უწყობენ სიმსივნის პროგრესიის პროცესს.

M2 მაკროფაგებს შეუძლიათ დათრგუნონ T უჯრედების გამრავლება და დააჩქარონ Treg უჯრედების სიმსივნის მიკროგარემოში ინფილტრაცია, ქემოკინ CCL22 წარმოქმნით. მეორეს მხრივ, M2 მაკროფაგები ახდენენ CTLA-4 და PD-1 ექსპრესიას. PD-1 და CTLA-4 აქტივაცია აფერხებს ციტოტოქსიკურ ფუნქციას და

არეგულირებს T უჯრედების უჯრედულ ციკლს. M2 მაკროფაგებს ასევე შეუძლიათ დათრგუნონ T უჯრედების გააქტიურება L- არგინინის შემცირებით, რაც თავის მხრივ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს T უჯრედების ფუნქციონირებაში. არგინაზა I (ARG1) - M2 მაკროფაგების ერთ-ერთი მარკერია, რომელიც წარმოადგენს L- არგინინის გადამამუშავებელი ფერმენტს. სიმსივნის მიკროგარემოში ARG1 იშლება L- არგინინად, L- ორნიტინად და შარდოვანად. L-არგინინის დაქვეითება თრგუნავს CD3 ζ ჯაჭვის განმეორებით ექსპრესიას, რომელიც მონაწილეობს ანტიგენით სტიმულაციასა და T უჯრედების რეცეპტორების (TCR) სასიგნალო გზაში (Sun et al., 2016).

იმუნოსუპრესიის გარდა, M2 მაკროფაგები ასევე მონაწილეობენ ქსოვილების რეპარაციის პროცესში, ექსტრაცელულური მატრიქსის რემოდელირებასა და ანგიოგენეზში, რომლებიც თავის მხრივ წარმოადგენს სიმსივნის პროგრესიაში მონაწილე პროცესებს. მათ შეუძლიათ ექსტრაცელულური მატრიქსის რესტრუქტურიზაცია და დეგრადაცია მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების და კატეპსინების წარმოებით. ეს უკანასკნელი კი თავის მხრივ ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების მიგრაციას, ინვაზიასა და მეტასტაზირების პროცესს. გარდა ამისა, M2 მაკროფაგების მიერ ხდება VEGF-A-ს სეკრეცია, რომელიც წარმოადგენს ანგიოგენურ ფაქტორს. ასევე, M2 მაკროფაგების მიერ ხდება პროანგიოგენური ციტოკინების წარმოქმნა, როგორიცაა IL-1β, TNFα და uPA (უროკინაზას ტიპის პლაზმენოგენის აქტივატორი). M2 მაკროფაგებში არსებობს ქვეტიპი, რომელიც ახდენს TIE2-ის ექსპრესიას, რომელიც წარმოადგენს თიროზინკინაზას რეცეპტორს. TIE2 მაკროფაგები მონაწილეობენ ანგიოგენეზში. TIE2 მაკროფაგები, რომლებიც წარმოქმნიან CCL3, CCL5, CCL8 და TIE2-ლიგანდს Ang2-ს ითვლებიან სიმსივნის ვასკულარიზაციის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ხელშემწყობ ფაქტორად. ნაჩვენებია, რომ აღნიშნული ტიპის მაკროფაგების დეფიციტი ხელს უწყობს სიმსივნის ანგიოგენეზის შემცირებას (Oshi et al., 2020; Sun et al., 2016).

სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები ხასიათდება პლასტიკურობით. M1/M2 მაკროფაგების უბრალო დიქტომია საერთო ჯამში ვერ ითვალისწინებს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების ჰეტეროგენულობის სირთულეს. ტრანსკრიპტომის ანალიზით გამოვლენილია სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების მთელი სპექტრი. შესაბამისად, M1 და M2 მაკროფაგები შეიძლება განვიხილოთ როგორც ფუნქციური მდგომარეობების ფართო სპექტრით. გარდა

ამისა, ნაჩვენებია, რომ არსებობს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების პოპულაცია, რომლებიც ხასიათდებიან M1/M2 მარკერების თანაექსპრესიით, T უჯრედების თანაინჰიბიტორულ და თანა-სტიმულატორულ რეცეპტორებთან ერთად.

ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის კარცინომებში, სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების სიმკვრივე და განაწილების თავისებურებები განსხვავდება სეროზულ, მუცინურ, ენდომეტრიოიდულ, ნათელუჯრედოვან და არადიფერენცირებულ ჰისტოპათოლოგიურ ქვეტიპებში. სიმსივნის ზრდასა და პროგრესიასთან ერთად, დება სიმსივნის მიკროგარემოს შემადგენლობის და სასიგნალო მოლეკულების ექსპრესიის შეცვლა, რაც წარმოადგენს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების ინფილტრაციის და პოლარიზაციის ცვლილებების წინაპირობას. საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებზე ჩატარებულ კვლევებში აღმოჩნდა, რომ M2 მაკროფაგების სიმკვრივე იზრდება სიმსივნის სტადიისა და ასციტების მოცულობის გაზრდის ან ლიმფური ინვაზიის პარალელურად. ამის საწინააღმდეგოდ, ასევე ნაჩვენებია, რომ M1/M2 თანაფარდობა მცირდება სიმსივნის პროგრესიის კვალდაკვალ (Macciò et al., 2020).

მსგავსი მარკერების ექსპრესიის მიუხედავად, სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგებს, შეიძლება ყოველთვის არ ჰქონდეს მსგავსი ფუნქციური გავლენა სხვადასხვა სიმსივნეების განვითარების პროცესში. მაგალითად, მსხვილი ნაწლავის კიბოს შესწავლისას, PD-1 ექსპრესიის მქონე სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები, ავლენენ დასუსტებულ ფაგოციტურ პოტენციალს. ხოლო ფილტვის კიბოს ადრეულ კვლევაში PD-1+ სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების არსებობა, გავლენას არ ახდენს T ლიმფოციტების ციტოტოქსიკურ ფუნქციაზე. მსგავსი კვლევები საკვერცხის სიმსივნეებში ჩატარებული არ არის, თუმცა აღნიშნული მიუთითებს, რომ აუცილებელია მომავალში სიმსივნის შემადგენელი მაკროფაგების პოპულაციების სიმსივნე-სპეციფიკური შესწავლა. აღნიშნული განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია საკვერცხის კარცინომების შემთხვევაში, რადგან იგი ხასიათდება მრავალი სხვადასხვა ჰისტოპათოლოგიური ქვეტიპისა და ამავე დროს მაღალი სიმსივნური ჰეტეროგენულობის არსებობით.

სიმსივნის იმუნური მიკროგარემოს შემადგენლობა წარმოადგენს აქტიური შესწავლის საგანს საკვერცხის კარცინომებში მათი როგორც პოტენციური

პროგნოზული, ისე პრედიქტული ღირებულების გამო. თუმცა, ამასთანავე არსებული ლიტერატურული მონაცემები ურთიერთწინააღმდეგობრივია, რაც თავისთავად მიუთითებს დამატებითი კვლევების ჩატარების საჭიროებაზე. გარდა ამისა, ზემოთ აღნიშნულ კვლევებში, ხშირ შემთხვევაში დეტალურად მითითებული არ არის თუ საკვერცხის კარცინომის რომელი ჰისტოპათოლოგიური ქვეტიპი იქნა შესწავლილი და ხშირ შემთხვევაში საკვერცხის კარცინომების სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპები გაერთიანებულია. აღნიშნული რამდენადმე ხსნის ამ დრომდე ჩატარებულ კვლევებში ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგების არსებობას. შესაბამისად მნიშვნელოვანია საკვერცხის კარცინომების იმუნური მიკროგარემოს შესწავლა განხორციელდეს განცალკევებულად სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებში.

საკვერცხის კარცინომების მიკროგარემო, ძირითადად, წარმოდგენილია მაკროფაგებით, დენდრიტული უჯრედებით, ნეიტროფილებითა და ლიმფოციტებით. საკვერცხის ეპითელური კარცინომის მაინფილტრირებელმა ლიმფოციტებმა (TIL) უკანასკნელი ხუთი წლის განმავლობაში დიდი ინტერესი გამოიწვია.

იმუნო-ონკოლოგიური ბიომარკერების საერთაშორისო სამუშაო ჯგუფმა (The International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group) 2017 წელს განსაზღვრა „ინტრაეპითელური“ (iTILs), როგორც უშუალოდ სიმსივნეში წარმოდგენილი ლიმფოციტები TIL-ები და „სტრომული“ (sTILs), როგორც TILs, რომელიც იმყოფება ეპითელური შრის ქვემოთ 1 მმ-ით. ანთებითი ინფილტრატის შესაფასებლად, sTIL-ები და iTIL-ები გამოიხატება პროცენტულად ან მედიანით (Santos et al., 2020; Wouters et al., 2016).

გარკვეული კვლევების თანახმად მოწოდებულია რეკომენდაცია თუ როგორ უნდა შეფასდეს სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობა. უნდა დათვალიერდეს 3-10 მხედველობის ველი პრეპარატის x200 ან x400 მაღალი გადიდების ველში (HPF). TIL-ების შეფასება სხვადასხვა ორგანოთა სისტემის სიმსივნეებში გარკვეულ კვლევებში წარმოებს როგორც H&E-ით ასევე IHC-ით სხვადასხვა ანტისხეულების გამოყენებით (Chung et al., 2017).

კვლევებში არ არსებობს უნივერსალური მიდგომა და რეკომენდაცია, შესაბამისად ზოგიერთ კვლევაში ვხვდებით ოთხი ხარისხით ინფილტრაციის შეფასების მოდელს (დაბალი: 1-2, საშუალო 3-19 და მაღალი ≥ 20) მაშინ როცა სხვა

ავტორების მიხედვით, თუ TIL-ები > 5 ან 10 HPF-ზე, განისაზღვრებოდა, როგორც დადებითი iTIL-ები და გამოიყოფოდა მხოლოდ დადებითი და უარყოფითი შემთხვევები.

საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში შეიძლება აღმოჩნდეს T უჯრედების სხვადასხვა ქვეჯგუფები: ვლინდება CD8+ T ციტოტოქსიური და CD4+ T ჰელპერი ლიმფოციტები მათი გამოვლენა ხდება ზედაპირზე არსებული მოლეკულების ან მათ მიერ წარმოებული ციტოკინების საშუალებით. ჰელპერი CD4+ უჯრედები იყოფა ქვეტიპებად: Th1 უჯრედები, რომლებიც წარმოქმნიან ინტერლეიკინს 2 (IL-2) და ინტერფერონ- γ -ს (INF- γ) (მოქმედებს CD8+ უჯრედებზე); Th2 უჯრედები, რომლებიც გამოიმუშავენ IL-4, 5, 6, 10 და 13 (ჰუმორული იმუნიტეტი); Th17 უჯრედები, რომლებიც გამოიმუშავენ IL-17; და T ფოლიკულური ჰელპერი (TFH,) რომლებიც ურთიერთქმედებენ B ლიმფოციტებთან (Mittica et al., 2016; Santoiemma & Powell, 2015a; Stanton & Disis, 2016).

სიმსივნის მაინფილტრირებელი B ლიმფოციტები (B-TILs) გამოვლინდა ზოგიერთ სოლიდურ სიმსივნეში, მათ შორის საკვერცხის ეპითელურ კარცინომაში. მარეგულირებელი T უჯრედები (TREG) წარმოქმნის ციტოკინებს იმუნოსუპრესიული აქტივობით, მათ შორის IL-10 და TGF β . FOXP3 და CD25-ის ექსპრესიის საშუალებითაც ხშირად ხდება სიმსივნის მიკროგარემოში არსებული TREG-ების იდენტიფიცირება. სიმსივნეში და მის გარშემო გამოვლენილია ყველა ტიპის იმუნური უჯრედი (Santoiemma & Powell, 2015a).

საკვერცხის კიბო არის ჰეტეროგენული დაავადება სიმსივნის მაინფილტრირებელ ლიმფოციტებთან TIL-ებთან მიმართებაში. ჰისტოლოგიური ქვეტიპების თვალ-საზრისით, კვლევების უმეტესობა მოიცავს მხოლოდ საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებს, სხვა ჰისტოლოგიურ ტიპებთან მიმართებაში კვლევები მწირია.

სიმსივნეები ხასიათდება სხვადასხვა რაოდენობით ლიმფოციტური ინფილტრატის არსებობით, რომელიც ვლინდება სიმსივნის სხვადასხვა უბნებში და ამ ლიმფოციტურ ინფილტრატებს გააჩნიათ არამარტო პროგნოზული, არამედ პრედიქტული ღირებულებაც. კერძოდ სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების შეფასებამ, ბოლო წლებში მიიქცია მეცნიერთა და კლინიცისტთა ყურადღება, მათი გამოყენების, როგორც იმუნოთერაპიული სამკურნალო

საშუალებებისათვის პაციენტების შერჩევის მიზნით (Paijens et al., 2021). შეცვლილი ცილოვანი პროდუქტები, რომლებიც წარმოადგენს სიმსივნურ უჯრედებში გენეტიკური მუტაციების შედეგს, ფუნქციონირებენ, როგორც ნეოანტიგენები და ააქტიურებენ მასპინძელი ორგანიზმის იმუნურ სისტემას „უცხო“ უჯრედის მიმართ. გარდა ამისა, ანთებითი, ჰიპოქსიური და ხშირად ნეკროზული მიკროგარემო აგზავნის სასიგნალო მოლეკულებს მასპინძელი ორგანიზმის იმუნურ სისტემაში (Paijens et al., 2021). მაინფილტრირებელ იმუნურ უჯრედებს ერთის მხრივ შეუძლიათ სიმსივნის ზრდის და პროგრესიის კონტროლი, ხოლო მეორეს მხრივ შესაძლებელია იმუნოსუპრესიული მიკროგარემოს ჩამოყალიბება, რომელშიც შესაძლებელია სიმსივნის გადარჩენა. ინფილტრაციული ლიმფოციტები ძირითადად წარმოადგენილია T-ლიმფოციტებით, ბუნებრივი მკვლელი (Natural Killer - NK) უჯრედებით, B ლიმფოციტებით და მაკროფაგებით, რაც მიუთითებს აქტიურ, შესაძლო სიმსივნური უჯრედების წინააღმდეგ მიმართულ. იმუნური პასუხის არსებობაზე მასპინძელ ორგანიზმში. სადღეისოდ სიმსივნური დაზიანებების მიკროგარემოში ინფილტრაციული ლიმფოციტების არსებობა ითვლება მასპინძელი ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის ბიომარკერად (Bie, 2021). თუმცა, თავის მხრივ, სიმსივნურ უჯრედებსაც ახასიათებს იმუნური რეაქციიდან გასხლტომის რეაქციები.

სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ვლინდება საკვერცხის კარცინომებშიც. საკვერცხის კარცინომებში ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა ასოცირდება კარგ პროგნოზთან (Santoiemma & Powell, 2015b). სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ზოგადად იყოფა ორ ნაწილად. ერთნი, რომელნიც პენეტრირებენ სიმსივნის პარენქიმაში (ინტრაეპითელური) და მეორენი, რომლებიც ბინადრობენ პერიტუმორულ სივრცეში (სტრომული). ითვლება, რომ იმუნური სისტემა, კერძოდ, ინტრაეპითელური სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსივნის ზრდის კონტროლში. ცნობილია, რომ CD8⁺ ან CD4⁺ T ლიმფოციტებს შეუძლიათ ამოიცნონ კიბოს ანტიგენები ან ჭარბად მოექსპრესირე აუტოანტიგენები და აღკვეთონ კიბოს განვითარება, მიუხედავად ამისა ზოგიერთ კიბოს უჯრედს შეუძლია ხელი შეუშალოს იმუნურ ამოცნობას და რეაგირებას. თუ ლოკალურ იმუნურ სისტემას შეუძლია ქსოვილის მზარდი სიმსივნის ამოცნობა, ის აძლიერებს ანთების სიგნალებს დაზიანების ადგილზე. ამ გარემოში, სიმსივნის სპეციფიკური ანტიგენის

წარმომქმნელი უჯრედები იწვევენ T - უჯრედების რეაქციას და ციტოკინები, როგორცაა ინტერფერონ-გამა, ხელს უწყობენ ადგილობრივ ანთებას, რაც იწვევს სიმსივნის სრულ განადგურებას, ამ პროცესს ელიმინაციას უწოდებენ (Paijens et al., 2021; Yang et al., 2021). აღმოფხვრის შემდეგ გადარჩენილი სიმსივნური უჯრედები შედიან წონასწორობის ფაზაში, რითიც იმუნური ზეწოლა ციტოკინებისა და ლიმფოციტების შეტევების სახით ბალანსირდება სიმსივნის ზრდასთან. ბოლოს, სიმსივნეში ვითარდება ე.წ. იმუნური გასხლტომის ფაზა. ამ დროს ხდება იმუნური ამოცნობისა და განადგურების თავიდან აცილება და საბოლოოდ ავთვისებიან სიმსივნედ ჩამოყალიბება, რომელსაც გააჩნია შემდგომში მეტასტაზირების უნარი. (Xu et al., 2020; Yang et al., 2021)

ნაჩვენებია, რომ სტრომული სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ასოცირდება გადარჩენის მაჩვენებლებთან და ატარებს პროგნოზულ ღირებულებას (Xu et al., 2020). აღნიშნული მონაცემები განსაკუთრებით იყო გამოხატული ძუძუს კიბოს შემთხვევაში, სადაც სტრომული სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობას ჰქონდა არამარტო პროგნოზული არამედ პრედიქტული ღირებულებაც. კერძოდ მათი არსებობა დაკავშირებული იყო ნეოადიუვანტურ და ადიუვანტურ თერაპიაზე პასუხთან (Xu et al., 2020). ამ შედეგებზე დაყრდნობით, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების შეფასება, შესაძლებელია ასევე გამოყენებული იქნას საკვრცხის სიმსივნეებში, თუმცა აღნიშნული საჭიროებს დამატებითი კვლევებს. აღსანიშნავია, რომ სადღეისოდ არსებულ ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით, მცირე რაოდენობით კვლევებშია შეფასებული სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ჰემატოქსილინით და ეოზინით (H&E) შეღებილ ანათლებში, საკვრცხის ეპითელურ კარცინომებში. კვლევათა უმეტესობაში კი, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების შეფასებისათვის გამოყენებულია სხვადასხვა იმუნური უჯრედების მარკერები, როგორებიცაა CD3, CD8 ან FoxP3. James და კოლეგებმა აჩვენეს, რომ შესაძლებელია სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილ ანათლებში შეფასებას ჰქონდეს უფრო მეტი პროგნოზული ღირებულება, ვიდრე ცალკეული ტიპის ლიმფოციტების იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევას.

ნაჩვენებია, რომ სტრომული სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობა წარმოადგენდა დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს საკვრც-ხის

ეპითელური სიმსივნეების ყველა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპში. თუმცა, ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობა არ წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში. რაც, ერთის მხრივ, შესაძლებელია აიხსნას აღნიშნულ კვლევებში სხვადასხვა საკვლევი ჯგუფის არსებობით. თუმცა, ლიტერატურაში არსებული აღნიშნული ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები მიუთითებს, რომ საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების განაწილების შესასწავლად საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების სხვადასხვა ქვეტიპში.

T ლიმფოციტური ხაზის საერთო მარკერია CD3. სხვადასხვა ქვეტიპებად მათი დიფერენცირება ხდება სპეციფიკური CD მარკერების ექსპრესიის მიხედვით. CD4 ან CD8 მარკერების ექსპრესიის მიხედვით, მომწიფებული T უჯრედები იყოფა CD3+ CD4+ და CD3+ CD8+ T უჯრედებად და CD4+ Treg უჯრედებად. CD3+ CD4+ T უჯრედებს უწოდებენ დამხმარე T უჯრედებს (Th უჯრედები) და არეგულირებენ იმუნურ რეაქციებს ციტოკინების გამოყოფით, რომლებიც ხელს უწყობენ ან აფერხებენ ანთებას. CD3+ CD4+ T უჯრედები შეიძლება დაიყოს Th1 და Th2 უჯრედებად. მათ შორის, Th1 უჯრედები წარმოქმნიან და ათავისუფლებენ ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინებს და ხელს უწყობენ CD3+ CD8 + T უჯრედების მიერ განხორციელებულ სიმსივნის საწინააღმდეგო ციტოტოქსიკური ფუნქციების აღსრულებას. შესაბამისად Th1 უჯრედები განიხილება, როგორც ანტი-სიმსივნური პროფილის მქონე ლიმფოციტები. რაც შეეხება Th2 უჯრედებს, ნაჩვენებია, რომ ისინი ძირითადად ასოცირდებიან სიმსივნის პროგრესიასთან (Lee et al., 2019).

CD3+ CD8+ T უჯრედები, რომლებსაც ციტოტოქსიკურ T ლიმფოციტებს (CTL) უწოდებენ, აწარმოებენ ანთების ციტოკინებსა და უჯრედის ლიზისურ მოლეკულებს, როგორიცაა პერფორინი და გრანზიმი. ისინი სპეციფიკურად ამოიცნობენ და ანადგურებენ პათოგენებით ინფიცირებულ ან ავთვისებიან უჯრედებს.³³ Treg უჯრედები (CD4+ CD25 + Foxp3 +) ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნურ რეაქციებში. თიმუსში განვითარების დროს, Treg უჯრედები აექსპრესირებენ Foxp3-ს და შეადგენენ საერთო CD4+ T უჯრედული პოპულაციის 5-10% -ს. უჯრედების ეს ჯგუფი ხასიათდება იმუნოსუპრესორული თვისებებით (Gabrielson et al., 2016; Lu et al., 2017). Treg უჯრედები იცავენ მასპინძელ უჯრედებს აუტოიმუნური დაავადებებისგან, აუტორეაქტიული T უჯრედების ინჰიბირებით.

გარდა ამისა, Treg უჯრედები ასევე მონაწილეობენ ანტი- სიმსივნური იმუნური პასუხის ინჰიბირებაში. აღნიშნული უჯრედები არეგულირებენ იმუნურ პასუხს ოთხი ძირითადი მექანიზმის საშუალებით, როგორებიცაა:

იმუნოსუპრესიული მოლეკულების გამოყოფა: Treg უჯრედები თრგუნავს T უჯრედების ეფექტორულ ფუნქციებს, ისეთი ციტოკინების გამოყოფით, როგორებიცაა IL-10, IL-35 და TGF β . გარდა ამისა, IL-10 და TGF β ცნობილია, როგორც ძირითადი შუამავლები, რომლებიც ზღუდავენ სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტს და ხელს უწყობენ სიმსივნის პროგრესირებას. საინტერესოა, რომ ეს ციტოკინები არა მხოლოდ თრგუნავენ ეფექტორული უჯრედების ფუნქციონირებას, არამედ ხელს უწყობენ დენდრიტული უჯრედების პოლარიზაციას იმუნოლოგიურად ტოლერანტული ფენოტიპებისკენ. გარდა ამისა, Treg უჯრედები გამოყოფენ VEGF- ს, რომელიც ასევე წარმოადგენს ერთგვარ იმუნოსუპრესიულ მოლეკულას. VEGF-ის საშუალებით, Treg უჯრედები ახდენენ იმუნური პასუხის ინჰიბირებას და არეგულირებენ დენდრიტული უჯრედების დიფერენცირებას;

ციტოლიზი: Treg უჯრედები იწვევენ ეფექტორული უჯრედების აპოპტოზს B გრანულის და პერფორინის გამოყოფით;

მეტაბოლური დაზიანება: ნაჩვენებია Treg უჯრედების მიერ რეგულირებული მეტაბოლური დაზიანების რამდენიმე მექანიზმი, თუმცა, აღნიშნული კვლავ წარმოადგენს სადაო საკითხს. Treg უჯრედები შთანთქმავს IL-2- ს რაც იწვევს ეფექტორული უჯრედების შიმშილს და მათ აპოპტოზს. უფრო მეტიც, CD73 და CD39 ექსპრესიის მქონე, Treg უჯრედები კატალიზატორულ ზემოქმედებას ახდენენ ATP-ის ადენოზინზე, რომელიც თრგუნავს ეფექტორი T უჯრედების ფუნქციონირებას.

დენდრიტული უჯრედების მომწიფებისა და ფუნქციონირების მოდულაცია. CTLA-4 (ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების ანტიგენი 4) ექსპრესირებს Treg უჯრედებზე, ხოლო CD80 და CD86 კი ექსპრესირებს დენდრიტულ უჯრედებზე. Treg უჯრედები იწვევენ დენდრიტული უჯრედების მოდულაციას CTLA4 – CD80/CD86 ურთიერთქმედების საშუალებით, რაც იწვევს IDO-ს (ინდოლელამინი 2,3 – დიოქსიგენაზას) გამოყოფას. IDO-ს ექსპრესია კი თავის მხრივ თრგუნავს ეფექტორი T უჯრედების ფუნქციონირებას. გარდა ამისა, Treg უჯრედები თრგუნავს

დენდრიტული უჯრედების ფუნქციონირებას თანასტიმულატორული მოლეკულების დაბლოკვითა და LAG3 (ლიმფოციტების აქტივაციის გენი 3) ინჰიბირებით. ცნობილია, რომ TLR (Toll-ის მსგავსი რეცეპტორი), GITR (გლუკოკორტიკოიდით გამოწვეული TNF რეცეპტორი), CTLA-4 და FR (ფოლატის რეცეპტორი) პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით არეგულირებს Treg უჯრედების ფუნქციონირებას. TLR აქტივაცია ამცირებს Treg უჯრედების სუპრესორულ ეფექტს

ნაწილობრივ IL-6-ის საშუალებით GITR, თანასტიმულატორულ მოლეკულას აქვს მაღალი ექსპრესიის დონე Treg უჯრედებზე. ანტი-GITR mAb-ით მკურნალობა არეგულირებს Treg უჯრედების ინჰიბირებას.

ნაჩვენებია სიმსივნის მიკროგარემოს ლიმფოციტებით ინფილტრაცია კორელაციაშია საკვერცხის კიბოს კლინიკურ გამოსავალთან. ასევე ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის კარცინომის მიკროგარემოს პლაზმური უჯრედებით და B უჯრედებით ინფილტრაცია გავლენას ახდენს საკვერცხის კიბოს პროგნოზზე (Jovanović et al., 2021). CD138 და CD20 არის პლაზმური უჯრედებისა და B უჯრედების მარკერები. პაციენტებში, რომელთა სიმსივნის მიკროგარემოშიც აღინიშნებოდა CD138 და CD20 მაღალი ექსპრესია, ასევე ხასიათდებოდნენ შედარებით მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების არსებობით. გარდა ამისა, კაპლან-მაიერის გადარჩენადობის ანალიზის მიხედვით CD138-ის მაღალი ექსპრესია კავშირში იყო როგორც ზოგად, ისე საკვერცხის სიმსივნით სპეციფიკური გადარჩენადობის მაჩვენებელთან.

ასევე ნაჩვენებია, სიმსივნის მაინფილტრირებელი T უჯრედების ასოციაცია საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტების კლინიკურ გამოსავალთან. Zhang-ის კვლევამ 186 გაყინული ქსოვილის ნიმუშების შეფასებით, შორსწასული საკვერცხის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში აჩვენა, რომ 5 წლიანი ოპერაციის შემდგომი გადარჩენადობის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო იმ პაციენტებში, რომელთა სიმსივნეებშიც აღინიშნებოდა T უჯრედების ინფილტრაცია, ვიდრე იმ პაციენტებში რომელთა სიმსივნეებშიც T უჯრედების ინფილტრაცია არ აღინიშნებოდა. მათ ასევე აჩვენეს, რომ ინტრატუმორული T უჯრედები მნიშვნელოვნად ასოცირდება დაგვიანებულ რეციდივთან (Sakellariou-Thompson et al., 2019).

საკვერცხის სიმსივნეების უარყოფითი კლინიკური გამოსავალის არსებობა, ზოგიერთ შემთხვევებში ასოცირდება Treg უჯრედებით ინფილტრაციასთან.

საკვერცხის კარცინომის მქონე 104 ქალიდან აღებული მასალის შეფასების შედეგად, გამოვლინდა, რომ პაციენტებში, რომლებშიც აღინიშნებოდა შორსწასული კარცინომის არსებობა, უფრო მაღალი იყო CD4 + CD25 + FOXP3 + Treg უჯრედების პროცენტული შემადგენლობა. გარდა ამისა, Treg უჯრედების არსებობა სიმსივნის მიკროგარემოში დაკავშირებული იყო საერთო გადარჩენადობის შემცირებასთან. საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებში, სიმსივნის მიკროგარემოში მაღალი ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა ასევე მოიაზრება აღნიშნული პაციენტების იმუნოთერაპიისადმი დაქვემდებარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ბიომარკერად (Freedman et al., 1994).

3. კვლევის მეთოდოლოგია

ჩვენი კვლევის თანახმად განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული ანალიზი, რისთვისაც გამოყენებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის საარქივო მასალა არაპერსონიფიცირებული პარაფინის ბლოკები. პაციენტები დიაგნოსტირებული იყვნენ 2018 წლიდან 2023 წლამდე ამავე განყოფილებაში. ნიმუშები შემთხვევითად იქნა შერჩეული თითოეული დიაგნოზისთვის თანაბარი რაოდენობით. კვლევაში ჩართული იყო სულ 105 შემთხვევა, რომლებიც გადანაწილდნენ შემდეგ ქვეტიპებად:

1. საკვერცხის სეროზული ცისტადენომა (საკონტროლო ჯგუფი) (n=15).
2. საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე (borderline) სიმსივნეები (n=15);
3. საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა (n=15);
4. საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა (n=15);
5. საკვერცხის მუცინური ცისტადენომა (საკონტროლო ჯგუფი) (n=15);
6. საკვერცხის მუცინური მოსაზღვრე სიმსივნეები (n=15);
7. საკვერცხის მუცინური კარცინომა (n=15);

ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი ანათლები შეფასებული იქნა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ (გ.ბ. და შ.კ.). განხორციელებული იქნა იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა Leica Autostainer Bond-Max, მონოკლონური მზა ანტისხეულების CD68 (514H12), CD163 (10D6), CD3 (clone: LN10) და CD4 (clone: 4B12), CD8 (clone: 4B11) (მწარმოებელი Novocastra) საშუალებით. ვიზუალიზაცია განხორციელდა Bond polymer refine detection system-ის მეშვეობით. IHC შეღებილი ნიმუშები გაანალიზდა QuPath სისტემის გამოყენებით. პირველ რიგში, 20 მნიშვნელოვანი უბანი (ROI) იქნა აღებული თითოეული ნიმუშიდან 400x-ზე Leica MC170 HD კამერის გამოყენებით. Watershed nucleus detection იქნა გამოყენებული უჯრედების მთლიანი რაოდენობის დასადგენად. დათვლილ იქნა პოზიტიური უჯრედები CD68 და CD163-პოზიტიური მაკროფაგების საერთო რაოდენობის გასაგებად. აუტომატური გამოთვლები გადაიხედა და ჩასწორდა პათოლოგანატომის მიერ.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაციის შემდგომ იმუნოკომპეტენტური უჯრედების პროცენტული ექსპრესიის საფუძველზე გამოვლინდა ყველა ჯგუფში შესაბამისი ქვეჯგუფები შეფასებული იქნა CD3, CD4,

CD8-ის ქვეჯგუფებში მარკერების ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით შემთხვევების პროცენტული განაწილება:

- მარკერების ექსპრესიის დაბალი ხარისხი (0-2%);
- ზომიერი ხარისხი -(3-8%);
- მაღალი ხარისხი - (9>);

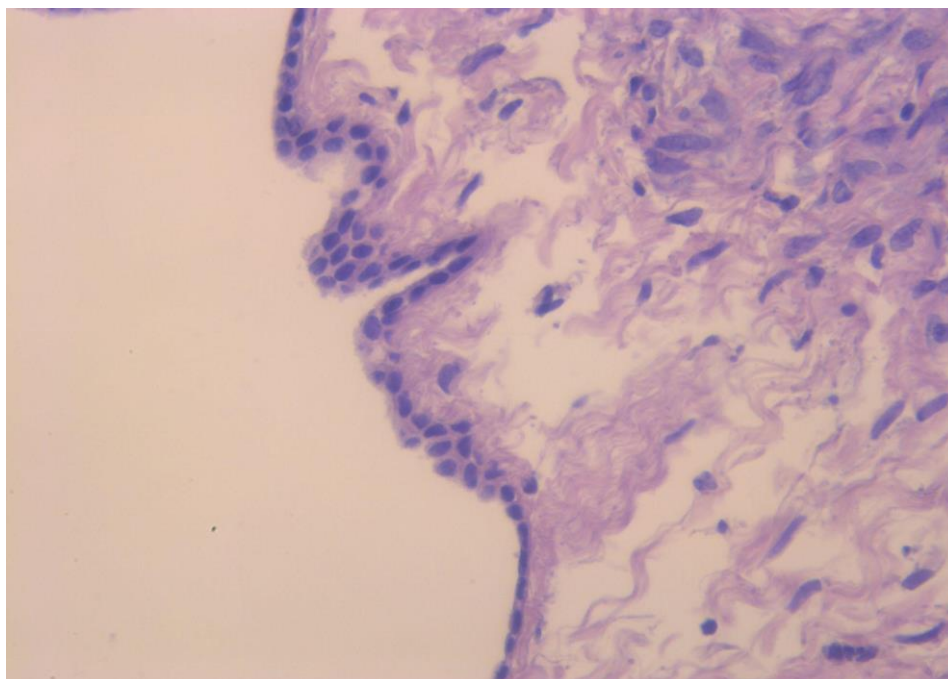
გამოვლინდა სიმსივნური უჯრედების მთლიანი და პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობა, გამოთვლილ იქნა სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების თანაფარდობა. M1/M2 თანაფარდობა გამოთვლილ იქნა შემდეგნაირად CD68- პოზიტიური უჯრედების რაოდენობას (მაკროფაგების მთლიანი რაოდენობა) გამოაკლდა CD163-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა (M2 მაკროფაგების რაოდენობა) და გაიყო CD163-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობაზე.

ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების რაოდენობრივი მონაცემები დამუშავდა შესაბამისი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით: კორელაცია განისაზღვრა Spearman rank test-ის მიხედვით ხოლო შედარებითი ანალიზისთვის ჯგუფებს შორის გამოყენებული იქნა Mann-Whit-ney და Kruskal-Wallis ტესტი. მგრძნობელობა და სპეციფიურობა შეფასდა 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალით. P რიცხვი <0.05 განხილულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ყველა სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა SPSS statistical software V20.0-ის საშუალებით.

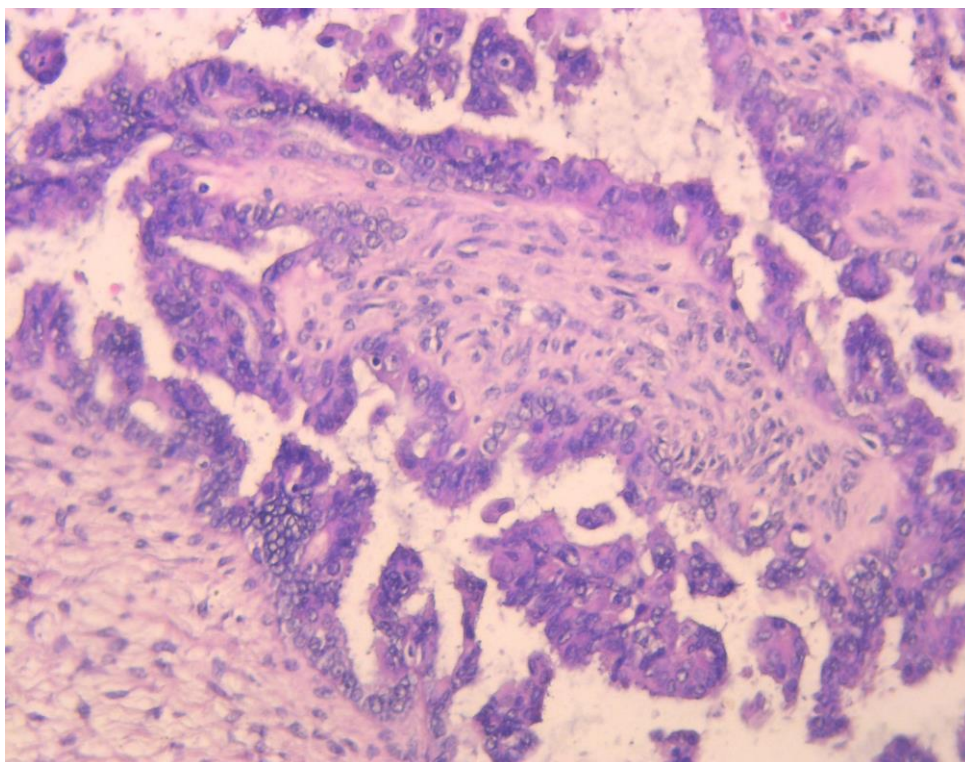
4. კვლევის შედეგები და ანალიზი

4.1. კვლევის შედეგები

მაკროფაგების ცვლილებები: სიმსივნური უჯრედების საშუალო რაოდენობა (ცხრილი 1) განაწილდა შემდეგნაირად: $52 \pm 3,5$ სეროზულ ცისტადენომაში (სურათი 1), $132,1 \pm 6,9$ სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნეებში (სურათი 2), $142,2 \pm 7,3$ დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში (სურათი 3) და $134,7 \pm 4,3$ მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში, $34 \pm 2,4$ მუცინურ ცისტადენომაში (სურათი 4), $144,5 \pm 8,1$ მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნეებში (სურათი 5), $131,0 \pm 2,7$ მუცინურ კარცინომაში (სურათი 6). მთლიანი მაკროფაგების რაოდენობა, მონიშნული როგორც CD68-პოზიტიური უჯრედები, იყო $2,7 \pm 0,6$ სეროზულ ცისტადენომაში, $4,4 \pm 2,1$ სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნეებში (სურათი 7), $7,8 \pm 2,2$ დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში (სურათი 9) და $10,2 \pm 3,2$ მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში (სურათი 11), $1,4 \pm 0,3$ მუცინურ ცისტადენომაში, $4,1 \pm 1,4$ მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნეებში (სურათი 13) და $5,8 \pm 2,2$ მუცინურ კარცინომაში (სურათი 14). CD163-პოზიტიური უჯრედების რაოდენობა სეროზულ ცისტადენომაში იყო $3,3 \pm 0,3$, მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეებში $1,08 \pm 0,4$ (სურათი 8), დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში $4,8 \pm 1,2$ (სურათი 10), მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში $7,8 \pm 0,8$ (სურათი 12.), მუცინური ცისტადენომაში $0,48 \pm 0,2$, მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნეები $0,8 \pm 0,6$, ხოლო მუცინური კარცინომაში $7,8 \pm 0,8$ (სურათი 15).



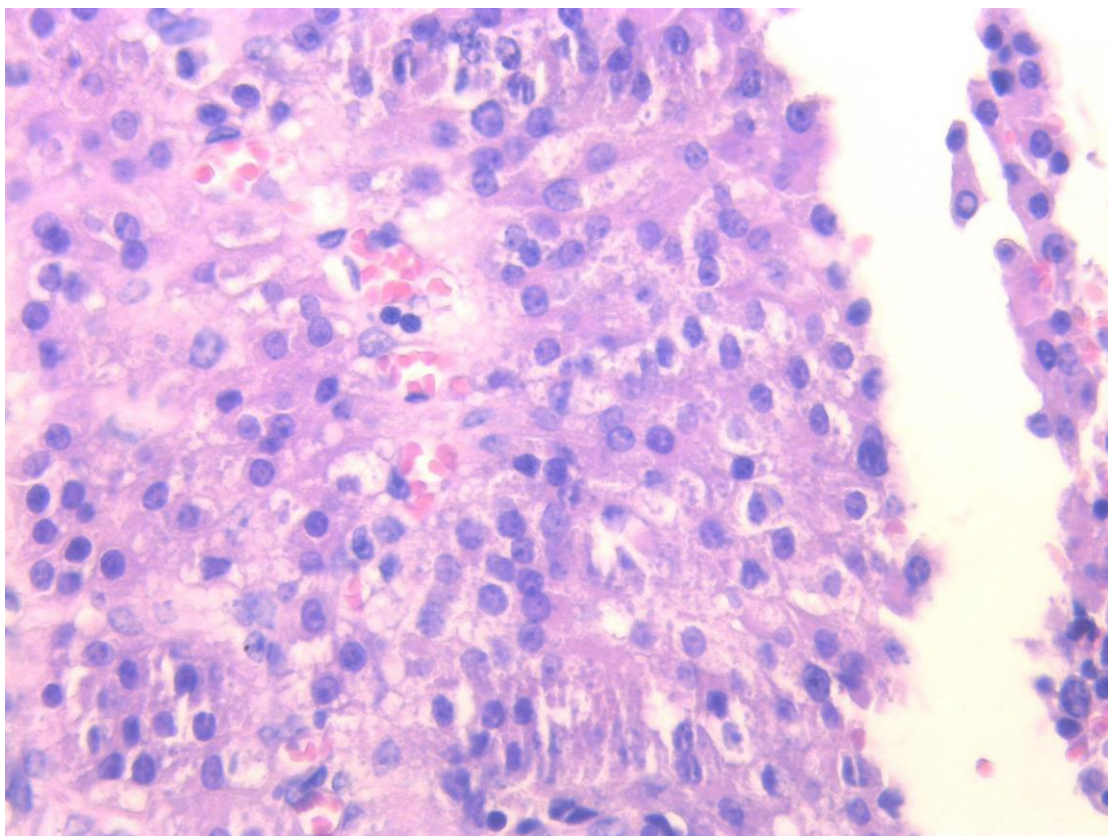
სურათი 1. საკვერცხის სეროზული ცისტადენომა, H&E, x200



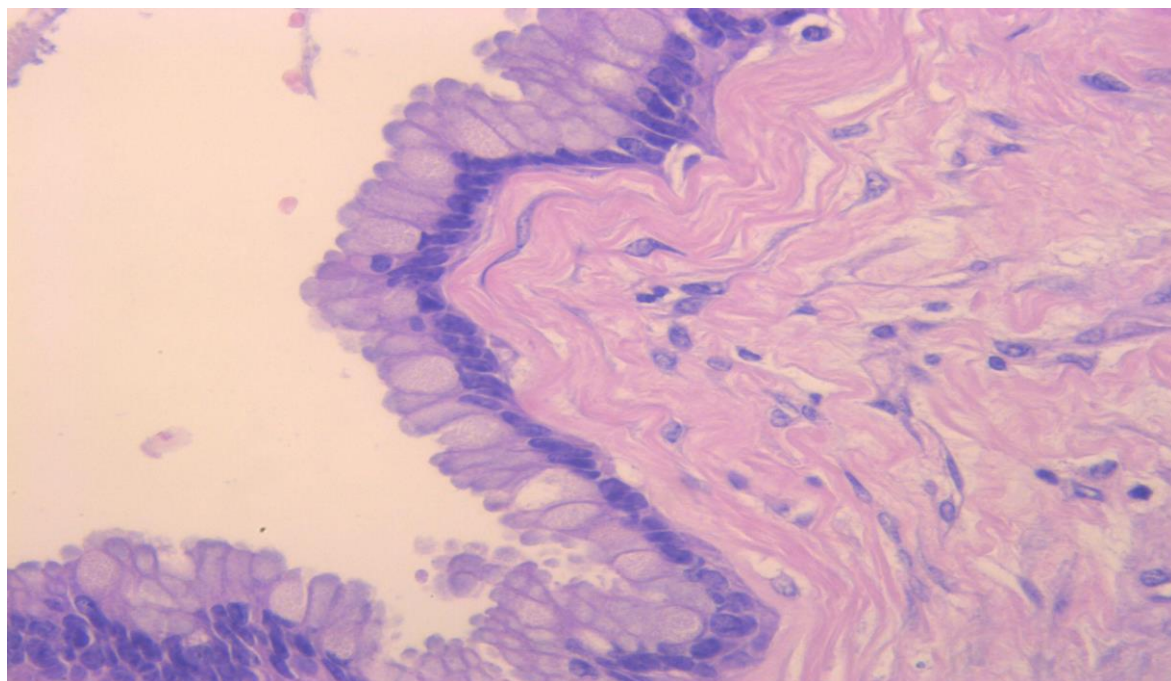
სურათი 2. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული ცისტადენომა, H&E, x200

სიმსივნის ტიპი	სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო რაოდენობა	მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა (CD68+)	მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა (CD163+)
სეროზული ცისტადენომა	52±3,5	2,7±0,6	3,3±0,3
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე	132,1±6,9	4,4±2,1	1,08±0,4
დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა	142,2±7,3	7,8±2,2	4,8±1,2
მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა	134,7±4,3	10,2±3,2	7,8±0,8
მუცინური ცისტადენომა	34±2,4	1,4±0,3	2,3±0,2
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნე	144,5±8,1	4,1±1,4	0,8±0,6
მუცინური კარცინომა	131,0±2,7	5,8±2,2	2,0±0,7

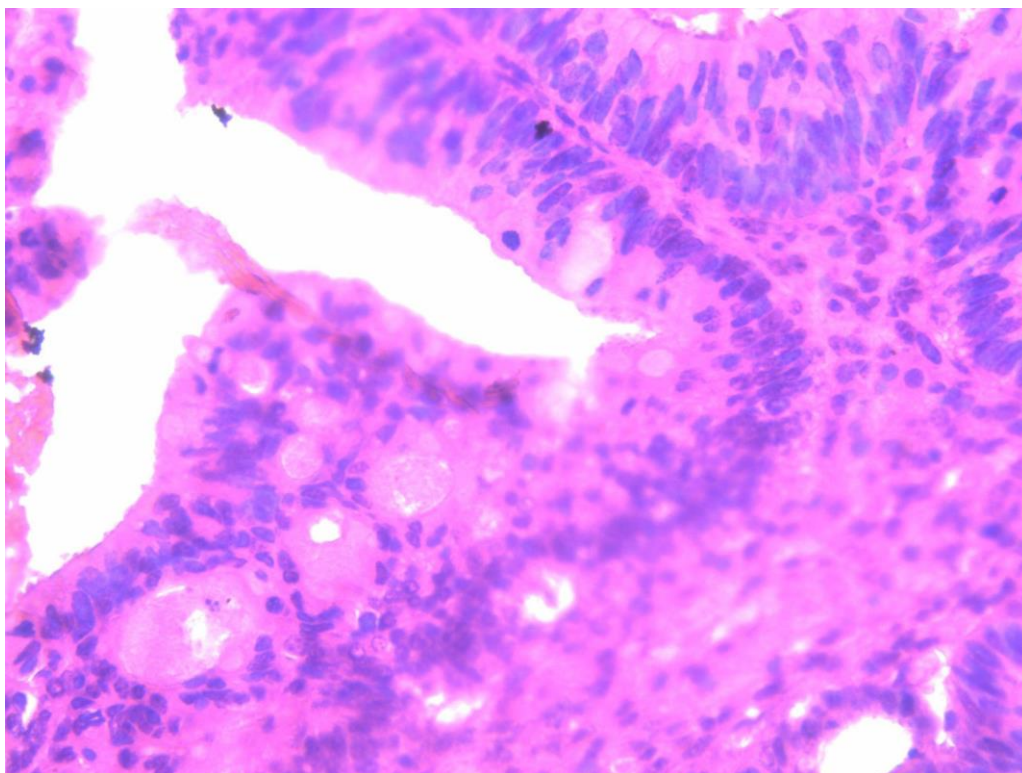
ცხრილი 1. სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო და მაკროფაგების საერთო საშუალო რაოდენობა



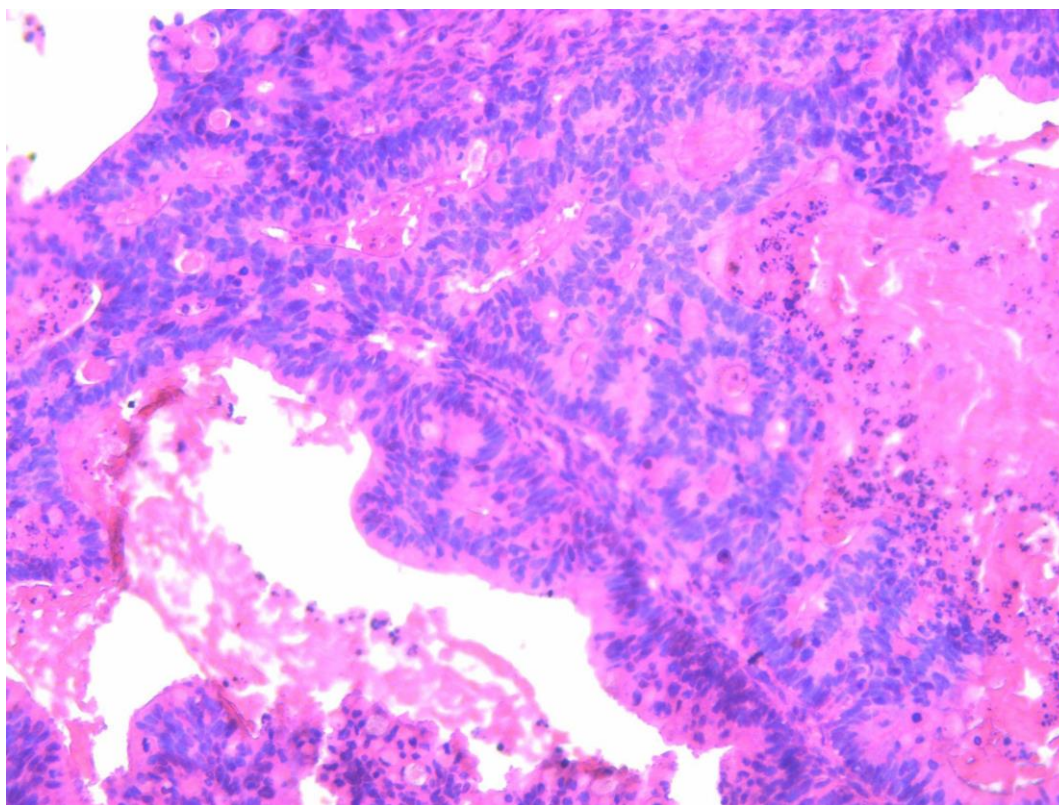
სურათი 3. დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა, H&E, x200



სურათი 4. საკვერცხის მუცინური ცისტადენომა, H&E, x200

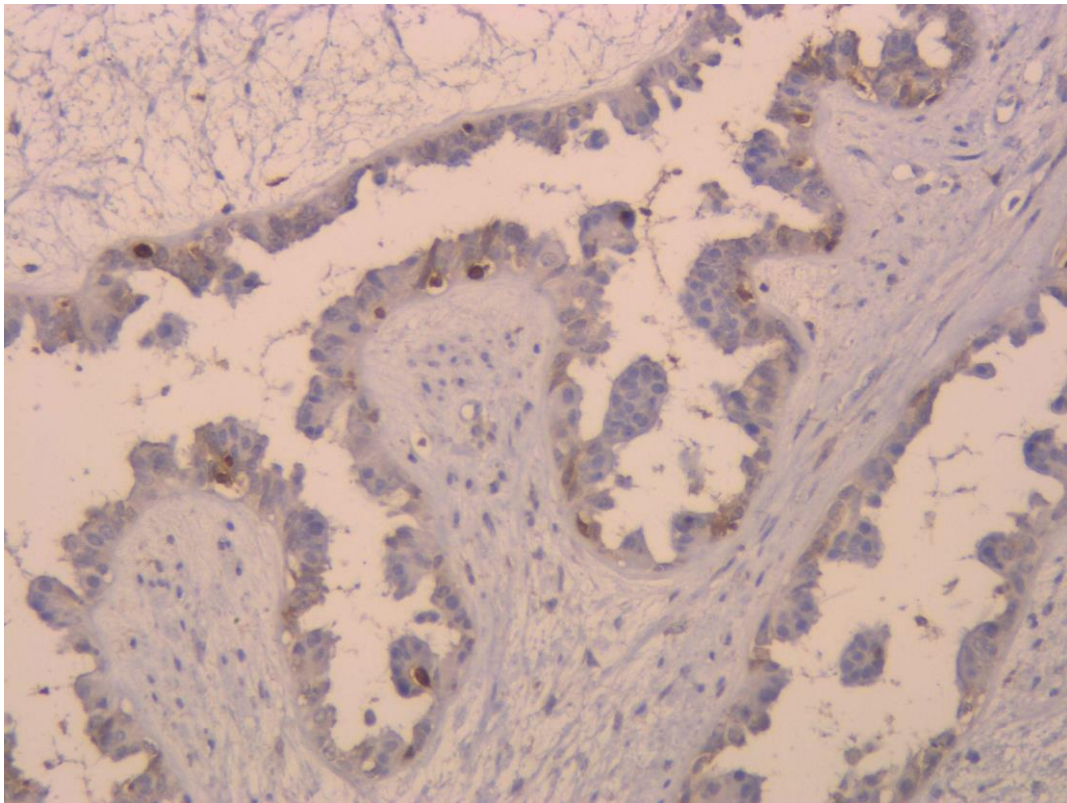


სურათი 5. საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნე, H&E, x200



სურათი 6. საკვერცხის მუცინური კარცინომა, H&E, x200

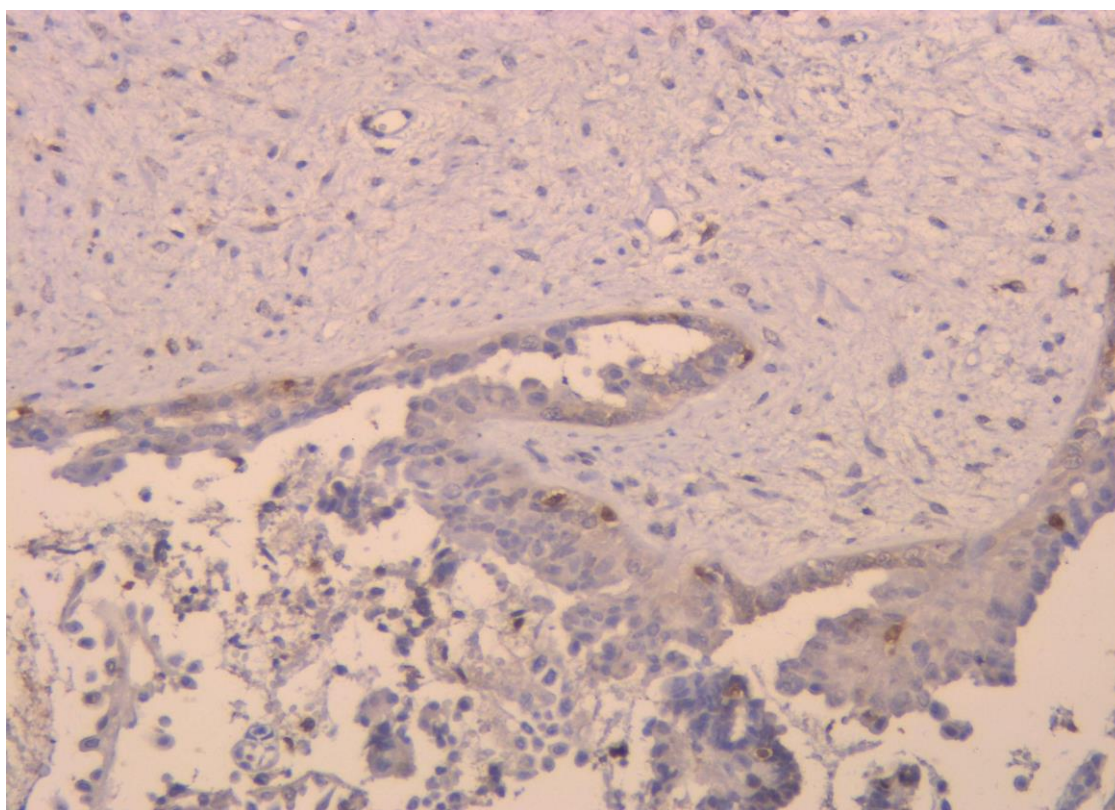
სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო რაოდენობისა და მაკროფაგების საერთო საშუალო რაოდენობის თანაფარდობა (ცხრილი 2) იყო 19.26 ± 2.7 სეროზულ ცისტადენომაში, 30.5 ± 5.8 სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნეებში, 18 ± 2.4 დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში და 13.9 ± 3.7 მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში, 24.28 ± 1.9 მუცინურ ცისტადენომაში, 33.9 ± 3.7 მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნეებში, 22.8 ± 2.7 მუცინურ კარცინომებში. საშუალო M1/M2 თანაფარდობა იყო 0.8 ± 0.2 სეროზულ ცისტადენომაში, 4.06 ± 0.9 სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნეებში, 1.6 ± 0.3 დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში და 1.3 ± 0.1 მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში, 0.6 ± 0.1 მუცინურ ცისტადენომაში, 5.4 ± 1.1 მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნეებში, 2.9 ± 0.4 მუცინურ კარცინომაში.



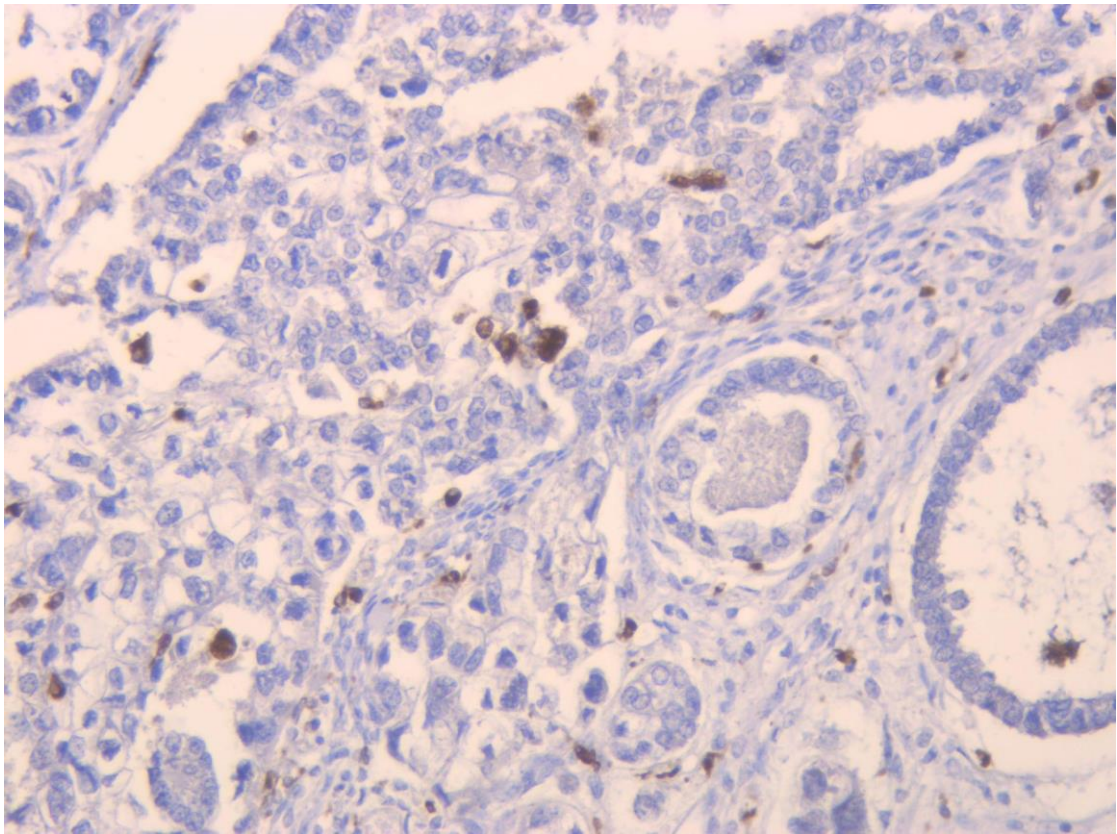
სურათი 7. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, IHC CD68, x200

სიმსივნის ტიპი	სიმსივნური უჯრედები/ მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა(CD68+)	M1/M2 შეფარდება (CD68+/CD163+)
სეროზული ცისტადენომა	19,26±2,7	0,8±0,2
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე	30,5±5,8	4,06±0,9
დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა	18±2,4	1,6±0,3
მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა	13,9±1,7	1,3±0,1
მუცინური ცისტადენომა	24,28±1,9	0,6±0,1
მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნე	33,9±3,7	5,4±1,1
მუცინური კარცინომა	22,8±2,7	2,9±0,4

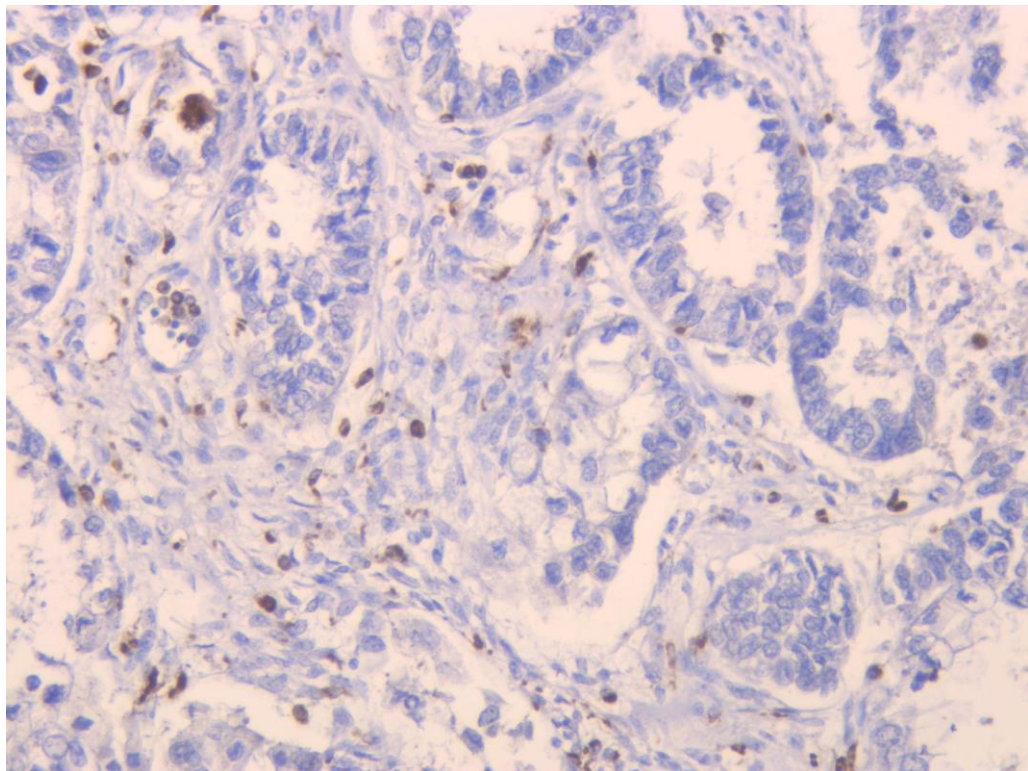
ცხრილი 2. სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების შეფარდების ინდექსი



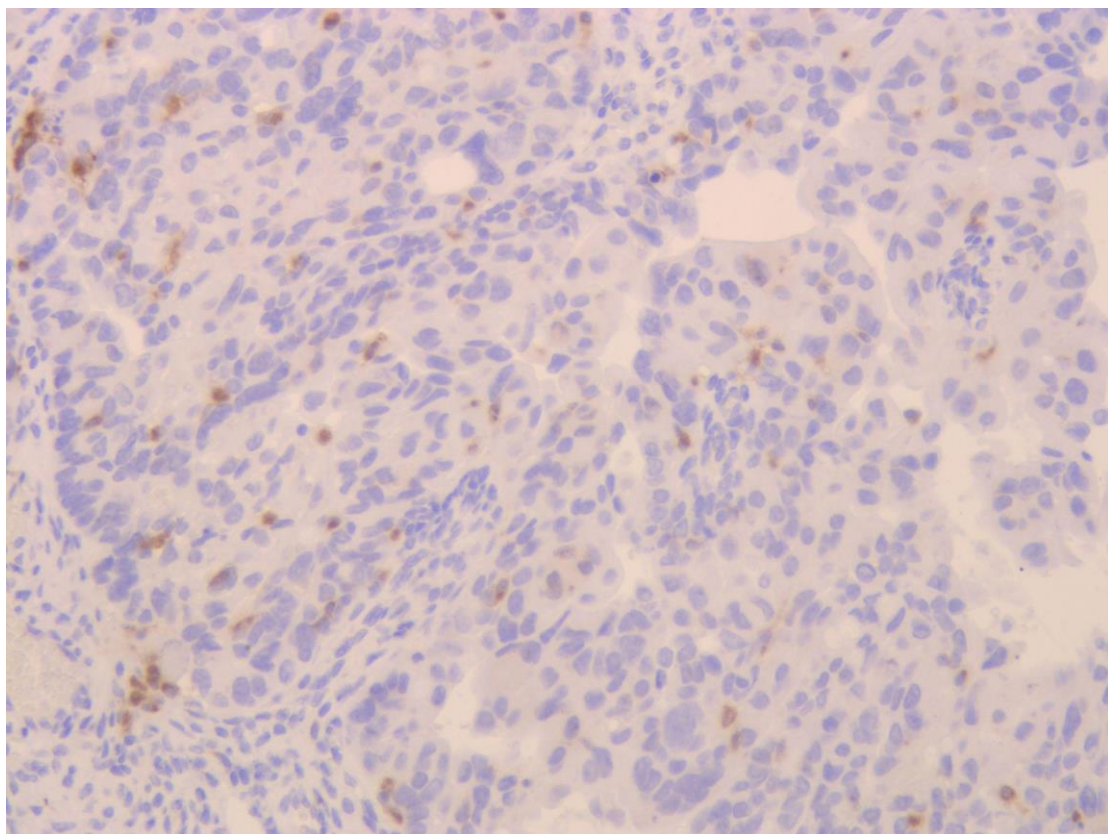
სურათი 8. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, IHC CD163, x200



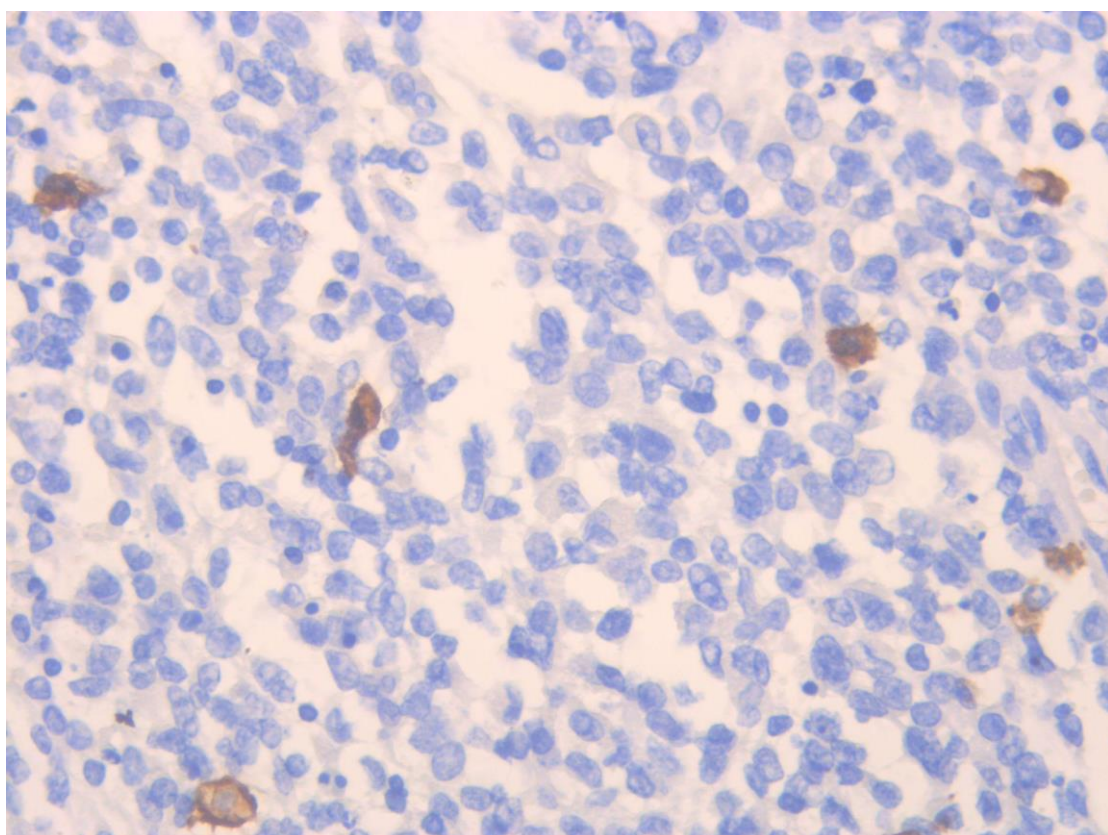
სურათი 9. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD68, x200



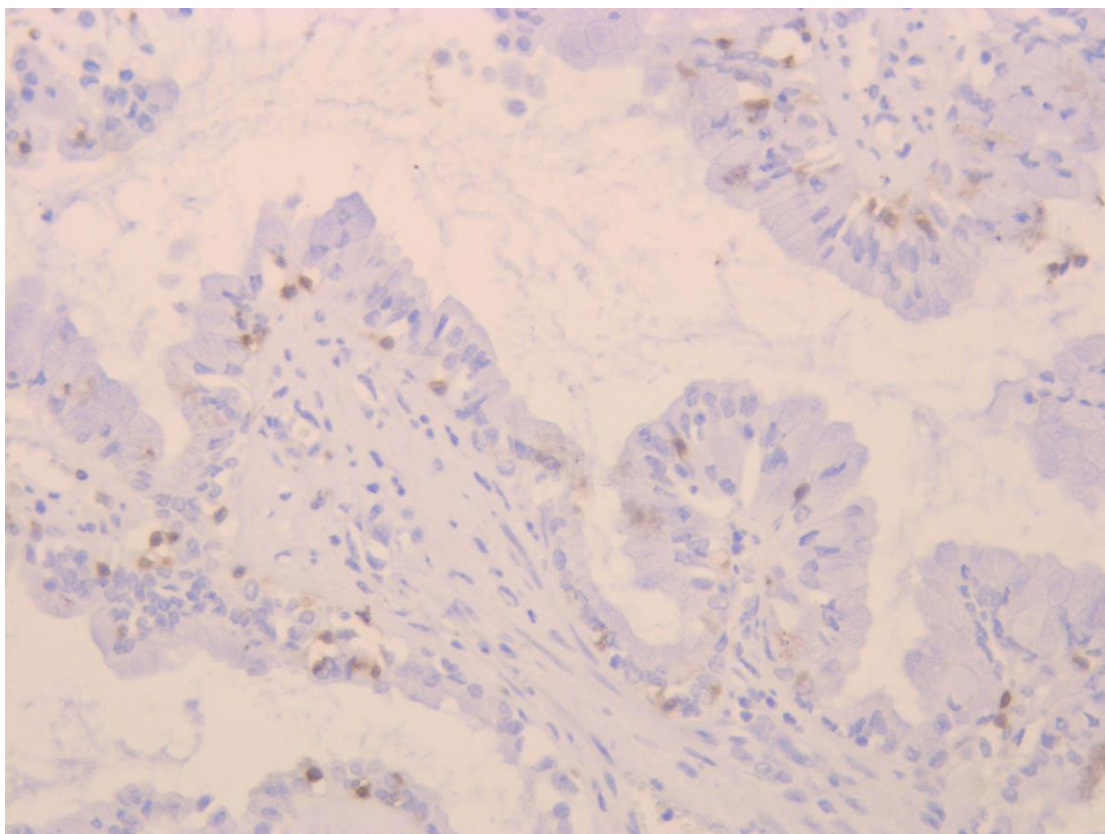
სურათი 10. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD163, x200



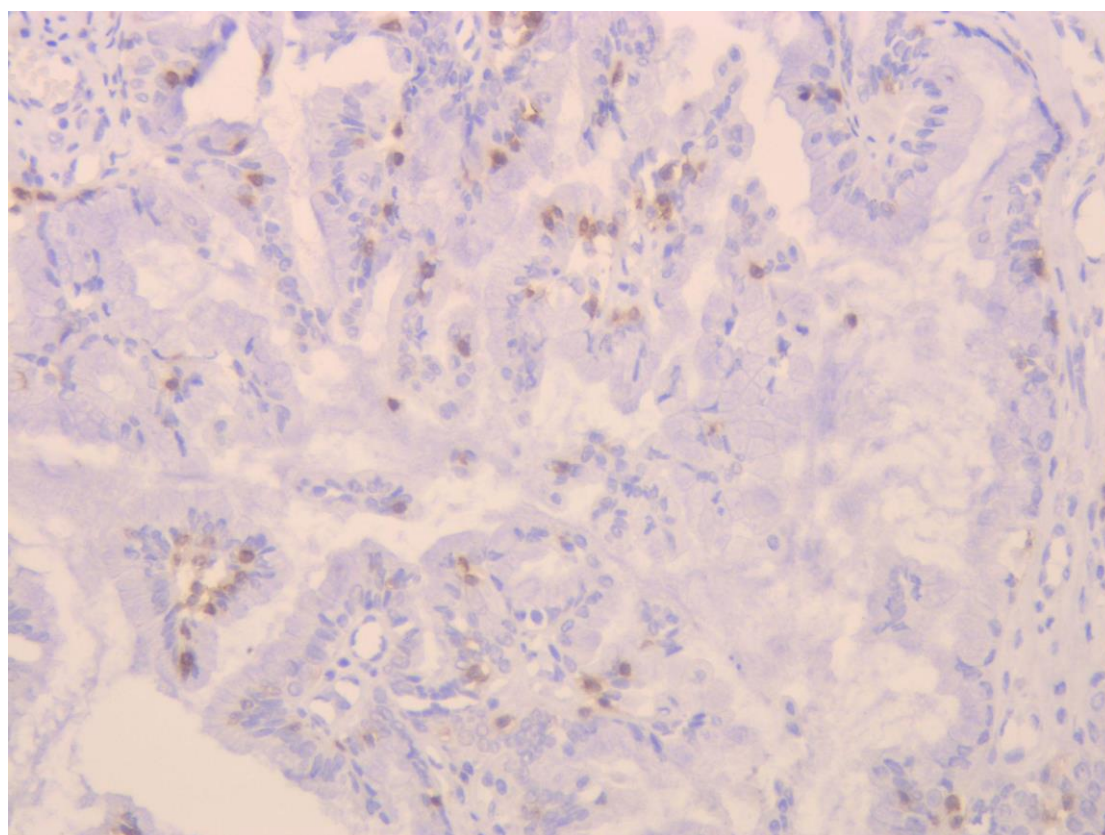
სურათი 11. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD68, x200



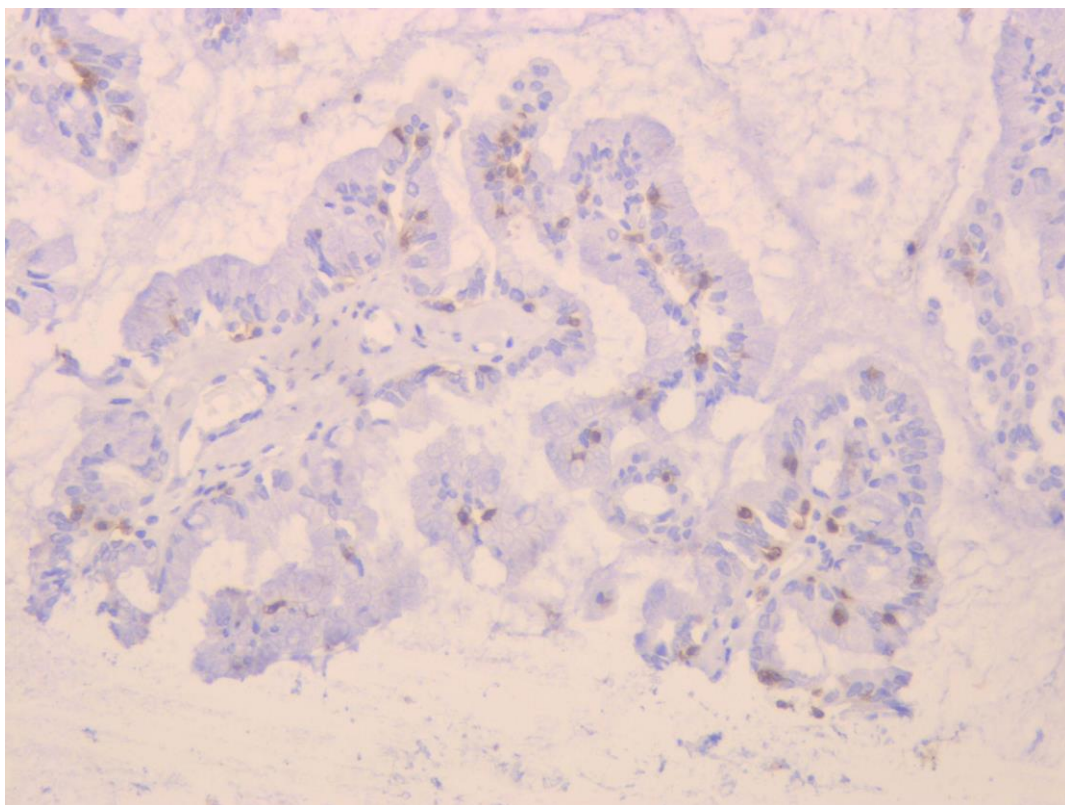
სურათი 12. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD163, x200



სურათი 13. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნე, IHC CD68, x200

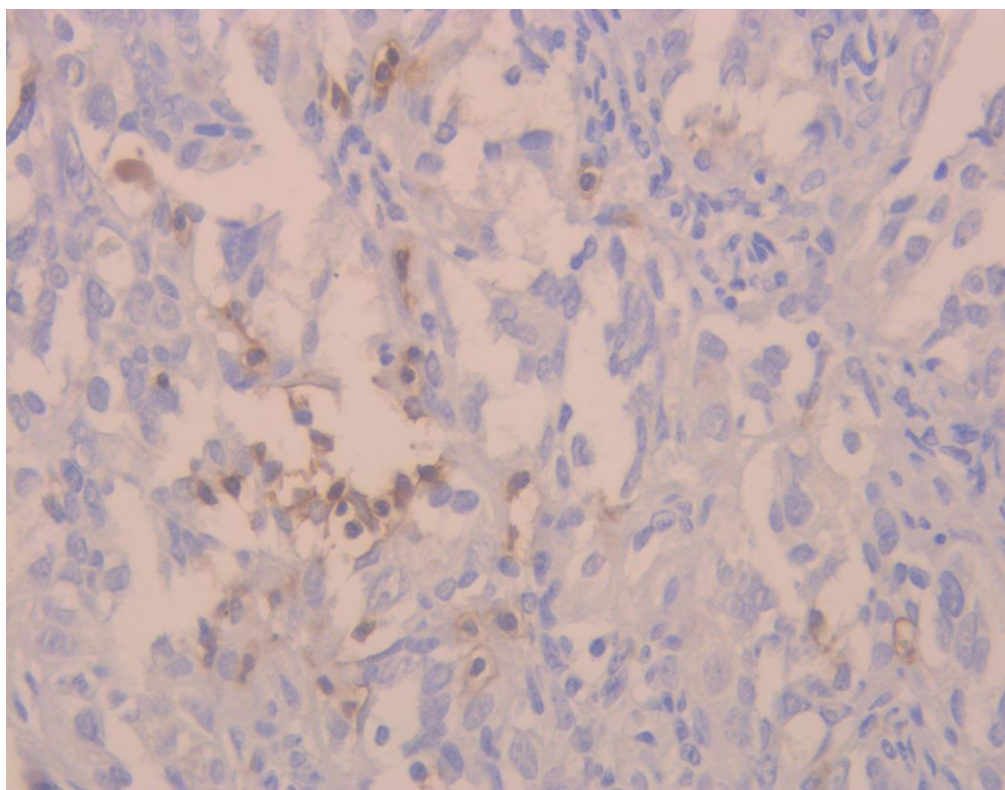


სურათი 14. საკვერცხის მუცინური ადენოკარცინომა, IHC CD68, x200

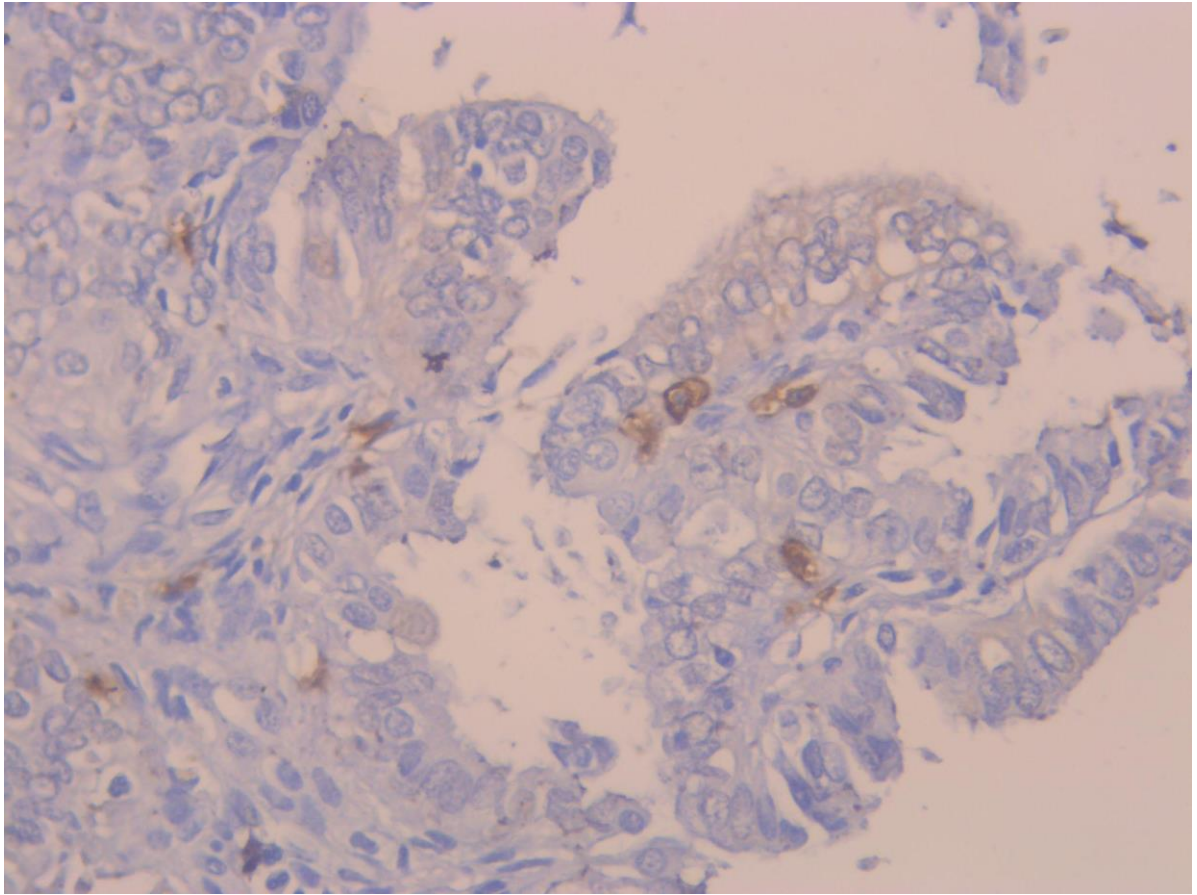


სურათი 15. საკვერცხის მუცინური ადენოკარცინომა, IHC CD163, x200

T ლიმფოციტების ცვლილებები: გამოკვლეულ საკვერცხის სეროზული ცისტადენომის შემთხვევებიდან (n=15) CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 44.3%-ში; ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 34.4%-ში; მაღალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა 21.3%-ში; CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 56.3%-ში; ზომიერი ექსპრესია 43.7%-ში; მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 71.3%-ში; ზომიერი ექსპრესია 28.7%- ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა.



სურათი 16. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, IHC CD4, x200



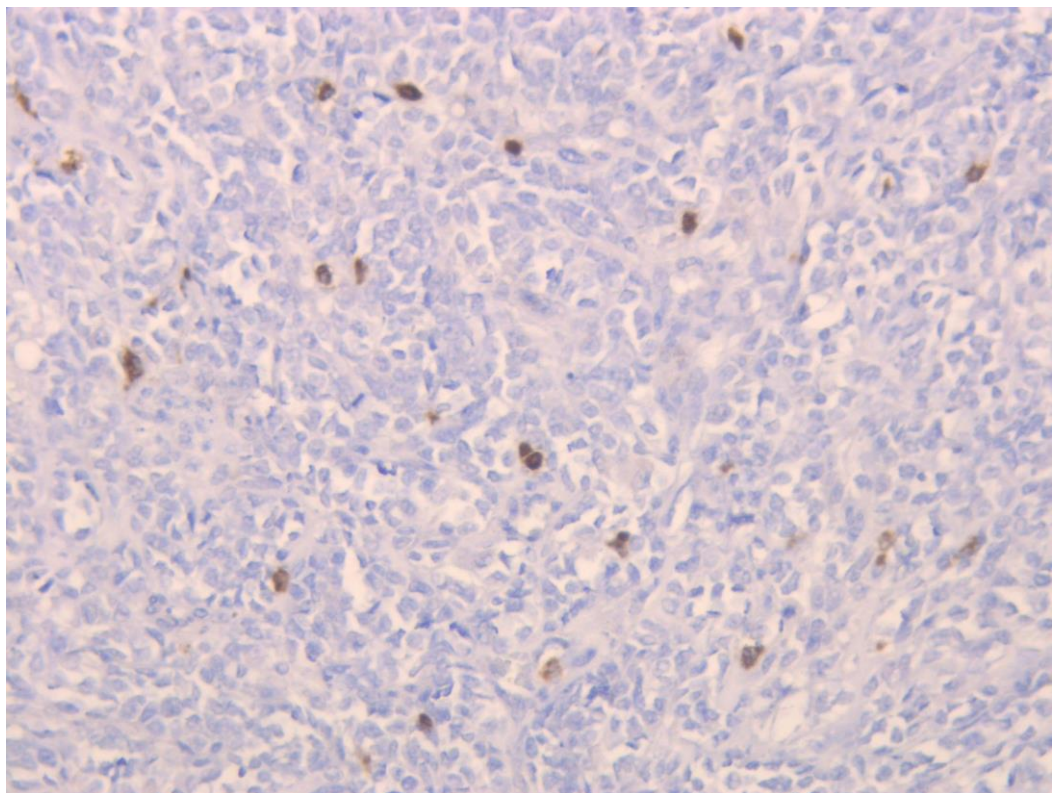
სურათი 17. მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნე, IHC CD8, x200

გამოკვლეულ საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნის შემთხვევებიდან (n=15) (ცხრილი 3) CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 46.6%-ში; ზომიერი ექსპრესია 53.5%-ში; მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 40%-ში; ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 60%-ში (სურათი 16); მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 80%-ში (სურათი 17); ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 20%-ში; მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა.

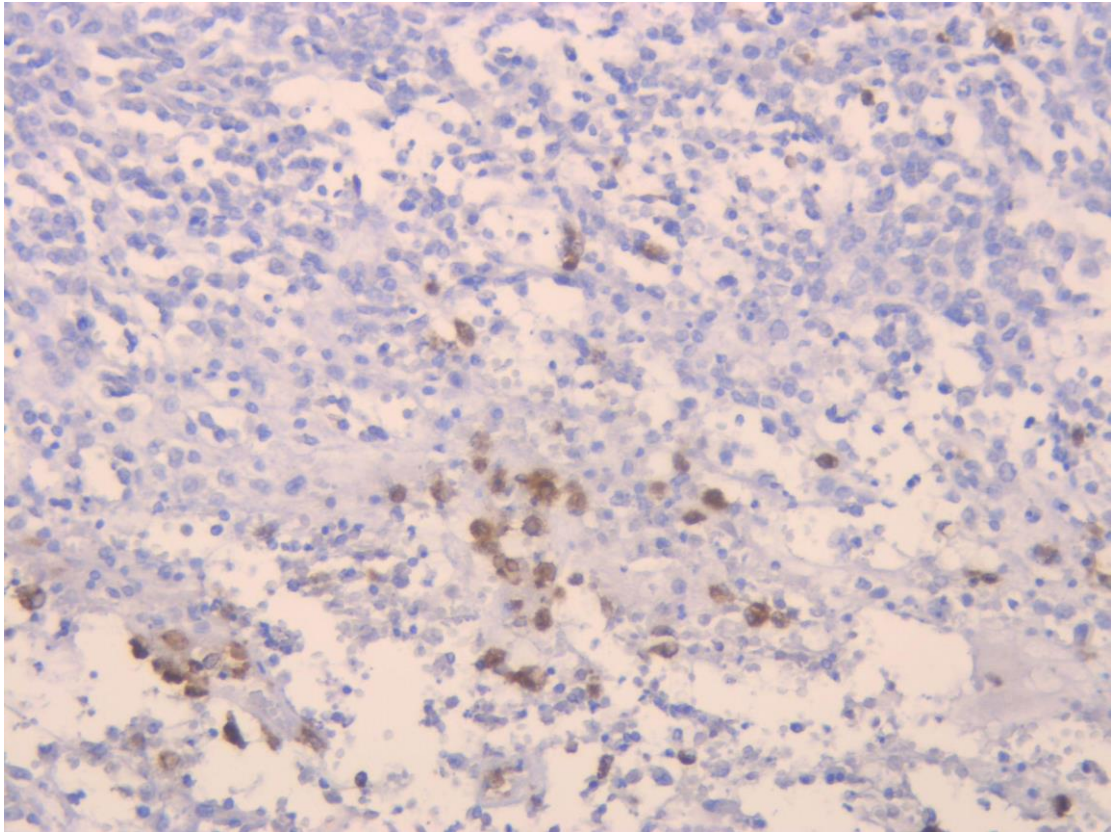
გამოკვლეულ საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომების შემთხვევებიდან (n=15) CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 33.3%-ში; ზომიერი ექსპრესია 46.6%-ში; მაღალი ექსპრესია 53.3%-ში. CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 40.0%-ში; ზომიერი ექსპრესია 53.3%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 26.6%-ში; ზომიერი ექსპრესია 53.3%-ში; მაღალი ექსპრესია 20%-ში;

გამოკვლეულ საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების შემთხვევებიდან (n=15) CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა არცერთ შემთხვევაში; ზომიერი ექსპრესია 46.6%-ში (სურათი 19); მაღალი ექსპრესია 53.3%-ში. CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 66.6%-ში (სურათი 18); ზომიერი ექსპრესია 33.3%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა არცერთ შემთხვევაში; ზომიერი ექსპრესია 46.6%-ში; მაღალი ექსპრესია 53.3%-ში;

გამოკვლეულ საკვერცხის მუცინური ცისტადენომის შემთხვევებიდან (n=15) CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 55.7%-ში; ზომიერი ექსპრესია 44.3%-ში; მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა; CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 42.3%-ში; ზომიერი ექსპრესია 57.7%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 64.7%-ში; ზომიერი ექსპრესია 35.3%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა.



სურათი 18. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD4, x200



სურათი 19. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, IHC CD3, x200

გამოკვლეულ საკვრცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნის შემთხვევებიდან (n=15) CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 73.6%-ში; ზომიერი ექსპრესია 26.6%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 60%-ში; ზომიერი ექსპრესია 40%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 80%-ში; ზომიერი ექსპრესია 20.0%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა.

გამოკვლეულ საკვრცხის მუცინური კარცინომების შემთხვევებიდან (n=15) CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 33.3%-ში; ზომიერი ექსპრესია 66.6%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 73.3%-ში; ზომიერი ექსპრესია 26.6%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 20%-ში; ზომიერი ექსპრესია 33.3%-ში; მაღალი ექსპრესია 46.3%-ში;

	CD3			CD4			CD8		
	დაბალი 0-2	საშუალო 3-8	მაღალი 9 >	დაბალი 0-2	საშუალო 3-8	მაღალი 9 >	დაბალი 0-2	საშუალო 3-8	მაღალი >
სეროზული ცისტადენომა	44.3	34.4	21.3	56.3	43.7	0.0	71.3	28.7	.0
სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნე	46.7	53.3	0.0	40.0	60.0	0.0	80.0	20.0	.0
დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა	33.3	26.7	40.0	46.7	53.3	0.0	26.7	53.3	0.0
მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა	0.0	46.7	53.3	66.7	33.3	0.0	0.0	46.7	3.3
მუცინური ცისტადენომა	55.7	44.3	0.0	42.3	57.7	0.0	64.7	35.3	.0
მუცინური მოსაზღვრე სიმსივნე	73.3	26.7	0.0	60.0	40.0	0.0	80.0	20.0	.0
მუცინური კარცინომა	33.3	66.7	0.0	73.3	26.7	0.0	20.0	33.3	6.7

ცხრილი 3. CD3, CD4, CD8-ის ქვეჯგუფებში მარკერების ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით შემთხვევების პროცენტული განაწილება.

CD4 და CD8 ლიმფოციტების საშუალო პროცენტული მონაცემების შეფარდება (ცხრილი 4) სეროზული ცისტადენომის დროს მარკერების ექსპრესიის დაბალი ხარისხის შემთხვევაში შეადგენდა 0.61, საშუალო ხარისხის დროს 1.52, ხოლო მაღალი ხარისხის ექსპრესიის შემთხვევაში 0. სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეების შემთხვევაში მონაცემები ასეთი იყო: მარკერების დაბალი ხარისხის ექსპრესია - 0.5, საშუალო ხარისხის ექსპრესია - 3, მაღალი ხარისხის ექსპრესია - 0. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომების დროს: მარკერების დაბალი ხარისხის ექსპრესია - 1.75, საშუალო ხარისხის ექსპრესია - 1, მაღალი ხარისხის ექსპრესია - 20. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომების დროს: მარკერების დაბალი ხარისხის ექსპრესია - 66.7, საშუალო ხარისხის ექსპრესია - 0.71, მაღალი ხარისხის ექსპრესია - 53.3. მუცინური ცისტადენომის შემთხვევაში მარკერების დაბალი ხარისხის ექსპრესიის დროს აღნიშნული თანაფარდობა იყო 0.65, საშუალო ექსპრესიის დროს 1.63, მაღალი ექსპრესიის დროს კი 0. საკვერცხის მუცინური მოსაზღვრე სიმსივნის შემთხვევაში დაბალი ხარისხის ექსპრესიის დროს შეფარდება შეადგენდა 0.75-ს,

საშუალო ხარისხის ექსპრესიის დროს - 2, ხოლო მაღალი ხარისხის ექსპრესიის დროს - 0. რაც შეეხება მუცინურ კარცინომას, დაბალი ხარისხის ექსპრესიის შემთხვევაში შეფარდება იყო 3.6, ზომიერი ხარისხის ექსპრესიისას - 0.8, მაღალი ხარისხის ექსპრესიისას - 46.7.

	CD4/CD8		
	დაბალი	საშუალო	მაღალი
სეროზული ცისტადენომა	0,61	1,52	0
სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნე	0,5	3	0
დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა	1,75	1	20
მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა	66,7	0,71	53,3
მუცინური ცისტადენომა	0,65	1,63	0
მუცინური მოსაზღვრე სიმსივნე	0,75	2	0
მუცინური კარცინომა	3,6	0,8	46,7

ცხრილი 4. CD4 და CD8 ლიმფოციტების საშუალო პროცენტული მონაცემების შეფარდება

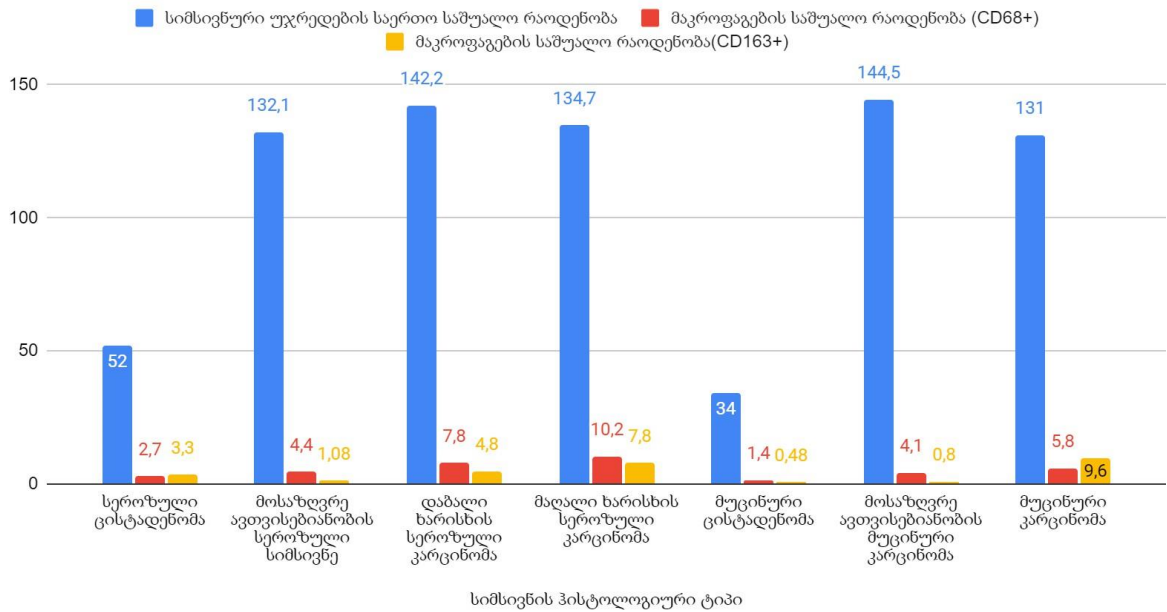
4.2. მიღებული შედეგების ანალიზი

მაკროფაგების ცვლილებები: CD68 პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობა (დიაგრამა 1) სეროზული ცისტადენომის შემთხვევაში 1,6-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნესთან შედარებით, 3,2-ჯერ ნაკლებია დაბალი ხარისხის სე- როზულ კარცინომასთან შედარებით, ხოლო 3,7-ჯერ ნაკლებია მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომასთან შედარებით. მუცინურ ცისტადენომაში 2,9-ჯერ ნაკლები CD68 პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობა დაფიქსირდა ვიდრე მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინურ სიმსივნეებში, მუცინური კარცინომის მაჩვენებელთან შედარებით კი 4,1-ჯერ ნაკლები იყო.

CD163 პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობა სეროზული ცისტადენომის შემთხვევაში 3-ჯერ მეტია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნესთან შედარებით; 1,4-ჯერ ნაკლებია ვიდრე დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში და 2,3-ჯერ ნაკლებია მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომასთან შედარებით. მუცინურ ცისტადენომაში CD163 პოზიტიური მაკროფაგების საერთო რაოდენობა 2,8-ჯერ მეტია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნესთან შედარებით და თითქმის იგივე რიცხვი ფიქსირდება მუცინურ კარცინომაში.

CD68 მაკროფაგების რაოდენობა პროგრესულად მატულობს სეროზული ცისტადენომა - მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, ისევე როგორც მუცინური ცისტადენომა - მუცინური კარცინომის შემთხვევაში. შესაბამისად CD68 პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობა შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიის დამატებითი მარკერი, როგორც სეროზული სიმსივნეებში, ისე მუცინურ სიმსივნეებში.

სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო რაოდენობა, CD68+ და CD163+
მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა



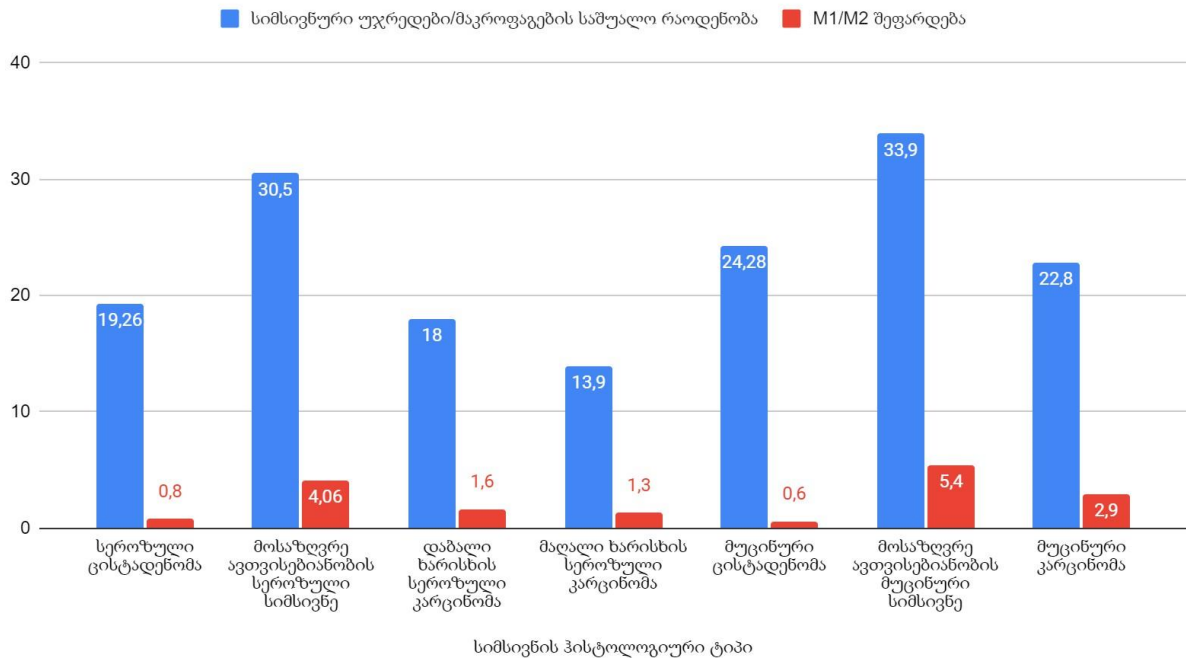
დიაგრამა 1. სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო რაოდენობა, CD68+ და CD163+ მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს

სეროზულ ცისტადენომაში სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო რაოდენობისა და მაკროფაგების საერთო საშუალო რაოდენობის თანაფარდობის (ეპითელიურ/მაკროფაგული ინდექსი) (დიაგრამა 2) მაჩვენებელი 1,6-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნესთან შედარებით. დაბალი ხარისხის სეროზულ სიმსივნესა და სეროზულ ცისტადენომაში აღნიშნული თანაფართობა თითქმის თანაბარია. მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის შემთხვევაში სიმსივნური უჯრედებისა და ტოტალური მაკროფაგების თანაფარდობის მაჩვენებელი 1,4-ჯერ ნაკლებია სეროზულ ცისტადენომასთან შედარებით. მუცინური ცისტადენომის სიმსივნური უჯრედების საერთო საშუალო რაოდენობისა და მაკროფაგების საერთო საშუალო რაოდენობის თანაფარდობის მაჩვენებელი 1,3-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინურ სიმსივნესთან შედარებით, ხოლო მუცინურ კარცინომაში თანაფარდობა იგივეა, რაც მუცინურ ცისტადენომაში.

M1/M2 თანაფარდობა სეროზული ცისტადენომის შემთხვევაში თითქმის 4-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნესთან შედარებით, 2-ჯერ ნაკლებია დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაზე და 1,6-ჯერ ნაკლებია მაღალი ხარისხის სეროზულ ადენოკარცინომასთან შედარებით. საკვერცხის მუცინური ცისტადენომებში აღნიშნული შეფარდება 9-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის

მუცინურ სიმსივნესთან შედარებით, ხოლო მუცინურ კარცინომებთან შედარებით 4,8-ჯერ ნაკლებია. ეს შედეგები მიუთითებს მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში M2 მაკროფაგების მნიშვნელოვან მატებაზე M1 მაკროფაგების რაოდენობასთან შედარებით, რაც ცნობილია, როგორც მაკროფაგების რეპოლარიზაცია.

სიმსივნური უჯრედები/მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა და M1/M2 შეფარდება



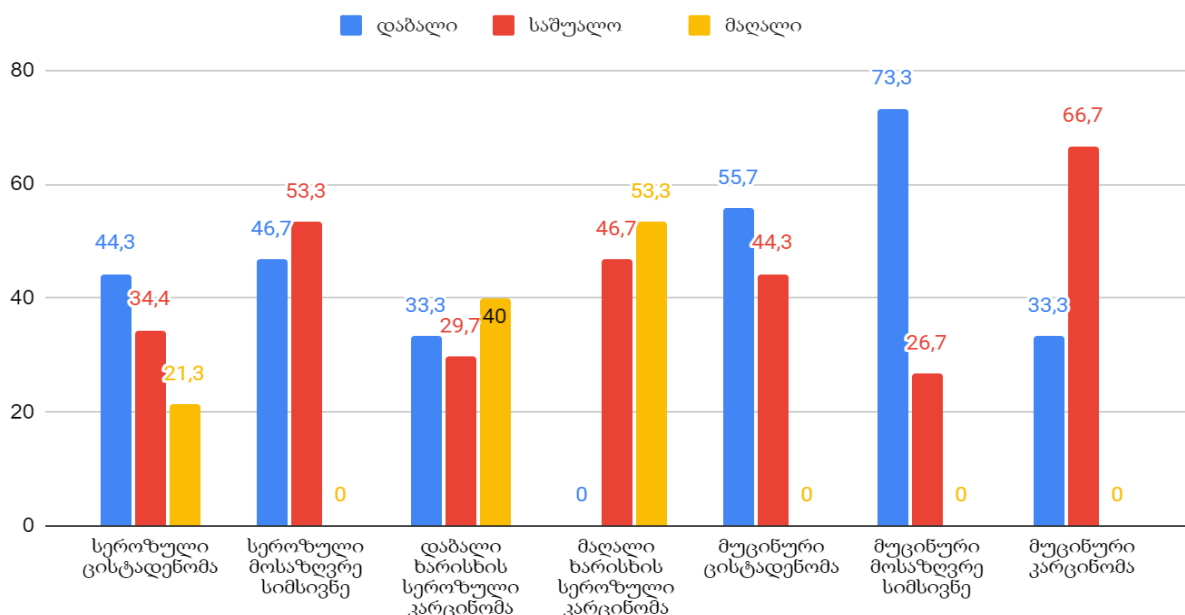
დიაგრამა 2. სიმსივნური უჯრედები/მაკროფაგების საშუალო რაოდენობა და M1/M2 შეფარდება სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში წინსვლა მოხდა სიმსივნის იმუნური მიკროგარემოს კვლევაში, რამაც მნიშვნელოვანი როლი შეასრულა ახალი იმუნოთერაპიული მედიკამენტების შემუშავებაში (Pan et al., 2020). სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები (Tumor Associated Macrophages - TAMs) წარმოადგენენ სიმსივნის იმუნური მიკროგარემოს კრიტიკულ კომპონენტს და ისინი განსხვავდებიან ფუნქციითა და ფენოტიპით (Pan et al., 2020). გამოკვლეულია ორი ძირითადი ქვეტიპი, ესენია: M1 და M2 მაკროფაგები. მათი განსხვავება ემყარება ციტოკინების სეკრეციის პროფილს. M1 მაკროფაგები წარმოადგენენ კლასიკურად აქტივირებულ, ხოლო M2 კი ალტერნატიულად აქტივირებულ მაკროფაგებს. M2 მაკროფაგების მიერ სეკრეტირებული ციტოკინები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ანგიოგენეზსა და ქსოვილების რემოდელირების პროცესში. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ M1/M2 რეპოლარიზაცია ხშირი მოვლენაა

ავთვისებიანი სიმსივნეების, მათ შორის, საკვერცხის კიბოს დროს (Yin et al., 2019). კვლევებით ასევე ნაჩვენებია, რომ M1/M2 თანაფარდობის მაღალი მაჩვენებელი ასოცირდება საერთო გადარჩენადობის უკეთეს მაჩვენებელთან (Yin et al., 2019). არსებობს რამდენიმე მარკერი სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების ქვეტიპირებისთვის. თუმცა, კლინიკო-პათოლოგიურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირად გამოყენებული მარკერებია CD68, როგორც მაკროფაგების საერთო და CD163, როგორც M2 მაკროფაგის მარკერი. (Jayasingam et al., 2020) Xia და კოლეგებმა ჩაატარეს მეტა-ანალიზი, რომელიც მოიცავდა 9 კვლევასა და 704 პაციენტს. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ CD163+ M2 მაკროფაგების მაღალი სიხშირე და CD68+/CD163+ TAM თანაფარდობის დაბალი მაჩვენებელი დაკავშირებული იყო პროგრესიის გარეშე გადარჩენის კარგ მაჩვენებელთან (Yuan et al., 2017). ჩვენი კვლევის შედეგების მსგავსად, Kawamura და კოლეგების მიერ ნაჩვენებია, რომ TAM ინფილტრაცია მეტად გამოხატულია საკვერცხის სეროზულ სიმსივნეებში მუცინურ სიმსივნეებთან შედარებით (Kawamura et al., 2009). შესაბამისად, სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების თანაფარდობა, ე.წ. ეპითელურ-მაკროფაგული ინდექსი შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიისა და პროგნოზის მარკერად.

T ლიმფოციტების სუბპოპულაციის ცვლილებები: საკვერცხის სეროზულ ცისტადენომაში CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია (დიაგრამა 3) 0,9-ჯერ ნაკლებია საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნესთან შედარებით; დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 1,3-ჯერ ნაკლებია სეროზულ ცისტადენომასთან შედარებით, მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში კი CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნება. სეროზულ ცისტადენომაში CD3-ის ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 1,5-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნესთან შედარებით, 1,8-ჯერ ნაკლებია ვიდრე დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში, ხოლო მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომასთან შედარებით 1,3-ჯერ ნაკლებია. CD3-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნეებში არ აღინიშნება; დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში ექსპრესიის მაჩვენებელი 1,8-ჯერ მეტია სეროზულ ცისტადენომასთან შედარებით, მაღალი ხარისხის ექსპრესია კი 2,5-ჯერ მეტია. საკვერცხის მუცინურ ცისტადენომაში CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 1,3-ჯერ ნაკლებია მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნესთან შედარებით, მუცინურ კარცინომაში კი დაბალი ხარისხის ექსპრესია 1,6-ჯერ ნაკლებია მუცინურ ცისტადენომასთან შედარებით. CD3-ის ზომიერი ხარისხის ექსპრესია მუცინურ ცისტადენომაში 1,6-ჯერ მეტია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინურ სიმსივნესთან შედარებით და 2,5-ჯერ ნაკლებია ვიდრე მუცინურ კარცინომაში. მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ დაფიქსირებულა.

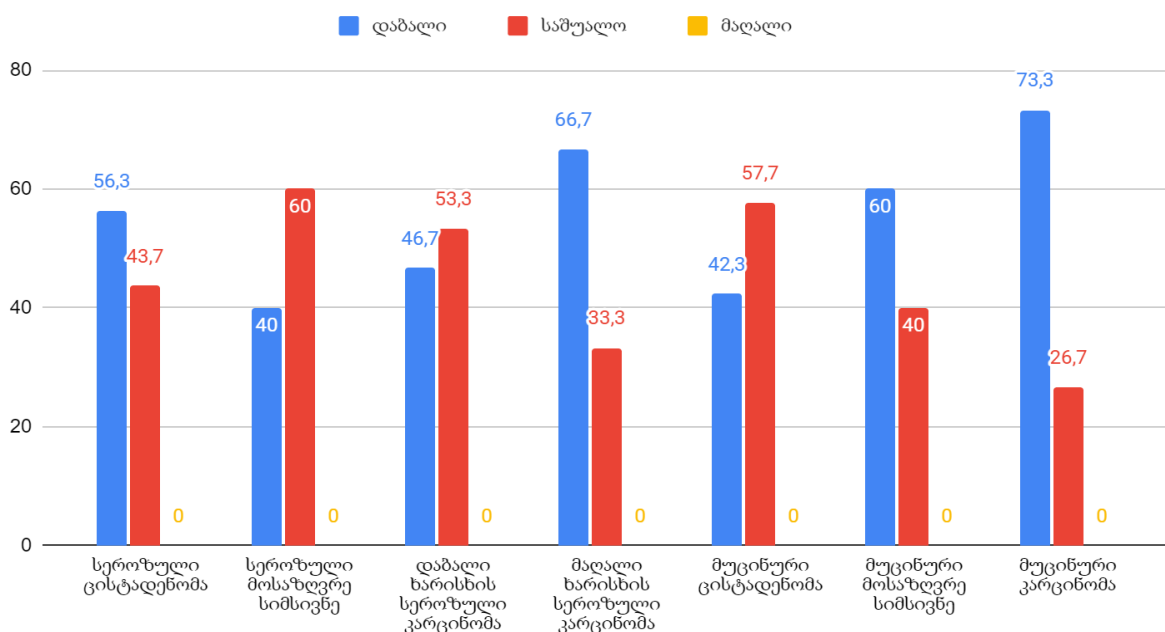
CD3-ის ექსპრესია



დიაგრამა 3. CD3-ის ექსპრესია სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს.

CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია (დიაგრამა 4) სეროზულ ცისტადენომაში 1,4-ჯერ ნაკლებია სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნესთან შედარებით; მარკერის დაბალი ხარისხის ექსპრესია დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში 1,2-ჯერ ნაკლებია სეროზულ ცისტადენომასთან შედარებით, საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის შემთხვევაში კი 1,18-ჯერ აღემატება სეროზული ცისტადენომის მაჩვენებელს; CD4-ის საშუალო ხარისხის ექსპრესია სეროზულ ცისტადენომაში 1,3-ჯერ ნაკლებია სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნესთან შედარებით; დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში ექსპრესია 1,2-ჯერ ნაკლებია სეროზულ ცისტადენომასთან შედარებით; დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში ზომიერი ექსპრესია 1,3-ჯერ ნაკლებია სეროზულ ცისტადენომაში მარკერის ექსპრესიასთან შედარებით. საკვერცხის მუცინურ ცისტადენომაში CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 1,4-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინურ სიმსივნესთან შედარებით; მუცინურ კარცინომაში მუცინურ ცისტადენომასთან შედარებით მარკერის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 1,7-ჯერ მეტად აღინიშნა; საშუალო ხარისხის ექსპრესია მუცინურ ცისტადენომაში 1,4-ჯერ აღემატება მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინური სიმსივნეების შესაბამის მონაცემს. ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 2,1-ჯერ ნაკლებია მუცინურ კარცინომაში მუცინურ ცისტადენომასთან შედარებით. CD4-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია არც ერთ საკვლევე ჯგუფში არ დაფიქსირებულა.

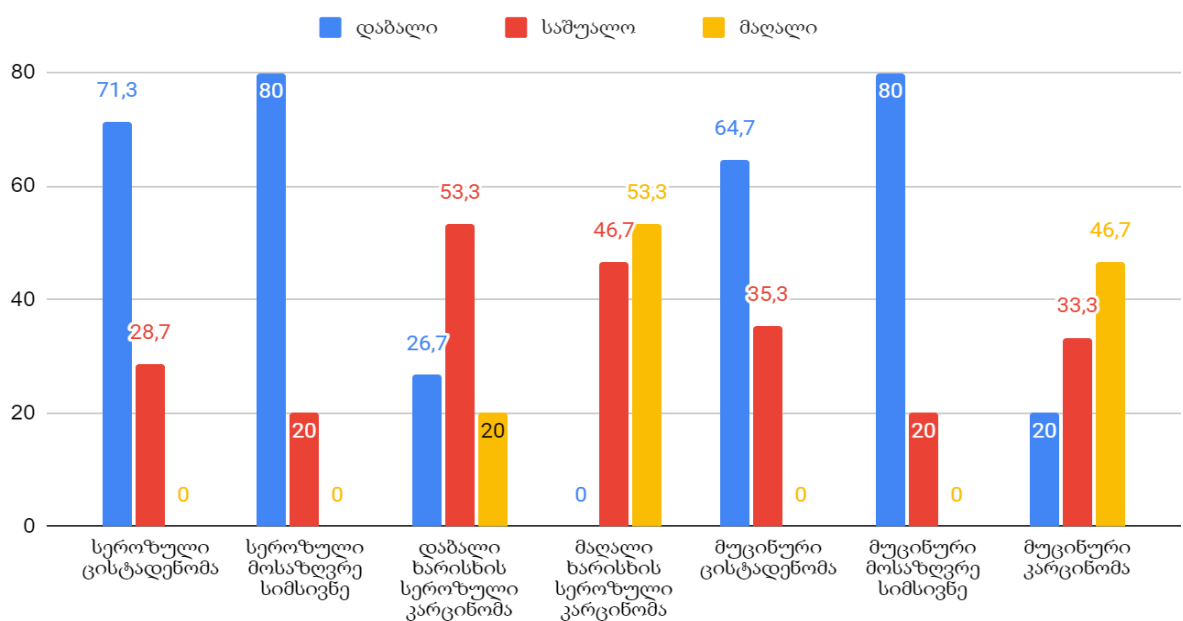
CD4-ის ექსპრესია



დიაგრამა 4. CD4-ის ექსპრესია სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს.

საკვერცხის სეროზულ ცისტადენომაში CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია (დიაგრამა 5) 1,12-ჯერ ნაკლები იყოს მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნესთან შედარებით; მარკერის დაბალი ხარისხის ექსპრესია სეროზულ ცისტადენომაში 2,6-ჯერ აღემატებოდა დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომების მაჩვენებელს. დაბალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში არ გამოვლინდა; CD8-ის ზომიერი ხარისხის ექსპრესია სეროზულ ცისტადენომაში 1,4-ჯერ აღემატებოდა მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნის მონაცემს; საშუალო ხარისხის ექსპრესია 1,8-ჯერ ნაკლები იყო სეროზულ ცისტადენომაში შედარებით დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომასთან; მაღალი ხარისხის ექსპრესია სეროზულ კარცინომაში 1,6-ჯერ აღემატებოდა სეროზული ცისტადენომის მაჩვენებელს; CD8-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის სეროზულ ცისტადენომაში არ გამოვლენილა. მუცინურ ცისტადენომაში CD8-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 1,2-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინურ სიმსივნესთან შედარებით; 3,2-ჯერ მეტია შედარებით მუცინურ კარცინომასთან. საშუალო ხარისხის ექსპრესია მუცინურ ცისტადენომაში 1,7-ჯერ მეტია ვიდრე მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინურ სიმსივნეში, მუცინურ კარცინომაში თითქმის იგივე მაჩვენებელი დაფიქსირდა, რაც მუცინური ცისტადენომის შემთხვევაში. მაღალი ხარისხის ექსპრესია მუცინურ ცისტადენომაში არ დაფიქსირებულა.

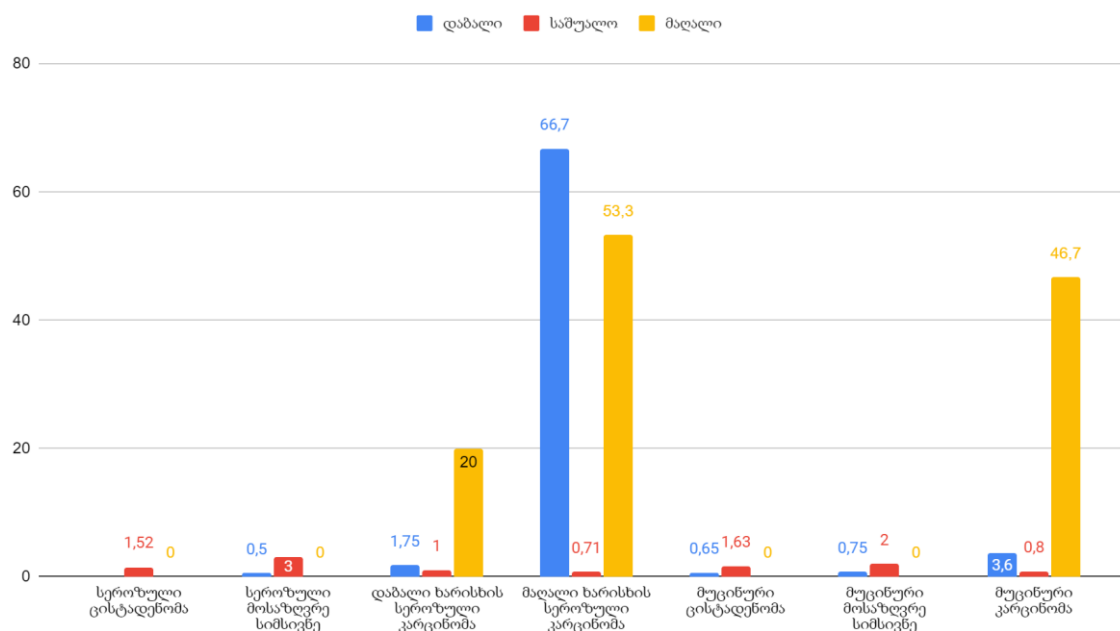
CD8-ის ექსპრესია



დიაგრამა 5. CD8-ის ექსპრესია სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს.

CD4 და CD8 ლიმფოციტების პროცენტული რაოდენობის შეფარდება (დიაგრამა 6) მარკერების დაბალი ხარისხის ექსპრესიის შემთხვევაში სეროზულ ცისტადენომებში 1,2-ჯერ აღემატება მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნეების იმავე მაჩვენებელს, 2,8-ჯერ მეტია დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში სეროზულ ცისტადენომასთან შედარებით, მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის შემთხვევებში 109,3-ჯერ მეტია სეროზულ ცისტადენომაზე. შეფარდება საშუალო ხარისხის ექსპრესიის დროს თითქმის ორჯერ მეტია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეებში სეროზულ ცისტადენომასთან შედარებით. დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომის შემთხვევებში საშუალო ხარისხის ექსპრესია 1,5-ჯერ აღემატება სეროზული ცისტადენომის მაჩვენებელს, მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის საშუალო ექსპრესიისას კი 2,1-ჯერ ნაკლებია სეროზულ ცისტადენომასთან შედარებით. მაღალი ხარისხის ექსპრესია სეროზულ ცისტადენომებში არ გამოვლინდა. მუცინურ ცისტადენომებში მარკერების დაბალი ხარისხის ექსპრესიის შეფარდება 0,15-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინურ სიმსივნესთან შედარებით; მუცინურ კარცინომაში დაბალი ხარისხის ექსპრესიის შეფარდება 5-ჯერ აღემატება მუცინური ცისტადენომის შესაბამის მაჩვენებელს. საშუალო ხარისხის ექსპრესიის შეფარდება მუცინურ ცისტადენომებში 1,2-ჯერ ნაკლებია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის მუცინურ სიმსივნეებთან შედარებით, მუცინურ კარცინომაში კი ზომიერი ხარისხის ექსპრესიის შეფარდება 2-ჯერ მეტია მუცინურ ცისტადენომასთან შედარებით.

CD4/CD8



დიაგრამა 6. CD4/CD8-ის თანაფარდობა სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნის დროს.

CD3-ის ექსპრესიის დინამიკა გვიჩვენებს, რომ ის ექსპრესირებს თითქმის ყველა შემთხვევაში, განსხვავებულია მხოლოდ ექსპრესიის ხარისხი. ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით განსხვავებულია ასევე CD4 და CD8 ლიმფოციტების ექსპრესიის თავისებურებები, კერძოდ CD4 პოზიტიური უჯრედების მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება არც ერთ საკვლევ ჯგუფში, ხოლო საშუალო ხარისხის ექსპრესია უჩვენებს CD4 პოზიტიური უჯრედების რაოდენობის შემცირებას სიმსივნის პროგრესიასთან ერთად. CD8 პოზიტიური უჯრედების მაღალი ხარისხის ექსპრესია უჩვენებს, რომ მისი რაოდენობრივი ცვლილება იზრდება სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის პარალელურად. ანალოგიურ დინამიკას უჩვენებს CD8 პოზიტიური უჯრედების საშუალო ხარისხის ექსპრესიის მონაცემები. მნიშვნელოვანია, რომ CD4/ CD8 შეფარდების ინდექსიც ანალოგიური დინამიკით ხასიათდება. შესაბამისად CD8 პოზიტიური უჯრედების ექსპრესია, ისევე როგორც CD4/CD8 შეფარდების ინდექსი, პირდაპირ კავშირშია სიმსივნის პროგრესიასთან და შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს როგორც დამატებითი დიაგნოსტიკური მარკერი.

5. დასკვნები

- მაკროფაგების ცვლილებები მჭიდრო კორელაციაში საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიასა და ავთვისებიანობის ხარისხთან.
- CD68 მაკროფაგების რაოდენობა პროგრესულად მატულობს სეროზული ცისტადენომა - მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, ისევე როგორც მუცინური ცისტადენომა - მუცინური კარცინომის შემთხვევაში. შესაბამისად CD68 პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობა შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიის დამატებითი მარკერი, როგორც სეროზულ სიმსივნეებში, ისე მუცინურ სიმსივნეებში.
- სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების თანაფარდობა, ე.წ. ეპითელურ-მაკროფაგული ინდექსი შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიისა და პროგნოზის მარკერად.
- CD3-ის ექსპრესიის დინამიკა გვიჩვენებს, რომ ის ექსპრესირებს თითქმის ყველა შემთხვევაში, განსხვავებულია მხოლოდ ექსპრესიის ხარისხი. ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით განსხვავებულია ასევე CD4 და CD8 ლიმფოციტების ექსპრესიის თავისებურებები, კერძოდ CD4 პოზიტიური უჯრედების მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება არც ერთ საკვლევ ჯგუფში, ხოლო საშუალო ხარისხის ექსპრესია უჩვენებს CD4 პოზიტიური უჯრედების რაოდენობის შემცირებას სიმსივნის პროგრესიასთან ერთად.
- CD8 პოზიტიური უჯრედების მაღალი ხარისხის ექსპრესია უჩვენებს, რომ მისი რაოდენობრივი ცვლილება იზრდება სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის პარალელურად. ანალოგიურ დინამიკას უჩვენებს CD8 პოზიტიური უჯრედების საშუალო ხარისხის ექსპრესიის მონაცემები. მნიშვნელოვანია, რომ CD4/CD8 შეფარდების ინდექსიც ანალოგიური დინამიკით ხასიათდება. შესაბამისად CD8 პოზიტიური უჯრედების ექსპრესია, ისევე როგორც CD4/CD8 შეფარდების ინდექსი, პირდაპირ კავშირშია სიმსივნის პროგრესიასთან და შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს როგორც დამატებითი დიაგნოსტიკური მარკერი.

6. პრაქტიკული რეკომენდაციები:

- კვლევის შედეგები შესაძლებელია გამოყენებული იქნას საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების დამატებით დიაგნოსტიკურ მარკერად და მკურნალობის ტაქტიკის (იმუნოთერაპია) განსაზღვრისათვის.
- სიმსივნური უჯრედებისა და მაკროფაგების თანაფარდობა, ე.წ. ეპითელურ-მაკროფაგული ინდექსი შესაძლებელია გამოყენებული იქნეს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების პროგრესიისა და პროგნოზის მარკერად.

7. ბიბლიოგრაფია

- Anderson, N. M., & Simon, M. C. (2020). The tumor microenvironment. *Current Biology*, 30(16), R921–R925. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
- Barros, M. H. M., Hauck, F., Dreyer, J. H., Kempkes, B., & Niedobitek, G. (2013). Macrophage Polarisation: an Immunohistochemical Approach for Identifying M1 and M2 Macrophages. *PLoS ONE*, 8(11), e80908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080908>
- Bie, F. et al. (2021). Comprehensive analysis of PD-L1 expression, tumor-infiltrating lymphocytes, and tumor microenvironment in LUAD: differences between Asians and Caucasians. *Clin Epigenetics*, 13, 229.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Brett M., R., Jennifer B., P., Thomas A., S., Brett M., R., Jennifer B., P., & Thomas A., S. (2017). Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biology & Medicine*, 14(1), 9–32. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084>
- Chandra, A., Pius, C., Nabeel, M., Nair, M., Vishwanatha, J. K., Ahmad, S., & Basha, R. (2019). Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Medicine*, 8(16), 7018–7031. <https://doi.org/10.1002/cam4.2560>
- Chung, Y. R., Kim, H. J., Jang, M. H., & Park, S. Y. (2017). Prognostic value of tumor infiltrating lymphocyte subsets in breast cancer depends on hormone receptor status. *Breast Cancer Research and Treatment*, 161(3), 409–420. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4072-9>
- Cortez, A. J., Tudrej, P., Kujawa, K. A., & Lisowska, K. M. (2018). Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 81(1), 17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
- Freedman, R. S., Edwards, C. L., Kavanagh, J. J., Kudelka, A. P., Katz, R. L., Carrasco, C. H., Atkinson, E. N., Scott, W., Tomasovic, B., Templin, S., & Platsoucas, C. D. (1994).

Intraperitoneal Adoptive Immunotherapy of Ovarian Carcinoma with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Low-Dose Recombinant Interleukin-2. *Journal of Immunotherapy*, 16(3), 198–210. <https://doi.org/10.1097/00002371-199410000-00004>

Gabrielson, A., Wu, Y., Wang, H., Jiang, J., Kallakury, B., Gatalica, Z., Reddy, S., Kleiner, D., Fishbein, T., Johnson, L., Island, E., Satoskar, R., Banovac, F., Jha, R., Kachhela, J., Feng, P., Zhang, T., Tesfaye, A., Prins, P., ... He, A. R. (2016). Intratumoral CD3 and CD8 T-cell Densities Associated with Relapse-Free Survival in HCC. *Cancer Immunology Research*, 4(5), 419–430. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0110>

Gomes Ferreira, M., Sancho de Salas, M., González Sarmiento, R., & Doyague Sánchez, M. J. (2018). Changes in the Management and Prognosis of Ovarian Cancer Due to the New FIGO and WHO Classifications: A Case Series Observational Descriptive Study. Seven Years of Follow-up. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 28(8), 1461–1470. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001331>

Gupta, V., Yull, F., & Khabele, D. (2018). Bipolar Tumor-Associated Macrophages in Ovarian Cancer as Targets for Therapy. *Cancers*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/cancers10100366>

Hauptmann, S., Friedrich, K., Redline, R., & Avril, S. (2017). Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Archiv*, 470(2), 125–142. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2040-8>

Höhn, A. K., Brambs, C. E., Hiller, G. G. R., May, D., Schmoeckel, E., & Horn, L.-C. (2021). 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 81(10), 1145–1153. <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>

HUNN, J., & RODRIGUEZ, G. C. (2012). Ovarian Cancer. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 55(1), 3–23. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31824b4611>

Jayasingam, S. D., Citartan, M., Thang, T. H., Mat Zin, A. A., Ang, K. C., & Ch'ng, E. S. (2020). Evaluating the Polarization of Tumor-Associated Macrophages Into M1 and M2 Phenotypes in Human Cancer Tissue: Technicalities and Challenges in Routine Clinical Practice. *Frontiers in Oncology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01512>

- Jovanović, L., Janković, R., Ćirković, A., Jović, M., Janjić, T., Djuričić, S., & Milenković, S. (2021). PD-L1 Expression in Different Segments and Histological Types of Ovarian Cancer According to Lymphocytic Infiltrate. *Medicina*, 57(12), 1309. <https://doi.org/10.3390/medicina57121309>
- Kawamura, K., Komohara, Y., Takaishi, K., Katabuchi, H., & Takeya, M. (2009). Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors. *Pathology International*, 59(5), 300–305. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02369.x>
- Lee, H. L., Jang, J. W., Lee, S. W., Yoo, S. H., Kwon, J. H., Nam, S. W., Bae, S. H., Choi, J. Y., Han, N. I., & Yoon, S. K. (2019). Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. *Scientific Reports*, 9(1), 3260. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40078-8>
- Liu, J., Geng, X., Hou, J., & Wu, G. (2021). New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer Cell International*, 21(1), 389. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02089-2>
- Lu, L., Barbi, J., & Pan, F. (2017). The regulation of immune tolerance by FOXP3. *Nature Reviews Immunology*, 17(11), 703–717. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.75>
- Macciò, A., Gramignano, G., Cherchi, M. C., Tanca, L., Melis, L., & Madeddu, C. (2020). Role of M1-polarized tumor-associated macrophages in the prognosis of advanced ovarian cancer patients. *Scientific Reports*, 10(1), 6096. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63276-1>
- Meinhold-Heerlein, I., Fotopoulou, C., Harter, P., Kurzeder, C., Mustea, A., Wimberger, P., Hauptmann, S., & Sehouli, J. (2016). The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(4), 695–700. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4035-8>
- Mittica, G., Capellero, S., Genta, S., Cagnazzo, C., Aglietta, M., Sangiolo, D., & Valabrega, G. (2016). Adoptive immunotherapy against ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0236-9>

- Oshi, M., Tokumaru, Y., Asaoka, M., Yan, L., Satyananda, V., Matsuyama, R., Matsushashi, N., Futamura, M., Ishikawa, T., Yoshida, K., Endo, I., & Takabe, K. (2020). M1 Macrophage and M1/M2 ratio defined by transcriptomic signatures resemble only part of their conventional clinical characteristics in breast cancer. *Scientific Reports*, *10*(1), 16554. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73624-w>
- Paijens, S. T., Vledder, A., de Bruyn, M., & Nijman, H. W. (2021). Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cellular & Molecular Immunology*, *18*(4), 842–859. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00565-9>
- Pan, Y., Yu, Y., Wang, X., & Zhang, T. (2020). Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Frontiers in Immunology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583084>
- Prat, J. (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *124*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>
- Sakellariou-Thompson, D., Forget, M.-A., Hinchcliff, E., Celestino, J., Hwu, P., Jazaeri, A. A., Haymaker, C., & Bernatchez, C. (2019). Potential clinical application of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for ovarian epithelial cancer prior or post-resistance to chemotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, *68*(11), 1747–1757. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02402-z>
- Santoiemma, P. P., & Powell, D. J. (2015a). Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biology & Therapy*, *16*(6), 807–820. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1040960>
- Santoiemma, P. P., & Powell, D. J. (2015b). Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biology & Therapy*, *16*(6), 807–820. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1040960>
- Santos, J. M., Heiniö, C., Cervera-Carrascon, V., Quixabeira, D. C. A., Siurala, M., Havunen, R., Butzow, R., Zafar, S., de Gruijl, T., Lassus, H., Kanerva, A., & Hemminki, A. (2020). Oncolytic adenovirus shapes the ovarian tumor microenvironment for potent tumor-infiltrating lymphocyte tumor reactivity. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, *8*(1), e000188. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000188>

- Stanton, S. E., & Disis, M. L. (2016). Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, *4*(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0165-6>
- Sun, J., Sun, J., Song, B., Zhang, L., Shao, Q., Liu, Y., Yuan, D., Zhang, Y., & Qu, X. (2016). Fucoidan inhibits CCL22 production through NF- κ B pathway in M2 macrophages: a potential therapeutic strategy for cancer. *Scientific Reports*, *6*(1), 35855. <https://doi.org/10.1038/srep35855>
- Torre, L. A., Trabert, B., DeSantis, C. E., Miller, K. D., Samimi, G., Runowicz, C. D., Gaudet, M. M., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2018). Ovarian cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(4), 284–296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>
- Wouters, M. C. A., Komdeur, F. L., Workel, H. H., Klip, H. G., Plat, A., Kooi, N. M., Wisman, G. B. A., Mourits, M. J. E., Arts, H. J. G., Oonk, M. H. M., Yigit, R., de Jong, S., Melief, C. J. M., Hollema, H., Duiker, E. W., Daemen, T., de Bruyn, M., & Nijman, H. W. (2016). Treatment Regimen, Surgical Outcome, and T-cell Differentiation Influence Prognostic Benefit of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, *22*(3), 714–724. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1617>
- Xu, M., Li, Y., Li, W., Zhao, Q., Zhang, Q., Le, K., Huang, Z., & Yi, P. (2020). Immune and Stroma Related Genes in Breast Cancer: A Comprehensive Analysis of Tumor Microenvironment Based on the Cancer Genome Atlas (TCGA) Database. *Frontiers in Medicine*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00064>
- Yang, J., Hong, S., Zhang, X., Liu, J., Wang, Y., Wang, Z., Gao, L., & Hong, L. (2021). Tumor Immune Microenvironment Related Gene-Based Model to Predict Prognosis and Response to Compounds in Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.807410>
- Yin, M., Li, X., Tan, S., Zhou, H. J., Ji, W., Bellone, S., Xu, X., Zhang, H., Santin, A. D., Lou, G., & Min, W. (2016). Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *Journal of Clinical Investigation*, *126*(11), 4157–4173. <https://doi.org/10.1172/JCI87252>

Yin, M., Shen, J., Yu, S., Fei, J., Zhu, X., Zhao, J., Zhai, L., Sadhukhan, A., & Zhou, J. (2019). <p>Tumor-Associated Macrophages (TAMs): A Critical Activator In Ovarian Cancer Metastasis</p>. *OncoTargets and Therapy*, Volume 12, 8687–8699. <https://doi.org/10.2147/OTT.S216355>

Yuan, X., Zhang, J., Li, D., Mao, Y., Mo, F., Du, W., & Ma, X. (2017). Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 147(1), 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.007>

Zhou, J., Tang, Z., Gao, S., Li, C., Feng, Y., & Zhou, X. (2020). Tumor-Associated Macrophages: Recent Insights and Therapies. *Frontiers in Oncology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00188>

8. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

Devadze , R., Gvenetadze , A. ., & Burkadze , G. . (2022). Phenotypic features of the immune microenvironment in ovarian epithelial neoplasms and its role in tumour progression: Critical Review. Georgian Scientists, 4(1), 147–157. <https://doi.org/10.52340/gS.2022.04.01.13>

Devadze R, Gvenetadze A, Burkadze G, Kepuladze S, Distribution of tumor-associated macrophages and M1/M2 polarization in different types and grades of ovarian tumors. Indian J Pathol Oncol 2022;9(4):318-321. <https://www.ijpo.co.in/article-details/17926>

Devadze, R., Gvenetadze, A., Burkadze, G., & Kepuladze, S. (2022). Features of distribution of intratumoral lymphocytes in ovarian epithelial tumours of different histological types and degree of malignancy. Georgian Scientists, 4(5), 383–393. <https://doi.org/10.52340/gS.2022.04.05.42>